

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：12401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25400080

研究課題名(和文) 結び目理論の分子生物学への応用

研究課題名(英文) Application of knot theory to molecular biology

研究代表者

下川 航也 (SHMOKAWA, Koya)

埼玉大学・理工学研究科・教授

研究者番号：60312633

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：結び目のバンド手術の特徴付けの研究、格子結び目の研究、結び目のデーモン手術の研究、A-多項式の研究を行い、DNA、タンパク質のモデル化、DNA組換えの研究へ応用した。  
 具体的には(1) Xer-dif-FtsKシステムによるDNA絡み目解消操作の特徴付けの研究、(2) 結び目のタングル分解とA-多項式、巡回デーモン手術の研究、(3) tube領域内の格子結び目の研究、行った。  
 これらの成果を、4編の論文、および、国際会議等の招待講演として公表した。また、この分野の研究集会をオーストラリアで開催した。

研究成果の概要(英文)： We studied band surgeries of knots and links, lattice knots in the simple cubic lattice, Dehn surgery on knots and A-polynomial of knots and applied results to modeling of DNA and proteins and the research of site-specific recombination.

In particular we studied (1) characterization of unlinking of DNA catenane by site-specific recombination of Xer-dif-FtsK system, (2) tangle decomposition of knots and their A-polynomial, (3) lattice knots and links in a tube region in the simple cubic lattice.

We published 4 research papers and give plenary and invited talks in international conferences. We also organized a special session on DNA topology in Australia.

研究分野：結び目理論

キーワード：結び目 DNA 組換え バンド手術 格子結び目

## 1. 研究開始当初の背景

DNA は2重螺旋構造を持っているが、その平行な2本の鎖を1本の紐と見なすと空間内でのトポロジーを考えることが出来る。特に生物学実験で用いられるプラスミドなどの環状DNAは、DNA結び目やDNA絡み目を構成し、そのトポロジーが観測されている。DNA部位特異的組換え酵素は、DNAのトポロジーを変えるものがあることが知られている。例えば、大腸菌の酵素 Xer はそのような例であり、実験でDNAのトポロジーの変化で観測されている。しかし、酵素の働きのメカニズムは観測できず、そのメカニズムを結び目理論を用いて説明することが期待されている。

タンパク質も紐状であるが、3次構造を構成する際に結び目やスリッ結び目を構成することが知られており、2000年以降活発に研究されている。特に最近では、タンパク質のデータベースに登録されている十萬を超えるタンパク質のうち、約千のタンパク質が、結び目やスリッ結び目の構造を持つことが知られている。その構造は、現在のところ、ツイスト結び目に限られており、そのモデル化と、理論付けは、現在重要な問題と考えられている。

この研究では、結び目理論の研究、特に、結び目のバンド手術の研究、格子結び目の研究を行い、それを「DNA組み換え酵素の研究」、「DNAやタンパク質のモデル化」、「DNAトポイソメラーゼの研究」への応用を図る。さらに、国内研究者と協力し、DNAトポロジーのセミナーを開催し、DNAトポロジーの国内拠点の形成を図る。

## 2. 研究の目的

以下の3つの課題を掲げ、結び目理論の研究を行い、DNAやタンパク質の研究へ応用する。

(A) DNAに働く組換え酵素の働きを、タンゲル解析、バンド手術の特徴付けを用いて研究。

(B) 制限された領域内のDNAやタンパク質の立体構造を、格子絡み目などを用いてモデル化。

(C) トポイソメラーゼの効率的なDNA絡み目の解消を、符号付き交差交換等の観点から説明。

これらの研究に必要な数学の研究は、結び目、絡み目のバンド手術の研究、格子結び目、絡み目の研究、交差交換の研究などである。

さらに、DNAトポロジーに関する研究集会、セミナーを開催し、国内拠点の形成を目的とした研究活動を開始する。

## 3. 研究の方法

2重らせん環状DNAを結び目、絡み目を用いてモデル化すると、組換えはそのバンド手術に対応する。オックスフォード大学の Sherratt 研究室による生物学的実験(2007年 Embo J.)により、Xer-dif-FtsK システムによるDNA組換えは、DNAの複製の際に生じるDNA絡み目((2,2k)-トーラス絡み目)を何度かの組換えにより解くことが知られている。そして、各組換えでは、結び目、絡み目の構造(この場合は交点数に対応)を簡単にすることが観察されていた。

