

# 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

DNA 等の生体分子を用いて情報処理機能を有する分子システムを構築することを目標として、個々の分子反応をロバストに制御するとともに、分子システム全体としてロバストな情報処理機構を実現するためのモデルを提案し、併せてモデルの分子による実装方法について研究を進める。特に、個々の分子を離散的側面と連続的側面の融合したハイブリッド・システムと捉え、さらにそれらが集合したシステムのロバスト性を保障する原理を確立することを最終目標とする。

## 1 はじめに

本研究は、DNA 等の生体分子を用いて情報処理機能を有する分子システムを構築することを目標としている。そのためには、分子内および分子間の個々の反応をロバストに制御するとともに、分子システム全体としてロバストな情報処理機構を実現することが必要である。

本研究は、代表者が行っている以下のプロジェクトと協調して進めている。

- 特定領域研究：分子プログラミング
- 特定領域研究：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

## 2 本年度の成果の概要

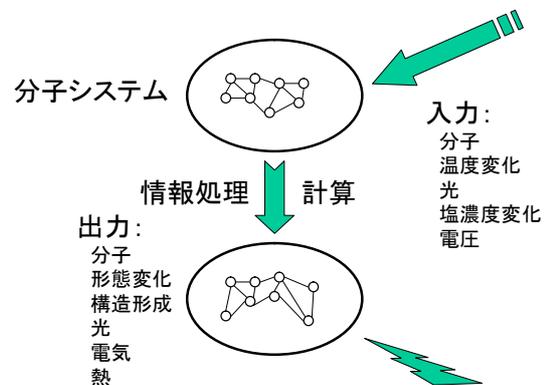
### 2.1 ヘアピンとバルジの開裂に基づく汎用的分子システムの構想および設計と基礎実験

昨年度までに DNA のヘアピン構造の開裂を利用した状態機械の設計と実現を行った。具体的には、DNA の連続したヘアピン構造によって多状

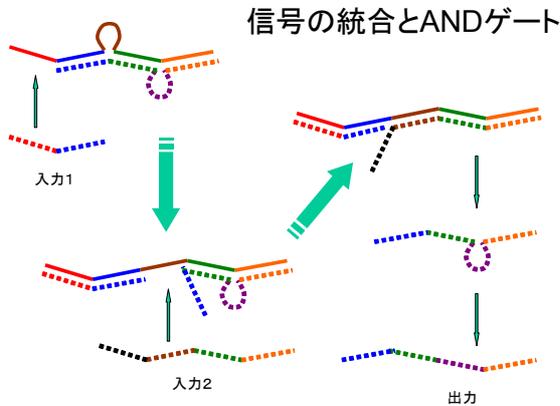
態を実現する分子機械の設計と予備実験を進めた。この分子機械は、複数のヘアピンが連続的に結合した構造をしており、オープナーと呼ばれる DNA 分子がヘアピン構造を開裂することにより状態を遷移させる。さらに、オープナーによって左右の二つのヘアピンのうちの一方が開く分子機械を設計・実装した。初期状態からオープナーによって二つの状態のどちらかに分岐する。また、これらの分子機械の動作をよりロバストにするため、DNA の作る二次構造地形の解析を行うアルゴリズムを開発し、これを用いて DNA の配列設計を行った。

本年度は、以上のような分子機械を一般化し、ヘアピンに加えてバルジの開裂も活用して、情報処理能力を持った汎用的な分子システムを構想し、その構成要素の設計と基礎実験を行った。以下は、情報処理能力を持つ汎用的な分子システムのイメージを図示したものである。環境からの入力（例えば、光、温度変化、塩濃度変化）を計測して、それに従って情報処理（すなわち状況判断）を行い、最終的に何らかの出力（光や適当な分子）を行う。本プロジェクトでは、ヘアピン構造やバルジ構造に基づく分子機械が集まった分子システムによって、ブール演算に代表される汎用的な並行計算を実現することを目指している。

