

修士論文 (2000年度)

semiflexible 高分子鎖の折り畳み転移における速度論

京都大学理学部物理学第一教室

坂上 貴洋 *

概要

単一高分子鎖の折り畳み転移を、粗視化したモデルを用いて、Brownian dynamics シミュレーションにより研究する。flexible な高分子鎖では、密度の空間揺らぎを伴いながら、連続的に折り畳みが進行することはすでによく知られている。これに対し、semiflexible な高分子鎖は核生成・結晶成長のプロセスを経て秩序構造へ折り畳まれることを示す。また、この折り畳み過程が分子鎖の集団平均ではどのように観測されるかについて考察する。

目次

1	はじめに	901
2	基本的事柄、コイル-グロビュール転移	901
3	モデル	906
4	結果と考察	907
4.1	折り畳み過程	908
4.2	核生成	911
4.3	単分子凝縮と集団平均・実験との対応	913
4.4	高分子鎖の長さの効果	914
5	議論	915
6	まとめ	917

*E-mail : sakaue@chem.scphys.kyoto-u.ac.jp

1 はじめに

単一高分子鎖の凝縮転移(コイル-グロビュール転移)は、高分子物理学の”第一章”の事項ともいえる基本的な課題である。これまでの研究の中で、高分子鎖は良溶媒中では $R \sim N^{3/5}$ (R は高分子鎖の広がり、 N はセグメント数)で特徴づけられる”コイル”状態をとり、貧溶媒中では $R \sim N^{1/3}$ で示される”グロビュール”状態をとるとされており [1-3]、この両状態間の転移、すなわち”コイル-グロビュール転移”は気相に相当するコイル状態から液相に相当する凝縮状態への転移とみなされてきた。そこで、凝縮状態は表面積を最小にするべく球状であると考えられ、その意味を込めて”グロビュール”という術語が用いられてきた [3,4]。また、散乱実験や沈降計数測定の実験により、良溶媒中の排除体積鎖から貧溶媒環境下のグロビュールへの転移は、 θ 状態を経由して徐々にサイズが変化する連続転移であり、一般に転移には不連続性はないとみなされてきた [5,6]。

しかしながら、一方このような枠組みでは説明できない実験事実が報告されてきている。蛍光顕微鏡を用いた DNA 単分子の直接観察により、DNA の凝縮転移は単分子レベルでは著しく不連続である、すなわち θ 状態を経て徐々に変化するのではなく、コイル状態と凝縮状態の 2 状態間の転移であるということが明らかにされた [7]。また、電子顕微鏡観察により凝縮構造は液状グロビュールではなく、トロイド、ロッド状の秩序構造をしていることも報告されている [8,9]。最近の研究により、このような凝縮転移の質的な違いには高分子鎖の堅さが重要な効果をおよぼしていることが分かってきている [10-12]。これまで、高分子濃厚溶液を”冷却”することにより秩序構造が生じる(一次相転移)ということはいくつも知られてきてはいた。しかし、この単一の高分子鎖の折り畳みにより秩序構造が形成されるという概念は、これまで高分子物理学では殆ど議論されてこなかった問題である。本論文では Brownian dynamics シミュレーションにより、堅さを伴った高分子鎖がどのような過程を経て秩序構造に折り畳まれるか調べる。折り畳み過程の単分子レベルのダイナミクスと、集団平均の経時変化が如何に異なるかを明らかにすることをめざす。本論文の構成は以下のようになっている。まず、2 節で高分子物理におけるいくつかの基本的概念と、従来の単一高分子鎖の凝縮転移について簡単に概観する。また、DNA の物性について簡単に述べる。3 節で、今回用いたモデルの説明を行い、4 節で得られた結果を述べると共に、それに対する考察をする。5 節では、特にトロイド構造が形成されるとき形成過程について議論する。

2 基本的事柄、コイル-グロビュール転移

高分子鎖における特徴的な長さスケールについて 高分子とは、1種、あるいは複数種の低分子からなる基本単位(セグメント、またはモノマー単位)が化学結合により結合した巨大な鎖状分子のことをいう。最も簡単なモデルとしては、気体論における理想気体に対応する理想鎖を考えることができる。今、図 1 のような N 個の堅い棒状のセグメント(長さ l_0) が何の制限もなく自由につながったもの(自由連結鎖)を考えると、この高分子鎖の特徴的な広がりとしての末端間ベクトルの二乗平均はランダムウォークの問題と等価であり、 $\langle R_{end}^2 \rangle = Nl_0^2$ と直ちに計算される。従って理想鎖のサイズはセグメント数 N

の $1/2$ 乗にスケールすることがわかる。(実在の高分子鎖の広がり、自己排除ランダムウォーク問題と等価となり容易ではないが、後で見るように N のおよそ $3/5$ にスケールする [1-3]。) 一本の鎖をセグメントに分割する方法 (セグメント長) には任意性があるため、スケールを変えても鎖の振る舞いは変わらない (スケール不変性) という高分子鎖の重要な性質がわかる。しかし拡大倍率を上げていくと、高

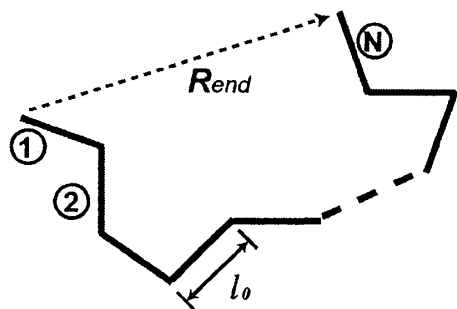


図 1: 自由連結鎖

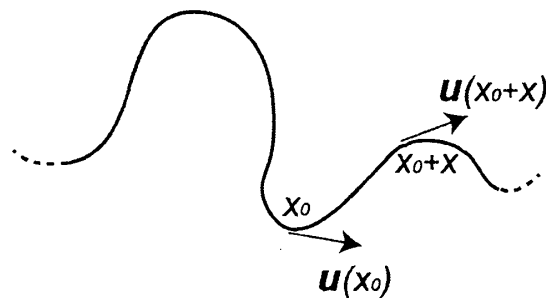


図 2: persistent chain(worm-like chain) (後述)

分子鎖の向いている方向の記憶が保持されるため、上のようなマルコフ過程としての記述ができなくなり、原子スケールよりずっと大きなスケールでこの自己相似性は成り立たなくなる。つまり実際の高分子鎖は、見るスケールによってその振る舞いが異なる。高分子鎖の異なる部位の角度相関は鎖に沿って離れるにしたがい指数関数的に減衰していくと考えることができる [3]。

$$\langle u(x_0)u(x_0+x) \rangle = \exp(-x/\lambda) \quad (1)$$

ここで、 x は高分子鎖に沿った一次元座標であり、 $u(x)$ は鎖上位置 x における単位接線ベクトルである (図 2)。角度相関がなくなる特徴的な距離 λ を持続長といい、これは高分子鎖の堅さの指標と考えられる。堅さの指標としては、これとは別の定義で Kuhn セグメント長: l という量があるが、持続長とは $l \sim 2\lambda$ の関係にある。

高分子鎖は一般にモノマー単位の直径 σ に比べて全長 L が非常に長いため、屈曲性の紐状分子として振る舞うが、直径、全長と Kuhn 長との関係により以下の 3 タイプに分類できる: (i) $\sigma \sim l \ll L$, (ii) $\sigma \ll l \ll L$, (iii) $\sigma \ll l \sim L$ 。 (i), (ii), (iii) の高分子鎖はそれぞれ、flexible 鎖、semiflexible 鎖、stiff 鎖と呼ばれる。実際の高分子鎖の直径、Kuhn 長を考えてみると、多くの高分子鎖は semiflexible 鎖であると考えることができる。

良溶媒、貧溶媒中の高分子鎖の広がり 高分子はその分子内自由度が大きいため、単一分子でさえも統計力学の対象となる。このような鎖状分子の示す一般的な性質を調べるため、高分子物理では格子モデル、自由連結鎖モデル、バネ-ビーズモデル (ガウス鎖モデル) などのモデルを用いて、高分子であることがどのように物性に反映されるか研究がなされている [1-3, 13]。高分子鎖は良溶媒中では広がったコイル状態をとるが、温度や溶液組成などの変化により貧溶媒環境下におかれると、凝縮状態 (グロビュール) となる。ここでは、Flory による平均場近似 (に改良を加えたもの) を用いて、高分子鎖の平衡状態

