

# 電解質水溶液中での DNA 鎖の自己凝縮転移： 水と塩による溶媒和現象

(豊橋技術科学大学) 墨智成, 鈴木千秋, 関野秀男

## 【はじめに】

高分子電解質系の粗視化モデルによる分子シミュレーションでは、水を連続誘電体としてモデル化し、荷電高分子鎖とイオンのみを露に考慮したブラウニアン動力学法が一般に行われてきた。イオンによる遮蔽効果が重要である事は間違いないが、タンパク質等の生体高分子の安定性に深く関わっている疎水性相互作用は、高分子電解質系に対して、どのような役割を果たしているのだろうか？

水溶液中で負に帯電した荷電高分子鎖となる DNA は、三価ポリアミンであるスペルミジン (SPM<sup>3+</sup>) の数~数十 m モル程度の添加により、ランダムコイルから環状コイルへ自己凝縮転移することが報告されている[1]。また、温度上昇に伴い同様な自己凝縮転移が観測されている[2]。前者に関しては、荷電高分子鎖および多価イオンにより構成される電荷秩序複合体におけるクーロンエネルギーの低下によって、一般に説明されている。仮に、この様なクーロン相互作用に着目したモデルが、荷電高分子鎖の自己凝縮状態を実現したとしても、後者の温度依存性に関しては、実験とは定性的に逆の結果が導かれると予想される。

本研究では、荷電高分子系に対する電解質水溶液の疎水性相互作用に注目し、一価および多価塩存在下における DNA 鎖の自己凝縮転移のメカニズムを解析する。なお、通常分子シミュレーション法では扱う事が困難な微量の多価塩添加(数千分子の水に対して一分子の多価イオンが混合)による変化を記述するために、密度汎関数理論(DFT)に基づき溶媒効果を考慮した有効ハミルトニアンによるマルチスケールシミュレーション手法を用いて解析を行う。

## 【粗視化分子モデル】

常温常圧下において、巨視的スケールの疎水性球状溶質の水和自由エネルギー  $\Delta\mu$  は、その体積  $V$  に比例した  $PV$  項に相当する。しかしながら、タンパク質程度のナノスケール分子の場合、1 気圧下での  $PV$  項は、 $\Delta\mu$  に比べ無視出来る程度の大きさであるので、 $\Delta\mu$  への主な寄与は、それ以外による寄与、すなわち界面自由エネルギーに相当する。従って、水のモデルがナノスケールの溶質分子に対して  $\Delta\mu \gg PV$  となる  $\Delta\mu$  を与えるためには、温度 300K、密度  $1\text{g/cm}^3$  の熱力学状態が、おおよそ 1 気圧の気-液共存曲線に隣接する事が重要である。

以上をふまえ、本研究では上記の条件を満たす Lennard-Jonse(LJ)溶媒モデルに連続誘電体を組み合わせる事により、水をモデル化する。SPD<sup>3+</sup>、Na<sup>+</sup>および Cl<sup>-</sup>に対しては、大きさおよび水への親和性を考慮した LJ 粒子に点電荷を加えてモデル化する。DNA 鎖は、一本鎖に沿った電荷密度を再現するように負電荷-1 を持った適当な大きさの LJ 粒子を連結した屈曲性荷電高分子鎖(曲げ弾性ポテンシャルを考慮)としてモデル化した。

## 【結果と考察】

図 1 に DNA 鎖の慣性半径  $R_g$  の SPD<sup>3+</sup> 濃度依存性を示す。●は  $T=305\text{K}$  のにおける NaCl25mM の  $R_g$ 、▲は  $T=300\text{K}$  における NaCl100mM の  $R_g$  を示す。NaCl 濃度が 25mM、100mM とともに

SPD<sup>3+</sup>添加量が 60mM 前後において、環状コイルへの自己凝縮している。NaCl100mM の場合、比較的狭い濃度範囲で自己凝縮転移が起きているが、NaCl が 25mM では、ランダムコイルと環状コイルの共存領域が広く、そのため、なだらかな  $R_g$  の変化が見られる。

