

2012年 定量生物学会 第4回年会 チュートリアル

縮約の思想と生物学
～抽象生物学のすすめ～

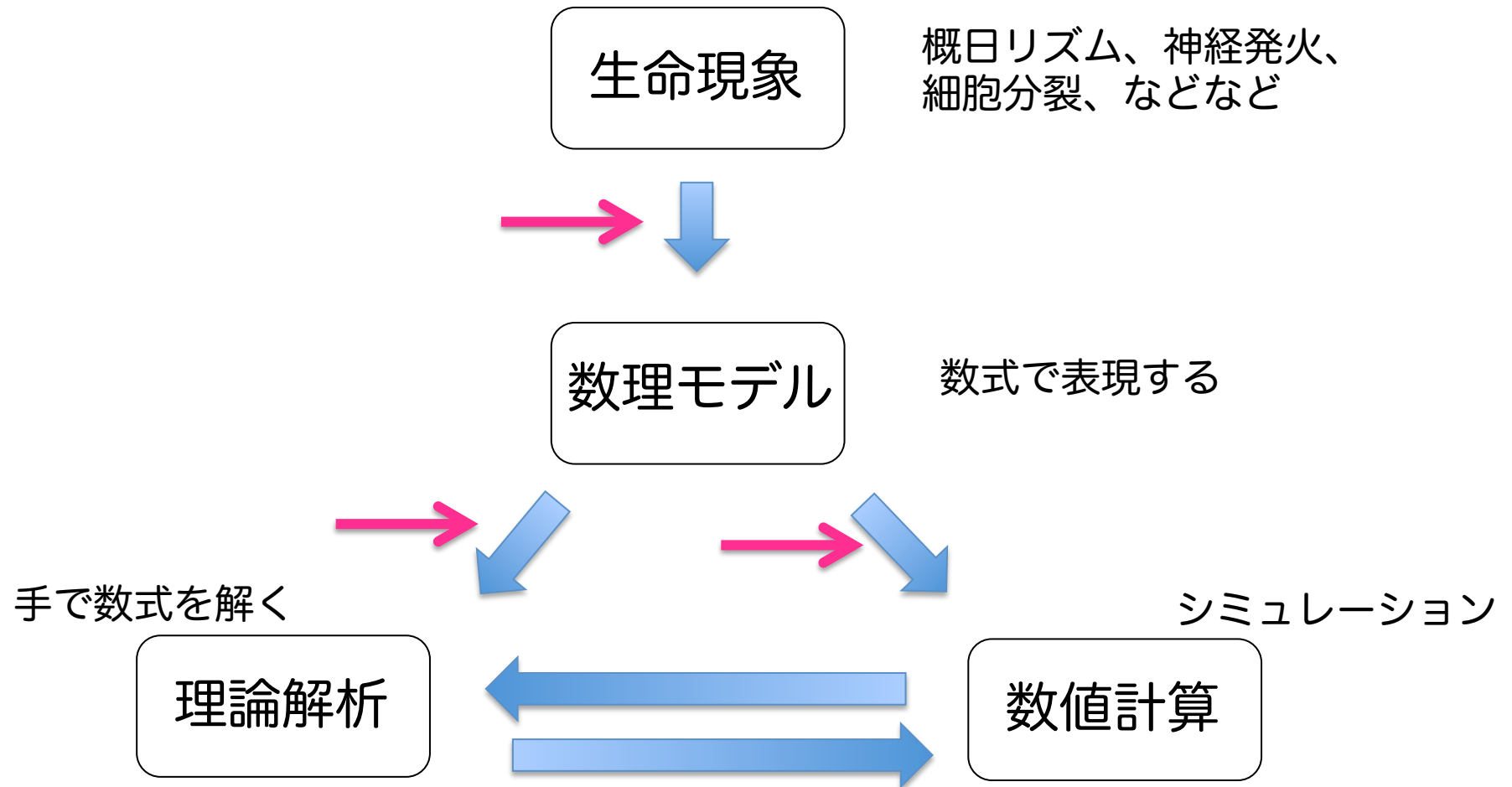
郡宏(お茶大)

伊藤浩史(九大)

自己紹介

- 伊藤浩史（九大）
 - シアノバクテリアの概日リズムの実験研究
 - 興味：生物時計なんでも
 - 研究：
 - Nat Str Mol Bio (2007) 生化学振動の集団同調
 - PNAS (2009) 生化学振動の温度変化への同調
- 郡宏（お茶大）
 - 理論物理学(非線形ダイナミクス)
 - 興味：振動現象や集団挙動一般に興味
 - 研究：
 - Science(2008) 振動子集団ダイナミクスの制御
 - Nat commun (2011) 概日リズムの実験研究(郡：数理モデル化と解析)

理論研究のフレームワーク



定量生物の会第1,2回杉村石原さんのチュートリアルを改変

ジंकウピリチオン近藤滋さん曰く、

みんなが重要と気が付いているテーマの周辺は、既に人が群がっているか、掘りつくされている。(中略)そんな都合のいいテーマがあったら苦労しねーよ？と思いますよね。確かに、そんなテーマを自力で見つけると言うのは相当難しそうだ。しかしですよ、もし宝の地図があったとしたら？そうなんです。大きな声では言えないので、ちょっと近くに寄ってください。実はあるんです、宝の地図が。生命科学における宝の地図、それは、「数理モデル」なんです。



近藤滋 細胞工学「生命科学の明日はどっちだ？」第6回



宝の地図はわかりにくく書いてあるもの。
読むには経験値が必要。

結局、実地トレーニングで、学ぶしかないのでは？

このチュートリアルの内容

- 理論研究を疑似体験してみる(30分)
 - 手拍子の同期をモデル化、理論解析、数値解析する

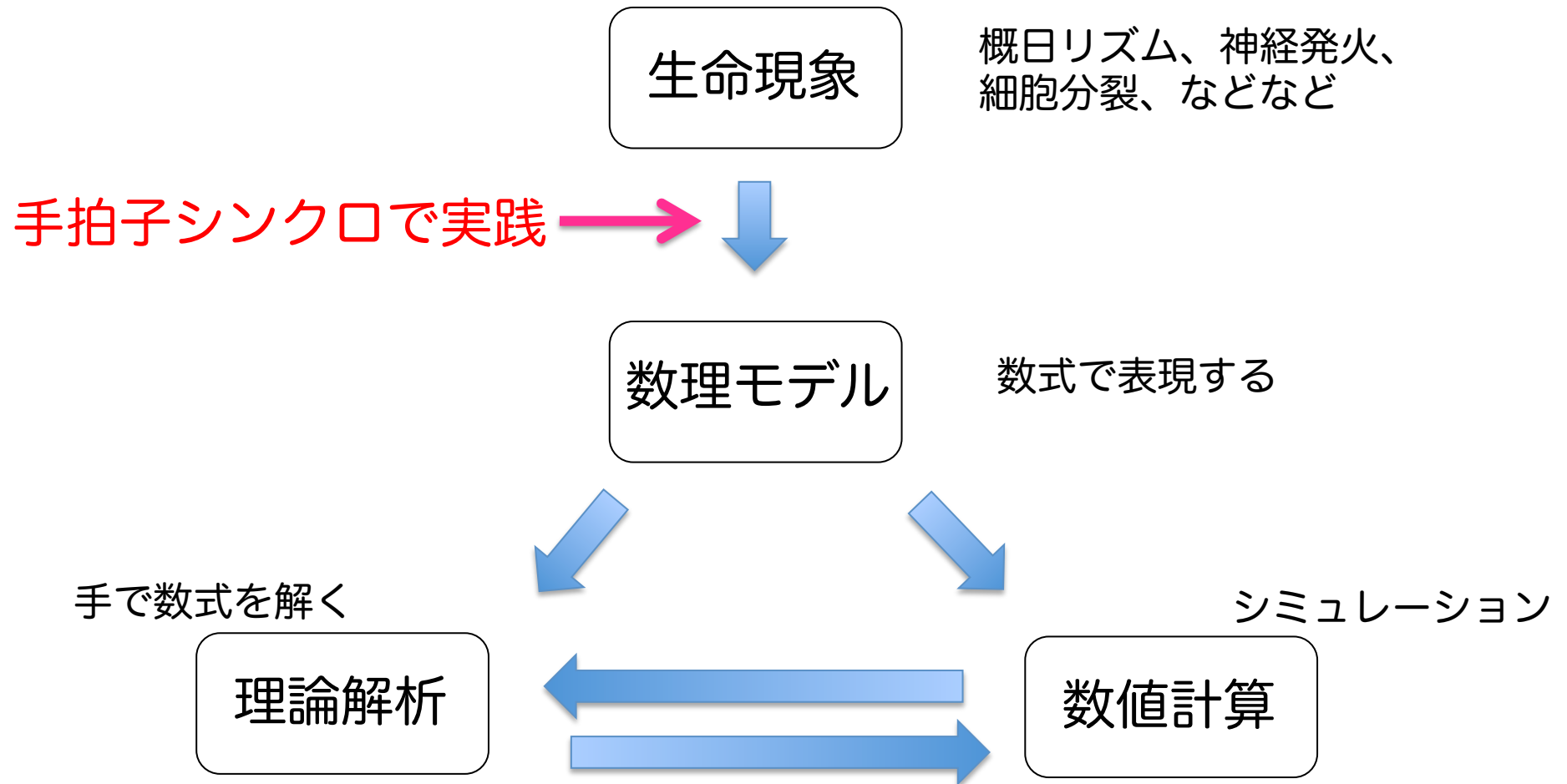
質問

- 定性的変化のパターンを知る(30分)
 - 興奮-振動の分岐
 - 減衰振動-振動の分岐

質問

- メッセージ+質問（残り時間）

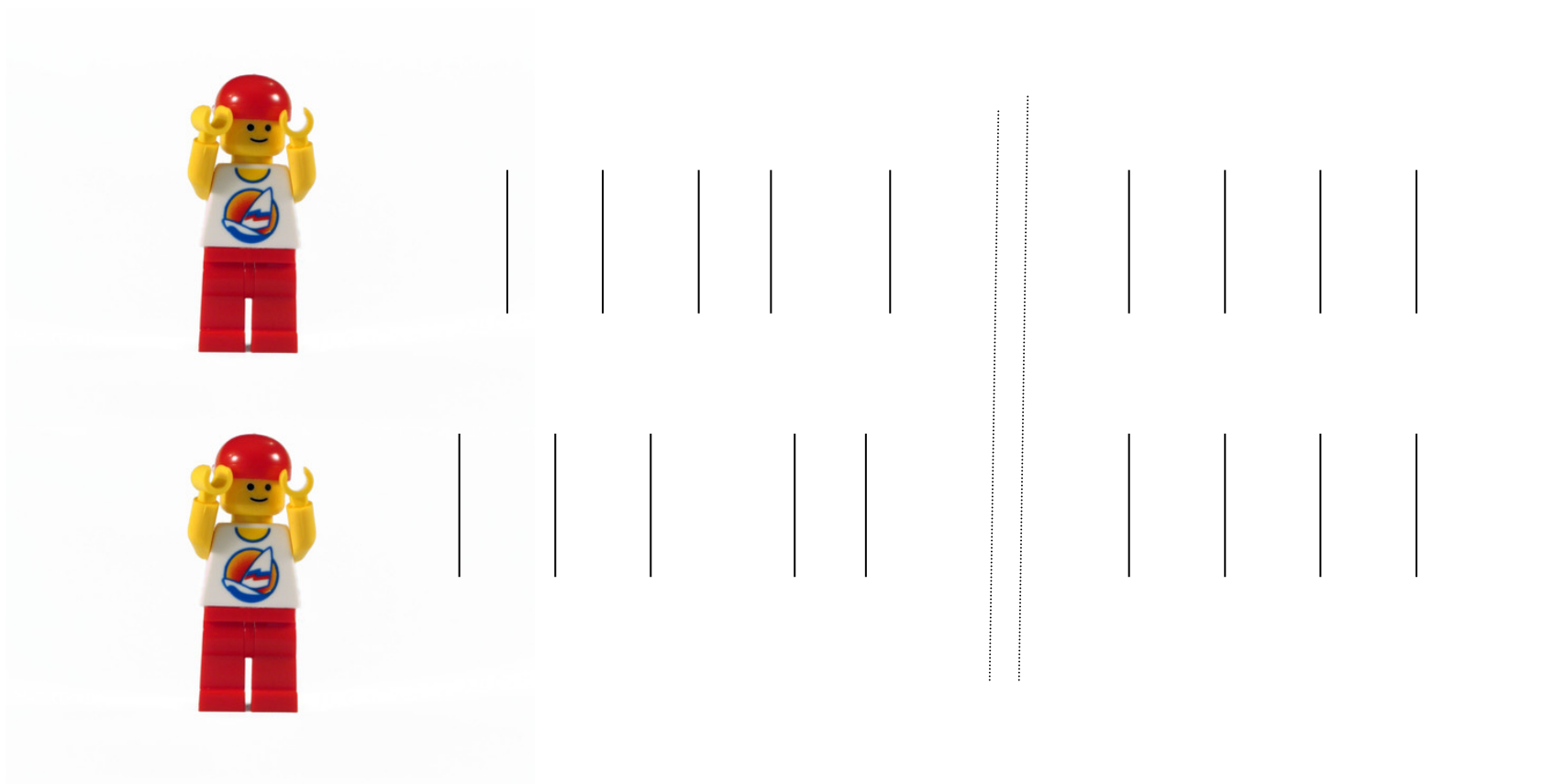
理論研究のフレームワーク



2008, 2009 杉村石原さんのチュートリアルを改変

手拍子で実験

2人の手拍子を考えよう



時間

拍手をシンクロさせるルール

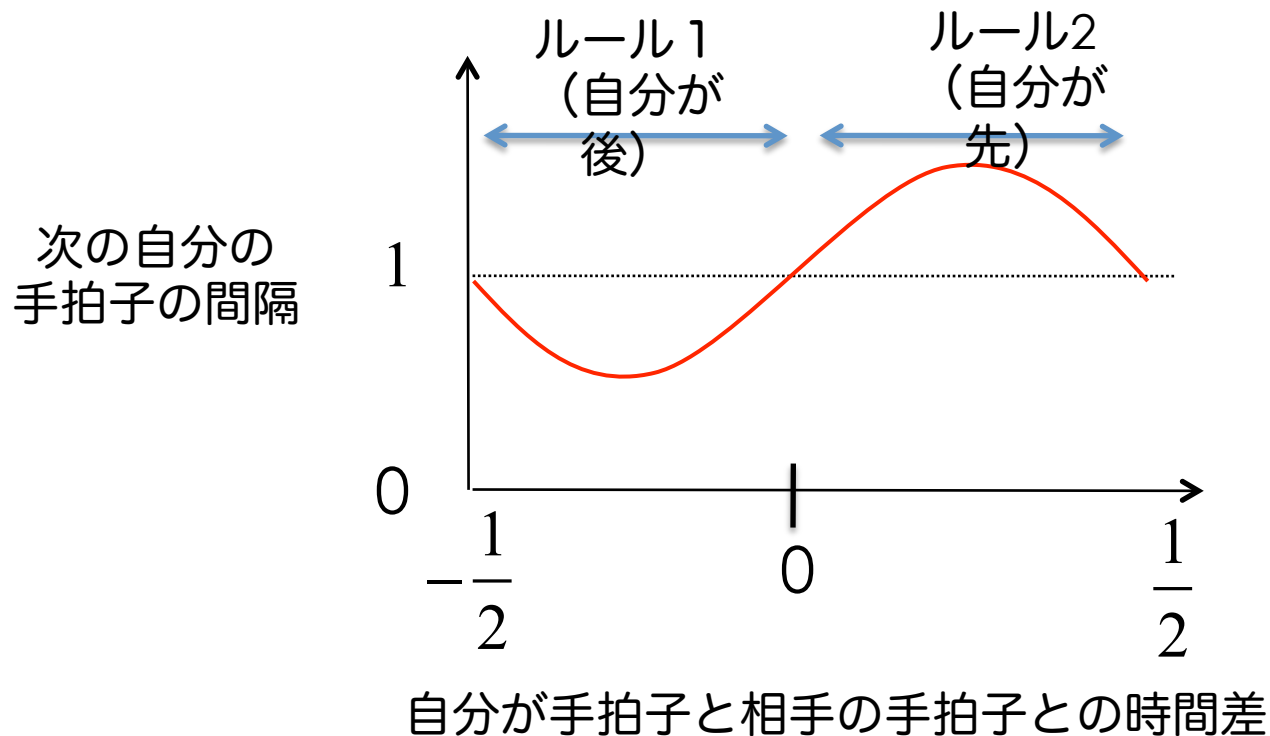
- ルール0
自然な（つまり，ここちよい）手拍子の間隔は
2人とも同じだとして，それを1秒だとする
- ルール1
相手の手拍子が自分のより先に聞こえれば
次の手拍子は少し??する
- ルール2
逆に，相手の手拍子が自分より後に聞こえれば
次の手拍子は少し??する

