

分子軌道論의 生物化學에의 應用 (第 2 報).  
發癌物質과 DNA 鹽基와의 相互作用

金鎭順 · 朴潤烈 · 朴柄珏  
嶺南大學校 文理科大學 化學科  
(1980. 2. 16 接受)

Application of Molecular Orbital Theory to Biological chemistry (II).  
Interactions of Chemical Carcinogens with DNA Bases

Ho-Soon Kim, Yoon-Yul Park and Byung-Kak Park

Department of Chemistry, Yeung-Nam University Gyung San 632, Korea

(Received Feb. 1, 1980)

要約. 發癌物質과 DNA 鹽基雙問의 分子錯物形成에서 可能性있는 配置(orientation)를 決定하였다.

아데닌-티민 염기쌍에서는 티민쪽에서, 구아닌-시토신 염기쌍에서는 구아닌쪽에서 分子錯物을 形成한다.

**ABSTRACT.** The interactions of chemical carcinogens, such as polycyclic aromatic hydrocarbons, dimethylaminoazobenzene (DAB) and its derivatives and heterocyclic compounds with tissue components, especially with deoxyribonucleic acid (DNA), were examined by means of simple Hückel method.

Assuming that the formations of a loose molecular complex between the carcinogens and the tissue components are the first step of chemical carcinogenesis, the most probable orientation between the chemical carcinogens and adenine-thymine (A=T) pair or guanine-cytosine (G≡C) pair is determined.

It has been found that, in the case of the formation of molecular complex between chemical carcinogens and A=T pair, the two atoms of K-region of the carcinogens and the atom of L-region in the proximity of their K-region are combined correspondingly with C-1' carbon atom in the sugar that is attached to thymine, N-1 nitrogen atom and C-5 carbon atom in the thymine part of A=T pair, while, in the case of that between the carcinogens and G≡C pair, the above three atoms of the carcinogens are combined correspondingly with C-8 carbon atom, N-9 nitrogen atom and N-3 nitrogen atom in the guanine part of G≡C pair.

I. 結 論

生體活性物質이 어떤 生物에 주어지면 여러 단계를 거쳐서 그 效果를 나타내게 된다. 이들의

여러 단계中에서 現在 分子軌道法에 의해서 取扱할 수 있는 단계가 生體成分과 生體活性物質과의 相互作用이고 이 단계가 가장 重要한 단계이다. 따라서 이 重要한 단계에 注目해서 電子分

布와 生物活性과의 相關關係의 研究가 많이 행하여졌으며 現在도 많이 試圖되고 있다.

發癌作用의 機構에 關한 最近의 有力한 理論은 發癌物質이 그대로 細胞에 들어가서 細胞成分과 化學한 分子錯物을 만든다는 것이다.

즉, Mason<sup>1</sup>은 分子錯物形成의 條件을 電子에너지의 觀點에서 檢討하고 단백질의 最高占有帶에서 發癌物質의 最低空準位로 電子가 移動한다고 가정하여 發癌性을 說明하였다.

Hoffmann<sup>2</sup> 등은 DNA의 에너지帶에서 發癌物質의 空準位로 電子가 移動해서 DNA의 電荷에 異常을 일으켜서 이 電荷의 異常으로 말미암아 DNA의 複製過程에서 非正常的 影響을 받아서 癌을 유발한다고 하였다.

또, Nagata<sup>3</sup>는 DNA와 發癌物質사이의 電荷移動量을 계산하고 實驗적인 발암활성과 대체로 일치함을 확인하였고 이들은 DNA의 Watson-Crick 입체모형의 염기쌍의 變化때문에 癌이 생긴다고 보고하였다.

Calvin<sup>4</sup>은 방향족 탄화수소는 그대로 細胞에 들어가서 細胞成分과 化學한 分子錯物을 形成하고 hydroxylase enzyme에 의한 酸素첨가로 활성화된다고 하였다.

Franke<sup>5</sup> 등은 K-領域은 親電子性이 있고, 電荷移動錯物形成能力이 있다고 하였다.

또한 發癌物質이 DNA의 나선中에 삽입되어 DNA에 어떤 異常을 일으켜 misduplication(誤複製)으로 말미암아 癌化된다고 하였다.

