勉強会
「紙と鉛筆で学ぶシステム生物学の数理」

sysbioの数学をマスターするには

- システム生物学で使う数学は多岐にわたる
  - まとめて勉強しにくい
  - 生物、物理の例が無い純数学の本は挫折しやすい
- まとまった演習の必要性
  - 人間、自分の手で解いてみないと腑に落ちない
  - コンピュータにやらせていることの本質を理解する

目的

- 「紙と鉛筆で解ける演習問題に取り組み、システム生物学で使う数学の”primer”を腑に落とす。」
- Primer とは
  - 以後の独習の出発点となりうるだけの基礎
- 演習
  - 紙と鉛筆で解ける問題
  - 生物などの例を盛り込んでわかりやすく
- この勉強会用に作成する教材を一冊の演習書にまとめる

運営方針

- 講師:　柚木克之（黒田研・特任助教）
- 教材:「紙と鉛筆で学ぶシステム生物学の数理」の原稿
- 一回につき90分が目安
- 区切りのいいところで演習を行う(全員)
- 指名された参加者が前に出て黒板で解く
- 参加者は教材の改善案を挙げ、多数意見ならば改訂に採用

取り上げる予定の数理的手法

1. 分岐解析
2. 代謝流束解析
3. 常微分方程式の数値解法
4. システム生物学と多変量解析
5. システム生物学と制御理論
6. 確率微分方程式の数値解法　… 等々

- 初回が好評であればこのように続ける予定

紙と鉛筆で学ぶシステム生物学の数理
第1章: 分岐解析

柚木克之(ゆぎ・かつゆき)

分岐解析とは?

- 生化学パスウェイのモデル
  - Ordinary Differential Equations (ODEs)
  - いわゆる非線形力学系

$$\frac{d[\mathrm{Cdc25P}]}{dt} = \frac{k_a[\mathrm{MPF}]([\mathrm{total\ Cdc25}] - [\mathrm{Cdc25P}])}{K_a + [\mathrm{total\ Cdc25}] - [\mathrm{Cdc25P}]} - \frac{k_b[\mathrm{PPase}][\mathrm{Cdc25P}]}{K_b + [\mathrm{Cdc25P}]}$$

$$\frac{d[\mathrm{Wee1P}]}{dt} = \frac{k_e[\mathrm{MPF}]([\mathrm{total\ Wee1}] - [\mathrm{Wee1P}])}{K_e + [\mathrm{total\ Wee1}] - [\mathrm{Wee1P}]} - \frac{k_f[\mathrm{PPase}][\mathrm{Wee1P}]}{K_f + [\mathrm{Wee1P}]}$$

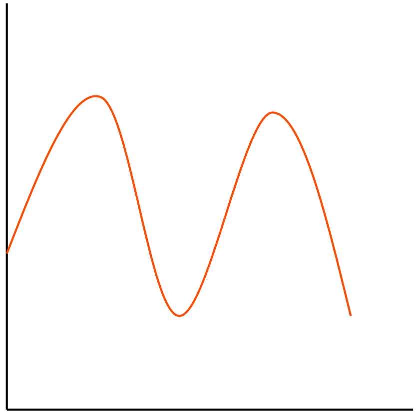
$$\frac{d[\mathrm{IEP}]}{dt} = \frac{k_g[\mathrm{MPF}]([\mathrm{total\ IE}] - [\mathrm{IEP}])}{K_g + [\mathrm{total\ IE}] - [\mathrm{IEP}]} - \frac{k_h[\mathrm{PPase}][\mathrm{IEP}]}{K_h + [\mathrm{IEP}]}$$

$$\frac{d[\mathrm{APC^*}]}{dt} = \frac{k_c[\mathrm{IEP}]([\mathrm{total\ APC}] - [\mathrm{APC^*}])}{K_c + [\mathrm{total\ APC}] - [\mathrm{APC^*}]} - \frac{k_d[\mathrm{anti\text{-}IE}][\mathrm{APC^*}]}{K_d + [\mathrm{APC^*}]}$$

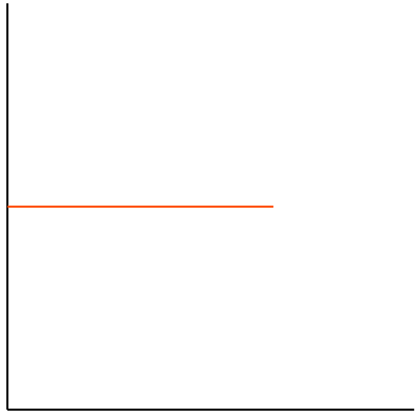
Borisuk and Tyson (1998)