早く

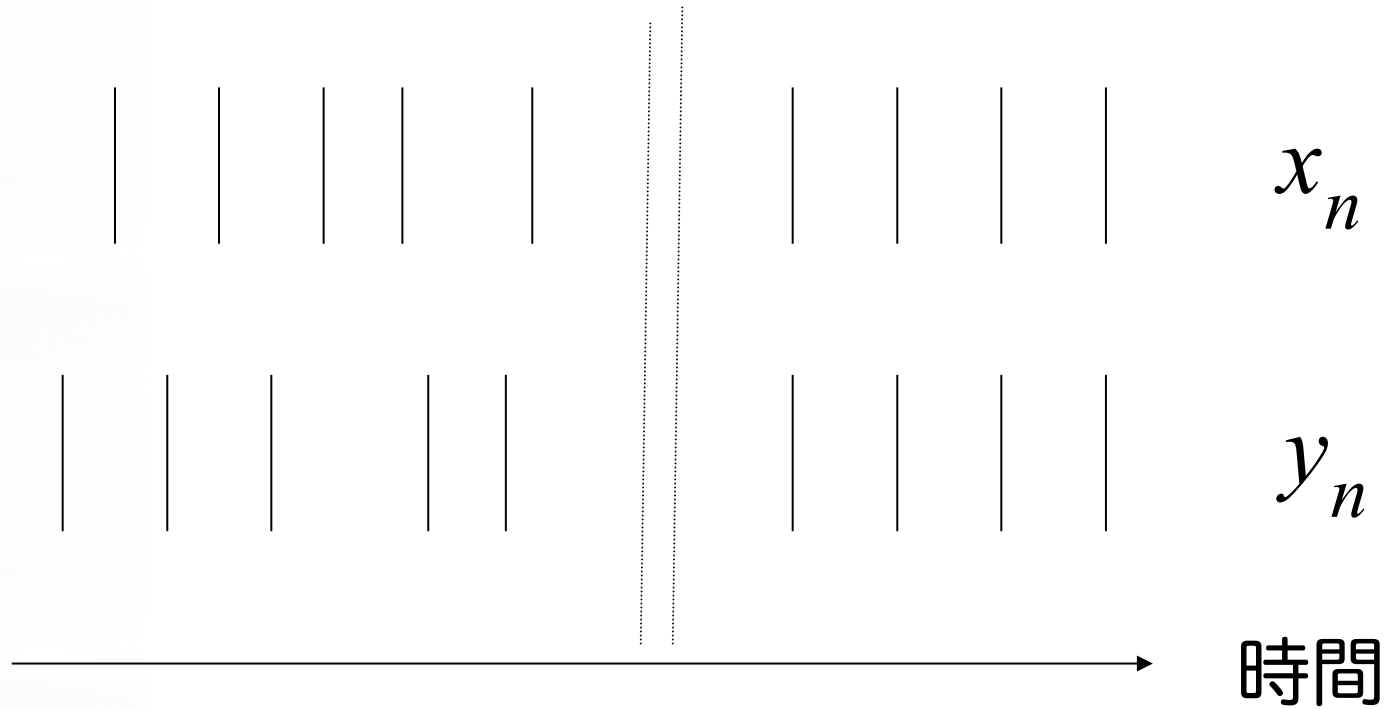
遅く

ルールをグラフにする

- ルール1：相手の手拍子が自分のより先に聞こえれば
次の手拍子は少し早くする
- ルール2：逆に、相手の手拍子が自分より後に聞こえれば
次の手拍子は少し遅くする



数式登場！



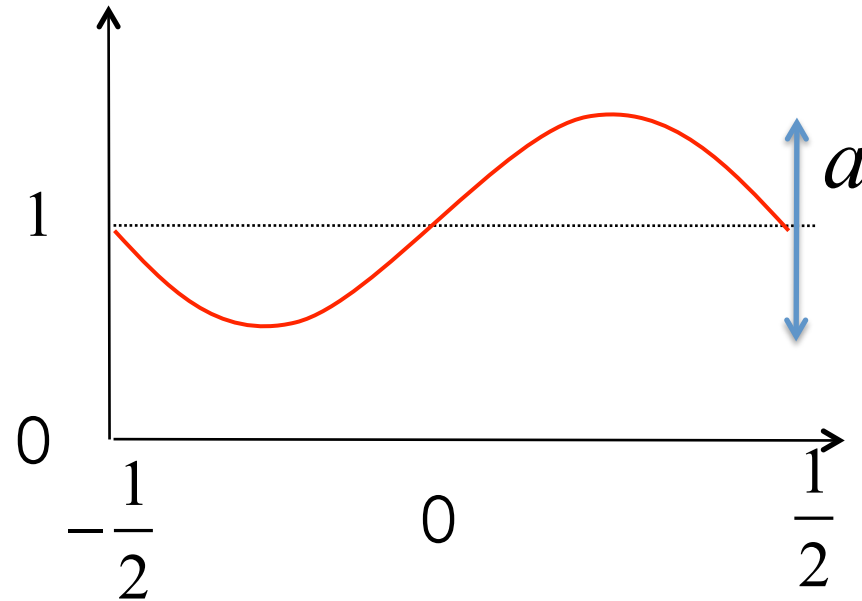
x_n Xさんのn回目の手拍子の時刻

y_n Yさんのn回目の手拍子の時刻

ルールを数式にする

Xさんの次の
手拍子の間隔

$$x_{n+1} - x_n$$



Xさんの手拍子とYさんの手拍子との時間差

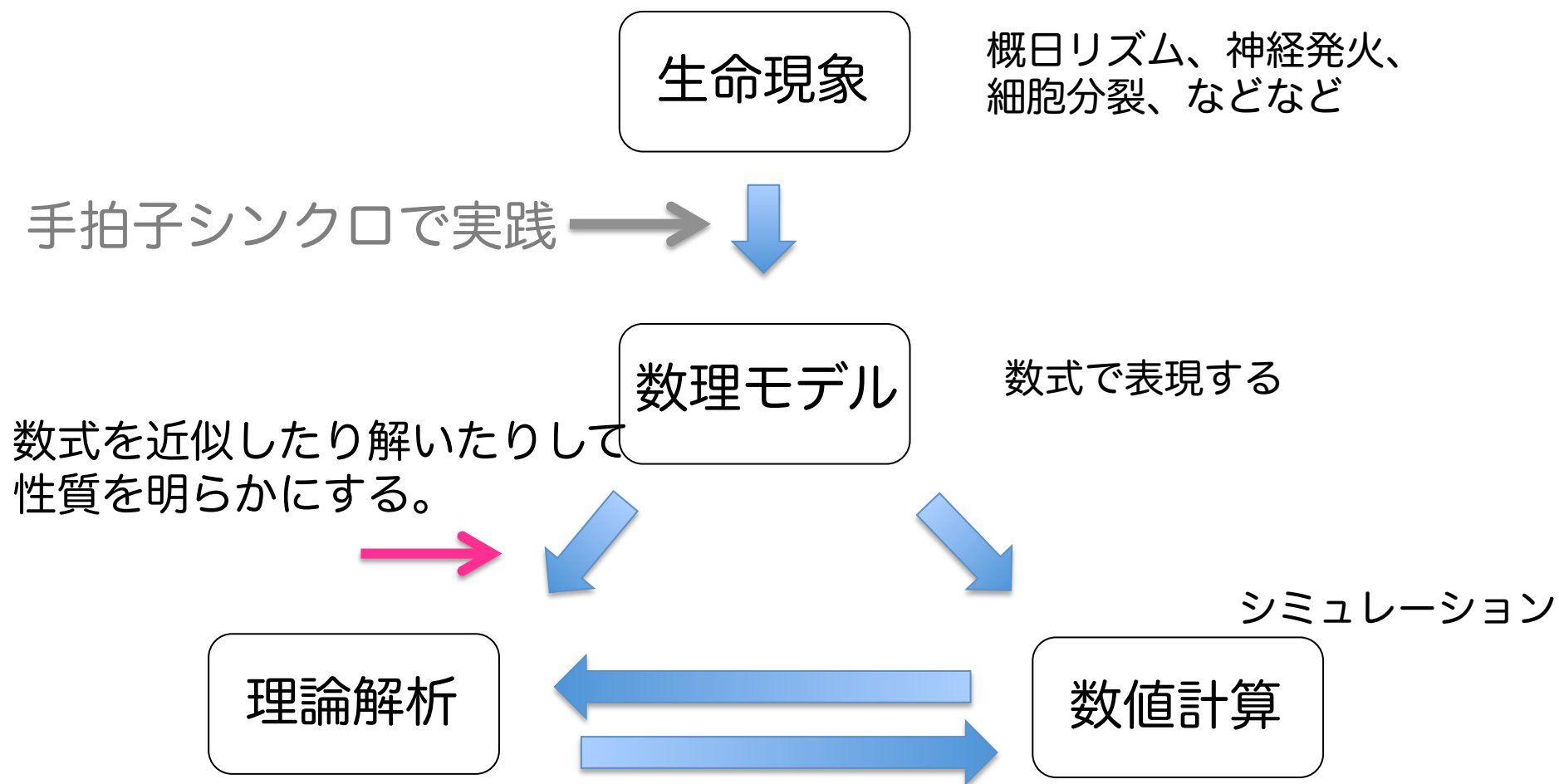
aは相手にどのくらい影響を受けやすいかを表す。

$$y_n - x_n$$

$$\begin{cases} x_{n+1} - x_n = 1 + \frac{a}{2} \sin 2\pi(y_n - x_n) \\ y_{n+1} - y_n = 1 + \frac{a}{2} \sin 2\pi(x_n - y_n) \end{cases}$$

モデル完成！
(2変数の
連立漸化式)

理論研究のフレームワーク



数式を解いてみよう

$$\begin{cases} x_{n+1} - x_n = 1 + \frac{a}{2} \sin 2\pi(y_n - x_n) \\ y_{n+1} - y_n = 1 + \frac{a}{2} \sin 2\pi(x_n - y_n) \end{cases}$$

$z_n = x_n - y_n$ と置く (二人の手拍子の時間差)

辺々ひくと

$$z_{n+1} - z_n = -a \sin 2\pi z_n$$

$$\Leftrightarrow z_{n+1} = z_n - a \sin 2\pi z_n \quad \text{を得る.}$$

1変数漸化式!
簡単に解けそう? **解けない...** (T_T)

手拍子の時間差が従う漸化式

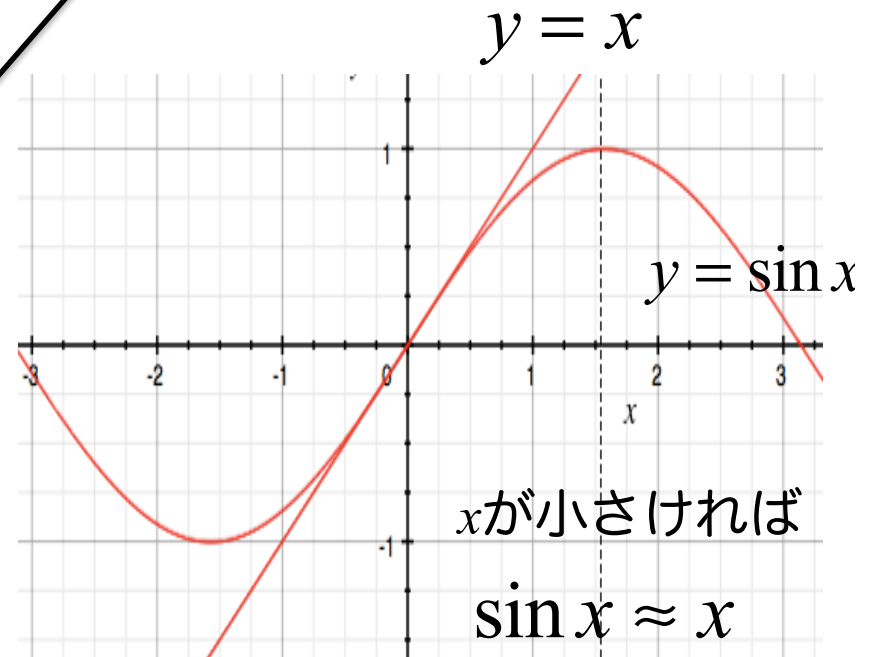
$$z_{n+1} = z_n - a \sin 2\pi z_n$$

あきらめないで近似しましょう。

z_n が小さければ近似できる。

$$\begin{aligned} z_{n+1} &\approx z_n - 2a\pi z_n \\ &= rz_n \quad (r = 1 - 2a\pi) \end{aligned}$$

線形近似



線形安定性

$$\therefore z_{n+1} = r^n z_1$$

$|r| < 1 \Rightarrow \lim_{n \rightarrow \infty} z_n = 0$ 時間がたてば、手拍子がシンクロ

近似しない？

$$z_{n+1} = z_n - a \sin 2\pi z_n$$

少し高度なテクニックを使うとこんなことがわかります.

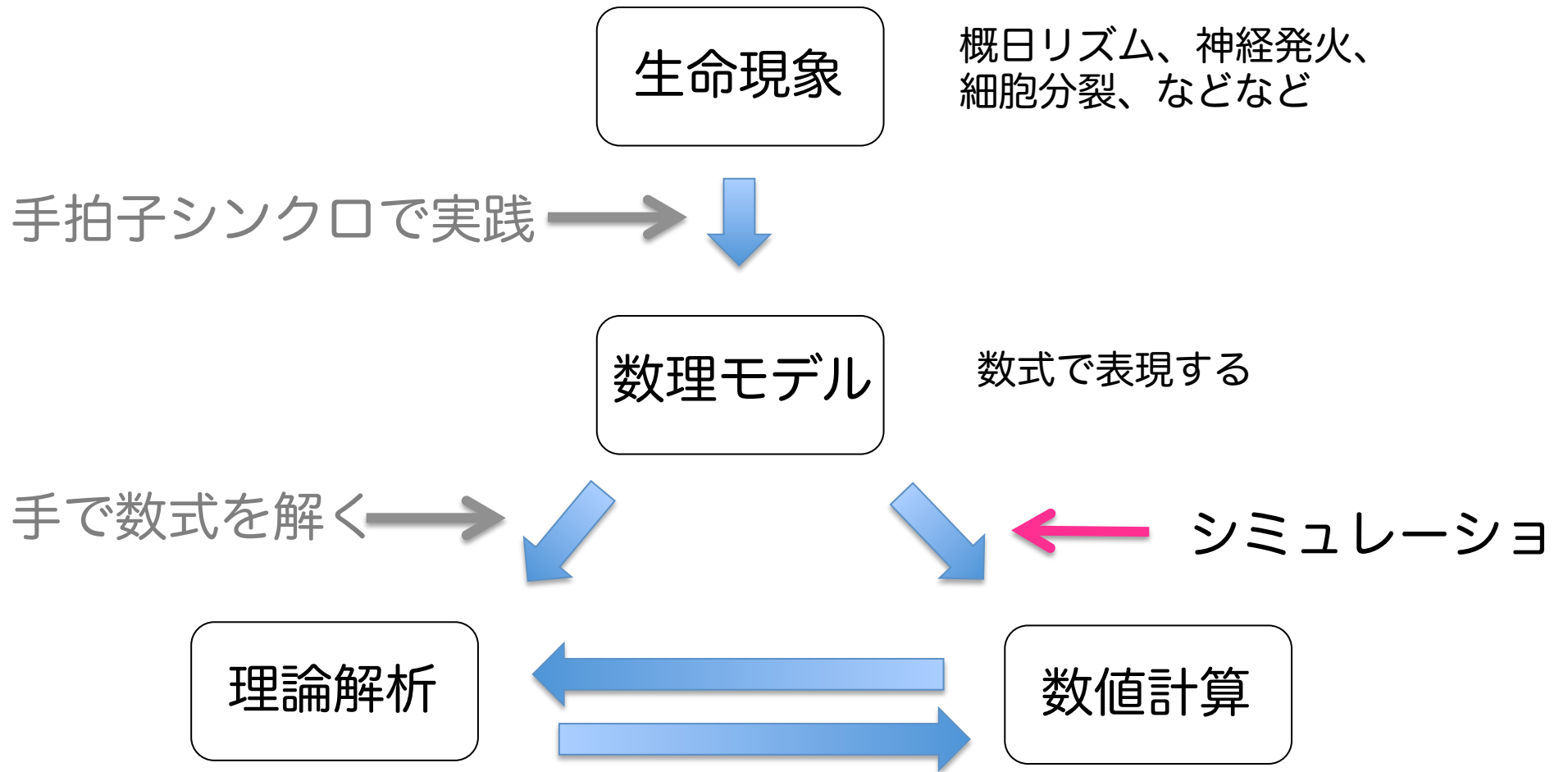
$$r = 1 - 2a\pi \quad \text{と置く}$$

- (i) $-1 < r < 1$ これはつまり a が小さい場合. 毎回少しだけ手拍子のタイミングをずらすことに相当する.