2. 理論 및 假定

理論. 發癌物質과 DNA (deoxyribonucleic acid) 成分은 單純 Hückel 法에 의해서 計算하였으며, 여기서 使用한 異節原子(hetero atom)의 parameter는 Pullman의 것을 使用하였으며, Table 1에 總括하였다.<sup>6</sup>

生體成分의 最高占有軌道(HOMO)가 發癌物質의 最低非占有軌道(LUMO)에 近接해 있음을 알았다. 뿐만아니라 Mason<sup>1</sup>도 역시 生體成分의 HOMO가 發癌物質의 非占有軌道の 어느 것과 一致할 때 電荷가 生體成分에서 發癌物質쪽으로 移動한다고 보고하였다. 이것은 生體成分의

HOMO가 發癌物質의 LUMO와 상당히 近接해 있음을 시사한다. 따라서 化學發癌物質의 HOMO와 生體成分의 LUMO의 에너지差가 너무 커서 이들 사이의 相互作用은 거의 無視할 수 있을 것이다.

이들 關係의 charge transfer 현상을 frontier 軌道만으로 表示하면 Fig. 1과 같다.

Fig. 1.에 表示한 것처럼 DNA 成分에서 發癌物質쪽으로의 電荷移動이 있을 것이며 그 逆으로의 電荷移動은 無視된다. 또 親電子反應 및 親核反應에 對한 frontier 電子密度  $f_r^{(D)} = 2(C_r^{HO})^2$  및  $f_r^{(N)} = 2(C_r^{LU})^2$ 의 定義에서 보면  $f_r^{(N)}$ 는 한 物質(A)에서 電荷를 받아들일 수 있는 能力의 尺度이고,  $f_r^{(D)}$ 는 電荷를 他物質(B)

Table 1. Parameters adopted in HMO calculation.

Bond	Coulomb intergral	Resonance intergral
=N—	$\alpha + 0.4\beta$	$\beta$
—N— 	$\alpha + \beta$	$0.9\beta$
=O	$\alpha + 1.2\beta$	$2\beta$
—Ö—	$\alpha + 2\beta$	$0.9\beta$
—NH <sub>2</sub>	$\alpha + \beta$	$0.9\beta$
—CH <sub>3</sub>	$\alpha + 2\beta$	$\beta$
H-Donor*	$\alpha - 0.2\beta$	$0.2\beta$
H-Acceptor*	$\alpha + 0.2\beta$	$0.2\beta$

\*The coulomb integral of the H-donor heteroatoms have been uniformly decreased by  $0.2\beta$  and the coulomb integrals of the H-acceptor heteratoms have been uniformly increased by  $0.2\beta$ . The exchange integral allotted to the 'hydrogen bond' is 0.2.

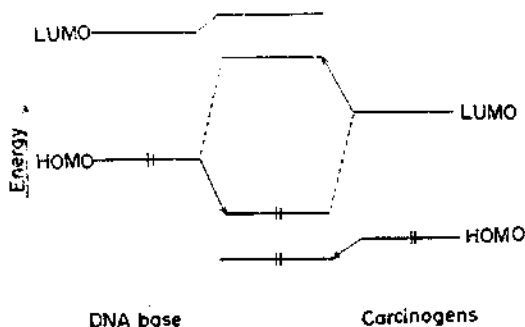


Fig. 1. HOMO-LUMO interaction of a donor DNA base with an acceptor chemical carcinogen.

로 줄 수 있는 能力의 尺度라 생각할 수 있다. 따라서 相互作用하고 있는 두 位置에서의 이들 두 量을 곱한 量은 B에서 A에로의 近似的 電荷移動量에 해당한다. 그러므로 生體成分에서 發癌物質쪽으로의 近似的인 charge transfer 量 ( $dQ_{approx}$ )은 뒤에 가정한 Fig. 2에 對應한 位置의  $f_r^{(N)}$ 와  $f_r^{(E)}$ 의 곱의 sum이 된다. 즉,

$$dQ_{approx} = 2(C_r^{(N)})^2 \cdot 2(C_r^{(E)})^2 + 2(C_r^{(N)})^2 \cdot 2(C_r^{(E)})^2 + 2(C_r^{(N)})^2 \cdot 2(C_r^{(E)})^2 = f_r^{(E)} \cdot f_r^{(N)} + f_r^{(E)} \cdot f_r^{(N)} + f_r^{(E)} \cdot f_r^{(N)} \quad (1)$$