- ODEsの解
  - 速度論定数を変える
  - ある点で振る舞いが変わる
    - 定常状態
    - 振動

- 境界となるパラメータ値を見つけること



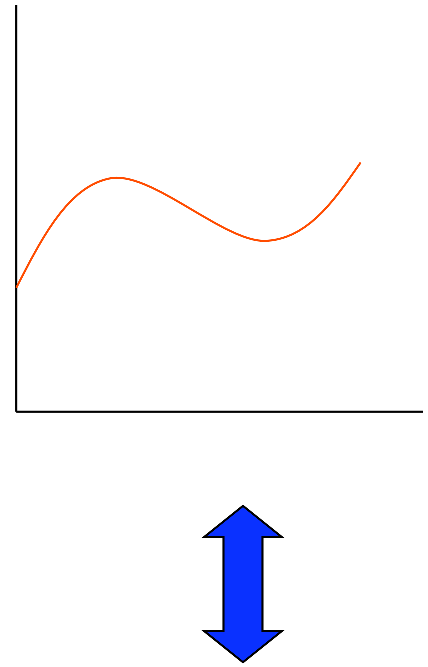
$k < 1.2\mathrm{x}10^{-2}\ \mathrm{sec}^{-1}$

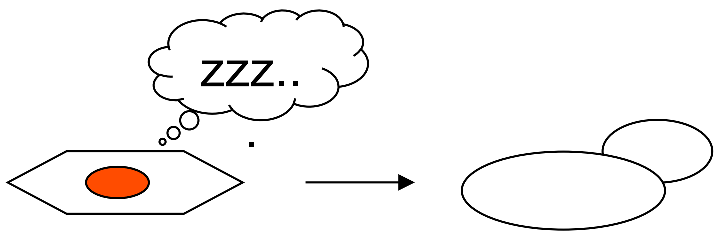


$k > 1.2\mathrm{x}10^{-2}\ \mathrm{sec}^{-1}$

連続系の離散的挙動

- 内部のメカニズム
  - ODEs
  - 徐々に時間発展
- 観測可能な表現形
  - 表現系はドラスティックに変わる
  - Normal → Threshold → Deficient
  - スイッチのような挙動
- 分岐解析
  - ODEの解の定性的変化が起きる境界

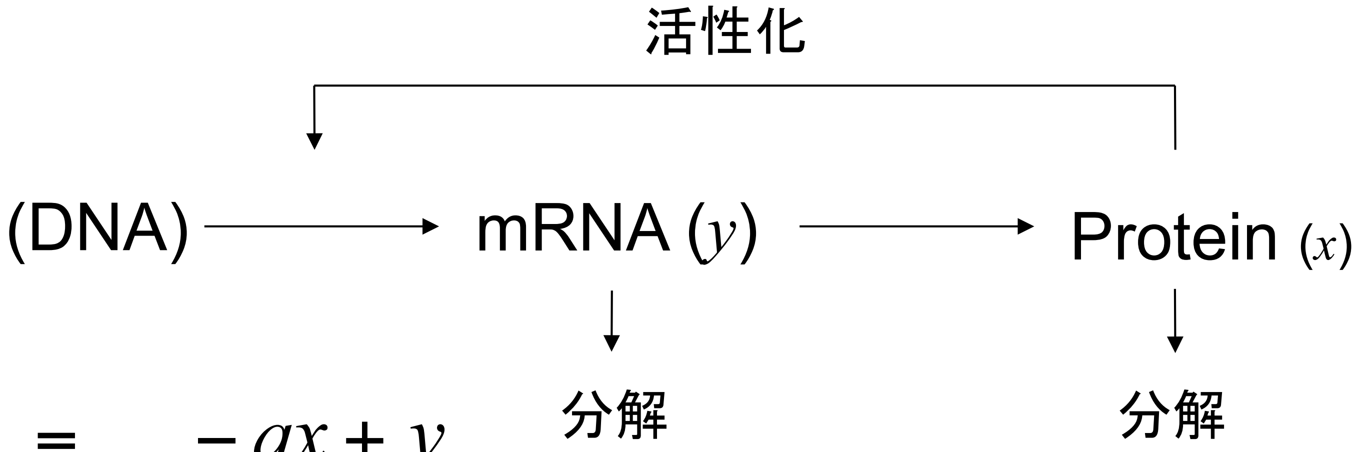




今日の内容: 生化学反応系と分岐

- 目標: 紙と鉛筆で解ける分岐現象を通して、非線形力学系の諸手法を腑に落とす
  - ヌルクライン、ベクトル場、線形化、ヤコビ行列etc.
- Griffith モデル　(Saddle-Node 分岐, 双安定)
- Sel’kov モデル　(Hopf分岐, 振動)
- Toggle switchモデル(Pitchfork分岐, 双安定)

Griffithの遺伝子発現モデル



$$
\begin{cases}
\dot{x} = -ax + y \\
\dot{y} = \dfrac{x^2}{1+x^2} - by
\end{cases}
$$

