

2019年

夏季実習4日目

シグナル伝達系の応答特性

黒田研究室

廣中 謙一

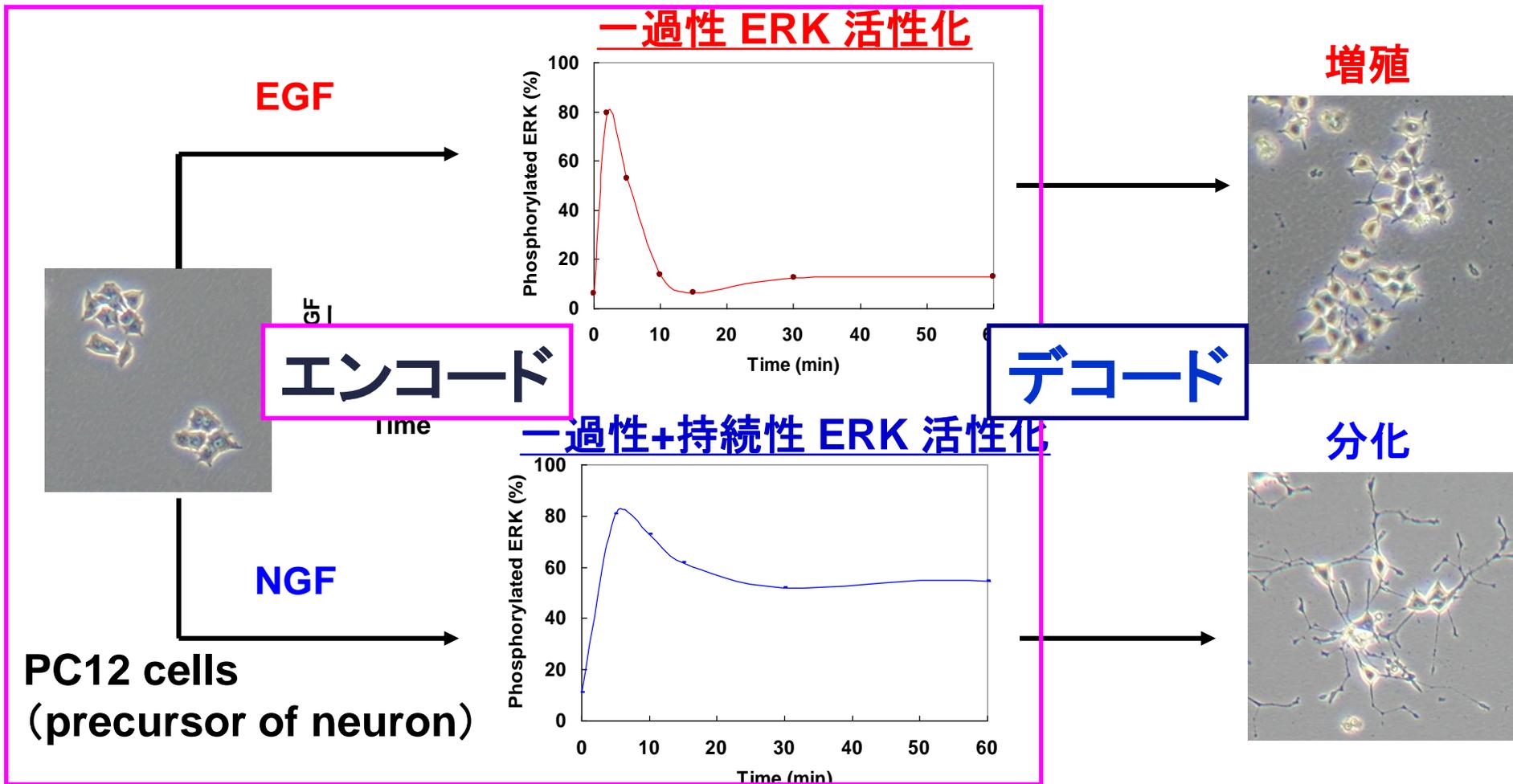
本日のファイルはこちら↓

<http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2019/Day4>

前回の復習

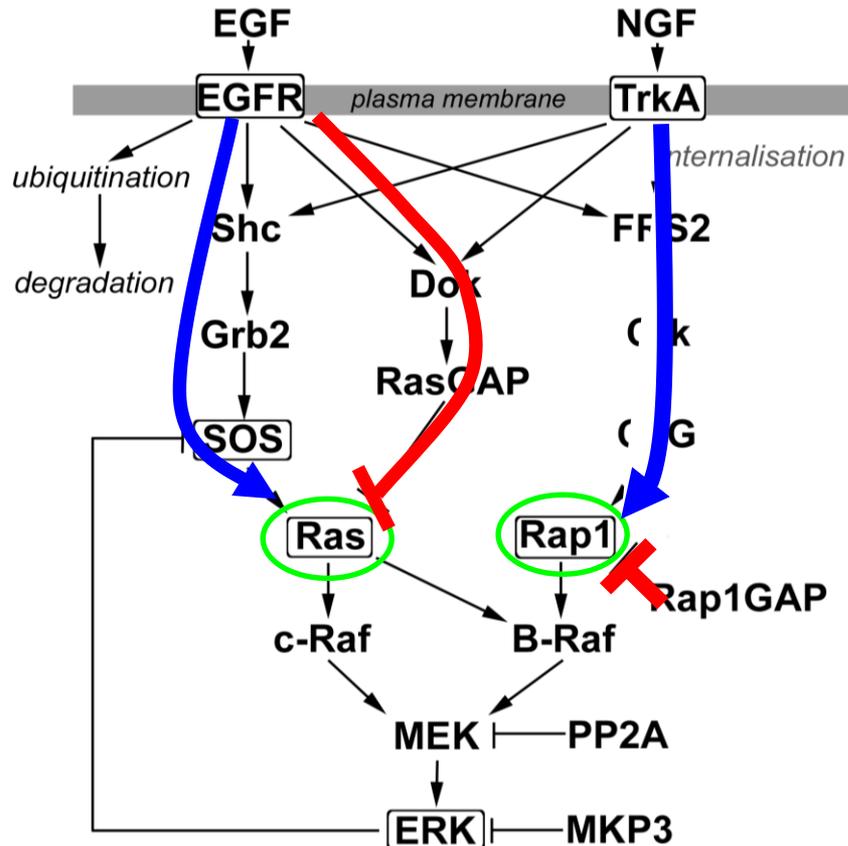
細胞運命決定機構：増殖と分化のスイッチ

ERKの時間波形が細胞の運命を変える

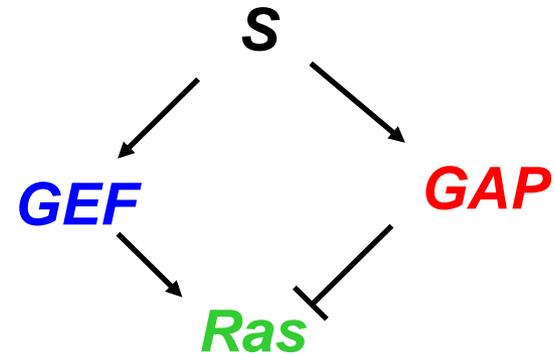


ERK活性はRasとRap1に依存する

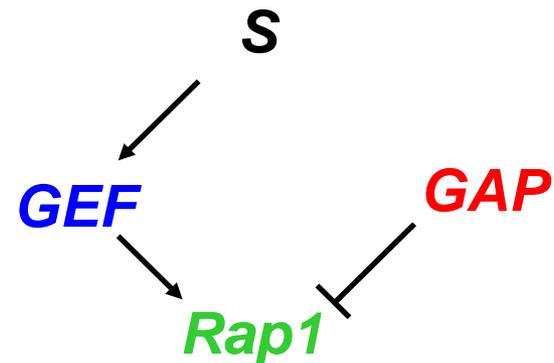
Erkのシグナル伝達経路



シンプルRasモデル

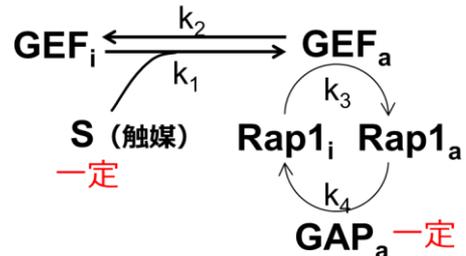


シンプルRap1モデル



シンプルRap1, Rasモデル

シンプルRap1モデル



不活性型と活性型の総和は保存

$$GEF_i + GEF_a = 1$$

$$GAP_i + GAP_a = 1$$

$$Rap1_i + Rap1_a = 1$$

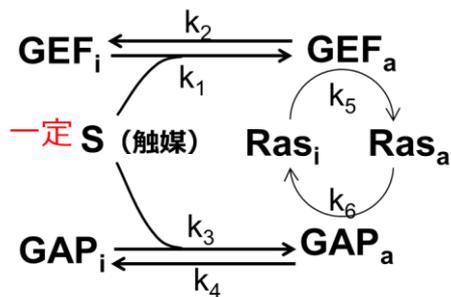
$$\frac{dS}{dt} = 0$$

$$\frac{dGEF_a}{dt} = k_1 S(1 - GEF_a) - k_2 GEF_a$$

$$\frac{dGAP_a}{dt} = 0$$

$$\frac{dRap1_a}{dt} = k_3 GEF_a(1 - Rap1_a) - k_4 GAP_a Rap1_a$$

シンプルRasモデル



不活性型と活性型の総和は保存

$$GEF_i + GEF_a = 1$$

$$GAP_i + GAP_a = 1$$

$$Ras_i + Ras_a = 1$$

$$\frac{dS}{dt} = 0$$

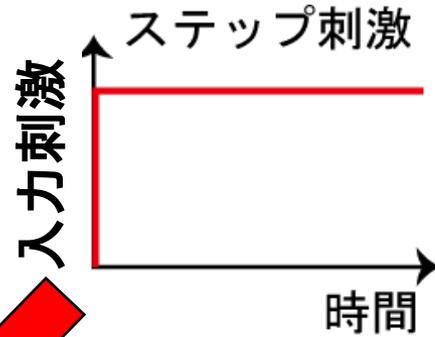
$$\frac{dGEF_a}{dt} = k_1 S(1 - GEF_a) - k_2 GEF_a$$

$$\frac{dGAP_a}{dt} = k_3 S(1 - GAP_a) - k_4 GAP_a$$

$$\frac{dRas_a}{dt} = k_5 GEF_a(1 - Ras_a) - k_6 GAP_a Ras_a$$

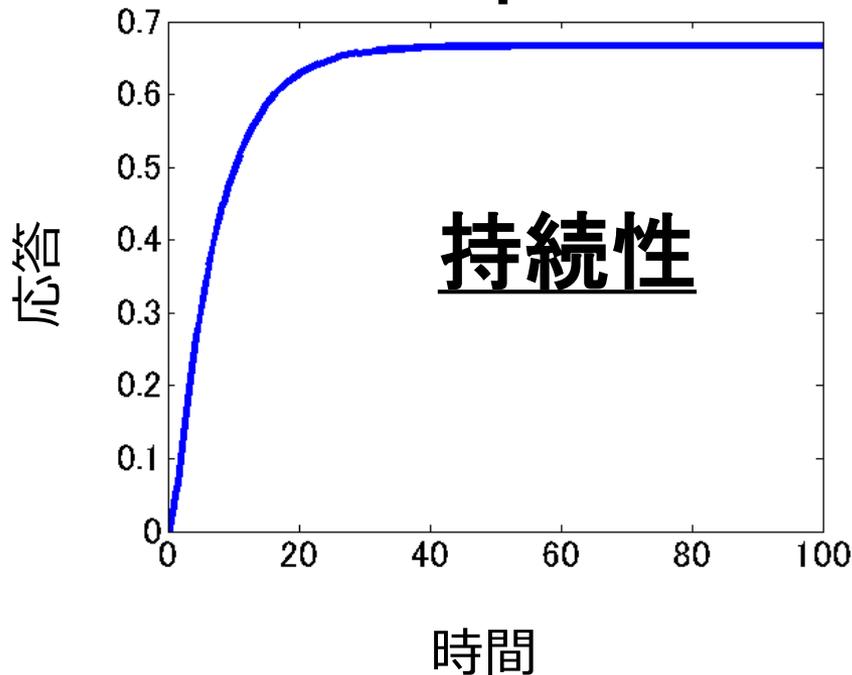
RasとRap1は刺激に対して異なる応答を示す

変数 (分子)	初期濃度
S	1 (定数)
GEF _a	0
GAP _a	0.005 (定数)
Rap1 _a	0

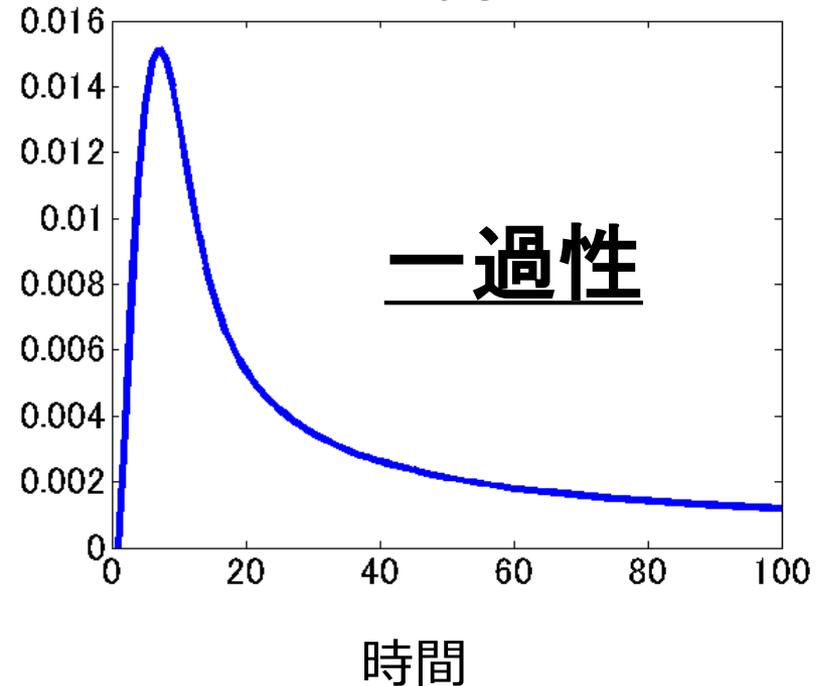


変数 (分子)	初期濃度
S	1 (定数)
GEF _a	0
GAP _a	0
Ras _a	0

Rap1

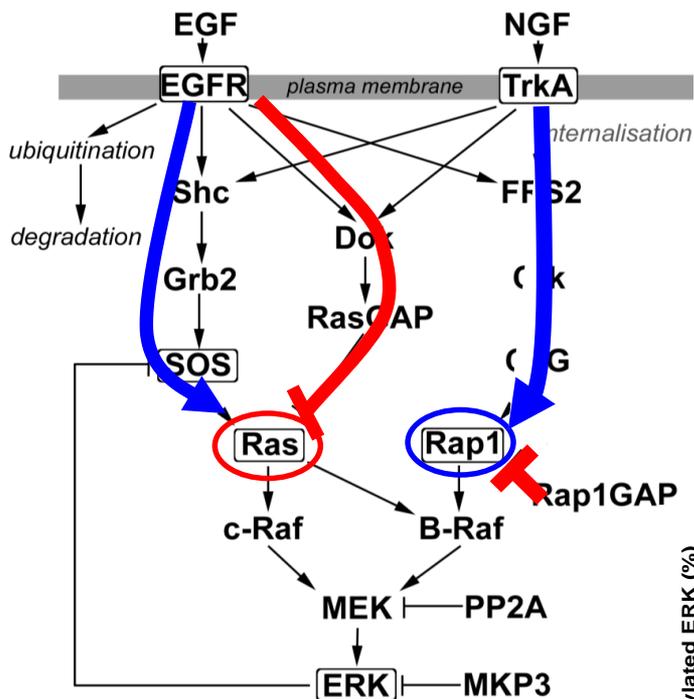


Ras



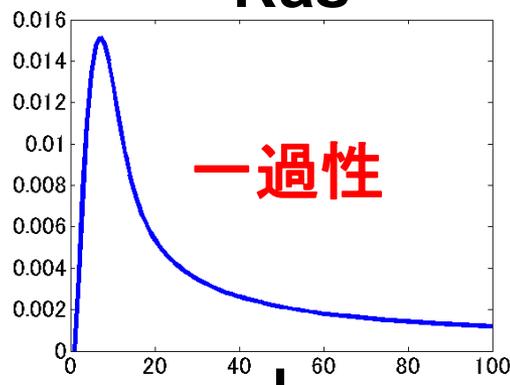
ERKの**一過性活性化**はRasに、
ERKの**持続性活性化**はRap1に依存している。

