

4.2. 超ロバスト分子計算

萩谷 昌己

情報理工学系研究科コンピュータ科学専攻

概要

多数の不安定な構成要素を不均質に集合させて信頼性の高い情報処理を実現するためのアモルファス計算原理を軸に、超ロバスト分子計算のサブプロジェクトを遂行する。特に、ハイブリッド・アモルファス・システムのモデルとその分子による実現に関する研究を進め、ロバスト性のモデルによる解析と分子による実現を行う。

目標

生体分子の持つ計算能力を探究する研究分野である分子コンピューティング (molecular computing) は、超巨大メモリや超並列計算などの情報処理への応用だけでなく、ナノテクノロジーやバイオテクノロジーへの幅広い応用の可能性を有している。特にナノテクノロジーへの応用は、情報デバイスの開発を通して情報処理へも貢献すると期待される。

本プロジェクトは、超ロバスト性を有する分子システムの設計原理と実現法を確立することを最終目標としている。そのためには、個々の分子の信頼性を上げると同時に、システム全体の信頼性を上げることが必要である。前者に関しては、情報処理能力を有するロバストな多状態分子の設計法に関する研究を行う。しかしながら、分子レベルのロバスト性には原理的な限界があるので、多状態分子が不均質に集合した分子システム全体としてのロバスト性を保障するための計算原理に関する研究を併せて行う。特に、ハイブリッド・アモルファス・システムのモデルに関する研究を進める。最終的にモデルの分子による実現法の開発を行う。

アモルファス・コンピューティング (amorphous computing) は、MIT の Abelson と Sussman たちによって提案された新しい計算パラダイムである。計算粒子 (computational particle) と呼ばれる構成要素が不均質に分布している場を対象としている。計算粒子は、メッセージ送信と状態遷移による情報処理能力を有する

が、その信頼性の低い。計算粒子は、互いに局所的にメッセージを送信しながら、自律的にパターンを形成したり、場全体の形態変化を引き起こす。アモルファス・コンピューティングは、そのような場のプロセスを表現し制御するための計算パラダイムである。すなわち、信頼性の低い構成要素から、ロバスト性を有するシステムを実現するためのパラダイムに他ならない。

本プロジェクトは、一言でいえば、アモルファス・コンピューティングを分子によって実現することを最終的な目標とし、アモルファスな分子システムの設計原理と実現方法を確立することを目指している。そのために、以下で述べるように、「モデルの解析」と「分子による実現」の二つの流れの研究を行っている。

モデルとその解析

我々は、アモルファス・コンピューティングのモデルとして、グラフの書き換え系が適していると考えている。計算粒子をノードとし、メッセージ通信の可能なノード間をエッジで結ぶことにより、アモルファスな場はラベル付きグラフとして自然に表現することができる。また、メッセージ送信による計算粒子の状態遷移は、ラベル付きグラフの書き換えとして表現することができる。計算粒子間のメッセージ通信は、サブグラフの書き換えとして表現可能である。

古くから、状態遷移系の解析や検証に関する研究が活発に行われて来たが、近年、グラフを状態とする状態遷移系であるグラフ書き換え系が注目を集めている。本研究でも、アモルファス・コンピューティングのモデルとしてグラフ書き換え系が適当であると考えた。

分子反応によって時間とともに形態を変化させる生体分子は、アモルファス・コンピューティングの計算粒子としての可能性を有している。しかしながら、分子システムは決して離散的ではなく、反応時間、濃度、エネルギーなど、連続的な側面を多く有している。

一般に、離散的な状態の遷移に加えて、時間や確率などの連続量の変化を扱うことのできる状態遷移系であるハイブリッド・システムの研究が、近年になって極めて盛んになって来ている。例えば、ハイブリッド・オートマトンやハイブリッド・ペトリネットが典型的である。

グラフ書き換えに対しても、連続量を導入したハイブリッド・グラフ書き換え(hybrid graph rewriting)を考えることができる。本研究では、ハイブリッド・グラフ書き換え系の基本的性質、特にそのロバスト性を解析し、ロバストなシステムの設計方法を確立することを目指す。

分子による実現

一方、分子による実現に関しては、分子間の通信によって状態を遷移させる DNA 分子の設計と実現を目指す。

分子によって状態機械を実現するためには、状態を分子の形態によって表現し、状態遷移を形態変化として実現することが一般的である。また、分子間の通信の実現法としては、小分子の会合や拡散、光、電子の移動などが考えられる。本研究では、これらの様々な可能性について検討する。