Griffith (1968) *J. Theor. Biol.*
Strogatz (1994) pp.243

- ポジティヴ・フィードバックによる二値的挙動を説明
- 一番基本的な分岐であるSaddle-Node分岐の教材

演習1-1: ウォーミングアップ

- 相平面上にヌルクラインを描きなさい

- 固定点の座標を求めなさい
  - 固定点=ヌルクラインの交点

- 相平面
  - 時間変化する2変数からなる平面
  - ここではx-y平面のこと

- ヌルクライン(nullcline)
  - 時間変化0となる点からなる曲線

相平面上にベクトル場を描く

- 描き方

$$\begin{cases} \dot{x} &= f(x, y) \\ \dot{y} &= g(x, y) \end{cases}$$

点 (x, y) に大きさ $(\dot{x}, \dot{y})$ のベクトルを描く

- xのヌルクライン上では $\dot{x}$ は0
  - すなわちベクトルは垂直

- ベクトルの向きは?
  - 例えば $\dot{x} > 0$ となる領域を求める場合 $\dot{x} = f(x, y) > 0$ とおいて式変形
  - ヌルクラインを境にどちら側の領域が $\dot{x} > 0$ となるかがわかる

演習1-2: Griffith モデルのベクトル場

- さきほどヌルクラインを描いた相平面にベクトル場を描きなさい

- 方針
  - xのヌルクラインの左側・右側領域におけるベクトルの向きを求める
  - yのヌルクラインについても同様
  - 矢印を平面に記入

ODEsの線形化

- ヤコビ行列 (**J**)
  - 固定点近傍で展開した テイラー級数の1次の項

$$
\begin{cases}
\dfrac{dx_1}{dt} & = \quad F_1(x_1, \cdots, x_n) \\
 & \vdots \\
\dfrac{dx_n}{dt} & = \quad F_n(x_1, \cdots, x_n)
\end{cases}
$$

$$
\underbrace{\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} x_{1(SS)} + \Delta x_1 \\ \vdots \\ x_{n(SS)} + \Delta x_n \end{pmatrix}}_{\frac{d}{dt}(\mathbf{x}_{ss} + \Delta\mathbf{x}) = \frac{d}{dt}\Delta\mathbf{x}}
=
\underbrace{\begin{pmatrix} F_1(x_{1(SS)}, \cdots, x_{n(SS)}) \\ \vdots \\ F_n(x_{1(SS)}, \cdots, x_{n(SS)}) \end{pmatrix}}_{=0}
+
\underbrace{\begin{pmatrix} \dfrac{\partial F_1}{\partial x_1} & \cdots & \dfrac{\partial F_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \dfrac{\partial F_n}{\partial x_1} & \cdots & \dfrac{\partial F_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}}_{\mathbf{J}}
\underbrace{\begin{pmatrix} \Delta x_1 \\ \vdots \\ \Delta x_n \end{pmatrix}}_{\Delta\mathbf{x}}
+
\underbrace{\frac{1}{2}\begin{pmatrix} \Delta x_1 & \cdots & \Delta x_n \end{pmatrix}
\begin{pmatrix} \dfrac{\partial^2 F_1}{\partial x_1^2} & \cdots & \dfrac{\partial^2 F_1}{\partial x_n^2} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \dfrac{\partial^2 F_n}{\partial x_1^2} & \cdots & \dfrac{\partial^2 F_n}{\partial x_n^2} \end{pmatrix}
\begin{pmatrix} \Delta x_1 \\ \vdots \\ \Delta x_n \end{pmatrix}}_{\text{(very small qty)}^2 = 0}
$$

$$
\therefore \quad \frac{d}{dt}\Delta\mathbf{x} = \mathbf{J}\Delta\mathbf{x}
$$

ODEsの線形化

- ヤコビ行列
  - テイラー展開
  - ODEsの１次近似
- 行列指数関数
  - １次近似したODEsの解
  - 近傍のダイナミクスに関する情報を含む

$$\begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} & = & F_1(x_1,\cdots,x_n) \\ & \vdots & \\ \dfrac{dx_n}{dt} & = & F_n(x_1,\cdots,x_n) \end{cases}$$

$$\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \dfrac{\partial F_1}{\partial x_1} & \cdots & \dfrac{\partial F_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \dfrac{\partial F_n}{\partial x_1} & \cdots & \dfrac{\partial F_n}{\partial x_n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} \quad \rightarrow \quad \frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{x}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{x} &= e^{\mathbf{A}t}\mathbf{x_0} \\ &= c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t} + c_3 e^{\lambda_3 t} \cdots \end{aligned}$$

$$e^{\mathbf{A}t} = I + \frac{\mathbf{A}t}{1!} + \frac{\mathbf{A}^2 t^2}{2!} + \frac{\mathbf{A}^3 t^3}{3!} \cdots$$

