

DNA 損傷チミンダイマーの修復反応ダイナミクス  
 : ダイレクト・アブイニシオ MD 法によるアプローチ  
 (京大 VBL、北大院工) 川畑 弘、○田地川 浩人

【緒言】 DNA に紫外線照射 (254nm) を照射すると DNA 中の隣り合ったチミンがチミンダイマー (ピリミジンダイマー) を生成し、2 本鎖 DNA の片方の鎖に損傷が起こる。この損傷が引き金となって細胞の変異が誘発し発癌が惹起する。しかし、これらの損傷のほとんどは、細胞内にある酵素の働きで、元通りに修復される。自然環境においても頻りにチミンダイマーは出現するが、通常、光回復や除去修復によって、そのほとんどが修復されている。

本研究では、チミンダイマーの修復反応ダイナミクスをダイレクト・アブイニシオ MD 法により明らかにする。特に、修復反応の初期過程として、チミンダイマーのホール捕捉 (イオン化) および電子捕捉 (電子付加) によって引き起こされる反応過程を追尾する。

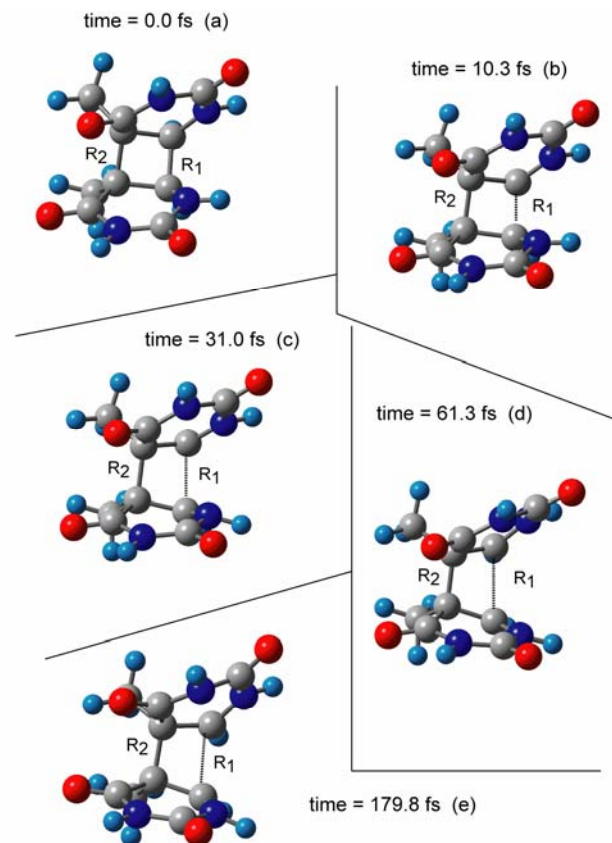
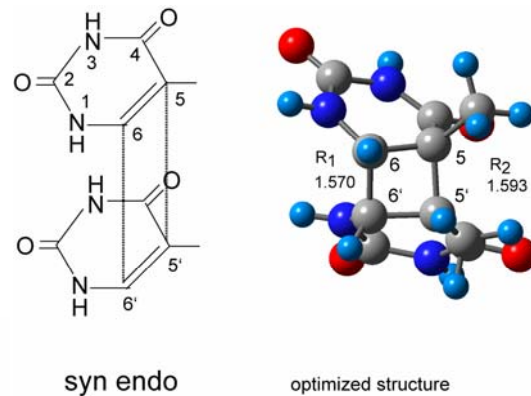


Figure 1. Snapshots for hole capture reaction of stacked thymine dimer obtained by direct ab-initio MD calculation.

【計算方法】 DNA 塩基対のピリミジンダイマーモデル分子として、チミンリング 2 つからなる分子をモデルとして取り上げ、それらの構造を最適化し、反応のエネルギーダイアグラムを求めた。ダイナミクス計算は、B3LYP/6-31G(d) および B3LYP/6-311G(d,p) レベルでの Direct ab-initio Molecular Dynamics (MD) 法 [1-2] にて行った。チミンダイマーは、チミンリングどうしが、2 つの炭素-炭素結合、 $C_5-C_5'$  ( $=R_1$ ) および  $C_6-C_6'$  ( $=R_2$ )、によって結合した積層構造からなる。まず、このチミンダイマー構造を最適化し、10K の温度の ab-initio MD 計算にて、Franck-Condon 領域での構造を発生させた。その中から、数点をサンプリングし、ホールおよび電子捕捉によって引き起こされる反応過程をエネルギー一定の Direct ab-initio MD 法にて追尾した。