具体的には、DNA の二次構造、特にヘアピン構造の構造変化によって多状態を実現する分子機械の設計方法を確立することを目指す。また、光によって形態が変化する分子として、アゾ化合物を付加した DNA 分子を取り上げ、その設計方法の研究も行う。

関連プロジェクト

本研究は、代表者が行っている以下のプロジェクトと深く関連している。これらのプロジェクトはそれぞれの目標を持っているが、本研究の目標とオーバーラップするところが多いので、これらのプロジェクトと協調して本研究を進めて行く。

- 特定領域研究(B):分子プログラミング
- 特定領域研究(B):形態変化する分子を用いた並行計算と分散計算
- 萌芽研究:ハイブリッド・セル・オートマトンを用いた生物系と化学系の解析と検証
- JST CREST:多相的分子インタラクションによる大容量メモリの構築
- 特定領域研究(C):抽象モデル検査のためのグラフ探索アルゴリズムの形式化と検証

研究成果 (モデルとその解析)

背景

先にも述べたように、本研究では、グラフ書き換え系に連続量を導入したハイブリッド・グラフ書き換え系の基本的性質、特にロバスト性を解析し、ロバストなシステムの設計方法を確立することを目指している。

計算システムの解析と検証の分野では、外界の環境の中で実時間的に変化するシステムの解析と検証を行うことを目標に、通常の状態遷移系に連続変数を付加したハイブリッド・システムの枠組が活発に研究されている。これらの枠組は、離散的な状態遷移と変数の連続的な変化を融合することにより、外界の環境を含めたモデルを構築することを目指している。例えば、時間付きオートマトン(timed automaton)、ハイブリッド・オートマトン(hybrid automaton)、時間付きペトリ・ネット(timed Petri net)などに関する研究が活発であり、航空機の制御系や実時間のプロトコルなどの解析と検証に用いられている。特に、ハイブリッド・オートマトンは、状態遷移系の各状態に対して、連続変数の変化に関する条件を微分方程式を用いて記述する枠組である。

時間付き多重集合書き換え

本研究では、ハイブリッド・グラフ書き換えに先立って、ハイブリッド多重集合書き換えに関する研究を進めた。グラフのエッジを無視すると、ラベル付きのグラフはラベルの多重集合に縮退する。そして、多重集合に連続量を導入した枠組みがハイブリッド多重集合書き換えである。

本年度は、ハイブリッド多重集合書き換えの中でも、多重集合に時間を導入した枠組である時間付き多重集合書き換え(timed multiset rewriting)に関する解析を進めた。また、本稿では詳しく述べないが、確率を導入した確率多重集合書き換えについても検討を行った。

時間付きオートマトンと異なり、時間付き多重集合書き換えの大きな特徴は、多重集合の各要素に連続変数(クロック)が割り当てられているため、連続変数の数が動的に変化することである。

時間付き多重集合書き換えに関して、そのいくつかの性質の決定可能性を調べ、次のような成果を得た。

- 不変制約なし&対角線制約なし
 - 有界性は決定可能
 - 被覆性は決定可能
 - 到達可能性は決定不能
- 不変制約あり
 - 3つとも決定不能
 - ただし, 不変制約に出現する要素が有界ならば被覆性と有界性は決定可能
- 対角線制約あり
 - 3つとも決定不能

さらに, 決定可能な性質に対しては, その解析のためのアルゴリズムを定式化した.

グラフ書き換えと時空間様相論理

次に, グラフ書き換えの性質を記述し推論するために様相論理を用いる可能性について検討した. 特に, グラフのエッジ方向の空間様相と, 書き換えによる遷移に対応する時間様相の二種類の様相を持った時空間様相論理を考えた. 今後は, ハイブリッド・グラフ書き換えを扱うためにさらなる拡張を行う計画である.