$e^{\mathbf{A}t}\mathbf{v} = e^{\lambda t}\mathbf{v}$ (ただし$\mathbf{A}\mathbf{v} = \lambda\mathbf{v}$)

$$\because \quad e^{\mathbf{A}t}\mathbf{v} = \left(I + \frac{\mathbf{A}t}{1!} + \frac{\mathbf{A}^2 t^2}{2!} + \frac{\mathbf{A}^3 t^3}{3!} \cdots \right)\mathbf{v} = \left(1 + \frac{\lambda t}{1!} + \frac{\lambda^2 t^2}{2!} + \frac{\lambda^3 t^3}{3!} \cdots \right)\mathbf{v} = e^{\lambda t}\mathbf{v}$$

演習1-3: Griffithモデルの線形化

- Griffith モデルを線形化し、ヤコビ行列を求めなさい

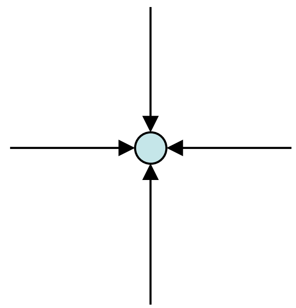
固定点(Ax=0)の分類 (1/2)

- すべての固有値が実数のとき
  - ノード (Node)
    - すべての固有値の符号が同じ
    - 負: 安定ノード　(attractor)
    - 正: 不安定ノード (repellor)
  - サドル (Saddle)
    - 固有値の符号がまちまち
    - 収束方向: 安定多様体
    - 発散方向: 不安定多様体

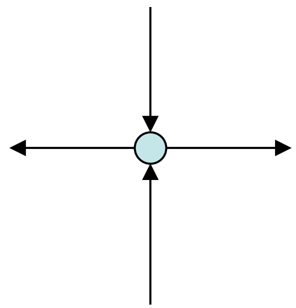
$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{x}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{x} &= e^{\mathbf{A}t}\mathbf{x_0} \\ &= c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t} + c_3 e^{\lambda_3 t} \cdots \end{aligned}$$

$$e^{\mathbf{A}t}\mathbf{v} = e^{\lambda t}\mathbf{v}$$



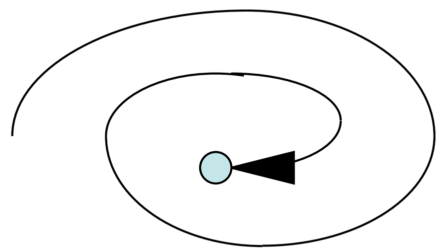
Stable Node



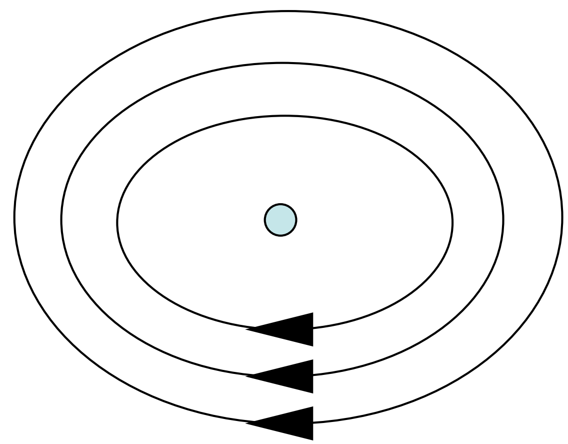
Saddle

固定点(Ax=0)の分類 (2/2)

- 複素数の固有値を含むとき
  - スパイラル (Spiral) または フォーカス (Focus)
    - すべての固有値の実部が負
      - 安定
    - すべての固有値の実部が正
      - 不安定
  - センター (Center)
    - すべての固有値が純虚数
    - 解が三角関数で書ける



Stable Spiral



Center

演習1-4: Griffithモデルの固定点

- Griffithモデルに現れる固定点を分類しなさい

- 参考: 固有値の求め方

  $Ax=\lambda x$ より $|A-I\lambda|=0$

  2x2行列の時は $\lambda^2-\mathrm{tr}(A)\,\lambda+\det(A)=0$

- ヒント: λの正負、虚実は特性方程式の係数で判別できる
  - $\tau = \mathrm{tr}(A) = \lambda_1 + \lambda_2$
  - $\Delta = \det(A) = \lambda_1\lambda_2$ ◊ 同符号・異符号の判定
  - $\tau < 0$ かつ $\Delta > 0$ が安定性の必要条件
  - $\tau^2 - 4\Delta > 0$ なら実数解