$f_r^{(E)}$ ,  $f_r^{(N)}$   $f_r^{(N)}$ 는 Fig. 2의 發癌物質의 L-領域 및 K-領域의 세 位置와 對應하고 있는 生體成分의 原子 s, s' 및 s''의 親電子反應에 對한 frontier 電子密度이다. 그리고  $f_r^{(N)}$ ,  $f_r^{(N)}$  및  $f_r^{(N)}$ 는 發癌物質의 L-領域의 原子 t, K-領域의 두 原子 t', t''의 親核反應에 對한 frontier 電子密度이다.

假定. 前報에서 筆者들은 K-領域의 양쪽 원자와 이에 인접한 L-領域의 親核反應에 對한 frontier 電子密度의 sum이 縮合炭化水素, 디메틸 아미노 아조벤젠, 헤테로고리화합물 등 系列을 초월하여 共通의으로 임계치 0.5 이상(중래는 계열이 다르면 각 이른치의 임계치는 相異했음)이 됨을 알았다.

親核反應에 對한 frontier 電子密度는 前述한 바와 같이 相對物質에서 電子를 받아들이는 能力의 尺度라 볼 수 있으므로 L-領域의 두 原子와 이에 이웃한 領域의 原子가 生體成分과 反應할 때 電子受容體(electron acceptor)로써 重要한 役割을 하는 部位라고 假定한다.

따라서, 生體成分인 DNA 構成鹽基의 어느 位置가 위의 세 위치에 대응하는 electron-rich center 들로 作用할 것인가를 찾아내어 Fig. 2에 表示한 것처럼 發癌物質과 生體成分이 平行한 配置로 된 分子錯物을 形成하는 것이 發癌機構의 第一段階로 假定한다.

Fig. 2에서 發癌物質인 benzo(a)pyrene의 K-

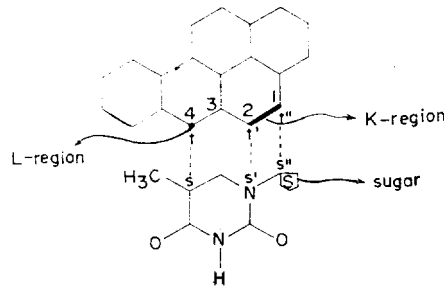


Fig. 2. Schematic representation for assumed molecular complex.

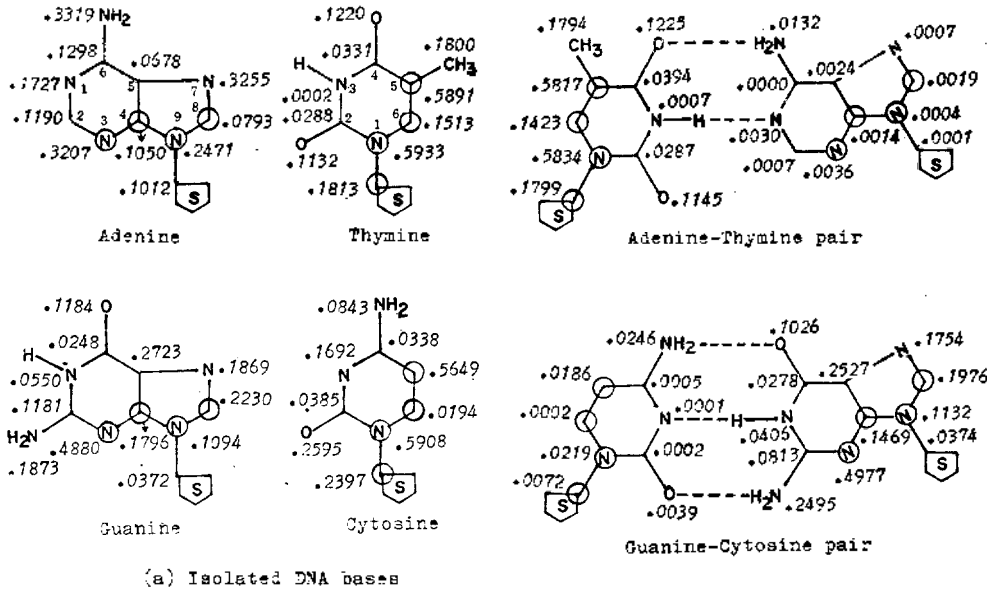


Fig. 3. Frontier electron densities for for electrophilic reactions indicates the sugar.

