定量生物に効く数値計算

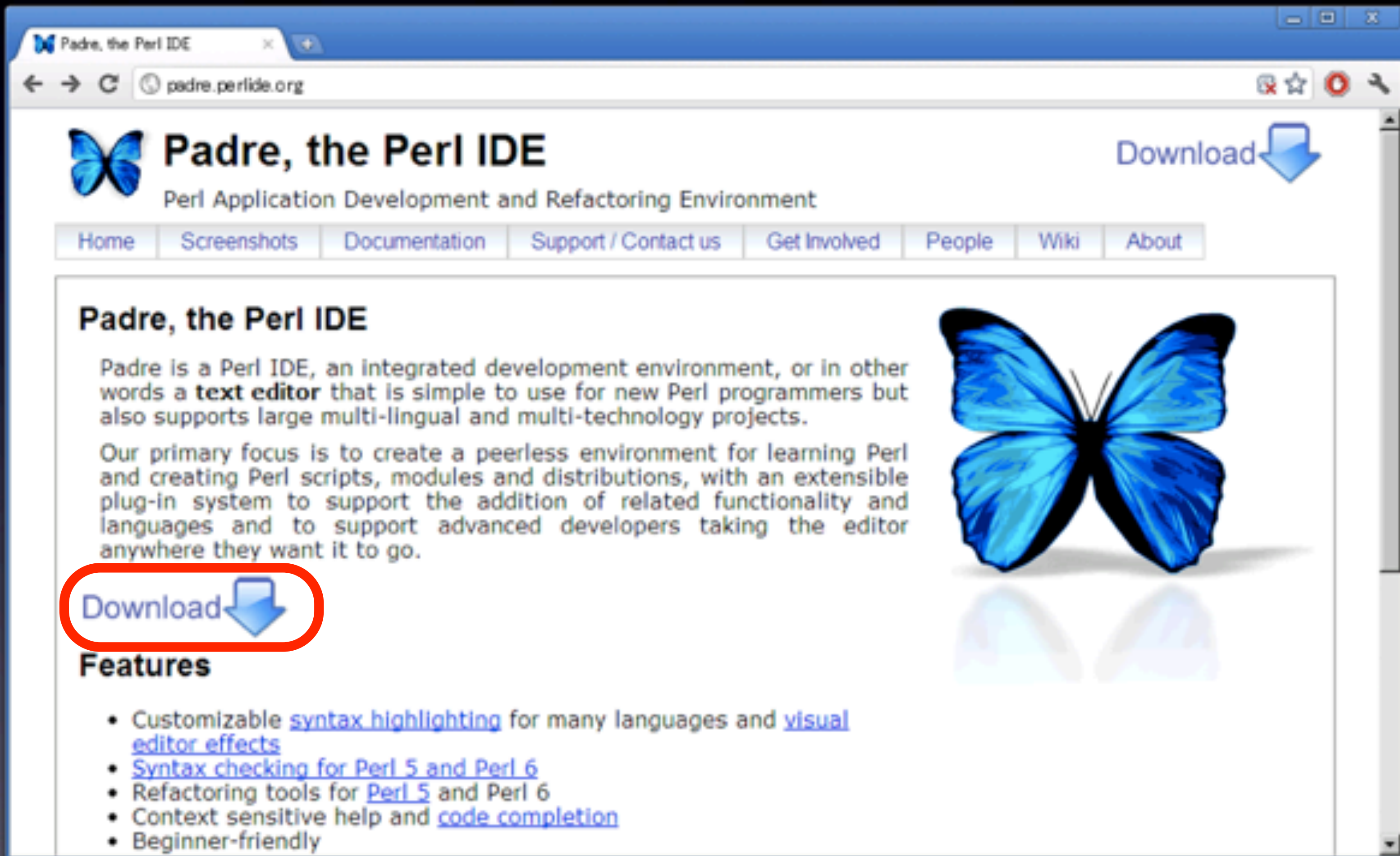
2012年1月7日

慶應義塾大学 舟橋 啓

Keio University
1858
CALAMVS
GLADIO
FORTIOR

Windowsの人

http://padre.perlide.org

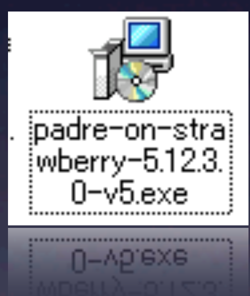


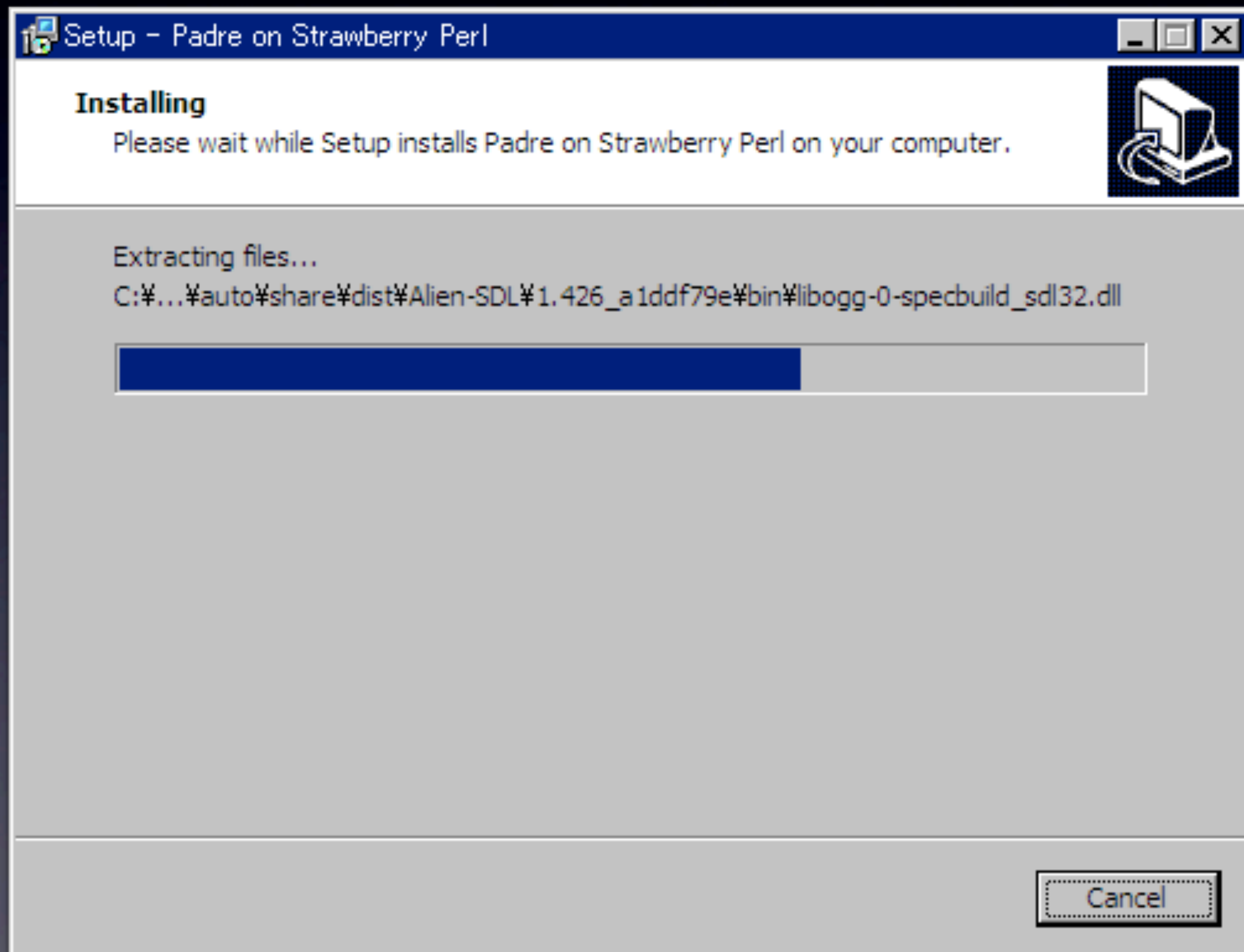
Padreをダウンロード

http://padre.perlide.org

PadreをInstall

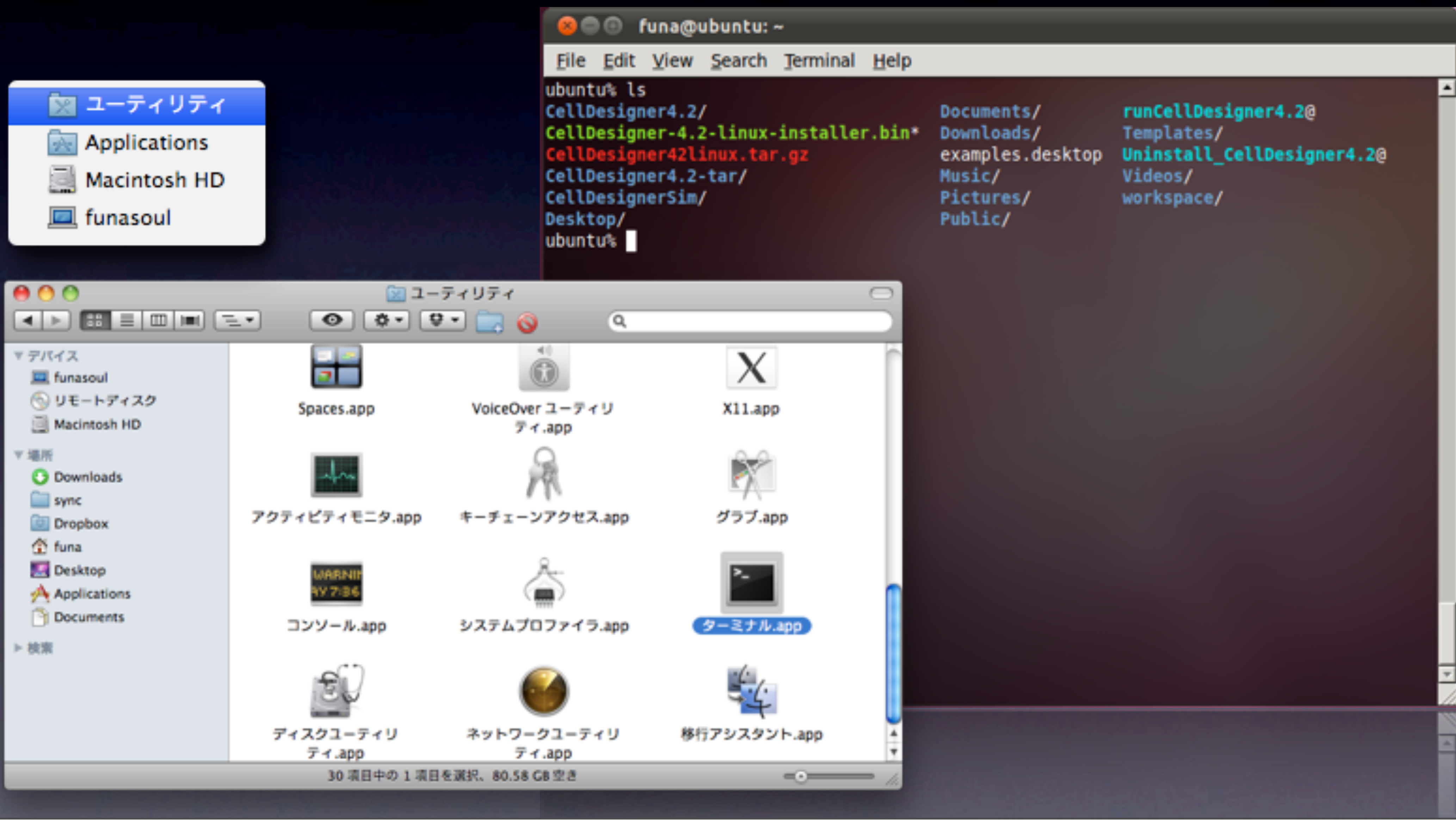
http://padre.perlide.org





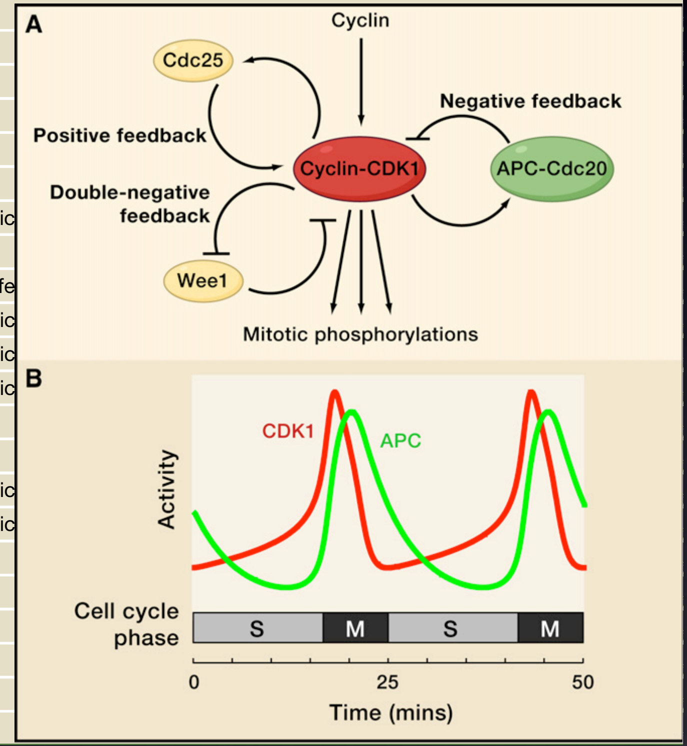
Mac, Linuxの人

Terminalを起動



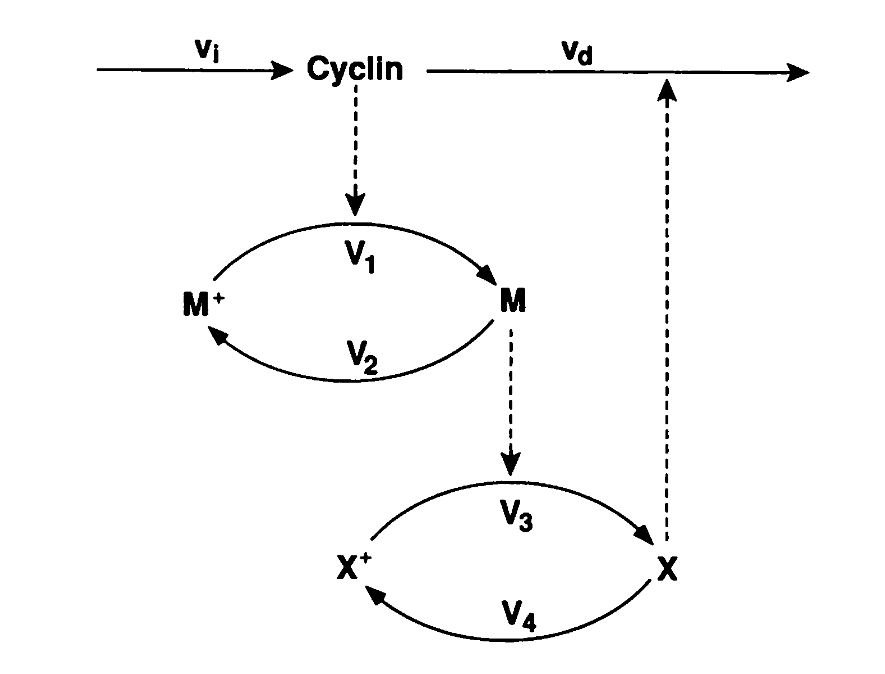
数理モデルを扱った論文

1970	No specific organism	ODE	(Sel'kov, 1970)
1974	No specific organism	ODE	(Gilbert, 1974)
1975	*Physarum polycephalum*	ODE	(Kauffman and Wille, 1975)
1975	*Physarum polycephalum*	ODE	(Tyson and Kauffman, 1975)
1991	*Xenopus laevis* embryos	ODE	(Goldbeter, 1991)
1991	*Xenopus* embryos	ODE	(Norel and Agur, 1991)
1991	*Xenopus* embryos, somatic cells	ODE	(Tyson, 1991)
1992	*Xenopus* embryos	ODE	(Obeyesekere et al., 1992)
1993	*Xenopus* embryos	ODE	(Novak and Tyson, 1993a)
1993	*Xenopus* embryos	ODE	(Novak and Tyson, 1993b)
1994	*Xenopus* embryos	ODE, delay differential equations	(Busenberg and Tang, 1994)
1996	*Xenopus* embryos	ODE	(Goldbeter and Guilmot, 1996)
1997	*S. pombe*	ODE	(Novak and Tyson, 1997)
1998	*S. pombe*	ODE	(Novak et al., 1998)
1998	*Xenopus* embryos	ODE	
1999	Mammalian somatic cells	ODE	
2003	*Xenopus* embryos	ODE	
2003	*S. cerevisiae*	ODE	
2004	*S. cerevisiae*	ODE	
2004	*S. cerevisiae*	Boolean	
2004	*S. pombe*	Stochastic	
2005	*Xenopus* embryos	ODE	
2006	Mammalian somatic cells	Delay diffe	
2006	*S. cerevisiae*	Stochastic	
2007	*S. cerevisiae*	Stochastic	
2007	*S. cerevisiae*	Stochastic	
2007	*S. cerevisiae*	Hybrid	
2008	*Xenopus* embryos	ODE	
2008	*S. cerevisiae*	Stochastic	
2008	*S. cerevisiae*	Stochastic	
2008	*S. pombe*	Boolean	
2008	Mammalian somatic cells	ODE	
2009	Mammalian somatic cells	ODE	
2010	*S. cerevisiae*	ODE	
2010	*S. cerevisiae, S. pombe*	Boolean	
2010	*S. pombe*	ODE	



Cell, 2011, 144(6): 874-85

数理モデルを扱った論文



$$\frac{dC}{dt} = v_i - v_d X \frac{C}{K_d + C} - k_d C$$

$$\frac{dM}{dt} = V_1 \frac{(1-M)}{K_1 + (1-M)} - V_2 \frac{M}{K_2 + M},$$

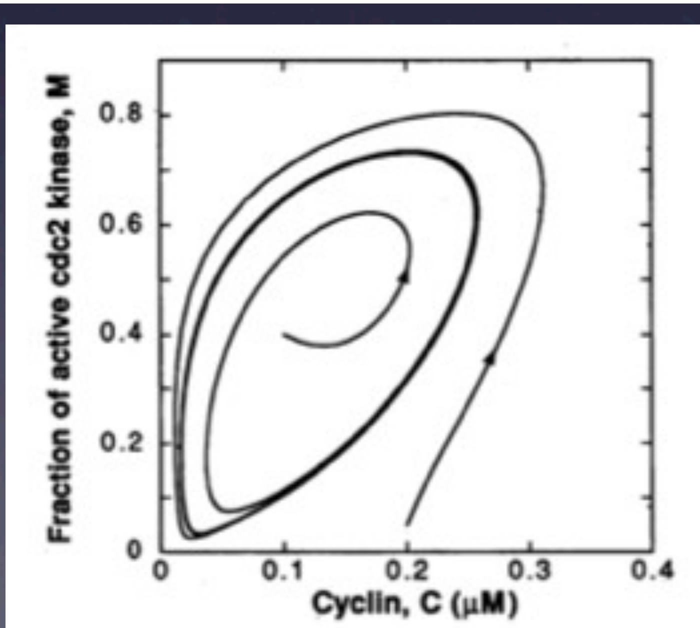
$$\frac{dX}{dt} = V_3 \frac{(1-X)}{K_3 + (1-X)} - V_4 \frac{X}{K_4 + X} \quad [1]$$

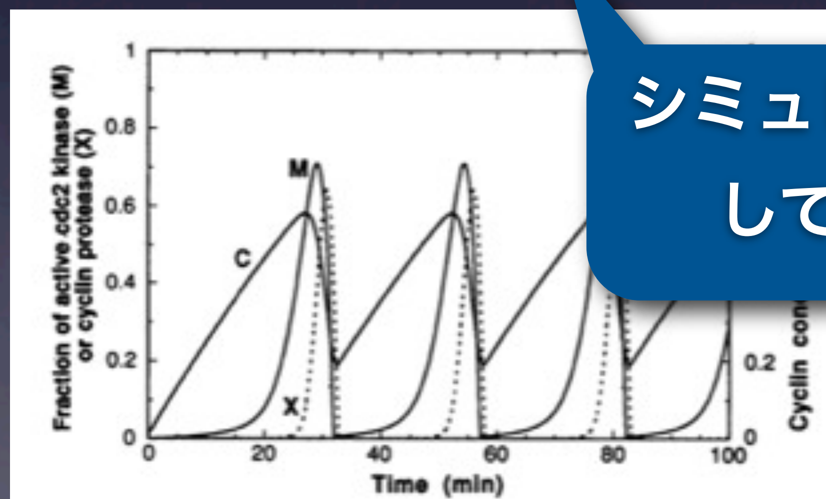
with

$$V_1 = \frac{C}{K_c + C} V_{M1}, \; V_3 = M V_{M3}. \quad [2]$$

シミュレーション

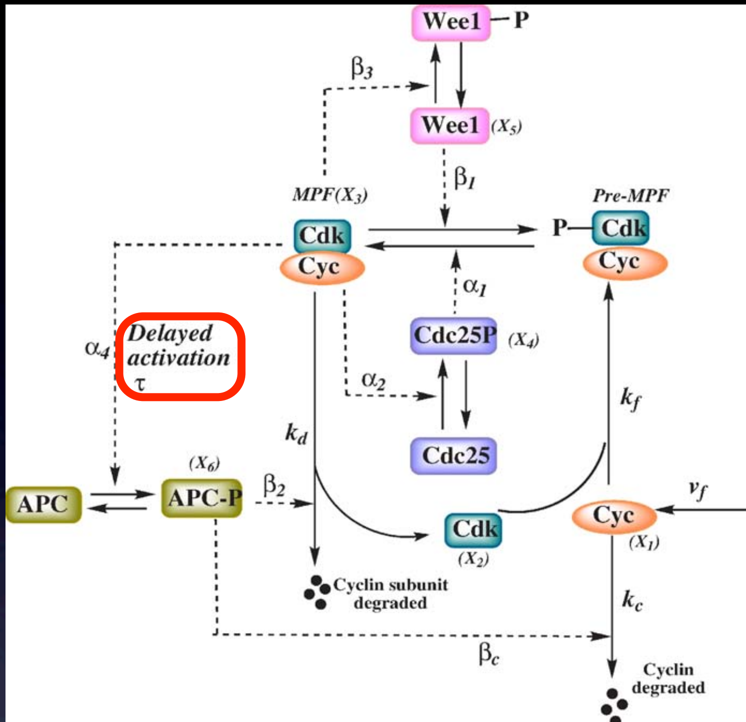
してみたい!





PNAS, 1991, 88(20): 9107-9111.

数理モデルを扱った論文



$$\frac{dX_1}{dt} = v_f - k_f X_1 X_2 - (k_c + \beta_c X_6) X_1$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_d[1 + \beta_2 X_6] X_3 - k_f X_1 X_2$$

$$\frac{dX_3}{dt} = v_{M1}\left[1 + \alpha_1 \frac{X_4}{K_a + X_4}\right] \frac{(C - X_2 - X \ldots}{J_1 + (C - X \ldots} \ldots \left[\ldots \frac{\ldots}{K_a + X_5}\right] \frac{\ldots}{J_1' + X_3} \ldots$$

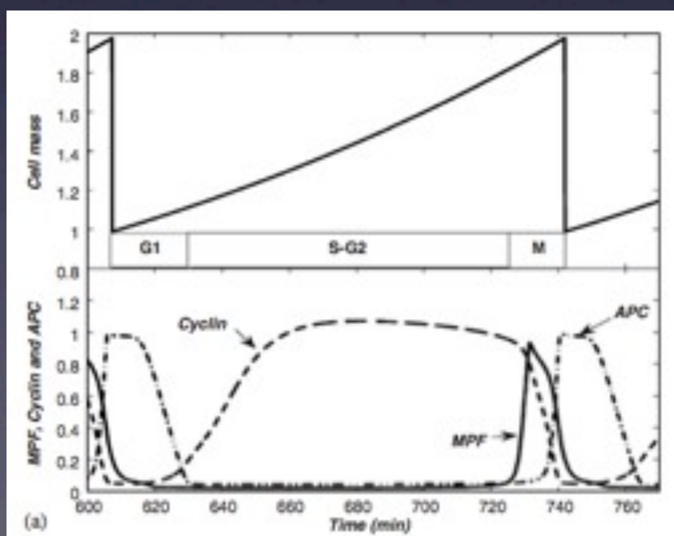
$$\frac{dX_4}{dt} = v_{M2}\left[1 + \alpha_2 \frac{mX_3}{K_a + mX_3}\right] \frac{(1 - X_4)}{J_2 + (1 - X_4)} - v_{M2}' \frac{X_4}{J_2' + X_4}$$

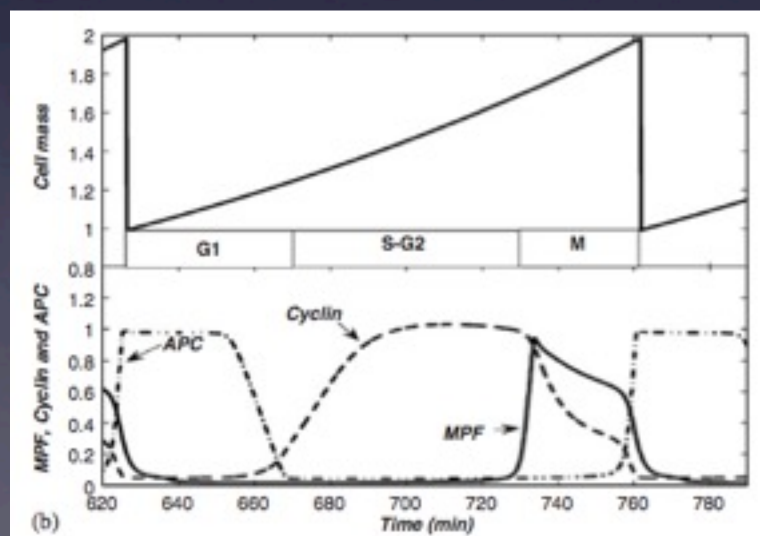
$$\frac{dX_5}{dt} = v_{M3} \frac{(1 - X_5)}{J_3 + (1 - X_5)} - v_{M3}'\left[1 + \beta_3 \frac{mX_3}{K_a + mX_3}\right] \frac{X_5}{J_3' + X_5}$$

$$\frac{dX_6}{dt} = v_{M4}\left[1 + \alpha_4 \frac{mX_3(t - \tau)}{K_a + mX_3(t - \tau)}\right] \frac{(1 - X_6)}{J_4 + (1 - X_6)} - v_{M4}' \frac{X_6}{J_4' + X_6}$$

$$\frac{dm}{dt} = \mu' m(1 - m/a)$$

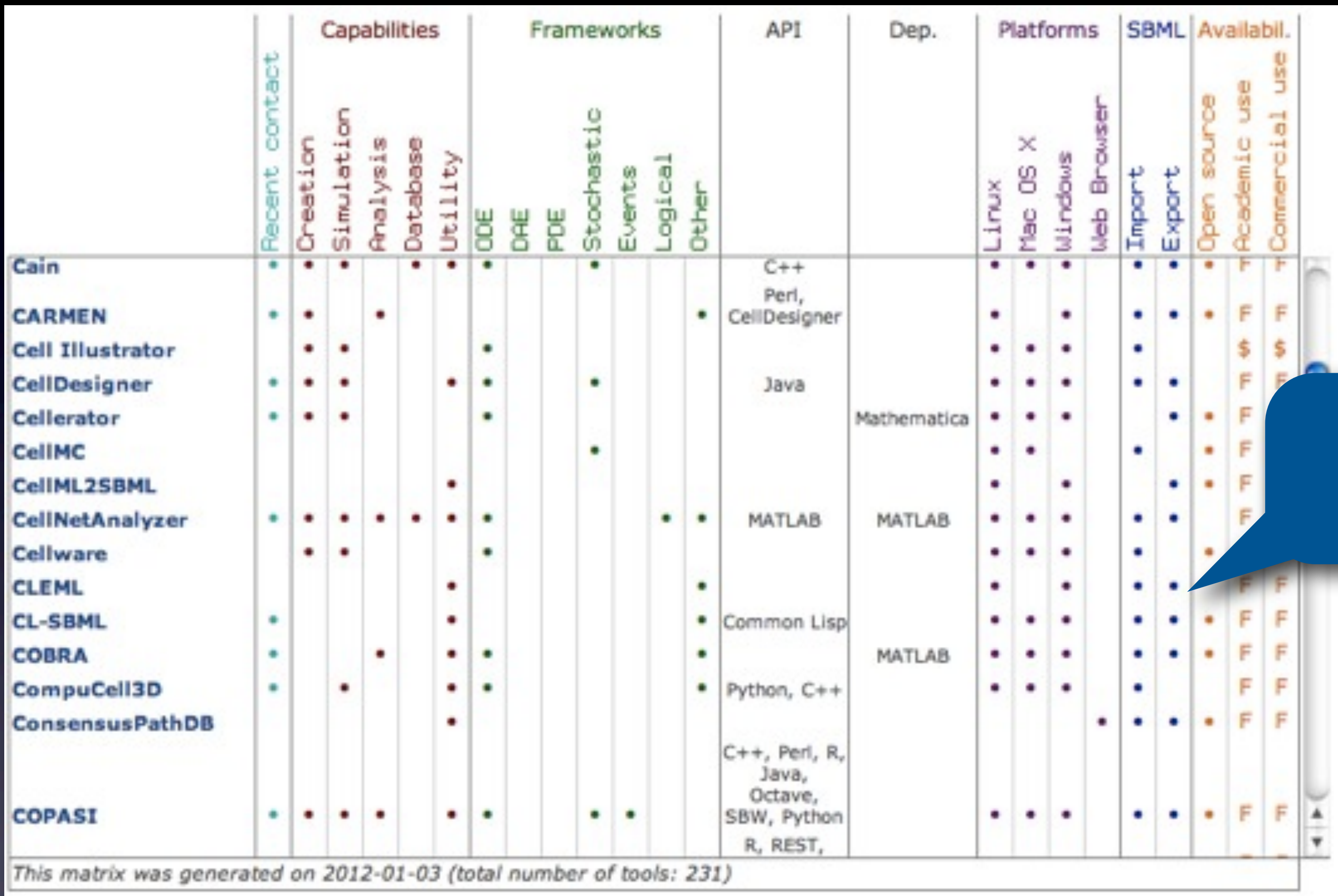
シミュレーションしてみたい!





J Theor Biol, 2006, 241(3): 617-27

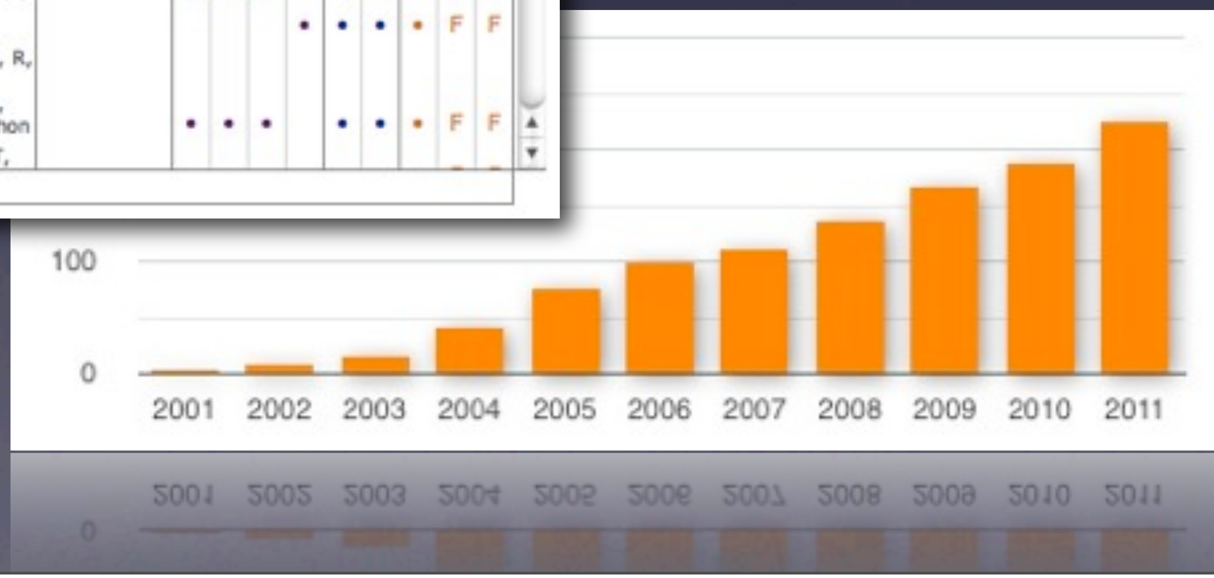
シミュレータの現状



	Recent contact	Creation	Simulation	Analysis	Database	Utility	ODE	DAE	PDE	Stochastic	Events	Logical	Other	API	Dep.	Linux	Mac OS X	Windows	Web Browser	Import	Export	Open source	Academic use	Commercial use
	Capabilities						Frameworks							API	Dep.	Platforms				SBML		Availabil.		
Cain	•	•	•		•	•	•			•				C++		•	•	•		•	•	•	F	F
CARMEN	•	•		•									•	Perl, CellDesigner		•		•		•	•	•	F	F
Cell Illustrator		•	•				•									•	•	•		•			$	$
CellDesigner	•	•	•			•	•			•				Java		•	•	•		•	•		F	F
Cellerator	•	•	•				•								Mathematica	•	•	•			•	•	F	
CellMC										•						•	•			•		•	F	
CellML2SBML						•										•		•			•	•	F	
CellNetAnalyzer	•	•	•	•	•	•	•					•	•	MATLAB	MATLAB	•	•	•		•	•		F	
Cellware		•	•				•									•	•	•		•		•		
CLEML						•							•			•		•		•	•		F	F
CL-SBML	•					•							•	Common Lisp		•	•	•		•	•	•	F	F
COBRA	•			•		•	•						•		MATLAB	•	•	•		•	•	•	F	F
CompuCell3D	•		•			•	•						•	Python, C++		•	•	•		•			F	F
ConsensusPathDB						•													•	•	•	•	F	F
COPASI	•	•	•	•		•	•			•	•			C++, Perl, R, Java, Octave, SBW, Python		•	•	•		•	•	•	F	F
														R, REST,										

This matrix was generated on 2012-01-03 (total number of tools: 231)

どれを選べばいい?



http://sbml.org/

今日の目標

- 数理モデルの構築
- シミュレータの実装
- シミュレーション

シミュレーション
してみたい!

どれを選べばいい?

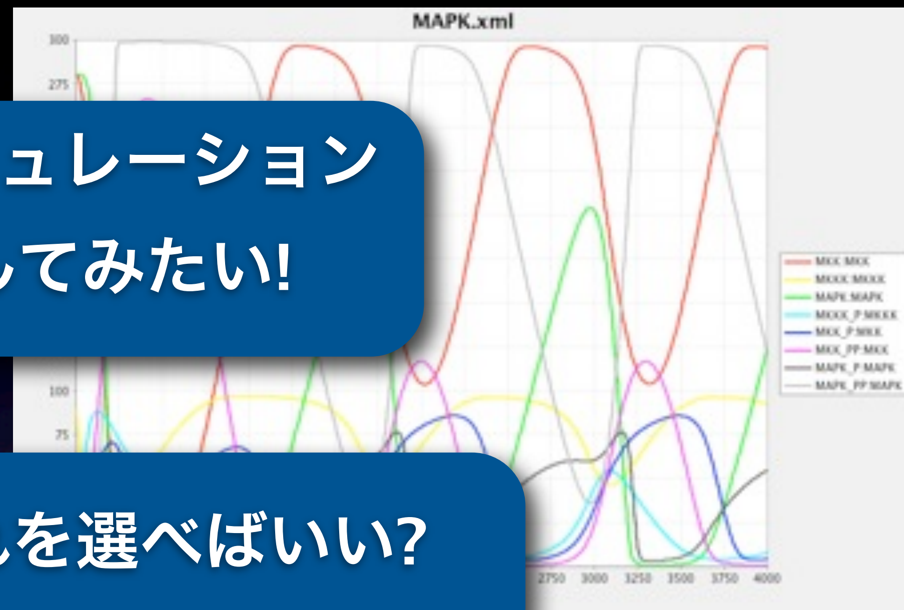
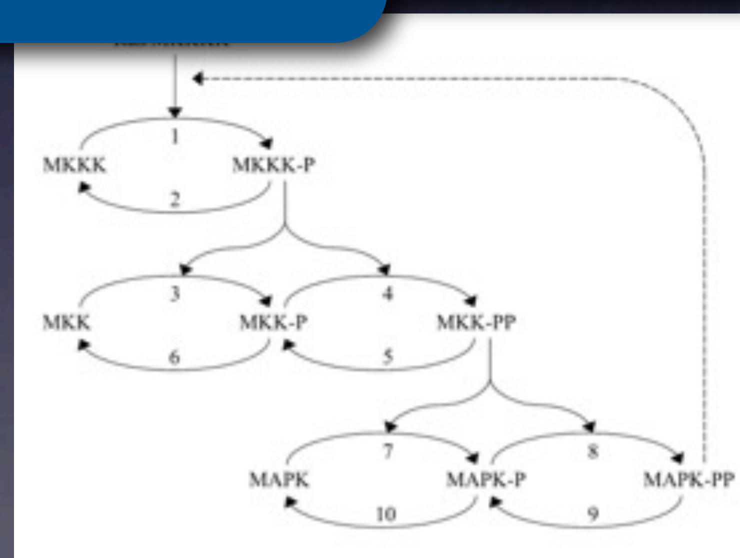


Table 1. Kinetic equations comprising the computation

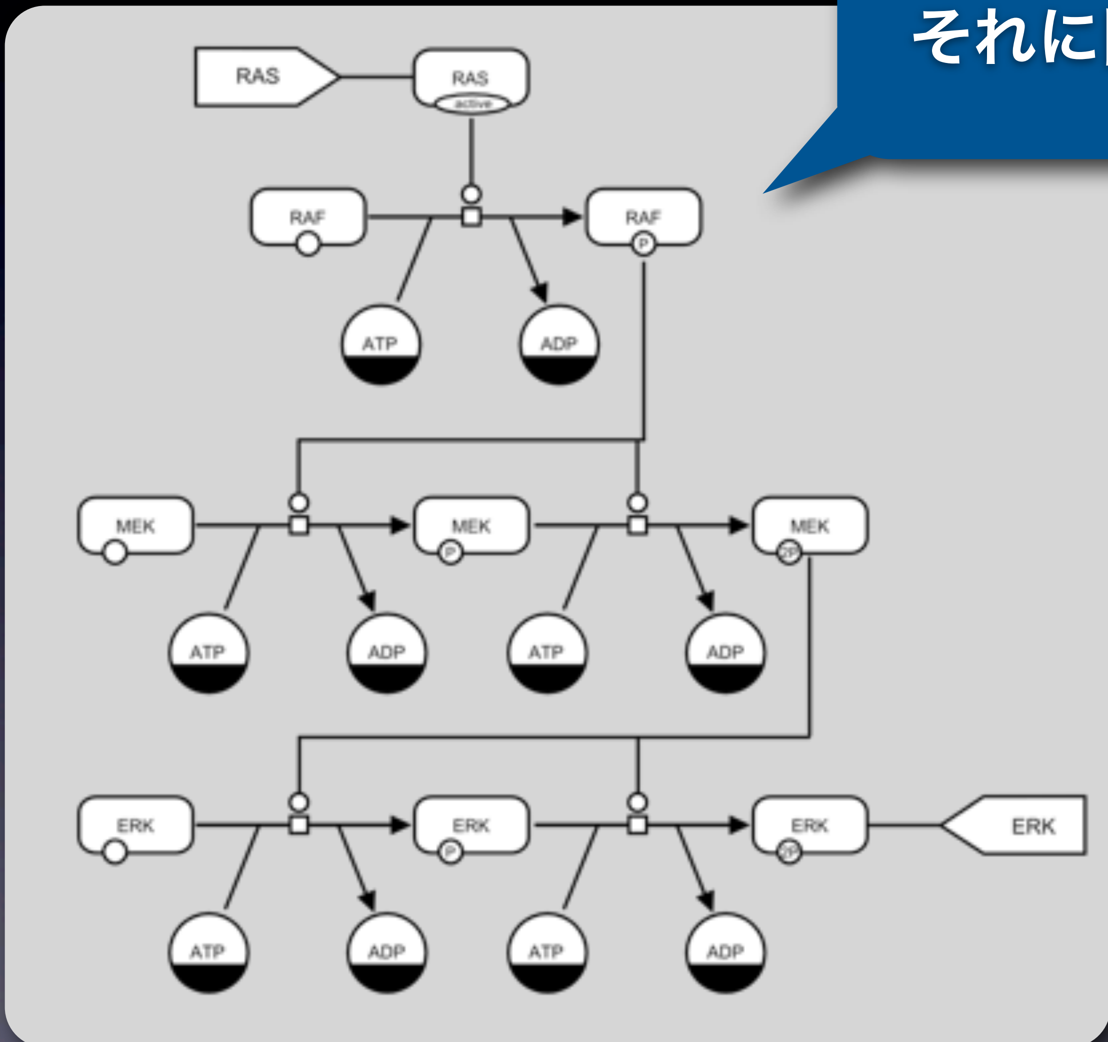
Reaction number	Rate equation
1	$V_1 \cdot [\mathrm{MKKK}]/((1 + ([\mathrm{MAPK}\text{-}PP]/K_I)^n) \cdot (K_1 + [\mathrm{MKKK}]))$
2	$V_2 \cdot [\mathrm{MKKK}\text{-}P]/(K_2 + [\mathrm{MKKK}\text{-}P])$
3	$k_3 \cdot [\mathrm{MKKK}\text{-}P] \cdot [\mathrm{MKK}]/(K_3 + [\mathrm{MKK}])$
4	$k_4 \cdot [\mathrm{MKKK}\text{-}P] \cdot [\mathrm{MKK}\text{-}P]/(K_4 + [\mathrm{MKK}\text{-}P])$
5	$V_5 \cdot [\mathrm{MKK}\text{-}PP]/(K_5 + [\mathrm{MKK}\text{-}PP])$
6	$V_6 \cdot [\mathrm{MKK}\text{-}P]/(K_6 + [\mathrm{MKK}\text{-}P])$
7	$k_7 \cdot [\mathrm{MKK}\text{-}PP] \cdot [\mathrm{MAPK}]/(K_7 + [\mathrm{MAPK}])$
8	$k_8 \cdot [\mathrm{MKK}\text{-}PP] \cdot [\mathrm{MAPK}\text{-}P]/(K_8 + [\mathrm{MAPK}\text{-}P])$
9	$V_9 \cdot [\mathrm{MAPK}\text{-}PP]/(K_9 + [\mathrm{MAPK}\text{-}PP])$
10	$V_{10} \cdot [\mathrm{MAPK}\text{-}P]/(K_{10} + [\mathrm{MAPK}\text{-}P])$

Total concentrations: $[\mathrm{MKKK}]_{total} = 100$; $[\mathrm{MKK}]_{total} = 300$; $[\mathrm{MAPK}]_{total} = 300$

$$[\mathrm{MKK}]_{total} = [\mathrm{MKK}] + [\mathrm{MKK}\text{-}P] + [\mathrm{MKK}\text{-}PP]$$
$$[\mathrm{MAPK}]_{total} = [\mathrm{MAPK}] + [\mathrm{MAPK}\text{-}P] + [\mathrm{MAPK}\text{-}PP]$$



