

紙と鉛筆で学ぶシステム生物学の数理

柚木克之

第1章 まえがき

“... there are many truths of which the full meaning cannot be realized, until personal experience has brought it home.” (John Stuart Mill “On Liberty”)

名詞が複数形であることを強調したい箇所では、名詞に「[たち]」を付けました。

読者層

高校生 高校（＋大学）で習う数学を生かせる先端生命科学がある、と聞いて興味をわいた高校生

生物系学科の大学生 大学院進学先として、実験だけでなく数理的方法も使うラボに興味があるけれど何を勉強したらいいかわからない人の手助けに

システム生物学的方法に関心がある大学院生 有力な手法らしいけれど何をしたいかわからない。特に数学っぽいところがわからない。でもコンピュータ使うし難しそう。と、敬遠しているのは損です。

すでにシステム生物学と接点のある大学院生 コンピュータ上にパスウェイの模型をつくって動かすだけでは、背景にある理論を理解せずに使ってしまいます。紙と鉛筆でできる演習問題を解くことで「腑に落とす」ための教材を目指しました。

これらの人々に共通・ミカエリス・メンテン式の導き方、行列計算のイロハから始めるので大丈夫！・生物のことを例題に、今まで高校まで（一部は大学初年次まで）で学んだ数学がどう生物に役立つかわかります。・諸分野のプライマーを用意すること。「伸長反応」は further readings 1 を示すので個人に任せる。→ より上級の本へのプライマーになれば OK

生命科学への情熱を動因として、システム生物学で使う数学を身につける。

あるいはご自分の分野にこういったキーワードが入ってきて取り入れてみたい方：システム生物学。数理モデル。シミュレーション。多因子。

こういったキーワードに惹かれた方（若い人）：

代謝が進む速さについては、20 世紀初頭のミカエリス (Michaelis) とメンテン (Menten) の研究に始まる酵素反応速度論 (enzyme kinetics) により、数式化する方法が確立されてきました。そのため、数理モデルの発展はシグナル伝達や遺伝子発現に先立って代謝系で進みました。

システム生物学に必要な数理の初歩を一冊で済ませることを目指しました。暗黙知にコンパイルするための演習重視。

式の導出を重視しました。

必要な知識は変数分離法と 3×3 の逆行列。あと偏微分少々。

講義を行う場合の実施案も示しました。

融合領域では個別分野を効率よく学ぶ必要があります。そのためには教育法も進歩しなければならない。「自分が苦労したようにあなたも苦労しなさい」というのではまるで「虐待の連鎖」ではありませんか。

第2章 代謝流束均衡解析

この手法で何がわかるか 細胞内の代謝経路のうち、どのルートが活発に動いているかがわかります。

どのような数学を使うか 行列

概要

1. 代謝経路の構造は行列で書くことができます。これを化学量論係数行列と呼びます。
2. 定常状態とは、着目した物質の生成速度と消費速度が等しい状態のことです
3. 定常状態における反応速度のことを流束と呼びます
4. 化学量論係数行列から、流束を求めることができます

2.1 代謝経路のどのルートを使うか

代謝は化学反応の集まり 代謝 (metabolism) とは生命活動に必要な分子を合成し、用済みになった分子を分解する化学反応[たち]のことです。原則的に、これらの化学反応は酵素タンパク質によって触媒されることで起きています。みなさんも、高校の生物の授業で解糖系やクエン酸回路といった代謝経路を構成する代謝物や酵素の名前を習ったかと思います。

高校生物で習うのは広大な代謝経路のごく一部 高校で習う解糖系やクエン酸回路は、細胞内で活動している代謝経路全体の一部にすぎません (FIXME KEGG の global map)。細胞の3大エネルギー源である、糖、アミノ酸、脂肪のうち、みなさんが高校生物で習ったのは糖から ATP をつくる「糖代謝」です。高校で習う糖代謝以外にも、アミノ酸、脂肪からエネルギーを取り出す経路があります。また、細胞分裂する際には細胞の構成部品をすべて2倍に増やしておかなければなりません。この要求を満たすために、DNA や RNA の材料となる核酸を合成する反応経路や、細胞膜の材料であるリン脂質を合成する経路があります。

代謝にかかわる酵素タンパク質は約 10^5 個の遺伝子にコードされている。これらの反応経路を構成している化学反応の合計は、大腸菌で 10^3 個、ヒトで 10^4 個と見積もられています。これら 1 つ 1 つの化学反応に対応して、その反応を進行させる酵素タンパク質の遺伝子が、DNA にコードされています。たとえばヒトの解糖系を構成する 10 個の化学反応は、 10^5 個の酵素の遺伝子にコードされており、図 10^5 のように 14 個の染色体上にあります。

広大な代謝経路には、活動しているルートとそうでないルートがある。これらの代謝経路はすべて同じように活動しているわけではありません。その時々環境によって、細胞に不足している物質を合成する経路の酵素タンパク質はより多く合成され、化学反応の起こる回数がより多くなります。細胞に十分足りている物質を作ってもエネルギーの無駄で、長い進化の過程でそういう無駄はなるべくしないようになっています。そういう化学反応を触媒する酵素タンパク質はあまり合成されず、その化学反応が起こる回数は少なくなります。(たとえば 10^5)

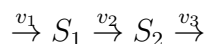
有用物質を作る微生物をデザインするために、どの経路が流れるか予測したい。広い代謝経路のうち、どこがよく流れるかあらかじめ予測できると、大いに助かる産業があります。微生物を使って、アミノ酸など人間の生活に役に立つ物質を生産している企業です。欲しい物質をつくる経路の酵素はより多く発現させて流れを太くし、その流れから枝分かれするような経路はせき止めてしまえ、というように代謝マップとにらめっこしながら、酵素の遺伝子に突然変異を入れたり遺伝子組換えをしたりしますが、どこに流れているかが予測できなければ、理詰めでできません。遺伝子 1 つ 1 つで試すのは時間も手間もかかります。

代謝経路の配線から、流れの太さを予測する方法がある。代謝の流れがどこを通っているのかを予測する手法として開発されたのが、この章で説明する代謝流束均衡解析 (Flux Balance Analysis) です。基本となる枠組みを最初に発表したのは大阪大学の合葉修一教授と松岡正佳助手 (現・崇城大学教授) です。その後、カリフォルニア大学サンディエゴ校のベルンハルト・パルソン教授 (Bernhard O. Palsson) らのグループが発展に大きく貢献しました。それではまず、代謝流束均衡解析の前提となる 3 つの概念、「反応速度」「定常状態」「流束」から説明します。

2.2 反応速度、定常状態、流束

反応速度 (reaction rate) 単位時間あたりに起きる化学反応の回数を体積で割ったもの。

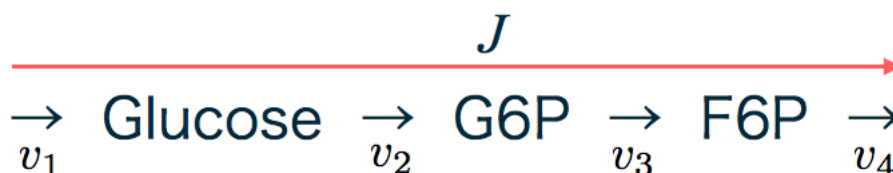
定常状態 (steady state) 物質の生成と消費が釣り合っている状態。下の経路図では $v_1 = v_2 = v_3$ となる状態。 $\frac{d[S_1]}{dt} = \frac{d[S_2]}{dt} = 0$ と書ける。



含まれている物質が一定に保たれた培養液の中で微生物を飼っているとき、細胞内の代謝の流れも一定になり、細胞内物質の生成と消費が釣り合っていると考えます。

平衡状態 (equilibrium) 定常状態とは異なります。上の図では $v_1 = v_2 = v_3 = 0$ に相当する。流れのない、よどんだ池。

流束 (flux) 定常状態における反応速度のことです。慣用的に J と表記します。下図では $v_1 = v_2 = v_3 = v_4 = J$ である。反応速度は1つの酵素分子の性質ですの



$$J = v_1 = v_2 = v_3 = v_4$$

で、パスウェイ全体からすると局所的な性質です。これに対し、流束は複数の酵素分子にまたがる大域的な性質です。

2.3 代謝経路の構造は行列で書ける

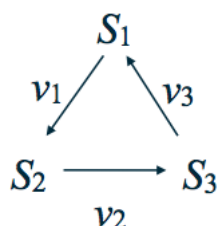
ここまでは話を単純にするため、直線の経路で話を進めてきました。実際の代謝経路は分岐や合流が入り組んでいます。行列を使うと、入り組んだ経路でも取り扱いやすくなります。

化学量論係数 (stoichiometric coefficient) 化学反応が1回起こった際に生成・消費される分子数のことです。例えば、 $2\text{H}_2 + (1)\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$ という反応式の場合、太字で書いた数字を化学量論係数と呼びます。

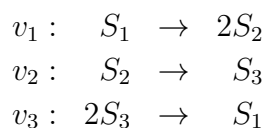
化学量論行列 (stoichiometry matrix) 代謝経路に含まれる全ての化学反応の化学量論係数を並べた行列。代謝経路のネットワーク構造に関する全情報を含んでいます。数式中では通常、**N** または **S** で表記されます。次の例題で化学量論行列を実際に求めてみます。

2.3.1 例題

次のような経路の化学量論行列を求めてみます。



まず、この経路に属するすべての化学反応式を書き出します。



次に、行のラベルが代謝物質、列のラベルが化学反応となるような表をつくります。上の反応リストを見ると、反応 v_1 が1回起きるごとに代謝物質 S_1 は1分子だけ減少します。この関係を表すため、 S_1 の行と v_1 の列が交差するマス目に「-1」を書き入れます。

同様にして、反応 v_1 が1回起きると基質 S_2 が2分子増えるので、 S_2 の行と v_1 の列が交差するマス目に「+2」を書き込みます。また、反応 v_1 は基質 S_3 の増減には関与していません。このようなときは対応するマス目に「0」を書きます。

	v_1	v_2	v_3
$S_1 :$	-1		
$S_2 :$	2		
$S_3 :$			0

同様にして他のマス目にも、対応する化学量論係数を書き込みます。完成した表をそのまま行列にしたものが、化学量論行列です。

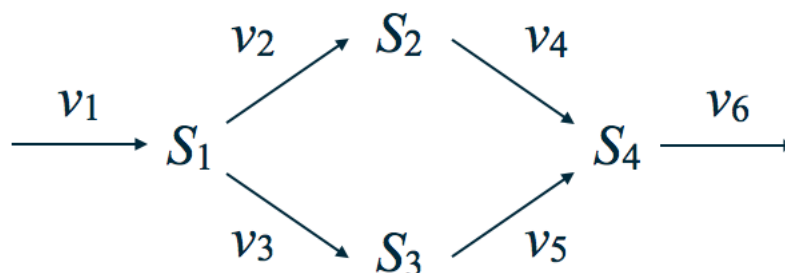
$$\begin{pmatrix} -1 & 0 & 1 \\ 2 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -2 \end{pmatrix}$$

この経路の基質濃度時間変化は以下のようになります。

$$\begin{array}{ccc} \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} S_1 \\ S_2 \\ S_3 \end{pmatrix} & = & \begin{pmatrix} -1 & 0 & 1 \\ 2 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix} \\ \dot{\mathbf{S}} & = & \mathbf{N} \mathbf{v} \end{array}$$

2.4 演習

次の経路の化学量論行列を求めなさい。各反応の化学量論係数はすべて1とします。



2.5 零空間 (Nullspace または Kernel)

行列はベクトルに掛けると、そのベクトルを伸縮・回転させます。伸縮が極端な場合は、ベクトルの長さは0になります。

行列 \mathbf{N} の零空間とは、

$$\mathbf{N}\mathbf{K} = \mathbf{0}$$

を満たす行列 \mathbf{K} のことを指します。

$$\mathbf{K} \text{ の列数} = \mathbf{N} \text{ の列数 (すなわち反応の総数)} - \text{rank}(\mathbf{N})$$

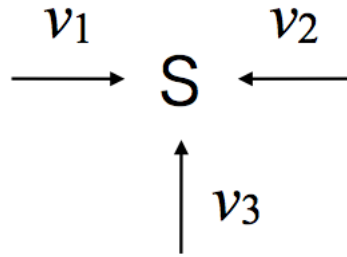
定常状態は $\mathbf{N}\mathbf{v} = \mathbf{0}$ ですから、 \mathbf{K} の列は定常状態になる反応速度に対応します。したがって、定常流束 \mathbf{J} は \mathbf{K} の列要素の線形結合です。

2.5.1 例題

零空間の求め方

2.5.2 演習

図の経路の零空間を求めなさい。化学量論行列は $\mathbf{N} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \end{pmatrix}$ です。



2.6 流束分布を求める

$$\mathbf{N}\mathbf{v}_{ss} = \mathbf{0} \quad (\text{または } \mathbf{S}\mathbf{v}_{ss} = \mathbf{0})$$

解は \mathbf{N} の零空間 (\mathbf{K}) に存在します。ただし、解が一意に定まらないことが問題点です。そこで、解の選択基準として、菌体の成長を最大にする解を採用することにします。これには実験的な根拠があります (Ibarra et al. 2002 Nature)。数学的に言うと、最適化問題と呼ばれます。

2.6.1 目的関数

線形計画法で解 (流束分布) を探します。 *E. coli* の場合、1g の菌体を形成に必要な流束の比が以下のように定式化されています。これを最大化します。

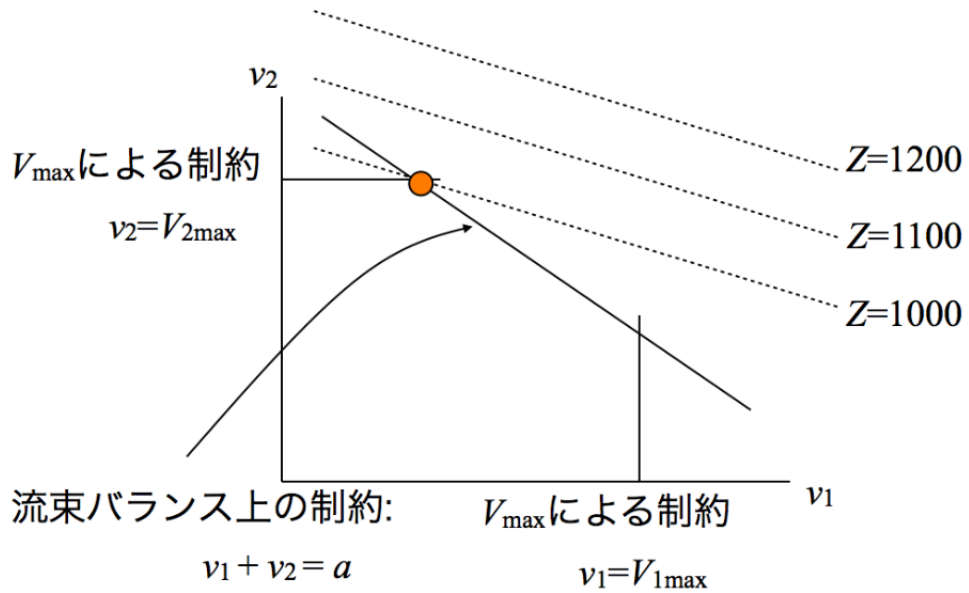
$$Z_{\text{biomass}} = Z_{\text{precursors}} + Z_{\text{cofactors}}$$

ただし

$$\begin{aligned}
 Z_{\text{precursors}} &= 0.205v_{G6P} + 0.071v_{F6P} + 0.898v_{R5P} \\
 &+ 0.361v_{E4P} + 0.129v_{T3P} + 1.496v_{3PG} \\
 &+ 0.519v_{PEP} + 2.833v_{PYR} + 3.748v_{AcCoA} \\
 &+ 1.787v_{OAA} + 1.079v_{\alpha KG}
 \end{aligned}$$

$$Z_{\text{cofactors}} = 42.703v_{ATP} - 3.547v_{NADH} + 18.22v_{NADPH}$$

2.6.2 線形計画法の図的解法

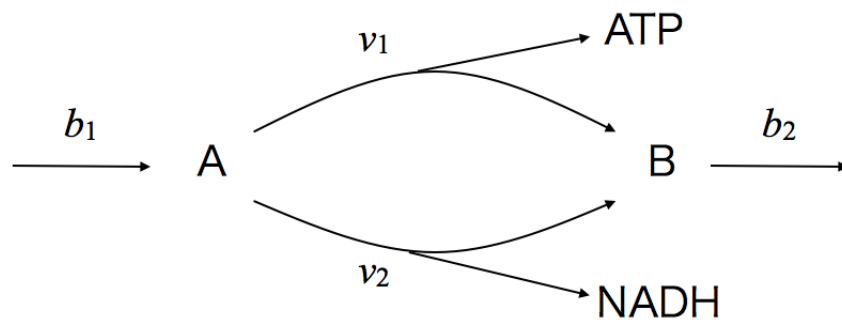


2.6.3 例題

流束の求め方

2.6.4 演習

v_1 、 v_2 の最適解を求めなさい。ただし、 $b_1 = b_2 = 10 \text{ mmol / gDW / h}$ 、 v_1 、 v_2 の最大流束をそれぞれ 8 mmol / gDW / h 、 6 mmol / gDW / h 、目的関数は $Z = 40v_{ATP} + 3.5v_{NADH}$ とします。



2.6.5 シャドウプライス

定常状態における細胞内の物質の流れ（代謝流束）を予測する。

2.7 Further Reading

1. 清水先生の本
2. 「代謝工学」
3. Heinrich and Schuster
4. Palsson

第3章 代謝制御解析

代謝経路の各酵素が流束を「律速」する度合いを評価するための理論。エジンバラ大学の Kacser と Burns、ベルリン・フンボルト大学の Heinrich と Rapoport によって 1973 年から 74 年にかけて独立に発表された。Metabolic Control Analysis の頭文字を取って MCA と略記される。

3.1 流束制御係数 (Flux Control Coefficient)

流束制御係数とは、反応速度 v_1 が 1% 増えたとき、流束 J は何% 増えるかを示す指標である。

$$C_{v_1}^J = \frac{v_1}{J} \frac{\partial J}{\partial v_1}$$

MCA の理論体系では、 $C_{v_i}^J = 1$ である酵素を律速酵素 (rate-limiting enzyme) と定義する。同理論体系には、代謝経路内の基質や反応に関する指標が複数種類あるが (後述)、流束制御係数は理論創案当初から最も重視されている。

3.2 流束制御係数の加法定理 (summation theorem)

定理

$$\sum_{i=1}^n C_{v_i}^J = 1$$

流束 J に影響するすべての $C_{v_i}^J$ の総和は 1 (=100%)。限られた $C_{v_i}^J$ を複数の酵素で分け合っている。

証明 流束の全微分を考える。

$$dJ = \frac{\partial J}{\partial v_1} dv_1 + \frac{\partial J}{\partial v_2} dv_2 + \cdots + \frac{\partial J}{\partial v_n} dv_n$$

両辺 J で割り、右辺の各項に v_i/v_i ($i = 1, \dots, n$) をかける。

$$\begin{aligned}\frac{dJ}{J} &= \frac{v_1}{J} \frac{\partial J}{\partial v_1} \frac{dv_1}{v_1} + \frac{v_2}{J} \frac{\partial J}{\partial v_2} \frac{dv_2}{v_2} + \cdots + \frac{v_n}{J} \frac{\partial J}{\partial v_n} \frac{dv_n}{v_n} \\ &= C_{v_1}^J \frac{dv_1}{v_1} + C_{v_2}^J \frac{dv_2}{v_2} + \cdots + C_{v_n}^J \frac{dv_n}{v_n}\end{aligned}$$

$v_1 \sim v_n$ が同じ割合 α だけ増えると、 J も α だけ増加する。

$$\alpha = \frac{dJ}{J} = \frac{dv_1}{v_1} = \frac{dv_2}{v_2} = \cdots = \frac{dv_n}{v_n}$$

よって、

$$\begin{aligned}\frac{dJ}{J} &= C_{v_1}^J \frac{dv_1}{v_1} + C_{v_2}^J \frac{dv_2}{v_2} + \cdots + C_{v_n}^J \frac{dv_n}{v_n} \\ \alpha &= \alpha C_{v_1}^J + \alpha C_{v_2}^J + \cdots + \alpha C_{v_n}^J\end{aligned}$$

両辺 α で割ると

$$1 = C_{v_1}^J + C_{v_2}^J + \cdots + C_{v_n}^J$$

となり、加法定理が証明できた。

3.3 3つの主要係数

流束制御係数の他に、以下の2つの係数が重要である。

濃度制御係数 (Concentration Control Coefficient)

$$C_{v_1}^S = \frac{v_1}{[S]} \frac{\partial [S]}{\partial v_1}$$

反応速度 v_1 が1%増えたとき基質 S の定常状態濃度が何%増えるかを示す指標。

弾力性係数 (Elasticity)

$$\varepsilon_S^{v_1} = \frac{[S]}{v_1} \frac{\partial v_1}{\partial [S]}$$

基質 S が1%増えたとき、反応速度 v_1 が何%増えるかを示す指標。反応の次数を示す。

3.4 結合定理 (connectivity theorem)

定義

$$\sum_{i=1}^n C_{v_i}^J \varepsilon_S^{v_i} = 0$$

酵素固有の性質で決まる弾力性係数は、代謝経路全体の中では局所的な要素と言える。一方、流束は複数の酵素にまたがるので、代謝経路の大域的な性質である。結合定理は、局所的指標である弾力性係数と、大域的指標である流束制御係数を1本につなぐ指揮として重要である。

