



Title	DNAにおける塩基対開裂状態のソリトン理論
Author(s)	斎藤, 修; Saito, Osamu; 畠中, 憲之 他
Citation	北海道大學工学部研究報告, 130, 43-54
Issue Date	1986-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/41977
Type	departmental bulletin paper
File Information	130_43-54.pdf



DNA における塩基対開裂状態のソリトン理論

齋藤 修 畠中 憲之* 佐久間哲郎

(昭和 60 年 11 月 20 日受理)

Soliton Theory of Open States in Deoxyribonucleic Acid (DNA)

Osamu SAITO, Noriyuki HATAKENAKA and Tetsuro SAKUMA

(Received November 20, 1985)

Abstract

Reviewing the soliton theory of the open states in deoxyribonucleic acid (DNA) proposed so far, we present a dynamical theory of the open states based on the statistical mechanics for the sine-Gordon solitons by assuming a new interbase potential. The formation energy and width of an open state are theoretically evaluated. They were in good agreement with the experimental data. The melting processes of DNA can be qualitatively explained in terms of the temperature dependence of the soliton number density.

Numerical simulation for the basic equations is also carried out to take into account the effect of random sequences of basepair which shows no existence of the sine-Gordon soliton as a stationary solution of the system.

1. 序 論

デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid, 以下 DNA と略記) は, 生命の設計図として知られ, 生命現象を理解する最小単位として今世紀初頭より研究が進められている。その構造は, リン酸 (PO_4) と糖より構成された繰返し構造を持つ逆平行らせん主鎖と, それらの主鎖の間を結ぶ四種の塩基, アデニン (A), グアニン (G), シトシン (C), チミン (T) より成り立っている。A と T, G と C との間には, それぞれ, 2 本, 3 本の選択的な水素結合があり, 遺伝情報は, この塩基配列という形で保存されている。

ところで, DNA は常温 (体温) において一部相補的塩基対間に水素結合を形成していない状態があることが知られている。この状態は, オープン・ステート (開裂状態) と呼ばれ, DNA 二重らせんが熱によってほどけて, 一本鎖となる融解現象の前段階に現れる状態であると理解されている。一方, DNA の局所の変形が, 遺伝情報の複製, 発現, 制御といった最も基本的な生態機能と関わりあいがあることが指摘されている。従って, DNA 中の局所の変形である開裂状態が持つ生物学的意義は大きい。

Englander ら¹⁾は, ほぼ 10 塩基対にわたる開いた構造の単位が二重らせんに沿って動いているとして水素-重水素置換実験の重水素化の速度を説明し, この開裂状態を熱的に励起されたサインゴルドン・ソリトンと考えた。Yomosa²⁾は, DNA に対する簡単なモデルを用いて, 塩基の運

共通講座 (数物系) 工業数学講座

* 日本電信電話株式会社 茨城電気通信研究所

動がソリトン・モードを持つことを示した。開裂状態をソリトンと考えると、ソリトンがもつ固有の性質を利用して次のようなことが直ちに推論される。

- ① 巨大(長い) DNA の複製は、DNA の端からだけで起こるのではなく、DNA の中間に“フォーク”と呼ばれる領域ができ、そこから複製を行う。フォークがソリトンに対応すると考えると、その形成に要するエネルギーが小さくて済み、従って、複製に必要なエネルギーが少なくて済む。
- ② 特異蛋白質の遺伝情報は、長い DNA 中の特定の位置にあるため、その位置での転写ということが必要である。①でみたように、ソリトンの形成に要するエネルギーは小さい。更によいことは、他の場所で形成されたソリトンを安定に、しかも小さいエネルギーで移動させることが出来る。
- ③ 塩基対開裂状態は、上の①、②で挙げたように生命活動を行う上で重要である一方、DNA が遺伝子の実態であることを考えると、遺伝情報の保存という観点から見ると欠陥と見做すことができる。しかし、ソリトンの移動が容易に安定に行なわれるため、開裂状態を DNA の一方の端へ移動させることによって除去することができ、その際、他の情報に影響を与えない。従って、開裂状態をソリトンと考えることにより、これが一種の欠陥解消機構として機能することが考えられる。

以上のように、開裂状態をソリトンと考えると、生命現象の機構を説明する上で非常に有効であることが分かる。しかし、Englander ら、および Yomosa の理論には幾つかの問題点が含まれている。本報告においては、新しい塩基対間ポテンシャルを導入し、今までになされてきた理論的解析に検討を加えるとともに、更に塩基配列の非周期性を考慮して、DNA の開裂状態に対する分子動力学の理論を展開する。

2. DNA のモデルハミルトニアン及び運動方程式

2.1 DNA の構造安定化要因

熱により励起された DNA 内部の塩基対の乱れである塩基対開裂状態に対し Englander らは、図 1 のようにヘリックスがばねでつながった振り子系であると見做した力学モデルを提出した¹⁾。このモデルに対してハミルトニアンを構成し、運動方程式を導くと、sine-Gordon 方程式を得る。この方程式は、sine 項の存在のため大振幅で局在したソリトン解を持つことが知られている。Englander らは、これが開裂状態に対応しているとした。しかし、この力学モデルには幾つかの欠点があった。例えば、相補的な塩基対間に存在する水素結合ポテンシャルを力学的類推から重力ポテンシャルと同じ形で与えたこと、また、二本の主鎖があるにも拘らず一本の主鎖しか考慮していないことである。また、Yomosa は DNA をモデル化する際、DNA の力学的な類似性からではなく、DNA の構造安定化要因をもとにモデルを組立てた。Yomosa の理論を説明する前に DNA 構造安定化要因について述べる。