ちょうど交互になるタイミングではじめない限り,
シンク口.

- (ii) $r \leq -1$ いろんなことが起こりうる. 手では解けないので, 計算機が必要.

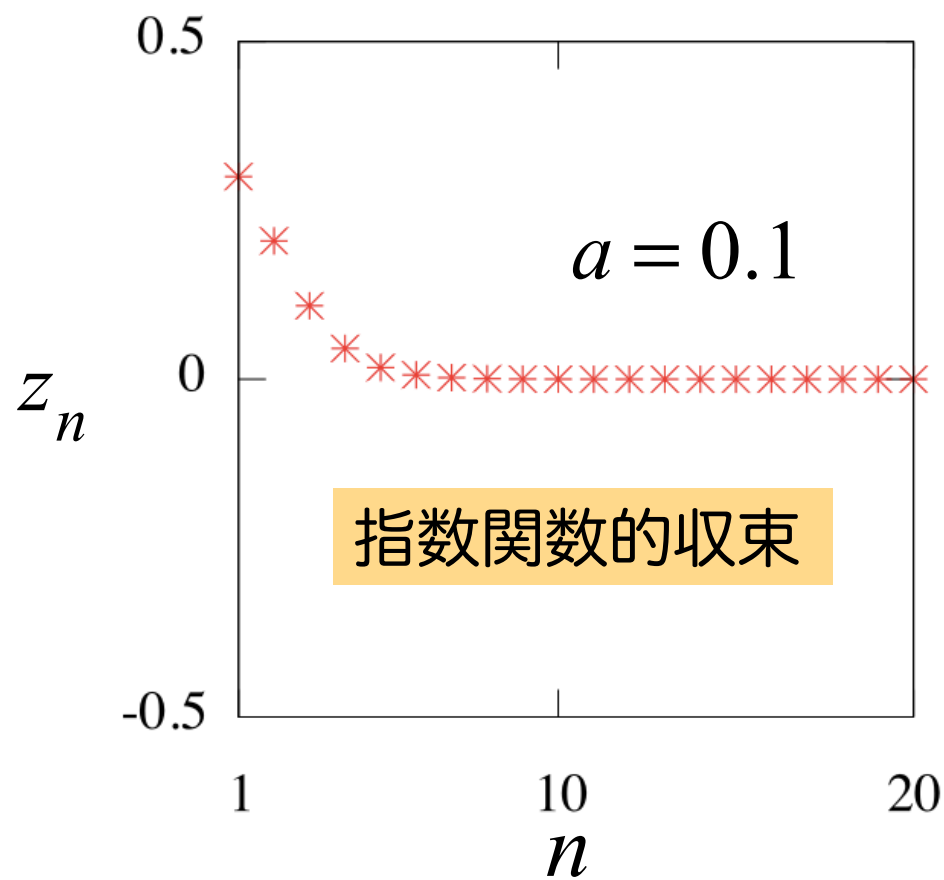
理論研究のフレームワーク



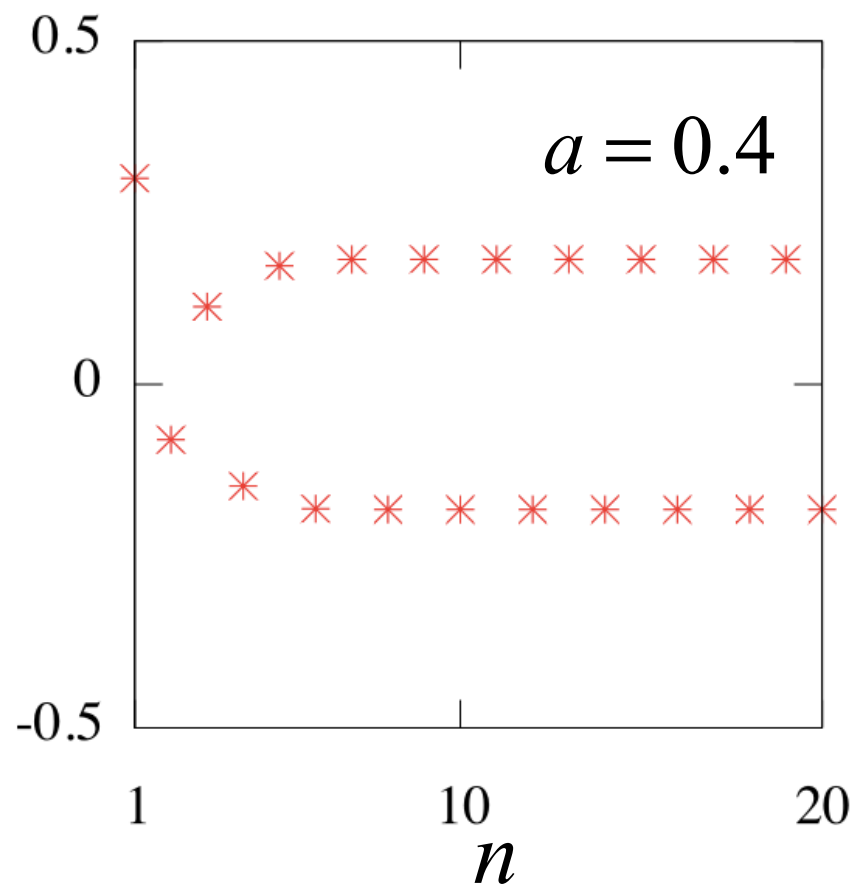
計算機で計算する

$$z_{n+1} = z_n - a \sin 2\pi z_n$$

初期値(初期条件) $z_1 = 0.3$

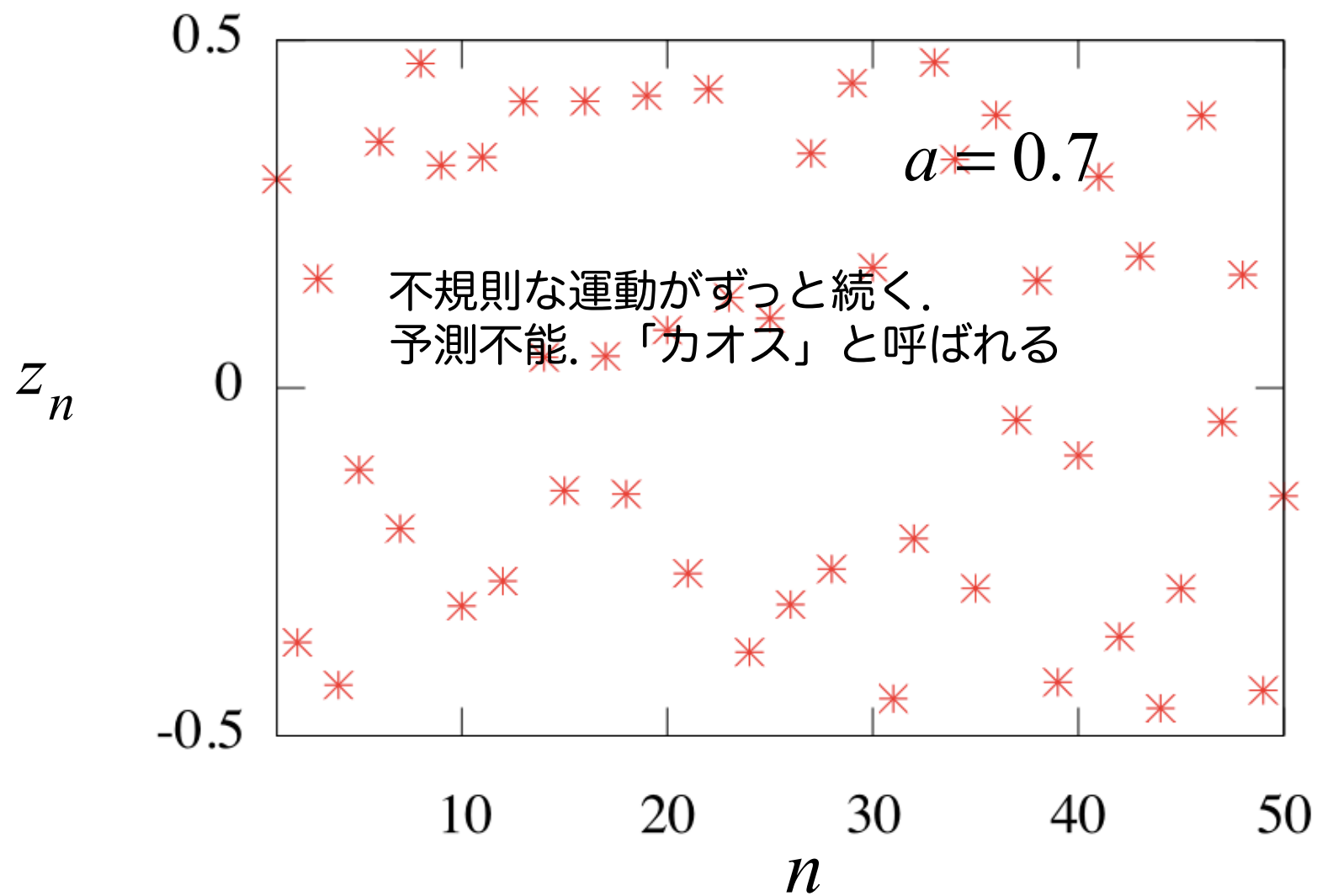


シンクロした



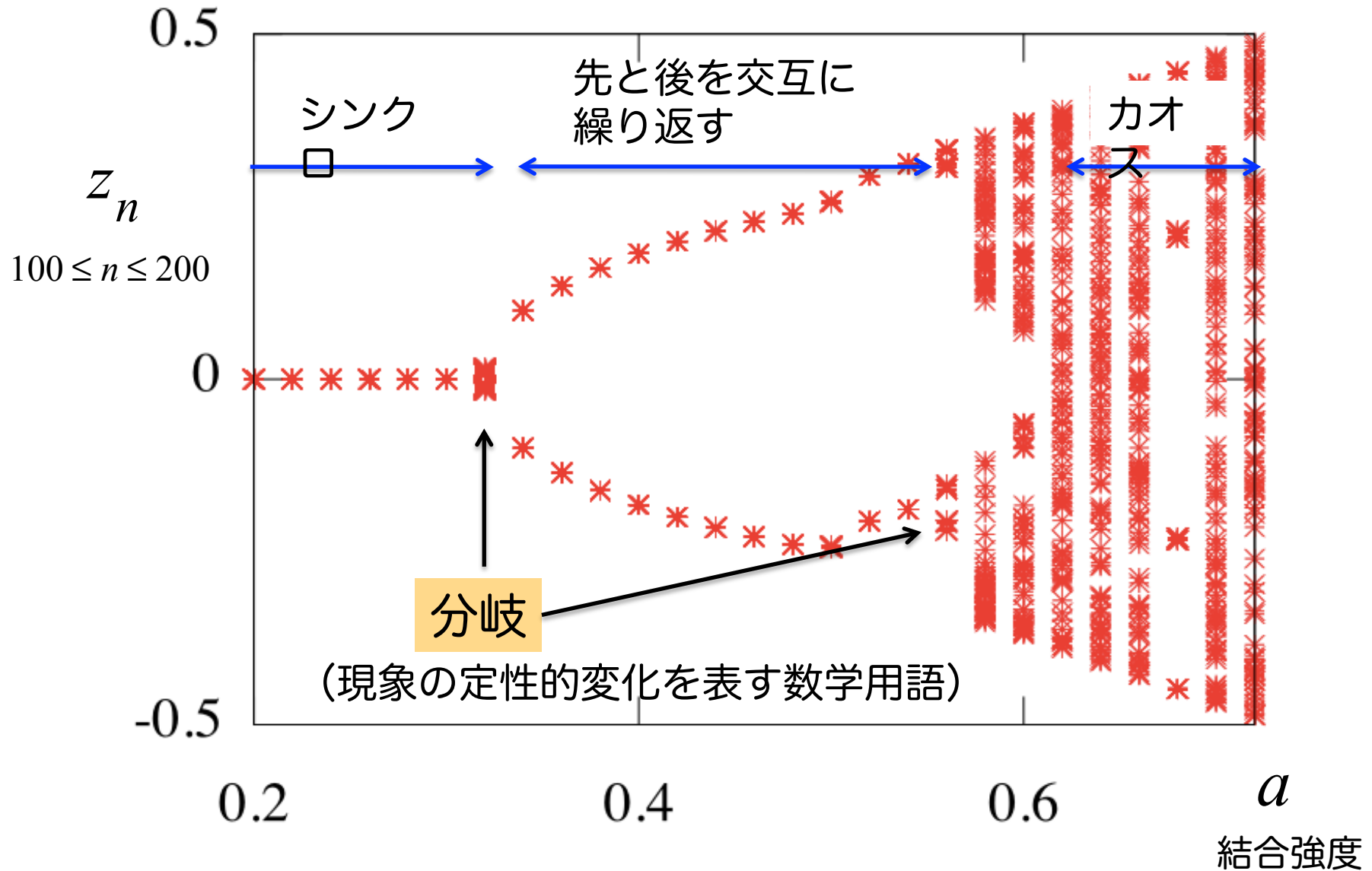
先行したり, おくれたりが, 交互に

カオス登場！



いろいろな結合強度で試す

分岐図



再び理論解析

- 分岐を調べれば、定性的な変化が捉えられる
- 分岐にはいろんなタイプがある
 - 周期倍分岐
 - サドルノード分岐
 - ピッチフォーク分岐
 - 臨界・亜臨界・・・

