

ランダム結び目と高分子：DNA の結び目

出口 哲生

お茶の水女子大学理学部物理学科

Abstract

閉じた空間曲線のことを結び目とよぶ。結び目をもつ環状の高分子に関する理論と実験が最近著しく発展している。例えば、様々な結び目の環状のDNAが実験で導かれている。そもそも高分子とは細長い鎖のような分子であり、高分子鎖同士の絡み合いの効果は高分子物質の物性に重要である。一定の結び目をもつ環状高分子の振る舞いは、トポロジ的な絡み合い効果を反映する。そしてトポロジーの効果は興味深い多体相互作用をもたらす。さらに、生命現象を物理的に理解する上でも重要である。実際、DNAが複製される際にその塩基対2重螺旋に絡み合いが生じるが、これがどのように解消されて複製が無事に行われるのかは未解明の大問題である。

本講義ではDNAの結び目を最初に紹介し、結び目不変量を用いた結び目高分子鎖の数値シミュレーションの最新成果を解説する。

1 結び目とDNA

1.1 様々な結び目

日常生活で結び目と言えば靴紐など紐を結んだものを意味し、たいてい紐の両端は開いている。しかし、曲線のトポロジーを数学的に明確にするためには、両端を閉じる必要がある。以下、閉じた空間曲線を結び目と定義する。二つの閉じた空間曲線を切断することなく一方から他方へと変形できるとき、二つの結び目は同じトポロジーをもつ、あるいは二つの結び目は同じであるという。

図1の(a)は、輪ゴムなど単純に閉じた輪と同じトポロジーの結び目で、自明な結び目という。図1の(b)は、葉が三枚広げられたような形をしているので、三葉結び目とよぶ。三葉結び目を図で表すと、図の中に最低3個の交点がある。結び目は最小交点数ごとに分類されている。三葉結び目は最小交点数3の結び目であり、その一番目なので 3_1 という記号で表される。

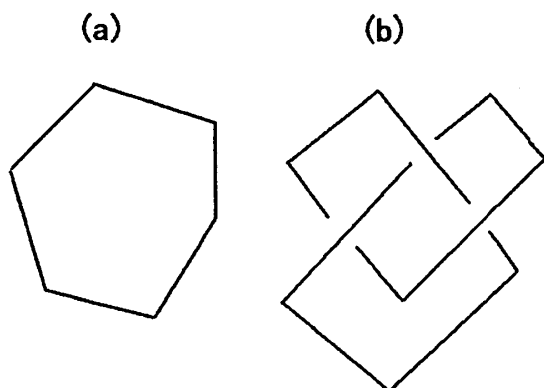


Figure 1: (a) 自明な結び目 (trivial knot) 0_1 ; (b) 三葉結び目 (trefoil knot) 3_1

1.2 溶液中の高分子

高分子でつくられている物質は身近に数多く存在する。高分子は、同じ分子単位が多数結合して連なった鎖状の巨大分子である。高分子 (polymer) の中の一つの分子単位をモノマー (monomer) という。例えばポリエチレンは、エチレン分子が多数連なって鎖を形成したものである。結合するモノマーの個数を重合度という。

高分子はひもの形状のもの (線形鎖) が多い。しかし、様々なトポロジーの高分子が存在し、例えば自明な結び目の環状高分子も存在する。例えば、大腸菌のプラスミドは環状の DNA である。これは天然の環状高分子鎖である。最近では非常に大きな環状高分子鎖も合成可能となった。技術的には非常に困難だったが、実験技術の著しい進歩により可能となった。

溶液中の高分子鎖は、溶液の中でランダムな熱揺らぎを受け、全ての空間形状が出現可能である。高分子が一種類のモノマーの繰り返しでできている場合、高分子鎖の空間形状がどのようなものになっても、エネルギーに大きな変化はない。このため、線状の高分子鎖の空間形状はランダムウォーク (random walks) で記述される。溶液中の線形高分子鎖はランダムウォークを用いて記述され、環状高分子鎖はランダムポリゴン (random polygons、ランダムな多角形) を用いて調べられる。