Erk経路のブロック線図

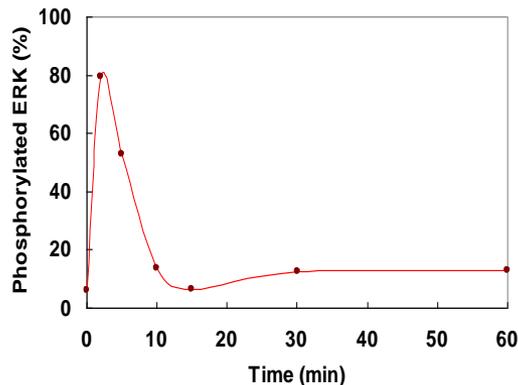


EGF

Ras

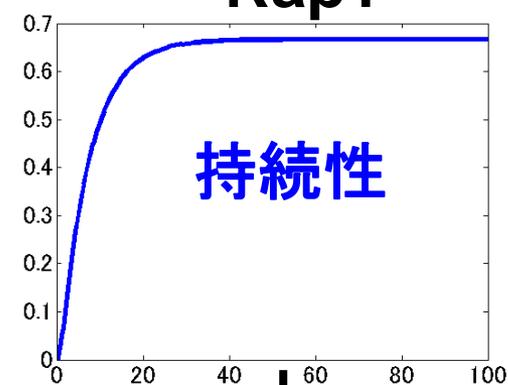


一過性ERK活性化

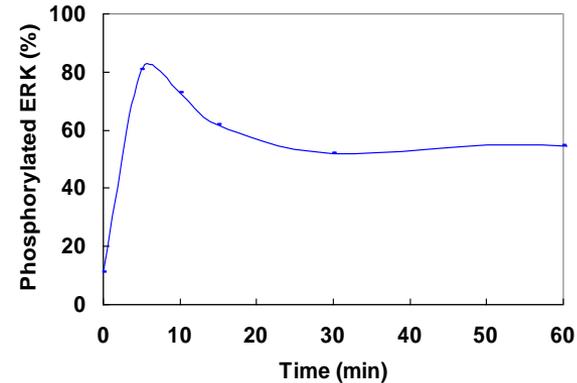


NGF

Rap1



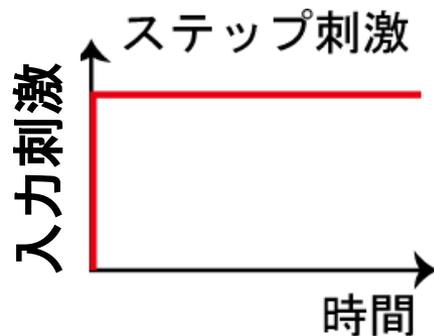
一過性+持続性ERK活性化



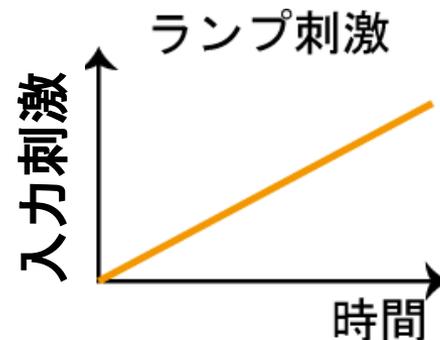
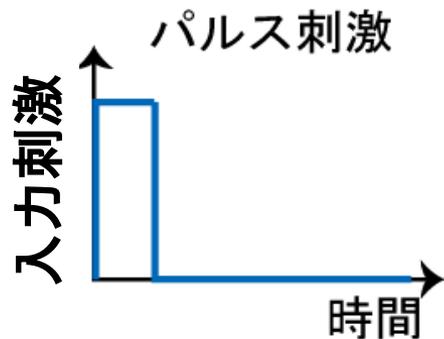
今日のテーマ

異なる刺激パターンに対するRas, Rap1の応答から、Ras, Rap1経路の特性を学ぶ

今まで与えていた
刺激パターン



新たに与える
刺激パターン



今日の流れ

1. パルス刺激時のRas, Ramp1モデルの応答特性
2. ランプ刺激時のRas, Ramp1モデルの応答特性
3. Rasモデルのfold-change detection

それぞれに「課題」があります。

「発展課題」はありません。

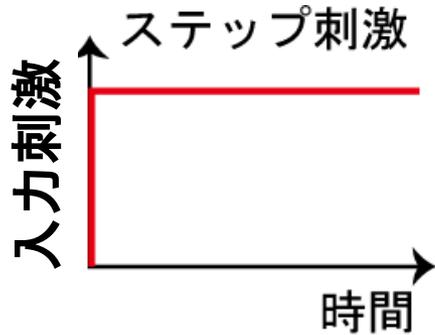
できる人は自分で先に進んで構いません。

「課題」が最後までできたらTAのチェックを受けてください。

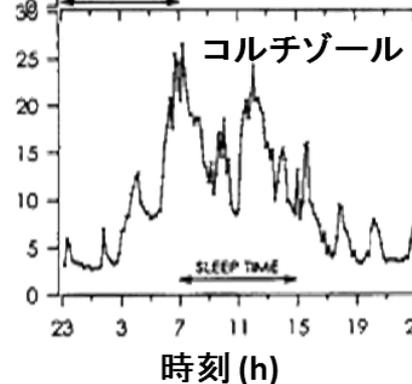
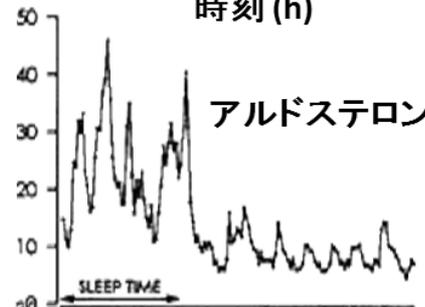
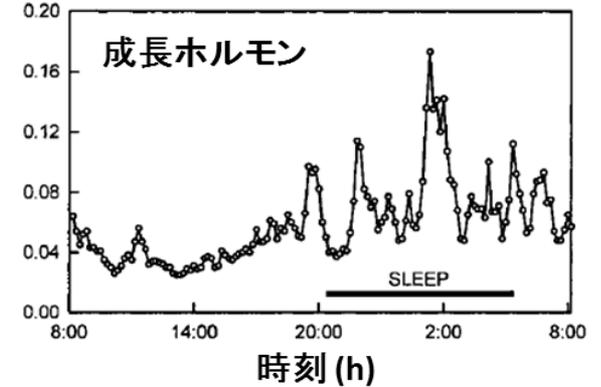
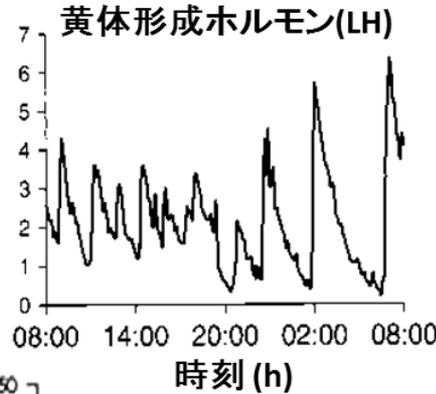
「課題」が最後まで終わったら、授業の途中で帰っても構いません。

ホルモンの時間パターンは単純なステップ刺激ではない

通常の実験での
刺激パターン
(いわゆる“入れっぱなし”)



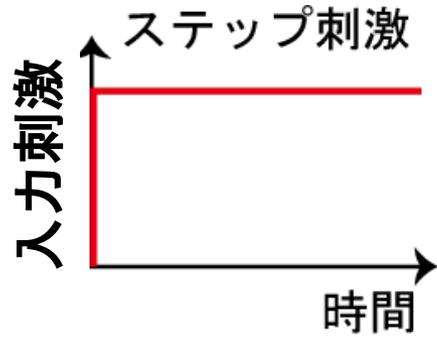
ホルモンの日内時間パターン



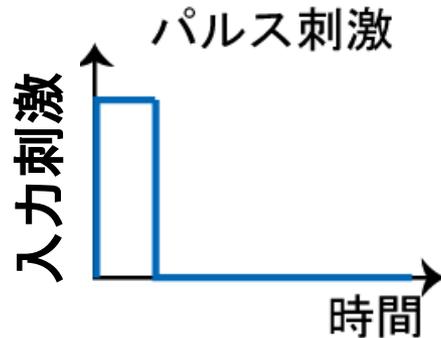
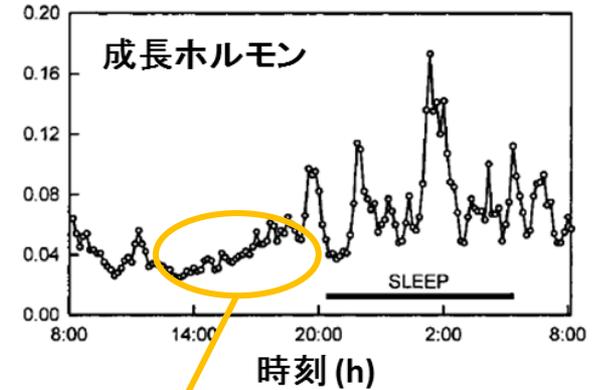
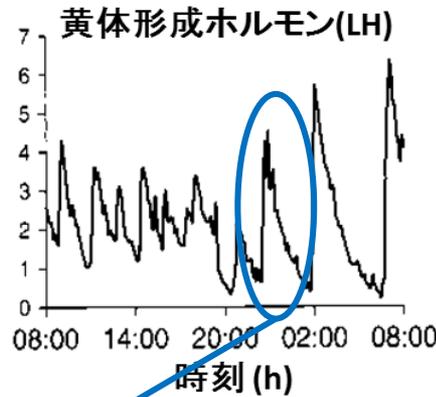
ホルモン	パルス/日
インスリン	108~144
成長ホルモン	9~16、29
プロラクチン	4~9、7~22
副腎皮質刺激ホルモン	15、54
黄体形成ホルモン	7~15、90~121
β -エンドルフィン	13
メラトニン	12~24
ソマトスタチン	72
グルカゴン	103、144
テストステロン	8~13
コルチゾール	15、39
他、多数 (Brabantら(1992)から改変)	

刺激パターンをパルス・ランプ刺激に分解

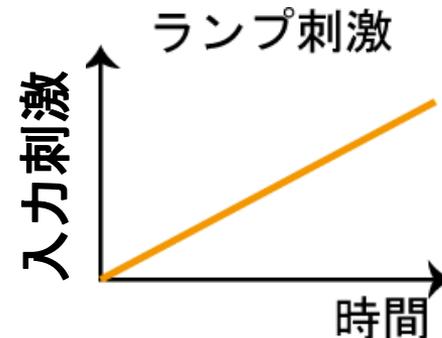
通常の実験での
刺激パターン
(いわゆる“入れっぱなし”)



ホルモンの日内時間パターン



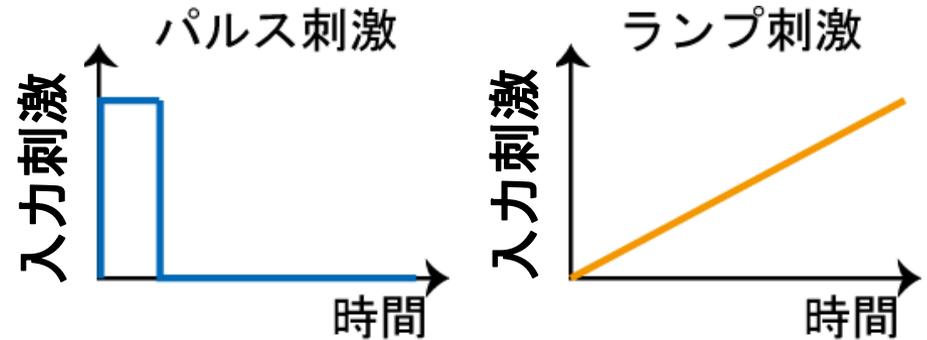
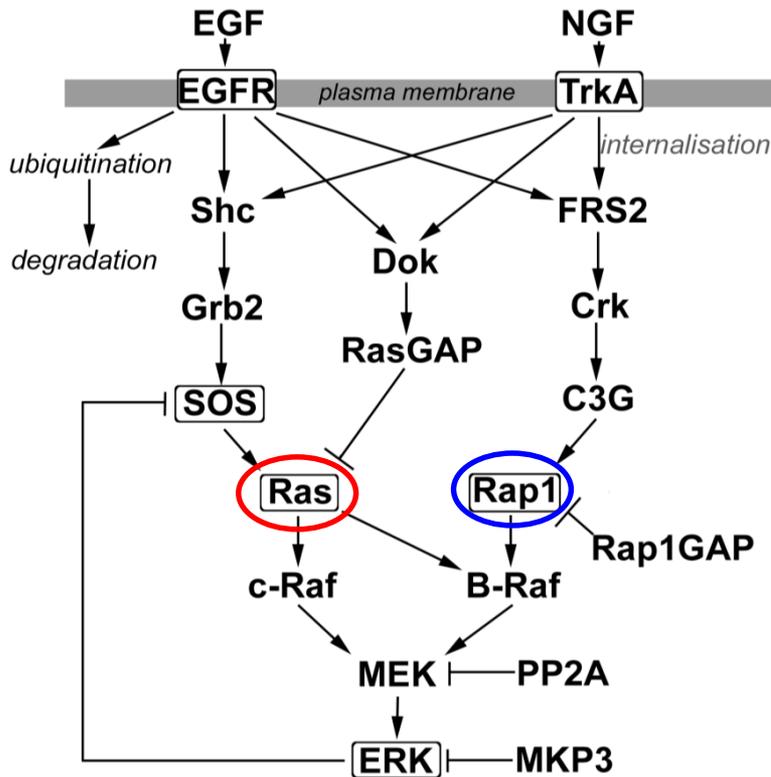
一過性の変化



緩やかな変化

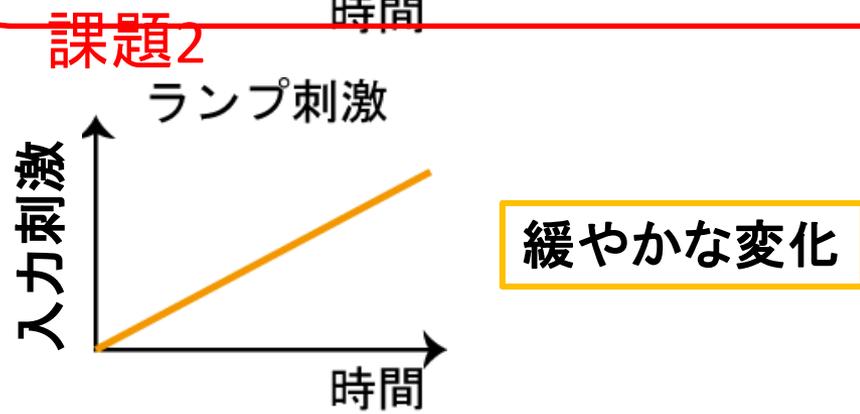
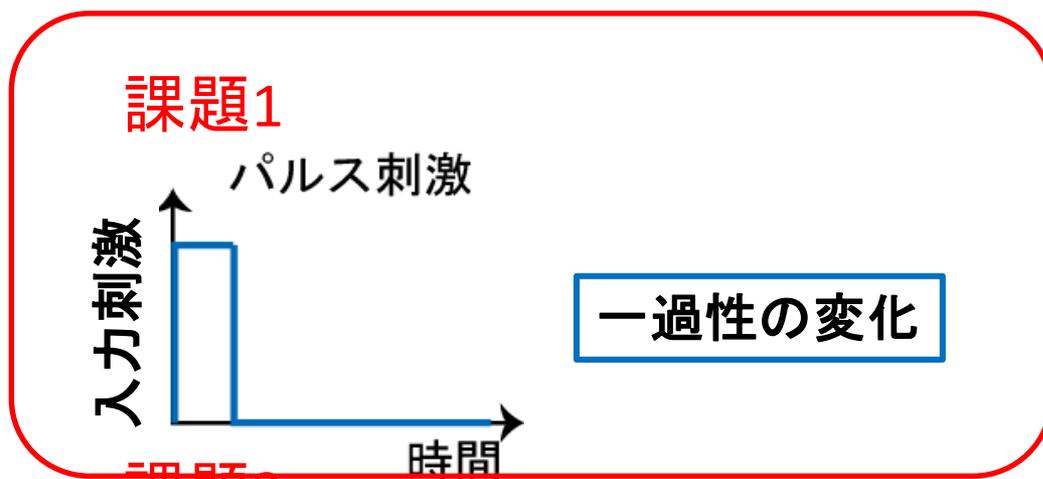
パルス・ランプ刺激に対する応答はネットワークだけを見ても良く分からない

