

## Platinum(II) Complex와 DNA bases인 Adenine, Guanine 그리고 Cytosine의 Interaction에 대한 전자구조

金宜洛<sup>†</sup> · 金相濤 · E.A. Boudreaux\*

계명대학교 자연과학대학 화학과

\*미국 뉴올리언즈대학교 화학과

(1990. 7. 5 접수)

## The Electronic Structure of Interaction Platinum(II) with DNA bases, Adenine, Guanine, and Cytosine

Ui-Rak Kim<sup>†</sup>, Sang-Hae Kim, and Edward A. Boudreaux\*

Department of Chemistry, Keimyung University, Taegu, Korea, 704-701

\*Department of Chemistry, University of New Orleans, New Orleans, Louisiana, U.S.A.

(Received July 5, 1990)

**요 약.** DNA base인, Adenine, Guanine 그리고 Cytosine과 diamminecytosineplatinum(DCP)의 상호 작용을 SC-MEH 방법에 의하여 계산한 결과, DNA base와 DCP 결합력의 크기는 guanine>adenine>cytosine임을 알 수 있었고, cis-백금(II) 착물이 trans-백금(II) 착물보다 안정화에너지가 더 크게 나타남을 Adenine-DCP 착물계에서 볼 수 있었다. DNA base ring의 atomic charge는 백금(II) 착물의 배위에 의해 많은 charge 변화가 있음을 관찰하였고, 이 효과에 의하여 백금(II) 착물의 항암성 메커니즘을 설명할 수 있었다.

**ABSTRACT.** Molecular Orbital calculations using the SC-MEH method have been carried out for the interaction of Adenine, Guanine and Cytosine as DNA base and diamminecytosineplatinum(DCP) in various conformations. The results showed that the order of DCP binding to the DNA bases was guanine>adenine>cytosine and the stabilization energy of cis-isomer was larger than that of trans-isomer in the adenine-DCP complexes system. Furthermore, platinum(II) binding to DNA bases markedly gives rise to change of atomic charge in DNA bases ring, which can explain anti-tumor activity of platinum complex.

### 서 론

백금(II) 착물, 특히 cis-diamminedichloroplatinum (DDP)이 항암성을 나타내는 메커니즘의 규명은 화학, 생화학 및 의학 분야에서 활발하게 연구되어지고 있다<sup>1,2</sup>. 생체내외(in vitro와 in vivo) 연구를 통해서, 백금(II) 항암제의 일차적인 결합자리(primary target)는 DNA base인 것으로 밝혀져 있으며<sup>3</sup>, X-ray diffraction 및 Spectroscopic 연구 등에 의하면<sup>4-6</sup>, base들에 대한 주요 결합자리(binding

site)는 guanine의 N7, adenine의 N1 혹은 N7, 그리고 cytosine의 N3 원자임을 보여준다. base에 대한 DDP 작용(action)의 메커니즘을 설명하기 위하여 2개의 기능기(bifunctional)를 지닌 백금(II) 착물과 DNA 결합에 대한 세 가지 가능한 모델 즉, interstrand cross-linking<sup>7</sup>, intrastrand cross-linking<sup>8,9</sup>과 guanine의 N7과 O6 위치에 대한 cis-bidentate platinum fixation<sup>10,11</sup>이 제시되었다(Fig. 1). 이러한 모델은 DNA base간의 pairing 생성에 관여하는 수소

결합 위치를 방해하므로써 DNA 복제과정을 방해하여, 암세포의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다<sup>12</sup>.

본 연구는 분자궤도 함수론적인 방법을 이용하여, 백금(II) 착물과 DNA base의 결합에서 여러 가지 가능한 형태 중 가장 우선적인 구조를 찾아내고, 그들의 전자구조를 비교검토 하고자 한다. 실험적으로부터 얻어진 base의 결합자리에  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC})]^{2+}$  moiety(DCP)가 결합된  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC})(\text{DNA base})]^{2+}$ 에서 DNA base를 adenine, guanine과 cytosine으로 변화했을 때의 백금(II) 착물들에 대해서 계산하였고, 그들의 가능한 착물들은 Fig. 2에 나타내었으며, 각 착물에서 1-methylcyto-

sine의  $\text{NH}_2$ 기와 base의  $\text{NH}_2$ 기가 같은 방향으로 배향한 Head-Head 형태와 반대 방향으로 배향된 Head-Tail 형태로 구별하여 계산하였다.