### 情報処理能力を持つ分子システムのイメージ

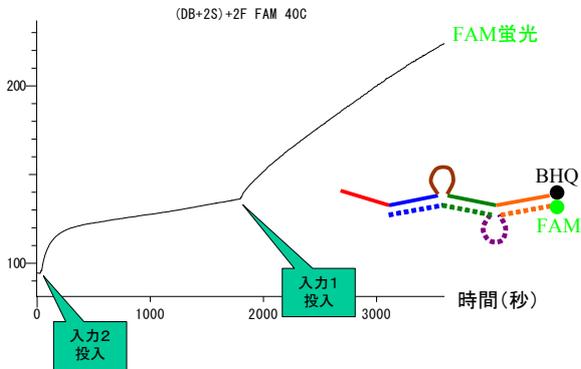


以下の図は、このような分子システムの構成要素の一つであり、AND ゲートをバルジ構造によって実現している。

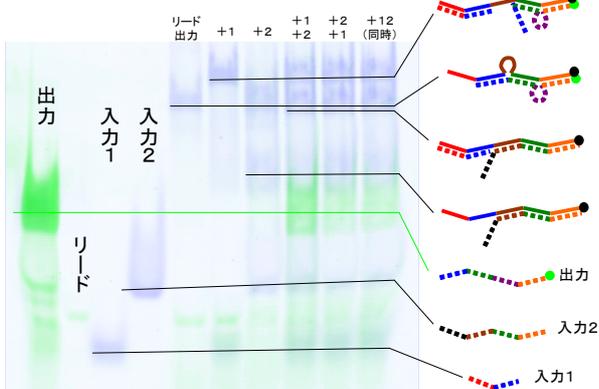


バルジ構造は、二つの一本鎖 DNA が入力として与えられたときのみ、二番目のバルジを作っていた一本鎖 DNA が出力として放出される。このシステムが実際に動作することを、以下の図にあるように、蛍光測定と電気泳動によって確認した。

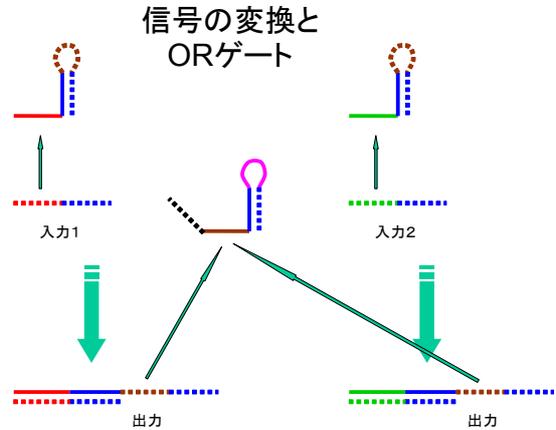
### ANDゲートの予備実験



### ANDゲートの予備実験

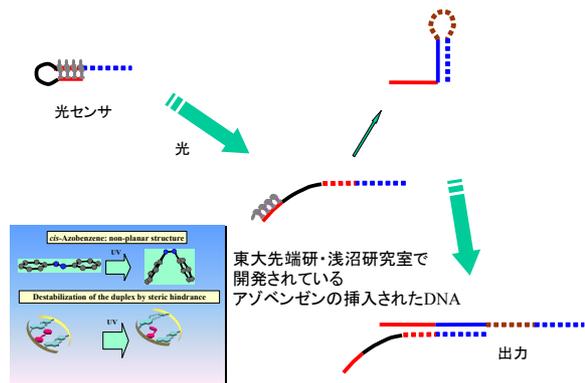


以下の図は、OR ゲートの実装例である。こちらは、ヘアピンを用いて実現されている。

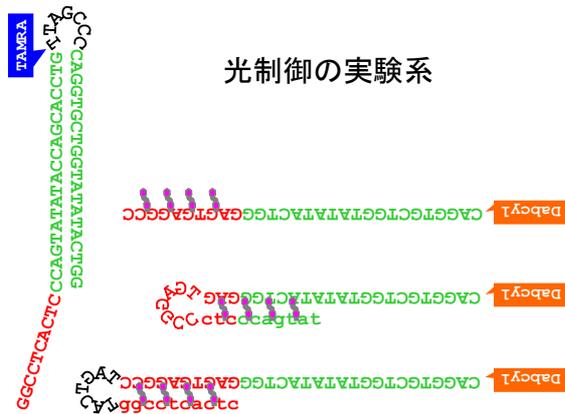


分子システムのセンサーとしては、温度に反応するセンサーと光に反応するセンサーの設計と実装を進めた。光センサーには、東京大学先端科学技術研究センターの浅沼浩之氏が開発しているアゾベンゼンが挿入された DNA 分子を用いている。オープナーのヘアピンの開閉を光によって制御する。ヘアピンのステム部分にアゾベンゼンが挿入されており、紫外光をあてることにより、アゾベンゼンが trans 体から cis 体に異性化すると、ヘアピンの  $T_m$  が下がってヘアピンが開き、オープナーとして働くことができるようになる。