Erk経路のブロック線図



直感で応答が予想しづらい
パラメータ(反応速度定数など)にも依存する

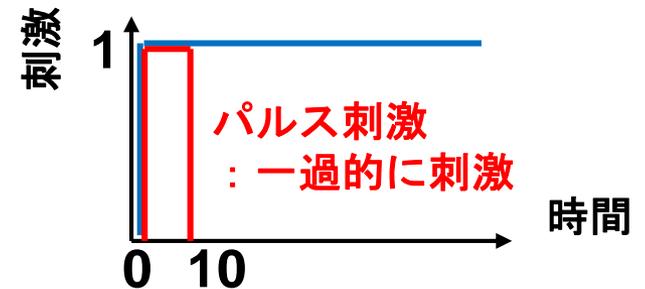
異なる刺激パターンに対するRas, Rap1の応答から、Ras, Rap1経路の特性を知ろう



課題1-1: パルス刺激に対する Ras, Rap1の応答のシミュレーション

パルス刺激

→時間が10の後は刺激が0



http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2019/Day4/task1_pulse1.m

RasとRap1の応答に違いが現れるか？

課題1-1: パルス刺激に対する Ras, Rap1の応答のシミュレーション

□を埋めて作成すること
他の箇所を変えてもOK

実行方法 : command line上で
"task1_pulse1(1)" -> Rasモデルの実行
"task1_pulse1(2)" -> Rap1モデルの実行

```
function task1_pulse1(model_type)
```

```
(省略)
if model_type == 1 % Ras model
    param = [0.5,5,0.0005,0.005,0.05,100]; % [k1,k2,k3,k4,k5,k6]
    % step刺激
    y0 = [1,0,0,0]; % [S,GEFa,GAPa,Rasa]
    [t,time_course] = ode15s(@(t,y) ODE_step_Ras(t,y,param),time,y0);
    plot(□,□, 'b'); %Rasaの応答の時間変化を図示

    % pulse刺激
    y0 = [1,0,0,0]; % [S,GEFa,GAPa,Rasa]
    pulse_duration_time = 10; % パルス刺激の持続時間
    [t,time_course] = ode15s(@(t,y) ODE_pulse_Ras(t,y,param, pulse_duration_time),time,y0);
    plot(□,□, 'r'); %Rasaの応答の時間変化を図示
```

```
else % Rap1 model
```

```
(Ras modelと同様)
```

```
end
```

次スライドに続く

課題1-1: パルス刺激に対する Ras, Rap1の応答のシミュレーション

```
%% Rasモデルでのpulse刺激
function dydt = ODE_pulse_Ras(t,y,param,
pulse_duration_time)
%Sを使ってパルス刺激を表現
% 時間がpulse_duration_time以降は0にする
```

```
GEFa = y(2);
GAPa = y(3);
Rasa = y(4);
```

```
k1 = param(1);
k2 = param(2);
k3 = param(3);
k4 = param(4);
k5 = param(5);
k6 = param(6);
```

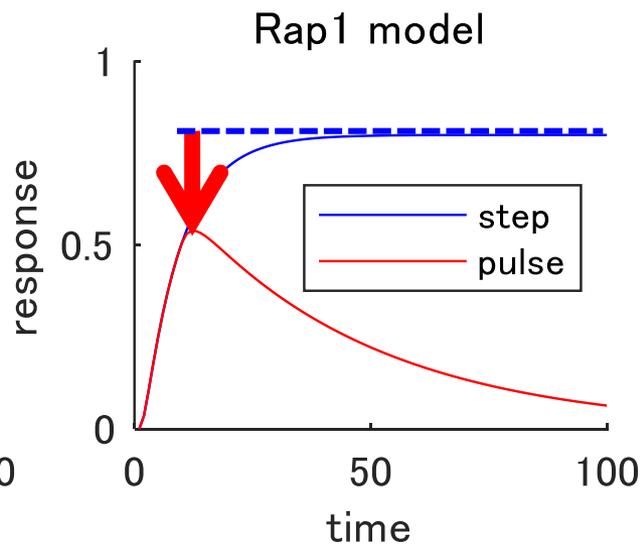
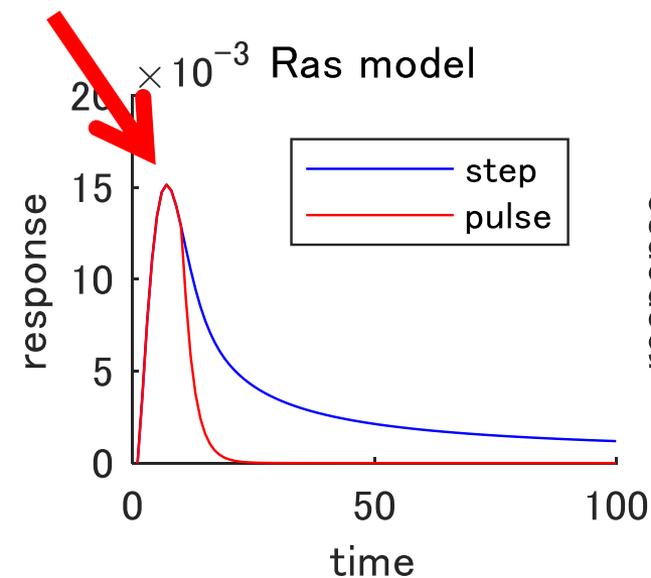
```
dydt(1,:) = 0;
dydt(2,:) = k1*S*(1-GEFa)-k2*GEFa;
dydt(3,:) = k3*S*(1-GAPa)-k4*GAPa;
dydt(4,:) = k5*GEFa*(1-Rasa)-k6*GAPa*Rasa;
end
```

実行方法 : command line上で
"task1_pulse1(1)" -> Rasモデルの実行
"task1_pulse1(2)" -> Rap1モデルの実行

(Rap1 modelのODEもRasモデルと同様)

解答例1-1: パルス刺激に対する Ras, Rap1の応答のシミュレーション

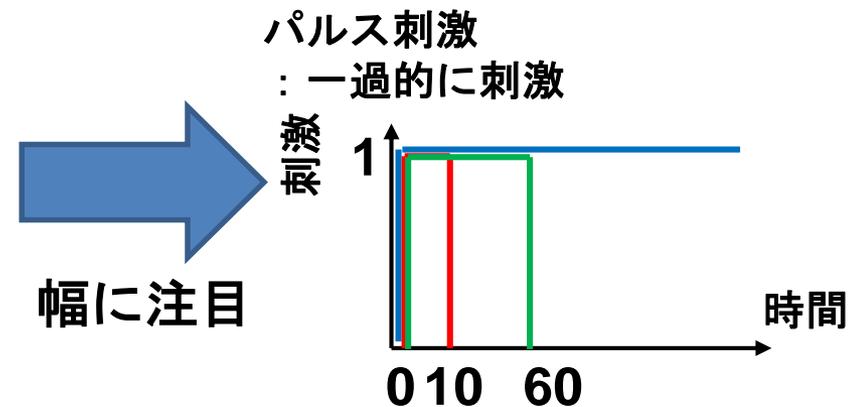
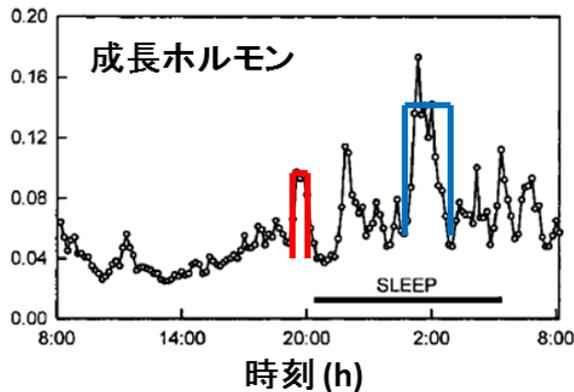
パルス刺激
→時間が10の後は刺激が0



Ras : 応答の最大値は変わらない
Rap1 : 応答の最大値が減少

課題1-2: パルス刺激幅を変えたときの Ras, Rap1の応答のシミュレーション

パルス刺激幅の異なる刺激



http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2019/Day4/task1_pulse2.m

パルス刺激幅が10のときと60のときで違いはあるか？

課題1-2: パルス刺激幅を変えたときの Ras, Rap1の応答のシミュレーション

□を埋めて作成すること
他の箇所を変えてもOK

実行方法 : command line上で
"task1_pulse2(1)" -> Rasモデルの実行
"task1_pulse2(2)" -> Rap1モデルの実行

```
function task1_pulse2(model_type)
(省略)
if model_type ==1 % Ras model
(省略)
% pulse刺激2
% パルス刺激の持続時間を60にして実行
□
plot(□,□, 'g'); %Rasaの応答の時間変化を図示
else % Rap1 model
(Ras modelと同様)
end
```

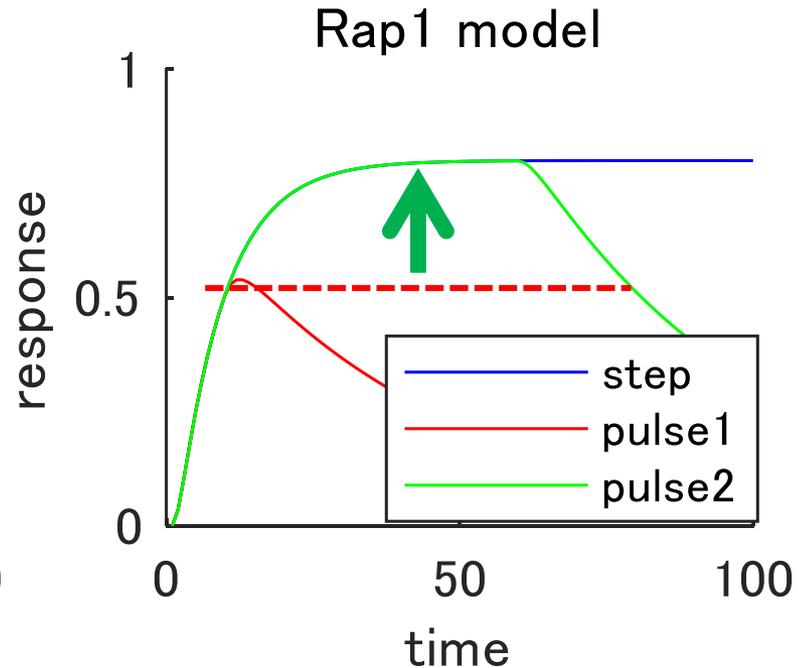
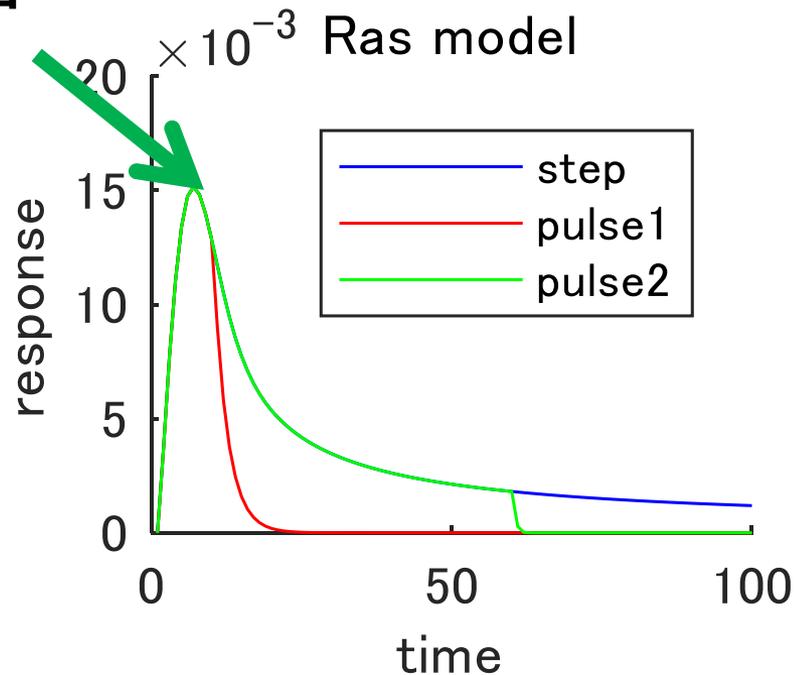
```
%% Rasモデルでのpulse刺激
function dydt = ODE_pulse_Ras(t,y,param,
pulse_duration_time)
% task1_pulse1.mのODE_pulse_Rasをコピー
□
end
```

(Rap1 modelのODEもRasモデルと同様)

解答例1-2: パルス刺激幅を変えたときの Ras, Rap1の応答のシミュレーション

パルス刺激幅の異なる刺激

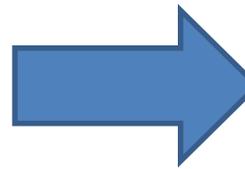
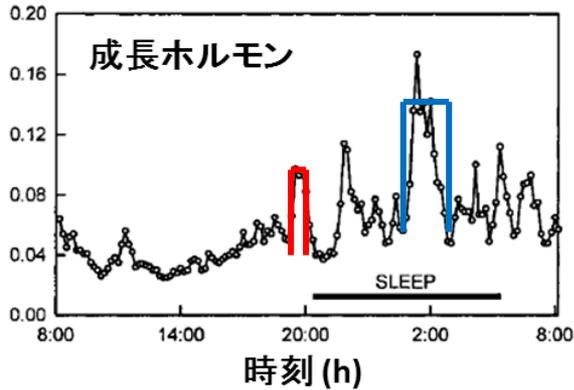
解答



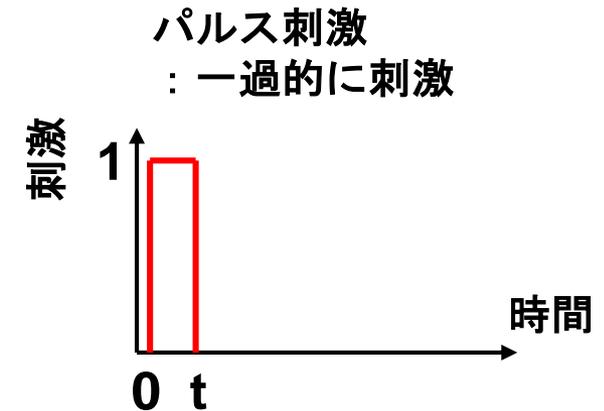
Ras : 10, 60の両方の刺激に応答できるが、
Rap1は60の刺激にのみ応答できる。

課題1-3: パルス刺激幅と最大応答の関係性

パルス刺激幅の異なる刺激

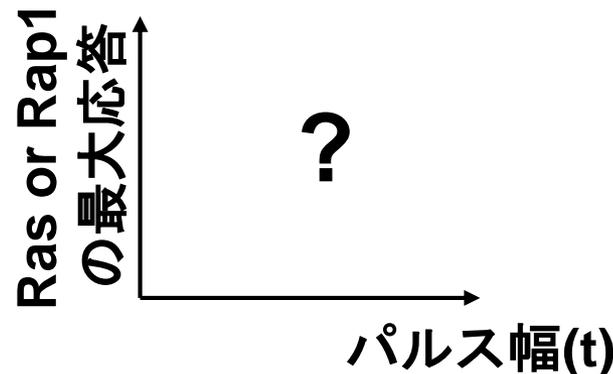


幅に注目



パルス刺激幅(t)と最大応答の関係は？

http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2019/Day4/task1_pulse3.m