演習1-5: Saddle-Node 分岐

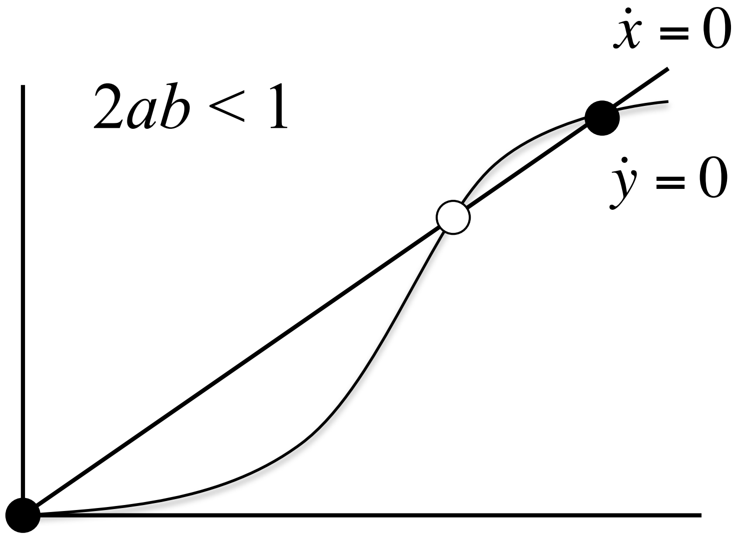
- パラメータ ab を $ab < ½$ から $ab = ½$ に向かってずらす
  - 固定点に何か変わったことは起きるか？
  - ベクトル場はどうなるか？

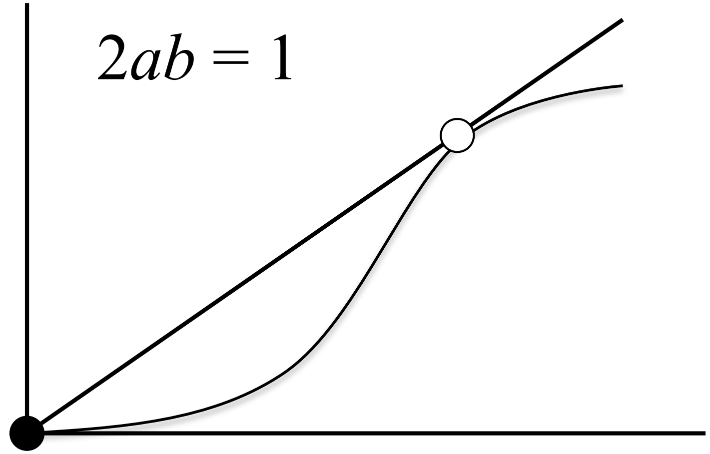
- $ab = ½$ から $½ < ab$ に向かってずらす
  - 固定点はどうなるか？
  - ベクトル場はどうなるか？

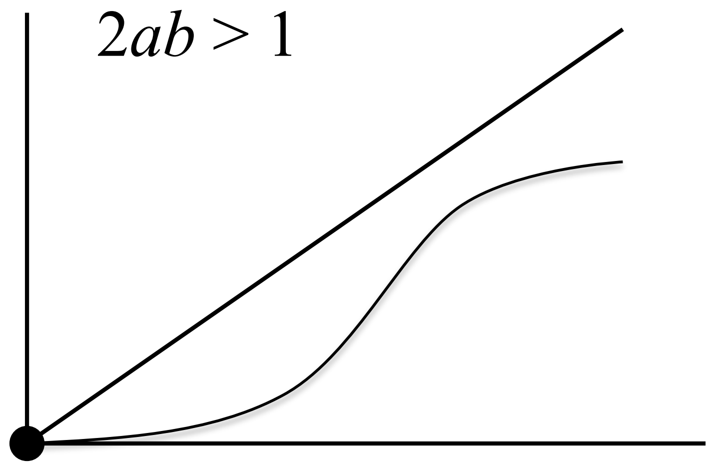
生物学的意義

- Node が2つ
  - x と y が小さいとき → 発現OFF
  - x と y がともに大きいとき → 発現ON
- その間に Saddle が1つ
  - ONとOFFの中間状態は取り得ない
  - Saddle の安定多様体が閾値
- 二値スイッチのように振舞う
- パラメータ次第では分岐

Saddle-Node分岐







● Stable Node

○ Saddle

Saddle-Node に類似した分岐

- 固有値が負の実数
- $\lambda=0$を通過するタイプの分岐
  - Saddle-Node
  - Pitchfork
  - Transcritical

Sel’kovモデル

$$\xrightarrow{v_0} \mathrm{F6P}\,(y) \xrightarrow[PFK]{v_1} \mathrm{ADP}\,(x) \xrightarrow{v_2}$$

$$\begin{cases} \dot{x} = -x + ay + x^2 y \\ \dot{y} = b - ay - x^2 y \end{cases}$$

Strogatz (1994) pp.205

- 解糖系の振動を説明したくて作ったモデル
  - 振動するのは物質濃度、酵素活性
  - ポジティヴ・フィードバック

演習2-1: Sel’kovモデルの相平面

- 相平面にヌルクラインを描きなさい
- 相平面にベクトル場の概略を描きなさい
- F6P、ADPの定常状態濃度を a,b を用いて表しなさい

リミットサイクル (limit cycle)

