

2019年

夏季実習5日目

力学系としての細胞

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/Day5>

お知らせ

今日使うファイル類は

<http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2019/Day5/>

に置いてあります。

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。

チェックが終わったら、授業の途中で帰っても構いません。

発展課題もありますので、余裕のある方はチャレンジしてください。

iPS細胞は何がすごい？

(人工多能性幹細胞 : induced pluripotent stem cell)

山中伸弥 教授

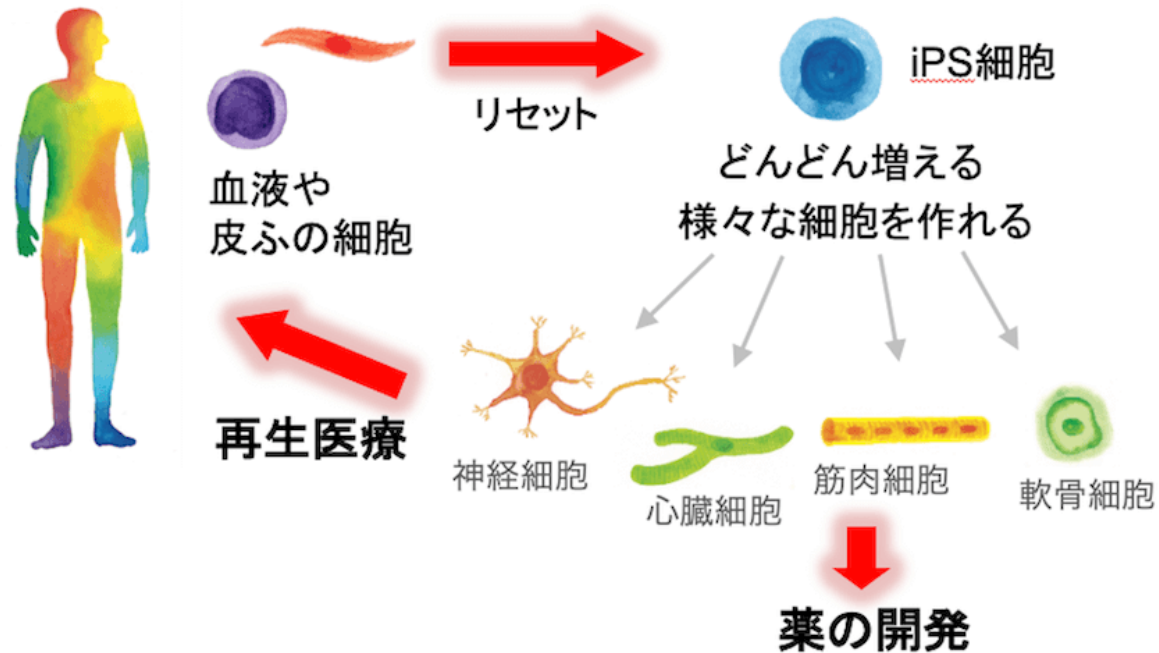
ノーベル生理学・医学賞受賞(2012年)



受賞理由

「成熟細胞が**初期化**され、
多能性 (pluripotency) を持つことの発見」

iPS細胞の臨床応用



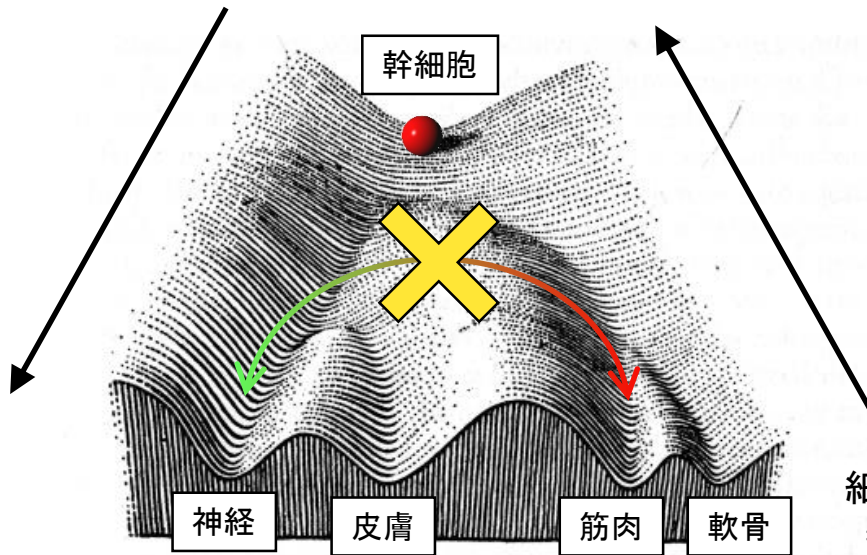
(引用元 : docs-donation.yahoo.co.jp/report/ips2019)

細胞の**分化**状態を**リセット**する手段を見つけた

そもそも細胞の**分化**とは何か？

「細胞は坂を転がるボールである」 (ワディントン描像)

通常の発生:
細胞は時間とともに
分化していく



C. H. Waddington
(1905-1975)



iPS細胞:
細胞を初期化させる
= 時間を巻き戻す
= そりやすごい

Part of an E...
it rolls dow...
mental hist...
alternative...
a second a...
main chan...

いったん分化すると、
他の分化状態に
移ることは難しい
(“地形”が邪魔をする)

by the ball, as
o the develop-
here is first an
e former path,
o the left, the
alternative path
which, however, can only be reached over a threshold.

分化 = 本来同一だったものが、多様化していくこと

何が“地形”を作り出しているのか？

「細胞は坂を転がるボールである」 (ワディントン描像)

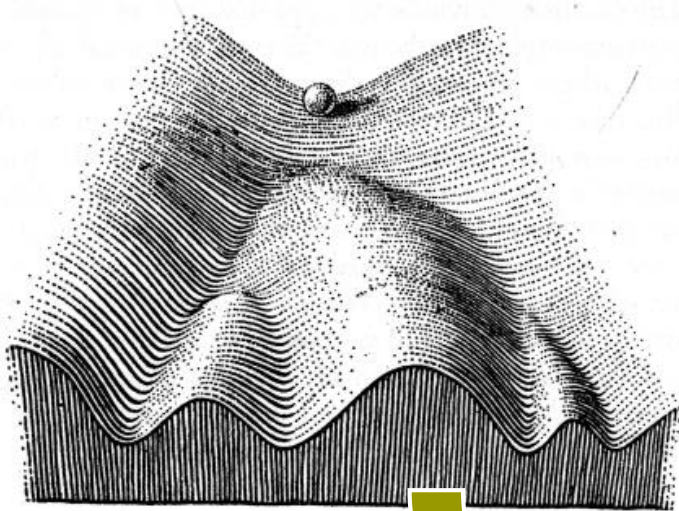


FIGURE 4

Part of an Epigenetic Landscape. The path followed by the ball, as it rolls down towards the spectator, corresponds to the developmental history of a particular part of the egg. There is first an alternative, towards the right or the left. Along the former path a second alternative is offered; along the path to the left, the main channel continues leftwards, but there is an alternative path which, however, can only be reached over a threshold.

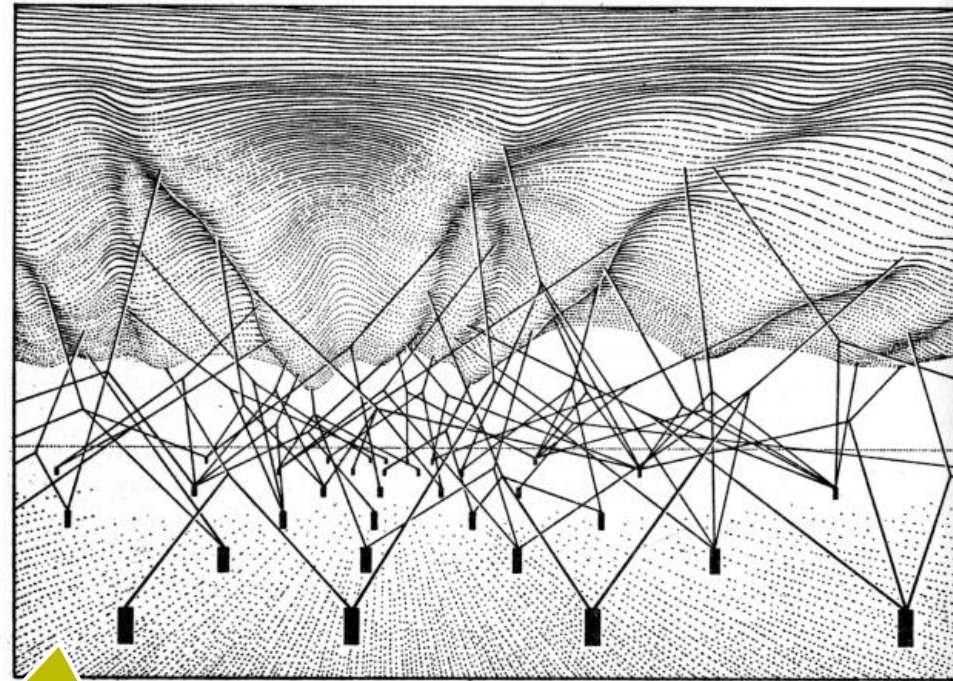


FIGURE 5

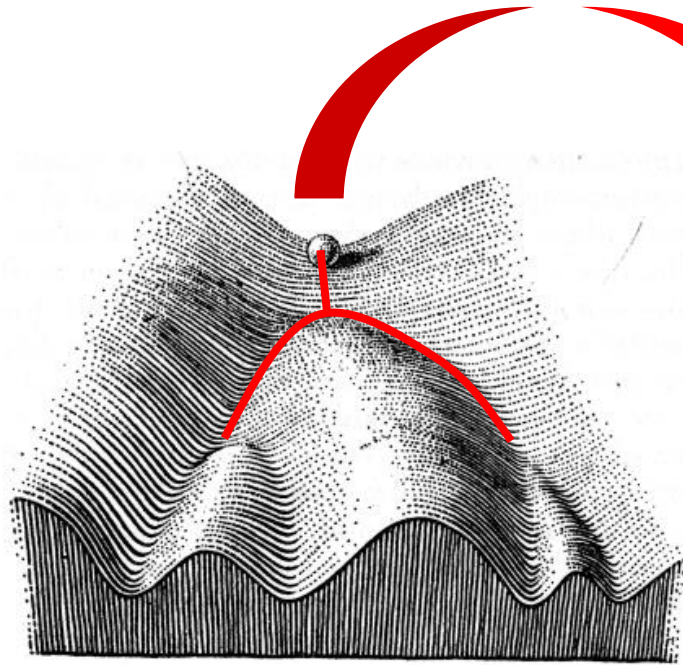
The complex system of interactions underlying the epigenetic landscape. The pegs in the ground represent genes; the strings leading from them the chemical tendencies which the genes produce. The modelling of the epigenetic landscape, which slopes down from above one's head towards the distance, is controlled by the pull of these numerous guy-ropes which are ultimately anchored to the genes.