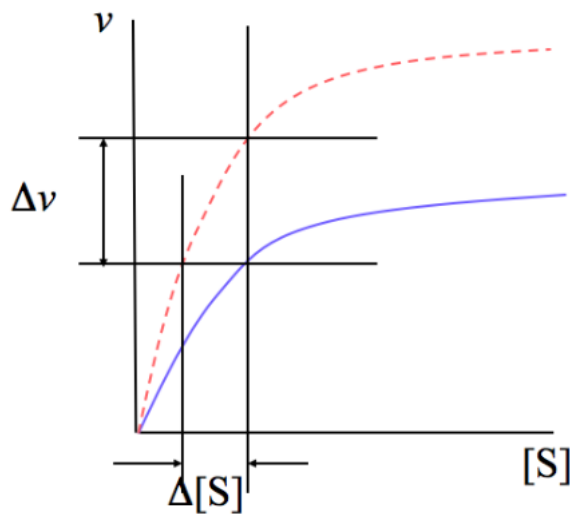
証明 反応速度の全微分を考える。

$$dv_i = \frac{\partial v_i}{\partial E} dE + \frac{\partial v_i}{\partial S_j} dS_j$$

$v_i \propto E$ より $v_i = kE$ とおいて、上式を変形する。

$$\begin{aligned} \frac{dv_i}{v_i} &= \frac{E}{v_i} \frac{\partial v_i}{\partial E} \frac{dE}{E} + \frac{S_j}{v_i} \frac{\partial v_i}{\partial S_j} \frac{dS_j}{S_j} \\ &= \frac{1}{k} k \frac{dE}{E} + \varepsilon_{S_j}^{v_i} \frac{dS_j}{S_j} \\ &= \frac{dE}{E} + \varepsilon_{S_j}^{v_i} \frac{dS_j}{S_j} \end{aligned}$$

酵素濃度増、基質濃度減による効果が打ち消しあって $dv_i = 0$ になる組み合わせが存在する。



すなわち、先ほど導いた

$$\frac{dv_i}{v_i} = \frac{dE}{E} + \varepsilon_{S_j}^{v_i} \frac{dS_j}{S_j}$$

に $dv_i = 0$ を代入して

$$0 = \frac{dE}{E} + \varepsilon_{S_j}^{v_i} \frac{dS_j}{S_j}$$

次いで、

$$\frac{dJ}{J} = C_{v_1}^J \frac{dv_1}{v_1} + C_{v_2}^J \frac{dv_2}{v_2} + \cdots + C_{v_n}^J \frac{dv_n}{v_n}$$

に $0 = \frac{dE}{E} + \varepsilon_{S_j}^{v_i} \frac{dS_j}{S_j}$ および $dJ = dv_1 = \cdots = dv_n = 0$ を代入して

$$0 = C_{v_1}^J \left(-\varepsilon_{S_j}^{v_1} \frac{dS_j}{S_j} \right) + \cdots + C_{v_n}^J \left(-\varepsilon_{S_j}^{v_n} \frac{dS_j}{S_j} \right)$$

$$0 = C_{v_1}^J \varepsilon_{S_j}^{v_1} + \cdots + C_{v_n}^J \varepsilon_{S_j}^{v_n}$$

3.5 基質濃度制御係数に関する定理

証明は省略する。

加法定理

$$\sum_{i=1}^n C_{v_i}^S = 0$$

結合定理

$$\sum_{i=1}^n C_{v_i}^{S_j} \varepsilon_{S_k}^{v_i} = -\delta_{jk}$$

3.5.1 係数の測定法

ダブルモジュレーション法

$$dJ = \frac{\partial v_{\text{GPI}}}{\partial [\text{G6P}]} d[\text{G6P}] + \frac{\partial v_{\text{GPI}}}{\partial [\text{F6P}]} d[\text{F6P}]$$

演習 ある細胞の解糖系についてダブルモジュレーション実験を行い、下記のようなデータを得た。 ε を求めなさい。

- コントロール

$$G6P = 80\mu\text{M}, [F6P]=12\mu\text{M}, v_{GPI}=2400\mu\text{M}/\text{min}$$

- $\Delta[\text{Glucose}]=1.0\text{mM}$ のとき

$$G6P = 88\mu\text{M}, [F6P]=15\mu\text{M}, v_{GPI}=2440\mu\text{M}/\text{min}$$

- $\Delta[\text{Glucose}]=2.0\text{mM}$ のとき

$$G6P = 90\mu\text{M}, [F6P]=14\mu\text{M}, v_{GPI}=2520\mu\text{M}/\text{min}$$

3.6 行列形式への拡張と基本方程式

今までの議論は一直線の代謝経路のみを前提としていた。実際の代謝系にはいたるところに分岐点がある。分岐点のある経路でも MCA を使いたい。

3.6.1 MCA の基本方程式

$$\begin{pmatrix} \text{non}\mathbf{C}^J \\ \text{non}\mathbf{C}^S \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{K} & \text{non}\varepsilon\mathbf{L} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{K} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & -\mathbf{L} \end{pmatrix}$$

\mathbf{C}^J 、 \mathbf{C}^S 、 ε はそれぞれの係数からなる行列。“non” は正規化されていないことを表す。 \mathbf{K} は零空間。 \mathbf{L} はこれから紹介。

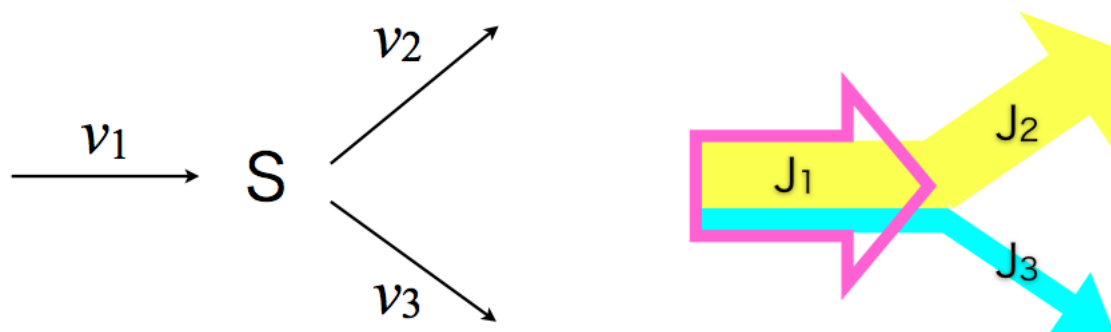
\mathbf{C}^J 、 \mathbf{C}^S 、 ε の中身

$$\mathbf{C}^J = \begin{pmatrix} C_{v_1}^{J_1} & C_{v_2}^{J_1} & \cdots & C_{v_n}^{J_1} \\ C_{v_1}^{J_2} & C_{v_2}^{J_2} & & C_{v_n}^{J_2} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ C_{v_1}^{J_m} & C_{v_2}^{J_m} & \cdots & C_{v_n}^{J_m} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{C}^S = \begin{pmatrix} C_{v_1}^{S_1} & C_{v_2}^{S_1} & \cdots & C_{v_n}^{S_1} \\ C_{v_1}^{S_2} & C_{v_2}^{S_2} & & C_{v_n}^{S_2} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ C_{v_1}^{S_k} & C_{v_2}^{S_k} & \cdots & C_{v_n}^{S_k} \end{pmatrix}$$

$$\varepsilon = \begin{pmatrix} \varepsilon_{S_1}^{v_1} & \varepsilon_{S_2}^{v_1} & \cdots & \varepsilon_{S_k}^{v_1} \\ \varepsilon_{S_1}^{v_2} & \varepsilon_{S_2}^{v_2} & & \varepsilon_{S_k}^{v_2} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ \varepsilon_{S_1}^{v_n} & \varepsilon_{S_2}^{v_n} & \cdots & \varepsilon_{S_k}^{v_n} \end{pmatrix}$$

3.6.2 分岐のある経路の流束

以下のように考える。



3.6.3 Link matrix

化学量論行列 \mathbf{N} の線形独立な行を上側に寄せる

$$\mathbf{N} = \begin{pmatrix} \mathbf{N}^0 \\ \mathbf{N}' \end{pmatrix} = \mathbf{L}\mathbf{N}^0 = \begin{pmatrix} \mathbf{I}_{\text{rank}(\mathbf{N})} \\ \mathbf{L}' \end{pmatrix} \mathbf{N}^0$$

上式の \mathbf{L} を Link matrix と呼ぶ。 \mathbf{L} の行数は \mathbf{N} の行数と等しい。列数は $\text{rank}(\mathbf{N})$ である。

Link matrix の例

$$\mathbf{N} = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & -1 \end{pmatrix} \rightarrow \mathbf{N}^0 = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$\mathbf{N} = \mathbf{L}\mathbf{N}^0$ より

$$\mathbf{L} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}$$

3.6.4 基本方程式における加法・結合定理

$$\begin{pmatrix} \text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{J}} \\ \text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{S}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{K} & \text{non}\boldsymbol{\varepsilon}\mathbf{L} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{K} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & -\mathbf{L} \end{pmatrix}$$

$$\downarrow$$

<p>加法定理</p> $\text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{J}}\mathbf{K} = \mathbf{K}$ $\text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{S}}\mathbf{K} = \mathbf{0}$	<p>結合定理</p> $\text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{J}}\text{non}\boldsymbol{\varepsilon}\mathbf{L} = \mathbf{0}$ $\text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{S}}\text{non}\boldsymbol{\varepsilon}\mathbf{L} = -\mathbf{L}$
--	---

3.7 基本方程式の証明

3.7.1 準備 1: 2 変数の合成関数の微分公式

$z = f(x, y)$ において $x = g(u, v)$ 、 $y = h(u, v)$ で表されるとき、

$$\begin{aligned} \frac{\partial z}{\partial u} &= \frac{\partial z}{\partial x} \frac{\partial x}{\partial u} + \frac{\partial z}{\partial y} \frac{\partial y}{\partial u} \\ \frac{\partial z}{\partial v} &= \frac{\partial z}{\partial x} \frac{\partial x}{\partial v} + \frac{\partial z}{\partial y} \frac{\partial y}{\partial v} \end{aligned}$$

3.7.2 準備 2: $\mathbf{C}^{\mathbf{S}}$ の行列表記

$\mathbf{N}_v(\mathbf{S}(\mathbf{E}), \mathbf{E})=0$ を \mathbf{E} で偏微分。「準備 1」の微分公式より

$$\mathbf{N} \left(\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{S}} \frac{\partial \mathbf{S}}{\partial \mathbf{E}} + \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{E}} \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial \mathbf{E}} \right) = 0$$

移項して

$$\mathbf{N} \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{S}} \frac{\partial \mathbf{S}}{\partial \mathbf{E}} = -\mathbf{N} \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{E}}$$

$$\frac{\partial \mathbf{S}}{\partial \mathbf{E}} = - \left(\mathbf{N} \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{S}} \right)^{-1} \mathbf{N} \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{E}}$$

両辺に $\frac{\partial \mathbf{E}}{\partial \mathbf{v}}$ をかけて、

$$\text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{S}} = \frac{\partial \mathbf{S}}{\partial \mathbf{v}} = -(\mathbf{N}^{\text{non}\boldsymbol{\varepsilon}})^{-1} \mathbf{N}$$

3.7.3 準備 3: C^J の行列表記

$J=v(S(E),E)$ を E で偏微分

$$\frac{\partial J}{\partial E} = \frac{\partial v}{\partial S} \frac{\partial S}{\partial E} + \frac{\partial v}{\partial E} \frac{\partial E}{\partial E}$$

両辺に $\frac{\partial E}{\partial v}$ をかけて

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial v} &= {}^{\text{non}}\epsilon \frac{\partial S}{\partial v} + \mathbf{I} \\ {}^{\text{non}}C^J &= {}^{\text{non}}\epsilon {}^{\text{non}}C^S + \mathbf{I} \end{aligned}$$

3.7.4 結合定理の証明

${}^{\text{non}}C^S = -(N^{\text{non}}\epsilon)^{-1}N$ の両辺に ${}^{\text{non}}\epsilon L$ をかけて

$$\begin{aligned} {}^{\text{non}}C^S {}^{\text{non}}\epsilon L &= -(N^{\text{non}}\epsilon)^{-1}N {}^{\text{non}}\epsilon L \\ &= -L \end{aligned}$$

${}^{\text{non}}C^J = {}^{\text{non}}\epsilon {}^{\text{non}}C^S + \mathbf{I}$ の両辺に ${}^{\text{non}}\epsilon L$ をかけて

$$\begin{aligned} {}^{\text{non}}C^J {}^{\text{non}}\epsilon L &= {}^{\text{non}}\epsilon {}^{\text{non}}C^S {}^{\text{non}}\epsilon L + {}^{\text{non}}\epsilon L \\ &= {}^{\text{non}}\epsilon (-L) + {}^{\text{non}}\epsilon L \\ &= 0 \end{aligned}$$

これで結合定理の証明が完了した。残るは加法定理。

3.7.5 加法定理の証明

${}^{\text{non}}C^S = -(N^{\text{non}}\epsilon)^{-1}N$ の両辺に K をかけて

$$\begin{aligned} {}^{\text{non}}C^S K &= -(N^{\text{non}}\epsilon)^{-1}NK \\ &= 0 \end{aligned}$$

${}^{\text{non}}C^J = {}^{\text{non}}\epsilon {}^{\text{non}}C^S + \mathbf{I}$ の両辺に K をかけて

$$\begin{aligned} {}^{\text{non}}C^J K &= {}^{\text{non}}\epsilon {}^{\text{non}}C^S K + K \\ &= K \end{aligned}$$

以上で加法定理を証明できた。

3.7.6 基本方程式の使い方

$$\begin{pmatrix} \text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{J}} \\ \text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{S}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{K} & \text{non}\boldsymbol{\varepsilon}\mathbf{L} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{K} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & -\mathbf{L} \end{pmatrix}$$

\mathbf{K} 、 \mathbf{L} は \mathbf{N} から求められる。 $\text{non}\boldsymbol{\varepsilon}$ 、 $\text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{J}}$ 、 $\text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{S}}$ はどれか1つがわかっていればあとは基本方程式から求まる。最後に $\text{non}\boldsymbol{\varepsilon}$ 、 $\text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{J}}$ 、 $\text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{S}}$ を正規化する。これで、分岐のある代謝経路でも MCA が可能になる。

3.7.7 正規化の方法

対角行列を左右からかける。

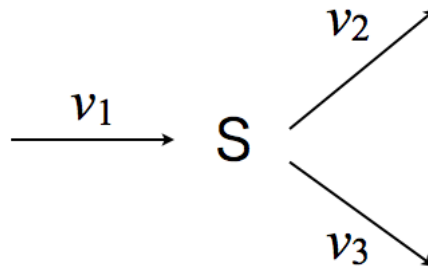
$$\begin{aligned} \mathbf{C}^{\mathbf{J}} &= (\text{diag } \mathbf{J})^{-1}(\text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{J}})(\text{diag } \mathbf{J}) \\ \mathbf{C}^{\mathbf{S}} &= (\text{diag } \mathbf{S})^{-1}(\text{non}\mathbf{C}^{\mathbf{S}})(\text{diag } \mathbf{J}) \\ \boldsymbol{\varepsilon} &= (\text{diag } \mathbf{J})^{-1}(\text{non}\boldsymbol{\varepsilon})(\text{diag } \mathbf{S}) \end{aligned}$$

以下に対角行列の例を示す。

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} J_1 \\ J_2 \\ J_3 \end{pmatrix} \rightarrow \text{diag } \mathbf{J} = \begin{pmatrix} J_1 & 0 & 0 \\ 0 & J_2 & 0 \\ 0 & 0 & J_3 \end{pmatrix}, (\text{diag } \mathbf{J})^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{J_1} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{J_2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{J_3} \end{pmatrix}$$

3.7.8 演習

下のような代謝経路について、下記の問いに答えなさい



1. Link matrix が1(スカラー)であることを示しなさい。

2. \mathbf{K} 行列を求めなさい。

3. 以下の条件のもとで \mathbf{C}^J 行列を求めなさい。正規化すること。

$${}^{\text{non}}\boldsymbol{\varepsilon} = \begin{pmatrix} -0.4 \\ 0.4 \\ 0.2 \end{pmatrix} \text{min}^{-1}, \quad \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1.0 \\ 0.6 \\ 0.4 \end{pmatrix} \text{mM/min}$$

4. 加法定理が成り立っていることを確認しなさい。

3.8 Further Reading

清水先生の本

ステファノポーラス、アリスティド、ニールセン「代謝工学 原理と方法論」
東京電機大学出版局

Reinhart Heinrich and Stefan Schuster “The regulation of cellular systems”,
Chapman and Hall

Edda Klipp et al. “Systems biology in practice”, Wiley VCH

David Fell “Understanding the control of metabolism”, Portland press

第4章 分岐解析

細胞内には転写制御、シグナル伝達、代謝といった分子間相互作用ネットワークが存在します。こうしたネットワークの動態を理論的に追究するための手段として、数理生物学やシステム生物学の分野では連立微分方程式モデルが用いられています。

連立微分方程式の解は連続値となるのが一般的です。しかし、式中の定数の値を増減させると、それまで定常状態にあった系がある値を境に、突如として振動を始めるなど、系の挙動が不連続的に変化することがあります。このような現象は非線形力学系の分野で研究されており、分岐 (bifurcation) と呼ばれています。

連続の微分方程式からなぜこのような不連続な現象が生じるのでしょうか？本章では、この問いに答える能力を培うため、代表的な分岐である Saddle-Node 分岐、Hopf 分岐、Pitchfork 分岐を生物学的な実例とともに取り上げます。

4.1 Saddle-Node(サドル・ノード) 分岐

4.1.1 Griffith モデル: 非線形力学系理論と双安定性 (bistability)

細胞内には、あたかもスイッチの ON/OFF かのよう、2つの安定状態を持つ系が存在します。このような性質を「双安定性 (bistability)」と呼び、力学系の理論では安定固定点 (Stable node または Stable spiral) が2つ存在する状態として説明されます。ここでは双安定性を示す系の例として、Griffithによって提案された、自己フィードバック・ループを持つ遺伝子発現系のモデルを次に示します。このモデルでは遺伝子 X から mRNA が転写され、その mRNA から翻訳されたタンパク質が遺伝子 X 自体の転写を活性化します。Griffith はこれを次のようにモデル化しました (ただし、 x はタンパク質、 y は mRNA の存在量)。

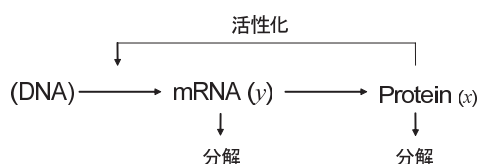


図 4.1: Griffith モデル。翻訳されたタンパク質は自身をコードする遺伝子の転写を活性化する。

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

Griffith モデルはパラメータ a 、 b の値によって Saddle と Node の個数が変わる Saddle-Node 分岐を示します。

4.1.2 相平面とヌルクライン

相平面 (phase plane) 時間とともに変化する変数を縦軸・横軸にそれぞれ取った平面のこと。例えば Griffith モデルの相平面は、mRNA(y)、Protein(x) をそれぞれ縦軸・横軸に取った座標空間です。

ヌルクライン (nullcline) 一般に、時間変化する量についての微分方程式が 0 と等しくなるような点の集合をヌルクライン (nullcline) と呼びます。相平面上に描いたヌルクラインは図 4.2 のようになります。2 変数系の場合、2 つのヌルクラインの交点においては系が定常状態になります。非線形力学系の分野では固定点 (fixed point) と呼ばれます。

演習 1: Griffith モデルの相平面とヌルクライン Griffith モデルのヌルクラインを相平面上に描きなさい。

4.1.3 ベクトル場

ベクトル場 (vector field) 化学反応系が相平面上の一点で表される状態にあるとき、微小時間後にその点がどの方向に動くかをベクトルで示したもの。描き方は次の通りです。

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

という 2 変数の系があるとき、点 (x, y) に大きさ (\dot{x}, \dot{y}) のベクトルを描きます。下記のような具体例を考えましょう。

$$\begin{cases} \dot{x} &= -x + 2y + x^2y \\ \dot{y} &= 8 - 2y - x^2y \end{cases}$$

この系において、点 $(x, y) = (1, 2)$ におけるベクトルを求めてみましょう。 $(x, y) = (1, 2)$ をこの微分方程式に代入すると、 $(\dot{x}, \dot{y}) = (5, 2)$ となります。これより、 x 方向に 5、 y 方向に 2 の大きさを持つベクトルを点 $(1, 2)$ を原点として描けばよいこ

とになります。

ヌルクラインの定義より、 x のヌルクライン上ではベクトルは垂直 ($\dot{x} = 0$) になります (図 4.2)。

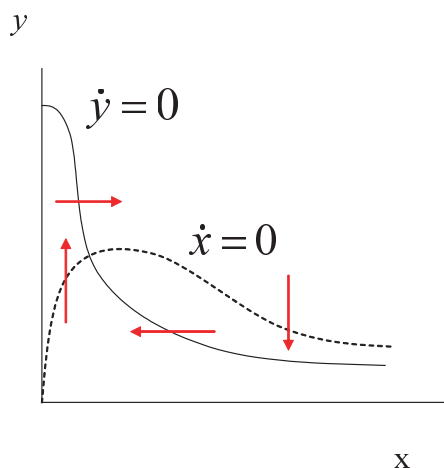


図 4.2: 相平面上に描いたヌルクラインとベクトル場

演習 2: Griffith モデルのベクトル場 「演習 1」の結果にベクトル場の概略を描き加えなさい。

4.1.4 線形化とヤコビ行列

線形化 (linearization) 非線形の微分方程式を固定点の近傍でテイラー展開し、1 次の項のみ残して 2 次以降の項を消去すること。

ヤコビ行列 (Jacobian matrix) 線形化を行った結果得られた 1 次項からなる正方行列のこと。線形化の手順は次の通りです。

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}x_1 = F_1(x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \frac{d}{dt}x_n = F_n(x_1, \dots, x_n) \end{cases}$$

