

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K14190

研究課題名(和文) 曲面を用いたトポロジーの研究とその応用

研究課題名(英文) Research on topology using surfaces, and its application

研究代表者

石原 海 (Ishihara, Kai)

山口大学・教育学部・准教授

研究者番号：40634762

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、DNAのトポロジーを変える酵素の作用の解明などに応用するために、3次元多様体及び結び目のトポロジーの研究、特に曲面を用いたトポロジーの研究を行い、主に次に挙げる成果を得た。複製DNAの絡み目解消に関して、タイプIIトポイソメラーゼの反復作用によるものと部位特異的組換えの反復作用によるものそれぞれについて特徴づけを与えた。従来の研究よりも弱めた仮定のもとで、比較的単純な基質からの絡み目解消の経路をすべて決定した。また、一般の場合は最初の絡み目解消から得られる生成物をすべて決定し、さらにその作用がトポロジーの観点で唯一つであることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNAのトポロジーを変える酵素の作用のモデルとして有理タングル手術を用いて研究した。中でもバンド手術や交差交換といった最も単純な有理タングル手術の決定問題は一般に非常に難しい。この問題の解決が前進したことが本研究の意義と言える。また、応用面では分子生物学的現象の数学的な意味づけやトポロジーによる証明が与えられたことに意義がある。

研究成果の概要(英文)：In this project, in order to clarify the action of enzymes that change the topology of DNA, we conducted studies on the topology of 3-manifolds and knots, especially the topology using surfaces, and obtained the following results. We characterized the repeat action of type II topoisomerases and the repeat action of site-specific recombination with respect to the unlinking of replicated DNA. Under weaker assumptions than previous studies, we determined all unlinking pathways from relatively simple substrates. In the general case, all the products obtained from the first action were determined, and it was shown that the action was unique from a topological point of view.

研究分野：結び目理論、低次元トポロジー

キーワード：DNAトポロジー 結び目 絡み目

### 1. 研究開始当初の背景

細菌染色体などの比較的短い DNA はそのほとんどが環状であり、結び目や絡み目の構造を持っていることが知られている。また、真核生物の染色体は線状であるが、分子が極端に長いことなどからトポロジカルな制約がかかっている。しかし、これらの制約にもかかわらず、DNA は複製や転写の際にすばやく分離するなど、細胞内の多くの反応にダイナミックに関与している。したがって、トポイソメラーゼや部位特異的組換え酵素のように、DNA に働き、そのトポロジ-を変換する作用を解明することは、分子生物学において非常に重要である。このような DNA トポロジ-の変化など高分子トポロジ-を、3次元多様体のトポロジ-や結び目理論など数学を通して研究することが求められている。DNA のトポロジ-を変換する酵素の作用は、酵素が掴んでいる部分とそうでない部分をそれぞれタングルと思うと、有理タングル手術と呼ばれる数学的操作と行うことができる。特に、部位特異的組み換えはバンド手術、タイプ II トポイソメラーゼの作用は交差交換というように、酵素の作用が有理タングル手術の中でも最も単純な操作によって数学的にモデル化できる。細胞分裂の際に問題となる複製 DNA の絡み目は、通常トポイソメラーゼによって解消されている。また、トポイソメラーゼが存在しない中でも、部位特異的組換え酵素 Xer が DNA 絡み目を段階的に解消することが知られている。この実験の中で、交点数という絡み目の複雑さを表す最も基本的な量が時間経過とともに減少していくことが観測されている。この現象において、複製 DNA がトラス絡み目  $T(2,2k)$  であり部位特異的組換えの反復作用によって毎回交点数が減るという強い条件のもと、経路する可能性がある絡み目の列（絡み目解消経路）が唯一つであることがわかってきた。一方で条件なしでは部位特異的組換えの反復作用による経路が多様である（経路が無限に存在する）こともわかってきた。そこで、絡み目解消経路の特徴づけをより弱い条件のもとで考察したり、部位特異的組換えだけでなくタイプ II トポイソメラーゼに関して考察したりすることが問題となった。また、部位特異的組換えの数学的モデルであるバンド手術のうち向きに同調するものや、タイプ II トポイソメラーゼの作用の数学的モデルである交差交換が、絡み目の緊張ザイフェルト曲面と呼ばれる曲面上の弧にそって起ることが知られている。特に、ファイバー曲面という緊張ザイフェルト曲面をもつ絡み目（ファイバー絡み目）に関しては、バンド手術や交差交換だけでなく、トンネルと呼ばれる弧についてもより深く研究されていた。この手法のために、曲面を用いたトポロジ-の研究を進めることが必要であった。また、DNA などの高分子の形を解析する上でのモデルとして単純立方格子上の絡み目、格子絡み目を用いることができる。このモデルを用いて、DNA の立体構造やそこに働く酵素の作用をトポロジ-の観点から特徴づけることも問題である。