“地形”は様々な**遺伝子の相互作用**によって作られている

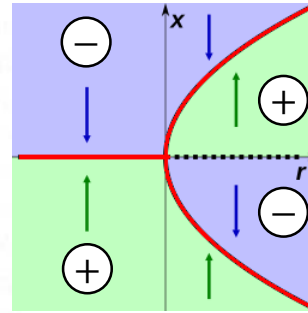
ワディントンの描像を**数学**の言葉で厳密に言うことはできるか？

ワディントン描像を力学系の言葉に翻訳すると:

分化 (differentiation) = 分岐 (bifurcation)



「超臨界ピッチフォーク分岐」
“supercritical pitchfork bifurcation”



標準形

$$\frac{dx}{dt} = rx - x^3$$

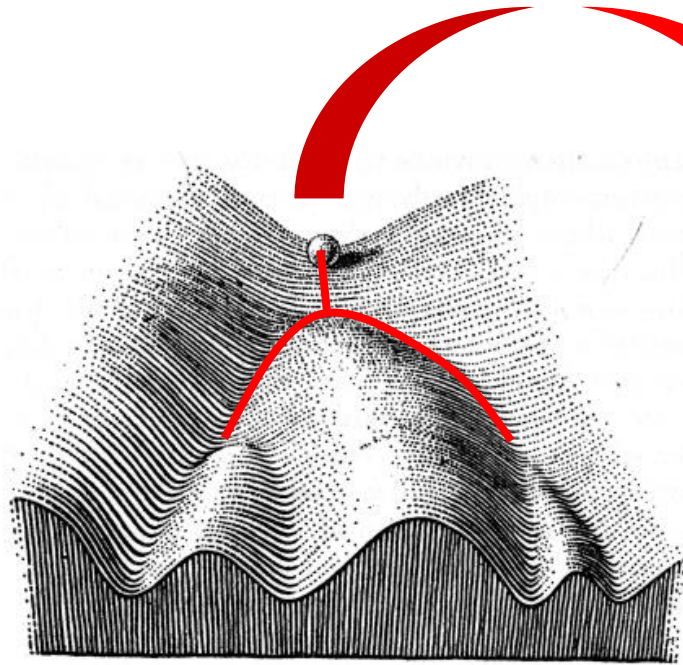
背後にどんな複雑な遺伝子間相互作用があっても
この分岐をする力学系は上の標準形で近似できる
(中心多様体縮約定理)

力学系 (Dynamical system): **時間変化するシステム**のこと。

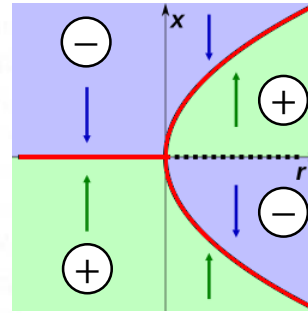
振り子やバネのような「力学」と似た枠組みで扱えるから「力学系」と呼ばれるが、
物理学ではなく**数学**の一分野。今まで授業で扱ってきた微分方程式もすべて力学系。

ワディントン描像を力学系の言葉に翻訳すると:

分化 (differentiation) = 分岐 (bifurcation)



「超臨界ピッチフォーク分岐」
“supercritical pitchfork bifurcation”



標準形

$$\frac{dx}{dt} = rx - x^3$$

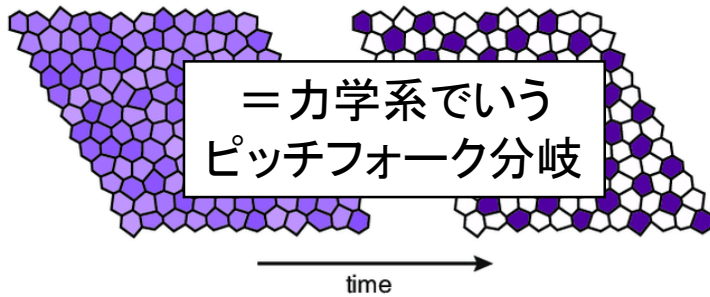
名前がゴツいが実は簡単
今日帰る頃には理解している
(つまり今はわからなくてもOK)

力学系 (Dynamical system): 時間変化するシステムのこと。

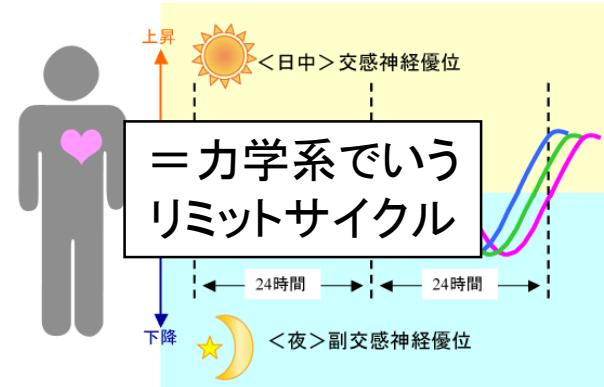
振り子やバネのような「力学」と似た枠組みで扱えるから「力学系」と呼ばれるが、物理学ではなく数学の一分野。今まで授業で扱ってきた微分方程式もすべて力学系。

生物学における多くの重要概念が 力学系によって明確に定義できる

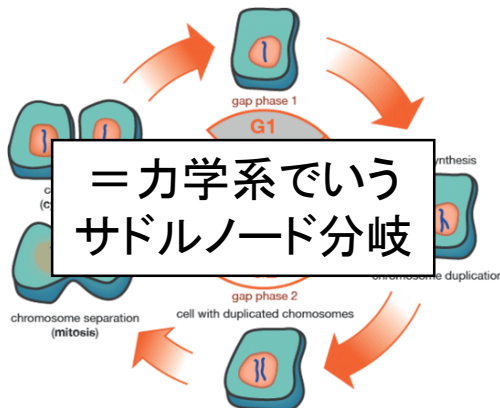
分化



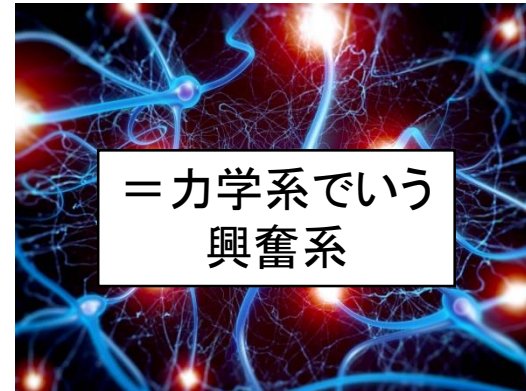
概日リズム



細胞周期制御



神経発火



※ 実際は一つの生命現象にも複数の分岐が関わっていたりする

生物学における多くの重要概念が 力学系によって明確に定義できる

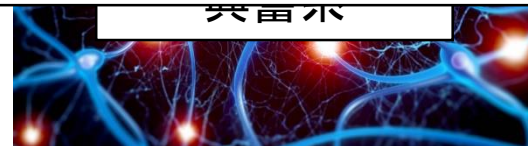
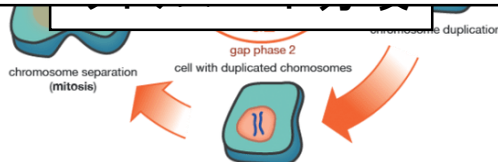
分化

概日リズム



力学系は生命現象を記述するのに
とても便利な道具/言語！

(それどころか生物に限らず
森羅万象に応用可能！！)



※ 実際は一つの生命現象にも複数の分岐が関わっていたりする

今日のゴール:

生物のモデルを使って力学系のキーワードを理解する

1. 大腸菌のコロニー増殖モデルとその派生

キーワード: 平衡点、安定性

2. Notch-Deltaの側方抑制モデル

キーワード: 多安定性、ピッチフォーク分岐

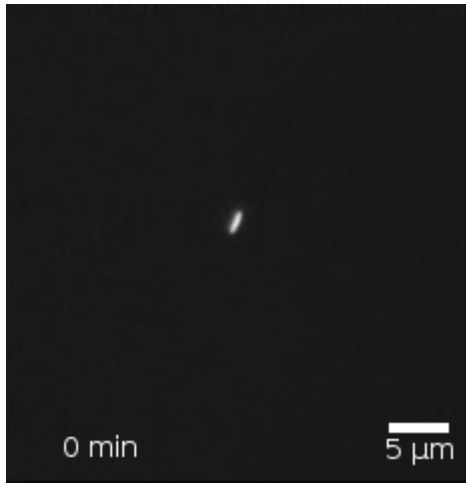
3. LacYのポジティブ・フィードバックモデル

キーワード: ヒステリシス、サドルノード分岐

4. (発展課題) 解糖系振動のモデル

キーワード: リミットサイクル、ホップ分岐

(モデル)大腸菌のコロニー増殖: 細胞が一定時間ごとに分裂する



(Stewart et al. 2005)

[微分方程式]

$$\frac{dx}{dt} = rx$$

x : 大腸菌の個体数

r : 成長率 (マルサス係数)

[初期値]

$$x(0) = x_0$$

[パラメータ]

$$r > 0$$

[解析解]

$$\begin{aligned} x(t) &= x_0 e^{rt} \\ &= x_0 2^{\frac{r}{\log 2} t} \end{aligned}$$

[細胞周期の長さ]

$$\frac{\log 2}{r}$$

課題1-1: 微分方程式を手で解く(紙と鉛筆)

解けない人は上述の解が方程式を満たすことを確認。

課題1-2: 微分方程式をシミュレーションする(MATLAB)

$r = 0.05$ の場合に、 $x_0 = -2 \sim 2$ で試行

課題1-2

“task1_2.m”をダウンロードして空欄を埋める

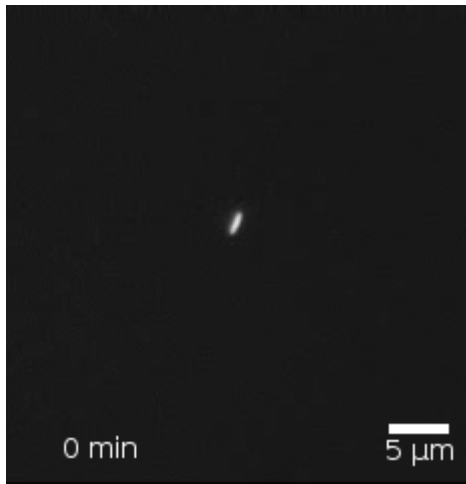
```
function task1_1()
    figure; % 図を出す
    hold on; % 重ね書きをする

    r = ; % マルサス係数(正) or 減衰定数(負)
    time = 0.01:0.1:100; % シミュレーションを行う時間区間

    for x0 = -2:1:2 % 初期値を-2から2まで1刻みで変動
        [t, time_course] = ode45(@(t, x) , time, x0); % ODEを解く
        plot(t, time_course(:,1), 'r'); % 横軸:時間、縦軸:濃度でplot
    end
    xlabel('Time (t)'); % x軸のラベル名
    ylabel('Population size (x)'); % y軸のラベル名
end
```

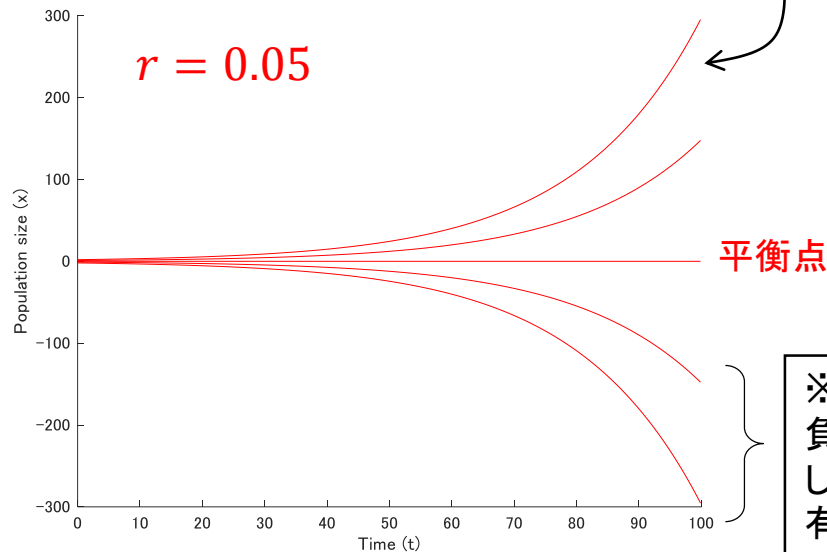
以降の課題 1-3, 1-5, 1-7 はこのコードを使い回す

この系は不安定な平衡点を $x = 0$ に持つ



(Stewart et al. 2005)

解答例(課題1-2)

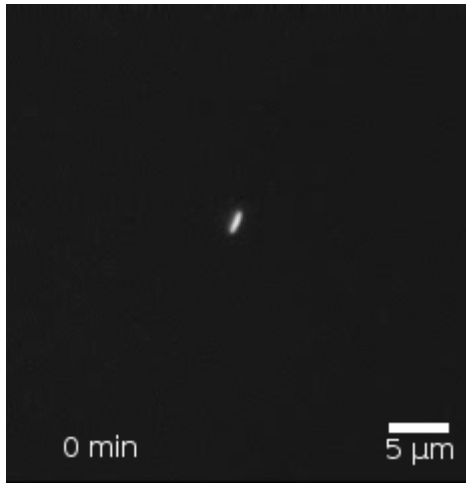


ひとつの初期値からスタートした解を解軌道(あるいは単に軌道)と呼ぶ

※ x を個体数と考えた場合、負の値を取ることはありえない。しかし、理解を深める上では有用なので一応調べておこう。

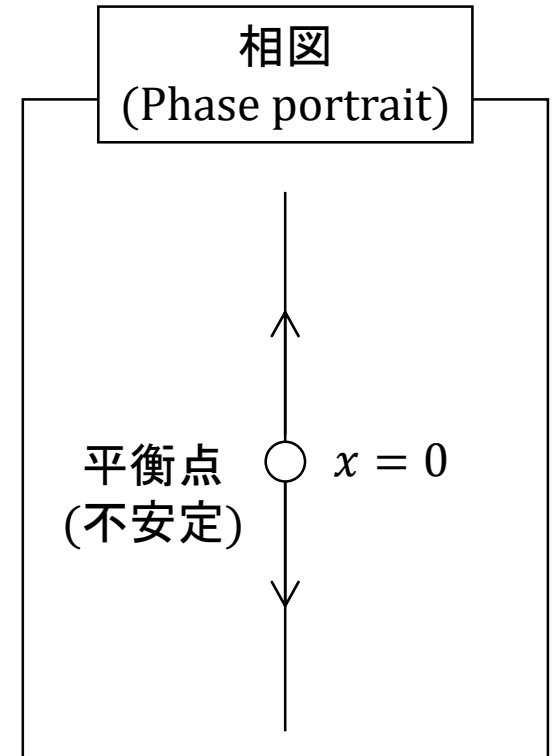
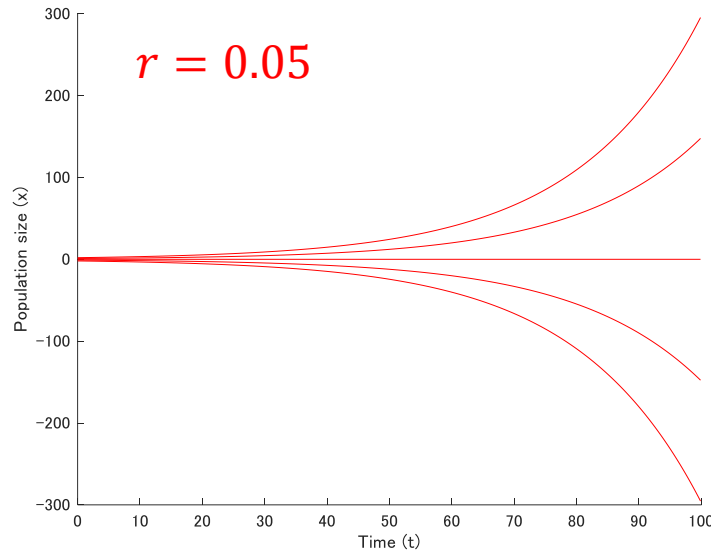
- 系が時間変化しない状態(定常状態)を「**平衡点**」と呼ぶ。
 - 平衡点の周りの軌道が平衡点から離れていくとき「**不安定**」、平衡点に近づいていくときは「**安定**」と呼ぶ。

