

Metallionen in künstlicher DNA

Metallionen-vermittelte DNA-Basenpaarung und Anordnungen von Metallen in künstlicher DNA: auf dem Weg zu neuen Nanobauelementen

Hans-Achim Wagenknecht*

Stichwörter:

Basenpaarung · DNA-Strukturen · Metall-Metall-Wechselwirkungen · Nucleosidmimetika · Oligonucleotide

Auch 50 Jahre nach der Aufklärung der doppelhelicalen Struktur der DNA sind die Chemiker noch von ihren einzigartigen Eigenschaften fasziniert. Das Prinzip der Basenpaarung zwischen den beiden komplementären Oligonucleotidsträngen ist einfach. Im Wesentlichen stabilisieren zwei Arten von nichtkovalenten Wechselwirkungen die Doppelhelix-Struktur der DNA:

- a) π -Stapelung der planaren aromatischen Heterocyclen der DNA-Basen
- b) Wasserstoffbrücken zwischen zwei komplementären DNA-Basen.

Zusätzlich zur biologischen Bedeutung der DNA als Träger der genetischen Information lässt die hochspezifische gegenseitige Erkennung und Selbstassoziation der DNA-Duplexe auch Potenzial als Templat bei der bioinspirierten Erzeugung neuer funktionalisierter Molekülarchitekturen und anorganischer sowie bioorganischer Nanobauelemente vermuten.^[1,2]

Auf dem Austausch natürlicher Basen gegen künstliche Nucleoside und Nucleosidmimetika beruht eine wichtige Strategie für die Funktionalisierung von DNA.^[3] Diese Methode ist allerdings auf Moleküle beschränkt, die in Größe und Form den natürlichen Basen

vergleichbar sind; nur so ist die hohe Spezifität und Regioselektivität in der modifizierten DNA gewährleistet.^[3] In den letzten drei Jahren wurde über neue Nucleosidmimetika berichtet, in denen die Basenpaarung nicht durch Wasserstoffbrücken, sondern durch Metallionen vermittelt wird.^[4-6] Ein entscheidender Vorteil dieser Modifizierungsstrategie liegt darin, dass sie die Platzierung von Metallionen im Inneren der DNA erlaubt. Auf diese Weise wird eine wichtige strukturelle Voraussetzung für die Entwicklung neuer molekularer Bauelemente auf der Basis wechselwirkender Metallzentren geschaffen. Tor und Weizman definierten für die Koordination bestimmter Metallionen geeignete Nucleosid-Chelatliganden als „Ligandoside“, wenn sie die folgenden Bedingungen erfüllen:^[4]

- a) Das Nucleosidmimetikum sollte mit einer standardisierten und automatisierten DNA-Synthese kompatibel sein.
- b) Die Chelatdonoren der Nucleosidmimetika sollten eine höhere Affinität gegenüber Metallionen aufweisen als die natürlichen DNA-Basen.
- c) Die Nucleosidmimetika sollten mit Metallionen planare Komplexe bilden; die Dimensionen dieser Komplexe sollten mit denjenigen von natürlichen DNA-Basenpaaren vergleichbar sein.

Einige mit diesen Kriterien übereinstimmende künstliche DNA-Basen mit starken Chelatdonorfunktionen wurden in den Arbeitsgruppen von Tor et al.,^[4] Schultz, Meggers et al.^[5] sowie Shionoya et al.^[6] synthetisiert und in Oligonucleo-

te eingebaut (Abbildung 1). Die DNA-Basenpaarung erfolgte durch Bildung planarer Komplexe der Nucleosid-Chelatdonoren mit Metallionen wie Cu^{II}, Pd^{II} oder Ag^I. Die Planarität dieser künstlichen DNA-Basenpaare gewährleistet eine gute Intercalation in den DNA-Basenstapel. Bereits die Insertion genau eines künstlichen Metallionen-vermittelten Basenpaares pro DNA-Duplex führt dazu, dass die thermische Stabilität dieser modifizierten Duplexe deutlich höher ist als bei normalen Duplexen, in denen ausschließlich Wasserstoffbrücken vorliegen.