課題1-3: パルス刺激幅と最大応答の関係性

□を埋めて作成すること
他の箇所を変えてもOK

実行方法 : command line上で
"task1_pulse3(1)" -> Rasモデルの実行
"task1_pulse3(2)" -> Rap1モデルの実行

```
function task1_pulse3(model_type)
(省略)
if model_type == 1 % Ras model
(省略)
% pulse刺激
for i = 1 : length(pulse_duration_time_vec)
% pulse刺激の持続時間を順番に変える
% 変数pulse_duration_time_vecに変え方が保存されている
□
plot(□,□, 'Color', colormap(i,:)); %Rasaの応答の時間変化を図示
max_response(i) = □; % Rasaの最大の応答を取得
end
else % Rap1 model

(Ras modelと同様)

end
```

次スライドに続く

課題1-3: パルス刺激幅と最大応答の関係性

□を埋めて作成すること
他の箇所を変えてもOK

```
function task1_pulse3(model_type)
(省略)
%% durationに対する最大応答強度の関係
figure;
plot(□, □)
xlabel('duration time of pulse stimulation')
ylabel('max response')

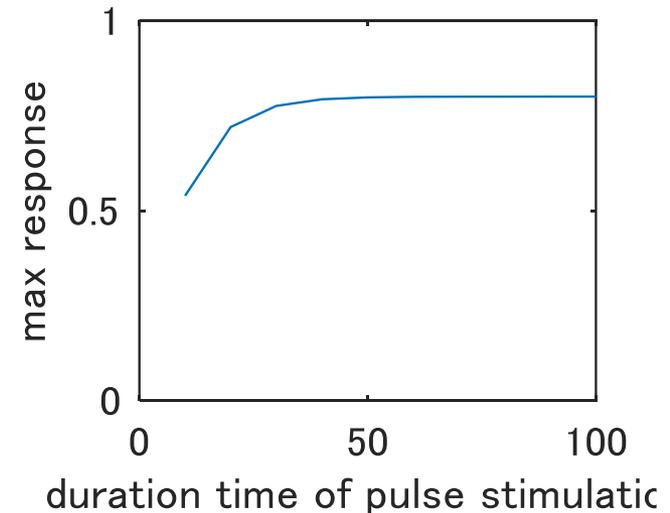
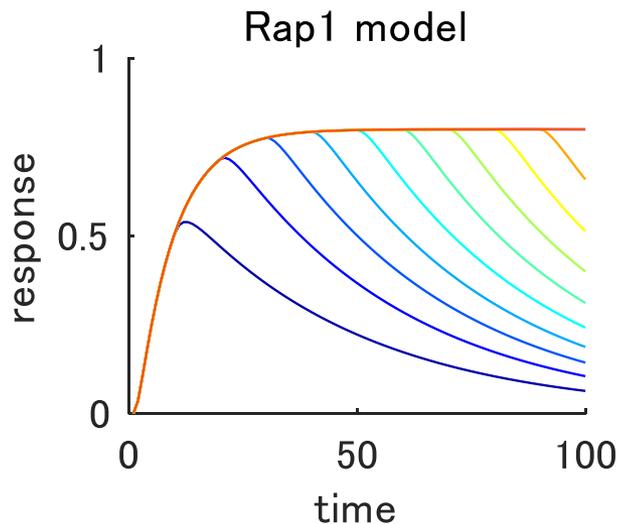
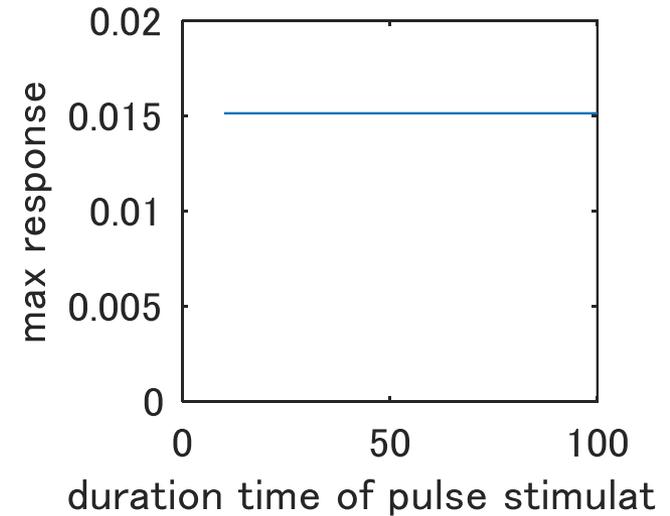
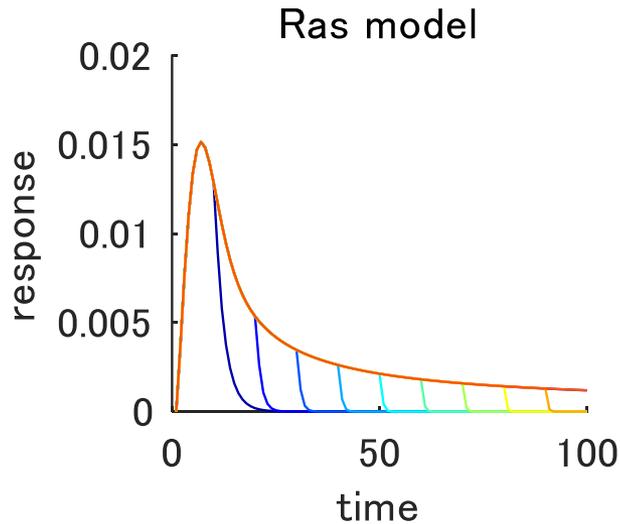
%%y軸の範囲を修正
if model_type == 1
    ylim([0,0.02])
else
    ylim([0,1])
end
```

実行方法 : command line上で
"task1_pulse3(1)" -> Rasモデルの実行
"task1_pulse3(2)" -> Rap1モデルの実行

```
%% Rasモデルでのpulse刺激
function dydt = ODE_pulse_Ras(t,y,param,
pulse_duration_time)
% task1_pulse1.mのODE_pulse_Rasをコピペ
□
end
```

(Rap1 modelのODEもRasモデルと同様)

解答例1-3: パルス刺激幅と最大応答の関係性

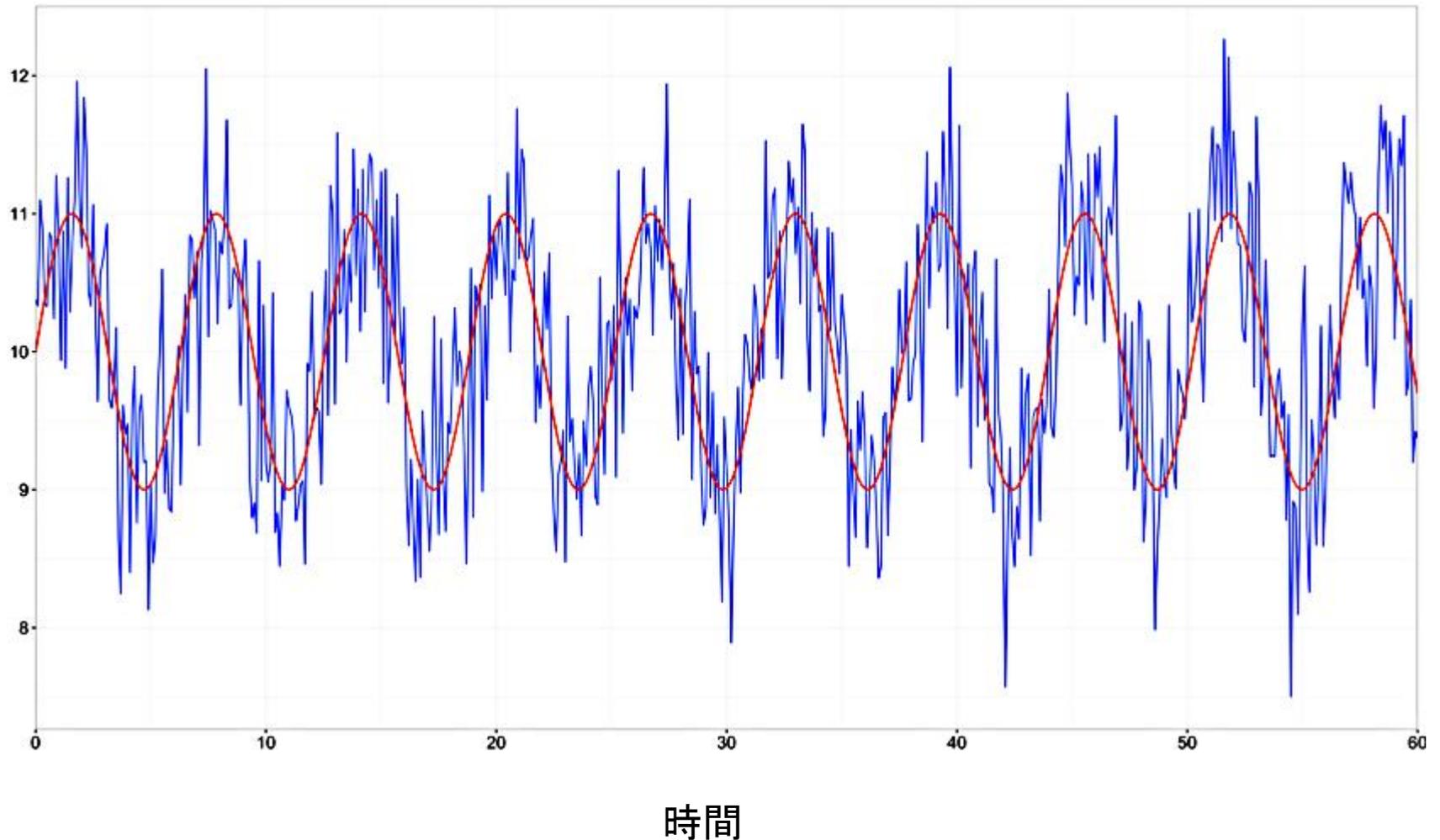


Rap1は40, Rasは10のパルス幅がないと十分応答できない

Rap1は短いパルスに反応しない ⇒ノイズをキャンセル、長期的な入力を認識

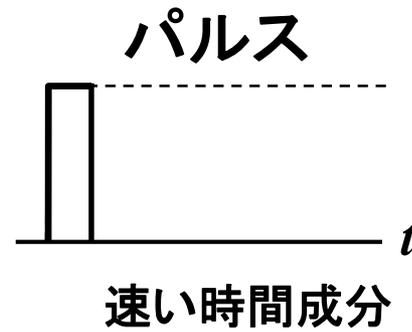
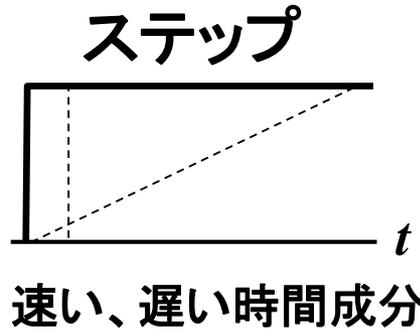
青:入力

赤:出力

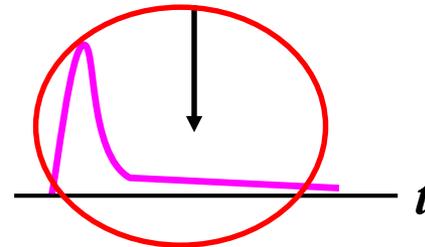
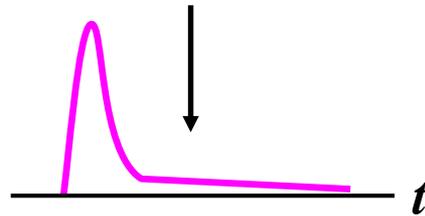


ここまでのまとめ

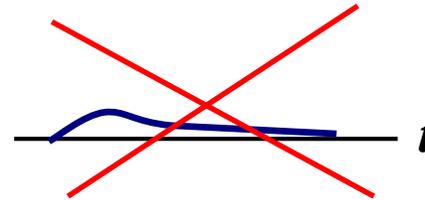
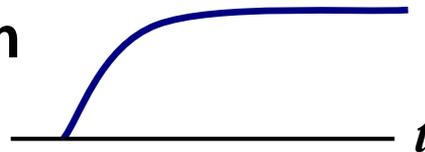
刺激



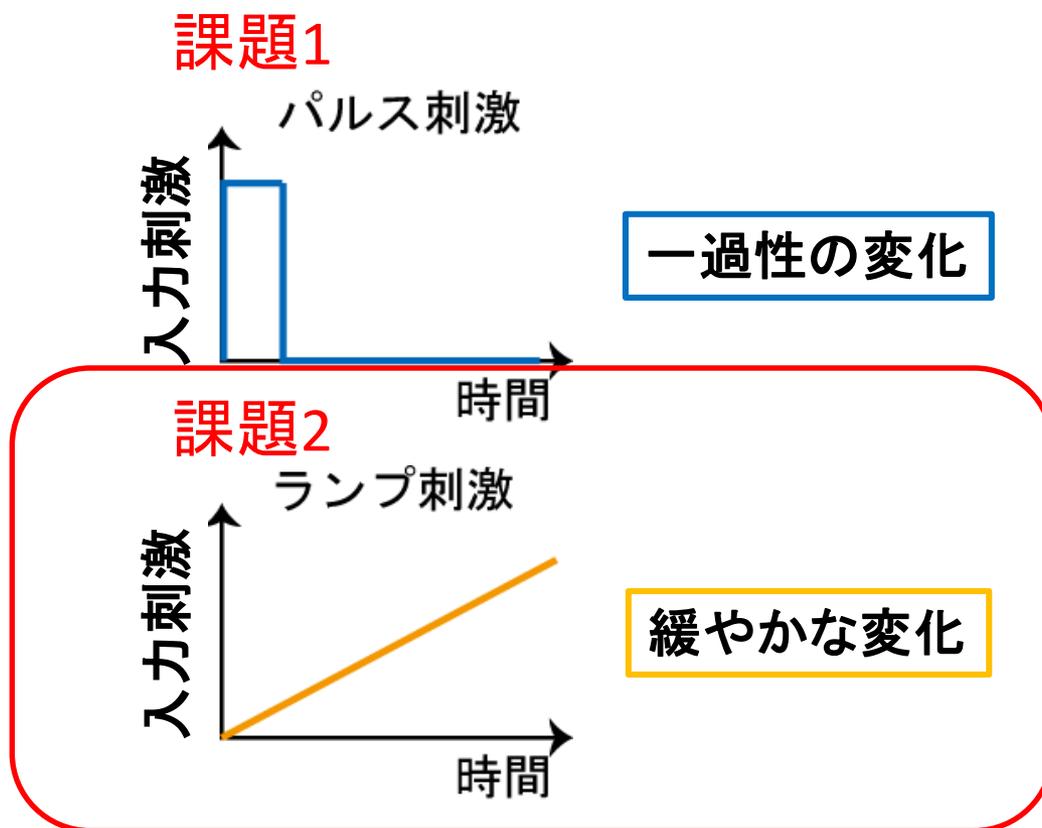
Ras-like system



Rap1-like system



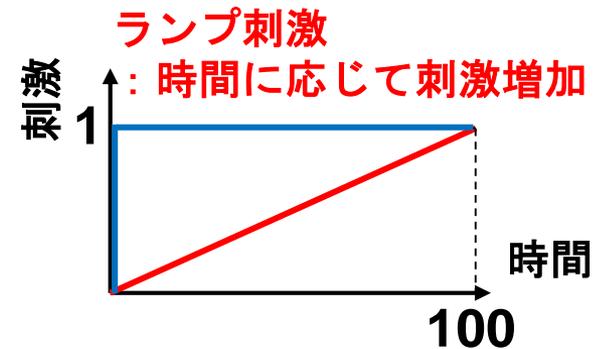
異なる刺激パターンに対するRas, Rap1の応答から、Ras, Rap1経路の特性を知ろう



課題2-1: ランプ刺激に対する Ras, Rap1の応答のシミュレーション

ランプ刺激

→ 時間100まで刺激が増加し
刺激強度は1になる



http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2019/Day4/task2_ramp1.m

RasとRap1の応答に違いが現れるか？

課題2-1: ランプ刺激に対する Ras, Rap1の応答のシミュレーション

□を埋めて作成すること
他の箇所を変えてもOK

実行方法 : command line上で
"task2_ramp1(1)" -> Rasモデルの実行
"task2_ramp1(2)" -> Rap1モデルの実行

```
function task2_ramp1(model_type)
```

