2025年度
『数値シミュレーション実験』
第3回 微分方程式と数値解法

立命館大学 生命情報学科

1　変数が二つある問題

1.1　変数が二つの漸化式の計算

次に，二つの変数で構成される漸化式を計算することを考える．次の漸化式では，a_{n+1} を求めるのに a_n と b_n が必要であり，b_{n+1} を求めるのに，a_n と b_n が必要である．

$$a_0 = 1 \tag{1}$$
$$b_0 = 1 \tag{2}$$
$$a_{n+1} = a_n + b_n \tag{3}$$
$$b_{n+1} = a_n - b_n \tag{4}$$

この場合，二つの for ループを使って a_n と b_n を別々に計算しては正しく計算できないので，一つの for ループで，同時に a_{n+1} と b_{n+1} を計算する必要がある．具体的には，下記のプログラムのように計算する必要がある．

プログラム例 1

```
#include <stdio.h>
#define N 30
int main() {
  int i;
  int a[N+1], b[N+1];
  a[0] = 1;
  b[0] = 1;
  printf("%d %d\n", a[0], b[0]);
  for (i = 0; i < N; i++) {
    a[i+1] = a[i] + b[i];
    b[i+1] = a[i] - b[i];
    printf("%d %d\n", a[i+1], b[i+1]);
  }
  return 0;
}
```

課題 1

以下の漸化式で求められる変数 a_n と b_n を a_0, b_0 から a_{24}, b_{24} まで求めて表示せよ．また，a_n, b_n の n に対する変化をグラフにして示し，さらに，縦軸を a_n, 横軸を b_n としたグラフを示せ．

$$a_0 = 1.0 \tag{5}$$
$$b_0 = 0.0 \tag{6}$$
$$a_{n+1} = 0.866 \times a_n - 0.500 \times b_n \tag{7}$$
$$b_{n+1} = 0.500 \times a_n + 0.866 \times b_n \tag{8}$$

1.2　二つ以上の微分方程式を計算する方法

以下のように，3 つの変数 x, y, z に関する微分方程式が与えられているとする．

$$\frac{dx}{dt} = x + 2.0y + 3.0z \tag{9}$$

$$\frac{dy}{dt} = x - 4.0y - 5.0z \tag{10}$$

$$\frac{dz}{dt} = x + 6.0y - 7.0z \tag{11}$$

このとき，各変数に関しては，オイラー法を用いて計算することができるので，例えば，まず x だけ先に計算することを考えて，以下のループを使って x の時間変化を計算したとする．

```
for (i = 0; i < N; i++) {
  dxdt[i] = x[i] + 2.0 * y[i] + 3.0 * z[i];
  x[i+1] = x[i] + dxdt[i] * dt;
}
```

この場合，例えば，x[10] を計算するためには，dxdt[9] を計算する必要があるが，dxdt[9] の計算には，x[9], y[9], z[9] が必要である．しかしながら，上記のループでは，x については，x[1], x[2], ⋯ と順番に値が計算されるが，y, z については，初期値の y[0], z[0] 以外はまだ計算されていないため，dxdt[9] は正しい値を計算することができない．したがって，このような微分方程式をオイラー法で計算するためには，全ての変数を同時に 1 ステップずつ計算する必要がある．

上記の微分方程式の時間発展を計算するオイラー法のプログラムの例を以下に示す．ただし，以下のプログラムでは，x, y, z の微分は，関数 f(), g(), h() で計算されるとしており，さらに，変数の表示に関する行は除いてあるので注意すること．

プログラム例 2

```
#include <stdio.h>
#define N 1000
int main() {
  double x[N+1], y[N+1], z[N+1];
  double dxdt[N], dydt[N], dzdt[N];
  double dt = 0.1;
  int i;
  x[0] = 1.0;
  y[0] = 2.0;
  z[0] = 3.0;
  for (i = 0; i < N; i++) {
    dxdt[i] = f(x[i], y[i], z[i]);
    dydt[i] = g(x[i], y[i], z[i]);
    dzdt[i] = h(x[i], y[i], z[i]);
    x[i+1] = x[i] + dxdt[i] * dt;
    y[i+1] = y[i] + dydt[i] * dt;
    z[i+1] = z[i] + dzdt[i] * dt;
  }
  return 0;
}
```

2 酵素反応の微分方程式

2.1 基質と酵素の結合反応を考慮した酵素反応

実際の酵素反応では，基質 (この場合は GLU) と酵素 (この場合は HK) が複合体 (この場合は GLU-HK) を作り，一定の速度定数で複合体が G6P に変換されるので，以下のような反応式になることが多い．

