



Politechnika Wrocławska

WYDZIAŁ CHEMICZNY

INSTYTUT MATERIAŁÓW ZAAWANSOWANYCH

AUTOREFERAT

Określenie roli promieniowania UV w prebiotycznej syntezie i selekcji komponentów RNA i DNA z wykorzystaniem metod chemii obliczeniowej

Autor: Rafał Szabla

Wrocław, 9 kwietnia 2024

Spis treści

I	Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.	4
II	Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.	4
1	Zatrudnienie w krajowych jednostkach	4
2	Zatrudnienie w zagranicznych jednostkach naukowych (więcej szczegółów znajduje się w załączniku nr 5, część II, punkt 11)	5
III	Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.).	5
1	Seria artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach recenzowanych składająca się na osiągnięcie naukowe.	6
2	Publikacje uzupełniające	8
3	Finansowanie badań	8
4	Parametry naukometyczne dotyczące prezentowanego osiągnięcia naukowego	9
5	Opis osiągnięcia naukowego na podstawie serii powiązanych ze sobą artykułów H1-H15	9
	Wstęp	9
	Czasowo-rozdzielcze eksperymenty spektroskopowe dla chromoforów bioorganicznych	11
	Metody kwantowo-chemiczne stosowane do symulacji mechanizmów fotorelaksacji fragmentów biomolekularnych	13
	Fotodynamika alternatywnych zasad RNA/DNA w fazie gazowej: artykuły H1-H2	15
	Wpływ środowiska na fotochemię elementów budulcowych kwasów nukleinowych: artykuły H3-H6	20
	Prebiotyczne syntezy nukleozydów wspomagane promieniowaniem UV: artykuły H7-H8	24
	Fotostabilność prekursorów RNA: artykuły H9-H11	29
	Fotochemia i samonaprawa oligomerów DNA: H12-H15	34
	Wnioski	39
IV	Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.	41
	Zagraniczne doświadczenie badawcze po uzyskaniu stopnia doktora	42
	Krótkie wizyty badawcze:	42
V	Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.	43
1	Zajęcia dydaktyczne:	43
2	Wypromowani dyplomanci	44

3	Promotorstwo doktorantów	44
4	Popularyzacja nauki	45
VI	Inne ważne informacje dotyczące kariery zawodowej	45
1	Nagrody, wyróżnienia i inne osiągnięcia	45
VII	Bibliografia	45

I Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

2017, Doktor Chemii Biomolekularnej

Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czechy

Tytuł: *Origin of life theory: theoretical studies of prebiotically plausible photochemical reactions*

Promotor: Prof. RNDr. Jiří Šponer, DrSc.

2012, Magister Biotechnologii (specjalność: Bioinformatics)

Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska

Tytuł: *An ab initio Study of photostability of molecules being hypothetical prebiotic precursors of ribonucleotides*

Promotor: Dr inż. Robert W. Góra (obecnie Dr hab. inż.)

2011, Inżynier Chemii

Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska

Tytuł: *Theoretical studies of the mechanism of 2-aminooxazole formation in prebiotically plausible conditions*

Promotor: Dr inż. Robert W. Góra (obecnie Dr hab. inż.)

II Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

1 Zatrudnienie w krajowych jednostkach

2021–present, Adiunkt (badawczy; od 2023 roku badawczo-dydaktyczny)

Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska

Zatrudnienie na stanowisku adiunkta. W latach 2021-2023 byłem zatrudniony na stanowisku adiunkta badawczego, które było w pełni sfinansowane z projektu OPUS19 którego jestem kierownikiem. W roku 2023 wygrałem konkurs na zatrudnienie na stanowisku adiunkta badawczo-dydaktycznego z umową na czas nieokreślony w tej samej jednostce.

2017–2019, Adiunkt badawczy (staż podoktorski; finansowanie: Simons Foundation)

Instytut Fizyki Polskiej Akademii Nauk, Warszawa.

Staż podoktorski. Zatrudnienie na stanowisku adiunkta badawczego finansowanym na podstawie samodzielnie pozyskanego projektu z Simons Foundation (Simons Collaboration on

the Origins of Life Postdoctoral Fellowship). Okres: 1.06.2017 do 31.08.2019 (27 miesięcy). Mentorem podczas stażu był Prof. Andrzej L. Sobolewski. Podczas stażu realizowałem zadania zaplanowane w projekcie „Mechanistic studies of prebiotically plausible UV-induced chemistry” oraz brałem udział w międzynarodowej współpracy skupiającej się na badaniach nad pochodzeniem życia na Ziemi.

2 Zatrudnienie w zagranicznych jednostkach naukowych (więcej szczegółów znajduje się w załączniku nr 5, część II, punkt 11)

2019–2021, Wykładowca (Lecturer) w obliczeniowej chemii organicznej

School of Chemistry University of Edinburgh, UK

Stanowisko to wiązało się z samodzielnością równoważną samodzielności osiągniętej po habilitacji w Polsce. Po roku zatrudnienia uzyskałem status tenured. Jako wykładowca byłem odpowiedzialny za prowadzenie wykładów, projektów, ćwiczeń oraz zajęć laboratoryjnych z chemii organicznej. Sprawowałem opiekę nad czworgiem praktykantów, wypromowałem jednego licencjanta oraz jednego magistranta. Przez rok byłem promotorem jednej doktorantki. Prowadziłem również pracę badawczą.

2017–2019, Pracownik badawczy

Institute of Biophysics of the Czech Academy of Sciences, Brno, Czechy

Zatrudnienie na stanowisku badawczym w grupie Prof. Jiříego Šponera, po obronie pracy doktorskiej na Uniwersytecie Masaryka w Brnie. Od 1.03.2017 do 31.05.2017 byłem zatrudniony na pełny etat (3 miesiące). W momencie rozpoczęcia pracy w Instytucie Fizyki PAN w Warszawie mój etat został zredukowany do 50% (od 1.06.2017 do 31.08.2019 - 27 miesięcy). W obu okresach realizowałem zadania badawcze przy współpracy z zespołem Prof. Šponera.

2012–2017, Asystent badawczy

Institute of Biophysics of the Czech Academy of Sciences, Brno, Czechia

Zatrudnienie na stanowisku asystenta badawczego w grupie Prof. Jiříego Šponera. W tym samym czasie realizowałem studia doktoranckie na Uniwersytecie Masaryka w Brnie.

III Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.).

Ten rozdział zawiera opis osiągnięcia habilitacyjnego zatytułowanego "Określenie roli promieniowania UV w prebiotycznej syntezie i selekcji komponentów RNA i DNA z wykorzystaniem metod chemii obliczeniowej", na które składa się seria powiązanych ze sobą tematycznie artykułów **H1-H15**, opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora. Osiągnięcie to jest znacznym rozwinięciem tematyki jaką realizowałem podczas doktoratu i zawiera zupełnie nowe wątki tematyczne, które nie były uwzględnione w mojej pracy doktorskiej. Do tych wątków należy samonaprawa DNA i fotofizyka oligonukleotydów (prace **H12-H15**), a także interpretacja widm kilku rodzajów ultraszybkiej spektroskopii czasowo-rozdzielczej (prace **H3, H5, H6 i H8**). Wiele z zaprezentowanych prac cechuje duża liczba współautorów co jest odzwierciedleniem interdyscyplinarności przedmiotu badań. Osiągnięcie to jest wynikiem współpracy z eksperymentalnymi zespołami badawczymi skupiającymi się na syntezie organicznej (Prof. M. Powner i Prof. J.D. Sutherland), spektroskopii czasowo-

rozdzielczej (Prof. D.D. Sasselov i Prof. M.S. de Vries), a także syntezie i badaniu właściwości oligonukleotydów (Prof. J.W. Szostak i Prof. J. Rak). Byłem wiążącym autorem (lub jednym z wiodących autorów) we wszystkich wykazanych artykułach (H1-H15) składających się na to osiągnięcie. Szczegółowy opis mojego wkładu autorskiego znajduje się w dokumencie zatytułowanym "Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych".

1 Seria artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach recenzowanych składająca się na osiągnięcie naukowe.

H1 Gate, G., Szabla, R.✉, Haggmark, M.R., Šponer, J., Sobolewski, A.L., de Vries, M.S.✉, Photodynamics of alternative DNA base isoguanine. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 21, 13474-13485, 2019.

(IF: 3.6; Cytowania: 20)

H2 Gate, G., Williams, A., Boldissar, S., Sponer, J., Szabla, R.✉, de Vries, M.✉, The tautomer-specific excited state dynamics of 2,6-diaminopurine using REMPI and quantum chemical calculations. *Photochem. Photobiol.*, 100(2), 404-418, 2023.
(DOI: 10.1111/php.13897)

(IF: 3.2; Cytowania: 1)

H3 Szabla, R.✉, Kruse, H., Šponer, J., Góra, R.W., Water-chromophore electron transfer determines the photochemistry of cytosine and cytidine, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 19, 17531-17537, 2017.

(IF: 4.1; Cytowania: 22)

H4 Janicki, M., Szabla, R.✉, Šponer, J., Góra, R.W.✉, Solvation effects alter the photochemistry of 2-thiocytosine, *Chem. Phys.*, 515, 502-508, 2018.

(IF: 1.7; Cytowania: 12)

H5 Janicki, M.J.✉, Szabla, R.✉, Sponer, J., Góra, R.W.✉, Photoinduced water-chromophore electron transfer causes formation of guanosine photodamage. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 24, 8217-8224, 2022.

(IF: 3.9; Cytowania: 3)

H6 Janicki, M.J., Kufner, C.L., Todd, Z.R., Kim, S.C., O'Flaherty, D.K., Szostak, J.W., Šponer, J., Góra, R.W.✉, Sasselov, D.D.✉, Szabla, R.✉, Ribose alters the photochemical properties of the nucleobase in thionated nucleosides. *J. Phys. Chem. Lett.*, 12, 28, 6707-6713, 2021.

(IF: 6.5; Cytowania: 5)

H7 Roberts, S.J., Szabla, R., Todd Z.R., Stairs S., Bucar, D.-K., Šponer, J., Sasselov, D.D., Powner, M.W.✉, Selective prebiotic conversion of pyrimidine and purine anhydronucleosides into Watson-Crick base-pairing arabino-furanosyl nucleosides in water. *Nat. Commun.*, 9, 4073, 2018.

(IF: 12.3; Cytowania: 31)

H8 Xu, J., Chmela, V., Green, N.J., Russel, D.A., Janicki, M.J., Góra, R.W., Szabla, R., Bond, A.D., Sutherland, J.D.✉, Selective prebiotic formation of RNA pyrimidine and DNA purine nucleosides. *Nature*, 582, 60–66, 2020.

(IF: 42.8; Cytowania: 88)

H9 Janicki, M.J., Roberts, S.J., Šponer, J., Powner, M.W.✉, Góra, R.W.✉, Szabla, R.✉, Photostability of oxazoline RNA-precursors in UV-rich prebiotic environments. *Chem. Commun.*, 54, 13407-13410, 2018.

(IF: 6.3; Cytowania: 12)

H10 Janicki, M., Szabla, R.✉, Šponer, J., Góra, R.W.✉, Electron-driven proton transfer enables nonradiative photodeactivation in microhydrated 2-aminoimidazole. *Farad. Discuss.*, 212, 345-358, 2018.

(IF: 3.4; Cytowania: 4)

H11 Bertram, L., Roberts, S.J., Powner, M.W., Szabla, R.✉, Photochemistry of 2-thioxazole: a plausible prebiotic precursor to RNA nucleotides. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 24, 21406-21416, 2022.

(IF: 3.9; Cytowania: 2)

H12 Szkaradek, K., Stadlbauer, P., Šponer, J., Góra, R.W.✉, Szabla, R.✉, UV-induced hydrogen transfer in DNA base pairs promoted by dark $n\pi^*$ states, *Chem. Commun.*, 56, 201-204, 2020.

(IF: 6.0; Cytowania: 6)

H13 Szabla, R.✉, Kruse, H., Stadlbauer P., Šponer, J., Sobolewski A.L., Sequential electron transfer governs the UV-induced self-repair of DNA photolesions, *Chem. Sci.*, 9, 3131–3140, 2018.

(IF: 9.1; Cytowania: 26)

H14 Szabla, R.✉, Zdrowowicz, M.✉, Spisz, P., Green, N.J., Stadlbauer, P., Kruse, H., Šponer, J., Rak, J., 2,6-diaminopurine promotes repair of DNA lesions under prebiotic conditions. *Nat. Commun.*, 12, 3018, 2021.

(IF: 14.9; Cytowania: 19)

H15 Kufner, C.L.✉, Crucilla, S., Ding, D., Stadlbauer, P., Sponer, J., Szostak J.W., Sasselov D.D., Szabla, R.✉, Photoinduced DNA self-repair and charge separation depend on sequence directionality and stacking pattern. *Chem. Sci.* 15, 2158–2166, 2024.
(DOI: 10.1039/D3SC04971J)

(IF: 8.4; Cytowania: 0)

* Impact Factor podano zgodnie z rokiem opublikowania pracy. Liczba cytowań na podstawie bazy Scopus z dnia 9.04.2024.

✉ Autor korespondencyjny

2 Publikacje uzupełniające

Dodatkowo byłem współautorem sześciu publikacji (**S2-S7**), spośród których pięć jest niezwiązanych z opisywanym osiągnięciem naukowym, a jedna cechując się mniejszym wkładem autorskim. Publikacja **S2** dotyczy mechanistycznych badań dimeryzacji Dielsa–Aldera typu [4+2] w syntezie produktów naturalnych i wykorzystaniu wyników obliczeń kwantowo-chemicznych w przewidywaniu produktów reakcji. Publikacja **S3** dotyczy badań pomiarów spektroskopowych obliczeń widm absorpcyjnych UV-vis jonu C_5^+ w fazie gazowej, oraz jego kompleksów z atomami helu. Publikacja **S4** jest demonstracją szerokiej przydatności baz funkcyjnych z grupy cc-pVnZ-F12 w przewidywaniu właściwości molekularnych w stanie podstawowym i stanach wzbudzonych, oraz wyjątkowej zbieżności tych właściwości wraz z rozmiarem bazy. Publikacja **S5** jest blisko związana z serią artykułów **H1-H15**, lecz jest pracą wyłącznie eksperymentalną skupiającą się na fotostabilności prekursorów nukleozydów RNA. Pełniłem w niej funkcję zewnętrznego doradcy. Publikacja **S6** opisuje obliczeniowo-spektroskopowe badania reakcji fotochromowej w 3H-naftopiraniach. Wreszcie, publikacja **S7** jest zwięzłym opisem kursu "Data-driven chemistry", dedykowanego dla studentów drugiego roku kierunku Chemia na Uniwersytecie Edynburskim, którego jestem współautorem. Wraz z tą publikacją udostępniliśmy wszystkie materiały dydaktyczne w trybie otwartym. Lista tych publikacji została podana w dokumencie zatytułowanym "Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych".

3 Finansowanie badań

Projekty przyznane i w realizacji po uzyskaniu stopnia doktora w których pełnię rolę kierownika:

1. Tytuł projektu: „Fotouszkodzenia i autonaprawa pierwotnych form RNA i DNA”. realizacja od 07.2021 – obecnie. Nr UMO-2020/37/B/ST4/04092. Projekt **OPUS 19**, Narodowe Centrum Nauki (NCN). Funkcja: **Kierownik**. Projekt oceniony jako 3 w rankingu na 121 wniosków w panelu ST4 (chemia).
2. Tytuł projektu: „Badania samoreplikacji RNA z wykorzystaniem chemii kwantowej i uczenia maszynowego”. Realizacja od 08.2023. Nr UMO-2022/46/E/ST4/00377. Projekt **SONATA BIS 12**, Narodowe Centrum Nauki (NCN). Funkcja: **Kierownik**. Projekt oceniony jako 5 w rankingu na 208 wniosków w panelu ST (nauki ścisłe i techniczne); najwyżej w dyscyplinie chemia.
3. Tytuł projektu: „Badania chemii cząsteczek będących prebiotycznymi nośnikami energii”. Realizacja od 09.2023. Nr UMO-2022/47/D/ST4/03244. Projekt **SONATA 18**, Narodowe Centrum Nauki (NCN). Funkcja: **Kierownik**. Projekt oceniony jako 3 w rankingu na 92 wnioski w panelu ST4 (chemia).

Projekty przyznane i zakończone po uzyskaniu stopnia doktora w których pełniłem rolę kierownika:

4. Tytuł projektu: „Mechanistic studies of prebiotically plausible UV-induced chemistry”. Okres 06.2017 – 08.2019. Nr 494188. Projekt Simons Collaboration on the Origins of Life Post-doctoral Fellowships, Simons Foundation (U.S.A.). **Kierownik**. Współczynnik sukcesu ~6%.

Ponadto, podczas studiów doktoranckich i krótko po ich zakończeniu pełniłem rolę wykonawcy w trzech projektach finansowanych przez Czech Science Foundation (GAČR). Szczegóły ich dotyczące podane są w dokumencie zatytułowanym "Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych".

4 Parametry naukometryczne dotyczące prezentowanego osiągnięcia naukowego

	Impact Factor	Cytowania	Bez autocytowań
Publikacje H1-H15	130.1	251	206
Publikacje S1-S7	31.4	56	52
Publikacje S8-S19	83.5	350	281
ŁĄCZNIE	245.0	673*	557*

h-index: 15

* Sumaryczna liczba cytowań uwzględnia również 16 cytowań do dyskusji z konferencji *Faraday Discussions: Reaction Rate Theory* z 2016 roku, opublikowanej w formie rozdziału w monografii, której nie wykazywałem w zestawieniu prac.

5 Opis osiągnięcia naukowego na podstawie serii powiązanych ze sobą artykułów H1-H15

Wstęp

Określenie warunków planetarnych i geochemicznych, które mogły mieć wpływ na pierwotne sieci reakcji chemicznych i umożliwiły powstanie złożonych biomolekuł, jest prawdopodobnie najważniejszym aspektem badań początków i pochodzenia życia na Ziemi[1]. Jako przykłady możemy podać wysoką jasność Słońca w zakresie UV w epoce Archaiku oraz prawie całkowity brak w atmosferze młodej Ziemi cząsteczkowego tlenu i ozonu chroniących przed promieniowaniem UV[2]. W rezultacie, powierzchnia naszej planety była wystawiona na działanie promieniowania UV, które było jednym z głównych źródeł energii dla reakcji chemicznej syntezy bardziej złożonych biomolekuł z niewielkich cząsteczek organicznych[2, 3]. Było to spowodowane faktem, że głównymi pochłaniaczami promieniowania UV we wczesnej atmosferze ziemskiej był dwutlenek węgla i para wodna, które absorbują promieniowanie UV o długości fal poniżej 210 nm. Co najważniejsze, promieniowanie UV oferuje niezwykłą selektywność chemiczną, umożliwiającą przemiany chemiczne, które w innym przypadku nie mogłyby zajść poprzez chemię aktywowaną temperaturowo. Takie prebiotycznie prawdopodobne reakcje chemiczne indukowane promieniowaniem UV mogły zachodzić w płytkich jeziorach na powierzchni Ziemi lub w aerozolu atmosferycznych[1–3].

Pierwsze syntezy organiczne mające na celu odtworzenie chemii prebiotycznej były inspirowane hipotezami i dowodami na temat warunków na młodej Ziemi, a wiele z bardziej udanych prób obejmowało napromieniowanie UV. W szczególności, badania przeprowadzone na podstawie takich przesłanek przez Sagana i Orgela w latach 60. i 70. XX wieku wykazały pierwsze prawdopodobne szlaki reakcji prowadzące do aminokwasów, zasad azotowych i nukleotydów przy okresowej ekspozycji na promieniowanie UV[4–6]. Koncepcje te zostały w znacznym stopniu rozwinięte na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat na podstawie niezależnych eksperymentów, które udowodniły, że promieniowanie UV umożliwia selektywne reakcje chemiczne prowadzące do cegiełek RNA i DNA, czy nawet wszystkich czterech nukleozydów tworzących pary zasad Watsona-Cricka kwasu arabinonukleinowego, ANA[7–9]. Warto podkreślić, że jony mogące brać aktywny udział w fotochemii redoks, takie jak HSO_3^- , HS^- i żelazocyjanki, mogły być obecne we wczesnym środowisku prebiotycznym[1, 10]. Dlatego też równoległe badania wykazały prebiotycznie prawdopodobne szlaki chemiczne prowadzące do prekursorów aminokwasów, lipidów i cukrów, które w dużej mierze umożliwiła ekspozycja mieszanin reakcyjnych na naświetlanie w zakresie UV[11, 12].

Zaproponowano również, że światło UV odegrało kluczową rolę w selekcji komponentów biomolekuł, poprzez destrukcję wysoce fotoreaktywnych związków. Ten proces zachował w środowisku młodej Ziemi jedynie najbardziej fotostabilne cząsteczki organiczne[13–19]. Teoria ta zyskała szczególną popularność wśród chemików fizycznych i spektroskopistów, ponieważ czasowo-rozdzielcze badania spektroskopowe i obliczenia kwantowo chemiczne dla zasad nukleinowych wzbudzonych w zakresie UV wykazały, że te kanoniczne składniki DNA i RNA są niezwykle fotostabilne[13–19]. Stąd też niezwykle fotostabilność izolowanych zasad A, G, C, T i U, wynikająca z ich ultrakrótkiego czasu życia w stanie wzbudzonym, jest często podawana jako jedna z przyczyn, dla których biologia wybrała te heterocykle spośród wielu innych związków aromatycznych[13–19]. Na podstawie podobnych badań właściwości fotochemicznych cukrów, aminokwasów i nukleozydów postawiono bardziej ogólną hipotezę wskazującą, że światło UV najprawdopodobniej miało bezpośredni wpływ na pierwotną selekcję molekularnych cegiełek budujących większe biocząsteczki[15, 20–24].

Jednakże selektywna synteza biologicznych form nukleozydów RNA i DNA z preselekcjonowanego zestawu cukrów i zasad nukleinowych okazała się wyjątkowym wyzwaniem. Pośród możliwych chemicznych scenariuszy obejmujących bezpośrednio tworzenie wiązania glikozydowego część zachodzi z niską wydajnością jedynie w fazie skondensowanej (pod nieobecność rozpuszczalnika)[25, 26], lub w wyniku reakcji rodnikowych wymagających źródeł energii niedostępnych na powierzchni wczesnej Ziemi, takich jak promieniowanie protonowe[27, 28]. Jednakże, wszystkie scenariusze uwzględniające bezpośrednią glikozylację wymagają również prebiotycznego dostarczenia czystej rybozy[29–31], co pozostaje wciąż nierozwiązanym problemem. Ponadto, nukleozydy pirymidynowe są podatne na fotouszkodzenia, w tym powstawanie dimerów zasad azotowych i ich fotohydratów, zarówno w niciach kwasów nukleinowych, jak i w roztworze[32, 33]. Warto podkreślić, że nieenzymatyczna samoreplikacja kwasów nukleinowych i ich inne prebiotycznie istotne funkcje wymagają precyzyjnego rozpoznania partnerów parowania zasad poprzez oddziaływania Watsona-Cricka[34]. To może być zapewnione jedynie wtedy, gdy nukleozydy mają jedną stabilną formę tautomeryczną w środowisku wodnym. Taką właściwością cechują się wszystkie biologiczne nukleozydy, podczas gdy wiele alternatywnych monomerów RNA/DNA wykazuje równowagę pomiędzy co najmniej dwiema różnymi formami tautomerycznymi, co uniemożliwia selektywne rozpoznanie w oddziaływaniach typu Watsona-Cricka [35]. Można więc wywnioskować, że poza promieniowaniem UV istniało wiele czynników, które doprowadziły do wyboru nukleozydów A, G, C, U i T jako elementów budulcowych DNA i RNA.

Powyzsze ustalenia sugerują, że fotochemiczna prebiotyczna selekcja cząsteczek bioorganicznych prawdopodobnie była złożonym procesem, i mogła zachodzić na różnych etapach syntezy i oligomeryzacji prebiotycznych nukleozydów i mogła mieć wpływ na wyłonienie się ich funkcji. W tym autoreferacie przedstawię przegląd moich dotychczasowych prac mających na celu zrozumienie roli promieniowania UV w tworzeniu biomolekuł i ustalenie powiązań między dokładnymi badaniami fotodynamiki bloków budulcowych RNA/DNA i ich prebiotycznie prawdopodobną syntezą. Wykażę także znaczenie tych wyników dla badań funkcji pierwszych polimerów informacyjnych. Podstawowym celem tego autoreferatu jest przedstawienie w jaki sposób publikacje **H1-H15**, a także prace uzupełniające, których jestem współautorem, przyczyniły się prezentowanego osiągnięcia habilitacyjnego. Opis ten rozpoczne od krótkiego wstępu teoretycznego do istotnych dla tej tematyki technik spektroskopowych i metod chemii kwantowej. Główna część autoreferatu jest podzielona na pięć wątków, z których każdy skupia się na innym aspekcie selekcji prebiotycznie istotnych cząsteczek i syntezie biomolekularnych elementów budulcowych z udziałem promieniowania UV. Pierwszy wątek opisuje moje badania fotodynamiki alternatywnych zasad azotowych w fazie gazowej, z punktu widzenia spektroskopii czasowo-rozdzielczej i chemii kwantowej (artykuły

H1-H2). Następnie opisuję wpływ środowiska na fotochemię i fotodynamikę zasad azotowych, ze szczególnym uwzględnieniem wody i podstawnika cukrowego (artykuły **H3-H6**). W trzecim wątku przejdę do omówienia wspomaganego promieniowaniem UV i wiarygodnych prebiotycznie szlaków reakcyjnych prowadzących do nukleozydów RNA, DNA i ANA (artykuły **H7-H8**). Te cztery wątki stanowią bardzo dobry kontekst dla opisu prac skoncentrowanych na badaniach fotostabilności prekursorów nukleozydów oraz ochronie mniej fotostabilnych cząsteczek prebiotyków poprzez efekt filtrowania promieniowania słonecznego (artykuły **H9-H11**). W ostatniej części opisuję mechanizmy fotostabilizujące oligomery kwasów nukleinowych oraz możliwe mechanizmy samonaprawy najczęściej występujących fotouszkodzeń DNA, czyli cyklobutanowych dimerów pirymidyn (artykuły **H12-H15**). Nadrzędnym celem tego autoreferatu jest wyjaśnienie, w jaki sposób integracja kilku dziedzin badawczych pozwoliła mi określić rolę promieniowania UV w powstawaniu i selekcji biocząsteczek na młodej Ziemi. Oprócz lepszego zrozumienia pochodzenia życia, wiedza ta ułatwi określanie możliwości powstania życia na egzoplanetach przypominających Ziemię[36].