(省略)

```
if model_type == 1 % Ras model
```

```
    param = [0.5,5,0.0005,0.005,0.05,100]; % [k1,k2,k3,k4,k5,k6]
```

```
    % step刺激
```

```
    y0 = [1,0,0,0]; % [S,GEFa,GAPa,Rasa]
```

```
    [t,time_course] = ode15s(@(t,y) ODE_step_Ras(t,y,param),time,y0);
```

```
    plot(□,□, 'b'); %Rasaの応答の時間変化を図示
```

```
    % ramp刺激
```

```
    y0 = [0,0,0,0]; % [S,GEFa,GAPa,Rasa]
```

```
    dSdt = □; % 刺激強度の変化速度
```

```
    [t,time_course] = ode15s(@(t,y) ODE_ramp_Ras(t,y,param, dSdt),time,y0);
```

```
    plot(□,□, 'r'); %Rasaの応答の時間変化を図示
```

```
else % Rap1 model
```

(Ras modelと同様)

```
end
```

次スライドに続く

課題2-1: ランプ刺激に対する Ras, Rap1の応答のシミュレーション

%% Rasモデルでのramp刺激

```
function dydt = ODE_ramp_Ras(t,y,param, dSdt)
```

```
S =  ;
```

```
GEFa = y(2);
```

```
GAPa = y(3);
```

```
Rasa = y(4);
```

```
k1 = param(1);
```

```
k2 = param(2);
```

```
k3 = param(3);
```

```
k4 = param(4);
```

```
k5 = param(5);
```

```
k6 = param(6);
```

% 刺激強度の変化速度(dSdt)を用いてランプ刺激を表現

% dydt(1,:) をdSdtを用いて定義する

% 刺激強度が1になったらその後は一定にする

```
dydt(2,:) = k1*S*(1-GEFa)-k2*GEFa;
```

```
dydt(3,:) = k3*S*(1-GAPa)-k4*GAPa;
```

```
dydt(4,:) = k5*GEFa*(1-Rasa)-k6*GAPa*Rasa;
```

```
end
```

実行方法 : command line上で

"task2_ramp1(1)" -> Rasモデルの実行

"task2_ramp1(2)" -> Rap1モデルの実行

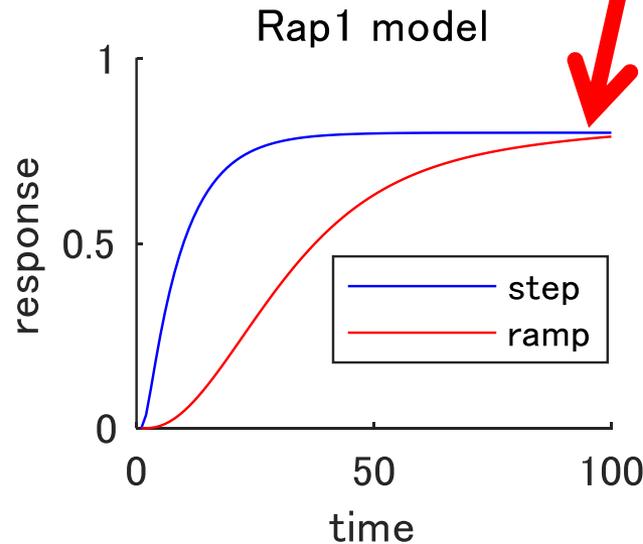
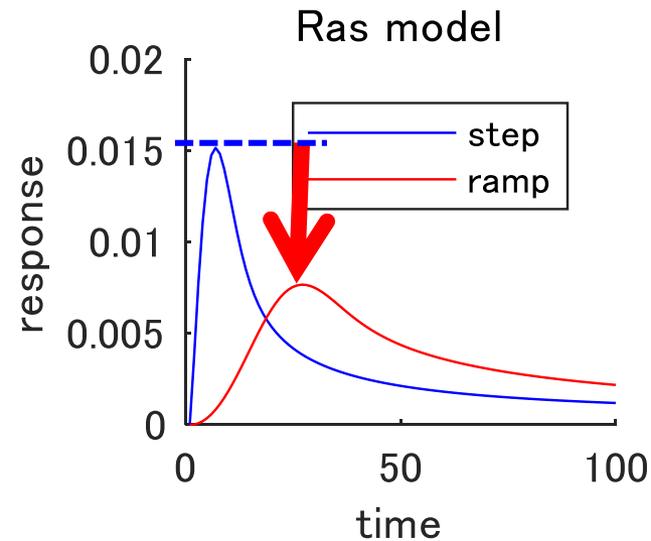
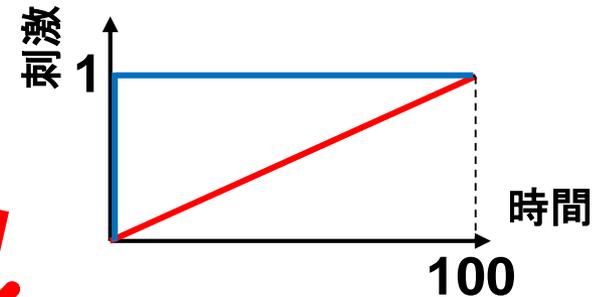
(Rap1 modelのODEもRasモデルと同様)

解答例2-1: ランプ刺激に対する Ras, Rap1の応答のシミュレーション

ランプ刺激

→時間100まで刺激が増加し
刺激強度は1になる

ランプ刺激
: 時間に応じて刺激増加



Ras : 応答の最大値が減少

Rap1 : 応答の最大値はほぼ変わらない

実験的にも観察される

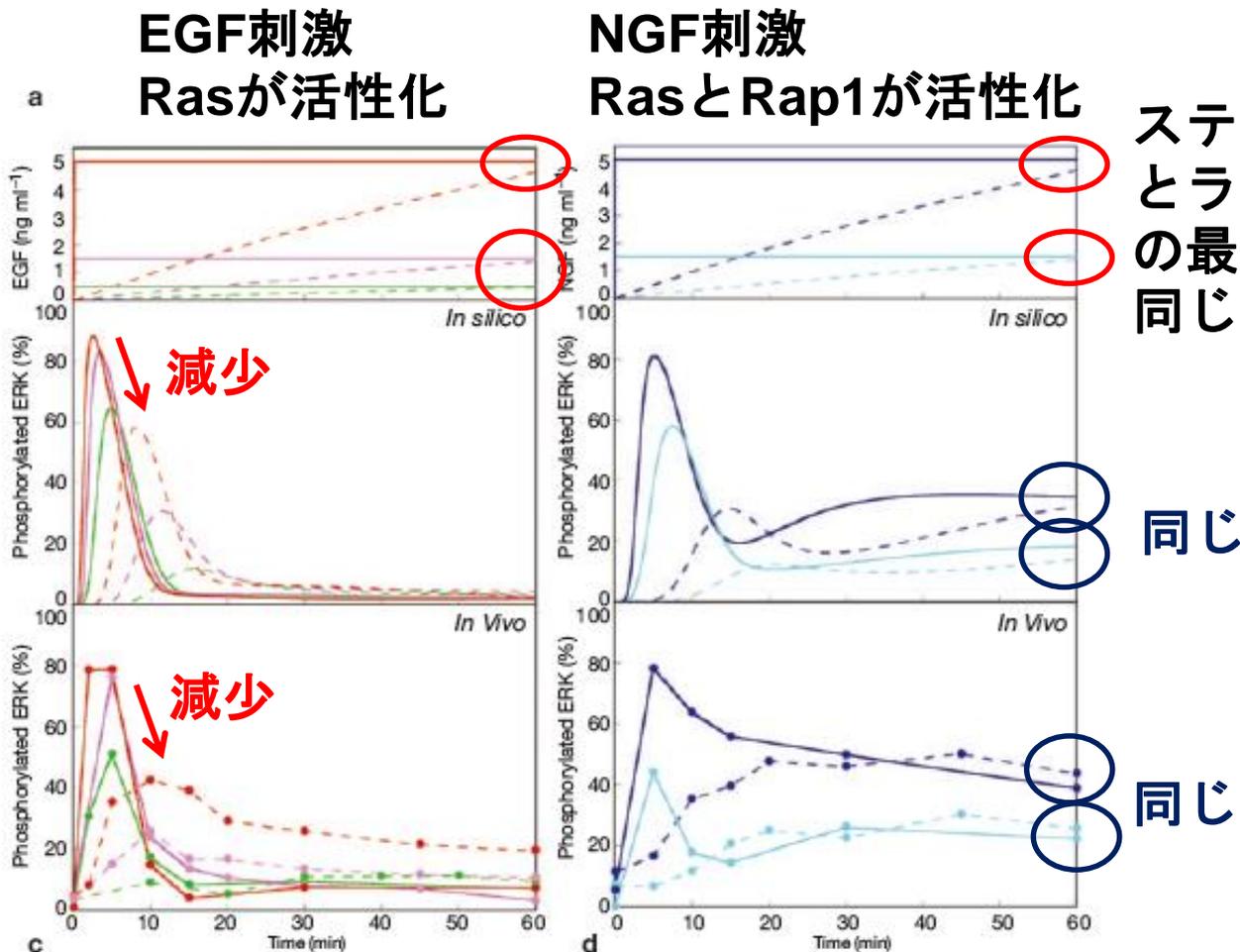
論文図

ERKの変動パターン

シミュレーション

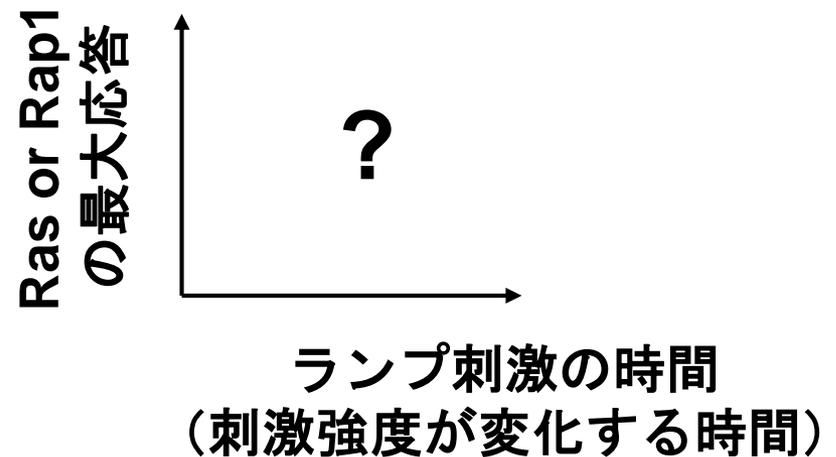
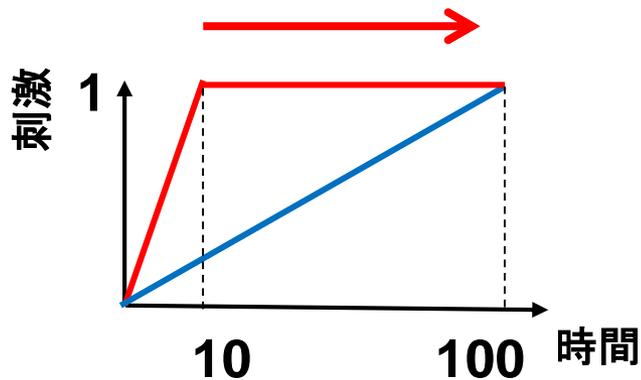
実験

刺激



課題2-2: ランプ刺激の刺激速度と最大応答の関係性

ランプ刺激の変化率を変える



http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2019/Day4/task2_ramp2

ランプ刺激の時間と最大応答の関係は？

課題2-2: ランプ刺激の刺激速度と 最大応答の関係性

□を埋めて作成すること
他の箇所を変えてもOK

実行方法：command line上で
"task2_ramp2(1)" -> Rasモデルの実行
"task2_ramp2(2)" -> Rap1モデルの実行

```
function task2_ramp2(model_type)
(省略)
if model_type == 1 % Ras model
(省略)
% ramp刺激
for i = 1: length(duration_time)
% ramp刺激の刺激強度の変化速度を順番に変える
% 変数duration_timeにramp刺激の時間の換え方が保存されている
□
plot(□,□, 'Color', colormat(i,:)); %Rasaの応答の時間変化を図示
max_response(i) = □; % Rasaの最大の応答を取得
end
else % Rap1 model

(Ras modelと同様)

end
```

次スライドに続く

課題2-2: ランプ刺激の刺激速度と 最大応答の関係性

□を埋めて作成すること
他の箇所を変えてもOK

実行方法 : command line上で
"task2_ramp2(1)" -> Rasモデルの実行
"task2_ramp2(2)" -> Rap1モデルの実行

```
function task2_ramp2 (model_type)
(省略)
%% durationに対する最大応答強度の関係
figure;
plot(□, □)
xlabel('duration time of ramp stimulation')
ylabel('max response')

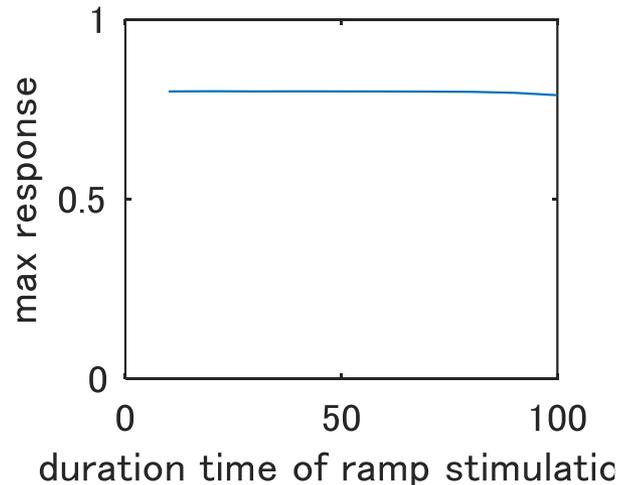
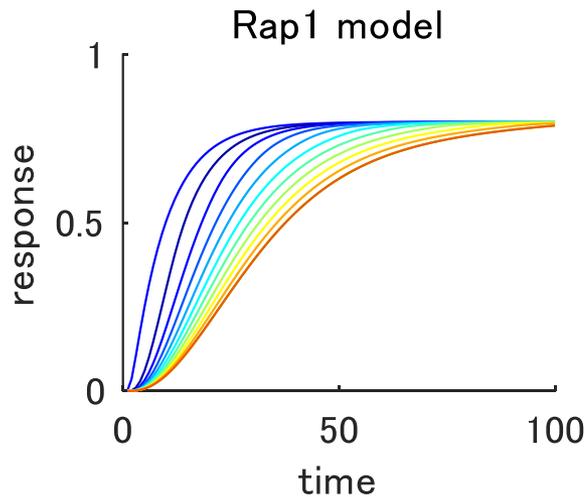
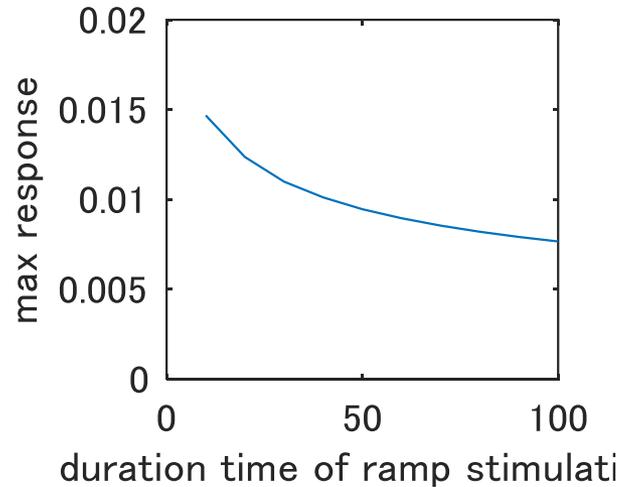
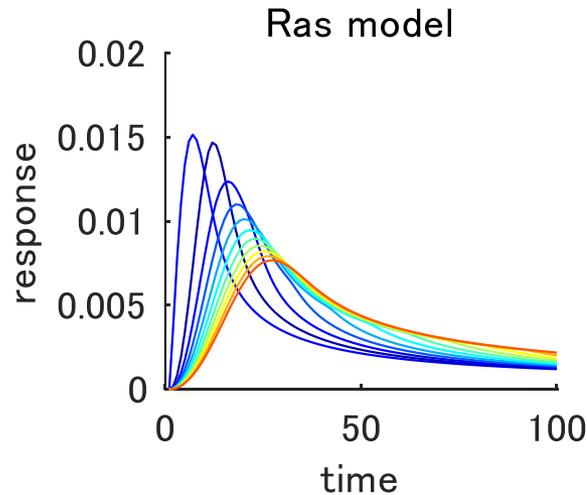
%%y軸の範囲を修正
if model_type == 1
    ylim([0,0.02])
else
    ylim([0,1])
end
```

```
%% Rasモデルでのramp刺激
function dydt = ODE_ramp_Ras(t,y,param, dSdt)
% task2_ramp1.mのODE_ramp_Rasをコピー
□
end
```