下でのサイズを議論しよう [1,14]。N 個の独立なセグメント (Kuhn 長: l) からなる高分子鎖の自由エネルギーを次のように表わす。

$$\frac{F(\alpha)}{T} = \frac{3}{2}(\alpha^2 + \alpha^{-2}) + \frac{BN^{\frac{1}{2}}}{l^3}\alpha^{-3} + \frac{C}{l^6}\alpha^{-6} \quad (2)$$

α は膨張比といい、実在鎖、理想鎖の慣性半径をそれぞれ R_g, R_0 とすると、 $\alpha^2 = \langle R_g^2 \rangle / \langle R_0^2 \rangle$ で定義される。B、C は第 2、第 3 ビリアル係数である。最初の項は弾性エントロピーの項であり、後ろの 2 項は相互作用項である。(通常よくされるように、 χ パラメータという量を導入して溶媒環境を考慮しても同様の結果が得られる。) 平衡状態での α は、 $F(\alpha)$ を最小化することによって得られる。

$$\alpha^5 - \alpha - \frac{BN^{\frac{1}{2}}}{l^3} - \frac{2C}{\alpha^3 l^6} = 0 \quad (3)$$

これより高分子鎖のサイズは、良溶媒中 ($B > 0$ 、又は高温側) では、 $\langle R_g \rangle \sim lN^{3/5}(B/l^3)^{1/5}$ 、貧溶媒中 ($B < 0$ 、又は低温側) では $\langle R_g \rangle \sim N^{1/3}(-B/C)^{-1/3}$ とスケールすることがわかる。また、これらの中間状態として $B \sim -(C/l^3)N^{-1/2}$ では、 $\langle R_g \rangle = lN^{1/2}$ となり高分子鎖のサイズは理想鎖と等しくなる。 $N \gg 1$ であるため、この条件は $B = 0$ (θ 温度) よりほんのわずかに低温側であることがわかる。良溶媒中のスケーリング指数は繰り込み群により得られる値と非常によく一致する。しかし、コイル状態のように揺らぎの大きな系に対する平均場の適用は正確ではない。実際には、平均場近似による相関の無視と実在鎖における弾性エントロピーの過大評価が打ち消し合うことによって正しいスケーリング指数が得られていると説明されている [2]。

単一高分子鎖の折り畳み転移 (コイル-グロビュール転移) 高分子鎖の凝縮状態や凝縮転移 (コイル-グロビュール転移) は、酵素活性とタンパク質の変性との関連が注目されて以来ここ 20 年程、理論的、実験的に活発に研究されてきている。この問題はタンパク質のみならず、DNA、合成高分子や巨視的な高分子ゲルなど多くの場面で重要である。この問題に対する理論的研究として、1 つには上で述べた Flory タイプの自由エネルギーに変更を加えたものによる考察がある [14,15]。これによると、第 3 ビリアル係数が十分大きければ、コイル状態とグロビュール状態間の転移は緩慢なクロスオーバーであるが、第 3 ビリアル係数がある臨界値以下ならば、一次転移的な鋭い変化になることが導かれる。しかし、上にも述べたように揺らぎの大きい系において、この理論では厳密な議論はできない。これとは別のものとして、グロビュール状態をきちんと評価することにより、グロビュールからコイルへの転移を考察した次のような平均場による取り扱いがある [3,4]。局所的なセグメントの密度分布 $n(\mathbf{x})$ が与えられたときの自由エネルギーを次のように表す。

$$F\{n(\mathbf{x})\} = E\{n(\mathbf{x})\} - TS\{n(\mathbf{x})\} \quad (4)$$

第 1 項は体積相互作用 (volume interaction) の項で、第 2 項の S は高分子鎖のコンフォメーションに由来するエントロピー (conformational entropy) である。(液体状の) グロビュールにビリアル展開を適用することによって、このフレームワーク内で一般的な議論が可能になり、次のような結論が得られる。1.

コイル-グロービュール転移はセグメント数 $N \rightarrow \infty$ の極限で 2 次相転移となるが、実際の高分子鎖では N が有限であるために、転移点は θ 温度から低温側に $N^{-1/2}$ に比例した有限の領域 (θ 領域) に広がる。

2. 堅い高分子鎖においては、conformational entropy による表面効果が転移点付近で大きくなり、グロービュールからコイルへの変化は不連続的 (1 次相転移的) となる。この理論では、実際の高分子鎖の直径、Kuhn 長を考えると、ほとんどの高分子鎖でこの転移は不連続的であろうと予想された。しかしながら、光散乱や沈降係数測定による実験では、コイル-グロービュール転移は狭い温度領域において急激な密度変化を伴うが連続的な変化である、つまり θ 状態を経ての緩慢転移であるという、上の理論的予想と反する結果が観測されてきた。[5,6]。

近年、DNA のような巨大な高分子鎖を蛍光染色することにより、溶液中での単分子レベルでのダイナミクスを蛍光顕微鏡により直接観察する手法が開発され、この方法を用いた DNA の単分子観察によって初めて、個々の DNA 分子はコイル状態と凝縮状態の 2 状態間を不連続転移することが示された。さらに、系の有限性のために転移点に有限の幅が生じることが見出された。このことは、散乱実験などで観測される分子集団の集団平均では、この転移は連続的に見えるということと一致する [7]。また、折り畳まれた凝縮状態の DNA 分子の形態については、電子顕微鏡で観察することにより、トロイド、ロッド状など秩序だった高次構造をとっていることがわかった [8,9]。

一方、コンピュータシミュレーションでは、高分子鎖の凝縮転移は盛んに研究されている。flexible 鎖では、温度の低下と共に広がったコイル状態が θ 状態を経て液相グロービュールに凝縮し、さらに低温では固相グロービュールへと転移する [10,16,17]。また、stiff 鎖の場合は転移の様子が全く異なり、コイル状態から直接結晶相であるトロイド、ロッド状の秩序構造へ不連続的に変化することが示され、上で述べた平均場理論での考察とは別の意味で高分子鎖の堅さが重要な効果をもつことが明らかにされた [10-12]。

折り畳み転移の速度論 折り畳み転移の速度過程は平衡論に比べてあまり研究が進んでいないが、flexible 鎖については、近年よく研究されている。歴史的には 1985 年の平均場による現象論的研究 [18] が最初であり、そこでは θ 温度以下にクエンチ後、高分子鎖はソーセージ型に凝縮し、その後、一様に厚みを増しながら球状 (グロービュール) になるというモデル (ソーセージモデル) が提唱された。その後、コンピュータシミュレーションにより、クエンチ後の初期過程では、1 種のスピノーダル分解により局所的なクラスター (ブロッブ) が鎖に沿って形成され (pearling)、その後、クラスター間のコイル状の部分を吸収することによるクラスターの成長、クラスター間の合体といういくつかの特徴的な過程を含むことが示された [19,20]。コンピュータシミュレーション [21,22] の他、現象論的アプローチ [23-25]、Langevine 方程式を近似したモデル (Gaussian self-consistent approximation) [26,27] などにより、それぞれの過程に特徴的な時間スケールが研究されているが、未だに統一的な見解は得られていない。

一方、高分子鎖の堅さが、折り畳みの転移挙動に大きな効果を持つことから予測されるように、堅さを伴う高分子鎖の折り畳みの速度過程は flexible 鎖とは質的に異なったものであろう。また、多くの生体高分子、合成高分子が適度な粗視化により semiflexible 鎖と見なせることを考えると、折り畳みの速度論に及ぼす堅さの効果、それとの平衡論との関係は、重要な未解決問題であるということがわかる。ごく最

近、Brownian dynamics 法により、2次元 [28]、3次元 [29] の stiff 鎖の折り畳み転移の kinetics が研究され、stiff な高分子鎖は多様な準安定状態を経由しながら折り畳まれることが示された。また、Gaussian self-consistent approximation による研究も為された [30]。この近似法では準安定状態の評価が不十分であることがわかっており、また、分子集団の集団平均の解析のため、1分子レベルの情報はそれに隠されてしまう。

このような現状をふまえ、本研究では Brownian dynamics シミュレーションを用いて semiflexible 鎖（短い長さスケールでは剛直なロッド状に振る舞うが、全体としては屈曲性の紐状の振る舞いをする）の折り畳み転移について考察する。空間的に広がったコイル状態から、どのような過程を経て、どのような構造に折り畳まれるかについて単一分子鎖レベルでの知見を得ることを目的とする。また、得られた知見を通して DNA の折り畳み転移について考える。