Mit der künstlichen Basenpaarung durch Metallkomplexe steht nun ein drittes Schlüsselmotiv für die Wechselwirkung zwischen zwei komplementären Strängen des Biopolymers DNA zur Verfügung. Diese Modifizierung kann zum einen zu einer Erweiterung des genetischen Codes, zum anderen zur Konstruktion neuartiger DNA-Strukturen und -Funktionen genutzt werden. Ein wichtiger Meilenstein auf dem Weg zu neuen DNA-Architekturen ist eine kürzlich erschienene Arbeit von Shionoya et al.,^[7] in der zum ersten Mal der Einbau mehrerer Metallionen in benachbarten Positionen eines künstlichen DNA-Gerüstes beschrieben wird. Auf diese Weise bildet sich selbstassozierend eine Kette von Metallionen. Ein-dimensionale Anordnungen von Metallionen sind in Lösung schwierig zu erzeugen; sie wurden daher meist im Festkörper untersucht.^[8] Shionoya et al. synthetisierten eine Hydroxypyridon-Nucleobase,^[9] die alle Kriterien eines „Ligandosides“ erfüllt.^[4] Der proto-

[*] Dr. H.-A. Wagenknecht

Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4
85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13210
E-mail: wagenknecht@ch.tum.de

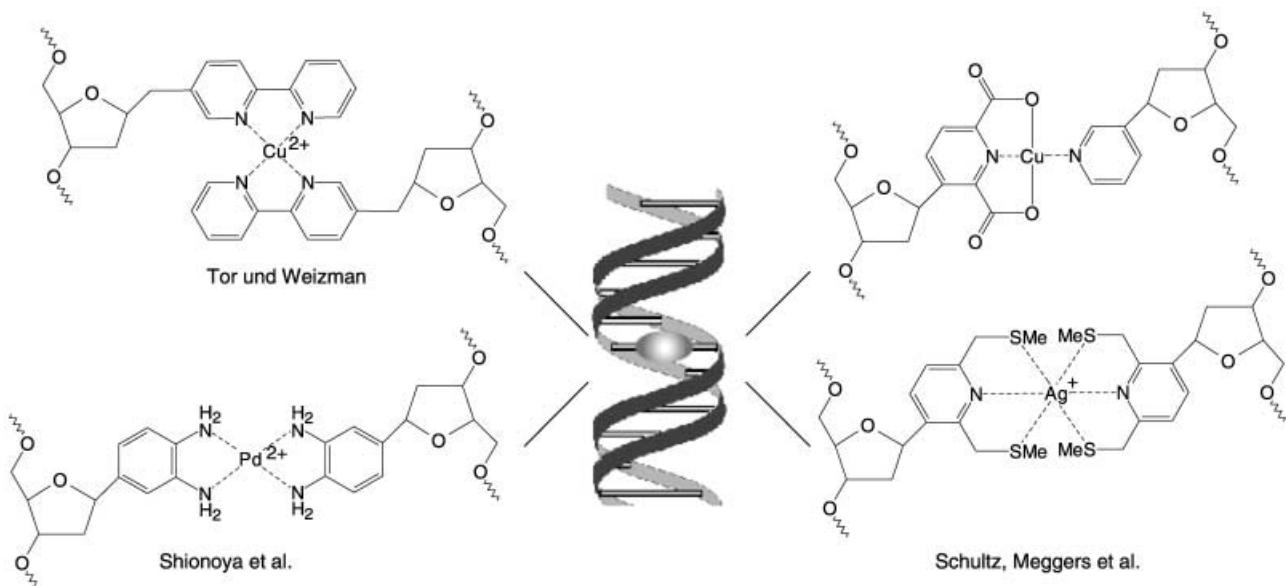


Abbildung 1. Metallionen-vermittelte Basenpaare, die natürliche Basenpaare in DNA-Duplexen ersetzen können.^[4–6]

nierte Hydroxypyridon-Chelatligand bildet mit Cu^{II}-Ionen stabile planare Neutralkomplexe (Schema 1).