본 연구의 중요한 목적 중의 하나는 백금(II) 착물이 DNA base에 배위할 때 어느 것이 가장 가능한 형태인가를 결정하여, 이 때 Pt-N(base) 혹은 Pt-O6(base)의 결합성질을 조사하는 것이고, 또한 세 개의 base들에 대한 DCP의 결합성 크기의 순서를 결정하는데 있으며, 또 다른 목적은 *cis*-DDP와 *trans*-DDP의 항암성 차이를 설명하는데 있다. *cis*-DDP는 항암성을 나타내는 반면에, *trans*-DDP는 활성이 없는 것으로 밝혀져 있으며<sup>13</sup>, 지금까지 이 두 이성체에 대한 항암성 차이를 기하학적인 구조로만 설명하고 있다<sup>14,15</sup>. 즉, *cis*-이성체는 guanine에 Pt의 결합이 monodentate 뿐만 아니라, bidentate로도 결합할 수 있으나(Fig. 1a), *trans*-이성체는 monodentate로만 배위할 수 있기 때문에 *cis*-이성체가 *trans*-이성체보다 더 활성을 가진다고 설명하고 있다. 이러한 *cis*-와 *trans*-이성체들의 항암성 차이를 전자구조(electronic structure)로 설명하였고, 또한 DDP의 결합에 의한 DNA base의 전하분포 변화와 guanine-cytosine base pair 사이의 수소결합 능력의 변화를 고

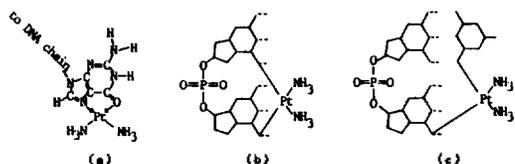


Fig. 1. Platinum-DNA base bidentate bonding geometries. (a) Intrabase bidentate geometry (with guanine); (b) Skeletal intrastrand bidentate geometry; (c) Skeletal interstrand bidentate geometry.

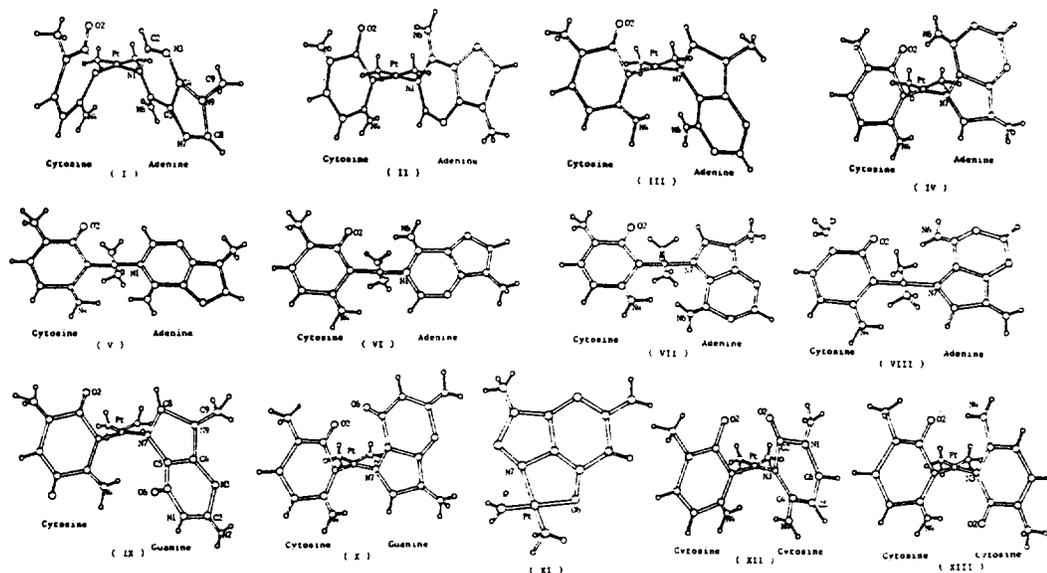


Fig. 2. Possible geometries of  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{Cytosine})(\text{DNA base})]^{2+}$  (DNA base: Adenine, Guanine, Cytosine) on the binding sites, and Head-head or Head-Tail form. I-VIII: Pt-Adenine complexes, IX-XI: Pt-Guanine complexes, XII-XIII: Pt-Cytosine complexes.

려하여 백금(II) 착물의 항암성 메카니즘을 규명하였다.

계산방법

백금(II) 착물들의 계산은 Self-Consistent Modified Extended Hückel(SC-MEH) MO법을 사용하였으며, 이 방법은 Boudreaux 및 U.R. Kim 등에 의하여 연구된 결과 백금(II) 착물들에 대해서 상당히 신뢰성 있는 것으로 입증되었다<sup>16-20</sup>. SC-MEH 계산은 adenine, guanine, cytosine, *cis*-DCP, *trans*-DCP와 Fig. 2에 주어진 Pt-Adenine 착물계, Pt-Guanine 착물계 그리고 Pt-Cytosine 착물계에 대해서 수행 되었으며, Charge convergence가 10<sup>-4</sup> unit될 때까지 반복계산 하였다. 그리고 DNA base에 DCP가 배위된 백금(II) 착물들의 결합길이나 결합각은 X-ray diffraction에 의해 보고된 값을 사용하였다<sup>5,15,21</sup>.

