

## 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

○川畑 弘, 田地川 浩人

### The Repair Reaction Mechanisms of DNA Damage Thymine Dimer: A Direct ab-initio Molecular Dynamics (MD) Study

○Hiroshi Kawabata, and Hiroto Tachikawa

*Division of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Hokkaido University, Japan*

**【Abstract】** DNA repair reactions of the thymine dimer ( $T_2$ ) following the hole and electron capture have been investigated by means of direct ab initio molecular dynamics (AIMD) method in order to elucidate the mechanism of repair processes of thymine dimer interacting with a photo-enzyme. The thymine dimer has two C–C single bonds between thymine rings at neutral state expressed by (T=T). After the hole capture of (T=T), one of the C–C bonds was preferentially broken, while the structure of  $(T=T)^+$  was spontaneously changed to an intermediate having a C–C single bond expressed by  $(T-T)^+$ . Time scale of the C–C bond breaking and formation of the intermediate was estimated to be 60–180 fs. In this presentation, the mechanism of the repair reaction of thymine dimer will be discussed together with the result of electron capture dynamics.

**【序】** DNA に紫外線 (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, (T=T)) を生成し, 2 本鎖 DNA の片方の鎖に損傷が起こる (Fig. 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される. しかし, これらの損傷の殆どは, 細胞内にある酵素の働きで, 元通りに修復される. (T=T) は自然環境においても頻繁に出現するが, その殆どは光回復や除去修復によって修復されている.

現象としてのプロセスは, 以上の様に解釈されているが, その反応機構の詳細は, いまだ論争が続いている. 特に, 「損傷部位 (T=T) が, どのようなメカニズムで修復されるか?」という問題は, 重要であるにも係わらず未解明である. 本研究では, (T=T) の修復反応ダイナミクスをダイレクト・アブイニシオ分子動力学法 (AIMD) 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

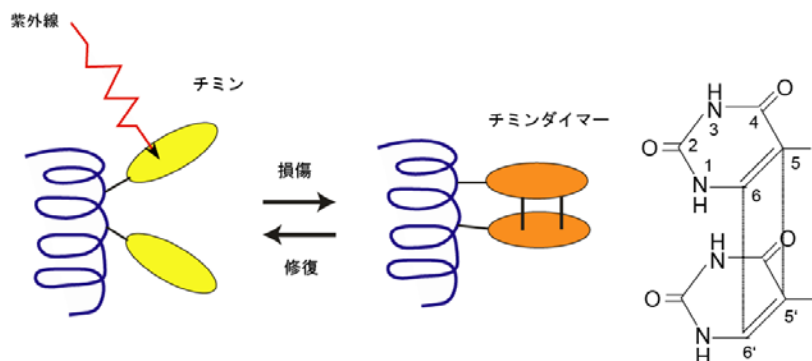


Fig. 1. Structural model of thymine dimer.

リング 2 つからなる分子を採用した (Fig. 1). こ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 (FADH) – (T=T) 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 AIMD 法[1-5]にて行った。(T=T)は、チミンリング同士が、2つの炭素-炭素結合、C5-C5' ( $=R_1$ )および C6-C6' ( $=R_2$ ), 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 AIMD 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 AIMD 法にて追尾した。

### 【結果・考察】

#### A. 初期ホール捕捉による修復反応ダイナミクス

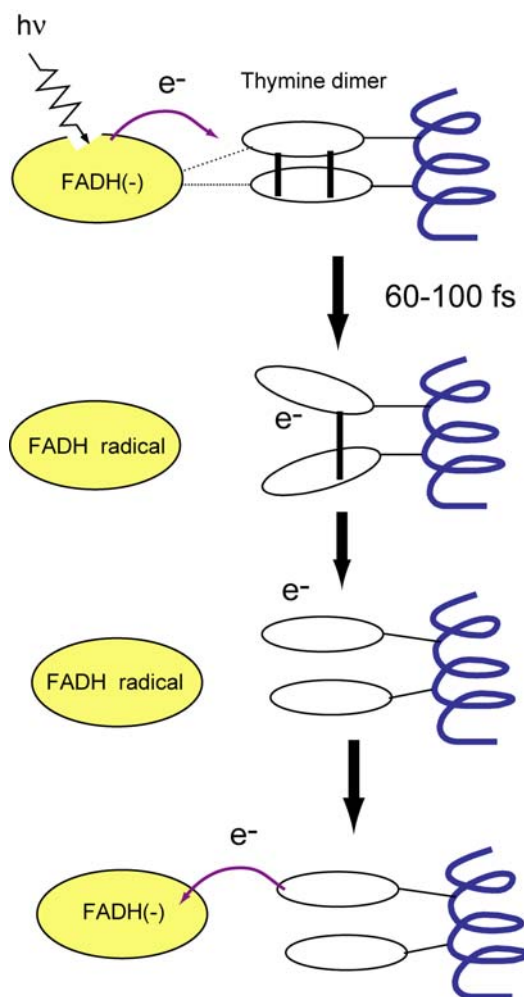
(T=T)のホール捕捉後の構造変化は以下の様に要約できる。(T=T)の2つのC-C結合のうちの1つ( $R_2$ )が、時間と共に徐々に伸びる(10-30 fs)。その後、C-C結合の1つが完全に切れたカチオン中間体が生成する。この結合切断のタイムスケールは、60-180fsである。その後、リング間のねじれが生じるが、このタイムスケールでは2つ目のC-C結合結合( $R_1$ )の切断は起こらない。これは、カチオン中間体から遷移状態(TS)までの時間変化が律速であることを示している。また、初期構造を変えても選択的に $R_1$ が切断することが明らかになった。

#### B. 初期電子捕捉による修復反応ダイナミクス

同様の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、カチオン捕捉の場合と異なり、(T=T)の2つのC-C結合のうちの $R_1$ 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

光照射によって(T=T)が生成する(Fig. 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様になる。このモーメントは、FADHの負イオン(FADH<sup>-</sup>)を静電的に引き付けて、(T=T)-FADH<sup>-</sup>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(T=T)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1本が開裂する。次に、FADHラジカルへの電子のバックドネーションが起こり、もう1本のC-C結合が開裂し元の状態へ戻る。この様にFADH<sup>-</sup>は電子の授受としての触媒として作用することになる。



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

### 【参考文献】

- [1] H. Tachikawa, and H. Kawabata, *J. Phys. Chem. A.*, **120**, 1529-1535 (2016).
- [2] H. Tachikawa, *J. Phys. Chem. A.*, 2016, **120**, 7301 (2016).
- [3] H. Tachikawa, and H. Kawabata, *Chem. Phys. Lett.*, **462**, 321 (2008).
- [4] H. Tachikawa and H. Kawabata, *J. Phys. Chem. B.*, **112**, 7315 (2008).
- [5] 田地川浩人, 川畑弘, 化学, **9**, 74 (2010).