

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 4 日現在

機関番号：12612

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2015

課題番号：15H06212

研究課題名(和文)共転写性フォールディングの数理モデル化とチューリング完全性

研究課題名(英文)Mathematical model of cotranscriptional folding and its Turing universality

研究代表者

関 新之助 (Seki, Shinnosuke)

電気通信大学・情報理工学(系)研究科・助教

研究者番号：30624944

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,100,000円

研究成果の概要(和文)：転写とは、RNAポリメラーゼという酵素が鋳型DNAに結合、5'末端から3'末端の方向へ走査しながら、相補的なRNA鎖を合成するプロセスである。転写が完了するのを待たずに、生成物は分子内反応で折り畳まり、様々な機能を果たす複雑な3次元構造を取る。このような折り畳まり方は、共転写性フォールディングと呼ばれる。Gearyらは、意図した構造へ共転写的に折り畳まるRNA鎖を設計する手法、RNAオリガミを提唱した。本研究計画では、共転写性フォールディングによる計算の数理モデルとして折り畳みシステム(oritatami system/OS)を提唱し、OSにより全ての計算可能関数が計算できる事を証明した。

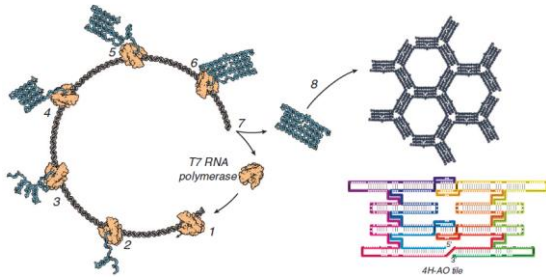
研究成果の概要(英文)：An RNA sequence is synthesized through the phenomenon called transcription, in which RNA polymerase enzyme binds to a template DNA and produces the complementary RNA sequence (transcript) from the 5' to the 3'-end until the polymerase is dissociated from the template. Before being transcribed fully, the RNA transcript starts folding upon itself into an intricate functional 3D-structures. This phenomenon is called the cotranscriptional folding. RNA origami, proposed by Geary et al. provides a method to design a single-stranded RNA that cotranscriptionally folds into a target structure.

In this project, we first proposed a theoretical model of computation by cotranscriptional folding called the oritatami system (OS). When the template DNA sequence is periodic like ACGTACGT..., then the OS is called cyclic. We proved that the class of cyclic OSs is efficiently Turing universal, that is, any Turing machine can be simulated by an OS with polynomial-time overhead.

研究分野：分子自己組織化理論

キーワード：自己組織化 共転写性フォールディング 折り畳みシステム チューリング完全

1. 研究開始当初の背景



Geary らは、2014 年に *Science* 誌上において、RNA タイル (矩形構造) へと共転写的に折り畳まる RNA 鎖を設計する手法、RNA オリガミを提唱し、実験によりその有用性を実証した (上図参照)。従来の RNA フォールディングは、折りたたむ対象である RNA 鎖の全体が最初から与えられており、それがどのように折り畳まれたとき最も安定であるかを考えるのに対し、共転写性フォールディングでは折り畳みと鎖の生成が同時並行的に起こる為、これらのフォールディングが作り出す構造は、しばしば全く異なるものとなる。RNA オリガミの構造生成能力、計算能力を調べるためには、従来の RNA フォールディングの数理モデルでは故に十分ではない。

2. 研究の目的

本研究計画の目的は、共転写性フォールディングによる計算の数理モデル「折り畳みシステム」の提唱及び、そのモデルを用いた共転写性フォールディングの計算能力の検証にある。また分子計算において実際的に有用である事が知られている計算機構、例えば論理回路や 2 進数カウンタなどを、折り畳みシステムで実装する事も行う。

3. 研究の方法

応募の際に示した以下の 3 つのワークプラン (WP) のうち、主として最初の 2 つに基づき研究を遂行した。また WP 3 の代わりに、別の研究計画を行い重要な成果を得た。