DNA の物性、高次構造変化 ここでは、本研究との関連上興味深い DNA について簡単に述べる。生物はみな、生物を構築し、維持するのに必要な生物学的情報をゲノムの中に含んでいる。ほとんどの生物でゲノムは DNA (deoxyribonucleic acid) から成り立っているが、ウイルスの中には RNA (ribonucleic acid) から成る場合もある。DNA も RNA も、ヌクレオチド (nucleotide) と呼ばれるモノマー単位がホスホジエステル結合によりつながった高分子鎖 (polynucleotide) であり、ヌクレオチドは糖、リン酸基、塩基の3部分から成る。DNA では、アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T) の4種類の塩基があり、遺伝情報は塩基配列というかたちで、DNA 分子鎖上に1次元的な情報として蓄えられている。DNA は、2本のポリヌクレオチドが互いにもう一方の周りを巻きあい、水素結合により、A - T、G - C が相補的に塩基対をつくり、2重らせん構造を形成している。2重らせん DNA 分子の直径は約 2 nm であり、普通の溶液環境下では DNA の持続長は $\lambda \sim 50$ nm、塩基対数で表すと 160 ~ 170 塩基対 (bp) 程度である。従って、1 nm ~ 10^2 nm のスケールでは DNA 分子は剛直なロッド状のものとみなせる。一方、実際の生物由来の DNA の全長は非常に長く、非常に多数の Kuhn セグメントから成り立っているとみなせる。その結果、 μm 以上のスケールで粗視化すると DNA 分子は全体としては激しくゆらいだランダムコイル状の振る舞いを示す。このスケールで DNA 鎖をみると、塩基対配列によるヘテロポリマーとしての性質はならされてしまい、平均的には持続長程度の角度相関をもつホモポリマーとして良く記述することができる。従って、本研究で用いる semiflexible 鎖のモデル (3 節) は、DNA の折り畳み転移を研究するのに非常に良いモデルであると考えられる。本論文では、たびたび今回得られた結果と DNA の実験結果との比較、考察を行う。

実際の細胞内では、DNA 分子は非常に限られた空間内で高度に折り畳まれて存在している。例えば、ウイルスの DNA は全長 $\sim 10 \mu\text{m}$ 程度であるが、 $\sim 10^{-1} \mu\text{m}$ 程度の入れ物 (キャプシド) 内に収まっている。大腸菌では、全長 1.3 mm の DNA が $\sim \mu\text{m}$ オーダーの円筒状のコンパートメントに収まっている。ヒトの場合は、全部で 24 対 (48 本) の DNA があり、最も短いものでも約 55 Mbp (1.8 cm 程度)、最も長いものは約 250 Mbp (8 cm 程度) にもなる。これらの全長の総和は 1.8 m にもなるが、わずかに直径 $6 \mu\text{m}$ の球状の核内に存在している。この DNA の折り畳みの様式、高次構造変化は、生物における遺

伝子発現の自己調節のメカニズムと密接に関係していると考えられている。従って、ある環境下における平衡構造だけでなく、高次構造に及ぼす履歴の効果や、どのような過程を経て高次構造変化が起こるのかという速度論的考察は、DNA を考える際に欠かすことができない。どのようにして、このような非常に長くて柔らかい紐状のものを狭い空間内に規則正しく折り畳んでいるのか、また、どのようにして、その高次構造の自己制御を行っているのかは、物理学的にも生物学的にも興味深い問題である。

3 モデル

高分子鎖のコイル状態の研究に適した Kuhn 長以上のスケールで粗視化したモデル（自由連結鎖：図1 など）では、折り畳み転移による凝縮構造を評価することができない。semiflexible 鎖の折り畳み転移における一般的特徴を研究するためのモデルとしては、弾性フィラメントが連続的につながったようなもの（persistent chain 又は、worm-like chain：図2）が適当であろう。本研究では、ほぼ persistent chain とみなせる次のようなモデルを用いた。高分子鎖は直径 σ の球状のモノマー単位が N 個つながったもので表す。モノマー単位間には次式の調和型ポテンシャルが存在する。

$$U_{bond} = \frac{kT}{2\sigma^2} \sum (|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{i+1}| - \sigma)^2 \quad (5)$$

ここで、モノマー単位間の距離（ボンド長）をほぼ一定値 σ に保つため、バネ定数としては、 $k = 400$ と大きな値を用いた。また、 T は絶対温度であり、ボルツマン定数は $k_B = 1$ とする。高分子鎖の堅さは、次のような隣接ボンド間の角度に依存するポテンシャルを導入することによってとりいれる。

$$U_{bend} = \kappa T \sum \left(1 - \frac{(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{i-1})(\mathbf{r}_{i+1} - \mathbf{r}_i)}{\sigma^2} \right)^2 \quad (6)$$

ここで、 κ は堅さをあらわすパラメータである。このポテンシャルは、ボンド長がほぼ一定であることを考慮すると、次のように書くことができる。

$$U_{bend} \simeq \kappa T \sum (1 - \cos\theta)^2 \quad (7)$$

また、溶液環境の効果はモノマー単位間の有効相互作用という形で取り入れた。具体的には、隣接モノマー間を除くすべてのモノマー対にたいして次の Morse ポテンシャルを考える。

$$U_{int} = \epsilon T \sum \left[\exp \left\{ -2\alpha \left(\frac{r_i - r_0}{\sigma} \right) \right\} - 2 \exp \left\{ -\alpha \left(\frac{r_i - r_0}{\sigma} \right) \right\} \right] \quad (8)$$

α は短距離型の相互作用である Morse ポテンシャルの形（斥力部分の傾きと引力部分の範囲）を決めるもので $\alpha = 6$ とした。また、 $r_0 = (\log 2 / \alpha) + 1$ は対ポテンシャルが最小値となる距離、 ϵ は相互作用の強さを表すパラメータである。

このような粗視化した高分子鎖のダイナミクスのシミュレーションには、Brownian dynamics 法が適している。モノマー単位の運動は、次の Langevin 方程式に従う。

$$m \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = -\gamma \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} + \mathbf{R}_i(t) - \frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} \quad (9)$$

m , γ はモノマー単位の質量、摩擦係数であり、 $U = U_{bond} + U_{bend} + U_{int}$ である。 $R_i(t)$ は Gaussian white 型の揺動力で次の揺動散逸定理を満たす。

$$\langle R_i(t) \rangle = 0, \quad \langle R_i(t) R_j(t') \rangle = 6\gamma T \delta_{i,j} \delta(t-t') \quad (10)$$

上式を蛙跳び法 (leap-frog algorithm) により、時間刻み $\Delta t = 0.005\tau$ で数値積分していく。ここで、 $\tau = \gamma\sigma^2/T$ は時間のユニットである。水溶液中での高分子鎖の運動を考える際、粗視化したモノマー単位の運動については、レイノルズ数が低いために慣性項はほとんど効果を及ぼさないことがわかる。別の言い方をすると、時間スケールが速度の緩和時間 (速度相関時間) よりもずっと大きなところでのダイナミクスに注目しているため、左辺の慣性項は無視しても差し支えない。従って、計算時間の短縮のため、質量は $m = 1$ とかなり大きな値を採用した。また、このモデルでは高分子鎖のすり抜けは禁止されているため、トポロジカルな相互作用も考慮されている。

本研究では高分子鎖の長さとして $N = 512$ を用いた。また、堅さのパラメータは $\kappa = 60$ とし、その時、持続長は $\lambda \simeq 9.6 \pm 0.15$ と計算される。従って、このモデルは短いスケールでは堅いが、全体としては揺らぎの大きな、コイル状の振る舞いをする semiflexible な高分子鎖である。モノマー単位間の相互作用パラメータとしては $\epsilon = 0.75$ と固定した。また全部で 40 回の計算を行ったが、初期条件はランダムな self-avoiding なコイル状態とし、最初の 2×10^6 ステップ ($t \in (-10^4, 0)$) は良溶媒環境 ($\epsilon = 0.1$) とし、時刻 $t = 0$ に貧溶媒環境 ($\epsilon = 0.75$) に切り替え、折り畳みが完了するのに十分な長さの計算を行った。また、長さ、エネルギーの単位として、それぞれ σ , T を用いる。