通常、DNA の秩序構造の安定化は、多くの要素のバランスによって決まり、それらは主として、次の 4 つであることが知られている²⁾。

(1) 内部回転の束縛ポテンシャル： DNA 残基の内部回転の自由度は 6 個ある。これらの回転角は、結合の種類により安定化位置が束縛される。

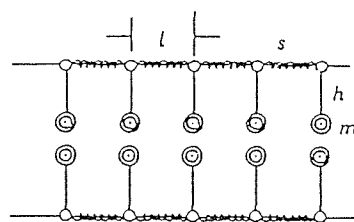


図1 Englander らのモデル (ref. 1 より)
 l : 振り子間の間隔, h : 振り子の長さ,
 m : 振り子の質量, s : バネ定数

(2) 相補的塩基対間の水素結合：これは、りん酸と糖より構成された2本の主鎖の間に塩基対を介して水素結合を形成することにより二重らせん構造を安定化させるものである。我々のモデルでは水素結合が特に重要となるため、水素結合については詳細な議論を後で行うことにする。

(3) 塩基間の静電的相互作用：塩基が双極子を持つため、対を作っている塩基の間だけに限らず、ヘリックスの軸方向に重なっている塩基間に、双極子-双極子相互作用、双極子-誘導双極子相互作用、分散力などの力が働く。

(4) 水の準結晶構造との相互作用(疎水結合)：DNAのまわりの水の準結晶構造との相互作用による疎水的な力(疎水結合)が、二重らせん構造の安定性に大きな寄与をもたらす。このことは、室温でも、pH、イオン強度等の条件や、有機溶媒の添加によってDNAの二重らせん構造において、ヘリックス・コイル転移が起こるということからわかる。

結果として、秩序構造の安定化は、以上の4つの総決算として決まり、DNAの運動を記述するためのハミルトニアンを作る場合には、これらすべての要因を考慮する必要がある。

Yomosaは、DNAの構造安定化の要因を(2)相補的塩基対間の水素結合、(3)塩基-塩基間の静電的相互作用の2つに絞った。(3)の塩基-塩基間の静電的相互作用においては、相補的塩基間における効果は無視し、ヘリックス軸の方向に重なっている塩基間についてのみ考えた。従って、以下これをスタッキング効果と呼ぶ。以上の構造安定化要因をもとに、主鎖はB型平均構造から全く動かず、塩基は塩基平面内で主鎖のまわりにのみ回転するというDynamic Plane Base Rotator Model (DPBR model)を提出した²⁾。図2は、このモデルを模式的に示したもので、 n 番目の塩基対が開裂して、相補的塩基 B_n, B'_n がらせんの外側に、 P_n, P'_n 軸まわりに回転していく様子を示したものである。ここで、回転角 χ_n, χ'_n は、基底状態を基準として測られている。

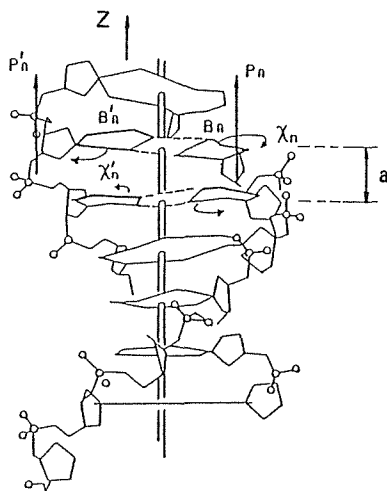


図2 DNA二重らせん中の塩基対が開裂して、塩基がらせんの外側に回転(回転角 χ_n, χ'_n)している状態を示す。

このモデルから得られる結果は、Englanderらが得た結果とほぼ同じであるが、その導出の過程は大きく異なる。一方、Yomosaの理論にも水素結合エネルギーの評価の仕方に問題点がある。彼の水素結合ポテンシャルの表式は、

$$\sum_n B \{1 - \cos(\chi_n - \chi'_n)\} \quad (1)$$

である。ここで、 B は水素結合の強さを表すパラメーターである。このポテンシャルだと、 $\chi_n - \chi'_n = 2m\pi$ のときには常に基底状態にあることになり物理的に不合理である。その後、Yomosaは、この点を改良し、水素結合ポテンシャル $V(\chi_n, \chi'_n)$ が、①周期 2π を持った回転角 χ_n, χ'_n の周期関数であること、② χ_n, χ'_n に関して偶関数であることを仮定し、二重フーリエ級数の形で展開し、さらに最初の4項で近似し、

$$V_n(\chi_n, \chi'_n) = \{A(1 - \cos\chi_n) + A(1 - \cos\chi'_n) + B(1 - \cos\chi_n \cos\chi'_n)\} \quad (2)$$

をポテンシャルとして採用した³⁾。しかし②の仮定についても、その正否はまだ明らかではない。

よって、今までのDPBRモデルには、水素結合ポテンシャルに問題が残っていることがわかる。

そこで次に水素結合について述べ、より妥当と思われる水素結合ポテンシャルを定式化する。

2.2 水素結合理論

水素結合は、常温における分子の特定な構造の安定化に重要な役割を果たす。これは、分子回転が許されて一定の構造を取り得ないものが、分子内水素結合を形成することによってその自由度が拘束されるためである。従来の理論は、水素結合が静電的な結合であるとするものである。しかしながら、この静電的模型から得られる結果が実験事実を十分に説明できないことから、電子の非局在化の効果を考慮した Coulson の理論が、現在有効とされている。この理論は、電子の非局在性による効果のため、水素結合にも静電的な力と同程度あるいはそれ以上の共有結合性の寄与があるとするものである。