WP 1 「折り畳みシステムの定義」

- a) 折り畳みシステムのダイナミクスに関して、研究グループ内にある複数の意見について議論しコンセンサスを得る。
- b) 国際会議への投稿

WP 2 「折り畳みシステムによるチューリングマシンのシミュレーション」

- a) チューリングマシンをシミュレートする折り畳みシステムの設計とその正しさの証明
- b) シミュレータの動作の視覚化

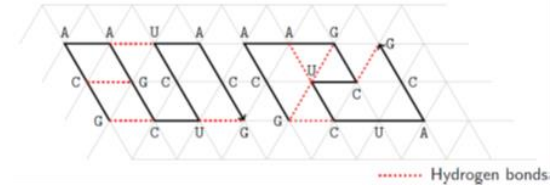
c) 論文誌への投稿

WP 3 「折り畳み CAD」

4. 研究成果

WP 1 「折り畳みシステムの定義」

a) 折り畳みシステムを以下の様に定義した。



RNA オリガミではあらかじめ設計された DNA 鎖に相補的 (A→U, C→G, G→C, T→A) な RNA 鎖が共転写的に折り畳まれる。転写生成物の鎖を成す高分子の集合を Σ 、その鎖を Σ 内の文字が連結した語 w としてモデル化する。例えば RNA オリガミなら、 $\Sigma = \{A, C, G, U\}$ 、 $w = GCAAGCUCUACG$ などとしてよいだろう。折り畳みシステムは、パラメータとして与えられた語 w (1 次構造と呼ぶ) を、上に図示した様に、正三角格子上の方向付パスとして折り畳む。複数存在するこの様なパスの中から、折り畳みシステムは最も安定したパス (複数可) を選択する。パスの安定性は、格子上で隣り合った高分子間に形成される水素結合 (図、赤破線) の本数と定義する (鎖上で隣り合う高分子は既に共有結合しており、更に水素結合を成す事はない)。図では、左よりも右のパスの方がより安定である (水素結合が 4 本に対し 5 本)。水素結合を成す高分子の対は、パラメータとして与えられる $\Sigma \times \Sigma$ 上の関係 R によって定まる。図では、 $R = \{(A, U), (C, G), (G, U)\}$ としている。

折り畳みシステムが共転写性フォールディングを行う過程について説明する。システムはまず w の最初の δ 文字 (δ は遅延時間とよばれるパラメータ) から成る部分語だけを考慮 (転写) し、それが取り得る全てのパスの中で、水素結合を最大化する様に最初の 1 文字の配置を決める (このような配置は複数存在可)。水素結合の数を最大に出来ない様な 1 文字目の配置を全て却下すると言ってもよい。そうして 1 文字目を (非決定的に) 配置した後、次の文字 (w 上の $\delta + 1$ 文字目) を転写し、この長さ δ の部分語の取り得る全てのパスを考慮して、2 文字目の配置を決定する。これを w の終端まで繰り返す事で、 w 全体が共転写的に折り畳まれる。

以上のように定義された折り畳みシステムを用いて、2 進数カウンタを実装した。カウンタは分子計算において、ある特定のサイズの構造を生成する場合などに多用される。以下のホームページ上で実装された折り畳みカウンタの動作を動画で公開している。

<http://users.ics.aalto.fi/meunier/oritamami.html>

- b) 以上の成果は、国際会議 MFCS2016 (Mathematical Foundations of Computer Science 2016)にて査読中である。

WP2「折り畳みシステムによるチューリングマシンのシミュレーション」

- a) チューリングマシン(TM)は、関数の計算可能性を定義するためにチューリングが提唱した計算機構である。すなわち、ある関数が計算可能であるとは、その関数を実行するTMが存在する事と定義される。ゆえに、TMをシミュレート可能な計算機構は、TMと等価な計算能力、すなわち全ての計算可能関数を計算する能力を有する事になり、そのときこの計算機構はチューリング完全であるという。チューリング完全である事が知られている計算機構は多く知られており、循環タグシステム(Cyclic Tag System)もその1つである。循環タグシステムは、0, 1上の文字列を、与えられた規則に従って書きかける文字列書き換えシステムであり、TMを多項式サイズのオーバーヘッドでシミュレート可能である事が知られている。我々は循環タグシステムを多項式サイズのオーバーヘッドでシミュレートする折り畳みシステムを設計した。これにより折り畳みシステムがチューリング完全である事が示された。
- b) この折り畳みシステムの設計に際しては、共同研究者である Nicolas Schabanel(Univ. Paris 7th, France)が開発したソフトウェアを用いた。このソフトウェアは折り畳みシステムの挙動をアニメーションで示すことができる。
- c) 以上の成果は、SODA2017 (Symposium on Discrete Algorithms)に投稿予定である。

WP3「折り畳みCAD」

このワークプランは共同研究機関であるAaltoおよび電気通信大学(UEC)の学生との共同研究計画であったが、両大学の学生の興味と必ずしも合致しなかったため、将来的な研究計画として温存し、代わりに折り畳みシステムの配列設計問題を、UECの学生の卒業研究課題として取り組んだ。

配列設計問題にも様々な種類があるが、今回取り組んだ問題は、折りたたむ鎖が与えられていて、その鎖が目標とする構造に一意に折り畳まるような、結合関係Rを求めるというものである。折り畳みシステムはいくつかの

パラメータを含み、遅延時間 δ もその一つであるが、他に結合価 α がある。これは一つの分子がいくつの他の分子との間に水素結合を結びうるかを定める。例えば、 $\alpha=1$ であるならば、1つの分子は別の高々1つの分子としか水素結合を結べない。正三角格子状では1つの分子は高々6つの別の分子としか隣接できないので、 α の最大値は6としてよい。我々はこの問題の計算複雑性についての研究を行い、以下の成果を得た。

