

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：11101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25888003

研究課題名(和文) 核酸塩基多量体における多彩な光化学過程の量子化学的追究

研究課題名(英文) Quantum chemical investigation of various photochemical processes in nucleic acid base multimer

研究代表者

山崎 祥平 (Yamazaki, Shohei)

弘前大学・理工学研究科・助教

研究者番号：90570177

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：核酸塩基及びその多量体に光安定性をもたらすとされる超高速な無輻射失活過程の機構を分子レベルで解明することを目的とし、分子軌道法による電子状態計算並びに分子動力学法によるシミュレーション計算を遂行した。その結果、特に尿酸やチミンについて、その光物理的挙動が少数の水素結合の影響により大きく変化することを明らかにした。これは、塩基多量体の光化学過程においても水素結合が本質的な役割を果たしていることを示唆する重要な成果である。

研究成果の概要(英文)：Electronic-structure calculations with the molecular orbital method as well as molecular dynamics simulations have been performed to elucidate the mechanisms of ultrafast nonradiative decay in nucleic acid bases and their multimers, which might be responsible for the photostability of DNA, at the molecular level. As a result, it has been found that photophysical behavior of uric acid and thymine is largely affected by a small number of hydrogen bonds. This finding suggests that hydrogen bond may play an essential role also in the photochemical processes of nucleobase multimers, which include interbase hydrogen bonds.

研究分野：化学

キーワード：核酸塩基 光化学 水素結合 計算化学 理論化学 無輻射失活 異性体 置換体

1. 研究開始当初の背景

DNA を構成する分子である核酸塩基 (アデニン・グアニン・シトシン・チミン) は、紫外領域の光を強く吸収する。従って、DNA の光物理的・光化学的性質、特に光損傷や光安定性の機構を解明するためには、核酸塩基並びにその多量体の励起状態における振る舞いを理解することが必要不可欠である。

最近 10 年間の実験及び理論研究により、核酸塩基が顕著な光安定性を示すことが明らかとなってきた。実験研究では、時間分解分光スペクトルの発展に伴って塩基分子の励起状態寿命が盛んに測定され、それが数ピコ秒またはそれ以下という、通常の有機分子に比べて遥かに短いものであることが分かった。一方、理論研究では、励起状態における核酸塩基のポテンシャルエネルギー曲面の性質が詳細に調べられてきた。その結果、基底状態のポテンシャルエネルギー曲面との交差 (円錐交差) に到達することによって非常に効率的な無輻射失活が起こり、これが励起状態における非常に短い寿命の原因であることが分かった。これらの結果は、光励起された塩基分子が直ちに元の基底状態に戻り、その結果として光化学反応による損傷が抑制されていることを示している。

しかし、実際の DNA においては、塩基分子同士が水素結合、あるいは芳香環同士のスタッキングによって互いに相互作用しているにも拘らず、このような相互作用が光化学過程に及ぼす影響については理解が不十分である。また、核酸塩基の多量体、あるいは核酸塩基に溶媒分子が配位したクラスターにおいては、単独の塩基分子に比べて非常に多彩な光化学過程の起こる可能性が考えられ、塩基分子内で完結する無輻射失活過程、水素結合を介したプロトン移動または水素原子移動などが挙げられる。しかし、励起状態における原子の動きの実時間追跡は今なお困難であるため、上に挙げた多数の過程の中で実際にどれが DNA の光化学において本質的な役割を果たしているのか、実験のみでは明確に決定することができない。この問題を解決するためには、分子レベルでの理論計算を実施し、その結果を基に各々の過程の起こり易さを明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、核酸塩基やその多量体、そして核酸塩基に少数の水分子が溶媒和したクラスターにおける多彩な光化学過程の分子機構を量子化学計算によって明らかにすることを目的とした。中でも、水和クラスターについては励起状態におけるポテンシャルエネルギー変化を重点的に計算し、水素結合等の分子間相互作用が光化学過程の機構に及ぼす影響を分子レベルで明らかにすることを旨とした。また、水溶液中の核酸

塩基については第一原理分子動力学法によるシミュレーション計算を実施し、その光化学過程の機構を動力的側面から理解することを試みた。

3. 研究の方法

(1) 核酸塩基の誘導体の一つ (アデノシン・グアノシンを分解するプリン代謝の最終生成物) である尿酸に水分子が水素結合した水和クラスターの励起状態について、量子化学計算によるポテンシャルエネルギー計算を実行した。特に、水和による励起エネルギーやポテンシャルエネルギーの変化、並びに水和クラスター独自の光化学過程が起こる可能性について詳細に検討した。