今回の研究で、そのような絡み目解消経路の特徴付けを、バンド手術の研究を用いて行った。ここで用いた手法は、結び目、絡み目の交点数と符号数との関係である。交点数と符号数により(2,p)-トーラス結び目や絡み目が特徴付けられることを用いて、バンド手術による絡み目解消経路を特徴付けた。

格子結び目については、与えられた tube 領域に含まれる結び目、絡み目の特徴付けと、その最少ステップ数の特徴付けを行った。とくに、2x1-tube では、それらの結び目、絡み目は、2橋結び目、絡み目となり、コンウェイ表示が対応するため、それを用いて研究した。

結び目のタンゲル分解と、その基本群の  $SL(2, \mathbb{C})$  表現の研究を行った。それにより、タンゲルを用いて関連づけられる結び目、絡み目の character variety や A-多項式の間に関係があることを示した。これらの情報から巡回デーモン手術の情報を得ることが出来るため、その分野への応用の研究も併せて行った。

また、ファイバー結び目、絡み目に関して、バンド手術や交差交換の研究を行った。特に、一般化されたホップバンディングの概念の導入と、トーラス絡み目  $T(2, 2p)$  からトーラス結び目  $T(2, 2p-1)$  の向きに同調したバンド手術の特徴付けを行った。

## 4. 研究成果

DNAの組換えに関して、組換え酵素 Xer-dif-FtsK システムによる、DNA絡み目の絡み目解消の様子の特徴付けに成功した。ここでは、各組換えの際に結び目や絡み目の交点数が減ると仮定した場合に、その絡み目解消経路が唯一に定まることを証明した。(Proc. Natl. Acad. Sci. USA **110** (2013))

具体的には、まず、向きを保つバンド手術によりトーラス絡み目  $T(2, 2p)$  から自明な絡み目が得られる場合には、 $2p$  回のDNA組換えが必要であることを示した。さらに、向きを保つバンド手術によりトーラス絡み目  $T(2, 2p)$  から交点数が少ない結び目が得られたとすると、それはトーラス結び目  $T(2, 2p-1)$  となることを示した。また同様に、向きを保つバンド手術によりトーラス絡み目  $T(2, 2p-1)$  から交点数が少ない絡み目が得られたとすると、それはトーラス絡み目  $T(2, 2p-2)$

となることを示した。これにより、DNA の複製により得られた DNA 絡み目を部位特異的組換えで解く際に、各組換えで交点数が減少すると仮定すると、途中段階で出てくる結び目、絡み目は、 $T(2,k)$  のタイプのものに限られることを示すことが出来、これにより、絡み目解消経路が唯一に定まることを示した。用いた手法は、結び目、絡み目の符号数と交点数に関する不等式である。

また、ファイバー結び目、絡み目について、バンド手術の特徴付けの研究を行った。ここでは、ファイバー結び目、絡み目から向きを保つバンド手術でファイバー絡み目、結び目が得られる場合には、それは一般化されたホップバンディングとなることを示した。この結果を用いると、 $T(2,2p)$  から  $T(2,2p-1)$  へのバンド手術の分類が従い、*Xer-dif*-FtsK の酵素の働きメカニズムの解明大きく貢献するものである。(論文は、J. London Math. Soc. (2016) に掲載予定。)