Czasowo-rozdzielcze eksperymenty spektroskopowe dla chromoforów bioorganicznych

Czasy życia w stanie wzbudzonym są głównymi własnościami mierzalnymi spektroskopowo, na podstawie których można ocenić fotostabilność chromoforów organicznych[18]. Jeśli czas przebywania cząsteczki w elektronowym stanie wzbudzonym jest wyjątkowo krótki, konkretnie rzędu pikosekund lub mniej, wówczas takie reaktywne stany dwurodnikowe są populowane zbyt krótko, aby mogły brać udział w destruktywnych reakcjach dwucząsteczkowych. Zgodnie z tym, długie czasy życia elektronowych stanów wzbudzonych zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia dwucząsteczkowych reakcji rodnikowych, które prowadzą do degradacji cząsteczki lub powstania nowych fotoproduktów. Wczesne prace z zakresu spektroskopii czasowo-rozdzielczej dotyczyły głównie pomiarów czasów życia fluorescencji, które jednak mogą jedynie informować o populacji i czasach życia stanów optycznie jasnych, biorących udział w absorpcji i emisji fotonów w zakresie UV-vis. W 1971 roku Daniels i Hauswirth [37] przeprowadzili pierwsze pomiary czasów życia fluorescencji zasad nukleinowych DNA w temperaturze pokojowej, które wykazały ultrakrótki czas życia w stanie wzbudzonym i niską fotoreaktywność[37]. Badania te wraz z wysiłkami Sagana *et al.*[5, 6] stały się podstawą teorii, że biomolekularne elementy budulcowe podlegają wstępnej selekcji na podstawie ich zdolności do przetrwania okresów ciągłej ekspozycji na promieniowanie UV. Należy podkreślić, że pomiary czasów życia fluorescencji nie pozwalają na śledzenie populacji ciemnych wzbudzonych stanów elektronowych, które nie wykazują fluorescencji i często są odpowiedzialne za reaktywną i destrukcyjną fotochemię[38]. W związku z tym, konieczne były dalsze badania w celu kompleksowego zbadania fotodynamiki zasad nukleinowych i innych biomolekularnych bloków budulcowych.

Pod koniec lat 90-tych XX wieku nastąpił zdecydowany rozwój coraz bardziej zaawansowanych metod spektroskopii czasowo-rozdzielczej, które umożliwiły dokładniejsze śledzenie dynamiki w stanach wzbudzonych zarówno dla zasad azotowych, jak i nukleozydów[24, 39–42]. Umożliwiło to badania niewielkich różnic w fotodynamice cząsteczek bioorganicznych w różnych kontekstach i środowiskach, a także ich niebiologicznych odpowiedników, takich jak alternatywne zasady azotowe. Do badania najbardziej podstawowych właściwości dynamicznych poszczególnych fotowzbudzonych chromoforów w fazie gazowej wykorzystano wzmocnioną rezonansową jonizację wielofotonową (REMPI)[24, 39, 40]. Eksperymenty te przeprowadza się w supersonicznych (naddźwiękowych) wiązkach chłodzonych strumieniowo cząsteczek lub klastrów i umożliwiają oddzielenie wewnętrznych właściwości fotofizycznych chromoforów od złożonych efektów środowiska (np. rozpuszczal-

nika). Wiązki supersoniczne dodatkowo gwarantują niskie temperatury badanych chromoforów i wysoką rozdzielczość pozyskiwanych danych spektroskopowych. Metodologia ta umożliwia monitorowanie najniższych wzbudzonych stanów singletowych i trypletowych przy energiach wzbudzenia bliskich przejściom 0–0, a także może pomóc w identyfikacji najbardziej reaktywnych stanów wzbudzonych[16]. Co więcej, różne izomery klastrów molekularnych lub różne tautomery badanych cząsteczek można zidentyfikować za pomocą dodatkowych eksperymentów z wykorzystaniem podwójnie rezonansowej spektroskopii IR-UV z wypalaniem dziur[16]. W celu selektywnego zbadania czasu życia i dynamiki w stanie wzbudzonych dla zidentyfikowanych tautomerów lub izomerów, można skorzystać z dwuimpulsowej techniki pompa-sonda[16]. Ta selektywność w stosunku do badanych cząsteczek jest jedną z największych zalet spektroskopii w fazie gazowej.

Eksperymenty czasowo rozdzielcze przeprowadzone przy użyciu powyższych podejść dla izolowanych kanonicznych zasad azotowych A, G, C, U i T wykazały, że ich biologiczne tautomery cechują się ultraszybkimi mechanizmami fotorelaksacji z czasami życia w stanie wzbudzonym rzędu zaledwie kilku ps (lub krótszymi)[16, 18]. Należy podkreślić, że pomiary te wykonano przy najniższych możliwych długościach fal wzbudzających daną zasadę azotową, to znaczy w okolicy przejść 0–0 lub nieco powyżej nich. W związku z tym, powiązane mechanizmy bezpromienistej fotorelaksacji muszą być albo całkowicie pozbawione barier, albo powiązane z nieznacznymi barierami energetycznymi. Dla porównania, analogiczne badania przeprowadzone dla alternatywnych zasad azotowych wykazały znacznie dłuższe czasy życia w stanie wzbudzonym, co można powiązać ze zmniejszoną fotostabilnością lub jej brakiem. Na przykład, w porównaniu z kanoniczną cytozyną, fotorelaksacja 5-metylocytozyny do podstawowego stanu elektronowego po fotowzbudzeniu zajmuje około dziesięć razy więcej czasu[18]. Ponadto, analogi uracylu podstawione w pozycji 5, 2-aminopuryna, 2,6-diaminopuryna i diaminopirymidyna wykazują czasy życia w stanie wzbudzonym w zakresie nanosekund w podobnych warunkach naświetlania[18, 43]. Przykładem kluczowych zalet spektroskopii REMPI w fazie gazowej są badania fotodynamiki połączonych wiązańami wodorowymi par zasad guaniny i cytozyny, które pozwoliły na odróżnienie biologicznych par zasad Watsona-Cricka od ich form oddziałujących w biologicznie nieistotny sposób w wiązce naddźwiękowej. W tym przypadku Abo-Riziq i współpracownicy[44] wykazali, że para zasad GC Watsona-Cricka podlega bezbarierowemu i wydajnemu mechanizmowi fotorelaksacji w porównaniu z innymi zidentyfikowanymi dimerami GC. Odkrycia te pokazały, że takie podstawowe biomolekularne elementy budulcowe wykazują niezwykle skuteczne mechanizmy fotostabilizujące, które są również istotne dla większych cząsteczek i układów biologicznych.

Czasowo-rozdzielcza spektroskopia w podczerwieni (TR-IR) i spektroskopia absorpcji przejściowej (TAS) to najczęściej stosowane eksperymentalne techniki typu pompa-sonda do badania fotodynamiki chromoforów organicznych. Obydwa podejścia obejmują początkowy impuls wzbudzający (tzw. pompa) trwający w zakresie od kilkudziesięciu fs do kilku ps w zakresie UV. Spektroskopia UV-TAS monitoruje zmiany absorpcji za pomocą kolejnego impulsu próbkującego (tzw. sonda), którego czas jest kontrolowany za pomocą opóźnienia czasowego, optycznego lub elektronicznego[45]. Pozwala to na uzyskanie informacji o czasowej ewolucji fotowzbudzonej cząsteczki poprzez zmiany charakterystyki jej widma absorpcji. Naprzemienne włączanie i wyłączenie impulsu pompy umożliwia pomiar absorpcji różnicowej (ΔA) próbki. Takie widma mogą pozwolić na śledzenie ponownego obsadzenia elektronowego stanu podstawowego, a także populacji elektronowych stanów wzbudzonych zachodzącej w wyniku przejść bezpromienistych. Technika TR-IR opiera się na bardzo podobnych zasadach, z tym że impuls sondy wykonywany jest w zakresie widma IR, co pozwala na śledzenie drgań charakterystycznych dla danej cząsteczki chromoforu, np. dla grup C=O[46, 47]. Obydwa podejścia oferują komplementarne informacje i wgląd w populację różnych jasnych i ciem-

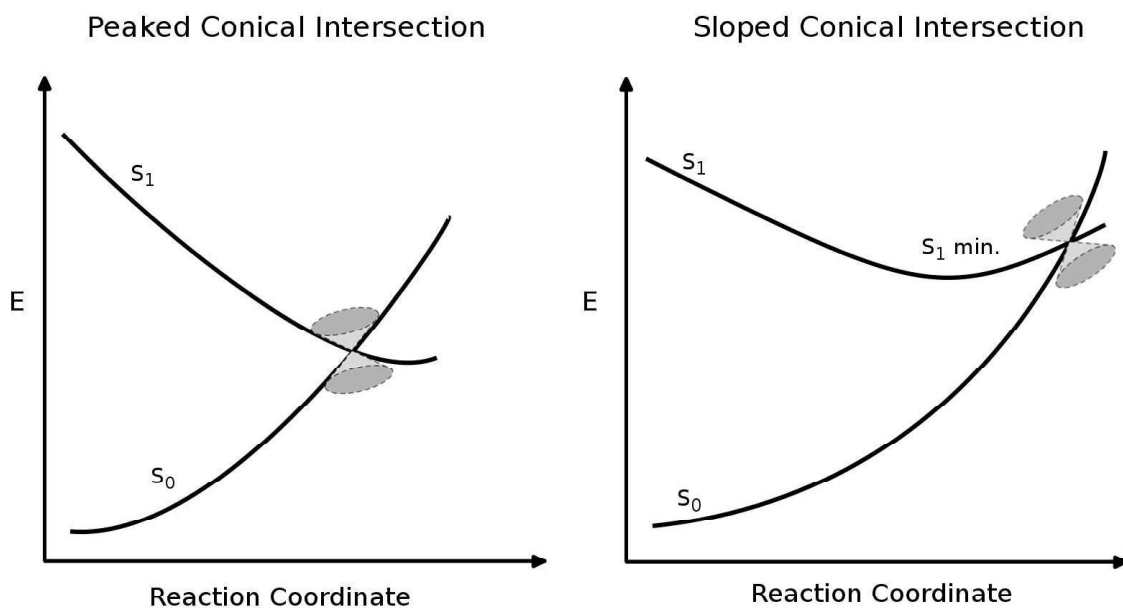
nych stanów elektronowych, do których dana cząsteczka uzyskuje dostęp po absorpcji fotonu UV. Zazwyczaj najbardziej skomplikowane przypadki dynamiki w stanie wzbudzonym można zrozumieć stosując obie te techniki jednocześnie, jak w przypadku fotodynamiki adeniny w wodzie[48].

Metody kwantowo-chemiczne stosowane do symulacji mechanizmów fotorelaksacji fragmentów biomolekularnych

Chociaż pomiary spektroskopii czasowo-rozdzielczej dostarczają dokładnych informacji, które nie są dostępne z wykorzystaniem innych technik, rzetelne przypisanie i interpretacja powiązanych danych może być szczególnie trudnym zadaniem. Co więcej, w przypadku niektórych chromoforów heteroaromatycznych dowody eksperymentalne na sub-pikosekundowy czas życia w stanie wzbudzonym były niebezpośrednie i wymagały dodatkowej walidacji. Na przykład metody spektroskopowe oparte na REMPI nie były w stanie wykryć biologicznego *keto* tautomeru guaniny, co mogło wynikać z ultrakrótkiego czasu życia tej cząsteczki w stanie wzbudzonym, który był niższy od rozdzielczości spektrometru[16, 39]. Pomimo, że przewidywano obecność tego niskoenergetycznego tautomeru w wiązce molekularnej, konieczne były dodatkowe bezpośrednie dowody, aby potwierdzić, że biologiczna forma guaniny jest rzeczywiście fotostabilna. W szczególności, dokładne symulacje kwantowo-chemiczne mogą znacznie ułatwić analizę i zrozumienie wyników eksperymentalnych poprzez uzupełnienie takich luk.

W pierwszej kolejności, zmierzone własności molekularne i widma fotowzbudzonych cząsteczek można przypisać do konkretnego tautomeru lub izomeru w oparciu o obliczenia harmonicznych lub anharmonicznych częstości drgań. W szczególności, umożliwiło to identyfikację pary zasad guanina-cytosyna w oddziaływaniu Watsona-Cricka w badaniach spektroskopowych REMPI przeprowadzonych przez Abo-Riziq *et al.*[44]. Co więcej, kwantowo-chemiczne obliczenia powierzchni energii potencjalnej w stanie wzbudzonych związanej z określonymi kanałami fotodezaktywacji mogą pozwolić na przypisanie czasów życia do określonych stanów wzbudzonych, a nawet umożliwić jakościowe przewidywanie wyników takich eksperymentów w fazie gazowej. Ponieważ takie obliczenia są wykonywane poza regionem Francka-Condon, stosowane metody chemii kwantowej powinny umożliwiać opisanie kluczowych konfiguracji elektronowych mających wkład w elektronową funkcję falową badanych układów i muszą być stabilne numerycznie[49].

Zrozumienie mechanizmów fotorelaksacji bezpromienistej wymaga zlokalizowania przecięć pomiędzy powierzchniami energii potencjalnej, które odpowiadają odpowiednim stanom elektronowym. Wyznaczenie ścieżek minimalnej energii pomiędzy takimi przecięciami stanów a regionem Francka-Condon może dostarczyć dalszych informacji na temat dostępności konkretnych mechanizmów fotorelaksacji[17, 50]. Takie przecięcia stanów nazywane są *przecięciami stożkowymi*, gdy krzyżują się powierzchnie dwóch stanów elektronowych o tej samej multipletowości, umożliwiając przeniesienie populacji wyższego stanu na powierzchnię energii potencjalnej niższego stanu elektronowego[51]. Pojawienie się ich charakterystycznej struktury podwójnego stożka jest konsekwencją istnienia tylko dwóch współrzędnych molekularnych, które mogą znieść degenerację stanów elektronowych w punkcie przecięcia. Współrzędne te odpowiadają wektorowi gradientu różnicy energii i wektorowi sprzężenia nieadiabatyckiego, podczas gdy zmiana strukturalna wzdłuż którejkolwiek z pozostałych współrzędnych cząsteczki wieloatomowej (3N-8 dla cząsteczki nieliniowej) wpływa na jej energię, ale utrzymuje degenerację[50]. Przecięcia stożkowe między wyższymi stanami elektronowymi są ogólnie łatwo dostępne dla większości cząsteczek organicznych, jednak wykazano, że dostępność stożkowych przecięć S_1/S_0 pozwala określić czas życia chromoforów organicznych w stanie wzbudzonym i ich fotostabilność. W rezultacie fotowzbudzony chromofor może osiągnąć



Rysunek 1: Schematyczna reprezentacji topografii przecięć stożkowych S_1/S_0 . Po lewej: szczytowa; po prawej: nachylona. Przedrukowano z rozdziału książki **S1**[52] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2021.

swój elektronowy stan podstawowy (S_0) w czasie zaledwie setek femtosekund, jeśli może uzyskać dostęp do co najmniej jednego przecięcia stożkowego S_1/S_0 w sposób bezbarierowy. Topografię takich stożkowych przecięć S_1/S_0 charakteryzuje się jako szczytową (z angielskiego "peaked"; Rys. 1)[51]. Natomiast przecięcie stanów S_1/S_0 uważa się za nachylone, gdy można zlokalizować minimum na powierzchniach energii potencjalnej stanu S_1 , które leży poniżej tego przecięcia stożkowego [51]. W rezultacie cząsteczka wzbudzona promieniami UV może długo oscylować w pobliżu minimum S_1 , zanim osiągnie takie nachylone przecięcie stożkowe S_1/S_0 i ulegnie bezpromienistej dezaktywacji do stanu S_0 .

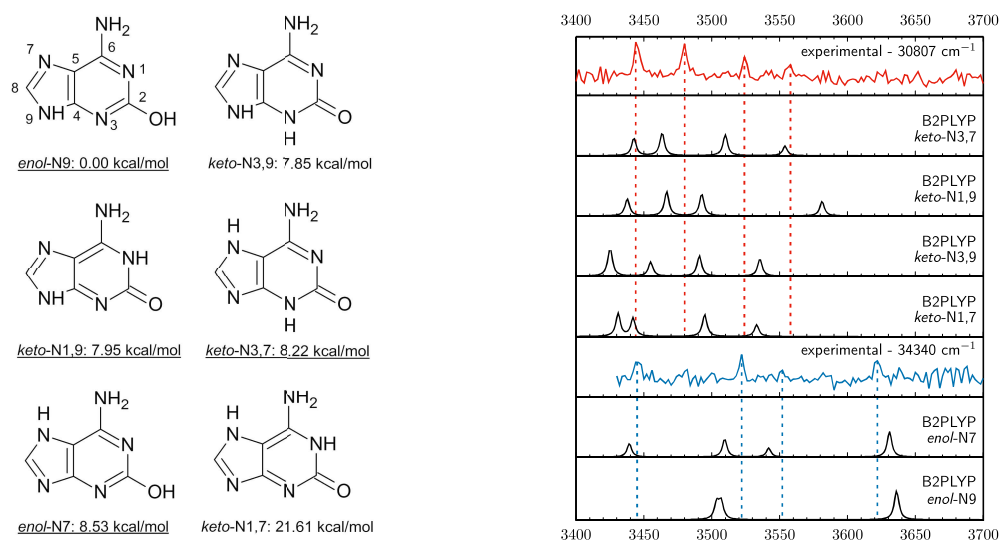
Dokładne obliczenia powierzchni energii potencjalnej w stanie wzbudzonym poza regionem Francka-Condon można przeprowadzić przy użyciu wielokonfiguracyjnej metody pola samouzgodnionego (MCSCF) lub wieloreferencyjnej superpozycji konfiguracji (MRCI) [49, 53]. Metoda kompletnej przestrzeni aktywnej pola samouzgodnionego (CASSCF) to wariant MCSCF szeroko stosowany do obliczeń chromoforów biomolekularnych w stanach wzbudzonych. CASSCF wymaga wybrania podzbioru (początkowo) obsadzonych i nieobsadzonych aktywnych orbitali istotnych dla badanego procesu fotochemicznego, w ramach którego to podzbioru przeprowadzane są wszystkie możliwe wzbudzenia, a funkcja falowa jest liniową kombinacją "wzbudzonych" wyznaczników (lub konfiguracyjnych funkcji stanu) [54]. W ramach tego przybliżenia współczynniki powiązane z każdym wyznacznikiem są zmieniane (optymalizowane) w celu uzyskania możliwie najniższej energii dla danego stanu elektronowego. Procedurę tę wykonuje się równolegle z optymalizacją współczynników orbitalnych, jak w standardowym polu samouzgodnionym Hartree-Focka. Chociaż CASSCF oferuje doskonały opis statycznej (niedynamicznej) korelacji elektronowej przy właściwym doborze aktywnych orbitali, koszty obliczeń szybko rosną wraz z liczbą aktywnych orbitali, a rozmiary przestrzeni aktywnej na poziomie 16 elektronów skorelowanych w 16 orbitalach są bliskie limitu

osiągalnych kosztów obliczeniowych [53]. Brak dynamicznej korelacji elektronowej i niedokładności wynikające z małych przestrzeni aktywnych można zaadresować stosując poprawki oparte na rachunku zaburzeń drugiego rzędu zastosowane w połączeniu z funkcją falową CASSCF, takie jak metody CASPT2 lub NEVPT2 [55, 56]. Warto jednak zauważyć, że obliczenia CASPT2/CASSCF są pracochłonne, jeśli chodzi o określenie optymalnego składu i rozmiaru przestrzeni aktywnej dla zakresu rozważanych geometrii danego chromoforu, a wybory mogą być w pewnym stopniu arbitralne. Ogólnie rzecz biorąc, zaleca się stosowanie wielokonfiguracyjnych i wiereferencyjnych metod chemii kwantowej w skomplikowanych obszarach powierzchni energii potencjalnej, takich jak przecięcia stanów elektronowych [49].

Przybliżona metoda sprzężonych klasterów ze wzbudzeniami pierwszego i drugiego rzędu (CC2) [57], jak również metoda algebraiczno-diagramatycznej konstrukcji propagatora polaryzacyjnego w variancie ADC(2) [58] mogą służyć jako skuteczna alternatywa do podejść wieloreferencyjnych i wielokonfiguracyjnych w zastosowaniu do wielu chromoforów organicznych. Wykazano, że te jednoreferencyjne metody zapewniają energie wzbudzeń wertykalnych z dokładnością do ± 0.38 eV [58], a także jakościowo dokładne profile energii potencjalnej stanu wzbudzonego dla różnych chromoforów bioorganicznych [59]. W szczególności, obliczenia metodą ADC(2) są często korzystnym wyborem, ponieważ nie wymagają one arbitralnych wyborów przestrzeni orbitalnej (jak w CAS-SCF) i są wysoce stabilne numerycznie [58, 59]. W rezultacie metoda ADC(2) zyskała popularność w statycznych obliczeniach powierzchni energii potencjalnej i symulacjach dynamiki nieadiabaticznej w stanach wzbudzonych z wykorzystaniem metody przeskoków pomiędzy powierzchniami [59]. Warto podkreślić, że metoda ADC(2) jest czasami opisywana jako rachunek zaburzeń drugiego rzędu dla wzbudzonych stanów elektronowych, w analogii do podejścia Mollera-Plosseta (MP2) dla stanu podstawowego [58]. Niejednokrotnie, inne metody jednoreferencyjne, takie jak teoria funkcjonału gęstości zależnej od czasu (TDDFT), również pozwalają dokładnie przewidzieć widma absorpcji UV-vis i energie wzbudzeń wertykalnych dla biomolekularnych elementów budulcowych. Jednak okazało się, że metody te niedokładnie opisują kształty i topografie powierzchni energii potencjalnej poza regionem Francka-Condon, często oferując jakościowo błędne przewidywania dotyczące energetycznych szczegółów określonych mechanizmów fotorelaksacji oraz ich wkładu [59].

Fotodynamika alternatywnych zasad RNA/DNA w fazie gazowej: artykuły H1-H2

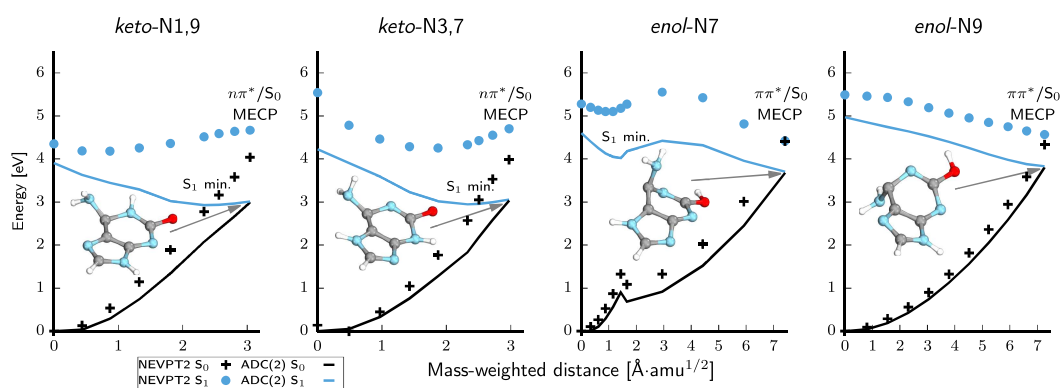
Do analizy wyników spektroskopii czasowo-rozdzielczej w fazie gazowej powszechnie stosuje się kwantowo-chemiczne obliczenia profili energii potencjalnej w stanach wzbudzonych. Tego typu obliczenia CASPT2/CASSCF dla izolowanego tautomeru *keto* guaniny wykazały, że przecięcie stożkowe pomiędzy jasnym stanem $\pi\pi^*$ a elektronowym stanem podstawowym (S_0) charakteryzuje się szczytową topografią i może być osiągnięte bezbarierowo, co powinno znaleźć odzwierciedlenie w ultrakrótkim czasie życia w stanie wzbudzonym [60]. To odkrycie dało wiarygodne mechanistyczne wyjaśnienie, dlaczego *keto* guanina była nieuchwytna w badaniach REMPI [39]. W szczególności, subpikosekundowe czasy życia w stanie wzbudzonym były niższe od rozdzielczości aparatu, a brak biologicznej i fotostabilnej *keto* guaniny w widmie REMPI pośrednio był konsekwencją tego faktu, co zostało potwierdzone na podstawie wspomnianych obliczeń kwantowo-chemicznych [60]. Podobne ścieżki fotorelaksacji prowadzące do przecięć stożkowych o topografii szczytowej odnotowano dla wszystkich pięciu głównych biologicznych zasad azotowych, co sugeruje, że wszystkie z nich przechodzą barierową, bezpromienistą fotodezaktywację do elektronowego stanu podstawowego [61]. Najbardziej wydajne mechanizmy fotodezaktywacji zasad nukleinowych pirymidynowych powiąza-



Rysunek 2: Po lewej: badane formy tautomeryczne *isoG* i ich względne energie obliczone z wykorzystaniem metody CCSD(T)/def2-TZVPP; Po prawej: anharmoniczne częstości drgań obliczone na poziomie B2PLYP/def2-TZVP w porównaniu z widmami zmierzonymi eksperymentalnie (podwójnie rezonansowa spektroskopia wypalania dziur IR-UV). Przedrukowano z artykułu **H1**[70] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2019.

no z fałdowaniem pierścienia aromatycznego lub ruchami skręcającymi wokół podwójnych wiązań C=C, co często prowadzi do przecięć stanów $\pi\pi^*/S_0$ o szczytowej topografii[61–64]. Obliczenia kwantowo-chemiczne wykazały również, że endo i egzocykliczne grupy NH i NH₂ mogą brać udział w szybkich procesach rozrywania wiązań N–H zachodzących na powierzchni stanów dysocjacyjnych $\pi\sigma^*$, które również prowadzą do szczytowych przecięć stożkowych S_1/S_0 i zostały później powiązane z ultrakrótkimi skalami czasowymi[60, 64–66]. W szczególności, na podstawie obliczeń kwantowo-chemicznych zaproponowano, że ten kanał fotorelaksacji odgrywa ważną rolę w fotochemii adeniny i guaniny[60, 64, 65]. Natomiast obliczenia CASPT2 i ADC(2) wykazały większe znaczenie stanów $n\sigma^*$ w bezpromienistej fotodezaktywacji zasad pirymidynowych, która odbywa się praktycznie bez udziału wspomnianych dysocjacyjnych stanów $\pi\sigma^*$ [61–63, 67, 68]. Wreszcie obliczenia CC2 wykonane przez Sobolewskiego i Domcke dla kanonicznych i alternatywnych par zasad guanina:cytozyna[69] pozwoliły na jednoznaczną interpretację wcześniejszych pomiarów REMPI wykonanych przez Abo-Riziqą *et al.*[44], które były wspomniane w poprzednich sekcjach. Te dwie komplementarne prace stały się jednym z bardziej znamienitych przykładów synergii pomiędzy chemią kwantową i spektroskopią w fazie gazowej, która może zostać wykorzystana do określenia właściwości molekularnych.