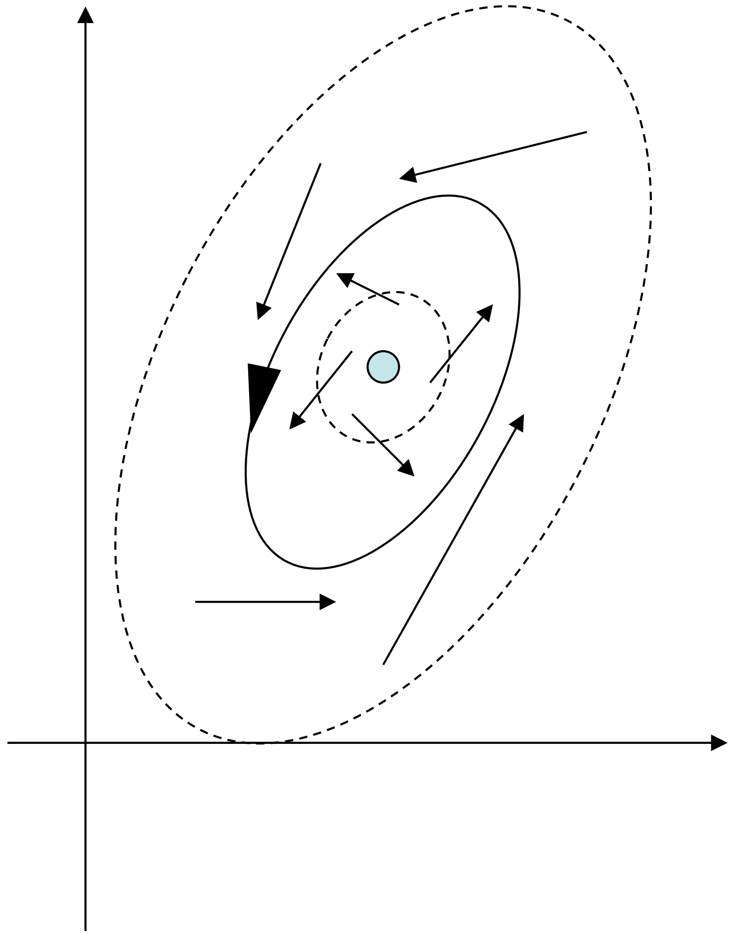
- 閉曲線になっている解軌道(trajectory)のこと
  - 非線形現象
  - 固有値では説明できない
  - Centerとは異なる
- 隣接する軌道は閉曲線ではない
  - Centerとはこの点で異なる
- 生物学的に言うと振動現象
- Poincaré-Bendixsonの定理
  - リミットサイクル存在の十分条件

Poincaré-Bendixsonの定理

- リミットサイクル存在の十分条件

- 定理
  - 解軌道(trajectory)が固定点に収束せず、なおかつ有界
  - この解軌道はリミットサイクルに収束する
  - もしくはリミットサイクルそのもの

- 以下2点を満たせば適用できる
  - 真ん中に不安定固定点
  - 外界から集まってくる解軌道



演習2-2: 線形化とリミットサイクル

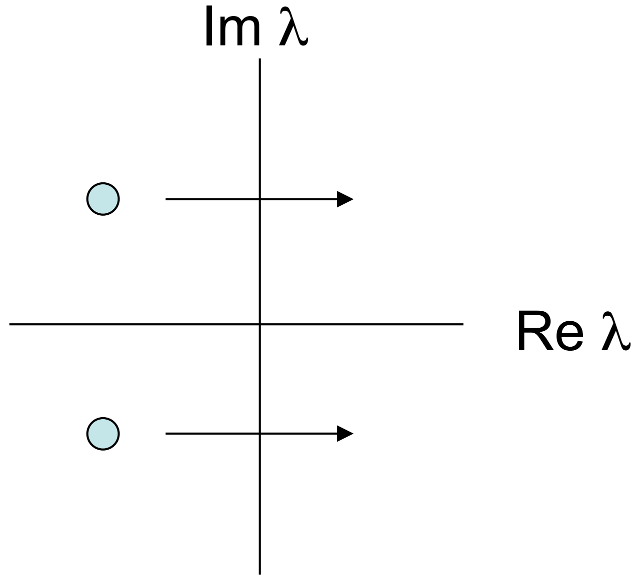
- この微分方程式モデルを線形化し、固定点(定常状態)近傍におけるヤコビ行列を求めなさい