疑問

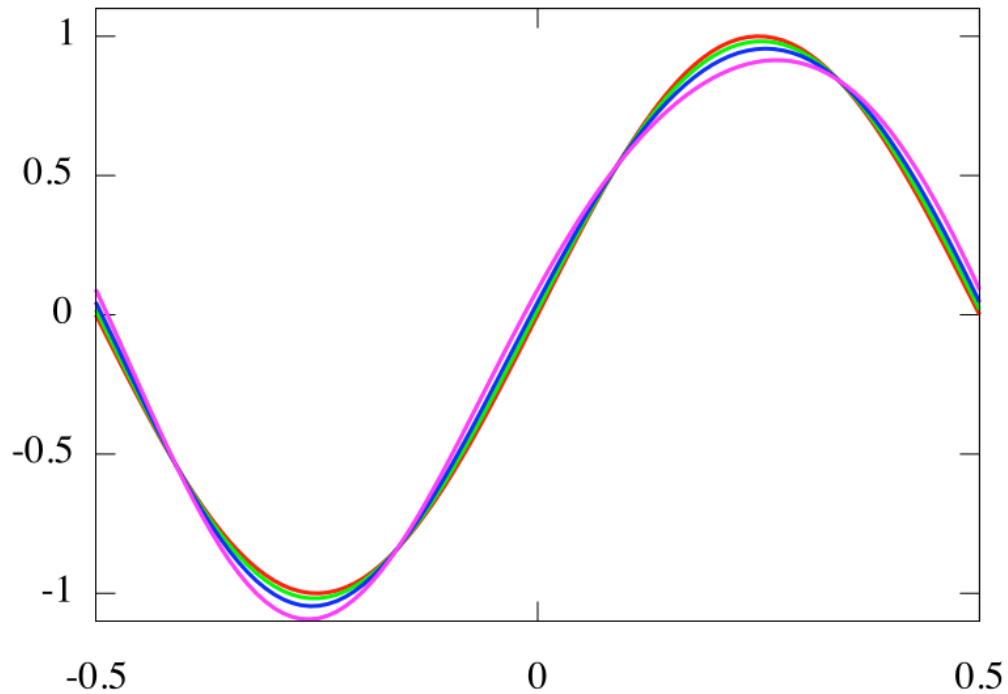
- モデルを少し改変しても結果は保たれるのか？

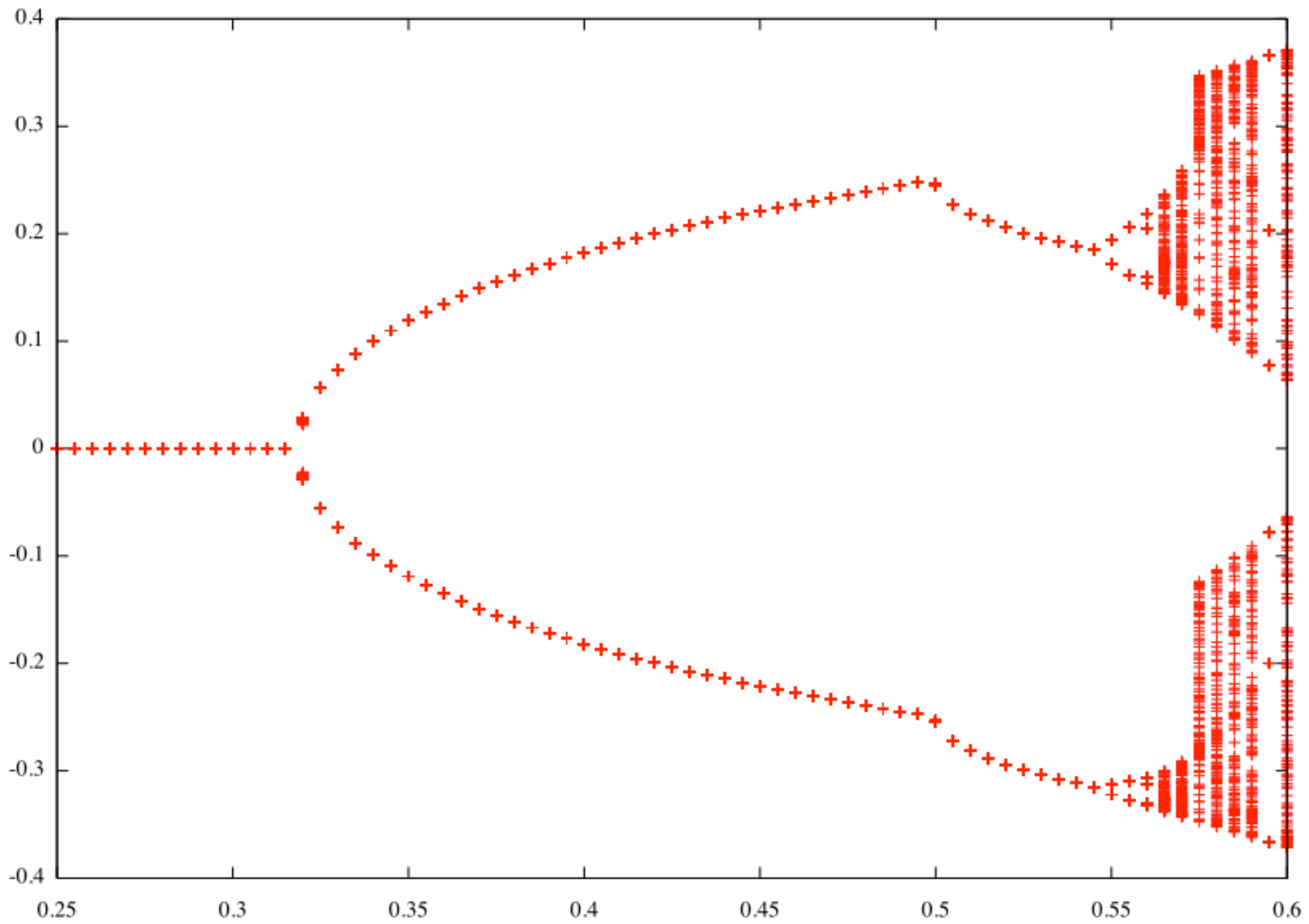
関数形を少し変えてみる

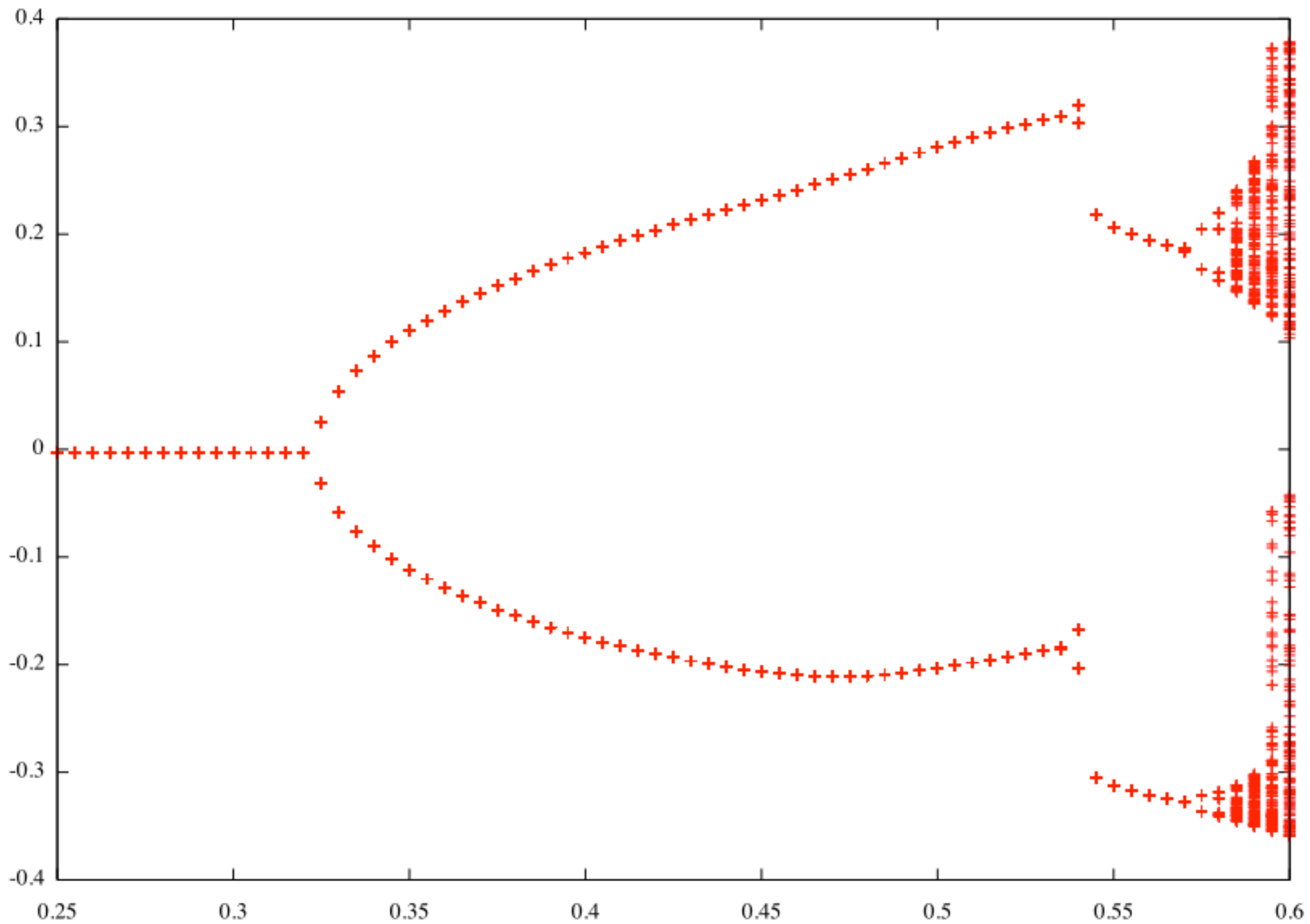
$$z_{n+1} = z_n - a \sin 2\pi z_n$$

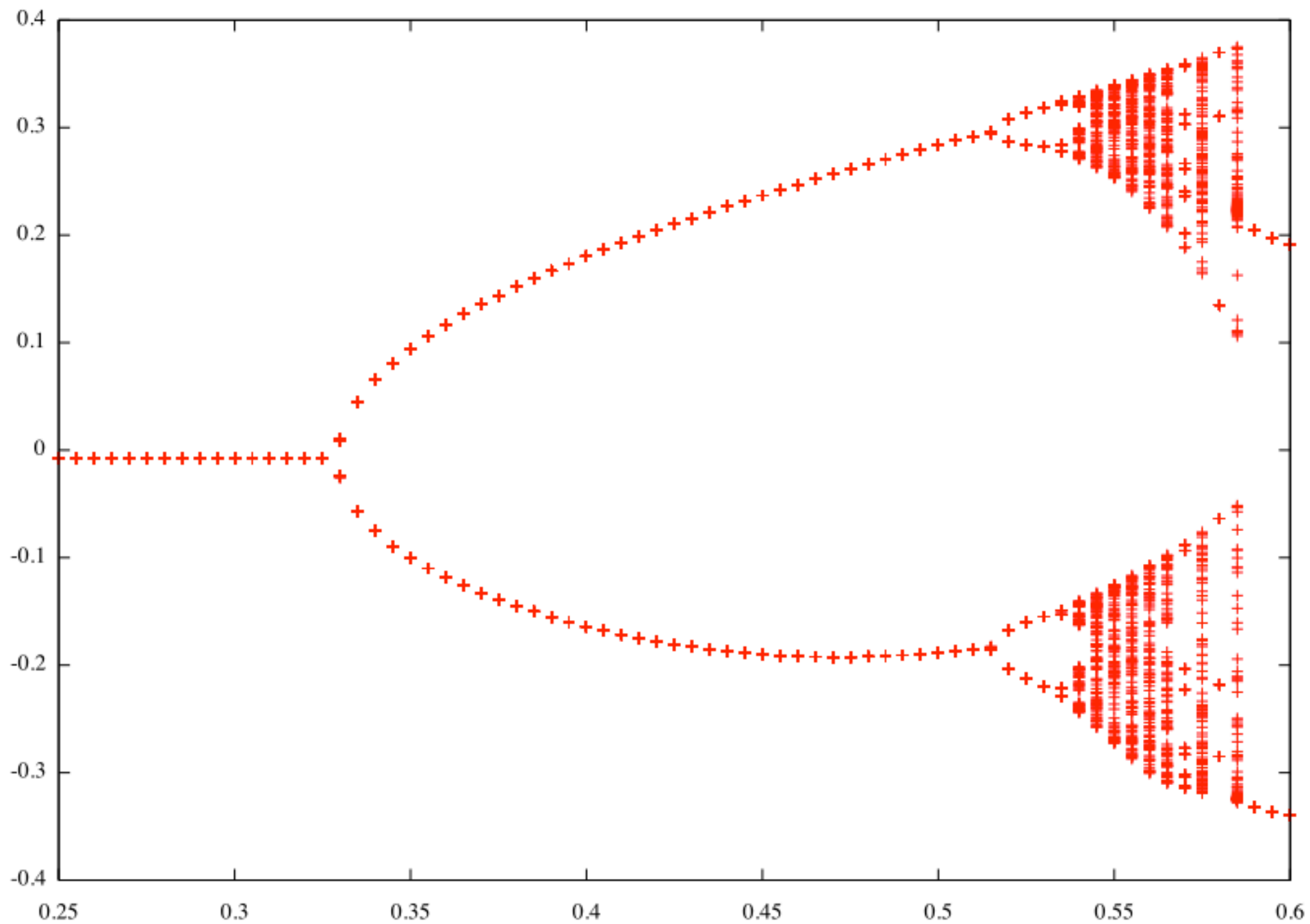
$$\sin(2\pi z) + b \sin(4\pi z + 2.0)$$

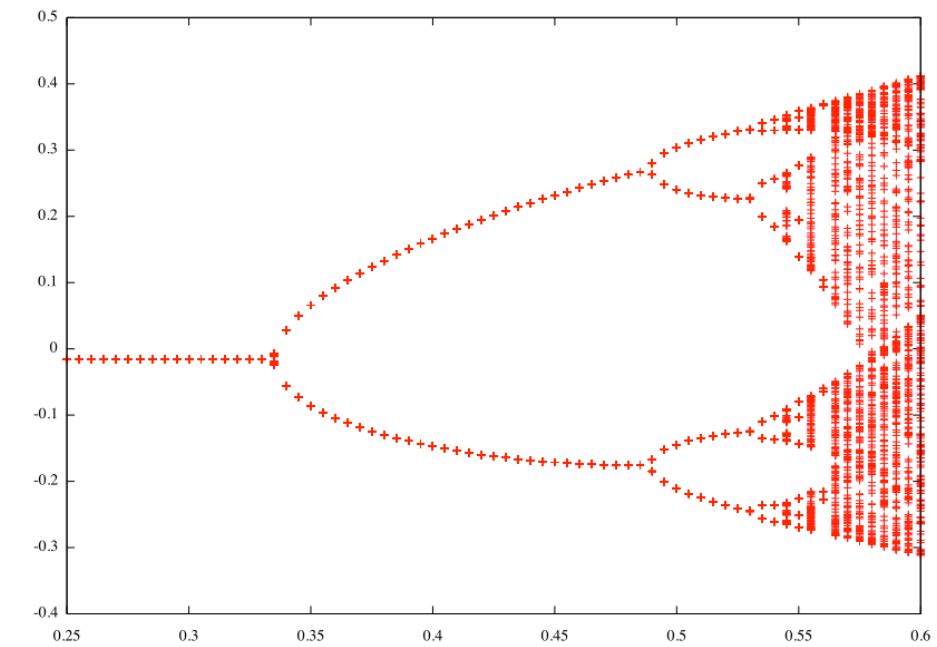
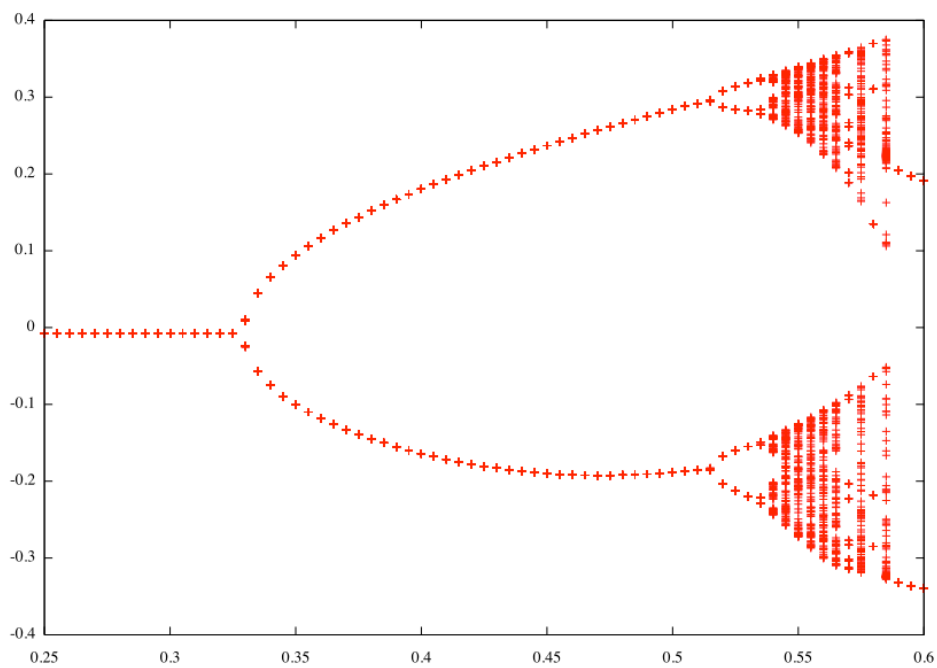
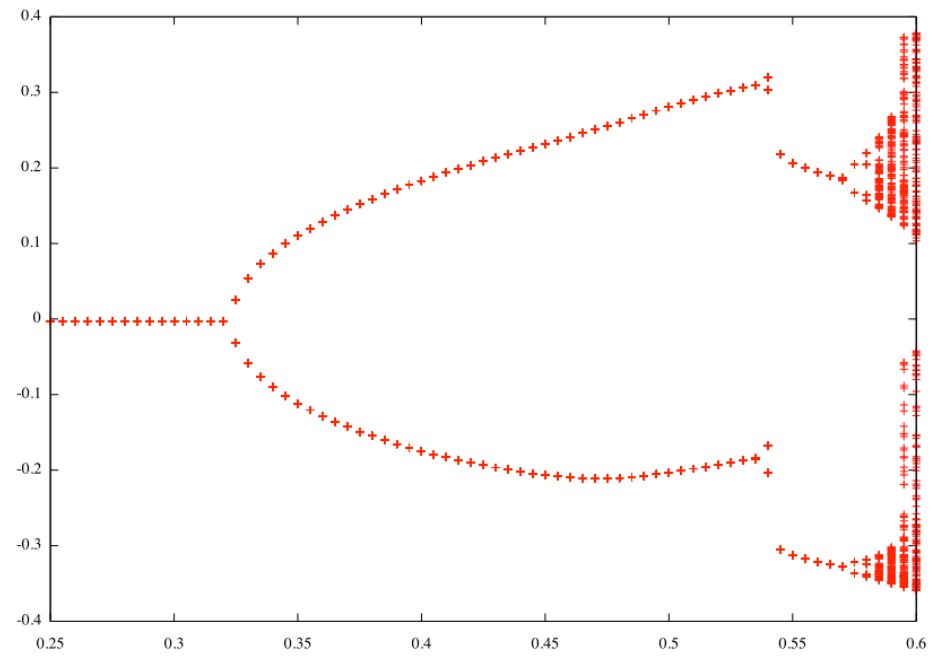
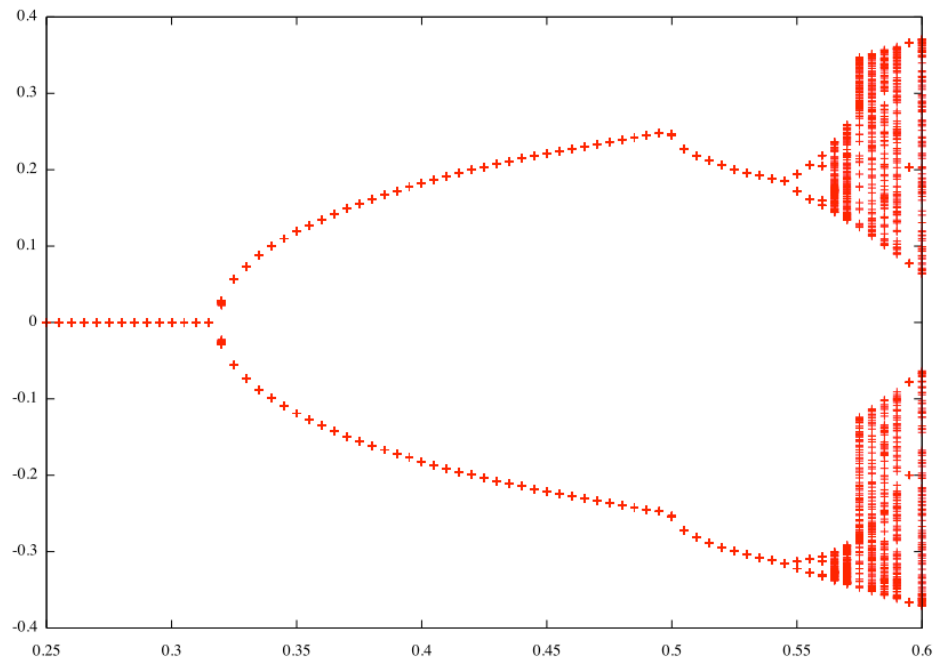
$$b = 0, 0.02, 0.05, 0.1$$

