

Poly[d(A-T)₂], Poly[d(G-C)₂]와 스퍼민의 결합 형태에 관한 연구

尹秉華 · 全善姬 · 宋寧大 · 曹泰燮 · 金碩圭*

영남대학교 이과대학 화학과
(1998. 5. 20 접수)

Binding Site of Spermine at Poly[d(A-T)₂] and Poly[d(G-C)₂]

Byeong Hwa Yun, Sun Hee Jeon, Young-Dae Song, Tae-Sub Cho, and Seog K. Kim*

Department of Chemistry, College of Science, Yeungnam University, Kyoungbuk 712-749, Korea
(Received May 20, 1998)

요 약. 생체 내에서 양이온을 가지는 폴리아민류인 스퍼민이 DNA에 결합할 경우 안정화도를 증가시킬 수 있으며 동시에 구조적인 변환(B형태 → Z형태 변환)을 유발하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 스퍼민의 분광학적 비활성 때문에 DNA에 대한 정확한 결합 위치를 분광학적으로 결정하는 것은 불가능했으므로 그 결합메커니즘에 관한 구체적인 보고는 없다. 본 실험에서는 스퍼민에 대한 탐침 작용을 할 수 있는 물질로 분광 활성이 있으며 결합 자리를 잘 알고 있는 DAPI를 사용하였다. 합성 DNA에서 스퍼민의 결합 자리와 염기 선택성을 연구한 결과, 스퍼민의 농도가 커질수록 아데닌-티민 염기쌍이 교대로 나선을 이루는 poly[d(A-T)₂]에서는 스퍼민이 DNA의 작은 홈 주위의 인산기 뼈대에 걸치며 DAPI의 소수성 환경을 증가시켜 형광스펙트럼의 세기를 급격히 증가시킨다. 구아닌-시토신 염기쌍이 교대로 반복되며 만들어진 poly[d(G-C)₂]에서는 스퍼민이 DNA의 큰 홈 속에 결합하면서 큰 홈에 걸쳐 있으면서 부분적으로 염기쌍 사이에 삽입된 DAPI를 밀어내는 것으로 생각할 수 있다. 이 두 가지의 경우에 스퍼민이 염기쌍에 대해 특별한 선택성을 보이지 않았다.

ABSTRACT. When the spermine, which is one of the polyamines containing cation *in vivo*, binds to DNA, it can increase the stability of DNA. At the same time, it can cause B-form to Z-form transformations of DNA. However, because we cannot determine the binding geometry of the spermine to DNA by using spectroscopic methods, nobody can show the accurate binding mechanism of a DNA-spermine complex. Thus, we used DAPI as a spectroscopic probe of spermine, which binding geometry was well known. At the result of base selective binding geometry of spermine to synthetic DNA, the concentration of spermine gets higher, it grows the hydrophobic environment of DAPI which bound the minor groove of adenine-thymine base pair. Simultaneously, spermine seems to bridge the backbones around the minor groove of poly[d(A-T)₂]. So that, the intensity of fluorescence spectrum of that shows sudden increasement. In guanine-cytocine base pair, poly[d(G-C)₂], we can suppose that spermine bind to the major groove of that, shoving out the DAPI which is partially intercalated between the base pocket across the major groove of it. In both cases, spermine doesn't show the base selectivity against to DNA.

서 론

DNA는 생명 현상의 기본 물질임과 동시에, 유전 정보를 지니므로 인해 유전 현상의 중요 인자로 널리 알려져 왔으므로, 생체 내에서 DNA의 안정화는 중요한 연구과제가 되어 왔다. Chromosome, 박테리아 및 바이러스에 존재하는 대부분의 DNA들은 생체 내

에서 양이온을 가지고 있는 분자종들이 histone이나 폴리아민류들과 결합하여 일그러진 형태를 형성하므로써 안정화됨이 알려져 있다.¹⁻³ 이들 폴리아민들 중 스퍼민(Fig. 1(a))은 모든 세포 속에 적어도 수 μM 농도로 존재하며, 세포의 성장과 조절에 관여한다고 알려져 있다.^{4,6} 스퍼민이 DNA와의 상호작용

을 할 때에는 DNA에 있어서 특이한 구조적 변화를 유발시키는 것으로 보고되어 있다.⁷⁻¹⁰ 특별히 스퍼민은 생체 내에서 DNA에 결합하여 Z형태 DNA를 안정화시키며,^{9,11} 또한 스퍼민의 농도가 DNA 농도보다 상당히 클 때에는 DNA의 형태를 B형태에서 Z형태로 변화시키기 때문에¹²⁻¹⁴ 스퍼민의 결합메커니즘의 규명은 그 중요성이 커지고 있다.

