

DNA 塩基が見せた一瞬のねじれをとらえた

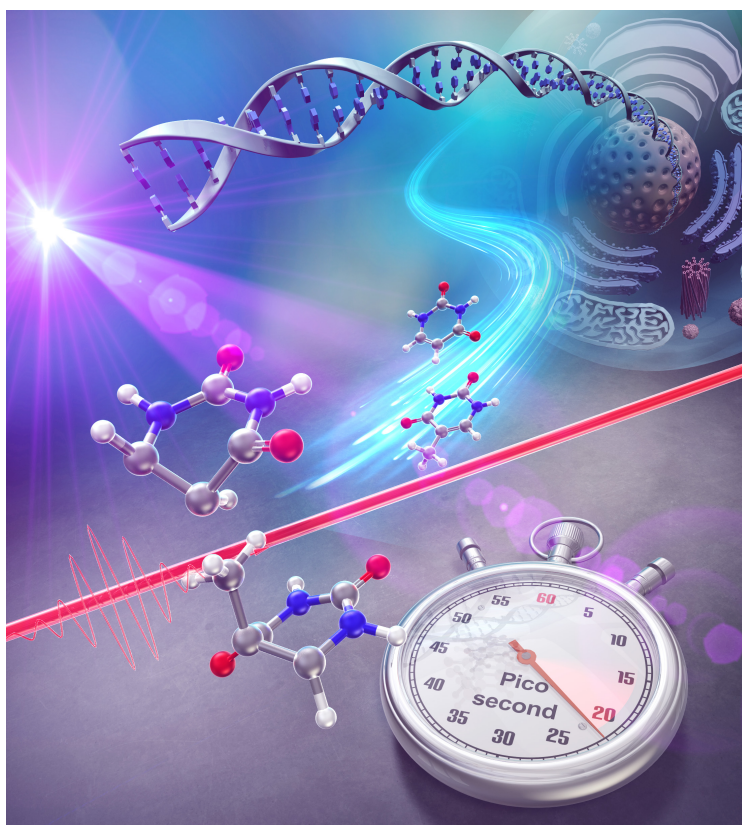
—光損傷の仕組み解明の手掛かりに—

概要

私達の遺伝情報は DNA に含まれる 4 種類の核酸塩基の並び方によって記録されていますが、なぜ核酸塩基^[1]が遺伝情報の記録に用いられるようになったのかは全くの謎です。一つの説は、核酸塩基は紫外線^[2]を吸収してもエネルギーを高速に熱として外界に放出し、光化学反応^[3]による損傷を最大限に抑制するためというものです。このような性質は、特に原始地球において強力な紫外線が地表まで到達していた時代に必須とも考えられます。しかし、核酸塩基は本当に紫外線に対して安定なのでしょうか？

京都大学大学院理学研究科鈴木俊法教授らの研究グループは、超高速光電子分光法^[4]と赤外分光法^[5]によって水溶液中の核酸塩基を調べ、紫外線を吸収したチミンやウラシルが C=C 二重結合を強くねじった不安定な状態を形成することを発見しました。その時間は 100 億分の 1 秒^[6]程度で日常の時間スケールから見ると取るに足らない短時間に見えますが、DNA の光損傷反応はより短時間に起こると考えられているため、DNA の光損傷過程に関与している可能性も疑われます。今後の研究の進展が期待されます。

本研究結果は、4 月 25 日に米国化学会誌「*Journal of the American Chemical Society*」の電子版に掲載されました。



図：ウラシルとチミンが紫外光を受けて生成する反応中間体の構造。C=C 二重結合が強くねじれた構造を持ち、DNA・RNA の光化学に重要な役割を持つと推測される。

1. 背景

ほぼ全ての生物はアデニン(A)、 グアニン(G)、 シトシン(C)、 およびチミン (T: DNA の場合) またはウラシル(U: RNA の場合)の 4 つの核酸塩基配列によって遺伝情報を記録しています。Watson と Crick (1962 年のノーベル生理学医学賞を受賞) が DNA が二重らせん構造を持ち A-T、 G-C のようなペアを作っていることを発見したことは良く知られています。一方、自然界がなぜこれらの核酸塩基分子を遺伝情報の記録に用いたのかは謎です。これまでの実験や理論研究によると、これらの分子は特に水溶液中では、紫外線を吸収しても、そのエネルギーを速やかに熱 (分子の振動エネルギー) に変換して周囲に放出し光化学反応を避ける性質を持つと報告されてきました。この特性が核酸塩基が選択された理由だったのではないかと推測する科学者もいます。本研究グループは、「光を吸収した分子がどのようにエネルギー放出して安定化するのか、あるいはどのような反応を起こすのか」を詳細に調べる研究プロジェクトを開始し、特に生命の起源に関係する核酸塩基の研究に取り組みました。