のような連立常微分方程式を固定点 $x_{k(fp)}$ の近傍でテイラー展開すると、

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_{1(fp)} + \Delta x_1 \\ \vdots \\ x_{n(fp)} + \Delta x_n \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} F_{1(fp)}(x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ F_{n(fp)}(x_1, \dots, x_n) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial F_1}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial F_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial F_n}{\partial x_n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta x_1 \\ \vdots \\ \Delta x_n \end{pmatrix} \\ &+ \frac{1}{2} (\Delta x_1, \dots, \Delta x_n) \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 F_1}{\partial x_1^2} & \dots & \frac{\partial^2 F_1}{\partial x_1 \partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 F_n}{\partial x_n \partial x_1} & \dots & \frac{\partial^2 F_n}{\partial x_n^2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta x_1 \\ \vdots \\ \Delta x_n \end{pmatrix} \end{aligned}$$

を得ます (3次項以降省略)。このうち、固定点の定義より $F_k(x_{1(fp)}, \dots, x_{n(fp)}) = 0$ なので0次の項は無視できます。また、2次の項 $(\Delta x_{k(fp)})^2$ は微小量の2乗ですから、固定点近傍においては2次の項を近似的に0とみなして無視することができます。よって下記のような式が得られます。

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \Delta x_1 \\ \vdots \\ \Delta x_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial F_1}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial F_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial F_n}{\partial x_n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta x_1 \\ \vdots \\ \Delta x_n \end{pmatrix}$$

ベクトル表記にすると、

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

右辺に残った1階偏微分からなる行列 \mathbf{J} をヤコビ行列と呼びます。

演習 3: Griffith モデルの線形化とヤコビ行列 Griffith モデルを線形化し、ヤコビ行列を求めなさい。

4.1.5 ヤコビ行列の固有値と安定性

行列指数関数 (matrix exponential) 線形化した連立微分方程式の解となる関数です。上で得た微分方程式

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

の解は下記のようになります。

$$\Delta \mathbf{x} = \exp(\mathbf{J}t) \Delta \mathbf{x}_0$$

ただし、

$$\exp(\mathbf{J}t) = \mathbf{I} + \frac{\mathbf{J}t}{1!} + \frac{\mathbf{J}^2 t^2}{2!} + \frac{\mathbf{J}^3 t^3}{3!} + \dots$$

であり、 $\Delta \mathbf{x}_0$ は系に与えられた摂動の大きさ (固定点からのずれの初期値) です。

固有値 (eigenvalue) 行列指数関数は後々扱いが面倒なので、ヤコビ行列 \mathbf{J} の固有値 λ ・固有ベクトル \mathbf{v} を用いて普通の指数関数に書き直しておきます。

$$\begin{aligned}\exp(\mathbf{J}t)\mathbf{v} &= \left(\mathbf{I} + \frac{\mathbf{J}t}{1!} + \frac{\mathbf{J}^2t^2}{2!} + \frac{\mathbf{J}^3t^3}{3!} + \cdots \right) \mathbf{v} \\ &= \left(1 + \frac{\lambda t}{1!} + \frac{\lambda^2t^2}{2!} + \frac{\lambda^3t^3}{3!} + \cdots \right) \mathbf{v} \\ &= \exp(\lambda t)\mathbf{v}\end{aligned}$$

また、初期摂動 $\Delta\mathbf{x}_0$ も固有ベクトルの線形結合として下ののように表せます。

$$\Delta\mathbf{x}_0 = c_1\mathbf{v}_1 + \cdots c_n\mathbf{v}_n$$

幾何学的な描像を図 4.3 に示しました。

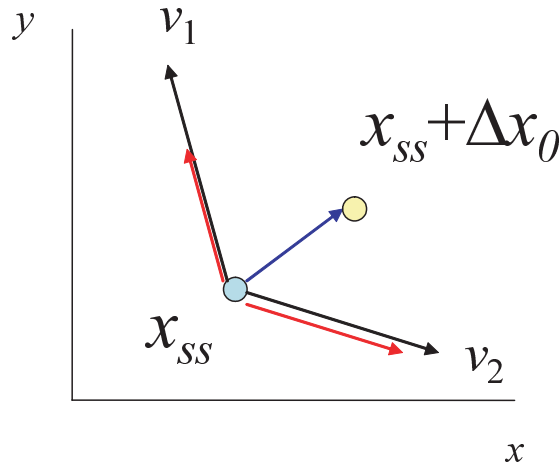


図 4.3: 摂動 (定常状態 x_{ss} からのずれ) は固有ベクトルの線形結合として表せる。

よって、固定点からのずれ $\Delta\mathbf{x}$ は、

$$\begin{aligned}\Delta\mathbf{x}(t) &= \exp(\mathbf{J}t)\Delta\mathbf{x}_0 \\ &= \exp(\mathbf{J}t)(c_1\mathbf{v}_1 + \cdots c_n\mathbf{v}_n) \\ &= c_1 \exp(\lambda_1 t)\mathbf{v}_1 + \cdots c_n \exp(\lambda_n t)\mathbf{v}_n\end{aligned}$$

となり、固有値が正の時には $\Delta\mathbf{x}$ が発散し、負の時には収束する (すなわち固定点に戻る) ことがわかります (図 4.4)。

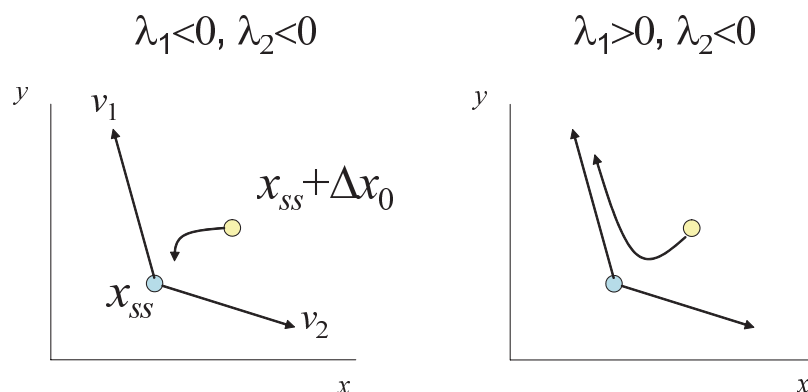


図 4.4: (左) 固有値がすべて負なら解軌跡は固定点に収束する。(右) 正の固有値を含む固定点では解軌跡が発散する。

固定点の分類 ヤコビ行列の固有値の正負・虚実の組み合わせにより、固定点は下表のように分類されます。注目している化学反応系の固定点がどのタイプにあたるのかを調べることで、化学反応系の動態を定性的に把握できます (図 4.5、4.6)。

表: 固有値による固定点の分類			
固有値の虚実	固有値の符号	固定点の名称	時系列の特徴
実数	すべて正	Unstable node	不安定な定常状態
	すべて負	Stable node	安定した定常状態
	正負混在	Saddle	不安定な定常状態
複素数	実部がすべて負	Stable spiral	減衰振動 (安定解)
	正の実部を持つ	Unstable spiral	発散振動 (不安定解)
	純虚数	Center	調和振動

固有値の正負・虚実の判別法 ヤコビ行列が 2 行 2 列の場合、下記のようにすると固有方程式を解かずに固有値の符号を知ることができます。ヤコビ行列を

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$$

とおくと、固有方程式は $\lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) = 0$ となります。この固有方程式の 2 つの解を λ_1 、 λ_2 とすると、2 次方程式の解と係数の関係から、

$$\begin{aligned} \tau &= \lambda_1 + \lambda_2 = a + d = \text{tr}(\mathbf{J}) \\ \Delta &= \lambda_1 \lambda_2 = ad - bc = \det(\mathbf{J}) \end{aligned}$$

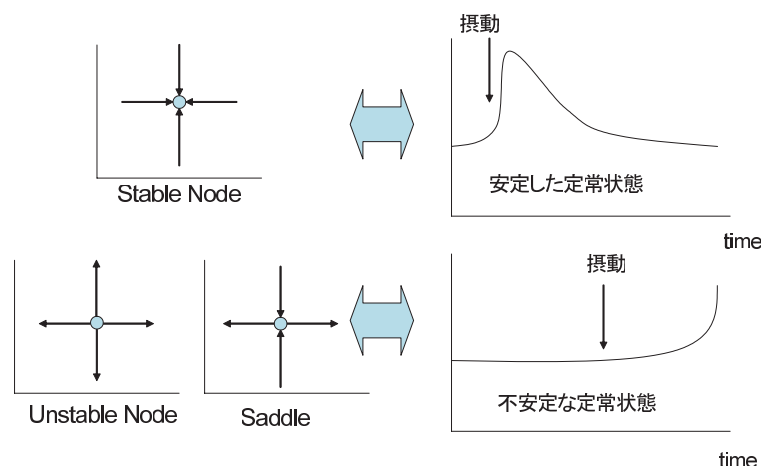


図 4.5: 実数固有値のみの場合の固定点の分類。(左) それぞれの固定点近傍におけるベクトル場の特徴。正の固有値を1つでも含むと不安定な定常状態となる。(右) 時系列の特徴。

と書くことができます。 Δ の正負から、2つ固有値 (の実部) が同符号であるか判定でき、その符号が正負どちらなのかは τ の正負に対応します。また、 $\tau^2 - 4\Delta$ の正負からは固有値が実数・複素数のどちらになるかを判定できます。

演習 4: Griffith モデルにおける固定点の分類 ヤコビ行列の固有値の符号を調べ、Griffith モデルに現れる固定点を分類しなさい。

4.1.6 分岐

分岐 (bifurcation) パラメータの変化により、固定点の数や種類が変わること。Griffith モデルはパラメータの値によって、固定点の数、安定性が変わる Saddle-Node 分岐を示します。

演習 5: Griffith モデルにおける分岐 $ab < \frac{1}{2}$ 、 $ab = \frac{1}{2}$ 、 $ab > \frac{1}{2}$ の3つの場合についてベクトル場を描きなさい。固定点の個数、性質はどのように3つの場合でどのように異なっているか。

4.2 Hopf(ホップ) 分岐

4.2.1 Sel'kov モデル: 振動現象

比較的早くから見つかった生物リズムとして、出芽酵母解糖系における物質濃度の振動があります。Sel'kov は 1968 年に図 4.7 に示すモデルを提案し、解

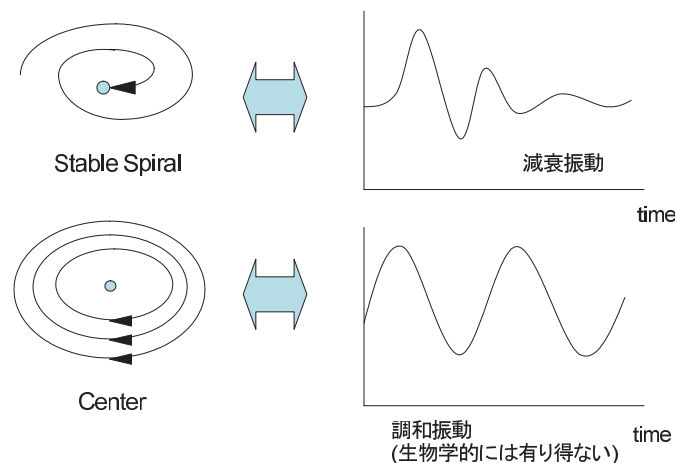


図 4.6: 複素固有値を含む場合の固定点の分類。(左) それぞれの固定点近傍におけるベクトル場の特徴。実部の符号によって安定性を判別する。(右) 時系列の特徴。

糖系の流束に影響力を持つ酵素である phosphofructokinase(PFK) 周辺のフィードバック・ループが振動子の核心であると主張しました。以降、この Sel'kov モデルは生物リズムを説明する最もシンプルな模型として多くの論文や教科書で取り上げられています。ここでは Sel'kov モデルを通じて振動現象を説明する数理を学びます。

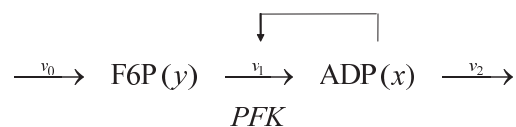


図 4.7: Sel'kov モデル。ADP が PFK を活性化することによる正のフィードバック・ループを持つ。

連立微分方程式で図 4.7 を表現したものを次に示します。

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

ただし、 x は ADP、 y は F6P の存在量です。

リミットサイクル (limit cycle) 相平面中にできる閉曲線。非線形振動の軌跡に相当します。Center 周囲には同心円状に閉軌道が存在する (図 4.6) のに対し、リミットサイクルの周辺には閉軌道は存在しません (図 4.7 右)。固有値を $\lambda = a + bi$ とおいたとき、振動の周期はおおよそ $\frac{2\pi}{b}$ となります。実習課題 (3) で描いた概日時計モデルの解軌跡もリミットサイクルです。

Hopf 分岐 (Hopf bifurcation) 振動現象ときわめて密接な関係にある分岐です。共役な複素固有値対が複素平面の虚軸を左から右に横切るとき (すなわち実部が負から正になるとき)、Stable spiral が Unstable spiral に変化することを指します。Hopf 分岐が存在する場合、Unstable node の周囲にはリミットサイクルが存在することが保証されています。よって Hopf 分岐により、系が定常状態から振動状態へとその挙動を変えます。細胞内における分子濃度の振動現象のほとんどは Hopf 分岐で説明できます。

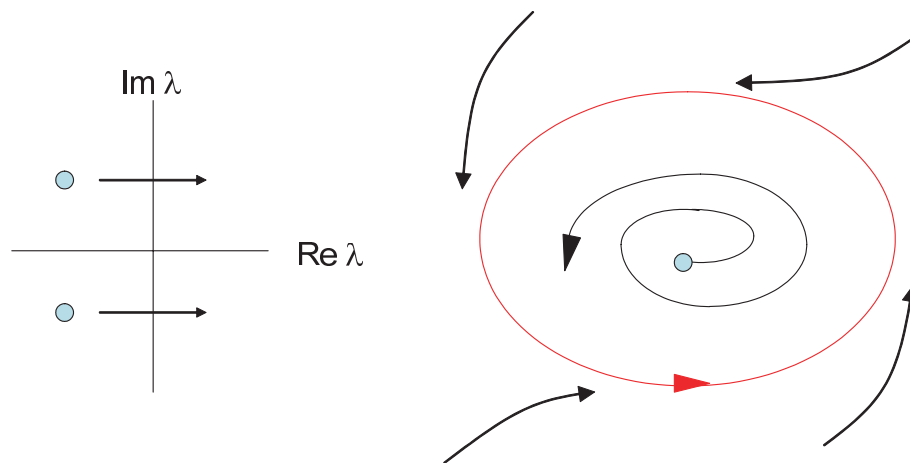


図 4.8: (左) 共役な複素固有値対が虚軸を左から右に横切るとき、Stable spiral が Unstable spiral に変化する。(右) これに伴い、Unstable spiral を取り巻くようにリミットサイクル (赤で描いた閉軌道) が生じる。

4.2.2 演習: Sel'kov モデルの解析

1. Sel'kov モデルのヌルクラインを相平面上に描きなさい。
2. 「1」の結果にベクトル場の概略を描き加え、固定点が Spiral になると予想できることを確かめなさい。
3. Sel'kov モデルを線形化し、ヤコビ行列を求めなさい。
4. 2つの固有値の実部が同符号であることを確認しなさい (ヒント: Δ の正負を調べる)。
5. Sel'kov モデルの固定点が Stable Spiral から Unstable Spiral へと変化するとき、パラメータ a 、 b の間に成り立つ関係式を求めなさい (ヒント: $\tau=0$ となる条件を調べる。理由はなぜか?)。

6. 「5」で求めた式に相当する曲線の概形を描きなさい。 a 、 b をそれぞれ横軸、縦軸とすること。曲線を境に、どちら側がStableもしくはUnstableなのかも記入しなさい。

4.3 Pitchfork(熊手型) 分岐

4.3.1 Toggle switch

ボストン大学 Collins lab. の Gardner らは、互いに抑制し合う遺伝子から成る人工遺伝子回路 (図 4.9) を構築し、大腸菌細胞内で双安定スイッチ (toggle switch) として動作させることに成功しました。同じように双安定性を示す Griffith モデルが Saddle-Node 分岐を内包していたのとは異なり、Toggle switch は 1 個もしくは 3 個の固定点を持つ Pitchfork 分岐を起こします。

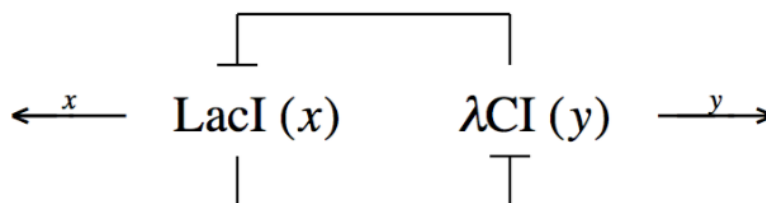


図 4.9: Gardner らの Toggle switch 型遺伝子回路。2つのリプレッサーが、互いを抑制し合う。

連立微分方程式で図 4.9 を表現したものを次に示します。

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

式の形を見ると、 x と y を置換しても同じ式になることがわかります。Pitchfork 分岐はこのように対称性をもつ系に生じる分岐です (図 4.10)。

4.3.2 演習: Toggle switch モデルの解析

1. Toggle switch モデルのヌルクラインを相平面上に描きなさい。固定点の数は a の値によって 1 個または 3 個になりますが、どちらの場合でも構いません。
2. 「1」の結果にベクトル場の概略を描き加え、固定点が 1 個の場合は Stable Node に、3 個の場合は Stable Node 2 個と Unstable Node 1 個になると予想できることを確かめなさい。

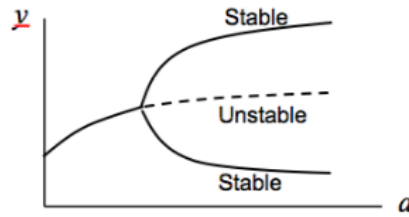


図 4.10: Pitchfork 分岐の際の固定点の y 座標の変化。分岐点を境に、固定点が 1 個から 3 個に増える。全体の形状が熊手 (pitchfork) に似ているのが命名の由来。

3. y についてのヌルクラインの式を x についてのヌルクラインの式に代入し、固定点の x 座標が $x^5 - ax^4 + 2x^3 - 2ax^2 + (1 + a^2)x - a = 0$ を満たすことを示しなさい。
4. 「3」で示した固定点 x 座標に関する条件式 $x^5 - ax^4 + 2x^3 - 2ax^2 + (1 + a^2)x - a = 0$ が $(x^3 + x - a)(x^2 - ax + 1) = 0$ と因数分解できることを確認しなさい。
5. 一般に、 $x^3 + ax + b = 0$ の形をした 3 次方程式の解の性質は、判別式 $D = -4a^3 - 27b^2$ で予測することができる。 $D > 0$ ならば 3 つの実数解、 $D = 0$ ならば重解、 $D < 0$ ならば 1 つの実数解と 2 つの虚数解を持つ。因数分解によって生じた $x^3 + x - a$ について、 $x^3 + x - a = 0$ について 1 つの実数解と 2 つの虚数解があることを確認しなさい。
6. 2 次方程式の部分 $x^2 - ax + 1$ の解の判別式を求め、 $a = 2$ を境に固定点が 1 個から 3 個に変化することを確認しなさい。
7. $a > 2$ のとき、2 次方程式の部分 $x^2 - ax + 1$ から求まる固定点について、ヤコビ行列の 2 つの固有値がともに負となることを確認しなさい (ヒント: Δ の正負を調べる)

4.4 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、振動を起こす系の必要十分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に関するモデル解析。ありとあらゆる分岐が登場するので、ケーススタディに最適。)

Griffith, J.S. Mathematics of cellular control processes. II. Positive feedback to one gene. J. Theor. Biol. 20, 209-16, 1968.

(Griffith モデルの初出論文。)

Sel'kov, E.E., Self-oscillations in glycolysis. 1. A simple kinetic model. Eur J Biochem. 4(1):79-86, 1968.

(Sel'kov モデルの初出論文。)

Gardner, T.S., Cantor, C.R. and Collins, J.J., Construction of a genetic toggle switch in Escherichia coli., Nature 403(6767):339-42, 2000.

