

DNA 鎖切断の化学反応動力学シミュレーション

菱沼 直樹¹, 石母田 和樹¹, 及川 啓太¹, ○菅野 学¹, 木野 康志¹, 秋山 公男², 河野 裕彦¹

¹東北大院理, ²東北大多元研

kanno@m.tohoku.ac.jp

【序】放射線や紫外線が DNA に照射されると鎖切断等の障害を生体に及ぼすことから、DNA 鎖切断の機構が研究されている。Zhu らはマトリックス支援レーザー脱離イオン化 (MALDI) 法により 1 本鎖 DNA を断片化し、フラグメントを飛行時間型質量分析法 (TOFMS) で解析した[1]。実験結果は図 1 のように塩基が MALDI 法によりプロトン化されて脱離した後に、糖とリン酸基との間の CO 結合切断を示唆しているが、詳しい分子論的機構は未解明である。

我々は DNA 鎖切断の機構を探るために、高い熱エネルギーを得て蒸発し、プロトン化される 1 本鎖 DNA の断片化の過程を反応動力学計算により調べた。真空中および生体内 (溶媒存在下) の 2 本鎖 DNA についても同様の計算を行った。

【モデルと手法】 アデニンを塩基とする 4 つの 3'-ヌクレオチドで構成され、アデニン 1 つと全てのリン酸基をプロトン化した 1 本鎖 DNA (図 2) をモデルとした。電子状態計算には密度汎関数強束縛 (DFTB) 法を用いた。構造最適化の後、鎖の折れ曲がりを防ぐために末端の水酸基を固定し、1250 K の熱エネルギーを与えて反応動力学計算を行った。分子の全エネルギーを各原子の成分和として表す原子分割エネルギー解析法を適用し、切断に至るまでの各ヌクレオチドの塩基、糖、リン酸基のエネルギーと電荷を解析した。

【結果】 実験結果通りに CO 切断が反応動力学計算でも確認された。それに至る反応経路として、(A) 実験が示唆したようにプロトン化アデニンが脱離、(B) 非プロトン化アデニンが脱離、(C) アデニンが脱離しない、という 3 つの経路が見られた。いずれの場合も共通して、(a) リン酸基が外部 (糖や他のヌクレオチド) からエネルギーを受け取って反応障壁を越える、(b) リン酸基が一度外部に電子を渡し、その後に電子を受け取る (図 3)、という過程を経て進行した。真空中の 2 本鎖 DNA でも CO 切断が起こり、切断部位の近傍だけでなくもう一方の鎖も含めた広域のエネルギー・電子移動を経ることが分かった。リン酸基と外部のエネルギー・電子の授受が真空における DNA 鎖切断を駆動すると解釈できる。

一方、生体内の 2 本鎖 DNA の場合には CO ではなくリン酸基の PO 結合が切れることを見出した。これは溶媒中のカウンターカチオンが水和を脱してリン酸基と中間体を形成し、PO 切断の反応障壁を下げるためと考えられる。カウンターカチオンの存在により電子移動は抑制され、隣接するヌクレオチドからリン酸基への局所的なエネルギー流入が起こる。その詳細は共著者の及川がポスター発表にて報告する。

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

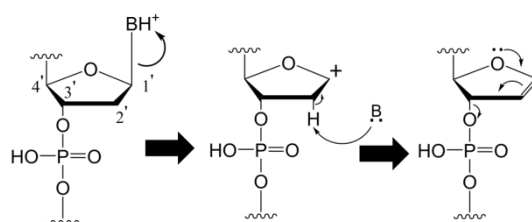


図 1 MALDI-TOFMS 実験[1]で示唆された 1 本鎖 DNA の断片化の反応式 (B: 塩基)

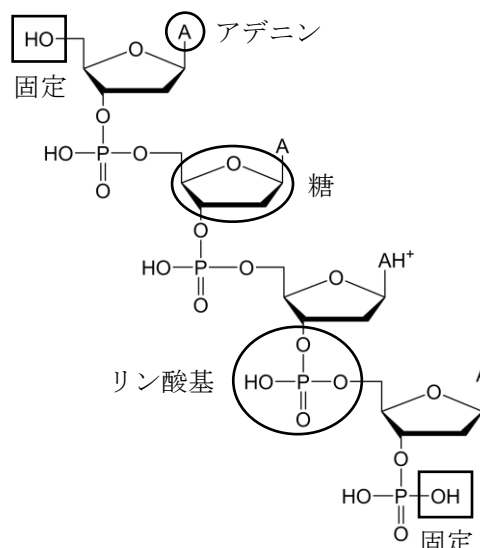


図 2 プロトン化 1 本鎖 DNA の 4 塩基モデル

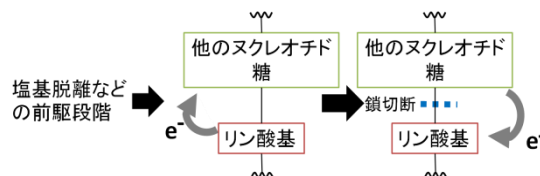


図 3 切断に至るまでの電子の動きの模式図