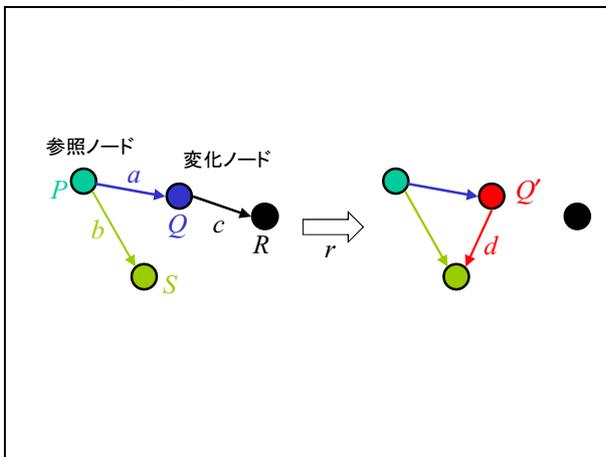


図 1: グラフ書き換え規則

例えば, 図 1 のような書き換え規則 r は, 次の三つの論理式によって表現することができる.

$$\text{Context}_r(X) = P \wedge \text{④} X \wedge \text{⑤} S$$

$$\text{Pre}_r = Q \wedge \text{④} R$$

$$\text{Post}_r = Q' \wedge \text{④} S' \wedge \neg \text{④} R'$$

図 1 において, 変化ノードは書き換えが起こるノードである. 参照ノードは書き換えの文脈を定義するためのノードであり, 論理式 $\text{Context}_r(X)$ が,

変化ノードに対する文脈を参照ノードを視点として与えている. Pre_r と Post_r は, それぞれ, 変化ノードに対する書き換えの前提と結果を表す論理式である.

本研究では, 上述のように書き換え規則と書き換えの性質を表現するための字空間様相論理を定式化し, 書き換え規則から導かれる推論規則を与えた.

発表論文・学会発表

Mitsuharu Yamamoto, Jean-Marie Cottin, and Masami Hagiya: Decidability of Safety Properties of Timed Multiset Rewriting, *FTRTFT'02, Formal Techniques in Real-Time and Fault Tolerant Systems, 7th International Symposium, FTRTFT 2002*, Lecture Notes in Computer Science, Vol.2469, 2002, pp.165-183.
萩谷昌己: グラフ書き換えと時空間様相論理, 情報処理学会プログラミング研究会, 2003 年 3 月.

研究成果 (分子による実現)

背景

DNA ナノテクノロジーと呼ばれる分野では様々なナノマシンが DNA 分子で実装されてきた. 例えば, Mao らによる DNA motor や Yurke らによる molecular tweezers などがある. 分子で多状態の機械を実装することは, より一般的なナノスケールの機械や計算素子を構築する基礎であるといえる. 本研究は数種類の入力によって逐次的に状態を遷移させる多状態分子機械の設計を目標としている.

我々のグループ(JST CREST)は, 分子形態による状態の実現のプロトタイプとして, DNA の連続ヘアピン構造の逐次的開裂現象を利用した状態機械を提案している.

その分子機械においては, 単一の DNA 分子が, 連続して 2 つ以上のヘアピン構造を形成する図 2 (a) のような二次構造をもつ. 連続したヘアピン構造のうち, sticky end に隣接するヘアピン構造のみが, その配列に一致する DNA 分子によって開裂し (図 2 (b)), 他のヘアピン構造はそれに隣接する sticky end が存在しないため, stem の配列に一致する DNA 分子が存在していても開裂しない. しかし, ヘアピン構造が開裂することにより, その stem であった部分が一本鎖になり, 隣接す

るヘアピン構造も開裂することができる（図 2 (c)）。

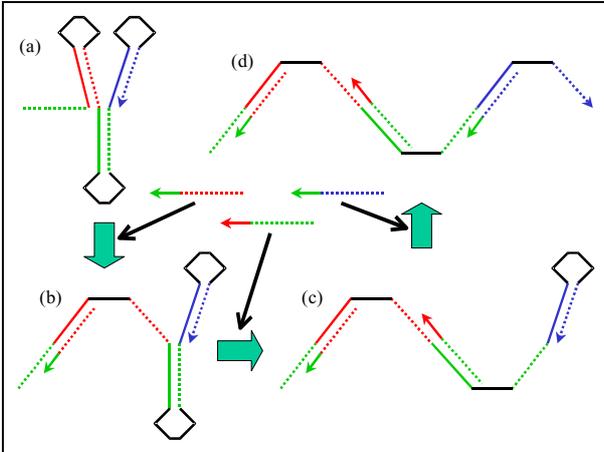


図 2：連続ヘアピン構造の逐次的開裂

このような大規模な分子機械を複数の DNA 分子で構成する場合には既存の方法では不十分である。そこで本研究の二次構造設計では、DNA 二次構造をヘアピン構造単位で分割することにより、構造変化動作の網羅的な検証を可能にした。また、最小自由エネルギーだけでなく、DNA の構造変化経路や sub-optimal な構造を含んだ出現頻度も考慮した。そのため、より熱力学的に適した配列の設計が可能となった。以上の二次構造設計方法を C 言語プログラムとして実装した。