4 結果と考察

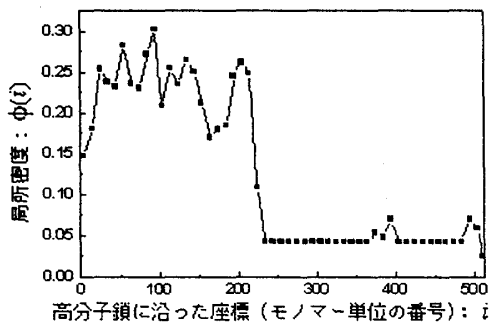


図 3: 高分子鎖に沿った局所密度プロファイルの例。この図は 1~220 番目くらいまでのモノマー単位が凝縮構造を形成し、残りがコイル状態であることを示す。

本研究では、高分子鎖の折り畳み過程における内部エネルギー (U)、慣性半径 (R_g)、モノマー単位間の最長距離、($R_L = \max\{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|\}$)、高分子鎖に沿った一次元座標系上のモノマー単位近傍の局所密度プロファイルをモニターした。局所密度とは、各モノマー単位から半径 r_c 以内の領域におけるモノマー単位の密度であり、 n 番目のモノマー単位の局所密度は $\rho(n) = \sum_{\langle m \rangle} \frac{3m}{4\pi r_c^3}$ (ここで m に関する和は $|\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_m| \leq r_c$ かつ $m \neq n \pm 1$ が満たされるときのみとる) と計算される。それを隣接する I 個のモノマー単位で平均化し、比較的滑らかにしたものを $\phi(I \times m) = \sum_{n=Im+1}^{I(m+1)} \rho(n)/I$ の例を図 3 に示す。 r_c の値は、凝縮した部分とコイル状の部分が区別できれば ($\phi(i)$ が折り畳み転移における秩序変数となり得れば) 任意に選べるが、今回は $r_c = 2.25$ とした。

また、平均するモノマー単位数 I は 10 とした。

4.1 折り畳み過程

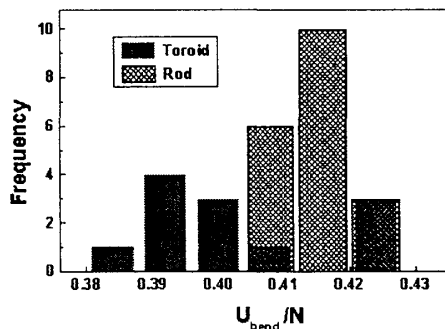
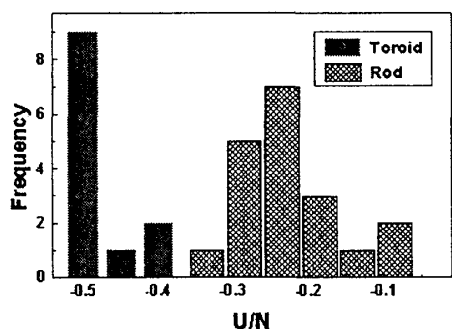


図 4: 折り畳み完了後の平均内部エネルギーの分布 図 5: 折り畳み完了後の平均曲げエネルギーの分布

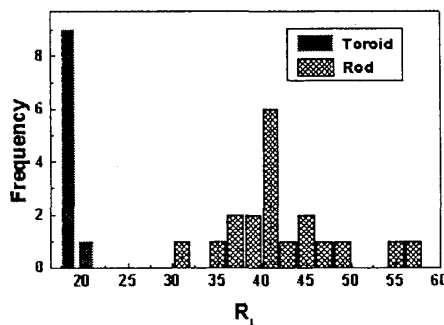
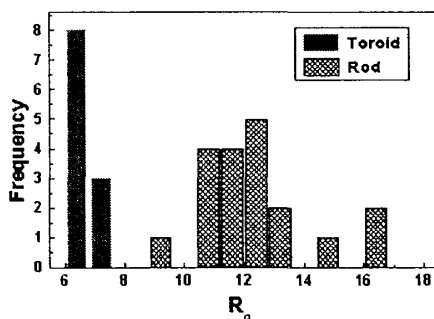


図 6: 折り畳み完了後の平均慣性半径の分布

図 7: 折り畳み完了後の平均モノマー単位間の最長距離の分布

まず最初に semiflexible 鎖の折り畳みによって得られる凝縮体の構造にふれ、次にそこに至る過程について述べる。今回用いた条件下では、折り畳みの産物として、トロイド状、ロッド状の 2 種類の構造が得られた。図 4~7 は、折り畳みが完了して、それぞれの観測量の平均値が一定に落ち着いた後の内部エネルギー、曲げエネルギー、慣性半径、モノマー単位間の最長距離の分布を示す。

トロイドやロッドなどの結晶様（もしくは、分子内液晶）の凝縮状態においては、自由エネルギーへのエントロピーの寄与は内部エネルギーに比べてずっと小さいため、図 4 より、トロイドが自由エネルギー最小の構造であり、ロッドは準安定構造であることがわかる。ところが、ランダムなコイル状態から出発して、70% 近くの確率でロッドが形成された。

また、トロイドはこれら全ての観測量においてほとんど一定値を示すのに対して、ロッドは広い分布を持つことが示された。このことから、同じロッドでも、自由エネルギーバリアに隔てられたいくつかの準安定状態が存在することが示唆される。一方のトロイドの場合も、最終構造は折り畳みの履歴に応じて異なるが、エネルギーやサイズの分布から識別するのは困難である。また、モノマー単位間の最長

距離 R_L は、トロイドの場合は外径、ロッドの場合は長軸の長さに対応し、DNA の電子顕微鏡像から容易に測定できる量である。DNA の実験では、用いる DNA や凝縮剤の種類が異なっても、およそ Kuhn 長程度の外径のトロイドが形成されることが知られている。今回用いたモデル高分子鎖の持続長は $\lambda \simeq 9.6$ であるので、折り畳みにより得られたトロイドの外径は Kuhn 長 ($l \simeq 2\lambda$) 程度であることが図 7 よりわかり DNA の場合とよく一致している。

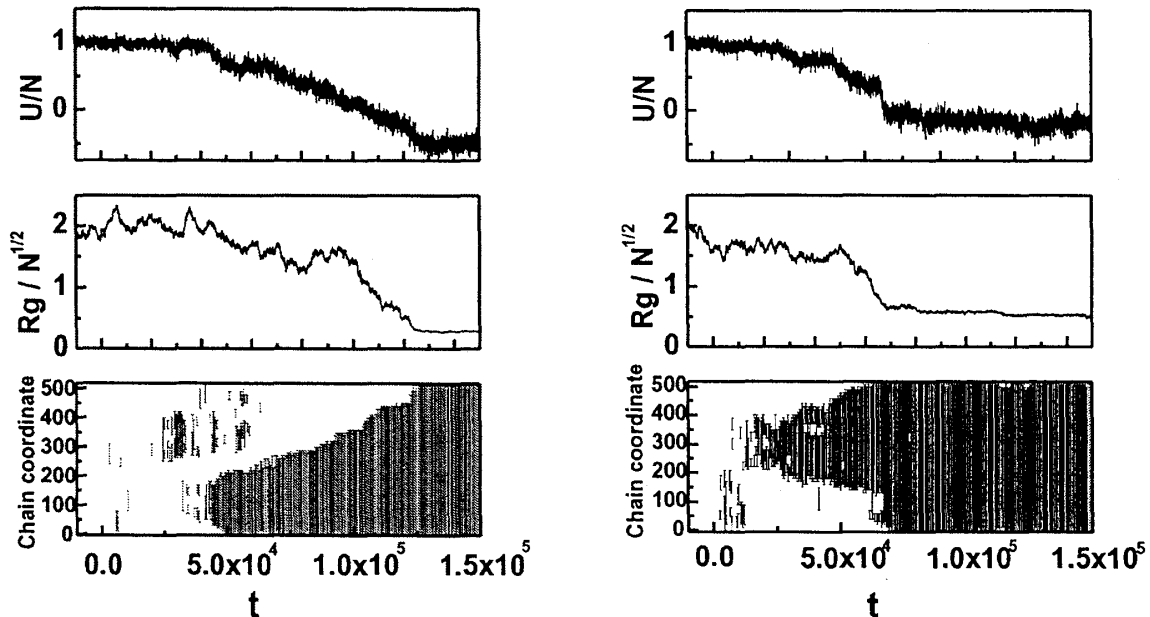


図 8: トロイド形成時の典型的な内部エネルギー (上)、慣性半径 (中)、高分子鎖に沿ったモノマー単位局所密度 (cf. 図 3) を二値化したもの (下) の時間発展
 図 9: ロッド形成時の典型的な内部エネルギー (上)、慣性半径 (中)、高分子鎖に沿ったモノマー単位局所密度 (cf. 図 3) を二値化したもの (下) の時間発展

