

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  
(北大院工、京大 VBL) 田地川 浩人、川畑 弘

■序論■ 光による皮膚ガンは、DNA鎖中に隣接するチミンが、光照射によってダイマー化(チミンダイマー)し、DNA損傷が起こる事により惹起すると考えられている。この損傷が引き金となって細胞の変異が誘発し発癌する。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繁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。

■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(Fig. 1)、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。また、電子移動系としてフラビンアデニンジヌクレオチド-チミンダイマー相互作用系を考慮した。

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]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、 $C_5-C_5'$  ( $=R_2$ )および  $C_6-C_6'$  ( $=R_1$ )、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。

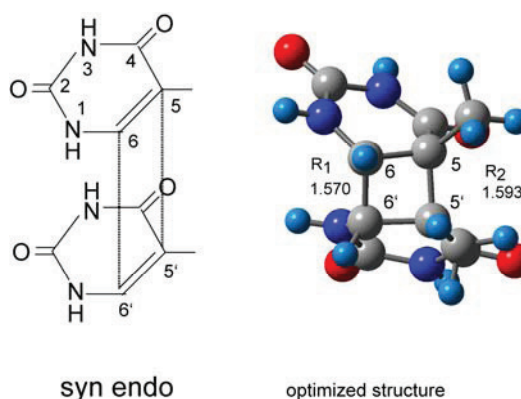
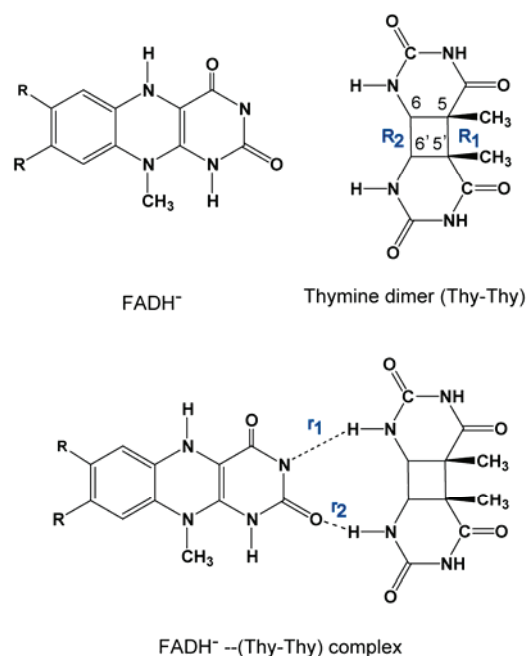


Figure 1. Structural model of thymine dimer.

## ■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[2]

チミンダイマーのホール捕捉後の構造変化は以下のように要約できる。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[3]。

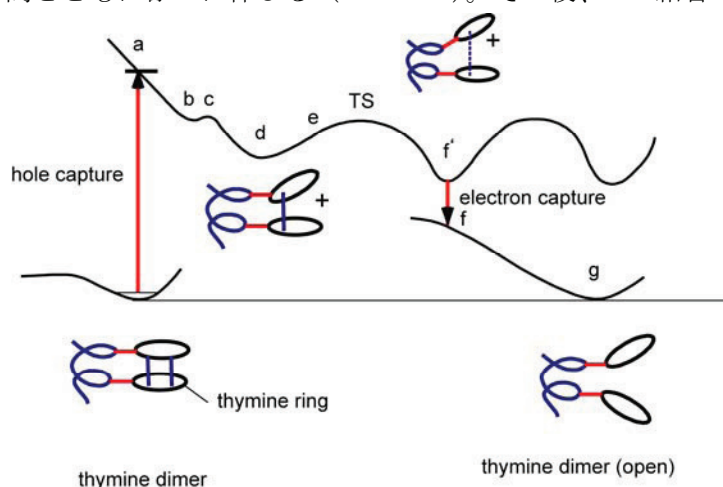


Figure 2. Reaction model for the repair process caused by a hole capture of the stacked thymine dimer.

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[4]

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結合のうちの一つ  $R_2$  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。

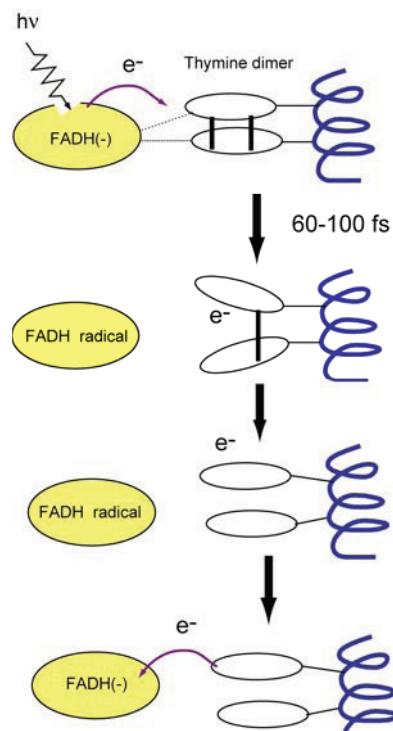


Figure 3. Reaction model for the repair process caused by an electron capture of the stacked thymine dimer.

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

[2] H. Tachikawa and H. Kawabata, *Chem. Phys. Lett.*, **2008** 462, 321-326.

[3] 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.