

단 신

DNA 염기의 구리(I) 착물에 대한 DFT 연구

이 갑 용*
대구가톨릭대학교 화학과
(2005. 10. 20 접수)

DFT Studies on the Copper(I) Complexes of DNA Bases

Gab-Yong Lee*

Department of Chemistry, Catholic University of Daegu, Geongsan 712-702, Korea
(Received October 20, 2005)

주제어: DNA 염기, Cu⁺ 착물, 회합에너지, 다리 착물

Keywords: DNA bases, Cu⁺ complex, Association energy, Bridging complex

지금까지 DNA 핵산염기와 금속 양이온 사이의 상호작용에 대한 많은 실험적, 이론적 연구가 행해졌다.^{1,2} 배위된 금속 이온은 핵산의 생물학적 작용에 중요한 역할을 함이 밝혀져 있다. 특히, 금속 양이온은 DNA 염기와 상호작용하여 염기쌍 사이의 수소결합을 파괴함으로써 DNA의 구조를 변화시킨다.^{3,7} 따라서 금속 양이온은 DNA의 합성과 복제 그리고 절단에 영향을 미치게 된다. Cerda와 Wesdemiotis⁴는 DNA 염기의 알칼리 금속 이온(Li⁺, Na⁺ 및 K⁺)에 대한 친화도를 보고하였다. 그러나 그들은 DNA 염기들에 대한 금속 이온들의 결합자리를 설명하지 못하였다. Burda등⁵은 Cu⁺를 포함한 여러 가지 금속 1가 양이온 및 2가 양이온과 구아닌(guanine) 및 아데닌(adenine)의 상호작용에 대해 HF(Hartree Fock) 및 MP2(Moller-Plesset second-order perturbation theory) 방법으로 연구하였다. 그러나 이들 역시 DNA 염기에 대한 금속 양이온의 유리한 결합자리를 예측하는 데는 충분한 결과를 보여주지 못하였다. 또한 그들은 DNA의 또 다른 염기인 티민(thymine) 및 시토신(cytosine)과 Cu⁺ 사이의 상호작용에 대한 결과는 밝히지 못하였다. 실제로, 본 연구에서는 몇 개의 다리착물 구조를 포함하여 DNA 염기의 Cu⁺ 착물에 대한 여러 가지 구조를 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 DNA 염기와 금속 양이온 사이의 결합에 대한 연구¹⁰의 연속으로, Cu⁺와 DNA 염기 사이의 상호작용에 대한 DFT 계산 결과를 보고하고자 한다. 본 연구에서는 특히 DNA 염기의 Cu⁺ 착물에 대한 가능한 구조 및 에너지 관계를 알아보기 위해 이들 착물의 기하학적 구조, 결합위치, 회합에너지를 주로 보고한다. DFT 계산은 6-31G(d,p) basis sets로 B3LYP level^{11,12}에서 수행하였으며, Gaussian 98프로그램¹³을 사용하였다. 기하학적 구조의 최적화는 energy gradient 방법¹⁴을 사용하였으며, 모든 구조는 constraint 없이 완전히 최적화시켰다. 계산된 모든 stationary point가 true minima 구조임을 확인하기 위하여 B3LYP level에서 진동주파수도 함께 계산하였다. 모든 진동주파수가 실수임을 확인하여 계산된 구조들에 대해 stationary conformer들을 구하였다. 아울러 보다 정확한 회합에너지를 구하기 위해 영점에너지 보정을 수행하였다. 구리(I) 양이온 회합에너지(ΔE)는 최적화된 염기-Cu⁺ 착물의 에너지 $[E(B-Cu^+)]$ 와, 염기의 에너지 $[E(B)]$ 및 구리(I) 양이온의 에너지 $[E(Cu^+)]$ 의 합과의 차이로부터 구하였다.