この系は不安定な平衡点を $x = 0$ に持つ



(Stewart et al. 2005)

解答例(課題1-2)



- 予測される軌道を状態空間上にまとめた図を「相図」と呼ぶ。
 - 軌道の向き(=微分係数の正負)を矢印(\uparrow \downarrow)で書く
 - 安定な平衡点を●、不安定な平衡点を○で書く
 - 今は1変数の力学系なので直線(1次元空間)上に書ける

(モデル)放射性元素の崩壊： 元素の数は半減期を経るごとに半分になる

[微分方程式]

$$\frac{dx}{dt} = rx$$

x : 放射性元素の数

r : 崩壊定数

[解析解]

$$\begin{aligned} x(t) &= x_0 e^{rt} \\ &= x_0 2^{\frac{r}{\log 2} t} \end{aligned}$$

[初期値]

$$x(0) = x_0$$

[半減期]

$$\frac{\log 2}{r}$$

[パラメータ]

$$r < 0$$

大腸菌増殖モデルとは
パラメータ値が違うだけ

原子核の崩壊(壊変)と放射線

不安定な原子核は崩壊して
安定な原子核になろうとする。



不安定な原子核の崩壊に伴って
放射線が発生する

(引用:ラジウム温泉ドットコム)

課題1-3: 微分方程式をシミュレーションする (MATLAB)

$r = -0.05$ の場合に、 $x_0 = -2 \sim 2$ で試行

この系は安定な平衡点を $x = 0$ に持つ

解答例(課題1-3)

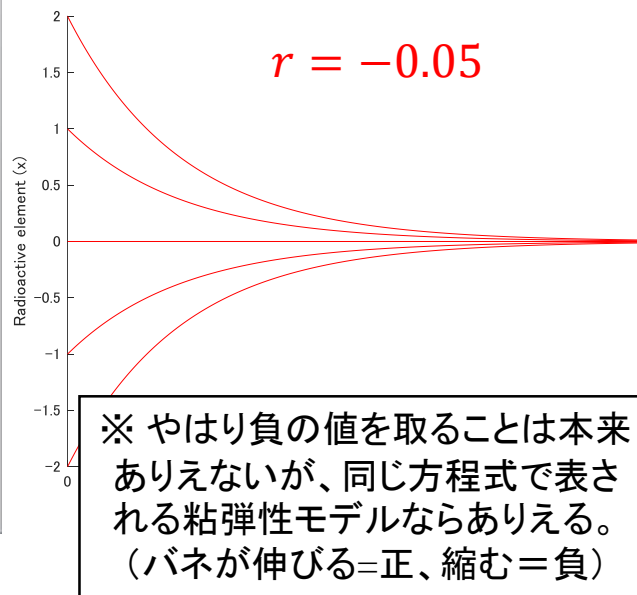
原子核の崩壊(壊変)と放射線

不安定な原子核は崩壊して安定な原子核になろうとする。

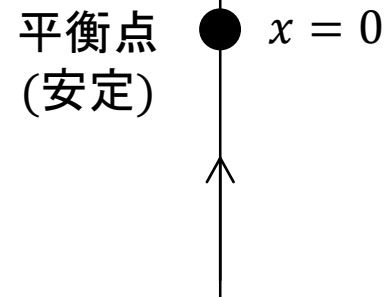


不安定な原子核の崩壊に伴って放射線が発生する

(引用:ラジウム温泉ドットコム)

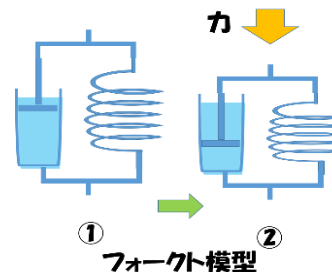


解答例(課題1-4)



課題1-4: 相図を描く(紙と鉛筆)

相図の描き方はp12参考



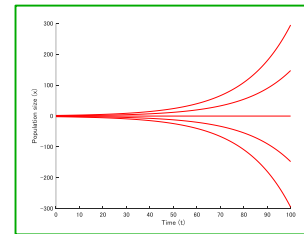
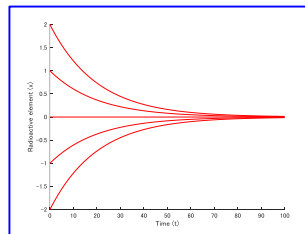
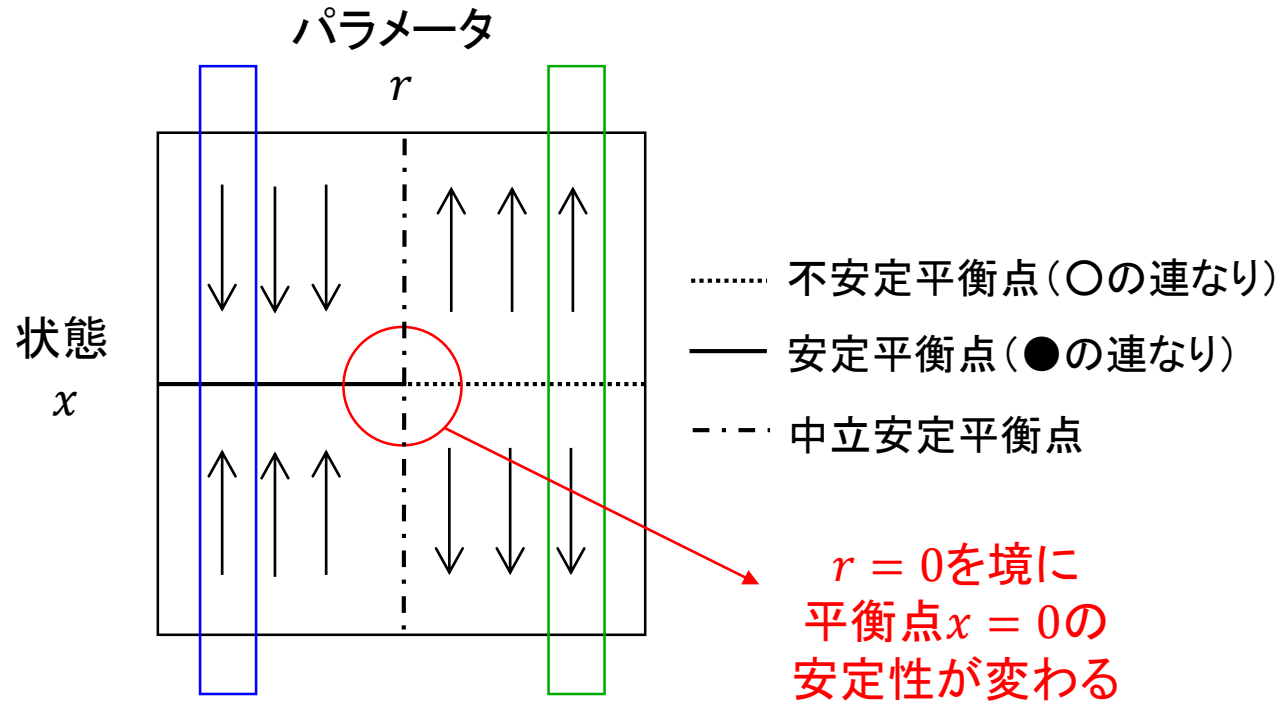
分岐図 (bifurcation diagram): パラメータを変えたときの力学系の変化を見よう

[微分方程式]

$$\frac{dx}{dt} = rx$$

[パラメータ]

$r: -0.05 \rightarrow 0.05$



わずかなパラメータ変化で系の性質が大きく変わることを**分岐**と呼ぶ。
(例えば、平衡点の数や安定性が変わるなど)

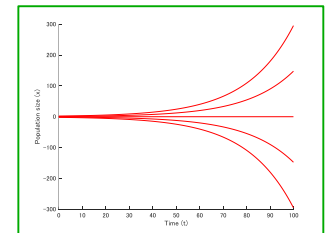
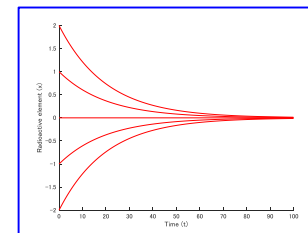
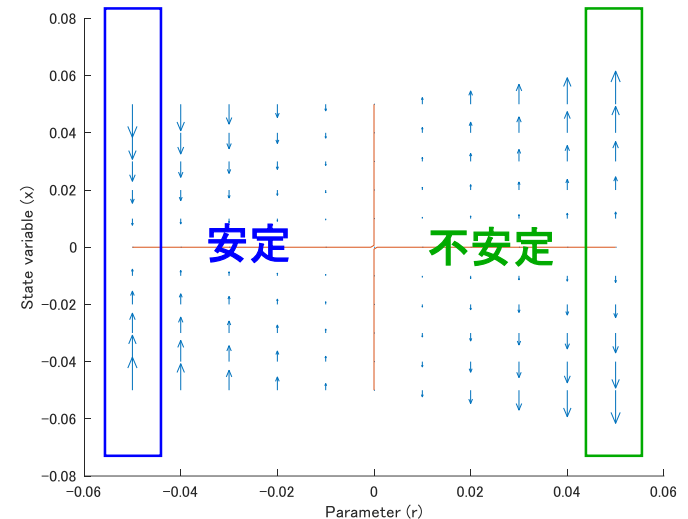
参考：一次元力学系の分岐図を描くコード (例) “bifurcation1D.m”

注意

配列要素ごとの乗算やべき乗は
演算子の前に“.”をつける。

“*” → “.*”、“^” → “.^”

```
function bifurcation()  
    rmin = -0.05;  
    rmax = 0.05;  
    dr = (rmax-rmin)/10;  
    xmin = -0.05;  
    xmax = 0.05;  
    dx = (xmax-xmin)/10;  
    [r,x] = meshgrid(rmin:dr:rmax, xmin:dx:xmax);  
    Vr = zeros(size(r)); % ベクトルの横成分はゼロ  
    Vx = r.*x; % ベクトルの縦成分 = 微分方程式の右辺  
    figure;  
    hold on;  
    quiver(r,x,Vr,Vx); % ベクトル場の作成  
    fimplicit(@ (r,x) r.*x, [rmin, rmax, xmin, xmax]); % 平衡点の計算  
    xlabel('Parameter (r)'); % x軸のラベル名  
    ylabel('State variable (x)'); % y軸のラベル名  
end
```



以降の課題 1-6, 1-8 はこのコードを使い回す

(モデル)ロジスティックモデル: 個体の増殖に上限がある場合



[微分方程式]

指数増殖モデルに
()部分が掛かった

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right)$$

x : 個体数

r : 成長率 (マルサス係数)

K : 環境収容力

[初期値]

$$x(0) = x_0$$

[解析解]

$$x(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K}{x_0} - 1\right) e^{-rt}}$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = K \text{ for } r > 0$$

[平衡点]

$$x = 0, x = K$$

課題1-5: シミュレーションし、相図を描く (MATLAB, 紙と鉛筆)

