

量子化学計算を用いたtrans-platin類縁体の水和とDNA塩基付加反応機構の解析

群馬大院理工

○川畑二葉, 工藤貴子

Theoretical study for the reaction mechanism of hydration and substitution with the DNA purine bases (G and A) of trans-platinum analogues

○Futaba Kawahata, Takako Kudo

Division of Pure and Applied Science, Graduate School of Science and Technology, Gunma University, Japan

【Abstract】 Reaction mechanisms of hydration and substitution with the DNA purine bases of trans-platinum analogues were investigated by quantum chemical calculations. Each reaction consists of two steps and the rate determining step is hydration. The energy barriers for the hydration process of trans-platinum are ca.10 kcal/mol higher than those of cis-platinum. The present study suggests that trans-platinum is possible to be get more stabilization by the substitution of the NH₃ ligand with the other N-ligands.

【序】

cis-platin および他の cis 体抗癌剤は、投与を繰り返すことで高い細胞毒性を示したり耐性腫瘍細胞の原因になる。その代替案に抗癌活性を持たない trans-platin 類縁体を用いて、抗癌活性を持たせる研究が行われている[1][2]。DNA 塩基と結合するためには、まず H₂O と Cl が置換反応を起こす必要があるが[3]、この水和機構も含めた一連の機構が統一的に行われていない研究が多い。

以上のことから trans-platin 及びその類縁体の抗癌活性を見るために、この一連の反応機構を量子化学計算により調査を統一的に行い、各過程における構造やポテンシャルエネルギー曲面や分子軌道から Pt-配位子、Pt-DNA 塩基間の相互作用などを cis-platin の場合と比較しつつ、解析することを目的とする。

【計算方法】

本研究は Gaussian09 を用いて、cis/trans-platin とそれら類縁体の水和と DNA 塩基付加反応機構を HF/LANL2DZ(Pt),6-31G*(others)で計算した。また特に重要な水和反応についてのみは B3LYP レベルでも構造最適化を行い、PCM を用いて、電子相関の影響と平均的な水の効果を考慮した。

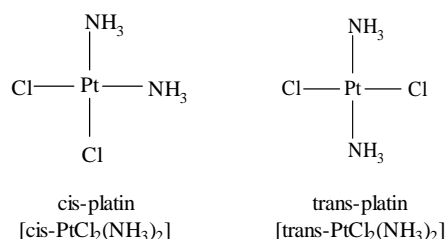


Fig.1 Structure of cis and trans-platinum

【結果・考察】

Fig.2 に trans-platin の一連反応機構を、Fig.3 にポテンシャルエネルギーの推移を cis-platin の場合と共に示す。尚、この例では DNA 塩基は G(Guanine)である。Fig.2 から水和機構、DNA 塩基付加反応機構共にそれぞれ 2 段階を経て反応は進行し、Fig.3 から律速段階は両異性体共に水和反応である事、また cis-platin より遷移状態では約 10 kcal/mol 高いエネルギーで進行する事が分かった。

trans-platin は cis-platin と異なり配位子の位置が違うため(Fig. 1)、cis-platin が遷移状態に受ける安定化を得ることができない。この遷移状態に受ける安定化の強さは、N 配位子の種類によっても変化する。当日は、様々な N 配位子を持つ cis/trans-類縁体の水和・DNA 塩基(G と A)付加反応機構とそのポテンシャルエネルギーの変化および、これらが遷移状態に受ける安定化の調査結果についても詳細についても報告する。

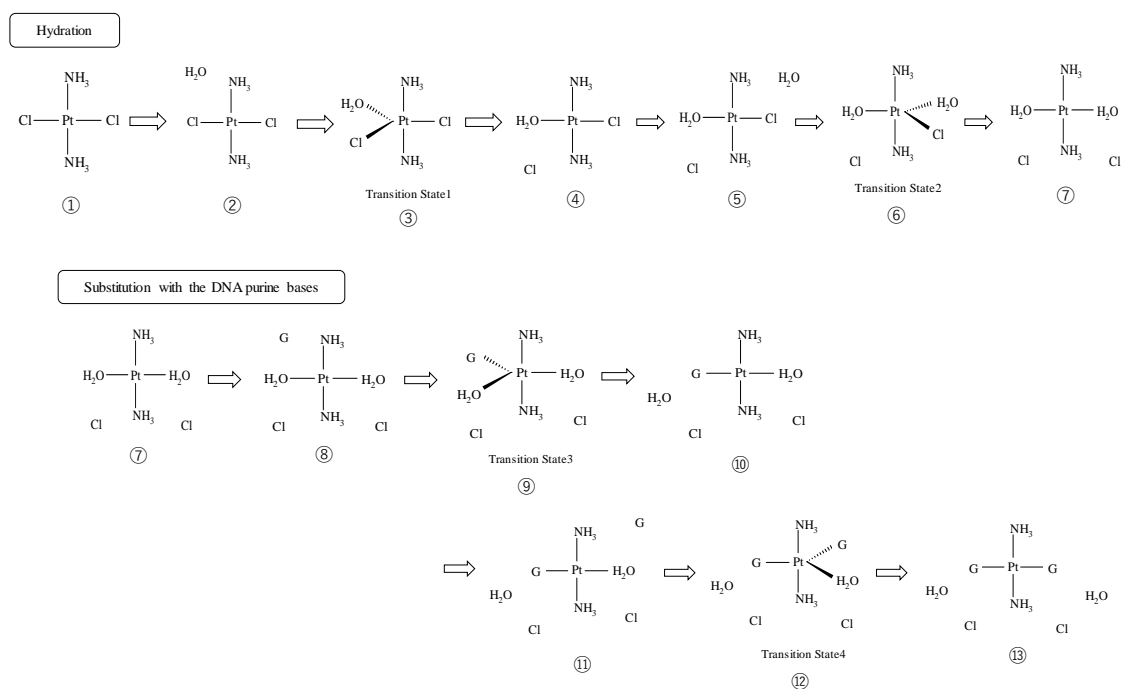


Fig. 2 Reaction mechanism of hydration and substitution of H₂O with the G

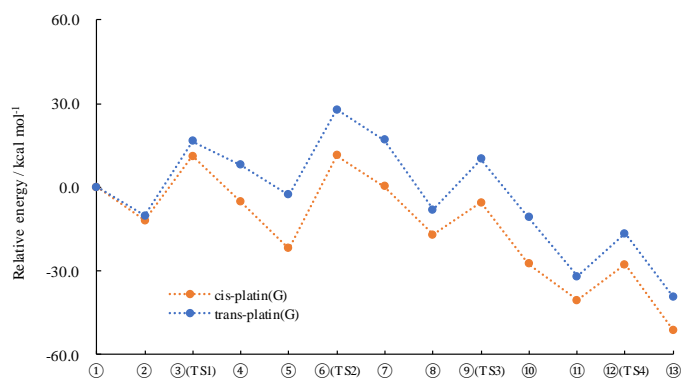


Fig.3 Change of the potential energy along a series of reactions of cis/trans-platinum

【参考文献】

- [1] V. Brabec, K. Neplechova, J. Kasparkova, N. Farrell, *JBIC* **5**, pp. 364-368 (2000).
- [2] S. Banerjee *et al.* *Chemical Physics Letters* **497**, pp. 142-148 (2010).
- [3] M. Chikuma *et al.* *The Pharmaceutical Society of Japan* **128**, 307-316 (2008).