W powyższym krótkim wstępie opisałem jedynie wybrane prace skupiające się na badaniu fotostabilności biologicznych zasad azotowych z punktu widzenia chemii kwantowej i spektroskopii czasowo-rozdzielczej. Jednak przestrzeń chemiczna alternatywnych zasad RNA i DNA jest znacznie szersza, a właściwości fotochemiczne wielu z nich nie zostały jeszcze zbadane. W tym rozdziale przedstawiam moje badania fotochemii i fotodynamiki w fazie gazowej dwóch istotnych prebiotycznie zasad azotowych, czyli izoguaniny (artykuł **H1**)[70] i 2,6-diaminopuryny (artykuł **H2**) [71]. W szczególności, izoguanina (*isoG*), czasami określana jako 2-hydroksyadenina, może powstawać w wyniku oksydacyjnego uszkodzenia adeniny i czasami jest obecna w biologicznym DNA[72, 73]. Parę zasad Watsona-Cricka *isoG* z izocytozyną (*isoC*) wykorzystano do rozszerzenia kodu genetycznego DNA o niebiologiczne aminokwasy w rybosomalnej syntezie białek, takie

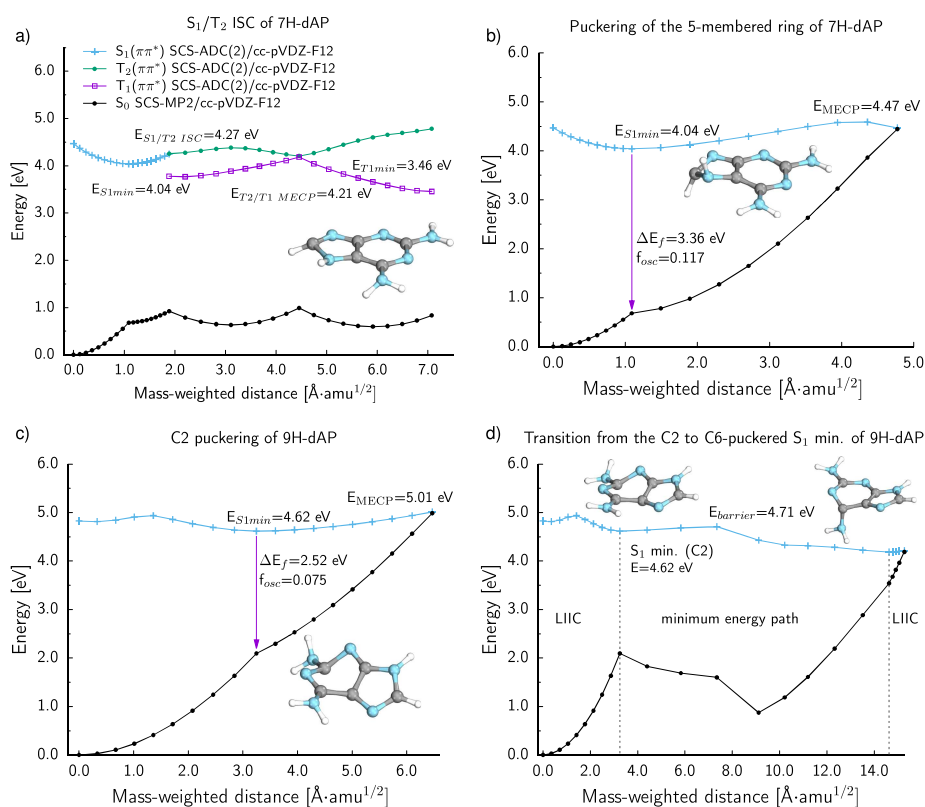


Rysunek 3: Profile energii potencjalnej przedstawiające kluczowe mechanizmy fotorelaksacji tautomerów *keto* i *enol* izoguaniny, obliczone metodami ADC(2) i NEVP2. Przedrukowano z artykułu H1[70] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2019.

jak L-jodotyrozyna[74, 75]. Dzięki stabilności termodynamicznej porównywalnej z biologiczną parą zasad G:C, para zasad *isoG:isoC* mogłaby w zasadzie służyć jako alternatywny składnik prebiotycznych polimerów informacyjnych[73, 76]. 2,6-diaminopuryna (2,6-*D*) jest analogiem adeniny, który może selektywnie tworzyć pary zasad Watsona-Cricka z uracylem i tyminą. Jej prebiotyczne znaczenie zostało podkreślone przez odkrycie 2,6-*D* w meteorytach, takich jak chondryty węglowe[77]. Wykazano także, że poprawia szybkość nieenzymatycznego kopiowania się RNA na nici matrycowej[78]. Wreszcie odkryto, że 2,6-*D* całkowicie zastępuje adeninę w całym genomie bakteriofaga S2-L, gdzie poprawia stabilność dupleksów DNA i pozwala fagowi uniknąć bakteryjnej odpowiedzi immunologicznej[79].

H1. Fotodynamika izolowanej izoguaniny. Badanie fotochemii *isoG* zostało po raz pierwszy zainspirowane moimi wcześniejszymi badaniami obliczeniowymi dynamiki *isoC* w stanach wzbudzonych[80] (artykuł S11) oraz komplementarnymi pomiarami spektroskopii czasowo-rozdzielczej dla *isoC* przeprowadzonymi w laboratorium Profesora Mattanjaha S. de Vriesa[81]. Artykuł H1 łączy analogiczne techniki obliczeniowe i eksperymentalne, aby zaoferować kompleksowy opis fotodynamiki izolowanej *isoG* z rozróżnieniem jej tautomerów. Opisanie w tej pracy wstępne eksperymenty podwójnie rezonansowej spektroskopii IR-UV z wypalaniem dziur pozwoliły nam rozróżnić dwa różne tautomery *isoG* w wiązce molekularnej, co jednak wymagało odpowiedniego przypisania obserwowanych sygnałów do konkretnych struktur. W tym celu wykonałem obliczenia częstości drgań anharmonicznych metodą B2PLYP/def2-TZVP dla wszystkich niskoenergetycznych tautomerów typu *keto* i dwóch tautomerów typu *enol isoG* (Rys. 2). Pozwoliło nam to przyporządkować eksperymentalne widma IR z fazy gazowej do tautomerów *enol-N7* i *keto-N3,7 isoG* i przypisać je do konkretnych przejść fundamentalnych w widmach dwukolorowej rezonansowej jonizacji dwufotonowej (2C-R2PI). Następnie, pomiary typu pompa-sonda wykonane dla tych przejść fundamentalnych pozwoliły nam uzyskać sygnał tylko dla tautomeru *keto-N3,7*, dla którego zaobserwowaliśmy stosunkowo długi czas życia w stanie wzbudzonym wynoszący ponad 930 ps. Jednakże nie wykryliśmy żadnego w spektroskopii pompa-sonda dla tautomeru *enol-N7* i przed wykonaniem dalszych symulacji chemii kwantowej przewidywaliśmy, że czas życia tego tautomeru w stanie wzbudzonym może być krótszy niż rozdzielczość spektrometru, czyli poniżej 30 ps.

W celu dalszej interpretacji danych eksperymentalnych, przeprowadziłem obliczenia powierzchni energii potencjalnej w stanach wzbudzonych dla dwóch tautomerów *keto* i dwóch *enol*, które ujawniły istotne różnice w mechanizmach fotorelaksacji pomiędzy tymi dwoma typami form tauto-



Rysunek 4: Profile energii potencjalnej przedstawiające pierwotne mechanizmy fotorelaksacji tautomerów 7H (a i b) i 9H (c i b) 2,6-diaminopuryny obliczone na poziomie ADC(2)/cc-pVDZ-F12. Przedrukowano z artykułu H2[71] za zgodą Wiley-VCH, Copyright 2024

merycznych. W oparciu o obliczenia ADC(2) i NEVPT2/SA-CASSCF, najniższe stany energetyczne tautomerów *keto isoG* mają charakter $n\pi^*$ zarówno w regionie Francka-Condon jak i poza nim. W konsekwencji, minima S₁ *keto isoG* mają również charakter $n\pi^*$ i tego typu wzbudzenia elektronowe są odpowiedzialne za dłuższe stałe czasowe w fotorelaksacji kanonicznych nukleozydów RNA/DNA [38]. Znajduje to również odzwierciedlenie w nachylonej topografii przecięć stożkowych $n\pi^*/S_0$ przedstawionych na Rys. 3. Warto zauważyć, że metoda ADC(2)-s błędnie przewiduje topografię $n\pi^*/S_0$, choć ich geometrie są dobrze odtwarzana przez protokół do optymalizacji geometrii przecięć stanów elektronowych oparty na metodach ADC(2)/MP2, który zaimplementowałem w oparciu o podejście Levine'a, Martineza i Coe[82]. Jednakże dodatkowe obliczenia NEVPT2/SA-CASSCF wykonane dla tych niskoenergetycznych mechanizmów fotorelaksacji oferują znacznie dokładniejszy opis topografii przecięć stanów $n\pi^*/S_0$, ujawniając również przyczyny stojące za długim czas życia stanu wzbudzonego dla *keto isoG* i wynikający z niego brak fotostabilności (Rys. 3). Natomiast najniższe stany energetyczne zarówno dla tautomerów *enol-N7*, jak i *enol-N9* mają charakter $\pi\pi^*$ i oba prowadzą do przecięć stożkowych S₁/S₀ o szczytowej topografii. Osiągnięcie tych przecięć stanów wiąże się ze znacznym fałdowaniem sześcioczłonowego fragmentu pierścienia purynowego. W przypadku tautomeru *enol-N7* to przecięcie stożkowe $\pi\pi^*/S_0$ jest oddzielone od odpowiadającego mu minimum stanu S₁($\pi\pi^*$) przez nieznaczną barierę energetyczną o wartości mniejszej niż 0.4 eV, którą cząsteczka można łatwo pokonać przy niewielkim nadmiarze energii powyżej przejścia 0–0. Ścieżka do głównego przecięcia stożkowego $\pi\pi^*/S_0$ jakie znalazłem dla tautomeru *enol-N9* jest całkowicie pozbawiona barier i umożliwia ultraszybki fotorelaksację cząsteczki.

Dodatkowe symulacje nieadiabaticznej dynamiki molekularnej z przeskokami pomiędzy powierzchniami przeprowadzone z wykorzystaniem podejścia ADC(2)/aug-cc-pVDZ ujawniły również kilka mechanizmów fotorelaksacji i mniejszym wkładzie, takich jak ultraszybkie procesy zrywania wiązań N–H i O–H i inne mechanizmy fałdowania pierścieni aromatycznych. Te symulacje potwierdziły bardzo wydajną fotodezaktywację tautomerów *enol* do elektronowego stanu podstawowego i dominującą rolę długo żyjących stanów $n\pi^*$ w przypadku tautomerów *keto isoG*. W rezultacie, tautomery *keto isoG*, które mogłyby formować pary Watsona-Cricka w zmodyfikowanym DNA, są znacznie mniej fotostabilne niż tautomer *keto* biologicznej guaniny. Co najważniejsze, symulacje chemii kwantowej pozwoliły mi wyjaśnić obserwacje eksperymentalne i dostarczyły szczegółowych informacji na temat fotodynamiki tautomerów, których nie mogliśmy wykryć w eksperymentach REMPI. Innymi słowy, artykuł **H1**[70] jest doskonałym przykładem komplementarności pomiędzy wyspecjalizowanymi technikami spektroskopowymi i teoretycznymi.

H2. Fotodynamika 2,6-diaminopuryny w fazie gazowej. Kierując się wcześniejszymi sugestiami, że 2,6-D mogła odgrywać prebiotycznie istotne funkcje w RNA i DNA[77, 78, 83], przeprowadziliśmy analogiczne badanie w fotodynamiki tego analogu adeniny w fazie gazowej we współpracy z grupą Profesora de Vriesa[71]. W tym przypadku zastosowałem przede wszystkim metodę SCS-ADC(2) wraz z bazą funkcyjną cc-pVDZ-F12. Wcześniej wykazano, że wariant SCS metody ADC(2) poprawia opis powierzchni energii potencjalnej w stanach $n\pi^*$ poza regionem Franka-Condon [84]. W publikacji uzupełniającej **S4** pokazaliśmy, że rodzina baz funkcyjnych cc-pVnZ-F12 wykazuje znacznie szybszą zbieżność energii i właściwości molekularnych w elektronowych stanach wzbudzonych wraz z wielkością bazy funkcyjnej w porównaniu z konwencjonalnymi bazami [85]. Podobnie do artykułu **H1**, artykuł **H2** łączy wyniki spektroskopii REMPI i chemii obliczeniowej, w tym statyczne obliczenia różnych mechanizmów fotorelaksacji 2,6-D w oparciu o metody SCS-ADC(2) i NEVPT2/SA-CASSCF [71].

Eksperymenty w fazie gazowej przeprowadzone dla 2,6-D pozwoliły nam zidentyfikować oba główne tautomery 7H i 9H tej zasady azotowej w oparciu o poprzednią pracę opublikowaną przez Gengeliczki *et al.*[43]. Pomiary typu pompa-sonda odpowiednich sygnałów pochodzących z widm 2C-R2PI ujawniły dwie stałe czasowe dla każdego z tych tautomerów. W przypadku 7H 2,6-D spektroskopia czasowo-rozdzielcza i następująca po niej procedura fitowania pozwoliły oszacować krótszą stałą czasową na około 25 ns, zaś rząd wielkości dłuższej stałej czasowej wynosi μ s. Pierwszą stałą czasową wstępnie przypisaliśmy do bezpromienistego kanału fotodezaktywacji, ponieważ ulega ona wyraźnemu skróceniu, gdy impuls pompy jest wykonywany z pewnym nadmiarem energii powyżej przejścia 0–0. Pomiary dla 9H 2,6-D ujawniły krótszą stałą czasową wynoszącą 655 ps i dłuższą, która wynosi 6,3 ns. Podobne pomiary metodą pompa-sonda z nadmiarem energii impulsu pompy powyżej przejścia 0–0 pozwoliły nam wstępnie przypisać krótszą stałą czasową do procesu fotodezaktywacji bezpromienistej, a kanał nanosekundowy do fluorescencji.

Następnie, obliczenia powierzchni energii potencjalnej w stanach wzbudzonych pozwoliły nam przypisać te stałe czasowe do określonych mechanizmów molekularnych fotorelaksacji. Dla 7H 2,6-D zaproponowałem dwa możliwe bezpromieniste mechanizmy fotorelaksacji, z których przewidywanym głównym procesem jest fałdowanie pięciocząłowego fragmentu pierścienia purynowego (Rys. 4 B)). Proces ten wymaga przekroczenia bariery rzędu ~ 0.4 eV, aby cząsteczka mogła osiągnąć przecięcie stożkowe $\pi\pi^*/S_0$, co jest zgodne z przypisaną stałą czasową i jej zmianami przy nadmiarze energii pompy od 1300 cm^{-1} . Mikrosekundowa stała czasowa jest prawdopodobnie powiązana z populacją stanu trypletowego. Moje obliczenia SCS-ADC(2) i NEVPT2 wykazały możliwe słabe $S_1(\pi\pi^*) \rightarrow T_2(\pi\pi^*)$ przejście międzysystemowe (ISC) (Rys. 4 a)). Alternatywny kanał ISC $S_1(\pi\pi^*) \rightarrow T_2(n\pi^*)$ został zaproponowany niezależnie i niemal równoległe przez Oliveirę

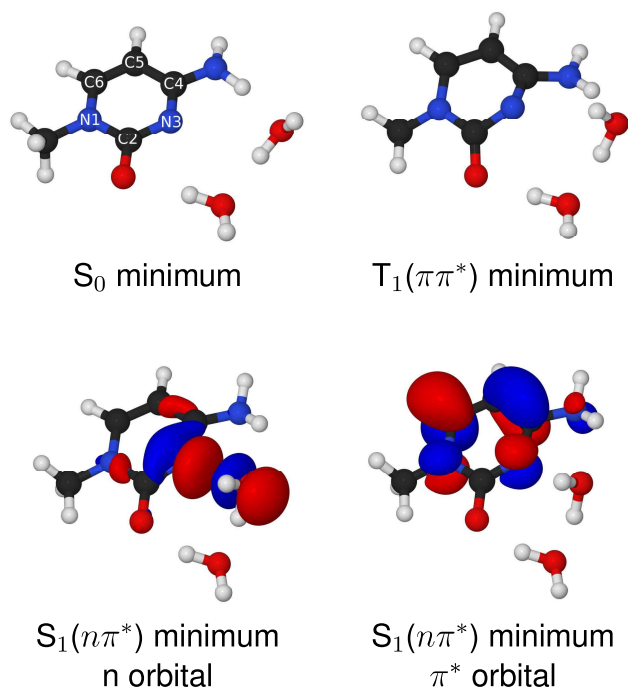
et al. na podstawie obliczeń MS-CASPT2 [86]. W odróżnieniu do tautomeru 7H, 9H 2,6-*D* może albo podlegać całkowicie bezbarierowemu mechanizmowi fotodezaktywacji obejmującemu silne wychylenie grupy aminowej w pozycji 6 poza płaszczyznę pierścienia [71] albo osiągnąć minimum $S_1(\pi\pi^*)$ z pofałdowanym pierścieniem aromatycznym przy atomie C2 (Rys. 4 c)). Po osiągnięciu tego minimum 9H 2,6-*D* może zrelaksować poprzez fluorescencję do elektronowego stanu podstawowego, lub 9H może wynikać z innemu bezpromienistego mechanizmowi fotodezaktywacji z ich (Rys. 4 d)). Ogólnie rzecz biorąc, wraz z równoległą i niezależną pracą Oliveiry *et al.* [86], nasze obliczenia chemii kwantowej i eksperymenty REMPI umożliwiły kompleksowy opis dynamiki alternatywnej zasady nukleinowej 2,6-*D* w stanie wzbudzonym.

Wpływ środowiska na fotochemię elementów budulcowych kwasów nukleinowych: artykuły H3-H6

Artykuły H1 i H2 zawierają bardzo szczegółowy opis fotodynamiki alternatywnych zasad azotowych *isoG* i 2,6-*D* w fazie gazowej. W ciągu ostatnich 25 lat zebrano podobne dane eksperymentalne i teoretyczne dla innych biologicznie istotnych zasad azotowych [18, 61, 63], a także cukrów [21, 22], krótkich peptydów [23] i nukleozydów [20, 40, 87]. Niemniej jednak, na fotodynamikę i fotochemię aromatycznych heterocykli i innych chromoforów mogą znacząco wpływać silnie oddziałujące rozpuszczalniki, takie jak woda, a także efekty podstawnikowe (ryboza w nukleozydach RNA/DNA). Badania spektroskopowe fotodynamiki biologicznych zasad azotowych i nukleozydów w środowisku wodnym wykazały czasy życia stanu wzbudzonego, które często były znacznie dłuższe niż w przypadku tych samych chromoforów w fazie gazowej, tj. od kilkudziesięciu do ponad stu pikosekund [38, 47, 88]. Na podstawie tych eksperymentów zaproponowano, że pirymidynowe zasady azotowe i ich nukleozydy (urydyna, tymidyna i cytydyna) mogą populować długo żyjące i ciemne stany $n\pi^*$, które wykazują wyraźnie różne właściwości i czasy życia w stanie wzbudzonym w fazie gazowej [87]. Hare *et al.* [38] również zasugerowali, że populacja tych stanów $n\pi^*$ była prawdopodobną przyczyną pojawienia się ISC na trypletową hiperpowierzchnię stanów elektronowych w tych biocząsteczkach. Ze względu na czas życia stanów trypletowych na poziomie μs , te dwurodnikowe stany są uważane za główne czynniki przyczyniające się do fotouszkodzeń RNA i DNA.

W publikacjach H3-H6 wykazałem, że te różnice w dynamice stanu wzbudzonego dla bloków budulcowych RNA/DNA w fazie gazowej i środowisku wodnym wynikają z bezpośredniego wkładu cząsteczek rozpuszczalnika w fotochemię. Ta sekwencja artykułów naukowych została po raz pierwszy zainspirowana obserwacją procesu przenoszenia elektronów między wodą a chromoforem za pomocą symulacji dynamiki nieadiabaticznej z przeskokami pomiędzy powierzchniami przeprowadzonych przez Barbattiego [89]. Artykuły H3-H6 pokazują, że zjawisko to występuje znacznie częściej w heterocyklach aromatycznych i ma także daleko idące konsekwencje, które nie zostały opisane w oryginalnej pracy.

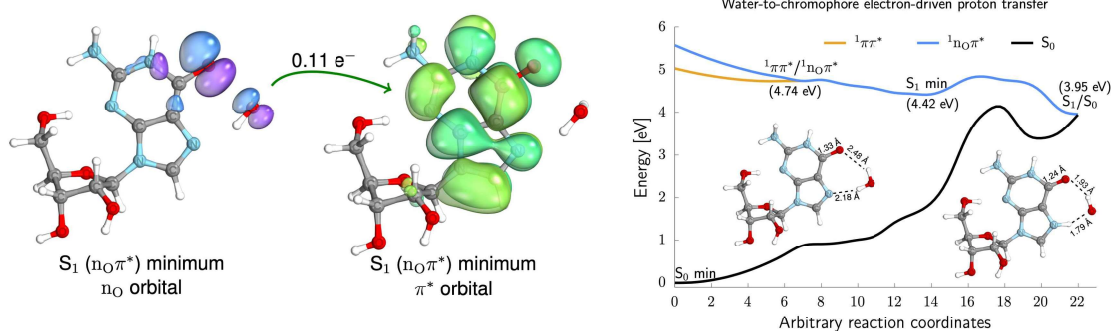
H3-H6. Fotoindukowany transfer elektronów z wody do chromoforu. Aby zbadać, czy proces fotoindukowanego transferu elektronu z wody do chromoforu może zachodzić w zasadach pirymidynowych, przeprowadziłem optymalizację geometrii w najniższym singletowym stanie wzbudzonym dla metylocytozyny i 2'-deoksyrybocytydyny w kompleksach z dwiema (lub więcej) cząsteczkami wody przy użyciu metod CC2, MR-CISD oraz CASPT2 (artykuł H3) [90]. Wszystkie te podejścia konsekwentnie wykazały, że po wzbudzeniu pochodnych cytozyny do jasnego stanu elektronowego $\pi\pi^*$, ciemny stan $n\pi^*$ może zostać osiągnięty w sposób bezbarierowy. Populacja tego ciemnego wzbudzenia $n\pi^*$ powoduje reorganizację otaczającego rozpuszczalnika i utworzenie przyciągającego oddziaływania pomiędzy atomem N3 chromoforu cytozyny i atomem O z najbliż-



Rysunek 5: Struktury o minimalnej energii w stanie podstawowym (MP2/cc-pVTZ) i stanie wzbudzonym (CC2/cc-pVTZ) kompleksu metylocytozyna-(H₂O)₂. Zaadaptowano z artykułu **H3** [90] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2019.

szej cząsteczki H₂O. Oddziaływanie to obejmuje kontakt pomiędzy niewiążącym orbitalem *n* azotu i orbitalem *p_z* cząsteczki wody i polega na przeniesieniu około 0.24 elektronu z wody do pierścienia aromatycznego, w pobliżu minimum stanu *S*₁. Analogicznie do pary zasad GC[69], po tym przeniesieniu elektronu może nastąpić transfer protonu w tym samym kierunku, w wyniku czego powstaje uwodorniony rodnik chromoforu cytozyny i rodnik ·OH[90]. Aby dodatkowo potwierdzić, że ten ciemny stan *nπ_{CT}*^{*} jest rzeczywiście populowany, przeprowadziłem obliczenia częstości harmoniczných w odpowiadającym mu minimum stanu *S*₁ (CC2/cc-pVTZ) a także dla geometrii stanu podstawowego, które wykazały dużą zgodność z widmem TR-IR uzyskanym przez Keane'a i współpracowników[47]. Symulowane widma absorpcji UV-vis w stanie wzbudzonym dla klastra metylocytozyna-(H₂O)₂ z minimum *S*₁(*nπ_{CT}*^{*}) na poziomie CC2/cc-pVTZ [90] również były w bardzo dobrej zgodności z eksperymentalnym widmem absorpcji przejściowej (UV-TAS)[88]. Te wyniki pozwoliły również wykluczyć potencjalny udział stanów trypletowych[90]. Co najważniejsze, utworzenie pary uwodornionej cytozyny i rodnika ·OH może dalej skutkować rekombinacją rodnikową lub etapami podstawienia i hydrolizy, które mogą prowadzić do powszechnie obserwowanych produktów fotouszkodzenia cytydyny, takich jak fotohydraty cytydyny, urydyna (fotoprodukt deaminacji) i oksazolidynon[32, 91]. Mechanizmy powstawania tych fotouszkodzeń nie były wcześniej znane, a sugestia, że wszystkie z nich mogą pochodzić z jednego reaktywnego stanu *nπ_{CT}*^{*}, jest bardzo atrakcyjnym i prostym wyjaśnieniem bogatej fotochemii cytydyny.

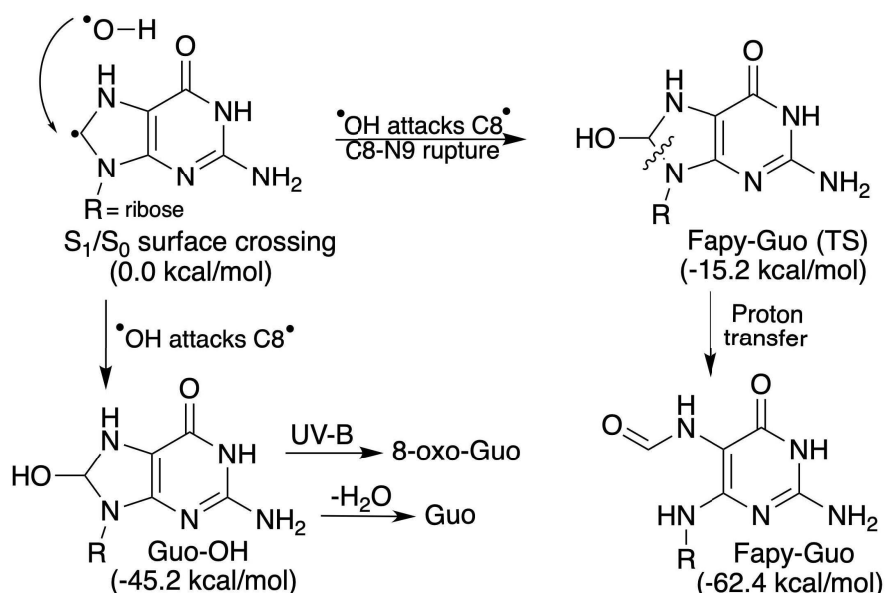
W kolejnych publikacjach wykazaliśmy, że analogiczne interakcje chalkogenowe w stanie wzbudzonym prowadzące do przeniesienia elektronu mogą również powstawać w 2-tiocytozynie[92], guaninie i guanozynie[93] (artykuły **H4** i **H5**). W przypadku 2-tiocytozyny (**H4**) wykazaliśmy, że podobne przyciągające oddziaływanie w stanie wzbudzonym może powstać z udziałem niewiążącego orbitalu *n* na atomie siarki grupy tiokarbonylowej i orbitalu *p_z* najbliższej cząsteczki wody[92]. Innymi słowy, ten kompleks w stanie wzbudzonym opiera się na wiązaniu chalkogenowym O··S=C.



Rysunek 6: Po lewej: kluczowe obsadzone i nieobsadzone orbitale molekularne zaangażowane w proces przenoszenia elektronów z wody do chromoforu w guanozynie; Po prawej: Profil energii potencjalnej w stanie wzbudzonym dla mechanizmu EDPT w guanozynie. Przedrukowano z artykułu **H5** [93] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2019.

