

DNA 損傷チミンダイマーの修復反応機構の理論解明

(北大院工、広島大) 田地川 浩人、川畑 弘

■序論■ 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2量体(チミンダイマー)を生成し、2本鎖 DNAの片方の鎖に損傷が起こる(図1)。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。

現象としてのプロセスは、以上のように解釈されているが、その詳細な反応機構については、いまだ論争が続いている。特に、「チミンダイマー(損傷部位)が、どのようなメカニズムで修復されるか」という問題は、重要であるにもかかわらず未解明である。

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

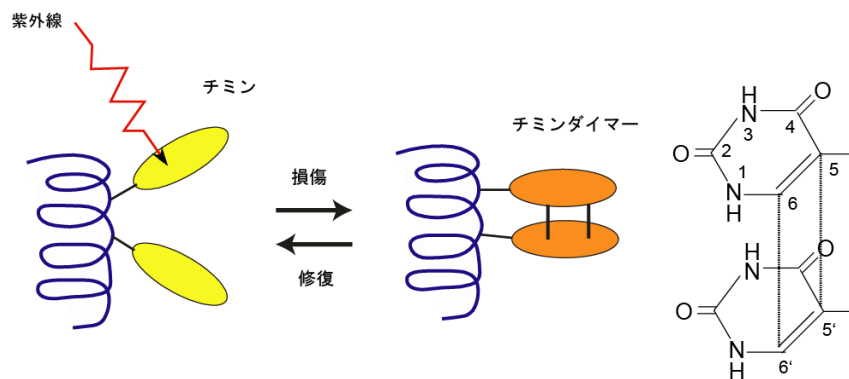


Figure 1. Structural model of thymine dimer.

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' ($=R_2$)、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[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 ($r(C_6-C_6')=R_1$) 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 C5-C5' 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]。

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 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。

C. 光修復のモデル [5]

光照射によってチミンダイマーが生成する (図 2)。その後、ダイマー部分の結合による分子変形により、双極子モーメントを持つようになる。このモーメントは、FADH⁻の負イオンを静電的に引き付けて、チミンダイマー・FADH⁻のイオン・ダイポール錯合体を生成する。この錯合体に光があたると FADH⁻からチミンダイマーへ向かって電子移動が起こる (電子移動反応後、FADH の中性ラジカルが生成)。その後、50-100fs で、ダイマー間の2本の結合のうちの本が開裂する。次に、電子のバックドネーションが FADH ラジカルへ起こり、もう1本の C-C 結合が開裂し元の状態へ戻る。このように FADH⁻は電子の授受としての触媒として作用することになる。

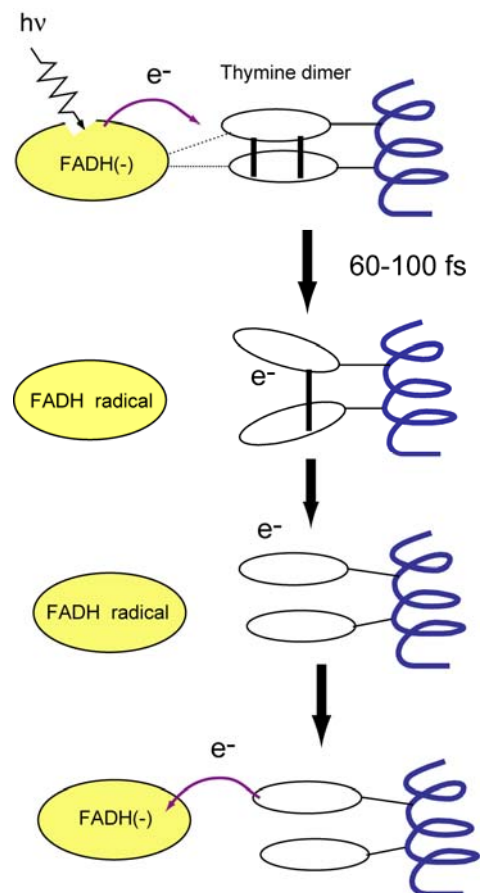


Figure 2. Reaction model for the repair process caused by an electron capture of the stacked thymine dimer.

References

- [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.
- [5] 田地川、川畑、化学 (2010年9月号)