結び目がある種の分解を持つときの、巡回デーモン手術に関する結果を得た。ここで用いた手法は、タングル手術と、結び目群の  $SL(2,C)$  表現である。(RIMS Kôkyûroku (2013))

これまでの結び目、絡み目のバンド手術の研究と、その DNA 組換え酵素の研究への応用をまとめた解説記事を執筆した。("Discrete and Topological Models in Molecular Biology" に収録 (2014))

結び目の  $A$ -多項式が他の結び目の  $A$ -多項式を因数として持つ場合の研究を行った。これまでの研究で、2 つの結び目に対し、結び目群の間に全射準同型が存在する場合には、一方の  $A$ -多項式が他方の因数になることが知られていた。今回の研究で、そのような全射準同型が存在しない場合にも、 $A$ -多項式がもう一方の  $A$ -多項式の因数になる例を無限個構成した。ここで用いた手法は、結び目のタングル和と、結び目群の  $SL(2,C)$  表現である。(New York Journal of Mathematics **21** (2015))

tube 状領域内の格子結び目について、最少ステップ数の研究、および、tube 内の結び目の特徴付けを行い、国際会議などで招待講演を行った。

これまでの研究で、立方格子内の結び目について、領域を制限しない場合の格子結び目最少ステップ数の研究と、高さのみを制限したスラブ領域内の格子結び目の最少ステップ数の研究とそのエルゴード類の研究を行ってきた。(J. Phys. A: Math. Theor. 2009, 2012) 今回の研究では、 $[0,2]_x[0,1]_y \times \mathbb{R}$  等というチューブ状領域内の結び目の特徴付けと、最少ステップ数の研究を行った。特に、素な結び目は 2 橋結び目となるが、その場合の最少ス

テップ数の決定を行った。(論文執筆中)

これらの研究成果に基づき、2014 年 12 月にオーストラリア・ニュージーランド数学会において、数学者、統計物理学者、分子生物学者などを招待し、special session "Topology, Geometry and Combinatorics of Biopolymers" を開催した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

Tangle sums and factorization of  $A$ -polynomials, Masaharu Ishikawa, Thomas W. Mattman, and Koya Shimokawa, New York Journal of Mathematics **21** (2015) 823-835.( 査読あり)

Site-specific recombination modeled as a band surgery: Applications to Xer recombination, Kai Ishihara, Koya Shimokawa, and Mariel Vazquez, "Discrete and Topological Models in Molecular Biology" (2014) pp 387-401, Jonoska, Natasa; Saito, Masahico (Eds.), Natural Computing Series, Springer. ( 査読あり)

FtsK-dependent XerCD-*dif* recombination unlinks replication catenanes in a stepwise manner, Koya Shimokawa, Kai Ishihara, Ian Grainge, David J. Sherratt, and Mariel Vazquez. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A **110** (52) 20906-20911 (2013) ( 査読あり)

Tangle sums, norm curves and cyclic surgeries, Masaharu Ishikawa, Thomas W. Mattman, and Koya Shimokawa, RIMS Kôkyûroku **1836** 18-33 (2013) ( 査読無し)

[学会発表](計 16 件)

下川航也, 結び目理論と 3 次元トポロジーの化学への応用, 日本化学会 第 96 春季年会「幾何学が誘起する新電子系物質科学」, 2016 年 3 月 27 日, 同志社大学 京田辺キャンパス.( 京都府京田辺市)

Koya Shimokawa, Knots and links in the simple cubic lattice, mini symposium "Mathematical Modeling and Analysis of Protein Cages", 2016 年 1 月 13-15 日, 沖縄科学技術大学院大学(OIST). ( 沖縄県恩納村)

Koya Shimokawa, Application of graph theory and knot theory to polymer

chemistry, Cyclic and Topological Polymers, Pacificchem 2015, 2015 年 12 月 19 日, Hawaii Convention center, Honolulu, Hawaii.