스퍼민의 이러한 작용 메커니즘을 이해하기 위해서 DNA에 대한 스퍼민의 결합 자리 및 결합 형태에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으나 스퍼민 자체가 분광학적 비활성이기 때문에 주로 분자 역학적인 방법^{15,16}을 통해 컴퓨터 계산에 의존한 연구가 수행되고 있다. 또한 Ochoa등¹⁷은 백금(II), (IV)-스퍼민 화합물의 뉴클레오사이드에 대한 세포유독성, DNA결합자리 및 반응성등에 대해서 연구한 바 있다. 한편, Yuki등¹⁸은 G-C rich DNA에 결합하는 스퍼민에 대해서 실험적 및 이론적 연구를 수행한 바 우선 분자동력학적인 모의 실험에서 올리고뉴클레오타이드의 5'-GC의 큰홈자리(major groove site)에 스퍼민이 더 잘 결합한다는 것을 제안하였고, 이 모의 실험을 토대로 poly[(dG-dC)₂]에 결합하는 스퍼민에 대해 실험적으로 메커니즘을 추론하였다. Rajeev등¹⁹은 스퍼민 키랄 유사체{11(2R,4S), 14(2S, 4R)}에 대해서 연구한 결과 스퍼민 키랄 유사체가 AT와 GC rich DNA 이중나선에 스퍼민보다 더 효과적으로 결합하고 심지어 스퍼민보다 3배 이상 더 잘 결합한다는 사실을 밝혔다.

따라서 본 연구에서는 DNA에 대한 스퍼민의 결합 자리를 밝히기 위해 탐침 작용을 하는 물질로 DAPI(4,6-diamidino-2-phenylindole)를 이용하였다. DAPI는 분광학적인 활성을 가지며 DNA에 있어서 그 결합 자리가 잘 알려져 있다. DAPI는 아데닌-티민 염기쌍이 교환적으로 반복되며 이루어진 poly[(dA-dT)₂]와는 작은 홈 결합(minor groove binding)을 형성하는 반면, 구아닌-시토신 염기쌍이 교환적으로 반복되며 이루어진 poly[(dG-dC)₂]에서는 큰 홈을 통해(major groove binding) 염기쌍사이에 부분적으로 삽입(partially intercalated)되어 각기 다른 특징적인 분광학적 성질을 가진다.²⁰⁻²² 이를 이용하여 스퍼민의 DNA에 대한 결합 자리를 간접적으로 밝히고자 한다. 만약 스퍼민의 DNA에 대한 결합 자리 또는 결합 형태가 DAPI(Fig. 1(b))와 같거나 유사하

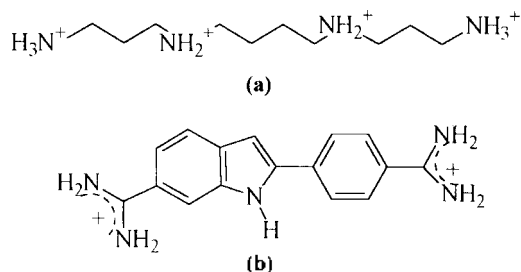


Fig. 1. The molecular Structures of (a) Spermine and (b) DAPI.

면 DAPI-DNA의 결합에 의해 나타나는 DAPI의 분광학적 특징에 변화가 생길 것이며, 이를 통해 스퍼민의 DNA에 대한 결합 자리 또는 결합 형태를 간접적으로 확인할 수 있을 것이다.