- Poincaré-Bendixsonの条件が成り立つときにパラメータ a 、b が満たす条件を求めなさい

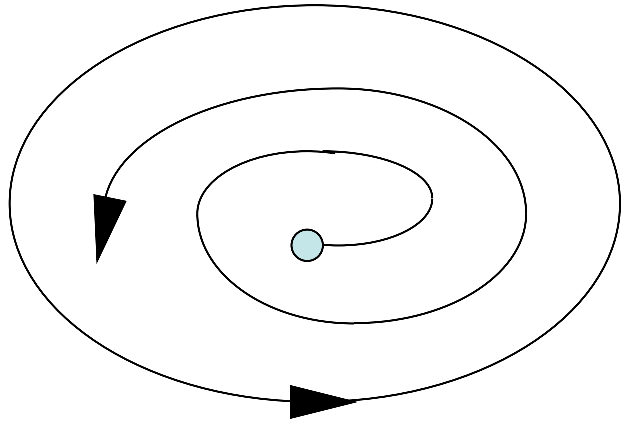
- ヒント
  - $\tau = \mathrm{tr}(A) = \lambda_1 + \lambda_2$
  - $\Delta = \det(A) = \lambda_1 \lambda_2$ ◊ 同符号・異符号の判定

Supercritical Hopf 分岐の定義

- 互いに共役な複素固有値が虚軸を左から右に横切る
  - 左半平面は Re λ=0 なので安定



- 分岐に伴って起こる現象
  - Stable Spiral が Unstable Spiral に変化
  - そのUnstable Spiral はリミットサイクルに囲まれている



演習2-3: Sel’kovモデルとHopf分岐

- Sel’kov モデルで Supercritical Hopf 分岐が起こりうることを示しなさい。

- 方法は2つ
  - 固有値を調べる → 計算が面倒
  - 固定点の性質変化を調べる → 言葉で説明

Sel’kovモデルにおける分岐

- 振動の理由
  - 反応系の構造そのもの
  - リミットサイクルをつくるようなパラメータを自然が選んだ

- 振動 ←→ 定常状態
  - Supercritical Hopf 分岐として説明できる

Hopf分岐は生物学的にとって一番重要な分岐である

- 周期振動をつくる「エンジン」の正体
  - 定常解 ←→ リミットサイクル

- リミットサイクルの存在が保証されている!
  - 固有値を調べるだけでよい
  - Poincaré-Bendixsonの定理で証明する必要なし

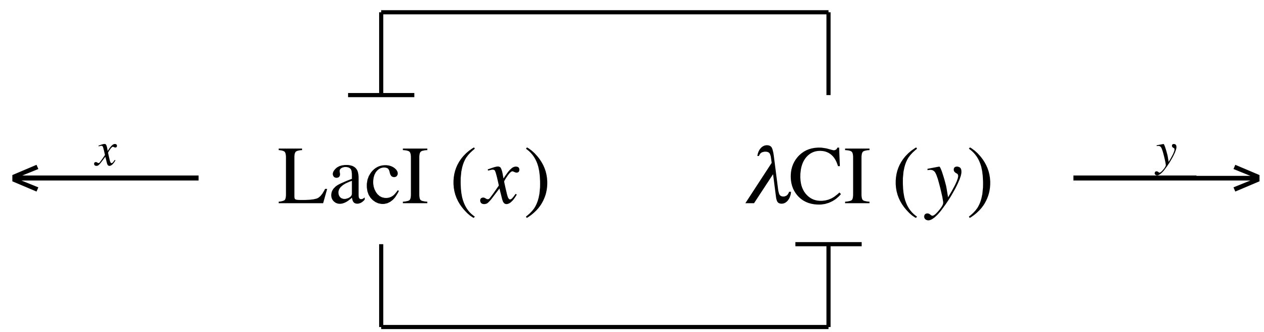
ますます重要になる振動現象

- Hes1 (Notch signaling system)
  - mRNA転写が2時間周期
  - 体節の発生に必要
  - Hirata *et al.* (2002) *Science*

- 「MAPKカスケードは振動している」
  - 西田, 2006年日本分子生物学会フォーラム

- 現状
  - 「フィードバック」ということしか解明されていない
  - 数理的な解析が威力を発揮する

Toggle switch

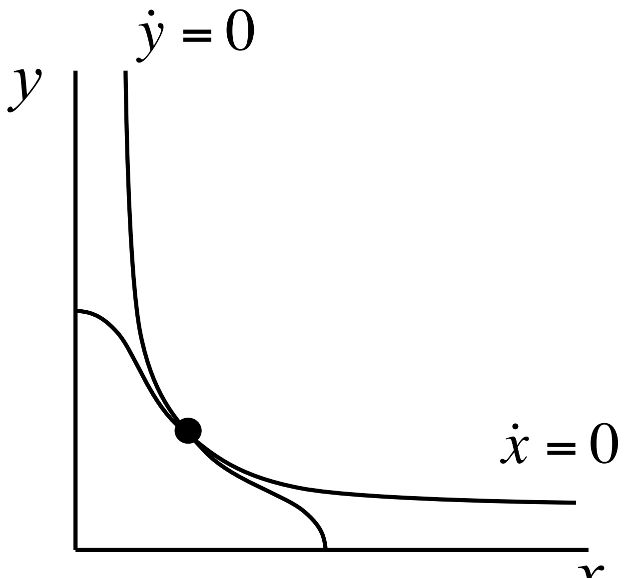


$$\begin{cases} \dot{x} = \dfrac{a}{1+y^2} - x \\ \dot{y} = \dfrac{a}{1+x^2} - y \end{cases}$$