モデル



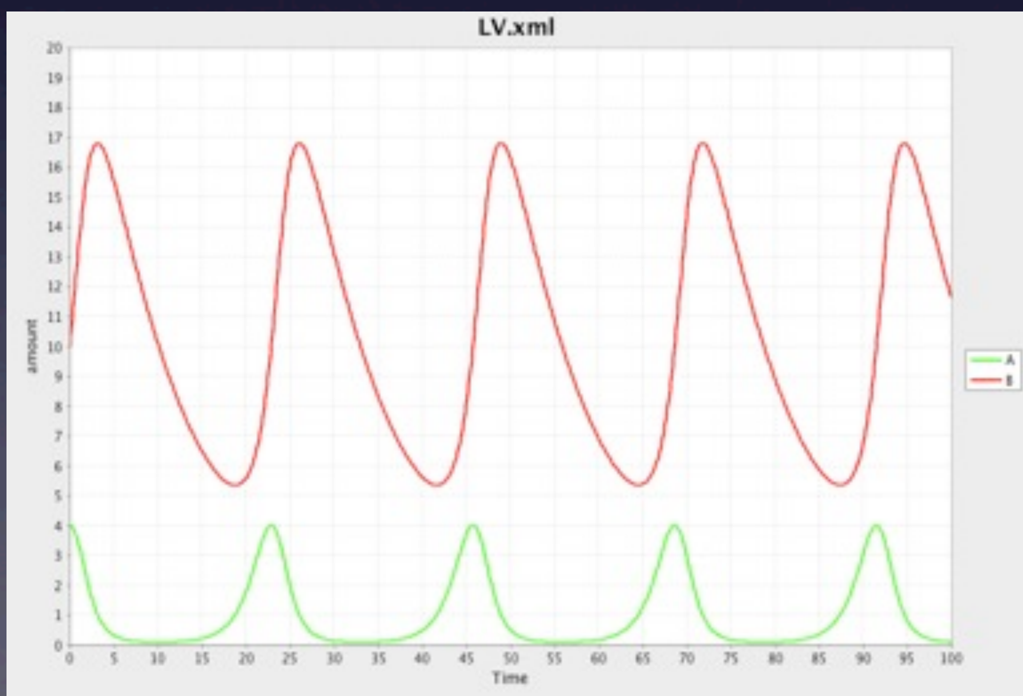
対象としている現象

それに関わる分子・生化学反応

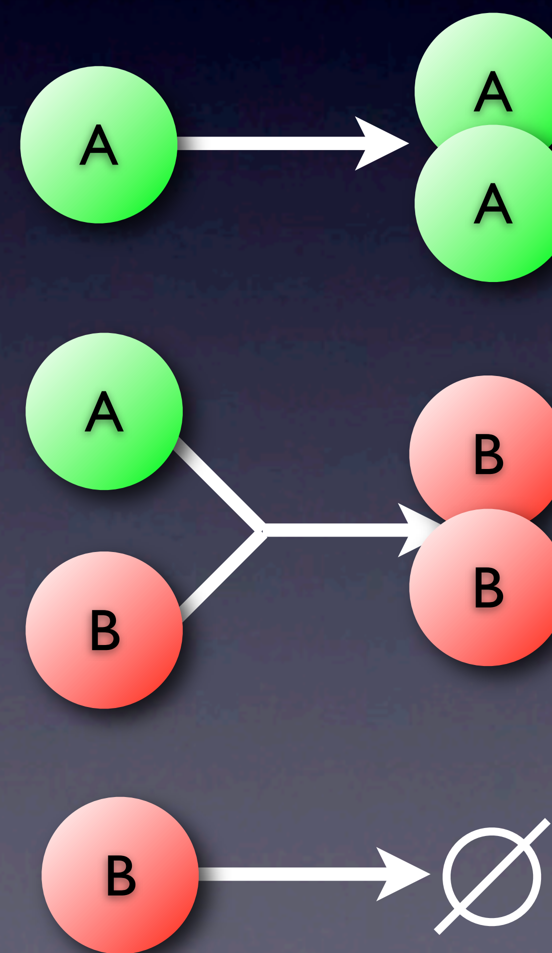
$$\frac{dx}{dt} = kx$$

モデル

- シミュレーションしたい対象(現象)
- 抽象化
- 未来の予測



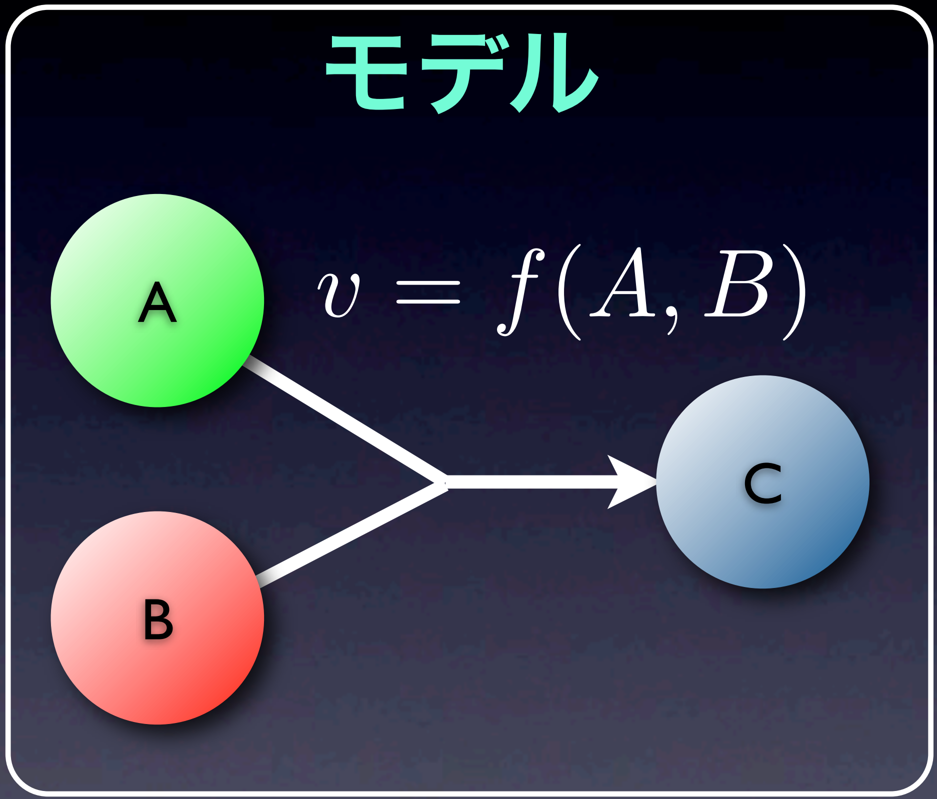
Lotka-Volterra model



モデル

- 反応方程式
  - 分子濃度・数の増減
- 分子濃度(初期値)

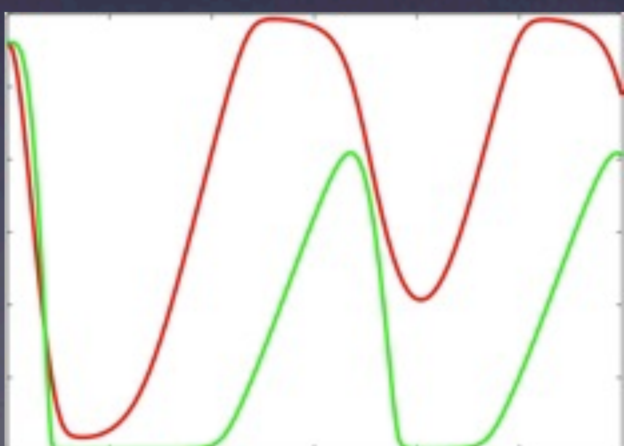
モデル内のすべての分子濃度・反応方程式が
定義されていればシミュレーション可能



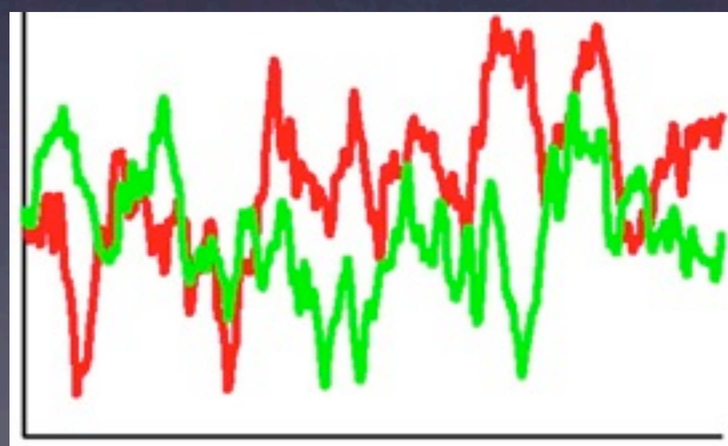
シミュレーション

- 分子濃度を記述した常微分方程式 (ODE)
- 分子数の確率的な変化を記述した確率モデル (SSA)
- 分子濃度の空間的分布を記述した偏微分方程式 (PDE)

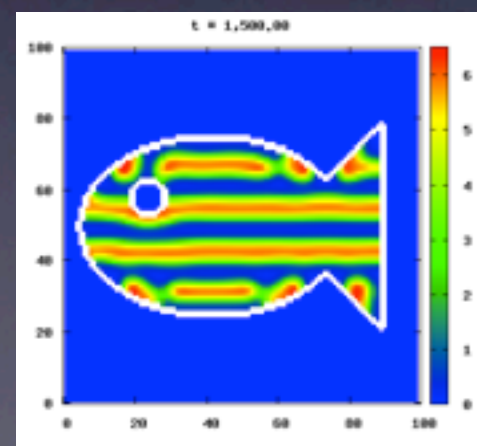
ODE



SSA

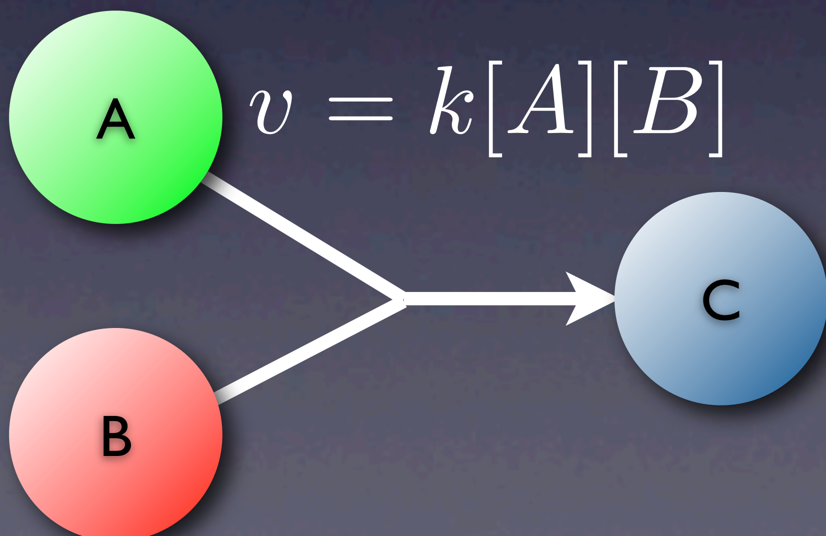


PDE



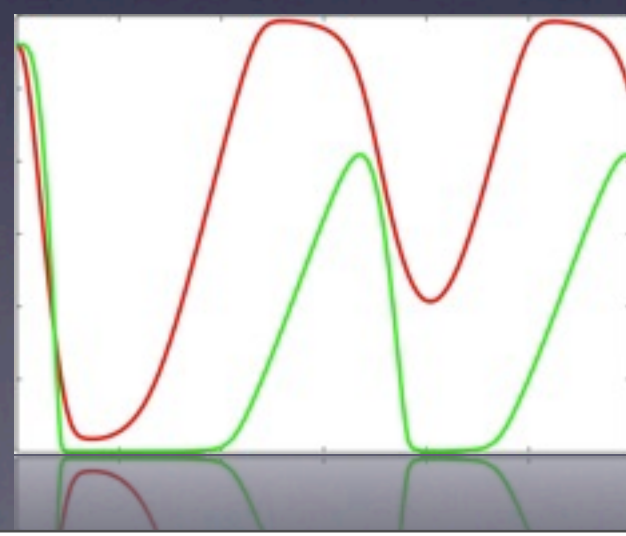
常微分方程式(ODE)

- 分子濃度の変化をモデル化
- 各反応による分子濃度の変化を記述
- 連続的な値を取り扱う
- 決定論的
- 数値積分



$$v = k[A][B]$$

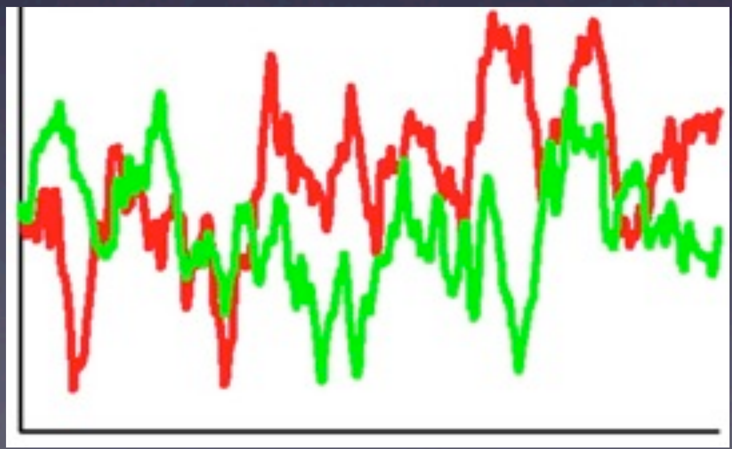
ODE



確率モデル(SSA)

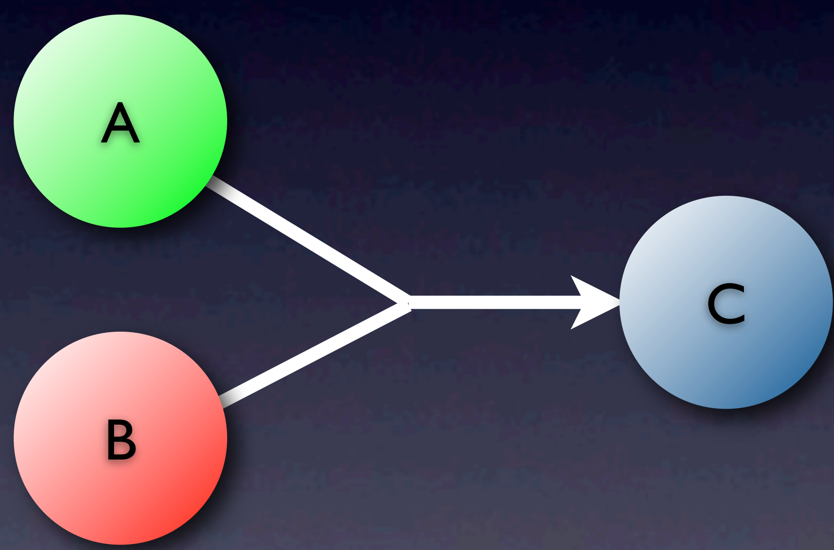
- 分子数の変化をモデル化
- 各反応による分子数の変化を記述
- 連続的な値ではなく、離散値を取り扱う
- 非決定論的

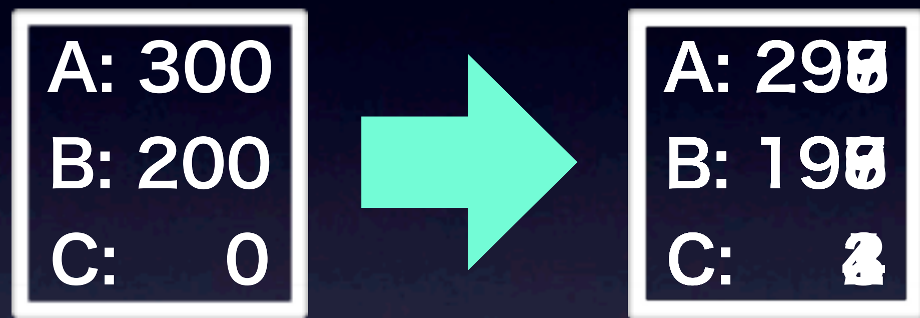
SSA



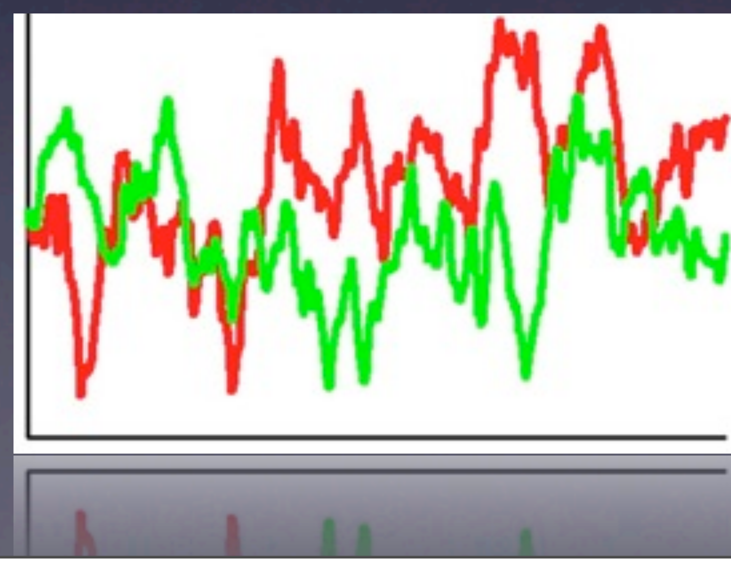
確率モデル(SSA)

- 分子数の変化をモデル化

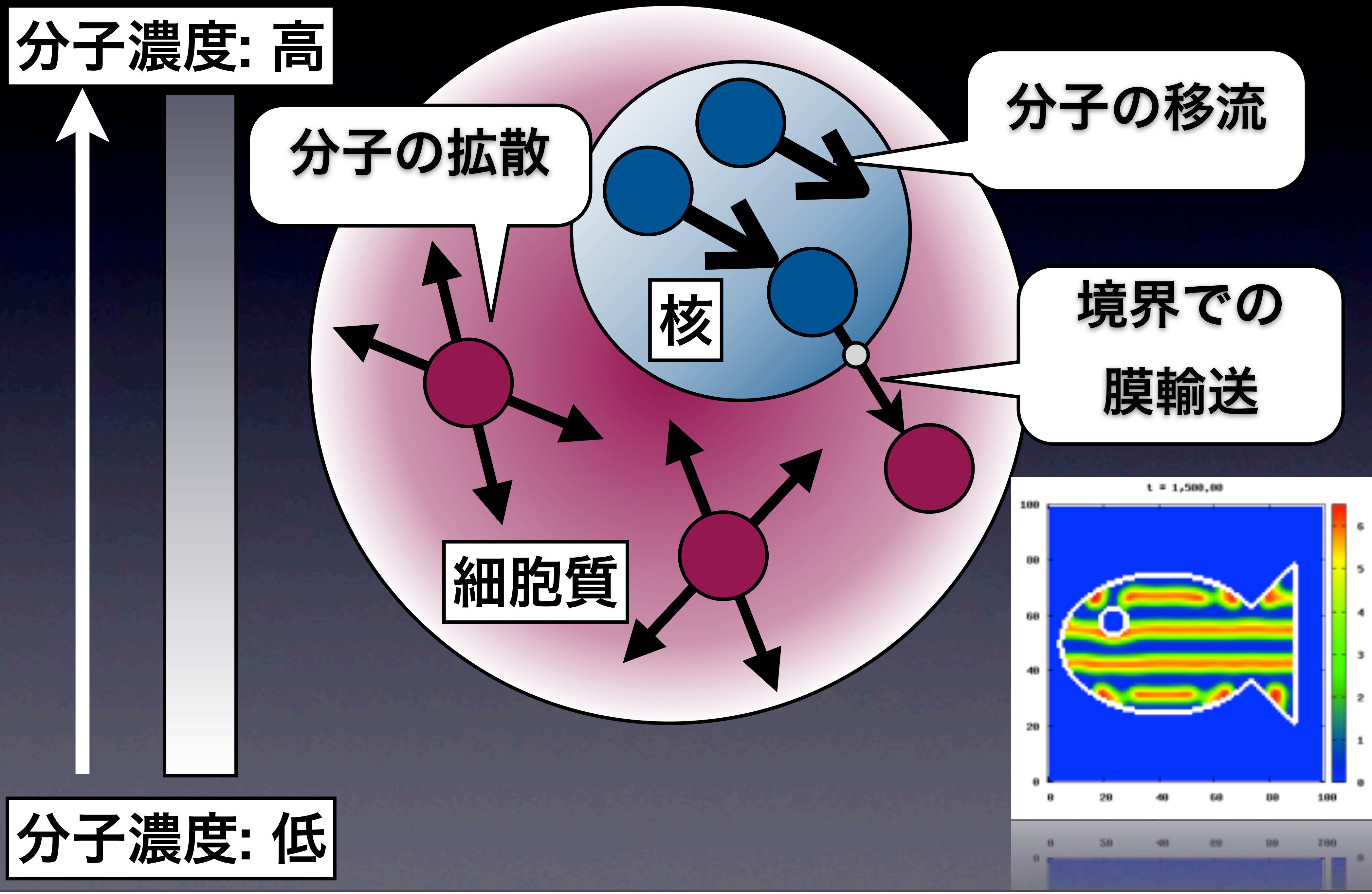




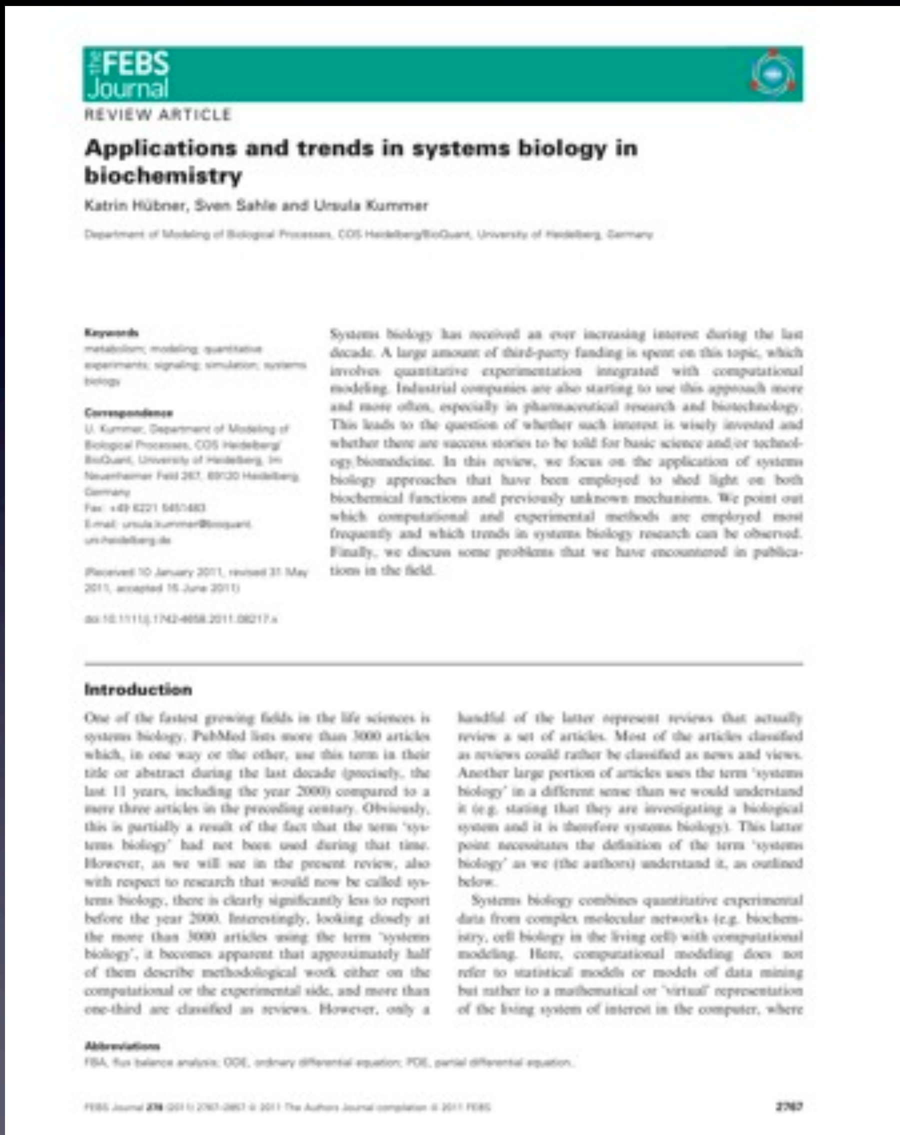
SSA



偏微分方程式(PDE)



ODE? SSA? PDE?


FEBS Journal

REVIEW ARTICLE

Applications and trends in systems biology in biochemistry

Katrin Hübner, Sven Sahle and Ursula Kummer

Introduction

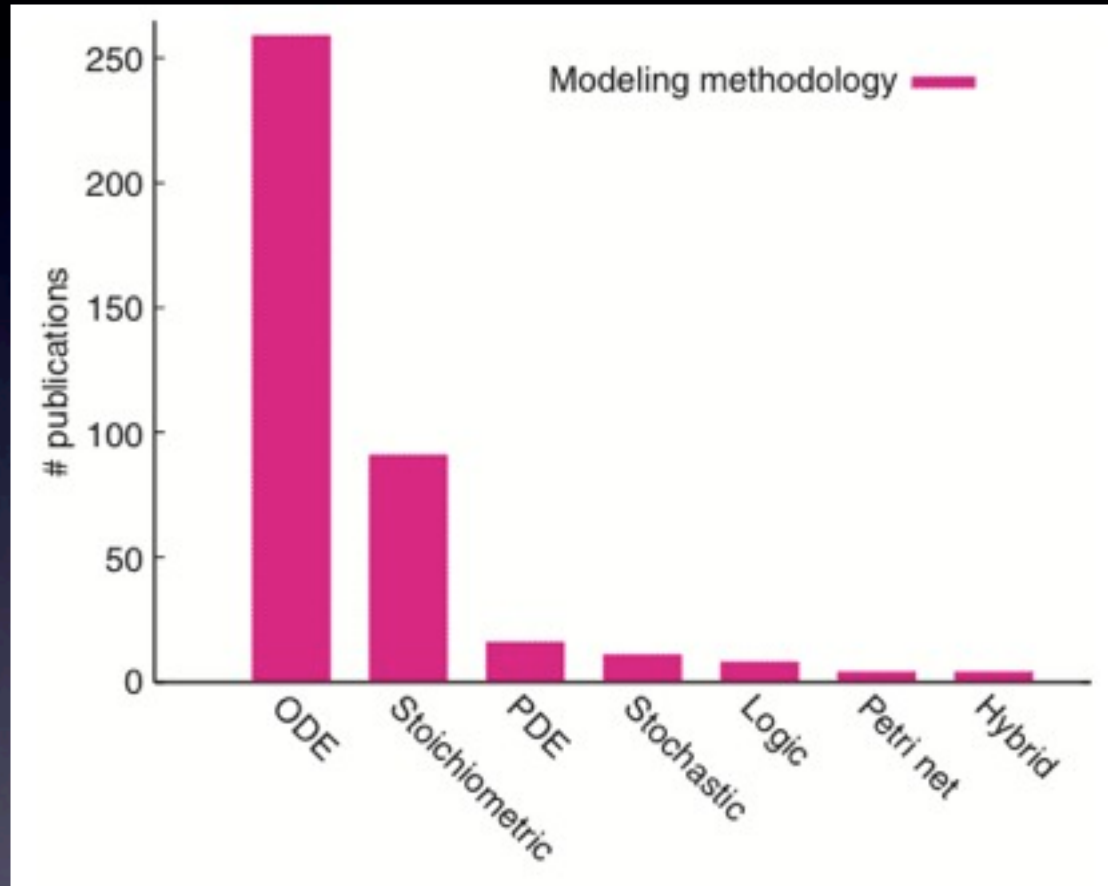


Fig. 7. Number of publications describing systems biology applied to biochemistry in the years 2000–2010 using a specific computational modeling approach.

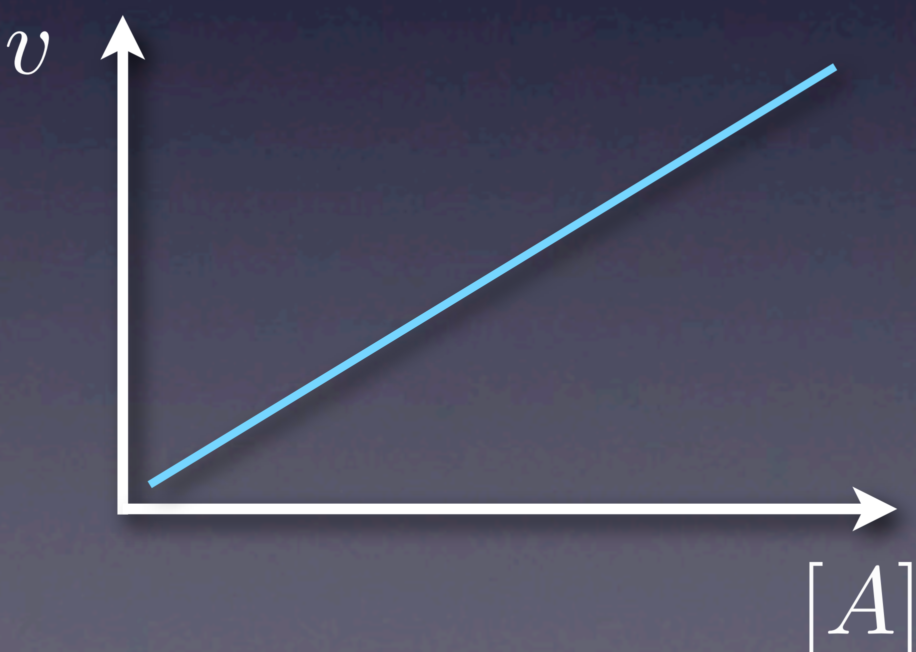
FEBS Journal 278 (2011) 2767–2857

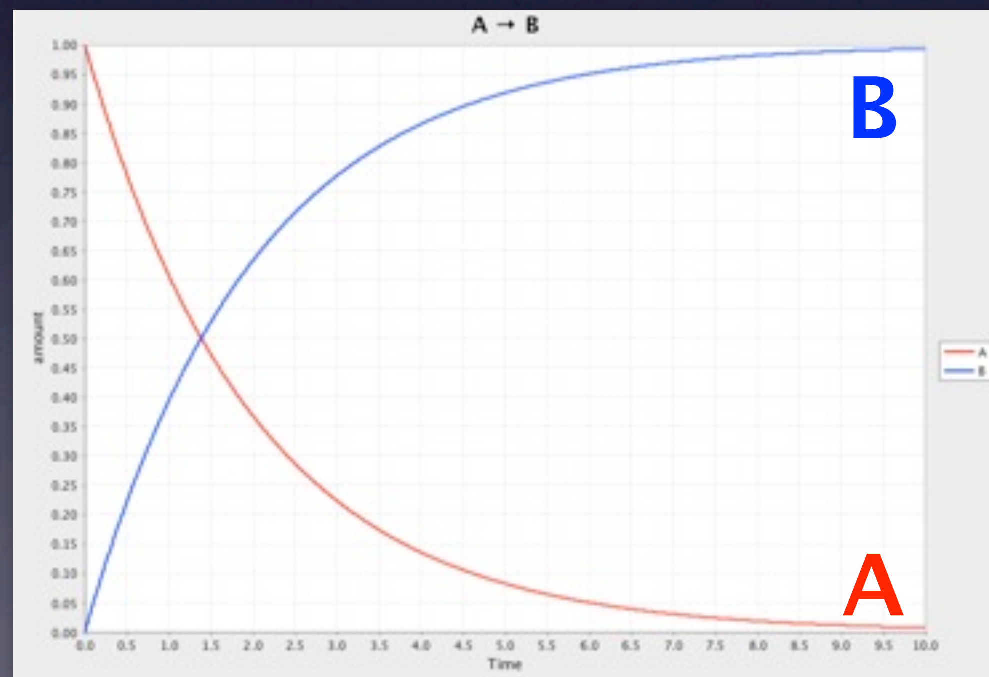
ODEで書かれた反応方程式

$$v = k[A]$$

$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]$$

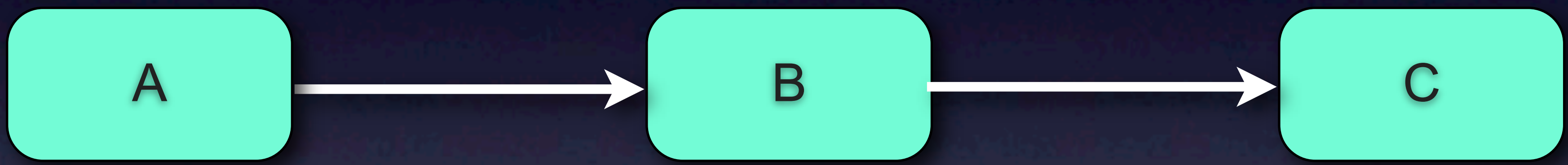
$$\frac{d[B]}{dt} = k[A]$$





Mass-action

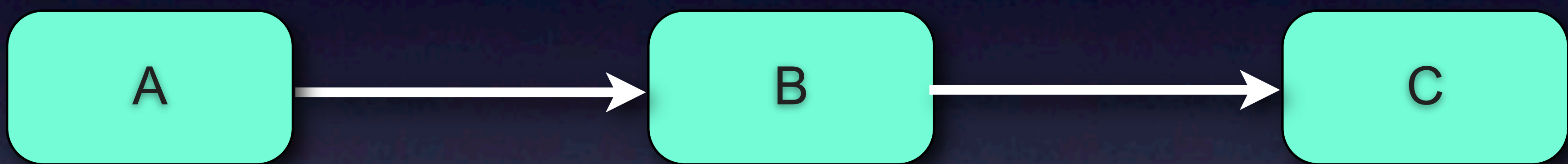
$$v_1 = k_1[A] \qquad v_2 = k_2[B]$$



$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B]$$

大事なこと

$$v_1 = k_1[A] \qquad v_2 = k_2[B]$$



$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B]$$

- 和、差で反応毎に分解できる

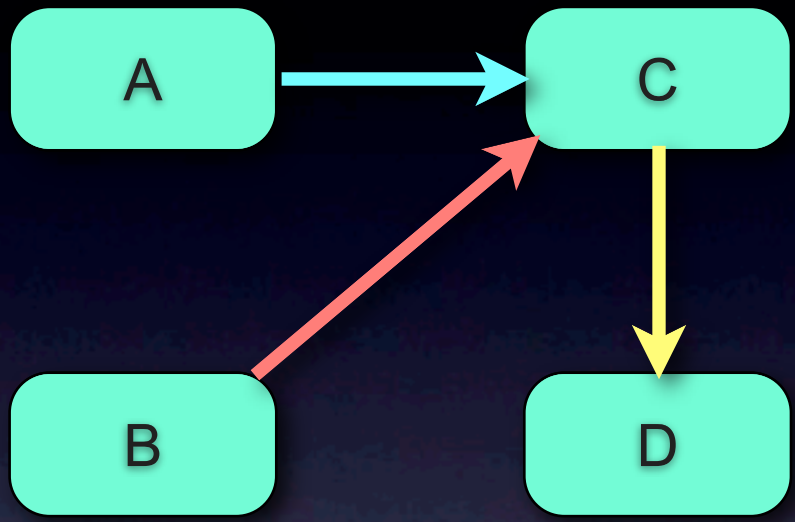
ODE ↔ ネットワーク

$$\frac{dA}{dt} = -k_1 A$$

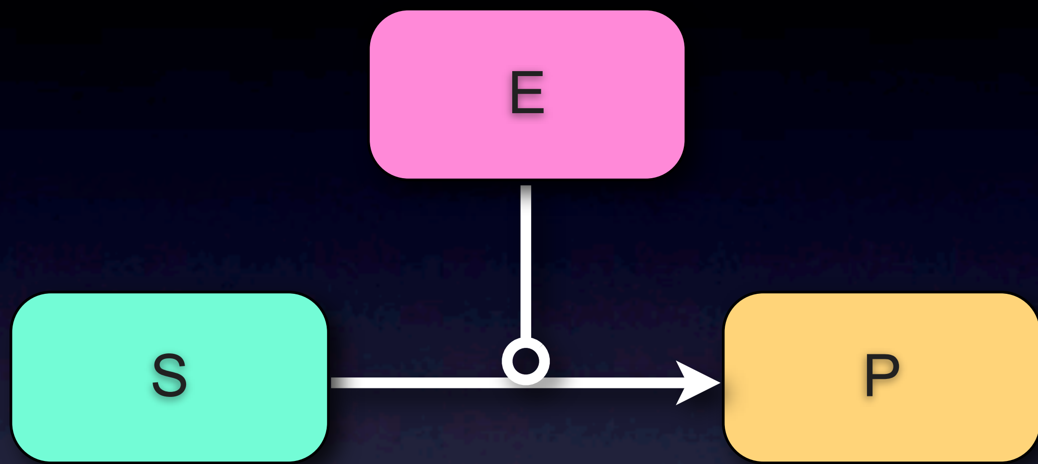
$$\frac{dB}{dt} = -k_2 B$$

$$\frac{dC}{dt} = k_1 A + k_2 B - k_3 C$$

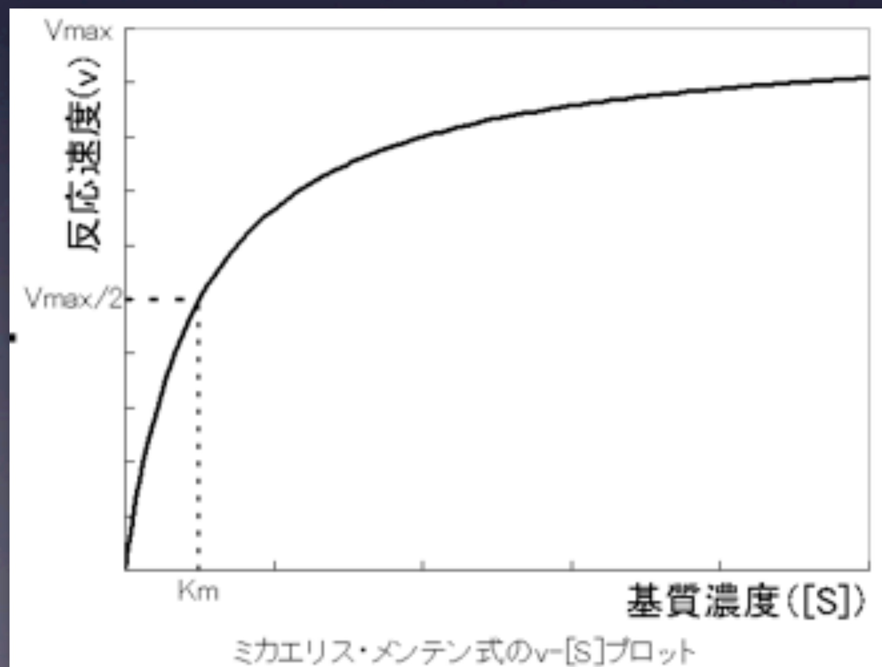
$$\frac{dD}{dt} = k_3 C$$



Michaelis-Menten

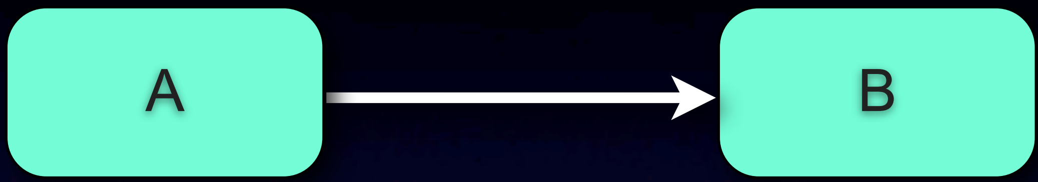


$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$



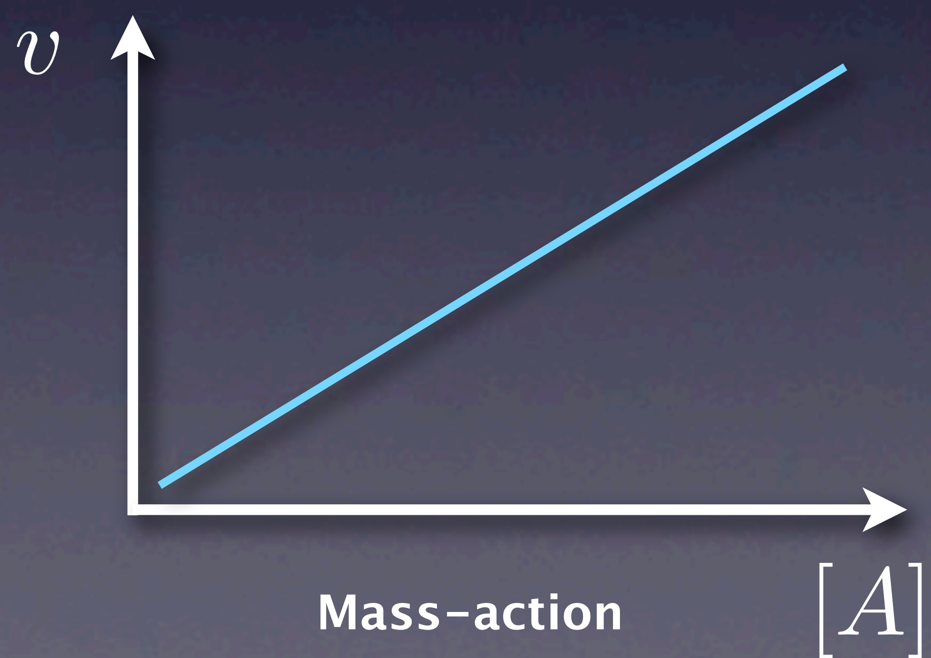
Mass-action

$$v = k[A]$$

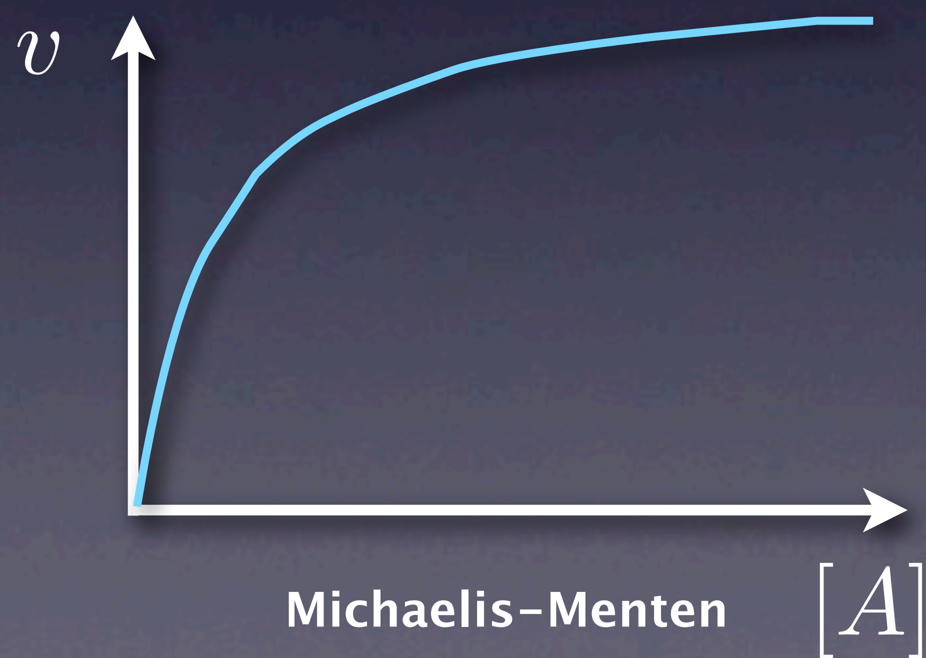


$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]$$

$$\frac{d[B]}{dt} = k[A]$$

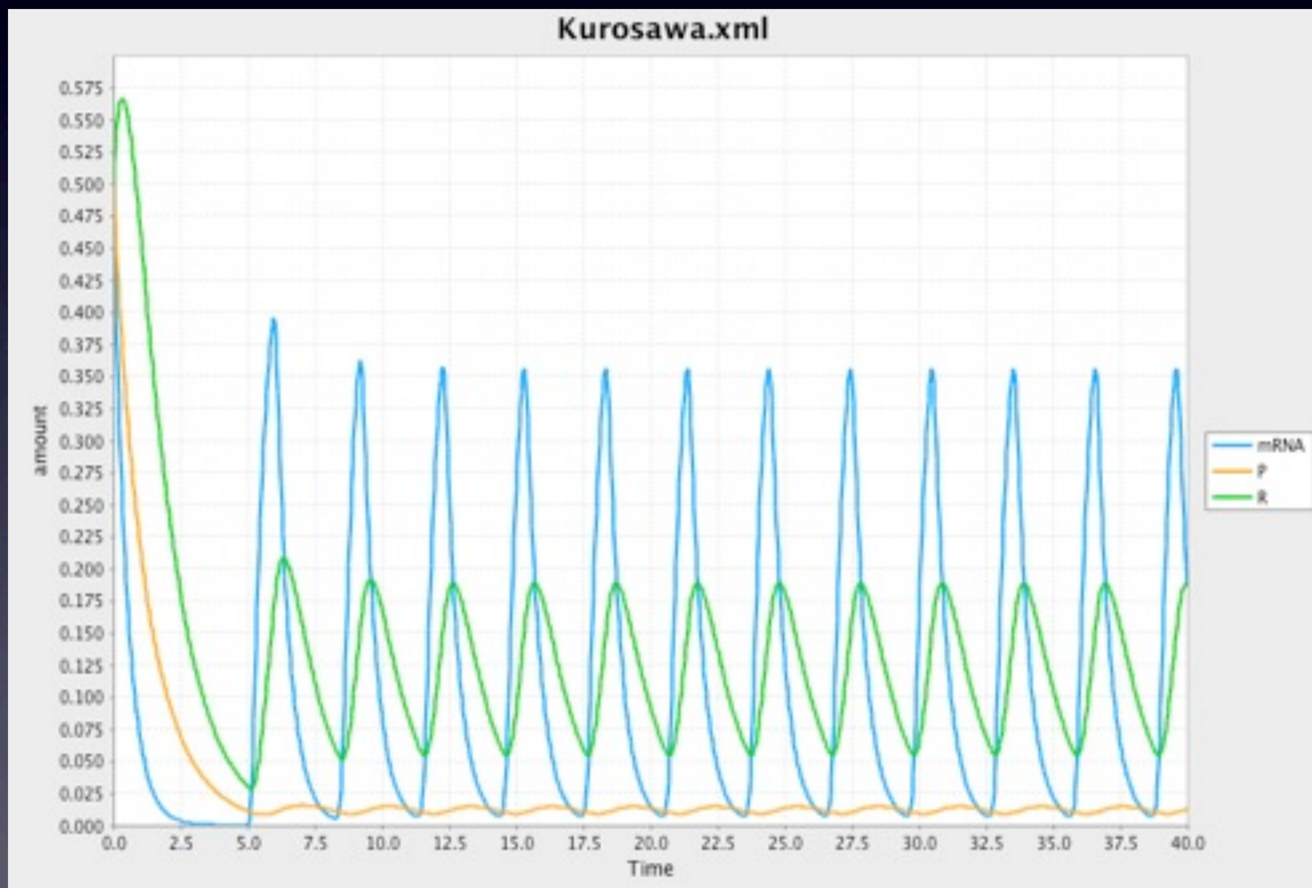


Mass-action



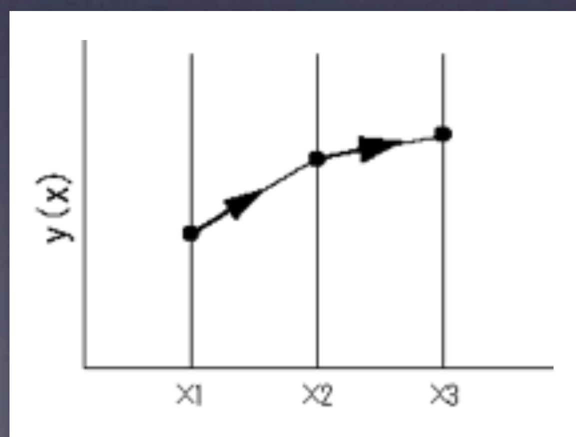
Michaelis-Menten

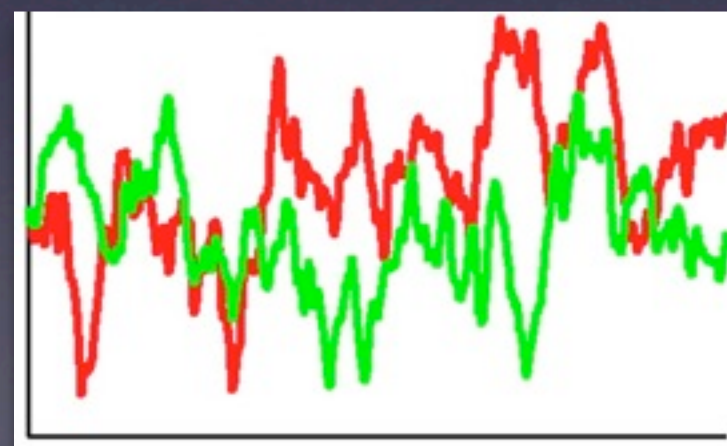
ODEシミュレータの実装



Why Simulate a model?