高分子の化学結合は熱揺らぎのエネルギーよりもずっと大きく、高分子鎖は切断されない。つまり、高分子鎖が交差やすり抜けをすることはない。これが絡み合い効果の起源である。高分子鎖は非常に長いため、互いに絡み合うとなかなかほどこけにくい。このため、濃厚高分子溶液の動的な振る舞いにおいて、線形高分子鎖の絡み合いが重要となる。

ここで一言注意すると、絡み合い効果は線状高分子の統計的性質には関係しない。熱平衡状態では全ての配置が実現する。最初にどんなに絡み合っている、十分に時間が経過すれば、

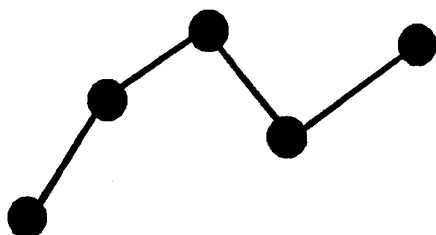


Figure 2: ランダムウォーク

ほどけた状態が出現する。

1.3 環状高分子鎖

環状の高分子鎖では、そもそも一定の結び目をもつ空間配置しか実現しない。結び目 K の環状高分子鎖は、熱揺らぎの中でどのように時間発展しようとも、ずっと結び目 K のままである。環状高分子の統計的性質を調べるためには、一定の結び目の空間配置だけを実現しなければならない。しかし、一定の結び目をもつというトポロジー一定の条件を理論に取り込むことは容易でなく、様々な工夫が必要である。実際、環状高分子鎖の空間配置をランダムにつくると、様々な結び目の配置が含まれてしまう。

トポロジー一定の条件は、非自明な相互作用を導く。結び目 K の環状高分子の物理量を求めるには、ランダムポリゴンの空間配置の中でその結び目 K をもつもののみが関係する。他の配置は全て関係ない。このことは、トポロジー一定の条件はエントロピー的な多体効果をもたらすことを意味する。この効果は自明ではない。これは一種の絡み合いの効果であり、トポロジー的絡み合い効果とよぶことにする。

トポロジー的絡み合い効果は、高分子のトポロジーをコントロールするためにはぜひとも解明しなければならない、重要な研究課題である。

1.4 環状DNA

自然界には大腸菌のプラスミドなど、環状のDNAが多数存在する。DNAを切断・再結合してDNAのトポロジーを制御するトポイソメラーゼという酵素が知られている。[1] この酵素はDNAの複製過程の中で生じる二重螺旋のもつれ合いを解消する役割を果たす。DNAの高次構造をも制御し、弛緩して拡がった環状DNAを超らせん形状にする。

DNAは塩基対の2重螺旋であり、自己複製の際には非常に複雑な絡み合いが生じることが

予想される。特に環状DNAの場合、絡み合いは複製の重大な障害となるであろう。トポイソメラーゼの作用を調べる実験等において、様々な結び目をもつ環状DNAが導かれた。[1, 2]

しかし、不思議なことに、生物は何らかの方法でDNAの絡み合いを解消し、結果的に環状DNAの2重螺旋は無事に複製される。そこで、どうやって絡み合いをうまくほどいて複製しているのかを明らかにすることは、DNAの複製の仕組みを理解する上で本質的に重要である。

1.5 ランダム結び目

トポイソメラーゼの機能は神秘的であり、物理学の視点から明らかにすることは容易でない。そこで第一段階として、一定の結び目をもつ環状高分子鎖の統計力学的性質の研究が重要であろう。環状高分子鎖の統計力学的性質は、ランダムポリゴンを用いて調べられる。ランダムポリゴンの中で一定の結び目のものを、ランダム結び目とよぶ。ランダム結び目の大きさ（慣性半径）や結び目の出現確率が重合度や結び目の種類にどのように依存するか、という問題が最も基本的で重要な研究課題である。

