

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：12611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K00399

研究課題名(和文) Natural selection driven structure building in a tunable DNA-only system

研究課題名(英文) Natural selection driven structure building in a tunable DNA-only system

研究代表者

オベル加藤 ナタナエル (Aubert-Kato, Nathanael)

お茶の水女子大学・基幹研究院・講師

研究者番号：10749659

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では化学反応ネットワークを使用することで、限られた鎖で大きな構造体を実装し、単一のターゲット構造体ではなくより多くの種類の構造体群を生成できることを明らかにした。目的は構造体群へと折り畳むことができるDNA鎖を設計し、評価するためのフレームワークを実装することである。3つの異なる特性を持つDNA鎖のライブラリの評価を行なって、そのライブラリにおけるDNA鎖の集合からできた典型的な構造体の分析をすることで、その一般的な特性についての見解を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最終的に構造体の設計者を支援する設計規則を示し、構造体の開発コストを削減することを目指す。特に、これらの結果から、ある程度の複雑性を持たせるには、一定数のドメインタイプが必要であると考えられる。また、フレームワークのコードをオープンソースプロジェクトとしてシェアした。

研究成果の概要(英文)：In the present research, we proposed that relying on chemical reaction networks (CRNs) is a way to implement large DNA structures with a limited set of DNA strands, producing families of structures rather than a single target structure. Our goal was to implement a framework for the design and evaluation of sets of DNA strands capable of folding into rich families of structures. We used the framework we developed during this project to analyze three libraries of DNA strands with different features and analyzed the typical structures emerging from sets of strands based on those libraries.

研究分野：分子ロボティクス

キーワード：DNA Nanostructures Molecular Robotics Quality-Diversity Robustness to failure

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

日本において、DNAナノテクノロジーの分野の研究は活発に行われている。その中でも中心となっているのが、生物学、製薬、活物質への応用が見込まれるナノスケールの構造体の設計・作成である。一般的には、計算機によって構造内のすべての要素を慎重に設計していくという手法がとられている。

内部構造の複雑な相互作用はコストや実験におけるシステムの複雑性を上昇させるため、数百、数千の異なる鎖を使用することで、できる限り回避される。

しかしながら、Heらは、わずか三種類のDNA鎖で75nmの正四面体から500nmの巨大なバッキーボールなどの構造体を作ることができ、それぞれの構造体の最終的な割合は、各種類のDNA鎖の初期濃度に依存することを示した。

本研究では化学反応ネットワークを使用することで、限られた鎖で大きな構造体を実装し、単一のターゲット構造体ではなくより多くの種類の**構造体群**を生成できることを明らかにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は構造体群へと折り畳むことができるDNA鎖を設計し、評価するためのフレームワークを実装することである。

特に、DNA鎖を特徴づけ、DNA鎖の能力を見抜く指標を、自動的に、もしくは一部自動的に探索することである。

最終的に構造体の設計者を支援する設計規則を示し、構造体の開発コストを削減することを目指す。

3. 研究の方法

本研究では、DNA鎖のライブラリを評価するフレームワークを作成した。

このフレームワークは以下の三つの段階を経て機能する：

(1)ドメインレベルの探索：

与えられたDNA鎖のライブラリに対して、Quality-Diversity アルゴリズムによって集合が選択される。CRNを使用して自己集合プロセスをモデル化する。このとき、CRNの各ノードはDNAベースの構造体であり、ノードの連結部分はそれらの構造体間の結合または分離イベントに対応する。

そして、鎖の集合は、それらが作り出す構造体の数と、それらが生み出すCRNの複雑さに応じて編成される。また、与えられた集合を評価する「適応度関数」を定義する。このアルゴリズムはパフォーマンスの良い集合を優先するので、前述の2つの特徴に関して最も良いパフォーマンスを推定することができる。

(2)シーケンスレベルの探索：

前段階の結果から、信頼できる集合を選択し、最適化アルゴリズムを使用して対応するDNAシーケンスを設計する。

シーケンスの設計では理論的なCRNにできるだけ一致させ、予期しない相互作用を最小化する。

(3)ネットワークの分析：

得られたシーケンスは最新のアルゴリズムによってさらに分析され、それらの結果は最終的なCRNに変換される。そして、ネットワークの特性を評価することで構造体形成の頑健性を分析する。また、本手法で安定的であると判断された構造体を自動的にプロットし、与えられた鎖の集合から出現する構造体群の概要を示す。

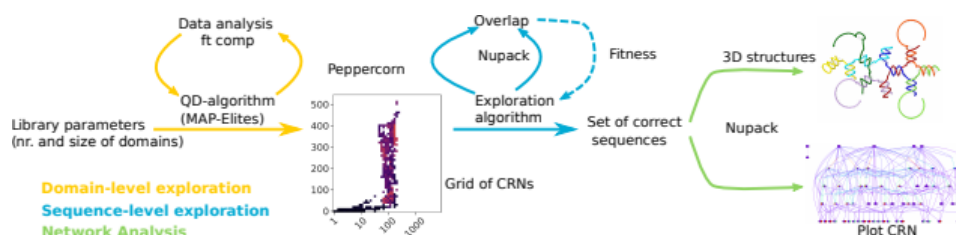


図1: フレームワークの概念

4. 研究成果

私たちは研究を通してフレームワークの異なる要素を実装した。

(1)まず初めに、quality-diversity アルゴリズムを実装し、与えられた解の候補の適応度を迅速に概算するアプローチと結合させた。このアルゴリズムを用いて、分子ロボティクスの問題に対する新しい解を見つけ出し、CRNを持つ分子ロボットのコントローラを実装した[1]。