次に折り畳み過程について述べる。図 8、図 9 は、それぞれトロイド構造、ロッド構造が形成されたときの典型的な、規格化した内部エネルギー、慣性半径、二値化した局所密度プロファイルの時間発展の様子を示す。局所密度プロファイルの二値化の基準としては、 $\phi(i)$ のプロファイルを高分子鎖の端から見ていき、ある閾値以上の値 ($\phi(i) \geq \phi_0$) が 3 以上続けば凝縮したクラスターの開始点とみなし、閾値より低い値 ($\phi(i) < \phi_0$) が 3 以上続けば、そこをクラスターの終了点とみなした。閾値としては、 $\phi_0 \simeq 5.24 \times 10^{-2}$ (これは各モノマー単位から r_c 近傍にモノマー単位数が平均 2.5 存在することに対応する) とした。図 8、図 9 の最下図に於いて、影のついた部分が凝縮してモノマー単位の局所密度が高くなっていることを示す。

図 10 には、図 8 に対応する高分子鎖のコンフォメーションを示す。周りの環境が良溶媒から貧溶媒に変化した後も、しばらくの間コイル状態が存続する。途中でモノマー単位が衝突して、クラスターが形成されるが、小さなものは不安定で崩壊してしまう。あるとき、確率的に大きなドーナツ型の核が形成されると、その後、残りのコイル部分を巻き取りながら成長していき、最終的にはトロイド構造が形成

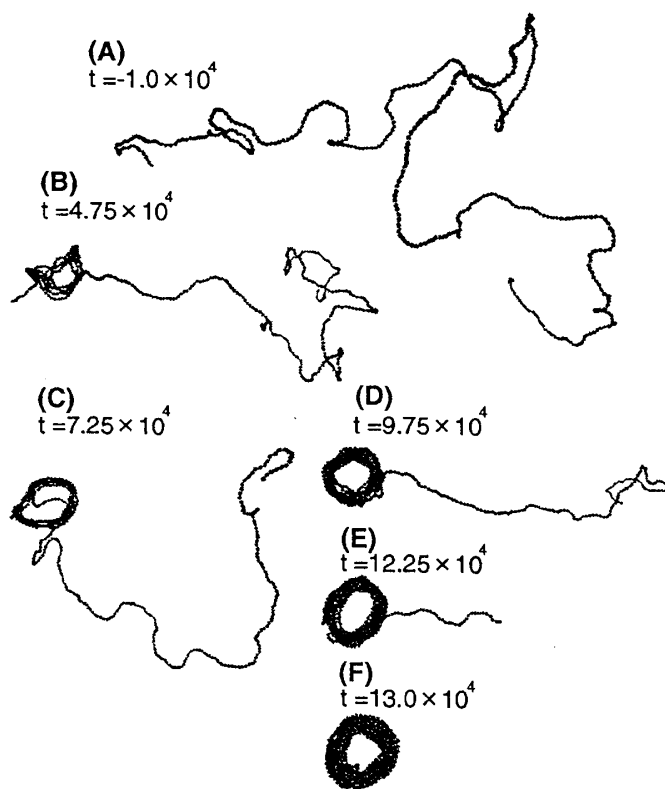


図 10: トロイド形成時のコンフォメーションの時間変化

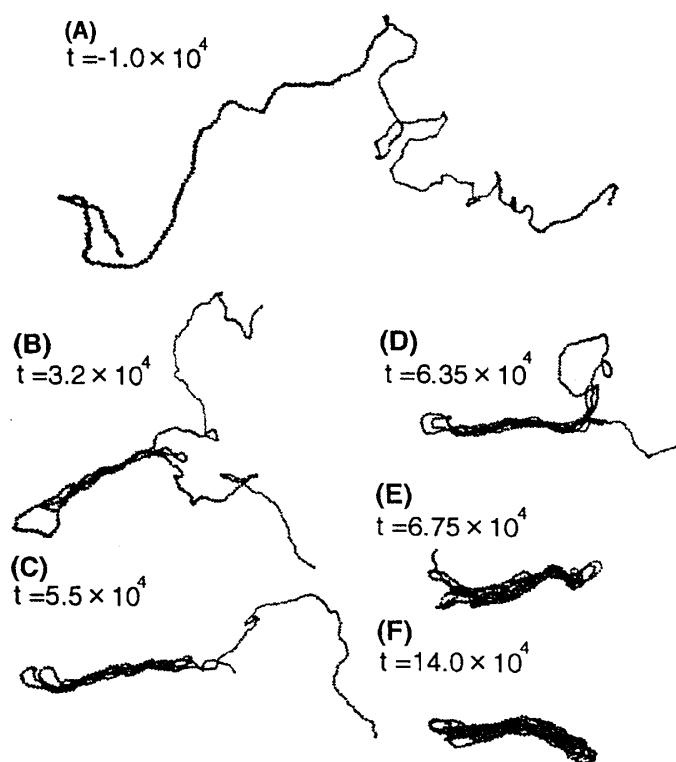


図 11: ロッド形成時のコンフォメーションの時間変化

される。この成長過程において、内部エネルギーと局所密度の界面の発展が、ほぼ時間に比例しているというのが、トロイド構造が形成されるときの特徴である。

図 11 には、図 9 に対応する高分子鎖のコンフォメーションを示す。ロッド構造形成のときもトロイド構造のときと同様に、コイル状態がしばらく続き、あるときロッド状の核が形成される。その後の内部エネルギーや局所密度プロファイルの時間発展は、トロイドの場合 (図 8) と比べると、平ら、もしくは比較的ゆるやかな変化をする部分と急激に変化する部分を含んでいるのがわかる (図 9)。これがロッドの成長時においてよくみられる典型的な過程である。これは、コイル部分が核に吸収されロッドの端 (hair-pin) 部までくると、堅い高分子鎖では、それ以上成長するには曲げエネルギーによるエネルギーバリアを越えなければならず、図 11 (B), (C) のような構造は、準安定状態として有限のライフタイムを持つためである。また、この準安定状態からの成長は、早い過程で一旦ランダムにコイル部分が核に吸収 (図 11 (D) → (E)) された後、ロッドの中でのモノマー単位の再配列により、より安定な状態へ移ってゆく (図 11 (E) → (F))。図 11 (E) では、hair-pin 部分がロッドの途中部にあるが、図 11 (F) では、hair-pin 位置はロッドの端にある。このモノマー単位の再配列は、エネルギーの変化をほとんど伴わずに起こることから、再配列は、それにより結晶中のモノマー単位の自由度を増すというエントロピー的な力により起こっているということが示唆される。

もちろん、上に挙げたのは数多く観察された典型例であって、実際の折り畳み経路は、確率的でありもっと多様である [28, 29]。次のような場合が観測された。1) ロッド状の核が形成されたが、残りのコイル部分が巻き付いていく前に、核の中心部にホールがつくられ、ドーナツ状に変化し、それが成長してトロイドが形成される (40 回の全試行のうち 2 回)。2) 複数のループ部をもつロッド状の核が形成され、それが折れ曲がりトロイドが形成される (40 回の全試行のうち 2 回)。この場合、核の成長過程、もしくは、後期過程において、トロイド内部でモノマーの再配列がおり、できるだけ安定状態へと向かうが、他のよりレギュラーなトロイドとは自由エネルギーバリアにより隔てられた、内部に何ヶ所かの hair-pin 部 (defect) を含むトロイド構造が形成されやすい。多くの hair-pin 部を含んだトロイドは、微妙ではあるがエネルギーが高く、他のものと識別可能であることがわかる (図 4, 5)。しかし、これらのトロイドの内部構造による違いを正確に議論するには、エネルギーやサイズではなく、他のパラメータが必要である。