- 実験で(検証する前に/検証できない事項を)予測したい
- 未来 (ある時間: t) の状態を予測





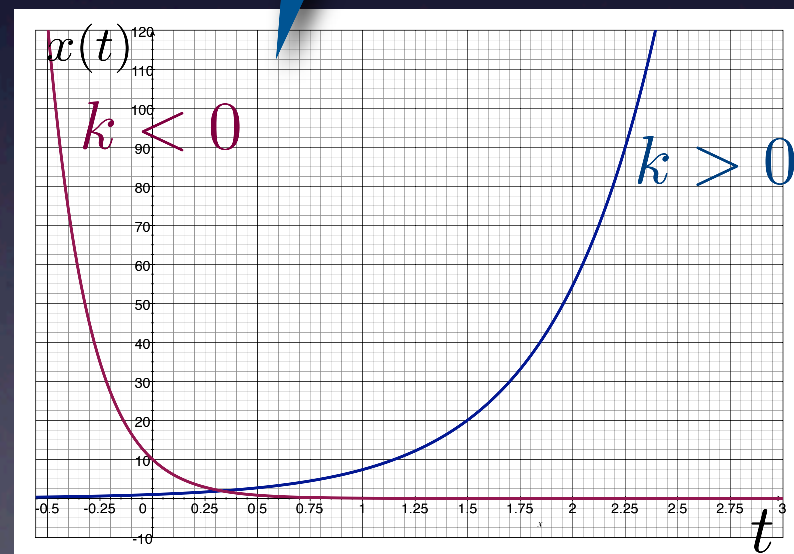
未来の予測

- 未来 (ある時間: t) の状態を予測

状態1 → 状態2 → 状態3

解析的に未来を予測

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

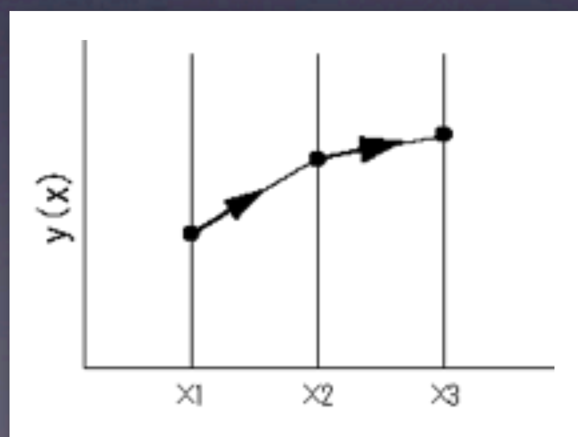


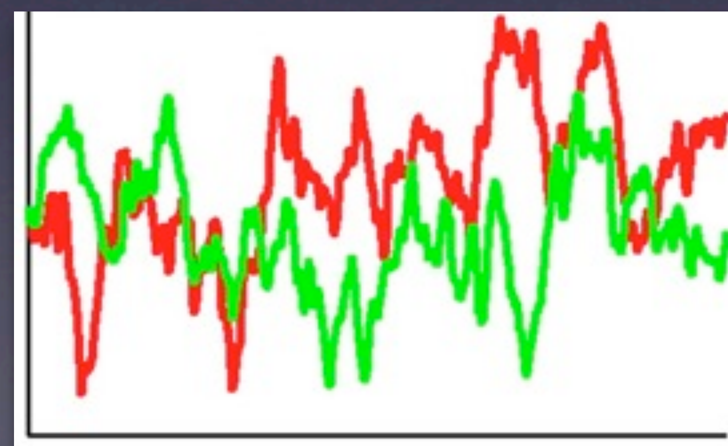
$$x = C_1 e^{kt}$$

数値計算が必要な場合

- 解析的に解けない時
- x_{t+1} を x_t から求めるしかない時

- 数値計算
- 確率モデル

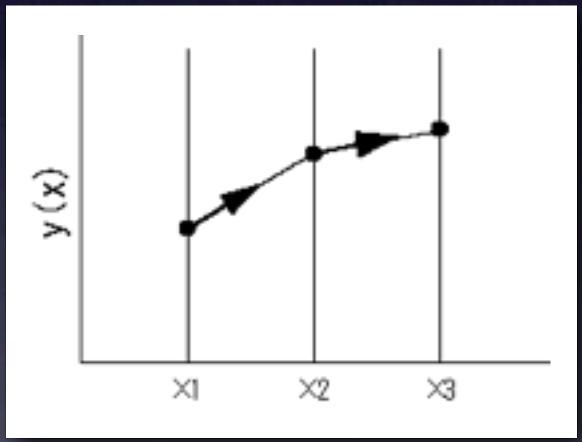




数値計算が必要な場合

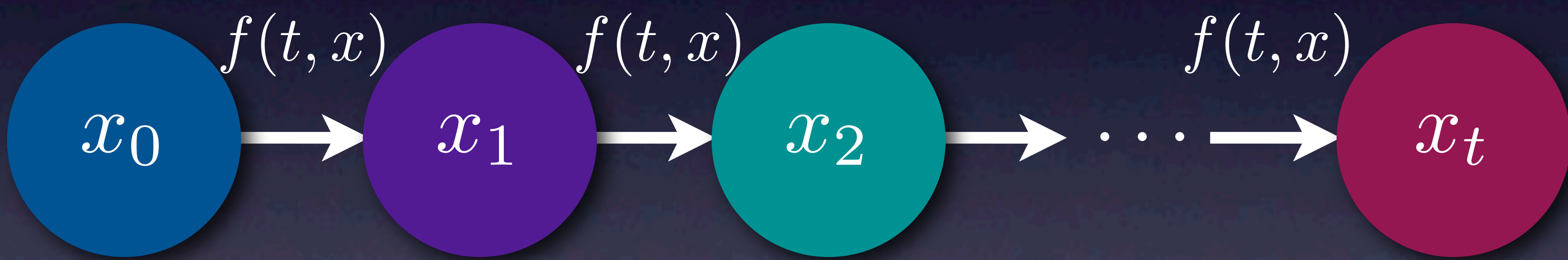
- 多くの場合、連立微分方程式は解析的に解けない
  → 積分できない
- 数値積分が必要

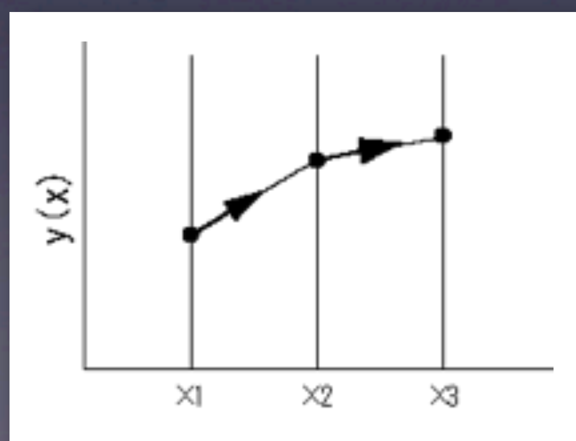
ODEシミュレータは
数値積分を行なっている



ODEの数値積分

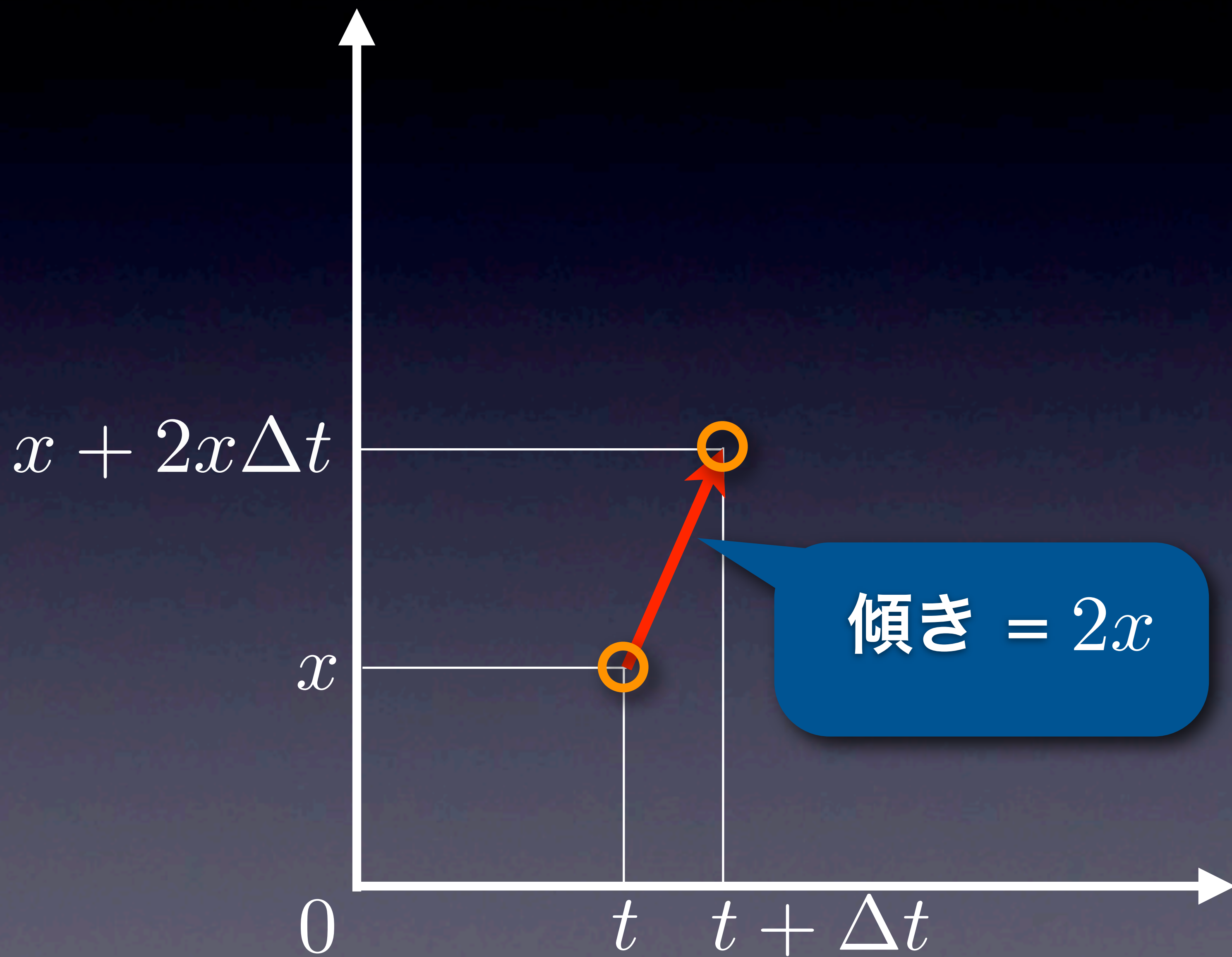
$$\frac{dx}{dt} = f(t, x)$$





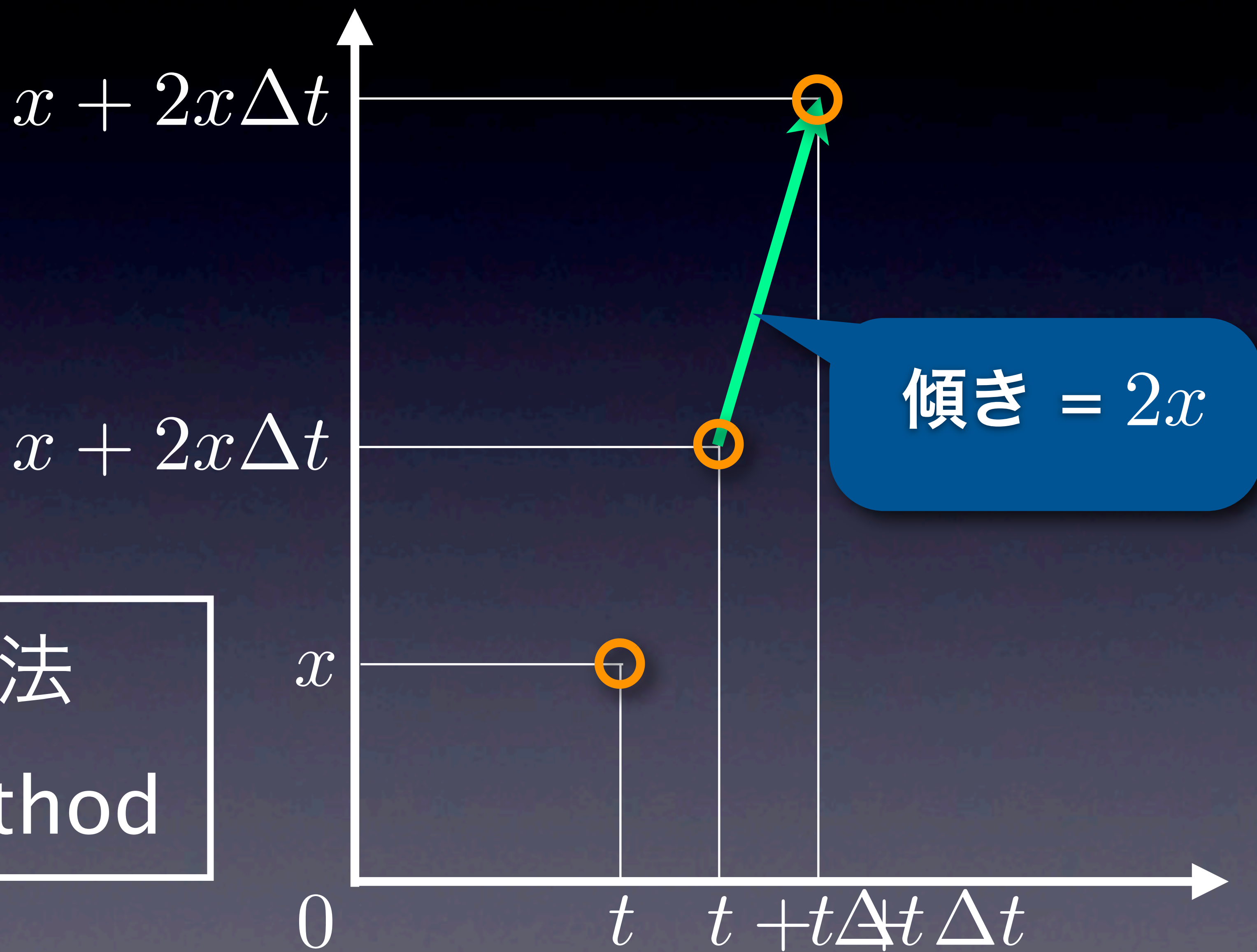
ODE Simulatorの作り方

$$\frac{dx}{dt} = 2x$$



ODE Simulatorの作り方

$$\frac{dx}{dt} = 2x$$

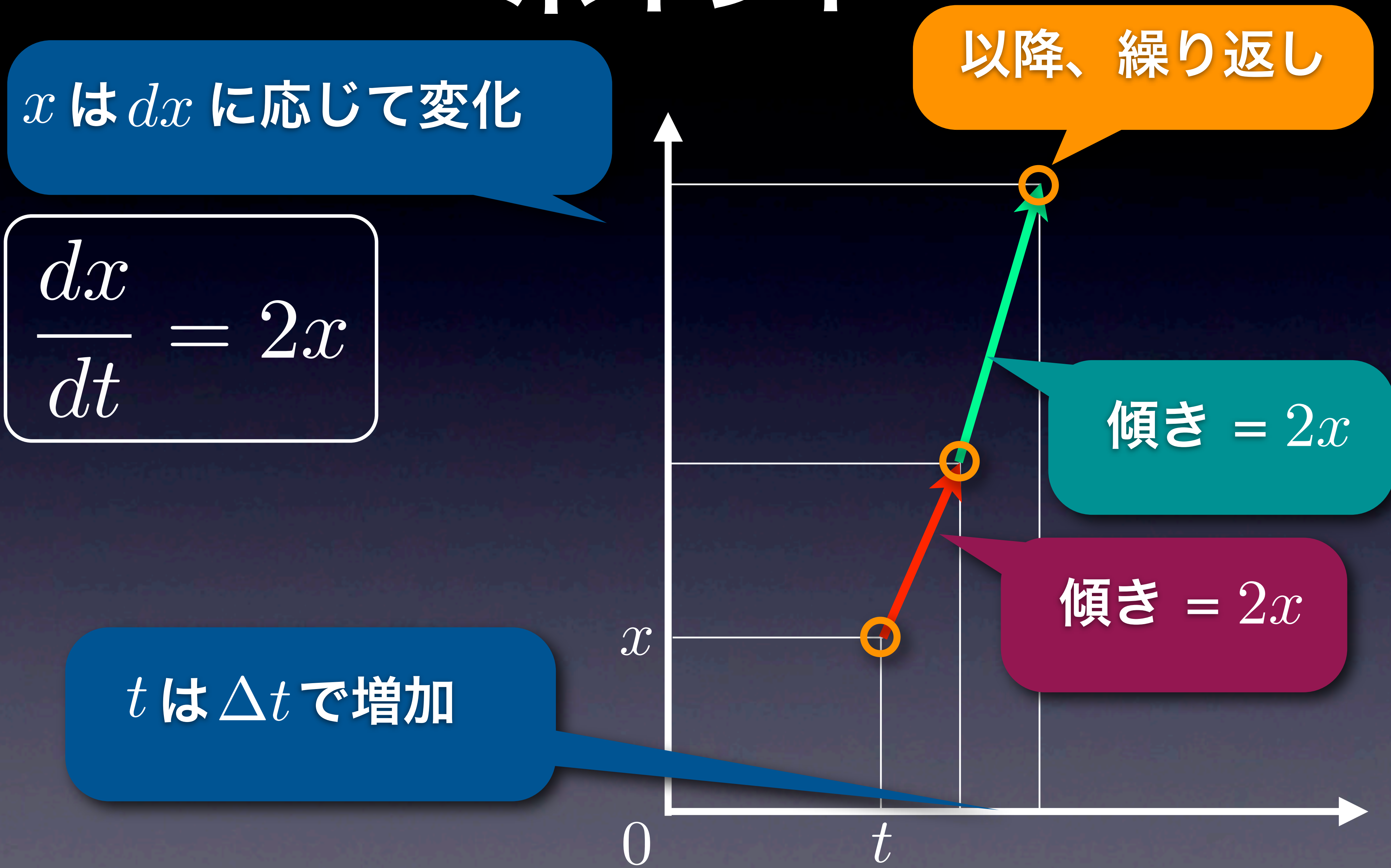


オイラー法

Euler’s Method

ポイント

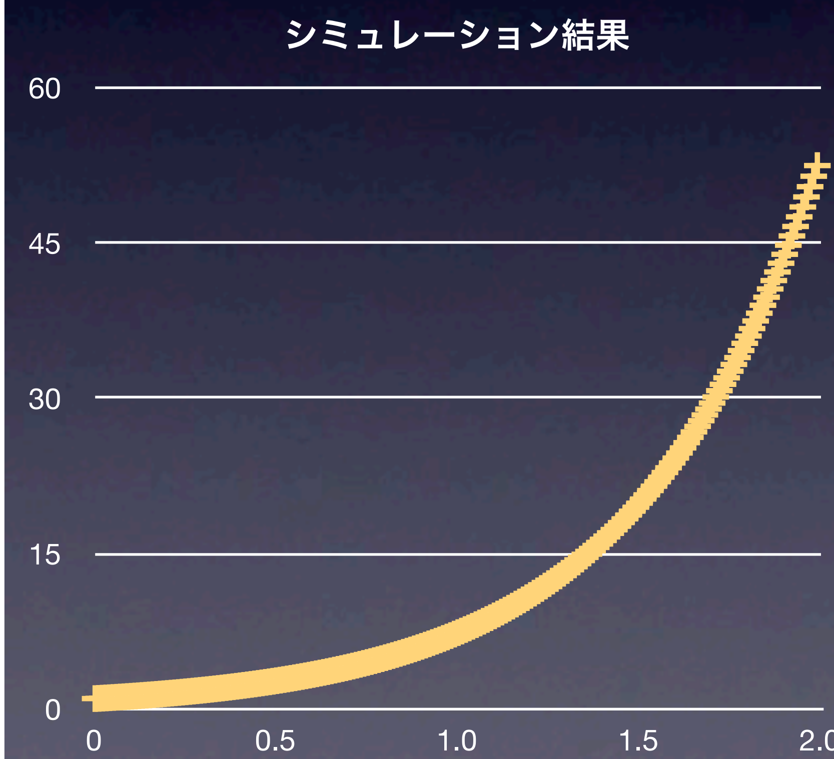
$$\frac{dx}{dt} = 2x$$



ODE Simulator

- $\frac{dx}{dt} = 2x$ を解くシミュレータ $t = 0, \quad x = 1.0$

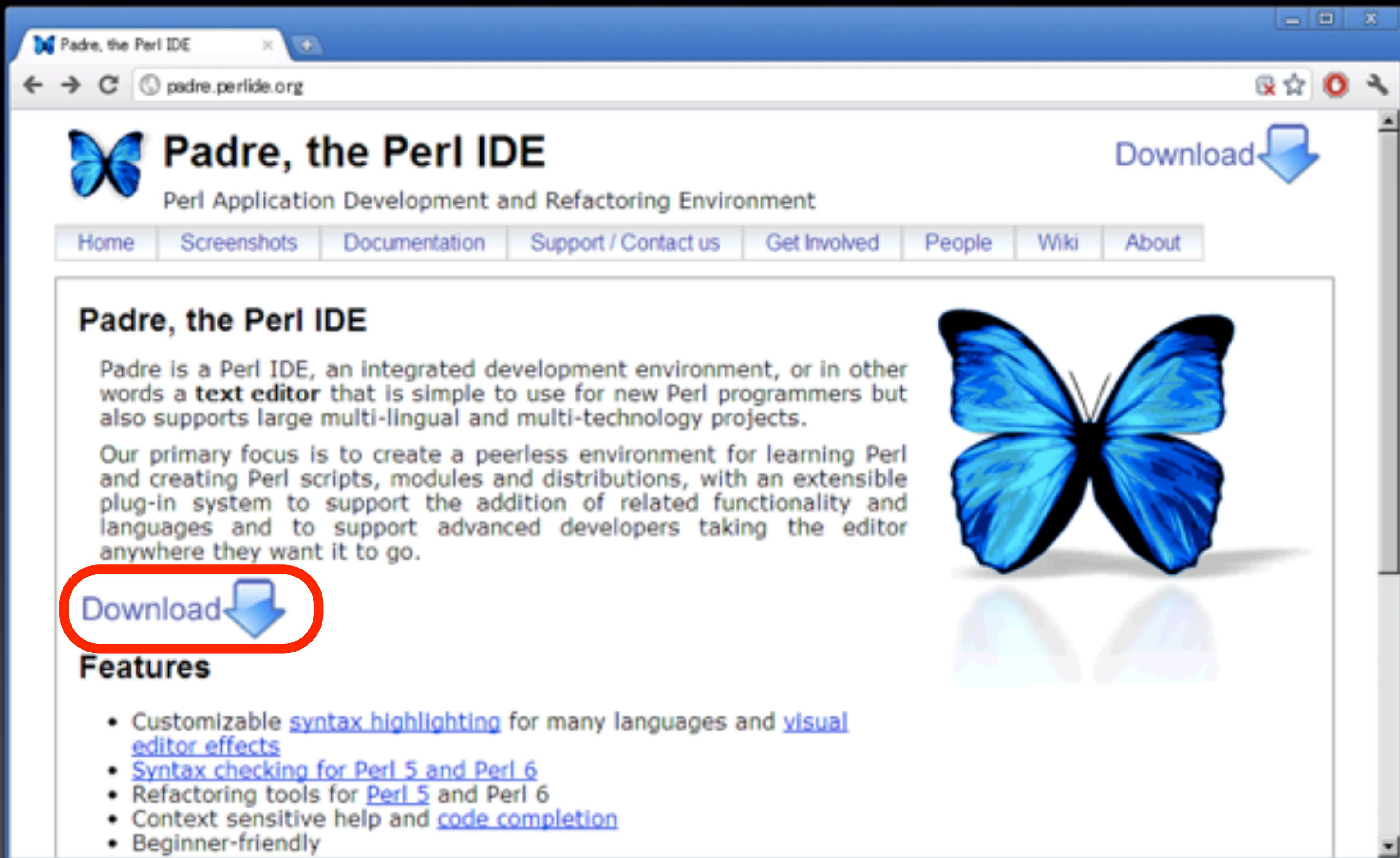
```perl
#!/usr/bin/perl

$dt = 0.01;
$t = 0.0;
$x = 1.0;

for ($i = 0; $i <= 200; $i++) {
  print "$t,$x\n";
  $dx = 2 * $x * $dt;
  $x  = $x + $dx;
  $t  = $t + $dt;
}
```



PerlでODEシミュレータ

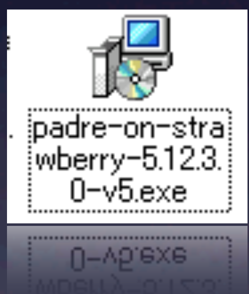
Windowsの人

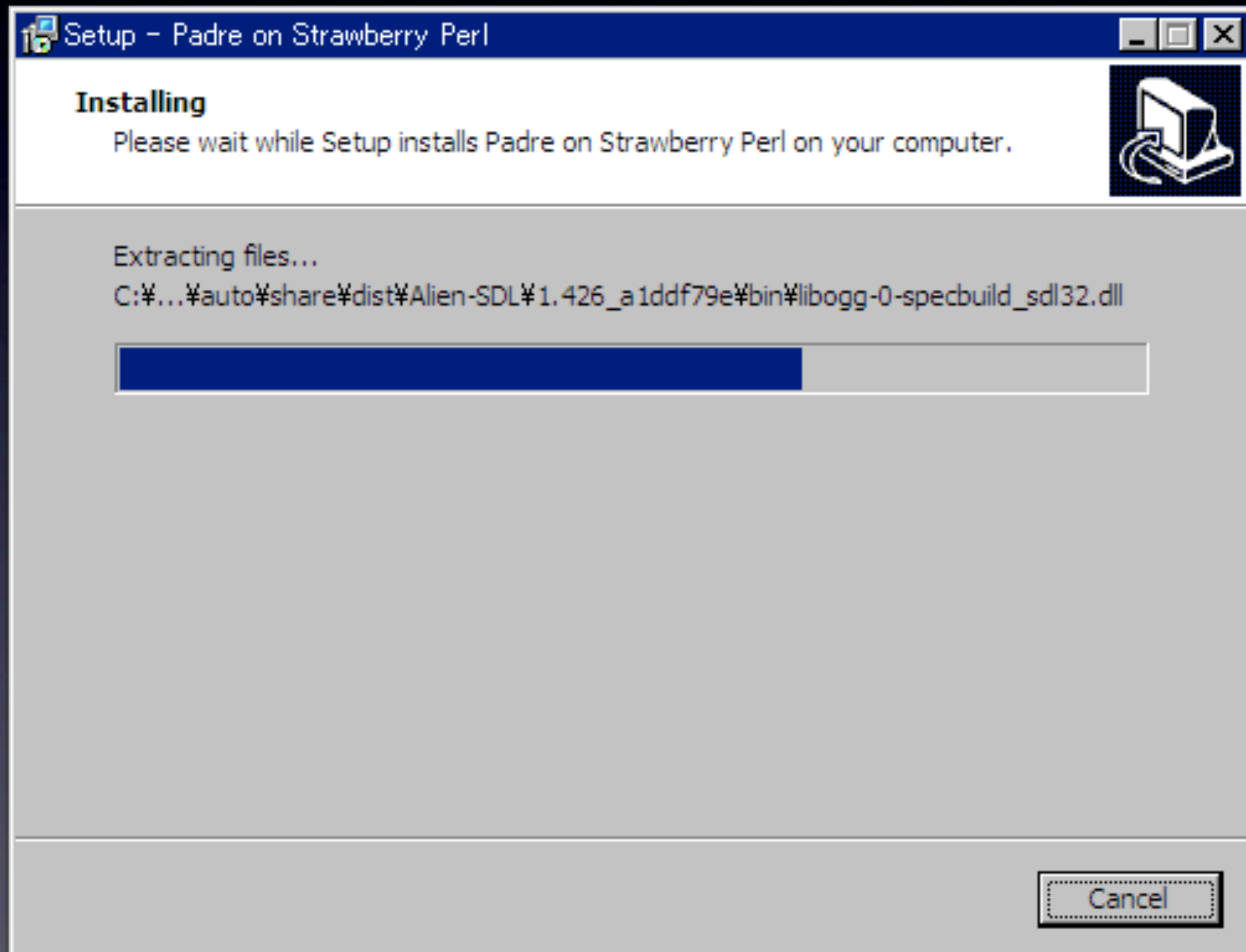
http://padre.perlide.org



Padreをinstall

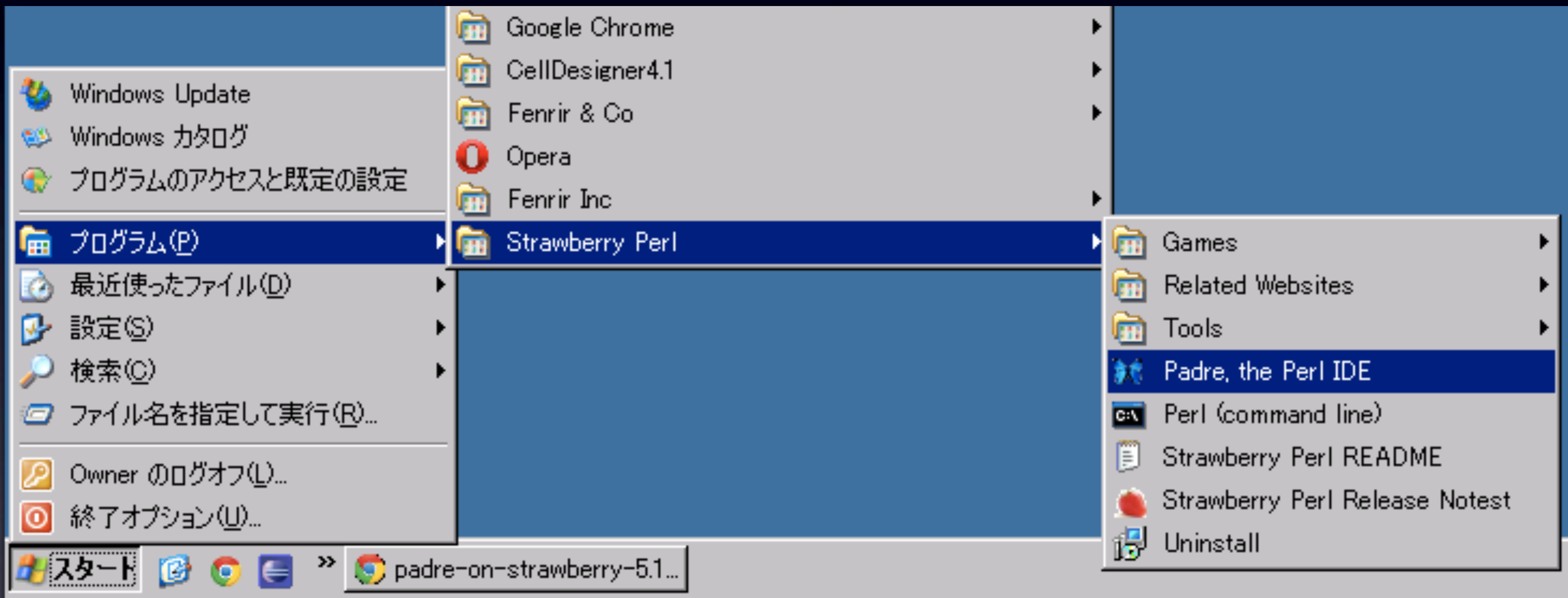
http://padre.perlide.org



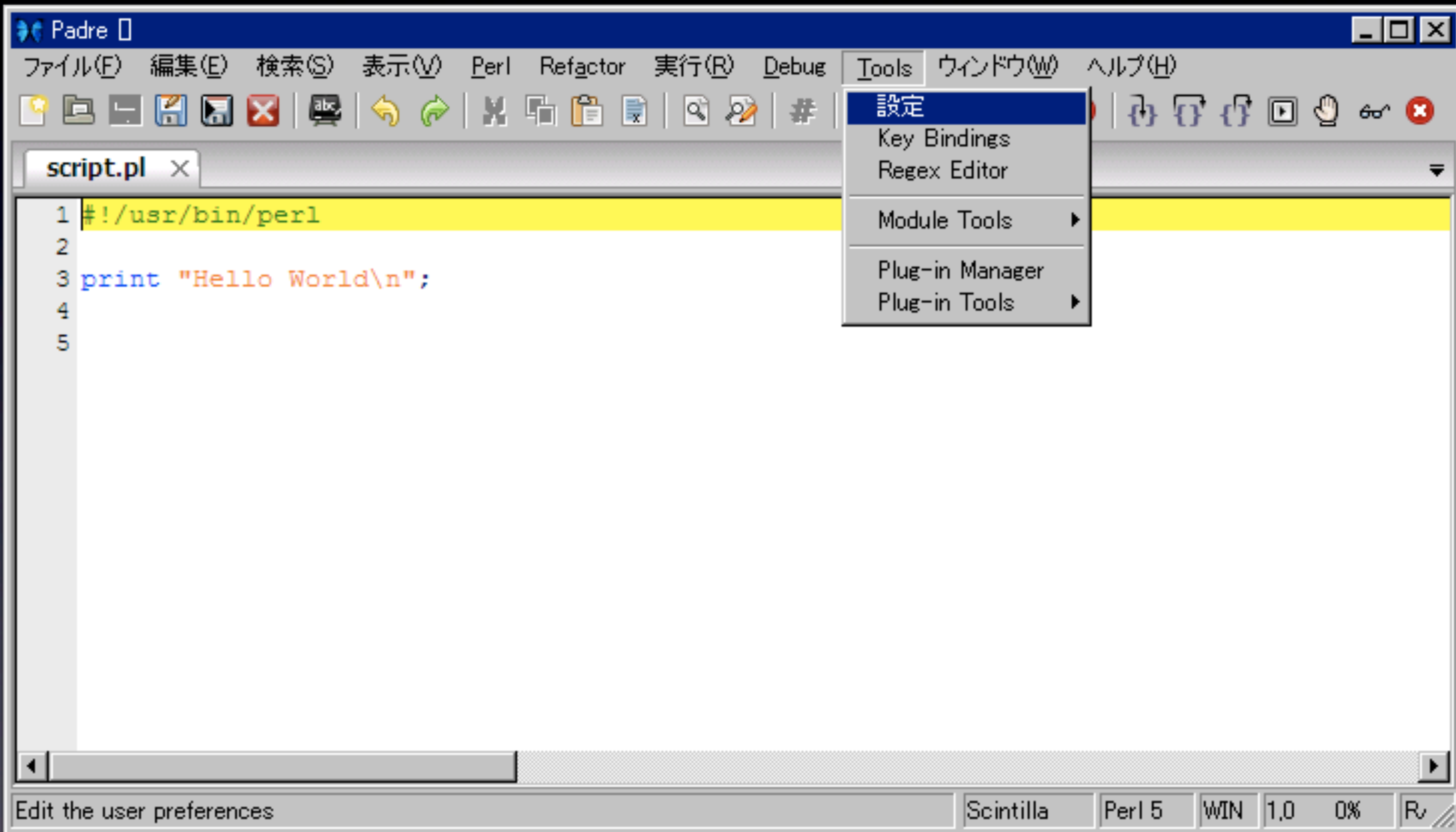


Padreを実行

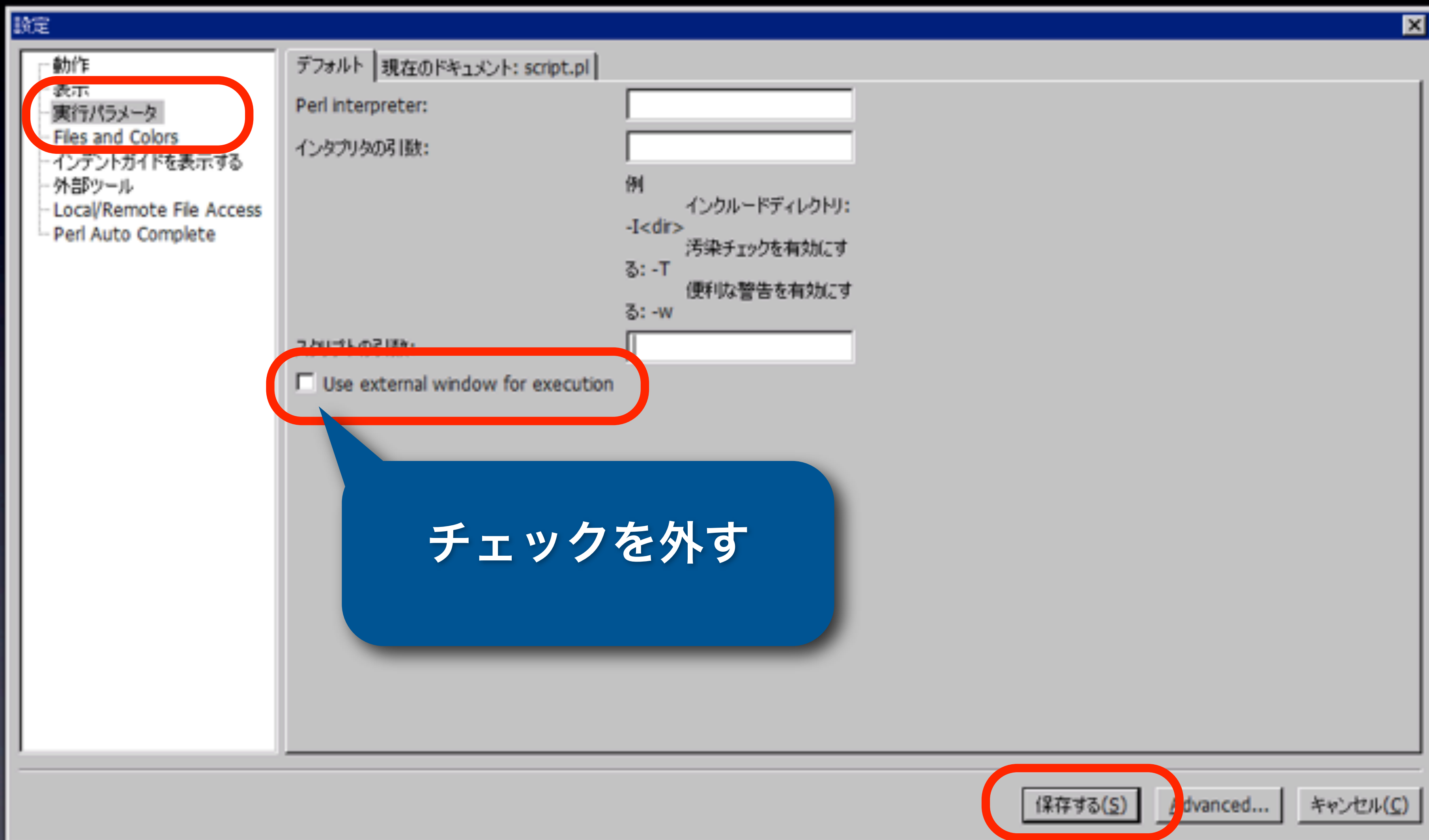
http://padre.perlide.org



まずは設定


Padre
ファイル(F) 編集(E) 検索(S) 表示(V) Perl Refactor 実行(R) Debug Tools ウィンドウ(W) ヘルプ(H)
設定
Key Bindings
Regex Editor
Module Tools
Plug-in Manager
Plug-in Tools
script.pl
1 #!/usr/bin/perl
2
3 print "Hello World\n";
4
5
Edit the user preferences
Scintilla
Perl 5
WIN
1,0
0%
R/

まずは設定



設定
動作
実行パラメータ
Files and Colors
インデントガイドを表示する
外部ツール
Local/Remote File Access
Perl Auto Complete
デフォルト
現在のドキュメント: script.pl
Perl interpreter:
インタプリタの引数:
例
インクルードディレクトリ: -I<dir>
汚染チェックを有効にする: -T
便利な警告を有効にする: -w
Use external window for execution
チェックを外す
保存する(S)
Advanced...
キャンセル(C)