$$\Delta E = E(B-Cu^+) - [E(B) + E(Cu^+)]$$

DNA 염기의 Cu⁺ 착물에 대한 최적화된 기하학적

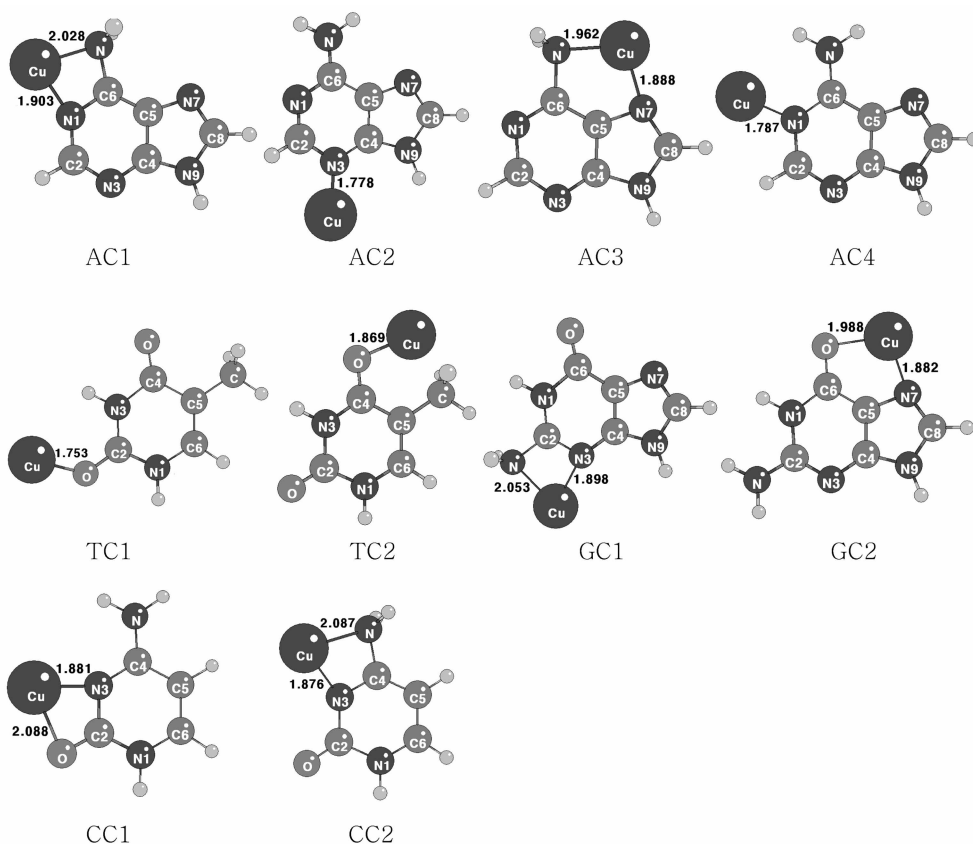


Fig. 1. B3LYP-optimized structures for cuprous cation complexes of (AC) adenine, (TC) thymine, (GC) guanine, and (CC) cytosine. Selected distances are in Å.

구조를 Fig. 1에 나타내었다.

최적화된 DNA 염기와 DNA 염기의 Cu^+ 착물에 대한 몇 가지 대표적인 기하학적 구조 파라미터들을 Table 1에 나타내었다.

아울러 계산된 Cu^+ 이온에 대한 DNA 염기의 회합 에너지를 Table 2에 나타내었다.

Table 2에서 보듯이 전이금속인 Cu^+ 의 DNA 염기에 대한 회합에너지는 90~140 kcal/mol 정도로서, 전형원소인 1족 금속의 1가 이온이 갖는 회합에너지^{11,16} 보다는 크게, 그리고 2가 이온^{2b}에 비해서는 적게 나타났다. 전이금속의 2가 이온(Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+})이 갖는 회합에너지⁹ 보다는 훨씬 적은 것으로 나타났다. 이를 종합해 볼 때 핵진화의 영향으로 1가 금속보다 2가 금속의 회합에너지가 높으며, 전이금속의 특이성으로 인하여 전이금속이 전형금속보다 높은 회합 에너지를 갖는 것으로 나타났다.

한편 Fig. 1에 나타내었듯이, Cu^+ 이온의 아데닌 (adenine) 착물의 구조는, 같은 방법으로 계산된 전보,¹¹의 Li^+ 의 아데닌 착물에 대한 가능한 구조보다 한 가지가 더 많은, 네 가지 구조가 가능한 것으로 계산되었다. 즉 Li^+ 착물에서는 locate되지 않았던, Cu^+ 가 고리형 형성하지 않고 아데닌의 N_1 에 바로 결합한 구조(Fig. 1의 AC4)가 더 가능한 것으로 나타났다. Cu^+ 의 아데닌 착물 가운데서 가장 안정한 구조는 Cu^+ 가 아데닌의 N_6 및 N_7 과 상호작용하는 다섯 자리 고리 (five-membered ring)를 형성하는 다리착물이다. Table 2에서 보듯이 이 착물의 회합에너지는 -123.56 kcal/mol로 나타났으며 아데닌- Cu^+ 착물에서 2배위 착물이 1배위 착물보다 대체로 더 안정함을 알 수 있다. Table 1에서 알 수 있듯이, Cu^+ 가 아데닌에 회합될 때 피리미딘 고리 내 구조적 변화를 수반한다. Cu^+ 가 N_1 및 N_6 에 결합될 때 결합길이의 가장 큰 변화는 C_6 - N_6 결합