se와 결합하여 1:2 착물을 형성하는 반응기구는 Fig. 3과 같으며, 이 때의 [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-MeC)]<sup>2+</sup> moiety (DCP)와 nucleic acid base의 결합을 고려하기 위해서 먼저 DCP에 대한 frontier orbital을 Table 1에 나타내었다. DCP는 두 개의 이성체, 즉 *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-MeC)]<sup>2+</sup>와 *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-MeC)]<sup>2+</sup>가 존재하는데 이들에 대한 frontier orbital을 비교하면, *cis*-이성체와 *trans*-이성체의 HOMO-LUMO 최소 전이에너지는 각각 2.7307 eV과 3.4690 eV로 주어지므로, *cis*-이성체가 더 반응성이 높음을 볼 수 있다. 또한, DNA base의 orbital과 상호작용하는 DCP의 LUMO 준위에 기여하는 Pt orbital의 percent orbital contribution은 *cis*-이성체 일 때 d<sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>, 6s-, 6p<sub>y</sub>-orbital이 각각 33.0, 8.5와 22.3인 반면에 *trans*-이성체는 d<sub>xy</sub>-orbital에 3.1의 기여만 하고 있어 전체적으로 *cis*-이성체가 *trans*-이성체보다 훨씬 더 크다.

한편, Table 2는 DCP의 Pt-atomic charge와 6p-orbital에 대한 Net total electron population을 보여준다. virtual orbital인 6p-orbital(Pt)의 electron population이 *trans*-이성체의 0.29 e<sup>-</sup>보다 0.32 e<sup>-</sup>

결과 및 고찰

Diamminedichloroplatinum(II) (DDP)이 DNA ba-

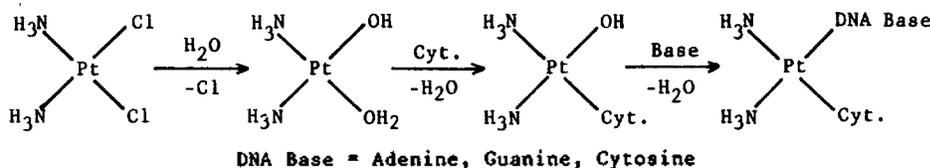


Fig. 3. Stepwise formation of 1:2 complex, *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-MeC)(DNA Base)]<sup>2+</sup>.

Table 1. Net percent orbital contribution for FMO and the lowest transition energy of [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-MeC)]<sup>2+</sup> moiety

Complex	Level	Energy (-eV)	d <sub>xy</sub>	d <sub>yz</sub>	d <sub>zx</sub>	d <sub>z<sup>2</sup></sub>	d <sub>x<sup>2</sup>-y<sup>2</sup></sub>	6s	6p <sub>x</sub>	6p <sub>y</sub>
<i>cis</i> - isomer	LUMO	10.2230	0.8	—	0.7	—	33.0	8.5	—	22.3
	HOMO	12.9537	—	—	2.2	—	0.1	—	0.1	0.1
<i>E</i> = E <sub>HOMO</sub> - E <sub>LUMO</sub> = 2.7307 eV										
<i>trans</i> - isomer	LUMO	10.4922	3.1	—	—	—	—	—	—	0.1
	HOMO	13.9612	—	—	11.0	0.1	—	1.3	0.1	—
<i>E</i> = E <sub>HOMO</sub> - E <sub>LUMO</sub> = 3.4690 eV										

Table 2. Atomic charges and Net total electron population of Pt atom in [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(1-MeC)]<sup>2+</sup> moiety with isomers

Isomer	Pt-Atomic Charge	Net Total	Electron	Population
<i>cis</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (1-MeC)] <sup>2+</sup>	+ 0.5802	5s(8.4906)	6s(0.6672)	6p(0.3204)
<i>trans</i> -[Pt(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (1-MeC)] <sup>2+</sup>	+ 0.5480	5s(8.4814)	6s(0.7371)	6p(0.2905)

인 *cis*-이성체가 더 많이 혼성되어 있으므로, DNA base와의 결합에서 6p-orbital의 기여는 *cis*-이성체일 때가 *trans*-이성체일 때보다 더 크게 작용할 것이다. 또한, *cis*-이성체의 Pt atomic charge는 +0.58로 *trans*-이성체의 +0.55보다 더 큰 양이온의 성격을 가지므로 *cis*-이성체가 base로 향하는 치환능력이 *trans*-이성체보다 더 크다.

이러한 결과들은 *cis*-이성체가 *trans*-이성체보다 DNA base와의 결합이 더 잘 이루어 짐을 나타내기 때문에, *cis*-백금(II) 착물이 *trans*-백금(II) 착물보다 생리활성 및 항암성이 더 높게 나타나는 하나의 이유가 된다.