$r = 0.05, K = 1$ の場合に、 $x_0 = 0 \sim 1.5$ で試行

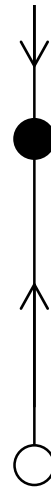
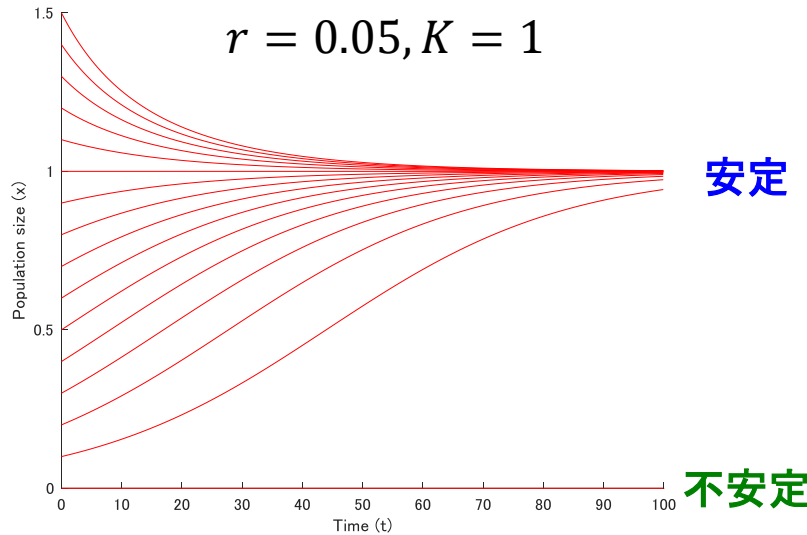
課題1-6: 分岐図を描く (MATLAB)

$K = r$ の場合に、 $r: -0.08 \rightarrow 0.08$ と変化させた場合の分岐を見よ
(つまり、 $\dot{x} = rx - x^2$ のとき。 $x = -0.05 \sim 0.05$ くらいが見やすい)

この系では平衡点が複数あり、 それぞれの安定性が異なる

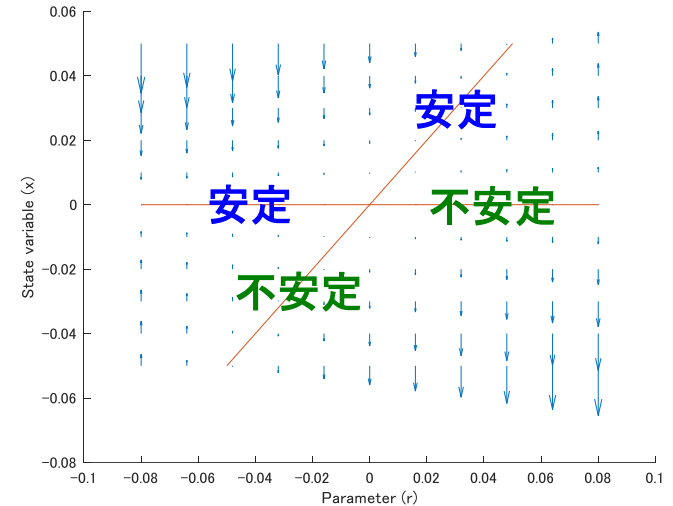
解答例(課題1-5)

$r = 0.05, K = 1$



解答例(課題1-6)

“トランスクリティカル分岐”



平衡点の安定性はテイラー展開によって解析的に求められる

微分方程式の右辺を $f(x)$ 、
平衡点を x^* (つまり $f(x^*) = 0$)、
そこからのズレを Δx とすると、

$$f(x) = f(x^* + \Delta x)$$

$$\approx f(x^*) + \frac{df}{dx}(x^*)\Delta x = \frac{df}{dx}(x^*)\Delta x$$

$K = r$ のとき

$$\frac{df}{dx} = r - 2x = \begin{cases} r & (x = 0) \\ -r & (x = r) \end{cases}$$

平衡点における微分係数が
正なら不安定、負なら安定。
(指数増殖モデルと同じ!)

(モデル)二重井戸ポテンシャルの勾配系: ボールが坂を転がっていく

[ポテンシャル]

$$\phi = \frac{1}{4}x^4 - \frac{1}{2}rx^2$$

[解析解]
略

[微分方程式]

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\frac{d\phi}{dx} \\ &= rx - x^3 \end{aligned}$$

[平衡点]

$$x = 0, x = \pm\sqrt{r}$$

ロジスティックモデルから
次数が2から3になった

[初期値]

$$x(0) = x_0$$

引用元: <https://kenyu-life.com/>

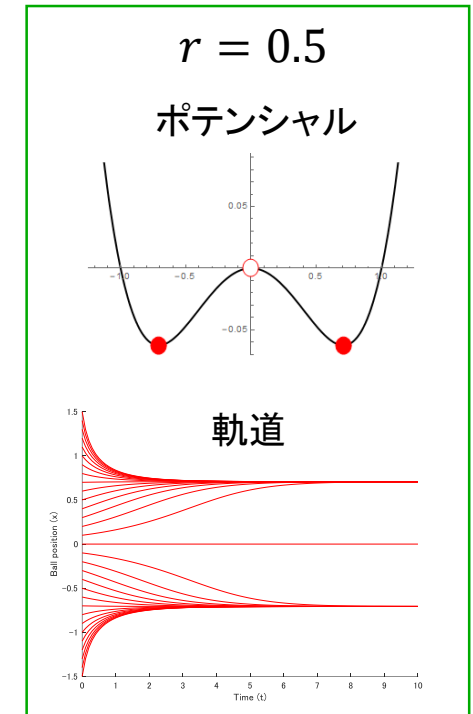
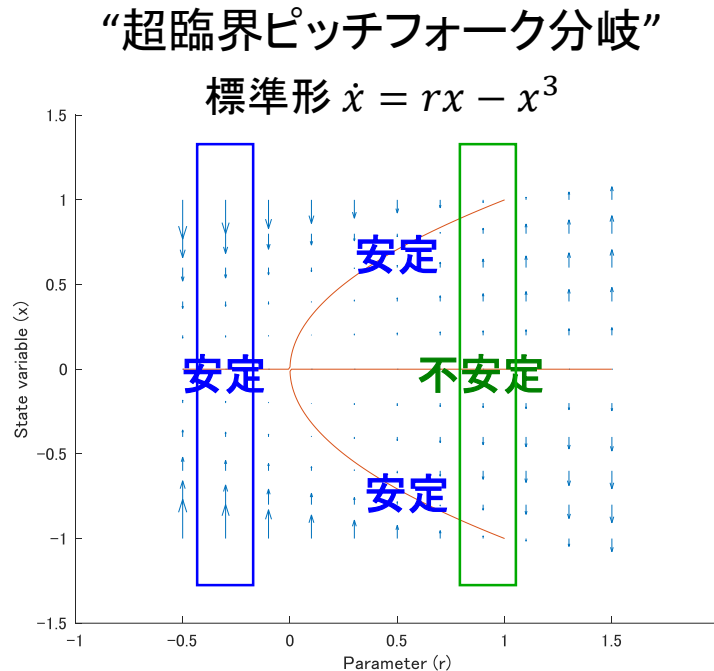
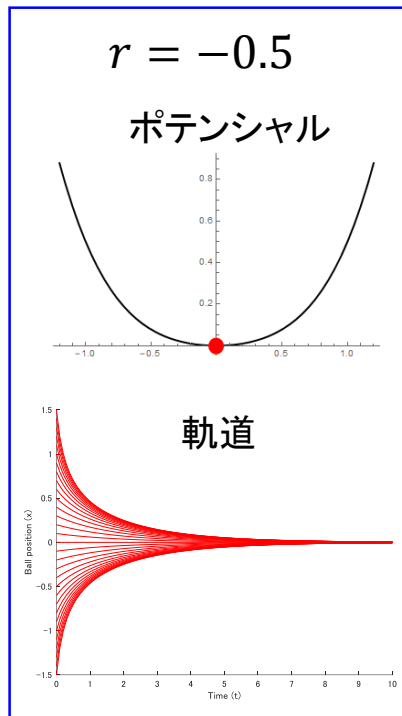
課題1-7: シミュレーションし、相図を書く(MATLAB、紙と鉛筆)

$r = -0.5, 0.5$ それぞれの場合に、 $x_0 = -2 \sim 2$ で試行

課題1-8: 分岐図を描く(MATLAB)

$r: -0.5 \rightarrow 1.5$ と変化させた場合の分岐を見よ
($x = -1 \sim 1$ くらいが見やすい)

双安定性： この系では安定な平衡点が複数ある



よもやま話

ワディントン地形は勾配系における「ポテンシャル」に対応すると考えられる。
しかし、すべての力学系が勾配系として表現できるわけではない。
(つまり、すべての力学系にポテンシャルが存在するわけではない)
それでも、同じ分岐の仕方をする力学系は、分岐点周辺で同じ標準形に近似できる。

今日のゴール:

生物のモデルを使って力学系のキーワードを理解する

1. 大腸菌のコロニー増殖モデルとその派生

キーワード: 平衡点、安定性

2. Notch-Deltaの側方抑制モデル

キーワード: 多安定性、ピッチフォーク分岐

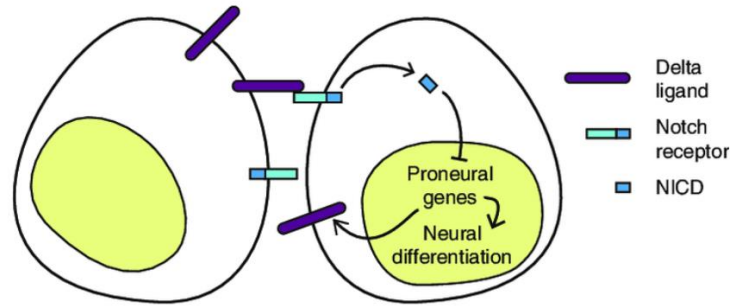
3. LacYのポジティブ・フィードバックモデル

キーワード: ヒステリシス、サドルノード分岐

4. (発展課題) 解糖系振動のモデル

キーワード: リミットサイクル、ホップ分岐

(モデル)Notch-Deltaの側方抑制： 隣り合う細胞がお互いを抑える



[微分方程式]

$$\frac{dx_1}{dt} = a \frac{K^h}{K^h + (I \cdot x_2)^h} - bx_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = a \frac{K^h}{K^h + (I \cdot x_1)^h} - bx_2$$

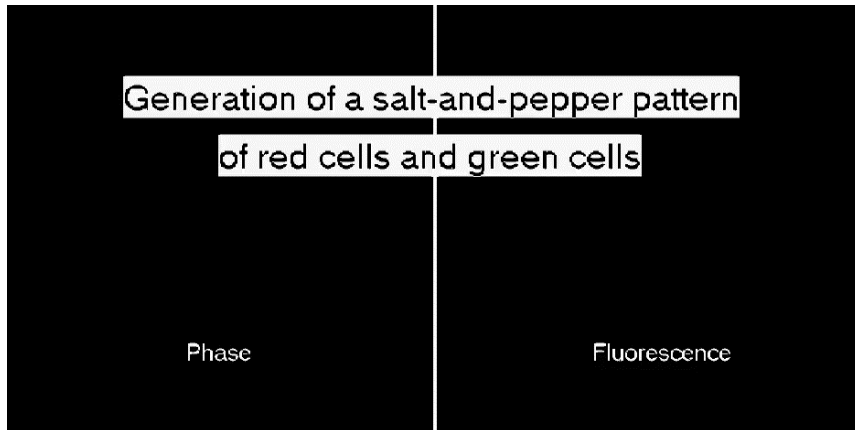
[変数]

x_1 : 細胞1のDelta濃度
 x_2 : 細胞2のDelta濃度

[定数]

I : 細胞間相互作用の強さ
 a, b, K, h : パラメータ

$$(a = 1, b = 0.5, K = 1, h = 4)$$



(Ferrell 2012 ; Matsuda et al. 2015)

課題2-1: パラメータと初期値を変えてシミュレーション(MATLAB)

$I = 0.4, 1$ それぞれの場合に、 $x_1(0) = 0.5 \sim 1.5, x_2(0) = 1.0$ で試行

課題2-2: 分岐図を描く(MATLAB)

