

四核銅錯体による DNA 二重鎖切断の大きな加速

(同志社大理工¹, 同志社大院理工²) ○松瀬和希¹・徳永拓人²・畑真知²・人見穰^{1,2}・小寺政人^{1,2}

Large acceleration of DNA double strand break by Tetracopper Complexes

(¹Fac. Sci. Eng., ²Grad. Sch. Sci. Eng., Doshisha Univ.) Kazuki Matsuse¹, Takuto Tokunaga², Machi Hata², Yutaka Hitomi^{1,2}, and Masahito Kodera^{1,2}

Iron complex of bleomycin (Fe-BLM) is a cytotoxic anticancer agent and induces cell death via DNA double-strand breaks (dsb). Roelfes and Que reported that diiron(II) complex of pentadentate ligand N4Py [Fe₂(di-N4Py)(MeCN)₂](ClO₄)₄ (**3**) rapidly cleaves DNA oxidatively as a functional model of Fe-BLM. Recently, we found that dicopper complex of *p*-cresol-2,6-bis(amide-tether-dpa^{4-OMe}) ligand (HL1) [Cu₂(μ-OAc)₂(L1)](OAc) (**1**) shows burst of DNA dsb via reductive O₂-activation with AscNa. Two molecules of **1** are required for the burst of DNA dsb, by which HO• is generated via three electron reduction of O₂-molecule. To accelerate DNA dsb we synthesized a tetranucleating ligand (H₂L2) where two of HL1 are connected by a linker. This ligand forms tetracopper complex [Cu₄(μ-OAc)₄(L2)]²⁺ (**2**). **2** showed much higher DNA dsb activity than **1**.

Keywords : Tetracopper(II) complex, DNA cleavage, cytotoxicity

Bleomycin (BLM)は、広く臨床利用されている抗がん剤であり、投与後に生体内で鉄錯体(Fe-BLM)を生成し、核 DNA の二本鎖切断(double-strand breaks, dsb)を通して細胞死を誘導する。Roelfes と Que らは、N4Py 配位子の鉄錯体[Fe₂(di-N4Py)(MeCN)₂](ClO₄)₄ (**3**)を Fe-BLM の機能モデルとして報告した。Roelfes らは N4Py 配位子をダイマー化した配位子の二核鉄錯体[Fe₂(di-N4Py)(MeCN)₂](ClO₄)₄ (**4**)を合成し、DNA 切断活性が向上することを報告した。我々は、*p*-cresol-2,6-bis(amide-tether-dpa^{4-OMe})配位子(HL1)の二核銅(II)錯体[Cu₂(μ-OAc)₂(L1)](OAc) (**1**)を合成した。**1**は還元的にO₂を活性化してDNA dsbを加速した。この反応の速度は**1**の濃度の2次に依存することから、2つのL1をリンカーで繋いだ四核化配位子(H₂L2)を合成し、その四核銅(II)錯体[Cu₄(μ-OAc)₄(L2)](OAc)₂ (**2**)を得た。**2**はDNA dsbを**1**に比べて大きく加速した。