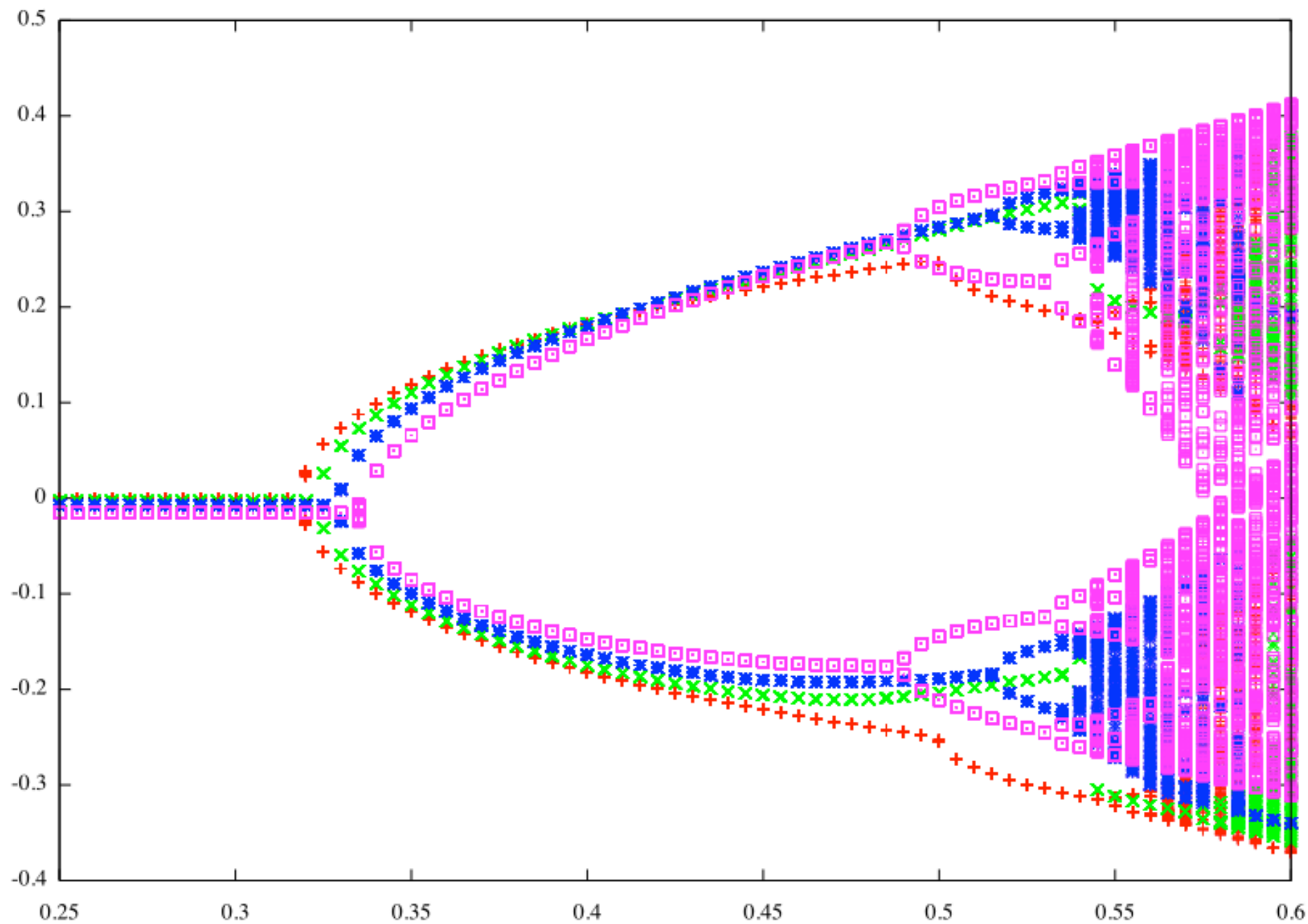












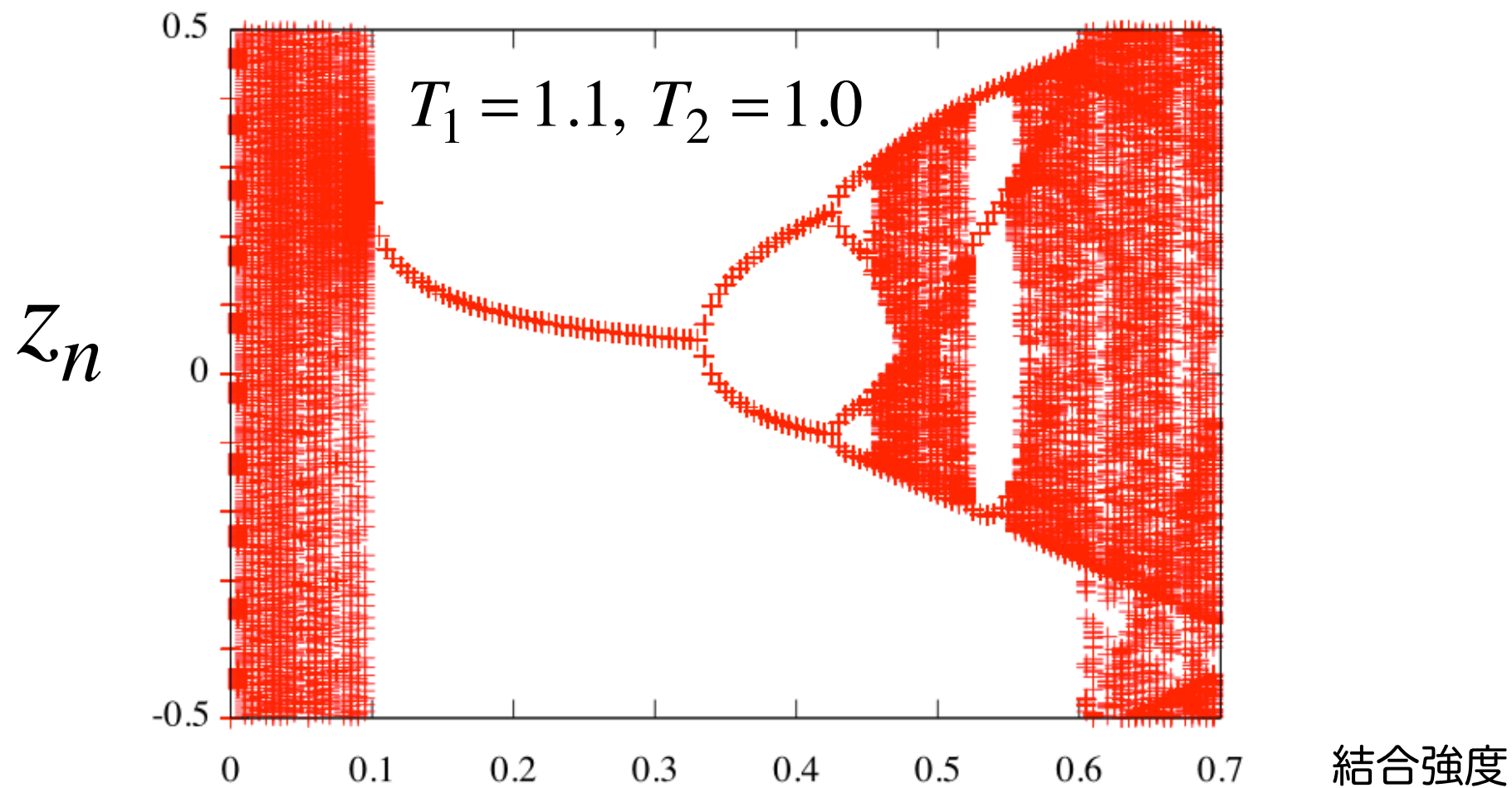
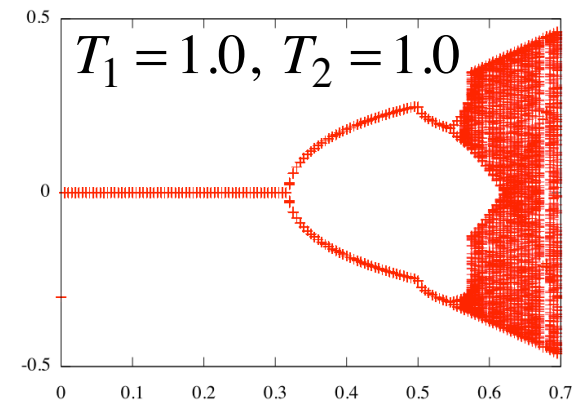
メッセージ1

- モデルを多少改変させても、分岐図は定性的に変化しないことが多い。
（つまり分岐のタイプや順番が不変）。
数学用語で「構造安定」と言う
- ※しかし注意！
構造安定でない現象もありうる。
特に、「美しすぎる」モデルは特異な現象を生み出す場合がある。モデルをちょっと汚して、見えている現象が構造安定なものかを確認める必要有り。構造安定でない現象は「まやかし」と思って忘れるべし。

メッセージ2

- ※さらに注意！
分岐点などの「量」は容易に変化する。
分岐点に限らず、現実とモデルを量的にあわせるには、大変な努力が必要（例：天気予報）。
数理モデルは「超定量主義」と「ざっくばらん定性主義」の両極端で考えるのがよいと思う。
- 「定性主義」のモデルも、宝の地図になり得る。
結合強度を変えたり、人を増やしたりと、いろんな「実験」が手軽にでき、網羅的に現象を探索したりできる。実験を進める指針になり得る。

手拍子周期が違う場合



第二部

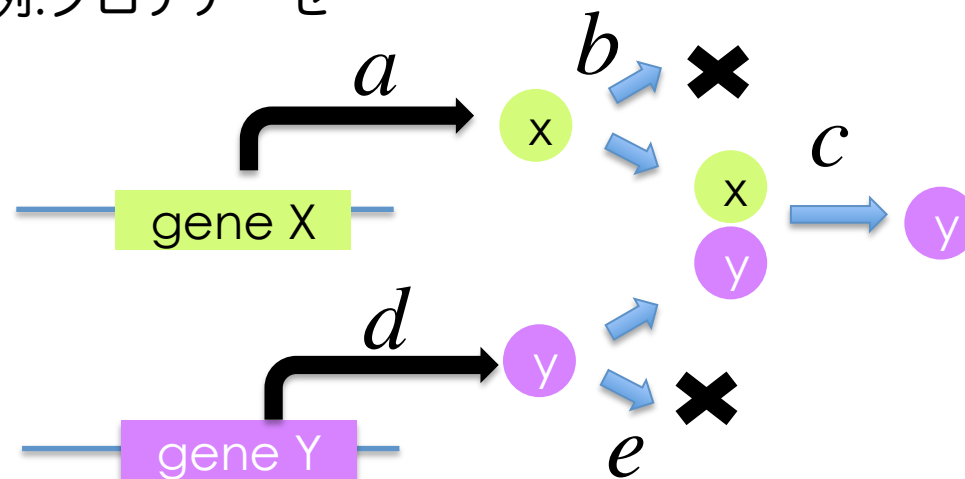
定性的変化のパターンを知る

- 興奮—振動の分岐
- 減衰振動-自励振動の分岐

言葉使いの確認



例:プロテアーゼ



変数は人が直接操作することが出来ず、数理モデルに従って変化する。

パラメータは自然によって定まる定数。人が外から操作できることもある。

$$\frac{dx}{dt} = a - bx - cxy$$

$$\frac{dy}{dt} = d - ey$$

例えば転写速度 a は 温度、転写誘導剤などによってコントロールできる。

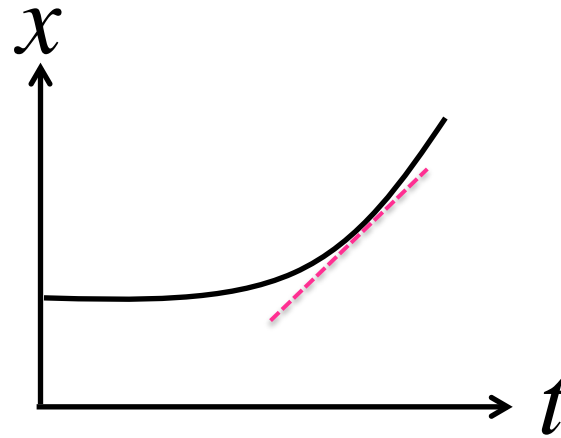
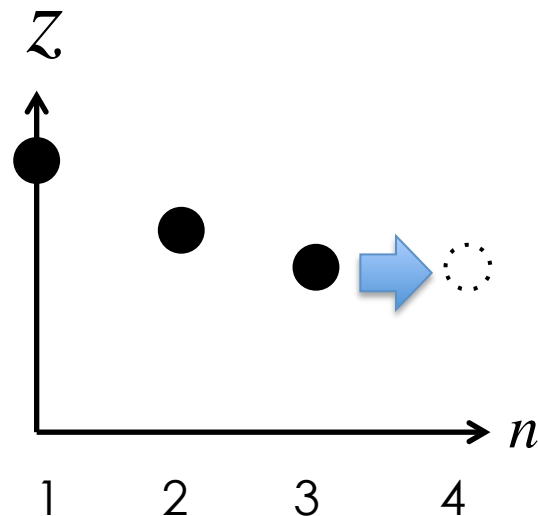
自然の変化は、 微分方程式や差分方程式で表すと便利