(Toggle switch の初出論文。)

第5章 酵素反応速度論

5.1 目標

Joshi and Palsson, Huang and Ferrel を読める

5.2 Mass action

5.3 Michaelis-Menten 式

5.4 King-Altman 法

5.5 MWC, KNF

5.6 Hill 式

5.7 迅速平衡、Time scale decomposition

5.8 Further reading

酵素キネティクス Heinrich and Schuster

第6章 反応速度 k の物理学

6.1 目標

「活性化エネルギー」を読める1分子同士の衝突頻度＝衝突「確率」、といっ
てよいか？

6.2 自由エネルギーとは何か

6.3 熱力学関数

6.3.1 示量・示強

6.3.2 記憶図と Legendre 変換

6.4 Boltzmann 分布

6.5 Maxwell 分布

6.6 前頻度因子の導出

6.6.1 古典衝突理論

剛体球衝突モデル

6.7 親和力と反応速度

$$Z_t = \sigma(v_r) v_r dc_A dc_B$$

v_r 分子 A と B の相対速度、 $\sigma(v_r)$ 分子 A と B の衝突断面積。分子 A の半径を r_A 、分子 B の半径を r_B とすると $\sigma = 4\pi(r_A + r_B)^2$ 。

ここで Maxwell-Boltzmann の速度分布を用いて、

反応性衝突モデル

ただぶつかっただけでは反応しない。2 分子反応 $A + B \rightarrow C + D$ の速度 v は $v = k[A][B]$ と表される。反応速度は単位体積あたりの反応性衝突に等しい。

$$\begin{aligned} v &= k[A][B] \\ &= Z_r \\ &= \left\{ \sigma_{AB} \left(\frac{8k_B T}{\pi \mu} \right)^{\frac{1}{2}} \exp \left(-\frac{\varepsilon_t^0}{k_B T} \right) \right\} [A][B] \end{aligned}$$

6.7.1 絶対反応論

6.8 演習：遷移状態理論と速度定数

分子動力学 (MD) シミュレーションにより、ある反応が起こる前と後での内部エネルギー変化は $\Delta U = 1.23 \text{ J/mol}$ であることが示された。系の温度を 310K、エンタルピー変化 $\Delta H \simeq \Delta U$ として次の問いに答えなさい。

1. エントロピー変化 ΔS はどのくらいか。 $\Delta S = \frac{\Delta U}{T}$ である。
2. Eyring の遷移状態理論によれば、速度定数 k は以下の式で表される。MD から求めた ΔH 、 ΔS が使えるよう、熱力学の第 1 法則 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ を用いて書き直しなさい。

$$k = \frac{k_B T}{h} \kappa e^{-\frac{\Delta G^0}{RT}}$$

3. MD から求めた ΔH 、 ΔS を代入して、速度定数 k を求めなさい。

6.9 Further reading

活性化エネルギー反応の自由エネルギー変化についてはアイゼンバーグ&クロサース熱力学 キャレン (記憶図)、田崎 (ルジャンドル変換)、清水、原島と小出 (束縛エネルギー) 統計力学 高校数学で分かるボルツマンの原理、名古屋大の上羽先生の PDF

量子化学計算吉澤先生の論文平尾 量子化学計算ビギナーズマニュアル

第7章 常微分方程式の数値積分法

本章の目標は MATLAB に装備されている数値積分法の仕組みを理解することにある。Runge-Kutta 法の次数、Butcher 表の見かた、陽的、陰的、埋め込み型、可変ステップ、硬い方程式といった概念を理解し、適切な数値積分アルゴリズムを選択する判断力を身に付けることを目指す。

7.1 Taylor 展開の式を使わないのはなぜか？

数値積分は Taylor 展開と比べてどこがいいのか？

$$y(x_0 + h) = y(x_0) + h \cdot y'(x_0) + \frac{h^2}{2!} y''(x_0) + \cdots$$

Taylor 展開では、高階微分の項が複雑になる。数値積分公式は、微分項の計算なしに積分ができるすぐれものの近似式である。

7.2 分類

	1 段階法	多段階法
陽公式	Euler, Runge-Kutta	Adams
陰公式	Implicit Euler, Implicit Runge-Kutta	Gear

陽公式 左辺 y_{n+1} 、右辺 y_n など ($n+1$ 未満) 陰公式 左辺 y_{n+1} 右辺も y_{n+1} 。
まず陽公式で y_{n+1} を予測し、それを陰公式に代入して修正する、といった使い方を
する。

7.3 紙と鉛筆の限界を知る

線形なら対角化すれば解析的に解ける。

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}[A] &= -2k[A] \\ \frac{d}{dt}[B] &= 2k[A] - k[B] \\ \frac{d}{dt}[C] &= k[B] \end{cases}$$

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} A \\ B \\ C \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2 & 0 & 0 \\ 2 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A \\ B \\ C \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} A_0 \\ B_0 \\ C_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \text{ mM} \\ 0 \text{ mM} \\ 0 \text{ mM} \end{pmatrix}$$

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

$$\begin{aligned} \mathbf{A} \mathbf{P} &= \mathbf{P} \mathbf{\Lambda} \\ \mathbf{P}^{-1} \mathbf{A} \mathbf{P} &= \mathbf{\Lambda} \\ \mathbf{P}^{-1} \mathbf{A} &= \mathbf{\Lambda} \mathbf{P}^{-1} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{P}^{-1} \frac{d}{dt} \mathbf{x} &= \mathbf{P}^{-1} \mathbf{A} \mathbf{x} \\ \frac{d}{dt} (\mathbf{P}^{-1} \mathbf{x}) &= \mathbf{\Lambda} (\mathbf{P}^{-1} \mathbf{x}) \end{aligned}$$

$$\frac{d}{dt} \mathbf{P}^{-1} \mathbf{x} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -2 \end{pmatrix} \mathbf{P}^{-1} \mathbf{x}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{P}^{-1} \mathbf{x} &= \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \exp(-t) \\ C_3 \exp(-2t) \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 2 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A \\ B \\ C \end{pmatrix} \end{aligned}$$

よって

$$\begin{aligned} A + B + C &= C_1 \\ 2A + B &= C_2 \exp(-t) \\ A &= C_3 \exp(-2t) \end{aligned}$$

$$\begin{pmatrix} A_0 \\ B_0 \\ C_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \text{ mM} \\ 0 \text{ mM} \\ 0 \text{ mM} \end{pmatrix}$$

より $C_3 = 1$ 、 $C_2 = 2$ 、 $C_1 = 1$ とわかる。

$$\begin{aligned} A + B + C &= 1 \\ 2A + B &= 2 \exp(-t) \\ A &= \exp(-2t) \end{aligned}$$

この連立方程式を解いて、

$$\begin{pmatrix} A \\ B \\ C \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \exp(-2t) \\ 2 \exp(-t) - 2 \exp(-2t) \\ 1 - 2 \exp(-t) + \exp(-2t) \end{pmatrix} \text{ mM}$$

7.4 1 段階法

7.4.1 陽的な 1 段階法: Euler 法

最も単純な数値積分アルゴリズムは Euler 法です。定義としては、Taylor 展開の式

$$y(x_0 + h) = y(x_0) + h \cdot y'(x_0) + \frac{h^2}{2!} y''(x_0) + \dots$$

から 2 次以降の項を取り除いた次の式が Euler 法です。

$$y(x_0 + h) = y(x_0) + h \cdot y'(x_0)$$

Euler 法の近似精度は、Taylor 展開式の 1 次までの精度と同等です。

これだと一般的すぎるので、生物の場合にあてはめて考えてみましょう。時刻 t における物質 S の濃度を $S(t)$ とし、そこから微小時間 Δt だけ進んだ時刻 $t + \Delta t$ における物質 S の濃度を $S(t + \Delta t)$ で表します。これを上の Euler 法の定義に当てはめると、

$$S(t + \Delta t) = S(t) + \Delta t S'(t)$$

となります。 $S'(t)$ というのは S の時間微分 $\frac{dS}{dt}$ のことですので、

$$S(t + \Delta t) = S(t) + \Delta t \frac{dS}{dt}$$

という式が得られます。 $\frac{dS}{dt}$ は反応速度式で表されます。ここではテストケースとして $\frac{dS}{dt} = -k \cdot S$ としてみましょう。

$$S(t + \Delta t) = S(t) - \Delta t \cdot k \cdot S$$

これを増分の形にすると、

$$\begin{aligned} \Delta S(t) &= S(t + \Delta t) - S(t) \\ &= -\Delta t \cdot k \cdot S \end{aligned}$$

よって Euler 法を用いる場合、微小時間 Δt の間に S がどの程度増減するかは $-\Delta t \cdot k \cdot S$ で計算できることがわかりました。

7.4.2 演習

1. グルコース濃度の変動に関する常微分方程式 $\frac{d[\text{Glucose}]}{dt} = -k[\text{Glucose}]$ をオイラー法で解きなさい。積分ステップ幅 $\Delta t = 1.0\text{sec}$ とし、 $t = 0 \sim 5.0\text{sec}$ の範囲について解くこと。反応定数 $k = 0.2\text{sec}^{-1}$ 、 $t = 0\text{sec}$ のとき $[\text{Glucose}] = 1.0\text{mM}$ とする。
2. (1) の常微分方程式の解析解を求め、 $t = 5.0\text{sec}$ 時点までの数値解との時系列平均誤差 $\varepsilon = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{|X_i^{\text{analytical}} - X_i^{\text{numerical}}|}{X_i^{\text{analytical}}}$ を計算しなさい。
3. 積分ステップ幅 Δt を 1.0sec より大きくした場合と小さくした場合では、解析解との時系列平均誤差がどのように変化するか仮説を立てなさい。理由も述べること。
4. 仮説を検証しなさい。

7.4.3 陰的な1段階法: 陰的 Euler 法

7.4.4 ステップ刻み幅を決めるには「絶対安定」の概念が必要

7.5 多段階法

多段階法とは以下のような一般式で書ける数値積分法のことである。

$$\alpha_0 y_n + \alpha_1 y_{n-1} + \cdots + \alpha_k y_{n-k} = h(\beta_0 f_n + \beta_1 f_{n-1} + \cdots + \beta_m f_{n-m})$$

y_n は t_n 時点における y の値を意味する。また、 $y_{n-k} = y(t_n - kh)$ 、 $f = y'$ である。

7.5.1 利点

Euler と比べてどこがいいのか? → 高次の項を入れて局所離散誤差を小さくできる。RK と異なり、導関数はステップあたり 1 回計算すれば済む。

7.5.2 陽的な多段階法: Adams-Bashforth 法

陽的な多段階法の代表例である。あまり使ったことはないが、Gear 法を理解する目的で足がかりとなるので紹介する。

Adams 法は

$$y_n = \alpha_1 y_{n-1} + h(\beta_1 f_{n-1} + \beta_2 f_{n-2})$$

という形の多段階法である。係数 α, β を Taylor 展開から定める。まず上の式を書き換える。

$$y(t_n) = \alpha_1 y(t_{n-1}) + h(\beta_1 f(t_{n-1}, y(t_{n-1})) + \beta_2 f(t_{n-2}, y(t_{n-2})))$$

$t_{n-1} = t - h$ より、Taylor 展開する。

$$\begin{aligned} y(t_n) &\simeq \alpha_1 \left\{ y(t_n) - h \frac{d}{dt} y(t_n) + \frac{h^2}{2} \frac{d^2}{dt^2} y(t_n) \right\} \\ &+ h\beta_1 \left\{ f(t_n) - h \frac{d}{dt} f(t_n) + \frac{h^2}{2} \frac{d^2}{dt^2} f(t_n) \right\} \\ &+ h\beta_2 \left\{ f(t_n) - 2h \frac{d}{dt} f(t_n) + \frac{4h^2}{2} \frac{d^2}{dt^2} f(t_n) \right\} \end{aligned}$$

h の次数が同じ項ごとに整理する。

$$\begin{aligned} h^0 : y(t_n) &= \alpha_1 y(t_n) \\ h^1 : 0 &= -\alpha_1 h y'(t_n) + h \beta_1 y'(t_n) + h \beta_2 y'(t_n) \\ h^2 : 0 &= \alpha_1 \frac{h^2}{2} y''(t_n) - h^2 \beta_1 y''(t_n) - 2h^2 \beta_2 y''(t_n) \end{aligned}$$

これで、 α, β に関する連立方程式を立てることができる。

$$\begin{cases} 1 &= \alpha_1 \\ 0 &= -\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2 \\ 0 &= \frac{1}{2}\alpha_1 - \beta_1 - 2\beta_2 \end{cases}$$

これを解くと、2 次の Adams-Bashforth 法の係数は $\alpha_1 = 1, \beta_1 = \frac{3}{2}, \beta_2 = \frac{1}{2}$ と求まる。よって Adams-Bashforth 法は

$$y_n = y_{n-1} + h \left(\frac{3}{2} f_{n-1} + \frac{1}{2} f_{n-2} \right)$$

と書ける。化学反応系 $\frac{dS}{dt} = -k \cdot S$ にあてはめると、

$$\Delta S = \Delta t \left(-\frac{3}{2} k \cdot S_{t=t-\Delta t} - \frac{1}{2} k \cdot S_{t=t-2\Delta t} \right)$$

となる。

7.5.3 陰的な多段階法: Adams-Moulton 法

7.5.4 予測子修正子法

予測子修正子 (predictor-corrector) 法とは、陽公式と陰公式を組み合わせて両者のいいところを両方する方法のことである。Adams-Bashforth 法と Adams-Moulton 法を組み合わせる例が有名である。MATLAB の ode113 がこれにあたる。

	長所	短所
陽公式	過去の値を使って、次のステップの値が出せる	安定性で陰公式に劣る
陰公式	安定性が優れている	現時点の値がないと計算できない

陽公式で予測値を計算し (予測子)、予測値をもとに現時点の値を陰公式で計算 (修正子)

Backward Differential Formula(ode15s)

7.6 安定性

7.6.1 絶対安定

線形テスト問題

多段階法

安定性多項式の根がすべて 1 未満。

安定性多項式

Runge-Kutta 法

7.7 Runge-Kutta 法

1 段階法に分類される数値積分法の中では、Runge-Kutta 法とその亜種がシステム生物学の数理モデルに用いられる。

7.7.1 利点

LM と同じく、高次の項を入れて局所離散誤差を小さくしたかったことが発明の動機。LM は段数分だけ前のステップの値を用意しなければならないが、RK は 1 ステップ前の値から計算できる。しかし、次数分だけ導関数を計算する必要がある点は劣る。安定領域は Adams 系より広い？

7.7.2 s 段の陽的 Runge-Kutta 法

$$\left\{ \begin{array}{lcl} k_1 & = & f(x_0, y_0) \\ k_2 & = & f(x_0 + c_2 h, y_0 + h a_{21} k_1) \\ k_3 & = & f(x_0 + c_3 h, y_0 + h(a_{31} k_1 + a_{32} k_2)) \\ & \vdots & \\ k_s & = & f(x_0 + c_s h, y_0 + h(a_{s1} k_1 + a_{s,s-1} k_{s-1})) \\ y_1 & = & y_0 + h(b_1 k_1 + \cdots + b_s k_s) \end{array} \right.$$

ただし

$$\begin{aligned}
c_2 &= a_{21} \\
c_3 &= a_{31} + a_{32} \\
&\vdots \\
c_s &= a_{s1} + \cdots + a_{s,s-1}
\end{aligned}$$

これを s 段の陽的 Runge-Kutta 法と呼ぶ。

7.7.3 Butcher 表

s 段の陽的 Runge-Kutta 法の係数を以下の形式で表記したものを Butcher 表と呼ぶ。今後、さまざまな数値積分法のアルゴリズムを説明する際に標準的に用いられる形式なので、慣れて欲しい。

k_1 の係数	0				
k_2	c_2	a_{21}			
k_3	c_3	a_{31}	a_{32}		
	\vdots	\vdots	\vdots	\ddots	
k_s	c_s	a_{s1}	a_{s2}	\cdots	$a_{s,s-1}$
y_1		b_1	b_2	\cdots	$b_{s-1} \quad b_s$

7.7.4 Runge-Kutta 法の係数を決める (RK2)

2 段 2 次の Runge-Kutta 法は以下のようにになる。

$$\begin{cases}
k_1 = f(x_0, y_0) \\
k_2 = f(x_0 + \frac{h}{2}, y_0 + \frac{h}{2}k_1) \\
y_1 = y_0 + hk_2
\end{cases}$$

7.7.5 Runge-Kutta 法の次数

一般に、

$$\|y(x_0 + h) - y_1\| \leq Kh^{p+1}$$

となる Runge-Kutta 公式のことを「p 次の Runge-Kutta 法」と呼ぶ。Taylor 級数とは、p 次の項まで一致する。

7.7.6 Taylor 展開との精度比較

まず、ステップの長さを半分にした Euler 法を書く

$$y_1 = y_0 + hf\left(x_0 + \frac{h}{2}, y_0 + \frac{h}{2}f_0\right)$$

2 変数関数の Taylor 展開公式を用いてこれを展開する。

$$\begin{aligned} f\left(x_0 + \frac{h}{2}, y_0 + \frac{h}{2}f_0\right) &= f(x_0, y_0) + \left(\frac{h}{2}\frac{\partial}{\partial x} + \frac{h}{2}f_0\frac{\partial}{\partial y}\right)f(x_0, y_0) \\ &\quad + \frac{1}{2!}\left(\frac{h}{2}\frac{\partial}{\partial x} + \frac{h}{2}f_0\frac{\partial}{\partial y}\right)^2 f(x_0, y_0) + \cdots \\ &= f(x_0, y_0) + \frac{h}{2}(f_x + f f_y)(x_0, y_0) \\ &\quad + \frac{1}{2}\left(\frac{h^2}{4}\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{h^2}{2}f_0\frac{\partial}{\partial x}\frac{\partial}{\partial y} + \frac{h^2}{4}f_0^2\frac{\partial^2}{\partial y^2}\right)f(x_0, y_0) + \cdots \\ &= f(x_0, y_0) + \frac{h}{2}(f_x + f f_y)(x_0, y_0) \\ &\quad + \frac{h^2}{8}(f_{xx} + 2f f_{xy} + f^2 f_{yy})(x_0, y_0) + \cdots \\ \therefore y_1 &= y_0 + hf(x_0, y_0) + \frac{h^2}{2}(f_x + f_y f)(x_0, y_0) \\ &\quad + \frac{h^3}{8}(f_{xx} + 2f_{xy}f + f_{yy}f^2)(x_0, y_0) + \cdots \end{aligned}$$

これと厳密解の精度を比較するため、厳密解の Taylor 展開を行う。

$$\begin{aligned} y(x_0 + h) &= y_0 + hy'(x_0, y_0) + \frac{h^2}{2}y''(x_0, y_0) + \frac{h^3}{6}y'''(x_0, y_0) + \cdots \\ &= y_0 + hf(x_0, y_0) + \frac{h^2}{2}(f_x + f_y f)(x_0, y_0) \\ &\quad + \frac{h^3}{6}(f_{xx} + 2f_{xy}f + f_{yy}f^2 + f_x f_y + f_y^2 f)(x_0, y_0) + \cdots \end{aligned}$$

数値解と厳密解の差をとる。1 階微分の項までは両者一致するので、2 階の項の差がものを言う。

$$y(x_0 + h) - y_1 = \frac{h^3}{24}\{(f_{xx} + 2f_{xy}f + f_{yy}f^2 + 4(f_x f_y + f_y^2 f))\}(x_0, y_0) + \cdots$$

よって、

$$\|y(x_0 + h) - y_1\| \leq Kh^3$$

となるので、前述の 2 段の Runge-Kutta 法の式は 2 次の精度である。

7.7.7 素材？

$$\begin{aligned}\frac{dy}{dx} &= f(x, y) \\ df &= \frac{\partial f}{\partial x} dx + \frac{\partial f}{\partial y} dy \\ \frac{df}{dx} &= \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial f}{\partial y} \frac{dy}{dx} \\ &= y'' \\ y'' &= f_x + f_y f\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}dy'' &= \frac{\partial y''}{\partial x} dx + \frac{\partial y''}{\partial y} dy \\ \frac{dy''}{dx} &= \frac{\partial y''}{\partial x} + \frac{\partial y''}{\partial y} \frac{dy}{dx} \\ &= \frac{\partial}{\partial x}(f_x + f_y f) + \frac{\partial}{\partial y}(f_x + f_y f) \frac{dy}{dx} \\ &= \{f_{xx} + (f_{xy}f + f_y f_x)\} + \{f_{xy} + (f_{yy}f + f_y^2)\}f \\ y''' &= f_{xx} + 2f_{xy}f + f_{yy}f^2 + f_x f_y + f_y^2 f\end{aligned}$$

7.8 ステップ幅の変更

7.8.1 埋め込み型公式

「公式名 $p(\hat{p})$ 」は次数 p 、誤差評価に用いる式の次数 \hat{p} であることを示す (例: Dormand-Prince 5(4), Bogacki-Shampine 3(2) がそれぞれ ode45, ode23 に対応)。また、「Dormand-Prince 法は陽的な Runge-Kutta(5,4) の式である」のようにも書かれる。