Das Nucleosid wurde in einer automatisierten Synthese nach der Phosphoramidit-Methode in kurze Oligonukleotide mit drei bis sieben Nucleosid-Einheiten eingebaut. Die DNA-Basensequenzen wurden so entworfen, dass ein bis fünf Cu^{II}-modifizierte Nucleoside benachbart zueinander angeordnet sind. Diese modifizierten Oligonukleotide bilden ohne Zusatz von Cu^{II}-Ionen keine stabilen Duplexstrukturen, die Di-

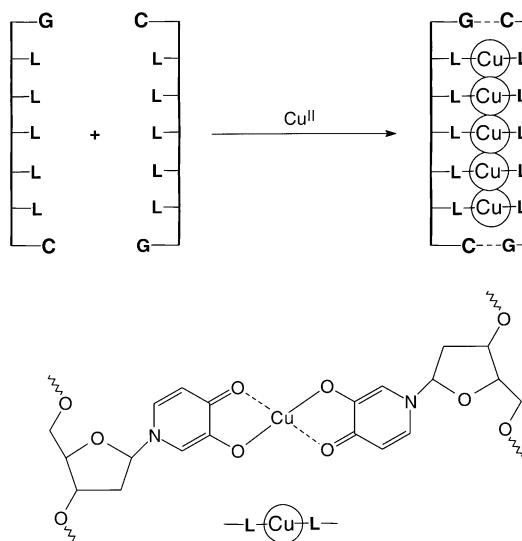
merisierung ist also ausschließlich der alternativen Cu^{II}-vermittelten Basenpaarung zuzuschreiben. Die Entstehung helicaler DNA-ähnlichen Strukturen wurde spektroskopisch nachgewiesen:

- Die UV/Vis-Spektren zeigen eine zusätzliche Bande bei $\lambda = 307$ nm, die auf die Cu^{II}-Komplexierung zurückzuführen ist.
- Die exakten Massen für die intermolekularen Oligonukleotidkomplexe konnten durch Elektrospray-Massenspektrometrie beobachtet werden.

c) Circulardichroismus-Spektren bestätigen die rechtsgängige Helicität der Duplexe.

Das wichtigste strukturelle Merkmal dieser künstlichen DNA ist die lineare Anordnung von Cu^{II}-Ionen entlang der Achse im Inneren der Duplexe. Die regelmäßige helicale Konformation gewährleistet gleichmäßige Cu^{II}-Cu^{II}-Abstände. Die Wechselwirkungen innerhalb der Stapel von Cu^{II}-vermittelten Basenpaaren wurden EPR-spektroskopisch untersucht: Die EPR-Spektren der Duplexe unterscheiden sich deutlich von denjenigen eines einzelnen Cu^{II}-vermittelten Basenpaares und bestätigen die ferromagnetische Kopplung zwischen den ungepaarten d-Elektronen der einzelnen Cu^{II}-Ionen ($S = \frac{1}{2}$). Das Spektrum des Duplexes mit zwei benachbarten Cu^{II}-Zentren kann also dem Spinzustand $S = 1$ zugeordnet werden, das Spektrum mit drei benachbarten Cu^{II}-Ionen dem Spinzustand $S = \frac{3}{2}$ – bis zu $S = \frac{5}{2}$ für fünf benachbarte Cu^{II}-Ionen. Aus der Feinaufspaltung der EPR-Signale konnte der Cu^{II}-Cu^{II}-Abstand in den künstlichen Duplexen zu 3.7 Å bestimmt werden, vergleichbar mit dem Abstand zweier benachbarter Basenpaare in natürlichen DNA-Duplexen (3.4 Å).

Der Austausch Wasserstoffbrücken gebundener Basenpaare gegen Metallionen-vermittelte eröffnet vielversprechende Möglichkeiten für die Konstruk-



Schema 1. Aufbau einer linearen Anordnung von Hydroxypyridon-Cu^{II}-Komplexen in einem DNA-ähnlichen Duplex durch Cu^{II}-vermittelte Selbstassoziation zweier komplementärer Oligonukleotide.

tion neuer molekularer Bauelemente mit interagierenden Metallzentren. Die aktuelle Arbeit von Shionoya et al. ist dabei ein wichtiger Schritt, weil erstmals die Anwendung dieser DNA-Modifizierung auf die Synthese einer exakt vorhersagbaren eindimensionalen Anordnung von Metallionen beschrieben wird. Die Bildung einer magnetischen Kette durch die selbstassozierende Anordnung von Metallzentren innerhalb einer DNA-ähnlichen Doppelhelix als Gerüststruktur ist von großer Bedeutung für die Nanotechnologie, weil das Potenzial dieses Konzeptes für die Entwicklung neuer Nanobauelemente wie Halbleiter und molekulare Magnete oder Drähte anhand eines Beispiels demonstriert wird.