4.2 核生成

溶媒環境を貧溶媒化した後も、コイル状態が準安定状態として有限のライフタイムをもつということは、この条件下では、転移点付近で秩序変数の関数としての自由エネルギープロファイルが双安定となること、すなわち一次相転移であることを示している。臨界核生成に要する時間は幅広い分布をもち、今回の計算では、早い場合は $t \simeq 0.75 \times 10^4$ 、遅い場合には $t \simeq 17 \times 10^4$ に臨界核が生成された。(臨界核生成の厳密な判定は難しいが、多数回のシミュレーション結果から、相互作用エネルギー U_{int}/N が不可逆的に -0.25 を下回るときが臨界核生成であるとする便宜上の基準を設け判断した。) 図 12 にトロイ

ド、ロッドそれぞれの場合の臨界核のサイズ（臨界核生成に必要としたモノマー単位数）のヒストグラムを示す。熱揺らぎの中で、鎖に沿って遠く離れた部位が接触し核が形成されることもあり（図 13）、そのようなときはループ部分のモノマー単位も臨界核のサイズとして数えた。図 12 より、全体的にロッド状の核は、トロイド状の核よりサイズが大きいことがわかる。また、形成された核が 1 つもしくは複数のループ部を含むときは、常にロッド状の核が形成された。

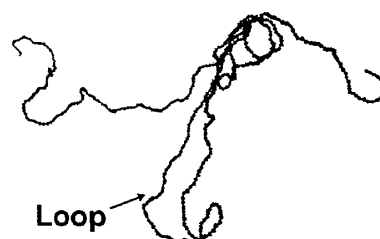
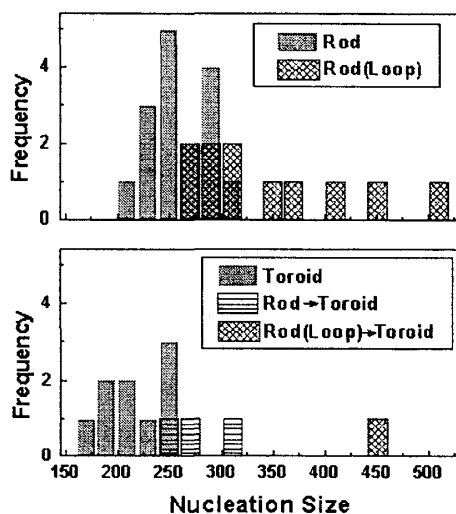


図 13: ループ部分を伴う核

図 12: 臨界核形成に要したモノマー単位数（ループ部も含む）。上図、下図はそれぞれ最終的にロッド、トロイドが得られた場合であり、形成された核がループ部を伴う場合は区別してプロットした。

通常、準安定状態からの自由エネルギーバリアを ΔF として、核生成率は $\exp(-\Delta F/T)$ に比例するが、先に述べたように 70% 近い確率でロッドが得られることから、ロッド状の核のほうが、核形成に要する自由エネルギーバリアが低いと思われる。これは一つには、ループ部を含んだ核は、ロッド状になりやすいという経路の多様性が大きく寄与していると考えられる。トロイド構造、ロッド構造の核形成のためのエネルギーバリアの大小は、過冷却の度合いによるであろう。今回、温度 ($1/\epsilon$) を変えたときの、系の平衡状態の性質（相図）に関する研究を行っていないが、バイノーダル線からスピノーダル線に近づくとつれ、トロイド構造、ロッド構造の核生成率がどのように変化するか調べるのも興味深い。

次に、核はどのような部位に形成されやすいであろうか。図 14 には、高分子鎖上のどのあたりに臨界核が形成されたかを示す。臨界核の生成時における、核の両側のコイル部分のモノマー単位数をそれぞれ N_a, N_b として、核の高分子鎖上の位置を

$$R_p = \begin{cases} \frac{N_b}{N_a+N_b} & (\text{if } \frac{N_b}{N_a+N_b} \leq 0.5) \\ 1.0 - \frac{N_b}{N_a+N_b} & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad (11)$$

とした。高分子鎖の両端は自由度が大きく、核が形成されやすいことがわかる。蛍光顕微鏡による DNA 分子の観察でも、同様の傾向が確認されている [31]。さらに、実際の DNA は塩基対配列により、鎖上に堅さの偏りが存在する。G - C 対は水素結合 3 本なのに対して、A - T 対は水素結合 2 本のため、G - C

対が豊富に存在する領域は A - T 対が豊富な領域よりも堅くなっている。DNA 鎖では、G - C 対が豊富に存在するより堅い領域のほうが、臨界核が生成されやすいという傾向が報告されている [31]。

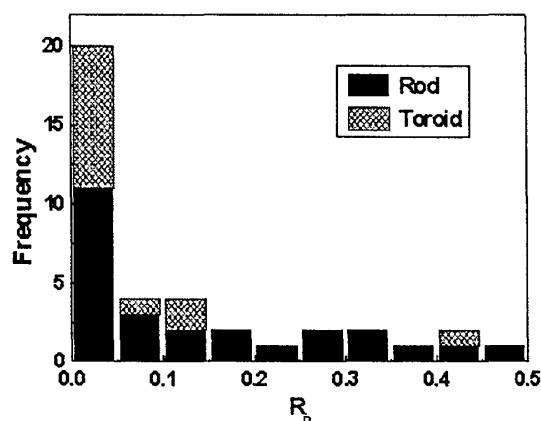


図 14: 高分子鎖に沿って核の生成された位置

4.3 単分子凝縮と集団平均・実験との対応

高分子鎖や高分子溶液の静的、動的情報を得るためには、X線散乱、中性子散乱、光散乱など散乱実験が有効な手段であるが、十分な散乱強度が得られるような溶液濃度では、分子内凝縮がおきる前に多分子間凝縮により巨視的な相分離がおこってしまう。そのため、散乱実験による単一高分子凝縮転移の研究は非常に困難である。最近になり、巨視的な相分離により阻害されることなく、超希薄高分子溶液中における散乱実験により単一高分子鎖の凝縮転移が観測可能になってきた [32-34] が、このような散乱実験より得られる情報は、その定義式からわかるように分子集団の集団平均量であり、個々の高分子鎖に対する情報は欠落している。ところが、生体内の高分子の機能や機能性合成高分子の研究においては、個々の分子鎖の振る舞いが興味の対象となる。前節まで、単一高分子鎖レベルでの折り畳みの速度論を考察してきたが、ここでは、実際に観測される量との関係について考察する。

semiflexible 高分子鎖のように一次相転移を示す系では、臨界核生成が確率的な事象であるために、単一分子凝縮のダイナミクスは、散乱実験により観測される凝縮過程とは異なったものになるはずである。

図 15 に、ランダムな初期コンフォメーションから、折り畳みによりトロイドが形成されたときの慣性半径の二乗平方根 (サイズ) の時間発展の例 (三回分) を示す。どの場合もしばらくコイル状態 (慣性半径の二乗平方根は、準安定位置のまわりを揺らぐだけ) が存続し、その後 (臨界核形成後) 折り畳まれていく様子がわかる。単一高分子鎖レベルでは、統計要素の数 (Kuhn セグメント数) が有限のため、熱揺らぎの効果が非常に顕著であり、そのため臨界核形成後の折り畳みの速度には、かなりの幅が見られる。しかし第一近似的には、トロイド状の結晶成長過程において、慣性半径の二乗平方根 (サイズ) は、等速度で減少して安定値に達する。このことは、過冷却されたコイル状 DNA が凝縮する過程で、ほぼ等速度でサイズが減少するという蛍光顕微鏡法による単一 DNA 分子の観察結果とよく一致している [35, 36]。

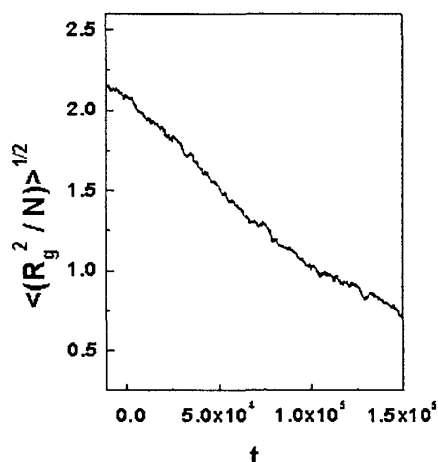
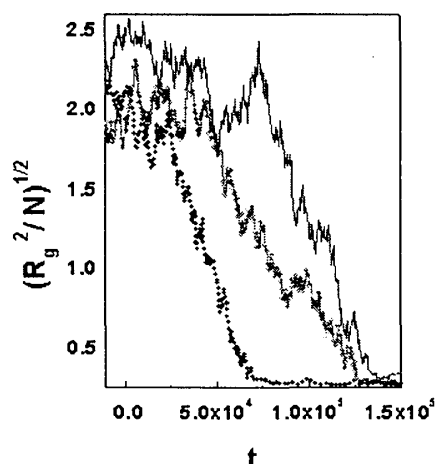