2. 研究手法・成果

T や U の核酸塩基緩衝溶液に紫外線を照射した後、赤外線を照射して分子の振動スペクトルの時間変化を追跡しました。分子の振動スペクトルは分子構造を正確に反映するため、化学反応を追跡する実験手段として有効です。その結果、紫外線を吸収した直後から 100 億分の 1 秒程度の時間内に中間体^[7]とみられる化学種の新たな信号が観測されました。この中間体の構造を解析するために、スーパーコンピュータを用いた量子力学的計算^[8]によって分子の振動スペクトルを予測した結果、T や U についてこれまで調べられてきたどの電子状態とも異なることを確認しました。そこで、T や U のピリミジン骨格の C=C 二重結合が強くねじれた構造を仮定して計算したところ、実験結果と一致しました。その結果明らかになったことは、ピリミジン骨格を持つ核酸塩基は紫外線を吸収した後、C=C 二重結合を強くねじりながら電子エネルギーを振動エネルギーに変換して緩和しますが、その反応経路の途中において光を吸収する前の平面構造に戻る分子とねじれた構造にしばらくとどまる分子に一定の確率で分かれるのです。後者のねじれた分子は、比較的強い C=C の二重結合が弱くなって反応しやすい不安定な状態になっています。DNA の光損傷過程の中で良く知られているものとして、DNA の鎖の中でチミンが隣り合っている場合にそれらが結合する反応が知られていますが、そのメカニズムは未だ分かっていません。今回新たに発見された中間体がこうした DNA の光損傷の引き金になっている可能性があります。

3. 波及効果、今後の予定

核酸塩基の化学については、これまでも膨大な研究が費やされてきましたが、今回発見されたねじれた中間体はこれまでに知られていませんでした。この発見によって核酸塩基のエネルギー緩和過程や光化学反応に関する研究をもう一度見直す必要があります。今後は、他の核酸塩基、ヌクレオシド^[1]、ヌクレオチド^[1]、さらに核酸塩基が連なった単一鎖のオリゴマー (塩基の集合体) について研究し、DNA の光損傷の機構解明に繋がる研究を進めていきたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

この研究は京都大学大学院理学研究科鈴木俊法教授を代表者とする科学研究費補助金特別推進研究(21H04970)「化学反応における超高速非断熱ダイナミクスの研究(2021-2025)」によって行われました。共同研究者は、小原祐樹 (同特定研究員)、GHOSH Srijon (日本学術振興会外国人研究員)、HUMENIUK Alexander

（京都大学大学院理学研究科特定研究員、当時）、神柱尚汰（同修士課程学生、当時）、足立俊輔（同准教授）です。

<用語解説>

[1] 核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド

遺伝情報を記録する DNA（デオキシリボ核酸）や、その情報をもとにタンパク質をつくる RNA（リボ核酸）は、いずれも複数の「核酸塩基」が連なってできています。代表的な核酸塩基にはアデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T)、ウラシル (U) があり、DNA には A・G・C・T、RNA には A・G・C・U の 4 種類が含まれます。分子構造の特徴から、A と G はプリン塩基、C・T・U はピリミジン塩基に分類されます。実際の DNA や RNA では、これらの塩基に糖とリン酸が結合して長い鎖をつくり、たとえば DNA ではその鎖が二重らせん構造を形成します。核酸塩基に糖が結合したものはヌクレオシド、それにリン酸が加わったものはヌクレオチドと呼ばれます。

[2] 紫外線

可視光線よりも波長が短く、目に見えない高エネルギーの光です。太陽光にも含まれており、日焼けの原因となります。核酸塩基はこの紫外線を吸収しやすく、DNA の損傷の一因になると考えられています。

[3] 光化学反応

光のエネルギーによって分子の構造が変化する反応です。分子を構成する電子がまず光の影響を受け変化し、その後、重い原子核が動き始め、分子全体の形が変わっていきます。すべての変化を一つの方法で見ることは難しいため、複数の分光法を使って、それぞれの段階を観測し、反応の全体像を明らかにしていきます。

[4] 光電子分光法

物質に高エネルギーの光を当てて電子を飛ばし、その電子のエネルギーを測ることで、分子の中の電子状態を調べる手法です。分子の持つ電子の配置や結合の特徴を知ることができます。

[5] 赤外分光法

分子がどの波長の赤外線を吸収するかを調べることで、分子の振動に関する情報が得られます。分子の構造やその周囲の環境を知ることができます。

[6] 100 億分の 1 秒

光化学反応の初期段階は非常に短時間で起こるため、最新のハイスピードカメラでも 1 フレーム以内に終わってしまい、その様子を捉えることができません。そのような極短時間の変化を観測するために、非常に短い時間だけ光るパルスレーザーが使われます。これはカメラのフラッシュ撮影のように、特定の瞬間を切り取って可視化する手法です。