しかし、DPBR モデルの必要とするポテンシャルが原子団 A, B 間の距離の関数として表された水素結合ポテンシャルであることから、プロトンの感じるポテンシャルを与える Coulson の理論は、DPBR モデルには適用できない。そこで、多くのポテンシャルが、第 0 近似として調和ポテンシャルで表すことができることから、本報告においては水素結合ポテンシャルとして塩基対間の距離 R の二乗に比例した次式を採用する。

$$B\{3 - 2(\cos \chi_n + \cos \chi'_n + \cos(\chi_n - \chi'_n))\} \quad (3)$$

ここで、 B は水素結合の強さを表すパラメーターである (図 3 参照)。以後、このポテンシャルを R^2 型ポテンシャルと呼ぶ。現実的な水素結合ポテンシャルを決定することは、それ自身極めて重要であるがここでは触れない。また、遺伝子としての DNA においては A-T 対 G-C 対が非周期的な配列をとっているが、以後、解析的な取扱いにおいては、A-T 対のみからなる鎖を考えることにする。

2.3 DNA のモデルハミルトニアン

DNA に対するモデルとして、DPBR モデルを用い、水素結合ポテンシャルとしては、2.2 で得た R^2 型ポテンシャルを用いる。モデルハミルトニアンは、DNA の構造安定化要因、

- ① 塩基-塩基間の静電的相互作用であるスタッキング相互作用
- ② 相補的な塩基対間に働く水素結合

をもとに構成され、(4)式に示される。

$$H = \sum_n \left[\frac{1}{2} I (\dot{\chi}_n^2 + \dot{\chi}'_n{}^2) + B \{3 - 2(\cos \chi_n + \cos \chi'_n) + \cos(\chi_n - \chi'_n)\} \right. \\ \left. + S \{1 - \cos(\chi_n - \chi_{n-1})\} + S \{1 - \cos(\chi'_n - \chi'_{n-1})\} \right] \quad (4)$$

ここで、 $\dot{\chi}_n = \partial \chi_n / \partial t$, $\dot{\chi}'_n = \partial \chi'_n / \partial t$, I は塩基の慣性モーメント, B , S はそれぞれ水素結合, スタッキングエネルギーの大きさに関するパラメーターである。第一項は塩基の回転による運動エネルギー, 第二項は水素結合ポテンシャルエネルギー, 第三, 第四項は, スタッキングエネルギーを表す。また, このハミルトニアンは, DNA の B 型秩序状態を基底状態に取ってある。

2.4 運動方程式及びソリトン解

ハミルトニアン(4)式より, 運動方程式

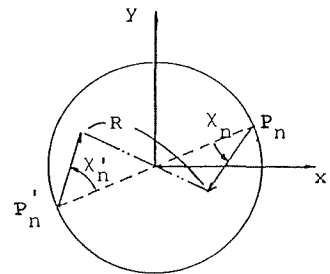


図 3 n 番目の塩基平面内での塩基の回転の模式図

$$\begin{aligned} I\ddot{\chi}_n - B(\sin(\chi_n - \chi'_n) - 2\sin\chi_n) + S(\sin(\chi_n - \chi_{n-1}) - \sin(\chi_{n+1} - \chi_n)) &= 0 \\ I\ddot{\chi}'_n + B(\sin(\chi_n - \chi'_n) + 2\sin\chi'_n) + S(\sin(\chi'_n - \chi'_{n-1}) - \sin(\chi'_{n+1} - \chi'_n)) &= 0 \end{aligned} \quad (5)$$

を得る。これが、考えている系の支配方程式である。 χ_n が n に関して急激に変化しないとすれば、連続体近似として、回転角の場合 $\chi_n(t) \rightarrow \chi(z, t)$ 等が導入できて、運動方程式は、

$$\begin{aligned} I\ddot{\chi} - B\sin(\chi - \chi') + 2B\sin\chi - Sa^2\chi_{zz} &= 0 \\ I\ddot{\chi}' + B\sin(\chi - \chi') + 2B\sin\chi' - Sa^2\chi'_{zz} &= 0 \end{aligned} \quad (6)$$

となる。ここに $\chi_{zz} = \partial^2\chi/\partial z^2$ 、 $\chi'_{zz} = \partial^2\chi'/\partial z^2$ であり、また、 a は格子定数(約3.4 Å)である。これらの式は $\sin\chi = 0$ 及び $\sin\chi' = 0$ を満たす定数解によって満足されるから、まず基底状態の解として、 $\{\chi = 2n\pi, \chi' = 2m\pi\}$ 、 $\{\chi = (2n+1)\pi, \chi' = (2m+1)\pi\}$ 、 $\{\chi = 2n\pi, \chi' = (2m+1)\pi\}$ 、 $\{\chi = (2n+1)\pi, \chi' = 2m\pi\}$ (ここで n, m は整数)をもつ。これらのうち、最初のもは安定な平衡点、残りのものは不安定な平衡点になっている。