図 15: 単一高分子鎖凝縮過程における個々の高分子鎖の慣性半径二乗平方根の時間発展。例として、慣性半径の二乗平均平方根の時間発展。これは集団三回の独立なシミュレーションの結果を示す。 図 16: 単一高分子鎖凝縮過程における高分子鎖の慣性半径の二乗平均平方根の時間発展。これは集団平均量（散乱実験における観測量）に相当する。

図 16 には、ランダムな初期コンフォメーションから出発した全試行 (40 回) の慣性半径の二乗平均の平方根の緩和の様子を示す。これは、いわゆる集団平均値であり、散乱実験で得られる観測量に相当する。この場合、核生成率の確率的性質により、単一高分子鎖レベルでの情報は集団平均の中に埋もれてしまい、観測されるサイズはなだらかに緩和していくように見える。4.2 節で考察したように、臨界核生成に要する時間 (t_c) は自由エネルギーバリア、つまり過冷却度に依存する。今回用いた条件では、臨界核生成に要した時間分布の平均、標準偏差はそれぞれ $\langle t_c \rangle \simeq 4.98 \times 10^4$ 、 $\langle (t_c - \langle t_c \rangle)^2 \rangle^{1/2} \simeq 4.22 \times 10^4$ であったが、より転移点近傍の条件では、臨界核生成の時間スケールが伸び、単一分子レベルと集団平均レベルでの差異はもっとはっきりしてくるであろうと予想される。

4.4 高分子鎖の長さの効果

今回、semiflexible 高分子鎖の特徴をとらえるのに十分な長さの高分子鎖 ($N = 512$) を用いて Brownian dynamics シミュレーションを行い、熱揺らぎの中で臨界核が形成され、それが成長することによりトロイド、ロッド状の凝縮構造が得られることが明らかになった。全 40 回の試行のうち一度だけ、鎖の一端に核が形成され、それが成長し終わる前に鎖の反対側に別の核が形成され、その 2 つが融合して 1 つの凝縮体になるという過程が観察された。高分子鎖の全長が長くなれば、その凝縮過程は高分子鎖上の複数の位置における核生成、それらの成長、その後融合というステップを踏むようになり、それに伴って新しい時間スケールが生じるであろう。図 17 は高分子鎖の全長を 4 倍にしたとき ($N = 2048$) の凝縮過程のコンフォメーションのスナップショットである。

このような長い高分子鎖においては、系の平衡性質に及ぼす温度、鎖の堅さの効果も詳しく分かっておらず、それ自体も興味深い問題である。高分子鎖の長さが長くなると、表面効果が大きくなり、トロ



図 17: モノマー単位数 $N = 2048$ の高分子鎖の凝縮過程のスナップショット

イド構造は不安定化することが予想される [37]。また、高分子鎖の長さが十分でない、有限長の効果が顕著になり、相転移領域のシフトや相転移挙動自体にも変化が生じる。高分子鎖の長さの効果は、まだ解かれていない問題である。

蛍光顕微鏡観察で用いられた DNA は、非常に長く (T4DNA: 全長 166 kbp \sim 56 μm)、図 17 で示したモデル高分子鎖よりさらに一桁以上長い (DNA の溶液中での持続長は、今回用いたモデルの約 5 倍程度である) にも関わらず、DNA 鎖に沿って形成された 1 つの核が残りのコイル部分を吸収して成長していく [35, 36]。これは、本稿では述べなかったが、DNA の荷電高分子としての性質が大きく影響しているためと思われる。荷電高分子における中距離での静電反発力は、小さな核の不安定性を強め、臨界核生成率のタイムスケールを伸ばすであろう。また、この性質はトロイド状、ロッド状の臨界核生成に要する自由エネルギーバリアの相対的高さにも影響すると考えられる。実験では、凝縮剤としてスペルミジン、ヘキサアミンコバルト (III) を用いた場合 90%、オクタメチルスぺルミジン (me_8 spermidine) を用いた場合 50% の割合でトロイドが形成されたという報告がある [9]。得られる凝縮構造は、溶液環境の違いによる DNA 鎖の堅さの違いの他に、本研究で示されたように kinetic な効果により制御されていると考えられる。

5 議論

結晶成長過程 図 8、図 10 に示すように、三次元空間での高分子鎖の折り畳み過程において、トロイド状の核が形成された後、ほぼ一定速度で核が成長している様子がシミュレーションで見られた。また、蛍

光顕微鏡を用いた DNA の実験においても同様の現象が観察されている [35,36]。一方、過冷却溶液からの液滴形成などの通常の三次元空間における結晶成長過程では、その成長速度は成長に伴う核のサイズの変化に依存して変化することはよく知られている [38]。ここでは、三次元空間における高分子鎖の折り畳み過程において、何故、等速度な成長過程が観測されるかについて、秩序変数に対する時間に依存した Ginzburg-Landau 方程式 (TDGL 方程式) の枠組みを用いて議論する。簡単のため、秩序変数としては通常の高分子物理と同様、セグメント密度を考える。

枝分かれのない線状高分子鎖は一次的にセグメントが連なったものである。鎖に沿って遠く離れたセグメント同士でも空間的に近くに存在することが可能であるため、高分子鎖は遠距離相互作用のある一次元系と考えることができる (高分子鎖の振る舞いは、それが埋め込まれている空間の次元に依存する)。高分子鎖の凝縮転移は、この遠距離相互作用により引き起こされる。

この意味で高分子鎖を準一次元系を考え、鎖に沿った一次元座標 (x) と時間 (t) の関数として、局所的なセグメント密度を $\phi(x, t)$ と書く (cf. 図 3) と、その時間発展方程式は次式のように書ける。

$$\frac{\partial \phi(x)}{\partial t} = -L \frac{\delta F\{\phi(x)\}}{\delta \phi(x)} \quad (12)$$

Ginzburg-Landau の自由エネルギーは次式のように表せる。

$$F\{\phi(x)\} = \int dx \left(f\{\phi(x)\} + \frac{C}{2} \left(\frac{\partial \phi}{\partial x} \right)^2 \right) \quad (13)$$

積分内の第一項は位置 x における自由エネルギー密度、第二項は秩序変数の空間勾配の効果を表す。ロッド構造が得られるときには、凝縮部分の不均一性 (まっすぐの部分と hair-pin 状の部分) を考慮しなければならないが、トロイド構造が得られる場合にはこのような簡単な自由エネルギーでおおまかな議論ができると考えられる。TDGL 方程式は次のようになる。

$$\frac{\partial \phi(x)}{\partial t} = -L \left(\frac{\partial f(\phi)}{\partial \phi} - C \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} \right) \quad (14)$$

この微分方程式は、界面が一定速度で伝搬する解を持つ。今、簡単のため、双安定性を示す一次相転移系の特徴を表すのに $f(\phi)$ として 4 次関数を考える。すると、2 つの安定相 (コイル状態とトロイド) の秩序変数の値を ϕ_1, ϕ_2 、不安定点を ϕ_0 として $\frac{\partial f(\phi)}{\partial \phi}$ は次のように書くことができる。

$$\frac{\partial f(\phi)}{\partial \phi} = a(\phi - \phi_1)(\phi - \phi_2)(\phi - \phi_0) \quad (15)$$

この場合、界面の伝播速度 (v) は、 $\phi(-\infty, t) = \phi_1, \phi(+\infty, t) = \phi_2$ という境界条件のもと次のように求められる。

$$v = L \sqrt{\frac{aC}{2}} (2\phi_0 - \phi_1 - \phi_2) \quad (16)$$

実際の高分子鎖の長さは有限であるが、十分なサイズの核が形成された後の成長段階にも、この議論は有用であろう。以上の議論では、一次元の空間勾配効果のみ考慮した。言い換えれば、コイル状のセグメントのうち、凝縮部分のすぐ隣り (空間的にではなく、鎖に沿っての距離) のセグメントのみ凝縮部