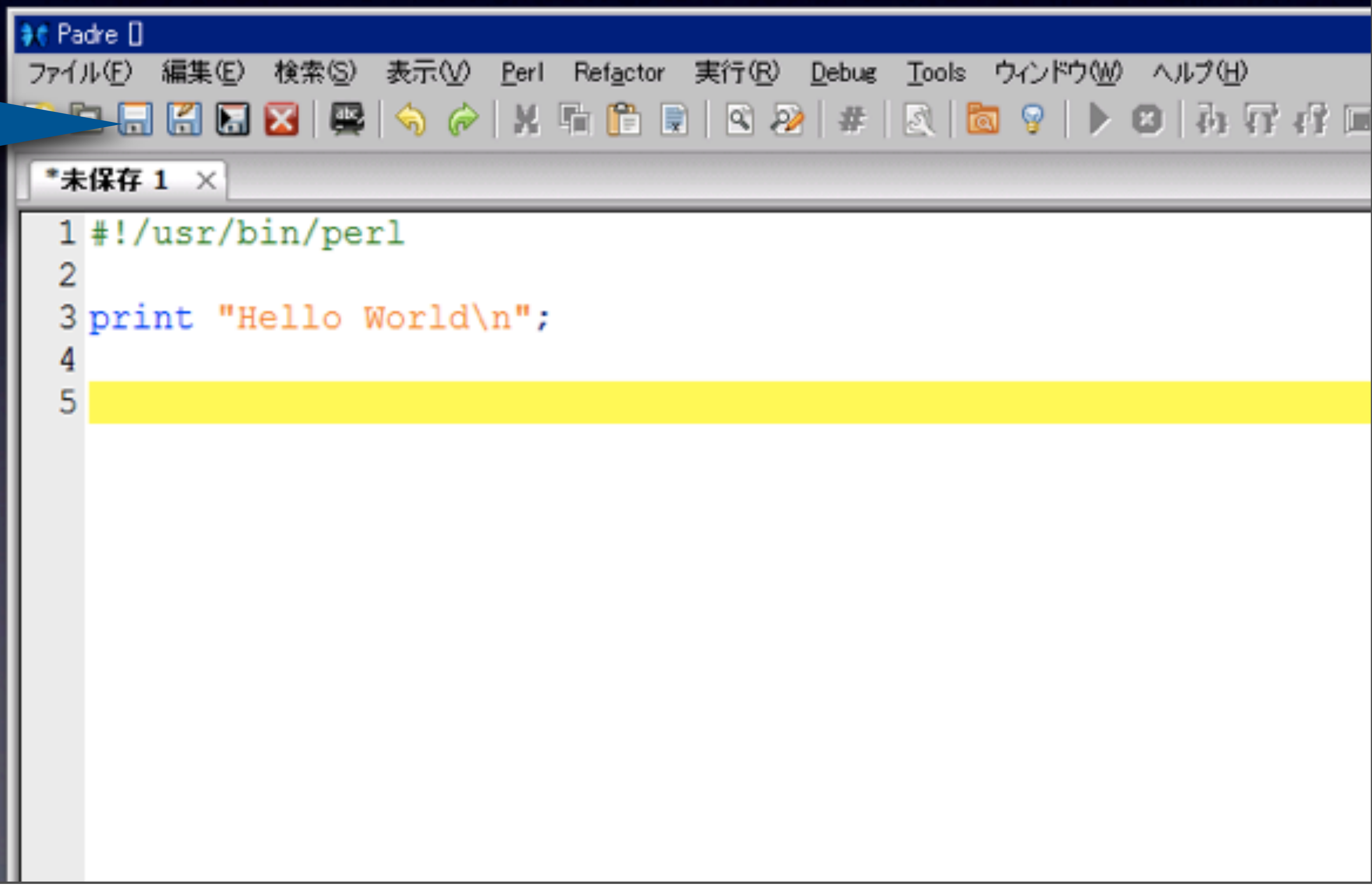
最初のプログラム

```
#!/usr/bin/perl
print "Hello World\n";
```

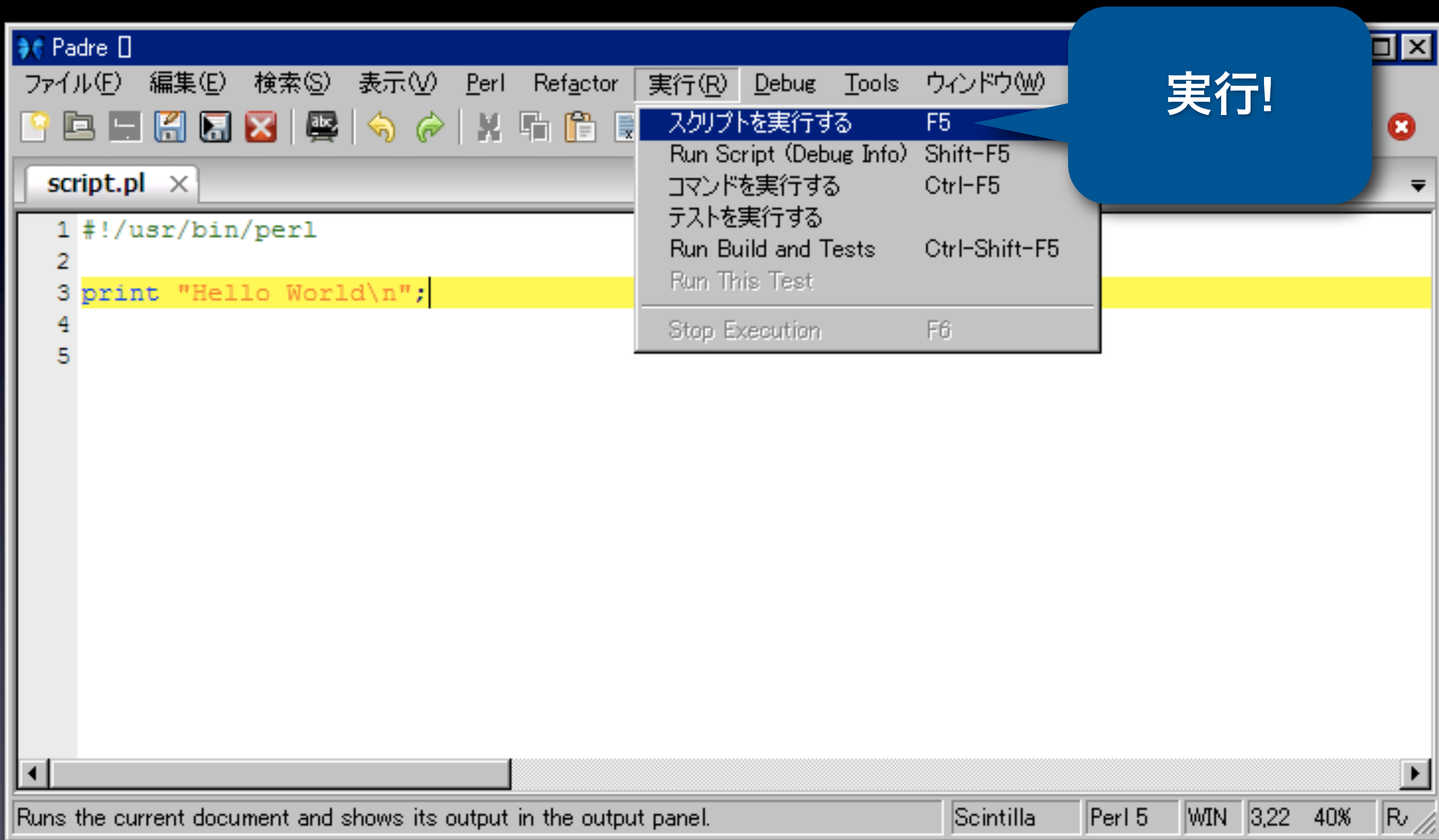
¥

保存

(script.pl)



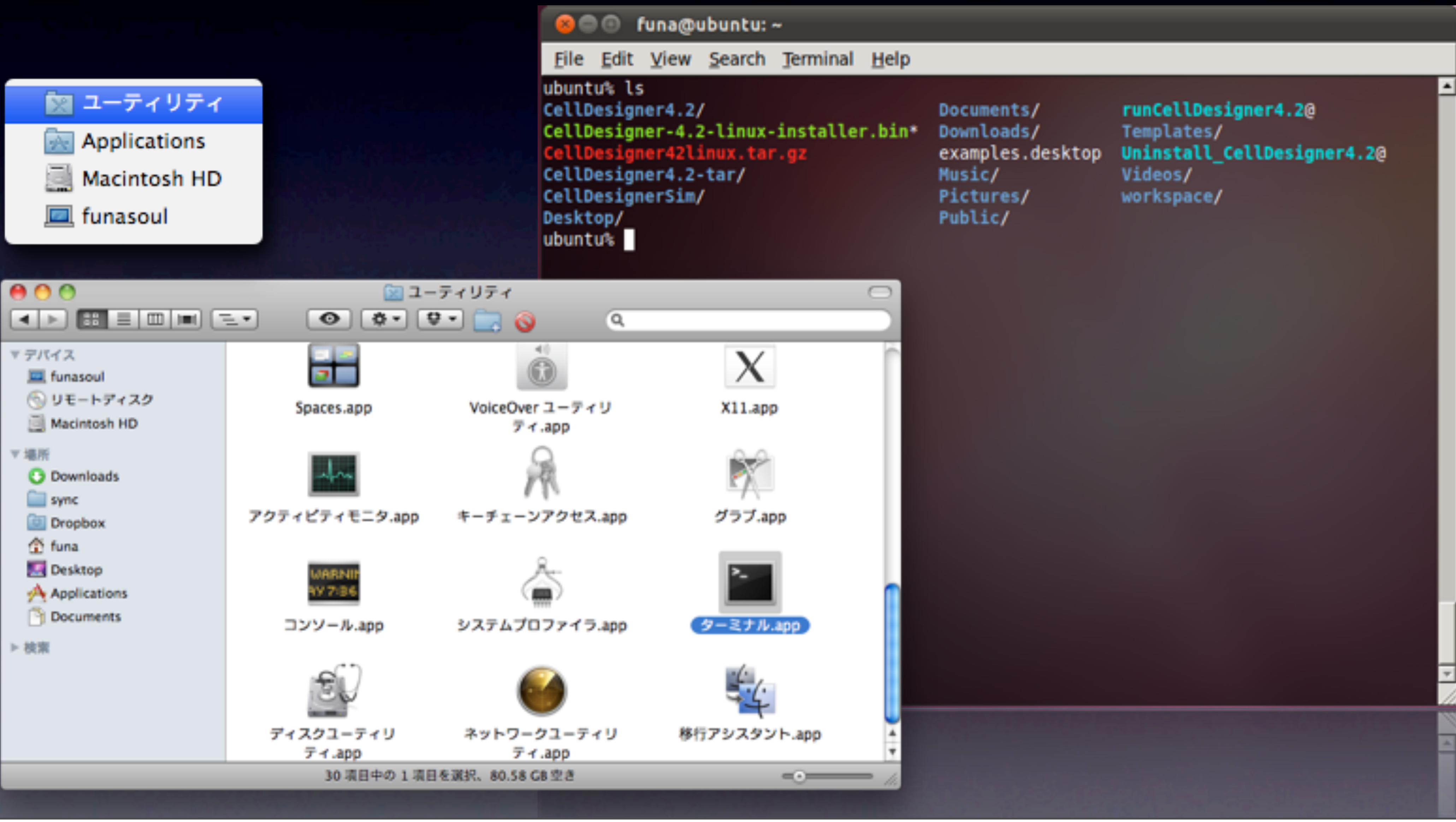
```perl
#!/usr/bin/perl
print "Hello World\n";
```



```
#!/usr/bin/perl
print "Hello World\n";
```

Mac, Linuxの人

Terminalを起動



Emacs, Xcode, nanoなどで作成

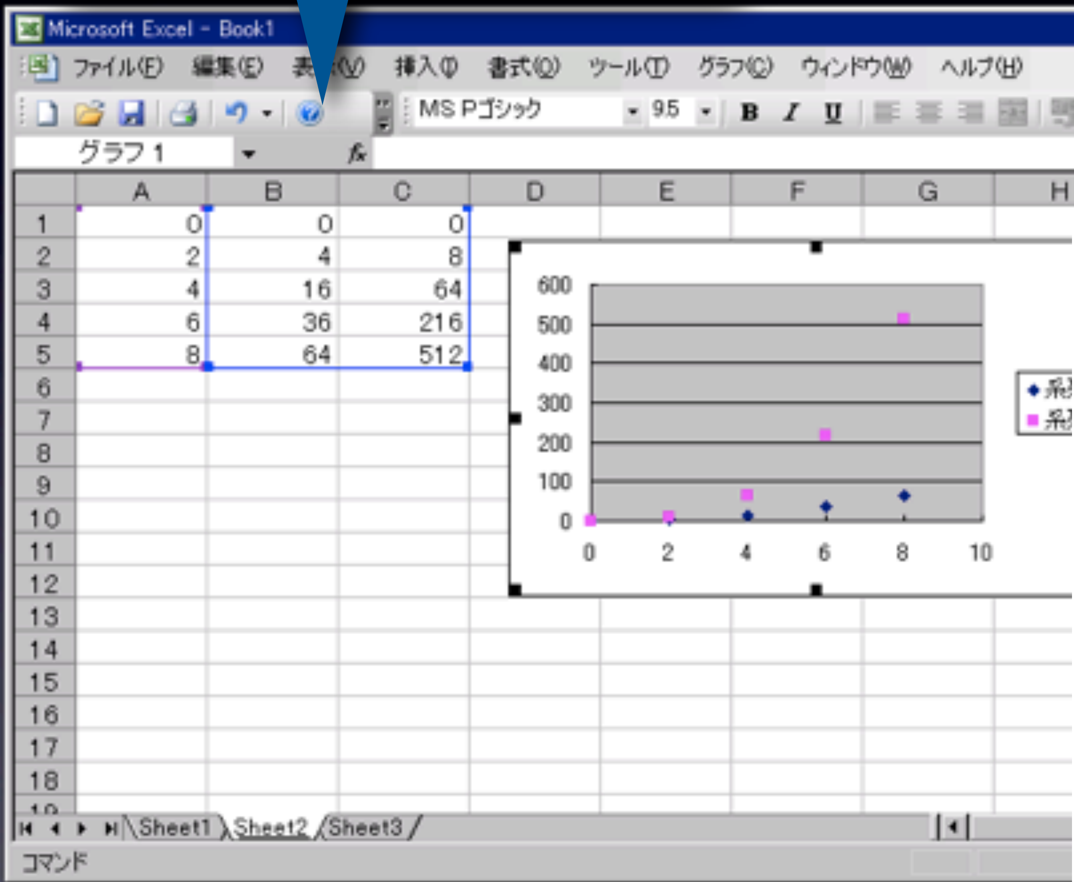
```
#!/usr/bin/perl
print "Hello World\n";
```

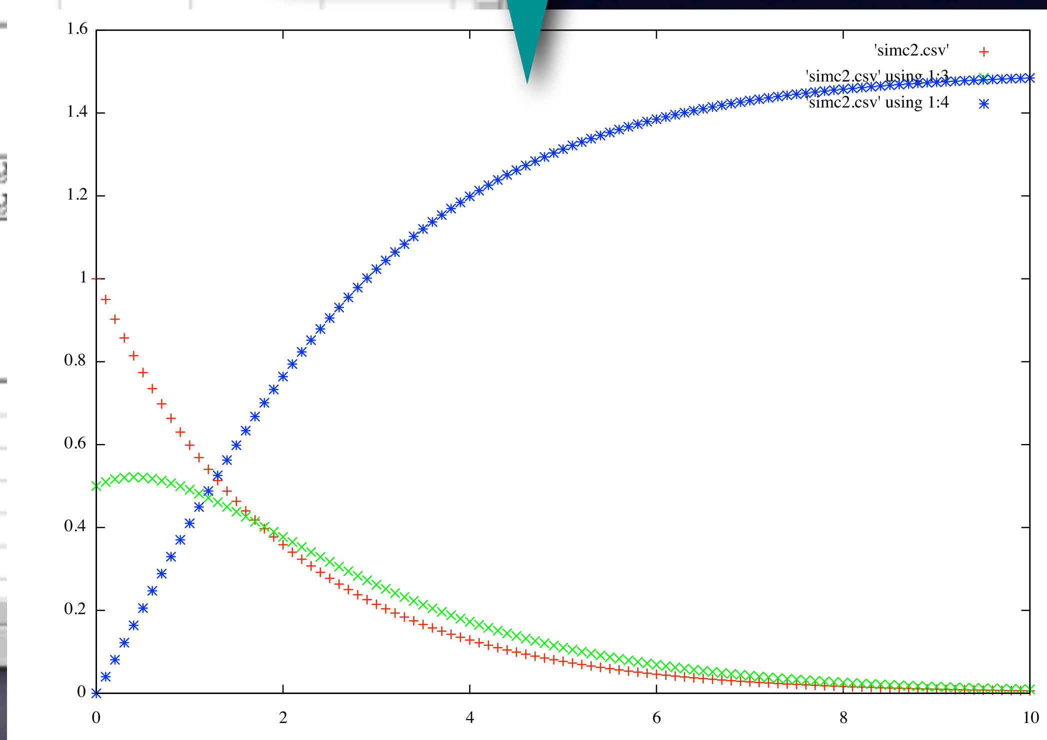
```
emacs script.pl
(Perlのプログラムを書く)

perl script.pl
Hello World
```