[7] 中間体

化学反応の途中で一時的に現れる不安定な構造のことです。分子がどのような経路をたどって変化していくのかを知るための重要な手がかりになります。

[8] 量子力学的計算

分子内の電子や原子核の状態を、量子力学にもとづいて予測する計算手法です。核酸塩基のようなたった十数個の原子からなる分子でも、電子のふるまいを精密に再現するには膨大な計算が必要であり、スーパーコンピュータが不可欠です。こうした理論計算と実験結果を比較することで、直接観測できない分子内部の動きを明らかにすることができます。

<参考図表>

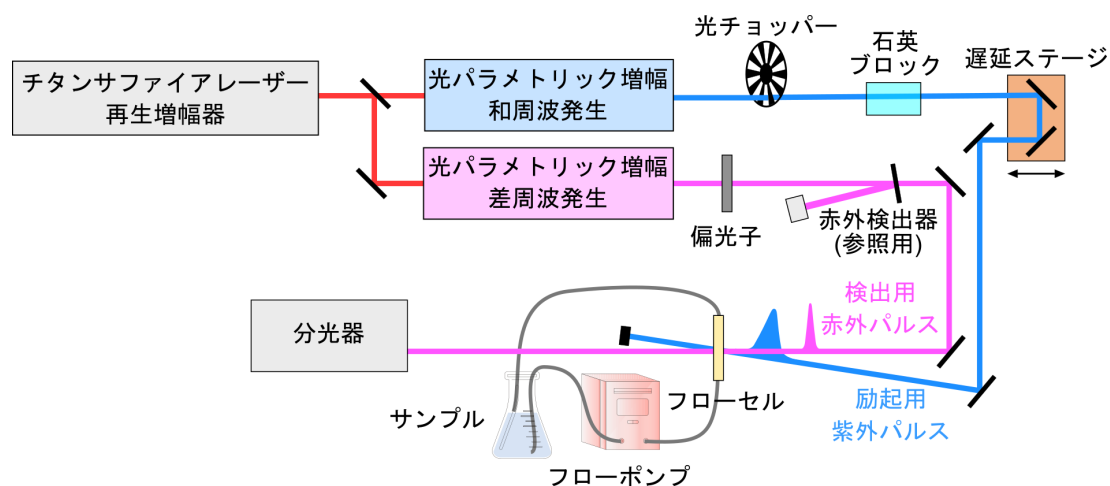


図 1: 紫外励起時間分解赤外分光法の装置図

核酸塩基の水溶液に紫外パルス照射して光化学反応を開始させ、そこから少し遅れて分子振動を検出する赤外パルス照射する。その遅延時間を少しずつ変えながら反応の変化を観測できる。

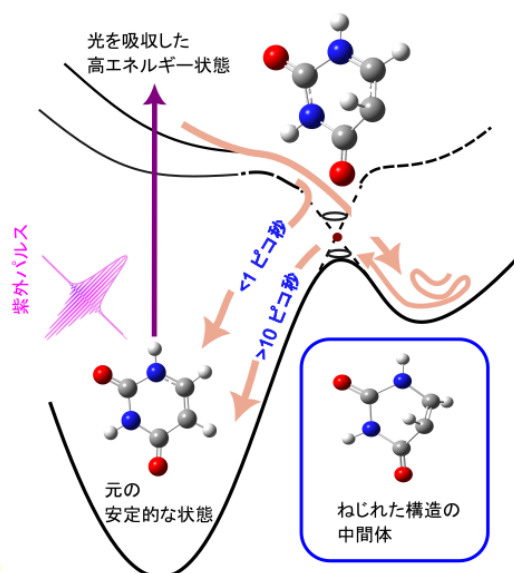


図 2: ウラシルの光化学反応の概念図

ウラシルに紫外光を照射すると、大部分は瞬時に元の安定的な状態に戻るが、一部はねじれた構造を持つ中間体を経てから元に戻ることを明らかにした。

<研究者のコメント>

「遺伝情報は太古から DNA という形で脈々と受け継がれてきました。本研究は、生命の起源を分子レベルで探手がかりになると考えています。また、紫外線による損傷が関与する皮膚がんなどの理解にもつながる成果です。こうした反応の出発点となる核酸塩基のふるまいを明らかにすることは、分子生命科学の基盤を深めるうえで重要です。今後は、より複雑な構造を持つ DNA や RNA へと研究を広げていきたいと考えています。」

<論文タイトルと著者>

タイトル: Formation of Ground-State Intermediate during Electronic Relaxation of Pyrimidine Nucleobases

(ピリミジン塩基の電子緩和過程における基底状態中間体の形成)

著 者 : Yuki Obara, Srijon Ghosh, Alexander Humeniuk, Shota Kamibashira, Shunsuke Adachi, and
Toshinori Suzuki

掲 載 誌 : *Journal of the American Chemical Society* DOI : 10.1021/jacs.4c17415