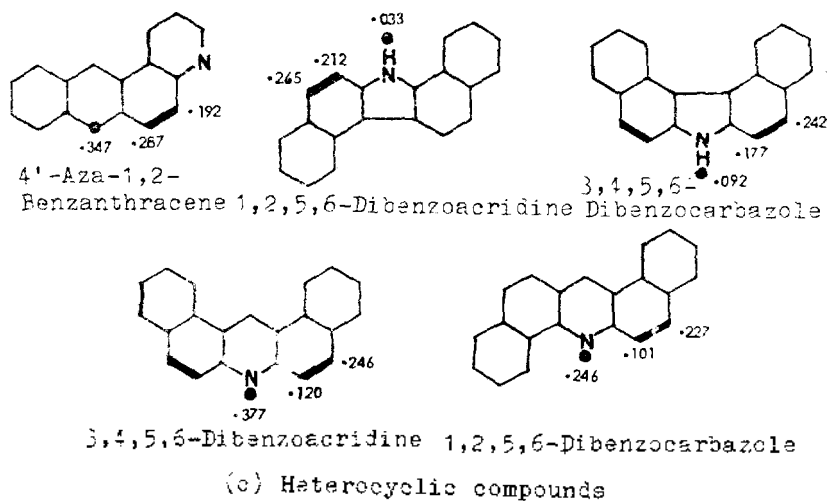
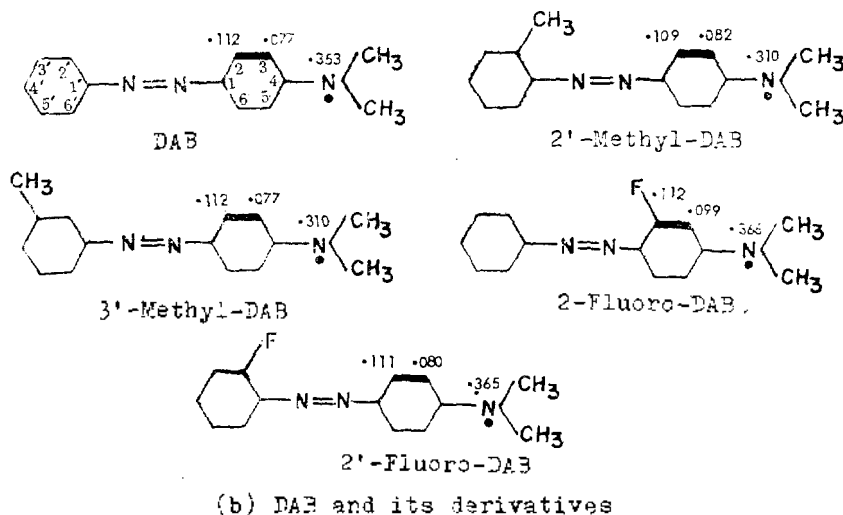
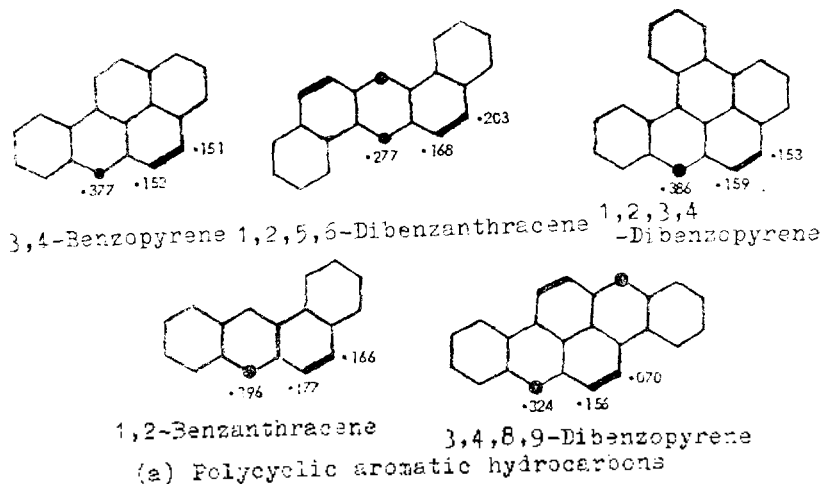