DNA base와 DCP-DNA base 착물들의 전자구조

(electronic structure)를 Fig. 4에 나타내었다. Fig. 4a에서는 adenine과 DCP-Adenine 착물들에 대한 molecular orbital energy를 보여준다. Head-Head 형태(H-H)와 Head-Tail 형태(H-T)의 전자구조는 매우 유사하기 때문에 DCP가 adenine의 N7 혹은 N1 원자에 결합할 경우, 각각 에너지적으로 안정한 H-T 착물과 H-H 착물에 대해서만 고려하였다. Free adenine에서, 높게 점유된 #24와 #25 MO 준위는 adenine의 N7과 N1의 orbital에 의해 점유되어 있다. 이러한 결과는 Pt와 결합할 경우 N7과 N1 원자가 우선적으로 결합에 관여하는 것을 알 수 있으며, 또한 이들 MO 준위(#24와 #25)는  $\sigma$  orbital 성격을 가지므로 Pt와 결합할 때 강한  $\sigma$  결합성이

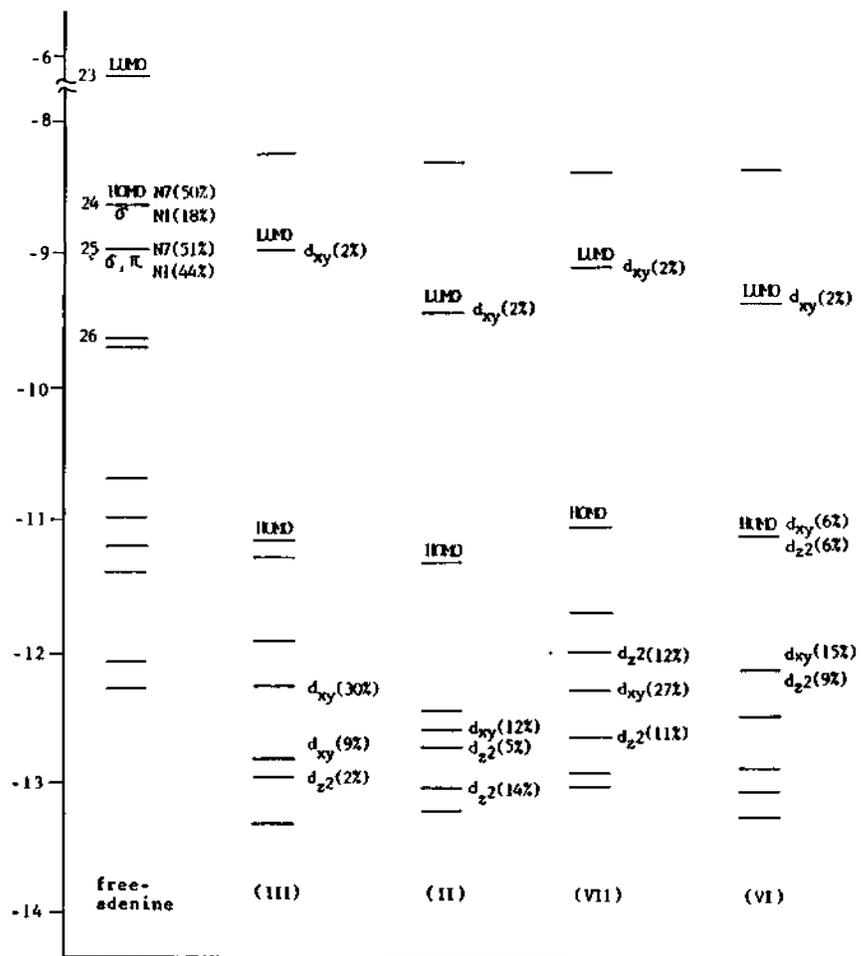


Fig. 4a. Molecular orbital energies of free-adenine and Pt-Adenine complexes.

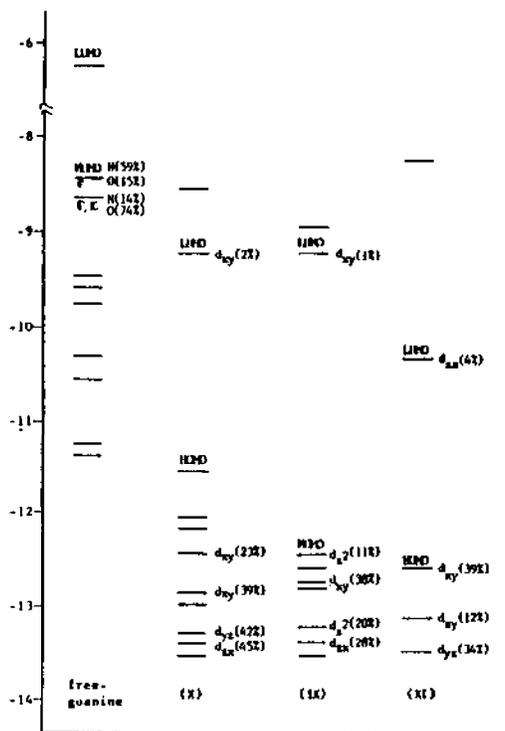


Fig. 4b. Molecular orbital energies of free-guanine, Head-Tail form and bidentate complexes with guanine.