W tej pracy wykazaliśmy, że analogiczny kompleks CT woda-chromofor może również powstać na hiperpowierzchni trypletowych stanów elektronowych[92]. Możliwość populacji stanów $^1n\pi_{CT}^*$ i $^3n\pi_{CT}^*$ została potwierdzona na podstawie symulacji widm absorpcji w stanie wzbudzonym i reinterpretacji wcześniejszych wyników spektroskopii czasowo rozdzielczej (UV-TAS)[94].

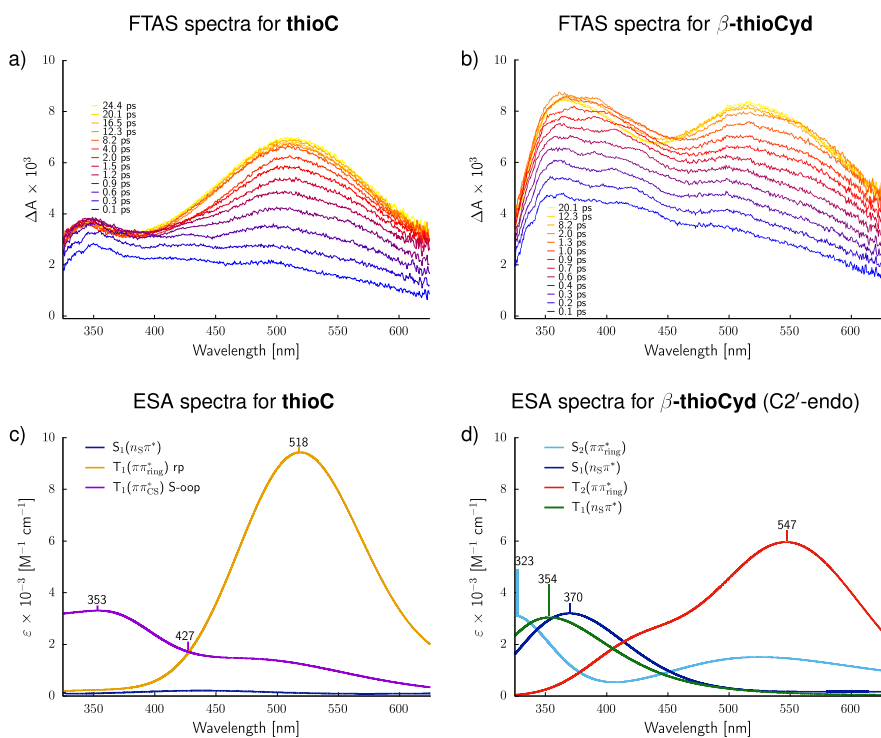
W przypadku guanozyny (artykuł **H5**) pokazaliśmy, że oddziaływanie chalkogenowe w stanie wzbudzonym powstaje pomiędzy orbitalem n grupy karbonylowej guaniny a orbitalem p_z najbliższej cząsteczki wody, co jest kolejnym wariantem kompleksu woda-chromofor w stanie $n\pi_{CT}^*$ (patrz Rys.6). Chociaż dotyczy to stosunkowo niewielkiego ładunku przeniesionego z cząsteczki H_2O do zasady azotowej ($\sim 0.1 e^-$), populacja stanu $n\pi_{CT}^*$ może również skutkować późniejszym przeniesieniem protonu indukowanym (mechanizm electron-driven proton transfer, EDPT) do atomu N7 guanozyny, prowadzącym do przecięcia stożkowego S_1/S_0 . To przecięcie stanów S_1/S_0 jest oddzielone od minimum S_1 nieznaczną barierą energetyczną o wartości zaledwie $\sim 0.4 eV$. Podobnie do klastrów cytydyny- $(H_2O)_n$ i metylocytozyny- $(H_2O)_n$, prowadzi to do powstania pary rodnika $\cdot OH$ i uwodornionego rodnika guanozynowego, która może następnie przejść reakcją rekombinacji rodnikowej. Ze względu na znaczną piramidalizację atomu węgla C8 w uwodornionym rodniku guanozyny, przyłączenie rodnika $\cdot OH$ do tej pozycji powoduje utworzenie fotohydratu C8 guanozyny. W artykule **H5** zaproponowaliśmy, że ten fotohydrat jest wspólnym prekursorem dwóch dobrze znanych fotouszkodzeń guanozyny, czyli FaPy-guanozyny i 8-oksoguanozyny (patrz Rys. 8). Pierwszą cząsteczkę można utworzyć poprzez zerwanie wiązania N9-C8, a następnie przeniesienie protonu z fotohydratowanego fragmentu do atomu N9. Proces ten obejmuje barierę energetyczną wynoszącą $\sim 30 kcal/mol$, którą fotohydratowana guanozyna może łatwo pokonać w gorącym stanie podstawowym (tuż po fotorelaksacji). Natomiast, 8-oksoguanozyna może powstać w wyniku fotochemicznego utleniania fotohydratu guanozyny, który ma przesunięte ku czerwieni widmo absorpcji UV w stosunku do kanonicznej guanozyny, a jego najniższy stan singletowy ma charakter $\pi\sigma^*$. Wcześniej powiązałem populację takich stanów elektronowych ze zjawiskiem przeniesienia ładunku do rozpuszczalnika (charge transfer to solvent; CTTS) [95], co jest niezbędnym pierwszym etapem utleniania hydratu guanozyny do 8-oksoguanozyny [93]. Ogólnie rzecz biorąc, publikacja **H5** jest pierwszą pracą, która pokazuje możliwy mechanizm molekularny odpowiadający za powstawanie podstawowych fotouszkodzeń guanozyny w środowisku wodnym [93]. Wreszcie, warto zauważyć, że analogiczne ciemne stany w innych aromatycznych heterocyklach mogą brać udział w fotochemicznym rozszczepianiu wody, które może łatwo wystąpić w skali pikosekund [96]. Dlatego



Rysunek 7: Schematyczny rysunek możliwych reakcji zachodzących po mechanizmie EDPT prowadzących do powstania uwodornionych rodników guanozynowych. Przedrukowano z artykułu H5 [93] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2019.

odkrycia zaprezentowane w artykułach H3-H5 mają znacznie szersze konsekwencje, wykraczające poza znaczenie ich dla biologii i biochemii.

H6. Wpływ podstawienia cukrem na fotochemię zasad azotowych. Wiele wcześniejszych badań fotochemii DNA i RNA ograniczało się do badania chromforów (zasad azotowych)[19]. Dlatego w artykule H6 zademonstrowaliśmy jaskrawy przykład znaczących zmian właściwości fotochemicznych, które można wywołać poprzez proste podstawienie zasady azotowej rybozą (tak jak w RNA). Chociaż dynamikę stanu wzbudzonego 2-tiocytosyny (*thioC*) badano wcześniej eksperymentalnie i teoretycznie[94], przeprowadziliśmy badanie porównawcze dynamiki stanu wzbudzonego *thioC* i jej rybonukleozydu (*thioCyd*; artykuł H6) [97]. Nasze zależne od czasu pomiary absorpcji przejściowej przeprowadzone w laboratorium Prof. Dimitara Sasselova wykazały, że cząsteczki te charakteryzują bardzo różnymi widmami absorpcji w stanie wzbudzonym, co jest prawdopodobnie wynikiem populacji różnych stanów elektronowych w fotowzbudzonych *thioC* i *thioCyd*. Aby zinterpretować te dane eksperymentalne, opracowaliśmy protokół obliczeniowy do symulacji widm absorpcji w stanie wzbudzonym (ESA) za pomocą metody ADC(2), która wykorzystuje podejście niezależnych przesuniętych oscylatorów harmonicznych o niezależnych modach (IMDHO)[98, 99] do oceny wpływ drgań na kształty pasm absorpcyjnych. Ponadto, aby dokładnie uwzględnić wpływ rozpuszczalnika na przesunięcia solwatochromowe i poszerzenia linii widmowych, rozważyliśmy chromofory mikrosolwatowane i zastosowaliśmy ciągły model rozpuszczalnika COSMO w ujęciach równowagowym i nierównowagowym[100]. Pozwoliło nam to pokazać, że pojawienie się dwóch silnych pasm ESA w *thioCyd* pomiędzy 350 nm i 400 nm jest wypadkową znacznej populacji singletowych i trypletowych stanów $^1n\pi^*$ and $^3n\pi^*$. Natomiast obsadzenie tych stanów jest znikoma w przypadku zasady nukleinowej *thioC*, która populuje głównie stan $^3\pi\pi^*$ po fotowzbudzeniu i przejściu międzysystemowym na hiperpowierzchnię trypletową. Warto zauważyć, że w artykule S8 argumentowałem, że te stany $^1n\pi^*$ i $^3n\pi^*$ umożliwiają selektywną fotoanomeryzację *thioCyd* w prebiotycznie prawdopodobnej syntezie nukleozydów pirymidynowych[101]. Proces ten jest inicjowany poprzez abstrakcję atomu wodoru C1'-H przez grupę tiokarbonylową *thioCyd* co nie zachodzi

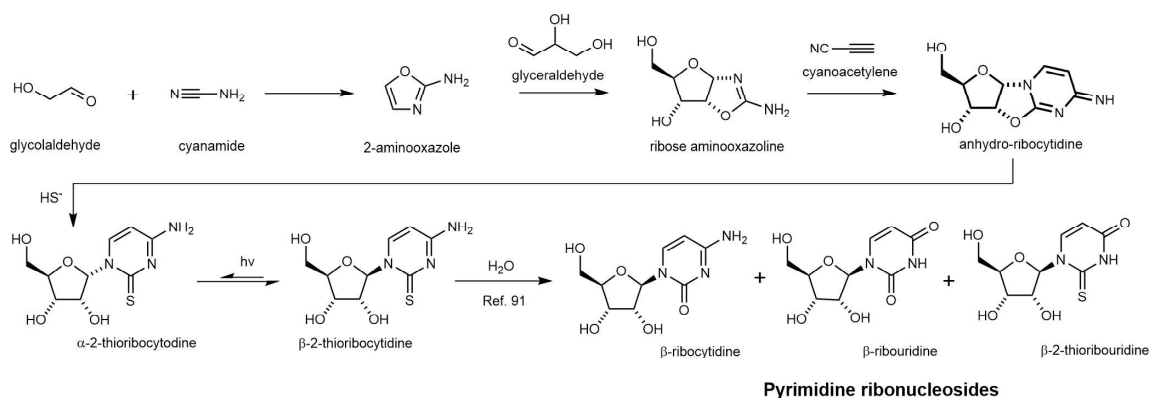


Rysunek 8: Eksperymentalne (a i b) czasowo-rozdzielcze widma UV-TAS dla tiocytozyny i β -tiocytydyny. Odpowiadające im widma absorpcji w stanie wzbudzonej (ESA) obliczono metodą ADC(2) i przedstawiono w panelach c i d poniżej. Przedrukowano z artykułu H6[97] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2021.

w stanie ${}^3\pi\pi^*$, który jest w przeważającym stopniu obsadzany przez tiourydyne. W artykule H6 dodatkowo potwierdziliśmy ten mechanizm na podstawie obliczeń powierzchni energii potencjalnej w stanach wzbudzonych z wykorzystaniem metod ADC(2)/cc-pVTZ i XMS-CASPT2[97]. Poza implikacjami dla prebiotycznej syntezy elementów budulcowych RNA, artykuł H6 rzuca nowe światło na fotochemię tionukleozydów, które zaproponowano jako potencjalne związki wykazujące aktywność w terapiach fotodynamicznych. W tym przypadku **thioCyd** nie tworzy wystarczająco długotrwałego i reaktywnego stanu wzbudzonego, który mógłby umożliwić wytwarzanie tlenu singletowego, będącego głównym czynnikiem aktywnym w terapiach fotodynamicznych[102, 103].

Prebiotyczne syntezy nukleozydów wspomagane promieniowaniem UV: artykuły H7-H8

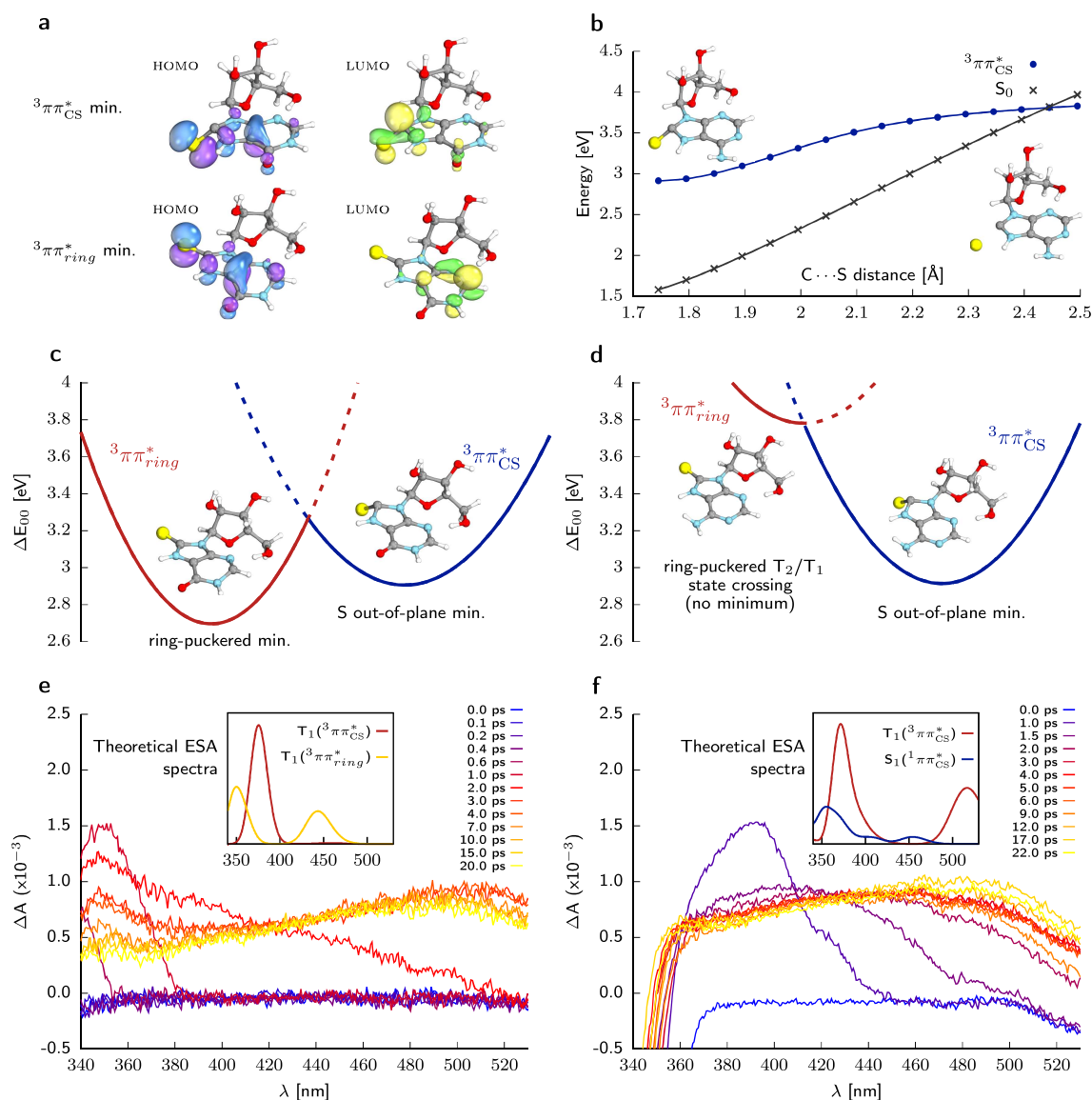
Sanchez i Orgel wprowadzili jedną z pierwszych prebiotycznie prawdopodobnych ścieżek prowadzących do rybocytydyny na początku lat 70. XX wieku, która pomijała problematyczną reakcję glikozylacji i wykorzystywała rybozoaminooksazolinę jako główny prekursor tego nukleozydu. Aminooksazolinę można syntetyzować prebiotycznie w środowisku wodnym z cyjanamidu i rybozy [104]. Jej dalsza reakcja z cyanoacetylenem i następująca po niej hydroliza pozwala uzyskać α -rybocytydynę (patrz ryc. 9). Ekspozycja α -rybocytydyny na działanie światła UV powoduje częściową konwersję do biologicznie aktywnej formy nukleozydu, z wydajnością zaledwie 4% [4]. Co ważne, ta sekwencja reakcji wymaga czystej rybozy, tak jak w przypadku scenariuszy bezpośredniej glikozylacji. Pomimo tych oczywistych wad, ścieżka reakcji do nukleozydów pirymidynowych poprzez aminooksazolinowe produkty pośrednie posłużyła jako znaczące źródło inspiracji i podstawa dla bardziej rozbudowanych prebiotycznych syntez nukleozydów RNA, zaczynając od niewielkich



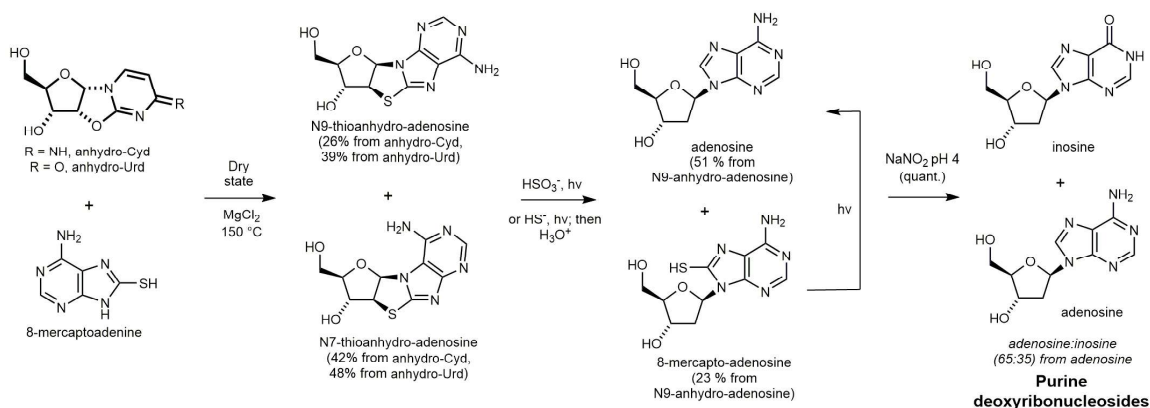
Rysunek 9: Schematyczny rysunek szlaku reakcji chemicznych prowadzących do pirymidynowych rybonukleotydów w prebiotycznie prawdopodobnych warunkach. Powielone z rozdziału książki **S1** [52] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2021.

cząsteczek z jednym atomem węgla. Początkowe udoskonalenia tej sekwencji reakcji skupiały się na badaniu różnych form fosforylowanych cukrów i ich wpływie na wydajność fotoanomerizacji z orientacji zasady α do β względem fragmentu cukrowego [105–109]. W 2009 roku Powner *et al.* [91] wykazali znaczący postęp poprzez propozycję prostej i wydajnej ścieżki reakcji rozpoczynającą się z małowcząsteczkowych surowców, w tym aldehydu glikolowego, aldehydu glicerynowego, cyjanamidu i cyanoacetyleny, prowadzącą do wytworzenia cyklicznego fosforanu 2'-3' β -rybocytidyny. Kluczowymi produktami pośrednimi w tej ścieżce były 2-aminooxazol i arabinoaminooxazolinę. Ta prebiotycznie wiarygodna synteza nukleotydu cytydyny nie obejmowała etapu fotoanomerizacji zaproponowanego przez Sancheza i Orgela [4]. Jednakże długotrwałe naświetlanie mieszaniny produktów promieniowaniem UV doprowadziło do fotodestrukcji nieistotnych biologicznie stereoisomerów i częściowej konwersji cytydyny do urydyny [91]. Nasza nowsza wersja tej syntezy z udziałem soli siarkowodoru umożliwiła na znaczną poprawę wydajności fotoanomerizacji poprzez zastosowanie α -2-tiorybocytidyny jako kluczowego produktu produktu pośredniego (artykuł **S8**) [101]. Pomimo uzyskania biologicznych pirymidynowych nukleozydów RNA [91, 101], wymienione szlaki syntez nie wskazały możliwego prebiotycznego źródła ich purynowych odpowiedników. z wdzięcznością w tym rozdziale przedstawiam dwa kolejne artykuły **H7** i **H8**, które pozwoliły nam wypełnić tę ważną lukę w naszym rozumieniu pochodzenia kwasów nukleinowych na Ziemi.

H7. Prebiotyczna synteza pełnego zestawu arabinonukleozydów. Chociaż opisane powyżej syntezy wspomagane promieniowaniem UV nie pozwoliły na uzyskanie rybonukleozydów purynowych, spodziewaliśmy się, że wprowadzenie niewielkich modyfikacji tych reakcji może doprowadzić do wytworzenia wszystkich czterech niezbędnych nukleozydów, choć ze zmodyfikowanym fragmentem cukrowym. W szczególności dodatek wodorosiarczku sodu w tzw. "rozgałęzionej" syntezie rybonukleotydów pirymidynowych i 8-oksopurynowych zaproponowany przez Stairsa *et al.* [110] otworzył perspektywę na zupełnie nowy zestaw reakcji prowadzących do arabinonukleotydów cytozyny, uracylu, adeniny i guaniny (**H7**) [8]. W tym scenariuszu zarówno anhydronukleozydowe (produkty pośrednie) pirymidynowe jak i purynowe mogą ulec transformacji prowadzącej do nukleozydów w wyniku nukleofilowego ataku anionów wodorosiarczkowych [8]. Następnie ekspozycja na promieniowanie UV umożliwiła selektywną fotoredukcję 8-tioguanozyny i 8-tioadenozyny, ale wiązała się z wysoką wydajnością fotodegradacji 8-tioinozyny. Arabinonukleozydy 8-tiopurynowe można również zredukować za pomocą roztworów nadtlenku wodoru (H_2O_2), choć bez specyficznej selektywności dla G i A [8]. Synteza ta ma tę zauważalną zaletę, że oferuje prawie identyczne



Rysunek 10: Obliczenia chemii kwantowej metodą ADC(2)/cc-pVTZ i widma UV-TAS dla nukleozydów arabinozy 8-tiopuryny: a) kluczowe orbitale molekularne reprezentujące wzbudzenia ${}^3\pi\pi^*_{CS}$ i ${}^3\pi\pi^*_{ring}$; b) powierzchnia energii potencjalnej dla procesu zrywania wiązania C–S w stanie ${}^3\pi\pi^*_{CS}$; c) i d) przybliżone profile harmonicznych powierzchni energii potencjalnej dopasowane do minimów ${}^3\pi\pi^*_{CS}$ i ${}^3\pi\pi^*_{ring}$ i bariery energetycznej pomiędzy nimi; e) i f) Pomiary spektroskopii czasowo rozdzielczej UV-TAS dla 8-tioinozyny i 8-tioadenozyny, we wstawionych wykresach przedstawiono widma ESA obliczone metodą ADC(2)/cc-pVTZ. Przedrukowano z artykułu H7 [8] za zgodą SpringerNature, Copyright 2018.

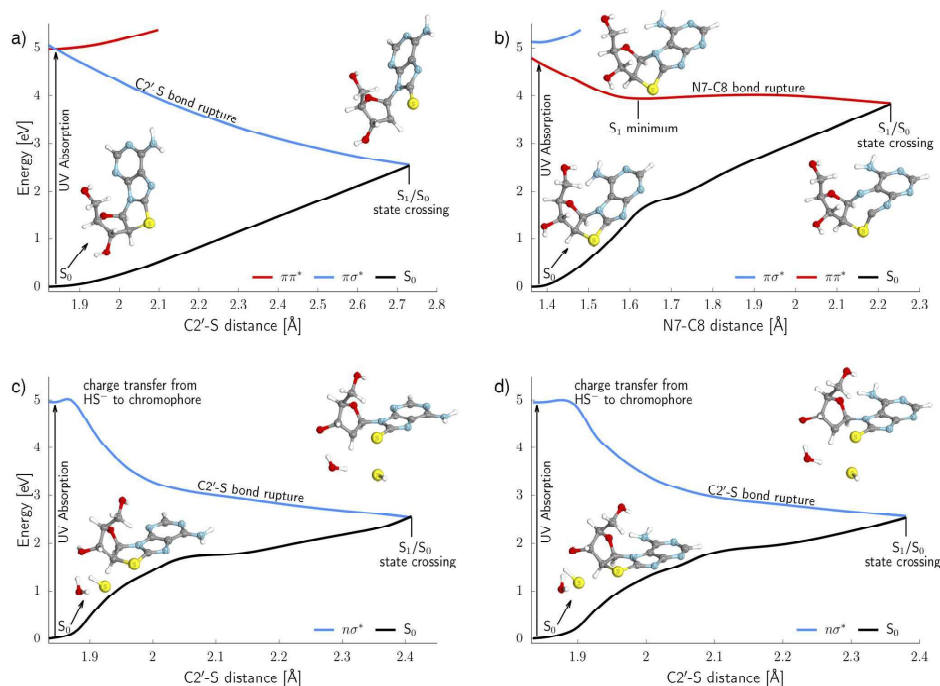


Rysunek 11: Schemat przedstawiający szlak reakcji chemicznych prowadzących do rybonukleotydów purynowych DNA w prawdopodobnych warunkach prebiotycznych. Powielone z rozdziału książki S1 [52] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2021.

wydajności i równomierny rozkład wszystkich czterech kanonicznych arabinonukleozydów w jednym procesie. Jednak niedawne badanie przeprowadzone przez Kima *et al.* wzbudziło wątpliwości co do prebiotycznego znaczenia arabinonukleotydów ze względu na niższą szybkość i dokładność w nieenzymatycznego kopiowania się kwasów nukleinowych na nici matrycowej z wykorzystaniem tych monomerów [30]. Autorzy wykazali również, że dalsze wydłużanie nici kopiowanej może zostać zatrzymane, gdy na jej końcu znajduje się arabinonukleotyd [30].