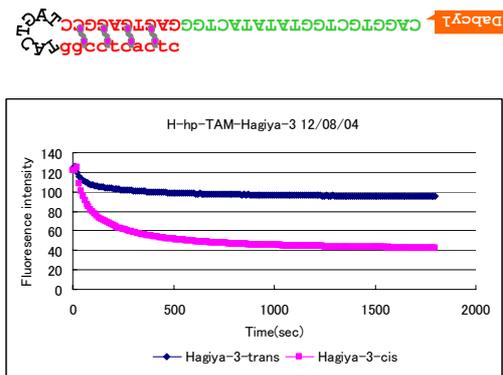
### 光に反応する温度センサ



実際に、以下の図にある塩基配列を用いて、40度の状況で光による制御が可能であることを確認した。三種類のオープナーには4個のアゾベンゼンが挿入されている。最初のオープナーは、アゾベンゼンの異性化によってオープナーとしての効率が下がることが期待される。残りの二つは上述したとおりである。



最初のオープナーによる光制御も可能であることが確認されたが、残りの二つよりも trans 体と cis 体の違いは小さかった。以下は、最後のオープナーに関する実験結果である。



Mitsuhiro Kubota and Masami Hagiya: Minimum Basin Algorithm: An Effective Analysis Technique for DNA Energy Landscapes, *DNA10, Tenth International Meeting on DNA Based Computers, Preliminary Proceedings*, 2004, pp.202-213.  
 Keiichiro Takahashi and Masami Hagiya: Preliminary Experiments on Hairpin Structure Dissociation for Constructing Robust DNA Machines, *Proceedings of the 2004 IEEE Conference on Cybernetics and Intelligent Systems*, Singapore, 1-3 December, 2004, pp.285-290.

## 2.2 DNA 計算ロボットの最適スケジューリング

昨年度に引き続き、線形計画法を用いて DNA 計算ロボットのスケジューリングを行うコンパイラの開発を進めた。

Seika Abe, Masami Hagiya and Takao Nakajima: Code Generation for a DNA Computer by Integer Linear

Programming, *Proceedings of the 2004 IEEE Conference on Cybernetics and Intelligent Systems*, Singapore, 1-3 December, 2004, pp.268-273.

## 2.3 セル・オートマトンの解析

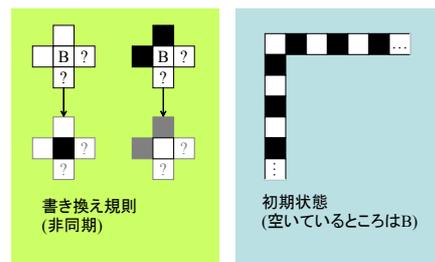
昨年度に引き続き、時相論理を用いてセル・オートマトンを解析する方法に関する研究を進めた。昨年度は、隣接あるいは関連するセルの状態に応じてセルの状態が同期的あるいは非同期的に変化するような状況を、2 方向計算木論理 (2CTL) の論理式を用いて抽象化し、主として、1 次元のセル・オートマトンの解析を行った。

今年度は、時相論理の充足可能性による抽象化手法を 2 次元セル・オートマトンのような格子状の隣接関係を持つシステムに応用するため、格子状の様相を持つ時相論理である 4CTL とその充足可能性について考察を行った。4CTL は、上下左右の四方向の様相を持ち、上方向の様相と下方向の様相は互いに逆、左方向の様相と右方向の様相は互いに逆の関係にある。さらに、上に行くと左に行くのと、左に行くと上に行くのは同等である、というように、四方向の様相が格子状に関連している。4CTL における充足可能性は決定不能であるため、本研究では、その充足可能性を判定する近似的なアルゴリズムを定式化した。

具体例として、2 次元の簡単なタイリングを取り上げた。2 次元のタイリングは、分子コンピューティングにおいても、自己組織化による計算機構の基礎となっている。

白と黒の二種類のタイルが用意されている。各セルは、タイルが存在しないか、白のタイルが存在するか、黒のタイルが存在するか、によって三つの状態を取り得る。左図は、セルの状態遷移の可能性を表す書き換え規則である。このシステムでは遷移は非同期的に起こる。右図は初期状態を表している。

### 簡単なタイリング



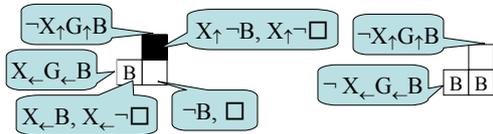
上と左のセルが白のとき、ブランクから黒へ遷移することが可能である。これは、上と左に白のタイルが埋まっているときに、黒のタイルを埋めることができることを表している。同様に、上と左のセルが黒のとき、ブランクから白に遷移することが可能である。