埋め込み型 = 可変ステップ

7.8.2 RK3(2) の係数を求める

RK3 の係数

まず、3 段 3 次公式の係数を求める。

$$\begin{cases} k_1 &= f(x_n, y_n) & (1) \\ k_2 &= f(x_n + c_2 h, y_n + h a_{21} k_1) & (2) \\ k_3 &= f(x_n + c_2 h, y_n + h(a_{31} k_1 + a_{32} k_2)) & (3) \\ y_{n+1} &= y_n + h(b_1 k_1 + b_2 k_2 + b_3 k_3) & (4) \end{cases}$$

k_2 をテイラー展開する。今ここで求めたいのは3次公式なので、 h^3 が掛かる項までテイラー展開して、厳密解と比較しなければならない。 k_2 には上の (4) 式で h が掛かるので、 h^2 の項まで展開すれば事足りる。

$$\begin{aligned} k_2 &= f(x_n, y_n) + \frac{h}{1!} \left(c_2 \frac{\partial}{\partial x} + a_{21} k_1 \frac{\partial}{\partial y} \right) f \\ &\quad + \frac{h^2}{2!} \left(c_2 \frac{\partial}{\partial x} + a_{21} k_1 \frac{\partial}{\partial y} \right)^2 f + O(h^3) \\ &= f(x_n, y_n) + h(c_2 f_x + a_{21} f f_y) + \frac{h^2}{2} (c_2^2 f_{xx} \\ &\quad + 2c_2 a_{21} f f_{xy} + a_{21}^2 f^2 f_{yy}) + O(h^3) \end{aligned}$$

k_3 も同様にテイラー展開する。

$$\begin{aligned} k_3 &= f(x_n, y_n) + \frac{h}{1!} \left(c_3 \frac{\partial}{\partial x} + (a_{31} k_1 + a_{32} k_2) \frac{\partial}{\partial y} \right) f \\ &\quad + \frac{h^2}{2!} \left(c_3 \frac{\partial}{\partial x} + (a_{31} k_1 + a_{32} k_2) \frac{\partial}{\partial y} \right)^2 f + O(h^3) \\ &= f(x_n, y_n) + h(c_3 f_x + a_{31} f f_y + a_{32} k_2 f_y) \\ &\quad + \frac{h^2}{2} \{ c_3^2 f_{xx} + 2c_3(a_{31} f + a_{32} k_2) f_{xy} + (a_{31} f + a_{32} k_2)^2 f_{yy} \} + O(h^3) \end{aligned}$$

k_2 が掛かっている項を f で書き直しておきたい。そこで $a_{32} k_2$ を

$$a_{32} k_2 = a_{32} \{ f + h(c_2 f_x + a_{21} f f_y) + O(h^2) \}$$

あるいは

$$a_{32} k_2 = a_{32} (f + O(h))$$

と表す。これらを項ごとの h の次数に応じて k_3 のテイラー展開式に代入する。

$$\begin{aligned} k_3 &= f(x_n, y_n) + h[c_3 f_x + a_{31} f f_y + a_{32} \{ f + h(c_2 f_x + a_{21} f f_y) + O(h^2) \} f_y] \\ &\quad + \frac{h^2}{2} [c_3^2 f_{xx} + 2c_3 \{ a_{31} f + a_{32} (f + O(h)) \} f_{xy} + \{ a_{31} f + a_{32} (f + O(h)) \}^2 f_{yy}] \end{aligned}$$

さてこれで RK 公式のテイラー展開が完了した。次にやることは厳密解もテイラー展開し、 h の次数ごとに各項を RK 公式と厳密解とで比較することである。厳密解のテイラー展開は、次の通りである。

$$\begin{aligned}
y(x+h) &= y(x) + h \frac{dy}{dx} + \frac{h^2}{2!} \frac{d^2y}{dx^2} + \frac{h^3}{3!} \frac{d^3y}{dx^3} + O(h^4) \\
y(x+h) - y(x) &= hf + \frac{h^2}{2}(f_x + f_y f) + \frac{h^3}{6}(f_{xx} + 2f_{xy}f + f_{yy}f^2 + f_y f_x + f_y^2 f) + O(h^4)
\end{aligned}$$

$\frac{d^2y}{dx^2} = f_x + f_y f$ となるのは、全微分の公式 $\frac{df}{dx} = \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial f}{\partial y} \frac{dy}{dx}$ による。
さて、RK 公式と厳密解のテイラー級数を h の次数ごとに比較しよう。

厳密解

RK 公式

$$\begin{aligned}
1 \text{ 次 : } hf &= h(b_1 + b_2 + b_3)f \\
2 \text{ 次 : } \frac{h^2}{2}(f_x + f_y f) &= b_2 h^2 (c_2 f_x + a_{21} f f_y) \\
&+ b_3 h^2 (c_3 f_x + a_{31} f f_y + a_{32} f f_y) \\
3 \text{ 次 : } \frac{h^3}{6}(f_{xx} + 2f_{xy}f + f_{yy}f^2 + f_y f_x + f_y^2 f) &= \frac{1}{2} b_2 h^3 (c_2^2 f_{xx} + 2c_2 a_{21} f f_{xy} + a_{21}^2 f^2 f_{yy}) \\
&+ b_3 h^3 a_{32} (c_2 f_x + a_{21} f f_y) f_y \\
&+ \frac{1}{2} b_3 h^3 \{ c_3^2 f_{xx} \\
&+ 2c_3 a_{31} f f_{xy} + 2c_3 a_{32} f f_{xy} \\
&+ (a_{31} + a_{32})^2 f^2 f_{yy} \}
\end{aligned}$$

h が 1 次の項の比較より、

$$b_1 + b_2 + b_3 = 1$$

次いで、 h^2 の項を比較すると、

$$\begin{aligned}
f_x \text{ について : } \frac{h^2}{2} f_x &= b_2 h^2 c_2 f_x + b_3 h^2 c_3 f_x \\
\frac{1}{2} &= b_2 c_2 + b_3 c_3 \\
f f_y \text{ について : } \frac{h^2}{2} f_y f &= b_2 h^2 a_{21} f f_y + b_3 h^2 (a_{31} + a_{32}) f f_y \\
\frac{1}{2} &= b_2 a_{21} + b_3 (a_{31} + a_{32})
\end{aligned}$$

最後に h^3 の項を比較する。

$$\begin{aligned}
f_{xx} \text{ について : } \quad \frac{h^3}{6} f_{xx} &= \frac{1}{2} b_2 h^3 c_2^2 f_{xx} + \frac{1}{2} b_3 h^3 c_3^2 f_{xx} \\
&= \frac{1}{2} b_2 c_2^2 + \frac{1}{2} b_3 c_3^2 \\
ff_{xy} \text{ について : } \quad \frac{h^3}{6} (2f_{xy}f) &= \frac{1}{2} b_2 h^3 (2c_2 a_{21} f f_{xy}) + \frac{1}{2} b_3 h^3 (2c_3 a_{31} f f_{xy} + 2c_3 a_{32} f f_{xy}) \\
&= b_2 c_2 a_{21} + b_3 c_3 (a_{31} + a_{32}) \\
f_{yy} f^2 \text{ について : } \quad \frac{h^3}{6} f_{yy} f^2 &= \frac{1}{2} b_2 h^3 a_{21}^2 f^2 f_{yy} + \frac{1}{2} b_3 h^3 (a_{31} + a_{32})^2 f^2 f_{yy} \\
&= \frac{1}{2} b_2 a_{21}^2 + \frac{1}{2} b_3 (a_{31} + a_{32})^2 \\
f_y f_x \text{ について : } \quad \frac{h^3}{6} f_y f_x &= b_3 h^3 a_{32} c_2 f_x f_y \\
&= b_3 a_{32} c_2 \\
f_y^2 f \text{ について : } \quad \frac{h^3}{6} f_y^2 f &= b_3 h^3 a_{32} a_{21} f f_y^2 \\
&= b_3 a_{32} a_{21}
\end{aligned}$$

これで係数間の条件式が次のように揃った。

$$\begin{cases}
c_2 = a_{21} \\
c_3 = a_{31} + a_{32} \\
b_1 + b_2 + b_3 = 1 \\
b_2 c_2 + b_3 c_3 = \frac{1}{2} \\
b_2 c_2^2 + b_3 c_3^2 = \frac{1}{3} \\
b_3 a_{32} c_2^2 = \frac{1}{6}
\end{cases}$$

求めたい係数8個 ($a_{21}, a_{31}, a_{32}, b_1, b_2, b_3, c_2, c_3$) に対して条件式6本なので、不定パラメータを $c_2 = u, c_3 = v$ のようにおく。

$$\begin{cases}
b_2 u + b_3 v &= \frac{1}{2} \\
b_2 u^2 + b_3 v^2 &= \frac{1}{3}
\end{cases}$$

より

$$\begin{cases}
b_2 u^2 + b_3 uv &= \frac{1}{2} u \\
b_2 u^2 + b_3 v^2 &= \frac{1}{3}
\end{cases}$$

$$\begin{aligned}
(uv - v^2)b_3 &= \frac{1}{2}u - \frac{1}{3} \\
b_3 &= \frac{\frac{1}{2}u - \frac{1}{3}}{uv - v^2} \\
&= \frac{3u - 2}{6v(u - v)}
\end{aligned}$$

また同様に

$$\begin{cases} b_2uv + b_3v^2 &= \frac{1}{2}v \\ b_2u^2 + b_3v^2 &= \frac{1}{3} \end{cases}$$

より

$$\begin{aligned}
(uv - u^2)b_2 &= \frac{1}{2}v - \frac{1}{3} \\
b_2 &= \frac{3v - 2}{6u(v - u)}
\end{aligned}$$

また、 $b_3a_{32}c_2 = \frac{1}{6}$ より、

$$\begin{aligned}
\frac{3u - 2}{6v(u - v)}a_{32}u &= \frac{1}{6} \\
a_{32} &= \frac{v(u - v)}{u(3u - 2)}
\end{aligned}$$

残りの変数は次のように書ける。

$$\begin{aligned}
b_1 &= 1 - b_2 - b_3 \\
a_{21} &= c_2 = u \\
a_{31} &= c_3 - a_{32} = v - a_{32}
\end{aligned}$$

埋め込み型公式 (RK2) の係数決定

埋め込み型公式とは、Runge-Kutta 式の係数 b_1, b_2, b_3, \dots の値だけを変えた式 $\hat{y}_{n+1} = y_n + h(\hat{b}_1k_1 + \dots + \hat{b}_sk_s)$ のことである。通常、埋め込み型公式は Runge-Kutta 式より 1 次多いか少ない次数にしておき、両者の差がユーザー定義の誤差

限界値 ε_{tol} を越えないようにステップ幅 h を調節する。これを数式で書くと以下のようになる。

$$|y_{1i} - \hat{y}_{1i}| \leq \varepsilon_{\text{tol}}$$

(中略)

RK3(2) 公式では $\hat{b}_3 = 0$ なので、

$$\hat{b}_1 = 1 - \hat{b}_2$$

$b_2u + b_3v = \frac{1}{2}$ に $\hat{b}_3 = 0$ を代入して、

$$\begin{aligned}\hat{b}_2u &= \frac{1}{2} \\ \hat{b}_2 &= \frac{1}{2u} = \frac{1}{2c_2} \\ \hat{b}_1 &= 1 - \frac{1}{2c_2}\end{aligned}$$

ルンゲの2次公式の係数をこの埋め込み型公式 (RK2) にあてはめる。ルンゲの2次公式のブッチャー表は

$$\begin{array}{c|c} 0 & \\ \frac{1}{2} & \frac{1}{2} \\ \hline & 0 \quad 1 \end{array}$$

であるから、 $c_2 = \frac{1}{2}, a_{21} = \frac{1}{2}, \hat{b}_1 = 0, \hat{b}_2 = 1$ が得られ、RK3 のブッチャー表は

$$\begin{array}{c|cc} 0 & & \\ \frac{1}{2} & & \frac{1}{2} \\ c_3 & a_{31} & a_{32} \\ \hline & b_1 & b_2 \quad b_3 \end{array}$$

となる。この形の RK3 には、たとえば Ralston の公式がある (REF.FIXME)。

$$\begin{array}{c|cc} 0 & & \\ \frac{1}{2} & & \frac{1}{2} \\ \frac{3}{4} & 0 & \frac{3}{4} \\ \hline & \frac{2}{9} & \frac{1}{3} \quad \frac{4}{9} \end{array}$$

よって、Ralston の公式にしたい場合、 $a_{31} = 0, a_{32} = \frac{3}{4}, b_1 = \frac{2}{9}, b_2 = \frac{1}{3}, b_3 = \frac{4}{9}, c_3 = \frac{3}{4}$ とすればよい。Ralston の式以外にも RK3 公式は複数提案されている。これらは誤差係数の議論から導出されているが、本書の目的である「プライマー」としての役割を越えるため取り扱わない。(REF.FIXME) を参照されたい。

7.8.3 ステップ幅変更アルゴリズム

$$|y_{1i} - \hat{y}_{1i}| \leq \varepsilon_{\text{tol}}$$

まず、

$$\text{err} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{y_{1i} - \hat{y}_{1i}}{\varepsilon_{\text{tol}}} \right)^2}$$

err が 1 を上回らないようにしたい。

$$\begin{aligned} \text{err} &\simeq Ch^{q+1} \\ 1 &\simeq Ch_{\text{opt}}^{q+1} \end{aligned}$$

より

$$\begin{aligned} \text{err} &\simeq \left(\frac{h}{h_{\text{opt}}} \right)^{q+1} \\ h_{\text{opt}} &\simeq h \left(\frac{1}{\text{err}} \right)^{\frac{1}{q+1}} \end{aligned}$$

許容誤算限界値を下回るステップ幅 h_{opt} を得る。ステップ幅を変更するアルゴリズムは以下の通りである。

1. err が 1 以下であれば、ステップ幅 h は変更せずに用いる。
2. err が 1 を上回ったら、 h_{opt} を計算し、新しい h として採用する。

7.9 硬い方程式

7.9.1 Gear 法または後退微分法 (BDF: Backward Differential Formula)

陰的な多段階法の代表例であり、後述する「硬い方程式」に強い。

$$\alpha_0 y_n + \alpha_1 y_{n-1} + \cdots + \alpha_k y_{n-k} = h f_n$$

という形の多段階法である。陽的 Adams 法同様、Taylor 展開で係数を求める。Gear の "Numerical initial value problems" pp.214 に "stiffly stable method" として登場する。

$$\begin{aligned}
L.H.S. &\simeq \alpha_0 y(t_n) \\
&+ \alpha_1 \left\{ y(t_n) - h \frac{d}{dt} y(t_n) + \frac{h^2}{2} \frac{d^2}{dt^2} y(t_n) \right\} \\
&+ \alpha_2 \left\{ y(t_n) - 2h \frac{d}{dt} y(t_n) + \frac{4h^2}{2} \frac{d^2}{dt^2} y(t_n) \right\} \\
R.H.S. &= h \frac{d}{dt} y(t_n)
\end{aligned}$$

h の次数が同じ項ごとに整理する。

$$\begin{aligned}
h^0 &: \alpha_0 y(t_n) + \alpha_1 y(t_n) + \alpha_2 y(t_n) = 0 \\
h^1 &: -\alpha_1 h y'(t_n) - 2h \alpha_2 y'(t_n) = h y'(t_n) \\
h^2 &: \alpha_1 \frac{h^2}{2} y''(t_n) + \alpha_2 2h^2 y''(t_n) = 0
\end{aligned}$$

$$\begin{cases} \alpha_0 + \alpha_1 + \alpha_2 = 0 \\ -\alpha_1 - 2\alpha_2 = 1 \\ \frac{1}{2}\alpha_1 + 2\alpha_2 = 0 \end{cases}$$

これを解くと、2 次の Gear 法の係数は $\alpha_0 = \frac{3}{2}, \alpha_1 = -2, \alpha_2 = \frac{1}{2}$ と求まる。
よって 2 次の Gear 法は

$$\frac{3}{2}y_n - 2y_{n-1} + \frac{1}{2}y_{n-2} = hf_n$$

化学反応系 $\frac{dS}{dt} = -k \cdot S$ にあてはめると、

$$\frac{3}{2}S_t - 2S_{t-\Delta t} + \frac{1}{2}S_{t-2\Delta t} = -\Delta t \cdot k \cdot S_t$$

となる。

7.9.2 硬い方程式 (stiff equation) の安定性

硬度比 (stiffness ratio)

連立常微分方程式のヤコビ行列の固有値から、その系の「硬さ」を推定できる。

$$\text{硬度比} = \frac{|\text{実部最大の固有値}|}{|\text{実部最小の固有値}|}$$

硬度比 $> 10^4$ 程度のとき、その微分方程式のことを「硬い (stiff)」という。

A 安定

離散変数法の絶対安定領域が、複素平面の左半面を含むこと。1 段階、2 段階の BDF は A 安定である。

硬安定 (stiffly stable)

- 左半面における原点近傍
- 左半面を走る虚軸の平行線のうち、その左側全体が絶対安定領域になっているものが存在する

1～6 段階の BDF は硬安定である。

7.10 Further reading

三井斌友「常微分方程式の数値解法」岩波書店 Gear, Springer's yellow book
http://www.scholarpedia.org/article/Backward_differentiation_formulas
by Gear

第8章 確率論的シミュレーション

8.1 目標

Chapman-Kolmogorov equation + Markov process = master equation master equation は Fokker-Planck equation (連続近似) に帰着させて解く。Langevin equation も Fokker-Planck equation に帰着させて解く。

Gillespie がわかる Rosenfeld の粒子数推定法がわかる

分子数が少なくなると、常微分方程式で予測した値からの乖離が大きくなる (FIXME なぜ?)。平均的な時間発展とともに、平均からのずれ (ゆらぎ) を予測することが必要になる。これは反応確率の微分方程式で予測できる (FIXME ほんと?)。マスター方程式と呼ばれる。しかしマスター方程式は分子数が多くなると解析的に説くことが困難になる (FIXME ほんと?)。その際には確率論的方法をに基づいてシミュレーションを行う。ここではマスター方程式を手で解くとともに、もっとも有名な確率論的方法である Gillespie 法を追体験することで確率論的シミュレーションの実際を学ぶ。

8.2 マスター方程式

マスター方程式は時間で変化する確率分布についての微分方程式である。たとえば、反応確率は基質分子の個数に依存するので、時間ごとに変化する。システム生物学におけるマスター方程式は、反応確率の時間変化を表す。

8.2.1 立式

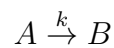
$$\begin{aligned}P(1, t + \Delta t) &= P(1, t) + P(2, t)k\Delta t \cdot 2 - P(1, t)k\Delta t \cdot 1 \\P(1, t + \Delta t) - P(1, t) &= \{2kP(2, t) - kP(1, t)\}\Delta t \\ \frac{P(1, t + \Delta t) - P(1, t)}{\Delta t} &= 2kP(2, t) - kP(1, t)\end{aligned}$$

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} P_2 \\ P_1 \\ P_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2k & 0 & 0 \\ 2k & -k & 0 \\ 0 & k & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} P_2 \\ P_1 \\ P_0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(\mathbf{P}^{-1}\mathbf{x}) &= k\mathbf{\Lambda}(\mathbf{P}^{-1}\mathbf{x}) \\ &= k \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -2 \end{pmatrix} \mathbf{P}^{-1}\mathbf{x} \end{aligned}$$

8.2.2 解析解

A → B 不可逆反応の解析解を求める。



マスター方程式を書き下ろすと以下ようになる。

$$\begin{cases} P(2; t + \Delta t) = (1 - k\Delta t \cdot 2)P(2; t) \\ P(1; t + \Delta t) = P(2; t)k\Delta t \cdot 2 + (1 - k\Delta t \cdot 1)P(1; t) \\ P(0; t + \Delta t) = P(1; t)k\Delta t \cdot 1 + (1 - k\Delta t \cdot 0)P(0; t) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}P(2; t) = -2kP(2; t) \\ \frac{d}{dt}P(1; t) = 2kP(2; t) - kP(1; t) \\ \frac{d}{dt}P(0; t) = kP(1; t) \end{cases}$$

以後、 $P(n; t)$ を P_n と表記する。

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} P_2 \\ P_1 \\ P_0 \end{pmatrix} &= k \begin{pmatrix} -2 & 0 & 0 \\ 2 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} P_2 \\ P_1 \\ P_0 \end{pmatrix} \\ \dot{\mathbf{x}} &= k \mathbf{A} \mathbf{x} \end{aligned}$$

これを初期条件

$$\begin{pmatrix} P(2; t=0) \\ P(1; t=0) \\ P(0; t=0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

のもとで解く。

\mathbf{A} の固有値・固有ベクトルを求め、対角化する。

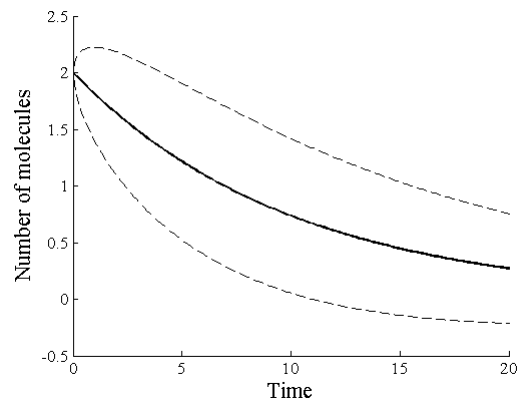


図 8.1: FIXME

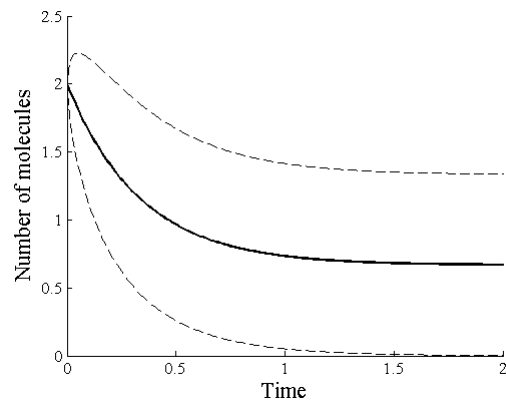
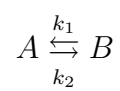


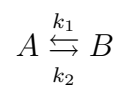
図 8.2: FIXME

8.2.3 演習: 萩谷・山本の教科書の例を自力で解く。



8.3 Gillespie 法

8.3.1 アルゴリズム



A の分子数を C_1 、B の分子数を C_2 とすると、

$$\begin{cases} v_1 &= k_1 C_1 \\ v_2 &= k_2 C_2 \\ &\vdots \\ v_{\text{total}} &= \sum v_i \end{cases}$$