Fig. 4. Frontier electron densities for nucleophilic reaction.

領域과 L-領域사이의 1, 2, 3, 4로 번호 붙인 transbutadiene 形이 됨은 注目할만하다.

### 3. 結果 및 考察

DNA 구성성분中 어느 成分의 어느 位置가 electron rich center가 될 것인가를 알기 위하여 DNA 鹽基의 親電子反應에 대한 frontier 電子密度를 계산하여 Fig. 3에 나타내었다. 이 電子密度는 定義에서 알 수 있듯이 電子를 줄 수 있는 能力의 尺度라 볼 수 있다.

후술할 근사전하이동량을 구하기 위하여 化學發癌物質의 重要位置인 K- 및 L-領域의 親核反應에 대한 frontier 電子密度를 Fig. 4에 나타내었다. 이것은 前報의 一部分을 표시한 것이다.

그리고 DNA 成分의 N와 결합하고 있는 당의 C는 포화탄화수소이므로  $-CH_3$ 로 代置하여 HMO 계산한 값이다. 이렇게 하더라도 아데닌, 구아닌, 티민, 시토신 등의 상대적인 反應性을 생각하므로 當代身  $-CH_3$ 로 代置하여 근사계산

을 하여도 무방할 것이다.

Fig. 3의 (a)의 DNA 구성성분에서 Fig. 2의 trans butadiene에 대응한 位置 즉 ○표한 위치의 親電子反應에 대한 frontier 電子密度를 보면, purine 치환체인 아데닌, 구아닌보다 pyrimidine 치환체인 티민, 시토신, 티민쪽의  $f_r^{(E)}$ 값이 월등하게 큼을 볼 수 있다.

따라서, DNA 成分의 孤立된 單一分子를 생각하면 Fig. 2와 같이 pyrimidine 치환체와 分子錯物을 이룰 것이라 생각할 수 있다. 그러나, adenine-thymine pair 및 guanine-cytosine pair의 계산결과를 살펴보면 [Fig. 3(b)], A=T pair에서는 adenine의 trans butadiene 위치(○표한 위치)보다 thymine의 ○표한 위치의  $f_r^{(E)}$ 값이 월등하게 크며, 한편 guanine-cytosine pair에서는 purine 유도체인 guanine쪽의  $f_r^{(E)}$ 값이 월등히 큼을 볼 수 있다.

환언하면, A=T pair에서는 티민쪽의 ○표한 위치가 electron-rich center로 작용할 것이고, G=C pair에서는 구아닌쪽의 ○표한 위치가 electron-rich center로 작용하여 發癌物質쪽으로 charge transfer가 일어나서 Fig. 5와 같이 分子錯物을 形成할 것이다.

티민 鹽基쪽에서 分子錯物을 形成할 것이라는 間接적인 증거로는 紫外線에 依해서 DNA 염기內의 티민-티민 사이에 二合體를 形成하여 (Fig. 6), DNA에 損傷을 일으켜서 Fig. 7의 단계를 거쳐 DNA의 修繕(repair)이 일어난다는 것이 알려져 있는 사실이다.<sup>7</sup>

왜냐하면 發癌性的 化學物質이 放射線 類似作用物質(radiomimetic substances)로 작용하기 때문이다.<sup>8</sup>

이들 兩者의 作用의 共通性的 現今 分子準位의 DNA 修繕을 通하여 實證되고 있다고 한다.<sup>8</sup>

따라서 티민과 發癌物質이 Fig. 5처럼 分子錯物을 形成하면 자외선이 쏘이는 것과 同一한 效果를 일으켜서 티민이 활성화되고 DNA에 損傷을 가져온다고 볼 수 있을 것이다.