また、光による分子機械の制御を目指して、アゾ化合物を付加した DNA の熱力学的モデルを提案し、そのモデルを実装した。

分子機械の二次構造設計とその実装

本研究における分子機械の設計では、分子機械の動作特性を下記の「選択性」と「順序性」という 2 種類の性質に還元し、それに基づいて塩基配列の評価を行う。

- 選択性：ヘアピン構造は、配列の一致する DNA 分子によってのみ開裂するという性質。
- 順序性：ヘアピン構造は、隣接するヘアピンが開裂した後にのみ開裂する性質。

以上の基準は主に、配列の最小自由エネルギー構造と目標構造との類似度で評価されるが、その他にも sub-optimal 構造のうち、目標構造に近い構造の熱力学的出現頻度の総和によっても評価

される。

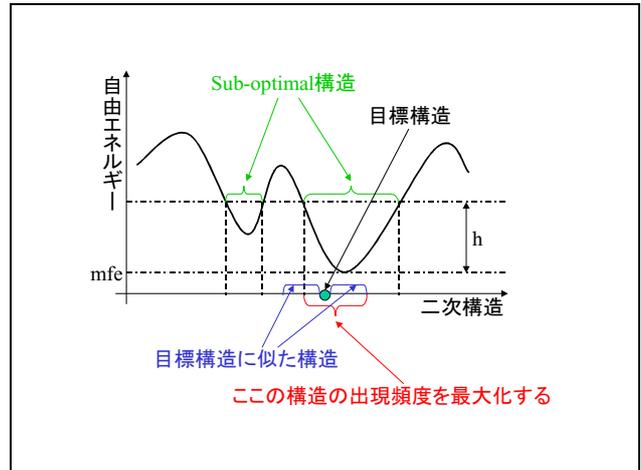


図 3：エネルギー地形の例

また順序性の評価では、構造変化経路予測に基づくエネルギー障壁の高さも考慮している。具体的には、図 4 のように、oligomer が sticky end のないところに割り込んでヘアピンを開裂させる反応は、順序性に基づいて避けるべき反応なので、エネルギーの山の高さをなるべく大きくすることにより、反応を遅らせるような基準を設けている。

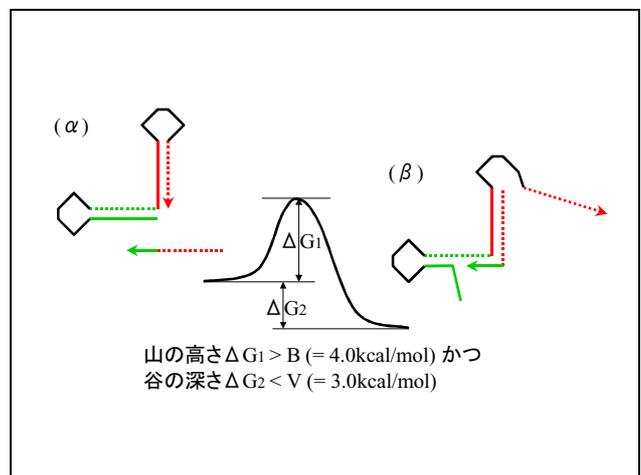


図 4：エネルギー障壁の考慮

以上のような配列評価基準に基づき、分子機械の配列を設計するプログラムを実装した。

DNA/RNA の二次構造変化経路の解析

DNA や RNA の 2 つの二次構造間にあるエネルギー障壁の高さは構造変化経路に依存する値だ

が、それは一意には決まらない．そこで本研究では、下記のような 3 種類に特徴的な構造変化経路を定義し、その定義に基づいた経路予測のアルゴリズムを解析し、実装した．

- 局所最適最短経路：最短経路のうち局所的なエネルギー増加が最小に保たれた経路．
- 大域最適最短経路：最短経路のうちエネルギーのピークが最も低い経路．
- 大域最適経路：あらゆる経路のうちエネルギーのピークが最も低い経路．

