

빛에 의한 Thymine 의 손상과 이완경로 메커니즘 연구

박우진* 이철우†

41566 대구광역시 북구 대학로80(산격동) 경북대학교 화학과

E-mail: qkrdnwlsss@naver.com* cu9507@naver.com†

초록 UV에 의한 유전자 변형은 피부암을 일으키는 하나 원인으로 알려져 있으나 이의 메커니즘 연구는 초보단계이다. 본 연구는 UV에 의한 Thymine의 non-adiabatic 손상 메커니즘을 본 그룹에서 개발한 MR-SF-TDDFT를 이용해 연구하였다. 먼저, non-adiabatic transition의 핵심인 Conical intersection(CI)의 다양한 구조를 구하였다. 이 중 일부가 Thymine의 방향족 고리가 손상되는 CI임을 확인하였다. 추가적으로, CI의 3D Potential energy surface(PES)와 Root mean square distance(RMSD) 및 Energy를 계산하여, UV 흡수 후에 일어나는 Thymine의 다양한 이완 경로를 제시하였다.

서론

핵염기(Nucleobases)는 유전암호를 만드는 단위체로서 작용하며, DNA와 RNA에서 발견되는 매우 중요한 물질이다. 최근 유전자 변형과 관련된 연구가 많이 진행되었고, 유전자 변형의 원인으로는 공유결합 변형, cross-linking, 탈아미노화, 방사선 손상 등등 다양하게 밝혀지고 있다.^[1] 우리는 이들 가운데 UV에 의한 Thymine의 변형과 이완과정에 관하여 연구하였다. Thymine의 구조와 numbering은 Figure1에 표시해 두었다.

핵염기의 성질중 하나는 그들의 방향족성 특징과 낮은 형광 양자수득률로 인해 UV를 강하게 흡수한다는 것이다. 형광 양자수득률이 낮다는 것은, 매우빠른 비복사이완이 일어난다는 것을 의미한다. 이러한 비복사이완 과정은 첫 번째 들뜬 단일항상태와 바닥상태 단일항을 연결하는 Conical intersection(CI)을 통해 설명되고 있다.^[2]

Conical intersection이란 두가지 이상의

potential energy surfaces가 미분화 되어있고, 이런 상태들 사이에 non-adiabatic coupling(vibronic coupling)이 생기는 분자의 기하구조 집합체이다. CI 부근에서는 Born-Oppenheimer approximation이 무너지고, 핵과 전자의 운동사이에 coupling이 더욱 중요하게 된다. 이에 따라, non-adiabatic transition 과정이 발생하게 된다. 이러한 CI의 특징과 구조를 파악하는 것은 non-adiabatic transition 과정인 photosynthesis, photoisomerization of DNA를 이해하는데 매우 중요하다.^[2]

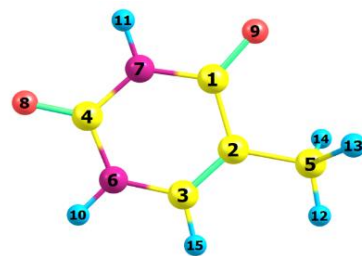


Figure 1. Thymine 의 구조와 numbering

앞서 말한 CI의 복잡성때문에 다중 중첩 파동함수등의 고수준의 방법론들이 활용되어 왔다. 그러나 이러한 방법들은 계산량이 막대하고 계산방법 자체의 문제들 때문에 활용이 용이하지 않다. 예를들어 참고문헌^[1]에서는 MR-CISD(4,4)/SA-3-CAS(12,9)/3-21G level의 계산을 수행하였는데, 비록 다중중첩이론을 활용하였으나 계산량의 증가 때문에 작은 Basis set을 쓸 수밖에 없는 한계를 보여주고 있다.

이를 근본적으로 개선하기 위한 노력들이 있어왔고 우리 그룹에는 새로운 TDDFT인 MRSF-TDDFT(Mixed Reference-Spin-Flip-time dependent density functional theory)^[3]를 개발하였고, 이 연구에서는 이를 Thymine에 적용하였다.