Nagata 등은 本研究와는 달리 아데닌-티민 鹽基雙中 아데닌 염기쪽에서 分子錯物을 形成한다고 보고한 바 있다.<sup>3</sup>

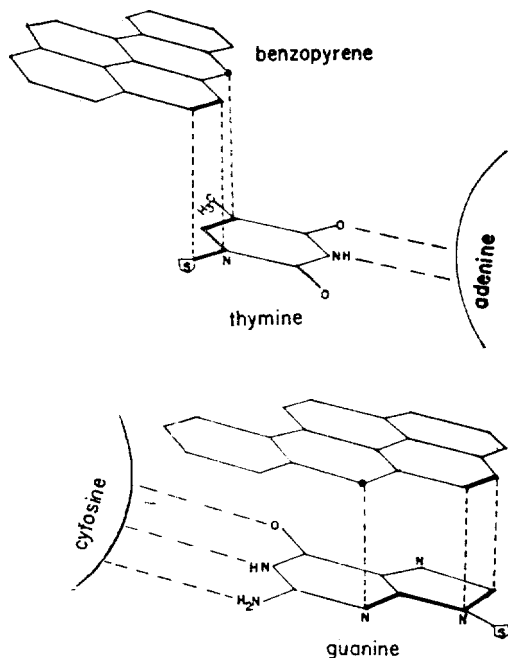


Fig. 5. The most probable orientation between chemical carcinogens and A=T or G=C pair determined from consideration of charge transfer.

한편, guanine-cytosine 鹽基雙에서 구아닌 성분과 發癌物質이 分子錯物을 일으킬 수 있다는 증거로는 Kriek의 實驗結果를 들 수 있다.<sup>9-13</sup>

이들은 *in vivo* 즉 rat liver에서 N-2-fluorenylacetamide(N-hydroxy-FAA)의 代謝 生成物이 다음 反應식처럼 구아닌쪽의 5員環에 있는 N原子와 N原子 사이의 炭素가 N-hydroxy-FAA의 N原子와 결합하고 있다. 이것은 Fig.5의 밑의 分子錯物을 거쳐서 어떤 효소의 작용으로 이러한 최종 생성물이 얻어진다고 생각할 수 있

을 것이다.

이것은 Fig.5에서 發癌物質의 K-領域에 대응되는 구아닌의 末端原子位置에 N-hydroxy-FAA가 결합하고 있다.

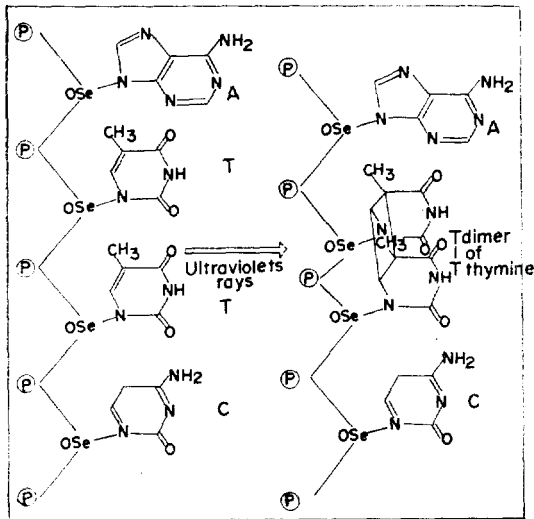
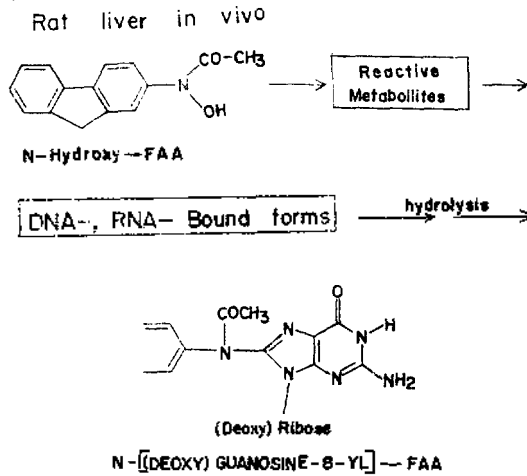


Fig. 6. Formation of a dimer of thymine.