ランダム結び目はDNAを用いて実験的にも研究されている。線形のDNA鎖をランダムに閉じて環状鎖をつくる実験が行われ、ランダム結び目の出現確率が測定された。[3] 線形DNA鎖の端に細工を施し、両端の結合を可能とした。この結果、環状鎖と線形鎖の割合を温度で制御でき、電気泳動等で環状鎖のみを取り出すと、ランダム結び目を実現する。

2 高分子物理の基礎

2.1 慣性半径

高分子の物性を特徴づける最も重要な量は、その平均的な空間的広がりである。その指標として慣性半径がよく用いられる。[4, 5] 重合度 N の高分子鎖のモノマーの位置ベクトルを $\mathbf{r}_j$ と表すとき、その重心の位置ベクトル $\mathbf{r}_{\text{cm}} = \sum_{j=1}^N \mathbf{r}_j / N$ を用いて、慣性半径 R_g は次のように定義される。

$$R_g^2 = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \langle (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_{\text{cm}})^2 \rangle \quad (1)$$

ここで $\langle \cdot \rangle$ は、高分子鎖の全ての空間配置に関する平均を表す。また、慣性半径は次のように表すこともできる。

$$R_g^2 = \frac{1}{2N} \sum_{j,k=1}^N \langle (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k)^2 \rangle \quad (2)$$

長さ a のモノマーが N 個つながったランダムウォークの慣性半径 $R_{g,\text{lin}}$ とランダムポリゴ

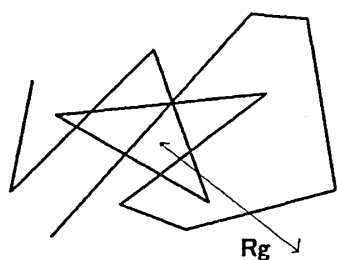


Figure 3: 慣性半径は高分子鎖の平均的な大きさを表す

ンの慣性半径 $R_{g,ring}$ は重合度 N が十分大きいとき、次のように求められる。

$$R_{g,lin}^2 = \frac{N}{6} a^2, \quad R_{g,ring}^2 = \frac{N}{12} a^2 \quad (3)$$

この結果は、例えばランダムウォークをガウス鎖で近似すると導かれる。

2.2 排除体積とスケーリング理論

ランダムウォークやランダムポリゴンでは、高分子鎖の体積をゼロと仮定した。一方、現実の高分子鎖において、モノマーは一定の体積をもつ。そして、モノマー同士が空間的に重なることはない。現実の高分子鎖は、自分の他の部分が存在する空間領域に重なることができず、そこから締め出される。自分自身で反発する効果が生じる。このようなモノマーの体積のことを、排除体積 (excluded volume) とよぶ。そして、排除体積をもつランダムな鎖を、自己排除体積鎖 (Self-Avoiding Walk, SAW) とよぶ。[4, 5]

排除体積の効果を明確にするため、慣性半径と重合度 N の関係を考える。重合度が十分に大きいとき、指数 ν を用いた次のスケーリング則が成り立つ。

$$R_g \propto N^\nu \quad (4)$$

自己排除体積をもたないランダムウォーク (RW) やランダムポリゴン (RP) の場合には、慣性半径と重合度は次のような関係にある。

$$R_{g,RW} \propto N^{1/2}, \quad R_{g,RP} \propto N^{1/2} \quad (5)$$

スケーリング指数は 0.5 である。一方、自己排除体積鎖 (SAW) の慣性半径は次を満たす。

$$R_{g,SAW} \propto N^{0.588} \quad (6)$$

ここでスケーリング指数は 0.588（あるいは近似的に 0.6）である。自己排除体積鎖の指数は、ランダムウォークの指数よりも大きい。これは、自己排除体積鎖は実効的な反発力のために、高分子鎖の大きさが拡大しているためである。