- [1] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.

[2] a) C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4254–4257; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4128–4158; b) C. M. Niemeyer, M. Adler, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3933–3937; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3779–3783.

[3] a) E. T. Kool, J. C. Morales, K. M. Gukkian, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1046–1968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 990–1009; b) E. T. Kool, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 936–943.

[4] a) H. Weizman, Y. Tor, *Chem. Commun.* **2001**, 453–454; b) H. Weizman, Y. Tor, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3375–3376.

[5] a) E. Meggers, P. L. Holland, W. B. Tolman, F. E. Romesberg, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10714–10715; b) S. Atwell, E. Meggers, G. Spraggon, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12364–12367; c) N. Zimmermann, E. Meggers, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13684–13685.

[6] a) M. Tasaka, K. Tanaka, M. Shiro, M. Shionoya, *Supramol. Chem.* **2001**, *13*, 671–675; b) K. Tanaka, M. Tasaka, H. Cao, M. Shionoya, *Supramol. Chem.* **2002**, *14*, 255–261; c) K. Tanaka, Y. Yamada, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8802–8803.

[7] K. Tanaka, A. Tengejii, T. Kato, N. Toyama, M. Shionoya, *Science* **2003**, *299*, 1212–1213.

[8] a) G. M. Finniss, E. Canadell, C. Campagna, K. R. Dunbar, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2946–2948; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2772–2774; b) R. Palmans, D. B. MacQueen, C. G. Pierpont, A. J. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12647–12653; c) S.-Y. Lai, T.-W. Lin, Y.-H. Chen, C.-C. Wang, G.-H. Lee, M.-h. Yang, M.-k. Leung, S.-M. Peng, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 250–251.

[9] K. Tanaka, A. Tengejii, T. Kato, N. Toyama, M. Shiro, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12494–12498.



**Unsere Bestseller
als limitierte Sonderausgaben
zum Jahr der Chemie**

sFr. 19,-

**NUR
€ 12,50***

**Jahr der
Chemie**

**Parfum, Portwein, PVC ...
Chemie im Alltag**

ISBN 3-527-30789-3

John Emsley wurde für dieses Werk mit dem renommierten Rhône-Poulenc-Preis für Wissenschaftsjournalismus ausgezeichnet.

Die Fortsetzung des Erfolgstitels!

**Sonne, Sex und Schokolade
Mehr Chemie im Alltag**

ISBN 3-527-30790-7



**Parfum, Portwein,
PVC ...
Chemie im Alltag**

John Emsley

ISBN 3-527-30789-3



**Sonne, Sex
und Schokolade
Mehr Chemie im Alltag**

John Emsley

ISBN 3-527-30790-7



**Kaffee, Käse,
Karies ...
Chemie im Alltag**

John Emsley

ISBN 3-527-30791-5



**Feuer und Flamme,
Schall und Rauch
Schauexperimente und Chemieausflüge**

Friedrich K. Eberle, Otto Krätz

ISBN 3-527-30792-3

*Der Euro-Preis gilt nur in Deutschland



John Emsley

Parfum, Portwein, PVC ...

Chemie im Alltag

ISBN 3-527-30789-3

John Emsley wurde für dieses Werk mit dem renommierten Rhone-Poulenc-Preis für Wissenschaftsjournalismus ausgezeichnet.

Die Fortsetzung des Erfolgstitels!

John Emsley

Sonne, Sex und Schokolade

Mehr Chemie im Alltag

ISBN 3-527-30790-7

Jan Koolmann/ Hans Moeller/
Klaus-Heinrich Röhm (Hrsg.)

Kaffee, Käse, Karies ...

Biochemie im Alltag

ISBN 3-527-30792-3

Welchen Kick erhalten wir durch unsere morgendliche Tasse Kaffee, warum lockt uns der köstliche Duft von Gewürzen oder Parfum und wie kommen die Löcher in den Käse?

F. R. Kreißl und Otto Krätz

Feuer und Flamme, Schall und Rauch

Schauexperimente und Chemiehistorisches

ISBN 3-527-30791-5

www.wiley-vch.de

 **WILEY-VCH**
WILEY-VCH · Postfach 101161 · D-69451 Weinheim

390303R ah