運動方程式(6)は、 χ, χ' に対するある制限の下でソリトン解を持つ方程式となる。まず $\chi - \chi' = 2m\pi$ (m : 整数)とおくと、 m が偶数のとき、(6)式は、sine-Gordon (SG) 方程式

$$\ddot{\chi} - v_0^2\chi_{zz} + \omega_0^2\sin\chi = 0 \quad (7)$$

となる。ここに、

$$\omega_0 = \sqrt{\frac{2B}{I}}, \quad v_0 = \sqrt{\frac{S}{I}} a \quad (8)$$

である。この方程式は、ソリトン解

$$\chi = 4 \tan^{-1}\{\exp\{\pm(\gamma/d)(\xi - \xi_0)\}\} \quad (9)$$

を持つことが知られている。但し、

$$\xi = z - vt, \quad \gamma = (1 - \frac{v^2}{v_0^2})^{-1/2}, \quad d = \sqrt{\frac{S}{2B}} a \quad (10)$$

である。また、 $\chi + \chi' = 2n\pi$ のときには、(6)式は double sine-Gordon (DSG) 方程式

$$\ddot{\chi} - v_0^2\chi_{zz} + \omega_0^2[\sin\chi - (1/2)\sin(2\chi)] = 0 \quad (11)$$

となる。この方程式もまた、ソリトン解

$$\chi = 2 \cot^{-1}\{\mp(\gamma/d)(\xi - \xi_0)\} \quad (12)$$

を持つ。これらのソリトン解は、キंक (+) およびアンチキंक (-) と呼ばれ、 ξ_0 を中心としてほぼ幅 $2d$ にわたって局在しており、その幅の中で χ は0から 2π まで(アンチキंकに対しては 2π から0まで)変化する。また、このソリトン解は、ソリトン同士の衝突、および弱い外部摂動に対して安定であり、あたかも古典粒子のごとく振舞うことが知られている。ここで v_0 はソリトンの速度の上限を与える。これらのソリトンの形成エネルギーを(4)式より計算することができて、sine-Gordon ソリトンに対しては、

$$E_{SG}^{(v)} = 16\sqrt{2SB}\gamma \sim 0.399\gamma(eV) \quad (13)$$

また、double sine-Gordon ソリトンに対しては、

$$E_{DSG}^{(0)} = 4\pi\sqrt{2SB} \gamma \sim 0.313 \gamma (eV) \quad (14)$$

となる。実際の値の算出に際しては、CNDO法によって計算されたA-T対に対するBおよびSの値⁹⁾をもちいた。

これらのソリトンの他に、重要な励起としてフォノンが存在する。キング解が空間的に局在した大振幅の厳密解であるのに対して、フォノンは、水素結合のポテンシャルを極小のまわりで線形化したときにあらわれる小振幅の空間的にひろがった解である。2つのソリトンのモードに対するフォノン・モードは、運動方程式(7)および(11)において χ が小さいと仮定することにより得られる。(7)式に対しては、分散関係は、

$$\omega_k^2 = \omega_0^2 + v_0^2 k^2 \quad (15)$$

となる。次に、(11)において、 χ が小さいと仮定すると、以下の波動方程式を得る。

$$\ddot{\chi} - v_0^2 \chi_{zz} = 0 \quad (16)$$

3. DNAにおけるソリトンの統計力学

2.において、DNA内部の構成塩基の運動方程式がソリトン解を持つことがわかった。この章では、多ソリトン系の統計力学⁹⁾を用いて、実験で得られる熱力学的諸量とソリトンのそれとを比較することにより、開裂状態がソリトンに対応していることを示す。

3.1 Transfer Integral Techniqueによる分配関数の計算

DNAの構成塩基に対するハミルトニアン(4)式に支配される系の古典的分配関数は、

$$Z = \int \prod_i^N d\dot{\chi}_i d\chi'_i \int \prod_i^N d\chi_i d\chi'_i \exp\{-\beta H\} \quad (17)$$

で与えられる。ここに、 $\beta = 1/k_B T$ である。この分配関数は、運動エネルギーによる寄与(Z_k)とポテンシャルエネルギーによる寄与(Z_p)とが分離できることにより、 $Z = Z_k \cdot Z_p$ と書かれる。ここで、 $Z_k \cdot Z_p$ は、次の式によって与えられる。

$$Z_k = \prod_i^N \int d\dot{\chi}_i d\dot{\chi}'_i \exp\left\{\frac{1}{2}\beta I(\dot{\chi}_i^2 + \dot{\chi}'_i^2)\right\} = \left(\frac{2\pi}{\beta I}\right)^2 \quad (18)$$

$$Z_p = \prod_i^N \int d\chi_i d\chi'_i \exp\{-\beta U\} \quad (19)$$

$$U = B\{3 - 2(\cos \chi_i - \cos \chi'_i) + \cos(\chi_i - \chi'_i)\} + (S/2)\{(\chi_i - \chi_{i-1})^2 + (\chi'_i - \chi'_{i-1})^2\} \quad (20)$$

Z_p はTransfer Integral Technique (TI法)^{7,9)}を用いて計算することができる。(19)式は以下のTI方程式

$$\int \int d\chi_i d\chi'_i \exp\{-\beta B f\} \Psi_n(\chi_i, \chi'_i) = \exp\{-\beta B \epsilon_n\} \Psi_n(\chi_{i+1}, \chi'_{i+1}) \quad (21)$$

ここで、

$$f = (1/2)\{V(\chi_i, \chi'_i) + V(\chi_{i+1}, \chi'_{i+1})\} + (d^2/2a^2)\{(\chi_{i+1} - \chi_i)^2 - (\chi'_{i+1} - \chi'_i)^2\} \quad (22)$$

$$V(\chi_i, \chi'_i) = 3 - 2(\cos \chi_i - \cos \chi'_i) + \cos(\chi_i - \chi'_i) \quad (23)$$