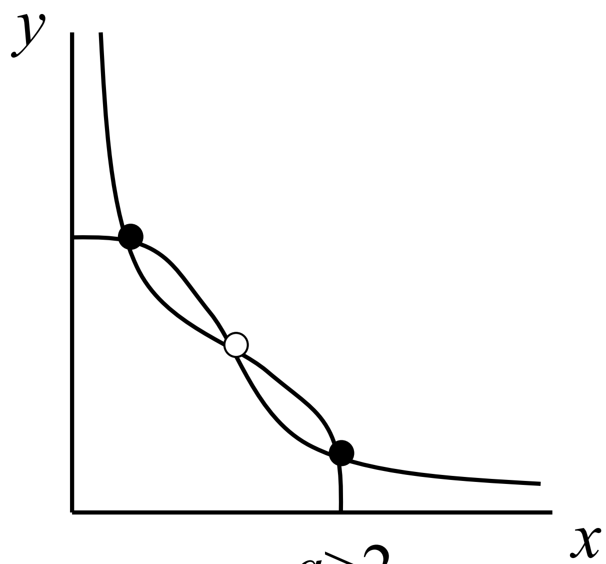
Gardner et al. (2000)

- 双安定性を示す人工遺伝子回路のモデル
  - 対称性: xとyを入れ換えても同じ式

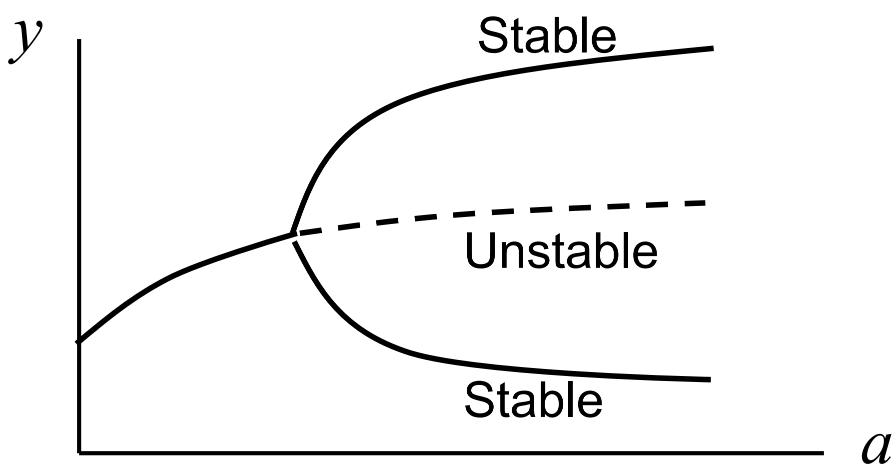
Pitchfork分岐



a=2



a>2



分岐図が熊手のように
見えるので ”pitchfork”

演習

- ヌルクラインを相平面上に描く
- ベクトル場の概略を描く
- 固定点のx座標の条件式を求める
- a=2を境に固定点が1個→3個に変化することを確認する
- a=4の場合について、ヤコビ行列を求める
- ヤコビ行列の固有値を求める

まとめ

- 連続値の微分方程式で離散的な分岐現象が起きるのはなぜか?
  - パラメータの値によってヌルクラインの交点の数が変わるから (Saddle-Node, Pitchfork)
  - パラメータの値によってヤコビ行列の固有値の符号が変わるから (Hopf)

Further reading

- Strogatz, S.H, “Nonlinear dynamics and chaos”, Perseus Books Publishing, 1994. (ISBN 0-7382-0453-6)
  - バイオロジストにとって最良の非線形力学系教科書
  - Borisuk and Tyson (1998)の背景知識学習にも最適
- Fall, C.P., Marland, E.S., Wagner, J.M. and Tyson, J.J. “Computational cell biology”, Springer, 2002. (ISBN 0-387-95369-8)
  - Bendixsonの基準など、振動条件に関する記述がわかりやすい
- Borisuk, M.T. and Tyson, J.J., “Bifurcation analysis of a model of mitotic control in frog eggs”, J. Theor. Biol. 195:69-85, 1998.
  - アフリカツメガエルの卵における細胞周期調節
  - ありとあらゆる分岐が登場
  - ケーススタディに最適