(Rap1 modelのODEもRasモデルと同様)

休憩

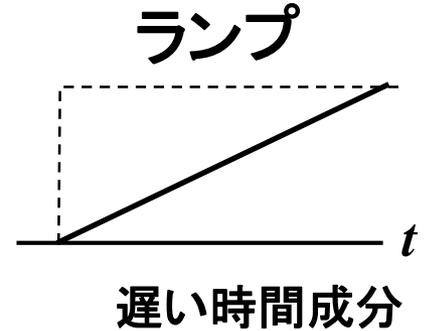
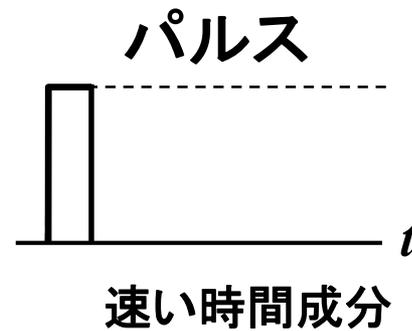
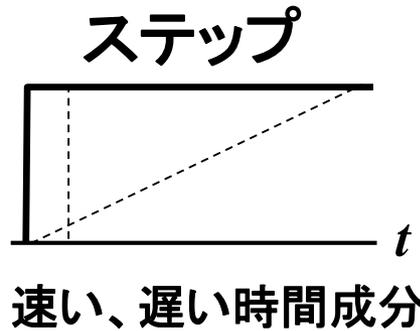
解答例2-2: ランプ刺激の刺激速度と最大応答の関係性



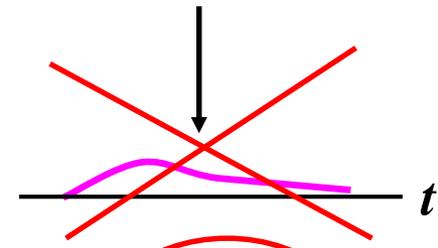
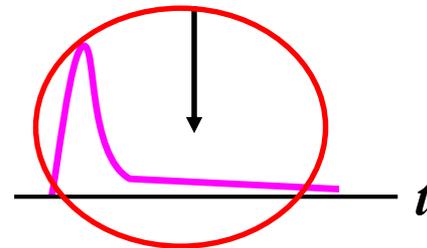
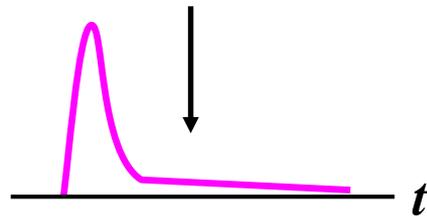
Rasはランプ刺激の刺激強度の変化が遅いと活性が減少

ここまでのまとめ

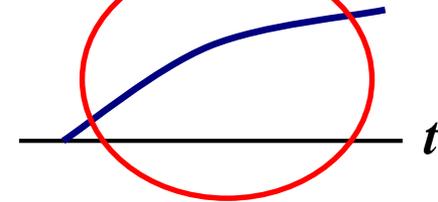
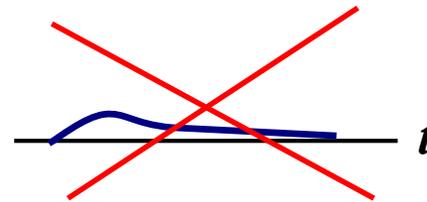
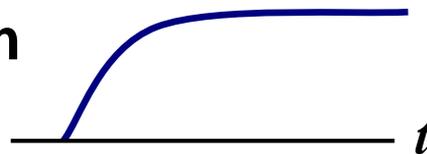
刺激



Ras-like system



Rap1-like system



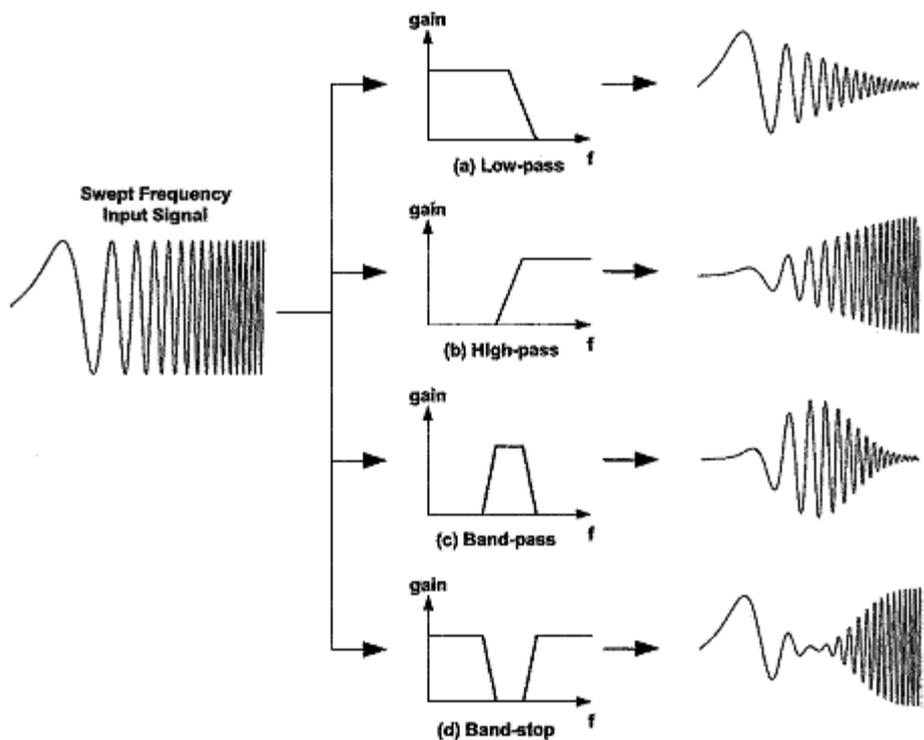
ここまで調べてきた応答特性は 工学(信号処理)の枠組みの延長

入力波形

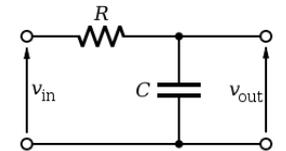
周波数特性

出力波形

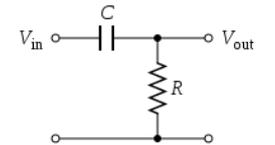
電気回路による実装



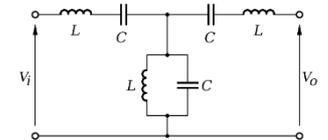
“ローパスフィルタ”



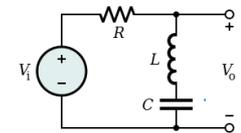
“ハイパスフィルタ”



“バンドパスフィルタ”



“バンドストップフィルタ”



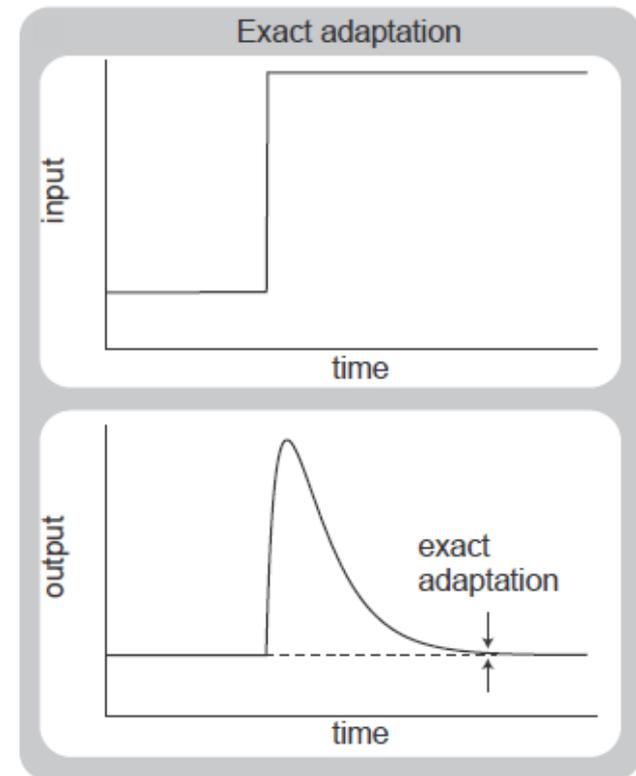
生物学に特有の応答特性はあるか？

生物学的システムの応答特性その1 適応 (Adaptation)

明順応



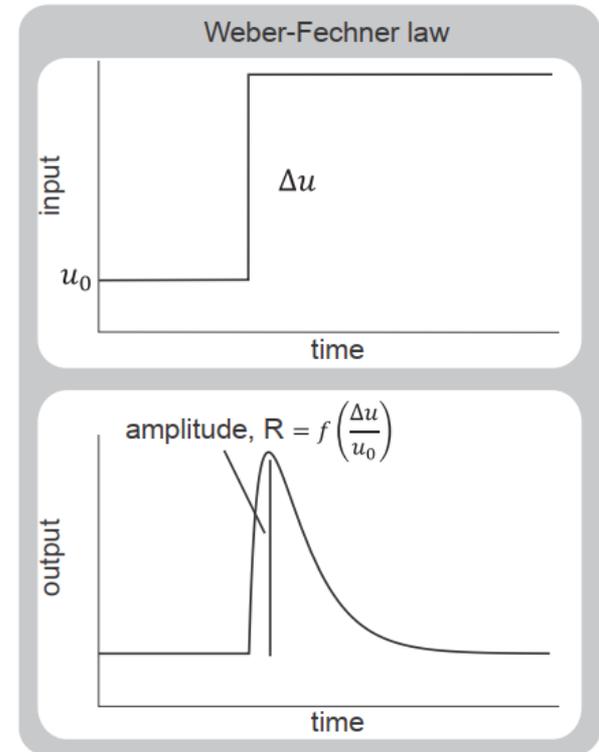
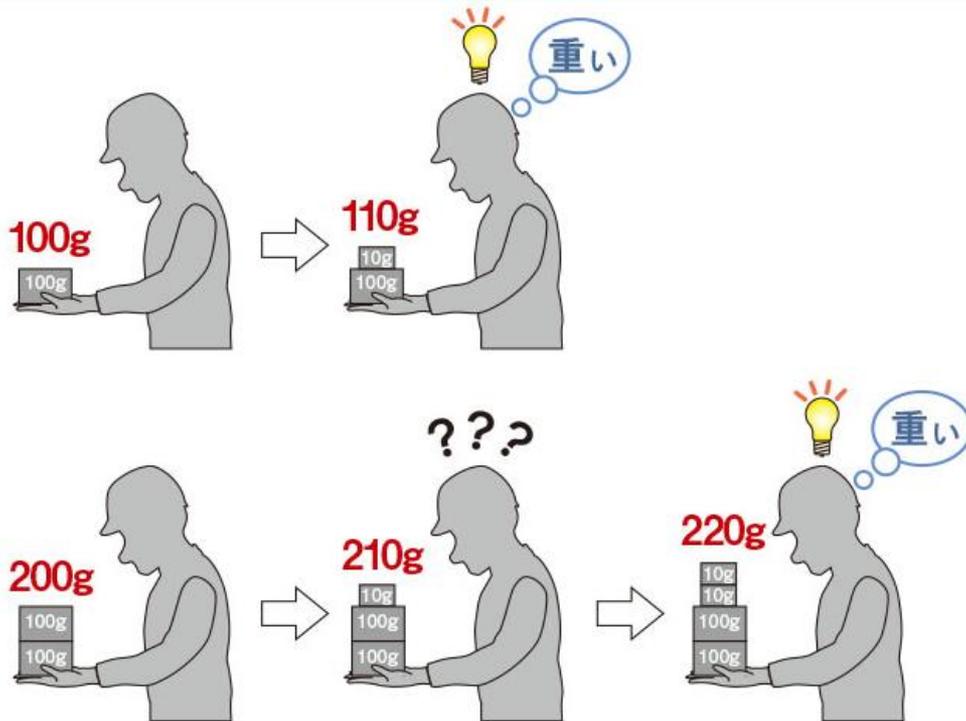
暗順応



「生物の感覚は新しい環境に適応する」

※ 光強度に対する視覚の適応は、暗順応・明順応と呼ばれる

生物学的システムの応答特性その2 ウェーバーの法則 (Weber's law)

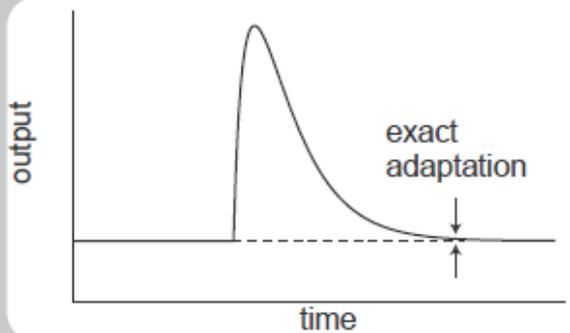
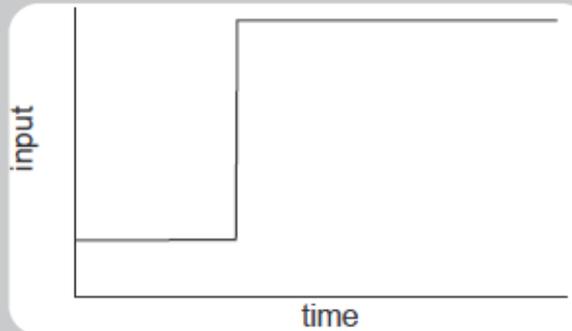


「生物の感覚は現在の環境に対して相対的」

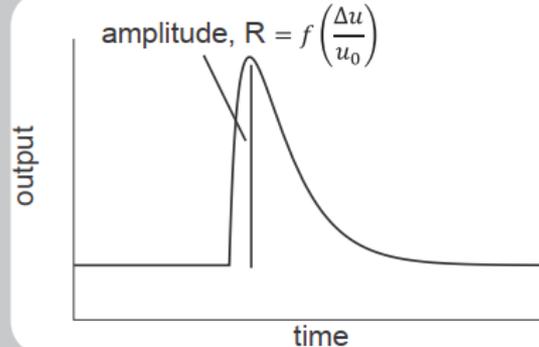
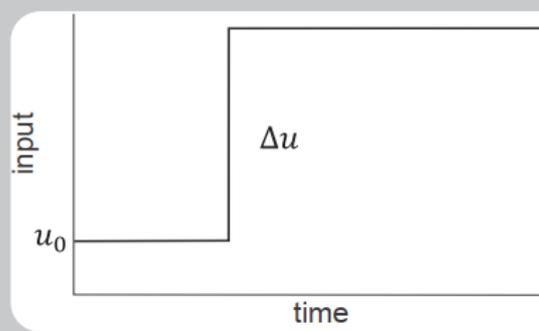
※ 経済学における類似概念に「限界効用逓減の法則」がある