多価塩添加による自己凝縮現象を水溶液の溶媒効果と関連づけて議論するために、図 2 に半径 1.5nm の荷電球状溶質 ● ( $Q=-30$ ) および電荷を持たない疎水性球状溶質 ○ ( $Q=0$ ) に対する溶媒和自由エネルギー  $\Delta\mu$  の SPD<sup>3+</sup>濃度依存性を示す。一般に、疎水性溶質を水溶液へ挿入すると、 $\Delta\mu$  は正の値として得られる。これがタンパク質を球状の天然構造へ導く駆動力と成っている。図 2 から分かるように、溶質の電荷により  $\Delta\mu$  の値は低下するが、両者の SPD<sup>3+</sup>濃度依存性(傾き)は定性的に一致する。従って、これらの結果は、多価塩の添加量増加に伴い、電解質水溶液における疎水性水和自由エネルギーが増加している事を示す。以上の結果から多価塩添加による DNA 鎖の自己凝縮には、イオンによる遮蔽効果の増加に加え、疎水性相互作用の増大が重要な役割を果たしている事が分かる。

図 3 に SPD<sup>3+</sup> 60mM 添加時における DNA 鎖の  $R_g$  の温度依存性を示す。●, □, ▲ はそれぞれ NaCl25mM, 50mM, 100mM に対応する。30K 程度のわずかな温度変化により、DNA 鎖はランダムコイルから環状コイルへ自己凝縮している事が分かる。この温度依存性を溶媒和自由エネルギーの変化と対応付けるために、荷電球状溶質 ( $Q=-30$ ) および疎水性球状溶質 ( $Q=0$ ) に対する  $\Delta\mu$  の温度変化を調べた。溶質電荷がある場合、無い場合共に、 $\Delta\mu$  は温度にほぼ比例して増加する事から、この温度変化は溶質の挿入による水のエン트로ピー損失 ( $\Delta S < 0$ ) に起因する事が分かる。従って、温度上昇による DNA の自己凝縮は、水の並進エン트로ピーによって駆動されている事が示唆される。

以上の結果から、高分子電解質系における疎水性相互作用の重要性および塩効果と疎水性相互作用のカップリングが明らかと成った。このカップリング効果は、塩析力に対するホフマイスター系列やタンパク質の構造安定性に対する塩効果のメカニズムと深く関わっており、本研究で採用した単純な粗視化分子モデルを用いて、これらの現象を総合的に解析する事が可能である。

### 【参考文献】

- [1] H. Murayama and K. Yoshikawa, J. Phys. Chem. B 103, 10517 (1999).
- [2] T. Saito, T. Iwaki, and K. Yoshikawa, Europhys. Lett. 71, 304 (2005).

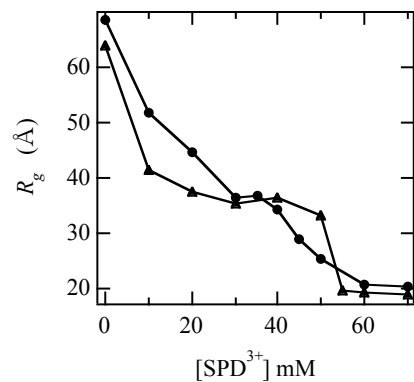


図 1 慣性半径の SPM<sup>3+</sup>濃度依存性

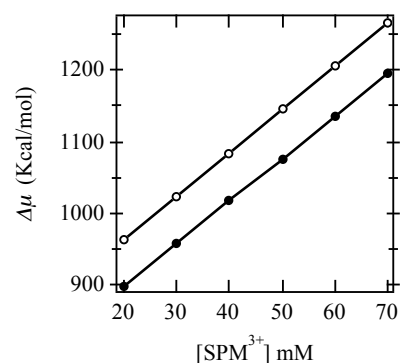


図 2  $\Delta\mu$  の SPM<sup>3+</sup>濃度依存性

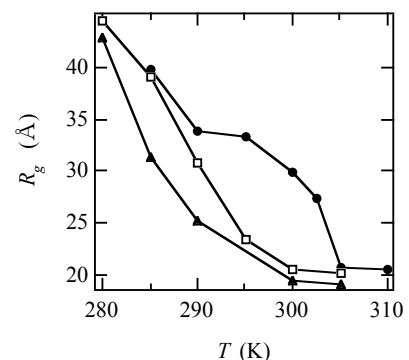


図 3 慣性半径の温度依存性