이론 및 계산방법

새로 개발한 방법인 MR-SF-TDDFT/BHLLYP 방법을 Edison에 탑재된 GAMESS(General Atomic and Molecular Electronic Structure Sysyem)를 이용하여 6-61G*와 TZVP basis set 에서 계산을 진행하였다.

먼저, Thymine의 다양한 CI와 S0, S1의 최적 구조들을 구하였고 이를 기존 논문의 결과와 비교하였다. 이를 활용하여 UV흡수후의 이완 과정에 관하여 분석하였다. 추가적으로 NAMD(Nanoscale Molecular Dynamics)를 수행하여 실제 반응경로들을 추적하고 있다.

결과 및 논의

1. Comparison minimum structure of S0(min) and S1(min)

Thymine의 S0와 S1의 minimum 상태의 TZVP basis set에서 계산한 최적 구조를 기존 논문^[1]의 구조와 비교하고, RMSD(Å)를 Figure 2와 Figure 3에 나타내었다. S0와 S1의 minimum 상태는 기존 논문과 크게 차이가 없었다

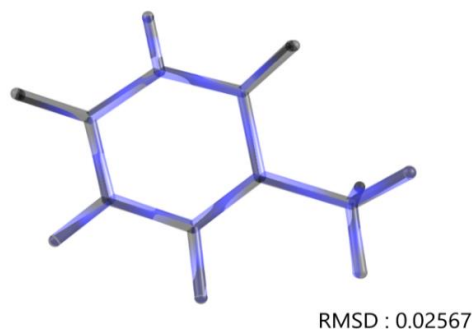


Figure 2. structure of S0(min), 검은색이 기존 논문이며, 파란색이 계산결과이다.

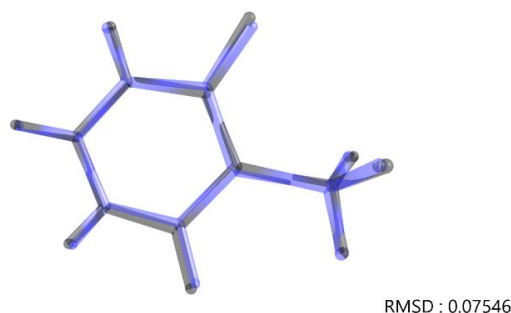


Figure 3. structure of S1(min), 검은색이 기존 논문이며, 파란색이 계산결과이다.

2. CI structures compared to FC(Frank-Condon) structures

CI를 통한 non-adiabatic 이완 경로를 살펴보기 위하여 초기 FC(Frank-Condon)상태와 CI상태의 구조적 차이와 RMSD를 Figure 4에 나타내었다. 그리고 FC와 S1(min)의 구조와 RMSD는 Figure 5에 나타냈다. Figure 4에 나타낸 CI들을 3가지 유형으로 분류해볼 수 있다. 각각의 CI들을 MXS(minima or maxima on the crossing seam)라고 하겠다.

첫 번째, 방향족 고리 중 하나인 2번탄소와 메틸기인 5번탄소의 angle이 변하는 부류이다. 여기에는 MXS1, MXS4가 속한다. 이들은 방향족 고리의 평면은 크게 변하지 않고 메틸기의 방향이 변하는 유형이다.