Obliczenia kwantowo-chemiczne wykonane metodą ADC(2)/cc-pVTZ pozwoliły mi wyjaśnić selektywność fotoredukcji 8-tioadenozyny do adenozy (ANA) w porównaniu z preferencyjną fotodegradacją 8-tioinozyny [8]. W szczególności wykazałem, że nukleozydy 8-tiopuryny mogą ulegać efektywnemu przejściu międzysystemowemu na hiperpowierzchnię trypletową, a powierzchnia energii potencjalnej najniższego wzbudzonego stanu trypletowego charakteryzuje się dwoma różnymi minimami, związanymi z dwoma różnymi orbitalnymi charakterami wzbudzeń, czyli ${}^3\pi\pi_{CS}^*$ i ${}^3\pi\pi_{ring}^*$ jak w przypadku tiopirymidynowych zasad azotowych [8, 102]. W przypadku 8-tioadenozyny minimum stanu T_1 o najniższej ma charakter ${}^3\pi\pi_{CS}^*$, który jest stanem krócej żyjącym i mniej reaktywnym. Geometria chromoforu w stanie ${}^3\pi\pi_{CS}^*$ cechuje się wydłużonym i wychylonym wiązaniem C=S poza płaszczyznę pierścienia, co może prowadzić do zerwania wiązania, a następnie do utraty siarki [8]. W przeciwieństwie do tego, 8-tioinozyna preferuje minimum stanu T_1 o charakterze ${}^3\pi\pi_{ring}^*$, co jest związane z fałdowaniem aromatycznego pierścienia purynowego i znacznie dłuższym czasem życia stanu trypletowego, co czyni nukleozyd podatnym na fotodegradację [8]. Potwierdziliśmy tak przewidzianą populację stanów trypletowych w obu arabinonukleozydach 8-tiopurynowych za pomocą pomiarów spektroskopii UV-TAS wykonanej w laboratorium Profesora Dimitara Sasselova. Te wyniki eksperymentalne dodatkowo zinterpretowaliśmy również za pomocą obliczeń widm ESA wykonanych na poziomie teorii ADC(2)/cc-pVTZ, aby poprawnie przypisać stany elektronowe do obserwowanych pasm absorpcyjnych [8].

H8. Prebiotyczna synteza nukleozydów pirymidynowych RNA i nukleozydów purynowych DNA. Dodatek soli wodorosiarczkowych do wspomnianych wcześniej sekwencji reakcji prebiotycznych prowadzących do nukleozydów pozwoliło otworzyć nowe możliwości w syntezie składników RNA i DNA. W szczególności Xu *et al.* w jednej z wcześniejszych prac [111] wykazali, że odwodnienie β -2-tiorybourydyny może prowadzić do powstania tioanhydrourydyny, kolejnej potencjalnego prekursora w prebiotycznej syntezie nukleozydów. Ekspozycja tego związku na działanie światła UV w obecności soli wodorosiarczkowych pozwoliła na specyficzną fotoredukcję z wytwo-



Rysunek 12: Profile energii potencjalnej w pierwszym stanie wzbudzonym dla nukleozydów tioanhydroadenozyny N7 i N9 (a i b) oraz dla tych chromoforów w obecności jonu HS^- i jednej cząsteczki H_2O (c i d). Przedrukowano z artykułu **H8** [7] za zgodą SpringerNature, Copyright 2020.

rzeniem β -2-tiodeoksyrybourydyny. Ten deoksyrybonukleozyd można następnie zastosować jako donor reszty cukrowej dla adeniny i uzyskać adenozyne w reakcjach symulujących cykle wilgotnych i suchych warunków[111]. Pomimo, że ta końcowa reakcja transglikozylacji miała niezadowalającą wydajność wynoszącą zaledwie $\sim 4\%$, wykazano, że deoksyrybonukleozydy purynowe mogą powstawać z tych samych substratów i w podobnych warunkach jak pirymidynowe nukleotydy RNA[111]. Rozwinęliśmy tę koncepcję w publikacji **H8**, we współpracy z laboratorium Prof. Johna Sutherlanda.

Wspomniana chemia transglikozylacji została rozwinięta w oparciu o 8-merkptoadeninę jako akceptor grupy cukrowej i anhydronukleozyd urydyny będący jej donorem (artykuł **H8**; patrz ryc. 11) [7]. W szczególności, reakcja tych dwóch związków w stanie suchym w obecności chlorku magnezu jako katalizatora, prowadzi do powstania tioanhydroadenozyny N7 i N9 o oczekiwanej (biologicznej) stereochemii, co następnie pozwala na fotochemiczną konwersję do β -deoksyryboadenozyny. Ten ostatni etap syntezy można przeprowadzić poprzez wystawienie tioanhydronukleozydów na promieniowanie UV wraz z solami wodorosiarczynowymi lub wodorosiarczcowymi działającymi jako donory elektronów (środki redukujące) aktywowanie promieniowaniem UV[7]. Co ciekawe, aniony wodorosiarczcowe i wodorosiarczynowe oferują różną selektywność opisanej reakcji. Gdy oba izomery tioanhydroadenozyny zostaną poddane napromieniowaniu UV w obecności wodorosiarczynu, powstaje tylko biologicznie istotny izomer adenozyne N9, a N7-tioanhydroadenozyna ulega fotodegradacji. Natomiast aniony wodorosiarczcowe umożliwiają fotoredukcję zarówno formy N7, jak i N9 tego prekursora[7]. Niebiologiczna N7-adenozyne powstająca w tej reakcji może następnie ulec hydrolizie w pH 4, na co biologiczna forma deoksyryboadenozyny wykazuje zdecydowanie wyższą odporność. Późniejsza reakcja adenozyne N9 z kwasem azotowym (III) HNO_2 umożliwia częściową konwersję do deoksyryboinozyny, analogu guanozyny[7].

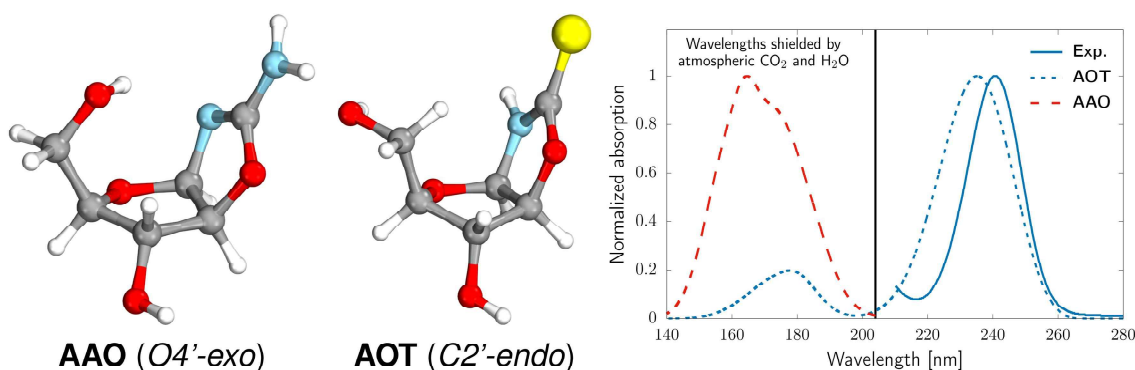
Następnie zbadaliśmy rozbieżności w zdolnościach fotoredukcyjnych jonów wodorosiarczko-

wych i wodorosiarczynowych, z zastosowaniem obliczeń kwantowo-chemicznych metodami TDDFT (funkcjonał ω B97XD) i ADC(2), oraz odpowiednio ciągłych modeli rozpuszczalnika C-PCM i COSMO dla wody [7]. Dzięki tym obliczeniom odkryliśmy, że ujemnie naładowany anion wodorosiarczkowy może wiązać się z heteroatomem siarki obu cząsteczek tioanhydroadenozyny poprzez przyciągające oddziaływanie chalkogenowe $S \cdots S$. Ten kompleks w stanie wzbudzonym charakteryzuje się obecnością niskoenergetycznych wzbudzonych stanów z przeniesieniem ładunku (CT), których konfiguracje elektronowe mieszają się z optycznie jasnymi stanami elektronowymi i są łatwo dostępne po absorpcji fotonu w zakresie UV. W rezultacie, tak populowany wzbudzony stan CT obejmuje przeniesienie $0.5 e^-$ z anionu wodorosiarczkowego do pierścienia purynowego [7]. To przeniesienie ładunku powoduje praktycznie bezbarierowe zerwanie wiązania $C2'-S$ zarówno w izomerach N7, jak i N9 (patrz Rys. 12 c) i d)). Natomiast aniony wodorosiarczynowe nie biorą udziału w analogicznym oddziaływaniu z chromoforem, co jest niezbędne dla bezpośredniego przeniesienia elektronów z udziałem stanu CT. Pod wpływem światła UV wodorosiarczyn uwalnia hydratowany elektron, który może przyłączyć się do heteroaromatycznego fragmentu anhydronukleozydów. Jednak tylko N9-tioanhydroadenozyna ulega zerwaniu wiązania $C2'-S$ po przyjęciu takiego elektronu z rozpuszczalnika. I odwrotnie, gdy N7-tioanhydroadenozyna zaakceptuje hydratowany elektron, nadmiar ładunku jest zlokalizowany na atomach N7 i C8, co nie pozwala na zerwanie wiązania $C2'-S$, a zamiast tego najprawdopodobniej sprzyja szlakom hydrolizy. Dodatkowe różnice pomiędzy fotochemią produktów pośrednich N9 i N7 są również widoczne w przypadku form obojętnych w ich najniższym wzbudzonym stanie elektronowym (patrz Rys. 12 a) i b)). Izomer N7 ulega fotochemicznemu rozerwaniu wiązania $N7-C8$, co prowadzi do przecięcia stożkowego S_1/S_0 , które jest oddzielone od minimum S_1 z pofałdowanym pierścieniem nieznaczną barierą energetyczną. Co ciekawe, izomer N9 może ulegać bezbarierowemu fotochemicznemu rozrywaniu wiązania $C2'-S$, co prowadzi do szczytowego przecięcia stożkowego S_1/S_0 , jednakże całkowita fotoredukcja tego wiązania nadal wymagałaby przyjęcia elektronu z innego źródła [7]. Warto zauważyć, że takie różnice w fotoreaktywności anionów siarczkowych mają znaczenie nie tylko dla chemii prebiotycznej. W tej pracy przedstawiliśmy pierwszy przykład fotoredukcji wspomaganą oddziaływaniami chalkogenowymi i zjawisko to można zastosować w fotokatalizie wspomaganą takimi oddziaływaniami [7].

Fotostabilność prekursorów RNA: artykuły H9-H11

W poprzednim rozdziale przedyskutowałem różne chemiczne scenariusze wspomagane promieniowaniem UV, które mogły odegrać istotną rolę w powstaniu kwasów nukleinowych na młodej Ziemi [7, 8, 91, 101, 111]. Te ścieżki syntezy uwzględniały promieniowanie UV tylko na wybranych etapach syntezy, aby promować reakcje, które nie mogłyby zajść w stanie podstawowym poprzez bardziej konwencjonalną chemię zachodzącą pod wpływem temperatury. Niemniej jednak walidacja tych scenariuszy wymaga oceny wpływu długotrwałego napromieniowania UV na wszystkie etapy reakcji, biorąc pod uwagę cykle dnia i nocy, zmiany temperatury i pH, podobnie jak w badaniu dotyczącym fotochemicznej deaminacji cytydyny do urydyny [112]. Jedną ze strategii potwierdzenia znaczenia i wiarygodności różnych sekwencji reakcji w warunkach prebiotycznych bogatych w promieniowanie UV jest zbadanie fotostabilności kluczowych produktów pośrednich, szczególnie tych, które mogą gromadzić się przez dłuższy czas.

2-aminoooksazol (2-AO) jest godnym uwagi przykładem kluczowego produktu pośredniego, który jest wspólny dla kilku wariantów prebiotycznie prawdopodobnej syntezy opisanej przez Pownera i współpracowników [7, 91, 101]. Szostak zasugerował, że ze względu na swoją lotność, cząsteczka

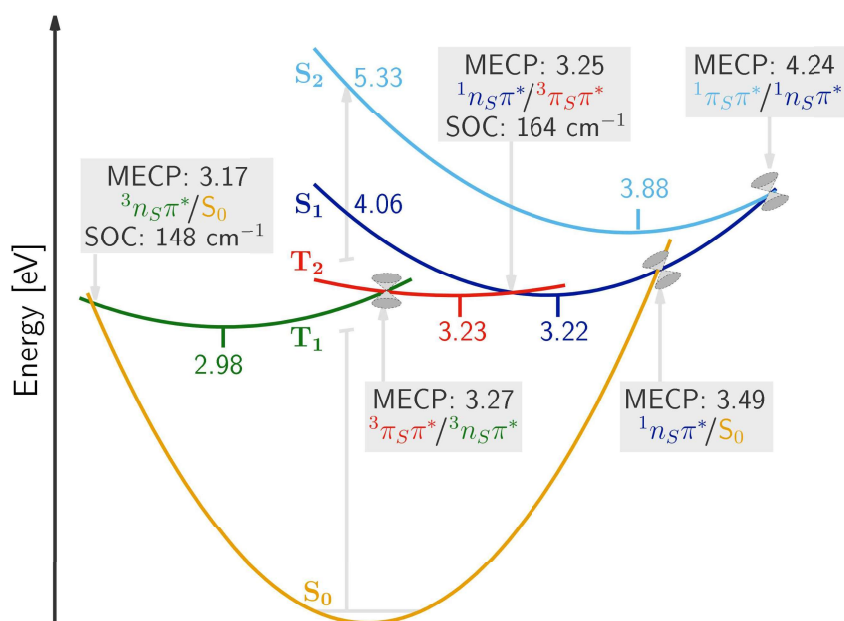


Rysunek 13: Struktury stanu podstawowego i widma absorpcji UV-VIS aminooksazoliny arabinozy (AAO) i tionu oksazolidynonu arabinozy (AOT). Linie przerywane przedstawiają widma obliczone na ADC(2)/cc-pVTZ, natomiast linia ciągła odpowiada widmu eksperymentalnemu. Przedrukowano z artykułu **H9**[116] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2018.

ta może zostać oczyszczona poprzez odparowanie pod wpływem ciepła lub słońca, a następnie sublimację w niższych temperaturach[113]. Argumentowaliśmy jednak, że aby ten scenariusz był prawdopodobny, 2-AO powinien wykazywać znaczną fotostabilność, aby umożliwić wystarczającą akumulację tego związku na kolejnych etapach szlaku reakcji. W rezultacie przeprowadziłem obliczenia kwantowo-chemiczne i symulacje nieadiabaticznej dynamiki molekularnej w stanie wzbudzone opisane w artykułach **S18** i **S14**, które wykazały, że 2-AO może raczej ulegać wydajnej fotodegradacji poprzez fotoindukowane rozerwanie pierścienia aromatycznego[95, 114]. Pomimo faktu, że zidentyfikowaliśmy także kilka mechanizmów fotostabilizujących 2-AO[95, 114], nowsze badania eksperymentalne, w których brałem udział (artykuł **S5**), wykazały, że 2-AO może rzeczywiście ulegać szybkiemu rozpadowi pod wpływem promieniowania UV[115]. Jednakże, w artykule **S5** pokazaliśmy również, że zmieszanie 2-AO z innymi wysoce fotostabilnymi i prebiotycznie ważnymi chromoforami może skutecznie chronić 2-AO przed fotodegradacją[115]. Przypisaliśmy tę obserwację do efektu filtrowania światła słonecznego przez bardziej fotostabilne chromofory. W tej części opisuję trzy inne prace (**H9-H11**), które przedstawiają badania fotostabilności innych ważnych prebiotycznych prekursorów dla nukleozydów i nukleotydów RNA.

H9. Fotostabilność oksazolinowych prekursorów RNA. Reakcja 2-AO z aldehydem glicerynowym prowadzi do powstania czterech różnych stereoizomerów 2-aminooksazoliny (AAO). Te produkty pośrednie są zbudowane z pełnego pierścienia pentozowego i wstępnie utworzonego wiązania N-glikozydowego, które po reakcji z cyanoacetylenem może dać anhydronukleozyd pirymidyny, czyli bezpośredni prekursor nukleozydów i nukleotydów pirymidynowych RNA. Te ostatnie związki można otrzymać z aminooksazolin rybozy lub arabinozy (RAO lub AAO). W celu oczyszczenia tych związków i osiągnięcia stereoselektywności, a także enancjoselektywności, Hein *et al.* [117], a ostatnio Ozturk *et al.*[118] zasugerowali, że RAO i AAO mogą zostać wyselekcjonowane z mieszaniny produktów w procesie krystalizacji. W szczególności, krystalizacja RAO na magnetycie powoduje znaczne krysztalów konglomeratu jednym z enancjomerów poprzez zjawisko chiralnej selektywności spinowej, co może również wyjaśniać pochodzenie homochiralności RNA [117]. Aby to było możliwe, AAO i RAO musiałyby przetrwać okresy długotrwałej ekspozycji na światło UV.

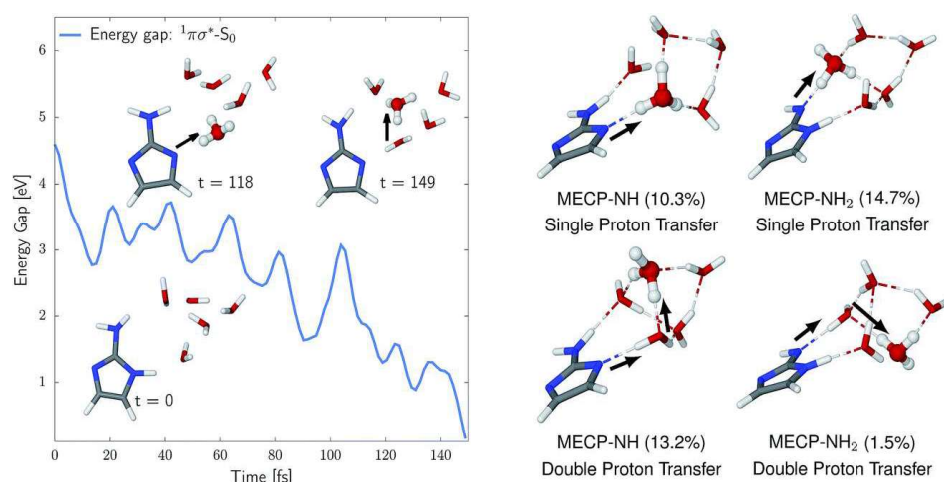
We eksperymetalno-obliczeniowej publikacji **H9** pokazaliśmy, że początek absorpcji UV-vis w przypadku RAO i AAO można zaobserwować poniżej 210 nm w oparciu o symulacje widm absorpcyjnych z wykorzystaniem metody ADC(2)[116]. Promieniowanie w tym zakresie widmowym jest prawie całkowicie pochłaniane przez atmosferyczne H₂O i CO₂[2]. Z tych powodów widm absorp-



Rysunek 14: Podstawowe mechanizmy fotorelaksacji AOT przedstawione w oparciu o energie kluczowych minimów w stanach wzbudzonych i punktów przecięć o minimalnej energii pomiędzy tymi stanami. Obliczenia były wykonane metodą ADC(2)/cc-pVTZ. Przedrukowano z artykułu H9[116] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2018.

cji RAO i AAO dla jasnych wzbudzeń o najniższej energii nie można zmierzyć w wodzie, dlatego zasymulowaliśmy to widmo za pomocą metody ADC(2)/cc-pVTZ i modelu IMDHO aby upewnić się co do poprawnej interpretacji eksperymentów[116]. Jednakże w tej samej pracy wykazaliśmy, że inny prekursor rybnukleozydu zawierający wstępnie utworzone wiązanie glikozydowe, mianowicie tion oksazolidynonu AOT[110], ma silne pasmo absorpcji przy ~ 250 nm (H9 ;patrz rys. 13) [116]. Nasze kwantowo-chemiczne symulacje w stanach wzbudzonych przeprowadzone na poziomie ADC(2) ujawniły, że AOT może podlegać efektywnym procesom fotorelaksacji wciemnych stanach $n\pi^*$ zarówno na hiperpowierzchni singletowych, jak i trypletowych stanów elektronowych. Fotorelaksacja w stanach trypletowych jest możliwa poprzez silne sprzężenie spin-orbital pomiędzy stanami ${}^3n\pi^*$ i S_0 (148 cm^{-1} , patrz Rys. 14) [116]. Dalsze eksperymentalne badania fotodegradacji AOT wykazały, że związek ten ma podobną fotostabilność do adenozy, która wykazuje najwyższą fotostabilność spośród biologicznych rybnukleozydów [116]. Pozwoliło nam to stwierdzić, że oksazolinowe produkty pośrednio są wystarczająco fotostabilne, aby przetrwać w warunkach bogatych w promieniowanie UV, które są niezbędne dla końcowych etapów prebiotycznej syntezy nukleotydów RNA.

H10. Fotostabilność 2-aminoimidazolu. 2-aminoimidazol 2-AI to kolejna cząsteczka istotna prebiotycznie, która, jak wykazano, ma kluczowe znaczenie dla aktywacji nukleotydów RNA w scenariuszach nieenzymatycznego kopiowania się RNA na nici matrycowej [120]. Warto zauważyć, że 2-AI może powstawać w na podstawie niemalże tego samego zestawu reakcji chemicznych i substratów, co 2-AO[121]. W reakcjach zaproponowanych przez laboratorium prof. Jacka Szostaka, 2-AI wchodzi w skład z fosfoimidazolidów nukleozydowych, które mogą brać udział w samoreplikacji RNA jako monomery, bez konieczności stosowania wyrafinowanych form katalizy [120]. W artykule H10 wykorzystaliśmy symulacje dynamiki nieadiabatyckiej z przeskokami

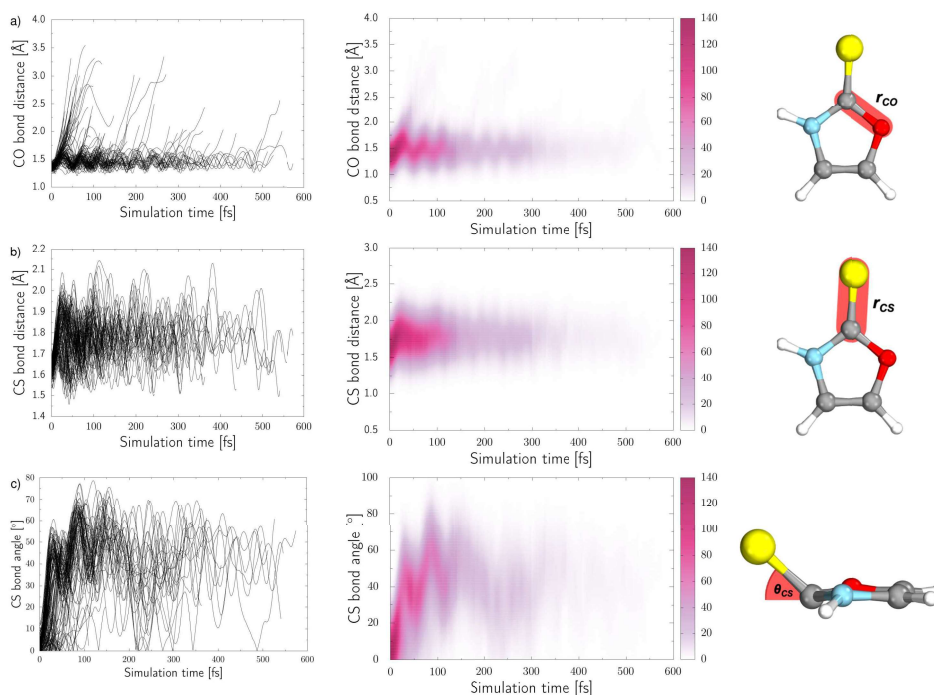


Rysunek 15: Przykładowa trajektoria (po lewej) i punkty przecięć S_1/S_0 o minimalnej energii pochodzące z symulacji nieadiabatyckiej dynamiki z przeskokami pomiędzy powierzchniami dla klastra $2\text{-AI}-(\text{H}_2\text{O})_5$. Przedrukowano z artykułu **H10** [119] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2018.

pomiędzy powierzchniami w połączeniu z metodą $\text{ADC}(2)/\text{aug-cc-pVDZ}$ i zaobserwowaliśmy, że klastry $2\text{-AI}-(\text{H}_2\text{O})_n$ podlegają jedynie fotostabilizującemu, sekwencyjnemu mechanizmowi transferu protonów napędzanego elektronami (EDPT) po fotowzbudzeniu przy 267 nm (patrz rys. 15). Mechanizm ten jest analogiczny do mechanizmu EDPT opisanego dla 2-AO w artykule **S14** [95]. Później potwierdziliśmy tę przewidywania obliczeniowe za pomocą eksperymentów z naświetlaniem w zakresie UV, które wykazały, że 2-AI jest wyjątkowo fotostabilny w szerokim zakresie długości fal UV, które były dostępne na powierzchni wczesnej Ziemi (artykuł **S5**) [115]. Jak wspomniano powyżej, odkryliśmy również, że 2-AI może nie tylko dominować w środowiskach prebiotycznych bogatych w promieniowanie UV, ale może również działać jako filtr przeciwsłoneczny dla innych prebiotycznych cząsteczek organicznych, takich jak 2-AO [115].

H11. Fotochemia 2-tiooksazolu. Rozgałęziona, prebiotycznie prawdopodobna synteza pirymidynowych i 8-okso-purynowych nukleotydów RNA uwzględniała 2-tiooksazol (2-TO), czyli pochodną 2-AO , która również zawiera wstępnie utworzone wiązanie N-glikozydowe [110]. Stairs i współpracownicy argumentowali, że uznanie 2-TO za wiarygodną prebiotycznie cząsteczkę pośrednią mogłoby zapewnić dostęp do szerszego zakresu nukleotydów poprzez AOT i AAO [110], których fotochemię opisaliśmy w artykule **H9** [116]. W artykule **H11** [122] badaliśmy fotochemię 2-TO za pomocą nieadiabatyckiej dynamiki molekularnej z przeskokami pomiędzy powierzchniami, obejmującej przejścia międzysystemowe (ISC) na hiperpowierzchnię trypletowych stanów elektronowych, stosując podejście SHARC [123]. Było to motywowane faktem, że heterocykle zawierające grupę tiokarbonylową wykazują wydajność trypletową bliską jedności, co może prowadzić do znacznie wyższej fotoreaktywności tych związków [94]. Podobnie jak w przypadku naszego badania 2-AI , do obliczeń struktury elektronicznej zastosowaliśmy metodę $\text{ADC}(2)/\text{aug-cc-pVDZ}$. Wyniki tych symulacji skonfrontowano następnie z eksperymentami naświetlania 2-TO promieniowaniem UV [122].