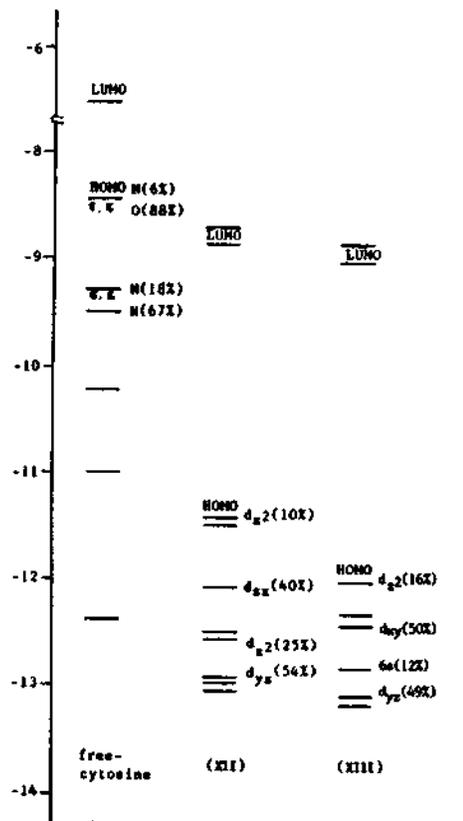


Fig. 4c. Molecular orbital energies of free-cytosine, and Pt-Cytosine complexes.

예측되며, 이러한 결합성은 후에 논의될 것이다. adenine의 에너지 준위는 착물을 형성하므로써 Pt의 5d-와 6p-orbital의 상호작용에 의해 II, III, VI 그리고 VII와 같이 더 낮아진다. 그리고 free base에서는 #24와 #25 MO 준위에 N1과 N7 원자의 orbital이 60%이상 편재되어 있던 것이, Pt와의 결합에 의해 더 낮은 에너지 준위로 비편재된다. 결합자리에 따라서는 adenine의 N1 원자에 Pt가 결합된 착물이 N7 원자에 결합된 것 보다 약간 더 안정화됨을 볼 수 있다.

cis-와 trans-이성체들을 비교하면, cis-착물들(II와 III)이 trans-착물들(VI와 VII)보다 에너지 준위가 더 낮아진 것으로부터 cis-착물들이 안정한 착물을 형성할 것으로 기대된다.

Guanine은 N7과 O6 원자가 결합자리로 작용하여 DDP와 킬레이트를 형성한 구조(XI)와, monodentate로 결합된 H-T 형태(IX)와 H-T 형태(X)의 3 가지 모델이 가능하며, 이들에 대한 전자구조는 Fig. 4b

에 있다. Adenine에서 trans-이성체는 cis-이성체보다 안정한 착물을 형성하지 못하였기 때문에, guanine계와 cytosine계에서는 cis-착물에 대해서만 계산을 하였다. Guanine의 전자구조는 HOMO와 그 다음으로 높게 점유된 MO 준위에 N7과 O6의 orbital이 점유되어 있으므로 이 원자들이 우선적인 결합자리가 됨을 알 수 있다. Monodentate로 결합된 경우, H-H 착물보다 H-T 착물의 MO 에너지 준위가 더 낮아지며, 킬레이트를 형성한 백금(II) 착물은 monodentate로 결합된 것 보다 MO 에너지 준위가 조금 더 낮아진다.

DCP-Cytosine 착물은 H-H 형태(XII)와 H-T 형태(XIII)의 기하학적 구조가 존재하며, 이들의 전자 구조는 Fig. 4c에서 보여준다. H-T 형태가 H-H 형태보다 MO 에너지 준위가 더 낮아짐을 볼 수 있고, 최소전이 에너지도 H-T이 2.98 eV로 H-H의 2.57 eV

Table 3. Total energies of  $[Pt(NH_3)_2(1-MeC)(DNA\ Base)]^{2+}$  complexes on the binding sites and conformations

Binding Site	Type	Adenine (-eV)		Guanine (-eV)	Cytosine (-eV)
		<i>cis</i> -isomer	<i>trans</i> -isomer		
N7	Head-Head	3403.3044	3396.6045	3726.7205	3217.4158
or N3	Head-Tail	3379.7734	3334.4890	3777.1726	3264.1621
N1	Head-Head	3461.0979	3148.1785		
	Head-Tail	3465.7651	3426.5972		

보다 크기 때문에 우선적인 기하학 구조는 H-T 착물임을 알 수 있다.

한편, adenine, guanine 혹은 cytosine과 DCP의 결합에 따른 전자구조를 비교하여 보면, DCP-Guanine 착물의 MO 에너지 준위가 가장 낮고, 다음으로 DCP-Adenine, DCP-Cytosine 착물의 순서이다. 이런 결과로부터 DNA base에 백금(II) 착물의 배위는 guanine이 가장 우선적인 base임을 볼 수 있다.