(2)CRNのダイナミクスを探索するためのシミュレーションモデルを開発した。

最終的にそのモジュールは、グローバルなフレームワークから削除されたが、ソースコードはオンラインで利用可能である。また、分子ロボットのコントローラを評価するためのシミュレーションモデルを使用した [2]

。

(3)異なる特性を持つDNA鎖のライブラリを完全なフレームワークを使用して評価を行なった。この時、三つのライブラリをL1、L2、L3とした。これらのライブラリの完全な特性は、Cazenille, Baccouche, and Aubert-Kato, 2021 [3]を参照されたい。我々は、前述したようにドメインレベルの探索手法を適用し、ユーザが指定した興味ある特徴の範囲について興味深いCRNを見つけ、グリッド(3×50×55=8250ピンを含む。図2参照)に配置した。それぞれのケースについて、我々の手法は多様なCRNの集合を見つけることができ、各グリッドのごく一部(〜4%から〜25%)を埋めることができた。2つの異なる適合度(平均構造サイズ(MSS)とエントロピー反応タイプ(ERT))を使用して見つかった解は、グリッドのほとんどのピンで異なっており、MSSのグリッドとERTのグリッドの間には、L1で64(ほとんどは評価の小さなバジェットによる)、L2で4、L3で0(同じ範囲のパラメータをカバーしているにもかかわらず両側の解が異なる)という少数の交差しかない状態になった。これらの結果は、類似した集合からでも多様な構造の集合を導き出すことができ、設計者に大きな自由度を与えていることを示している。

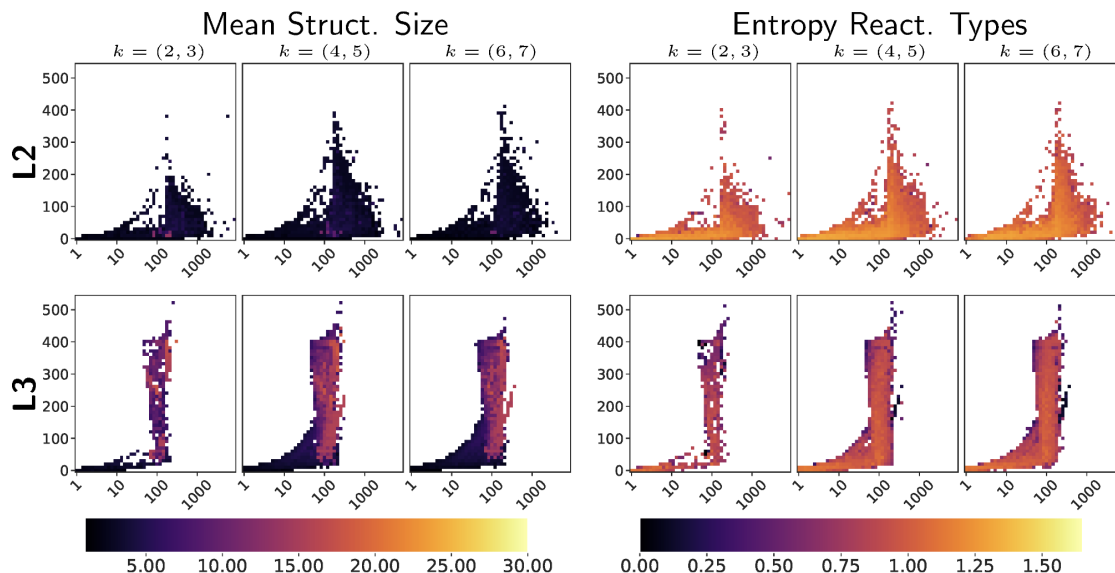


図2: L2、L3ライブラリによって生成されたDNA鎖の集合を、2つの適合度関数に対して色で表示したグリッド。それぞれの点は特定のCRNを表しており、kは集合のサイズ(鎖の数)、x軸はCRN内の反応数、y軸はCRN内で発見された構造体の数である。

(4)高性能ネットワーク 12 個(各ライブラリ 4 個ずつ)の特性を評価した結果、いずれのネットワークもスケールフリー性を持っていなかった。この結果は、特定の反応経路が期待通りの挙動を示さない場合のCRNは失敗に終わる可能性がある(すなわち、目的の構造体を生成できない)ことを示している。しかし、ネットワークの幅といった他の指標は、それらのシステムで興味深いダイナミクスが達成できることを示している。最終的には、より高度な(すなわち時間のかかる)シミュレーションと、ウェットラボの実験が、このフレームワークを完成させるために必要である。