## 【結果と考察】

### A. 初期ホール捕捉による修復反応ダイナミクス[3]

チミンダイマーのホール捕捉後のスナップショットを Figure 1 に示す。チミンダイマーの2つの C-C 結合のうちの一つ ( $R_1$ ) が、時間とともに徐々に伸びる (10–30 fs)。その後、C-C 結合の1つが完全に切れたカチオン中間体が生成する。この結合切断のタイムスケールは、60–80fs である。その後、リング間のねじれが生じるが、このタイムスケールでは2つ目の C-C 結合切断 ( $R_2$ ) は起こらない。これは、カチオン中間体から遷移状態 (TS) までの時間変化が律速であることを示している。また、初期構造を変えても選択的に  $R_1$  が切断することが明らかになった。この結果は、過去の ab-initio 計算と一致する [4]。

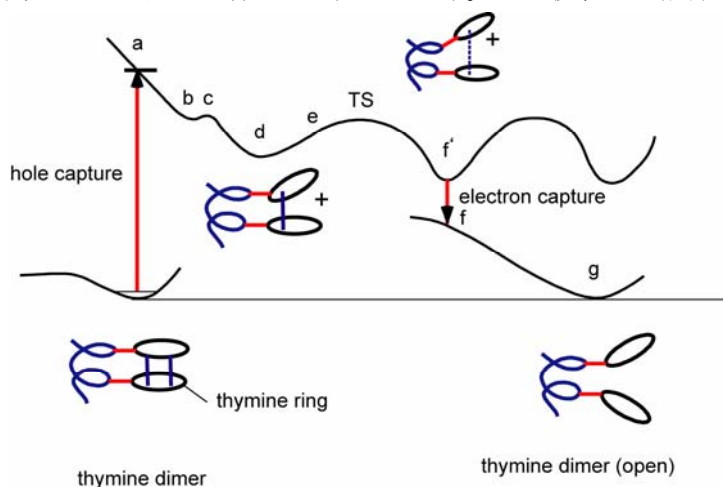


Figure 2. Reaction model for the repair process caused by a hole capture of the stacked thymine dimer.

反応のポテンシャルエネルギーの概念図をに、Figure 2 に示す。遷移状態 (TS)

を経由後、電子捕捉が起こる事により、チミンダイマーの修復が完了する。

### B. 初期電子捕捉による修復反応ダイナミクス[5]

同様な計算を電子捕捉過程について行った。電子捕捉を初期過程とした場合、カチオン捕捉のときと異なり、チミンダイマーの2つの C-C 結合のうち  $R_2$  の結合が選択的に解裂する。この結合切断のタイムスケールは、60–100 fs である。得られた結果をもとに構築した反応モデルの概念図を Figure 3 に示す。電子捕捉後、1つの結合が切断され、さらに電子脱離により2つ目の結合が切断し、チミンダイマーの修復が完了する。

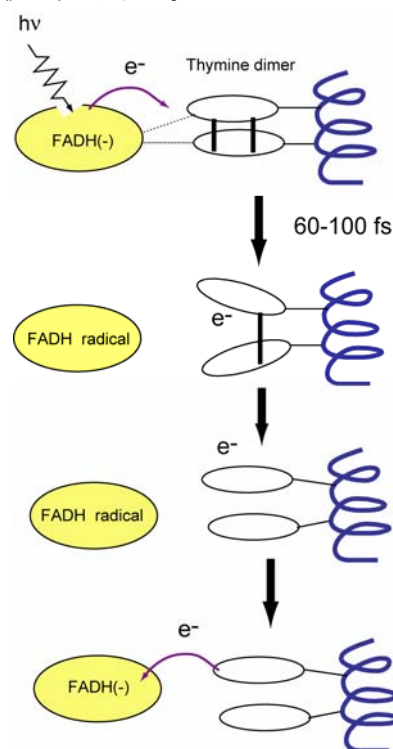


Figure 3. Reaction model for the repair process caused by an electron capture of the stacked thymine dimer.

[1] H. Tachikawa, *J. Chem. Phys.*, **2006**, 125, 133119.

[2] 田地川、現代化学、2008年1月号(総説)

[3] H. Tachikawa and H. Kawabata, *Chem. Phys. Lett.*, **2008** (in press).

[5] M. Aida, F. Inoue, M. Kaneko, and M. Dupuis, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12274.

[4] H. Tachikawa and H. Kawabata, *J. Phys. Chem. B*, **2008**, 112, 7315-7319.