

# ヒスチジンを含んだペプチド金属錯体によるDNAの酸化的切断反応

理工学研究所 共同研究第1類

研究代表者 千喜良 誠 研究員

**序：**ヒスチジンを含んだ Xaa-Xaa'-His 型のペプチド金属錯体はヒスチジンの特異的な金属配位結合により、DNA塩基認識機能をもつ素材として研究が進められてきている。本研究ではさらに精密な結合構造とDNA切断反応の制御を目指し、下記のペプチド銅(II)錯体を新たに合成し、末端アミノ基の不斉がDNAとの結合構造にどのような影響を与えるかをDNAファイバーESRスペクトルの測定と分子動力学計算を用いて解析し、対応するニッケル錯体の酸化的切断反応との関連を検討した。

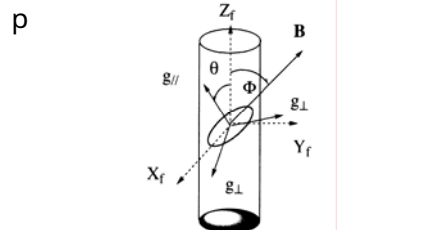
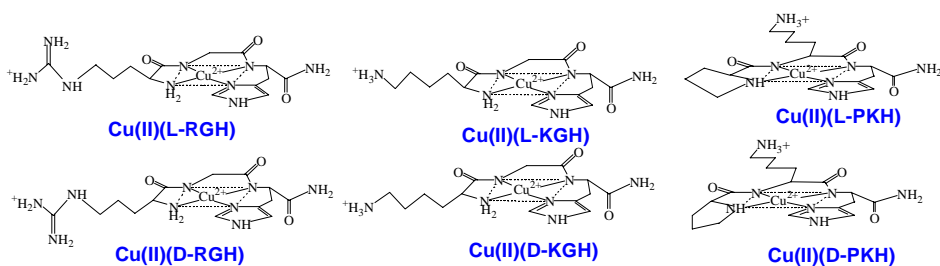


図1. シミュレーションで用いた座標軸(B: 静磁場, Z<sub>f</sub>: ファイバー)

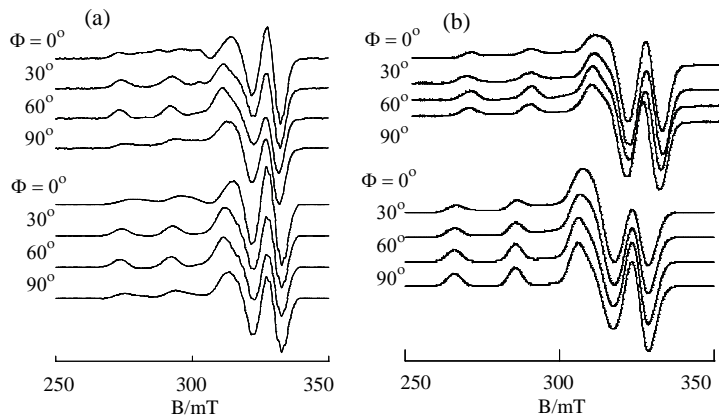


図2. (上段): B型DNAと結合した, (a) Cu(II)(L-RGH) および (b) Cu(II)(D-RGH)のESRスペクトル(室温)。 (下段): シミュレーションスペクトル, (a)  $\theta = 50^\circ, \Delta\theta = 20^\circ$ , (b)  $\theta = 55^\circ, \Delta\theta = 45^\circ$ 。

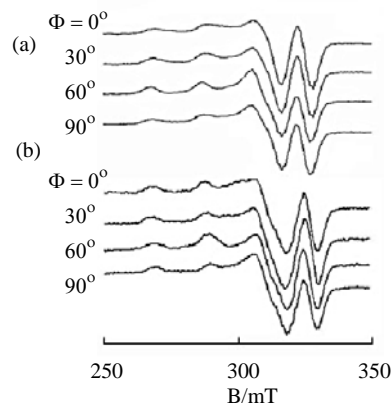


図3. B型DNAと結合した (a) Cu(II)(L-PKH) ,(b) Cu(II)(D-PKH)のESRスペクトル(室温)。

**結果と考察：**Cu(II)(D-RGH)ではg<sub>z</sub>軸とDNAファイバー軸となす角度 $\theta$ とその揺らぎ幅 $\Delta\theta$ はL-RGH錯体と比較してともに増大した。揺らぎ幅 $\Delta\theta$ の増大は結合の立体特異性がアルギニン側鎖のキラリティーの変化により著しく増大することを示している(図2)。この結果はオリゴヌクレオチド d(CGCGTATACGCG)にドッキングさせた錯体の構造の分子動力学計算(HyperChem, Amber 7)によっても確認できた(図4)。D-アミノ酸の置換による結合の揺らぎ幅の増大はCu(II)(D-KGH)においても同様に観測された。一方、Cu(II)(PKH)の場合はL体とD体とで $\theta$ とその揺らぎ幅 $\Delta\theta$ に大きな変化はみられなかった(図3)。これらの結果は本研究の共同研究者であるE.C.Longらによってなされたニッケル錯体によるDNA酸化的切断反応において、L-RGH錯体がD-RGH錯体より塩基特異的に切断すること、またCu(II)(PKH)錯体はD体とL体で変化が明確に見られない結果とよく対応しており、N-末端アミノ基の機能の重要性が確認された。

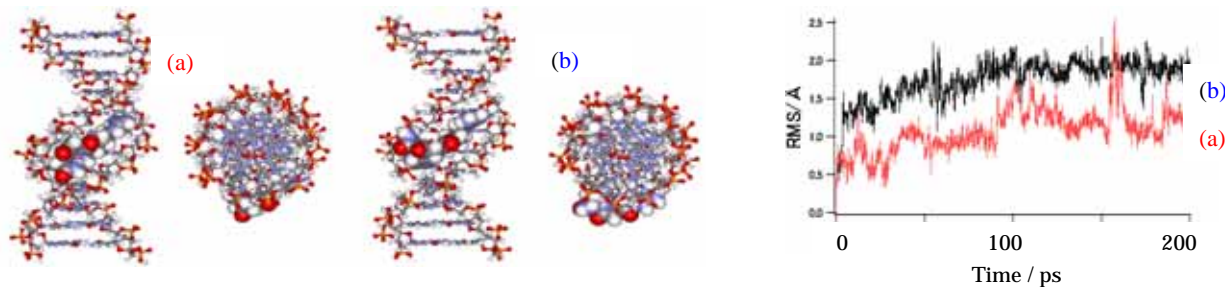


図4. オリゴヌクレオチドと結合した Cu(II)(L-RGH) (a)と Cu(II)(D-RGH) (b)の最適化初期構造と揺らぎの時間変化。

**謝辞：**本研究に協力していただいた Prof. E.C.Long, 長根亮一博士, 有井秀和博士, 安倍優子修士, 山中恒佑修士, 濱田博一君 (M1) に感謝します。