Table 1. Selected geometrical parameters for the optimized bases and base-Cu⁺ complexes (bond lengths in Å and bond angles in degree)

Parameter	Adenine					Thymine			Guanine			Cytosine		
	Base	AC1	AC2	AC3	AC4	Base	TC1	TC2	Base	GC1	GC2	Base	CC1	CC2
N ₁ -C ₂	1.344	1.356	1.310	1.357	1.380	1.390	1.346	1.403	1.371	1.339	1.397	1.430	1.372	1.421
C ₂ -N ₃	1.337	1.329	1.367	1.339	1.307	1.340	1.347	1.404	1.312	1.322	1.326	1.373	1.378	1.403
N ₃ -C ₄	1.339	1.328	1.361	1.327	1.346	1.407	1.441	1.363	1.358	1.374	1.341	1.320	1.346	1.327
C ₄ -C ₅	1.411	1.378	1.415	1.391	1.404	1.352	1.351	1.365	1.441	1.447	1.411	1.359	1.357	1.380
N ₁ -C ₆	1.345	1.354	1.360	1.316	1.367	1.380	1.396	1.357	1.440	1.476	1.386	1.355	1.369	1.344
C ₆ -N ₆	1.356	1.451	1.330	1.470	1.339									
C ₂ -O ₂						1.218	1.275	1.203				1.220	1.246	1.204
C ₄ -O ₄						1.222	1.208	1.268						
C ₆ -O ₆									1.218	1.202	1.260			
R		1.903 ^b	1.778 ^c	1.888 ^d	1.787 ^b		1.753 ^e	1.869 ^e		1.898 ^c	1.882 ^f		2.088 ^g	1.876 ^c
N ₁ C ₂ N ₃	128.9	125.5	127.0	127.6	126.6	12.5	116.2	112.1	123.6	124.2	123.8	116.1	118.6	113.4
C ₂ N ₃ C ₄	111.1	113.9	113.4	113.0	113.0	128.2	126.6	126.8	112.5	114.1	113.6	120.3	121.0	121.2
C ₄ C ₅ N ₆	122.3	127.6	123.0	116.6	122.7									
C ₄ C ₅ O ₆									131.4	132.4	124.3			
C ₄ C ₅ C(CH ₃)						117.7	117.4	118.2						
N ₃ C ₄ C ₅						114.5	113.7	117.3						
N ₁ C ₂ O ₂						123.2	119.2	123.9				118.2	123.0	121.8
N ₃ C ₄ N ₆												116.9	118.4	109.8
∠		91.4 ^b	119.3 ^c	92.8 ^d	122.8 ^b		129.5 ^b	108.6 ^c		92.7 ^c	93.0 ^f		83.7 ^b	96.1 ^f
N ₁ C ₆ N ₆ H ^a	-10.0	122.3	0.0 ^d	56.3	0.0 ^d									
	-170.1	-122.3	180.0 ^e	-56.3	180.0 ^e									
N ₁ C ₂ N ₃ H ^a									169.9	59.3	180.0			
									34.3	-59.3	0.0			
N ₃ C ₄ N ₆ H ^a												9.8	0.0	132.5
												164.5	180.0	-110.9

^aThe hydrogen atoms are in amino group.^bThe N₁-Cu⁺ distance and C₂N₃Cu⁺ angle.^cThe amino hydrogen cis to N₁-C₆.^dThe amino hydrogen trans to N₁-C₆.^eThe O-Cu⁺ distance.^fThe C₄O₄Cu⁺ angle.^gThe N₁-Cu⁺ distance and C₆N₁Cu⁺ angle.^hThe amino hydrogen cis to N₁-C₆.ⁱThe N₃-Cu⁺ distance and C₃N₃Cu⁺ angle.^jThe C₂O₂Cu⁺ angle.^kThe C₄N₃Cu⁺ angle.