(2) 水溶液中のチミンにおける光化学過程について、QM/MM 法を用いた第一原理分子動力学シミュレーションを遂行した。第一原理分子動力学法では、各時間ステップで原子に働く力を量子化学計算によって第一原理的に計算する。特に本研究では、力の計算において、動的電子相関を取り込んだ高精度な手法 (MS-CASPT2 法) を採用した。

(3) シトシンの互変異性体並びに置換体について、量子化学計算による励起状態のポテンシャルエネルギー計算を実行した。特に、励起状態での分子変形に対するポテンシャル障壁を求め、その結果に基づいて異性体・置換体ごとの励起状態寿命の違いについて検討を加えた。

4. 研究成果

(1) 尿酸一水和物の光化学的振る舞いの解明

尿酸の光化学的振る舞いに対する一分子水和の影響について、励起状態におけるポテンシャルエネルギー曲面の高精度な量子化学計算を行うことによって検討した。特に、水分子の配位位置が異なる複数の異性体 (図 1) について、それらの間における光物理的挙動の違いに焦点を当てた計算を遂行した。その結果、以下の三点が明らかとなった。

特定の位置 (六員環上の 6 位) のカルボニル基に水分子が配位した異性体では、他のものに比べて励起エネルギーが著しく低下する。これは、このカルボニル基での水素結合に伴って尿酸における π^* 軌道のエネルギーが低下することが原因であると解釈できる。

一部の異性体では、光励起後に水分子が他の位置に移動する可能性がある。

ケト体の水和物では、尿酸の π 軌道から NH 結合の反結合性軌道への遷移に伴う所謂 $\pi\sigma^*$ 状態を経由した効率的な無輻射失活が起こりうる。しかし、その過程に関する反応障壁について、水分子の位置による違いは特に見られない。

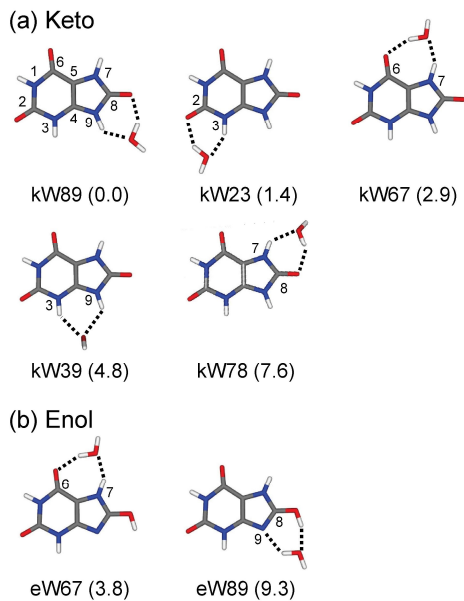


図1：本研究で計算対象とした尿酸一水和物の異性体：(a)ケト体、(b)エノール体。括弧内の数値は、基底状態における相対エネルギーの計算値(単位:kJ/mol)。

これらの結果は、尿酸の水和クラスターにおける共鳴二光子イオン化(R2PI)スペクトルの実験で見られる特異な観測結果とよい対応を示している。中でも については、6位のカルボニル基に水和した異性体がone-color R2PI スペクトルで観測されないという事実をよく説明している(励起状態のエネルギーが低いので、この状態との共鳴を利用しようとする必要エネルギーを分子に与えられない)。

さらに、本研究の結果は、光励起した核酸塩基の振る舞いが、水分子等との少数の水素結合によって劇的に変化する可能性をも示唆している。実際、次の(2)では、核酸塩基チミンについて、尿酸の場合と同様の水素結合(チミンと尿酸では、六員環部分の分子構造がほぼ同一である)により新たな失活機構が発現することが予測された。

(2)水溶液中のチミンにおける超高速無輻射失活過程のシミュレーション

核酸塩基の一つチミンについて、水溶液中における超高速無輻射失活の機構解明を推進した。気相及び水溶液中のチミンの励起状態過程に対して第一原理分子動力学法によるシミュレーションを行った結果、水溶液中では気相中にはない新たな機構によって失活が起こる可能性を見出した。しかも、その機構の発現において、(1)の尿酸の場合と同様、特定のカルボニル基における水分子との水素結合が本質的な役割を果たしていることが明らかとなった。特に、水素結合による分子間相互作用の影響でカルボニル基が面