(5)異なるライブラリの集合から典型的な構造体の分析をすることで、その一般的な特性についての見解を得ることができた。L1ライブラリの集合は、1本の鎖に2つのドメインしか持たないため、ほとんどが直線的なポリマー構造であった。L2ライブラリからの集合もL1ライブラリからの集合と同様の傾向を示した。しかし、一つの鎖あたりのドメイン数が多いため、より柔軟性があり、このことは、発見された構造体の多様性に反映されている。最後に、L3ライブラリの集合は構造体の多様性が最も高い。特に、L1やL2にはない複雑な分岐パターンを持つ構造が多く見られた。これらの結果から、ある程度の複雑性を持たせるには、一定数のドメインタイプが必要であると考えられる。

参考文献:

- [1]Cazenille Leo, Bredeche Nicolas, Aubert-Kato Nathanael, Exploring Self-Assembling Behaviors in a Swarm of Bio-micro-robots using Surrogate-Assisted MAP-Elites, IEEE ALIFE, 2019
- [2]Aubert-Kato Nathanael, Hagiya Masami, Designing Controllers for Molecular Robots with the PEN DNA Toolbox, 計測と制御, 2019
- [3]Cazenille Leo, Baccouche Alexandre, Aubert-Kato Nathanael, Automated exploration of DNA-based structure self-assembly networks, Royal Society open science, 2021

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 4件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sakanaka Yuko, Aubert-Kato Nathanael	4. 巻 2019
2. 論文標題 Surrogate-Assisted Optimization of the Opt-IA Artificial Immune System Algorithm	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 2019 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence (SSCI)	6. 最初と最後の頁 1937-1944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/SSCI44817.2019.9002901	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 Cazenille Leo, Bredeche Nicolas, Aubert-Kato Nathanael	4. 巻 2019
2. 論文標題 Exploring Self-Assembling Behaviors in a Swarm of Bio-micro-robots using Surrogate-Assisted MAP-Elites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 2019 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence (SSCI)	6. 最初と最後の頁 238-246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/SSCI44817.2019.9003047	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 Cazenille Leo, Bredeche Nicolas, Aubert-Kato Nathanael	4. 巻 2019
2. 論文標題 Using map-elites to optimize self-assembling behaviors in a swarm of bio-micro-robots	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 SWARM 2019	6. 最初と最後の頁 845594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yahiro Wataru, Aubert-Kato Nathanael, Hagiya Masami	4. 巻 30
2. 論文標題 A reservoir computing approach for molecular computing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of ALIFE 2018: The 2018 Conference on Artificial Life	6. 最初と最後の頁 31-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1162/isal_a_00013	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

1. 著者名 Aubert-Kato Nathanael, Hagiya Masami	4. 巻 58
2. 論文標題 Designing Controllers for Molecular Robots with the PEN DNA Toolbox	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 計測と制御	6. 最初と最後の頁 270 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11499/sicejl.58.270	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Leo Cazenille, Alexandre Baccouche, Nathanael Aubert-Kato
2. 発表標題 Automated exploration of DNA-structures-building CRNs
3. 学会等名 26th international conference on DNA computing and molecular programming (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nathanael Aubert-Kato
2. 発表標題 Automated exploration of CRN generating DNA structures
3. 学会等名 CBI学会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sakanaka Yuko, Aubert-Kato Nathanael
2. 発表標題 Surrogate-Assisted Optimization of the Opt-IA Artificial Immune System Algorithm
3. 学会等名 2019 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence (SSCI) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Cazenille Leo、Bredeche Nicolas、Aubert-Kato Nathanael
2. 発表標題 Exploring Self-Assembling Behaviors in a Swarm of Bio-micro-robots using Surrogate-Assisted MAP-Elites
3. 学会等名 2019 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence (SSCI) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Cazenille Leo、Bredeche Nicolas、Aubert-Kato Nathanael
2. 発表標題 Using map-elites to optimize self-assembling behaviors in a swarm of bio-micro-robots
3. 学会等名 SWARM 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakanaka Yuko、Aubert-Kato Nathanael
2. 発表標題 サロゲートモデルによる人工免疫アルゴリズムOpt-IAの改善
3. 学会等名 SIGNAC 第33回研究会 人工知能学会合同研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emi Morikawa and Nathanael Aubert-kato
2. 発表標題 Optimizing Molecular-based Reservoir Computers with NSGA-II
3. 学会等名 Unconventional Computation and Natural Computation 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aubert-Kato Nathanael, Yahiro Wataru, Hagiya Masami
2. 発表標題 A reservoir computing approach for molecular computing
3. 学会等名 ALIFE 2018: The 2018 Conference on Artificial Intelligence (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aubert-Kato Nathanael
2. 発表標題 Designing adaptable molecular robot controllers with reservoir computing
3. 学会等名 第2回分子ロボティクス年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Morikawa Emi, Aubert-Kato Nathanael
2. 発表標題 多目的最適化アルゴリズムを用いたReservoir Computingの最適化
3. 学会等名 第2回分子ロボティクス年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nathaniel Virgo
2. 発表標題 Decomposing multivariate information
3. 学会等名 The Ninth International Conference on Guided Self-Organisation (GSO-2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------