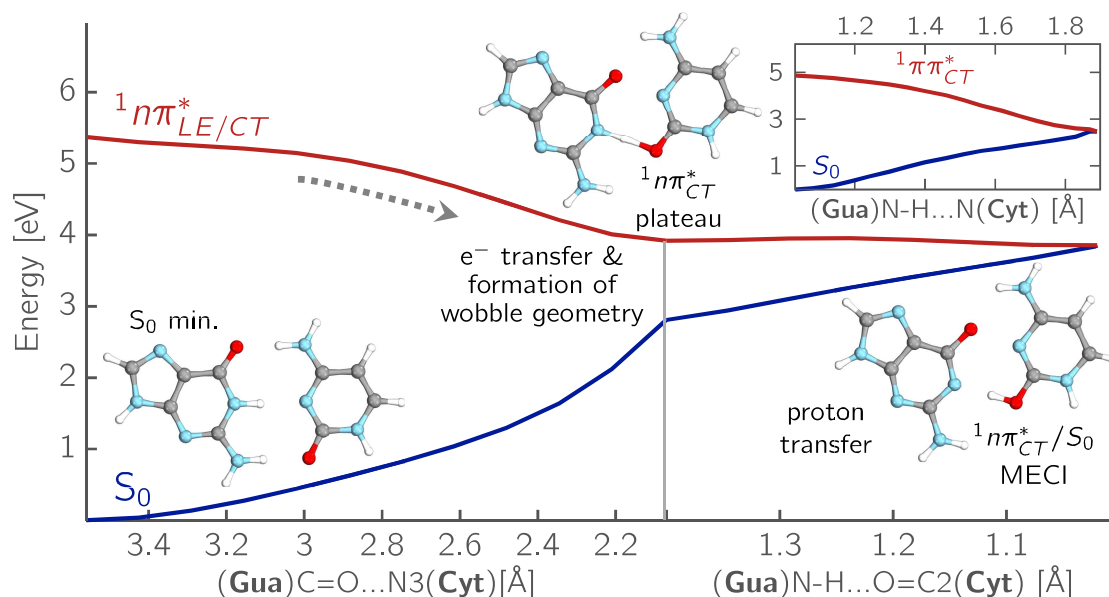
Symulacje dynamiki w stanach wzbudzonych wykazały, że 2-TO wzbudzony w zakresie 4.5-4.7 eV ulega przejściu międzysystemowemu na hiperpowierzchnię trypletową z wydajnością $\sim 32\%$. Pozostałe $\sim 68\%$ symulowanych trajektorii osiągnęło elektroniczny stan podstawowy poprzez jedno ze zidentyfikowanych przecięć stożkowych S_1/S_0 . Co ważne, $\sim 50\%$ trajektorii przebiegało we-



Rysunek 16: Zmiany strukturalne zachodzące podczas dynamiki stanu wzbudzonego 2-*TO* wykreślone dla każdej symulowanej trajektorii w funkcji czasu symulacji. Przedrukowano z artykułu H11 [122] with za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2022.

dług mechanizmu zrywania wiązania C–O, co skutkuje fotodegradacją aromatycznego pierścienia oksazolowego. 80% tych zdarzeń fotodegradacji miało miejsce w kanale singletowym. Drugi najczęstszy kanał fotorelaksacji o wydajności 37%, obejmował wydłużenie i odchylenie wiązania C–S poza płaszczyznę pierścienia, co prowadziło do fotostabilizującego przecięcia stanów $n\pi_{CS}^*/S_0$ na hiperpowierzchni stanów trypletowych i singletowych. 13% trajektorii obejmowało zerwanie wiązania N–H, co prowadziło do przecięcia stanów $\pi\sigma_{NH}^*/S_0$. Zmiany strukturalne związane z dwoma głównymi kanałami fotorelaksacji przedstawione są na Rys. 16. Profile energii potencjalnej dla głównych kanałów fotorelaksacji porównaliśmy także z obliczeniami NEVPT2/SA-CASSCF [122], potwierdzając dokładność obliczeń ADC(2).

Eksperymenty naświetlania promieniowaniem UV przeprowadzone dla 2-*TO* w środowisku wodnym wykazały, że naświetlanie w okolicy 254 nm i 300 nm powoduje całkowitą fotodegradację materiału wyjściowego [122]. Późniejsza analiza fotoproduktów na podstawie widm NMR ujawniła, że 2-*TO* ulega rozkładowi na szeroką gamę małowcząsteczkowych związków, które były trudne do zidentyfikowania tą techniką. Jednakże, wynik ten jest zgodny z opisanym mechanizmem zrywania wiązania C–O, ponieważ produkt pośredni powstający w tym procesie byłby podatny na dalszą hydrolizę. Ogólnie rzecz biorąc, praca ta wykazała, że początkowe etapy prebiotycznej syntezy pirymidynowych i 8-okso-pourynowych nukleotydów RNA zaproponowane przez Stairsa *et al.* [110] wymagałyby ochrony przed ekspozycją na światło w zakresie UV w możliwym scenariuszu planetarnym lub poprzez uwzględnienie potencjalnych cząsteczek chroniących przed słońcem [122].

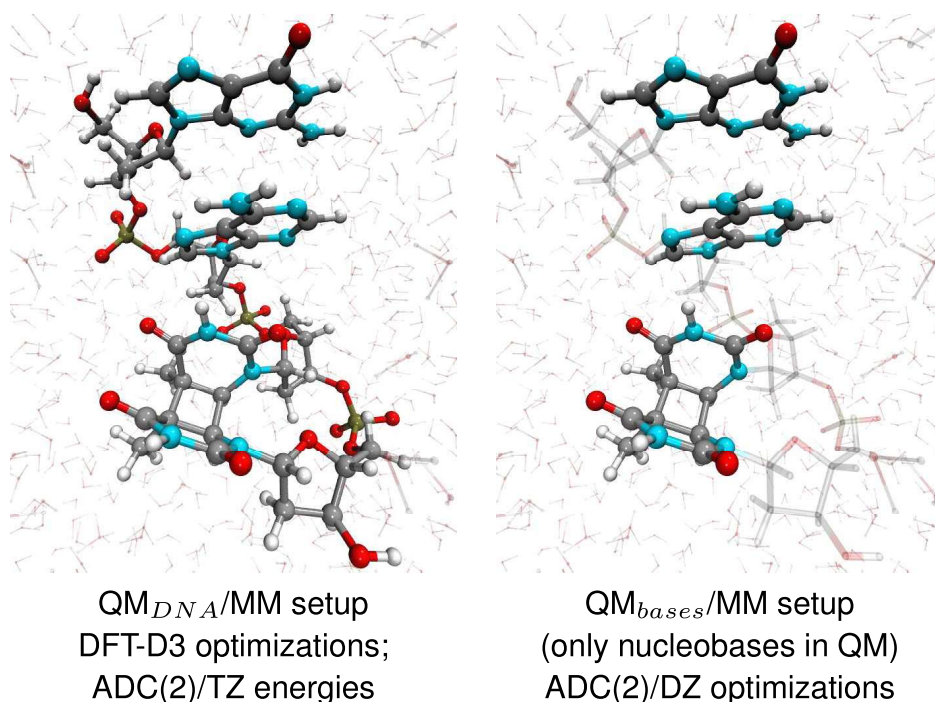


Rysunek 17: Powierzchnia energii potencjalnej odpowiadająca mechanizmowi EDPT dla pary zasad GC w stanie wzbudzonym $n\pi_{CT}^*$ z wytworzeniem oddziaływania typu "wobble". Mały wykres prezentuje mechanizm EDPT w stanie $\pi\pi_{CT}^*$. Przedrukowano z artykułu H12 [132] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2019.

Fotochemia i samonaprawa oligomerów DNA: H12-H15

Ekspozycja kwasów nukleinowych na promieniowanie UV prowadzi do powstawania fotouszkodzeń, które silnie wpływają na ich strukturę i mogą wpływać na ich kluczowe funkcje. Wśród różnych typów fotouszkodzeń najczęściej występują tzw. dimery cyklobutanowo-pirymidynowe (CPD) [33, 124]. CPD są fotoproduktami reakcji fotocykloaddycji [2+2], która łączy dwie sąsiednie zasady pirymidynowe dwoma wiązaniami kowalencyjnymi C–C, tworząc pierścień cyklobutanowy. Takie połączenie ma silny wpływ na strukturę i ruchomość szkieletu fosforanowo-cukrowego i utrudnia molekularne rozpoznawanie partnerów par zasad Watsona-Cricka, co ostatecznie może prowadzić do mutacji. Aby przeciwdziałać skutkom fotouszkodzeń DNA, żywe organizmy wyewoluowały skomplikowaną maszynę enzymatyczną, która może zidentyfikować i zlokalizować uszkodzone miejsce oraz naprawić zasady nukleinowe [125–127]. Fotolizy uważane są za najstarsze enzymy odpowiedzialne za naprawę CPD, a ich miejsca aktywne zawierają kofaktor flawinoadeninowy, który może przenieść elektron do CPD po absorpcji światła widzialnego [125–127]. Jednakże fotolizy wyewoluowały po pojawieniu się translacji (syntezy białek) opartej na RNA i podczas wyłaniania się pierwszych polimerów kwasów nukleinowych na Ziemi konieczne były bardziej prymitywne formy ochrony przed szkodliwym działaniem promieniowania UV. W szczególności wykazano, że bogate w purynę fragmenty kwasów nukleinowych uczestniczą w wydajnym fotoindukowanym transferze elektronów pomiędzy zasadami azotowymi oddziaływującymi poprzez stacking [128–130]. Sugerowano, że taka fotoindukowana separacja ładunków umożliwia podobny mechanizm naprawy CPD, który obejmuje transfer elektronów z sąsiednich zasad nukleinowych purynowych [131].

H12. Transfer protonów napędzany elektronami w parach zasad GC. Jak już wspominałem wyżej, pary zasad GC Watsona-Cricka podlegają wysoce wydajnemu mechanizmowi fotorelaksacji w oparciu o napędzany elektronem transfer protonu (EDPT) zachodzący na powierzchni stanu $\pi\pi_{CT}^*$, co skutkuje ultrakrótkim czasem życia w stanie wzbudzonym i wysoką fotostabilnością [44, 133]. Później wykazano, że mechanizm ten wpływa również na czas życia stanu wzbudzone-



Rysunek 18: Ustawienia regionów molekularnych w symulacjach QM/MM stosowane w badaniu fotoindukowanego mechanizmu samonaprawy tetranukleotydu GAT=T. Po lewej: Dla optymalizacji geometrii stanu podstawowego i obliczeń energii ADC(2) region QM obejmował cały fragment DNA; Po prawej: Optymalizacje geometrii stanu wzbudzonego obejmowały tylko zasady azotowe w regionie QM. Przedrukowano z artykułu **H13** [135] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2018.

go i fotostabilność par zasad GC Watsona-Cricka w podwójnych niciach DNA [134]. W artykule **H12** wykazaliśmy, że alternatywną wersję mechanizmu EDPT można zainicjować także w ciemnych stanach elektronowych pirymidynowych zasad azotowych. Chociaż wcześniej wykazano, że te stany $n\pi^*$ są odpowiedzialne za długi czas życia nukleozydów pirymidynowych w stanie wzbudzonym w wodzie [38], pokazaliśmy, że tworzenie oddziaływania typu "wobble" w stanie wzbudzonym pomiędzy cytozyną i guaniną może skutkować przeniesieniem elektronu z G do C, po którym może nastąpić transfer protonu (patrz 17). To przyciągające oddziaływanie w stanie wzbudzonym powstaje pomiędzy karbonylowym atomem tlenu guaniny i atomem N3 cytozyny i obejmuje niewiążące orbitale n znajdujące się wokół tych atomów [132]. W konsekwencji, powyższy kompleks w stanie wzbudzonym przypomina oddziaływania opisane w artykułach **H3-H6**. Cały proces jest praktycznie bezbarierowy, aczkolwiek powstawanie tego oddziaływania wiąże się z plateau na powierzchni energii potencjalnej S_1 dwóch oddziałujących ze sobą zasad nukleinowych. Pokazaliśmy, że dostęp do tego stanu $n\pi_{CT}^*$ może również uzyskać para zasad *HC* Watsona-Cricka. Ponieważ nasze klasyczne symulacje MD wykazały, że nawiązanie takich oddziaływań byłoby możliwe w podwójnej helisie DNA, argumentujemy, że ta fotorelaksacja może również poprawić fotostabilność cytozyny w tych większych strukturach biomolekularnych [132].

H13. Samonaprawa uszkodzonego oligomeru GAT=T. W 2016 roku Bucher i współpracownicy wykazali, że tetranukleotyd DNA 5'-GAT=T-3' może ulec samonaprawie do 25% CPD T=T, na podstawie eksperymentów naświetlania promieniowaniem UV przy $\lambda = 290$ nm [136]. W konsekwencji wydajność samonaprawy w tetramerze GAT=T była znacznie wyższa niż w przypadku trimerów zawierających purynę (AT=T, GT=T) [137] i innych sekwencji

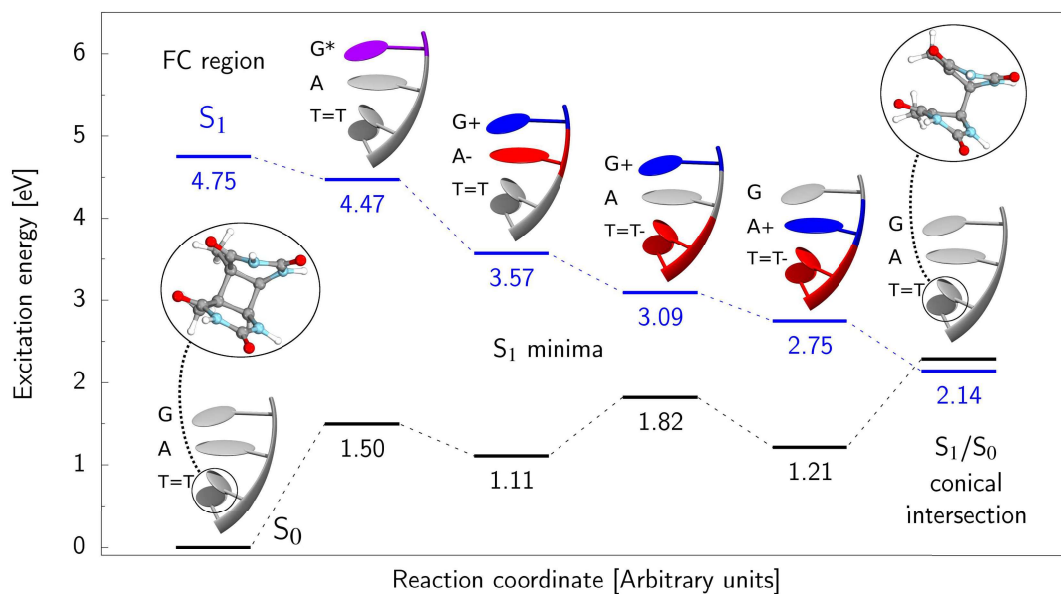
tetranukleotydydowych, takich jak TAT=T [136]. Autorzy przewidywali, że skuteczność samonaprawy sekwencji GAT=T można przypisać malejącemu potencjałowi utleniania fragmentów nukleotydów G, A i T=T, który mógłby ukierunkować przepływ wzbudzonego elektronu. Jednak molekularny mechanizm tego procesu nie był jasny. Dlatego w artykule **H13** [135] skupiłem się na scharakteryzowaniu mechanizmu samonaprawy GAT=T. Nadrzędnym celem było wykorzystanie uzyskanych informacji mechanistycznych w przyszłych przewidywaniach dotyczących innych oligomerów kwasów nukleinowych, które mogłyby skutecznie ulegać samonaprawie dimerów CPD.

Aby osiągnąć powyższe cele, najpierw przeprowadziliśmy klasyczne symulacje dynamiki molekularnej o długości 10 μ s w oparciu o pole siłowe AMBER dla DNA, aby zidentyfikować konformery tetranukleotydu GAT=T o najwyższych populacjach. Następnie wybrałem dwa reprezentatywne konformery o znacznym stopniu nakładania zasad w oddziaływaniach warstwowych, które nazwałem GA-*syn* (populacja 31,2%) i GA-*anti* (populacja 3,2%), które różniły się od siebie orientacją zasad purynowych względem pierścieni rybozy. Następnie przeprowadziłem symulacje typu QM/MM tych dwóch konformerów, stosując kompozytową metodę DFT PBEh-3c do optymalizacji geometrii stanu podstawowego i metodę ADC(2) do obliczeń i optymalizacji w stanach wzbudzonych [135]. Aby umożliwić te obliczenia, opracowaliśmy interfejs pomiędzy programami TURBOMOLE i AMBER, który umożliwia optymalizację geometrii stanu wzbudzonego i stanu podstawowego, a także optymalizację struktur dla różnych przecięć stanów [135].

Symulacje ADC(2)/MM wykazały, że wertykalne energie wzbudzeń stanów CT są na ogół wysokie (powyżej 5.8 eV), a dolny zakres energii widma UV tetranukleotydu GAT=T jest zdominowany przez stany lokalnie wzbudzone (LE) na określonych zasadach azotowych. Jednakże energie stanów z przeniesieniem ładunku mogą się znacznie obniżyć poza regionem Francka-Condon'a i odkryliśmy, że minimum o charakterze $G^+A^-T=T$ S_1 ma niższą energię o 0.9 eV niż minimum stanu S_1 (LE) $\pi_G\pi_G^*$ na guaninie, które cechuje się pofałdowanym pierścieniem aromatycznym (patrz Rys. 19) [135]. Ta znaczna siła napędowa dla transferu elektronu wskazuje, że ten proces jest korzystny energetycznie w stanie wzbudzonym tetrameru GAT=T, a stany CT mogą być populowane po wzbudzeniu do wyższego stanu elektronowego w sposób pośredni. Kolejny transfer elektronu prowadzący do stanu $G^+AT=T^-$ dodatkowo obniża energię stanu S_1 o blisko 0.5 eV. Kolejne przeniesienie elektronu może również prowadzić do zapełnienia stanu $GA^+T=T^-$, jednak oba minima S_1 , które wiążą się z lokalizacją elektronu dimerze T=T umożliwiają rozerwanie wiązania C5–C5 poprzez szczytowe przecięcie stożkowe S_1/S_0 , które jest odseparowane od minimum S_1 $GA^+T=T^-$ przez nieznaczną barierę energetyczną wynoszącą zaledwie ~ 0.15 eV. Wreszcie, wiązanie C6–C6 może zostać zerwane w gorącym elektronowym stanie podstawowym przy porównywalnie niskiej barierze energetycznej [138, 139].

Nazwałem powyższy mechanizm sekwencyjnym transferem elektronu (SET) i odkryliśmy, że może on wystąpić w przypadku obu badanych konformerów, z niewielkimi różnicami. Na przykład, różne alternatywne przecięcia stożkowe S_1/S_0 mogą zostać osiągnięte z minimów $G^+A^-T=T$ (CT) i $G^{ast}AT=T$ (LE), a ich dostępność i energia zależą od konformeru. Te alternatywne kanały fotorelaksacji mogą przerwać mechanizm SET i konkurować z procesem samonaprawy. Każdy z badanych konformerów charakteryzuje się co najmniej jednym wysoce wydajnym mechanizmem fotorelaksacji, wiążącym się z nieznaczną barierą energetyczną. Wyjaśnia to stosunkowo niską wydajność samonaprawy wynoszącą zaledwie 25% po osiągnięciu równowagi fotostacjonarnej.

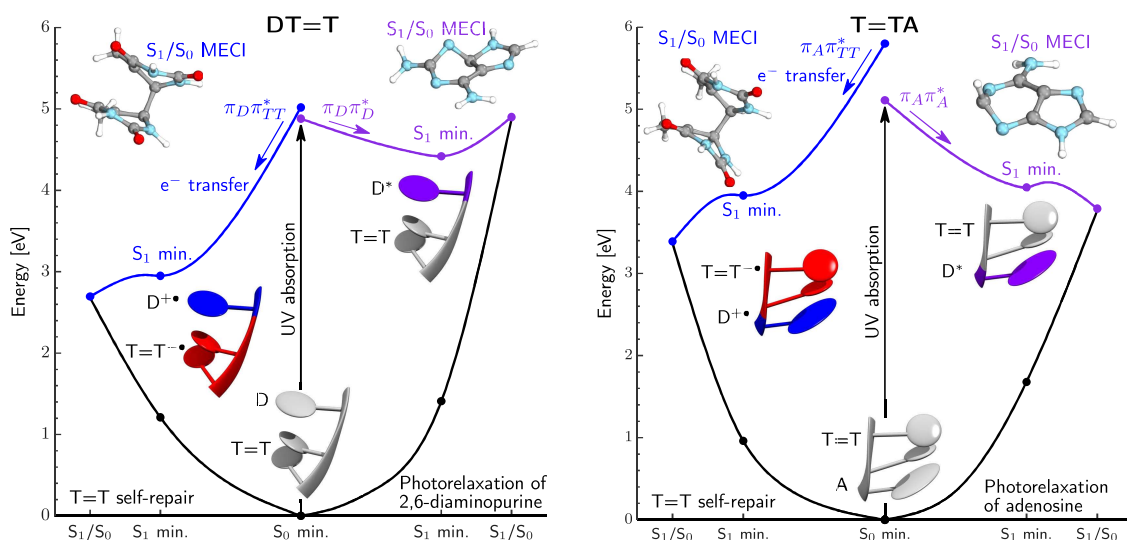
H14. Samonaprawa DNA indukowana przez 2,6-diaminopurynę. Mając szczegółowe informacje na temat mechanizmu samonaprawy w tetranukleotydzie GAT=T, zaczęliśmy następnie szukać możliwych sposobów poprawy wydajności samonaprawy z uwzględnieniem alternatywnych zasad azotowych. Jeden z takich przykładów przedstawiono dla 8-okso-guaniny, która pod wpły-



Rysunek 19: Mechanizm sekwencyjnego transferu elektronu w postaci diagramu energetycznego dla kluczowych minimum S₁ związanych z kolejnymi stanami przeniesienia ładunku. Energie obliczono na poziomie ADC(2)/MM, stosując ustawienie QM/MM_{bases}. Przedrukowano z artykułu **H13** [135] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2018.

wem promieniowania UV może naprawić do 50% dimerów T=T i 40% dimerów U=U, pomimo umiejscowienia na nici komplementarnej (naprzeciw fotouszkodzenia) [140]. Jednakże nukleotydy 8-okso-purynowe generalnie preferują orientację *syn* zasady azotowej względem cukry i nie rozpoznają selektywnie partnerów w oddziaływaniach Watsona-Cricka [34]. W pracy **H14** wziąłem pod uwagę 2,6-diaminopurynę (*D*), ponieważ według moich wstępnych obliczeń charakteryzuje się ona stosunkowo niskim potencjałem jonizacji, może selektywnie łączyć się z uracyłem lub tyminą i stwierdzono, że całkowicie zastępuje adeninę w genomie bakteriofaga *S2-L* [79]. Artykuł **H14** opisuje nasze badania obliczeniowe i eksperymentalne fotochemii uszkodzonych trinukleotydów DT=T i T=TD w porównaniu z ich kanonicznymi odpowiednikami AT=T i T=TA [83]. Zastosowaliśmy ten sam protokół obliczeniowy, który zastosowano do badania mechanizmu samonaprawy tetranukleotydu GAT=T (artykuł **H13**) [135].

W pierwszej kolejności przeprowadziłem obliczenia ADC(2)/MM energii wzbudzeń wertykalnych dla wybranych konformerów trimerów DT=T, T=TD, AT=T i T=TA. Wyniki te ujawniły, że zamiana A na D może obniżyć energię stanów CT nawet o 1.0 eV w regionie Francka-Condon. W przypadku trinukleotydu DT=T stan z przeniesieniem ładunku $\pi_D\pi_{TT}^*$ (CT) i optycznie jasny stan $\pi_D\pi_D^*$ (LE) to wzbudzenia singletowe o najniższej energii [83]. Wykazują one silne wzajemne mieszanie się konfiguracji elektronowych i są odseparowane od siebie o zaledwie 0.14 eV, co wskazuje, że przeniesienie elektronu w stanie wzbudzonym powinno być procesem wysoce wydajnym w trimerze DT=T. Po tych obliczeniach przeprowadzono eksperymenty z napromieniowaniem UV, które wykazały, że uszkodzony trinukleotyd DT=T może zostać naprawiony z całkowitą wydajnością 92% przed osiągnięciem równowagi fotostacjonarnej podczas naświetlania przy 280 nm. Natomiast napromienianie kanonicznych trimerów ATT i TTA spowodowało utworzenie dimerów CPD z wydajnościami 72% i 76%, aż do osiągnięcia równowagi fotostacjonarnej [83]. Należy pamiętać, że chociaż wydajność fotouszkodzeń/fotonaprawy ATT i TTA wydaje się podobna do wydajności podanej przez Buchera *et al.* dla tetrameru GAT=T[136], nasze eksperymenty z napromienia-



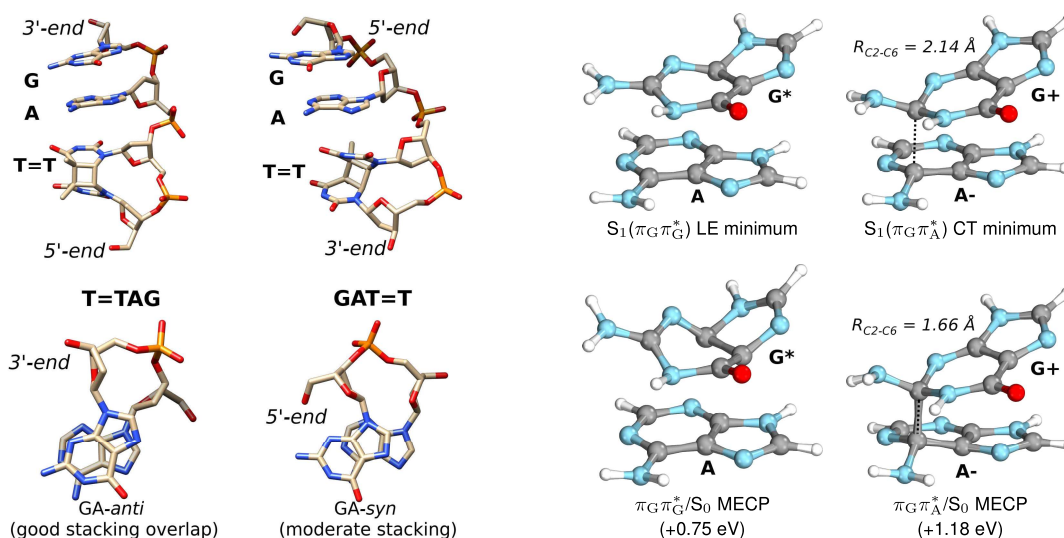
Rysunek 20: Po lewej: Interpolowany profil energii potencjalnej w stanie wzbudzonym dla trinuikleotydu DT=T, dla którego energie kluczowych punktów na PES (minima S_0 , S_1 i geometrie przecięć stożkowych) zostały policzone w podejściu ADC(2)/MM; Po prawej: interpolowany profil PE w stanie wzbudzonym dla trinuikleotydu T=TA. Przedrukowanu z artykułu H14 [83] za zgodą Springer Nature, Copyright 2021.

niem przeprowadzono przy krótszej długości fali, co również skutkuje częściowym bezpośrednim rozdzieleniem dimeru T=T bez udziału zasady purynowej [137].

Wysokie wydajności samonaprawy obserwowane dla DT=T i T=TD są dobrze odzwierciedlone w profilach energii potencjalnej stanu wzbudzonego przedstawionych na Rys. 20. W szczególności, fotoindukowany transfer elektronów prowadzący do stanu $D^+ \cdot T=T^- \cdot$ jest silnie faworyzowany energetycznie w trimerze DT=T, z powiązaniem minimum S_1 leżącym niżej o ~ 1.5 eV od minimum S_1 z połażowanym pierścieniem $D^*T=T$ związanym ze stanem LE $\pi_D \pi_D^*$ na D [83]. Ponadto przecięcie stożkowe $S_1(\pi_D \pi_D^*)/S_0$ charakteryzuje się nachyloną topografią, co utrudnia bezpośrednią fotorelaksację puryny i faworyzuje transfer elektronu w stanie wzbudzonym. Natomiast wysoce fotostabilny nukleozyd adenozyne ulega ultraszybkiej fotorelaksacji [48, 67, 87], która utrudnia fotoindukowany transfer elektronów w oligomerach AT=T i T=TA. Ponadto fotoindukowany transfer elektronów w obu tych trimerach nie zapewnia żadnej przewagi energetycznej w porównaniu z bezpośrednią fotorelaksacją adenozyne poprzez jedno z jej przecięć stożkowych S_1/S_0 [83].