差分方程式

$$z_{n+1} = z_n - a \sin 2\pi z_n$$

微分方程式

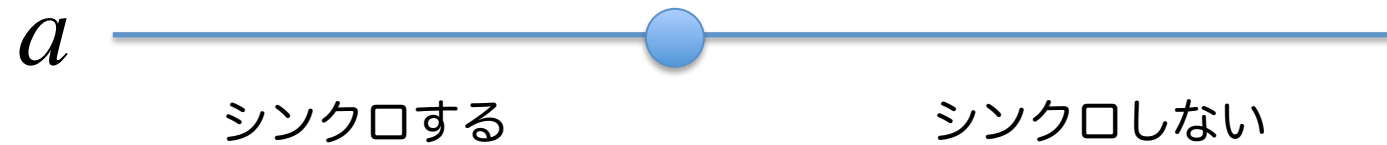
$$\frac{dx}{dt} = 3x + 5x^2 + 1$$



漸化式や微分方程式は解けないことも多い。
微分方程式、差分方程式の方が簡潔に振る舞いを表現できる。

分岐とは

パラメータを変えた時に、システムの定性的な変化が見られること。

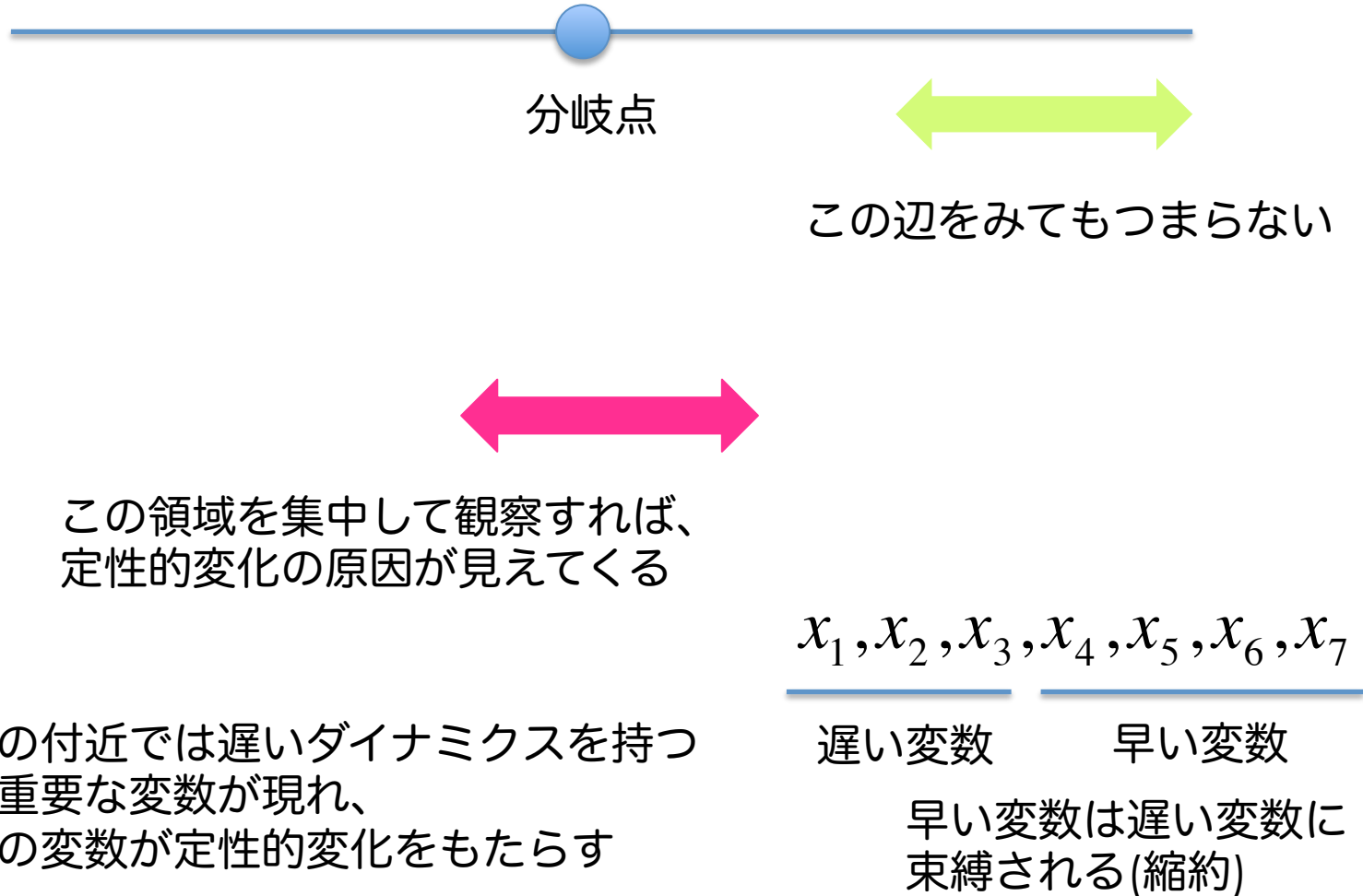


熱力学では、類似の現象として相転移という言葉がある。

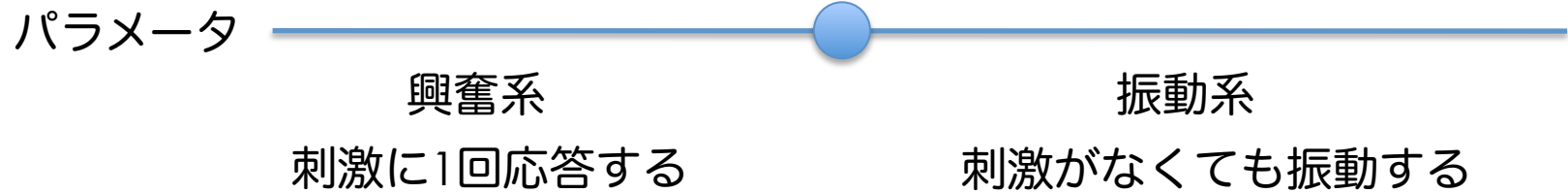


分岐点では定性的な変化が見られる
分岐点を超えない限り、定性的変化は見られない

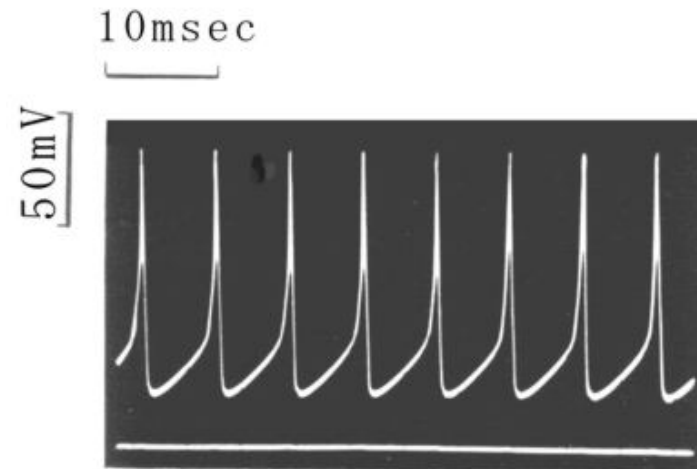
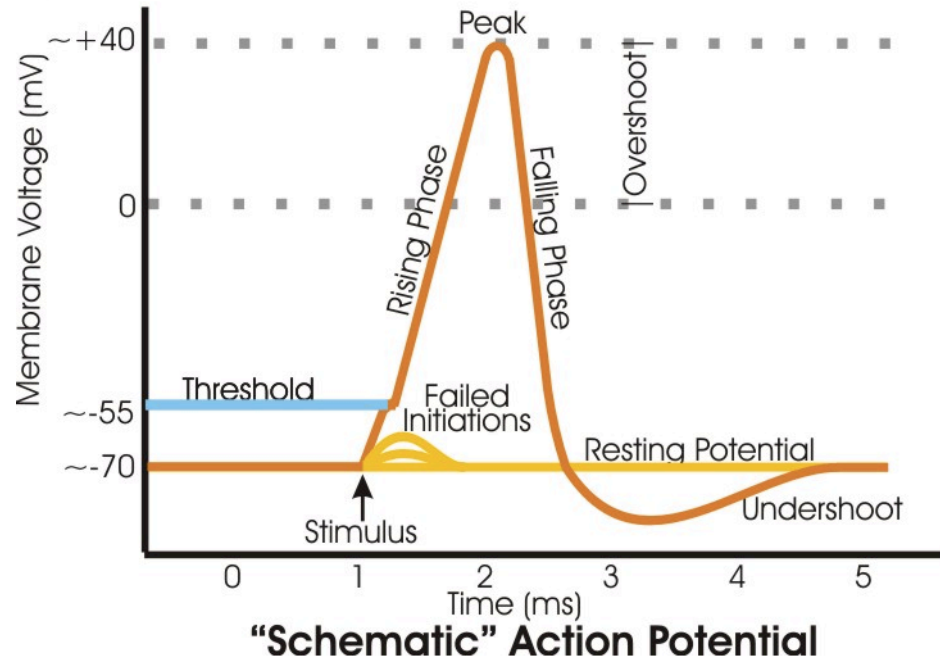
分岐理論のキモチ



興奮-振動の分岐の例 (リミットサイクル上のサドルノード分岐)



神経の電気活動の例



数理モデルの例

Morris-lecarモデル(神経細胞の電気活動のモデル化)

$$\dot{v} = -g_1[1 + M(v)](v - E_1) - g_2w(v - E_2) - g_3(v - E_3) + I$$

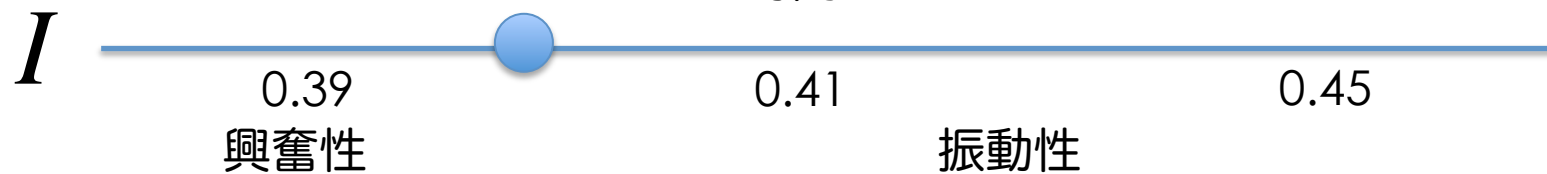
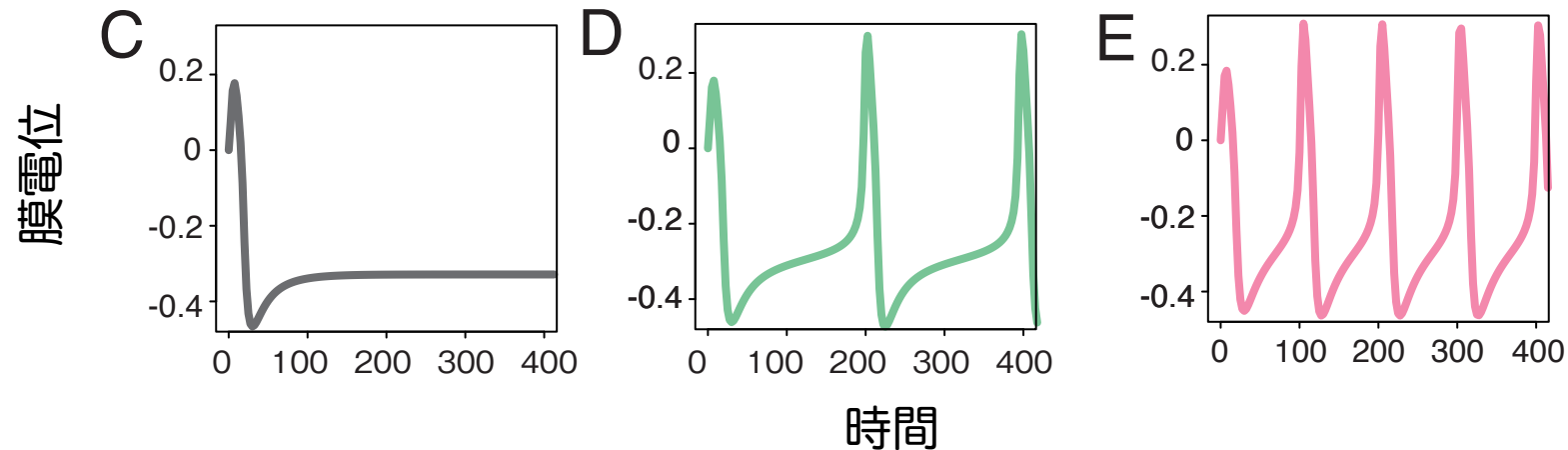
$$\dot{w} = (W(v) - w)/T(v)$$

ただし、

$$M(v) = (1 + \tanh [(v - v_1)/v_2])/2$$

$$W(v) = (1 + \tanh [(v - v_3)/v_4])/2$$

$$T(v) = T_0 \operatorname{sech} [(v - v_3)/2v_4]$$

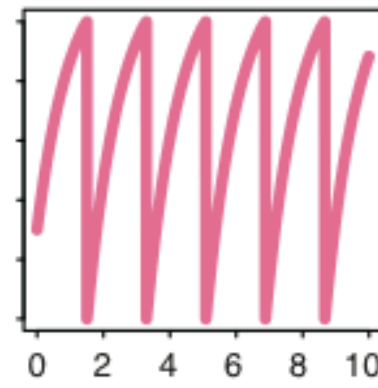
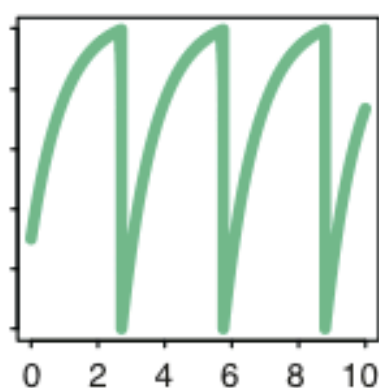
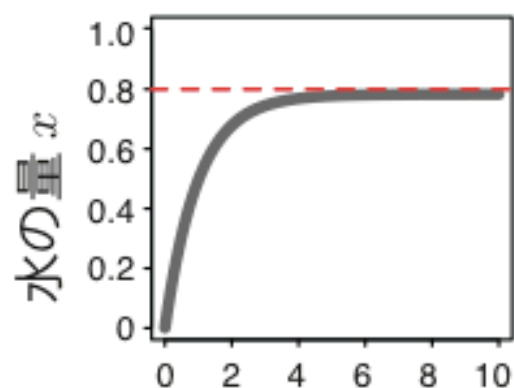
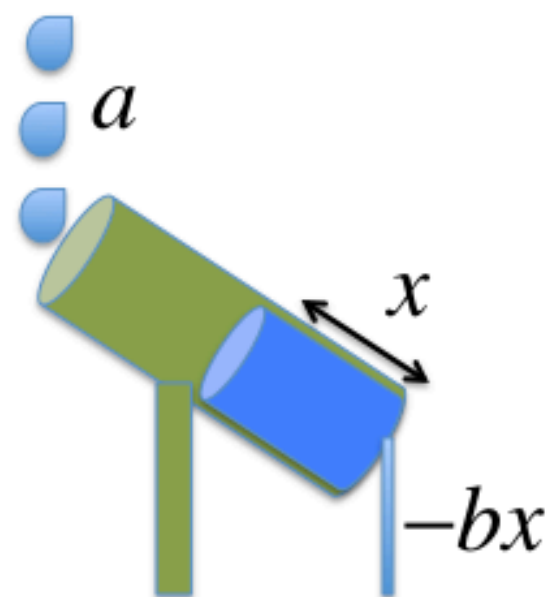