G≡C 雙에서 구아닌쪽에서 分子錯物을 形成한 Nagata 氏의 結果와 一致하고 있다.

다음은 DNA 成分에서 發癌物質쪽으로 어느 정도의 電荷量이 移動할 것인가 定量的으로 確認하기 위하여 (1)式의 電荷移動量을 計算하여 Table 2에 총괄하였다. Table 2에서 A/A=T 等은 A=T 쌍 중에서 아데닌 옆기쪽에 결합했을 때의 charge transfer의 값을 나타낸다.

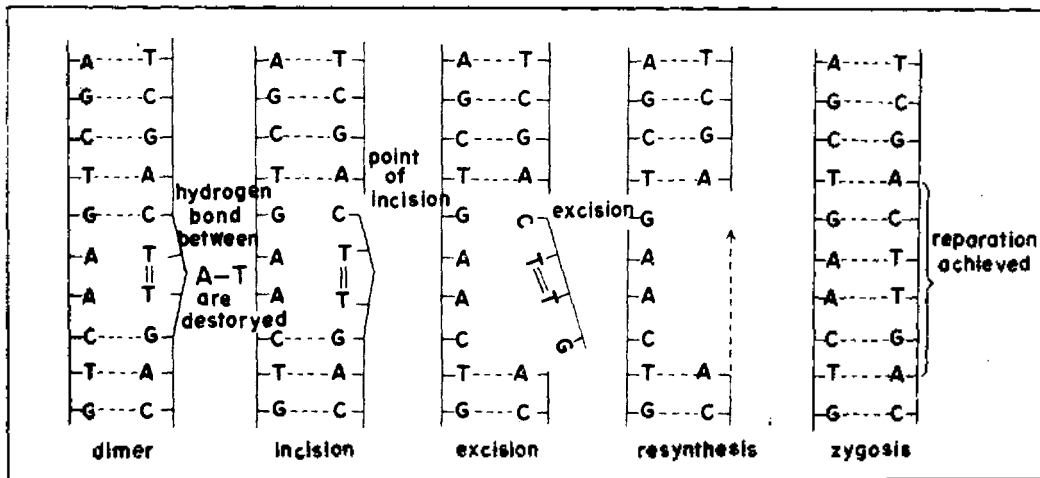


Fig. 7. Reparation through excision or prereplication synthesis of DNA non-program.

Table 2. Approximate values of charge transfer from DNA bases to chemical carcinogens.

Carcinogens	DNA bases							
	Adenine	Guanine	Thymine	Cytosine	A/A=T	T/A=T	G/≡C	C/G≡C
3, 4-Benzopyrene	0.171	0.234	0.339	0.339	0.002	0.335	0.235	0.011
1, 2, 5, 6-Dibenzanthracene	0.147	0.199	0.300	0.305	0.001	0.296	0.197	0.010
1, 2, 3, 4-Dibenzopyrene	0.175	0.240	0.349	0.349	0.002	0.346	0.240	0.011
1, 2-Benzanthracene	0.184	0.250	0.368	0.369	0.002	0.363	0.250	0.013
3, 4, 8, 9-Dibenzopyrene	0.149	0.191	0.297	0.292	0.001	0.293	0.193	0.009
DAB	0.141	0.206	0.274	0.272	0.001	0.270	0.207	0.010
2'-Methyl-DAB	0.129	0.185	0.252	0.249	0.001	0.248	0.18	0.009
3'-Methyl-DAB	0.128	0.185	0.249	0.248	0.001	0.248	0.185	0.009
2-Fluoro-DAB	0.150	0.214	0.295	0.293	0.001	0.291	0.215	0.010
2'-Fluoro-DAB	0.146	0.212	0.282	0.280	0.001	0.279	0.213	0.010
4'-Aza-1, 2-benzanthracene	0.197	0.243	0.409	0.412	0.001	0.404	0.243	0.014
1, 2, 5, 6-Dibenzocarbazole	0.084	0.098	0.193	0.208	0.001	0.191	0.076	0.008
3, 4, 5, 6-Dibenzocarbazole	0.093	0.118	0.203	0.215	0.000	0.201	0.114	0.008
3, 4, 5, 6-Dibenzoacridine	0.170	0.252	0.338	0.343	0.002	0.333	0.251	0.012
1, 2, 5, 6-Dibenzoacridine	0.122	0.182	0.246	0.253	0.001	0.243	0.179	0.009

