

2E10

モデル二本鎖 DNA における鎖切断過程の電荷・エネルギー移動解析

(東北大院理¹、東北大多元研²) ○菱沼直樹¹、菅野学¹、木野康志¹、秋山公男²、河野裕彦¹

Charge and energy transfer analysis of strand break processes in model duplex DNAs

(Dept. Chem., Grad. Sch. Sci., Tohoku Univ.¹; IMRAM, Tohoku Univ.²)

○Naoki Hishinuma¹, Manabu Kanno¹, Yasushi Kino¹, Kimio Akiyama², Hirohiko Kono¹

【序論】 DNA は生物の遺伝を行うだけでなく、細胞分裂時に正しく複製されることで細胞間の遺伝情報を共有する重要な物質である。放射線を DNA に照射すると鎖が切断され、塩基配列が正しく転写されず、発ガンなどの人体への悪影響を与えることが知られている。現在、放射線による DNA 鎖切断の機構への関心は以前にも増して高まっており、特に、分子科学的なアプローチからの解明が必要とされている。

これまでには、近紫外線をマトリックス（プロトン供与体）に照射して、オリゴデオキシヌクレオチド（短い DNA 一本鎖）の塩基をプロトン化させた場合、糖—塩基間の CN 結合と糖—リン酸基間の CO 結合が切れるという実験結果（図 1）が報告されている[2]。また、放射性物質の壊変や X 線による DNA 鎖の切断数は、実験によって鎖 1 箇所の切断に 100 eV 程度のエネルギーを要するとの報告もある[1]。しかし、本来 DNA は 2 本の鎖が螺旋状に巻き付いた構造（二重螺旋構造）をとっており、その鎖切断過程における分子論的機構は未解明である。これは放射線の影響を科学的に議論する上で障害になっており、早急に解明する必要がある。

DNA の性質を探る足がかりとして、少数の塩基対をリンカーで架橋することで、小規模ながら二重螺旋構造をもつ様々なモデル DNA が合成されてきた[3]。本研究では、DNA の一部分が放射線から高い熱エネルギーを得たという状況設定の下、扱いやすい短鎖モデル DNA の化学反応動力学計算を行い、DNA 鎖切断過程の探索を行った。

【モデル・手法】 本研究で用いたモデル DNA の構造を図 2 に示す。このモデルは hexaethylene glycol をリンカーとして用いている。手始めに 4 つのアデニン—チミン塩基対のみからなるモデル DNA を対象とした。電子状態計算には、密度汎関数法に近い精度で高速計算が可能、かつ電荷の揺らぎを考慮できる Self-consistent charge 密度汎関数強束縛(SCC- DFTB)法[4]を用

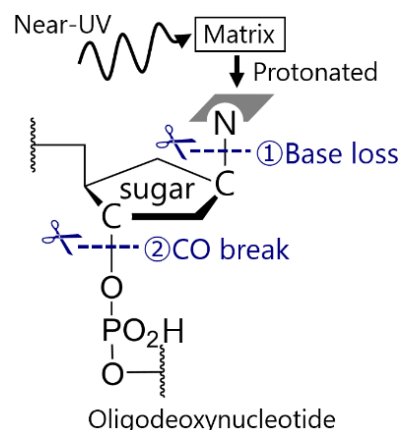


図 1 MALDI/TOF MS による 1 本鎖 DNA の鎖切断に至る過程。

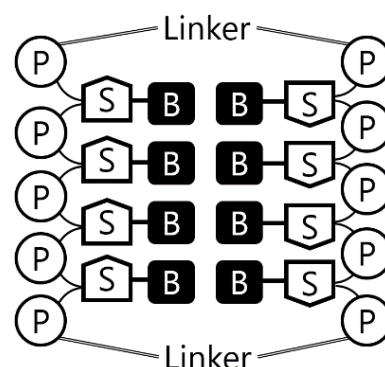


図 2 4 塩基対で構成されるモデル DNA の構造。
B = 核酸塩基、S = 糖、
P = リン酸基
Linker = hexaethylene glycol

いた。構造最適化したモデル DNA に対し、リンカー以外の部分へ 1 原子当たり $0.3 \sim 0.4 \text{ eV}$ の熱エネルギーが最初に与えられたとして、動力学計算を行った。得られた鎖切断の素過程を Mulliken 電荷と振動エネルギー移動の観点から解析した。なお、エネルギー移動の解析には、分子の全ポテンシャルエネルギーと運動エネルギーを各構成原子に分配する手法（原子分割エネルギー法）を用いた。これによって、各原子が持つエネルギーを定量化し、反応素過程に関わる原子や原子団のエネルギー変化を追跡することが可能となる。