もっと簡単な数理モデルの例

穴有りししおどしモデル

$$\dot{x} = a - bx$$

ただし、 $x = 1$ となったら $x = 0$ にセット



a

0.9

興奮性

1.05

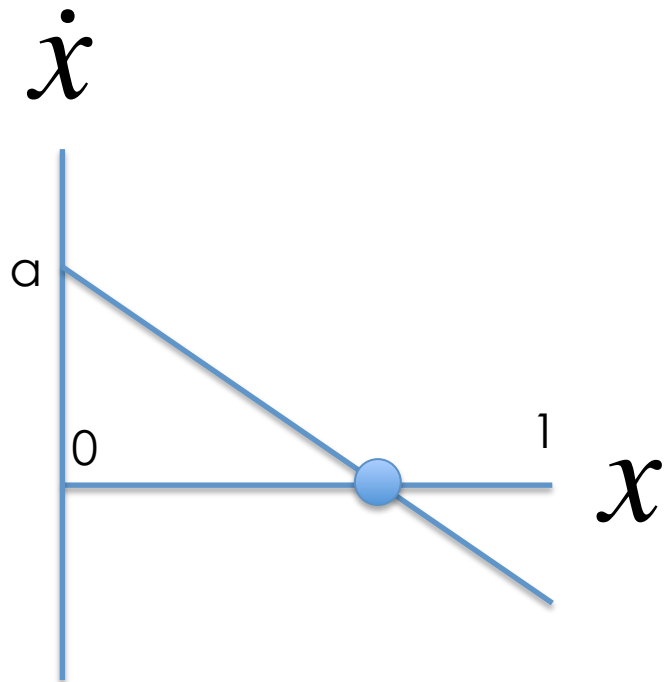
振動性

1.20

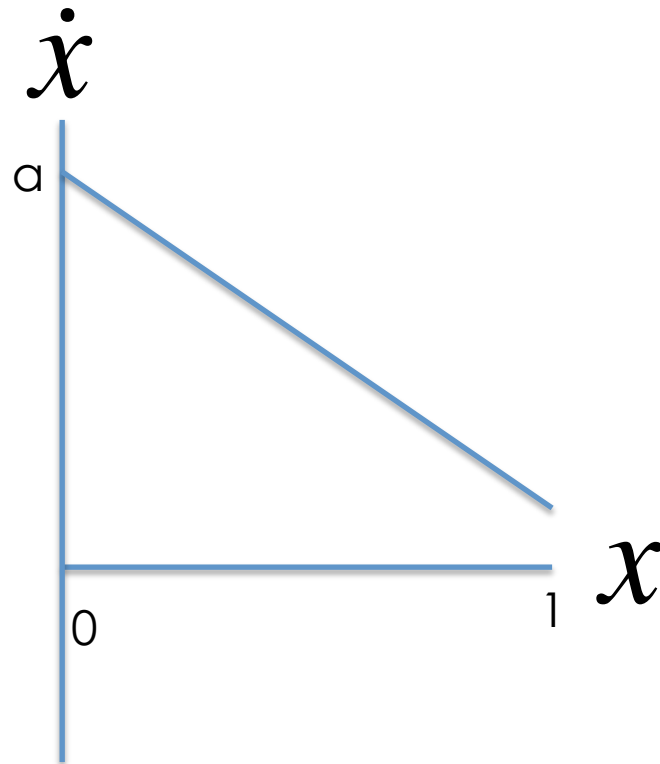
ししおどしモデルのふるまいを理解する

$$\dot{x} = a - bx$$

水の流入速度



興奮性



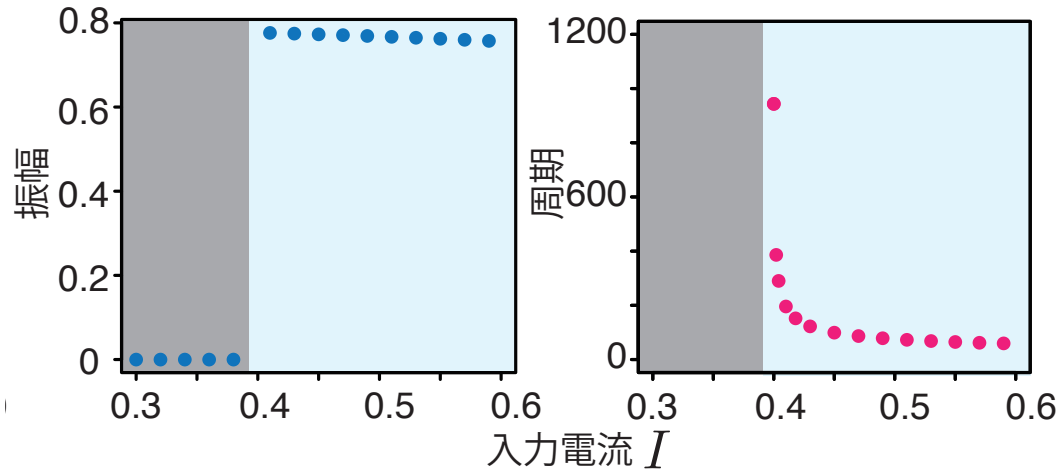
振動性

わかること：X軸を交差する関数ならなんでもよい！ $\dot{x} = a - bx^2$

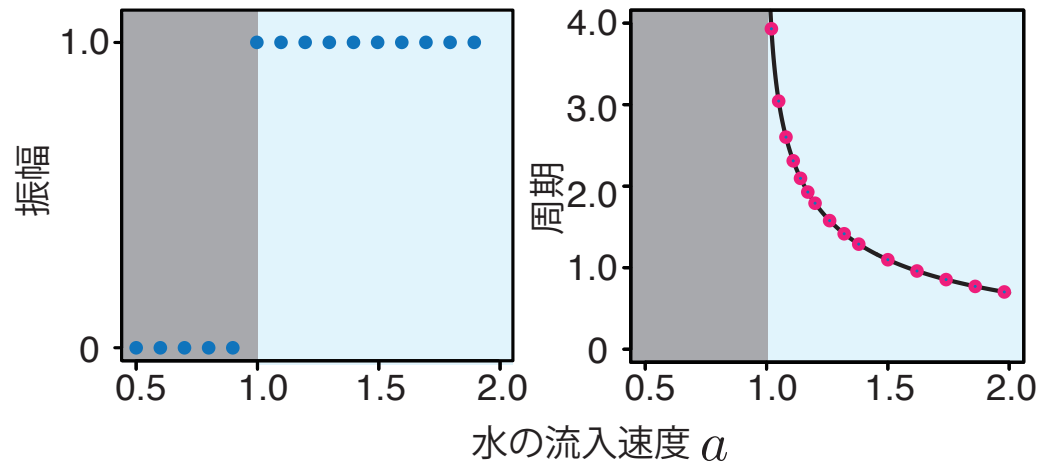
周期と振幅に特徴有り

■ 一定値
□ リミットサイクル

Morris-Lecar



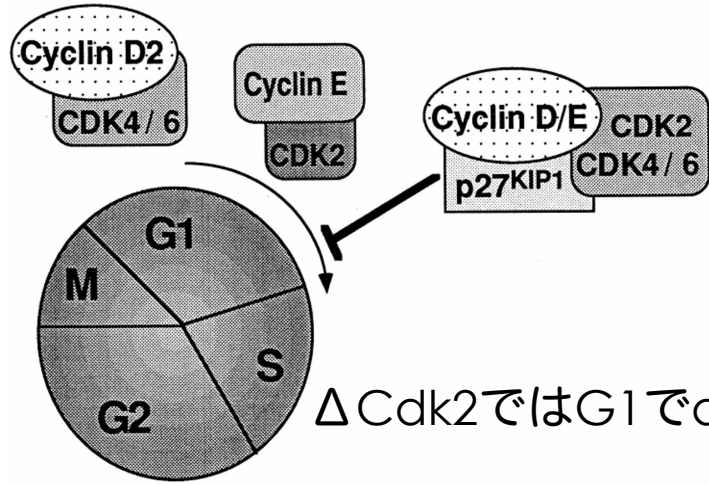
穴有りししおどし



まとめ：振幅はそんなに変わらず、周期は無限大に！

細胞周期もししおどし？

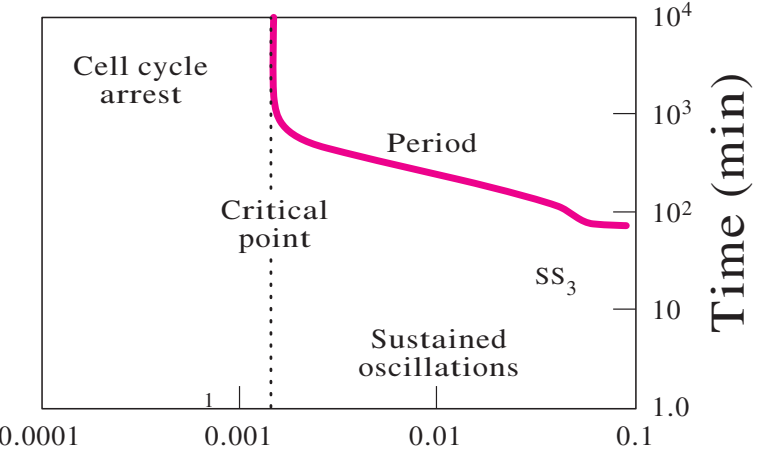
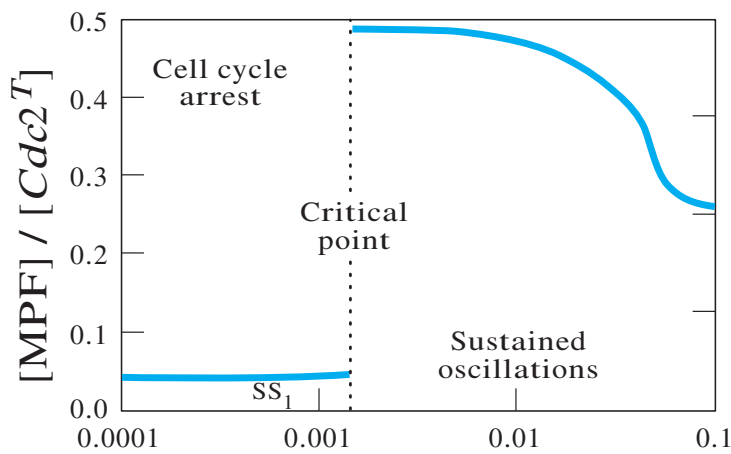
$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [\text{cyc}B] &= v_1 - k_{\text{ubE}}[\text{cyc}B] - k_3[\text{cyc}B][\text{Cdc}2] \\ \frac{d}{dt} [\text{HD}] &= k_{\text{HP}}[\text{MPF}] - (k_{\text{Woi}} + k_{\text{CAK}} + k_{\text{ubE}})[\text{HD}] + k_{\text{C25}}[{}^p\text{HD}] - k_3 \\ \frac{d}{dt} [{}^p\text{HD}] &= k_{\text{Woi}}[\text{HD}] - (k_{\text{C25}} + k_{\text{CAK}} + k_{\text{ubE}})[{}^p\text{HD}] + k_{\text{HP}}[{}^p\text{HD}] \\ \frac{d}{dt} [{}^p\text{HD}^*] &= k_{\text{Woi}}[\text{MPF}] - (k_{\text{HP}} + k_{\text{C25}} + k_{\text{ubE}})[{}^p\text{HD}^*] + k_{\text{CAK}}[{}^p\text{HD}] \\ \frac{d}{dt} [\text{MPF}] &= k_{\text{CAK}}[\text{HD}] - (k_{\text{HP}} + k_{\text{Woi}} + k_{\text{ubE}})[\text{MPF}] + k_{\text{C25}}[{}^p\text{HD}^*] \\ \frac{d}{dt} [\text{Cdc}2] &= k_{\text{ubE}}([\text{HD}] + [{}^p\text{HD}] + [{}^p\text{HD}^*] + [\text{MPF}]) - k_3[\text{cyc}B][\text{Cdc}2] \\ \frac{d}{dt} [\text{C25}^*] &= \frac{k_{\text{M}}[\text{MPF}](\text{C25}^* - [\text{C25}^*])}{K_{\text{M}} + ([\text{C25}^*] - [\text{C25}^*])} - \frac{v_0[\text{C25}^*]}{K_0 + [\text{C25}^*]} + \frac{k_{\text{M}}[\text{Cdk}2](\text{C25}^* - [\text{C25}^*])}{K_{\text{M}} + ([\text{C25}^*] - [\text{C25}^*])} \\ \frac{d}{dt} [\text{Wee}1] &= \frac{k_1[\text{MPF}](\text{Wee}1^* - [\text{Wee}1])}{K_1 + ([\text{Wee}1^*] - [\text{Wee}1])} - \frac{v_1[\text{Wee}1]}{K_2 + [\text{Wee}1]} \\ \frac{d}{dt} [\text{IE}^*] &= \frac{k_2[\text{MPF}](\text{IE}^* - [\text{IE}^*])}{K_3 + ([\text{IE}^*] - [\text{IE}^*])} - \frac{v_2[\text{IE}^*]}{K_4 + [\text{IE}^*]} \\ \frac{d}{dt} [\text{UbE}^*] &= \frac{k_5[\text{MPF}](\text{UbE}^* - [\text{UbE}^*])}{K_5 + ([\text{UbE}^*] - [\text{UbE}^*])} - \frac{v_3[\text{UbE}^*]}{K_6 + [\text{UbE}^*]} \\ k_{\text{C25}} &= k'_{\text{C25}}([\text{C25}^*] - [\text{C25}^*]) + k''_{\text{C25}}[\text{C25}^*] \\ k_{\text{Woi}} &= k'_{\text{Woi}}([\text{Wee}^*] - [\text{Wee}1]) + k''_{\text{Woi}}[\text{Wee}1] \\ k_{\text{ubE}} &= k'_{\text{ubE}}([\text{UbE}^*] - [\text{UbE}^*]) + k''_{\text{ubE}}[\text{UbE}^*] \end{aligned}$$



ΔCdk2ではG1でarrestされる。

MPFの最大値

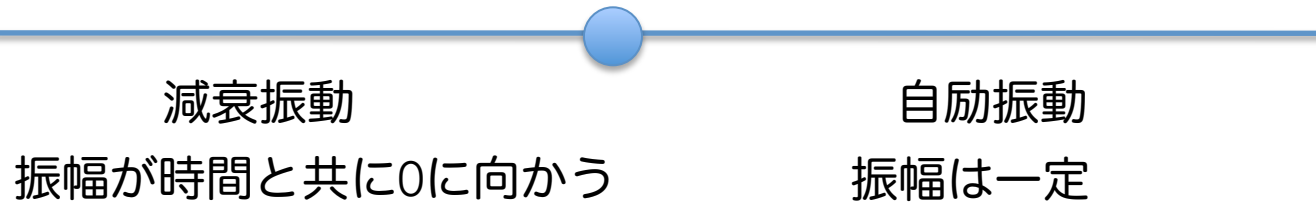
振動周期



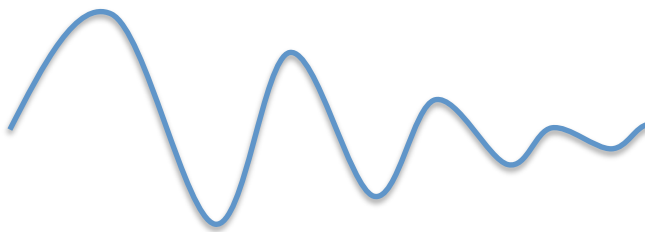
$[Cdk2] / [Cdc2^T]$

減衰振動-振動の分岐 (ホップ分岐)

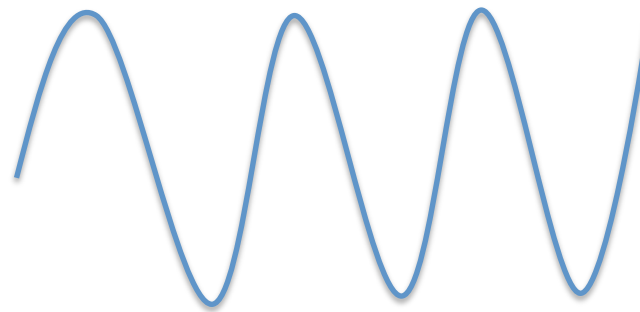
パラメータ



波形の例



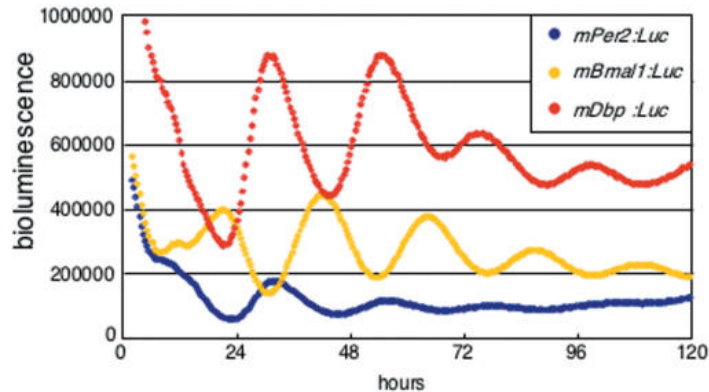
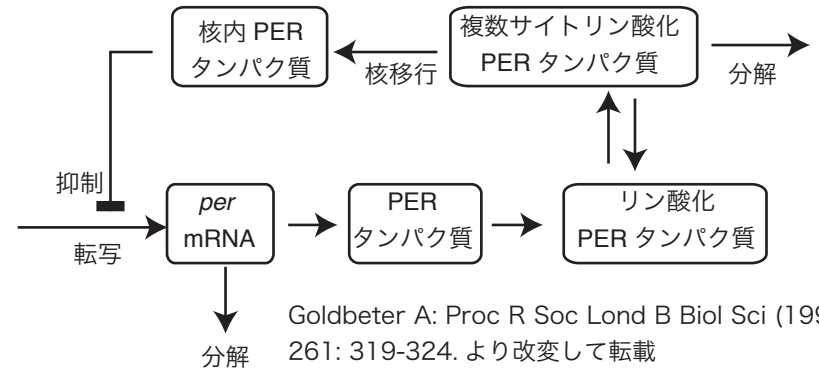
減衰する振り子



