

# 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, 蒼野学, 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を水溶媒中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1.35μmの光では二本鎖切断は起らなかったが、高い運動エネルギーをもつOHラジカルが発生する波長2.2μmの長波長パルスを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)]<sub>2</sub>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310K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<sup>+</sup>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0.2~8eV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0.2eVのときに比べて、2eV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2.2μm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).

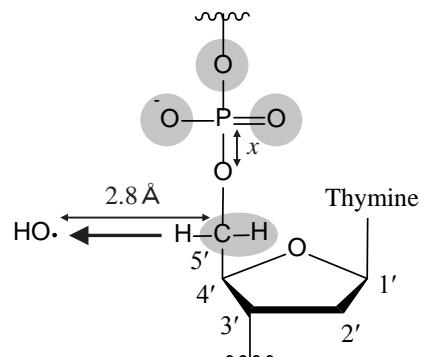


図1. 水素引き抜きがP-O結合切断に及ぼす影響の解析手法。 $x$ を変化させて、丸で囲んだ箇所を構造最適化し、水素引き抜き前後でポテンシャルエネルギーを評価した。

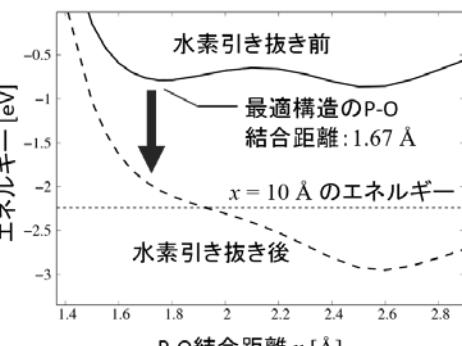


図2. 水素引き抜き前後でのP-O解離のポテンシャルエネルギー曲線。