Koya Shimokawa, Knots and graphs in polymer chemistry, International Workshop on Topology/Geometry-driven Electron Systems toward New Horizon of Functional Materials, 2015 年 12 月 12 日, 名古屋大学 野依記念学術交流館。(愛知県名古屋市)

Koya Shimokawa, Knots and links in the simple cubic lattice, Simons Center's Workshop: Symplectic and Algebraic Geometry in the Statistical Physics of Polymers, 2015 年 10 月 13 日, Simons Center of Geometry and Physics, Stony Brook University, NY, USA.

Koya Shimokawa, Unknotting operation and growth constant of knots in a tube region, Combinatorics, topology and statistical mechanics of polymer models II, 2015 年 6 月 2 日, CanaDAM 2015, University of Saskatchewan in Saskatoon, SK, Canada.

Koya Shimokawa, Application of knot theory to molecular biology (Intensive lecture), The 5th HYU MATH-Workshop, Low Dimensional Topology, 2015 年 2 月 4,5 日, Hanyang University, Korea.

Koya Shimokawa, Site-specific recombination modeled as a band surgery, Special session "Topology, Geometry and Combinatorics of Biopolymers" in 8th Australia New Zealand Mathematics Convention, 2014 年 12 月 11 日, University of Melbourne, Australia.

下川航也, DNA 組み換え酵素のタンゲル解析, 研究集会「生命ダイナミクスの数理とその応用: 異分野とのさらなる融合」, 2014 年 12 月 3 日, 東京大学大学院数理科学研究科(駒場キャンパス)(東京都目黒区).

Koya Shimokawa, Site-specific recombination modeled as a band surgery, Special Session on "Applications of Knot Theory to the Entanglement of Biopolymers", AMS 2014 Fall Western Sectional Meeting, 2014 年 10 月 26 日, San Francisco State University, San Francisco, USA. (Plenary talk)

Koya Shimokawa, Site-specific recombination modeled as a band surgery,

mini-symposium "Biopolymer Entanglements", Canadian Applied and Industrial Mathematics Society 2014 Annual Meeting, 2014 年 6 月 23 日, Delta Bessborough Hotel, Saskatoon, SK, Canada.

Koya Shimokawa, Minimum step number of knots in the simple cubic lattice, Combinatorial Applications to Biology, Chemistry and Physics, 2014 年 6 月 22 日, University of Saskatchewan, Saskatoon, SK, Canada.

下川航也, バンド手術と DNA の組換え, 研究集会「Topology mini workshop」, 2014 年 3 月 20 日, 日本大学文理学部。(東京都世田谷区)

Koya Shimokawa, Lattice knots and links in tubes, Entanglement in biology; how nature controls the topology of proteins and DNA, 2013 年 11 月 18 日, Banff International Research Station for Mathematical Innovation and Discovery, Canada.

下川航也, 結び目理論の分子生物学への応用, SMART 研究会「応用現代幾何学」, 2013 年 9 月 4 日, 東北大学大学院情報科学研究科(青葉キャンパス)(宮城県仙台市).

下川航也, Site-specific recombination modeled as a band surgery, 研究集会「力学系と応用トポロジー」, 2013 年 6 月 11 日, 京都大学理学部(吉田キャンパス)(京都府京都市).

〔図書〕(計 0 件)

〔その他〕

2014 年 12 月 11 日(木)、12 日(金)に 8th Australia New Zealand Mathematics Convention にて、Special session "Topology, Geometry and Combinatorics of Biopolymers" を開催  
<http://www.austms2014.ms.unimelb.edu.au/special-sessions/topology-geometry-and-combinatorics-of-biopolymers/>

ホームページ  
<http://www.rimath.saitama-u.ac.jp/lab.jp/KoyaShimokawa.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

下川 航也 (SHIMOKAWA, Koya)  
埼玉大学・理工学研究科・教授  
研究者番号: 6 0 3 1 2 6 3 3

(2)研究分担者  
なし

(3)連携研究者  
なし