실 험

시약 및 실험 방법. 본 실험에 사용한 합성폴리뉴클레오타이드, poly[d(A-T)₂], poly[d(G-C)₂]는 Pharmarcia로부터 구입해서 5 mM cacodylate 완충 용액(pH 7.0, NaCl 5 mM)에 녹인 후 동일한 5 mM cacodylate 완충 용액으로 수회에 걸쳐 투석한 후 사용하였으며, 스퍼민과 DAPI는 Sigma로부터 구입하여 사용하였다. 본 실험에 사용된 폴리뉴클레오타이드의 농도는 흡광스펙트럼의 경우 60 μM, 형광스펙트럼의 경우 10 μM로 고정하였으며, DAPI의 농도는 흡광스펙트럼의 경우 20 μM, 형광스펙트럼의 경우 2 μM로 고정하였다. 폴리뉴클레오타이드 및 DAPI의 농도는 다음의 몰흡광계수로 Lambert-Beer 법칙에 따라 분광학적으로 결정하였다. poly[d(A-T)₂], $\epsilon_{262} = 6,600 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$; poly[d(G-C)₂], $\epsilon_{254} = 8,400 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$; DAPI, $\epsilon_{340} = 27,000 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$.

분광학적 측정에서 사용한 리간드 대 합성폴리뉴클레오타이드의 농도 비는 [리간드 농도]/[폴리뉴클레오타이드 염기의 농도]로 정의한다.

본 연구에서 사용된 UV/Vis 흡광스펙트럼은 HP-8452A Diode Array spectrophotometer를 이용하여 general scanning을 수행하였다. 본 실험에서 사용된 형광분석기는 Aminco SPF-500이며, DNA에 결합한 DAPI의 흡수 및 방출 파장은 각각 360 nm, 470 nm에 고정하였으며, 슬릿의 폭은 흡수 및 방출 모두 5 nm에 고정하였다. 전과정에서 실험 온도는 25 °C를

유지하고 시료 용기는 1 cm 수정 셀을 이용하였다.

결과 및 고찰

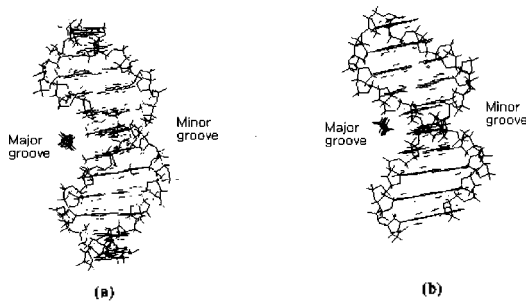
일반적으로 스퍼민은 DNA와의 높은 결합비([스퍼민]/[DNA]>0.17)에서 poly[(dG-dC)₂]를 B형태에서 Z형태로 변형시킴이 밝혀져 있다.²³ 낮은 결합비([스퍼민]/[DNA]<0.17)의 경우에는 poly[(dG-dC)₂]의 큰 홈을 가로질러 결합한 형태(cross-groove binding)와 큰 홈을 따라 내려간 결합 형태(down-groove binding)중 후자가 보다 안정한 형태이며 퓨린-피리미딘이 교대로 배열된 DNA의 큰 홈에 결합할 경우 스퍼민 쪽으로 DNA가 굽어진다는 분자 역학적 연구 결과가 발표되어진바 있다.^{24,25} (Scheme 1) 본 실험에서는 DAPI-poly[d(A-T)₂]에 스퍼민 첨가시 DAPI의 형광세기가 증가함으로 DNA와 스퍼민간의 상호작용에 의해 스퍼민이 poly[d(A-T)₂]의 작은 홈 주위의 위치함을 알 수 있었고, DAPI-poly[d(G-C)₂]에 스퍼민 첨가시 DAPI의 형광세기가 크게 변함이 없어

poly[d(G-C)₂]에 스퍼민이 큰 홈속에 결합함을 알 수 있었다(Scheme 2).