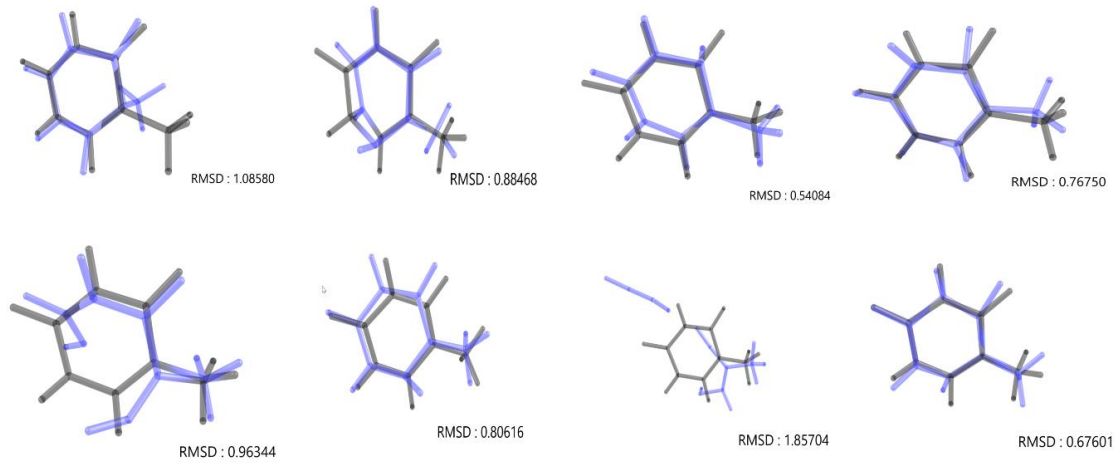


Figure 4. 검은색이 FC 상태의 구조이고, 파란색이 계산한 CI 의 구조를 비교한 것이다. 왼쪽 위에서부터 오른쪽순서로 MXS1, MXS2, ..., MXS8 이다.

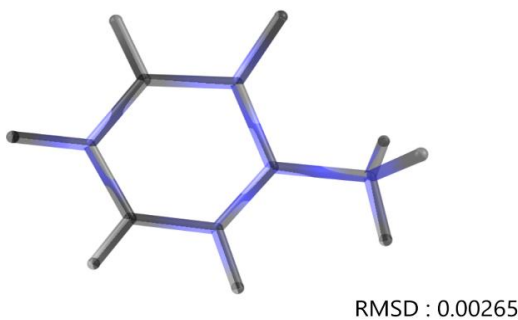


Figure 5. FC 와 S1(min)의 구조와 RMSD

두 번째, 방향족 고리가 torsion을 가지는 부류이다. 여기에는 MXS2, MXS3, MXS6, MXS8이 속한다. 이들은 방향족 고리에 있는 탄소와 질소가 out-of-plane 위치로 이동하며 뒤틀림이 일어난 구조를 가지고 있다.

세 번째, 방향족 고리의 결합이 끊어지는 부류이다. 여기에는 MXS5, MXS7이 속한다. 이들은 방향족 고리의 결합이 끊어진 CI구조를 가진다. CI가 이러한 구조를 가지게 되면 Thymine의 분해가 일어나게 될 가능성이 있다 .

3. Energy 비교

BP-vector(Belief propagation)를 따라서 MXS들

의 S0, S1의 에너지를 계산한 후, Mathematica 프로그램을 이용하여 MXS1과 MXS2의 3D potential energy surface(PES)를 구하여 Figure 6에 나타내었다. BP-vector란, 국소계산으로 marginal distribution(주변분포)의 전체적인 계산을 수행하는 방법이다.^[4] 그림에서 보는 것처럼 계산해 밝혀낸 구조가 CI임을 알 수 있다.

그리고 계산결과를 통해 구해낸 FC와 S0(min), S1(min), MXS들의 RMSD와 ΔE를 이용하여 만든 도표를 Figure7에 나타내었다. 이 도표에서는 FC의 구조와 에너지를 기준으로 두어 (0,0)에 위치시켰고, S0(min)은 FC와 구조는 같기 때문에 FC에서 수직으로 내려가 있다. Thymine이 S0(min)에서 FC로 excited된 다음, RMSD가 매우 작은 S1(min)로 이동하는 것은 분명하다. 그 다음, CI를 거쳐 S0(min)로는 여러가지 가능한 경로가 제시된다.

MXS1, MXS2, MXS3, MXS6는 energy barrier가 음수이다. 대조적으로 MXS4, MXS5, MXS7, MXS8은 barrier가 양수이다. 하지만 그 크기는 크지않고, 주변 환경에 따라서 충분히 가능한 구조이다. 그 중에서도 특히 MXS5와 MXS7은 앞선 Figure 4에서 보았듯이, 방향족 고리가 끊어지는 CI 구조를 가졌다.