を用いることにより次式となる。

$$Z_p = \sum_n \exp(-\beta B \varepsilon_n L/a) \quad (24)$$

を得る。ここで、 $L=Na$ は DNA の全長である。また、 ε_n は、TI 方程式より導かれる次の pseudo Schrodinger 方程式 (PSE) の固有値である。

$$\left\{ -\frac{1}{2m^*} \left(\frac{\partial^2}{\partial \chi^2} + \frac{\partial^2}{\partial \chi'^2} \right) + V(\chi, \chi') + V_0 \right\} \Psi_n(\chi, \chi') = \varepsilon_n \Psi_n(\chi, \chi') \quad (25)$$

$$m^* = \beta B (d/a)^2 \quad (26)$$

$$V_0 = (1/\beta B) \ln(\beta B d^2 / 2 \pi a^2) \quad (27)$$

$$V(\chi, \chi') = 3 - 2(\cos \chi - \cos \chi') + \cos(\chi - \chi') \quad (28)$$

いま、開裂状態は、数塩基対にわたっていると考えているのだから、DNA の系に対しては、低温状態にあると考えられる。また、DNA が、数万塩基対にもものぼる巨大分子であることを考慮すると、 $N \rightarrow \infty$, ($L/N=a$) ととることができ、(24)式は、

$$Z_p = \exp(-\beta \varepsilon_0 BL/a) \quad (29)$$

と近似することができる。よって、自由エネルギー密度に対するポテンシャルの寄与は、

$$F_p = -(k_B T/L) \ln Z_p = (B/a) \varepsilon_0 \quad (30)$$

である。

従って、問題は、PSE の最低固有値 ε_0 を求めることに帰着させられる。ところで、2. の結果によれば、ソリトンは、① $\chi = \chi'$ 。② $\chi = -\chi'$ の場合に存在することがわかっている。次節では、① $\chi = \chi'$ の場合について議論する。

3.2 sine-Gordon キンクに対する統計力学

Sine-Gordon キンクが存在する $\chi = \chi'$ の場合、前節(25)式は次式となる。

$$\left\{ -\frac{1}{2M^*} \frac{d^2}{d\chi^2} + 4(1 - \cos \chi) \right\} \Psi_n(\chi) = (\varepsilon_n - V_0) \Psi_n(\chi) \quad (31)$$

ここで、 $M^* = m^*/2$ である。この方程式は、Mathieu 方程式と呼ばれる式に変形することができる。求める固有値は、ポテンシャル $V_0 + 4$ を基準に、

$$\begin{aligned} \varepsilon_n = & \frac{1}{8M^*} [2(n+1)|q_M|^{1/2} - \frac{1}{8}\{1+(2n+1)^2\} - \frac{(2n+1)^2}{2^7|q_M|^{1/2}}(2n+1 + \frac{3}{2n+1}) + \dots \\ & \dots \frac{2^{4n+5}}{n!} \sqrt{\frac{2}{\pi}} |q_M|^{\frac{n+3}{4}} \exp\{-4\sqrt{|q_M|}\}] \end{aligned} \quad (32)$$

で与えられる⁷⁾。ここに $q_M = -16 M^*$ である。この式の第一項は、ポテンシャルを調和近似したための項であり、フォノンの寄与を表わす。また、最後の項は、トンネル効果によるエネルギー スプリットであり、ソリトン励起による寄与である。

従って、ソリトン励起による自由エネルギー密度への寄与は、

$$F_s = -(k_B T/L) \ln Z_s \quad (33)$$

$$Z_s = \exp(-\beta B t_0 L/a) \quad (34)$$

$$t_0 = 2^5 \sqrt{\frac{2}{\pi}} |q_M|^{3/4} \exp\{-4 \sqrt{|q_M|}\} \quad (35)$$

で与えられ,

$$F_s = -k_B T \eta_s \quad (36)$$

$$\eta_s = \frac{2^4}{\sqrt{\pi}} \frac{1}{d} \left[\frac{\beta E_{SG}^{(0)}}{2} \right]^{1/2} \exp\{-\beta E_{SG}^{(0)}/2\} \quad (37)$$

となる。ここで、 η_s は、ソリトンの数密度を表わす。

3.3 開裂状態とソリトン

1) 実験データ

前節で得られた結果と実験結果とを比較する前に、実験データについて述べる。DNA における水素-重水素交換実験^{9,10}は、水溶液中での DNA の状態に関する情報を得ようとするもので、DNA を重水中に溶かし、その重水素化速度を測定することにより行なわれる。例えば、チミンのイミド NH の水素原子は重水中で溶媒分子である重水素と交換反応を行なって重水素原子に換わる。チミンが重水中に露出しているときは、反応速度 k は $k=100 \text{ sec}^{-1}$ であるのに対して、DNA 二重らせん中では $k=0.4 \text{ sec}^{-1}$ と非常に遅くなる。この差を調べると、二重らせん中での塩基の状態を知ることができる。

反応の平衡定数 K は、

$$K = k_{op}/k_{cl} = \exp(-\Delta G^0/RT) \quad (38)$$

で定義される。ここで、 k_{op} 、 k_{cl} はそれぞれ、秩序状態及び、開裂状態での反応速度である。この式を変形すると、ファント・ホッフの等容式と呼ばれる

$$\ln K = -\Delta H^0/RT + \text{const.} \quad (39)$$

を得る。これより、横軸に温度の逆数、縦軸に平衡定数の対数を取ったグラフ (図 4) から、その傾きを測定することにより、活性化エンタルピー ΔH^0 を得る。Ref. 10 には、poly (dA)・poly (dT) 及び、poly d(A-T)・poly d(A-T) に対して行なわれた実験結果が与えられている。