$I: 0.4 \rightarrow 1$ と変化させた場合の分岐を見よ

課題2-1 ODEシミュレーション

“task2_1.m”をダウンロードして空欄を埋める

```
function task2_1()
    param = ; % パラメータa, b, K, h, Iの値
    x_ini = [1.0, 1.0]; % x1, x2 の初期値

    time = 0:0.1:10; % シミュレーションを行う時間区間

    for x1_ini = 0.5:0.25:1.5 % x1の初期値を0.5から1.5まで0.25刻みで変動
        x_ini(1) = x1_ini;
        [t, time_course] = ode45(@(t, x) ODE(t, x, param), time, x_ini);
        figure;
        hold on;
        plot(t, time_course(:, 1), 'r'); % 横軸:時間、縦軸:x1でplot
        plot(t, time_course(:, 2), 'b'); % 横軸:時間、縦軸:x2でplot
        xlabel('Time (t)'); % 横軸のラベル名
        ylabel('Delta expression'); % 縦軸のラベル名
        legend({'Cell 1 (x1)', 'Cell 2 (x2)'}); % 各系列の説明
        title(join(["x1(0) = ", x1_ini])); % タイトルのラベル名
    end

end

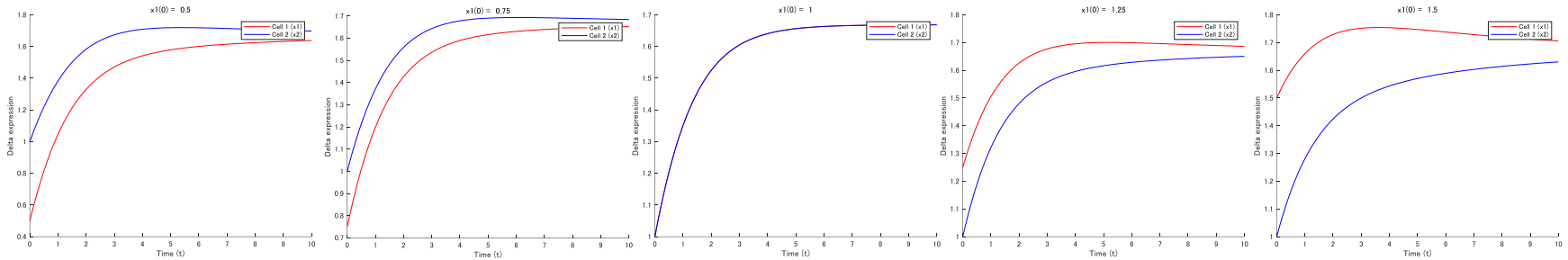
function dxdt = ODE(~, x, param) % ODE(t, y, param) という関数の定義
    

end
```

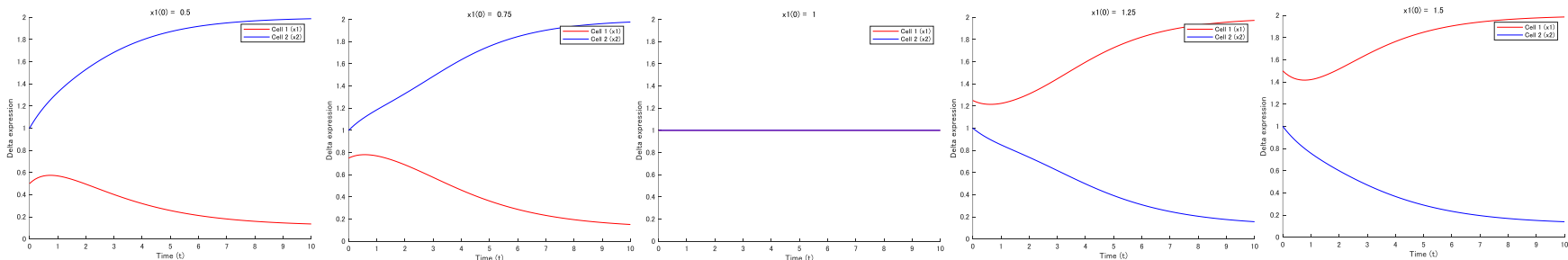
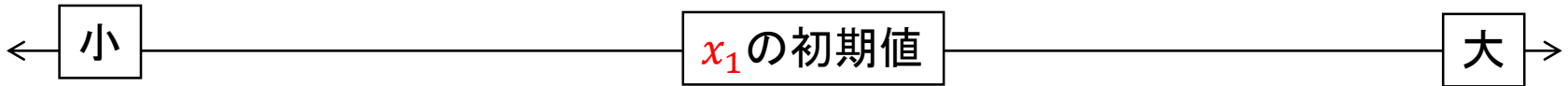
解答例 (課題2-1 ODEシミュレーション)

細胞間相互作用が強いときに「分化」が起きる

細胞間相互作用が弱い場合 ($I = 0.4$)



細胞間相互作用が強い場合 ($I = 1$)



課題2-2 分岐図の作成

“task2_2.m”をダウンロードして空欄を埋める

- 2変数あるが、片方の変数(x_1)にのみ着目する
- 様々な初期値でODEを解いて、平衡点を見つけ出す。

```
function task2_2()
    param = ; % パラメータa,b,K,h,Iの値
    x_ini = [1.0,1.0]; % x1,x2 の初期値

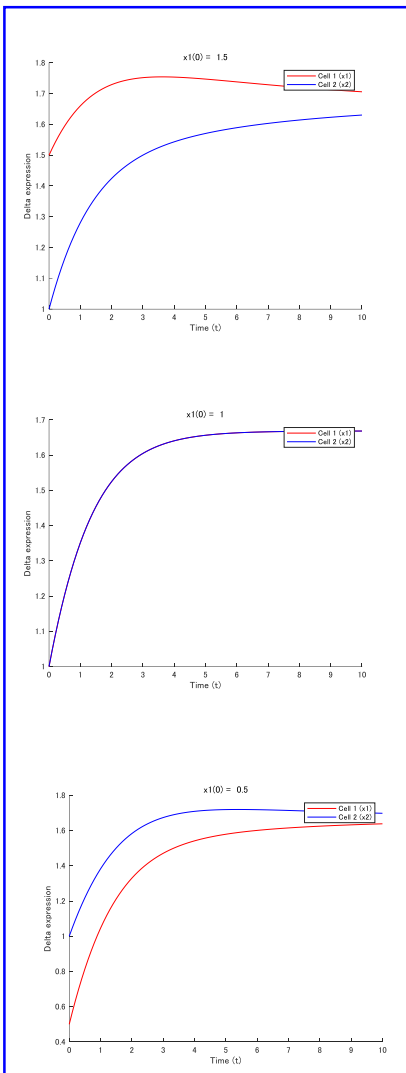
    time = 0:1:200; % シミュレーションを行う時間区間
    figure;
    hold on;
    for  % Iを変動させる
        param(5)= I;
        for x1_ini = 0.5:0.1:1.5 % x1の初期値を変動させる
            x_ini(1) = x1_ini;
            [~, time_course] = ode45(@(t, x) ODE(t,x,param), time, x_ini);
            x1_end = time_course(end,1);
            plot(I, x1_end, 'r+', 'markersize', 10, 'linewidth', 2);
        end
    end
    xlabel('Cell-cell interaction (I)'); % 横軸のラベル名
    ylabel('Final state of cell 1 (x1)'); % 縦軸のラベル名

end

function dxdt = ODE(~, x, param) % ODE(t, y, param)という関数の定義

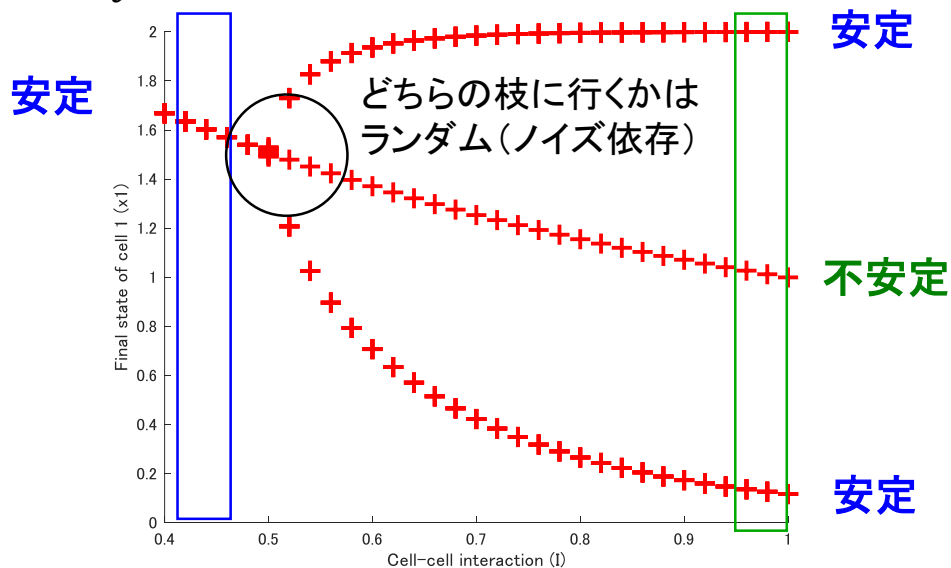

end
```

細胞間相互作用を強くしていくと 超臨界ピッチフォーク分岐が起きる



平衡点における
細胞1のDelta濃度

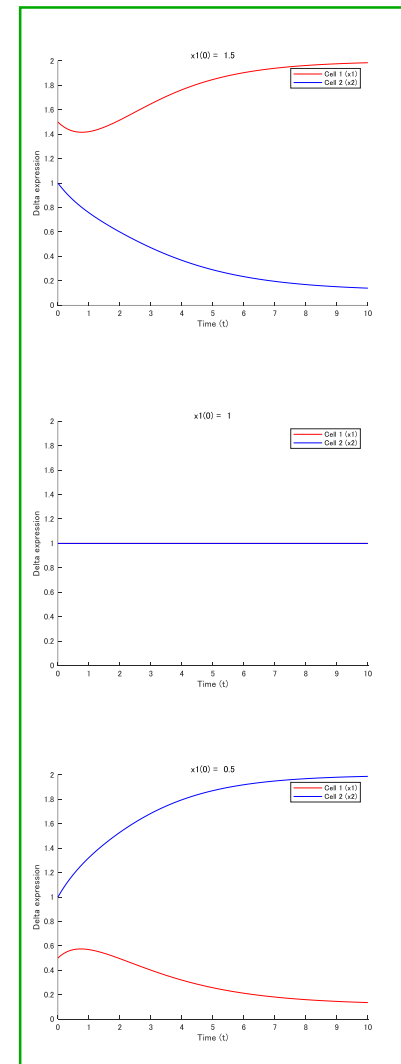
$$\left(\lim_{t \rightarrow \infty} x_1 \right)$$



細胞間相互作用の強さ (I)

よもやま話

多次元力学系の平衡点の安定性は
ヤコビ行列の固有値の正負によって求まる
(正→不安定、負→安定)



今日のゴール:

生物のモデルを使って力学系のキーワードを理解する

1. 大腸菌のコロニー増殖モデルとその派生

キーワード: 平衡点、安定性

2. Notch-Deltaの側方抑制モデル

キーワード: 多安定性、ピッチフォーク分岐

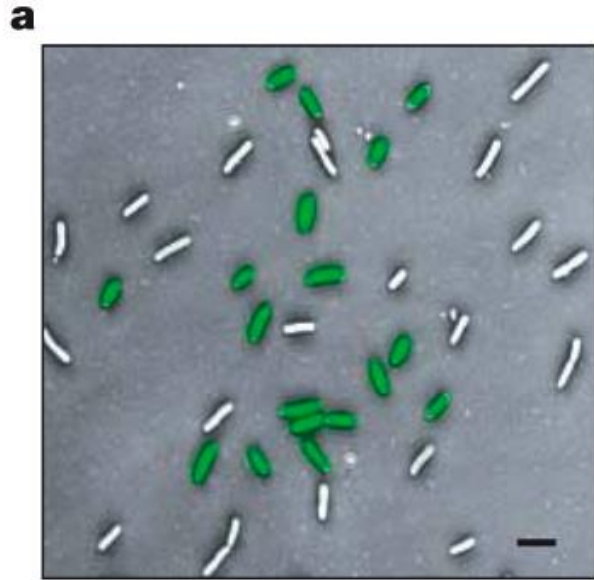
3. LacYのポジティブ・フィードバックモデル

キーワード: ヒステリシス、サドルノード分岐

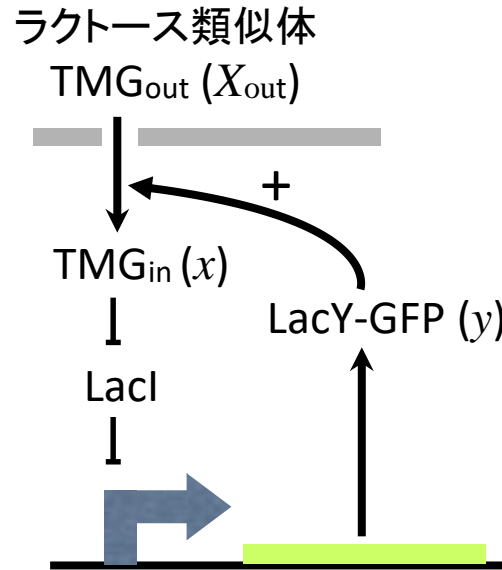
4. (発展課題) 解糖系振動のモデル

キーワード: リミットサイクル、ホップ分岐

(モデル) LacYのポジティブフィードバック: 大腸菌はラクトースを積極的に利用する



Ozbudak et al. (2004) Nature



[微分方程式]

$$\frac{dx}{dt} = -x + \alpha X_{out} + \beta y$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{x^2}{\rho + x^2} - y$$