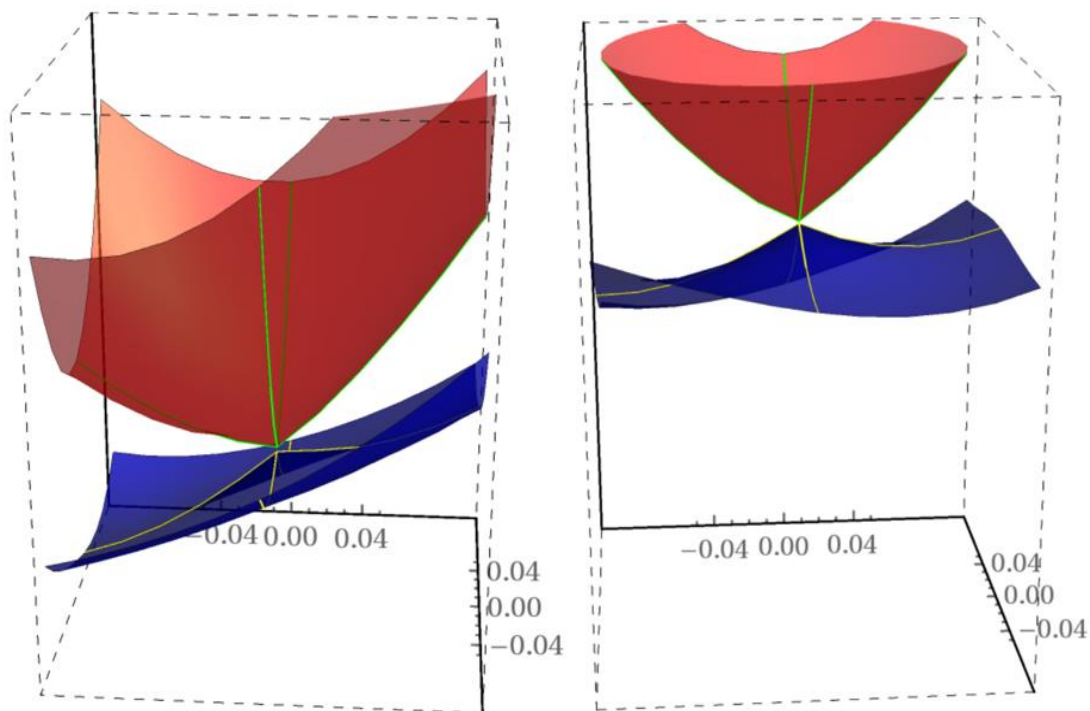


Figure 6. MXS1(왼쪽), MXS2(오른쪽)의 3D Potential Energy Surfaces

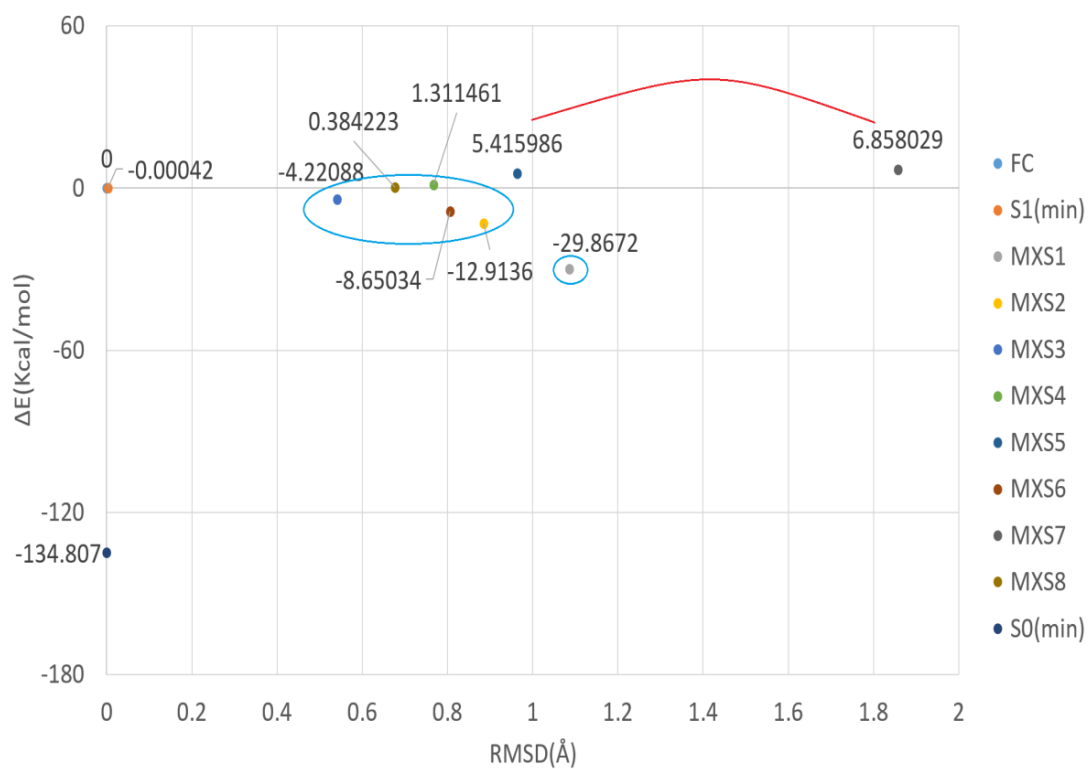


Figure 7. FC 를 기준으로 나열한 MXS 들의 RMSD 와 ΔE(kcal/mol)

Figure 7에 표시한 파란색그룹은 방향족 고리의 결합이 깨지지 않는 구조이고, 빨간색으로 표시한 그룹은 결합이 깨지는 구조이다. 이러한 CI 구조는 대단히 위험하며, Thymine의 분해를 일으키는 경로로 예상된다.

통계적으로 어떠한 경로를 통하여 이완되는지는 Dynamics를 통한 계산이 진행중이며, 여기서는 Thymine의 다양한 CI구조를 제시하고, 특정 CI가 Thymine의 분해를 일으킬 수 있다는 가능성을 제시한다.

결론

이 연구에서는 기존의 계산법보다 향상된 MR-SF-TDDFT 방법을 사용하여, Thymine의 S0, S1, CI들의 최적화 구조를 계산하였고, 이를 기존의 계산 결과들과 비교하였다. 보다 향상된 계산방법을 통해 Thymine의 다양한 CI 구조를 제시하였으며, 이러한 CI의 3D PES를 시각화 하였다.

CI와 FC사이의 상대적 에너지 차이, RMSD를 계산하여 가능한 non-adiabatic transition mechanism 경로를 제시하였고 그 과정에서, 방향족고리가 분해되는 경로를 찾았다. 이러한 non-adiabatic transition mechanism을 가지게 되면, Thymine의 분해가 일어날 수 있음을 제시하였다. 이는 생화학적, 광화학적으로 매우 중요한 구조이다.

감사의 글

본 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단 첨단 사이언스·교육 허브 개발 사업의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2011-0020576)

참고문헌

[1] [http://www.biochem.uthscsa.edu/med/06-Mechanisms-of-](http://www.biochem.uthscsa.edu/med/06-Mechanisms-of-Mutation/PrereqMechanismsofMutation3.html#headingtaglink_1)

Mutation/PrereqMechanismsofMutation3.html#headingtaglink_1

[2] Gunther Zechmann and Mario Barbatti, J. Phys. Chem (2008)

[3] Seunghoon Lee, Michael Filatov, Sangyoub Lee, and Cheol Ho Choi. J Chem Phys (2018 Sep)

[4] Braunstein, A.; Mézard, M.; Zecchina, R. (2005). "Survey propagation: An algorithm for satisfiability". Random Structures & Algorithms. **27** (2): 201–226.