このとき，GLU と結合できる HK は，HK の総量である $C_{HKtotal}$ から，GLU-HK 複合体となった HK を除いた量である C_{HKfree} になるので，下記の式が成り立つ．

$$C_{HK_{free}} + C_{GLU \cdot HK} = C_{HK_{total}} \tag{12}$$

次に，反応式の各矢印に相当する反応速度 Q_1, Q_2, Q_3 は，関係する物質濃度の積と反応速度定数を乗じたものであるので，下記の式が成り立つ．

$$Q_1 = k_1 \times C_{GLU} \times C_{HK_{free}} \tag{13}$$

$$Q_2 = k_2 \times C_{GLU \cdot HK} \tag{14}$$

$$Q_3 = k_3 \times C_{GLU \cdot HK} \tag{15}$$

最後に，GLU, G6P と GLU-HK 複合体の濃度は，下記の微分方程式に従って増減する．

$$\frac{dC_{GLU}}{dt} = -Q_1 + Q_2 \tag{16}$$

$$\frac{dC_{GLU \cdot HK}}{dt} = Q_1 - Q_2 - Q_3 \tag{17}$$

$$\frac{dC_{G6P}}{dt} = Q_3 \tag{18}$$

2.2 複数の微分方程式を同時に計算するオイラー法

第 2 回の課題では，微分方程式で表現される現象が一つだけであった．このとき，オイラー法のプログラムでは，一つの変数に関してのみ微分値を計算し，オイラー法の計算式は，時間ループの中に一つだけ使われていた．

一方，本章で扱うヘキソキナーゼの酵素反応には，3 つの微分方程式が出現する．この計算には，1.2 節で説明した計算方法を使用する必要がある．

課題 2

反応式 (16)〜(18) で表現される反応で，GLU と G6P はどのような時間変化を示すか．オイラー法を用いて時間変化を計算するプログラムを作れ．また，結果をグラフに示せ．なお，GLU の初期値は，1.0 [mM]，GLU-HK および G6P の初期値は 0.0 [mM] とし，$C_{HKtotal} = 0.1$ [mM], $k_1 = 1.0$ [/mM/min], $k_2 = 1.0$ [/min], $k_3 = 0.1$ [/min] とせよ．時間ステップ幅 Δt やシミュレーションする時間等は，現象に合わせて適切に選択せよ．

課題 3

上記課題で，GLU の初期値を，1.0 [mM] から 1000.0 [mM] 程度の範囲で変更して実験した場合，G6P 産生の初速度は GLU の初期濃度に対してどのように変化するか，課題 2 のプログラムの GLU の初期値を変更して調べよ．さらに，その結果を，横軸を GLU の初期濃度，縦軸を G6P の産生速度としたグラフで示せ．グラフの軸に単位を記述すること．また，どのようにして初速度を決定したかも説明せよ．

課題 4

上記の GLU と HK の反応は，第 2 回の課題で扱ったミカエリス・メンテン式で近似できる反応と同じ反応形式である．したがって，式 (18) で計算される反応速度は，酵素総量の濃度を $[E]_{tot}$，基質の濃度を $[S]$，反応生成物の濃度を $[P]$ とする下記のミカエリス・メンテン式で近似できるはずである．

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_m + [S]} \tag{19}$$

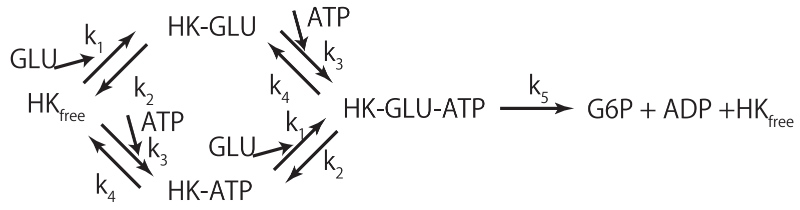
$$V_{max} = k_3 \cdot [E]_{tot} \tag{20}$$

$$K_m = \frac{k_2 + k_3}{k_1} \tag{21}$$

上記の式を使って，課題 2 と同じ実験条件で反応生成物の時間変化を計算するプログラムを作れ．また，結果をグラフに示せ．さらに，課題 2 で計算した反応生成物の時間変化と，ミカエリス・メンテン式で計算される反応生成物の時間変化にはどのような差があったか説明し，なぜその差が生じたかを式を参照しながら説明せよ．