[変数]

x : 細胞内TMG濃度
 y : LacY-GFP濃度

[定数]

X_{out} : 細胞外TMG濃度
 α, β, ρ : パラメータ
($\alpha = 0.1, \beta = 9.5, \rho = 25$)

課題3-1: パラメータと初期値を変えてシミュレーション (MATLAB)

$X_{out} = 0, 5, 10$ それぞれの場合に、 $x(0) = 0, y(0) = 0 \sim 1.0$ で試行

課題3-2: 分岐図を描く (MATLAB)

$X_{out}: 0 \rightarrow 1$ と変化させた場合の分岐を見よ

課題3-1 ODEシミュレーション

“task3_1.m”をダウンロードして空欄を埋める

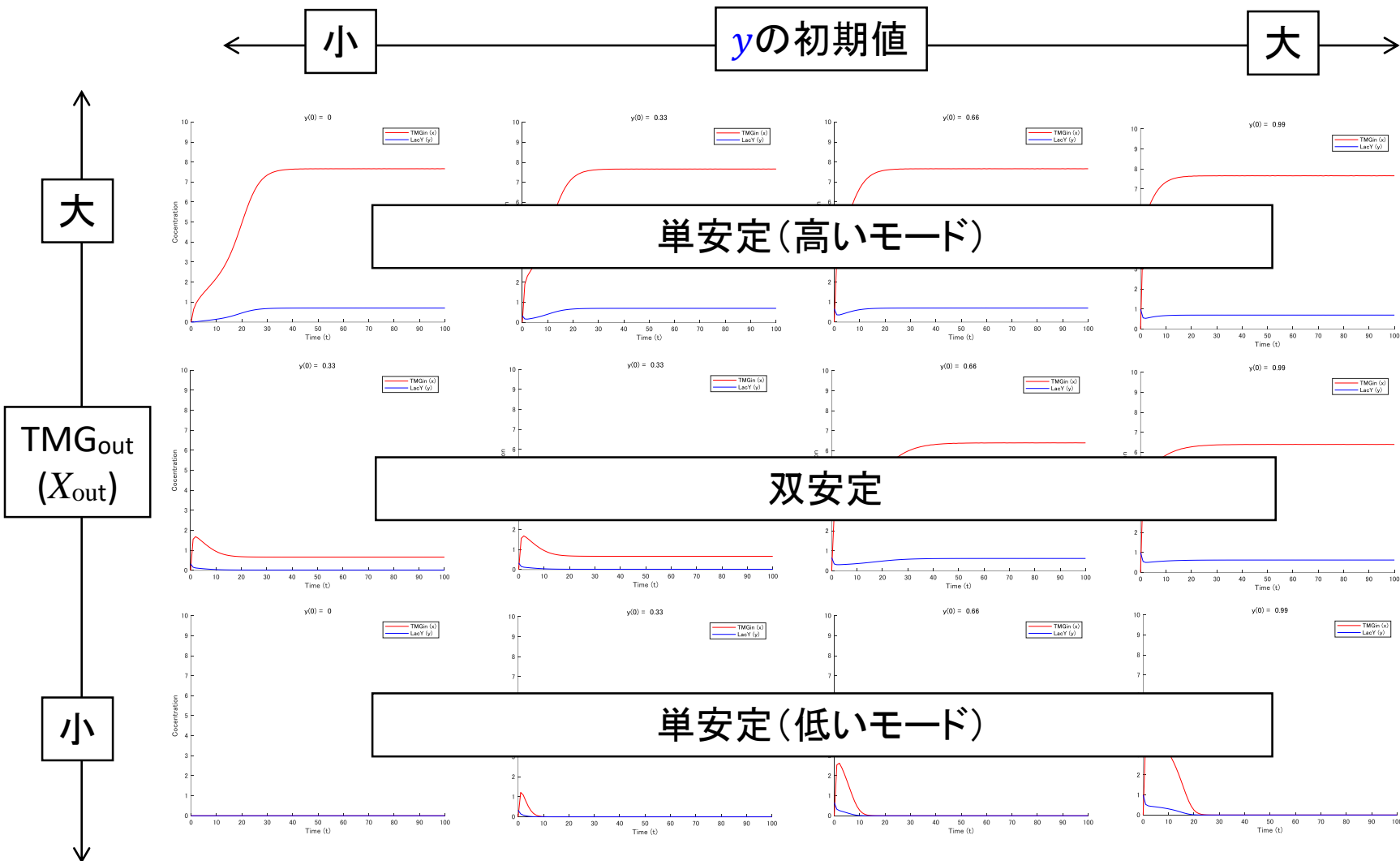
```
function task3_1()
    time = 0:1:100;
    x_ini = 0;
     % 各パラメータの値
    param = [ alpha , beta , rho , x_out ]; % パラメータ・ベクトル
    for y_ini = 0:0.33:1.0 % yの初期値を変動
        s0 = [ x_ini , y_ini ];
        [t, time_course] = ode45(@(t, s) ODE(t,s,param), time, s0);
        figure;
        hold on;
        plot(t, time_course(:,1), 'r'); % 横軸:時間、縦軸:xでplot
        plot(t, time_course(:,2), 'b'); % 横軸:時間、縦軸:yでplot
        ylim([0,10])
        xlabel('Time (t)'); % 横軸のラベル名
        ylabel('Cocentration'); % 縦軸のラベル名
        legend({'TMGin (x)', 'LacY (y)'}); % 各系列の説明
        title(join(["y(0) = ", y_ini])); % タイトルのラベル名
    end
end

function dsdt = ODE(~,s,param) % ODE(t,s,param)という関数の定義

end
```

課題3-1 ODEシミュレーション

細胞外TMGが中間のときだけ双安定性を示す



課題3-2 分岐図の作成

“task3_2.m”をダウンロードして空欄を埋める

- 本当は二次元だが、片方の変数(x1)のみに注目する
- 様々な初期値でODEを解いて、平衡点を見つけ出す。
- 加えて、代数方程式を解くことによって平衡点を探す。

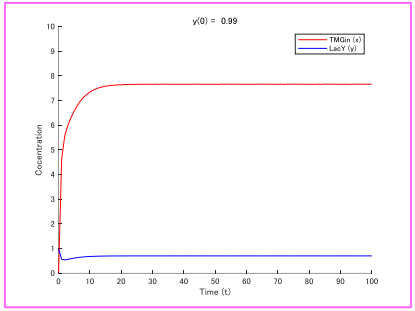
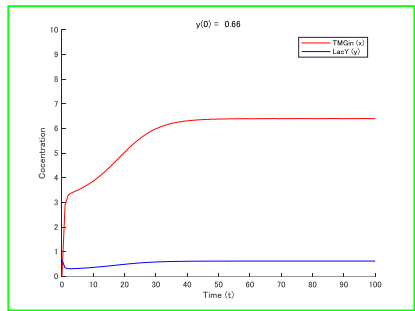
```
function task3_2()
time = 0:1:200; % ODEシミュレーションの時間区間
x_ini = 0; % xの初期値
[ ] % パラメータ
figure;
hold on;
for x_out = 0:0.5:10
    param = [ alpha , beta , rho , x_out ]; % パラメータベクトル
    for y_ini = 0:0.1:1.0
        s0 = [ x_ini , y_ini ]; % 初期値ベクトル
        % ODEシミュレーション
        [~, time_course] = ode45(@(t, x) ODE(t,x,param), time, s0);
        y_end = time_course(end,2); % 最終時刻のyの値を格納
        % 縦軸 yの最終値、横軸 x_outでプロット
        plot(x_out, y_end, 'r+', 'markersize', 10, 'linewidth', 2);
    end
end
xlabel('TMGout (Xout)'); % 横軸のラベル名
ylabel('Final state of LacY-GFP (x1)'); % 縦軸のラベル名
```

```
for x_out = 0:0.5:10
    syms x y;
    % 代数方程式を解く
    [~, ysol] = vpasolve([ 右隣がヒント ], x^2/(rho+x^2)-y==0, [x,y]);
    for i=1:size(ysol)
        if (isreal(ysol(i))) % 実数解のみを表示させる
            plot(x_out, ysol(i), 'ko', 'markersize', 10, 'linewidth', 2);
        end
    end
end
end

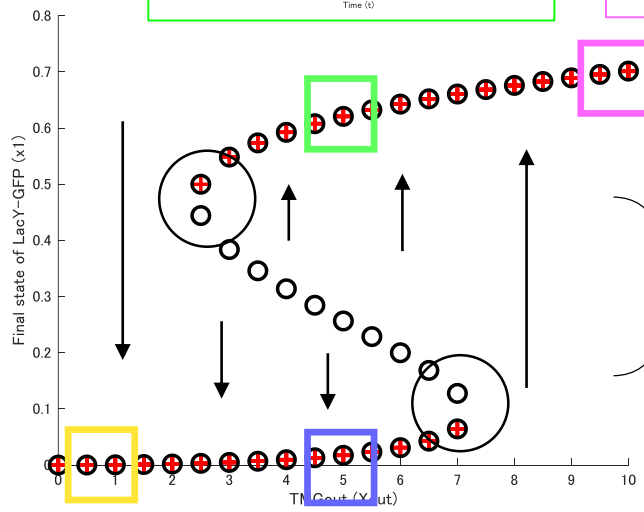
function dsdt = ODE(~,s,param) % ODE(t,s,param)という関数の定義
[ ]
end
```

細胞外TMGを高めていくと分岐が2回起きる (サドル・ノード分岐)

“サドルノード分岐”
サドル(不安定平衡点)
とノード(安定平衡点)
が対生成あるいは
対消滅する分岐

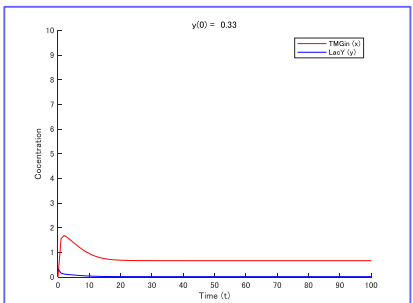
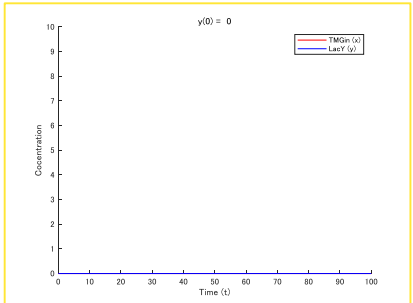


LacY濃度
(y)



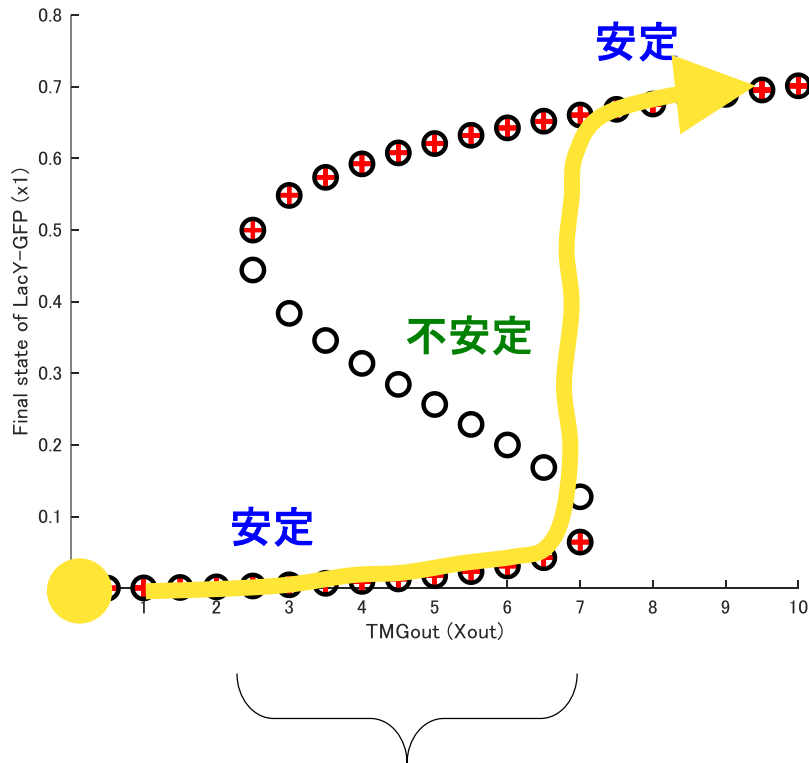
ほとんどの初期値で
到達できない平衡点
= 不安定平衡点

細胞外TMG濃度
(X_{out})