適応 + ウェーバーの法則 = Fold-change detection

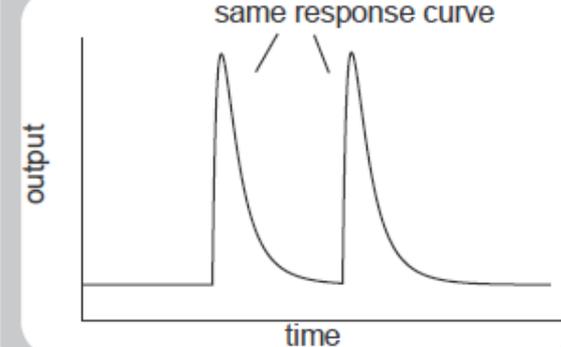
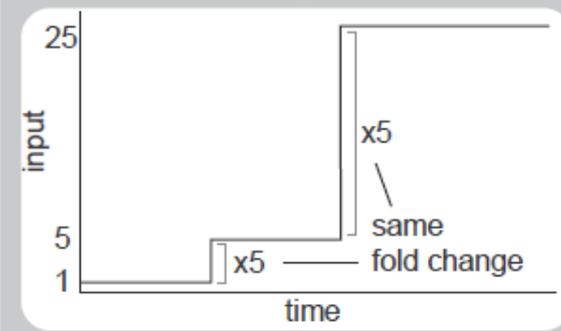
Exact adaptation



Weber-Fechner law



Fold-Change Detection



「生物の感覚は入力の倍変化(fold-change)に特異的な応答をする」

詳しくは下記の論文を参照

M. Adler and U. Alon, Curr. Opin. Syst. Biol., 8:81–89, 2019

Fold-change detectionは いろいろな生物種・機能に見られる

走化性

走光性

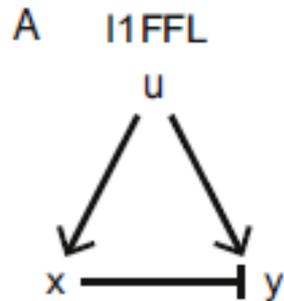
シグナル伝達系

嗅覚・視覚神経

System	Input	Output
Bacterial chemotaxis (<i>E. coli</i>)	Chemoattractant	CheY-P (protein)
Bacterial chemotaxis (<i>Rhodobacter sphaeroides</i>)	Chemoattractant	Che proteins
Eukaryotic chemotaxis (<i>Dictyostelium discoideum</i>)	Extracellular cAMP	Ras-GTP (protein) Intracellular cAMP
Green algae phototaxis (<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>)	Light	Cell density
Nematode chemotaxis (<i>C. elegans</i>)	Odorant	AIA (neuron)
Signaling, ERK2 (H1299 cells)	EGF	ERK2 (protein)
Signaling, Wnt (RKO cells and Xenopus embryos)	Wnt	β -catenin
Signaling, NF- κ B (HeLa cells)	NF- κ B	Inducible gene (e.g. IL8)
Signaling, Tgf- β (C2C12 cells)	Tgf- β	Smad3 (protein)
Signaling, Akt (MCF10A cells)	EGF	P-Akt (protein)
Sea urchin developmental gene regulation	TFs (e.g. GCM)	Target genes (e.g. gataE)
<i>Drosophila</i> wing development	DPP morphogen	Cell number
Salamander (<i>Ambystoma tigrinum</i>) olfaction and vision and Frog (<i>Xenopus</i>) vision	IBMX (odorant)	Sensory neuron

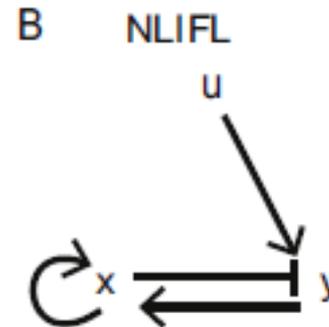
Fold-change detectionを実現する回路は大きく分けて2種類ある

フィードフォワード型



$$\dot{x} = u - x$$
$$\rho^{-1}\dot{y} = u/x - y$$

フィードバック型

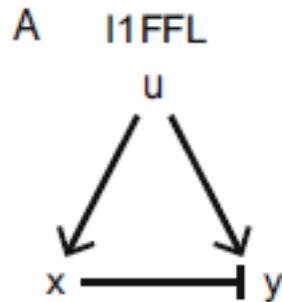


$$\dot{x} = x(y - 1)$$
$$\rho^{-1}\dot{y} = u/x - y$$

$$\dot{x} = \frac{dx}{dt}, t: \text{時間}$$

p : x と y の分解速度の比率

Rasモデルはフィードフォワード型 FCD回路に似ている

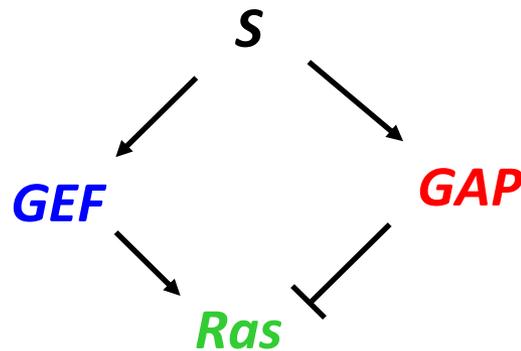


$$\dot{x} = u - x$$

$$\rho^{-1}\dot{y} = u/x - y$$

type 1
incoherent feed
forward loop

シンプルRasモデル



$$\frac{dS}{dt} = 0$$

$$\frac{dGEF_a}{dt} = k_1 S(1 - GEF_a) - k_2 GEF_a$$

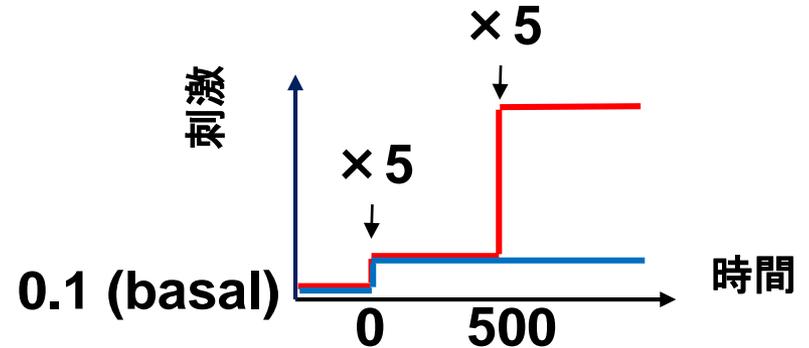
$$\frac{dGAP_a}{dt} = k_3 S(1 - GAP_a) - k_4 GAP_a$$

$$\frac{dRas_a}{dt} = k_5 GEF_a(1 - Ras_a) - k_6 GAP_a Ras_a$$

Rasモデルがfold-change detectionを示すか
調べてみよう！

課題3-1: Ras, Rap1モデルの ステップワイズ刺激に対する応答

ステップワイズ刺激



http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2019/Day4/task3_stepwise.m

同じfold-changeの刺激に対して
同じ応答を示すか？

課題3-1: Ras, Rap1モデルの ステップワイズ刺激に対する応答

```
function task3_stepwise(model_type)
```

(省略)

```
if model_type == 1 % Ras model
```

```
    param = [0.5,5,0.0005,0.005,0.05,100]; % [k1,k2,k3,k4,k5,k6]
```

```
    % basal刺激後、定常に達するまでシミュレーション
```

```
    y0 = [basal,0,0,0]; % [S,GEFa,GAPa,Rasa]
```

```
    [t,time_course] = ode15s(@(t,y) ODE_step_Ras(t,y,param),time_basal,y0);
```

```
    % basal刺激後のシミュレーションの最後の値をt=0での初期値にする
```

```
    y0 = ;
```

```
    %t=0の刺激
```

```
    y0(1) = ;
```

```
    % step刺激時の結果を作図
```

```
    [t,time_course] = ode15s(@(t,y) ODE_step_Ras(t,y,param),time,y0);
```

```
    plot(,, 'b'); %Rasaの応答の時間変化を図示
```

```
    % stepwise刺激時の結果を作図
```

```
    [t,time_course] = ode15s(@(t,y) ODE_stepwise_Ras(t,y,param, basal, fold_change),time,y0);
```

```
    plot(,, 'r'); %Rasaの応答の時間変化を図示
```

```
else % Rap1 model
```

(Ras modelと同様)

```
end
```

実行方法 : command line上で

"task3_stepwise(1)" -> Rasモデルの実行

"task3_stepwise(2)" -> Rap1モデルの実行

を埋めて作成すること
他の箇所を変えてもOK

次スライドに続く

課題3-1: Ras, Rap1モデルの ステップワイズ刺激に対する応答

```
%% Rasモデルでのstepwise刺激  
function dydt = ODE_stepwise_Ras(t,y,param,  
basal, fold_change)  
%Sを使ってステップワイズ刺激を表現  
%時間が500以降は刺激をfold change倍する
```

```
GEFa = y(2);  
GAPa = y(3);  
Rasa = y(4);
```

```
k1 = param(1);  
k2 = param(2);  
k3 = param(3);  
k4 = param(4);  
k5 = param(5);  
k6 = param(6);
```

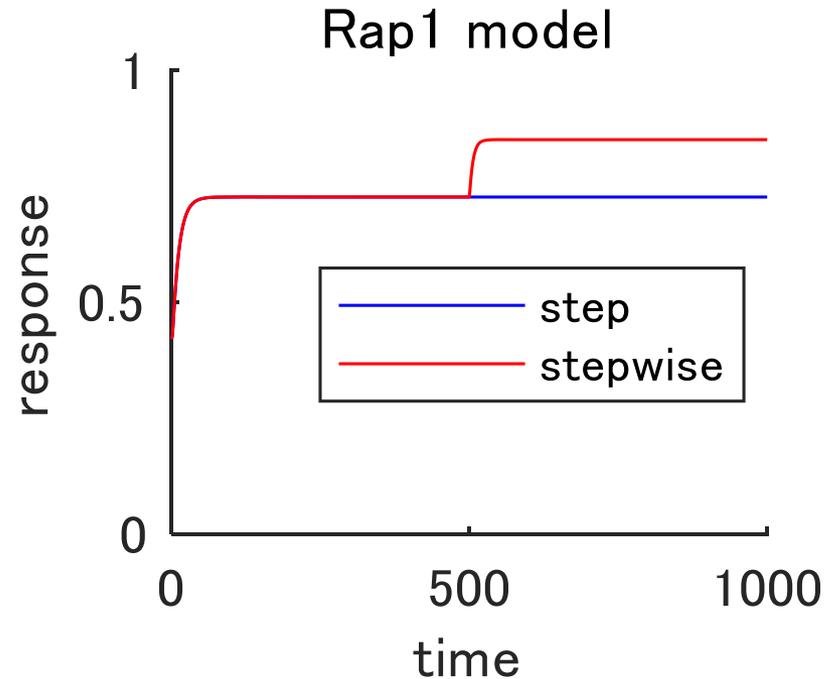
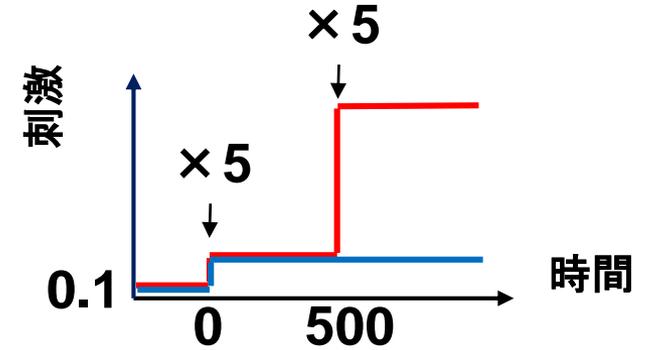
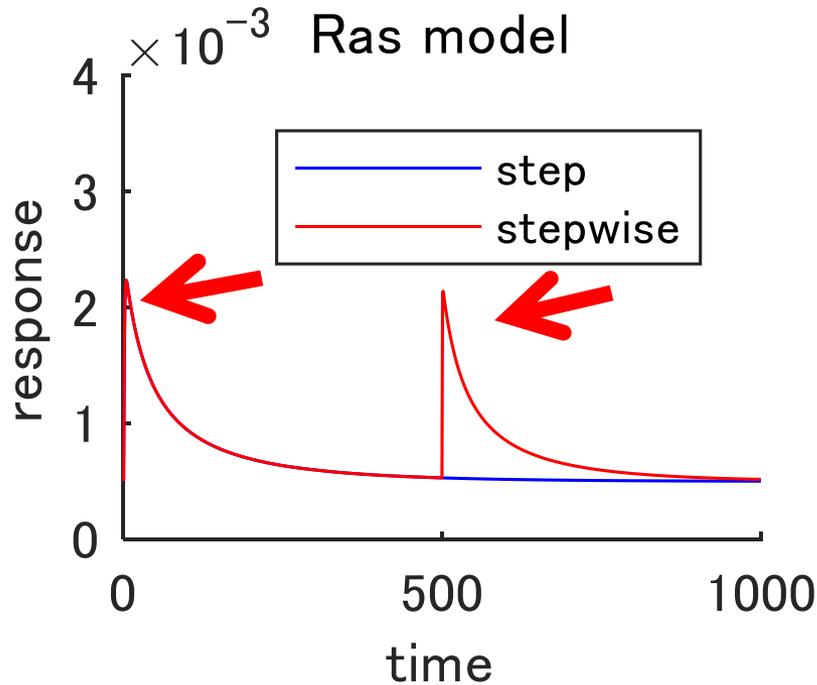
```
dydt(1,:) = 0;  
dydt(2,:) = k1*S*(1-GEFa)-k2*GEFa;  
dydt(3,:) = k3*S*(1-GAPa)-k4*GAPa;  
dydt(4,:) = k5*GEFa*(1-Rasa)-k6*GAPa*Rasa;  
end
```

実行方法 : command line上で
"task3_stepwise(1)" -> Rasモデルの実行
"task3_stepwise(2)" -> Rap1モデルの実行

(Rap1 modelのODEもRasモデルと同様)

解答例3-1: Ras, Rap1モデルの ステップワイズ刺激に対する応答

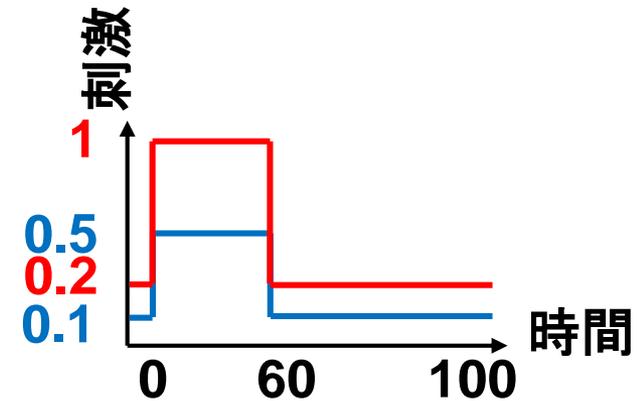
解答



Rasモデルは刺激のfold changeが同じなら同じ応答を示した

課題3-2: Ras, Rap1モデルの同じfold-changeで異なるbasalのパルス刺激に対する応答

basalは0.1と0.2で異なる。
パルス刺激時のfold changeは5倍で同じ



http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2019/Day4/task3_sameFC_diffBasal1.m

同じfold changeの刺激に対して
同じ応答を示すか？

課題3-2: Ras, Rap1モデルの同じfold-changeで異なるbasalのパルス刺激に対する応答

□を埋めて作成すること
他の箇所を変えてもOK

実行方法 : command line上で

"task3_sameFC_diffBasal1(1)" -> Rasモデルの実行

"task3_sameFC_diffBasal1(2)" -> Rap1モデルの実行

```
function task3_sameFC_diffBasal1(model_type)
```

(省略)

```
if model_type == 1 % Ras model
```

```
    param = [0.5,5,0.0005,0.005,0.05,100]; % [k1,k2,k3,k4,k5,k6]
```

```
    basal = 0.1
```

```
    % basal刺激後、定常に達するまでシミュレーション
```

```
    y0 = [basal,0,0,0]; % [S,GEFa,GAPa,Rasa]
```

```
    [t,time_course] = ode15s(@(t,y) ODE_step_Ras(t,y,param),time_basal,y0);
```

(省略)

```
% basalを変えて同じことを実行
```

```
basal = 0.2;
```



```
plot(□,□, 'r'); %Rasaの応答の時間変化を図示
```

```
else % Rap1 model
```

(Ras modelと同様)

```
end
```

次スライドに続く

課題3-2: Ras, Rap1モデルの同じfold-changeで異なるbasalのパルス刺激に対する応答

実行方法 : command line上で

"task3_sameFC_diffBasal1(1)" -> Rasモデルの実行

"task3_sameFC_diffBasal1(2)" -> Rap1モデルの実行

%% Rasモデルでのpulse刺激

```
function dydt = ODE_pulseBasal_Ras(t,y,param, pulse_duration_time, basal)
```