プロット

Excel等の表計算ソフト

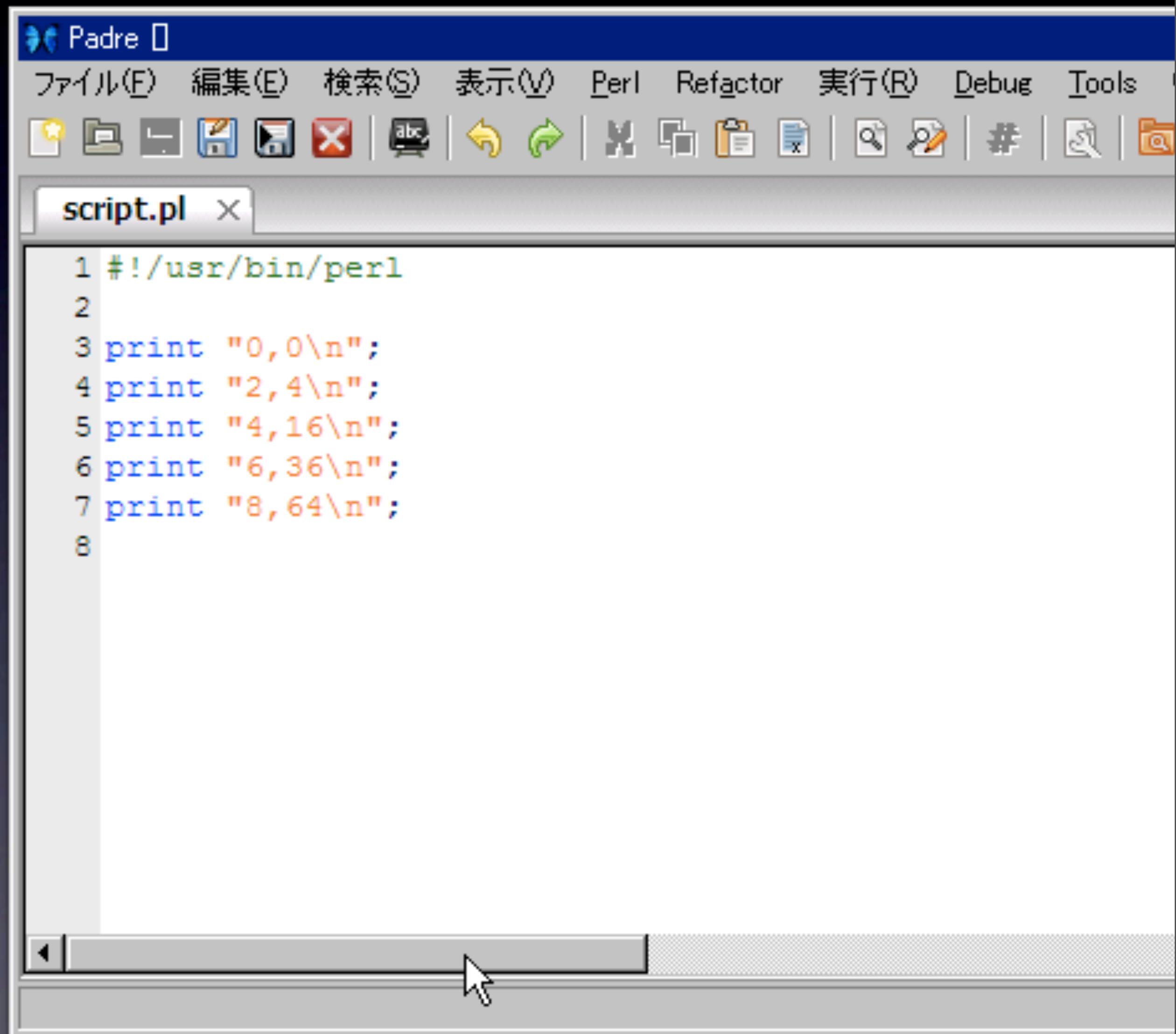
gnuplot等





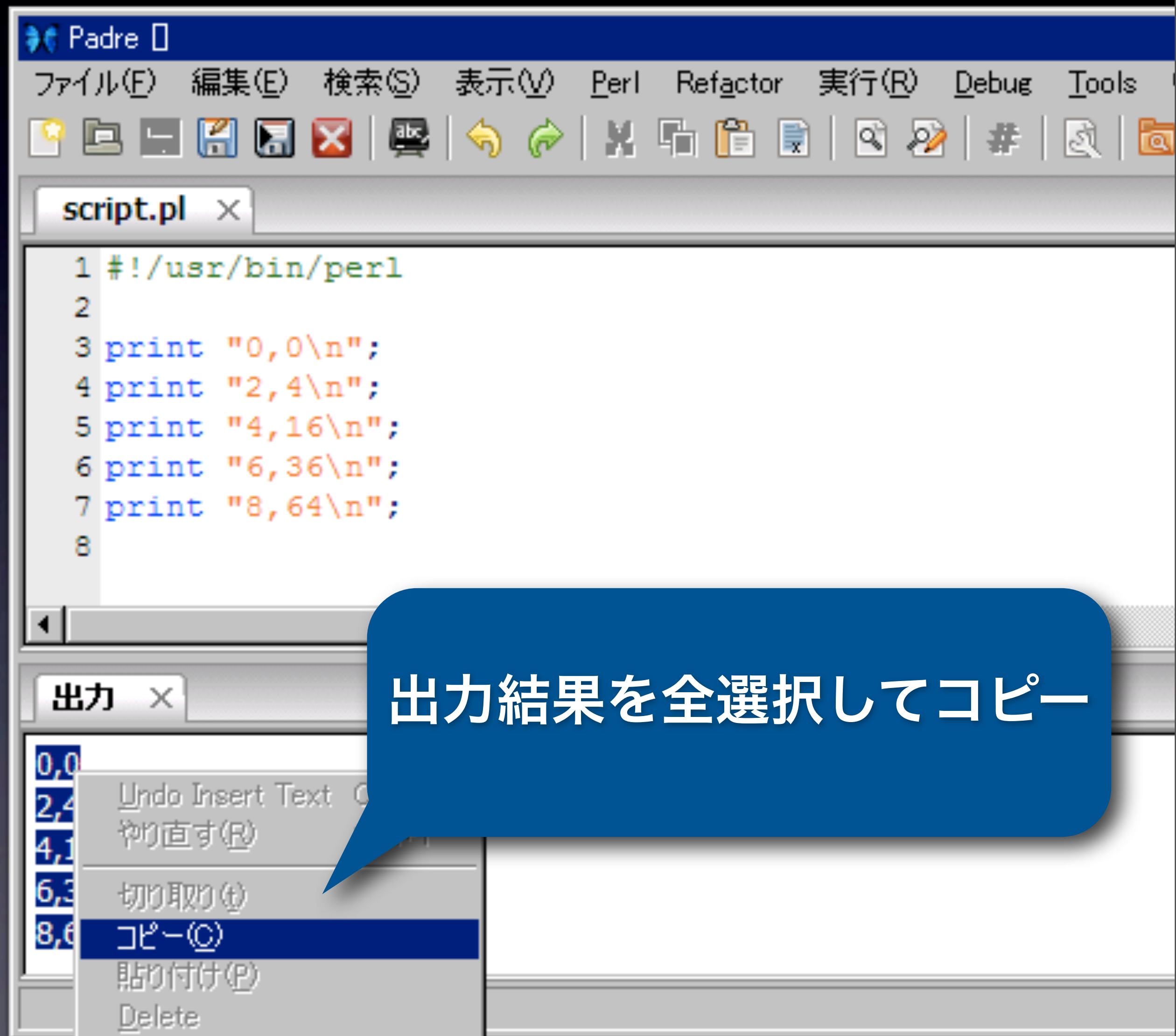
プロット用データを用意

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```



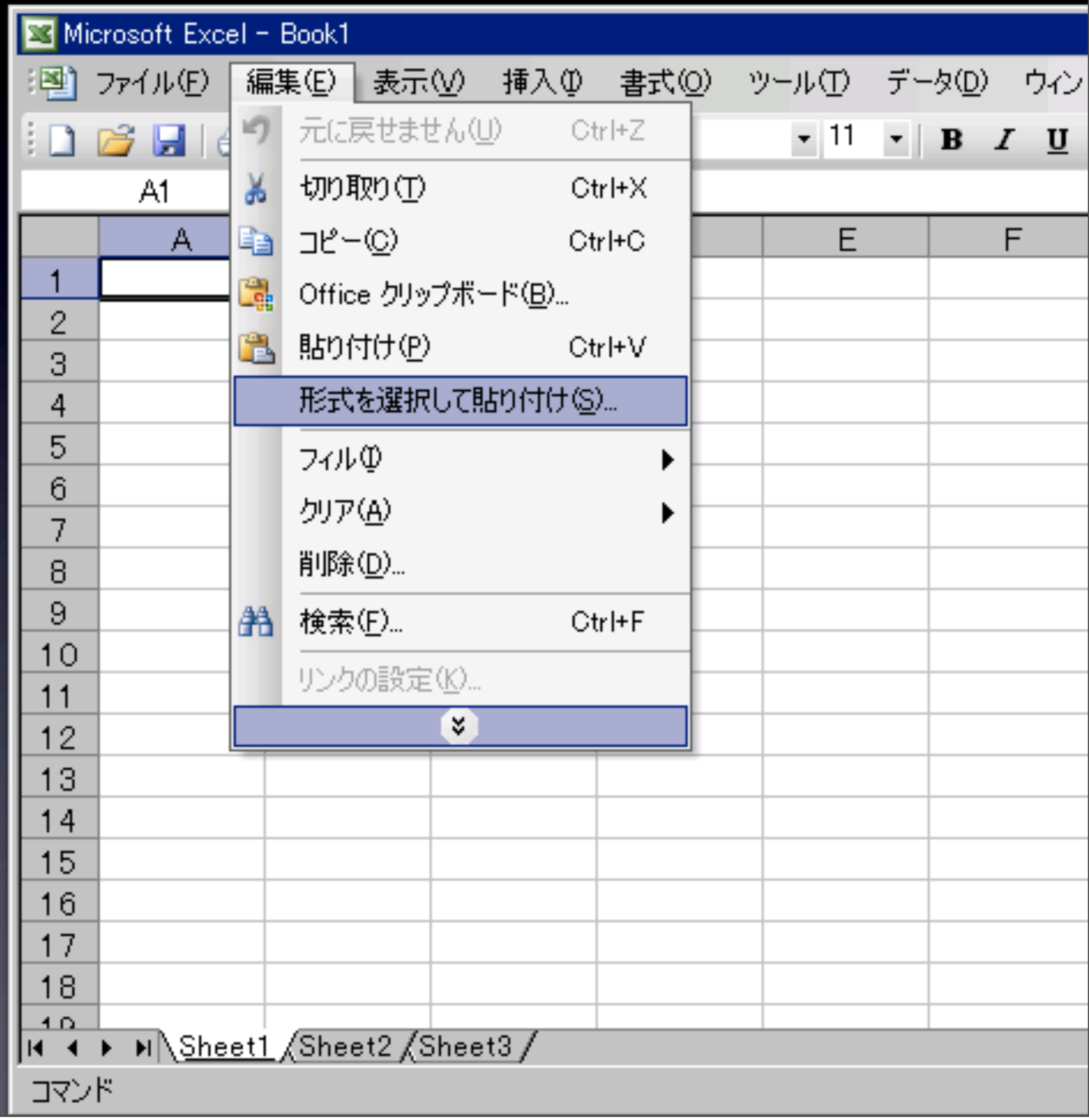
プロット用データを用意

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```



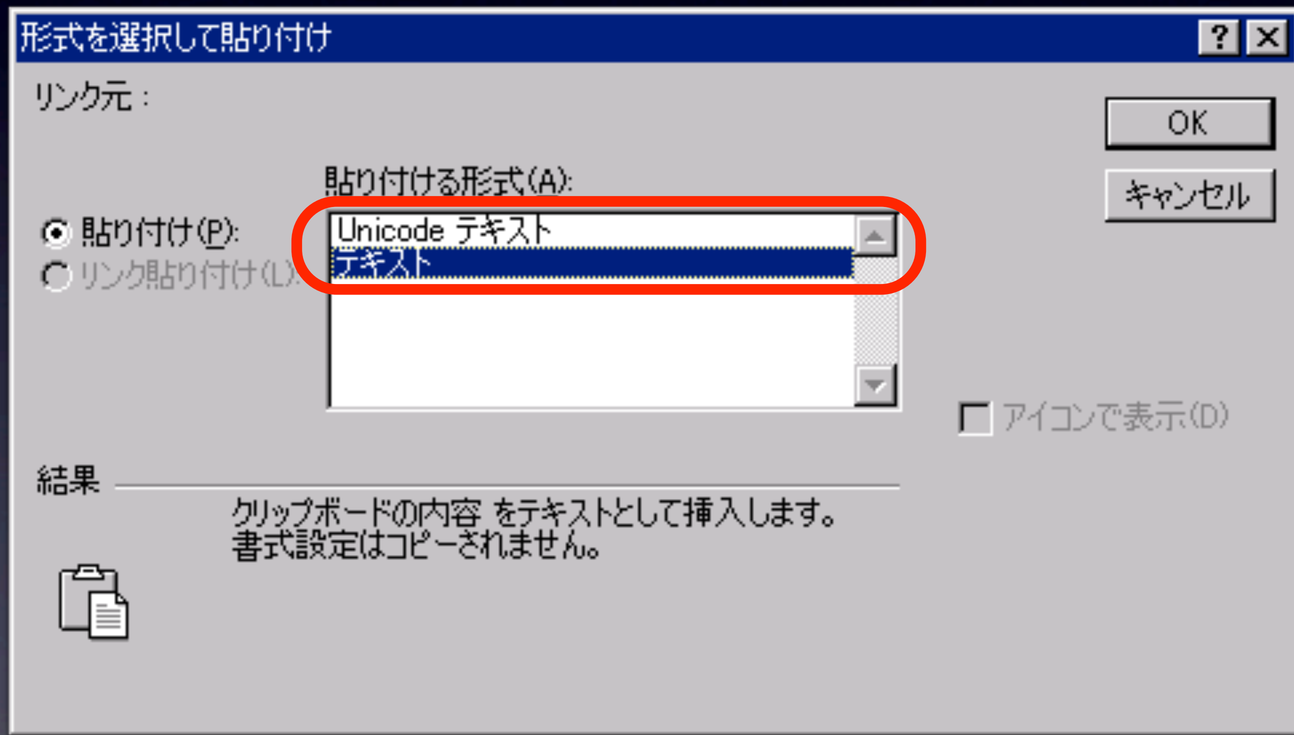
Excelに取り込む

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```



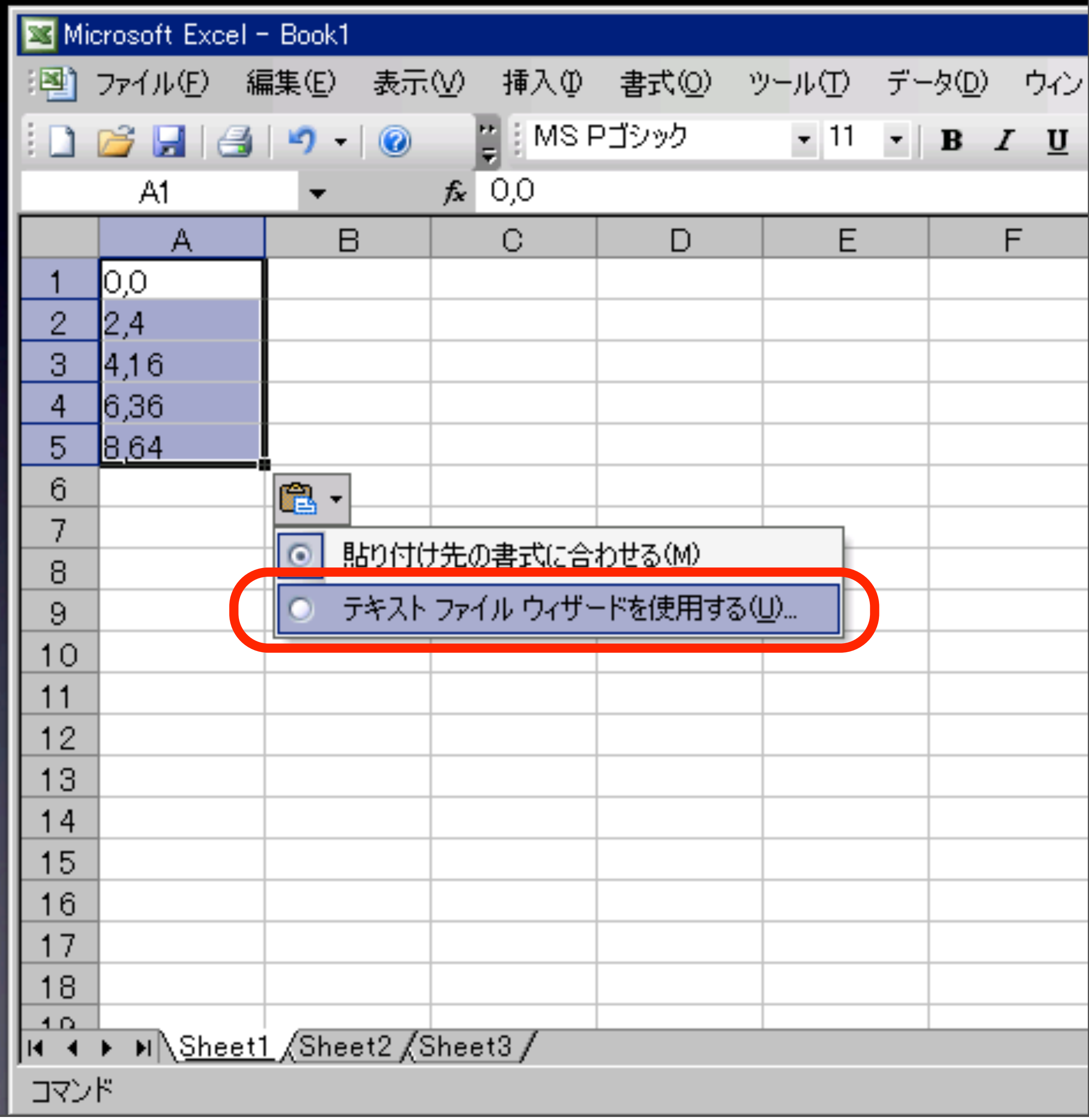
Excelに取り込む

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```



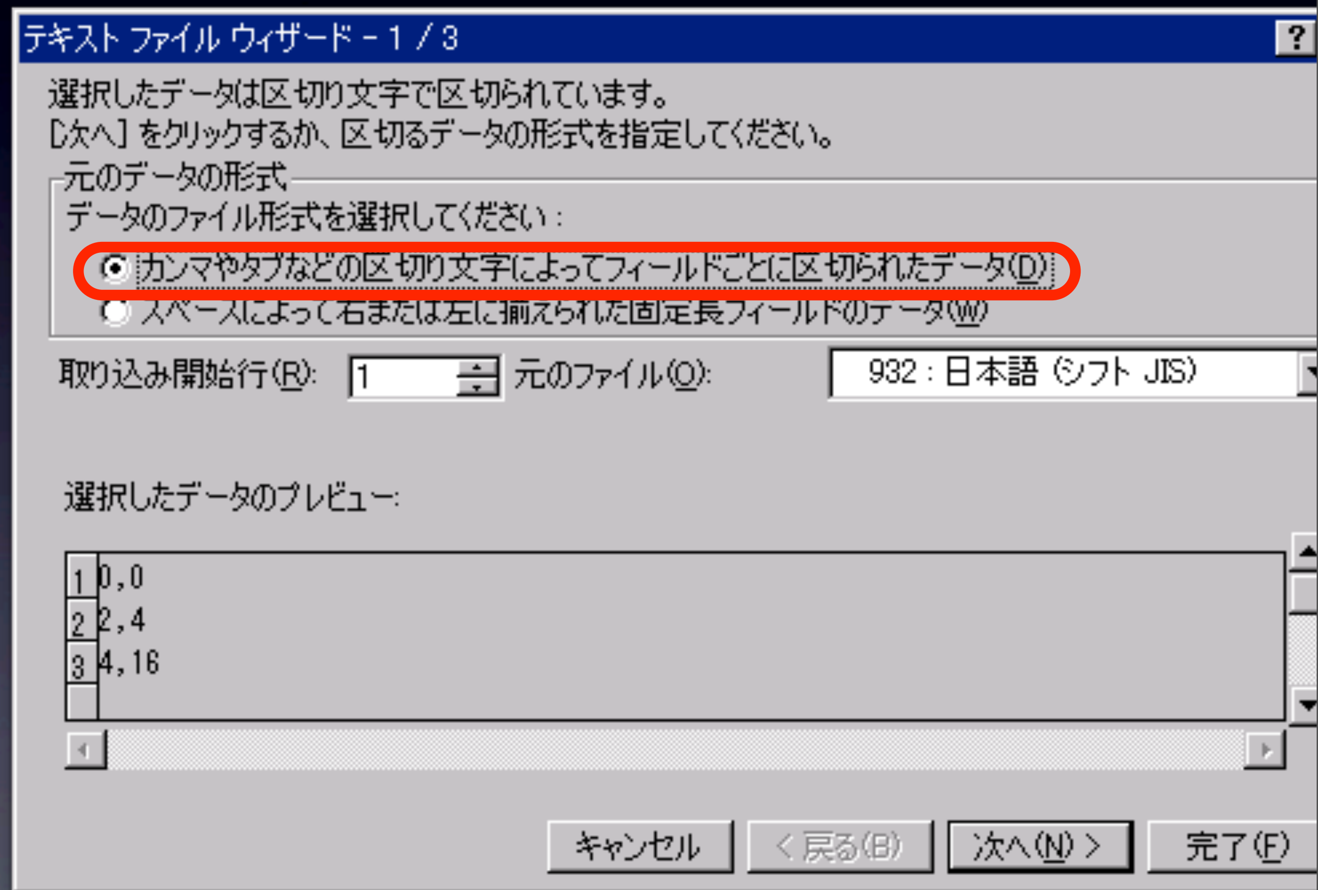
Excelに取り込む

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```



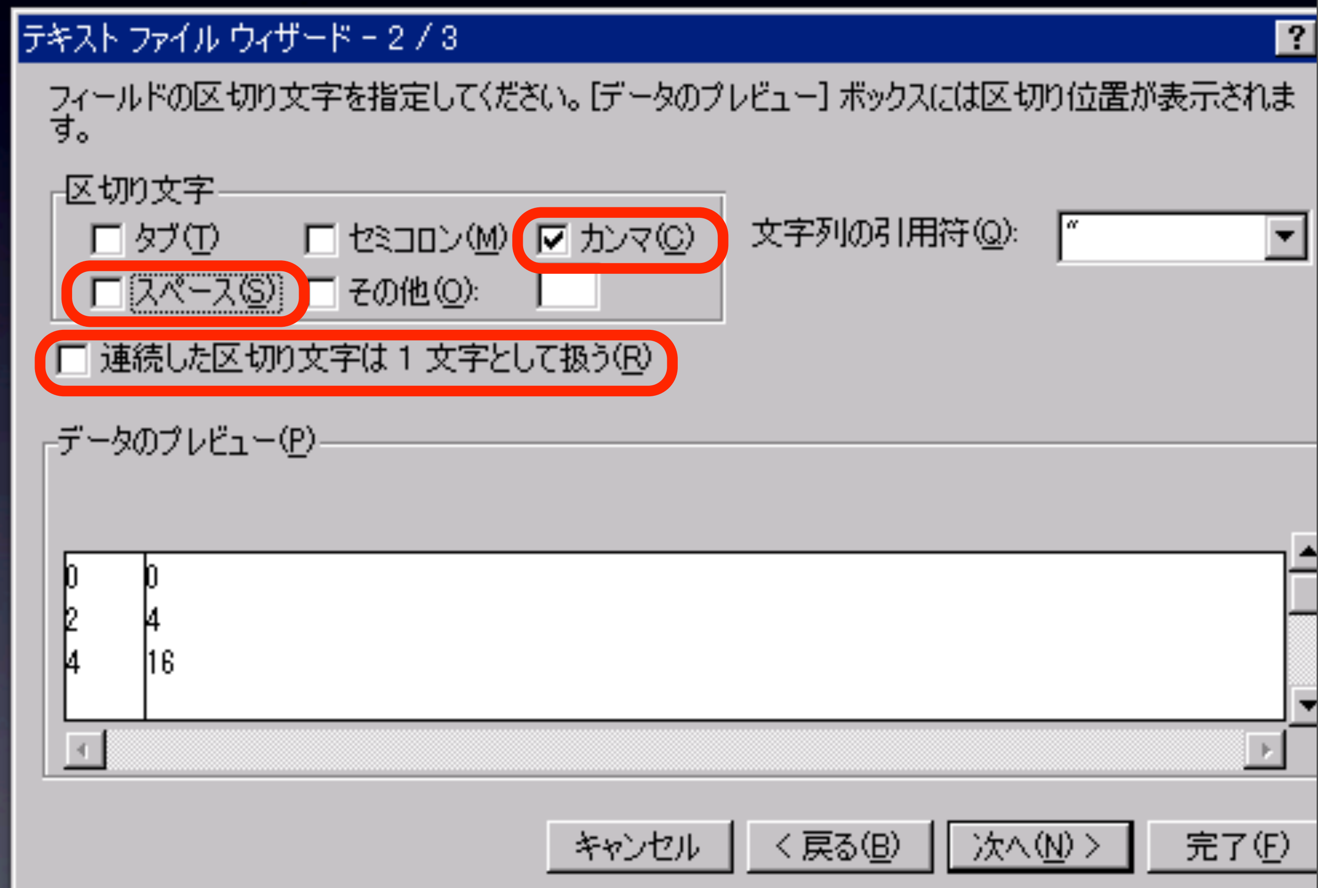
Excelに取り込む

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```



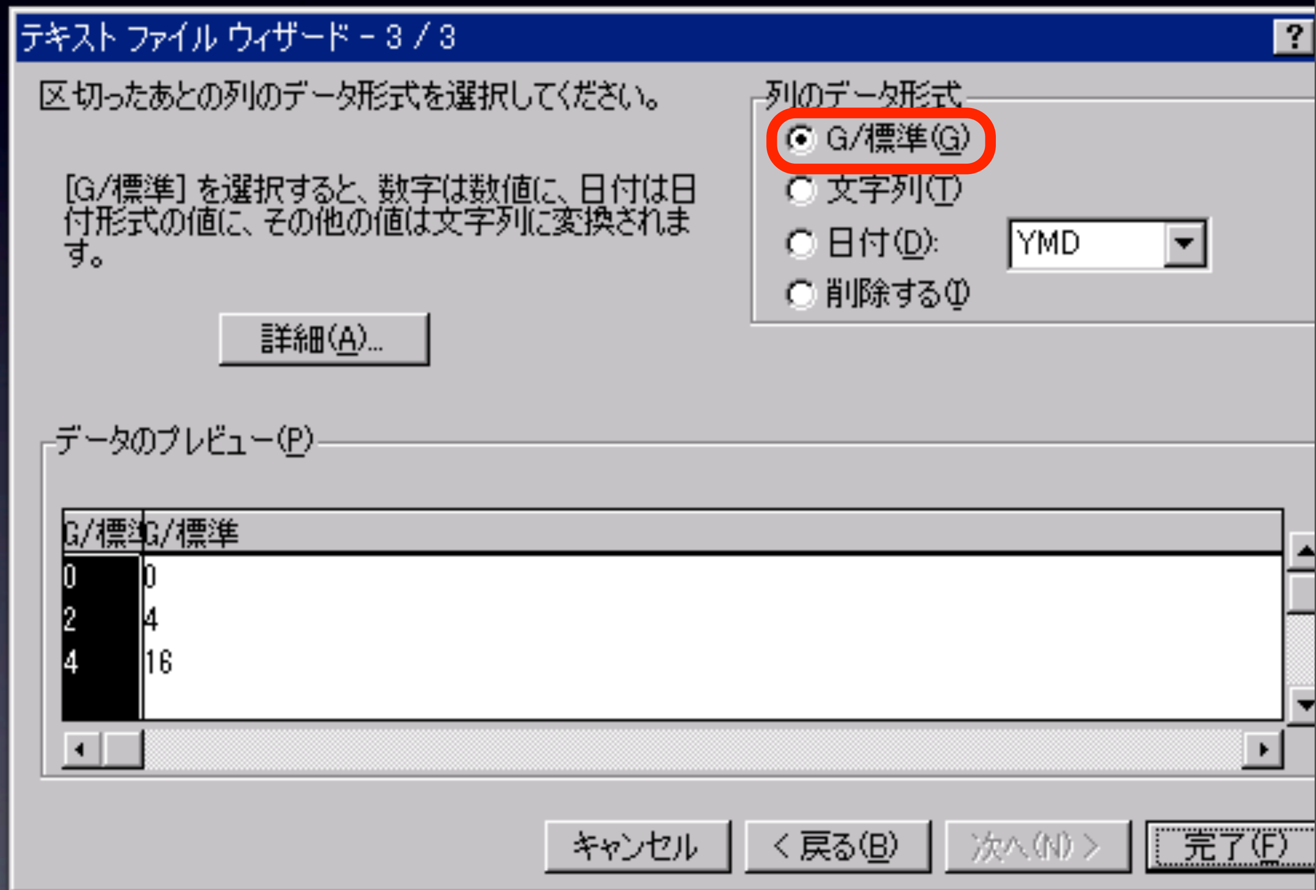
Excelに取り込む

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```



Excelに取り込む

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```

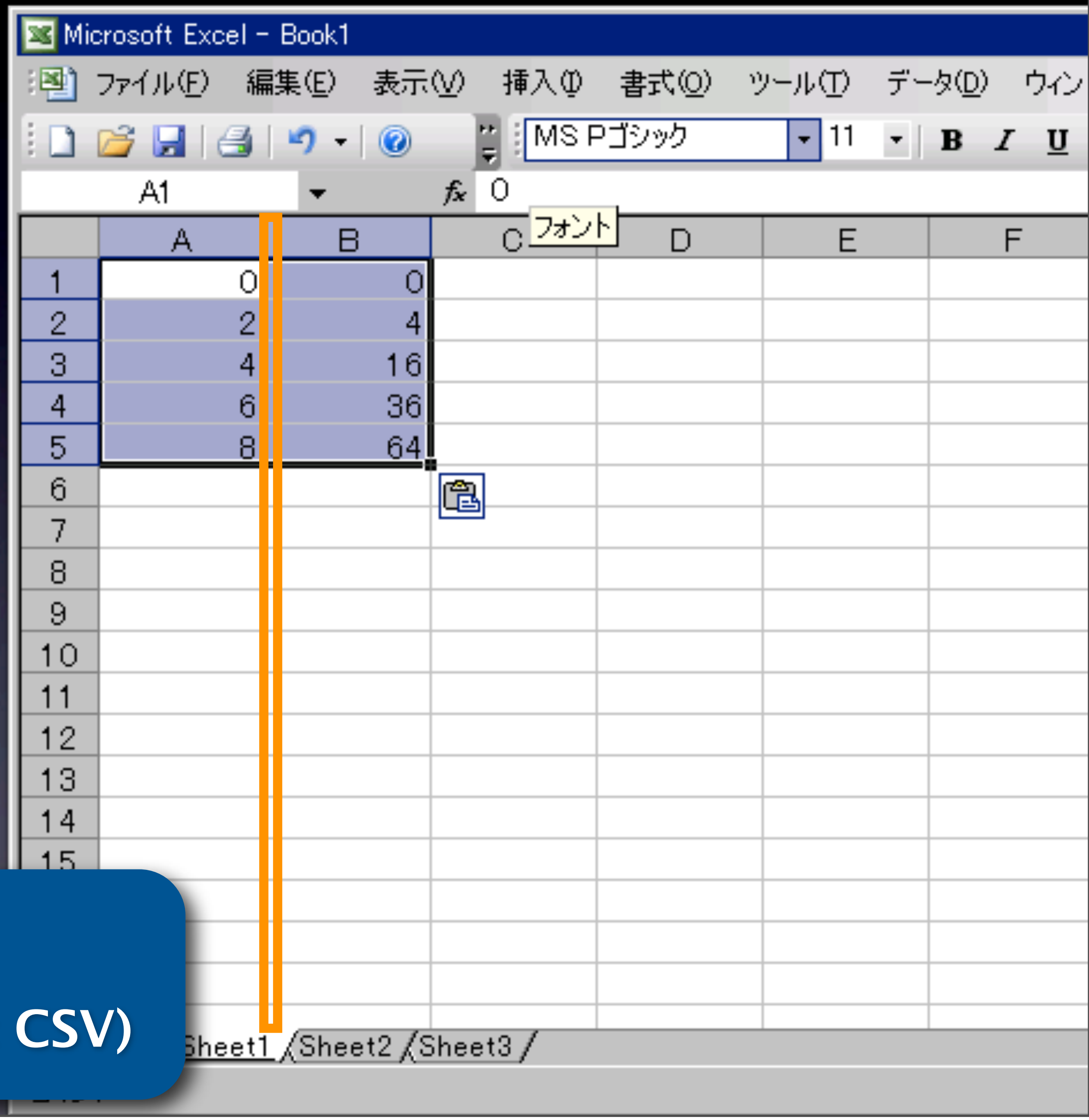


Excelに取り込む

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```

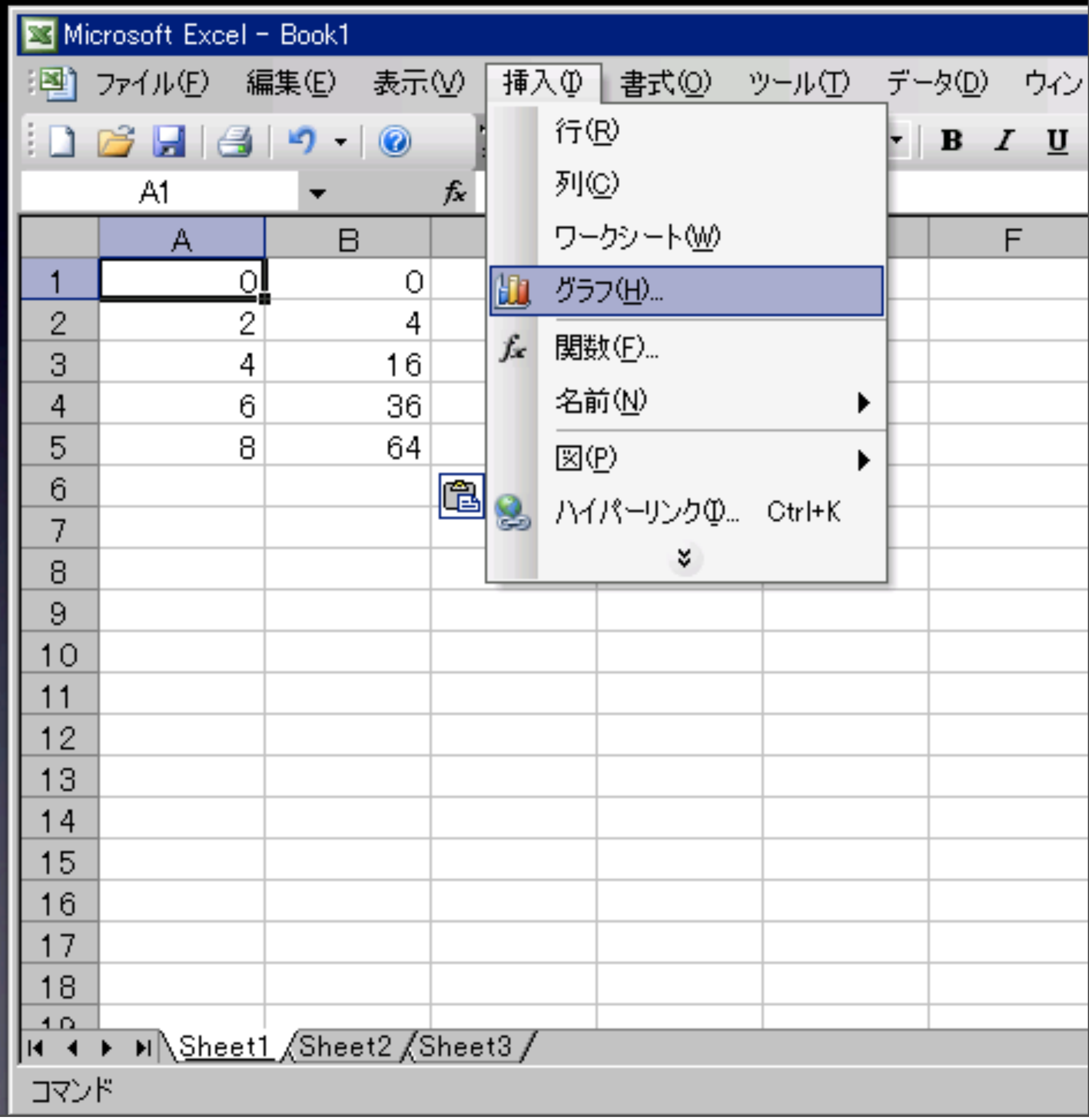
カンマ区切り

(Comma Separated Values: CSV)



Excelでプロット

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```

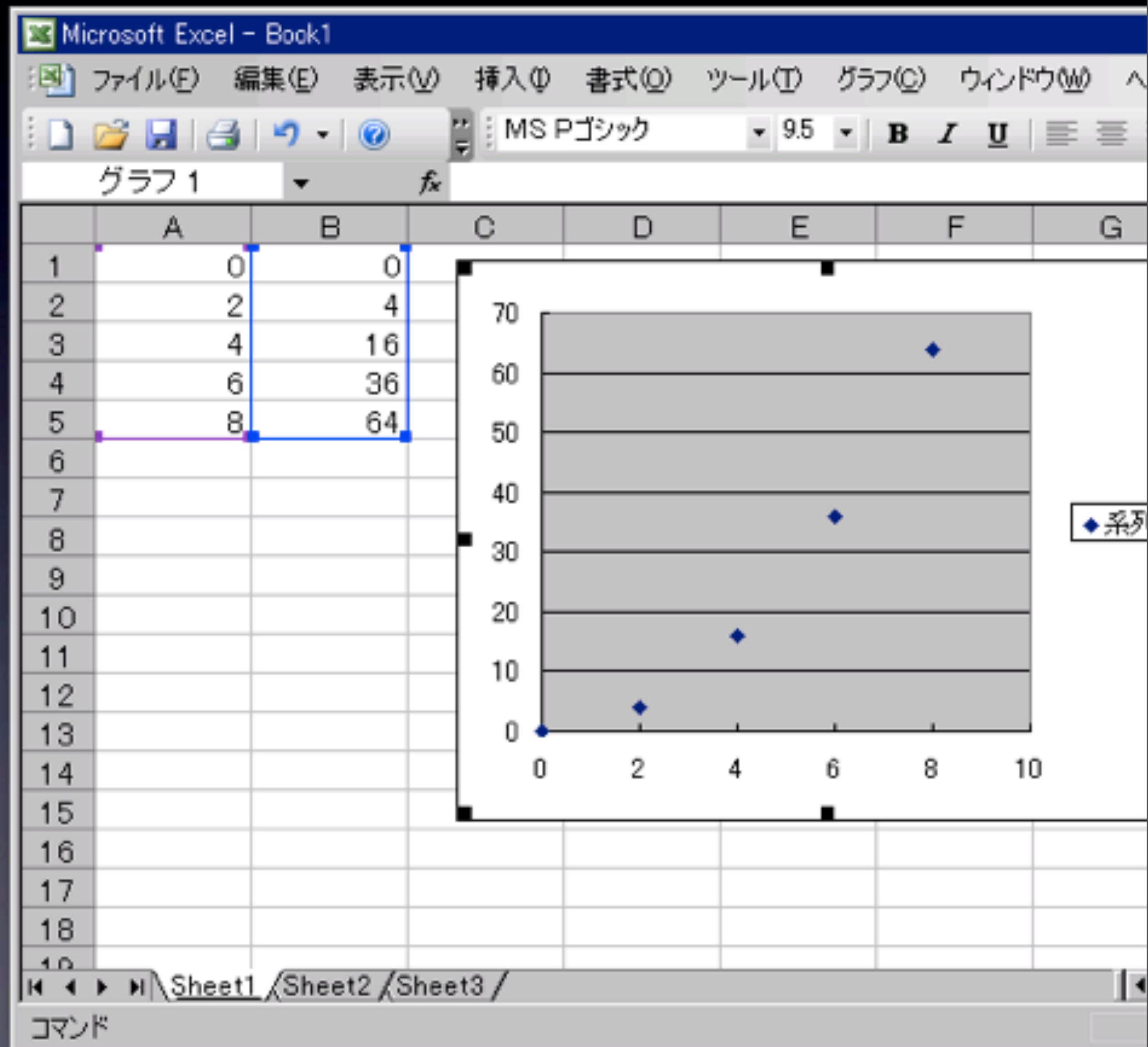


Excelでプロット

```perl
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```

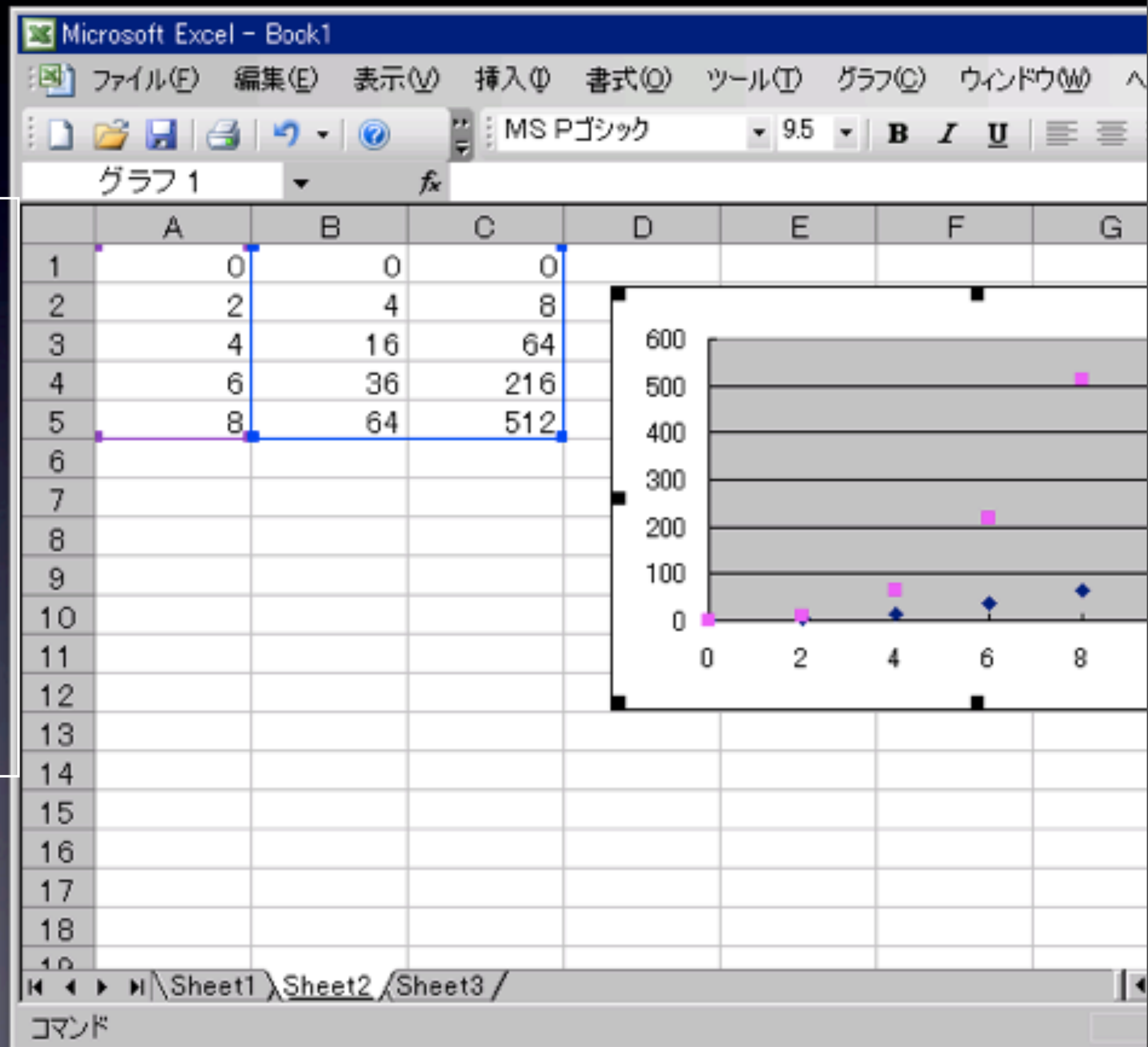
Excelでプロット

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```



Excelでプロット

```perl
#!/usr/bin/perl

print "0,0,0\n";
print "2,4,8\n";
print "4,16,64\n";
print "6,36,216\n";
print "8,64,512\n";
```



gnuplotでプロット

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0\n";
print "2,4\n";
print "4,16\n";
print "6,36\n";
print "8,64\n";
```

```
perl script.pl
0,0
2,4
4,16
6,36
8,64
```

とりあえず実行して確認

ファイル(data.csv)に保存

```
perl script.pl >! data.csv
gnuplot
gnuplot> set datafile separator “,”
gnuplot> plot ‘data.csv’
```

カンマ区切りだよ

gnuplotでプロット

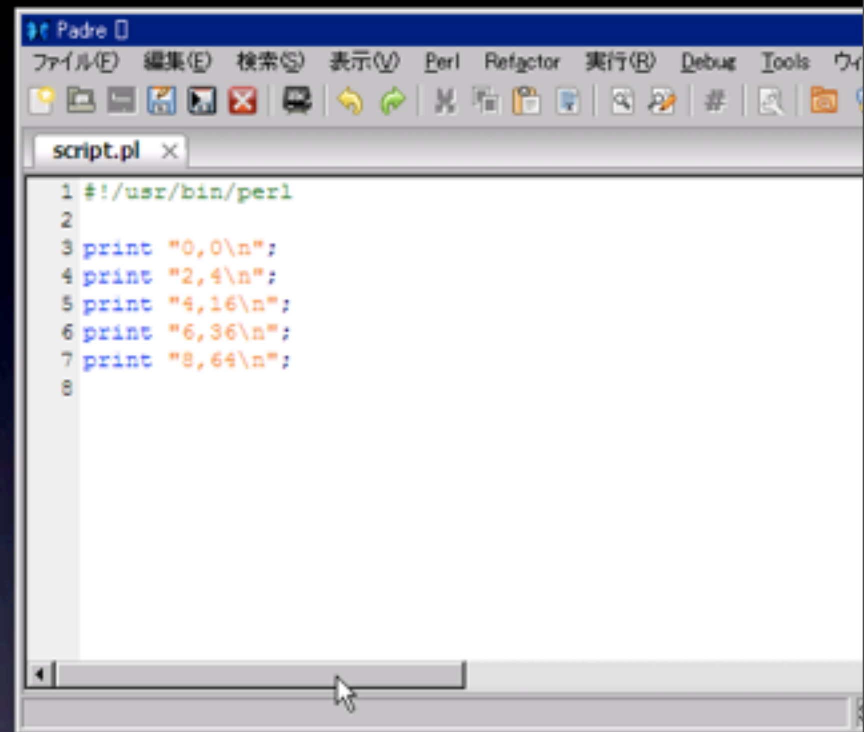
```
perl script.pl >! data.csv
gnuplot
gnuplot> set datafile separator “,”
gnuplot> plot ‘data.csv’
gnuplot> replot ‘data.csv’ using 1:3
```

```
#!/usr/bin/perl

print "0,0,0\n";
print "2,4,8\n";
print "4,16,64\n";
print "6,36,216\n";
print "8,64,512\n";
```

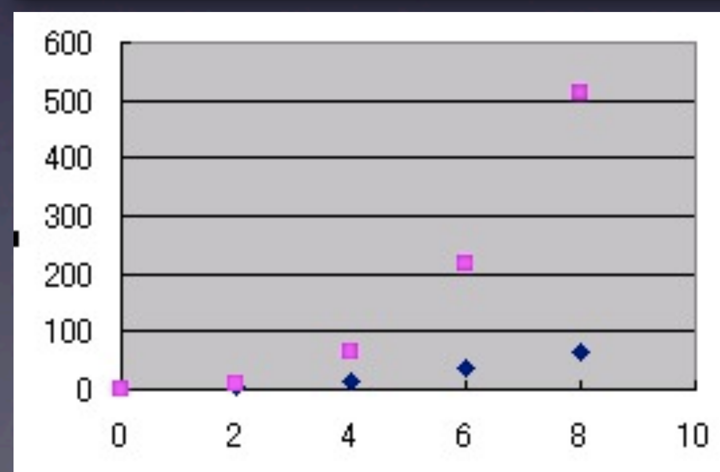
using 1:4
using 1:5
…

ここまでのまとめ

- Perlでプログラムを書く
  - Padre, Emacs等
  - print文で表示
  - CSV(カンマ区切り)で表示



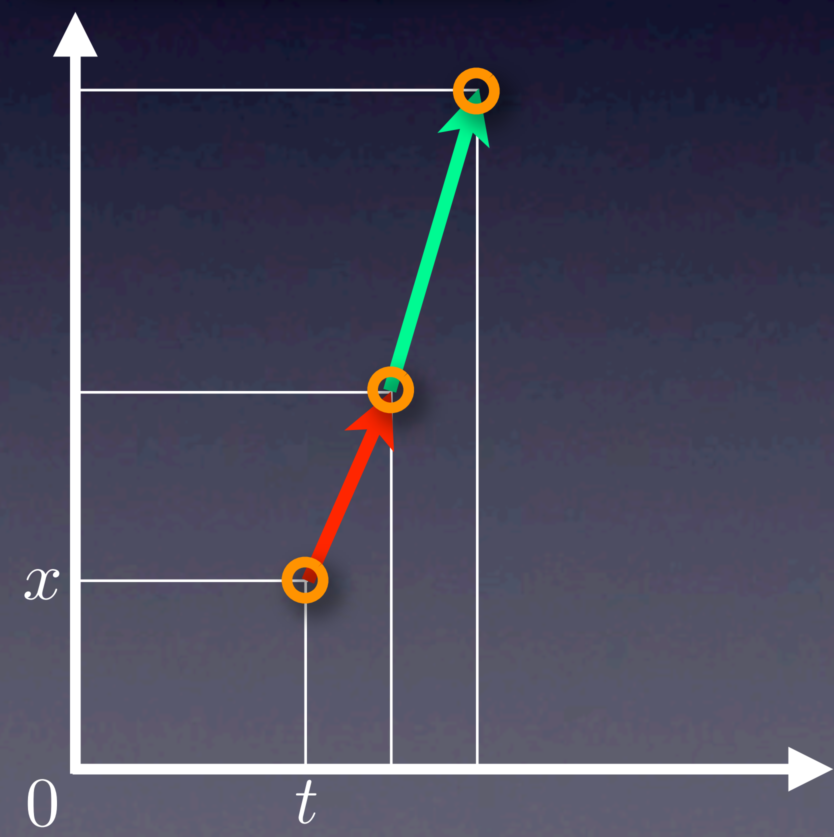
- プロット
  - CSVを読み込む
  - Excel, gnuplot



足りないもの

- Perlでプログラムを書く
  - Padre, Emacs等
  - print文で表示
  - CSV(カンマ区切り)で表示
- プロット
  - CSVを読み込む
  - Excel, gnuplot

数値積分

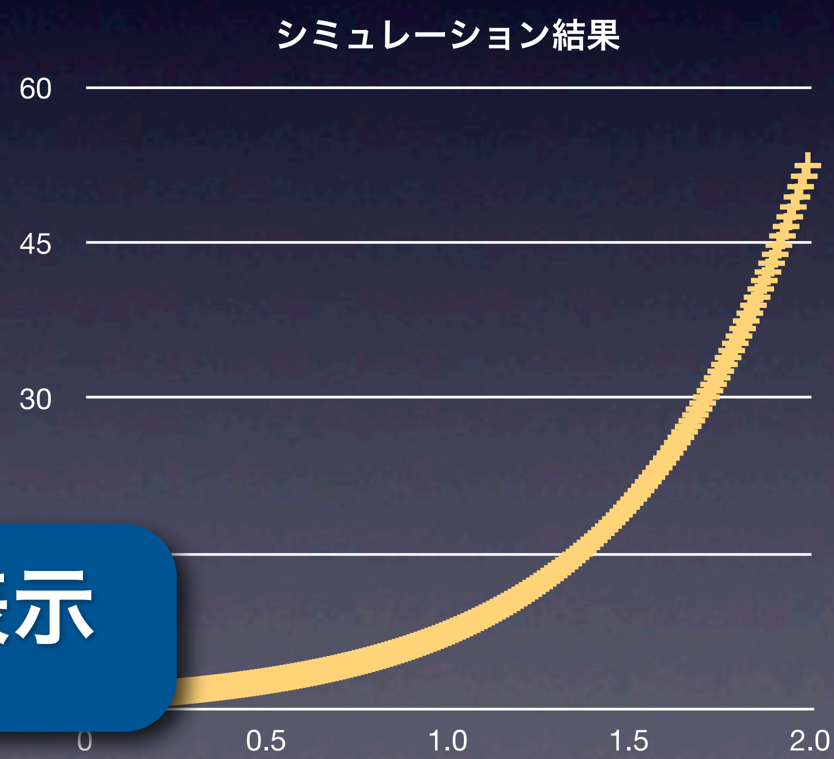


ODE Simulator

- $\dfrac{dx}{dt} = 2x$ を解くシミュレータ $t = 0, \quad x = 1.0$

```perl
#!/usr/bin/perl

$dt = 0.01;
$t = 0.0;
$x = 1.0;

for ($i = 0; $i <= 200; $i++) {
  print "$t,$x\n";
  $dx = 2 * $x * $dt;
  $x  = $x + $dx;
  $t  = $t + $dt;
}
```

CSVで表示



ODE Simulator

- $\frac{dx}{dt} = 2x$ を解くシミュレータ $t = 0, \quad x = 1.0$

```
#!/usr/bin/perl

$dt = 0.01;
$t = 0.0;
$x = 1.0;

for ($i = 0; $i <= 200; $i++) {
  print "$t,$x\n";
  $dx = 2 * $x * $dt;
  $x  = $x + $dx;
  $t  = $t + $dt;
}
```

Δt の値

x, tの初期値

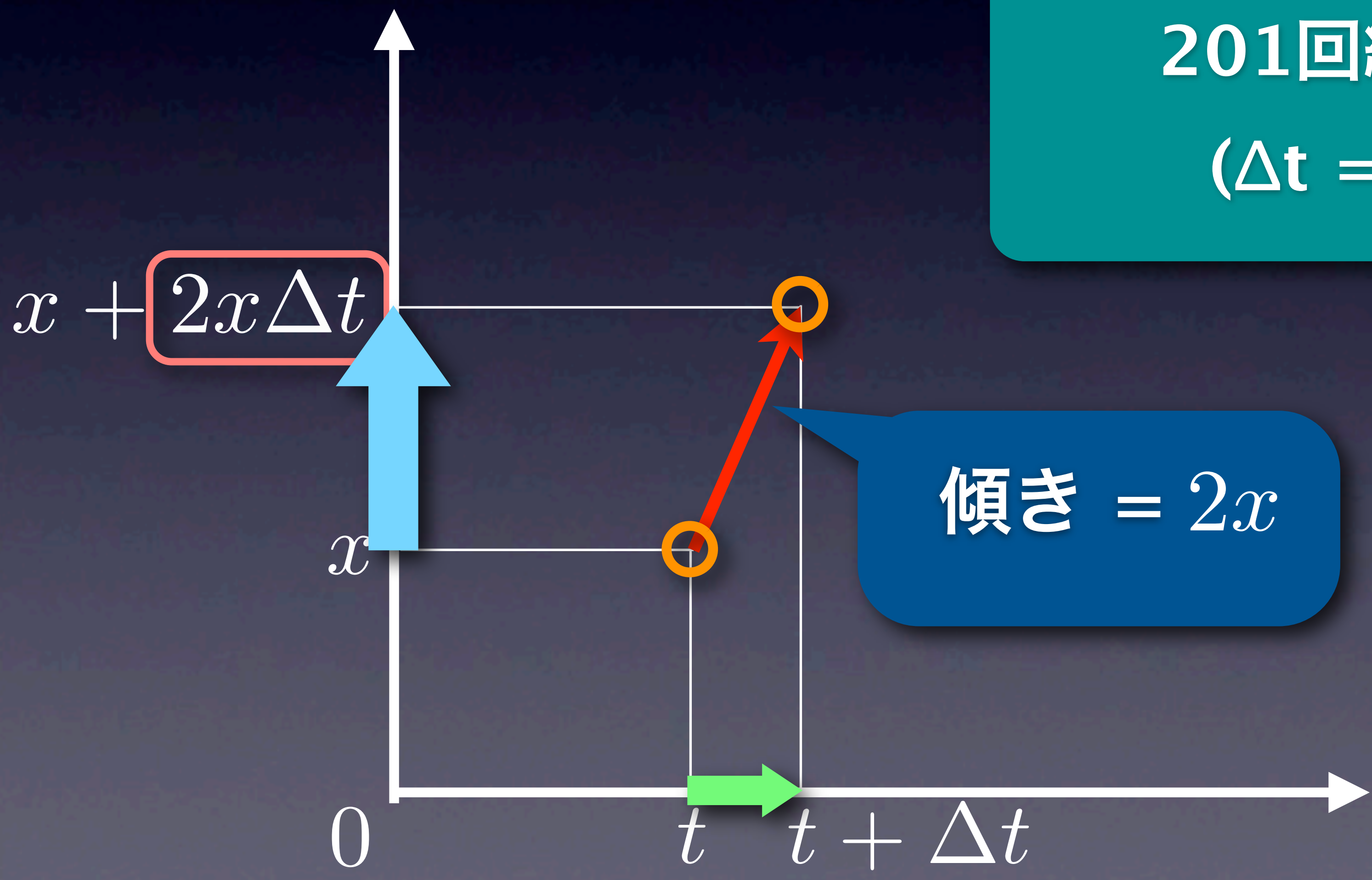
201回繰り返す

繰り返しの内容

```
for ($i = 0; $i <= 200; $i++) {
   print "$t,$x\n";
   $dx = 2 * $x * $dt;
   $x  = $x + $dx;
   $t  = $t + $dt;
}
```

$$\frac{dx}{dt} = 2x$$

t=0 から t=2.0まで
201回繰り返す
(Δt = 0.01)



ポイント

- $\frac{dx}{dt} = 2x$ を解くシミュレータ $t = 0, \quad x = 1.0$

```
#!/usr/bin/perl

$dt = 0.01;
$t = 0.0;
$x = 1.0;

for ($i = 0; $i <= 200; $i++) {
  print "$t,$x\n";
  $dx = 2 * $x * $dt;
  $x  = $x + $dx;
  $t  = $t + $dt;
}
```

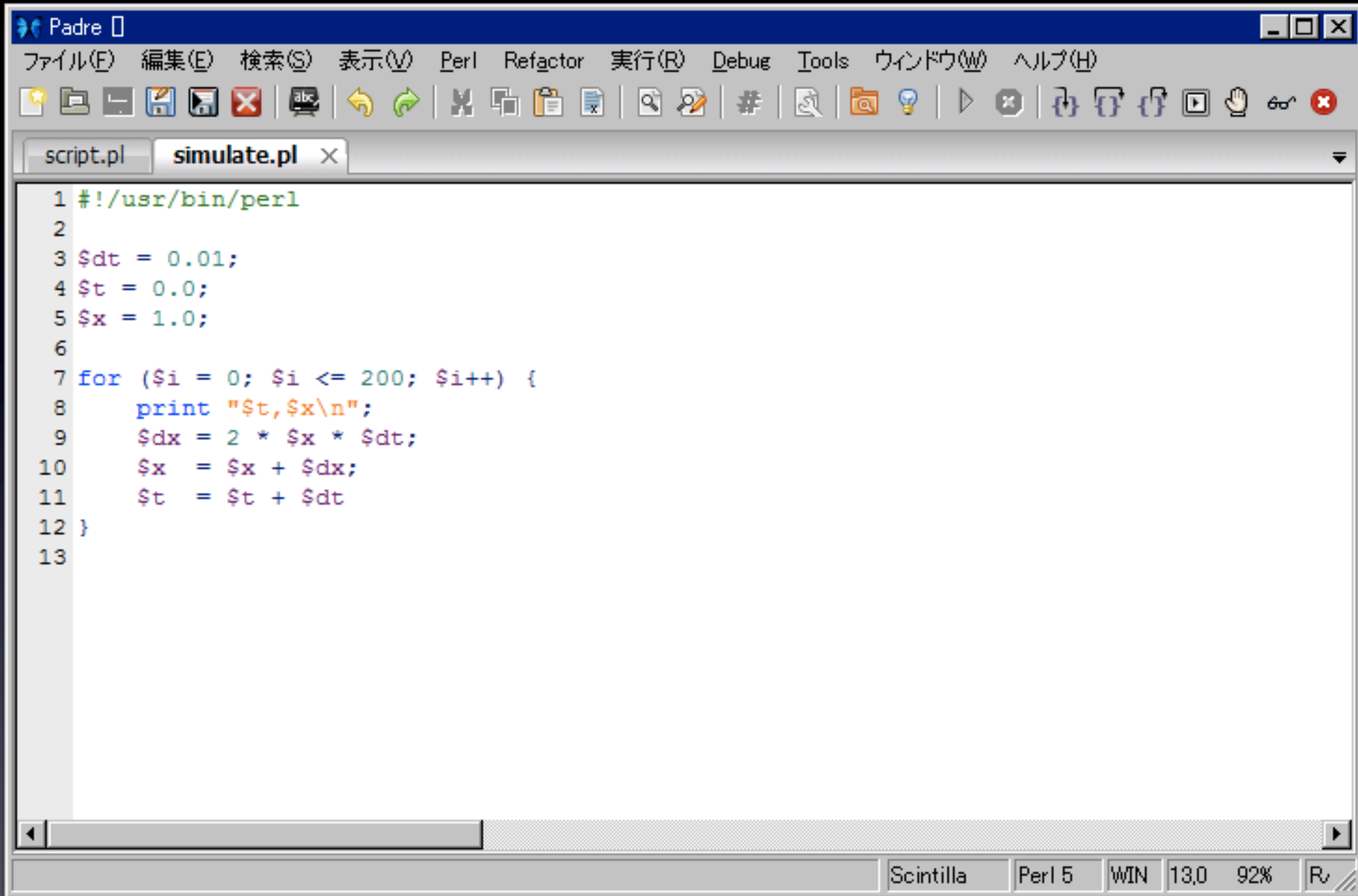
Δt の値

x, tの初期値

シミュレーション時間とΔtによって繰り返し回数を決める

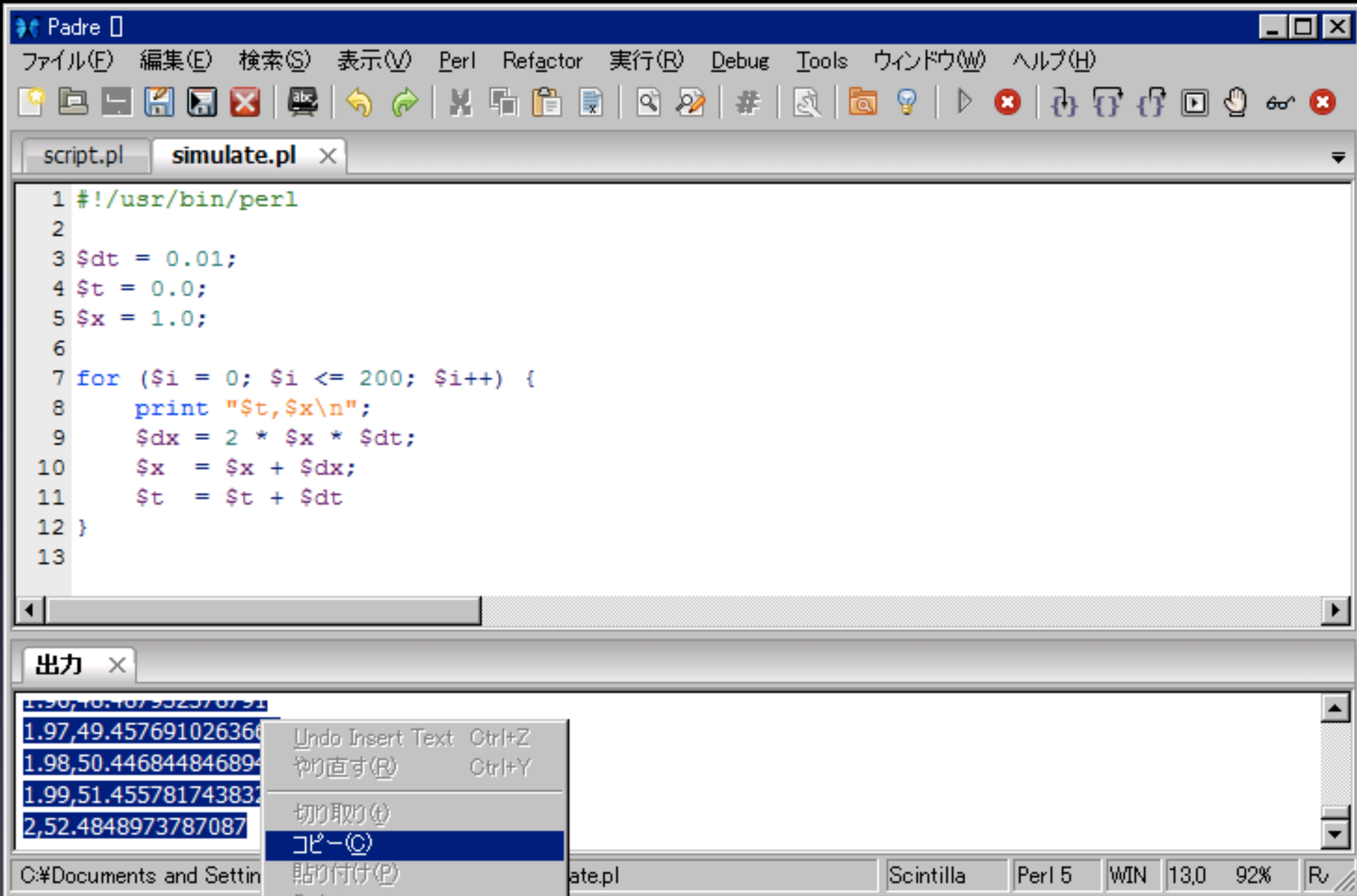
dx/dt = の右辺を書く

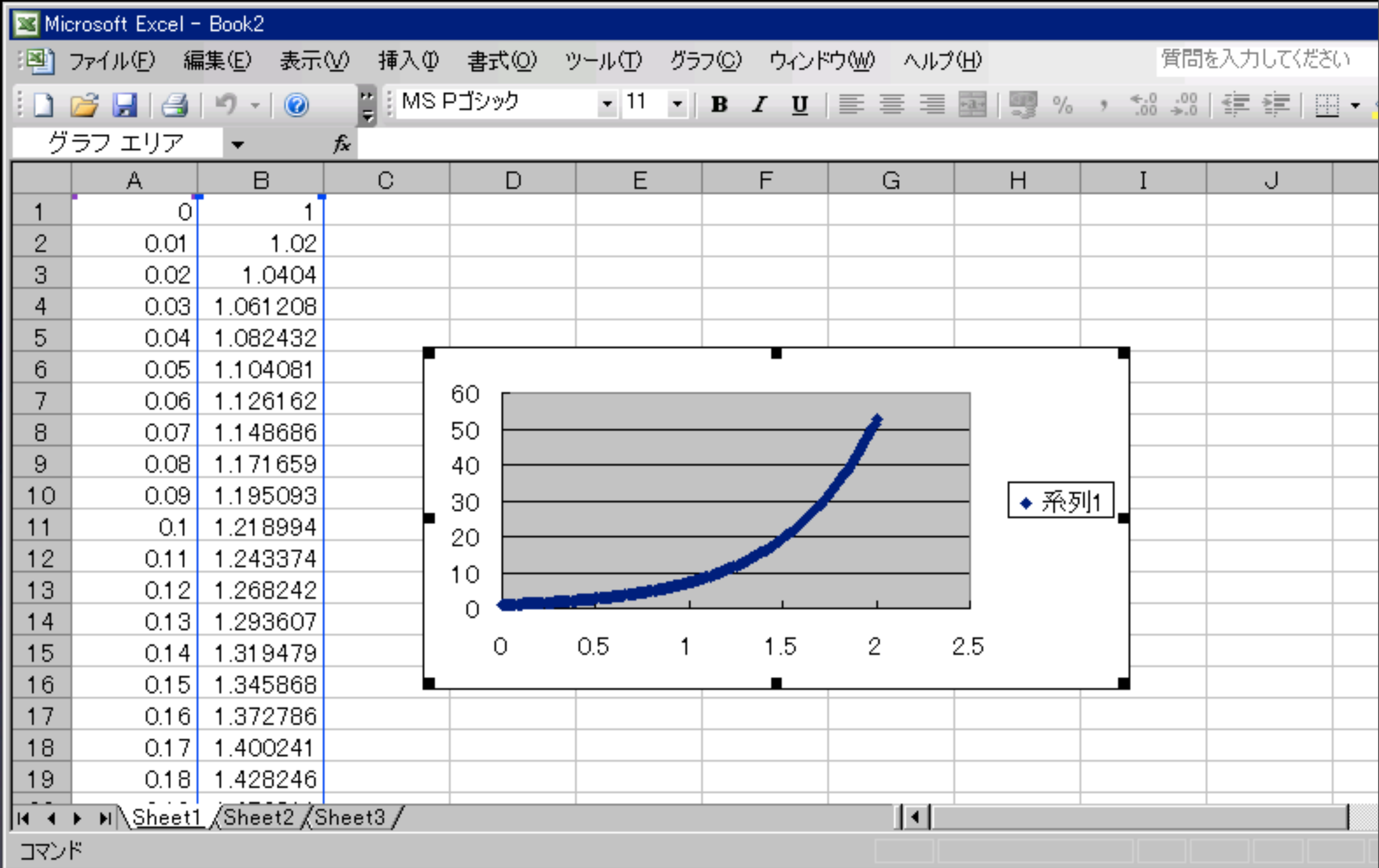
xとtをちょっと増やす(減らす)


Padre
ファイル(F) 編集(E) 検索(S) 表示(V) Perl Refactor 実行(R) Debug Tools ウィンドウ(W) ヘルプ(H)
script.pl
simulate.pl
#!/usr/bin/perl

$dt = 0.01;
$t = 0.0;
$x = 1.0;

