

# PenPY：分子プログラムのモデル化とシミュレーションのためのPython ライブラリ

理学専攻・情報科学コース 吉田 瑠華 (指導教員：Natanael Aubert-Kato)

## 1 はじめに

近年、分子ロボットの動きを制御するコントローラなど、ますます強力な分子コンピューティング・システムが開発されている。現在分子プログラミングに使用されている様々なシミュレーションツールは、システムのサイズ、設計の容易さ、スピードの点で、それぞれ異なる長所と限界を持っている。複数の設計ツールを組み合わせることができれば、それぞれの得意分野を生かしたシステム設計が可能になる。本研究では、PEN DNA toolbox[1]の既存のシミュレーションツールである DACCAD[2]に捕食モジュールを加えた”PenPY”を開発し、システム・サイズ、設計の容易さを改善した。

## 2 先行研究

### 2.1 PEN DNA toolbox

PEN DNA toolbox とは、Montagne によって開発されたポリマーゼ-エキソヌクレアーゼ-ニックアーゼの動的ネットワークであり、DNA の相互作用と酵素反応の両方によって構成される [1]。この枠組みによって、特徴的な機能を持つ非平衡な系を設計することが可能になり、チューリングパターンの形成から分子ロボットのコントローラまで幅広い応用が可能である。DNA toolbox には、活性、自己触媒、抑制の三つの主要なモジュールがある。図 1 にそれらの働き、挙動、グラフ表現をまとめた。グラフ表現において、ノードはシグナルを、矢印はテンプレートを、T 字型の矢印は抑制を表す。

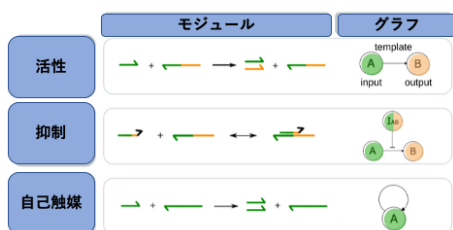


図 1: PEN DNA toolbox の主要な三つのモジュール

### 2.2 捕食者被食者システム

捕食者-被食者システム (Predator Prey System) は、Fujii, Rondelez らによって最初に実装されたものであり、強く安定した持続的な振動を示す。このシステムは餌生物の成長 (自己触媒反応 1)、捕食 (餌生物の消費を伴う自己触媒反応)、分解の三つの現象を再現する。

### 2.3 DACCAD

PEN DNA toolbox の単純なモデルにおける、”テンプレートの状態を明示せずブラックボックス化する”という戦略は、大きな系を極めて早くシミュレーションできるというメリットの反面、時に大きな制約にも

なりえた。例えば、シグナルはテンプレートにハイブリダイゼーションすることでエキソヌクレアーゼから守られるが、単純なモデルではこの事実は無視されている。そこでこれらの問題を解決するため、Padirac らはテンプレートの各ドメインへの鎖の結合を追える完全なモデルを提案した。しかし、モデル中で考慮する可能性がある反応とその組み合わせが膨大なため、手作業でシミュレーションに対応することは困難であったため、Aubert らが設計プロセスの合理化のためにグラフィカルなインターフェース DACCAD を提供した [2]。

## 3 実装

### 3.1 反応タイプのルール

反応タイプとして、活性と抑制、捕食、分解の 3つが用意されており (図 2)、反応タイプ名、中間生成物、中間反応、パラメータの 4つの要素で定義されている。もしユーザーが反応タイプを拡張したい場合は、自身でルールを定義し追加することも可能である。



図 2: 反応タイプのルール

### 3.2 実装方法

PenPy は、活性と抑制 (”PEN”)、捕食 (”PP”)、分解 (”Exo”) の三つの反応に基づく抽象的な化学反応ネットワーク (CRN) を入力とし、それを常微分方程式 (ODE) に自動的に組み込み、中間反応体を含むすべての反応を自動的にシミュレーションする。例えば、Oligator をシミュレーションしたい場合は、合計 6つの CRN を入力する必要がある。(Oligator は自己触媒反応 1つ、活性反応 2つ、分解反応 3つの合計 6つで構成されるため) ユーザーから CRN から受け取ると、それぞれの反応タイプのルールに従って中間反応を生成し、常微分方程式 (ODE) に基づいたシミュレーション結果を生成する。本研究では、Oligator[3] と Bistable System[4] を設計することにより、その有効性を説明した。

### 3.3 PenPy の使い方

この章ではこのライブラリの使い方を説明する。まず、化学種を表す”Species”と化学反応ネットワークを表す”edge”を設定する必要があるが、Species は名前・拡散係数・安定性、edge は設定したい反応タイプ・テンプレート・反応物・生成物の要素によって定義さ

れる。化学反応自動変換関数 `getReactionList` 関数に `edge` を入力すると全ての中間反応と中間反応物の二つが得られ、その後、その二つを Python の常微分方程式計算ライブラリである `solve_ivp` 関数に入力すると微分方程式が計算され、シミュレーション結果が得られる。