Poly[d(A-T)₂]-스퍼민, DAPI

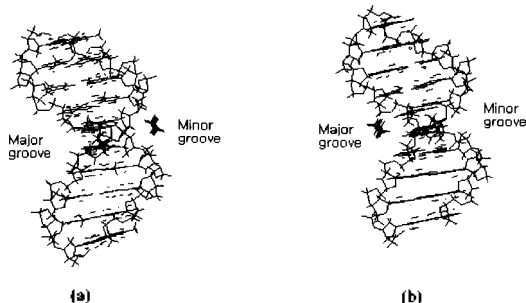
Fig. 2에 poly[d(A-T)₂]-DAPI, poly[d(A-T)₂]-DAPI-스퍼민 결합체에 대한 분광학적 실험 결과를 나타내었다. DAPI가 poly[d(A-T)₂]에 결합할 경우, 작은 홈에 끼이는 결합 형태(minor groove binding)를 하고 있음은 이미 잘 알려져 있다.²⁰

Fig. 2(a)는 poly[d(A-T)₂]를 DAPI로 적정 실험한 결과이다. 결합하지 않은 DAPI와 비교해 볼 때 약간의 흡광도의 감소(Hyperchromism)와 최고흡수봉우리의 장파장으로의 이동(red-shift)을 볼 수 있다. 이 결과로부터 DAPI가 poly[d(A-T)₂]와 상호작용함을 알 수 있다. Fig. 2(b)에서는 poly[d(A-T)₂]-DAPI 결합체를 스퍼민으로 적정하였다. 스퍼민의 농도가 증가할수록 DAPI의 흡광세기는 증가하며, 최고흡수봉우리가 단파장쪽으로 이동하여 poly[d(A-T)₂]와 결합



(a) Spermine interaction with d(A)₁₀-d(T)₁₀
(b) Spermine interaction with d(G)₁₀-d(C)₁₀

Scheme 1.



(a) Spermine interaction with d(A)₁₀-d(T)₁₀ including DAPI
(b) Spermine interaction with d(G)₁₀-d(C)₁₀ including DAPI

Scheme 2.

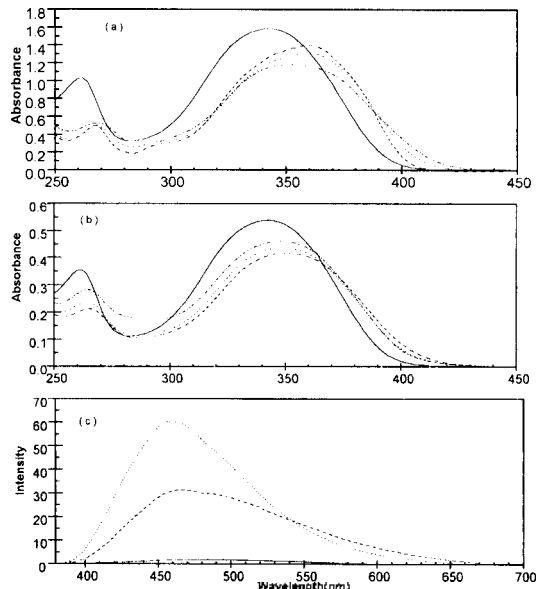


Fig. 2. (a) The absorption Spectrum of DAPI titration with poly[d(A-T)₂] at various mixing ratio [DAPI]/[DNA]=0.089(---), 0.17(---), 0.33(---) and free DAPI (—); (b) The absorption spectrum of spermine titration with poly[d(A-T)₂]-DAPI complex; [spermine]/[complex]=0.089(---), 0.17(---), 0.33(---) and free DAPI(—); (c) The fluorescence emission spectrum of free DAPI(—), poly[d(A-T)₂]-DAPI complex(---) and poly[d(A-T)₂]-DAPI-spermine complex(---); poly[d(A-T)₂]=10 μM, [DAPI]=2 μM and [spermine]=10 M.

하지 않은 DAPI쪽으로 이동함을 알 수 있다. 이러한 흡광스펙트럼의 변화는 이미 poly[d(A-T)₂]의 작은 홈에 결합하고 있는 DAPI의 결합 환경이 스퍼민과 poly[d(A-T)₂]의 결합에 의해 영향을 받음을 의미한다.