【結果と考察】 動力学計算の結果からアデニン側の鎖はほとんど切れず、鎖切断はチミン側で起こりやすいことが判明した。多くの場合、糖からリン酸基への水素移動を引き金としてチミン塩基の脱離が起こり、後に糖とリン酸基との間で鎖が切断する（図 3）。2 本鎖モデル DNA においてもプロトン化されたオリゴデオキシヌクレオチドと同様の切断過程が得られた。この一連の過程は初期時刻から 10 ピコ秒程度のオーダーで進行した。

水素移動と塩基脱離が起こる際の Mulliken 電荷の時間変化の一例を図 4 に示した。糖—塩基間の C-N 結合が伸長し始め、水素（電荷+0.25）の移動に加えて電子（約 0.4 個分）がリン酸基から糖へ移動する。さらに、電子が糖から塩基へ流入して塩基脱離を引き起こしていることがわかった。次に、鎖切断（糖—リン酸基間の C-O 結合解離）過程における電荷とエネルギー変化の一例を図 5 に示した。切断に関与する C と O が電子とエネルギーを集めていることがわかる。さらに、切断部分を含む糖+リン酸基の電荷やエネルギーも同調して変化しており、他のヌクレオチドからの電子・エネルギー供与が切断を引き起こしていることが明らかになった。

[1] J. E. Cleaver, G. H. Thomas and H. J. Burki, *Science* **177**, 996 (1972).

[2] L. Zhu, G. R. Parr, M. C. Fitzgerald, C. M. Nelson and L. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 6048 (1995).

[3] M. McCullagh, L. Zhang, A. H. Karaba, H. Zhu, G. C. Schatz and F. D. Lewis, *J. Phys. Chem. B* **112**, 11415 (2008).

[4] M. Elstner, D. Porezag, G. Jungnickel, J. Elsner, M. Haugk, T. Frauenheim, S. Suhai and G. Seifert, *Phys. Rev. B* **58**, 7260 (1998).

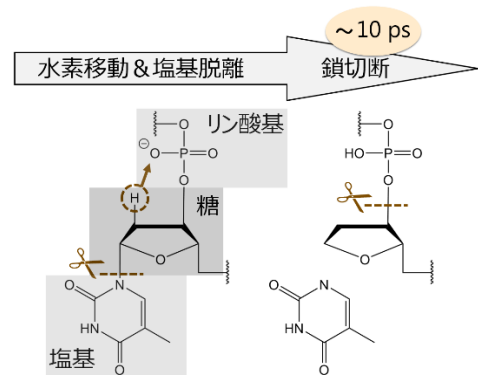


図 3 チミン側の鎖切断における主要な過程。

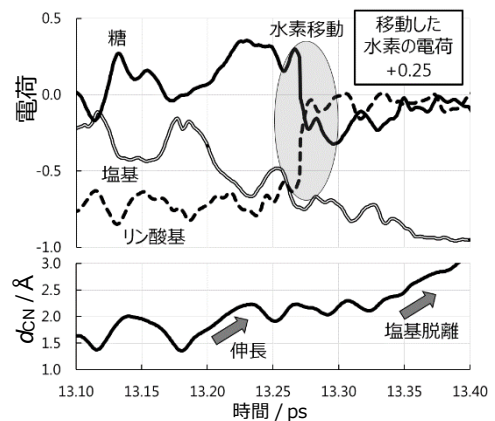


図 4 水素移動と塩基脱離時における電荷の変化（上段）及び糖と塩基を結ぶ C-N 結合長（下段）の変化。

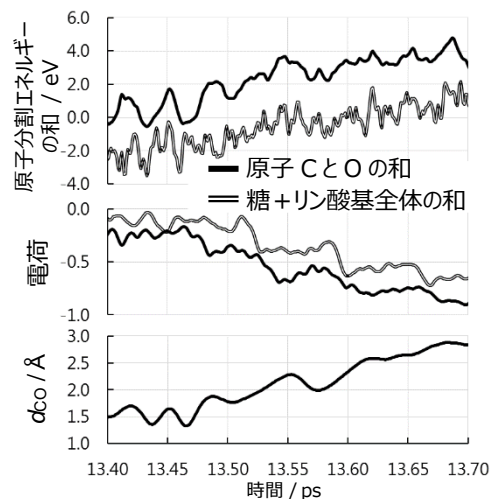


図 5 鎖切断時における CO と糖+リン酸基全体のエネルギー（上段）と電荷（中段）の変化。下段は C-O 結合長の変化。