1. 0~1 の範囲の値をとる 2 つの乱数、 r_1, r_2 生成する。 r_1 は次の反応が起こるまでの時間を決める。 r_2 はどの反応が起こるのかを決める。
2. 次の反応が起こるまでの時間の長さ τ と、その際に起こる反応番号 i を下式に従って計算する。

$$\tau = \frac{1}{v_{\text{total}}} \ln \frac{1}{r_1}$$

$$i = \begin{cases} 1 & \left(r_2 < \frac{v_1}{v_{\text{total}}} \right) \\ 2 & \left(r_2 > \frac{v_1}{v_{\text{total}}} \right) \end{cases}$$

τ についての式は、「求める分布を一様分布からつくるには、求める分布の逆関数に一様乱数を代入する」という知見を利用している。

3. 時間を τ だけ進める。
4. i の値で指定された化学反応を起こす。 $i = 1$ ならば反応 1 が起きるので、 C_1 を 1 分子減らし、 C_2 を 1 分子増やす。

8.3.2 Gillespie 法の実行例

生化学反応系を

$$\begin{cases} v_1 &= 1C_1 \\ v_2 &= 2C_2 \end{cases}$$

とし、 C_1 、 C_2 の平均的な時系列および平均からの標準偏差を求める手順を例解します。ただし、 C_1 、 C_2 (分子数) の初期値をそれぞれ 2 個、0 個とします。計算中に現れる対数の近似値として、

$$\ln 2 = 0.7$$

$$\ln 3 = 1.1$$

$$\ln 5 = 1.6$$

$$\ln 7 = 1.9$$

を用います。

1回目 サイコロで乱数を生成した結果、

$$r_1 = 0.9$$

$$r_2 = 0.3$$

を得た。 r_1 より τ を求めると、

$$\begin{aligned}\tau &= \frac{1}{2C_1 + 1C_2} \ln \frac{1}{r_1} \\ &= \frac{1}{2 \times 2 + 1 \times 0} \ln \frac{1}{0.9} \\ &= \frac{1}{4} \ln \frac{10}{9} \\ &= \frac{1}{4} (\ln 2 + \ln 5 - 2 \ln 3) \\ &= \frac{1}{4} (0.7 + 1.6 - 2 \times 1.1) \\ &= 0.025\end{aligned}$$

次に、 r_2 より $\tau = 0.025$ 秒後に起きる反応を求める。

$$\begin{aligned}\frac{v_1}{v_{\text{total}}} &= \frac{2C_1}{2C_1 + 1C_2} \\ &= \frac{2 \times 2}{2 \times 2 + 1 \times 0} \\ &= 1 \\ &= 1 \\ &> r_2\end{aligned}$$

よって、起きるのは v_1 の反応 ($A \rightarrow B$)。時系列は次のようになる。

t	0	0.025
A	2	1
B	0	1

8.3.3 演習

1. 「例解」に示した反応系に基づいて、時系列をあと2つ求めなさい。 r_1 、 r_2 はサイコロを振って求めること。

2. 求まった合計3つの時系列を用いて、整数時間における C_1 、 C_2 の平均値と標準偏差を求めなさい。データポイント間を線形補間した値とします。

生化学反応系を

$$\begin{cases} v_1 = 1C_1 \\ v_2 = 2C_2 \end{cases}$$

とするとき、以下の手順 (Gillespie 法) に従って平均的な時系列および平均からの標準偏差を求めなさい。ただし、 C_1 、 C_2 (分子数) の初期値をそれぞれ2個、0個とします。計算中に現れる対数の値を求める手段 (関数電卓等) がないときは、近似値として

$$\ln 2 = 0.7$$

$$\ln 3 = 1.1$$

$$\ln 5 = 1.6$$

$$\ln 7 = 1.9$$

を用いること。

1. サイコロを振って 0.1 ~ 1.0 の値をとる 2 つの乱数 r_1 、 r_2 を生成しなさい。
2. r_1 の値を用いて、次の反応が起きるまでの時間 τ を求めなさい。
3. r_2 の値を用いて、 τ 秒後に起きる反応が v_1 、 v_2 のどちらか求めなさい。
4. τ 秒後の C_1 、 C_2 の値を更新しなさい。
5. 「1」 ~ 「4」 を n 回繰り返し、 C_1 、 C_2 の時系列を求めなさい。

8.3.4 導出

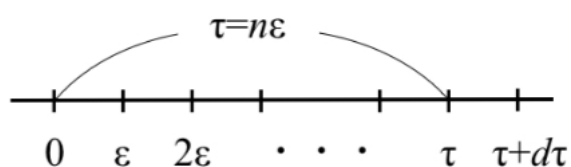


図 8.3: FIXME

$\tau = n\varepsilon$ とする。

μ 番目の反応が τ 秒後に起きる確率密度を $P(\tau, \mu)$ とおく。このとき、反応 μ が時刻 τ から $\tau + d\tau$ の間に起こる確率は $P(\tau, \mu)d\tau$ と書ける。

$$\begin{aligned} P(\tau, \mu) &= P_0(\tau)v_\mu d\tau \\ &= P_0(\tau)k_\mu C_1 d\tau \end{aligned}$$

$P_0(\tau)$ は τ 秒間反応が起きない確率、 $v_\mu d\tau$ は微小時間 $d\tau$ のうちに反応 μ が起きる確率。

$$\begin{aligned} \varepsilon \text{秒間、全ての反応が起きない確率} &= \prod_{\nu}^M (1 - v_\nu \varepsilon) \\ &= 1 - \sum_{\nu}^M v_\nu \varepsilon + O(\varepsilon^2) \end{aligned}$$

2次以上の項を無視すると、

$$\begin{aligned} P_0(\tau) &= \left(1 - \sum_{\nu}^M v_\nu \varepsilon\right)^n \\ &= \left(1 - \sum_{\nu}^M v_\nu \frac{\tau}{n}\right)^n \end{aligned}$$

$n \rightarrow \infty$ のとき

$$\begin{aligned} P_0(\tau) &= \exp\left(-\sum_{\nu}^M v_\nu \tau\right) \\ \therefore P(\tau, \mu)d\tau &= v_\mu \exp\left(-\sum_{\nu}^M v_\nu \tau\right) d\tau \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P(\tau, \mu) &= v_\mu \exp \left(- \sum_{\nu}^M v_\nu \tau \right) \\
&= v_\mu \exp (-v_{\text{total}} \tau) \\
&= \{v_{\text{total}} \exp (-v_{\text{total}} \tau)\} \left(\frac{v_\mu}{v_{\text{total}}} \right) \\
&= P(\tau) P(\mu | \tau)
\end{aligned}$$

8.3.5 サイコロで乱数をつくる

1~10、または0~9までの数字をサイコロでランダムに生成するには、以下の
ようにサイコロを2回振ります。

サイコロ1回目 : 1~5が出たら、その値を x とする。6が出たら振り直し。
サイコロ2回目 : 奇数が出たら x を、偶数ならば $x + 5$ を最終出力値にする。

8.3.6 補間

8.3.7 演習: 紙と鉛筆とサイコロで Gillespie アルゴリズムを体験

8.4 確率過程

8.4.1 Bernoulli 過程

8.4.2 Poisson 過程

8.4.3 指数分布

8.4.4 ガンマ分布

8.5 Further reading

Wilkinson, 松原望 http://www.cs.princeton.edu/picasso/seminarsS05/Karig_slides.ppt

第9章 システム生物学と多変量解析

本章の目的は、PLS 回帰を理解し、Janes らの仕事を追試することである。

9.1 概要

PLS 回帰は以下の基礎知識に支えられている。

PLS 回帰	
主成分回帰 (PCR)	
重回帰 (MLR)	主成分分析 (PCA)

よって、この概念図の下から順に取り扱う。また、特異値分解 (singular value decomposition) を知っているともこれらの手法を統一的に理解することができる。

9.2 準備 1: 特異値分解

任意の $m \times n$ 行列 \mathbf{A} は以下のような3つの行列 (それぞれ「回転・引き延ばし・回転」に対応) の積の形に書くことができる。

$$\underset{m \times n}{\mathbf{A}} = \underset{m \times m}{\mathbf{U}} \underset{m \times n}{\mathbf{\Sigma}} \underset{n \times n}{\mathbf{V}^T}$$

\mathbf{U} を左特異行列 (left singular matrix)、 \mathbf{V} を右特異行列、 $\mathbf{\Sigma}$ を特異値行列と呼ぶ。

$$\underset{m \times m}{\mathbf{U}} = \left(\begin{array}{c|c} \underset{m \times r}{\mathbf{A} \text{ の列空間の基底}} & \underset{m \times (m-r)}{\mathbf{A} \text{ の左零空間}} \end{array} \right)$$

$$\underset{m \times n}{\mathbf{\Sigma}} = \left(\begin{array}{cc|c} \sigma_1 & & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & \sigma_r \\ \hline & 0 & 0 \end{array} \right)$$

ただし $\sigma_1 > \sigma_2 > \sigma_3 > \cdots > \sigma_r$ である。

$$\mathbf{V}_{n \times n}^T = \begin{pmatrix} \mathbf{A} \text{ の行空間の基底} \\ r \times n \\ \hline \mathbf{A} \text{ の零空間} \\ (n-r) \times n \end{pmatrix}$$

$\mathbf{U}_{m \times m}$ 、 $\mathbf{V}_{n \times n}$ はともに正規直交行列 ($\mathbf{U}^T \mathbf{U} = \mathbf{I}$ 、 $\mathbf{V}^T \mathbf{V} = \mathbf{I}$) である。

演習: 紙と鉛筆でできる特異値分解 以下の手順に従って、行列

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 1 & 2 \\ -1 & -2 \end{pmatrix}$$

を $\mathbf{A} = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T$ の形に特異値分解しなさい。

- (1) $(\mathbf{A}^T \mathbf{A}) \mathbf{V} = \mathbf{V} (\mathbf{\Sigma}^T \mathbf{\Sigma})$ を示しなさい。(ヒント: $(\mathbf{AB})^T = \mathbf{B}^T \mathbf{A}^T$)
- (2) (1) の結果より、 \mathbf{V} は $\mathbf{A}^T \mathbf{A}$ の固有ベクトルから構成されていることがわかる。この性質を利用して、 \mathbf{V} のうち「 \mathbf{A} の行空間の基底」に相当する部分を求めなさい。ただし、 $\mathbf{V}^T \mathbf{V} = \mathbf{I}$ である。
- (3) \mathbf{V} のうち「 \mathbf{A} の零空間」に相当する部分を求めなさい。 $\mathbf{V}^T \mathbf{V} = \mathbf{I}$ を満たすように正規化すること。(ヒント: \mathbf{A} の零空間は $\mathbf{AK} = \mathbf{0}$ を満たすような行列 \mathbf{K} として求めることができる。)
- (4) (1) の結果より、 $\mathbf{\Sigma}$ の特異値成分 $\sigma_1, \dots, \sigma_r$ は $\mathbf{A}^T \mathbf{A}$ の固有値の平方根である。この性質を利用して $\mathbf{\Sigma}$ を求めなさい。
- (5) (1) と同様にして、 $(\mathbf{AA}^T) \mathbf{U} = \mathbf{U} (\mathbf{\Sigma} \mathbf{\Sigma}^T)$ を示しなさい。
- (6) (2)(3) を参考にして \mathbf{U} を求めなさい。 $\mathbf{U}^T \mathbf{U} = \mathbf{I}$ に留意すること。
- (7) $\mathbf{A} = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T$ が成り立っていることを確認しなさい。

解答

(1)

$$\begin{aligned} (\mathbf{A}^T \mathbf{A}) \mathbf{V} &= (\mathbf{V} \mathbf{\Sigma}^T \mathbf{U}^T) (\mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T) \mathbf{V} \\ &= \mathbf{V} \mathbf{\Sigma}^T \mathbf{\Sigma} \quad (\because \mathbf{U}^T \mathbf{U} = \mathbf{I}, \mathbf{V}^T \mathbf{V} = \mathbf{I}) \end{aligned}$$

(2) $\mathbf{A}^T \mathbf{A} = \begin{pmatrix} 1 & 2 \\ -1 & -2 \end{pmatrix}^T \begin{pmatrix} 1 & 2 \\ -1 & -2 \end{pmatrix}$ の固有値・固有ベクトルを求める。

$$\begin{aligned} |\mathbf{A}^T \mathbf{A} - \mathbf{I}\lambda| &= 0 \\ \begin{vmatrix} 2-\lambda & 4 \\ 4 & 8-\lambda \end{vmatrix} &= 0 \\ (2-\lambda)(8-\lambda) - 16 &= 0 \\ \lambda(\lambda-10) &= 0 \\ \therefore \lambda &= 0, 10 \end{aligned}$$

$$\begin{pmatrix} 2 & 4 \\ 4 & 8 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = 10 \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$$

この連立方程式を解くと $y = 2x$ となるので、

$$\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = k \begin{pmatrix} 1 \\ 2 \end{pmatrix}$$

さらに正規化して

$$\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \frac{1}{\sqrt{5}} \begin{pmatrix} 1 \\ 2 \end{pmatrix}$$

(3) $\mathbf{A}\mathbf{K} = \mathbf{0}$ となる行列 \mathbf{K} を求める。

9.3 準備 2: 行列・ベクトルの微分

行列・ベクトルで書かれた関数にも微分公式がある。覚えておくと重宝する。

$$\begin{aligned} d(\mathbf{A}\mathbf{x}) &= \mathbf{A}d\mathbf{x} \\ d(\mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{b})^T \mathbf{C}(\mathbf{D}\mathbf{x} + \mathbf{e}) &= \{(\mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{b})^T \mathbf{C}\mathbf{D} + (\mathbf{D}\mathbf{x} + \mathbf{e})^T \mathbf{C}^T \mathbf{A}\}d\mathbf{x} \end{aligned}$$

9.4 共分散最大化と特異値分解

$\text{Cov}(\mathbf{X}\mathbf{d}, \mathbf{Y}\mathbf{e}) = \mathbf{d}^T \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \mathbf{e}$ を最大化するようなベクトル \mathbf{d} 、 \mathbf{e} はそれぞれ $\mathbf{X}^T \mathbf{Y}$ を特異値分解した際の第1左特異ベクトル、右特異ベクトルに等しい。ただし、 $\mathbf{d}^T \mathbf{d} = 1$ 、 $\mathbf{e}^T \mathbf{e} = 1$ とする。

$$\begin{aligned} \mathbf{X}^T \mathbf{Y} &= \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T \\ &= \mathbf{u}_1 \sigma_1 \mathbf{v}_1^T + \cdots + \mathbf{u}_r \sigma_r \mathbf{v}_r^T \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{d} &= a_1 \mathbf{u}_1 + \cdots + a_r \mathbf{u}_r \\ \mathbf{e} &= b_1 \mathbf{v}_1 + \cdots + b_r \mathbf{v}_r \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{d}^T \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \mathbf{e} &= \mathbf{d}^T (\mathbf{u}_1 \sigma_1 \mathbf{v}_1^T + \cdots + \mathbf{u}_r \sigma_r \mathbf{v}_r^T) \mathbf{e} \\ &= (a_1 \mathbf{u}_1 + \cdots + a_r \mathbf{u}_r)^T \cdot (\mathbf{u}_1 \sigma_1 \mathbf{v}_1^T + \cdots + \mathbf{u}_r \sigma_r \mathbf{v}_r^T) \cdot (b_1 \mathbf{v}_1 + \cdots + b_r \mathbf{v}_r) \\ &= a_1 \sigma_1 b_1 + \cdots + a_r \sigma_r b_r \\ &= \mathbf{a}^T \mathbf{\Sigma} \mathbf{b} \end{aligned}$$

$\mathbf{d}^T \mathbf{d} = 1$ 、 $\mathbf{e}^T \mathbf{e} = 1$ より、

$$\begin{aligned} \mathbf{d}^T \mathbf{d} &= (a_1 \mathbf{u}_1 + \cdots + a_r \mathbf{u}_r)^T (a_1 \mathbf{u}_1 + \cdots + a_r \mathbf{u}_r) \\ &= a_1^2 + \cdots + a_r^2 \\ &= \mathbf{a}^T \mathbf{a} \end{aligned}$$

$$\therefore \mathbf{d}^T \mathbf{d} = \mathbf{a}^T \mathbf{a} = 1$$

同様にして $\mathbf{e}^T \mathbf{e} = \mathbf{b}^T \mathbf{b} = 1$ と求まる。

よって、 $\mathbf{d}^T \mathbf{d} = 1$ 、 $\mathbf{e}^T \mathbf{e} = 1$ を条件とする $\text{Cov}(\mathbf{X}\mathbf{d}, \mathbf{Y}\mathbf{e}) = \mathbf{d}^T \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \mathbf{e}$ の最大化問題は、 $\mathbf{a}^T \mathbf{a} = 1$ 、 $\mathbf{b}^T \mathbf{b} = 1$ を条件とする $\text{Cov}(\mathbf{X}\mathbf{d}, \mathbf{Y}\mathbf{e}) = \mathbf{a}^T \mathbf{\Sigma} \mathbf{b}$ の最大化問題に帰着できる。

$$Q = \mathbf{a}^T \mathbf{\Sigma} \mathbf{b} - \lambda_1 (\mathbf{a}^T \mathbf{a} - 1) - \lambda_2 (\mathbf{b}^T \mathbf{b} - 1)$$

ベクトル・行列の微分公式、

$$\frac{d}{d\mathbf{x}}(\mathbf{x}^T \mathbf{x}) = 2\mathbf{x}$$

$$\frac{d}{d\mathbf{x}}(\mathbf{a}^T \mathbf{x}) = \mathbf{a}$$

を用いると、

$$\begin{cases} \frac{\partial Q}{\partial \mathbf{a}} = \Sigma \mathbf{b} - 2\lambda_1 \mathbf{a} = 0 \\ \frac{\partial Q}{\partial \mathbf{b}} = \Sigma^T \mathbf{a} - 2\lambda_2 \mathbf{b} = 0 \end{cases}$$

これを整理すると

$$\begin{cases} \Sigma \mathbf{b} = 2\lambda_1 \mathbf{a} \\ \mathbf{a}^T \Sigma = 2\lambda_2 \mathbf{b}^T \end{cases}$$

上の式の両辺に左から \mathbf{a}^T 、下の式の両辺に右から \mathbf{b} を掛ける。

$$\begin{cases} \mathbf{a}^T \Sigma \mathbf{b} = 2\lambda_1 \\ \mathbf{a}^T \Sigma \mathbf{b} = 2\lambda_2 \end{cases}$$

よって $\lambda_1 = \lambda_2$ とわかる。

$$\lambda = 2\lambda_1 = 2\lambda_2$$

とおいて式を書き換えると¹、

$$\begin{cases} \Sigma \mathbf{b} = \lambda \mathbf{a} \\ \Sigma^T \mathbf{a} = \lambda \mathbf{b} \end{cases}$$

上式を下式に代入して

$$\begin{aligned} \frac{1}{\lambda} \Sigma^T \Sigma \mathbf{b} &= \lambda \mathbf{b} \\ \therefore \Sigma^T \Sigma \mathbf{b} &= \lambda^2 \mathbf{b} \end{aligned}$$

この式が意味することは、ベクトル \mathbf{b} の要素 b_1, \dots, b_r は

¹証明を一度完成させると、ここで係数 2 を掛けておくと以下の話がすっきりすることがわかる。

$$\begin{pmatrix} \sigma_1^2 b_1 \\ \vdots \\ \sigma_r^2 b_r \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda^2 b_1 \\ \vdots \\ \lambda^2 b_r \end{pmatrix}$$

が常に成立するように定まるということである。この条件を満たす \mathbf{b} は、

$$\begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix},$$

のように、1を1つだけ含み、残りは0というベクトルである。ベクトル \mathbf{a} についても同様である。したがって、

$$\mathbf{d}^T \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \mathbf{e} = a_1 \sigma_1 b_1 + \cdots + a_r \sigma_r b_r$$

より、 $\mathbf{d}^T \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \mathbf{e}$ が取りうる値は、 $\sigma_1, \dots, \sigma_r$ である。このうち最大の値を持つものは、特異値の定義より σ_1 であるから、 $\mathbf{d}^T \mathbf{X}^T \mathbf{Y} \mathbf{e}$ を最大化する \mathbf{a}, \mathbf{b} は、

$$\mathbf{a} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \mathbf{b} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$$

である。

$$\begin{aligned} \mathbf{d} &= a_1 \mathbf{u}_1 + \cdots + a_r \mathbf{u}_r \\ \mathbf{e} &= b_1 \mathbf{v}_1 + \cdots + b_r \mathbf{v}_r \end{aligned}$$

より、共分散を最大化する \mathbf{d}, \mathbf{e} の条件は、

$$\begin{aligned} \mathbf{d} &= \mathbf{u}_1 \\ \mathbf{e} &= \mathbf{v}_1 \end{aligned}$$

すなわち、 \mathbf{d}, \mathbf{e} がそれぞれ、第1左特異ベクトル、第1右特異ベクトルである場合である。よって、左右の第1特異ベクトルを用いると、潜在変数ベクトル同士の共分散が最大になる。