## 4 結果

### 4.1 単純なネットワークシステム

#### 4.1.1 活性と抑制

PenPY を使って、活性と抑制のみで構成された最も簡単なモデルを検証した。分子 A は自己触媒反応で指数関数的に増殖するが、抑制が起こり分子 A が増殖するのを邪魔するため、結果的に一定の値に収束する。(図 3)

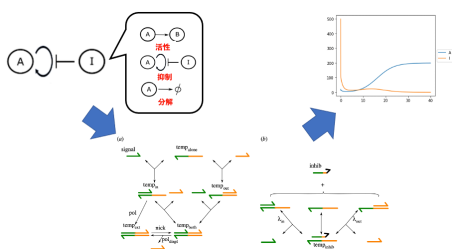


図 3: 活性と抑制のみで構成された最も簡単なモデルの検証。

#### 4.1.2 捕食者被食者システム

最も簡単な捕食者被食者システムは1つの活性、一つの捕食からなっている。分子 N は自己触媒反応で自らを増殖させ、分子 P は分子 N を捕食する。図 4 は、シミュレーション結果であるが、酵素のパラメータが適切でないため、正しく振動していない。

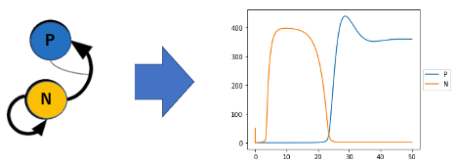


図 4: 最も簡単な捕食者被食者システムの検証

### 4.2 複雑なネットワークシステム

#### 4.2.1 Oligator

Oligator は振動を示すモデルである。ある分子 N (青) は自己触媒反応においてその濃度を増加させ、もう一方の分子 M (オレンジ) を増加させる。分子 M (オレンジ) も阻害分子 I を増やし、分子 N (青) の触媒反応を阻害する。先行研究 [2] と同じく、濃度に応じて収束、減衰振動、振動が観察された。(図 5)

#### 4.2.2 Bistable System

Montagne らが提案した双安定スイッチ (システム)[4] は、初期条件によって、このシステムは2つの可能な安定状態のいずれかに到達し、体外記憶システムを実

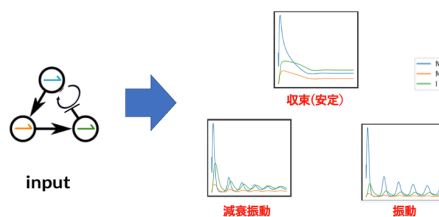


図 5: Oligator のシミュレーション結果。濃度に応じて収束、減衰振動、振動が観察された。

現する。3つの化学種があり、分子 N は自己触媒反応によって濃度を増加させるが、同時に分子 P2 が捕食して分子 P1 になり、分子 P1 の濃度を増加させる。図 6 のように、境界の下側では N は p2 の捕食に打ち勝って 0 以外に収束し、上側では N は p2 の捕食に負けて 0 に収束する。N と P2 の初期濃度によって2つの安定状態が存在することが確認された。

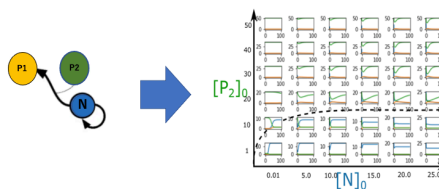


図 6: Bistable System のシミュレーション結果。初期条件によって二つの安定状態に収束する。

## 5 まとめと課題

本研究では、既存の PEN DNA toolbox のシミュレーションツールである DACCAD に捕食反応を追加した化学反応ネットワーク設計・シミュレーションツール “PenPy” を開発した。DACCAD の欠点であった「PENDNAtoolbox 以外の反応タイプが使えない」ことを解決するために今回、DACCAD を参考にしつつシステム構成を変更し、Predator 反応などの PENDNAtoolbox 以外の反応タイプを追加できるように改善した。本研究では、Oligator と bistable system を実装して、挙動を検証したが、先行研究の結果と一致する完全な挙動を自動で再現することはできておらず、課題は残っている。

そのため、今後の課題としては、化学種の安定性定数や、酵素のミカエリスメンテン係数などについて、適切なパラメータの設定を自動化することが挙げられる。

### 参考文献

- [1] K. Montagne, R Plasson, Y. Sakai, T. Fujii, & Y. Rondelez, Programming an in vitro DNA oscillator using a molecular networking strategy. *Molecular systems biology*, 7(1), 2011.
- [2] N. Aubert, C. Mosca, T. Fujii, M. Hagiya, & Y. Rondelez, Computer assisted design for scaling up systems based on DNA reaction networks. *Journal of The Royal Society Interface*, 2014.
- [3] K. Montagne, R. Plasson, Y. Sakai, T. Fujii & Y. Rondelez, Programming an in vitro DNA oscillator using a molecular networking strategy. *Molecular systems biology*, 7(1), 2011.
- [4] Montagne, K., Gines, G., Fujii, T., Rondelez, Y.: *Nat. Commun.* 7(1), 1, 2016