外方向に大きく折れ曲がり、基底状態と励起状態のエネルギーが互いに接近して円錐交差に到達することが分かった。

さらに、海外の実験グループと協力し、チミン及びそのヌクレオシドであるチミジンにおける無輻射失活の機構解明に取り組んだ。両者の分子について、水溶液中における時間分解光イオン化スペクトルを測定し、シミュレーションの結果を援用した詳細な解析を実行した。従来の研究では、これらの分子について、気相中と溶液中のいずれにおいても、 $\pi\pi^*$ 及び $n\pi^*$ という二種類の励起状態から失活が起こると考えられていた。しかし、本研究の実験及び計算の結果は、水溶液中の場合、 $\pi\pi^*$ 状態のみから失活が起こることを強く示唆していることが分かった。さらに、溶媒和による失活機構の変化について、先のシミュレーションで見出した水溶液中固有の反応経路とよく対応付けられることが明らかとなった。

(3)シトシンの異性体・置換体における無輻射失活機構の検討

シトシンでは始めに、ケト体・エノール体・イミノ体という三つの互変異性体における光化学過程の反応経路と、その経路に伴うポテンシャルエネルギーの変化を詳細に計算した。その結果、複数の成分からなる時間分解スペクトルの合理的な解釈に成功した。

さらに、シトシンをメチル化またはフルオリ化した置換体、並びにそれらの互変異性体における失活過程の機構を検討した。励起状態の反応経路に沿ったポテンシャルエネルギー変化を計算して反応障壁の高さを見積もることにより、置換基の種類に依存して失活の起こり易さがどの程度変化するかを明らかにした。特に、実際の核酸内においてとる形態であるケト体の置換体については、実験から見積もられる励起状態寿命の変化をよく説明する結果を得た。

(1)~(3)はいずれも、核酸塩基の光化学的振る舞い、またはそれに対する水分子との水素結合の影響について新たな知見を与える重要な成果である。今後の研究では、塩基分子同士の相互作用、特に塩基間の電子移動・プロトン移動が光化学過程において果たす役割を明らかにしていきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

Franziska Buchner, Akira Nakayama, Shohei Yamazaki, Hans-Hermann Ritze and Andrea Lübcke “Excited-State Relaxation of Hydrated Thymine and Thymidine Measured by Liquid-Jet

Photoelectron Spectroscopy: Experiment and Simulation” *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 2931-2938 (2015).

査読有

DOI: 10.1021/ja511108u

Akira Nakayama, Shohei Yamazaki and Tetsuya Taketsugu “Quantum Chemical Investigations on the Nonradiative Deactivation Pathways of Cytosine Derivatives” *J. Phys. Chem. A*, **118**, 9429-9437 (2014).

査読有

DOI: 10.1021/jp506740r

Shohei Yamazaki, Shu-hei Urashima, Hiroyuki Saigusa and Tetsuya Taketsugu “Ab Initio Studies on the Photophysics of Uric Acid and Its Monohydrates: Role of the Water Molecule” *J. Phys. Chem. A*, **118**, 1132-1141 (2014).

査読有

DOI: 10.1021/jp411880z

Akira Nakayama, Gaku Arai, Shohei Yamazaki and Tetsuya Taketsugu “Solvent effects on the ultrafast nonradiative deactivation mechanisms of thymine in aqueous solution: Excited-state QM/MM molecular dynamics simulations” *J. Chem. Phys.*, **139**, 214304 (2013).

査読有

DOI: 10.1063/1.4833563

Akira Nakayama, Yu Harabuchi, Shohei Yamazaki and Tetsuya Taketsugu “Photophysics of cytosine tautomers: new insights into the nonradiative decay mechanisms from MS-CASPT2 potential energy calculations and excited-state molecular dynamics simulations” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **15**, 12322-12339 (2013).

査読有

DOI: 10.1039/c3cp51617b

[学会発表](計7件)

Shohei Yamazaki “Photophysics of nucleic acid bases and their hydrogen-bonded complexes” International Workshop “Theoretical Chemistry on Functional Biomolecular Systems”, 北海道大学(北海道札幌市)

Shohei Yamazaki “Role of the water molecule in the photophysics of monohydrated clusters: Ab initio study” Vietnam Malaysia

International Chemical Congress (VMICC), ハノイ(ベトナム)

Shohei Yamazaki “Computational study on the photophysics of microsolvated clusters of nucleobases” Japan-France Symposium on biomolecular structure and function - Technical fusion between spectroscopy and theory, サクレ(フランス)

山崎祥平「水素結合クラスターの様々な光化学過程」研究会「化学反応のポテンシャル曲面とダイナミックス」2014年3月15日、九州大学(福岡県福岡市)

山崎祥平、浦島周平、三枝洋之、武次徹也「尿酸一水和物の光物理過程における水分子の役割」第7回分子科学討論会、2013年9月24日~27日、京都テルサ(京都府京都市)

[その他]

ホームページ等

<http://www.st.hirosaki-u.ac.jp/~shy/>

<http://researchmap.jp/read0146914/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山崎 祥平(YAMAZAKI, Shohei)

弘前大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号: 90570177