DNA 자체는 형광을 방출하지 않지만 형광을 방출하는 물질이 DNA에 결합했을 경우, 그 결합 형태와 결합 환경에 따라 결합 물질의 형광스펙트럼은 다른 양상을 나타내게 된다.²⁶ DAPI는 형광활성물질로써 DNA에 결합할 경우 형광세기가 대단히 증가하기 때문에 DNA 탐침으로써 널리 사용되어져 온 물질이다.^{26,27} Fig. 2(c)에는 poly[d(A-T)₂]에 결합한 DAPI와 결합하지 않은 자유 DAPI, 그리고 poly[d(A-T)₂]-DAPI-스퍼민 결합체의 형광스펙트럼을 나타내었다. poly[d(A-T)₂]-DAPI 결합체에 스퍼민이 첨가된 경우 결합하지 않은 DAPI에 비해 형광세기의 급격한 증가와 단파장으로 약간의 이동을 보여주고 있다. 일반적으로 DAPI가 poly[d(A-T)₂]에 결합해서 형광세기가 증가하는 것은 poly[d(A-T)₂]의 좁고 깊은 작은 홈에 끼임으로 인해 용매와 격리되며, 따라서 DNA와의 소수성 상호작용의 증가에 의한 것이라고 알려져 있다.²⁸

스퍼민이 poly[d(A-T)₂]와 상호작용을 하는 것은 Fig. 2(b)의 흡광스펙트럼에서 알 수 있다. poly[d(A-T)₂]에 결합한 DAPI는 스퍼민이 첨가됨에 따라 흡광스펙트럼의 변화(흡광세기의 증가 및 최대 흡수 봉우리의 단파장으로의 이동)를 보여 주고 있다. DNA-리간드 계에서의 흡광스펙트럼의 변화는 이들 분자간의 상호작용의 세기가 변화함을 의미한다. 따라서 Fig. 2(b)로부터 스퍼민이 DNA와 상호작용을 강하게 하며, 또한 이 상호작용은 poly[d(A-T)₂]의 작은 홈에 끼여 있는 DAPI 분자에 직접적 또는 간접적으로 영향을 미침을 알 수 있다.

Fig. 2(c)에서는 자유 DAPI가 poly[d(A-T)₂]의 작은 홈에 끼임으로 인한 소수성 상호작용²⁶에 따른 형광세기의 급격한 증가(약 2배)를 보여준다. 이러한 현상은 poly[d(A-T)₂]-DAPI 결합체에 첨가된 스퍼민이 DAPI의 소수성 상호작용을 보다 더 증가시킨다는 것을 의미한다. 이 경우 스퍼민이 poly[d(A-T)₂]에 결합하여 DAPI의 소수성 환경을 증가시키는 상호작용 형태로는 3가지의 가능성을 추측할 수 있다. 첫 번째는 Alison 등이 보고한 바와 같이¹⁶ 스퍼민이 poly[d(A-T)₂]의 큰 홈에 결합하여 poly[d(A-T)₂]의 큰 홈을 변형시키고, 큰 홈의 이러한 변형이 반대편에 있는 작은 홈

에 영향을 미쳐 작은 홈을 더 좁혀 줌으로써 작은 홈에 결합해 있는 DAPI의 소수성 환경을 증가시키는 간접적인 효과이며, 두 번째는 스퍼민이 작은 홈 사이에 위치하여 이미 결합해 있는 DAPI를 작은 홈 안으로 더 밀어 넣음으로써 DAPI의 소수성 환경을 증가시키는 효과이다. 그리고 셋째로 양이온을 가진 스퍼민이 작은 홈 주위에 위치한 전자기 풍부한 DNA 사슬 중 음전하를 가지는 인과 결합하여 작은 홈 주위의 사슬들을 잡아 당겨 작은 홈을 더 좁게 하거나 또는 작은 홈 주위를 물분자들로부터 보호하여 DAPI의 소수성 환경을 증가시키는 효과를 생각할 수 있다. 이 중 첫 번째의 경우 이러한 현상을 일으키기 위해서는 DNA의 상당한 구조적인 변형이 요구된다. 이를 규명하기 위해 리간드 결합에 따른 DNA 형태 변화를 측정할 수 있는 방법인 선형 편광 분광 분석법을 통한 실험에서 DNA의 변형에 관한 어떠한 정보도 얻을 수 없었다(data not shown). 그러므로 첫 번째 가능성은 배제할 수 있다. 또한 스퍼민은 탄소-탄소간의 단일 결합으로 이루어진 화합물이기 때문에 용액 속에서 고정된 구조를 가지지 않고 자유로이 병진 및 회전 운동을 할 것이다. 따라서 DNA의 좁고 깊은 홈 속에 찾아 들어가서 자리하기는 상당히 어렵다고 보인다. 그러므로 두 번째 가능성 역시 배제할 수 있다. 반면 DNA의 바깥쪽에 위치한 뼈대 부분은 음전하를 가진 인을 포함하므로, 여러 개의 양전하를 가지며 상당히 유동적이며 여러 개의 양전하를 가지는 스퍼민의 결합 자리로서는 가장 가능성이 크다고 할 수 있다. 이 경우 스퍼민은 작은 홈의 아래 위 양쪽에 위치한 DNA 뼈대를 양전하로 잡을 수 있으며 이로 인해 작은 홈을 더 좁히는 효과와 작은 홈 주위에 결합해 있는 DAPI를 물분자로부터 보호하는 효과를 통해 DAPI와 DNA 사이의 소수성 환경을 증가시킬 수 있을 것으로 추측된다. 따라서 poly[d(A-T)₂]의 경우 스퍼민은 작은 홈 주위의 뼈대 부분에 DNA의 나선 축에 나란하게 정전기적인 인력으로 결합한다고 추측할 수 있다.