このセル・オートマトンに対して、以下の図にあるような抽象化を行うことができる。

### 抽象セル

- 時相論理式の有限集合  $F$  を固定
  - 各  $\varphi \in F$  について  $\varphi$  と  $\neg\varphi$  のどちらが成り立つか
- タイリングの例
  - $F = \{B, \square, X_{\leftarrow}B, X_{\leftarrow}\square, X_{\uparrow}B, X_{\uparrow}\square, X_{\leftarrow}G_{\leftarrow}B, X_{\uparrow}G_{\uparrow}B\}$

実質的に1方向  
→ LTLに射影して検査

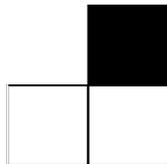


すなわち、以下の8個の論理式の真偽の組み合わせによって抽象セルが定義される。

$$F = \{B, \square, X_{\leftarrow}B, X_{\leftarrow}\square, X_{\uparrow}B, X_{\uparrow}\square, X_{\leftarrow}G_{\leftarrow}B, X_{\uparrow}G_{\uparrow}B\}$$

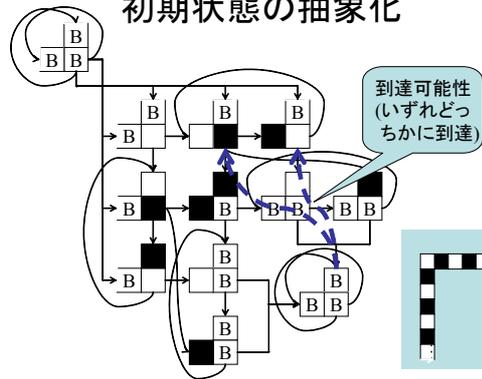
ここで、 $B$  はセルがブランクであることを表す命題である。 $\square$  は白のタイルがあることを表している。 $X_{\leftarrow}$  は左のセルを参照する様相である。 $G_{\leftarrow}$  は、左方向の任意のセルを参照する様相であり、 $G_{\leftarrow}B$  は (自分も含めて) 左方向の任意のセルがブランクであることを表す。同様に、上、右、下に対する様相も用いられる。

以下の抽象化を表す図においては、上図にあるように、抽象セルをわかりやすく図示している。例えば、以下の図は、 $\neg X_{\uparrow}G_{\uparrow}B, X_{\uparrow}\neg B, X_{\uparrow}\neg\square, X_{\leftarrow}G_{\leftarrow}B, X_{\leftarrow}B, X_{\leftarrow}\neg\square, \neg B, \square$  が成り立つ抽象セルを表している。

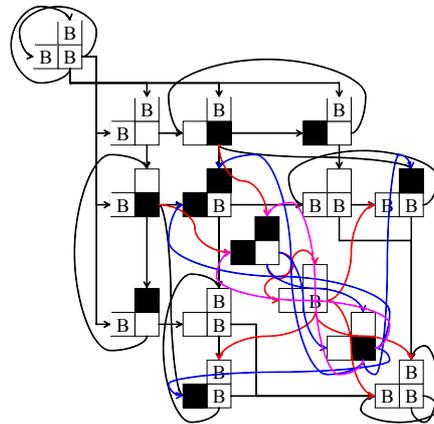


このような抽象セルを用いると、初期状態は以下の図のように抽象化される。

### 初期状態の抽象化



以後、初期抽象システムから始めて遷移を適用することにより、最終的に、以下の図のような抽象システムが得られる。



上の抽象システムを吟味することにより、このセル・オートマトンにおいて常に成り立つ性質、いわゆる安全性 (safety) を導くことができる。例えば、「白か黒から始めて左か上に進むとき、境界に辿りつくまで  $B$  は現れない」であることがわかる。

Masami Hagiya, Koichi Takahashi, Mitsuharu Yamamoto and Takahiro Sato: Analysis of Synchronous and Asynchronous Cellular Automata using Abstraction by Temporal Logic, *FLOPS2004: The Seventh Functional and Logic Programming Symposium, Lecture Notes in Computer Science, Vol.2998, 2004, pp.7-21.*

山本光晴, 萩谷昌己: 格子状の様相を持つ時相論理による抽象化のための充足可能性判定, *日本ソフトウェア科学会第21回大会, 2004.*