### 2. 研究の目的

3次元多様体及び結び目のトポロジ-、特に曲面を用いたトポロジ-の研究を進め、これを応用することにより DNA 絡み目に働く酵素の作用など高分子のトポロジ-を数学的に解明することが本研究の目的である。

DNA に作用する酵素の研究に応用するために、バンド手術や交差交換が起きる場合の絡み目の不変量の変化を考察することにより、具体的に与えられた 2 つの絡み目の間にバンド手術や交差交換が起きるかどうかを数学的に証明することが一つの課題である。これは DNA のトポロジ-を変換する酵素が反復作用するときの経路の決定につながる。また、2 つの絡み目の間にバンド手術や交差交換が存在するならば、どんなものが存在するのかをトポロジ-の観点から特徴づけることがもう一つの課題である。これは酵素がどのように DNA を掴んでいるかの決定につながる。また、ファイバー絡み目のトンネルの解明という純粋に数学的に興味深い問題にもつながっている。このように、トポロジ-の研究を進め、得られた結果を総合的に DNA 絡み目に働く酵素の作用などに応用することが目的である。

### 3. 研究の方法

DNA 絡み目に働く酵素の作用や高分子のトポロジ-の解析に応用するために、主に曲面を用いたトポロジ-の研究を行った。

(1) DNA のトポロジ-を変換する酵素の作用を有理タングル手術でモデル化した。絡み目の交点数、オイラー標数、符号数の関係を考察することとこれまで得られていた結果を総合的に利用した。有理タングル手術全体にトポロジ-の観点からの同値関係を導入することで、有理タングル手術の分類を考えた。この分類を元に具体的に与えられた 2 つの絡み目の間のバンド手術や交差交換を特徴づけた。交差交換や向きに同調したバンド手術をオイラー標数の変化が少ない 2 つのファイバー絡み目の間で考えると、ファイバー曲面上の clean または once-unclean と呼ばれる弧に沿って起こることが分かっていた。また、ファイバー絡み目のトンネルも clean であることが知られていた。そこで、ファイバー曲面上のこれらの弧を調べた。

(2) 単純立方格子上の絡み目，格子絡み目を DNA 絡み目などの環状高分子のモデルとして用いた。高さと幅を制限された領域(チューブ)で局所的とそうでない結び目について考察を行った。

#### 4. 研究成果

(1) 複製 DNA の絡み目解消に関して，タイプ II トポイソメラーゼの反復作用によるものと部位特異的組換えの反復作用によるものそれぞれについて特徴づけを与えた。具体的には，複製 DNA をトーラス絡み目  $T(2,2k)$ ，部位特異的組み換えをバンド手術，タイプ II トポイソメラーゼの作用を交差交換によってモデル化し，各作用において交点数が増えない(交点数が変わらなくても良い)という仮定のもとで次のような結果を得た。まず， $k=3$  としたとき，つまりトーラス絡み目  $T(2,6)$  を基質とした絡み目解消について，絡み目解消経路を完全に決定した。また，より一般のトーラス絡み目または結び目  $T(2,p)$  を基質としたときに，最初の一回の酵素の作用による生成物にあたる絡み目をすべて決定した。特に交点数が変わらない作用が一般にはいくつも存在することがわかった。さらに，それぞれの生成物を固定したときの，酵素の作用がトポロジーの観点で唯一つであることを示した。バンド手術は向きに同調したものと向きの入らないものに分けられるが，それぞれ同方向反復配列組換えと逆方向反復配列組換えに対応する。後者に関しては，これまで行ってきた緊張ザイフェルト曲面を用いた手法が機能しないため，新たな手法の開発が今後の課題として残った。