図 4 からわかるように、低温側において、傾きのゆるやかな直線 (L) は、開裂状態に対応しており、活性化エネルギーが低い反応が行なわれている。高温側においては、活性化エネルギーの大きな反応が行なわれ、DNA 二重らせんがほどける融解が行なわれていることがわかる。

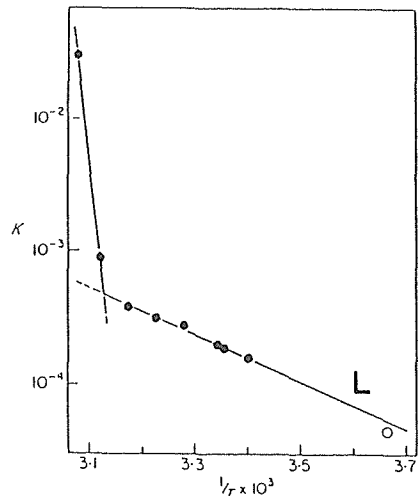


図 4 二重らせん poly (rI)・poly (rC) の秩序状態と開裂状態の平衡定数 K の温度依存率 (ファント・ホッフ・プロット) (ref. 11 より).
 ●—●—: stopped-flow ultraviolet spectrophotometry
 ○ : Sephadex column chromatography

2) 塩基対開裂状態とソリトン

次に、塩基開裂状態がソリトンに対応していることの一つの説明を試みる。

① 開裂状態を形成するのに必要なエネルギーの評価は、水素-重水素交換実験による平衡係数の温度依存性を調べることによりなされる。従って、このエネルギーとソリトンの形成エネルギーを比較することにより、開裂状態とソリトンが対応するかどうかを判定することができる。ソリトンの形成エネルギーは、2. で既に計算したように $E_{sg}^{(0)} = 0.3 \text{ eV}$ である。これは実験結果、 $\Delta H = 0.31 \text{ eV}^{10)}$ とよい一致を示す。

② 前に示した平衡定数 K は、次のようにも書ける³⁾。全長 L の二重らせんを、開裂幅 ΔZ の長さを持った N 個のセグメントに分ける。開裂した個数を N_{op} 、開裂してない個数を N_{cl} とすると、

$$K = N_{op}/N_{cl} = N_{op}/(N - N_{op}) \quad (40)$$

であり、開裂状態が、形成される温度領域について考えると、

$$K = N_{op}/N = nL/(L/\Delta Z) = n\Delta Z \quad (41)$$

と書かれる。平衡定数 K とソリトン数密度 n より塩基対開裂幅 ΔZ を推定することができ、pH 7.0, 20°Cにおける値 $n = 5.11 \times 10^{-4}/a = 1/10000 a$, $K = 0.0049$ を用いて $\Delta Z = 10 a$ となる。これは、先に Englander ら¹⁾ が提出した開裂状態の幅に一致する。

③ また、ソリトンの数密度の温度依存性は、温度依存性のある水素-重水素交換実験により得られる二本の直線 (図4参照) を定性的に説明することができる。つまり、低温側では、ソリトンの数密度は温度上昇とともに増加し、融解が起こりはじめる二本の直線の交点における温度でピークに達し、それより高い温度領域では減少する (図5参照)。しかし、この点については定量的な一致を得ることはできな

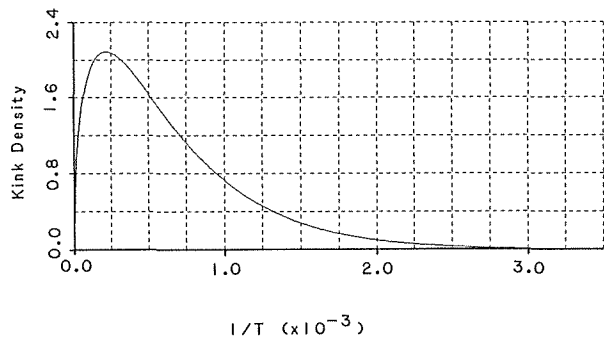


図5 ソリトンの数密度の温度依存性。

かったが、この原因としては、SG キンクばかりではなくより低いエネルギーで励起される DSG キンクの存在や、SG, DSG キンク間の相互作用が関与していることが考えられる。

4. 分子動力的取扱い (計算機実験)

4.1 数値的解析の目的

3. では、塩基対開裂状態を sine-Gordon ソリトンとみることにより、poly (dA) · poly (dT) に対しては水素-重水素置換の実験結果をよく説明できことを示した。しかし、現実の生体内の DNA においては2種の塩基対がまったく任意の配列をとっており、この配列によって遺伝情報を蓄えている。A-T 対と G-C 対とでは、水素結合の強さを表わすパラメータ B の値がほぼ6倍も異なるため、これらを平均化して取扱うことには無理がある。即ち、 B は、サイト n の関数 B_n であり、 B_n は n に対してまったくランダムな二値の関数となっている。この様な場合、系の支配方程式(5)を解析的に取扱うことは困難である。そこで我々は、この様な系においてソリトンの

な安定に伝播する解があるかどうかを計算機を用いて数値的に調べた。

Sine-Gordon ソリトンの動力学については、すでに線形の摂動論を用いた解析¹²⁾や計算機シミュレーション¹³⁾も行なわれており、ランダム媒質中のソリトンの伝播についても研究がなされている¹⁴⁾。これらからソリトンの性質について多くの知識を得ることができるが、それらは全て微小な摂動に対するものであり、いま考えている系に直接適用することはできない。