Wreszcie artykuł H14 przedstawia potencjalnie prebiotyczną syntezę dezoksyrybonukleozydu D oraz badanie porównawcze fotostabilności nukleozydów A i D, które wykazało około dwa razy szybszą fotodegradację D pod wpływem napromieniowania przy 254 nm. Ogólnie rzecz biorąc, porównując tempo fotodegradacji w wykorzystaniu aparacie z prebiotycznie prawdopodobnymi intensywnościami promieniowania UV [8], uzasadniliśmy, że rozsądne ilości D mogą potencjalnie przetrwać kilka dni ekspozycji na światło UV, co dodatkowo potwierdza że mógł on pełnić istotne role w chemii prebiotycznej [83].

H15. Wpływ oddziaływań warstwowych na fotoindukowany transfer elektronów w DNA. Głównym celem artykułu H15 [141] było wyjaśnienie wyraźnych różnic w wydajności fotoindukowanej samonaprawy tetranukleotydu 5'-GAT=T-3' i 5'-T=TAG-3', o odwrotnym kierunku ułożenia zasad (polarności nici). W tym kolejnym badaniu zależnej od sekwencji samonaprawy DNA raportujemy wydajność samonaprawy sięgającą $\sim 33\%$ i $\sim 40\%$ odpowiednio dla tetranukleotydu GAT=T i T=TAG. Te uszkodzone oligomery DNA wystawiliśmy na działanie promieniowania UV o



Rysunek 21: Po lewej: struktury i nakładanie się zasad w oddziaływaniach stackingowych dla najczęściej występujących konformerów tetranukleotydów GAT=T i T=TAG; Po prawej: geometrie kluczowych minimum S_1 i przecięć stożkowych S_1/S_0 . Przedrukowano z artykułu H15 [141] za zgodą The Royal Society of Chemistry, Copyright 2024.

długości 280 nm i zastosowaliśmy ten sam protokół obliczeniowy, co w artykule H13, aby wyjaśnić różnice w mechanizmie samonaprawy SET pomiędzy tymi dwoma tetranukleotydami. W szczególności, nasze klasyczne symulacje MD wykazały, że dominujące konformery tetranukleotydu T=TAG wykazują znacznie lepsze nakładanie się zasad azotowych G i A w oddziaływaniach stackingowych, niż w przypadku tetranukleotydu GAT=T. Następnie, symulacje ADC(2)/MM wykazały, że wyższy stopień nakładania się stosów GA obniża wertykalną energię wzbudzenia dla stanu $\pi_G\pi_A^*$ w tetranukleotydzie T=TAG, co poprawia dostępność tego stanu CT po fotowzbudzeniu [141]. Chociaż mechanizm SET dla tetrameru T=TAG jest jakościowo analogiczny do mechanizmu SET obliczonego dla sekwencji GAT=T, alternatywne przecięcia stożkowe S_1/S_0 , do które mogą być osiągnięte pośrednich minimum S_1 T=TAG* i T=TA⁻G⁺ S_1 mają silnie nachyloną topografię we wszystkich badanych konformerach, czyli >0.75 eV powyżej odpowiednich minimum S_1 (patrz Rys. 21). Jest to spowodowane wysokim stopniem pofałdowania pierścieni aromatycznych w stanie wzbudzone, które jest konieczne, aby cząsteczka mogła osiągnąć te przecięcia stanów. W konsekwencji lepsze nakładanie się zasad G i A w oddziaływaniach stackingowych nie tylko obniża wertykalną energię wzbudzenia kluczowego stanu CT, ale także spowalnia inne mechanizmy fotorelaksacji, które mogłyby konkurować z mechanizmem SET. Ogólnie rzecz biorąc, publikacje H14 i H15 podkreślają, że na wydajność fotoindukowanego transferu elektronów duży wpływ ma dostępność alternatywnych mechanizmów fotorelaksacji. Obserwacja ta ma znacznie szersze implikacje dla takich dziedzin, jak inżynieria materiałowa i fotokataliza, i jest istotna dla projektowania materiałów organicznych, które mają wykazywać wysoką wydajność przeniesienia ładunku po fotowzbudzeniu.

Wnioski

W tym autoreferacie podsumowuję wkład artykułów H1-H15 w moje osiągnięcie habilitacyjne, a także w rozwój dyscypliny nauki chemicznej. Chociaż sedno tego osiągnięcia naukowego opiera się na chemii obliczeniowej, pokazuję również, w jaki sposób obliczenia te uzupełniają wyniki badań opartych na spektroskopii czasowo-rozdzielczej, eksperymentów skupiających się na monitorowaniu

fotodegradacji i syntez organicznych wspomaganych promieniowaniem UV. W tym autoreferacie podkreślam, że modelowanie wieloskalowe wykorzystujące różne podejścia chemii obliczeniowej, od klasycznych symulacji dynamiki molekularnej aż do wieloreferencyjnych obliczeń *ab initio*, często umożliwia wyjaśnienie mechanizmów, a także oferuje dużą zdolność predykcyjną dla eksperymentów mających na celu odtworzenie chemii wczesnej Ziemi. W tym celu opracowaliśmy protokoły obliczeniowe do obliczeń widm absorpcji w stanie wzbudzonym (H6) oraz obliczeń QM/MM w stanie wzbudzonym metodą ADC(2) (H13-H15).

Podstawowym celem tej sekwencji artykułów było omówienie tematu fotochemii prebiotycznej w szerokiej przestrzeni chemicznej prebiotycznych reakcji które mogły umożliwić powstanie funkcjonalnych kwasów nukleinowych, począwszy od małowcząsteczkowych prekursorów, aż po oligomery RNA i DNA. Ponadto w kilku pracach, takich jak artykuły H14, H7 i S5, omawiałem badane reakcje fotochemiczne w odniesieniu do strumieni UV, które mogły dotrzeć do powierzchni naszej planety. Ogólnie rzecz biorąc, ten zbiór artykułów oferuje kompleksowy pogląd na rolę promieniowania UV w powstawaniu oligomerów RNA na wczesnej Ziemi oraz wiarygodności i zgodności określonych scenariuszy chemicznych w prebiotycznych środowiskach bogatych w promieniowanie UV, w których ekspozycja na promieniowanie UV miała miejsce tylko na wybranych etapach. Nadrzędne wnioski płynące z tej pracy można podsumować w czterech poniższych punktach:

1. *Niezwykła fotostabilność zasad nukleinowych w fazie gazowej jest epifenomenem, a nie bezpośrednim powodem ich selekcji.* Wydajna i selektywna synteza nukleotydów RNA/DNA z preselekcjonowanej puli zasad azotowych staje przed znanymi wyzwaniami takimi jak brak znanych selektywnych reakcji glikozylacji i wciąż nieodkryte, potencjalnie prebiotyczne źródła czystej rybozy. Ponadto, jak wykazałem na podstawie artykułów H3-H6, nukleozydy w środowisku wodnym są podatne na reakcje fotohydratacji, fotoutleniania i fotoanomeryzacji. W związku z tym fotostabilność izolowanych A, G, C i U/T [18, 133] nie mogła być główną przyczyną ich wyboru jako składników kwasów nukleinowych. Poprzez artykuły H1 i H2, wykazałem niższą fotostabilność dwóch analogów zasad azotowych, która jest przyczyną ich szybkiej fotodegradacji. Jednakże, przyczyny całkowitego odrzucenia ich przez biologię były znacznie bardziej skomplikowane.
2. *Na prebiotyczną selekcję biomolekularnych elementów budulcowych wpływ miała przede wszystkim szybkość kluczowych reakcji fotochemicznych prowadzących do nukleozydów RNA/DNA oraz fotostabilność chromoforowych produktów pośrednich.* Poprzez artykuły H7 i 8, wykazałem, że uwzględnienie obu tych elementów pozwala na potwierdzenie prebiotycznej wiarygodności wybranych szlaków reakcji prowadzących do nukleozydów RNA i DNA. To również pozwala na określenie warunków planetarnych lub geochemicznych, które mogą promować konkretne sekwencje reakcji prebiotycznych. Takie warunki mogą obejmować określone etapy reakcji i produkty pośrednie, które wymagają ochrony przed promieniowaniem UV. Dalsze szczegóły można uzyskać, rozważając cykle dnia i nocy, jak w publikacji Todd *et al.*[112].
3. *Prebiotyczna ochrona fragmentów biomolekularnych i chromoforów przed światłem może być wynikiem wewnętrznej fotostabilności, działania tzw. filtrów przeciwsłonecznych lub mechanizmów samonaprawy.* Na podstawie artykułów H9-H11 i S5, zidentyfikowałem najbardziej fotostabilne prebiotyczne prekursory RNA, takie jak 2-AI, RAO i AOT. Ich wyjątkowa fotostabilność jest wynikiem bezbarierowej fotorelaksacji przez szczytowe przecięcia stożkowe S_1/S_0 , które pozwalają im skutecznie rozpraszać energię pochłoniętych fotonów UV, lub braku pasm absorpcyjnych w zakresie promieniowania UV które docierało do powierzchni

młodej Ziemi. Cząsteczki te są w stanie przetrwać nawet bardzo długotrwałą ekspozycję na promieniowanie UV. Niektóre z mniej fotostabilnych chromoforów bioorganicznych można chronić poprzez działanie filtrów przeciwsłonecznych (**S5**). Rolę filtrów mogą pełnić wysoce fotostabilne cząsteczki działające jako skuteczne absorbery UV, np. 2-AI. Wreszcie, w artykułach **H13–H15** wykazałem, że określone sekwencje oligomerów RNA i DNA mogą być chronione poprzez fotoindukowane mechanizmy samonaprawy.

4. *Fotochemia wielochromoforowych układów biomolekularnych nie jest prostą sumą fotochemicznych właściwości składowych chromoforów badanych w izolacji.* Jak wykazałem na podstawie artykułu **H14**, oligomery DNA zawierające fotoniestabilne zasady pirymidynowe a także umiarkowanie foto(nie)stabilną purynową zasadę azotową, 2,6-diaminopurynę (D), wykazują niezwykłą fotostabilność. Ta nieaddytywność właściwości fotochemicznych wynika ze wzbudzonych stanów elektronowych, które obejmują kilka chromoforów jednocześnie, takich jak stany z przeniesieniem ładunku. Jeśli zasada azotowa posiadająca długożyjące wzbudzone stany elektronowe jest również dobrym donorem elektronów, może ona naprawiać dimery CPD, które są powszechnymi fotouszkodzeniami sekwencji DNA bogatych w zasady pirymidynowe.

Pomimo coraz większej liczby dowodów na to, że promieniowanie UV jest niezbędne do selektywnego tworzenia nukleozydów RNA i DNA, w pracach tych podkreślamy, że było ono tylko jednym z wielu elementów, które doprowadziły do wyselekcjonowania wąskiego alfabetu zawierającego litery A, G, C i U/T. Usystematyzowanie tej wiedzy może nam nie tylko dostarczyć informacji o pochodzeniu życia na Ziemi, ale także o możliwości powstania złożonych związków chemicznych i być może życia na egzoplanetach, co jest obecnie przedmiotem intensywnych badań w ramach misji kosmicznych takich jak Kosmiczny Teleskop Jamesa Webba. Wreszcie badania nad początkami życia oferują bezcenny wgląd w bardzo podstawowe właściwości cząsteczek bioorganicznych, co może również prowadzić do przyszłych zastosowań. Dwa główne przykłady obejmują (1) odkrycie selektywnej reakcji fotoredoks promowanej przez oddziaływanie chalkogenowe $S \cdot \cdot S$ oraz (2) modyfikacje DNA, które mogą ułatwić transfer elektronów, samonaprawę i wyjątkową stabilność podwójnych helis DNA. W rezultacie odkrycia te mogą umożliwić rozwój nowych podejść fotokatalitycznych i sztucznych systemów genetycznych składających się z syntetycznych nukleotydów w dziedzinie biologii syntetycznej.

IV Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

W okresie od października 2012 do marca 2017 byłem studentem studiów doktoranckich na Wydziale Nauk Ścisłych na Uniwersytecie Masaryka w Brnie (Republika Czeska). W tym czasie byłem również zatrudniony na etacie badacza (odpowiednik asystentury) w Instytucie Biofizyki, Czeskiej Akademii Nauk w Brnie. Następnie w latach 2017-2019, realizowałem staż podoktorski w Instytucie Fizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, finansowany z grantu zagranicznego *Simons Collaboration on the Origins of Life Postdoctoral Fellowship*, którego byłem kierownikiem. Ten grant pozwolił mi również na bycie jedynym polskim członkiem międzynarodowej współpracy *Simons Collaboration on the Origins of Life* finansowanej przez *Simons Foundation* (U.S.A.). Współpraca ta finansowała kwartalne spotkania jej członków w siedzibie *Simons Foundation*, a także krótkie pobyty stażowe, w których brałem udział. Efektem tego stażu są artykuły **H1**, **H4**, **H7**, **H9**, **H10**, **S5** i **S6**. Dodatkowe informacje na temat mojego zagranicznego doświadczenia badawczego

znajdują się poniżej.

Zagraniczne doświadczenie badawcze po uzyskaniu stopnia doktora

1. **School of Chemistry, University of Edinburgh**, UK. Zatrudnienie jako samodzielny wykładowca (Lecturer) na umowę na czas nieokreślony *od 1 października 2019 do 31 maja 2021* (20 miesięcy). *Stanowisko to wiąże się z samodzielnością równoważną samodzielności osiąganą po habilitacji w Polsce.* Po roku zatrudnienia uzyskałem status tenured. Jako wykładowca byłem odpowiedzialny za prowadzenie wykładów, projektów, ćwiczeń oraz zajęć laboratoryjnych z chemii organicznej. Sprawowałem opiekę nad czworgiem praktykantów, wypromowałem jednego licencjata (Baekman Kim) oraz jednego magistranta (Karlis Dzenis). Przez rok byłem głównym promotorem doktorantki Lauren Bertram. Prowadziłem również pracę badawczą w wyniku której powstały publikacje **H6, H8, H11, H14, S1, S3, S7** i częściowo publikacja **S2**.
2. **Institute of Biophysics of the Czech Academy of Sciences**, Brno, Czechy. Zatrudnienie na stanowisku badawczym typu Research Associate w grupie Prof. Jiříego Šponera, po obronie tytułu doktora na Uniwersytecie Masaryka w Brnie. Od 1.03.2017 do 31.05.2017 byłem zatrudniony na pełny etat (3 miesiące). W momencie rozpoczęcia pracy w Instytucie Fizyki PAN w Warszawie mój etat został zredukowany do 50% (od 1.06.2017 do 31.08.2019 - 27 miesięcy). W obu okresach realizowałem zadania badawcze przy współpracy z zespołem Prof. Šponera. Ta współpraca odegrała istotną rolę podczas powstawania artykułów **H3, H12, H13** i **S4**.

Krótkie wizyty badawcze:

Poza dłuższymi stażami badawczymi, w latach 2013-2023 odbyłem wiele krótkich zagranicznych wizyt badawczych. Wizyty te umożliwiły mi nawiązanie współprac, a ich cele dotyczyły planowania wspólnych aktywności badawczych oraz interpretacji wyników.

2023 *Center for Origin and Prevalence of Life*, ETH Zurich, Szwajcaria, Osoba przyjmująca: Prof. Markus Reiher, 1 tydzień; Status badacza wizytującego.

2016-2022 *Harvard-Smithsonian Center for Astrophysics*, Harvard University, Cambridge, MA; Osoba przyjmująca: prof. Dimitar Sasselov. 6 wizyt w latach 2016-2022, każda z nich trwała 1 tydzień (łączny okres - 6 tygodni).

2018 *Technical University Munich*, Niemcy, Osoba przyjmująca: Prof. Wolfgang Domcke, 1 tydzień.

2016 *MRC Laboratory for Molecular Biology*, Cambridge, UK, Osoba przyjmująca: Prof. J.D. Sutherland, 1 tydzień.

2015 *University Pierre and Marie Curie*, Paris, Francja, Osoba przyjmująca: Prof. A. M. Saitta, 1 tydzień.

2015 *Institute for Complex Molecular Systems*, Technical University Eindhoven, Holandia, Osoba przyjmująca: Prof. Rutger van Santen, 1 tydzień.

2013 *Technical University Munich*, Niemcy, Osoba przyjmująca: Prof. Wolfgang Domcke, 1 miesiąc.

Wymienione wizyty i staże badawcze pozwoliły mi nawiązać samodzielną współpracę z następującymi naukowcami:

- Prof. Jack W. Szostak, *Harvard University* oraz *University of Chicago*; tematyka: chemia prebiotyczna RNA (3 wspólne artykuły)
- Prof. Dimitar Sasselov, *Harvard-Smithsonian Center for Astrophysics, Harvard University*; tematyka: fotodynamika biomolekuł w środowisku wodnym (4 wspólne artykuły)
- Prof. John D. Sutherland, *MRC Laboratory for Molecular Biology, Cambridge (UK)*; tematyka: prebiotyczna synteza nukleozydów RNA (3 wspólne artykuły)
- Prof. Janusz Rak i Dr Magdalena Zdrowowicz-Żamojć, *Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański*, tematyka: samonaprawa DNA (1 wspólny artykuł)
- Prof. Mattanjah de Vries, *Department of Chemistry and Biochemistry, University of California Santa Barbara*; tematyka: fotodynamika zasad azotowych DNA i RNA (2 wspólne artykuły).
- Prof. Matthew Powner, *University College London*; tematyka: fotochemia prebiotyczna (3 wspólne artykuły)
- Dr Ewen Campbell, *University of Edinburgh*, tematyka: astrochemia i spektroskopia niewielkich organicznych kationów (1 wspólny artykuł)
- Prof. Andrew Lawrence, *University of Edinburgh*; tematyka: mechanizmy reakcji pericyklicznych (1 wspólny artykuł)
- Dr Susannah Coote, *University of Bath*; tematyka: fotochemia organiczna (wspólny artykuł w przygotowaniu)
- Prof. Sheref S. Mansy, *University of Alberta*; tematyka: fotochemia nieorganiczna i chemia prebiotyczna (wspólny artykuł w przygotowaniu)
- Prof. Markus Reiher, *ETH Zurich*; tematyka: prebiotyczne sieci reakcyjne i protometabolizm
- Prof. Dieter Braun, *Ludwig Maximilian University of Munich*; tematyka: samoreplikacja RNA

V Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

1 Zajęcia dydaktyczne:

W latach 2019–2024 zgromadziłem obszerne tematycznie doświadczenie w dydaktyce, ucząc przedmiotów na I-szym, II-gim stopniu, a także na studiach doktoranckich. W szczególności, w Instytucie Fizyki Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, opracowałem serię wykładów skupiających się na akademickim pisaniu i publikowaniu w naukach ścisłych. Jako samodzielny wykładowca na School of Chemistry, University of Edinburgh, prowadziłem zajęcia teoretyczne, ćwiczeniowe i laboratoryjne z chemii organicznej dla studentów od drugiego do czwartego roku studiów. W tym okresie współprowadziłem również kurs z programowania dla studentów chemii. Obecnie, na Politechnice Wrocławskiej prowadzę ćwiczenia z chemii kwantowej i fizyki i okazjonalnie laboratoria z programowania i chemii teoretycznej (w zastępstwie). Poniżej znajduje się lista pełnych kursów jakie do tej pory prowadziłem.

2024 Fizyka II (ćwiczenia), Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska, trzy grupy po 25 studentów (1-szy rok, I-szy stopień), 15 spotkań po 45 minut na grupę. Opracowanie zadań zaliczeniowych.

2023 *Modele Matematyczne i Metody Symulacji w Chemii Teoretycznej* (ćwiczenia), Wydział Chemiczny, Politechnika Wrocławska, 25 studentów (3-ci rok, I-szy stopień), 15 spotkań po 90 minut. Opracowanie zadań zaliczeniowych.

2021 *Grupowy projekt badawczy w chemii obliczeniowej* (laboratorium), School of Chemistry, University of Edinburgh, grupa 3 studentów (IV rok), 10 spotkań.

2020 *Organic Photochemistry and Photocatalysis* (wykład + ćwiczenia), School of Chemistry, University of Edinburgh, grupa 70 studentów (IV rok), 5 wykładów i 10 spotkań ćwiczeniowych; Rozwój kursu oraz materiałów egzaminacyjnych (od podstaw). Ocena studentów: 4.5 w skali 5.

2020 *Data Driven Chemistry* (laboratorium/warsztaty komputerowe), School of Chemistry, University of Edinburgh, łącznie ~260 studentów rozdzielonych na podgrupy (II i III rok), 9h laboratoriów; Rozwój jednego modułu w kursie oraz przygotowanie materiałów zaliczeniowych (od podstaw). Kurs był zamiennikiem dla laboratoriów stacjonarnych w okresie pandemii. Od 2021 stał się obowiązkowym kursem dla studentów II roku.

2020 *Organic Chemistry Laboratory* (laboratorium stacjonarne), School of Chemistry, University of Edinburgh, grupa 24 studentów (IV rok), 21h (7 spotkań).

2019–2021 *Physical Organic Chemistry & Organometallic Chemistry & Carbonyl Chemistry* (ćwiczenia), School of Chemistry, University of Edinburgh, *sim7* studentów na grupę, 12h na rok.

2019–2021 *Reactive Intermediates* (wykład + ćwiczenia), School of Chemistry, University of Edinburgh, grupa 120 studentów (III rok), 5 wykładów i 9 spotkań ćwiczeniowych na rok; Rozwój kursu oraz materiałów egzaminacyjnych (na podstawie wcześniejszych materiałów).

2019 *Introduction to Academic Writing and Publishing* (wykład), Instytut Fizyki Polskiej Akademii Nauk, grupa 60 doktorantów, 5 wykładów. Rozwój kursu (od podstaw).

2 Wypromowani dyplomanci

2023 Boluwatife Ogunnaiya, Mgr, Politechnika Wrocławska.

2023 Róża Okoń, Lic., Uniwersytet Warszawski; jako promotor spoza UW, praca licencjacka nagrodzona Złotym Medalem Chemii przez Instytut Chemii Fizycznej PAN.

2023 Barbara Lech, Mgr, Politechnika Wrocławska.

2021 Karlis Dzenis, MChem, University of Edinburgh.

2021 Baekman Kim, BSc, University of Edinburgh.

3 Promotorstwo doktorantów

W latach 2020-2021 byłem głównym promotorem doktorantki Lauren Bertram na School of Chemistry, University of Edinburgh, do momentu zmiany miejsca zatrudnienia. W latach 2018-2022 byłem promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim Mikołaja Janickiego, który uzyskał stopień doktora w październiku 2022 z wyróżnieniem i uzyskał nagrodę Polskiego Towarzystwa Chemicznego za pracę doktorską. Od października 2023 jestem promotorem pomocniczym dwójga doktorantów - Mikołaja Gurby i Barbary Lech.

4 Popularyzacja nauki

- 2023 Napisanie jednego artykułu popularno-naukowego dla Tygodnika Powszechnego.
- 2023 Panelista w panelu dyskusyjnym otwierającym Copernicus Festival, tematyka: pochodzenie życia na ziemi, organizator: Centrum Kopernika Badań Interdyscyplinarnych UJ. Udostępniony na platformie YouTube.
- 2023 Wykład popularno-naukowy na 75-lecie II LO im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego w Rybniku.
- 2023 Wykład popularno-naukowy dla Centrum Kopernika Badań Interdyscyplinarnych UJ. Udostępniony na platformie YouTube.
- 2021 Uczestnictwo w dwóch panelach dyskusyjnych organizowanych przez Polskie Towarzystwo Astrobiologiczne. Udostępnione na platformie YouTube.
- 2021 Nature Chemistry Community blog post "From a glass of beer to modified DNA".
- 2020 Gość audycji Off-Czarek w Radio TOKFM.
- 2019 Gość audycji Eureka w Programie 1 Polskiego Radia.
- 2019 Panelista w popularno-naukowym panelu Exoplanet Futures organizowanym przez Massachusetts Institute of Technology, Boston, MA. Panel był wydarzeniem towarzyszącym na pierwszej konferencji naukowej misji kosmicznej teleskopu TESS. Panel był udostępniany na żywo online.
- 2019 Wywiady podsumowujące osiągnięcia naukowe dla portalu Nauka w Polsce, kanału 4-tego Polskiego Radia, TV Polsat i TVP3.

VI Inne ważne informacje dotyczące kariery zawodowej

1 Nagrody, wyróżnienia i inne osiągnięcia

- 2024 Przejście do II-go etapu oceny w konkursie grantowym ERC Starting Grant 2024 (projekt w dalszej ocenie, status na marzec 2024).
- 2023 Stypendium Ministra Edukacji i Nauki dla Młodych Wybitnych Naukowców.
- 2021 Nagroda Finałowa w dziedzinie nauk ścisłych w konkursie *Nagrody Naukowe Polityki*; dyscyplina: nauki chemiczne.
- 2019 Stypendium START Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej z wyróżnieniem (tylko 4 laureatów uzyskało wyróżnienie; całkowita liczba aplikantów: 899)
- 2017 Nagroda Instytutu Biofizyki Czeskiej Akademii Nauk w Brnie dla Młodych Naukowców.

VII Bibliografia

1. Sasselov, D. D., Grotzinger, J. P. & Sutherland, J. D. The origin of life as a planetary phenomenon. *Sci. Adv.* **6**, eaax3419 (2020).
2. Ranjan, S. & Sasselov, D. D. Influence of the UV Environment on the Synthesis of Prebiotic Molecules. *Astrobiology* **16**, 68–88 (2016).