Poly[d(G-C)₂]-스퍼민, DAPI

Fig. 3은 poly[d(G-C)₂]-DAPI와 poly[d(G-C)₂]-DAPI-스퍼민 결합체에 대한 분광학적 실험 결과를 나타내었다. DAPI의 poly[d(G-C)₂]에 대한 결합 형태는 아직 논란의 대상이 되고 있으나,^{10,29} 본 연구실에서는 큰 홈을 통하여 DNA 염기쌍사이에 부분적으로 삽입

(partial Intercalation)되는 형태를 가지는 것으로 결론 내렸다(투고 중).

Fig. 3(a)는 poly[d(G-C)₂]를 여러 농도의 DAPI로 적정한 결과이다. 낮은 농도 비의 경우 결합하지 않은 DAPI와는 현격히 다른 장파장으로의 큰 이동(약 26 nm)을 볼 수 있으며, DAPI의 농도가 증가할수록 결합하지 않은 DAPI가 증가하여 순수 DAPI의 스펙트럼 쪽으로의 접근을 볼 수 있다.

Fig. 3(b)에서는 poly[d(G-C)₂]-DAPI 결합체를 다양한 농도의 스페르민으로 적정하였다. 결합하지 않은 DAPI에 비해 큰 장파장으로의 이동을 보여주던 poly[d(G-C)₂]-DAPI 결합체의 스펙트럼은 스페르민의 농도가 증가할수록 점점 더 결합하지 않은 DAPI의 스펙트럼 형태에 가까워짐을 볼 수 있다.

형광스펙트럼의 경우 DAPI가 poly[d(G-C)₂]에 결합할 경우, poly[d(G-C)₂]의 큰 홈의 입구를 통해 일부는 염기쌍사이에 끼여 있고 나머지 일부는 DNA 밖으로 튀어나와서 용매인 물과 상당한 상호작용을 하고 있다고 보이므로 poly[d(A-T)₂]와는 달리 형광

세기의 큰 감소를 보여준다. 그러나 poly[d(G-C)₂]-DAPI 결합체에 스페르민이 첨가됨에 따라 형광세기는 결합하지 않은 DAPI와 비슷한 세기를 보여주고 있으며 스펙트럼의 모양 역시 결합하지 않은 DAPI와 거의 유사함을 알 수 있다.