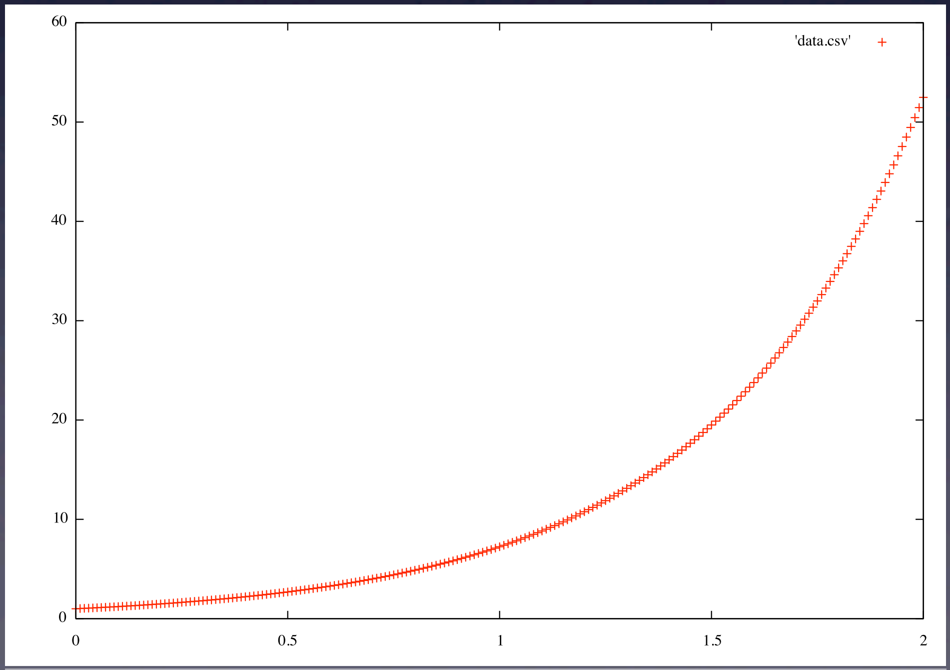
for ($i = 0; $i <= 200; $i++) {
    print "$t,$x\n";
    $dx = 2 * $x * $dt;
    $x = $x + $dx;
    $t = $t + $dt
}
Scintilla
Perl 5
WIN
13,0
92%
R/


Padre
ファイル(F) 編集(E) 検索(S) 表示(V) Perl Refactor 実行(R) Debug Tools ウィンドウ(W) ヘルプ(H)
script.pl
simulate.pl
#!/usr/bin/perl
$dt = 0.01;
$t = 0.0;
$x = 1.0;
for ($i = 0; $i <= 200; $i++) {
print "$t,$x\n";
$dx = 2 * $x * $dt;
$x = $x + $dx;
$t = $t + $dt
}
出力
1.97,49.457691026366
1.98,50.44684484689
1.99,51.45578174383
2,52.4848973787087
Undo Insert Text Ctrl+Z
やり直す(R) Ctrl+Y
切り取り(t)
コピー(C)
貼り付け(P)
C:¥Documents and Settin
ate.pl
Scintilla
Perl 5
WIN
13,0
92%


Microsoft Excel - Book2
ファイル(F) 編集(E) 表示(V) 挿入(I) 書式(O) ツール(T) グラフ(C) ウィンドウ(W) ヘルプ(H)
質問を入力してください
MS Pゴシック
11
グラフ エリア
A B C D E F G H I J
1 0 1
2 0.01 1.02
3 0.02 1.0404
4 0.03 1.061208
5 0.04 1.082432
6 0.05 1.104081
7 0.06 1.126162
8 0.07 1.148686
9 0.08 1.171659
10 0.09 1.195093
11 0.1 1.218994
12 0.11 1.243374
13 0.12 1.268242
14 0.13 1.293607
15 0.14 1.319479
16 0.15 1.345868
17 0.16 1.372786
18 0.17 1.400241
19 0.18 1.428246
60
50
40
30
20
10
0
0 0.5 1 1.5 2 2.5
系列1
Sheet1 Sheet2 Sheet3
コマンド

Mac, Linuxの人

```
emacs simulate.pl
perl  simulate.pl >! data.csv
gnuplot
gnuplot> set datafile separator “,”
gnuplot> plot ‘data.csv’
```



C言語版

- $\frac{dx}{dt} = 2x$ **を解くシミュレータ** $t = 0, \quad x = 1.0$

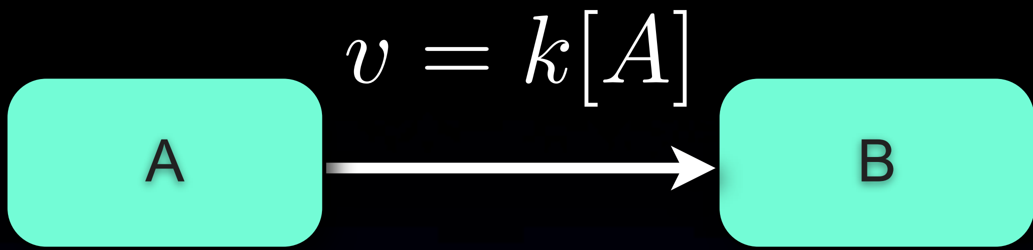
```c
#include<stdio.h>

int main(void) {
  int i;
  double dx;
  double dt = 0.01;
  double t = 0.0;
  double x = 1.0;

  for (i = 0; i <= 200; i++) {
    printf("%lf,%lf\n", t, x);
    dx = 2.0 * x * dt;
    x  = x + dx;
    t  = t + dt;
  }
  return 0;
}
```

```
emacs simulate.c
gcc -Wall simulate.c
./a.out >! data.csv
```

(プロットはPerl版と同様)

Cコンパイラは gcc, MSVC, LLVM Clang等

2変数モデル



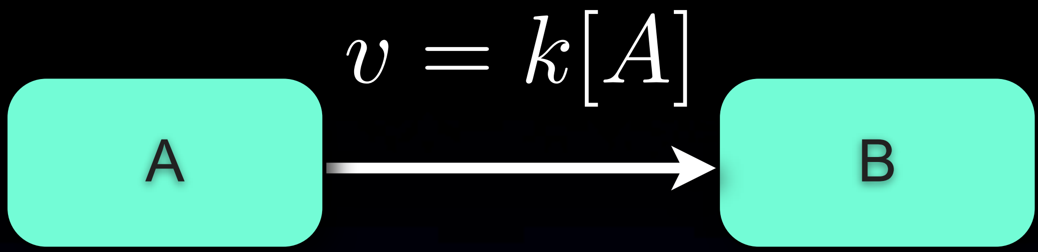
$$\frac{d[A]}{dt} = -k[A]$$
$$\frac{d[B]}{dt} = k[A]$$

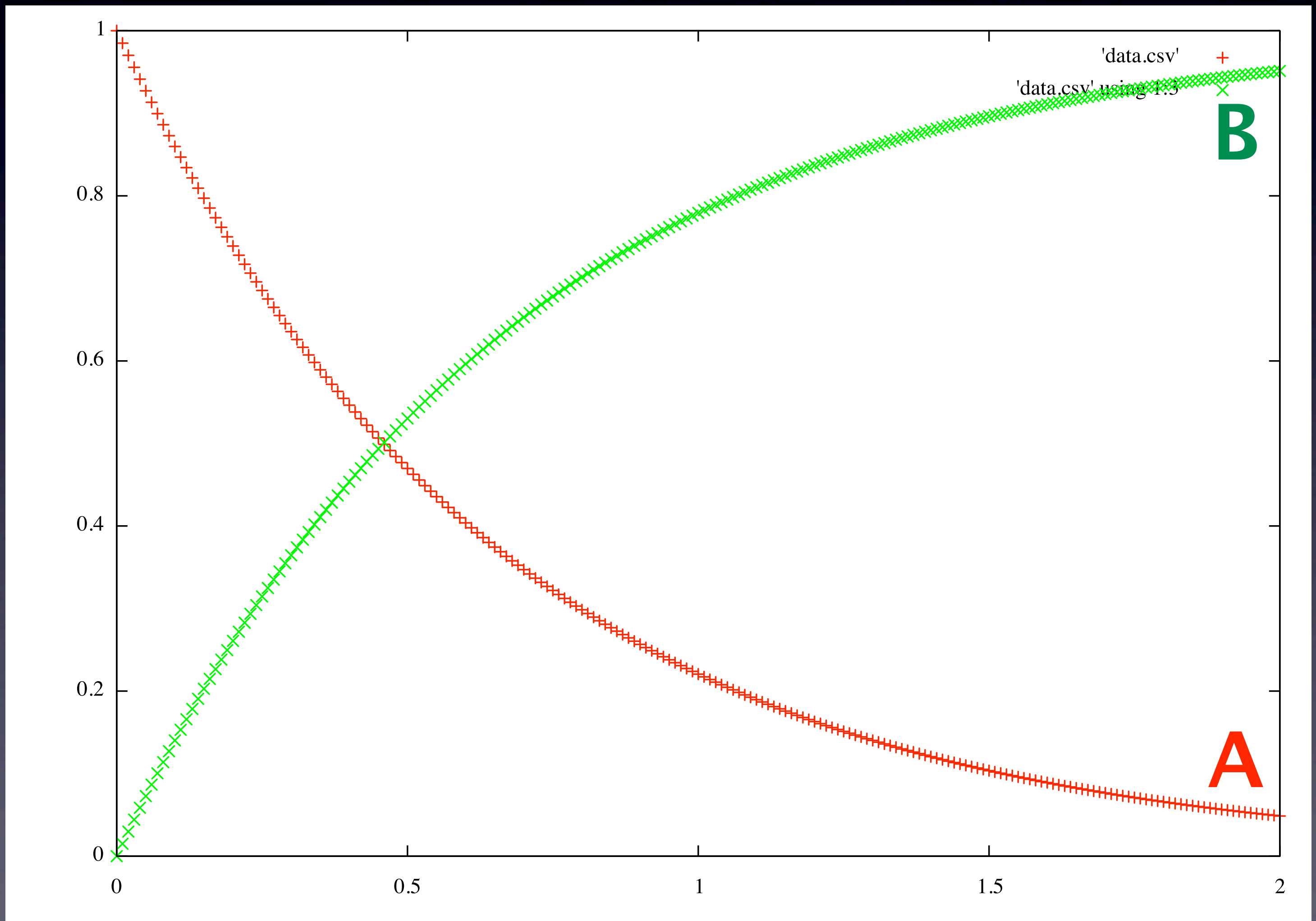
```
#!/usr/bin/perl

$dt = 0.01;
$t = 0.0;
$A = 1.0;
$B = 0.0;
$k = 1.5;

for ($i = 0; $i <= 200; $i++) {
  print "$t,$A,$B\n";
  $dA = - $k * $A * $dt;
  $dB =   $k * $A * $dt;
  $A  = $A + $dA;
  $B  = $B + $dB;
  $t  = $t + $dt
}
```

$$[A]_0 = 1.0$$
$$[B]_0 = 0.0$$
$$k = 1.5$$

A, B, t をちょっと増やす(減らす)

2変数モデル





C言語版

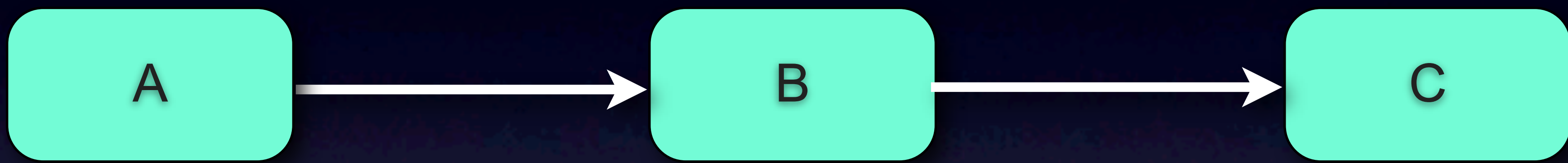
```
#include<stdio.h>

int main(void) {
  int i;
  double dA, dB;
  double dt = 0.01;
  double t = 0.0;
  double A = 1.0;
  double B = 0.0;
  double k = 1.5;

  for (i = 0; i <= 200; i++) {
    printf("%lf,%lf,%lf\n", t, A, B);
    dA = - k * A * dt;
    dB =   k * A * dt;
    A  = A + dA;
    B  = B + dB;
    t  = t + dt;
  }
  return 0;
}
```

```
emacs simulate.c
gcc -Wall simulate.c
./a.out >! data.csv
```

(プロットはPerl版と同様)

3変数モデル

$$v_1 = k_1[A] \qquad v_2 = k_2[B]$$



$$\frac{d[A]}{dt} = -v_1 \qquad \frac{d[B]}{dt} = v_1 - v_2 \qquad \frac{d[C]}{dt} = v_2$$

$$[A]_0 = 1.0, \quad [B]_0 = 0.5, \quad [C]_0 = 0.0$$

$$k_1 = 0.5, \quad k_2 = 0.8$$

Perl版

```
#!/usr/bin/perl

$dt = 0.1;
$t  = 0.0;
$A  = 1.0;
$B  = 0.5;
$C  = 0.0;
$k1 = 0.5;
$k2 = 0.8;

for ($i = 0; $i <= 100; $i++) {
  print "$t,$A,$B,$C\n";
  $v1 = $k1 * $A;
  $v2 = $k2 * $B;
  $dA = - $v1 * $dt;
  $dB =   $v1 * $dt - $v2 * $dt;
  $dC =   $v2 * $dt;
  $A  = $A + $dA;
  $B  = $B + $dB;
  $C  = $C + $dC;
  $t  = $t + $dt
}
```

$$v_1 = k_1[A]$$
$$v_2 = k_2[B]$$

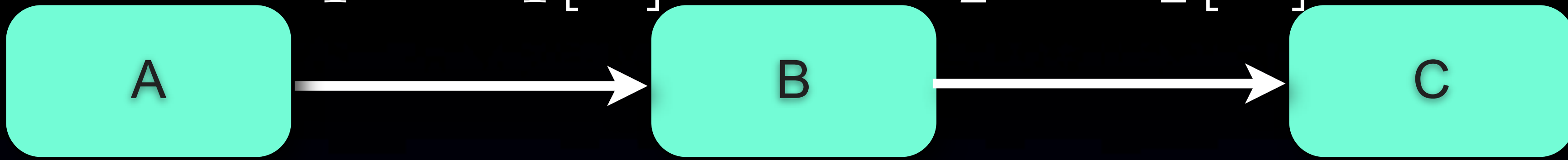
$$\frac{d[A]}{dt} = -v_1$$
$$\frac{d[B]}{dt} = v_1 - v_2$$
$$\frac{d[C]}{dt} = v_2$$

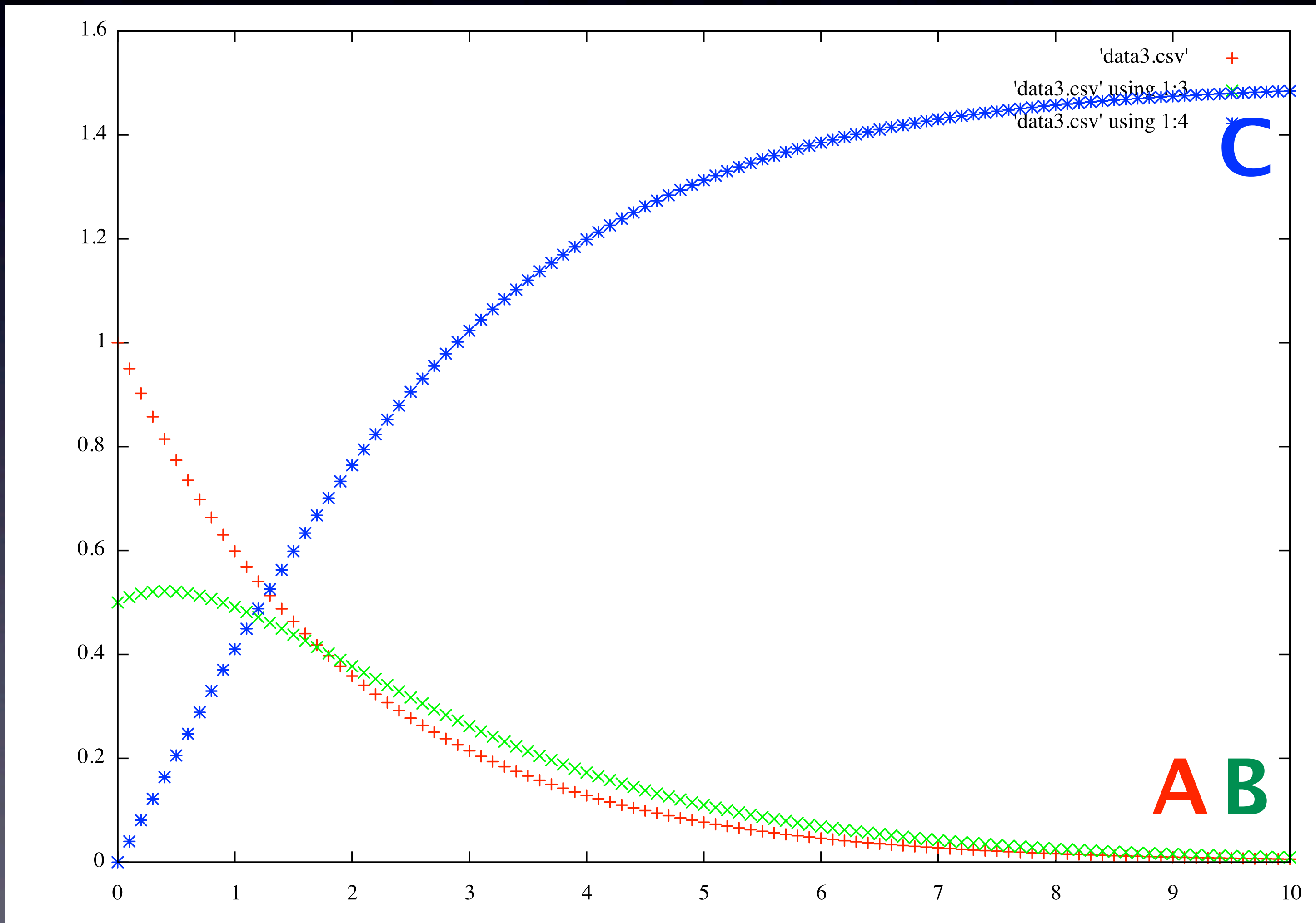
$$[A]_0 = 1.0, \quad [B]_0 = 0.5, \quad [C]_0 = 0.0$$

$$k_1 = 0.5, \quad k_2 = 0.8$$

3変数モデル

$v_1 = k_1[A]$ $v_2 = k_2[B]$





C言語版

```c
#include<stdio.h>

int main(void) {
   int i;
   double t = 0.0;
   double dt = 0.1;
   double v1, v2;
   double A = 1.0, B = 0.5, C = 0.0;
   double k1 = 0.5, k2 = 0.8;

   for (i = 0; i <= 100; i++) {
      printf("%lf, %lf, %lf, %lf\n", t, A, B, C);
      v1 = k1 * A;
      v2 = k2 * B;
      A = A - v1*dt;              /* dA/dt = -v1      */
      B = B + v1*dt - v2*dt;      /* dB/dt =  v1 - v2 */
      C = C + v2*dt;              /* dC/dt =  v2      */
      t = t + dt;
   }
   return 0;
}
```

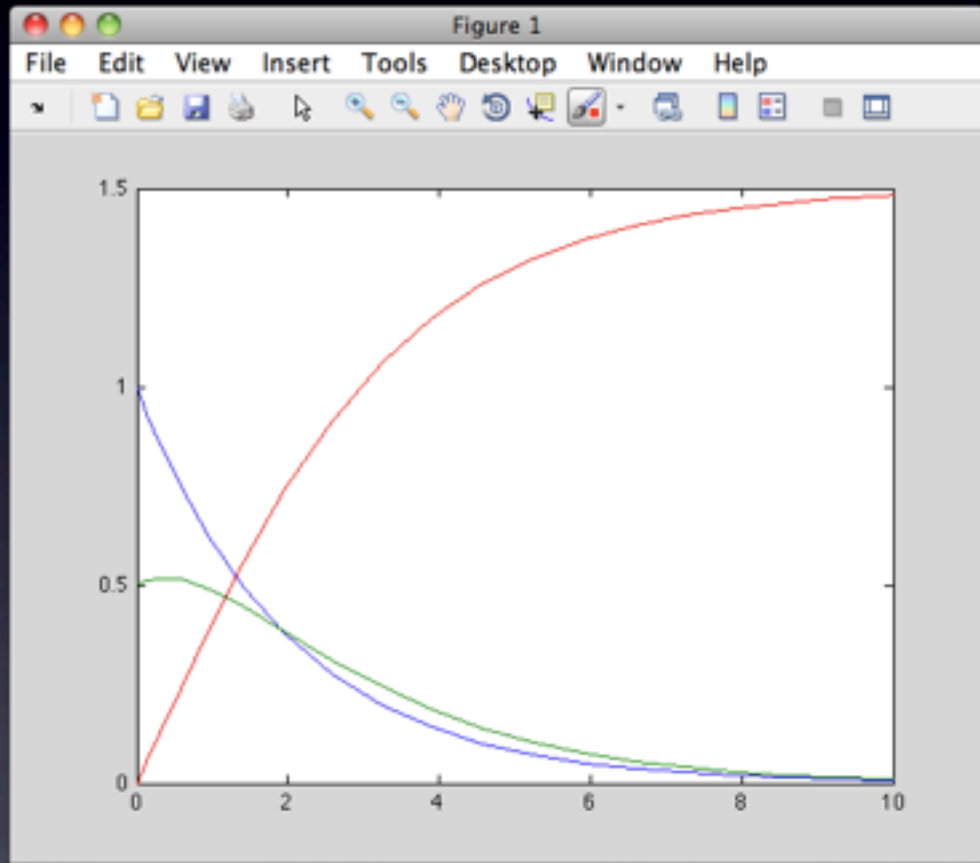
```
function xdot = sim3(time,x)

xdot = zeros(3,1);
k1 = 0.5;
k2 = 0.8;

if (nargin == 0)
  xdot(1) = 1.0; % A
  xdot(2) = 0.5; % B
  xdot(3) = 0.0; % C
else
  A = x(1);
  B = x(2);
  C = x(3);
  v1 = k1 * A;
  v2 = k2 * B;
  xdot(1) = -v1;          % dA/dt
  xdot(2) =  v1 - v2;     % dB/dt
  xdot(3) =  v2;          % dC/dt
end;
```

変数の数

初期値

MATLAB版

sim3.m




```
>> [t,x] = ode23(@sim3,[0 10],sim3);
>> plot(t,x)
```

Octave-Forge
odepkg でも可

本格的なモデル

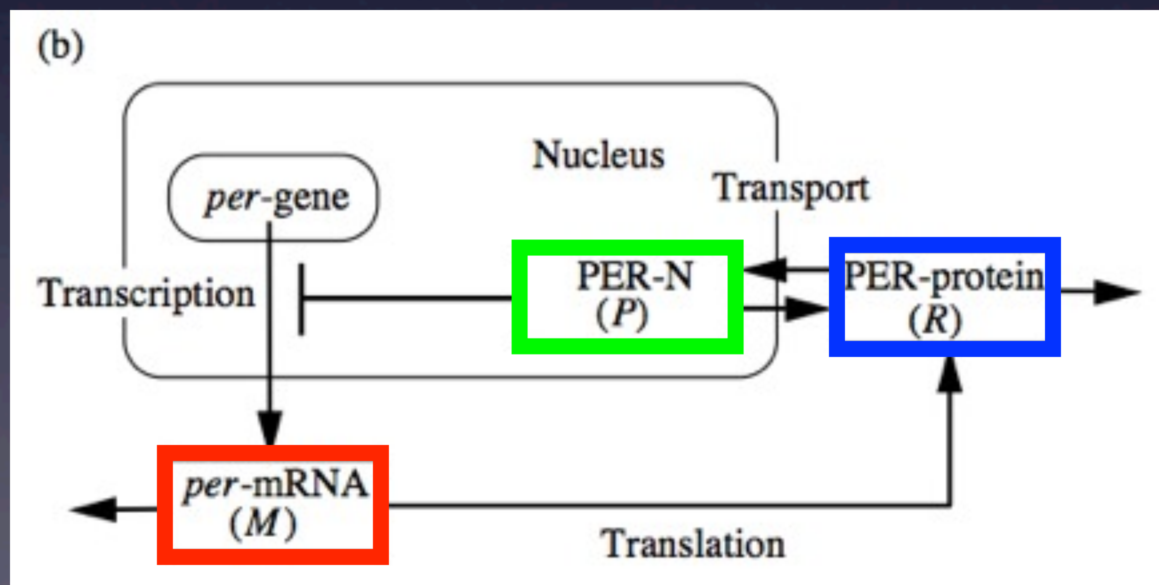
Circadian clock model

- mRNA(M)の生産は核内のタンパク質(P)によって抑制される
- Mは細胞質でタンパク質(R)に翻訳される
- P / R はそれぞれ細胞質 / 核内に輸送される

$$\frac{\mathrm{d}M}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{1+(P/h)^n} - aM,$$

$$\frac{\mathrm{d}R}{\mathrm{d}t} = sM - (d+u)R + vP,$$

$$\frac{\mathrm{d}P}{\mathrm{d}t} = uR - vP.$$



J. theor. Biol. (2002) 216, 193-208

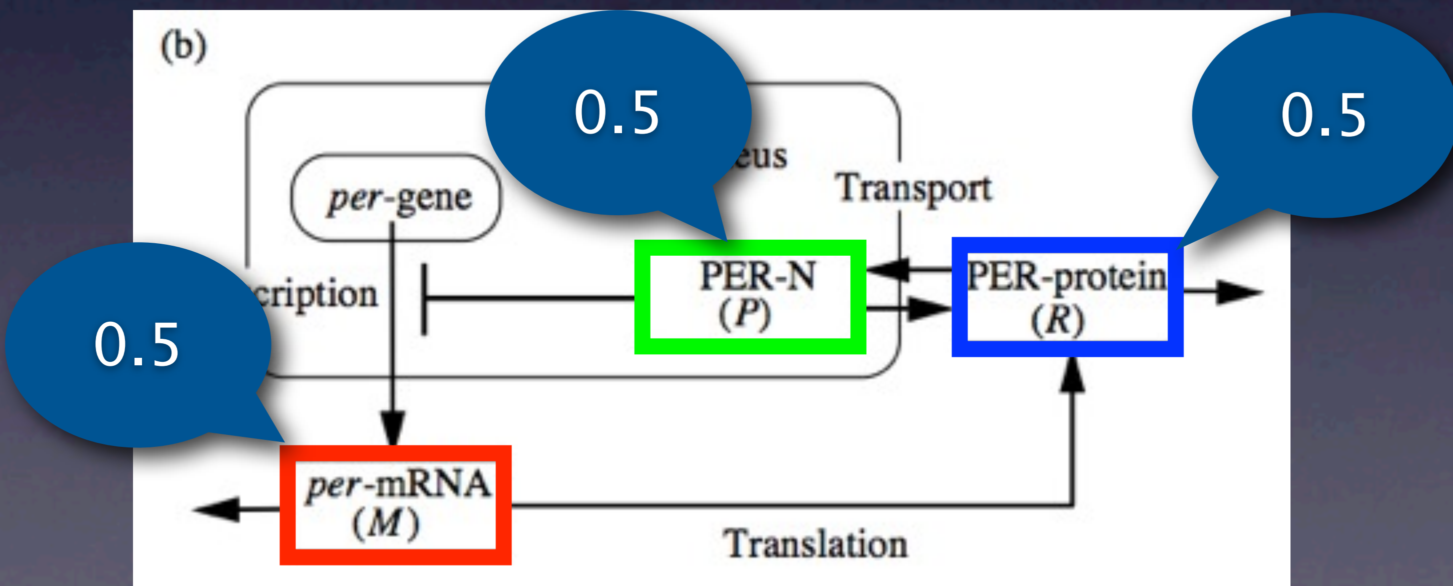
Circadian clock model

$$\frac{\mathrm{d}M}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{1+(P/h)^n} - aM,$$

$$\frac{\mathrm{d}R}{\mathrm{d}t} = sM - (d+u)R + vP,$$

$$\frac{\mathrm{d}P}{\mathrm{d}t} = uR - vP.$$

$$\begin{aligned} a = s = d = v &= 1.0 \\ u &= 0.1 \\ h &= 0.01 \\ n &= 40 \end{aligned}$$



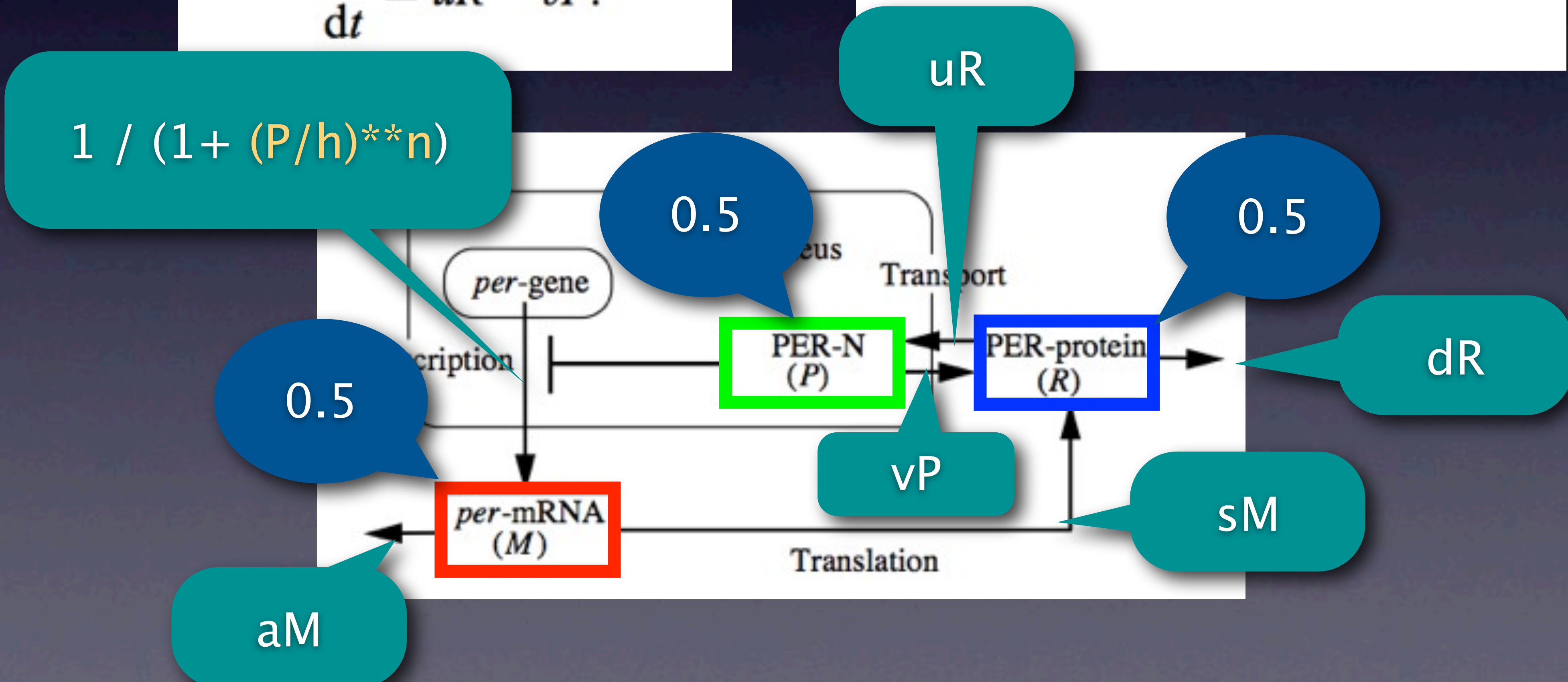
Circadian clock model

$$\frac{\mathrm{d}M}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{1+(P/h)^n} - aM,$$

$$\frac{\mathrm{d}R}{\mathrm{d}t} = sM - (d+u)R + vP,$$

$$\frac{\mathrm{d}P}{\mathrm{d}t} = uR - vP.$$

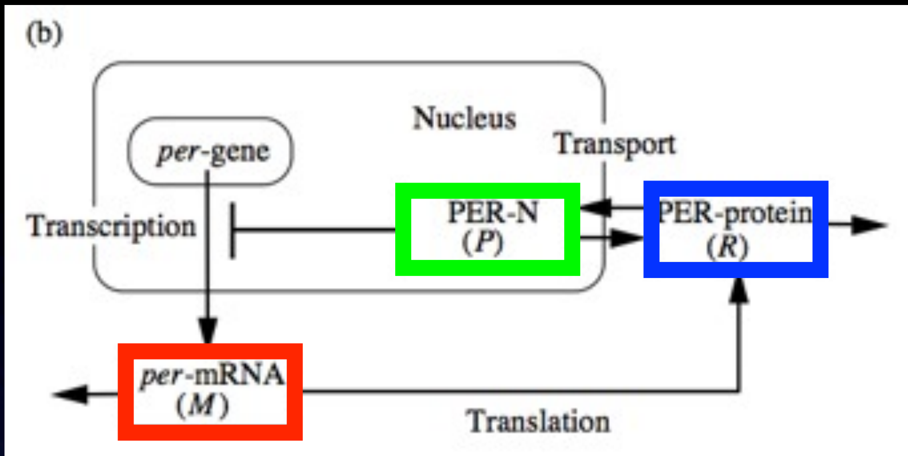
$$\begin{aligned} a = s = d = v &= 1.0 \\ u &= 0.1 \\ h &= 0.01 \\ n &= 40 \end{aligned}$$

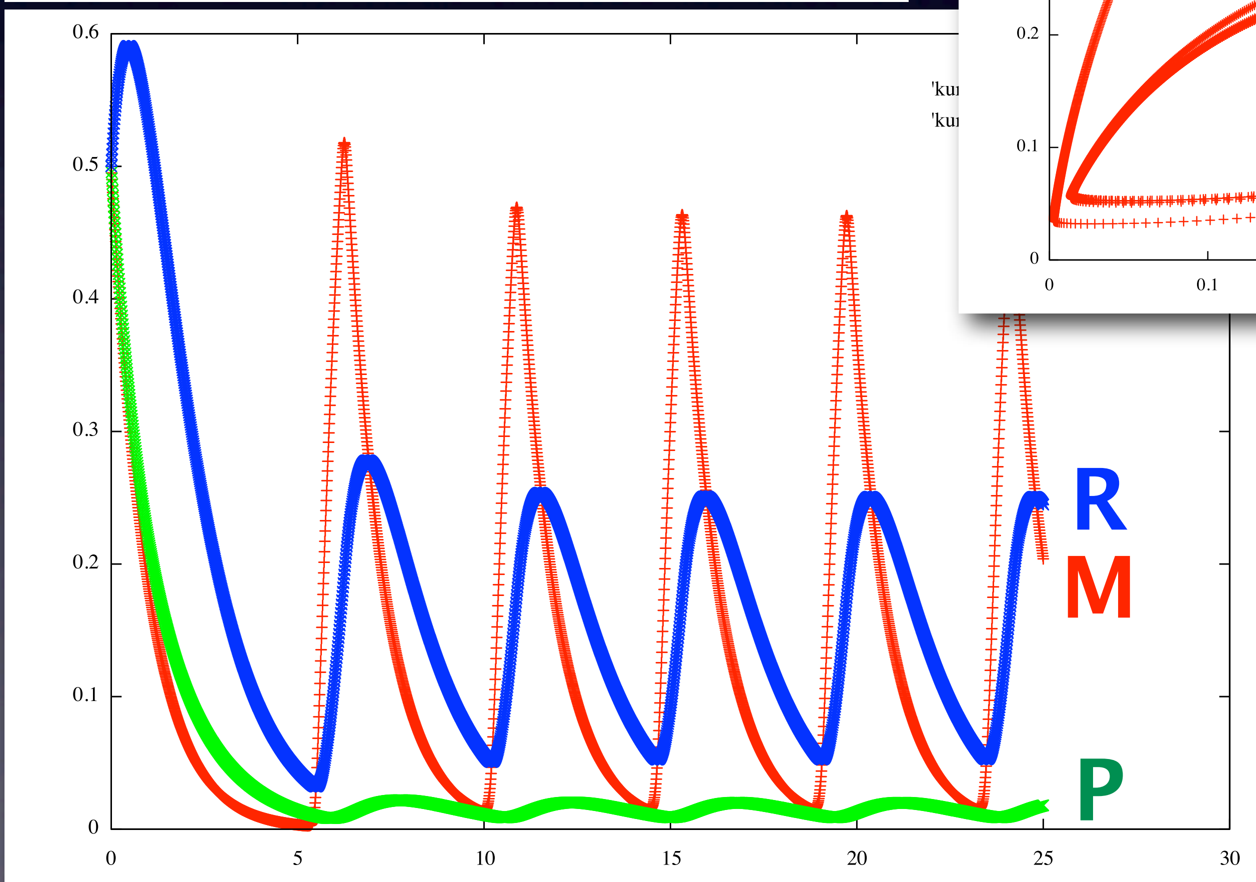


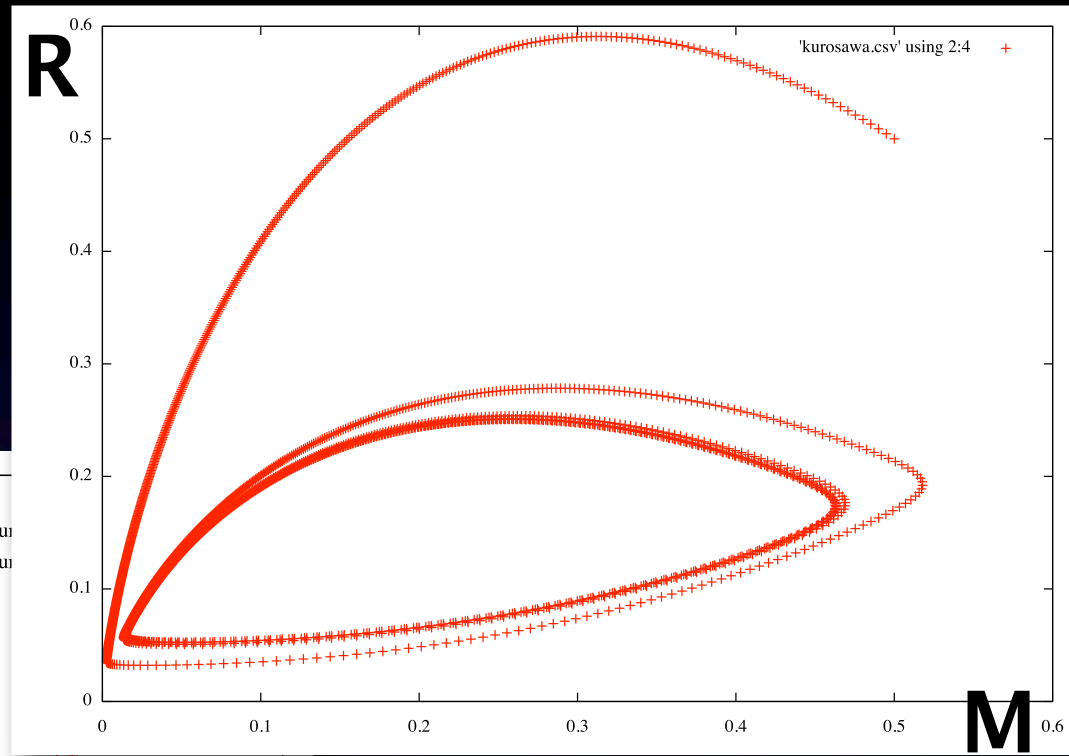
Perl版

```perl
#!/usr/bin/perl

# Time variables
$t = 0.0;
$dt = 0.01;
# Parameters
$a = 1.0; $s = 1.0; $d = 1.0; $v = 1.0;
$u = 0.1; $h = 0.01;
$n = 40;
# Molecules
$M = 0.5; $P = 0.5; $R = 0.5;

for ($i = 0; $i <= 2500; $i++) {
  print"$t,$M,$P,$R\n";
  $dMdt =  1 / (1 + ($P/$h)**$n) - $a * $M;
  $dRdt = $s*$M - ($d+$u)*$R + $v*$P;
  $dPdt = $u*$R - $v*$P;
  $M = $M + $dMdt * $dt;
  $R = $R + $dRdt * $dt;
  $P = $P + $dPdt * $dt;
  $t = $t + $dt;
}
```