3. Ranjan, S. & Sasselov, D. D. Constraints on the Early Terrestrial Surface UV Environment Relevant to Prebiotic Chemistry. *Astrobiology* **17**, 169–204 (2017).
4. Sanchez, R. A. & Orgel, L. E. Studies in prebiotic synthesis: V. Synthesis and photoanomerization of pyrimidine nucleosides. *J. Mol. Biol.* **47**, 531–543 (1970).
5. Sagan, C. & Khare, B. N. Long-Wavelength Ultraviolet Photoproduction of Amino Acids on the Primitive Earth. *Science* **173**, 417–420 (1971).
6. Sagan, C. Ultraviolet selection pressure on the earliest organisms. *J. Theor. Biol.* **39**, 195–200 (1973).
7. Xu, J. *et al.* Selective prebiotic formation of RNA pyrimidine and DNA purine nucleosides. *Nature* **582**, 60–66 (2020).
8. Roberts, S. J. *et al.* Selective prebiotic conversion of pyrimidine and purine anhydronucleosides into Watson-Crick base-pairing arabino-furanosyl nucleosides in water. *Nat. Commun.* **9**, 4073 (2018).
9. Green, N. J., Xu, J. & Sutherland, J. D. Illuminating Life's Origins: UV Photochemistry in Abiotic Synthesis of Biomolecules. *J. Am. Chem. Soc.* **143** (2021).
10. Ranjan, S., Todd, Z. R., Sutherland, J. D. & Sasselov, D. D. Sulfidic Anion Concentrations on Early Earth for Surficial Origins-of-Life Chemistry. *Astrobiology* **18**, 1023–1040 (2018).
11. Patel, B. H., Percivalle, C., Ritson, D. J., Duffy, C. D. & Sutherland, J. D. Common origins of RNA, protein and lipid precursors in a cyanosulfidic protometabolism. *Nat. Chem.* **7**, 301–307 (2015).
12. Ritson, D. & Sutherland, J. D. Prebiotic synthesis of simple sugars by photoredox systems chemistry. *Nat. Chem.* **4**, 895–899 (2012).
13. Crespo-Hernández, C. E., Cohen, B., Hare, P. M. & Kohler, B. Ultrafast Excited-State Dynamics in Nucleic Acids. *Chem. Rev.* **104**, 1977–2020 (2004).
14. Middleton, C. T. *et al.* DNA Excited-State Dynamics: From Single Bases to the Double Helix. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **60**, 217–239 (2009).
15. Beckstead, A. A., Zhang, Y., Vries, M. S. d. & Kohler, B. Life in the light: nucleic acid photoproperties as a legacy of chemical evolution. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 24228–24238 (2016).
16. Boldissar, S. & Vries, M. S. d. How nature covers its bases. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **20**, 9701–9716 (2018).
17. Sobolewski, A. L. & Domcke, W. The chemical physics of the photostability of life. *Europhys. News* **37**, 20–23 (2006).
18. Kleinermanns, K., Nachtigallová, D. & de Vries, M. S. Excited state dynamics of DNA bases. *Int. Rev. Phys. Chem.* **32**, 308–342 (2013).
19. Improta, R., Santoro, F. & Blancafort, L. Quantum Mechanical Studies on the Photophysics and the Photochemistry of Nucleic Acids and Nucleobases. *Chem. Rev.* **116**, 3540–3593 (2016).
20. Tuna, D., Sobolewski, A. L. & Domcke, W. Mechanisms of Ultrafast Excited-State Deactivation in Adenosine. *J. Phys. Chem. A* **118**, 122–127 (2014).
21. Tuna, D., Sobolewski, A. L. & Domcke, W. Conical-Intersection Topographies Suggest That Ribose Exhibits Enhanced UV Photostability. *J. Phys. Chem. B* **120**, 10729–10735 (2016).
22. Tuna, D., Sobolewski, A. L. & Domcke, W. Electronically excited states and photochemical reaction mechanisms of β -glucose. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16**, 38–47 (2013).

23. Shemesh, D., Sobolewski, A. L. & Domcke, W. Efficient Excited-State Deactivation of the Gly-Phe-Ala Tripeptide via an Electron-Driven Proton-Transfer Process. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 1374–1375 (2009).
24. Pecourt, J.-M. L., Peon, J. & Kohler, B. DNA Excited-State Dynamics: Ultrafast Internal Conversion and Vibrational Cooling in a Series of Nucleosides. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 10370–10378 (2001).
25. Orgel, L. E. Prebiotic Chemistry and the Origin of the RNA World. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **39**, 99–123 (2004-01-01).
26. Becker, S. *et al.* Wet-dry cycles enable the parallel origin of canonical and non-canonical nucleosides by continuous synthesis. *Nat. Commun.* **9**, 163 (2018).
27. Saladino, R. *et al.* Meteorite-catalyzed syntheses of nucleosides and of other prebiotic compounds from formamide under proton irradiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **112**, E2746–E2755 (2015).
28. Saladino, R. *et al.* Proton irradiation: a key to the challenge of N-glycosidic bond formation in a prebiotic context. *Sci. Rep.* **7**, 14709 (2017).
29. Fialho, D. M., Roche, T. P. & Hud, N. V. Prebiotic Syntheses of Noncanonical Nucleosides and Nucleotides. *Chem. Rev.* **120**, 4806–4830 (2020).
30. Kim, H.-J. & Benner, S. A. Prebiotic stereoselective synthesis of purine and noncanonical pyrimidine nucleotide from nucleobases and phosphorylated carbohydrates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **114**, 11315–11320 (2017).
31. Cafferty, B. J., Fialho, D. M., Khanam, J., Krishnamurthy, R. & Hud, N. V. Spontaneous formation and base pairing of plausible prebiotic nucleotides in water. *Nat. Commun.* **7**, 11328 (2016).
32. Boorstein, R. J., Hilbert, T. P., Cunningham, R. P. & Teebor, G. W. Formation and stability of repairable pyrimidine photohydrates in DNA. *Biochemistry* **29**, 10455–10460 (1990).
33. Schreier, W. J. *et al.* Thymine Dimerization in DNA Is an Ultrafast Photoreaction. *Science* **315**, 625–629 (2007-02-02).
34. Kim, S. C., O’Flaherty, D. K., Zhou, L., Lelyveld, V. S. & Szostak, J. W. Inosine, but none of the 8-oxo-purines, is a plausible component of a primordial version of RNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **115**, 13318–13323 (2018).
35. Singh, V., Fedeles, B. I. & Essigmann, J. M. Role of tautomerism in RNA biochemistry. *RNA* **21**, 1–13 (2015).
36. Rimmer, P. B. *et al.* The origin of RNA precursors on exoplanets. *Sci. Adv.* **4**, eaar3302 (2018).
37. Daniels, M. & Hauswirth, W. Fluorescence of the Purine and Pyrimidine Bases of the Nucleic Acids in Neutral Aqueous Solution at 300°K. *Science* **171**, 675–677 (1971-02-19).
38. Hare, P. M., Crespo-Hernández, C. E. & Kohler, B. Internal conversion to the electronic ground state occurs via two distinct pathways for pyrimidine bases in aqueous solution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 435–440 (2007).
39. Nir, E., Grace, L., Brauer, B. & de Vries, M. S. REMPI Spectroscopy of Jet-Cooled Guanine. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 4896–4897 (1999).
40. Nir, E., Imhof, P., Kleinermanns, K. & de Vries, M. S. REMPI Spectroscopy of Laser Desorbed Guanosines. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 8091–8092 (2000).
41. Nir, E., Müller, M., Grace, L. I. & de Vries, M. S. REMPI spectroscopy of cytosine. *Chem. Phys. Lett.* **355**, 59–64 (2002).

42. Pecourt, J.-M. L., Peon, J. & Kohler, B. Ultrafast Internal Conversion of Electronically Excited RNA and DNA Nucleosides in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 9348–9349 (2000).
43. Gengeliczki, Z. *et al.* Effect of substituents on the excited-state dynamics of the modified DNA bases 2,4-diaminopyrimidine and 2,6-diaminopurine. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12**, 5375–5388 (2010).
44. Abo-Riziq, A. *et al.* Photochemical selectivity in guanine–cytosine base-pair structures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 20–23 (2005).
45. Maiuri, M., Garavelli, M. & Cerullo, G. Ultrafast Spectroscopy: State of the Art and Open Challenges. *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 3–15 (2020).
46. Nibbering, E. T., Fidler, H. & Pines, E. ULTRAFAST CHEMISTRY: Using Time-Resolved Vibrational Spectroscopy for Interrogation of Structural Dynamics. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **56**, 337–367 (2005).
47. Keane, P. M. *et al.* A Comparative Picosecond Transient Infrared Study of 1-Methylcytosine and 5-dCMP That Sheds Further Light on the Excited States of Cytosine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 4212–4215 (2011).
48. Roberts, G. M., Marroux, H. J. B., Grubb, M. P., Ashfold, M. N. R. & Orr-Ewing, A. J. On the Participation of Photoinduced N–H Bond Fission in Aqueous Adenine at 266 and 220 nm: A Combined Ultrafast Transient Electronic and Vibrational Absorption Spectroscopy Study. *J. Phys. Chem. A* **118**, 11211–11225 (2014).
49. Lischka, H. *et al.* Multireference Approaches for Excited States of Molecules. *Chem. Rev.* **118**, 7293–7361 (2018).
50. Bernardi, F., Olivucci, M. & Robb, M. A. Potential energy surface crossings in organic photochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **25**, 321–328 (1996).
51. Martinez, T. J. Seaming is believing. *Nature* **467**, 412–413 (2010).
52. Szabla, R. in *Prebiotic Photochemistry: From Urey–Miller-like Experiments to Recent Findings* (The Royal Society of Chemistry, June 2021). ISBN: 978-1-83916-177-3.
53. Szalay, P. G., Müller, T., Gidofalvi, G., Lischka, H. & Shepard, R. Multiconfiguration Self-Consistent Field and Multireference Configuration Interaction Methods and Applications. *Chem. Rev.* **112**, 108–181 (2012).
54. Roos, B. O., Taylor, P. R. & Sigbahn, P. E. M. A complete active space SCF method (CASSCF) using a density matrix formulated super-CI approach. *Chem. Phys.* **48**, 157–173 (1980).
55. Finley, J., Malmqvist, P.-Å., Roos, B. O. & Serrano-Andrés, L. The multi-state CASPT2 method. *Chem. Phys. Lett.* **288**, 299–306 (1998).
56. Angeli, C., Cimraglia, R., Evangelisti, S., Leininger, T. & Malrieu, J.-P. Introduction of n-electron valence states for multireference perturbation theory. *J. Chem. Phys.* **114**, 10252–10264 (2001-06-15).
57. Christiansen, O., Koch, H. & Jørgensen, P. The second-order approximate coupled cluster singles and doubles model CC2. *Chem. Phys. Lett.* **243**, 409–418 (1995).
58. Dreuw, A. & Wormit, M. The algebraic diagrammatic construction scheme for the polarization propagator for the calculation of excited states. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **5**, 82–95 (2015).
59. Plasser, F. *et al.* Surface Hopping Dynamics with Correlated Single-Reference Methods: 9H-Adenine as a Case Study. *J. Chem. Theory Comput.* **10**, 1395–1405 (2014).

60. Yamazaki, S., Domcke, W. & Sobolewski, A. L. Nonradiative Decay Mechanisms of the Biologically Relevant Tautomer of Guanine. *J. Phys. Chem. A* **112**, 11965–11968 (2008).
61. Barbatti, M. *et al.* Relaxation mechanisms of UV-photoexcited DNA and RNA nucleobases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 21453–21458 (2010).
62. Perun, S., Sobolewski, A. L. & Domcke, W. Conical Intersections in Thymine. *J. Phys. Chem. A* **110**, 13238–13244 (2006).
63. Barbatti, M., Aquino, A. J. A., Szymczak, J. J., Nachtigallová, D. & Lischka, H. Photodynamical simulations of cytosine: characterization of the ultrafast bi-exponential UV deactivation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13**, 6145–6155 (2011).
64. Perun, S., Sobolewski, A. L. & Domcke, W. Photostability of 9H-adenine: mechanisms of the radiationless deactivation of the lowest excited singlet states. *Chem. Phys.* **313**, 107–112 (2005-06-27).
65. Szabla, R., Góra, R. W., Janicki, M. & Šponer, J. Photorelaxation of imidazole and adenine via electron-driven proton transfer along H₂O wires. *Faraday Discuss.* **195**, 237–251 (2017).
66. Sobolewski, A. L., Domcke, W., Dedonder-Lardeux, C. & Jouvet, C. Excited-state hydrogen detachment and hydrogen transfer driven by repulsive 1* states: A new paradigm for non-radiative decay in aromatic biomolecules. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **4**, 1093–1100 (2002).
67. Ismail, N., Blancafort, L., Olivucci, M., Kohler, B. & Robb, M. A. Ultrafast Decay of Electronically Excited Singlet Cytosine via a ,* to nO,* State Switch. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 6818–6819 (2002).
68. Pepino, A. J. *et al.* UV-induced long-lived decays in solvated pyrimidine nucleosides resolved at the MS-CASPT2/MM level. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **20**, 6877–6890 (2018).
69. Sobolewski, A. L., Domcke, W. & Hättig, C. Tautomeric selectivity of the excited-state lifetime of guanine/cytosine base pairs: The role of electron-driven proton-transfer processes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 17903–17906 (2005).
70. Gate, G. *et al.* Photodynamics of alternative DNA base isoguanine. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21**, 13474–13485 (2019).
71. Gate, G. *et al.* The tautomer-specific excited state dynamics of 2,6-diaminopurine using resonance-enhanced multiphoton ionization and quantum chemical calculations. *Photochem. Photobiol.* 10.1111/php.13897 (2024).
72. Kamiya, H. SURVEY AND SUMMARY: Mutagenic potentials of damaged nucleic acids produced by reactive oxygen/nitrogen species: approaches using synthetic oligonucleotides and nucleotides. *Nucleic Acids Res* **31**, 517–531. ISSN: 0305-1048 (2003).
73. Yang, X. L., Sugiyama, H., Ikeda, S., Saito, I. & Wang, A. H. Structural studies of a stable parallel-stranded DNA duplex incorporating isoguanine:cytosine and isocytosine:guanine basepairs by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biophys J* **75**, 1163–1171 (1998).
74. Bain, J. D., Switzer, C., Chamberlin, R. & Benner, S. A. Ribosome-mediated incorporation of a non-standard amino acid into a peptide through expansion of the genetic code. *Nature* **356**, 537–539. ISSN: 1476-4687 (1992).
75. Hoshika, S. *et al.* Hachimoji DNA and RNA: A genetic system with eight building blocks. *Science* **363**, 884–887 (2019).
76. Roberts, C., Bandaru, R. & Switzer, C. Theoretical and Experimental Study of Isoguanine and Isocytosine: Base Pairing in an Expanded Genetic System. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 4640–4649. ISSN: 0002-7863 (1997).
77. Callahan, M. P. *et al.* Carbonaceous meteorites contain a wide range of extraterrestrial nucleobases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 13995–13998 (2011).

78. Schrum, J. P., Ricardo, A., Krishnamurthy, M., Blain, J. C. & Szostak, J. W. Efficient and Rapid Template-Directed Nucleic Acid Copying Using 2-Amino-2,3-dideoxyribonucleoside5-Phosphorimidazolide Monomers. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 14560–14570 (2009).
79. Sleiman, D. *et al.* A third purine biosynthetic pathway encoded by aminoadenine-based viral DNA genomes. *Science* **372**, 516–520 (2021).
80. Szabla, R., Góra, R. W. & Šponer, J. Ultrafast excited-state dynamics of isocytosine. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 20208–20218 (2016).
81. Berenbeim, J. A. *et al.* Excited-State Dynamics of Isocytosine: A Hybrid Case of Canonical Nucleobase Photodynamics. *J. Phys. Chem. Lett.* **8**, 5184–5189 (2017).
82. Levine, B. G., Coe, J. D. & Martínez, T. J. Optimizing Conical Intersections without Derivative Coupling Vectors: Application to Multistate Multireference Second-Order Perturbation Theory (MS-CASPT2). *J. Phys. Chem. B* **112**, 405–413 (2008).
83. Szabla, R. *et al.* 2,6-diaminopurine promotes repair of DNA lesions under prebiotic conditions. *Nat. Commun.* **12**, 3018 (2021).
84. Marsili, E., Prlj, A. & Curchod, B. F. E. Caveat when using ADC(2) for studying the photochemistry of carbonyl-containing molecules. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23**, 12945–12949 (2021).
85. Kruse, H., Szabla, R. & Šponer, J. Surprisingly broad applicability of the cc-pVnZ-F12 basis set for ground and excited states. *J. Chem. Phys.* **152**, 214104 (2020).
86. Oliveira, L. M. F., Valverde, D., Costa, G. J. & Borin, A. C. The copious photochemistry of 2,6-diaminopurine: Luminescence, triplet population, and ground state recovery. *Photochemistry and Photobiology*, 10.1111/php.13833 (2024).
87. Camillis, S. D. *et al.* Ultrafast non-radiative decay of gas-phase nucleosides. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **17**, 23643–23650 (2015).
88. Ma, C., Cheng, C. C.-W., Chan, C. T.-L., Chan, R. C.-T. & Kwok, W.-M. Remarkable effects of solvent and substitution on the photo-dynamics of cytosine: a femtosecond broadband time-resolved fluorescence and transient absorption study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **17**, 19045–19057 (2015).
89. Barbatti, M. Photorelaxation Induced by Water–Chromophore Electron Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 10246–10249 (2014).
90. Szabla, R., Kruse, H., Šponer, J. & Góra, R. W. Water–chromophore electron transfer determines the photochemistry of cytosine and cytidine. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19**, 17531–17537 (2017).
91. Powner, M. W., Gerland, B. & Sutherland, J. D. Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions. *Nature* **459**, 239–242 (2009).
92. Janicki, M. J., Szabla, R., Šponer, J. & Góra, R. W. Solvation effects alter the photochemistry of 2-thiocytosine. *Chem. Phys. Ultrafast Photoinduced Processes in Polyatomic Molecules: Electronic Structure, Dynamics and Spectroscopy (Dedicated to Wolfgang Domcke on the occasion of his 70th birthday)* **515**, 502–508 (2018).
93. Janicki, M. J., Szabla, R., Šponer, J. & Góra, R. W. Photoinduced water–chromophore electron transfer causes formation of guanosine photodamage. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**, 8217–8224 (2022).
94. Mai, S. *et al.* The origin of efficient triplet state population in sulfur-substituted nucleobases. *Nat. Commun.* **7**, 13077 (2016).

95. Szabla, R., Šponer, J. & Góra, R. W. Electron-Driven Proton Transfer Along H₂O Wires Enables Photorelaxation of * States in Chromophore–Water Clusters. *J. Phys. Chem. Lett.* **6**, 1467–1471 (2015).
96. Ehrmaier, J., Janicki, M. J., Sobolewski, A. L. & Domcke, W. Mechanism of photocatalytic water splitting with triazine-based carbon nitrides: insights from ab initio calculations for the triazine–water complex. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **20**, 14420–14430 (2018).
97. Janicki, M. J. *et al.* Ribose Alters the Photochemical Properties of the Nucleobase in Thio-nated Nucleosides. *J. Phys. Chem. Lett.* **12**, 6707–6713 (2021).
98. Petrenko, T. & Neese, F. Analysis and prediction of absorption band shapes, fluorescence band shapes, resonance Raman intensities, and excitation profiles using the time-dependent theory of electronic spectroscopy. *J. Chem. Phys.* **127**, 164319 (Oct. 2007).
99. Petrenko, T. & Neese, F. Efficient and automatic calculation of optical band shapes and resonance Raman spectra for larger molecules within the independent mode displaced harmonic oscillator model. *J. Chem. Phys.* **137**, 234107 (Dec. 2012).
100. Ferrer, F. J. A., Improta, R., Santoro, F. & Barone, V. Computing the inhomogeneous broadening of electronic transitions in solution: a first-principle quantum mechanical approach. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13**, 17007 (2011).
101. Xu, J. *et al.* A prebiotically plausible synthesis of pyrimidine -ribonucleosides and their phosphate derivatives involving photoanomerization. *Nat. Chem* **9**, 303–309 (2017).
102. Bai, S. & Barbatti, M. On the decay of the triplet state of thionucleobases. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19**, 12674–12682 (2017).
103. Bai, S. & Barbatti, M. Divide-to-Conquer: A Kinetic Model for Singlet Oxygen Photosensitization. *J. Chem. Theory Comput.* **13**, 5528–5538 (2017).
104. Springsteen, G. & Joyce, G. F. Selective Derivatization and Sequestration of Ribose from a Prebiotic Mix. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 9578–9583 (2004).
105. Powner, M. W. & Sutherland, J. D. Potentially Prebiotic Synthesis of Pyrimidine -D-Ribonucleotides by Photoanomerization/Hydrolysis of -D-Cytidine-2-Phosphate. *ChemBioChem* **9**, 2386–2387 (2008).
106. Powner, M. W. *et al.* On the Prebiotic Synthesis of Ribonucleotides: Photoanomerisation of Cytosine Nucleosides and Nucleotides Revisited. *ChemBioChem* **8**, 1170–1179 (2007).
107. Anastasi, C., Crowe, M. A., Powner, M. W. & Sutherland, J. D. Direct Assembly of Nucleoside Precursors from Two- and Three-Carbon Units. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 6176–6179 (2006).
108. Anastasi, C., Crowe, M. A. & Sutherland, J. D. Two-Step Potentially Prebiotic Synthesis of -d-Cytidine-5'-phosphate from d-Glyceraldehyde-3-phosphate. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 24–25 (2007).
109. Ingar, A.-A., Luke, R. W. A., Hayter, B. R. & Sutherland, J. D. Synthesis of Cytidine Ribonucleotides by Stepwise Assembly of the Heterocycle on a Sugar Phosphate. *ChemBioChem* **4**, 504–507 (2003).
110. Stairs, S. *et al.* Divergent prebiotic synthesis of pyrimidine and 8-oxo-purine ribonucleotides. *Nat. Commun.* **8**, 15270 (2017).
111. Xu, J., Green, N. J., Gibard, C., Krishnamurthy, R. & Sutherland, J. D. Prebiotic phosphorylation of 2-thiouridine provides either nucleotides or DNA building blocks via photoreduction. *Nat. Chem.* **11**, 457–462 (2019).
112. Todd, Z. R. *et al.* Ultraviolet-Driven Deamination of Cytidine Ribonucleotides Under Planetary Conditions. *Astrobiology* **20**, 878–888 (2020).

113. Szostak, J. W. Systems chemistry on early Earth. *Nature* **459**, 171–172 (2009).
114. Szabla, R. *et al.* Photochemistry of 2-Aminooxazole, a Hypothetical Prebiotic Precursor of RNA Nucleotides. *J. Phys. Chem. Lett.* **4**, 2785–2788 (2013).
115. Todd, Z. R., Szabla, R., Szostak, J. W. & Sasselov, D. D. UV photostability of three 2-aminoazoles with key roles in prebiotic chemistry on the early earth. *Chem. Commun.* **55**, 10388–10391 (2019).
116. Janicki, M. J. *et al.* Photostability of oxazoline RNA-precursors in UV-rich prebiotic environments. *Chem. Commun.* **54**, 13407–13410 (2018).
117. Hein, J. E., Tse, E. & Blackmond, D. G. A route to enantiopure RNA precursors from nearly racemic starting materials. *Nat. Chem.* **3**, 704–706 (2011).
118. Ozturk, S. F., Liu, Z., Sutherland, J. D. & Sasselov, D. D. Origin of biological homochirality by crystallization of an RNA precursor on a magnetic surface. *Sci. Adv.* **9**, eadg8274 (2023).
119. Janicki, M. J., Szabla, R., Šponer, J. & Góra, R. W. Electron-driven proton transfer enables nonradiative photodeactivation in microhydrated 2-aminoimidazole. *Faraday Discuss.* **212**, 345–358 (2018).
120. Heuberger, B. D., Pal, A., Del Frate, F., Topkar, V. V. & Szostak, J. W. Replacing Uridine with 2-Thiouridine Enhances the Rate and Fidelity of Nonenzymatic RNA Primer Extension. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 2769–2775 (2015).
121. Fahrenbach, A. C. *et al.* Common and Potentially Prebiotic Origin for Precursors of Nucleotide Synthesis and Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 8780–8783 (2017).
122. Bertram, L., Roberts, S. J., Powner, M. W. & Szabla, R. Photochemistry of 2-thiooxazole: a plausible prebiotic precursor to RNA nucleotides. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**, 21406–21416 (2022).
123. Mai, S., Marquetand, P. & González, L. Nonadiabatic dynamics: The SHARC approach. *WIREs Computational Molecular Science* **8**, e1370 (2018).
124. Mouret, S. *et al.* Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 13765–13770 (2006).
125. Mees, A. *et al.* Crystal Structure of a Photolyase Bound to a CPD-Like DNA Lesion After in Situ Repair. *Science* **306**, 1789–1793 (2004).
126. Maestre-Reyna, M. *et al.* Visualizing the DNA repair process by a photolyase at atomic resolution. *Science* **382**, eadd7795 (2023).
127. Christou, N.-E. *et al.* Time-resolved crystallography captures light-driven DNA repair. *Science* **382**, 1015–1020 (2023).
128. Crespo-Hernández, C. E., Cohen, B. & Kohler, B. Base stacking controls excited-state dynamics in A·T DNA. *Nature* **436**, 1141–1144 (2005).
129. Kufner, C. L., Zinth, W. & Bucher, D. B. UV-Induced Charge-Transfer States in Short Guanosine-Containing DNA Oligonucleotides. *ChemBioChem* **21**, 2306–2310 (2020).
130. Bucher, D. B., Pilles, B. M., Carell, T. & Zinth, W. Charge separation and charge delocalization identified in long-living states of photoexcited DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, 4369–4374 (2014).
131. Chinnapen, D. J.-F. & Sen, D. A deoxyribozyme that harnesses light to repair thymine dimers in DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 65–69 (2004).

132. Szkaradek, K. E., Stadlbauer, P., Šponer, J., Góra, R. W. & Szabla, R. UV-induced hydrogen transfer in DNA base pairs promoted by dark n^* states. *Chem. Commun.* **56**, 201–204 (2019).
133. Sobolewski, A. L. & Domcke, W. Ab initio studies on the photophysics of the guanine–cytosine base pair. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **6**, 2763–2771 (2004-05-17).
134. Bucher, D. B., Schlueter, A., Carell, T. & Zinth, W. Watson–Crick Base Pairing Controls Excited-State Decay in Natural DNA. *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 11366–11369 (2014).
135. Szabla, R., Kruse, H., Stadlbauer, P., Šponer, J. & Sobolewski, A. L. Sequential electron transfer governs the UV-induced self-repair of DNA photolesions. *Chem. Sci.* **9**, 3131–3140 (2018).
136. Bucher, D. B., Kufner, C. L., Schlueter, A., Carell, T. & Zinth, W. UV-Induced Charge Transfer States in DNA Promote Sequence Selective Self-Repair. *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 186–190 (2016).
137. Pan, Z., Chen, J., Schreier, W. J., Kohler, B. & Lewis, F. D. Thymine Dimer Photoreversal in Purine-Containing Trinucleotides. *J. Phys. Chem. B* **116**, 698–704 (2012).
138. Masson, F., Laino, T., Tavernelli, I., Rothlisberger, U. & Hutter, J. Computational Study of Thymine Dimer Radical Anion Splitting in the Self-Repair Process of Duplex DNA. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 3443–3450 (2008).
139. Huang, D., Chen, S., Pu, J., Tan, X. & Zhou, Y. Exploring Cycloreversion Reaction of Cyclobutane Pyrimidine Dimers Quantum Mechanically. *J. Phys. Chem. A* **123**, 2025–2039 (2019).
140. Nguyen, K. V. & Burrows, C. J. A Prebiotic Role for 8-Oxoguanosine as a Flavin Mimic in Pyrimidine Dimer Photorepair. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 14586–14589 (2011).
141. Kufner, C. *et al.* Photoinduced charge separation and DNA self-repair depend on sequence directionality and stacking pattern. *Chem. Sci.* **15**, 2158–2166 (2024).