poly[d(G-C)₂]-DAPI 결합체 역시 스페르민으로부터 결합 상태에 영향을 받는다는 것은 Fig. 3(b)의 흡광 스펙트럼으로부터 알 수 있다. 그러나 Fig. 3(c)의 형광스펙트럼을 보면 스페르민에 의한 DAPI의 거동이 동일한 조건임에도 불구하고 poly[d(A-T)₂]에서의 경우와는 상당히 다를 수 있다. poly[d(A-T)₂]-DAPI 결합체에 첨가된 스페르민은 DAPI의 형광세기를 약 2배 증가시켰지만 poly[d(G-C)₂]-DAPI 결합체에 첨가된 경우 거의 결합하지 않은 DAPI 정도의 형광세기로 증가시켰을 뿐이다. 이는 스페르민이 poly[d(G-C)₂]-DAPI 결합체에 첨가되어 poly[d(G-C)₂]의 큰 홈을 통해 염기쌍사이에 부분적으로 삽입되어 있던 DAPI를 poly[d(G-C)₂] 외부의 용매 층으로 쫓아낸다고 추측할 수 있다. 그러나 반대로 생각하면 poly[d(A-T)₂]에서의 경우와 같이 DNA의 뼈대에 걸쳐진 스페르민이 염기쌍사이에 삽입된 DAPI의 소수성 상호작용을 증가시켰다고 볼 수도 있을 것이다. 그러나 본 연구실에서 poly[d(G-C)₂]의 큰 홈을 따라서 세 번째 가닥이 형성되어 DNA의 큰 홈을 가로막은 구조의 삼중 나선 DNA, poly(dG)·poly(dC)와 DAPI를 반응시켜 본 결과 DAPI의 형광세기는 DNA에 결합하지 않은 자유 DAPI에 비해 현격히 증가하였다. 이는 삼중 나선의 세 번째 가닥이 큰 홈을 따라 감겨 DAPI가 걸쳐져 있는 큰 홈을 물분자로부터 적절히 보호하였기 때문이다(투고 중). 만약 스페르민이 poly[d(G-C)₂]의 큰 홈에 결합해서 DAPI를 물분자로부터 보호하였다면 DAPI의 형광세기는 결합하지 않은 DAPI의 형광세기에 비해 현격한 증가를 보여야 할 것이다. 그러므로 poly[d(G-C)₂]-DAPI 결합체의 경우 가능한 스페르민의 결합 형태는 poly[d(G-C)₂]의 큰 홈에 결합한 스페르민으로 인해 이미 큰 홈 속에 걸쳐져 있던 DAPI를 DNA 외부의 용매 속으로 쫓아낸다고 추측할 수 있다.

결론

스페르민은 poly[d(A-T)₂]의 경우, 작은 홈 주위의

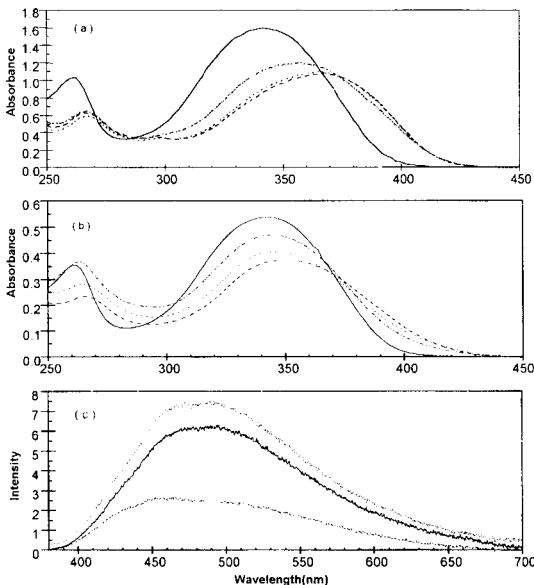


Fig. 3. (a) The absorption Spectrum of DAPI titration with poly[d(G-C)₂] at various mixing ratio.; (b) The absorption spectrum of spermine titration with poly[d(G-C)₂]-DAPI complex. (c) The fluorescence emission spectrum of free DAPI(—), poly[d(G-C)₂]-DAPI complex(---) and poly[d(G-C)₂]-DAPI-spermine complex(···). Curve assignments and concentrations are the same as in Fig. 2.

DNA 외부 뼈대에 위치한 인과 정전기적 결합을 형성하고, poly[d(G-C)₂]의 경우에는 큰 홈 속에 결합하며 이 때의 결합 위치는 DAPI의 결합 자리에 직접적인 영향을 미칠 수 있는 위치임을 알 수 있었다. 그러나 스퍼민의 구조적 특성으로 볼 때 DAPI와 같이 염기쌍사이에 삽입되기는 어려울 것으로 추측된다. 따라서 스퍼민은 DNA의 특정한 염기에 대한 선택성을 가지지는 않는다고 추측할 수 있다. 특히 스퍼민 리간드를 가진 백금(II) 및 (IV)-스퍼민 착물의 뉴클레오사이드에 대해서는 DNA의 결합양상, 반응성 및 세포유독성 실험을 통해 항암제 개발¹⁷을 하고 있을 정도로 스퍼민화합물의 항암제 개발이 기대된다.