Circadian clock model

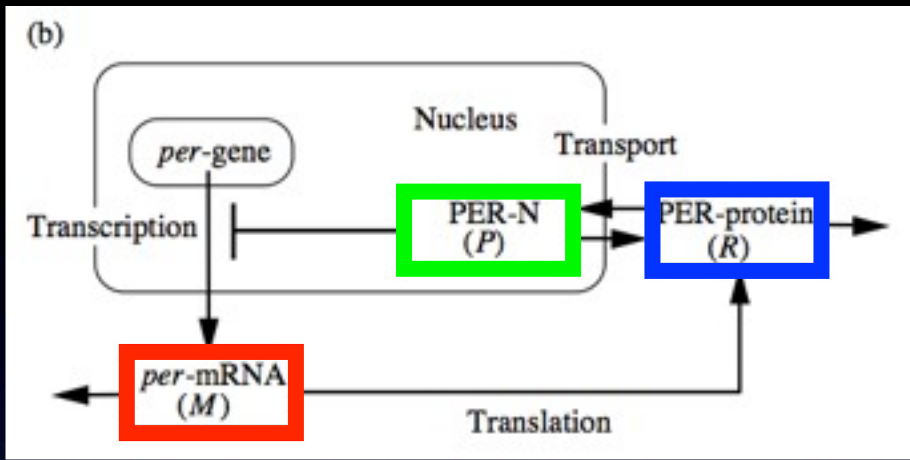


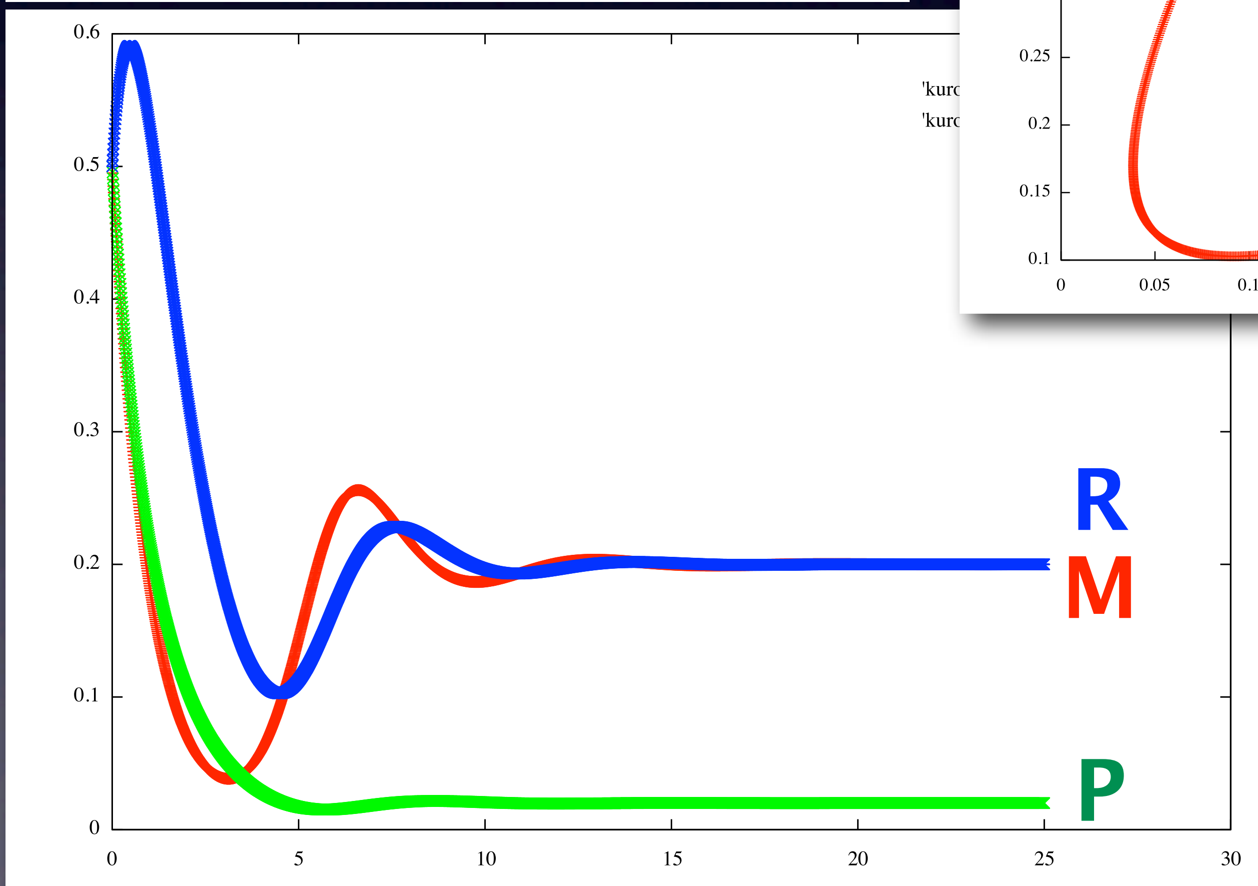


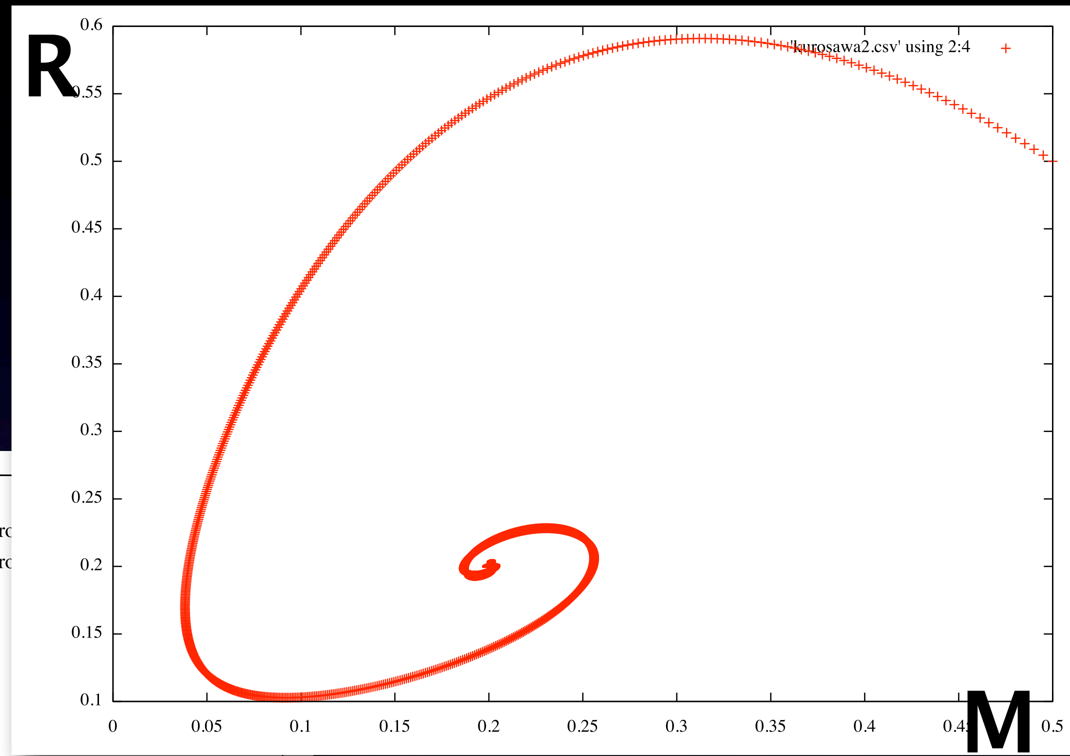


$n = 40$

Circadian clock model







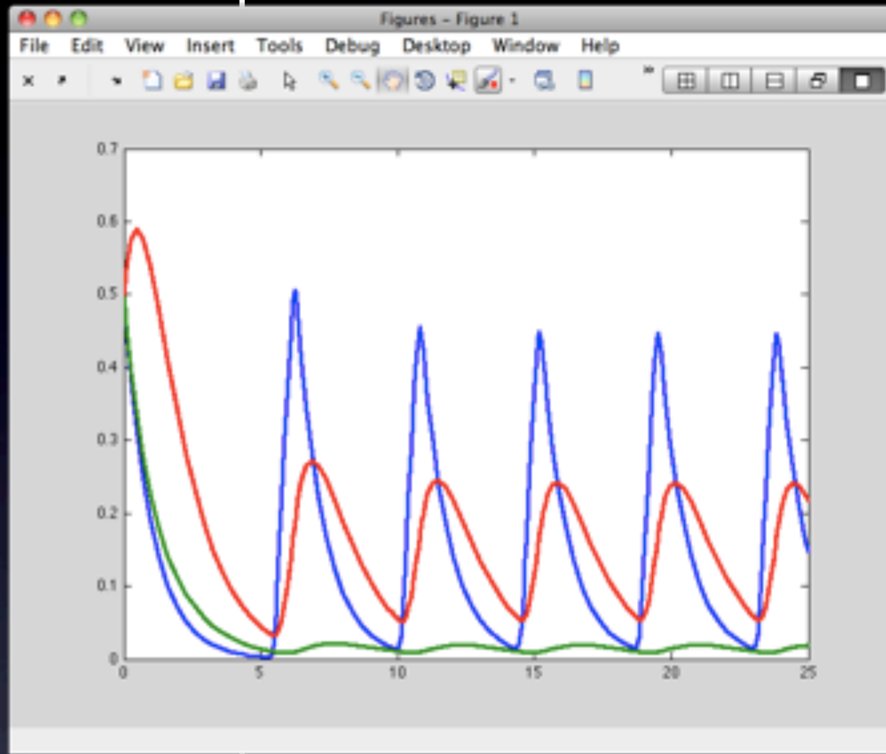
$n = 2$

C言語版

```c
#include<stdio.h>
#include<math.h>
int main(void) {
   int i;
   /* Time variables */
   double t = 0.0, dt = 0.01;
   /* Parameters */
   double a = 1.0, s = 1.0, d = 1.0, v = 1.0;
   double u = 0.1, h = 0.01;
   double n = 40;
   /* Molecules */
   double M = 0.5, P = 0.5, R = 0.5;
   double dMdt, dRdt, dPdt;

   for (i = 0; i <= 2500; i++) {
     printf("%lf, %lf, %lf, %lf\n", t, M, P, R);
     dMdt =  1 / (1 + pow(P/h,n)) - a * M;
     dRdt = s*M - (d+u)*R + v*P;
     dPdt = u*R - v*P;
     M = M + dMdt * dt;
     R = R + dRdt * dt;
     P = P + dPdt * dt;
     t = t + dt;
   }
   return 0;
}
```

```
function xdot = kurosawa(time,x)

xdot = zeros(3,1);
a = 1.0; s = 1.0; d = 1.0; v = 1.0;
u = 0.1; h = 0.01;
n = 40;

if (nargin == 0)
    xdot(1) = 0.5; % dM
    xdot(2) = 0.5; % dP
    xdot(3) = 0.5; % dR
else
    M = x(1);
    P = x(2);
    R = x(3);
    xdot(1) = 1/(1+(P/h)^n) - a*M; % dM/dt
    xdot(2) = u*R - v*P;           % dP/dt
    xdot(3) = s*M - (d+u)*R + v*P; % dR/dt
end;
```

MATLAB版



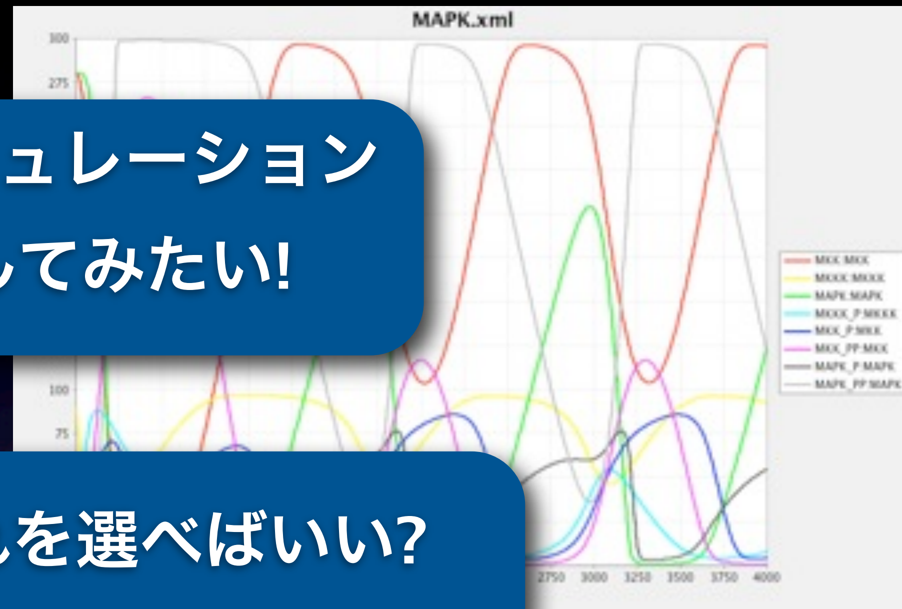
kurosawa.m

Octave-Forge
odepkg でも可

```
>> [t,x] = ode23(@kurosawa,[0 10],kurosawa);
>> plot(t,x)
```

今日の目標

- 数理モデルの構築
- シミュレータの実装
- シミュレーション



シミュレーション
してみたい!

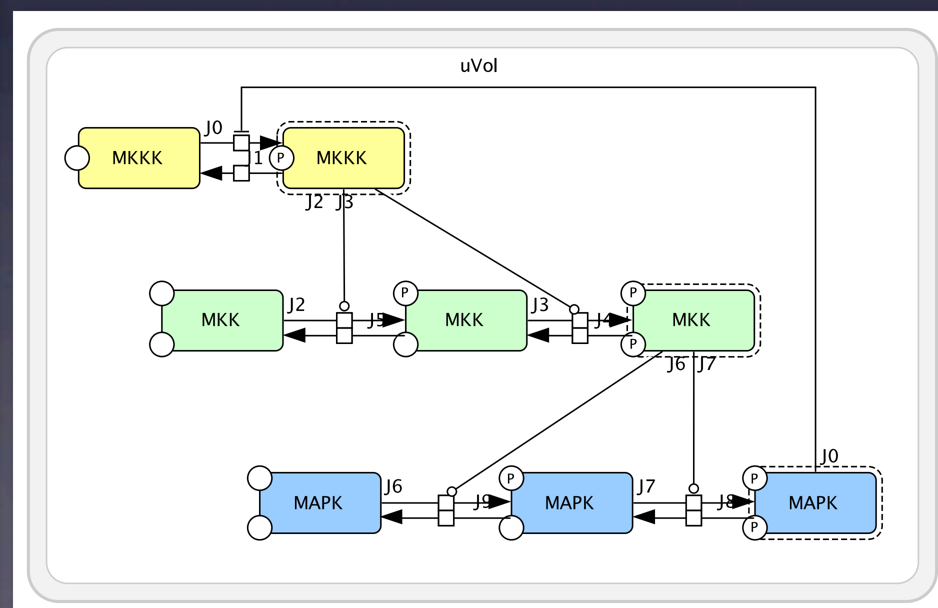
どれを選べばいい?

Table 1. Kinetic equations comprising the computational model
MAPK cascade.

$d[MKKK]/dt = v_2 - v_1$
$d[MKKK\text{-}P]/dt = v_1 - v_2$
$d[MKK]/dt = v_6 - v_3$
$d[MKK\text{-}P]/dt = v_3 + v_5 - v_4 - v_6$
$d[MKK\text{-}PP]/dt = v_4 - v_5$
$d[MAPK]/dt = v_{10} - v_7$
$d[MAPK\text{-}P]/dt = v_7 + v_9 - v_8 - v_{10}$
$d[MAPK\text{-}PP]/dt = v_8 - v_9$

Moiety conservation relations:

$[MKKK]_{total} = [MKKK] + [MKKK\text{-}P]$
$[MKK]_{total} = [MKK] + [MKK\text{-}P] + [MKK\text{-}PP]$
$[MAPK]_{total} = [MAPK] + [MAPK\text{-}P] + [MAPK\text{-}PP]$



ここから少し難しくなります

数値計算での注意点

- 精度
  - 浮動小数点数 (単精度と倍精度)
  - 数値積分
    - 誤差とTaylor展開と刻み幅
    - 硬い(stiff)微分方程式 (陽解法、陰解法)
  - 乱数の周期性

丸め誤差

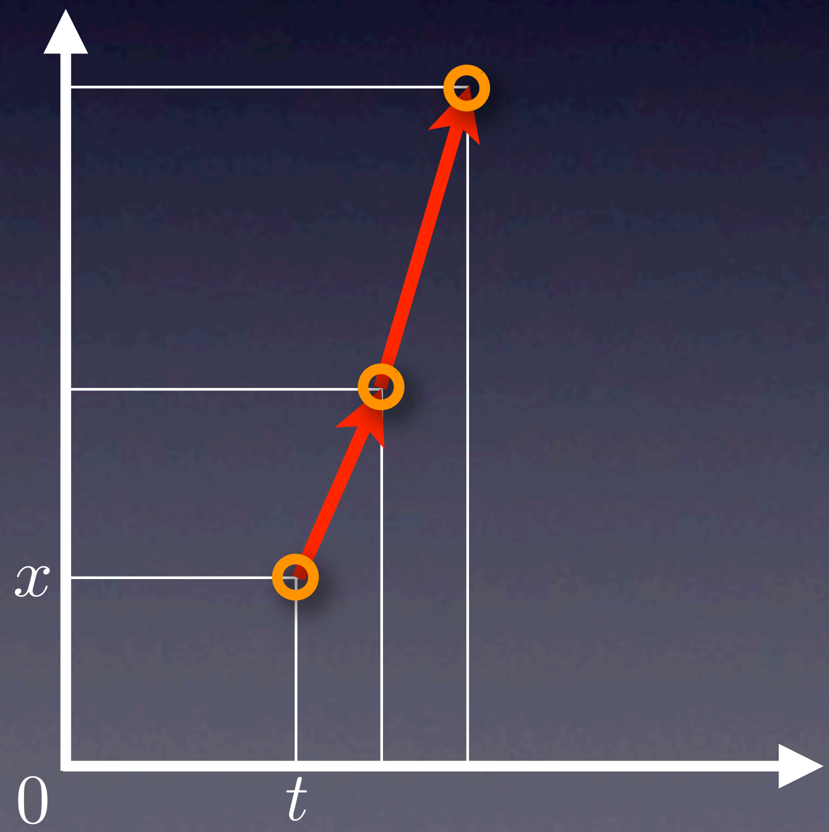
打ち切り誤差

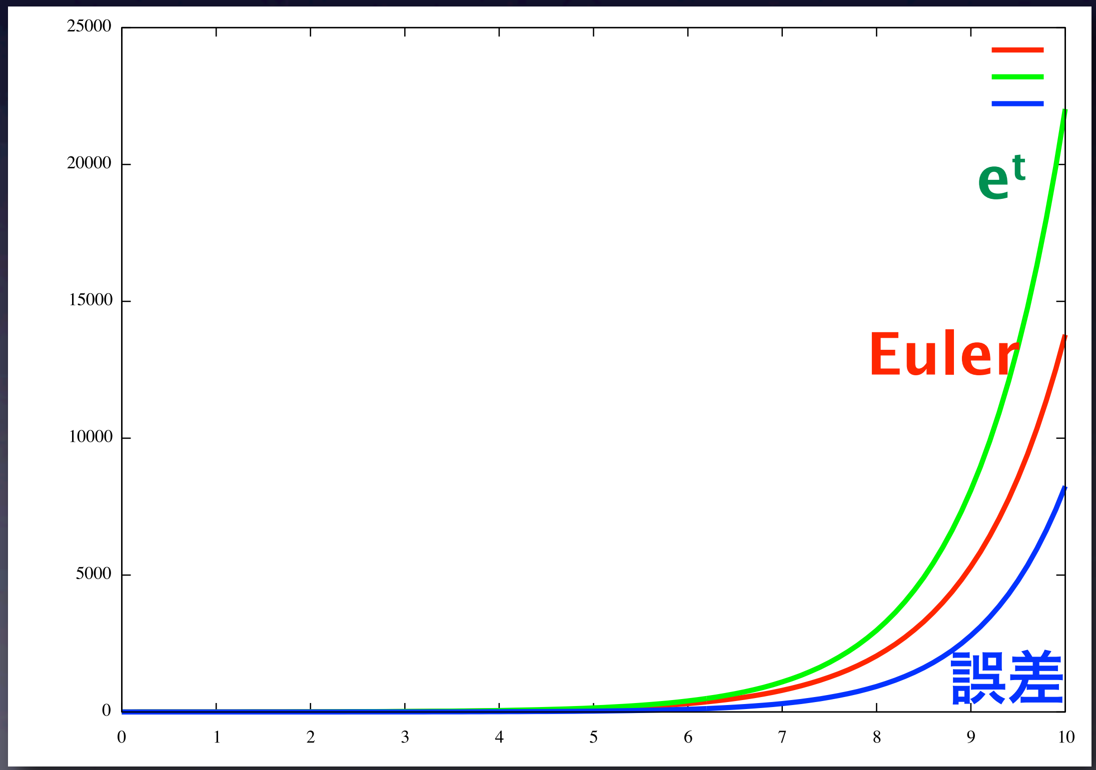
- 速度
  - 刻み幅(精度と計算時間のトレードオフ)
  - 高速化(アルゴリズム、言語、ハードウェア)

Euler法と誤差

$$\frac{dx}{dt} = x \quad (t = 0,\ x = 1)$$

$$x = e^t$$





Taylor展開とEuler法

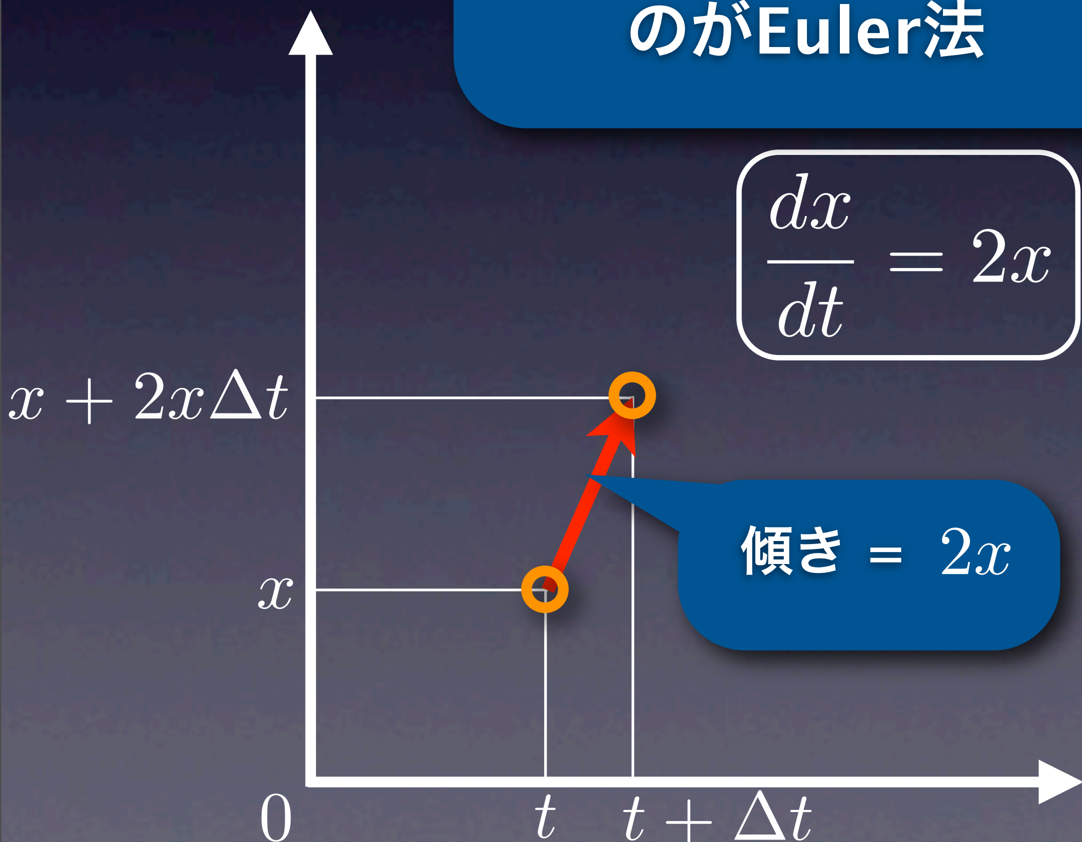
$$x(t+\Delta t) = x(t) + \Delta t x'(t) + \frac{1}{2}\Delta t^2 x''(t) + \frac{1}{3!}\Delta t^3 x^{(3)}(t) + \cdots$$

$$\cdots + \frac{1}{n!}\Delta t^n x^{(n)}(t)$$

ここまでで打ち切ったのがEuler法

打ち切り誤差

$$\frac{dx}{dt} = 2x$$



傾き = $2x$

打ち切り誤差 = $O(\Delta t^2)$

刻み幅を1/2にすれば誤差は1/4

Ruge-Kutta法(4次)

$$x(t+\Delta t) = x(t) + \Delta t x'(t) + \frac{1}{2}\Delta t^2 x''(t) + \frac{1}{3!}\Delta t^3 x^{(3)}(t) + \cdots$$

$$\cdots + \frac{1}{n!}\Delta t^n x^{(n)}(t)$$

打ち切り誤差

$$d_1 = \Delta t \cdot f(t, x)$$

$$d_2 = \Delta t \cdot f\left(t + \frac{\Delta t}{2},\ x(t) + \frac{d_1}{2}\right)$$

$$d_3 = \Delta t \cdot f\left(t + \frac{\Delta t}{2},\ x(t) + \frac{d_2}{2}\right)$$

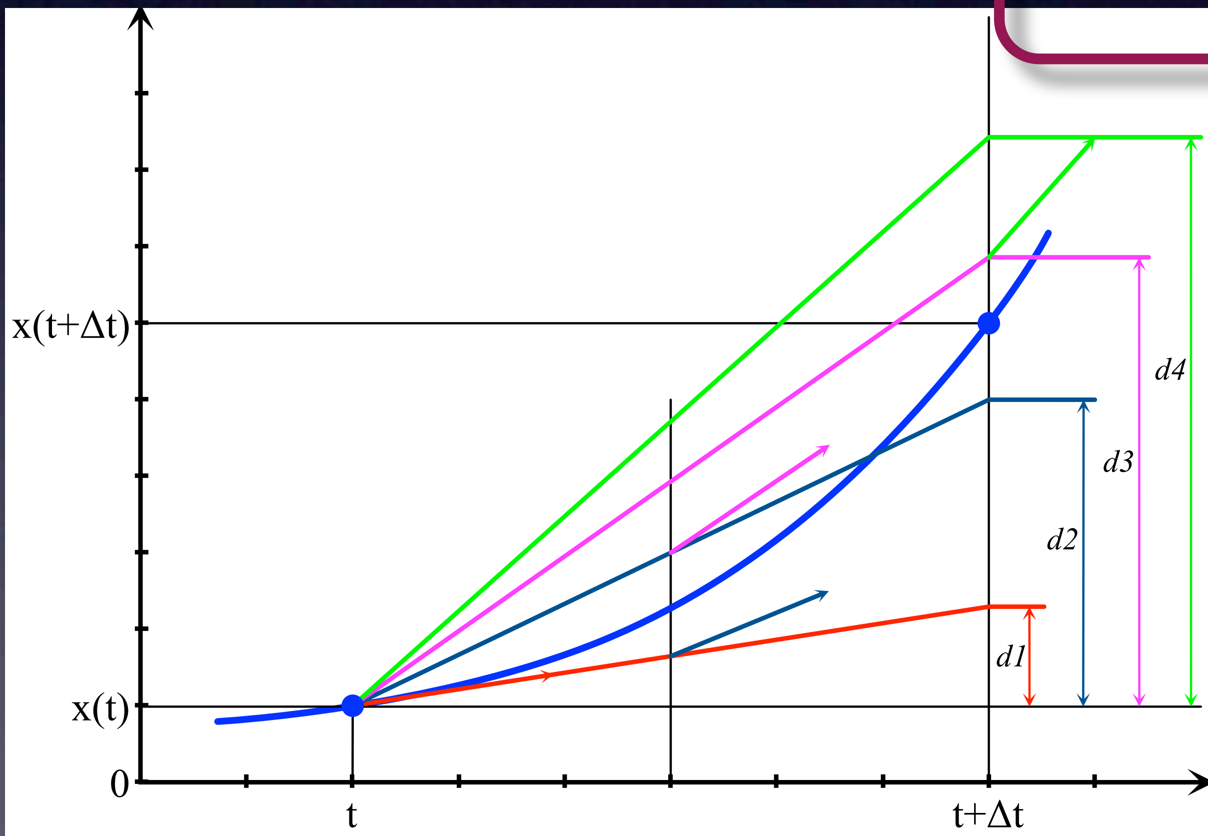
$$d_4 = \Delta t \cdot f\left(t + \Delta t,\ x(t) + d_3\right)$$

$$x(t+\Delta t) = x(t) + \frac{d_1 + 2d_2 + 2d_3 + d_4}{6}$$

Ruge-Kutta法(4次)

$$x(t+\Delta t) = x(t) + \Delta t x'(t) + \frac{1}{2}\Delta t^2 x''(t) + \frac{1}{3!}\Delta t^3 x^{(3)}(t) + \cdots$$

$$\cdots + \frac{1}{n!}\Delta t^n x^{(n)}(t)$$



打ち切り誤差

打ち切り誤差 = $O(\Delta t^5)$

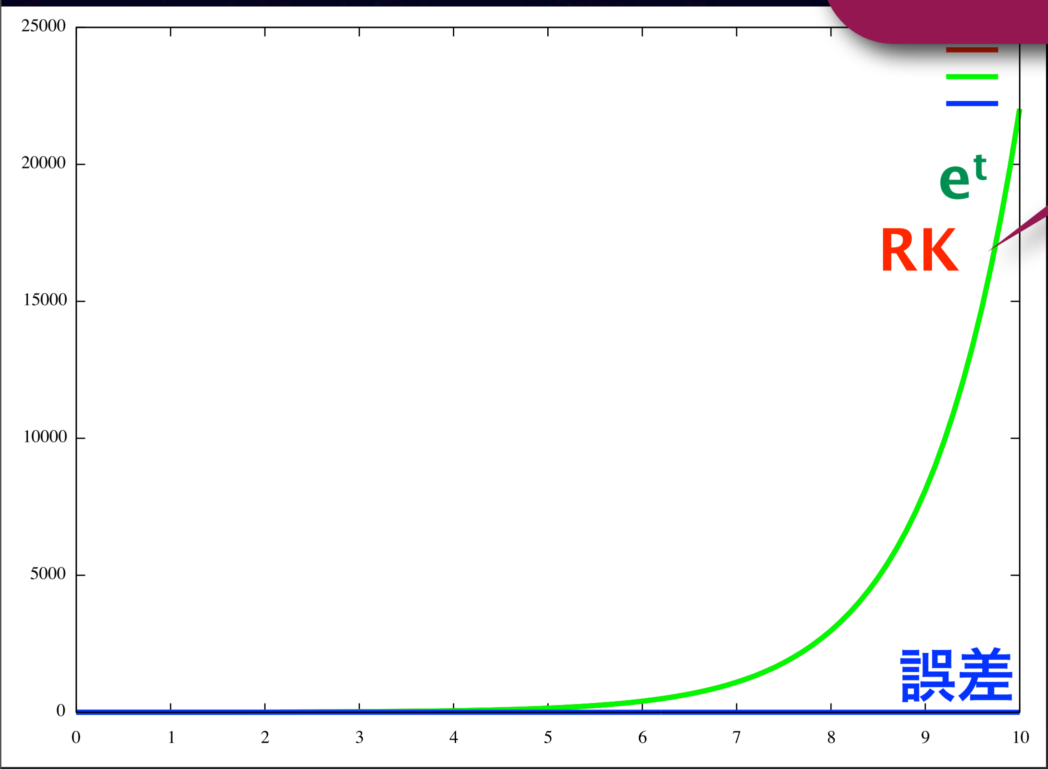
刻み幅を1/2にすれば
誤差は1/32

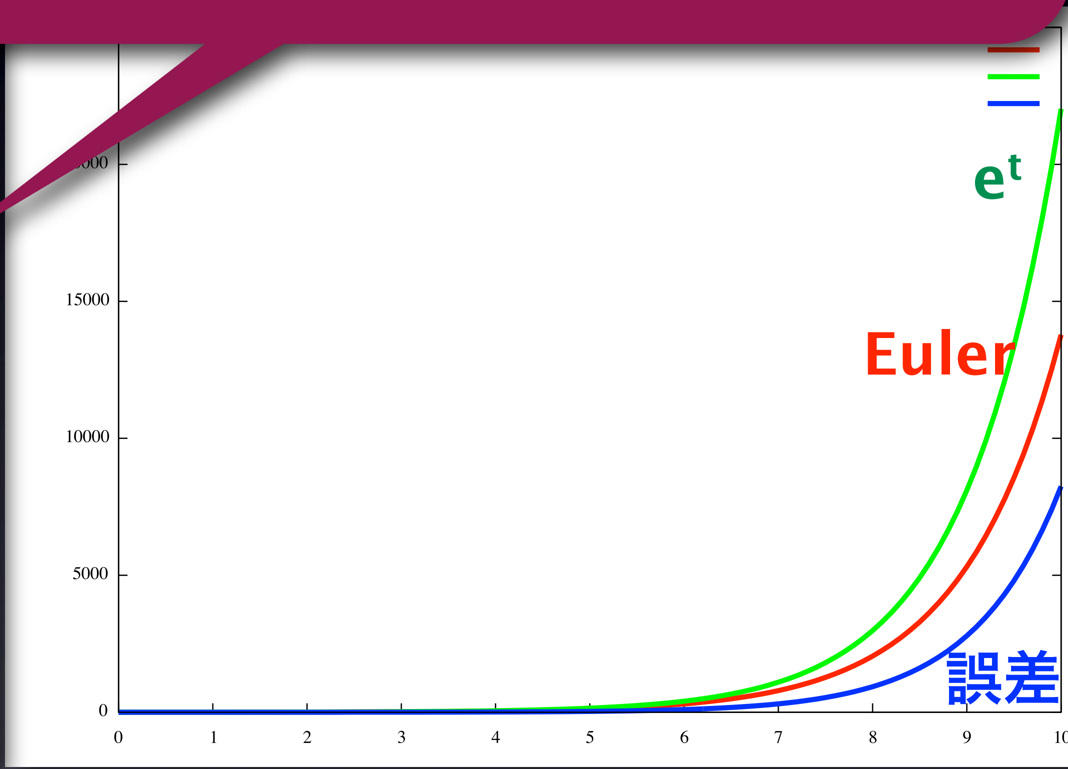
Ruge-Kutta法と誤差

$$\frac{dx}{dt} = x \quad (t = 0,\ x = 1)$$

$$x = e^t$$

計算時間は4倍になるが、打ち切り誤差を
小さくできるため精度は劇的に向上





Perl版

```
#!/usr/bin/perl

$dt = 0.1;
$t = 0.0;
$x = 1.0;
for ($i = 0; $i <= 100; $i++) {
  print "$t,$x\n";
  $d1 = &dxdt($t, $x) * $dt;
  $d2 = &dxdt($t+$dt/2, $x+$d1/2) * $dt;
  $d3 = &dxdt($t+$dt/2, $x+$d2/2) * $dt;
  $d4 = &dxdt($t+$dt, $x+$d3) * $dt;
  $dx = ($d1 + 2*$d2 + 2*$d3 + $d4) / 6;
  $x = $x + $dx;
  $t = $t + $dt;
}

sub dxdt {
  my ($t, $x) = @_;
  my $dxdt = $x;     # dx/dt = x
  return $dxdt;
}
```

C言語版

```c
#include<stdio.h>

double dxdt(double t, double x) {
  double dxdt = x;   /* dx/dt = x */
  return dxdt;
}

int main(void) {
  int i;
  double t = 0.0, dt = 0.1;
  double x = 1.0;
  double dx, d1, d2, d3, d4;

  for (i = 0; i <= 100; i++) {
    printf("%lf,%lf\n", t, x);
    d1 = dxdt(t, x) * dt;
    d2 = dxdt(t+dt/2, x+d1/2) * dt;
    d3 = dxdt(t+dt/2, x+d2/2) * dt;
    d4 = dxdt(t+dt, x+d3) * dt;
    dx = (d1 + 2*d2 + 2*d3 + d4) / 6;
    x = x + dx;
    t = t + dt;
  }
  return 0;
}
```

陽解法と陰解法

- 陽解法 (時刻tまでのxの値で$x(t+\Delta t)$が求まる)
  - Euler法, Runge-Kutta法, Adams-Bashforth法
  - 硬い微分方程式が解けない(発散する)
  - 実装が容易

dx/dtが非常に大きく変動するモデル、
dx/dt, dy/dtのオーダーが大きく異なるモデル

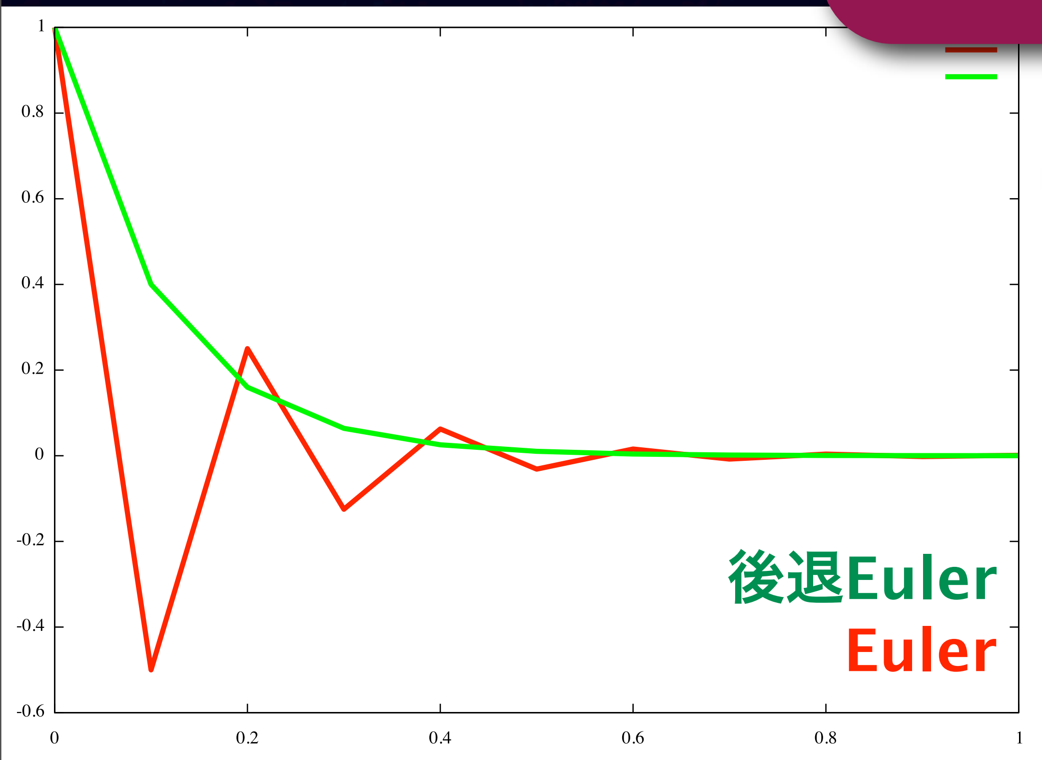
- 陰解法 ($x(t+\Delta t)$を求めるのに$x(t+\Delta t)$が必要)
  - 後退Euler法, Adams-Moulton法, Gear法
  - 硬い微分方程式に対応
  - 実装が面倒 (例: 数値微分, LU分解, ニュートン法, etc.)

Euler法と後退Euler法

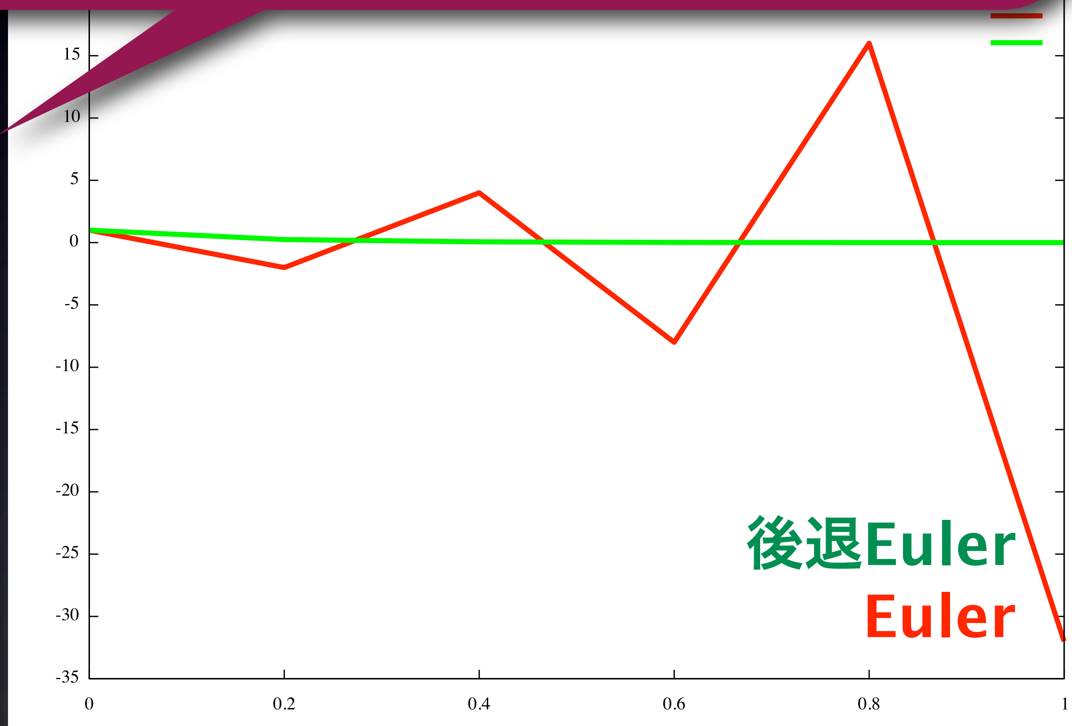
$$\frac{dx}{dt} = -15x \quad (t=0,\ x=1)$$

$$x = e^{-15t}$$

刻み幅によっては不安定になる、発散する



$\Delta t = 0.1$



$\Delta t = 0.2$

数値計算での注意点

- 精度
  - 浮動小数点数 (単精度と倍精度)
  - 数値積分
    - 誤差とTaylor展開と刻み幅
    - 硬い(stiff)微分方程式 (陽解法、陰解法)
  - 乱数の周期性

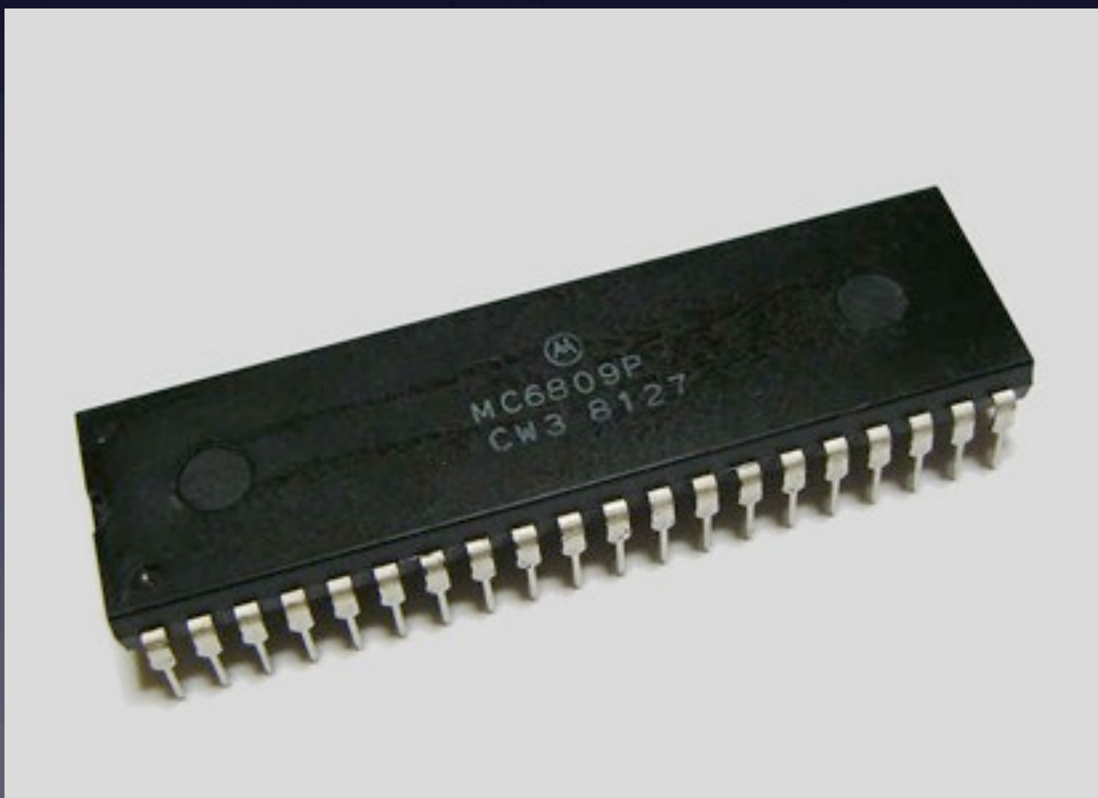
丸め誤差

打ち切り誤差

- 速度
  - 刻み幅(精度と計算時間のトレードオフ)
  - 高速化(アルゴリズム、言語、ハードウェア)

浮動小数点数

コンピュータの中で数字はどう表現される?