分に吸収され得ると考えており、そのため、成長する核のサイズによらない一定の界面速度が得られた。ところが実際には、遠距離相互作用のために、結晶成長の過程で鎖に沿って離れたセグメントが、熱揺らぎにより核に接触することも起こり得る。従って高分子鎖を一次元系とした上記の議論は厳密なものではない。しかし、コイル状態での平均セグメント密度 ($\sim N/N^{3\nu} = N^{1-3\nu}$) が非常に小さい (排除体積鎖では $\nu = 3/5$) こと、つまり、十分長いコイルは実質上”スカスカ”であることを考慮すると、凝縮部分の成長過程において、凝縮部分と、そこから鎖に沿って遠く離れたセグメントが接触するのは、まれな出来事であるとわかる。そのため、核が成長する過程で高分子鎖を一次元系とみなすこと、つまり凝縮部分とコイル部分との界面が点であると考えるのは十分妥当であると考えられる。すなわち、高分子鎖の折り畳み過程がほぼ等速度過程であるというのは、高分子鎖が一次元的な物体であるということを反映していると考えられる。

(16) 式の界面の平均伝播速度は、コイル部分、凝縮部分における自由エネルギー密度の差を用いて、次のように書くことができる。

$$v = L\sqrt{\frac{C}{2a}} \frac{12}{(\phi_1 - \phi_2)^3} (f(\phi_1) - f(\phi_2)) \quad (17)$$

従って核の成長段階での、凝縮部分とコイル部分との界面の平均進行速度は、過冷却の度合いに依存することが期待される。

6 まとめ

本論文では、Brownian dynamics シミュレーションにより semiflexible 高分子鎖の折り畳み転移における凝縮過程の速度論を考察した。flexible 鎖の凝縮転移とは質的に異なり、堅さを伴う高分子鎖の場合は、環境を貧溶媒化した後も急冷の度合いが適当ならば、コイル状態は準安定状態として有限時間存在することができ、その後核生成・結晶成長のプロセスを経て秩序構造へ折り畳まれることを示した。その際、どのような折り畳み構造が得られるかについては、速度論的効果が重要であることがわかった。今回用いた条件では、トロイド構造が自由エネルギー最小の構造ではあるが、自由エネルギーの局所的極小にトラップされたロッド構造の方が生成確率がより高かった。トロイド構造が形成されときの結晶成長過程は、ほぼ等速度で界面が進行していくのが特徴である。ロッド構造の結晶成長過程では、端部の hair-pin 構造のために、折り畳み過程の途中状態が準安定として存在することが特徴である。また、これらの単分子レベルのダイナミクスが、散乱実験などで観測される集団平均ではどのように”見える”のかということについて議論した。

謝辞

本研究は京都大学理学研究科の吉川研一教授の研究室にておこなったものです。研究室のみなさんには、研究テーマについての議論のみではなく、日常生活においても大変お世話になりました。モデルの構築やプログラミングについては野口博司博士（分子研）、Yuri Velichko 博士（吉川研、Moscow 大学）にいろいろとアドバイスをいただきました。また、研究室の眞山好美秘書や物理学教室の事務室のみなさんには事務的なことで大変お世話になりました。どうもありがとうございます。最後に修士課程 2 年間の間、指導教官として暖かく見守っていただいた吉川教授に感謝します。

参考文献

- [1] P. J. Flory, *Statistical Mechanics of Chain Molecules* (Interscience, New York, 1969).
- [2] P. G. de Gennes, *Scaling Concepts in Polymer Physics* (Cornell University Press, Ithaca, 1979).
- [3] A. Yu. Grosberg and A. R. Khokhlov, *Statistical Physics of Macromolecules* (American Institute of Physics, New York, 1994).
- [4] I. M. Lifshitz, A. Yu. Grosberg, and A. R. Khokhlov, *Rev. Mod. Phys.* **50**, 683 (1978).
- [5] G. Swislow, S. T. Sun, I. Nishio, and T. Tanaka, *Phys. Rev. Lett.* **44**, 796 (1980).
- [6] C. B. Post and B. H. Zimm, *Biopolymers* **21**, 2123 (1982).
- [7] K. Yoshikawa, M. Takahashi, V. V. Vasilevskaya, and A. R. Khokhlov, *Phys. Rev. Lett.* **118**, 929 (1996).
- [8] T. H. Eickbush and E. N. Moudrianakis, *Cell* **13**, 295 (1978).
- [9] G. E. Plum, P. G. Arscott, and V. A. Bloomfield, *Biopolymers* **30**, 631 (1990).
- [10] H. Noguchi and K. Yoshikawa, *J. Chem. Phys.* **109**, 5070 (1998).
- [11] V. A. Ivanov, W. Paul, and K. Binder, *J. Chem. Phys.* **109**, 5659 (1998).
- [12] V. A. Ivanov, M. R. Stukan, V. V. Vasilevskaya, W. Paul, and K. Binder, *Macromol. Theory Simul.* **9**, 488 (2000).
- [13] M. Doi and S. F. Edwards, *The Theory of Polymer Dynamics* (Oxford Science, New York, 1989).
- [14] O. B. Ptisyn, A. K. Kron, and Y. Y. Eizner, *J. Polym. Sci. Part C* **16**, 3509 (1968).
- [15] T. M. Birshtein and V. A. Pryamitsyn, *Macromolecules* **24**, 1554 (1991).

- [16] Y. Zhou, C. K. Hall, and M. Karplus, *Phys. Rev. Lett.* **77**, 2822 (1996).
- [17] Y. Zhou, M. Karplus, J. M. Wichert, and C. K. Hall, *J. Chem. Phys.* **107**, 10691 (1997).
- [18] P. G. de Gennes, *J. Phys. (Paris) Lett.* **46**, L639 (1985).
- [19] A. Byrne, P. Kierman, D. Green and K. A. Dawson, *J. Chem. Phys.* **102**, 573 (1995).103, 4807 (1995).
- [20] Yu. A. Kuznetsov, E. G. Timoshenko, and K. A. Dawson, *J. Chem. Phys.* **103**, 4807 (1995).
- [21] M. Wittkop, S. Kreitmeier and D. Göritz, *J. Chem. Phys.* **104**, 3373 (1995).
- [22] A. Milchev and K. Binder, *Europhys. Lett.* **26**, 671 (1994).
- [23] A. Buguin, F. Brochard-Wyart, P. G. de Gennes, *C. R. Acad. Sci. Paris* **322 IIB**, 741 (1996).
- [24] L. L. Klushin, *J. Chem. Phys.* **108**, 7917 (1998).
- [25] A. Halperin and P. M. Goldbart, *Phys. Rev. E*, **61**, 565 (2000).
- [26] E. G. Timoshenko, Yu. A. Kuznetsov and K. A. Dawson, *J. Chem. Phys.* **102**, 1816 (1995).
- [27] Yu. A. Kuznetsov, E. G. Timoshenko and K. A. Dawson, *J. Chem. Phys.* **104**, 3338 (1996).
- [28] B. Schnurr, F. C. Mackintosh and D. R. M. Williams, *Europhys. Lett.* **51**, 279 (2000).
- [29] H. Noguchi and K. Yoshikawa, *J. Chem. Phys.* **113**, 854 (2000).
- [30] Yu. A. Kuznetsov, E. G. Timoshenko and K. A. Dawson, *J. Chem. Phys.* **105**, 7116 (1996).
- [31] Y. Matsuzawa, Y. Yonezawa, and K. Yoshikawa, *BioChem. BioPhys. Commu.* **225**, 796 (1996).
- [32] M. Nakata, *Phys. Rev. E*, **51**, 5770 (1995).
- [33] C. Wu and S. Zhou, *Phys. Rev. Lett.* **77**, 3053 (1996).
- [34] M. Nakata and T. Nakagawa, *Phys. Rev. E*, **56**, 3338 (1997).
- [35] K. Yoshikawa and Y. Matsuzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 929 (1996).
- [36] K. Yoshikawa and Y. Matsuzawa, *Physica D*, **84**, 220 (1995).
- [37] V. V. Vasilevskaya, A. R. Khokhlov, S. Kidoaki and K. Yoshikawa, *Biopolymers* **41**, 51 (1997).
- [38] E. M. Lifshitz and L. P. Pitaevskii, *Physical Kinetics* (Pergamon Press, 1981).