Adenine, guanine 및 cytosine에 DCP의 배위에 의한 여러 가지 가능한 형태(conformation) 중에서 가장 안정한 구조를 결정하기 위하여 orbital 에너지의 합을 Table 3에 나타내었다. Adenine의 N7와 N1 자리에 대한 DCP의 결합은 N1 결합자리일 때가 N7일 때보다 더 큰 안정화에너지를 가진다. 이것은 Stevens에 의해 계산된 N7보다 N1의 결합에너지가 더 크게 나타나는 것과 잘 일치한다<sup>22</sup>.

또한, DCP와 adenine의 결합은 H-H와 H-T 형태가 가능한데, 이들 형태에 대한 에너지를 비교하면 N7 위치에 Pt의 결합은 H-H 형태가 유리하지만, N1에서는 H-T 형태가 우선적이다.

한편, DCP에서 *trans*-이성체(-2382.79 eV)가 *cis*-이성체(-2338.74 eV)보다 약 44 eV 정도 더 안정화에너지를 갖지만, adenine이 배위되면 오히려 *cis*-착물들이 *trans*-착물들 보다 약 40 eV 더 큰 안정화에너지를 갖는다. 이것은 *cis*-이성체가 DNA base에 더 잘 배위할 수 있고, DNA 변성에 더 효과적임을 나타낸다.

guanine이 배워된 착물들에서 monodentate로 결합한 경우는 H-T 형태가 H-H 형태보다 약 50.5 eV 더 안정하다. 한편, cytosine이 배워된 경우에서도 H-T 형태가 H-H 형태보다 46.7 eV 더 큰 안정화 에너지를 가지므로 H-T이 우선적인 구조가 될 것이다.

Table 4. Stabilization energies for the most stable complex in interaction DCP with DNA bases

Complex	DNA bases	Stabilization Eneries (eV)
II	Adenine	106.6241
IX	Guanine	239.7191
XI	Guanine	285.1128
XIII	Cytosine	83.1437

세 개의 DNA base들에 대한 DCP의 결합성 크기를 비교하기 위하여, 각 base들에 대한 안정화 에너지를 Table 4에 나타내었다. 이 값은 DCP와 DNA base의 에너지 합과 Pt-base 착물의 에너지간의 차로부터 구하였고, 백금(II) 착물과의 결합에 대한 base들의 경쟁성을 나타낼 수 있다. 이러한 안정화 에너지의 순서는 Guanine>Adenine>Cytosine이고, 이것은 spectroscopy 연구에 의해 밝혀진 결합 순서와 잘 일치한다<sup>3</sup>. 이러한 것으로부터 DNA base들에 백금(II) 착물의 배위는 guanine에서 일어날 확률이 가장 높다.

Pt-base 착물에서 Pt-N 혹은 Pt-O의 결합성을 Löwdin population에 의하여 분석하였고<sup>14</sup>, Pt-Guanine 착물계에 대한 Löwdin population을 Table 5에 나타내었다. Pt-N7과 Pt-O6 결합은 중요하게  $\sigma$ 와  $\pi$  성분을 포함하여, Pt의 virtual 6p-orbital도 N7 혹은 O6의 atomic orbital과  $\sigma$ 와  $\pi$  결합에 기여하고 있다. 일차적인 결합성은 시그마이며, 이것은 guanine의 MO 준위에서 HOMO 준위가  $\sigma$  orbital 성격을 가진 것으로부터 예측되었다. 이러한 결합성은 Adenine 및 Cytosine계에 대해서도 Guanine계와 유사한 경향을 나타내므로 언급하지 않았다.

백금(II) 착물의 항암성은 DNA base간의 pairing을 형성하는 수소결합자리 즉, cytosine의 N3

Table 5. Löwdin populations for Pt-N7 and Pt-O6 bond in  $[Pt(NH_3)_2-Guanine]^+$  complex(XI)

Pt-N7 bond			Pt-O6 bond		
N7	Pt	Population	O6	Pt	Population
2s	$d_{z^2}$	0.2068	2s	$d_{xy}$	0.1363
	$d_{x^2-y^2}$	0.4614		$d_{z^2}$	0.2632
	6s	0.5061		$d_{x^2-y^2}$	0.5057
	$6p_x$	0.4861		6s	0.5560
2p <sub>x</sub>	$d_{z^2}$	0.1880	2p <sub>x</sub>	$6p_y$	0.5289
	$d_{x^2-y^2}$	0.9103		$d_{x^2-y^2}$	0.1912
	6s	0.5972		6s	0.1850
	$6p_x$	0.4862		$6p_y$	0.3153
2p <sub>y</sub>	$d_{x^2-y^2}$	0.1863	2s	$d_{xy}$	0.1230
	6s	0.1849		$d_{z^2}$	0.2252
	$6p_x$	0.2321		$d_{x^2-y^2}$	0.84765
2p <sub>z</sub>	$d_{yz}$	0.1187	2p <sub>z</sub>	6s	0.5912
		0.1232		$6p_y$	0.2879
		0.1199		$d_{xz}$	0.1156
		0.4950		$d_{yz}$	0.2782
2p <sub>z</sub>	$6p_z$	0.2884	2p <sub>z</sub>	$6p_z$	0.3118
				$6p_x$	0.1313