2.3　基質が二つある酵素反応

ヘキソキナーゼは，実際には，酵素に GLU と ATP が結合し，複合体ができた後，G6P を生成すると同時に ADP が生成される．前回の課題で，二つの基質が関与する反応のミカエリス・メンテン式を計算したが，課題 4 と逆に，二つの物質が関与するミカエリス・メンテン式の反応を，近似することなく，反応速度定数を用いた微分方程式で表現することができる．このときの反応と，各反応の反応速度を表すと下記の反応式になる．



課題 5
ヘキソキナーゼの総濃度を $[HK]_{tot}$，遊離しているヘキソキナーゼの濃度を $[HK]_{free}$，GLU, G6P, ATP, ADP, HK-GLU, HK-ATP, HK-GLU-ATP の濃度を，それぞれ $[GLU]$, $[G6P]$, $[ATP]$, $[ADP]$, $[HKGLU]$, $[HKATP]$, $[HKGLUATP]$ として，上記の反応式で成り立つ微分方程式と酵素量の保存式を示せ．

課題 6
上記の GLU と ATP が関与するヘキソキナーゼの反応について，GLU と G6P はどのような時間変化を示すか，オイラー法を用いて時間変化を計算するプログラムを作れ．また，結果をグラフに示せ．GLU の初期値は 1.0 [mM]，ATP の初期値は 0.5 [mM]，GLU-HK, HK-ATP, HK-GLU-ATP および G6P,ADP の初期値は 0.0 [mM] とし，$[HK]_{tot} = 0.1$ [mM], $k_1 = 1.0$ [/mM/min], $k_2 = 0.5$ [/min], $k_3 = 0.5$ [/mM/min], $k_4 = 1.0$ [/min], $k_5 = 0.1$ [/min] とせよ．時間ステップ幅 Δt やシミュレーションする時間等は，現象に合わせて適切に選択せよ．

課題 7
上記の GLU, ATP と HK の反応は，第 2 回の課題 11 で扱った二つの基質がある場合のミカエリス・メンテン式で近似できるはずである．第 2 回の課題 11 で，$K_{mS1} = 0.5$, $K_{mS2} = 2.0$, $V_{max} = 0.01$ として，課題 6 の初期濃度を使って G6P の時間変化を計算するプログラムを作れ．また，結果をグラフとして示し，課題 6 の結果と比較せよ．

発展課題 b
ミカエリス・メンテン式は，酵素反応を厳密に計算する式 (16)〜(18) とは異なる数式になっているが，計算結果は，ある仮定のもとで，近い結果を与える．どのような条件を設定すると，式 (16)〜(18) が，ミカエリス・メンテン式で近似できるかを，数式を使って説明せよ．

発展課題 c
2.1 節では，ヘキソキナーゼの反応では，反応生成物である G6P が，逆反応で GLU-HK に戻る反応は起こらないとした．実際の化学反応では，原理的には，逆向きの反応は必ず存在するが，正反応に比べて逆反応の反応速度が極端に小さい場合は，逆反応を無視できるとして，一方向の反応と考えている．ヘキソキナーゼの反応について，G6P から GLU-HK が生成される逆反応の反応速度 k_4 を考え，k_4 が小さいとはいえない条件の場合に，k_4 を無視した場合とどのような違いが生じるか，シミュレーション結果を示して説明せよ．

発展課題 d
より計算精度の高い微分方程式の数値解法として，Runge Kutta 法がある．Runge Kutta 法では，次の 4 段の計算で $x(t_n)$ から $x(t_{n+1}) = x(t_n + \Delta t)$ を計算する．

$$\begin{aligned}
f(t_n, x(t_n)) &= \left.\frac{dx}{dt}\right|_{t=t_n, x=x(t_n)} && (22)\\
k_1 &= f(t_n, x(t_n)) && (23)\\
k_2 &= f(t_n + \Delta t/2, x(t_n) + k_1 \times \Delta t/2) && (24)\\
k_3 &= f(t_n + \Delta t/2, x(t_n) + k_2 \times \Delta t/2) && (25)\\
k_4 &= f(t_n + \Delta t, x(t_n) + k_3 \times \Delta t) && (26)\\
x(t_{n+1}) &= x(t_n) + \frac{\Delta t}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) && (27)
\end{aligned}$$

オイラー法と Runge Kutta 法で，Δt を変化させた場合に，解析解とどの程度誤差が生じるか，適当な微分方程式を選択し，横軸に Δt，縦軸に誤差を取ったグラフを作成して調べよ．