Morgan らによるアルゴリズムは、塩基対の個数で自由エネルギーを近似することで、効率よく大域最短経路の近似解を求める．本研究では、初期二次構造および最終二次構造の塩基対を頂点で、塩基対の関係である incompatibility を辺で表すことにより、このアルゴリズムを二部グラフに対するアルゴリズムに変換した．その変換を通じて、アルゴリズムの最適性に関する図 5 のような反例を見つけ、また連結成分に分解することによるアルゴリズムの改良を行った．

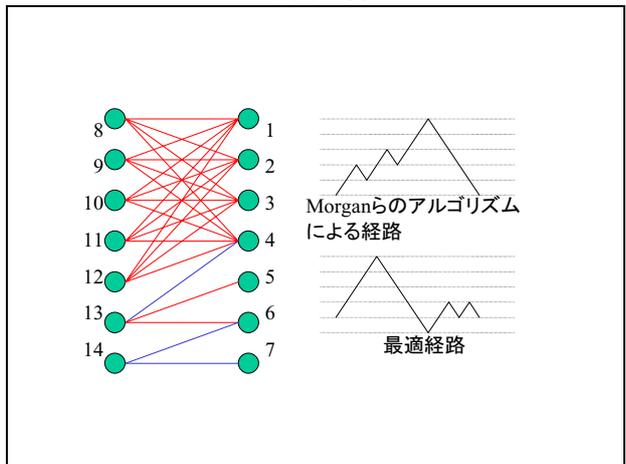


図 5：Morgan らのアルゴリズムの最適性の反例

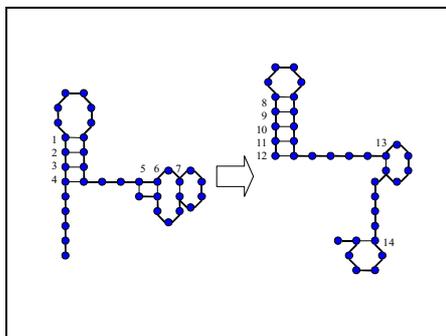


図 6：図 5 に対応する 2 つの二次構造

アゾベンゼンによる二重鎖形成の光制御

アゾベンゼンは紫外光および可視光の照射により、シス体およびトランス体へ遷移することが知られている．またアゾベンゼンが挿入された DNA 分子は、二重鎖の安定度がシス体とトランス体とで異なる性質があり、これを用いた二重鎖形成の光制御が考案されている．

本研究では、アゾベンゼンが挿入された DNA/RNA 分子の熱力学モデルを提案した．そのモデルでは、アゾベンゼンが二重鎖の自由エネルギーに及ぼす影響は、局所的な stacking energy の変化であると仮定している．またそのモデルの実装を通じて、光によって制御可能な bistable な二次構造をもつアゾベンゼン入りの塩基配列を設計した．

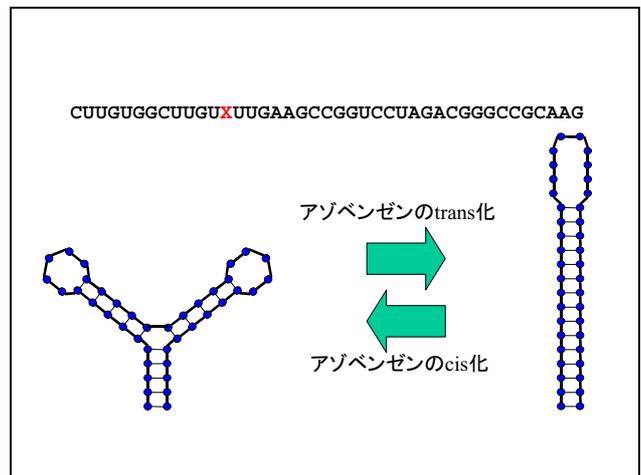


図 7：bistable な二次構造の光制御

発表論文・学会発表

Masami Hagiya: Towards Molecular Programming, to appear in *Natural Computing Series* of Springer Verlag, 2003.

Hiroki Uejima and Masami Hagiya: Secondary Structure Design of Multi-state DNA Machines Based on Sequential Structure Transitions, submitted.

Hiroki Uejima and Masami Hagiya: Analyzing Secondary Structure Transition Paths of DNA/RNA molecules, submitted.