2進法

2^3	2^2	2^1	2^0
1	0	1	1

- 1 x 8 + 0 x 4 + 1 x 2 + 1 x 1 = 11

実数はどう表現される?

```
$pi  = 3.14;
$sqr = 1.4142;
```

```
float  pi  = 3.14;
double sqr = 1.4142;
```

まずは実験

```c
#include<stdio.h>

int main(void) {
  int i;
  float sum = 0;
  float f = 1.1;

  for (i = 0; i < 10; i++) {
    sum = sum + f;
  }
  printf("sum = %f\n", sum);
  return 0;
}
```

1.1を10回足すだけのプログラム

?!

```
./a.out
sum = 11.000001
```

浮動小数点表記

- **10進数**
  - $123400000 = 1.234 \times 10^{8}$
  - $0.001234 = 1.234 \cdots^{3}$
- **2進数**
  - $11011000000 = 1.1011 \times 2^{10}$
  - $0.0000010101 = 1.0101 \times 2^{-6}$

仮数

指数

float型

- 2進数
  - $11011000000 = 1.1011 \times 2^{10}$
  - $0.0000010101 = 1.0101 \times 2^{-6}$

仮数

指数

符号部 (1bit)

float型 = 32bit

0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

指数部 (8bit)

仮数部 (23bit)

$$\text{floatの値} = (-1)^{\text{符号部}} \times 2^{\text{指数部} - 127} \times 1.\text{仮数部}$$

仮数部の計算方法

仮数

指数

$$0.0000010101 = 1.0101 \times 2^{-6}$$

		2^{-1}	2^{-2}	2^{-3}	2^{-4}	2^{-5}		2^{-22}	2^{-23}
		0	1	0	1	0	...	0	0

$$2^{-2} + 2^{-4} = 0.25 + 0.0625$$

$$= 0.3125$$

double型

- 2進数
  - $11011000000 = 1.1011 \times 2^{10}$
  - $0.0000010101 = 1.0101 \times 2^{-6}$

仮数

指数

符号部 (1bit)

double型 = 64bit

指数部 (11bit)

仮数部 (52bit)

0.1を2進数で表すと

$$0.1_{(10)} = 0.0\,0011\,0011\,0011\,0011\ldots_{(2)}$$

```c
#include<stdio.h>

int main(void) {
  int i;
  float sum = 0;
  float f = 1.1;

  for (i = 0; i < 10; i++) {
    sum += f;
  }
  printf("sum = %f\n", sum);
  return 0;
}
```

10進数の 0.1 は
2進数だと循環小数

丸め誤差

```
./a.out
sum = 11.000001
```

倍精度(double)で再挑戦

$$0.1_{(10)} = 0.0\boxed{0011}\boxed{0011}\boxed{0011}\boxed{0011}\ldots_{(2)}$$

10進数の 0.1 は
2進数だと循環小数

```
#include<stdio.h>

int main(void) {
   int i;
   double sum = 0;
   double f = 1.1;

   for (i = 0; i < 10; i++) {
      sum += f;
   }
   printf("sum = %lf\n", sum);
   return 0;
}
```

OK

```
./a.out
sum = 11.000000
```

浮動小数点数: まとめ

$$0.1_{(10)} = 0.0\underline{0011}\,\underline{0011}\,\underline{0011}\,\underline{0011}\ldots_{(2)}$$

```
float  f = 1.1;
double f = 1.1;
```

- 単精度(float)は精度が悪い(有効数字6 or 7桁)
- 0.1より0.125の方が精度が高い($1/2^n$ は高精度)
- C言語を使う場合、floatは避ける
- floatとdoubleの計算時間の差は(今は)ない
- Perl等のスクリプト型言語は大概倍精度
- シミュレータが単精度か倍精度か確認すべき

余談: Javaのdouble

```java
volatile double x, y, z, d;
public void doTest() {
    x = 9007199254740994.0; /* 2^53 + 2 */
    y = 1.0 - 1/65536.0;
    z = x + y;
    d = z - x;
    System.out.println("z = " + z);
    System.out.println("d = " + d);
}
```

```
z = 9.007199254740994E15
d = 0.0
```

OK

gij 4.3.3 on
Linux/x86

```
z = 9.007199254740996E15
d = 2.0
```

NG

数値計算での注意点: 結論

- 精度
  - 単精度はだめ (C言語なら float ×, double ◎)
  - Euler法で満足してはだめ Runge-Kutta法等を実装
  - 陰解法もがんばって実装するとgood
  - C言語標準の rand() はかなりいまいち

    MT(Mersenne Twister)等の長周期性、均等性をもつ

    高速な擬似乱数生成器を利用すべき
  - SUNDIALS, LSODA, GSL などのライブラリを利用
- 速度
  - 高速化の前に精度の保証を!
  - 全部自前で実装しないと大して速くならない

シミュレータの選び方

1. 数理モデル構築
2. シミュレーション
3. プロット
4. 解析(あれば)

ポイントは

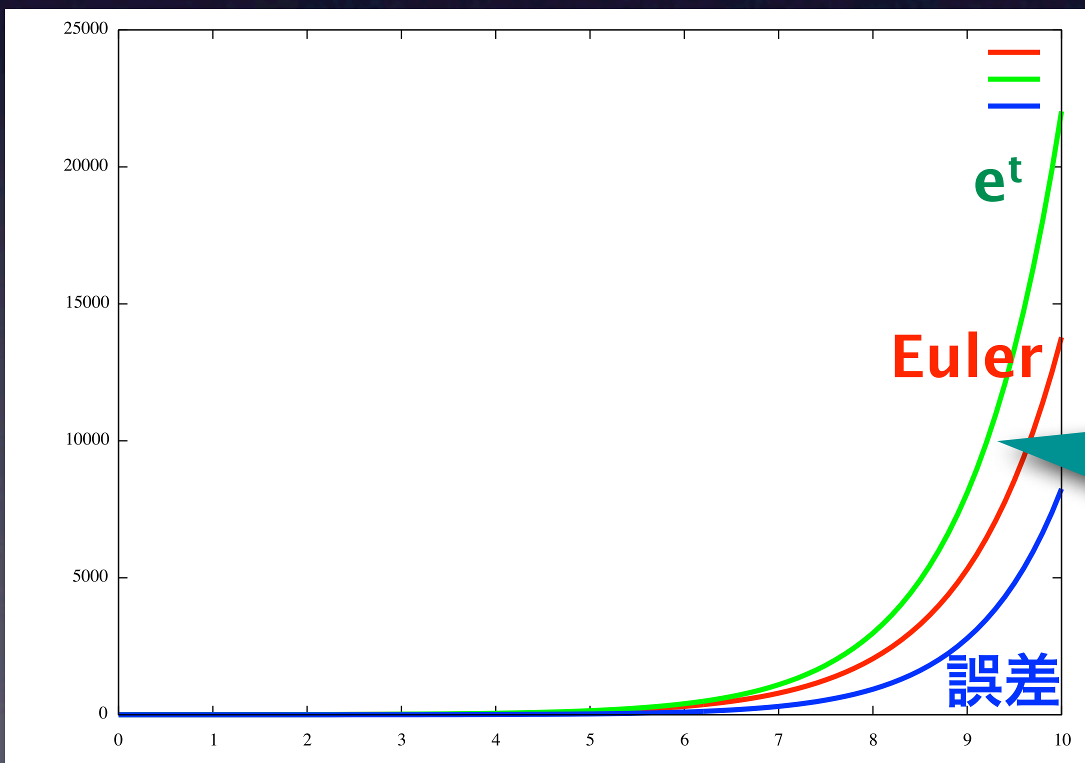
1. 精度
2. 使いやすさ
3. モデルを再利用可能か

精度

$$\frac{dx}{dt} = x \quad (t=0,\ x=1) \quad \Delta t = 0.1$$

$$x = e^t$$

この条件でシミュレーションを実行、$x = e^t$ と比較

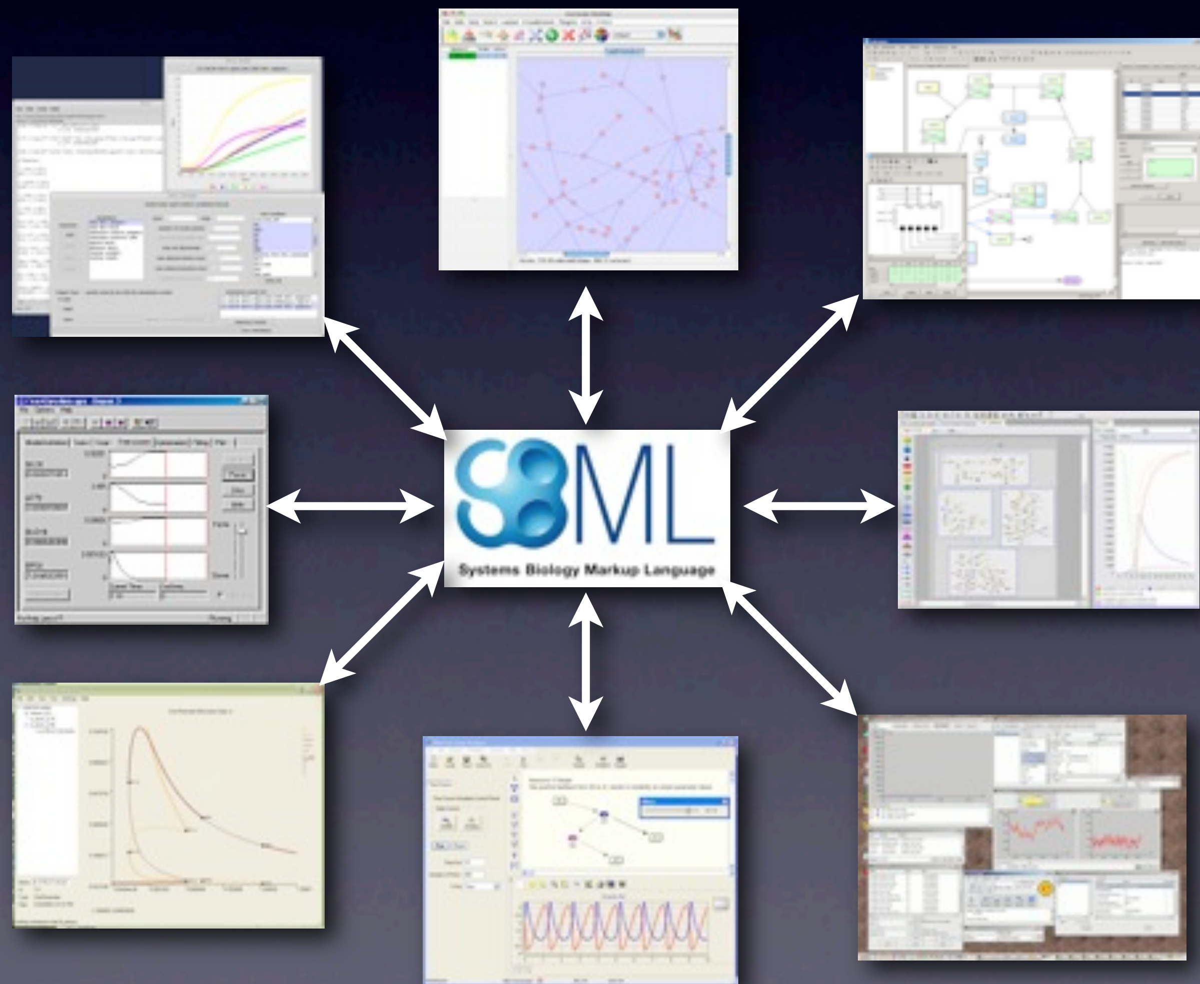


* SUNDIALS (CVODE)
* LSODA
* GSL 等

使用している数値計算ライブラリが明記されていれば大丈夫

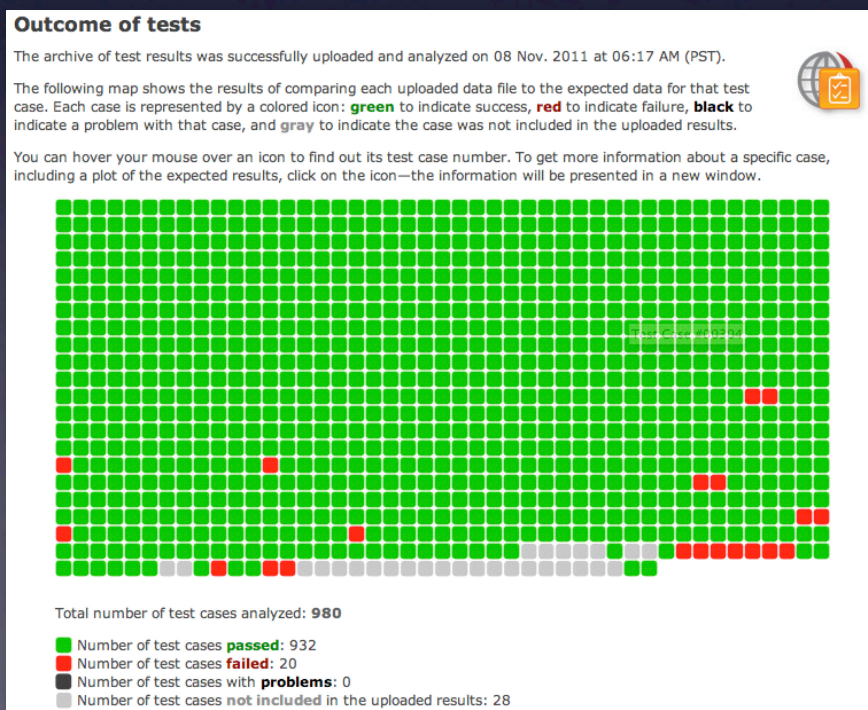
モデルの再利用

- 230以上のSBML対応ソフトウェア
- http://sbml.org



機能

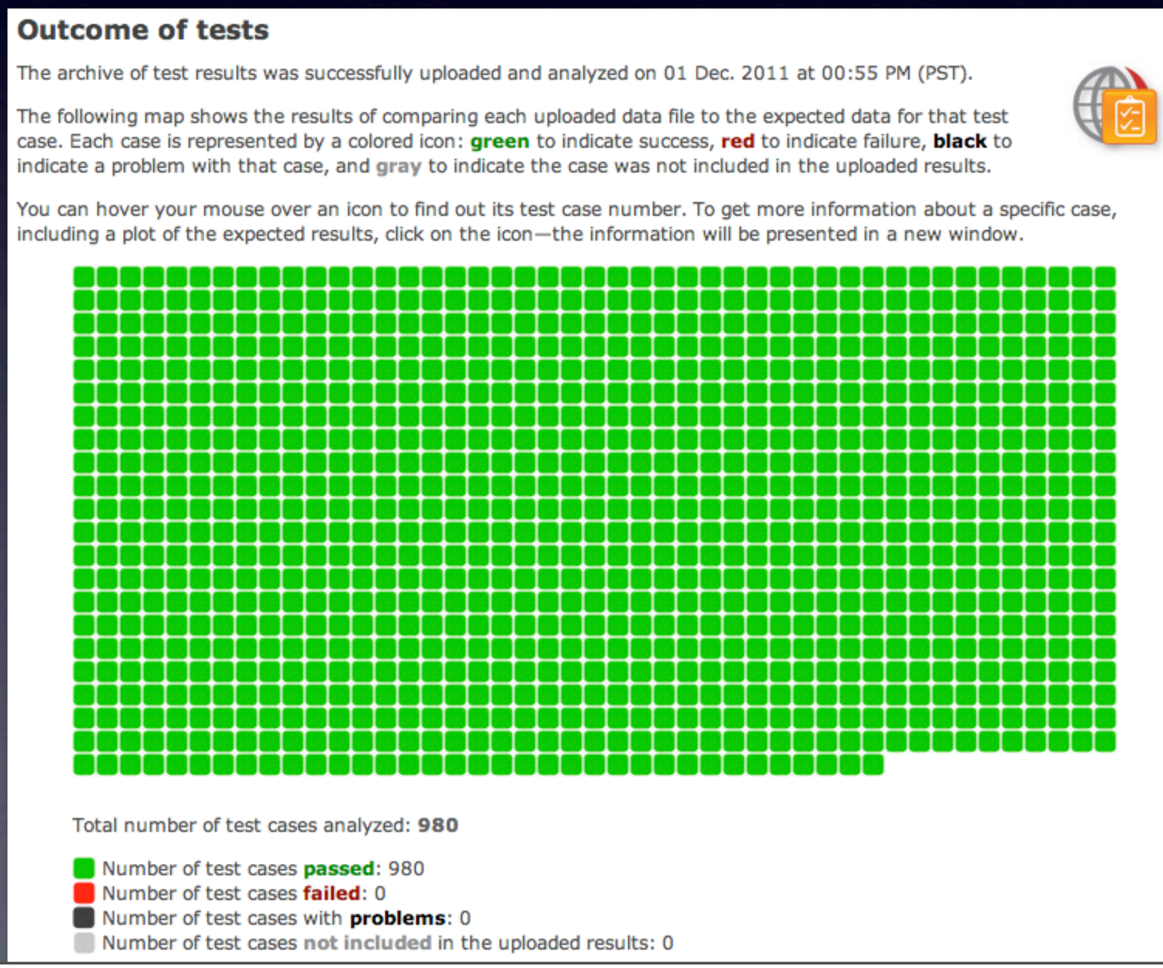
- 常微分方程式の初期値問題を解くだけじゃない
  - 代数微分方程式、イベント、遅延微分方程式、etc.
  - SBMLのすべての仕様を満たす(テストをパスした)シミュレータは存在しない



newシミュレータ

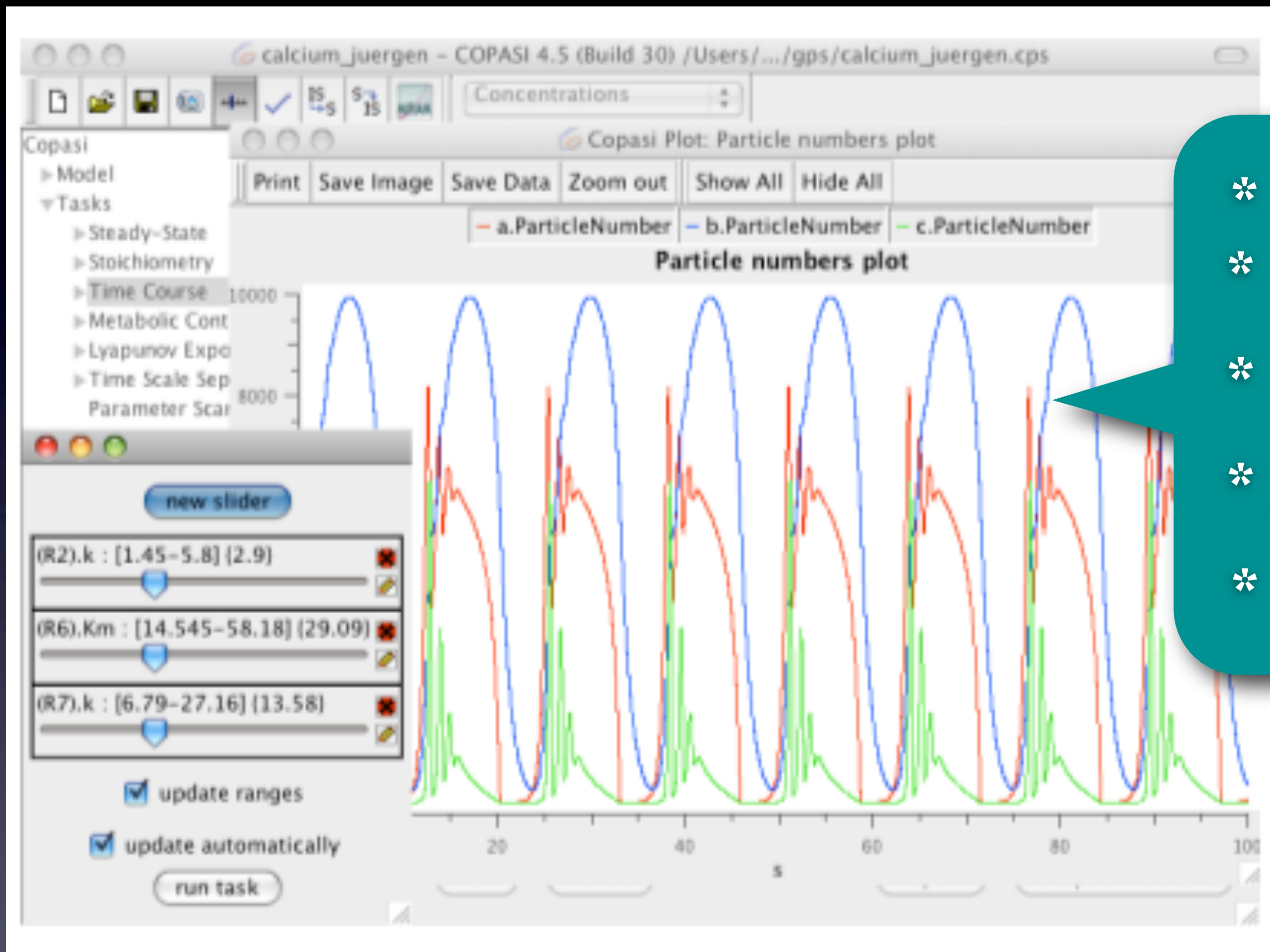
- SBML Level 3 version 1 tests
  - 980 SBML tests (passed 100%)

http://sbml.org/Facilities/Online_SBML_Test_Suite



シミュレータの紹介

COPASI

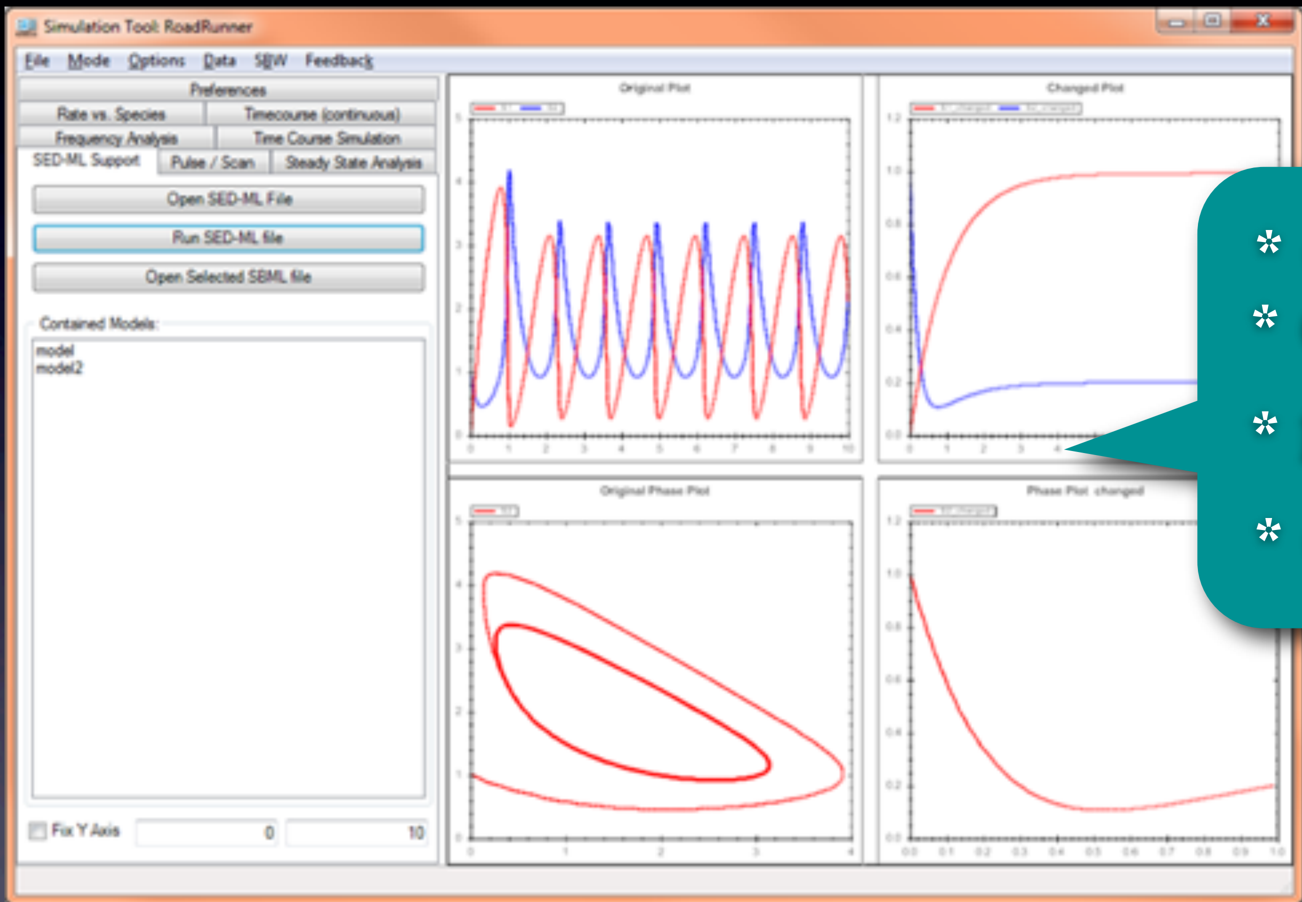


* ODE, SSA
* LSODA (陰解法もOK)
* パラメータフィッティング
* 解析
* C++

Univ. of Manchester, Univ. of Heidelberg, VBI

http://copasi.org/

RoadRunner

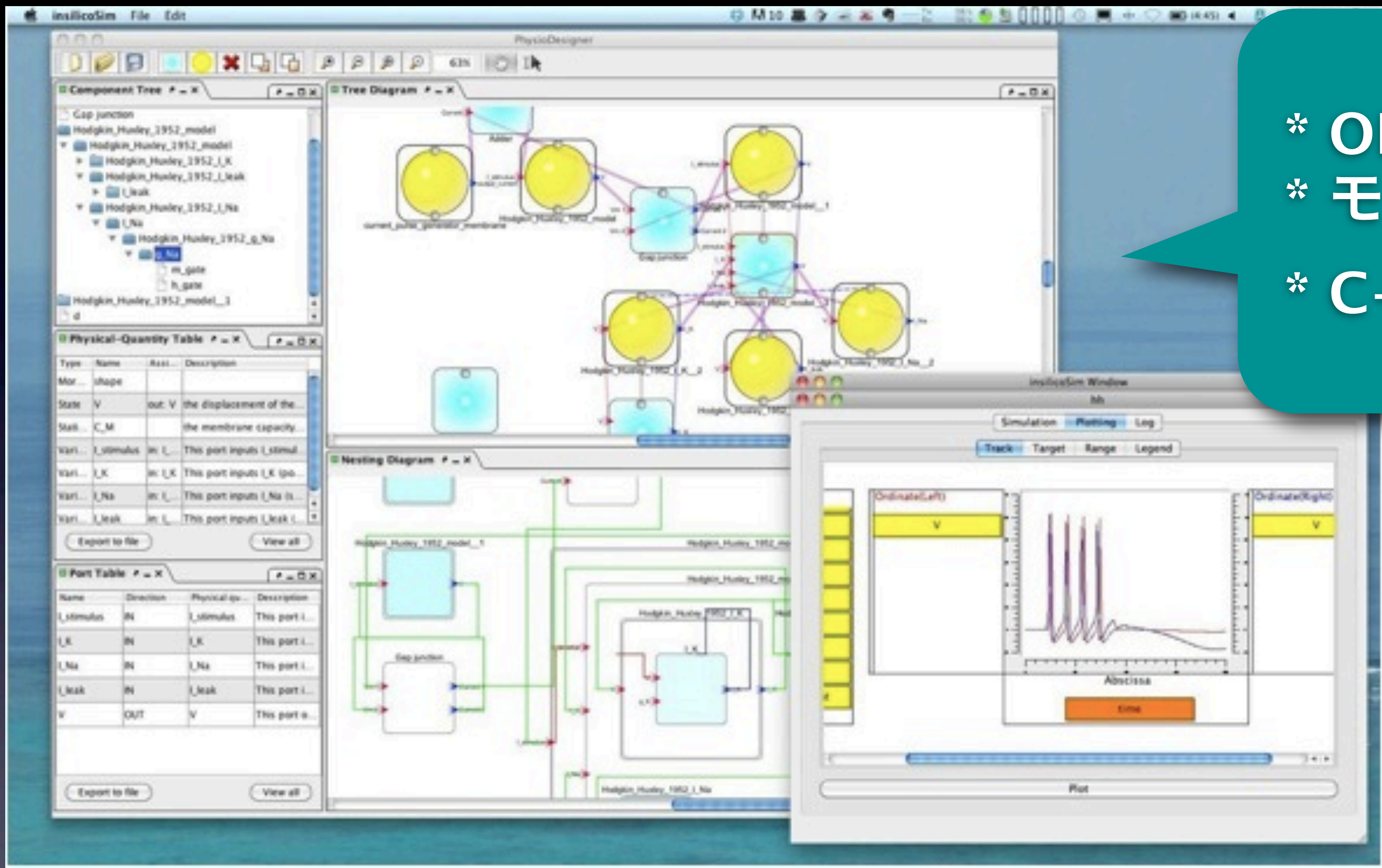


* ODE
* CVODE (陰解法もOK)
* 解析ツールと連動
* C# (.NET, Mono)

Univ. of Washington, Caltech

http://sf.net/projects/roadrunner

PhysioDesigner

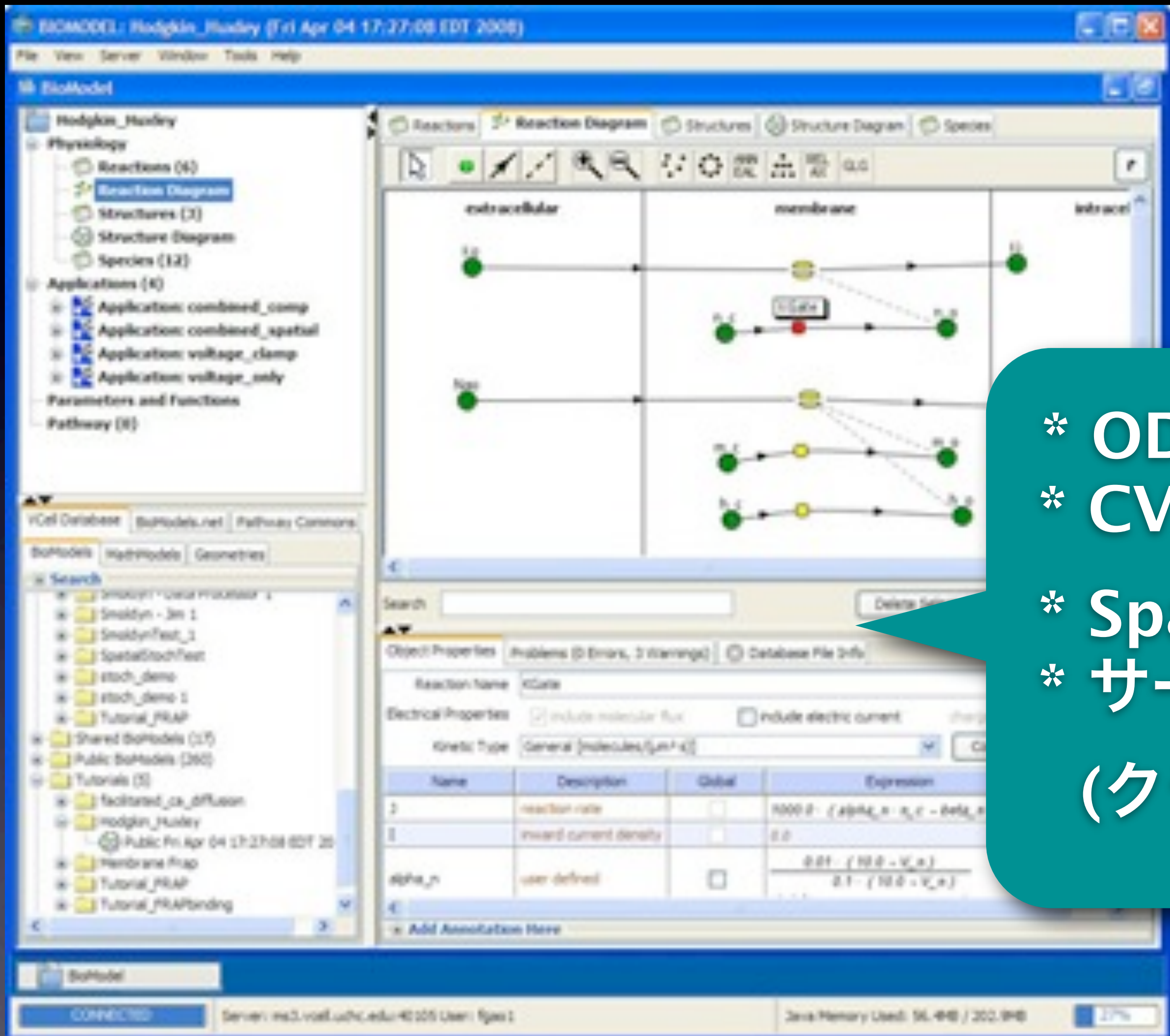


* ODE, PDE(FEM)
* モジュール構造
* C++, Java

Osaka University, OIST

http://physiodesigner.org/

VCell



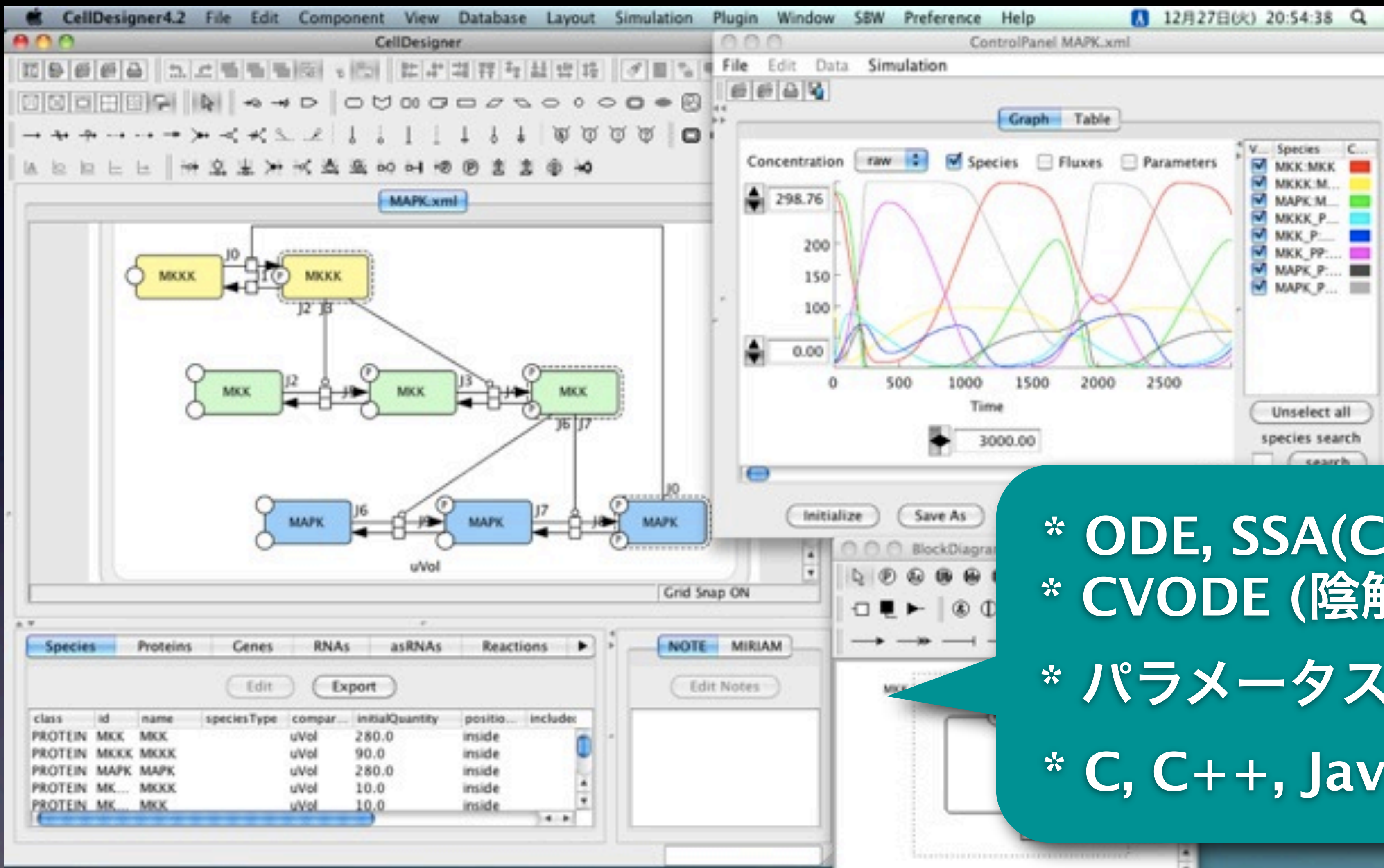
* ODE, SSA ,PDE, DAE
* CVODE/IDA (陰解法もOK)
* Spatial Stochastic (Smoldyn)
* サーバサイド

(クライアント版もリリース)

University of Connecticut Health Center

http://vcell.org/

CellDesigner

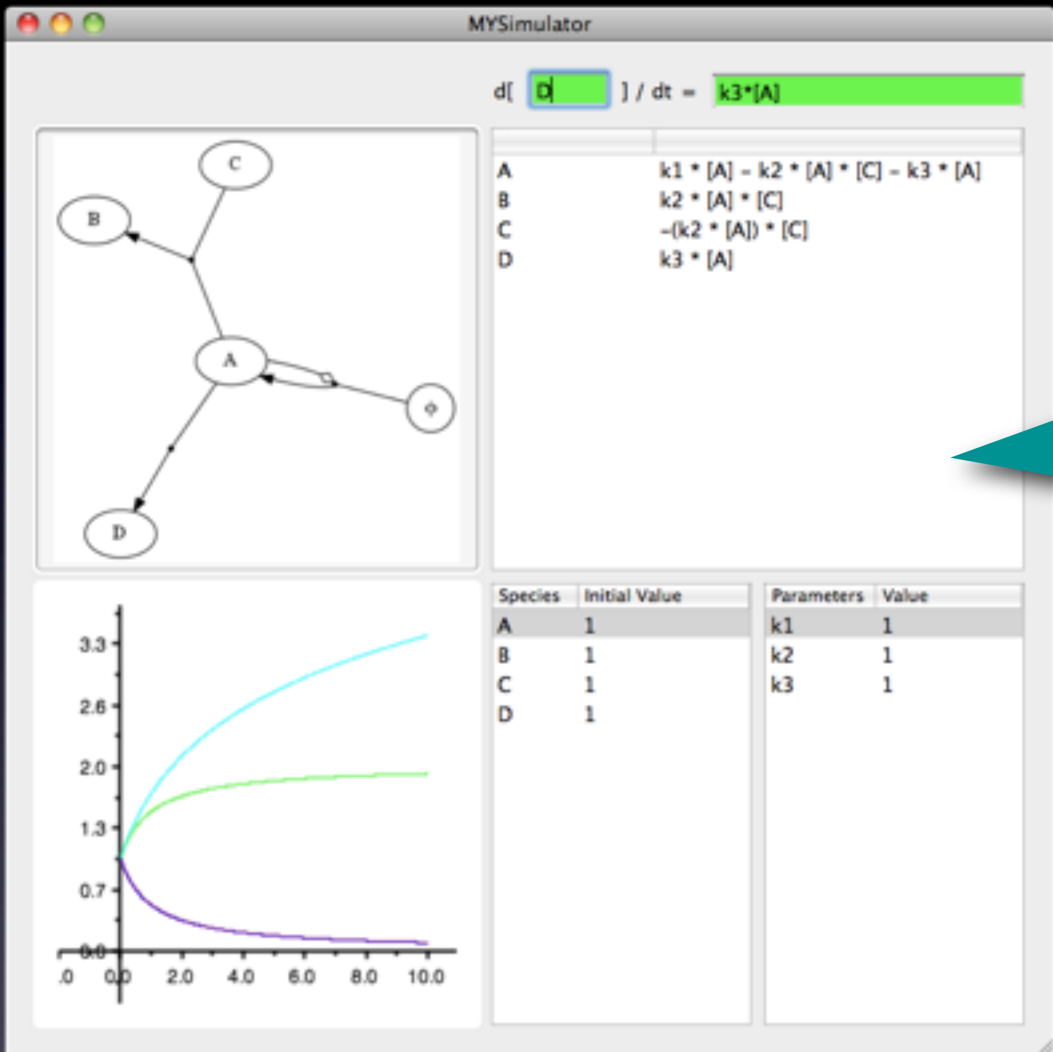


* ODE, SSA(COPASI)
* CVODE (陰解法もOK)
* パラメータスキャン
* C, C++, Java

JST, SBI, Keio University

http://celldesigner.org/

最速モデル構築



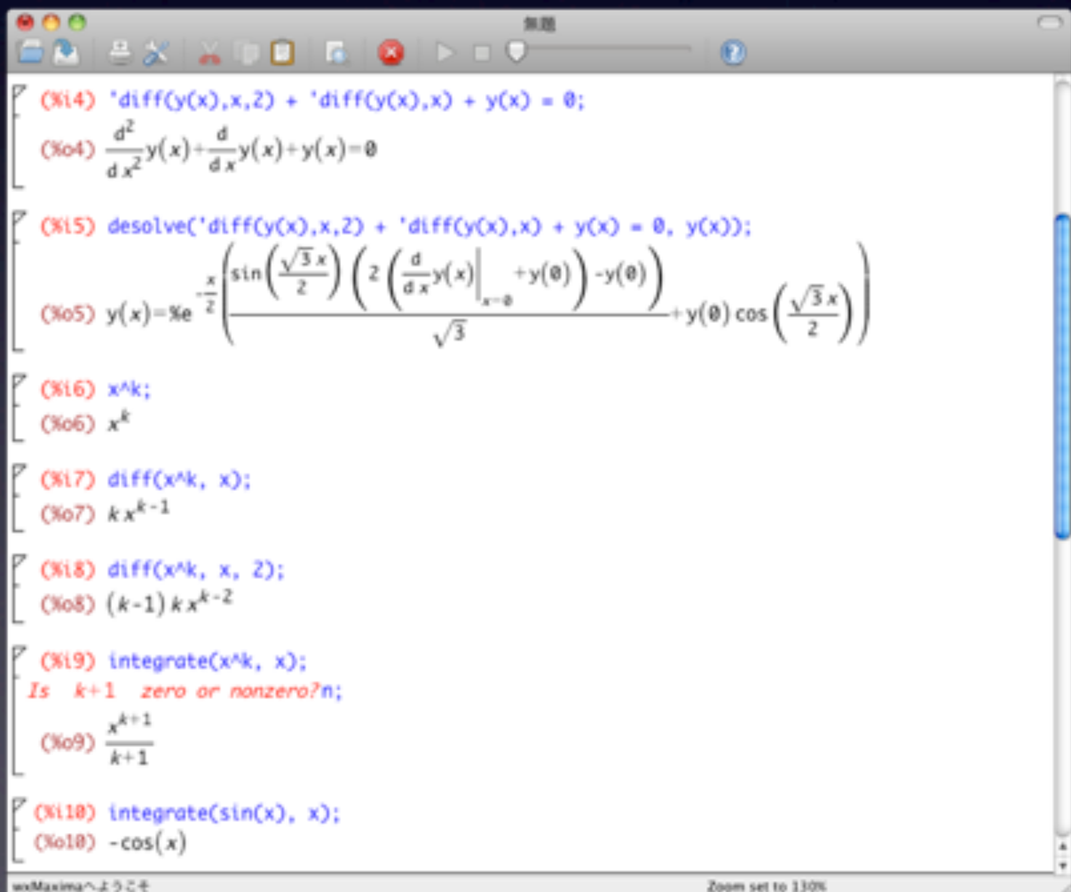
* ODE
* 陰解法もOK
* 微分方程式 → ネットワーク
* C++, Objective-C

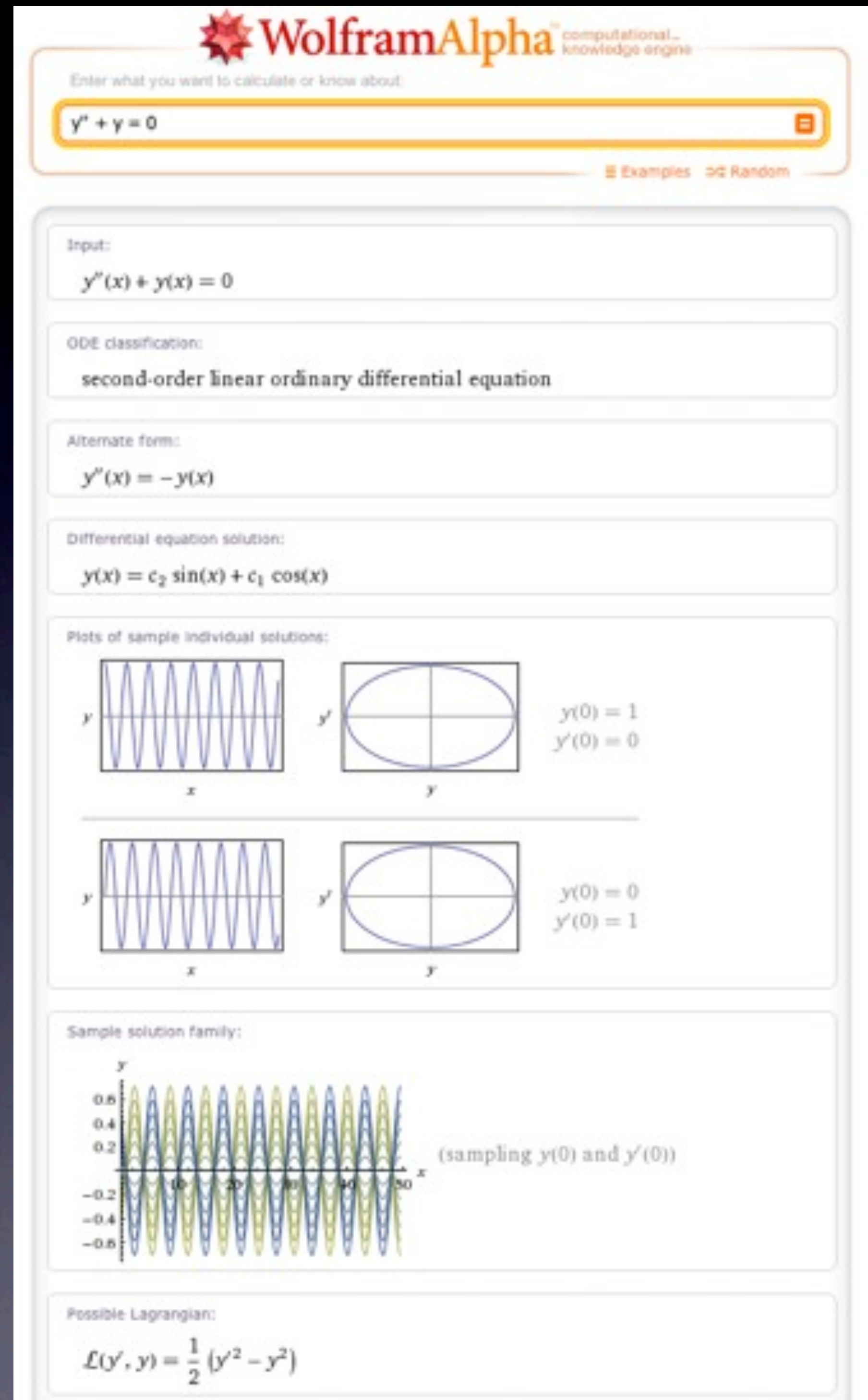
Keio University

Coming soon!

数式処理

- Maxima, wxMaxima
- Wolfram Alpha





謝辞

- 東京大学 生産技術研究所 小林徹也 准教授
- 慶應義塾大学 理工学部 広井賀子 助教