길이로서 0.095Å 증가하였다. 이 착물에서 아미노 수소소에 의한 두 개의 비틀림각(∠N₁C₆N₆H)은 -10.0과 -170.1°에서 122.3과 -122.3° 각각 변화하였다. 이것은 Cu⁺ 이온과 C₆-N₆ 결합의 N₁ 방향에 있는 수소와의 반발 때문으로 생각된다. 아미노 수소들이 이 반발을 줄이기 위해 회전하는 것으로 볼 수 있다. N₃-Cu⁺와 N₆-Cu⁺ 결합길이는 각각 1.903과 2.028Å으로 계산되었다. Cu⁺가 N₃에 결합한 착물(Fig. 1의 AC2)에서, N₃-Cu⁺의 결합길이는 1.778Å으로 나타났다. Cu⁺가 다섯 자리 고리를 형성하는 다리 착물(Fig. 1의 AC3)에서 N₃-Cu⁺ 결합길이는 1.888Å으로, N₆-Cu⁺ 결합길이는 1.962Å으로 나타났다. 한편, C₅C₆N₆ 사이의 결합각은 N₁-N₆

착물에서는 5.3° 증가하였으며, N₆-N₇ 착물에서는 5.7° 감소하였다. 이와 같은 결합각의 큰 변화는 각각 N₁ 및 N₆ 그리고 N₆ 및 N₇과 Cu⁺의 상호작용에 의한 다리형성 착물의 성질 때문으로 볼 수 있다. Cu⁺가 N₁에 결합한 착물(Fig. 1의 AC4)에서 N₁-Cu⁺ 사이의 결합길이는 1.787Å으로, 그리고 Cu⁺-N₁C₂ 사이의 결합각은 122.8° 계산되었으며, Cu⁺에 대한 회합에너지는 -109.72 kcal/mol로서 역시 1배위 착물인 N₃에 결합한 착물의 회합에너지와 거의 유사하게 나타났다.

다음으로, Fig. 1에서 보듯이 Cu⁺가 티민(thymine)과 회합할 때는 Cu⁺가 각 카르보닐기에 결합되는 구조로서, 두 개의 회합자리가 가능한 것으로 나타났다.

Table 2. Total energies (E in au) and cuprous cation association energies (ΔE in kcal/mol) of DNA bases^a

Base	Association site	E	ΔE
Adenine	N ₁ -N ₆ (AC1)	-2107.256121	-110.47
	N ₃ (AC2)	-2107.253160	-108.61
	N ₆ -N ₇ (AC3)	-2107.276974	-123.56
	N ₉ (AC4)	-2107.254929	-109.72
Thymine	O ₂ (TC1)	-2094.041615	-92.23
	O ₄ (TC2)	-2094.063888	-106.21
Guanine	N ₂ -N ₃ (GC1)	-2182.469264	-100.49
	O ₆ -N ₇ (GC2)	-2182.530025	-138.62
Cytosine	O ₂ -N ₃ (CC1)	-2034.902137	-124.53
	N ₃ -N ₄ (CC2)	-2034.876141	-108.22

^aZero-point corrections are included in energies.

O₂ 및 O₄ 착물에서 O-Cu⁺ 결합길이는 각각 1.753과 1.869Å으로 나타났다. O₂에 Cu⁺가 결합할 때, C₄C₅ C(CH₃)의 결합각은 0.5°로 약간 증가하였으며, 이는 Cu⁺와 두 개의 메틸기 수소 사이의 반발 때문으로 생각된다. 이 착물의 회합에너지는 -106.21 kcal/mol로 나타났다으며 -92.23 kcal/mol의 회합에너지를 갖는 O₂ 착물보다 약간 더 유리한 것으로 계산되었다.

구아닌(guanine)의 Cu⁺ 착물에서는 Fig. 1에서 보듯이 두 개의 가능한 구조가 계산되었다. 하나는 Cu⁺가 구아닌의 N₂ 및 N₃와 상호작용하는 네 자리 다리착물이며, 다른 하나는 Cu⁺가 O₆ 및 N₇과 다섯 자리 고리를 형성하는 다리착물이다. 이들 착물의 회합에너지는 각각 -100.49 및 -138.62 kcal/mol로 계산되었다. 이 결과에서 보듯이 다섯 자리 고리 형성이 네 자리 고리 형성에 비해 약 38.13 kcal/mol 더 안정한 것을 알 수 있다. 이 결과는, 다섯 자리 고리 형성이 네 자리 고리 형성에 비해 더 작은 고리 변형을 필요로 하기 때문에 보다 더 유리함을 의미한다. Table 2에서 보듯이 구아닌의 O₆-N₇ 다섯 자리 고리착물이 DNA 염기의 여러 Cu⁺ 착물 가운데 가장 안정하다. 이와 같은 경향은 알칼리금속이온 착물에 대한 결과^{10,15-16}와 유사하다. 다섯 자리 고리착물(Fig. 1의 GC2)에서 C₅C₆O₆ 사이의 결합각은 구아닌에 비해 7.1° 크게 감소하였다. 이와 같은 큰 감소는 역시 착물의 다리형성 성질(bridging nature)과 관련된다고 볼 수 있다. 이 착물에서 O₆-Cu⁺ 및 N₇-Cu⁺ 사이의 결합길이는 각각 1.988 및 1.882Å으로 나타났다. 한편 네 자리 고리 착물(Fig. 1의 GC1)에서 두 개의 N-Cu⁺ 사이의 길이는 각각 1.898 및 2.053Å으로 계산되었다.

