

銅錯体を用いた低線量 X 線照射による DNA 切断

(青山学院大¹) ○明正航典¹・西原達哉¹・田邊一仁¹

DNA cleavage by low-dose X-ray irradiation using copper complexes (¹*School of Aoyama Gakuin University*)○Kousuke Meisho¹, Tatsuya Nishihara¹, Kazuhito Tanabe¹

In recent years, various metal complexes have attracted attention, because they accelerate DNA cleavage. They are expected to be used as anticancer and antiviral agents. However, the non-specific cleavage of nucleic acid by metal complexes are still issue to be solved.

In this study, we focused on the fact that monovalent copper complexes show high DNA cleavage activity, while divalent copper complexes do not. Taking advantage of this property of copper complexes, we designed a system in which DNA cleavage occurs only under X-irradiation conditions, which reduce Cu(II) to form Cu(I). We designed an artificial oligodeoxynucleotides (ODNs) with pyridyl ligands for copper ion on thymine base in order to construct a system. The ODNs were designed so that Cu(I) generates at a specific site on the DNA strand upon X-irradiation. We will report the synthesis and radiation reaction of the ODNs.

Keywords : DNA cleavage; X-ray; copper complex

近年、様々な金属錯体が核酸切断を促すことが明らかにされ、抗がん剤や抗ウイルス剤としての活用が期待されている。しかし、一方で金属錯体の反応性を制御することは一般に困難であり、金属錯体が非特異的な核酸損傷を促すことが問題となっていた。

このような背景の下、我々は1価の銅錯体が高いDNA切断活性を示す一方、2価の銅錯体が切断活性を示さない事実を活用し、X線照射下でのみ金属錯体のDNA切断が生じるシステムを設計した (Figure 1)。本研究では、DNA鎖の塩基部にCu(II)の配位子を導入しCu(I)がDNA鎖の特定部位に、X線還元によって発生するように設計した。

塩基部への配位子の導入はScheme1に従って行った。4-iodoanilineを出発物質とし、菌頭反応を経て、アセチレン誘導体2を得た。続いて、ヨードウリジン誘導体とカップリングし、アミノフェニル基を持つウリジン誘導体4を得た。保護基を除去した後、得られたジオール5をDMTr化し、化合物6を得た。現在、DNAへの導入を試みており、DNA切断実験と併せて報告する。

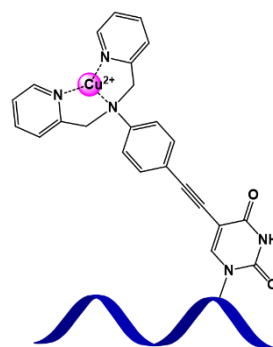
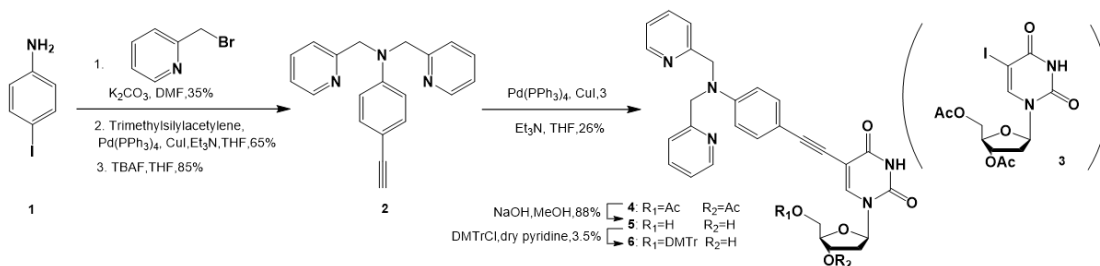


Figure1. Oligonucleotides bearing Cu(II) complex



Scheme1. Synthesis of artificial oligonucleotides