(2) 交差交換や向きに同調したバンド手術をオイラー標数の変化が少ない 2 つのファイバー絡み目の間で考えると，ファイバー曲面上の clean または once-unclean と呼ばれる弧に沿って起こることが分かっている。最も簡単な場合である種数 1 のファイバー曲面のうち，このような弧を持つのを調べることによって，2 つの種数 1 のファイバー結び目の間の交差交換がいつ起きるかを決定した。今後はより複雑なファイバー曲面の弧を調べ，交差交換や向きに同調したバンド手術の特徴づけが求められる。

(3) トンネル数 1 のファイバー絡み目のトンネルの構成法を考案し，いくつかの例についてこの方法で構成できることを確かめた。今後は，ファイバー絡み目のすべてのトンネルがこの方法で構成できるのかという問題やファイバー曲面上の弧がトンネルになるための条件を調べることが課題となる。

(4) 細長い領域に詰め込まれた DNA のモデルとしてチューブ内の格子結び目を考え，特定の結び目のさまざまな構造を特徴づける方法として，結び目が局所的かそうでないかを定義した。この定義のもとでサイズの小さなチューブ内では，局所的でないものが局所的であるものより多数派であることを導いた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 N. R. Beaton, J. W. Eng, K. Ishihara, K. Shimokawa, C. E. Soteros	4. 巻 14
2. 論文標題 Characterising knotting properties of polymers in nanochannels	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Soft Matter	6. 最初と最後の頁 5775, 5785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8SM00734A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 K. Ishihara	4. 巻 132
2. 論文標題 Enzyme action for topological entanglement in DNA and knot theory	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reactive and Functional Polymers	6. 最初と最後の頁 74, 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reactfunctpolym.2018.09.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kai Ishihara, Yuya Koda, Makoto Ozawa, Koya Shimokawa	4. 巻 257
2. 論文標題 Neighborhood equivalence for multibranching surfaces in 3-manifolds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Topology and its Applications	6. 最初と最後の頁 11, 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.topol.2019.02.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kai Ishihara, Maxime Pouokam, Atsumi Suzuki, Robert Scharein, Mariel Vazquez, Javier Arsuaga, Koya Shimokawa	4. 巻 50
2. 論文標題 Bounds for minimum step number of knots confined to tubes in the simple cubic lattice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical	6. 最初と最後の頁 1,28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1751-8121/aa6a4f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Robert Stolz, Masaaki Yoshida, Reuben Brasher, Michelle Flanner, Kai Ishihara, David J. Sherratt, Koya Shimokawa Mariel Vazquez	4. 巻 7
2. 論文標題 Pathways of DNA unlinking: A story of stepwise simplification	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1,11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12172-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計8件(うち招待講演 4件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 石原 海
2. 発表標題 Topological characterization of unlinking pathways
3. 学会等名 Friday Seminar on Knot Theory
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石原 海
2. 発表標題 トンネル数1 のファイバー絡み目の構成法について
3. 学会等名 琉球結び目セミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kai Ishihara
2. 発表標題 Types of Multicyclic Graphs
3. 学会等名 Polymers meet Topology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kai Ishihara
2. 発表標題 First steps of unlinking pathways
3. 学会等名 The Topology of Nucleic Acids: Research at the Interface of Low-Dimensional Topology, Polymer Physics and Molecular Biology (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石原 海
2. 発表標題 Complete classification of generalized crossing changes between GOF-knots
3. 学会等名 広島大学トポロジー幾何セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石原海
2. 発表標題 Enzyme action for topological entanglement in DNA and knot theory
3. 学会等名 Knots and Polymers: Aspects of topological entanglement in DNA, proteins and graph-shaped polymers (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石原海
2. 発表標題 Complete classification of generalized crossing changes between GOF-knots
3. 学会等名 東北結び目セミナー2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石原海
2. 発表標題 絡み目解消経路のトポロジーによる特徴付け
3. 学会等名 ワークショップ「幾何学と様々な自然現象の解析」(招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Koya Shimokawa, Kai Ishihara, Yasuyuki Tezuka	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 81
3. 書名 Topology of Polymers	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------