본 논문은 1995년도 영남대학교 학술연구조성비 지원에 의하여 수행된 바 이에 감사를 드립니다.

인 용 문 헌

1. Mark, K. A.; Ruben, G. C. *Nucleic Acids Res.* **1983**, *11*, 1839.
2. Wilson, R. W.; Bloomfield, V. A. *Biochemistry* **1979**, *18*, 2192.
3. Widom, J.; Baldwin, R. L. *J. Mol. Biol.* **1980**, *144*, 431.
4. Pegg, A. E. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 759.
5. Tabor, C. W.; Tabor, H. *Annu. Rev. Biochem.* **1984**, *53*, 749.
6. Pegg, A. E. *Biochem. J.* **1986**, *234*, 249.
7. Gosule, L. C.; Schellman, J. A. *J. Mol. Biol.* **1978**, *121*, 311.
8. Chatteraj, D. K.; Gosule, L. C.; Schellman, J. A. *J. Mol. Biol.* **1978**, *121*, 327.
9. Behr, M.; Felsenfeld, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1981**, *78*, 1619.
10. Majumder, K.; Brahmachari, S. K. *Biochem. Int.* **1989**, *18*, 455.
11. Ivanov, V. I.; Minyat, E. E. *Nucleic Acids Res.* **1979**, *9*, 4762.
12. Rao, M. V. R.; Atreyi, M.; Shashi, S. *FEBS* **1991**, *278*, 63.
13. Pohl, F. M.; Jovin, T. M. *J. Mol. Biol.* **1972**, *67*, 375.
14. Jovin, T. M.; Soumpasis, D. M.; McIntosh, L. P. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1987**, *38*, 521.
15. Burt, G. F.; Nagarajan, P.; Laurence, F. M. *Nucleic Acids Res.* **1990**, *18*, 1271.
16. Haworth, I. S.; Roger, A.; Richards, W. G. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1992**, *10*, 195.
17. Amoochoa, P.; Gonzalez, V. M.; Perez, J. M.; Masaguer, J. R.; Alonso, C.; Navarroranninger, C. *J. Inorg. Biochem.* **1996**, *64*, 287.
18. Yuki, M.; Grukhin, V.; Lee, C. H.; Haworth, I. S. *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, *325*, 39.
19. Rajeev, K. G.; Sanjayan, G. J.; Ganesh, K. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5169.
20. Eriksson, S.; Kim, S. K.; Kubista, M.; Norden, B. *Biochemistry* **1993**, *32*, 2987.
21. Kim, S. K.; Eriksson, S.; Kubista, M.; Norden, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9, 3441.
22. Norden, B.; Kim, S. K.; Kubista, M.; Lyng, R.; Akerman, B. *Molecular Basis of Specificity in Nucleic Acid-Drug Interactions*; Kluwer Academic Pub.; Netherlands, 1990; p. 23.
23. Bancroft, D.; Williams, L. D.; Rich, A.; Egli, M. *Biochemistry* **1994**, *33*, 1073.
24. Feuerstein, B. G.; Pattabiraman, N.; Marton L. J. *Nucleic Acids Research* **1990**, *18*, 1271.
25. Marguet, R.; Wyart, A.; Houssier, C. *Biochem. biophys. ACTA.* **1987**, *909*, 165.
26. Kapuscinski, J.; Yanagi, K. *Nucleic Acids Res.* **1979**, *6*, 3519.
27. Brown, R. N.; Hitchcock, P. F. *Dev. Brain Res.* **1989**, *50*, 123.
28. Kim, S. K.; Brenner, C. H.; Soh, B. J.; Geacintov, N. E. *Photochem. Photobiol.* **1989**, *50*, 327.
29. Wilson, W. D.; Tanious, F. A.; Barton, H. J.; Strekowski, L.; Boylin, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5008.