Table 6. Atomic charge for free-bases and the change in atomic charge for these atoms in Pt-DNA base complexes system

Adenine System				Guanine System				Cytosine		
Atom	free-Aden.	$\Delta(II)$	$\Delta(III)$	Atom	free-Gua.	$\Delta(IX)$	$\Delta(XI)$	Atom	free-Cyt.	$\Delta(XIII)$
N1	-0.0368	-0.1161	-0.0443	N1	-0.2246	-0.0470	-0.0828	N1	-0.1604	-0.0562
C2	0.3192	0.0251	-0.0103	H1	0.1587	-0.0227	-0.0374	C2	0.4675	0.0054
H2	-0.0733	-0.0314	-0.0425	C2	0.4240	-0.0125	-0.0037	O2	-0.5739	-0.0109
N3	-0.3806	-0.0446	-0.0477	N2	-0.2985	-0.0353	-0.0607	N3	-0.3807	-0.0920
C4	0.2705	-0.0090	-0.0091	H2a	0.1475	-0.0208	-0.0167	C4	0.3207	-0.0220
C5	0.1261	-0.0058	-0.0265	H2b	0.1508	-0.0228	-0.0208	N4	-0.2755	-0.0188
C6	0.2970	-0.0014	-0.0017	N3	-0.4287	-0.0353	-0.0567	Ha	0.1405	-0.0426
N6	-0.2936	0.0044	0.0513	C4	0.2781	-0.0134	-0.0850	Hb	0.1494	-0.0268
N6	-0.2936	0.0044	0.0513	C4	0.2781	-0.0134	-0.0850	Hb	0.1494	-0.0268
H6a	0.1438	-0.0411	-0.0536	C5	0.1203	0.0260	-0.0158	C5	0.0456	-0.0037
H6b	0.1485	-0.0264	-0.0324	C6	0.3667	-0.0062	0.0283	H5	-0.0732	-0.0421
N7	-0.3865	-0.0300	-0.1295	O6	-0.5440	0.0067	-0.1539	C6	0.1959	-0.0124
C8	0.2858	-0.0124	-0.0112	N7	-0.3550	-0.1321	0.0952	H6	-0.0563	-0.0429
H8	-0.0678	-0.0382	-0.0550	C8	0.2643	0.0133	0.0355			
N9	-0.1795	-0.0532	-0.0714	H8	-0.0679	-0.0590	-0.0496			
				N9		-0.1801	-0.0709	-0.1029		

와 adenine의 N1에 백금(II) 착물이 직접 결합하여 수소결합을 방해하므로써 DNA mispairing을 일으키는 메카니즘으로도 설명할 수 있으나, 여기서는 백금(II) 착물의 배위에 기인한 DNA base의 전하

분포 변화로 항암성 메카니즘을 알기 위하여 base ring 원자들의 atomic charge와 DNA base간 pairing을 형성하는<sup>23</sup> O6(Gua)-H4a(Cyt), H1(Gua)-N3(Cyt) 및 H2(Gua)-O2(Cyt)의 결합세기

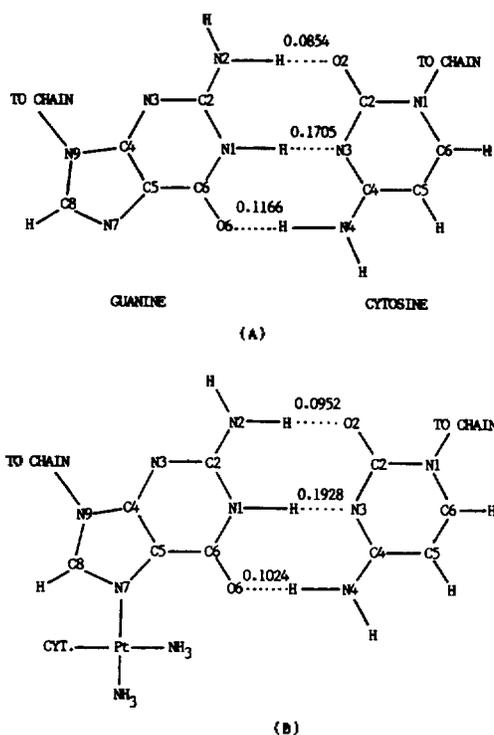


Fig. 5. Atomic orbital populations for hydrogen bonding between guanine and cytosine. (A) Guanine-Cytosine unit in B-DNA; (B) Principal hydrogen bonding scheme between the N7 platinated guanine ligand and cytosine.