3 ランダム結び目の数値シミュレーション

3.1 DNAの理論模型

DNAは負に帯電した荷電高分子であり、このためにDNA二重螺旋は硬くて曲がりにくい。つまり塩基の負電荷同士が反発してまっすぐになりやすい。環状高分子の空間形状をランダムウォークとみなすとき、ランダムウォークの1ステップあるいは単位長さに対応する長さを保持長とよぶ。DNAは硬いけれども、非常に長くなれば折れ曲がり、細長い自己排除体積鎖(SAW)で近似できる。DNAの保持長は直径に対して約50倍と大きい。そこでDNAは弾性をもつ細長い棒が非常に長くつながった模型で理論的に記述され、これをウォームライク鎖(worm-like chain)とよぶ。さらに単純化すると、細い円筒がいくつも連結した鎖となる。[3] これを円筒鎖模型とよぼう。円筒の体積は排除体積に相当する。

溶液中でDNAはその塩基の負イオンを中和する対イオンの雲に囲まれており、その実効的太さが円筒の直径に対応する。そしてDNA鎖の保持長が円筒の長さに対応する。実験では、実効的太さは溶液のイオン濃度で制御される。

3.2 トポロジー一定のシミュレーション方法

一定のトポロジーをもつ環状高分子鎖の空間配置を実現するために、結び目不変量を用いる。[6] 結び目不変量とは、結び目の空間配置から計算できる量で、同じ結び目に対しては必ず同じ値が導かれるというものである。しかし、完全な不変量は知られていない。すなわち、全ての結び目に異なる値に対応するような結び目不変量は知られていない。異なる結び目に同じ値に対応することもある。ただし、いくつかの結び目不変量を組み合わせると、10交点以下の結び目など、交点数の小さい結び目を完全に区別することが可能である。

シミュレーションの方法を以下に説明する。まず最初に全ての空間配置をランダムに生成し、そして生成した空間配置に対して結び目不変量を計算する。不変量の値からその空間配置の結び目を推測し、特定の結び目の配置だけを選び出す。

三葉結び目など簡単な結び目の場合には、この方法で精度良く物理量を求めることができる。実際、頂点数 N があまり大きくない場合には、複雑な結び目は実質上は出現しない。

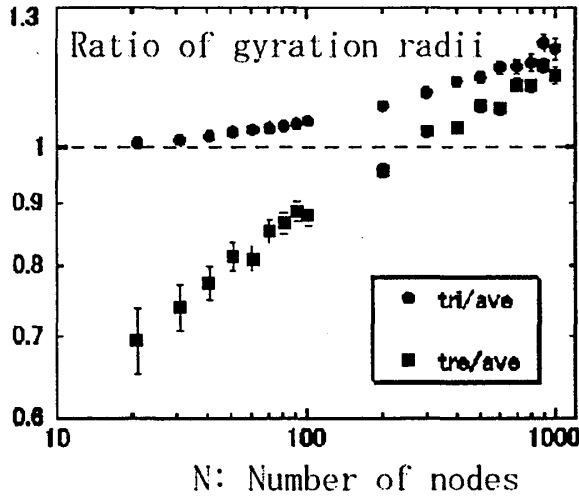


Figure 4: 慣性半径の二乗平均値の比 $R_{g,K}^2/R_{g,ave}^2$ と頂点数 N の両対数グラフ。トポロジーの条件を課さない場合の慣性半径の二乗平均値 $R_{g,ave}^2$ を 1 と定めるとき、自明な結び目の慣性半径の二乗平均 $R_{g,tri}^2$ および三葉結び目の慣性半径の二乗平均 $R_{g,tre}^2$ の値。 ($R_{g,tri}^2/R_{g,ave}^2$ と $R_{g,tre}^2/R_{g,ave}^2$ の値。) (円筒半径/ボンド長 = 0.003 の円筒鎖模型) Ref. [9] を参照。

3.3 結び目環状高分子鎖の数値シミュレーションの結果

結び目が出現する確率の重合度依存性が明らかにされた。[7] 環状高分子鎖において結び目 K が出現する確率 $P_K(N)$ は、頂点数 N の関数として次のように表される。

$$P_K(N) = C_K N^{m(K)} \exp(-N/N_0) \quad (7)$$

ここで C_K は模型によって異なる定数である。また、 N_0 は模型を決めれば結び目によらずに一定値で与えられる。そして $m(K)$ は結び目ごとに決まる指数であり、模型には依存しないと予想されている。[7] 式 (7) は、de Gennes のスケーリングの考え方 [4] と整合的である。