시토신(cytosine) 분자의 Cu⁺ 착물은 Fig. 1에서 보

듯이 Cu⁺가 O₂-N₃ 및 N₃-N₄와 네 자리 고리를 형성하는 두 개의 다리 착물이 가능한 것으로 나타났으며, O₂-N₃ 다리 착물이 N₃-N₄ 착물보다 약간 더 유리한 것으로 계산되었다. O₂-N₃ 착물에서, 착물이 형성됨에 따라 구조의 변화는 크게 일어나지 않았으나, N₁-C₂ 결합길이가 0.058Å 감소하였으며 N₁C₂O₂ 사이각은 4.8° 증가하였다. 이와 같은 변화로 말미암아 Cu⁺가 O₂ 및 N₃와 동시에 상호작용하는 힘이 증가된다고 볼 수 있다. 이 착물에서 O₂-Cu⁺ 및 N₃-Cu⁺ 결합길이는 각각 2.088 및 1.881Å으로 나타났다. 이 착물에서 O-Cu⁺ 결합길이는 티민 착물에서의 해당하는 결합길이보다 약간 더 길며, 반면에 N-Cu⁺ 결합길이는 단일자리에 회합한 아데닌 착물에서의 해당하는 결합길이보다 길게 나타났다. 이 화합물의 Cu⁺ 회합에너지는 -124.53 kcal/mol로 나타났으며, N₃-N₄ 착물에서 N-Cu⁺ 결합길이는 1.876 및 2.087Å으로 계산되었다.

결론적으로 아데닌의 Cu⁺ 착물에는 네 개의 구조가 가능하며, 티민과는 두 개의 착물이 형성 가능함을 알 수 있었다. 구아닌-Cu⁺ 착물에는 두 개의 다리 착물이 가능함을 알았으며, 하나는 N₂ 및 N₃와 그리고 다른 하나는 O₆ 및 N₇에 결합하는 구조이다. 시토신-Cu⁺ 착물에서는 두 개의 다리착물 구조가 가능함을 알 수 있었다. 아울러 DNA 염기가 Cu⁺와 착물을 형성할 때, 회합에너지로부터 구아닌과 시토신의 O 및 N 자리에 다리구조를 형성하는 착물이 가장 안정한 구조임을 알 수 있었다.

인용문헌

- Eades, R. A.; Weil, D. A.; Dixon, D. A.; Douglass, C.

- H. *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 981.
2. Del Bene, J. E. *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 367.
3. Gao, Y. G.; Wang, H. J. *Nucleic Acids Research*. **1993**, *21*, 4093.
4. Colominas, C.; Luque, F. J.; Orozco, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6811.
5. (a) Rodgers, M. T.; Armentrout P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8548. (b) Russo, N.; Toscano, M.; Grand, A. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 11533.
6. (a) Loeb, L. A.; Zakour, A. R. In *Nucleic Acid-Metal Ion Interactions*, Spiro, T. G., Ed. John Wiley & Sons, New York, 1980. (b) Lippard, S. J.; Berg, J. M. *Principle of Bioinorganic Chemistry*. University Science Books, Mill Valley, CA, 1994. (c) Kaim, W.; Schwedersky, B. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*, John Wiley & Sons, Chichester, 1994.
7. Andrushchenko, V. V.; Komilova, S. V.; Kapinos, L. E.; Hackl, E. V.; Galkin, V. L.; Grigoriev, D. N.; Blagoi, Yu. P. *J. Mol. Struct.* **1997**, *408/409*, 225.
8. Cerda, B. A.; Wesdemiotis, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11884.
9. Burda, J. V.; Sponer, J.; Hobza, P. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 7250.
10. Lee, G. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1023.
11. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
12. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
13. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomas, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Peterson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98. Revision A.1*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 1998.
14. Schlegel, H. B. *J. Comp. Chem.* **1982**, *3*, 214.
15. Perahia, D.; Pullman, A.; Pullman, B. *Theoret. Chim. Acta(Berl.)* **1977**, *43*, 207.
16. Russo, N.; Toscano, M.; Grand, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10272.