(bond strength)를 조사하였다. 먼저 Table 6에서는 Pt 배위에 의한 각 base들의 atomic charge 변화를 나타내었고, 이 값은 free base의 atomic charge와 착물에서 base의 atomic charge간의 차로써 음의 값은 착물을 형성함에 따라 전자의 잃어버림을 의미한다. DNA base 본체는 DCP와 결합을 형성하므로써 charge의 약  $0.5 e^-$ 를 잃어 버린다. 이것은 Pt와 DNA base의 결합에서 Base 원자들로부터 백금원자로 charge transfer되는 메카니즘을 통해 결합이 이루어짐을 보여준다. 그리고 수소결합 세기의 분석은 overlap population density를 사용하므로써 가능하며, Fig. 5에서 보는 바와 같이 DNA base pairing에 백금(II) 착물의 배위에 의하여 수소결합 세기의 변화를 볼 수 있다. 이러한 atomic charge와 수소결합 세기의 변화는 다른 nucleobase와의 stacking interaction<sup>15,23</sup>에 영향을 미치고, 이 효과에 의하여 정상적인 DNA stacking 구조가 파괴되는

메카니즘으로 백금(II) 착물의 항암성을 설명할 수 있다.

## 결론

$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(1\text{-MeC})]^{2+}$ 와 DNA base 결합의 여러 가지 형태 중에서, 백금(II) 착물이 guanine에 배위하는 것이 가장 유리한 것을 안정화에너지와 전자구조에 의해 알 수 있었으며, 결합 순서는 Guanine>Adenine>Cytosine이었다. cis-와 trans-백금(II) 착물의 HOMO-LUMO 전이에너지와 안정화 에너지를 계산한 결과, cis-이성체가 trans-이성체보다 더 낮은 최소 전이 에너지를 가졌고 DNA base와 결합할 때 더 안정화 되었기 때문에, cis-이성체가 DNA base에 더 잘 배위됨을 알 수 있었다. 또한, DNA base에 백금(II) 착물의 배위는 DNA stacking 구조에 영향을 미치는 base 원자들의 전하분포 변화와 DNA base pairing에 관여하는 수소결합 세기의 변화를 초래하였다.

## 인용문헌

1. J. Reedijk, A. M. J. Fichtinger-Schepman, and A. T. van de Putte, *Structure and Bonding*, **67**, 54 (1987).
2. M. P. Hacker, E. B. Douple, and I. H. Hrakoff, *Platinum Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy*, Martinus Nijhoff, Boston (1984).
3. A. J. Thompson, *Plat. Met. Rev.*, **21**, 2 (1977).
4. J. P. Caradona, S. J. Lippard, and M. J. Gait, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 5793 (1982).
5. J. D. Orbell, L. G. Marzilli, and T. J. Kistenmacher, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 5126 (1981).
6. J. P. Macquet and T. Theophanides, *Inorg. Chim. Acta*, **18**, 189 (1975).
7. J. J. Roberts and J. M. Pascoe, *Nature*, **235**, 282 (1972).
8. I. A. G. Roos, A. J. Thompson, and S. Mansy, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6484 (1974).
9. P. J. Stone, A. D. Kelman, F. M. Sinex, M. M. Bhargava, and H. O. Halvorson, *J. Mol. Biol.*, **104**, 793 (1976).
10. G. Y. H. Chu, S. Mansy, R. E. Duncan, and R. S. Tobias, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 593 (1978).

11. C. R. Ball and J. J. Roberts, *Chem. Biol. Interact.*, **4**, 297 (1971).
12. R. Faggiani, C.J.L. Lock, and B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5419 (1980).
13. M. J. Cleare, *Coordination Chemistry reviews* **12**, 349 (1974).
14. T. P. Carsey and E. A. Boudreaux, *Chem. Biol. Interact.* **30**, 189 (1980).
15. R. Beyerle, B. Brown, R. Faggiani, and B. Lippert, *Inorg. Chem.*, **24**, 4001 (1985).
16. L. Z. Harris and E. A. Boudreaux, *Inorg. Chim. Act.* **9**, 245 (1974).
17. E. A. Boudreaux and T. P. Carsey, *Int. J. Quant. Chem.* **18**, 469 (1980).
18. A. Dutta-Ahmed and E. A. Boudreaux, *Inorg. Chem.* **12**, 1590 (1973).
19. A. Dutta-Ahmed and E. A. Boudreaux, *Inorg. Chem.* **12**, 1597 (1973).
20. U. R. Kim, S. H. Kim, and E. A. Boudreaux, *J. Kor. Chem. Soc.*, **34**, 331 (1990).
21. R. Faggiani, B. Lippert, C. J. L. Lock, and R. A. Speranzini, *Inorg. Chem.*, **21**, 3216 (1982).
22. H. Basch, M. Krauss, W. J. Stevens, D. Cohen, *Inorg. Chem.*, **25**, 684 (1986).
23. B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5691 (1981).