9.4.1 Moore-Penrose の一般逆行列

Moore-Penrose の一般逆行列 (Moore-Penrose generalized inverse) は重回帰 (MLR) と主成分回帰 (PCR) を統一的視点から理解する上で欠かせない。

$$\mathbf{A}^{\#} = \underset{n \times m}{\mathbf{V}} \underset{n \times n}{\mathbf{\Sigma}'}^{-1} \underset{n \times m}{\mathbf{U}}^T$$

ただし、

$$\mathbf{\Sigma}'^{-1} = \left(\begin{array}{cc|c} \frac{1}{\sigma_1} & 0 & 0 \\ & \ddots & \\ 0 & & \frac{1}{\sigma_r} \\ \hline 0 & & 0 \end{array} \right)$$

連立 1 次方程式 $\mathbf{Ax} = \mathbf{b}$ において \mathbf{A} の行数が列数よりも大きいとき (縦長)、 $\hat{\mathbf{x}} = \mathbf{A}^{\#}\mathbf{b}$ は二乗誤差 $\|\mathbf{Ax} - \mathbf{b}\|^2$ を最小にするような解である。 \mathbf{A} の行数が列数よりも少ないとき (横長) には、 $\hat{\mathbf{x}} = \mathbf{A}^{\#}\mathbf{b}$ は解となり得る \mathbf{x} のうち、ノルム $\|\mathbf{x}\|$ が最小のものを返す。

9.4.2 化学量論行列の特異値分解

$$\mathbf{N} = \mathbf{U}\mathbf{\Sigma}\mathbf{V}^T$$

\mathbf{U} は列空間の基底ベクトルと、左零空間の基底ベクトル。
 \mathbf{V} は行空間の基底ベクトルと、左零空間の基底ベクトル。

列空間の基底

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_m \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c_{11} \\ c_{21} \\ \vdots \\ c_{m1} \end{pmatrix} v_1 + \begin{pmatrix} c_{12} \\ c_{22} \\ \vdots \\ c_{m2} \end{pmatrix} v_2 + \cdots + \begin{pmatrix} c_{1n} \\ c_{2n} \\ \vdots \\ c_{mn} \end{pmatrix} v_n$$

において、このパスウェイで現れるすべての組み合わせの $(c_{1i} \ c_{2i} \ \cdots \ c_{mi})^T$ を生成する基底のこと。

行空間の基底

$$\frac{dx_i}{dt} = \begin{pmatrix} r_1 & r_2 & \cdots & r_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ \vdots \\ v_m \end{pmatrix}$$

において、このパスウェイで現れるすべての組み合わせの $(r_1 \ r_2 \ \cdots \ r_n)$ を生成する基底のこと。

(右) 零空間 化学量論行列 \mathbf{N} について、

$$\mathbf{N}\mathbf{K} = \mathbf{0}$$

となるような行列 \mathbf{K} のこと。 \mathbf{K} の要素である列ベクトルの線形結合によって、あらゆる流束分布を記述できる。

左零空間 化学量論行列 \mathbf{N} について、

$$\mathbf{G}\mathbf{N} = \mathbf{0}$$

を満たす行列 \mathbf{G} のこと。物質の保存関係を表す。

9.5 重回帰 (MLR)

9.5.1 定義

被説明変数 y 、説明変数 x_1, \dots, x_n の組について、 m 回の測定を行ったとする。 y と x の関係を線形で表すとき、

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\mathbf{a} + \varepsilon$$

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_m \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & \cdots & x_{1n} \\ 1 & x_{21} & \cdots & x_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{m1} & \cdots & x_{mn} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ a_1 \\ \vdots \\ a_n \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \vdots \\ \varepsilon_m \end{pmatrix}$$

残差平方和 Q を最小にするような係数 \mathbf{a} を求めることが重回帰分析の核心である。

9.5.2 残差平方和を最小にする係数の導出

$$\begin{aligned} Q &= \sum_{i=1}^m \varepsilon_i^2 \\ &= \sum_{i=1}^m \{y_i - (a_0 + a_1 x_{i1} + \cdots + a_n x_{in})\}^2 \\ &= (\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a})^T (\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a}) \end{aligned}$$

Q を最小にする \mathbf{a} を求めればよい。すなわち、 $\frac{dQ}{d\mathbf{a}} = \mathbf{0}$ を満たす \mathbf{a} を求める²。
ベクトル・行列の微分公式、

$$d(\mathbf{Ax} + \mathbf{b})^T \mathbf{C} (\mathbf{Dx} + \mathbf{e}) = \{(\mathbf{Ax} + \mathbf{b})^T \mathbf{C} \mathbf{D} + (\mathbf{Dx} + \mathbf{e})^T \mathbf{C}^T \mathbf{A}\} d\mathbf{x}$$

より、 $\mathbf{C} = \mathbf{I}, \mathbf{D} = \mathbf{A}, \mathbf{e} = \mathbf{b}$ とおくと、以下の公式を得る。

$$\begin{aligned} d(\mathbf{Ax} + \mathbf{b})^T (\mathbf{Ax} + \mathbf{b}) &= \{(\mathbf{Ax} + \mathbf{b})^T \mathbf{A} + (\mathbf{Ax} + \mathbf{b})^T \mathbf{A}\} d\mathbf{x} \\ &= 2(\mathbf{Ax} + \mathbf{b})^T \mathbf{A} d\mathbf{x} \end{aligned}$$

これを $Q = (\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a})^T (\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a})$ にあてはめて、

$$\begin{aligned} dQ &= d\{(\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a})^T (\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a})\} \\ &= -2(\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a})^T \mathbf{X} d\mathbf{a} \quad (\text{前記の微分公式を使って導出した}) \end{aligned}$$

$\frac{dQ}{d\mathbf{a}} = \mathbf{0}$ より、残差平方和を最小にする \mathbf{a} は、

$$-2(\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a})^T \mathbf{X} = \mathbf{0}$$

を満たす。これをさらに変形すると、

²本当は極値と最小値が一致することを示す必要があるが、省略する。

$$\begin{aligned}
-2(\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a})^T \mathbf{X} &= 0 \\
(\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a})^T \mathbf{X} &= 0 \\
\mathbf{X}^T(\mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{a}) &= 0 & (\because (\mathbf{AB})^T = \mathbf{B}^T \mathbf{A}^T) \\
\mathbf{X}^T \mathbf{y} &= \mathbf{X}^T \mathbf{X} \mathbf{a}
\end{aligned}$$

$$\therefore \mathbf{a} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{y}$$

9.5.3 Moore-Penrose の一般逆行列による表記

これにて y を予測する式 $y = a_0 + a_1 x_1 + \cdots + a_n x_n$ を得ることができた。Moore-Penrose の一般逆行列を用いて書くと、

$$\hat{\mathbf{a}} = \mathbf{X}^\# \mathbf{y}$$

となる。

$\mathbf{X}^T \mathbf{X}$ に逆行列が存在する場合 (= \mathbf{X} の列が互いに線形独立である場合)、

$$\mathbf{X}^\# = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T$$

である。

$\mathbf{X} \mathbf{X}^T$ に逆行列が存在する場合 (= \mathbf{X} の行が互いに線形独立である場合)、

$$\mathbf{X}^\# = \mathbf{X}^T (\mathbf{X} \mathbf{X}^T)^{-1}$$

である。

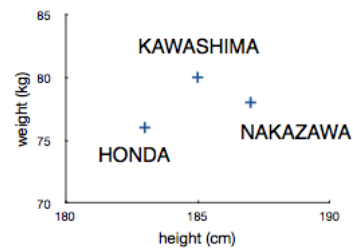
9.6 主成分分析 (PCA)

9.6.1 定義

相関の強い複数の変数を 1 変数にまとめる方法である。例えば以下のような身長・体重のデータがあったとする。

	身長 (cm)	体重 (kg)
川島さん	185	80
中澤さん	187	78
本田さん	183	76

→

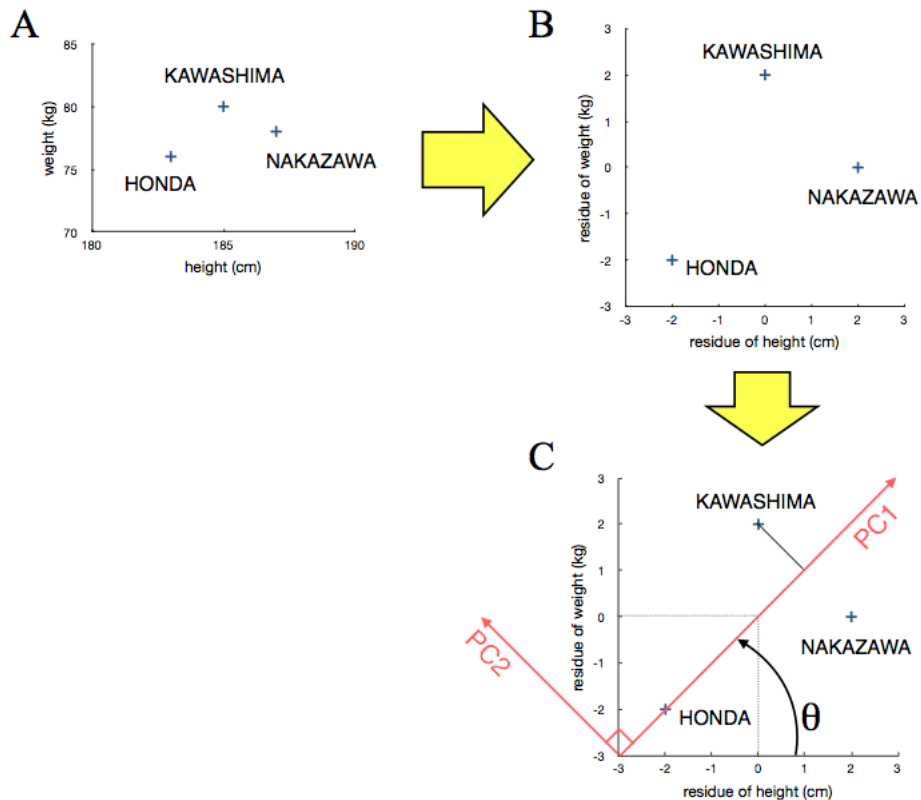


身長と体重をそれぞれ横軸・縦軸に取った散布図上の位置で個々人の体格がわかる。しかし、身長と体重の間には一定の相関が見られるので、これらを体格を表す1つの指標 t_{PC1} にまとめてしまうことを考える。身長、体重をそれぞれ x_1, x_2 で表すと、

$$t_{PC1} = w_1 x_1 + w_2 x_2$$

で表すことを考える。

どのような指標にまとめるのが合理的だろうか？主成分分析では、座標変換を行う。この例で言うと、身長と体重の直交座標系を角度 θ だけ回転する。 w_1, w_2 の値は t_{PC1} の分散を最大化するように定める。



分散最大化が最小二乗法 (回帰分析) と似ていると思った人も多いだろう。実際、データからあらかじめ平均値が差し引かれていれば (中心化)、分散最大化は最小二乗法 (回帰分析) と一致する。すなわち、主成分軸と回帰直線が一致する。

(利点) 多次元のデータであっても2次元に縮約し、平面にプロットすることが可能になる。

\mathbf{X} から各列ごとに列の平均値を差し引いたものを $\hat{\mathbf{X}}$ とすると、 \mathbf{X} の共分散行列は $\hat{\mathbf{X}}^T \hat{\mathbf{X}}$ と表せる。 $\hat{\mathbf{X}}^T \hat{\mathbf{X}}$ の固有ベクトルを **loading** と呼ぶ。

残差を残す

$$x_{ij} = x_{ij}^* - \bar{x}_j$$

データ行列

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1n} \\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{m1} & x_{m2} & \cdots & x_{mn} \end{pmatrix}$$

さきほどの例で言うと、

	身長 (cm)	体重 (kg)	
川島さん	185	80	$\rightarrow \mathbf{X} = \begin{pmatrix} 185 & 80 \\ 187 & 78 \\ 183 & 76 \end{pmatrix}$
中澤さん	187	78	
本田さん	183	76	
主成分			

$$t_{11} = w_{11}x_{11} + w_{21}x_{12} + \cdots + w_{n1}x_{1n}$$

ただし $\mathbf{w}_1^T \mathbf{w}_1 = 1$

$$t_{m1} = \mathbf{x}_m \mathbf{w}_1$$

この分散を最大化する \mathbf{w}_1 を求める。

9.6.2 結合係数は共分散行列の固有ベクトルであることの証明

結合係数 \mathbf{w}_1 は、共分散行列の固有ベクトルとして求められる。以下はその証明である。

$$\mathbf{x}_m = \begin{pmatrix} x_{m1} & x_{m2} & \cdots & x_{mn} \end{pmatrix}, \mathbf{w}_1 = \begin{pmatrix} w_{11} \\ \vdots \\ w_{n1} \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{t}_1 = \begin{pmatrix} t_{11} \\ t_{21} \\ \vdots \\ t_{n1} \end{pmatrix}, \mathbf{t}_1 = \mathbf{X}\mathbf{w}_1$$

$$\begin{aligned} \bar{t}_1 &= \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m t_{i1} \\ &= \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i \mathbf{w}_1 \\ &= \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n x_{ij} w_{j1} \\ &= \frac{1}{m} \sum_{j=1}^n w_{j1} \left(\sum_{i=1}^m x_{ij} \right) \\ &= \frac{1}{m} \sum_{j=1}^n w_{j1}(0) \\ &= 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \sigma_{\mathbf{t}_1}^2 &= \frac{1}{m-1} \mathbf{t}_1^T \mathbf{t}_1 \\ &= \frac{1}{m-1} (\mathbf{X}\mathbf{w}_1)^T (\mathbf{X}\mathbf{w}_1) \\ &= \mathbf{w}_1^T \left(\frac{1}{m-1} \mathbf{X}^T \mathbf{X} \right) \mathbf{w}_1 \\ &= \mathbf{w}_1^T \mathbf{V} \mathbf{w}_1 \\ &\geq 0 \end{aligned}$$

Lagrange の未定乗数法 $\mathbf{w}_1^T \mathbf{w}_1 = 1$ のもとで $\sigma_{\mathbf{t}_1}^2$ の極値を求める。

$$\begin{aligned} Q(\mathbf{w}_1) &= \sigma_{\mathbf{t}_1}^2 - \lambda(\mathbf{w}_1^T \mathbf{w}_1 - 1) \\ &= \mathbf{w}_1^T \mathbf{V} \mathbf{w}_1 - \lambda(\mathbf{w}_1^T \mathbf{w}_1 - 1) \end{aligned}$$

微分公式 $d(\mathbf{Ax} + \mathbf{b})^T \mathbf{C}(\mathbf{Dx} + \mathbf{e}) = \{(\mathbf{Ax} + \mathbf{b})^T \mathbf{CD} + (\mathbf{Dx} + \mathbf{e})^T \mathbf{C}^T \mathbf{A}\} d\mathbf{x}$ を用いると、

$$\begin{aligned} d(\mathbf{w}_1^T \mathbf{V} \mathbf{w}_1) &= 2\mathbf{w}_1^T \mathbf{V} d\mathbf{w}_1 \\ d(\mathbf{w}_1^T \mathbf{w}_1) &= 2\mathbf{w}_1^T d\mathbf{w}_1 \end{aligned}$$

よって、極値条件は

$$\begin{aligned} dQ(\mathbf{w}_1) &= 2\mathbf{w}_1^T \mathbf{V} d\mathbf{w}_1 - \lambda 2\mathbf{w}_1^T d\mathbf{w}_1 \\ &= 0 \end{aligned}$$

より、

$$\mathbf{w}_1^T \mathbf{V} = \lambda \mathbf{w}_1^T$$

両辺を転置すると、

$$\mathbf{V} \mathbf{w}_1 = \lambda \mathbf{w}_1$$

となる (\mathbf{V} は対称行列なので $\mathbf{V} = \mathbf{V}^T$)。よって \mathbf{w}_1 は 共分散行列 \mathbf{V} の固有ベクトルとして求められる。また、

$$\begin{aligned} \sigma_{t_1}^2 &= \mathbf{w}_1^T \mathbf{V} \mathbf{w}_1 \\ &= \lambda \end{aligned}$$

より、第 1 主成分の分散 $\sigma_{t_1}^2$ は共分散行列 \mathbf{V} の固有値、ラグランジュ乗数 λ に等しい。

9.6.3 寄与率

ある主成分の説明能力を評価する尺度として、「寄与率」がある。第 i 主成分の寄与率は、次のように定義される。

$$\begin{aligned}\text{寄与率} &= \frac{\sigma_{\mathbf{t}_i}^2}{\sigma_{\mathbf{t}_1}^2 + \sigma_{\mathbf{t}_2}^2 + \cdots + \sigma_{\mathbf{t}_n}^2} \\ &= \frac{\lambda_i}{\lambda_1 + \lambda_2 + \cdots + \lambda_n}\end{aligned}$$

$\sigma_{\mathbf{t}_i}^2$ は第 i 主成分軸上でのデータの分散である。これを分散の総和で割ったものが第 i 主成分の寄与率である。別の言い方をすれば、データの全分散のうち、第 i 主成分で説明できる割合を表す量が寄与率である。

また、先に証明したように、 $\sigma_{\mathbf{t}_i}^2$ は共分散行列 \mathbf{V} の第 i 固有値に等しい。これを利用すると、第 i 主成分の寄与率は、第 i 固有値を全固有値の和で割ったものとして書ける。

9.6.4 行列で表記する

$$\mathbf{t}_i = \mathbf{X}\mathbf{w}_i$$

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} \mathbf{t}_1 & \mathbf{t}_2 & \cdots & \mathbf{t}_k \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} \mathbf{p}_1 & \mathbf{p}_2 & \cdots & \mathbf{p}_k \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{T} = \mathbf{X}\mathbf{P}$$

$$\mathbf{X} = \mathbf{T}\mathbf{P}^T$$

9.6.5 特異値分解との関係

主成分スコア、loading とともに特異値分解と比較すると、以下のようになる。

$$\begin{aligned}\mathbf{X} &= \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T \\ &= \mathbf{T} \mathbf{P}^T \quad (\mathbf{U}\mathbf{\Sigma} = \mathbf{T}, \quad \mathbf{V} = \mathbf{P})\end{aligned}$$

\mathbf{T} が主成分スコア行列、 \mathbf{P} が loading 行列 (共分散行列の固有ベクトル) である。

9.6.6 演習

以下に示す3名分の身体測定データから、「身体の大きさ」を表す主成分を求めたい。

	身長 (cm)	体重 (kg)
川島さん	185	80
中澤さん	187	78
本田さん	183	76

次の設問に順に答え、「身体の大きさ」を表す主成分スコアを求めなさい。

- (1) 上の身体測定データをデータ行列にまとめなさい。
- (2) 各人の身長、体重から平均値をそれぞれ差し引きなさい。この行列を \mathbf{X} とする。
- (3) $\mathbf{X}^T \mathbf{X}$ を計算しなさい。
- (4) $\mathbf{X}^T \mathbf{X}$ の固有値、固有ベクトルを計算しなさい。
- (5) 第1主成分について、各人の主成分スコアを求めなさい。
- (6) 第1主成分の寄与率を求めなさい。

9.7 主成分回帰 (PCR)

9.7.1 着想

\mathbf{X} の行数が列数よりも小さいとき (横長)、 $\mathbf{X}^\#$ は解となり得る \mathbf{a} のうち、ノルム $\|\mathbf{a}\|$ が最小のものを返す。これには生物学的意味は無いので、使えない。そこで、 \mathbf{X} の行数が列数よりも小さいとき、主成分分析を用いて変数を減らし、 \mathbf{X} の列数を減らす。

9.7.2 Moore-Penrose の一般逆行列で表す

$$\begin{aligned}\mathbf{Y} &= \mathbf{X} \mathbf{B} \\ &= \mathbf{T} \mathbf{P}^T \mathbf{B} \quad (\mathbf{X} = \mathbf{T} \mathbf{P}^T)\end{aligned}$$

のとき \mathbf{B} の

$$\hat{\mathbf{B}}_{PCR} = \mathbf{P}\mathbf{T}^\# \mathbf{Y}$$

$$\mathbf{Y} = \mathbf{X}\hat{\mathbf{B}}_{PCR}$$

9.8 PLS 回帰

基本となるアイディア PCR を改良したものが PLS である。PLS の基本アイディアは以下の通り。

- (1) 説明変数群に関するデータ行列 \mathbf{X} と被説明変数に関するデータ行列 \mathbf{Y} のそれぞれの主成分スコア (に近いもの) \mathbf{T}, \mathbf{U} を考え、 \mathbf{T} と \mathbf{U} の間の共分散を最大化する。
- (2) \mathbf{X}, \mathbf{Y} それぞれの主成分スコア (に近いもの) \mathbf{T}, \mathbf{U} を導く際、 \mathbf{X} の共分散行列 (\mathbf{X}^T と \mathbf{X} との積) ではなく、 \mathbf{X} と \mathbf{Y} の共分散行列 (\mathbf{X}^T と \mathbf{Y} との積) を使う。これにより、 \mathbf{X} と \mathbf{Y} の相関を加味した主成分スコア (に近いもの) になる。

PLS 回帰係数の導き方 それでは PLS 回帰の方法に従って回帰係数を導く手順を見てみよう。ここでの \mathbf{X}, \mathbf{Y} は中心化されているものとする (Höskuldsson 1988)。