Table 2에서 보면 1란에서 4란까지 DNA 성분단분자로 있을 때는 purine 치환체인 아데닌이나 구아닌보다 pyrimidine 치환체인 티민이나 시토신이 발암물질과 결합하여 분자錯物을 형성할 때 charge transfer 량이 현저히 큼을 알 수 있다. 그러나, A=T pair의 경우에는 티민쪽, G≡C pair의 경우에는 구아닌쪽에서 분자錯物을 형성할 때 charge transfer 량이 월등하게 큼을 볼 수 있다.

이와 같이 아데닌-티민에서 티민은 단독으로 있을 때나 쌍이 되었을 때 모두 큰값을 나타내고 있는데 반하여 구아닌-시토신에서는 단독으로 있을 때는 시토신이 큰값을 나타내고 쌍이 되었을 때는 구아닌이 큰값을 나타내고 있는데 DNA 염기는 A=T 또는 G≡C가 수소결합에 의해서 쌍을 이루고 있음은 명백한 사실이므로 親電子反應에 대한 반응위치의 가능성은 티민과 구아닌쪽이라고 해석할 수 있다.

他研究者들이 사용한 net charge의 비교에서나 free valence를 계산해본 결과 별다른 差異를 발견할 수 없었으나 앞에서 밝힌 frontier 電子密度에서는 명백한 差異를 보여준 특이할만한 사실이며, *in vivo*에서의 실험결과와 一致함

은 매우 흥미있는 事實이 아닐 수 없다.

#### 4. 結 論

發癌物質이 生體內에 그대로 들어가서 生體成分과 분자錯物을 형성하는 것이 發癌機構의 첫 단계이고, 또 發癌物質의 K-領域과 그 이웃의 L-領域이 분자錯物을 형성함에 가장 重要な 役割을 한다는 假定下에 生體成分인 DNA 鹽基雙中 어느 염기의 어느 位置에서 發癌物質과 분자錯物을 형성할 것인가에 對한 분자錯物의 具體的인 orientation을 決定하였다. 卽, A=T 鹽基雙에서는 thymine 쪽에서 G≡C 鹽基雙에서는 guanine 쪽에서 분자錯物을 형성한다는 것을 알았다.

本研究은 영남학원 재단의 원조와 이론물리 및 화학회의 협조로 이루어졌기에 이에 감사드리며 아울러 영남대학교 전자계산소에서 계산을 행하였다. 협조해주신 관계직원에게 사의를 포함합니다.

#### REFERENCES

1. R. Mason, *Brit. J. Cancer.*, **12**, 469 (1958).
2. T. A. Hoffmann, *Cancer Research* **21**, 474 (1961).

3. C. Nagata *et al.*, *GANN*, **54**, 401 (1963).
4. M. Calvin, *Radiation Research*, **50**(1), 105 (1972).
5. R. Franke, *Chem. Biol. Interactions*, **6**, 1 (1973).
6. Pullman, "Quantum Biochemistry", 1963.
7. F. Zajdela, A. Sarasin and P. Tambourin, *Cah. med.*, **4**, 871 (1978).
8. H. Takebe, *Protein, nucleic acid and enzyme*, **23**, 448 (1978).
9. J. A. Miller and E. C. Miller, *J. of the National Cancer Institute*, **47**, 5 (1971).
10. J. A. Miller, *Cancer Research* **30**, 559 (1970).
11. E. Kriek, *Biochim. Biophys. Acta.*, **161**, 273 1968.
12. E. Kriek, "Physicochemical Mechanisms of Carcinogenesis", Vol. 1, P. 136~138, 1969.
13. E. Kriek, "Chemico-Biological Interactions, I: 1~17, 1969.