さらに、円筒鎖模型のランダム結び目における排除体積効果が明らかにされた。[8] 結び目が生じる確率の排除体積依存性を表す従来の理論式 [3] が大幅に改良された。

一定のトポロジーをもつ環状高分子の慣性半径は、トポロジー一定の条件がない場合と比較してかなり大きいことが明らかにされた。[9] トポロジー的な条件のない場合の環状高分子鎖の慣性半径を $R_{g,ave}$ と表す。(ここで「ave」は平均、average を表す。) そして、自明な結び目 (trivial knot) の慣性半径を $R_{g,tri}$ 、三葉結び目 (trefoil knot) の慣性半径を $R_{g,tre}$ と表す。図 4 に示されているように、自明な結び目はトポロジー条件のない場合に比較して、大きくなっている。すなわち、比 $R_{g,tri}/R_{g,ave}$ は常に 1 よりも大きい。一方、三葉結び目は、頂点数 N が小さいときはトポロジー条件のない場合よりも小さいが、頂点数 N が十分大きくなるとトポロジー条件のない場合よりも大きい。すなわち、比 $R_{g,tre}/R_{g,ave}$ が 1 よりも大きい。

三葉結び目に対する結果は、直感的にも理解できる。頂点数 N が小さい場合、三葉結び目は交点を持つために絡み合い、その大きさは小さくなり、比 $R_{g,tre}/R_{g,ave}$ は 1 よりも小さい。一方、頂点数 N が十分大きくなると、三葉結び目は全体のごく一部分を曲げてつくられ、他の大部分は自明な結び目と同じになる。つまり、自明な結び目と同じような結果になる。

自明な結び目がトポロジー条件を課さない場合よりも大きいこと、すなわち、 $R_{g,tri}/R_{g,ave} > 1$ 、という事実は興味深い。統計物理量に関してはトポロジー一定の条件が高分子鎖のすり抜け禁止条件に対応する。このため、比 $R_{g,tri}/R_{g,ave}$ が 1 よりも大きいこと、はトポロジー的拘束から導かれるエントロピー的斥力によって鎖同士が反発して環状鎖全体が拡大した、と解釈できる。このようなトポロジー的拡大効果は環状高分子の排除体積の大きさに依存し、高分子鎖が細い場合に拡大効果が顕著に現れ、鎖が太い場合には拡大効果は減少する。[9]

図4に示されたトポロジー的エントロピー力による環状鎖の拡大は、将来、結び目DNA等を用いた実験によって検証されるかもしれない。結び目環状高分子鎖の散乱関数もシミュレーションで求められた。[10] この結果も、近い将来、実験と比較検討されることが期待される。

References

- [1] A.D. Bates and A. Maxwell, *DNA Topology* Oxford University Press, 1993.
- [2] M.A. Krasnow, A. Stasiak, S.J. Spengler, F. Dean, T. Koller and N.R. Cozzarelli, *Nature* **304**, 559 (1983).
- [3] V. Rybenkov, N.R. Cozzarelli and A.V. Vologodskii, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **90**, 5307 (1993)
- [4] ド・ジャン、「高分子の物理学—スケーリングを中心にして—」吉岡書店
- [5] 土井正男・小貫明、「高分子物理・相転移ダイナミクス」岩波書店
- [6] T. Deguchi and K. Tsurusaki, *Phys. Lett. A* **174** (1993) 29-37.
- [7] T. Deguchi and K. Tsurusaki, in *Lectures at Knots '96*, edited by S. Suzuki, (World Scientific, Singapore, 1997) pp. 95-122.
- [8] M. K. Shimamura and T. Deguchi, *J. Phys. Soc. Jpn.* **70**, 1523-1536 (2001).
- [9] M. K. Shimamura and T. Deguchi, *Phys. Rev. E* **65**, 051802 (2002) (9 pages)
- [10] M. K. Shimamura, K. Kamata, A. Yao and T. Deguchi, *Phys. Rev. E* **72**, 041804 (2005) (6 pages)