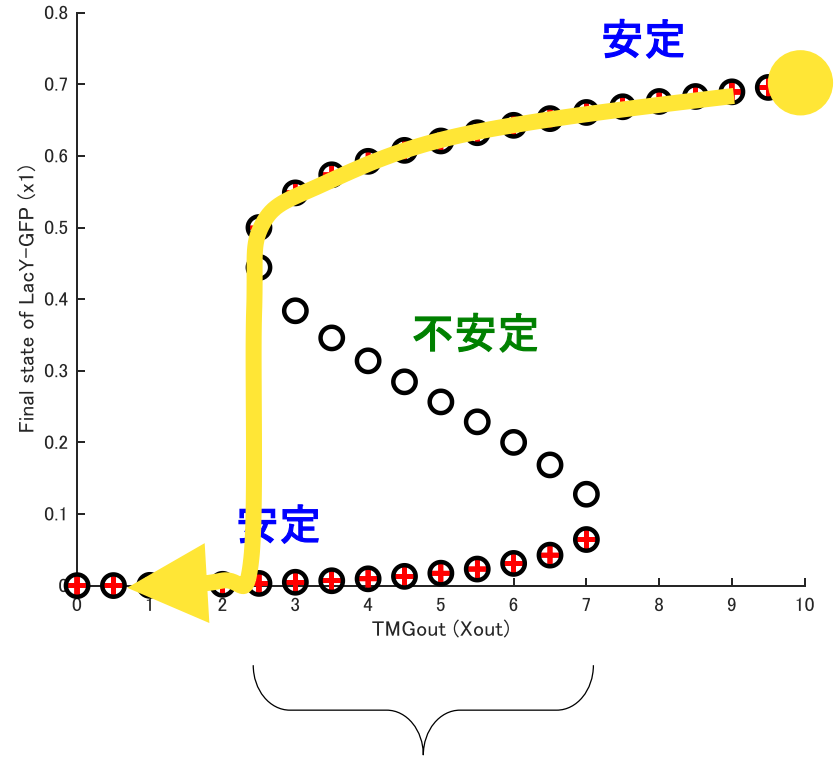


分岐図から予測できること: ヒステリシス(履歴依存性)

- TMG_{out} を上げていくとき



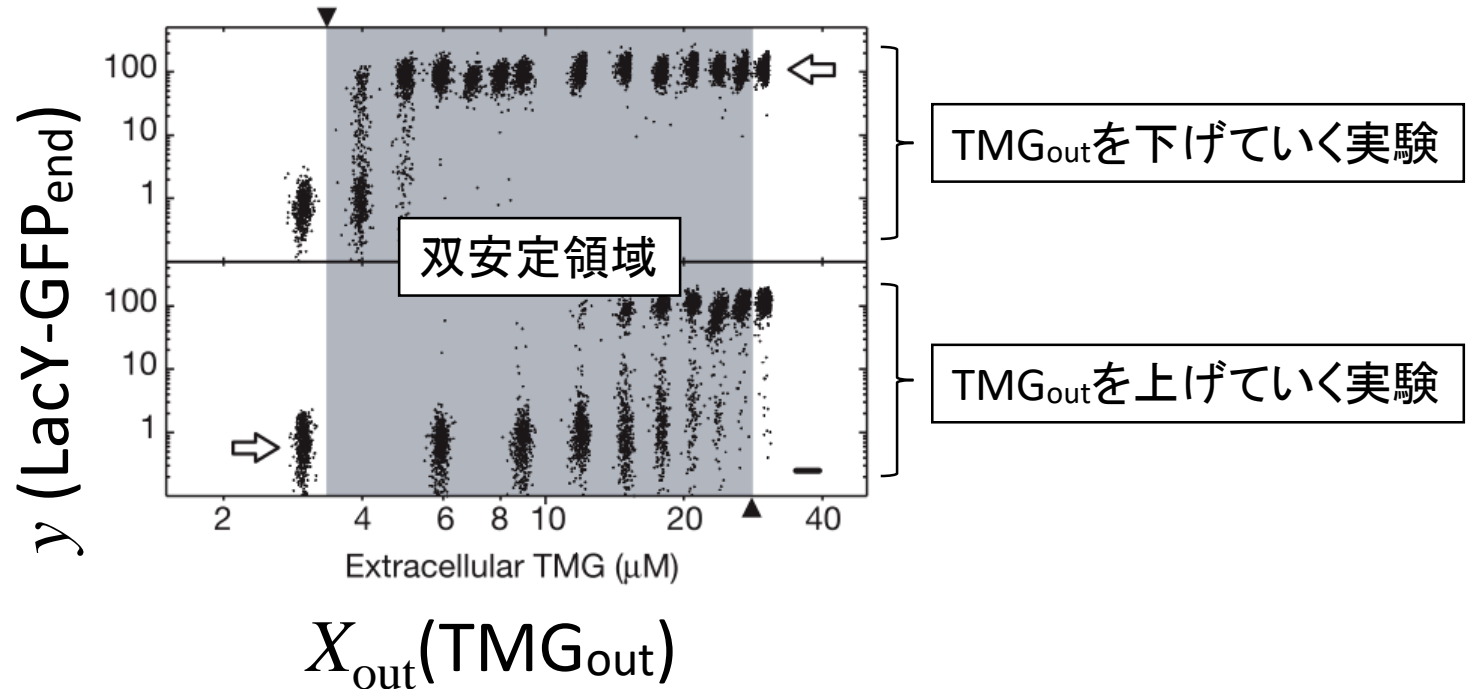
- TMG_{out} を下げていくとき



双安定な領域で上下どちらの「枝」にいるかは過去に依存
=細胞にとっての記憶情報(メモリ)として使える

ヒステリシスは実験的に観察される

Ozbudak et al. (2004) Nature



課題3-3: シミュレーションで TMG_{out} を時間変化させよ (MATLAB)

X_{out} をステップ状に変化させたときの y の最終値を観察しよう。

$X_{\text{out}}^{\text{before}} \rightarrow X_{\text{out}}^{\text{after}}$ とし、 $X_{\text{out}}^{\text{after}} = 5$ で固定、 $X_{\text{out}}^{\text{before}} = 1 \sim 10$ と変えてみよう。

課題3-3 分岐図の作成

“task3_3.m”をダウンロードして空欄を埋める

```
function task3_3( )
```

中略

```
    % パラメータ  
for [ ] % x_outの前半の値を変化させる  
    time = 0:1:60; % シミュレーション前半の時間区間  
    x_init = 0; y_init = 0; % 前半部の初期値  
    s0 = [ x_init , y_init ]; % 初期値ベクトル  
    param = [ alpha , beta , rho , x_out_before ]; % パラメータ・ベクトル  
    [t1,time_course1] = ode15s(@(t,s) ODE(t,s,param),time,s0); % ODE走らせる  
  
    time = 60:1:120; % シミュレーション後半の時間区間  
    x_init = time_course1(end,1); y_init = time_course1(end,2); % 後半部の初期値  
    s0 = [ x_init , y_init ]; % 初期値ベクトル  
    [ ] % x_outの後半の値 (固定)  
    param = [ alpha , beta , rho , x_out_after ]; % パラメータ・ベクトル  
    [t2,time_course2] = ode15s(@(t,s) ODE(t,s,param),time,s0); % ODE走らせる
```

```
figure(1); % LacYのプロット
```

```
plot([t1; t2],[time_course1(:,2); time_course2(:,2)], 'linewidth', 2, 'color',c(fix(x_out_before/10*64),:));
```

```
figure(2); % TMGoutのプロット
```

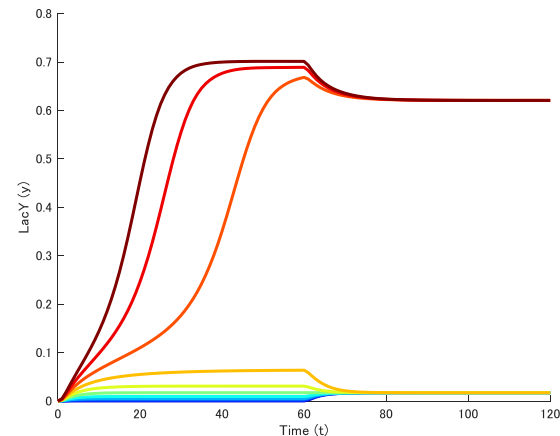
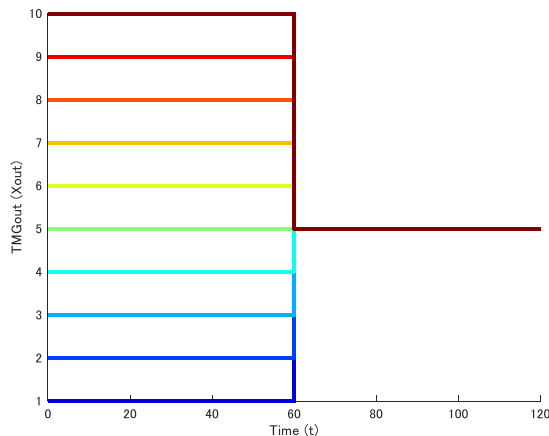
```
plot([t1; t2],[ones(length(t1))*x_out_before; ones(length(t2))*x_out_after], 'linewidth', 2, 'color',c(fix(x_out_before/10*64),:));
```

```
end
```

```
end
```

```
function dsdt = ODE(~,s,param)
```

```
end
```



今日のゴール:

生物のモデルを使って力学系のキーワードを理解する

1. 大腸菌のコロニー増殖

キーワード: 平衡点、安定性

2. Notch-Delta系の相互抑制

キーワード: 多安定性、ピッチフォーク分岐

3. LacYのポジティブ・フィードバック

キーワード: ヒステリシス、サドルノード分岐

4. (発展課題) 解糖系の振動

キーワード: リミットサイクル、ホップ分岐

力学系の安定な状態は「点」とは限らない： 安定な「振動」現象

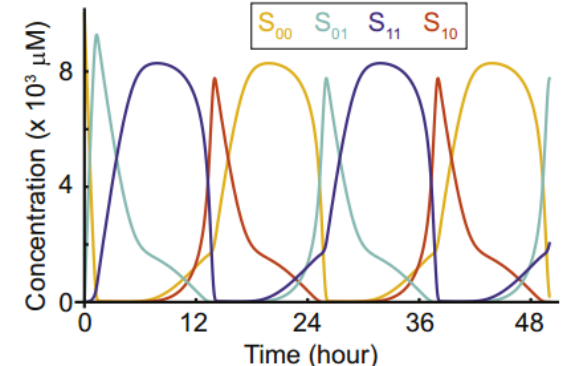
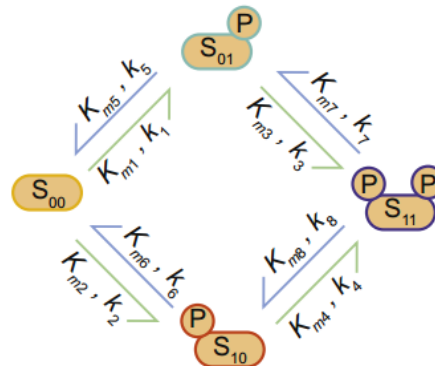
- ・心拍、血糖値、細胞分裂、概日周期、etc...