数値的な解析は以下の様な順序で行う。まず、単一の塩基対からなる鎖において、連続体近似が成立しているかどうかを調べ、次に、この鎖の中にもう一方の塩基対 (A-T 対のみの鎖なら G-C 対) を一つ、あるいは複数個、不純物として入れた場合について、そして最後に、現実の DNA に近いランダムな塩基配列を作り、その様な系において sine-Gordon ソリトンが安定に伝播するかどうかを調べる。計算に際しては、(5)式の時間微分の項を差分で置換えた式を用い、初期条件として、sine-Gordon ソリトンを与えた、系の時間発展をみるという方法をもちいた。周期境界条件をとるために、キルクとアンチキルクとを一つずつ十分離して初期条件とした。なお、パラメータの値としては、原則として ref. 6 のものを用いた。また、慣性モーメントについては、塩基の平均質量を M 、 P 軸から塩基の重心までの距離を r として、数値としては、 $M = 130 \times m_p = 2.17 \times 10^{-25} \text{ (kg)}$ (m_p は陽子の質量)、 $r = 4.0 \text{ (\AA)}$ 、 $I = Mr^2 = 3.48 \times 10^{-44} \text{ (kg} \cdot \text{m}^2)$ と計算されたものを用いた。系は 200 塩基対の周期をもつ周期系とし、時間の刻み幅 $\Delta t \sim 10^{-12} \text{ (sec)}$ とした。以下、計算結果について述べる。

4.2 計算結果

1) 離散性の効果： 系に連続体近似が許されるのは、 B に比べて S が大きい場合であるが、それはまたソリトンの幅 $2d$ が格子定数 a に比べて十分大きい場合である。その様な条件が成立しない場合には離散性が顕著となりソリトンは伝播せずにある場所にトラップされてしまうことが知られている。まず A-T 対のみの鎖については、ソリトンの幅 $2d$ は $2.88a$ であり、ソリトンは安定に伝播する (図 6)。次に G-C 対の鎖では、 $2d = 1.18a$ であり、初期条件として与えたソリトン解は、トラップされて動かない。この場合、 S を 6.92 倍すると ($2d = 3.0a$)、ソリトンは伝播するようになる¹⁵⁾。このことから、ほぼ $2d \sim 3.0a$ で連続体近似が満たされることがわかる。この結果は Takeno らによって得られた計算の結果¹⁶⁾とも矛盾しない。

2) 不純物の効果： まず、A-T 鎖に不純物として G-C 対を 1 個だけ入れた場合、ソリトンはこの不純物によって完全に反射される (図 7)。これは G-C 対の水素結合が強すぎるために、このサイトがほとんど固定端となっていることを示している。G-C 鎖に A-T 対が 1 つだけ入っている場合には、A-T 対のところ局在モードが形成され、ソリトンはこのモードにエネルギーを奪われるものの、安定に伝播していく (図 8)。ここで S は 6.92 倍にしてある。

3) A-T 対と G-C 対が数塩基対ずつまとまってクラスターとして混在している場合： 上記 2) からソリトンは G-C 対の領域から A-T 対の領域へは伝播することができるが、その逆の向きに伝播することはできないことがわかる。この例を (図 9) に示す。これは、A-T 対と G-C 対が 100 塩基対毎に交互に並んでいる場合である。G-C 対領域から A-T 対領域へはソリトンは伝播していき、フォノンを発生させながらも、その形と速さを A-T 対領域における安定な解へと変えているのに対し、A-T 対から G-C 対へはソリトンは全く伝わらない。

4) A-T 対と G-C 対がランダムに並んでいる場合： A-T 対と G-C 対が全くランダムにならんでいる場合を (図 10) に示す。ソリトンは伝播しておらず、運動エネルギーは時間を経るに従ってフォノンとして空間的に分散していく。

以上 1) ~ 4) から、このモデルの範囲内では、現在、量子化学において得られている値をバ

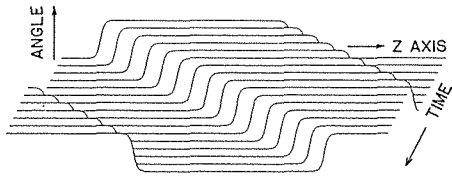


図6 x_n の時間発展(以下同じ). A-T 対のみの鎖の場合.

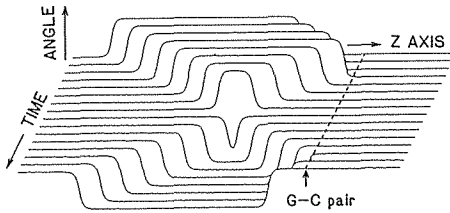


図7 A-T 鎖に1個のG-C対が入った場合. G-C 対でのソリトン反射が見られる.

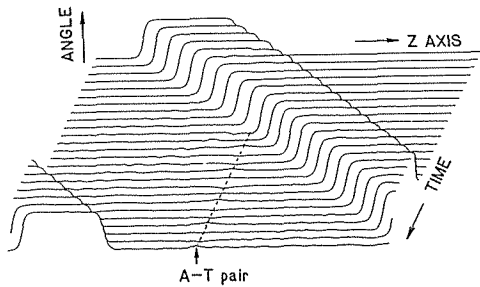


図8 G-C 鎖に1個のA-T対が入った場合. ソリトンによる局在モードの励起が見られる.

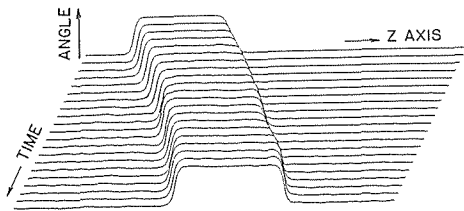


図11 ランダム系でA-T対とG-C対の水素結合力の相違を1.3倍にした場合.