- (1) $\mathbf{X}^T \mathbf{Y}$ を特異値分解し、第 1 左特異ベクトル \mathbf{w} 、第 1 右特異ベクトル \mathbf{c} を求める。特異値分解の性質より、 \mathbf{w} と \mathbf{c} は $\mathbf{X}\mathbf{w}$ と $\mathbf{Y}\mathbf{c}$ の共分散を最大化する (Höskuldsson 1988)。
- (2) $\mathbf{w}^T \mathbf{w} = 1$ 、 $\mathbf{c}^T \mathbf{c} = 1$ となるよう \mathbf{w} 、 \mathbf{c} を正規化する。
- (3)
$$\left. \begin{array}{l} \mathbf{t} = \mathbf{X}\mathbf{w} \\ \mathbf{u} = \mathbf{Y}\mathbf{c} \end{array} \right\} \text{より、スコア } \mathbf{t}, \mathbf{u} \text{ を求める。}$$
- (4) $\mathbf{t}^T \mathbf{t} = 1$ 、 $\mathbf{u}^T \mathbf{u} = 1$ となるよう \mathbf{t} 、 \mathbf{u} を正規化する。
- (5) $\mathbf{u} = b\mathbf{t}$ の線形関係を仮定して、回帰係数 b を式 $b = \mathbf{u}^T \mathbf{t}$ より推定する。

$$\begin{aligned} \mathbf{u}^T &= b\mathbf{t}^T \\ \mathbf{u}^T \mathbf{t} &= b\mathbf{t}^T \mathbf{t} \\ \therefore \mathbf{u}^T \mathbf{t} &= b \end{aligned}$$

- (6) $\left. \begin{array}{l} \mathbf{p} = \mathbf{X}^T \mathbf{t} \\ \mathbf{q} = \mathbf{Y}^T \mathbf{u} \end{array} \right\}$ より、 \mathbf{p}, \mathbf{q} を求める。 \mathbf{p}, \mathbf{q} は PCA の loading に相当するが、PCA の loading とは異なり、直交行列ではない。
- (7) \mathbf{X} から $\mathbf{t}\mathbf{p}^T$ を、 \mathbf{Y} から $\mathbf{u}\mathbf{q}^T$ を、それぞれ差し引き、(1)に戻る。PLS 成分の数だけこれを繰り返す。
- (8) 最終的に、 \mathbf{X} と \mathbf{Y} の PLS 回帰係数行列は、 \mathbf{X} 、 \mathbf{Y} それぞれの loadings に相当する \mathbf{P} 、 \mathbf{Q} およびその間をつなぐ回帰係数 \mathbf{B} によって決まる。 \mathbf{P} 、 \mathbf{Q} はベクトル \mathbf{p} 、 \mathbf{q} をそれぞれ並べて作った行列である。また、 \mathbf{B} は、 b を対角要素に並べた行列である。

$$\begin{aligned} \mathbf{Y} &= \mathbf{U}\mathbf{Q}^T \\ &= \mathbf{T}\mathbf{B}\mathbf{Q}^T \\ &= \mathbf{X}(\mathbf{P}^T)^\# \mathbf{B}\mathbf{Q}^T \quad (\because \hat{\mathbf{T}} = \mathbf{X}(\mathbf{P}^T)^\#) \\ &= \mathbf{X}\mathbf{B}_{\text{PLS}} \quad (\text{ただし } \mathbf{B}_{\text{PLS}} = (\mathbf{P}^T)^\# \mathbf{B}\mathbf{Q}^T) \end{aligned}$$

$\hat{\mathbf{T}} = \mathbf{X}(\mathbf{P}^T)^\#$ は以下のように示すことができる。

$$\begin{aligned} \mathbf{P} &= \mathbf{X}^T \mathbf{T} \\ \mathbf{P}^T &= \mathbf{T}^T \mathbf{X} \\ \mathbf{T}\mathbf{P}^T &= \mathbf{T}\mathbf{T}^T \mathbf{X} \\ \hat{\mathbf{T}} &= \mathbf{X}(\mathbf{P}^T)^\# \end{aligned}$$

9.8.1 演習

EGF、NGF でそれぞれ細胞を刺激した際の ERK の時系列および 30 分経過時点における c-Fos、c-Jun の発現量を測定し、以下のような結果を得た。

	ERK _{t1}	ERK _{t2}	ERK _{t3}		c-Fos _{30min}	c-Jun _{30min}
EGF	0	4	2	EGF	0	1
NGF	2	4	4	NGF	1	2

以下の問いに答えて、ERK の時系列から c-Fos、c-Jun の発現量を予測する PLS 回帰式を求めなさい。PLS 成分についての計算は、第 1 成分まででよい。

- (1) 上の MAPK、IEG の測定結果をそれぞれデータ行列にまとめなさい。これらの行列をそれぞれ \mathbf{X}_0 、 \mathbf{Y}_0 とする。
- (2) \mathbf{X}_0 、 \mathbf{Y}_0 の各列の平均値を列方向に並べた行列をそれぞれ $\bar{\mathbf{X}}$ 、 $\bar{\mathbf{Y}}$ とする。 \mathbf{X}_0 、 \mathbf{Y}_0 から $\bar{\mathbf{X}}$ 、 $\bar{\mathbf{Y}}$ を差し引きなさい。得られた行列を \mathbf{X} 、 \mathbf{Y} とする。
- (3) $\mathbf{X}^T \mathbf{Y}$ を計算しなさい。
- (4) $\mathbf{X}^T \mathbf{Y}$ を特異値分解し、第1左特異ベクトル \mathbf{w} 、第1右特異ベクトル \mathbf{c} をそれぞれ求めなさい。ただし、 $\mathbf{w}^T \mathbf{w} = 1$ 、 $\mathbf{c}^T \mathbf{c} = 1$ となるよう \mathbf{w} 、 \mathbf{c} を正規化すること。
- (5) $\mathbf{t} = \mathbf{X}\mathbf{w}$ 、 $\mathbf{u} = \mathbf{Y}\mathbf{c}$ より、PLS スコアを表すベクトル \mathbf{t} 、 \mathbf{u} をそれぞれ求めなさい。 $\mathbf{t}^T \mathbf{t} = 1$ 、 $\mathbf{u}^T \mathbf{u} = 1$ となるよう \mathbf{t} 、 \mathbf{u} を正規化すること。
- (6) PLS スコア同士の線形関係 $\mathbf{u} = b\mathbf{t}$ の係数 b を求めなさい。 $b = \mathbf{u}^T \mathbf{t}$ より求める。
- (7) $\mathbf{p} = \mathbf{X}^T \mathbf{t}$ 、 $\mathbf{q} = \mathbf{Y}^T \mathbf{u}$ より、PLS loadings を表すベクトル \mathbf{p} 、 \mathbf{q} をそれぞれ求めなさい。
- (8) PLS 成分を第 n 成分まで計算する場合は、 $\mathbf{X} - \mathbf{t}\mathbf{p}^T$ を \mathbf{X} に、 $\mathbf{Y} - \mathbf{u}\mathbf{q}^T$ を \mathbf{Y} にそれぞれ代入して (3) に戻る。 $\mathbf{X} - \mathbf{t}\mathbf{p}^T$ および $\mathbf{Y} - \mathbf{u}\mathbf{q}^T$ を計算しなさい。
- (9) 以下の誘導に従って、PLS 回帰式 $\mathbf{Y} = \mathbf{X}\mathbf{B}_{\text{PLS}}$ の回帰係数行列 \mathbf{B}_{PLS} を求めなさい。
 - (a) \mathbf{P}^T を $\mathbf{P}^T = \mathbf{U}\Sigma\mathbf{V}^T$ の形に特異値分解しなさい。
 - (b) $(\mathbf{P}^T)^\# = \mathbf{V}\Sigma'^{-1}\mathbf{U}^T$ より、 $(\mathbf{P}^T)^\#$ を求めなさい。
 - (c) $\mathbf{B}_{\text{PLS}} = (\mathbf{P}^T)^\# \mathbf{B}\mathbf{Q}^T$ より、回帰係数行列 \mathbf{B}_{PLS} を求めなさい。
- (10) $\mathbf{Y}_0 - \bar{\mathbf{Y}} = (\mathbf{X}_0 - \bar{\mathbf{X}})\mathbf{B}_{\text{PLS}}$ より、もともとの変数である c-Jun や ERK を用いた回帰式を書き出しなさい。
- (11) ERK の時系列データのうち、c-Fos、c-Jun の発現量に強く寄与する時点はどこか。PLS loadings を表すベクトル \mathbf{p} 、 \mathbf{q} の値を吟味して答えなさい。

9.8.2 解答

(1)

$$\mathbf{X}_0 = \begin{pmatrix} 0 & 4 & 2 \\ 2 & 4 & 4 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{Y}_0 = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 2 \end{pmatrix}$$

(2)

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} -1 & 0 & -1 \\ 1 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{Y} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & \frac{1}{2} \end{pmatrix}$$

(3)

$$\begin{aligned} \mathbf{X}^T \mathbf{Y} &= \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ 0 & 0 \\ -1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -\frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & \frac{1}{2} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 0 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

(4) $\mathbf{X}^T \mathbf{Y} = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T$ と特異値分解し、 $\mathbf{U} = (\mathbf{w}_1 \mathbf{w}_2 \dots)$, $\mathbf{V} = (\mathbf{c}_1 \mathbf{c}_2 \dots)$ とおくと、 \mathbf{V} について $\{(\mathbf{X}^T \mathbf{Y})^T \mathbf{X}^T \mathbf{Y}\} \mathbf{V} = \mathbf{V}(\mathbf{\Sigma}^T \mathbf{\Sigma})$ となることから、

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 0 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} 2 & 2 \\ 2 & 2 \end{pmatrix} \\ \left| \begin{array}{cc} 2-\lambda & 2 \\ 2 & 2-\lambda \end{array} \right| &= 0 \end{aligned}$$

より、

$$\begin{aligned} (2-\lambda)^2 - 4 &= 0 \\ \lambda^2 - 4\lambda &= 0 \\ \lambda &= 4, 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} 2 & 2 \\ 2 & 2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} &= 4 \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \\ x &= y \\ \therefore \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} &= k \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

これを正規化する。

$$\begin{aligned} \sqrt{2k^2} &= 1 \\ k &= \frac{1}{\sqrt{2}} \\ \therefore \mathbf{c}_1 &= \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

同様にして、 \mathbf{U} について $\{\mathbf{X}^T \mathbf{Y} (\mathbf{X}^T \mathbf{Y})^T\} \mathbf{U} = \mathbf{U} (\boldsymbol{\Sigma} \boldsymbol{\Sigma}^T)$ となることから、

$$\begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 0 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2 & 0 & 2 \\ 0 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 2 \end{pmatrix}$$

$$\begin{vmatrix} 2-\lambda & 0 & 2 \\ 0 & -\lambda & 0 \\ 2 & 0 & 2-\lambda \end{vmatrix} = 0$$

より、

$$\begin{aligned} -\lambda(2-\lambda)^2 + 4\lambda &= 0 \\ -\lambda(\lambda^2 - 4\lambda + 4) + 4\lambda &= 0 \\ -\lambda(\lambda^2 - 4\lambda) &= 0 \\ \lambda &= 4, 0, 0 \end{aligned}$$

$$\begin{pmatrix} 2 & 0 & 2 \\ 0 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = 4 \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}$$

$$x = z, y = 0$$

$$\therefore \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = k \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

これを正規化する。

$$\begin{aligned} \sqrt{2k^2} &= 1 \\ k &= \frac{1}{\sqrt{2}} \\ \therefore \mathbf{w}_1 &= \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

(5) $\mathbf{t} = \mathbf{X}\mathbf{w}$ より、

$$\begin{aligned}\mathbf{t} &= \begin{pmatrix} -1 & 0 & -1 \\ 1 & 0 & 1 \end{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} -2 \\ 2 \end{pmatrix}\end{aligned}$$

これを正規化して

$$\mathbf{t} = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

同様にして $\mathbf{u} = \mathbf{Y}\mathbf{c}$ より、

$$\begin{aligned}\mathbf{u} &= \begin{pmatrix} -\frac{1}{2} & -\frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & \frac{1}{2} \end{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \end{pmatrix}\end{aligned}$$

(6) $\mathbf{b} = \mathbf{u}^T \mathbf{t}$ より、

$$\begin{aligned}\mathbf{b} &= \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} -1 & 1 \end{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \end{pmatrix} \\ &= 1\end{aligned}$$

(このような計算をしなくても気付くが、念のため計算した。)

(7) $\mathbf{p} = \mathbf{X}^T \mathbf{t}$ より、

$$\begin{aligned}\mathbf{p} &= \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ 0 & 0 \\ -1 & 1 \end{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} \sqrt{2} \\ 0 \\ \sqrt{2} \end{pmatrix}\end{aligned}$$

同様にして $\mathbf{q} = \mathbf{Y}^T \mathbf{u}$ より、

$$\begin{aligned}\mathbf{q} &= \begin{pmatrix} -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} \\ -\frac{1}{2} & \frac{1}{2} \end{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}\end{aligned}$$

$$(8) \quad \mathbf{X} - \mathbf{t}\mathbf{p}^T = 0$$

(9) 回帰係数行列 \mathbf{B}_{PLS} を求める。

(a) \mathbf{p}^T を特異値分解する。 $\mathbf{p}^T = \begin{pmatrix} \sqrt{2} & 0 & \sqrt{2} \end{pmatrix}$ より、

$$\begin{aligned}(\mathbf{p}^T \mathbf{p}) \mathbf{U} &= \mathbf{U}(\boldsymbol{\Sigma} \boldsymbol{\Sigma}^T) \\ 4\mathbf{U} &= \mathbf{U}(\boldsymbol{\Sigma} \boldsymbol{\Sigma}^T)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}|4 - \lambda| &= 0 \\ \therefore \lambda &= 4, \quad \mathbf{u}_1 = 1\end{aligned}$$

また、

$$\mathbf{p}\mathbf{p}^T = \begin{pmatrix} 2 & 0 & 2 \\ 0 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 2 \end{pmatrix}$$

$$\begin{vmatrix} 2 - \lambda & 0 & 2 \\ 0 & -\lambda & 0 \\ 2 & 0 & 2 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\begin{aligned}-\lambda(2 - \lambda)^2 + 4\lambda &= 0 \\ -\lambda(\lambda^2 - 4\lambda + 4) + 4\lambda &= 0 \\ -\lambda(\lambda^2 - 4\lambda) &= 0 \\ \therefore \lambda &= 4, 0, 0\end{aligned}$$

$$\begin{pmatrix} 2 & 0 & 2 \\ 0 & 0 & 0 \\ 2 & 0 & 2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = 4 \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}$$

より、 $x = z, y = 0$ であるから、

$$\mathbf{v}_1 = k \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

正規化して、

$$\mathbf{v}_1 = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

よって、 \mathbf{p}^T の特異値分解は次のようになる。

$$\therefore \mathbf{p}^T = 1 \cdot \begin{pmatrix} 2 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}} & 0 & \frac{1}{\sqrt{2}} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

(b) \mathbf{p}^T の一般逆行列 $(\mathbf{p}^T)^\#$ を求める。 $\mathbf{A}^\# = \mathbf{V}\mathbf{\Sigma}'^{-1}\mathbf{U}^T$ より、

$$\begin{aligned} (\mathbf{p}^T)^\# &= \begin{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{2}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ \frac{1}{\sqrt{2}} & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{2} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \cdot 1 \\ &= \frac{1}{2\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

(c) 回帰係数行列 \mathbf{B}_{PLS} を求める。 $\mathbf{B}_{\text{PLS}} = (\mathbf{p}^T)^\# \mathbf{B} \mathbf{Q}^T$ より

$$\begin{aligned} \mathbf{B}_{\text{PLS}} &= \frac{1}{2\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \cdot 1 \cdot \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 & 1 \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{4} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 0 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

(10)

$$\begin{aligned}
\mathbf{Y}_0 - \bar{\mathbf{Y}} &= (\mathbf{X}_0 - \bar{\mathbf{X}})\mathbf{B}_{\text{PLS}} \\
\mathbf{Y}_0 &= \mathbf{X}_0\mathbf{B}_{\text{PLS}} - \bar{\mathbf{X}}\mathbf{B}_{\text{PLS}} + \bar{\mathbf{Y}} \\
\begin{pmatrix} \text{Fos}_{\text{EGF}} & \text{Jun}_{\text{EGF}} \\ \text{Fos}_{\text{NGF}} & \text{Jun}_{\text{NGF}} \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} \text{ERK}_{\text{EGF}}^{t1} & \text{ERK}_{\text{EGF}}^{t2} & \text{ERK}_{\text{EGF}}^{t3} \\ \text{ERK}_{\text{NGF}}^{t1} & \text{ERK}_{\text{NGF}}^{t2} & \text{ERK}_{\text{NGF}}^{t3} \end{pmatrix} \frac{1}{4} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 0 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \\
&\quad - \begin{pmatrix} 1 & 4 & 3 \\ 1 & 4 & 3 \end{pmatrix} \frac{1}{4} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 0 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{1}{2} & \frac{3}{2} \\ \frac{1}{2} & \frac{3}{2} \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

$$\therefore \begin{cases} \text{Fos}_{\text{EGF}} &= \frac{1}{4}(\text{ERK}_{\text{EGF}}^{t1} + \text{ERK}_{\text{EGF}}^{t3}) - \frac{1}{2} \\ \text{Jun}_{\text{EGF}} &= \frac{1}{4}(\text{ERK}_{\text{EGF}}^{t1} + \text{ERK}_{\text{EGF}}^{t3}) + \frac{1}{2} \\ \text{Fos}_{\text{NGF}} &= \frac{1}{4}(\text{ERK}_{\text{NGF}}^{t1} + \text{ERK}_{\text{NGF}}^{t3}) - \frac{1}{2} \\ \text{Jun}_{\text{NGF}} &= \frac{1}{4}(\text{ERK}_{\text{NGF}}^{t1} + \text{ERK}_{\text{NGF}}^{t3}) + \frac{1}{2} \end{cases}$$

(11) $\mathbf{p} = \begin{pmatrix} \sqrt{2} \\ 0 \\ \sqrt{2} \end{pmatrix}$ より、 \mathbf{X} の第 1 列、第 3 列の値が \mathbf{t} , \mathbf{u} に寄与する。

$\mathbf{q} = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$ より、 \mathbf{Y} の第 1 列、第 2 列に対して \mathbf{u} は均等に寄与する。

よって、ERK 時系列データ (\mathbf{X}) のうち、c-Fos、c-Jun の発現量 (\mathbf{Y}) に最も寄与している時点は t1 と t3 (第 1 列と第 3 列) である。

9.8.3 まとめ

9.9 シグナル伝達系の多変量解析

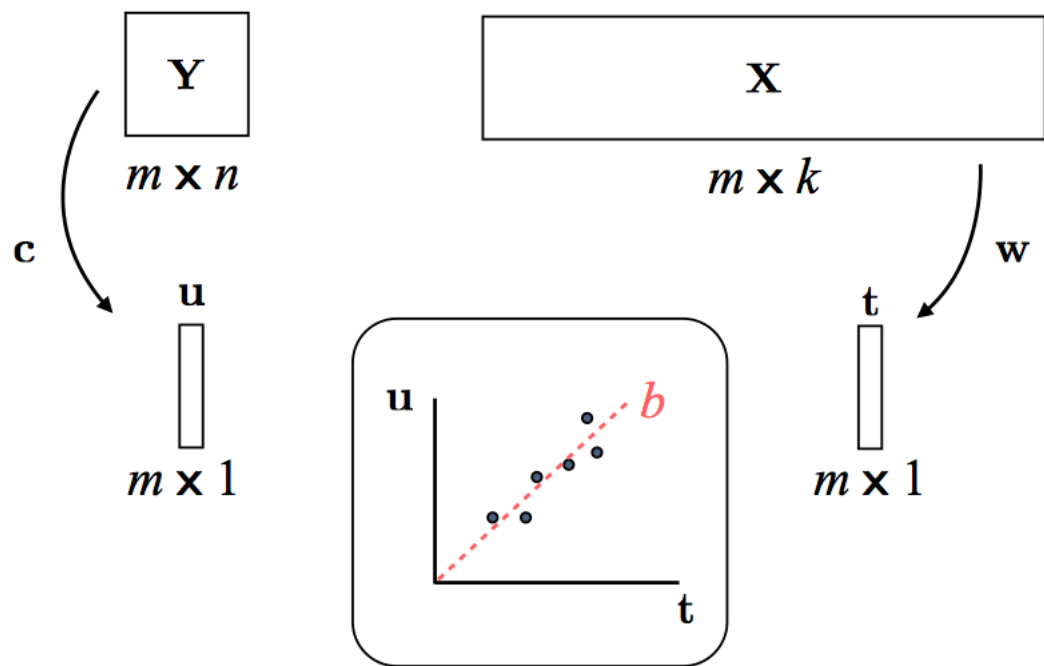
9.9.1 Janes and Yaffe のデータ

Metrics

ダウンロード stimuli は Cell, responses は Science。

9.9.2 R を使う

Mevik and Wehrens "The pls Package: Principal Component and Parital Least Squares Regression in R", J. Stat. Soft. 18(2): , 2007.



9.9.3 Janes and Yaffe のデータに PLS 回帰を適用

9.10 Further reading

Abdi, H. (2007) Partial least square regression (PLS regression). In N.J. Salkind (ed.): Encyclopedia of Measurement and Statistics. Thousand Oaks, CA, pp. 740-744. (本書における PLS 回帰の解説はこの論文に基づいている。当該論文 PDF ファイルは著者である Abdi 教授のホームページから入手できる <http://utdallas.edu/herve/>)

Jane and Yaffe 京都大学大学院工学研究科化学工学専攻プロセスシステム工学研究室・加納学氏のテキスト