- ・ 解糖系から: *Sel'kov* モデル
- ・ 神経発火から: *FitzHugh-Nagumo* モデル
- ・ 合成生物学から: *Repressilator* モデル



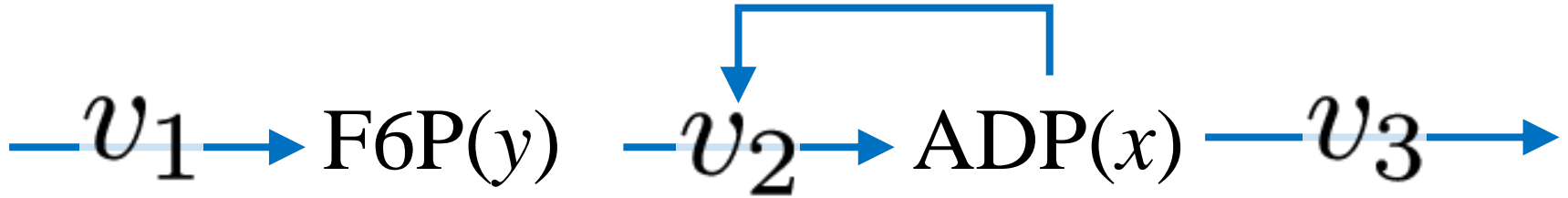
リン酸化反応の振動の数理モデル



生体内での振動現象1

例1. 解糖系の振動モデル (*Sel'kov model*)

Strogatz (1994) pp.205



$$\begin{cases} \dot{x} = v_2 - v_3 & v_1 = b \\ \dot{y} = v_1 - v_2 & v_2 = ay + x^2y \\ & v_3 = x \end{cases} \quad \begin{array}{l} \text{パラメータ:} \\ a = 0.06, b = 0.6 \\ \text{初期値:} \\ x(0) = 1, y(0) = 1 \end{array}$$

課題4-1: シミュレーションで振動を確認しよう

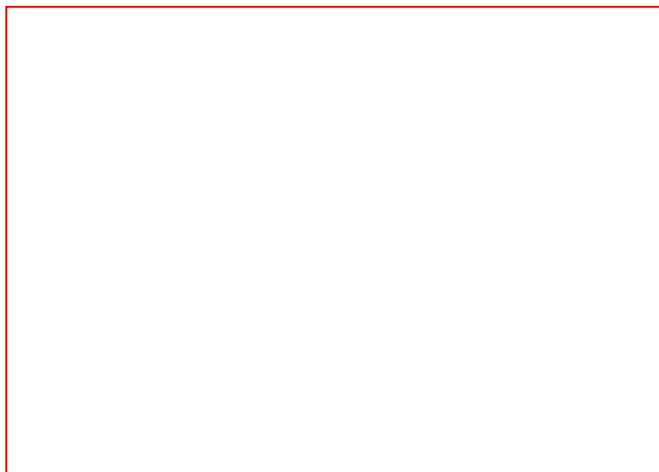
課題4-2: 振動のパラメータ b に対する依存性を調べよう

課題4-1 “task3_3.m”の空欄を埋める

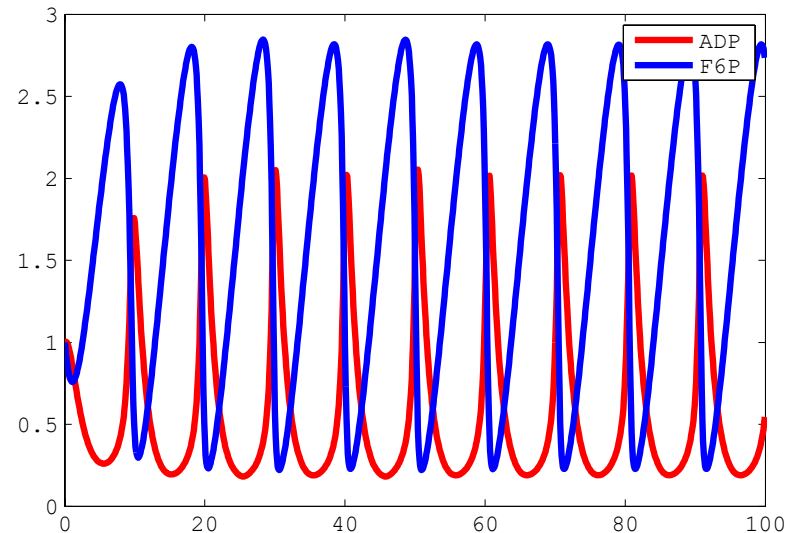
```
function task4_1()  
    % selcovモデル  
    % ODEを数値的に解く  
    % パラメータの指定  
    s0 = [1, 1]; % ADP(x)の初期値とF6P(y)の初期値  
    _____; % パラメータ a, b  
    time = 0.01:0.1:100; %シミュレーションを行う時間  
  
    % 数値計算  
    [t, time_course] = ode45(@ODE(t, s), time, s0); % ODEを解く  
  
    % figure 1 に描く  
    figure(1);  
    plot(t, time_course(:,1), 'r', t, time_course(:,2), 'b'); % 横軸:時間、縦軸:濃度でプロット  
end
```

課題4-2に同じコードを使いまわそう

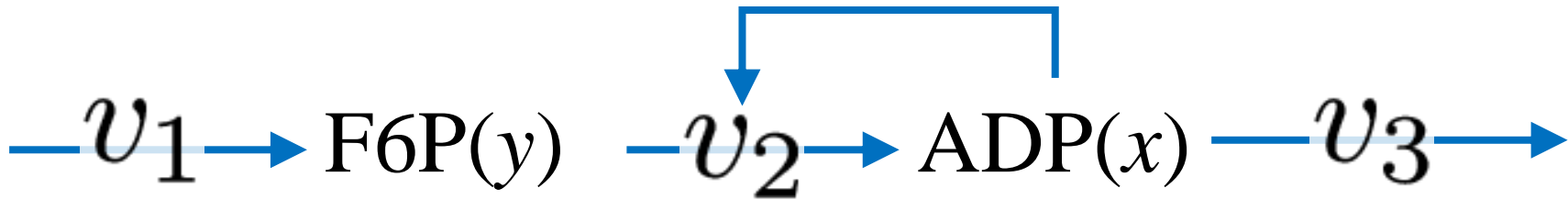
```
function dsdt = ODE(~, s, param)
```



```
end
```



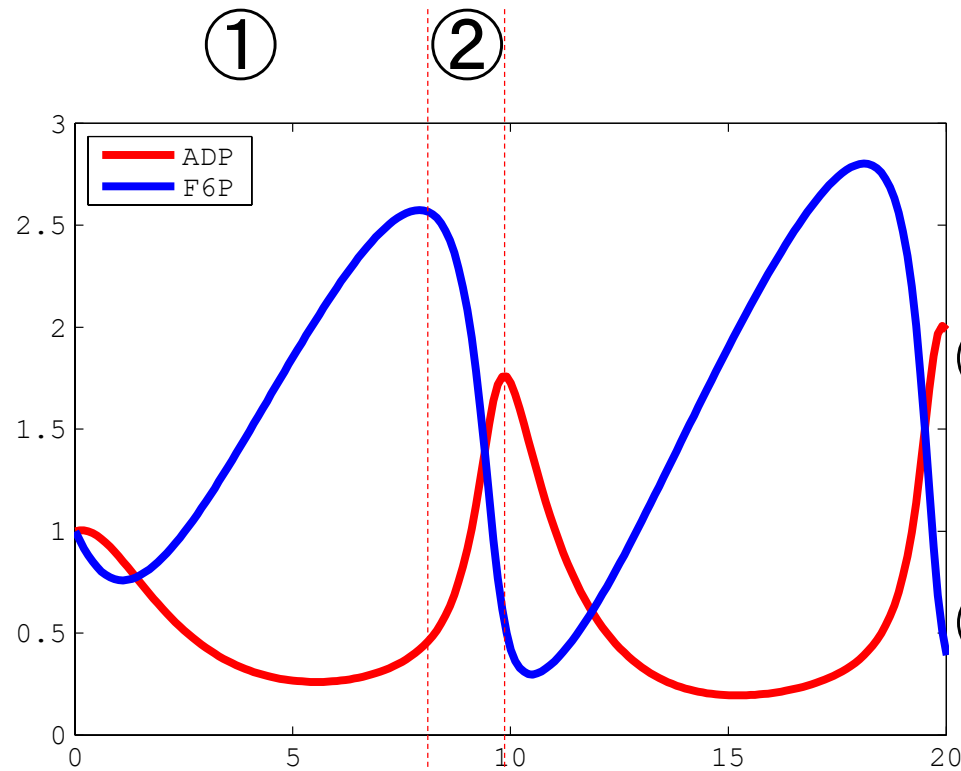
時系列から見るSel'kov モデル振動のメカニズム



$$v_1 = b$$

$$v_2 = ay + x^2y$$

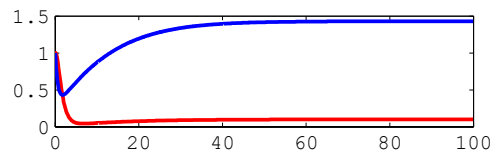
$$v_3 = x$$



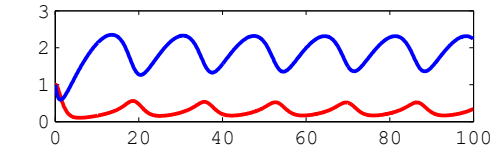
- ① 入力(定数)によって **F6P**が溜まる。**ADP**は有限の値を維持。
- ② **F6P**が大きくなると **ADP**が増え、**F6P**が減る(時間遅れのNFB)

解答例(課題4-2 振動解のパラメータ依存性)

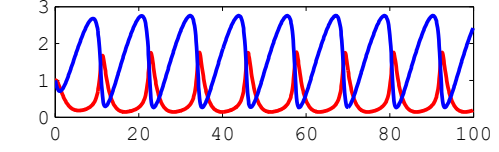
$b = 0.1$



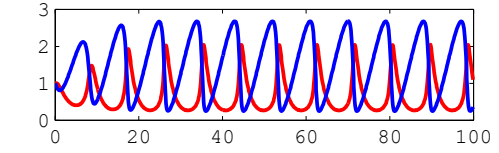
$b = 0.3$



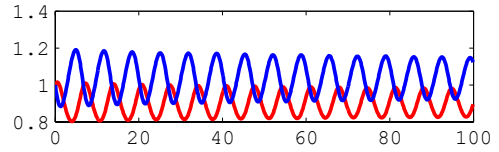
$b = 0.5$



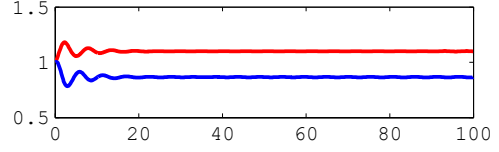
$b = 0.7$



$b = 0.9$



$b = 1.1$

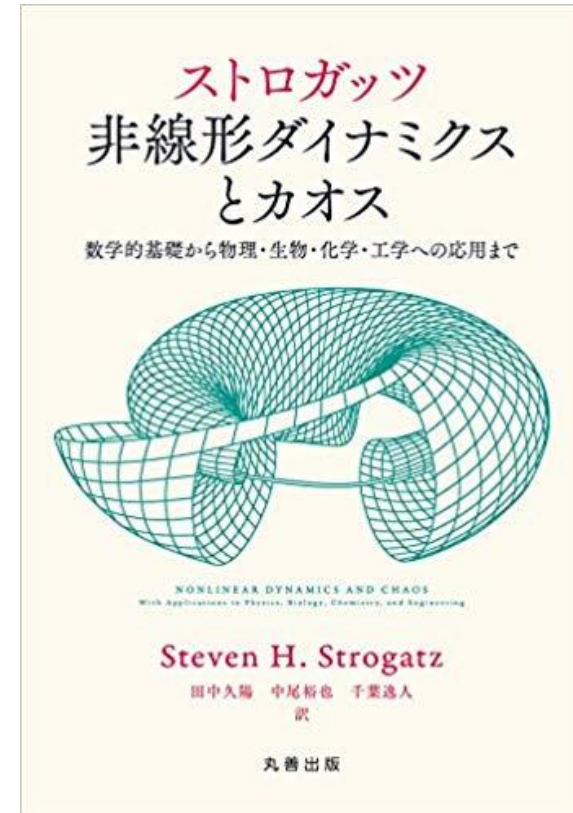
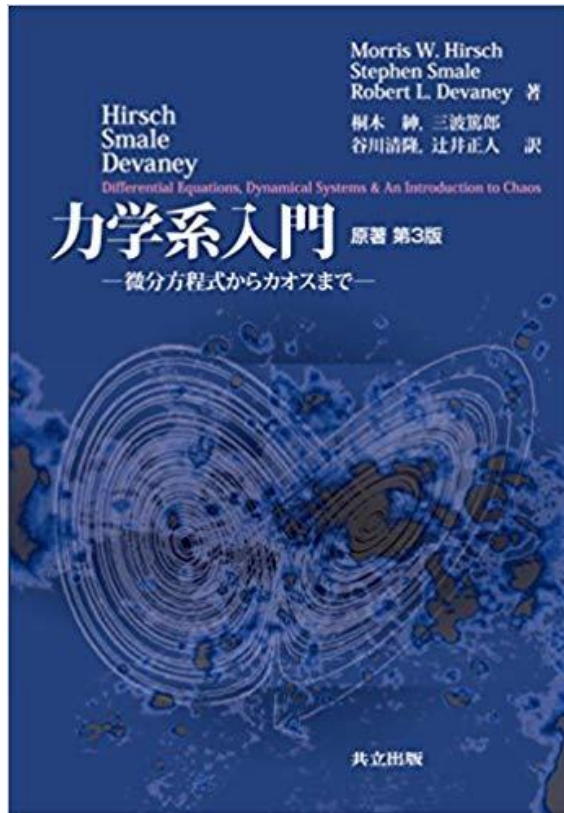


入力の増加
⇒ 振幅: 増加
振動数: 増加

入力の増加
⇒ 振幅: 減少
振動数: 増加

“ホップ分岐”
安定平衡点が不安定化して周期軌道(リミットサイクル)になる分岐

さらに力学系を深く理解したい人へ



線形代数と微分積分さえわかれば読める！