1. $\delta=1$ のとき、 α の値に関わらず、Rは多項式時間で見つける事が出来る。
2. $\delta=2$ かつ $\alpha=1$ ならば、Rは多項式時間で見つける事が出来る。
3. それ以外の全ての (δ, α) の値の組についても、この問題はNP困難である、すなわち、 $P=NP$ でない限り、この問題を解く多項式時間アルゴリズムは存在しない。

特に成果2はRの探索を、2SAT問題に還元する手法で得られており、興味深い。

この成果は国際論文誌 Theoretical Computer Science にて査読中である。

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)

以下、全ての論文は査読を受けているため、個々の項目でその旨を述べる事はしない。

[雑誌論文] (計6件)

- ① Lila Kari, Steffen Kopecki, Pierre-Etienne Meunier, Matthew J. Patitz, and Shinnosuke Seki, Binary pattern tile set synthesis is NP-hard, *Algorithmica*, accepted. DOI:10.1007/s00453-016-0154-7
- ② Aleck Johnsen, Ming-Yang Kao, and Shinnosuke Seki, A manually-checkable proof for the NP-hardness of 11-color pattern self-assembly tiling synthesis, *Journal of Combinatorial Optimization*, in print. DOI: 10.1007/s10878-015-9975-6
- ③ Natasha Jonoska, Daria Karpenko, and Shinnosuke Seki, Dynamic simulation of 1D cellular automata in the Active aTAM, *New Generation Computing* 33, pp.271-295, 2015. DOI:10.1007/s00354-015-0302-7
- ④ Lila Kari, Steffen Kopecki, and Shinnosuke Seki, 3-color bounded patterned self-assembly, *Natural Computing* 14, pp.279-292, 2015. DOI:10.1007/s11045-014-9434-9

- ⑤ Oscar Ibarra and Shinnosuke Seki, Semilinear sets and counter machines: a brief survey, *Fundamenta Informaticae* 138, pp.61-76, 2015. DOI:10.3233/FI-2015-1198
- ⑥ Ho-Lin Chen, David Doty, and Shinnosuke Seki, Program size and temperature in self-assembly, *Algorithmica* 72, pp.884-899, 2015. DOI:10.1007/s00453-014-9879-3

[学会発表] (計 8 件)

- ① Yo-Sub Han, Hwee Kim, Makoto Ota, and Shinnosuke Seki, Nondeterministic seedless oritatami system and hardness of testing their equivalence, 22nd International Conference on DNA Computing and Molecular Programming (DNA22, Munich, Germany, Sept. 4-8, 2016)
- ② Shinnosuke Seki and Andrew Winslow, The complexity of fixed-height patterned tile self-assembly, 21st International Conference on Implementation and Application of Automata (CIAA2016, Seoul, Republic of Korea, July 19-22, 2016)
- ③ Cody Geary, Pierre-Etienne Meunier, Nicolas Schabanel, and Shinnosuke Seki, Folding Turing is hard but feasible, Highlights of Algorithms (HALG2016, Paris, France, June 6-8, 2016)
- ④ Shinnosuke Seki, Molecular cotranscriptional folding: A novel topic in theory and applications of self-assembly, Invited talk at the University of South Florida (Tampa, FL, USA, Jan. 25th, 2016)
- ⑤ Shinnosuke Seki, Molecular cotranscriptional folding: A novel topic in theory and applications of self-assembly, 5th Interdisciplinary Research and Global Outlook (IRAGO2015, Irago, Japan, Oct. 22-23, 2015)
- ⑥ Florin Manea and Shinnosuke Seki, Square-density increasing mappings, 10th International Conference on Combinatorics on Words (WORDS2015, Kiel, Germany, Sept. 14-17, 2015)

- ⑦ Hiro Ito and Shinnosuke Seki, Computational complexity of inverse word search problem, 12th International Symposium on Operations Research and its Applications (ISORA2015, Luoyang, China, Aug. 21-24, 2015)
- ⑧ Cody Geary, Pierre-Etienne Meunier, Nicolas Schabanel, and Shinnosuke Seki, Efficient universal computation by molecular cotranscriptional folding, 21st International Conference on DNA Computing and Molecular Programming (DNA21, Cambridge, USA, Aug. 17-21, 2015)

[図書] (計 1 件)

- ① Shinnosuke Seki, Patterned Self-Assembly Tile Set Synthesis, Encyclopedia of Algorithms, pp. 1542-1545, 2016

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://users.ics.aalto.fi/meunier/oritatami.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関 新之助 (SEKI, Shinnosuke)

電気通信大学・情報理工学研究科・助教

研究者番号 : 30624944