

DNA 鎖切断の化学反応動力学シミュレーション： ヒドロキシルラジカルの影響

東北大院理

○岡田朝彦，及川啓太，菱沼直樹，花崎浩太，菅野学，河野裕彦

【序】 DNA は放射線に晒されると鎖切断などの損傷を受ける。中でも二本の鎖が同じ箇所で切れる二本鎖切断は修復が困難な損傷として知られている。高強度フェムト秒短波長赤外パルス在水溶液中 DNA に照射した実験[1]では、一本鎖切断は熱や OH ラジカルによって引き起こされていた。さらに、波長 1.35 μm の光では二本鎖切断は起こらなかったが、高い運動エネルギーをもつ OH ラジカルが発生する波長 2.2 μm の長波長パルス照射した場合には二本鎖切断が確認された。これは、高エネルギーの OH ラジカルが二本鎖切断を引き起こしていることを示唆している。

本研究では OH ラジカルが誘起する DNA 鎖切断の機構を解明することを目的とする。一本鎖 DNA および二本鎖 DNA に対し OH ラジカルを接近させる反応動力学シミュレーションを行った。見出された鎖切断過程に関してポテンシャルエネルギーの観点から解析を行った。

【モデル・手法】 まず簡単なモデルとして、真空中一本鎖 DNA を採用した。DNA はチミン 4 塩基の短鎖 DNA、d(TTTT)を用いた。この DNA に対し様々な運動エネルギーをもった 1 個の OH ラジカルを接近させるシミュレーションを行った。

次に、水存在下の二本鎖 DNA のモデルとして、[d(TTTT)]₂ の周辺に 300 個程度の水分子を円柱状に配置した。この系に対して 6 個の OH ラジカルを同時に接近させるシミュレーションを行った。このとき、水および DNA は円柱内にとどまる条件を課して計算した。

全ての条件において、DNA は約 310 K の平衡状態にあり、その遠方には系全体の電荷を 0 にするように Na⁺ を配置した。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な密度汎関数強束縛(DFTB)法[2]を用いた。中でも、水素結合や電荷揺らぎをより正確に記述できる DFTB3[3]を採用した。

【結果・考察】 真空条件の一本鎖 DNA に 0.2~8 eV の運動エネルギーをもった OH ラジカルを 1 個接近させたところ、最も多かったのは、5'C (図 1) に結合した H が OH ラジカルに引き抜かれ、直後に P-O 結合が解離する協奏的反応であった。図 1 に示した方法で OH ラジカルの水素引き抜きに伴う P-O 解離エネルギーの変化を調べた。水素引き抜きによって P-O 解離のポテンシャル障壁がなくなっており、この切断過程の活性化エネルギーは極めて低いことが分かった(図 2)。

水存在下での二本鎖 DNA では、OH ラジカルが水分子の水素を引き抜いて数回 OH ラジカルが移り変わったのち、真空中のときと同様の機構で鎖切断が起きることがわかった。また、OH ラジカルのエネルギーが 0.2 eV のときに比べて、2 eV のときの方が OH ラジカルの実効的な移動範囲が大きく、鎖切断などの反応が多い傾向が見られた。これは高エネルギーの OH ラジカルを発生させる 2.2 μm の光が二本鎖切断を引き起こしている実験結果[1]と一致している。

【参考文献】

- [1] A. K. Dharmadhikari et al., Phys. Rev. Lett. **112**, 138105 (2014).
- [2] M. Elstner et al., Phys. Rev. B **58**, 7260 (1998).
- [3] M. Gaus et al., J. Chem. Theory Comput. **7**, 931 (2011).

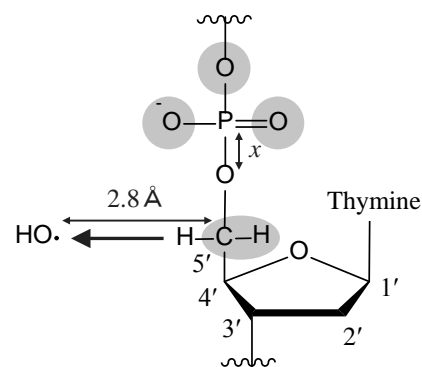


図 1. 水素引き抜きが P-O 結合切断に及ぼす影響の解析手法。x を変化させて、丸で囲んだ箇所を構造最適化し、水素引き抜き前後でポテンシャルエネルギーを評価した。

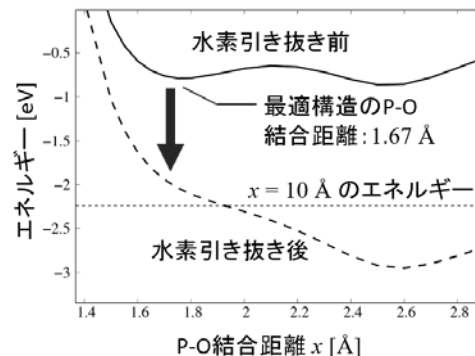


図 2. 水素引き抜き前後での P-O 解離のポテンシャルエネルギー曲線。