慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	微小化学反応系における確率ゆらき〝のフィート〝ハ〝ック制御理論と実験基盤の構築
Sub Title	Feedback control theory and experimental platform for designing stochastic chemical reactions
Author	堀, 豊(Hori, Yutaka)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究の目的は，細胞のような微小体積の空間で生じる確率的な生化学反応系のダイナミクスを，制御理論，遺伝子組み換え，およびマイクロ流路等のデバイスを用いて系統的に構築するためのモデルベースの設計理論と実験基盤を提案することである．最終年度である本年度は，昨年度までに構築済みの設計理論と実験基盤をさらに発展させ，論文投稿，および学会発表を行った．昨年度までに提案済みの確率的化学反応の設計論では，確率的に振る舞う反応系を設計するために，定常状態における平均，分散，CVなどの統計量を用いて仕様を指定し，仕様を満たす生体分子回路のパラメタを数理最適化で系統的に求めることができた．そこで本年度は，この理論を拡張することで，反応の「過渡状態」における統計量を指定して生体分子回路を新たに設計できるようにし，数値例を用いて理論の検証を行った．さらに，提案した数値最適化を研究代表者らが以前構築した生体分子時相論理回路 (Mol. Syst. Biol., 2016, 12(5), 869) の設計に応用し，提案法を用いて時相論理回路のパラメタ空間を効率的かつ体系的に探索して所望の仕様を満たす回路を設計できることを示した． また，昨年度までに構築した「生体分子回路への外部入力を実時間で制御可能なマイクロ流路実験系」および「反応を並列最適化可能なドロップレット（油中液滴）」が生体分子回路の設計に有用であることを検証するために，「AND回路」や「DNA温度計」などの複数の生体分子回路の入出力応答（動的な刺激入力に対する蛍光出力強度）を顕微鏡で取得した．蛍光の経時データを用いて反応系の数理モデルを構築し，モデルの出力を実験結果と比較することで，提案法がモデルの同定，およびモデルベースの生体分子回路設計に有用であることを示した． The objective of this research is to develop theoretical and experimental platforms to analyze and design the dynamics of stochastic biomolecular reactions (stochastic biomolecular circuits) by combining feedback control theory, genetic engineering and microfluidic devices. In FY 2018, which is the last year of the grant, we continued developing circuit design theory and an experimental platform and published a journal paper summarizing these results. The design theory that we developed by last year enabled optimization-based synthesis of stochastic biomolecular circuits based on statistical specifications such as the mean, the variance and the coefficient of variation. This framework was, however, applicable only to the steady state reactions. In other words, the method could be applied only to the design of the end point statistics. In FY 2018, we extended the proposed method and enabled an optimization design of dynamic (transient) statistics. Using the proposed approach, we demonstrated systematic parameter space exploration of the temporal logic gate circuit (Mol. Syst. Biol., 2016, 12(5), 869). We also acquired input-output responses (fluorescence output for dynamic inputs to the circuit) of biomolecular circuits using the microfluidic and droplet platforms that we developed in FY 2016 and FY 2017. Using the time-series data of the fluorescence output, we built mathematical models of multiple biomolecular circuits including AND gate and DNA thermometer. The developed model showed good agreement with the experimental data.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180235

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2019 年 4 月 9 日

2018 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	理工学部	職名	助教（有期）	補助額	500 （特B）千円
	氏名	堀 豊	氏名（英語）	Yutaka Hori		

研究課題（日本語）

微小化学反応系における確率ゆらぎのフィードバック制御理論と実験基盤の構築

研究課題（英訳）

Feedback control theory and experimental platform for designing stochastic chemical reactions

１．研究成果実績の概要

本研究の目的は，細胞のような微小体積の空間で生じる確率的な生化学反応系のダイナミクスを，制御理論，遺伝子組み換え，およびマイクロ流路等のデバイスを用いて系統的に構築するためのモデルベースの設計理論と実験基盤を提案することである．最終年度である本年度は，昨年度までに構築済みの設計理論と実験基盤をさらに発展させ，論文投稿，および学会発表を行った．

昨年度までに提案済みの確率的化学反応の設計論では，確率的に振る舞う反応系を設計するために，定常状態における平均，分散，CV などの統計量を用いて仕様を指定し，仕様を満たす生体分子回路のパラメタを数理最適化で系統的に求めることができた．そこで本年度は，この理論を拡張することで，反応の「過渡状態」における統計量を指定して生体分子回路を新たに設計できるようにし，数値例を用いて理論の検証を行った．さらに，提案した数値最適化を研究代表者らが以前構築した生体分子時相論理回路 (Mol. Syst. Biol., 2016, 12(5), 869) の設計に応用し，提案法を用いて時相論理回路のパラメタ空間を効率的かつ体系的に探索して所望の仕様を満たす回路を設計できることを示した．

また，昨年度までに構築した「生体分子回路への外部入力を実時間で制御可能なマイクロ流路実験系」および「反応を並列最適化可能なドロップレット（油中液滴）」が生体分子回路の設計に有用であることを検証するために，「AND 回路」や「DNA 温度計」などの複数の生体分子回路の入出力応答（動的な刺激入力に対する蛍光出力強度）を顕微鏡で取得した．蛍光の経時データを用いて反応系の数理モデルを構築し，モデルの出力を実験結果と比較することで，提案法がモデルの同定，およびモデルベースの生体分子回路設計に有用であることを示した．

２．研究成果実績の概要（英訳）

The objective of this research is to develop theoretical and experimental platforms to analyze and design the dynamics of stochastic biomolecular reactions (stochastic biomolecular circuits) by combining feedback control theory, genetic engineering and microfluidic devices. In FY 2018, which is the last year of the grant, we continued developing circuit design theory and an experimental platform and published a journal paper summarizing these results.

The design theory that we developed by last year enabled optimization-based synthesis of stochastic biomolecular circuits based on statistical specifications such as the mean, the variance and the coefficient of variation. This framework was, however, applicable only to the steady state reactions. In other words, the method could be applied only to the design of the end point statistics. In FY 2018, we extended the proposed method and enabled an optimization design of dynamic (transient) statistics. Using the proposed approach, we demonstrated systematic parameter space exploration of the temporal logic gate circuit (Mol. Syst. Biol., 2016, 12(5), 869).

We also acquired input-output responses (fluorescence output for dynamic inputs to the circuit) of biomolecular circuits using the microfluidic and droplet platforms that we developed in FY 2016 and FY 2017. Using the time-series data of the fluorescence output, we built mathematical models of multiple biomolecular circuits including AND gate and DNA thermometer. The developed model showed good agreement with the experimental data.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）
A. Koshi and Y. Hori	Temperature controlled droplet reactors for parallel tuning of DNA circuits	2019 Winter q-bio	2019 年 2 月
櫻井, 堀	不確かさのある化学マスター方程式に対する Worst-case 解析	第 6 回計測自動制御学会制御部門マルチシンポジウム予稿集	2019 年 3 月
Y. Sakurai and Y. Hori	Bounding Transient Moments of Stochastic Chemical Reactions	IEEE Control Systems Letters	2019 年 4 月