%Sを使ってパルス刺激を表現

% 時間がpulse_duration_time以降は**basal**にする



```
GEFa = y(2);
```

```
GAPa = y(3);
```

```
Rasa = y(4);
```

```
k1 = param(1);
```

```
k2 = param(2);
```

```
k3 = param(3);
```

```
k4 = param(4);
```

```
k5 = param(5);
```

```
k6 = param(6);
```

(Rap1 modelのODEもRasモデルと同様)

```
dydt(1,:) = 0;
```

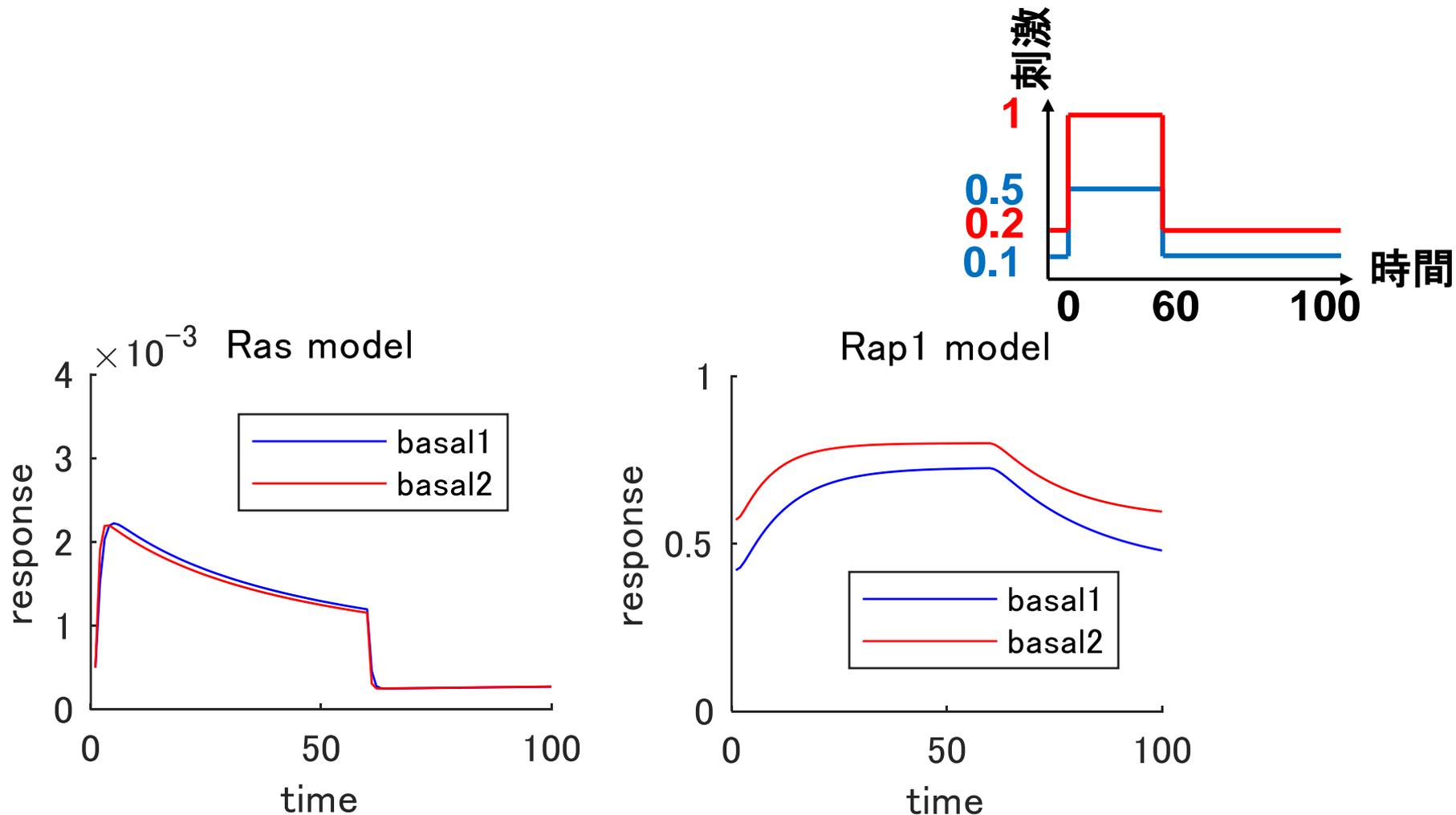
```
dydt(2,:) = k1*S*(1-GEFa)-k2*GEFa;
```

```
dydt(3,:) = k3*S*(1-GAPa)-k4*GAPa;
```

```
dydt(4,:) = k5*GEFa*(1-Rasa)-k6*GAPa*Rasa;
```

```
end
```

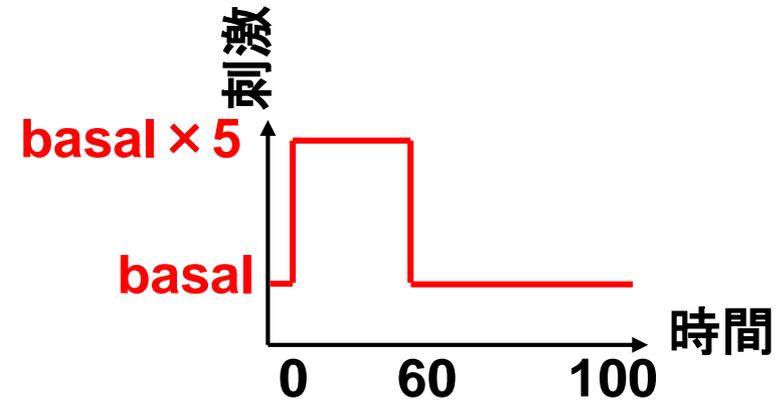
解答例3-2: Ras, Rap1モデルの同じfold-change で異なるbasalのパルス刺激に対する応答



**Rasモデルはbasalが異なっても
刺激のfold changeが同じならほぼ同じ応答を示した**

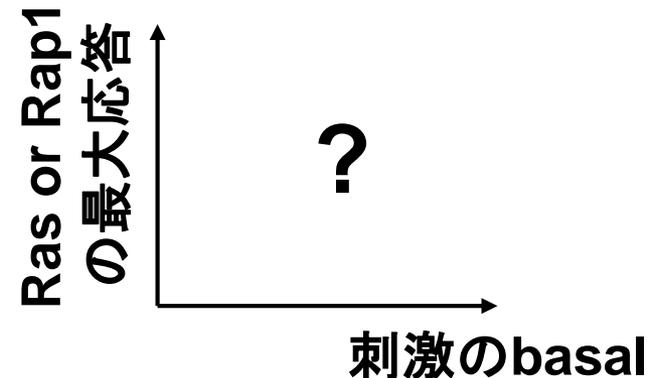
課題3-2: 同じfold-changeで異なるbasalの パルス刺激におけるbasalと最大応答の関係性

basalをいろいろ変える
パルス刺激のfold-changeは5で固定



http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2019/Day4/task3_sameFC_diffBasal2.m

刺激のbasalとRas, Rap1の最大応答
の関係性は？



課題3-2: 同じfold-changeで異なるbasalの パルス刺激におけるbasalと最大応答の関係性

□を埋めて作成すること
他の箇所を変えてもOK

実行方法 : command line上で

"task3_sameFC_diffBasal2(1)" -> Rasモデルの実行

"task3_sameFC_diffBasal2(2)" -> Rap1モデルの実行

```
function task3_sameFC_diffBasal2 (model_type)
(省略)
if model_type ==1 % Ras model
(省略)
% ramp刺激
for i = 1 : length(basal_vec)
% basalの値を順番に変える
% 変数basal_vecに変え方が保存されている

plot(□,□, 'Color', colormat(i,:)); %Rasaの応答の時間変化を図示
max_response(i) = □; % Rasaの最大の応答を取得
end
else % Rap1 model
(Ras modelと同様)
end
```

次スライドに続く

課題3-2: 同じfold-changeで異なるbasalの パルス刺激におけるbasalと最大応答の関係性

□を埋めて作成すること
他の箇所を変えてもOK

実行方法 : command line上で
"task3_sameFC_diffBasal2(1)" -> Rasモデルの実行
"task3_sameFC_diffBasal2(2)" -> Rap1モデルの実行

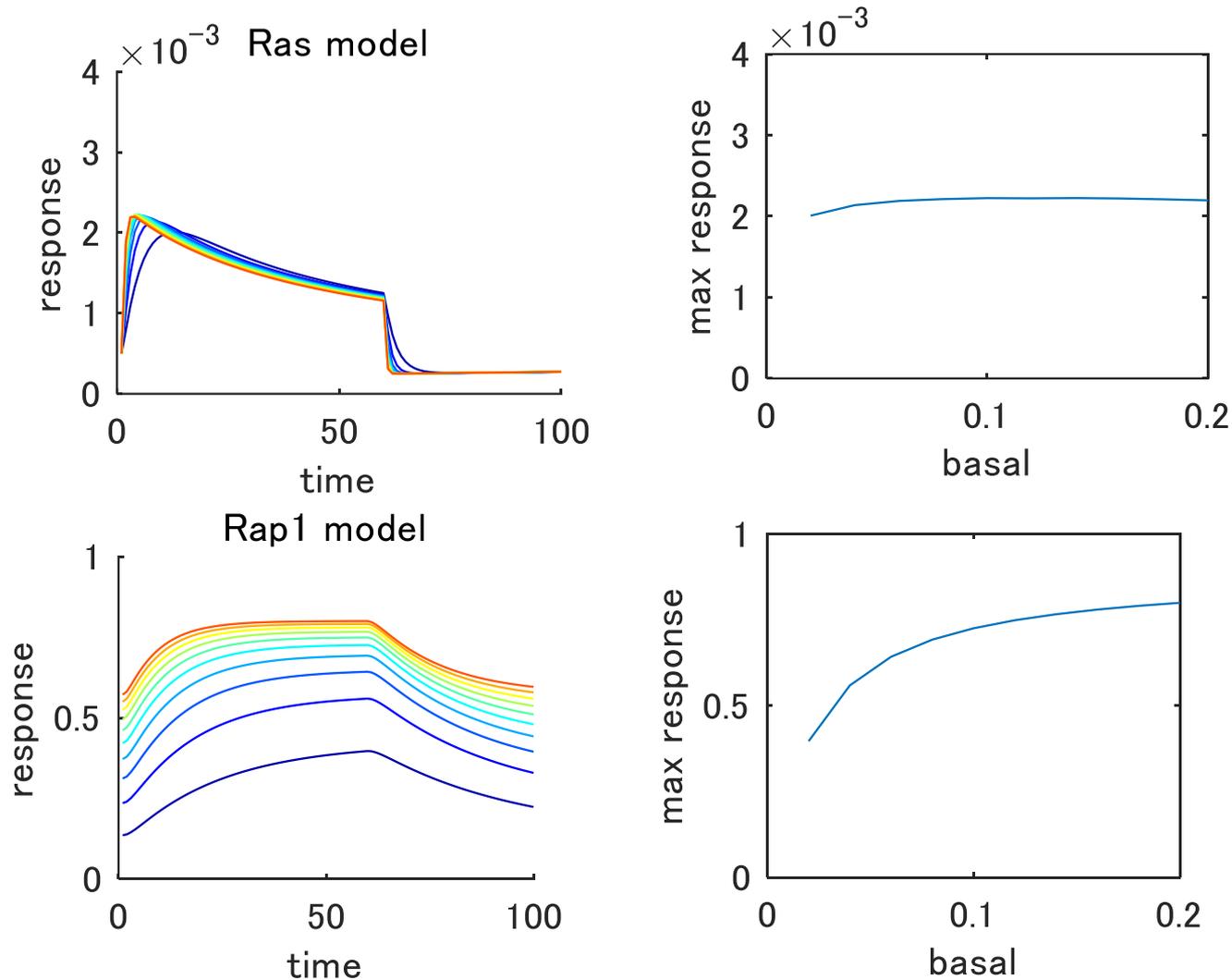
```
function task2_ramp2 (model_type)
(省略)
%% basalに対する最大応答強度の関係
figure;
plot(□, □)
xlabel('basal')
ylabel('max response')

%%y軸の範囲を修正
if model_type == 1
    ylim([0,0.004])
else
    ylim([0,1])
end
```

```
%% Rasモデルでのpulse刺激
function dydt = ODE_pulseBasal_Ras(t,y,param,
pulse_duration_time, basal)
% task3_sameFC_diffBasal1.mの
ODE_pulseBasal_Rasをコピー
□
end
```

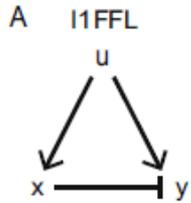
(Rap1 modelのODEもRasモデルと同様)

解答例3-2: 同じfold-changeで異なるbasalの パルス刺激におけるbasalと最大応答の関係性



Rasは刺激のbasal値に依存せずほぼ同じ応答を示す

結論: Rasモデルは fold-change detectionを示す

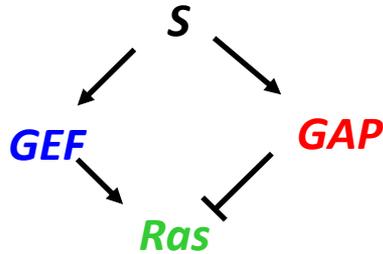


$$\dot{x} = u - x$$

$$\rho^{-1}\dot{y} = u/x - y$$

type 1
incoherent feed
forward loop

シンプルRasモデル

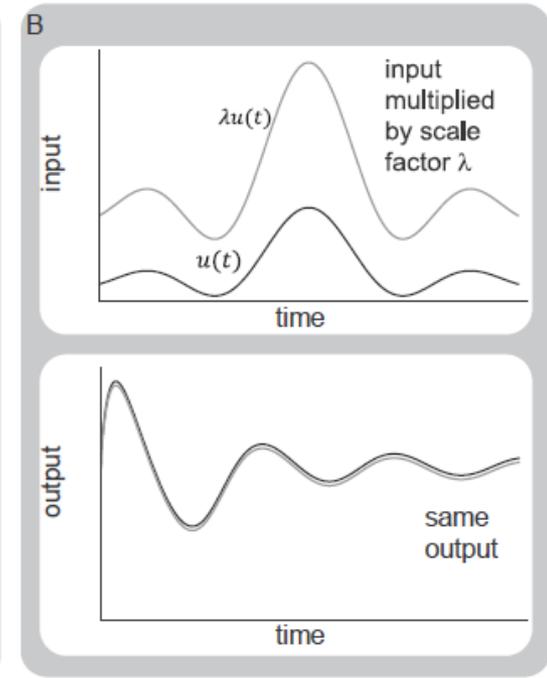
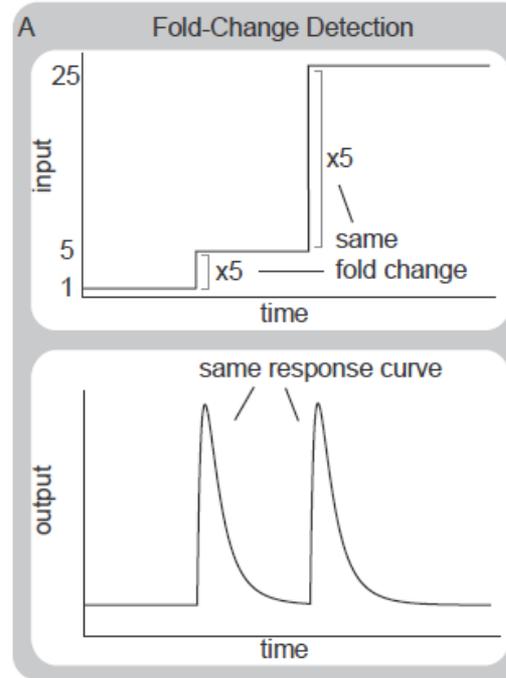


$$\frac{dS}{dt} = 0$$

$$\frac{dGEF_a}{dt} = k_1 S(1 - GEF_a) - k_2 GEF_a$$

$$\frac{dGAP_a}{dt} = k_3 S(1 - GAP_a) - k_4 GAP_a$$

$$\frac{dRas_a}{dt} = k_5 GEF_a(1 - Ras_a) - k_6 GAP_a Ras_a$$



次回は紙とペンを使うので
持参してきてください。