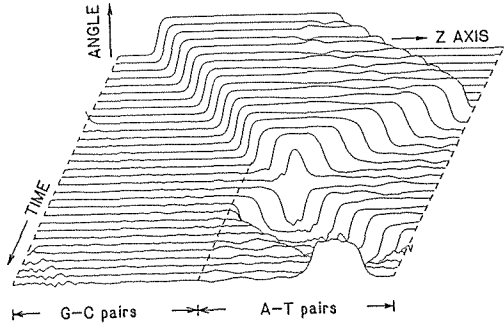


図9 A-T 対とG-C対が混在している場合.

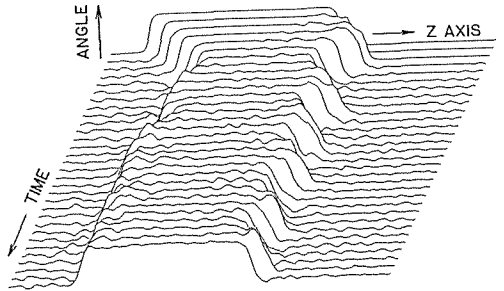


図10 A-T 対とG-C対がランダムに配列している場合.

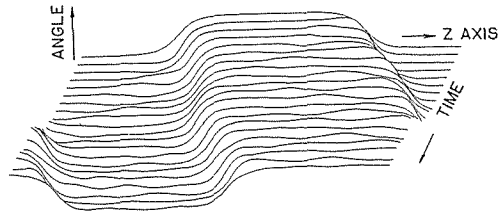


図12 ランダム系で水素結合力を1/50にした場合.

ラメータの値として用いる限り, A-T 対と G-C 対とでの水素結合力の差が大き過ぎて, G-C 対と A-T 対とが混在する DNA においては, sine-Gordon ソリトンには安定には伝播しえないことがわかった。しかしながら, 例えば, 水素結合力の相違が 1.3 倍程度である場合(図 11), または, 水素結合力が今考えられている値よりも 1/50 である場合(図 12)には, sine-Gordon ソリトンはある程度安定に伝播しうることが分かった。

5. 結論と考察

本報告においては、DNA の内部運動に対する簡単なモデルを提示し、塩基対開裂状態をソリトンとして記述する試みについて、その妥当性を検討してきた。その結果、次のことが明らかになった。

① poly(dA)-poly(dT) に対しては、開裂状態をソリトンと見做すことにより、水素-重水素置換実験より得られる活性化エネルギーや、開裂状態の幅等の実験値をよく説明できる。

② 塩基対の種類による水素結合力の違いを考慮に入れると、実際の A-T 対と G-C 対とがランダムに配置した DNA においては、sine-Gordon ソリトンは、系を安定に伝播することはできない。

しかしながら、これらの結論は、水素結合ポテンシャルとして R^2 ポテンシャルを採用した DPBR モデルの結果であることに注意する必要がある。従って、今後重要なことは、相補的塩基対間に存在するより現実的な水素結合ポテンシャルの決定であって、それに基づいて DPBR モデルにおける塩基対開裂状態とソリトンの関係を明らかにすることは興味ある今後の課題である。

参考文献

- 1) S.W. Englander, N.R. Kallenbach, A.J. Heeger, J.A. Krumhansl and S. Litwin, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A. **77**, 7222 (1980).
- 2) S. Yomosa, Phys. Rev. **A27**, 2120 (1983).
- 3) S. Yomosa, Phys. Rev. **A30**, 474 (1984).
- 4) 和田昭允, "生体高分子", (岩波書店, 1966).
- 5) H. Fujita, A. Imamura and C. Nagata, J. Theor. Biol. **45**, 411 (1974).
- 6) D. J. Scalapino, M. Sears and R.A. Ferrelle, Phys. Rev. **B23**, 3409 (1972).
- 7) M. Abramovitz and I.A. Stegun (ed.), Handbook of Mathematical Functions (National Bureau of Standards, Washington, 1964).
- 8) J.A. Krumhansl and J.R. Schrieffer, Phys. Rev. **B11**, 3535 (1975); J.F. Currie, J. A., Krumhansl and S.E. Trullinger, *ibid.* **22**, 477 (1980).
- 9) H. Teitelbaum and S.W. Englander, J.Mol. Biol. **92**, 79 (1975).
- 10) M. Nakanishi, Y. Mitane and M. Tsuboi, Biochimica et Biophysica Acta, **798**, 46 (1984).
- 11) M. Nakanishi and M. Tsuboi, J. Mol. Biol. **124**, 61 (1978).
- 12) M.B. Fogel, S.E. Trullinger, A.R. Bishop and J.A. Krumhansl, Phys. Rev. **B15**, 1578 (1977).
- 13) J.F. Currie, S.E. Trullinger, A.R. Bishop and J.A. Krumhansl, Phys. Rev. **B15**, 5567 (1977).
- 14) F.G. Bass and Yu.A. Sinitsyn, Radiophys. and Quantum Electron. **25**, 933 (1982); F.Kh. Abdullaev and N. A. Khikmatov, *ibid.* **26**, 217 (1983).
- 15) 林 雅之, 北海道大学工学部卒業論文 (1984).
- 16) S. Takeno and S. Homma, Prog. Theor. Phys. **70**, 308 (1983); S. Homma and S. Takeno, *ibid.* **72**, 679 (1984).