ずっと元気に振動

数理モデルの例

Goldbeterによる哺乳類概日リズムのモデル

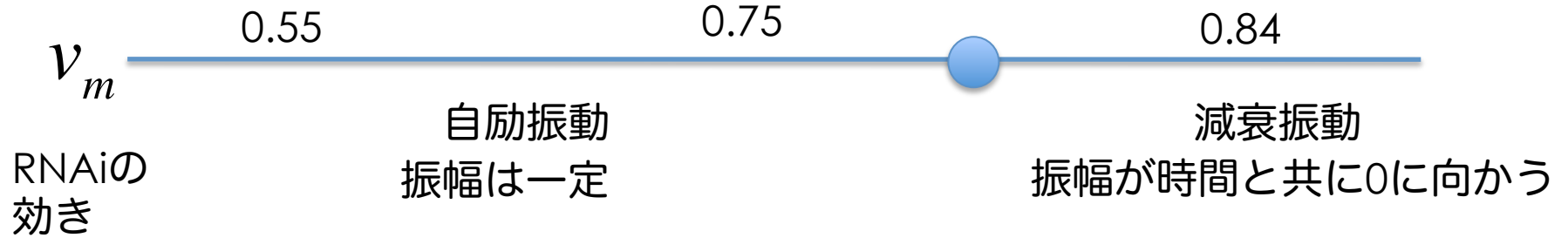
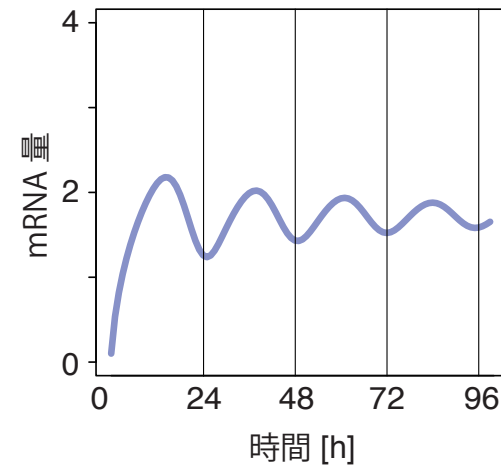
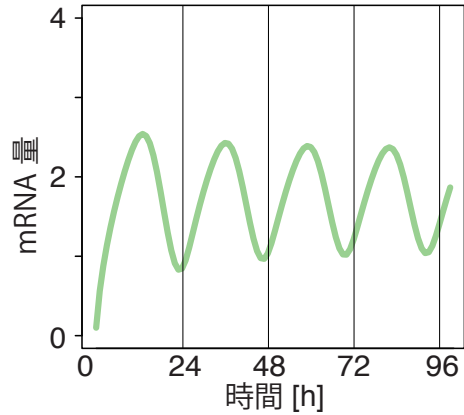
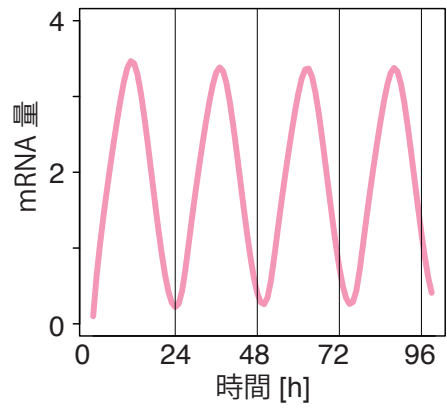


perプロモータの活性リズム

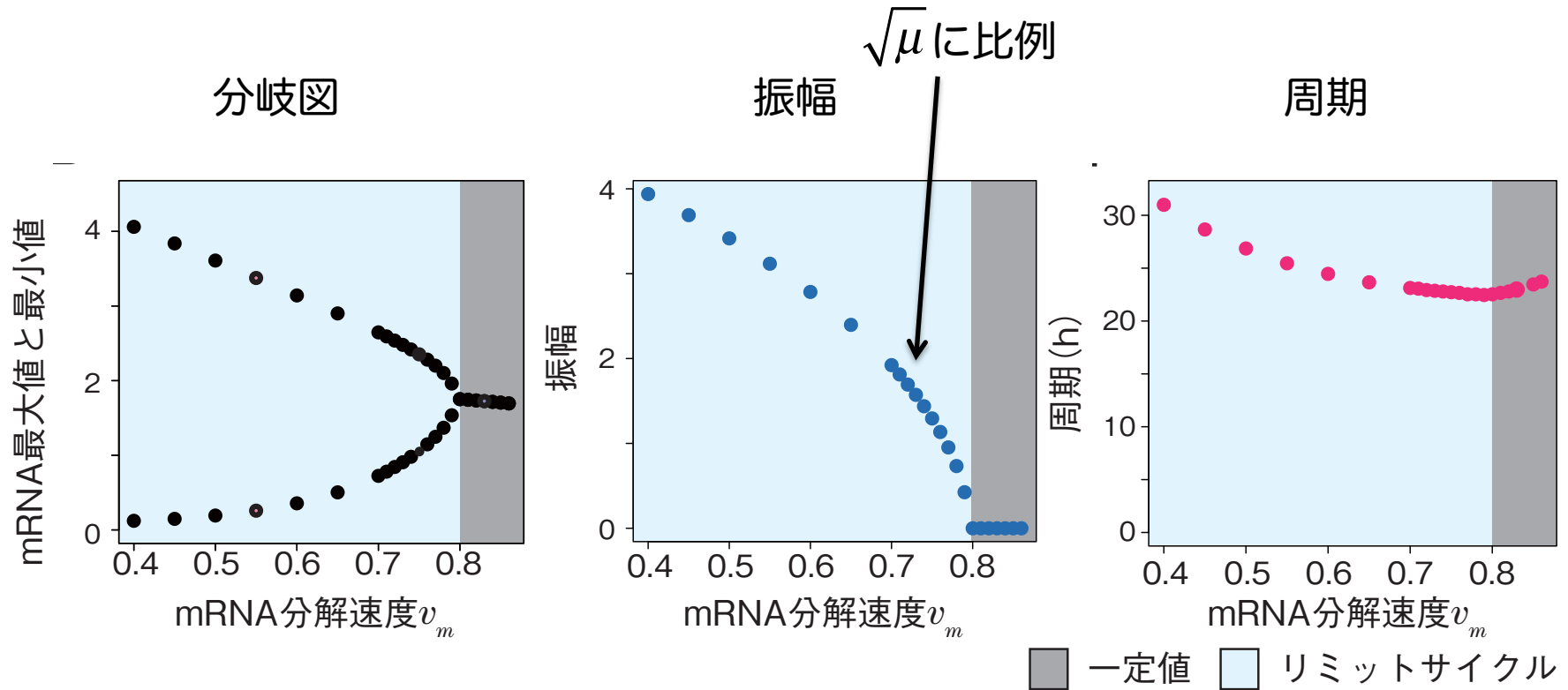
$$\begin{aligned} \dot{M} &= v_s \frac{K_1}{k_1^n + P_N^n} - v_m \frac{M}{K_m + M} \\ \dot{P}_0 &= k_s M - V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} + V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} \\ \dot{P}_1 &= V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} - V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} - V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} + V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} \\ \dot{P}_2 &= V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} - V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} - k_1 P_2 + k_2 P_N - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2} \\ \dot{P}_N &= k_1 P_2 - k_2 P_N \end{aligned}$$

mRNAの分解速度をRNAiによってコントロールしたら？

数理モデルの実例

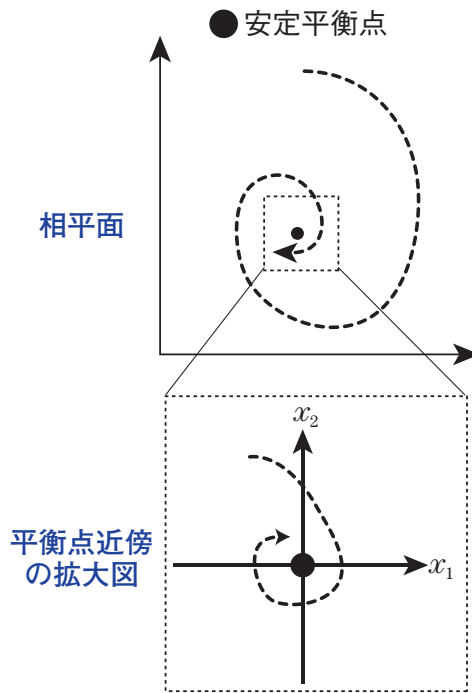
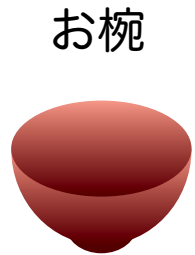


この分岐現象も周期と振幅に特徴あり

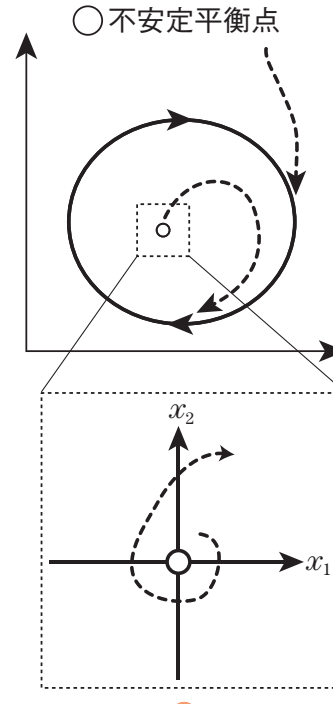


まとめ：振幅は0に向かう。周期はそれほど変わらない！

分岐の前後で何が起きているか？



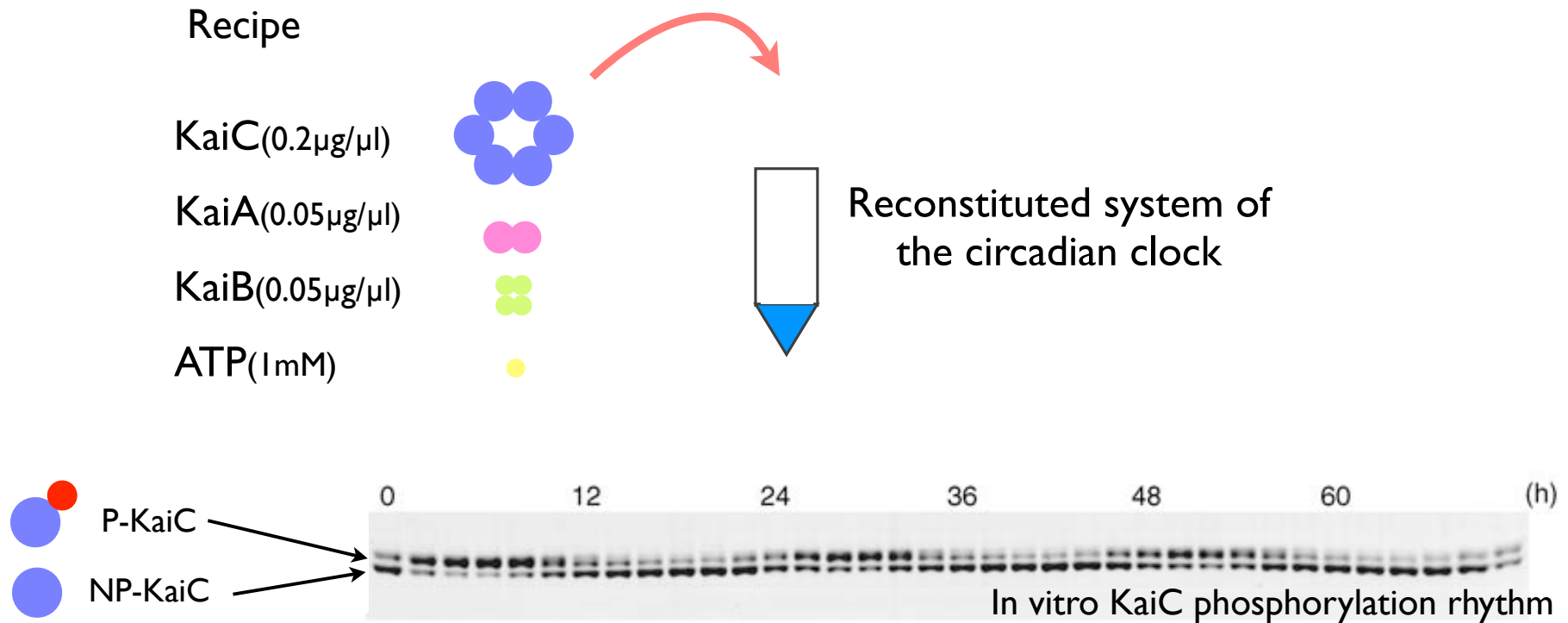
減衰振動
振幅が時間と共に0に向かう



自励振動
振幅は一定

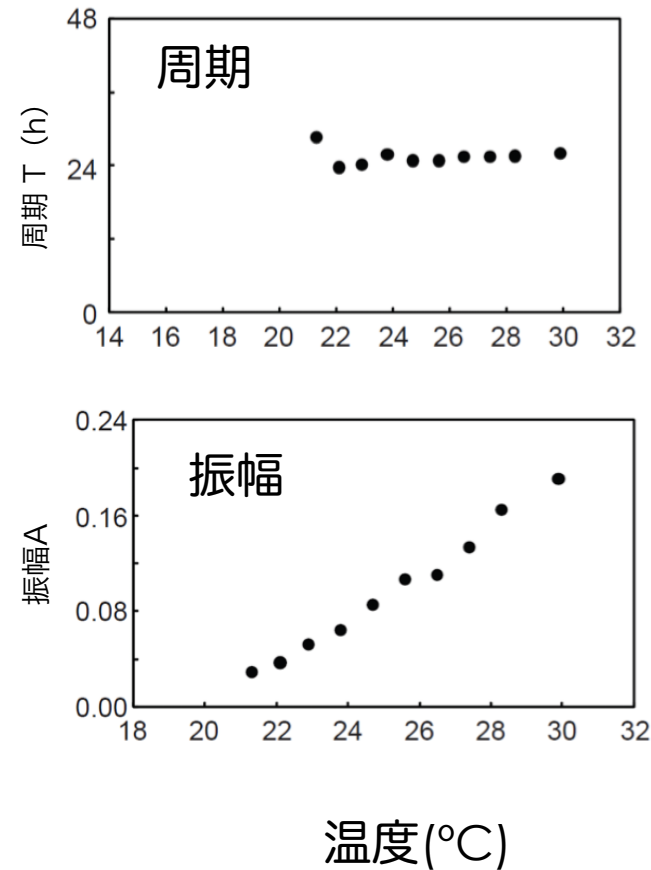
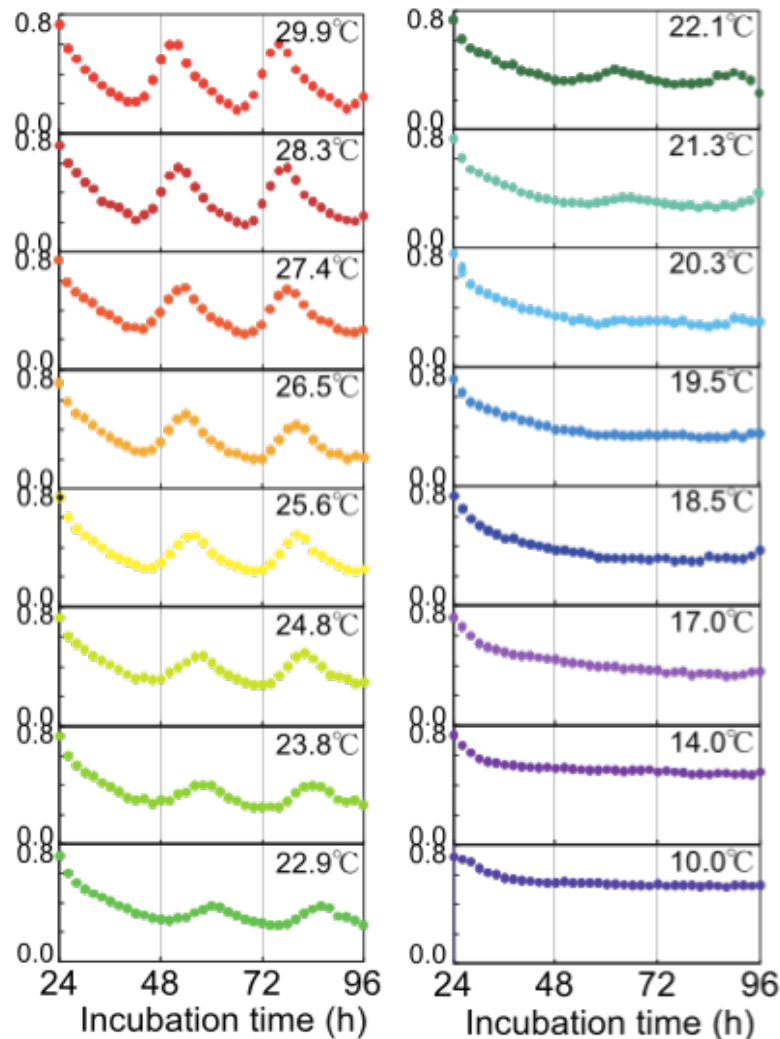
私たちの最近の実験から

シアノバクテリアの概日リズム再構成系(KaiCリン酸化リズム)



Nakajima *et al.* Science 2005

概日リズムを冷やすとホップ分岐を介してリズムが消失する。

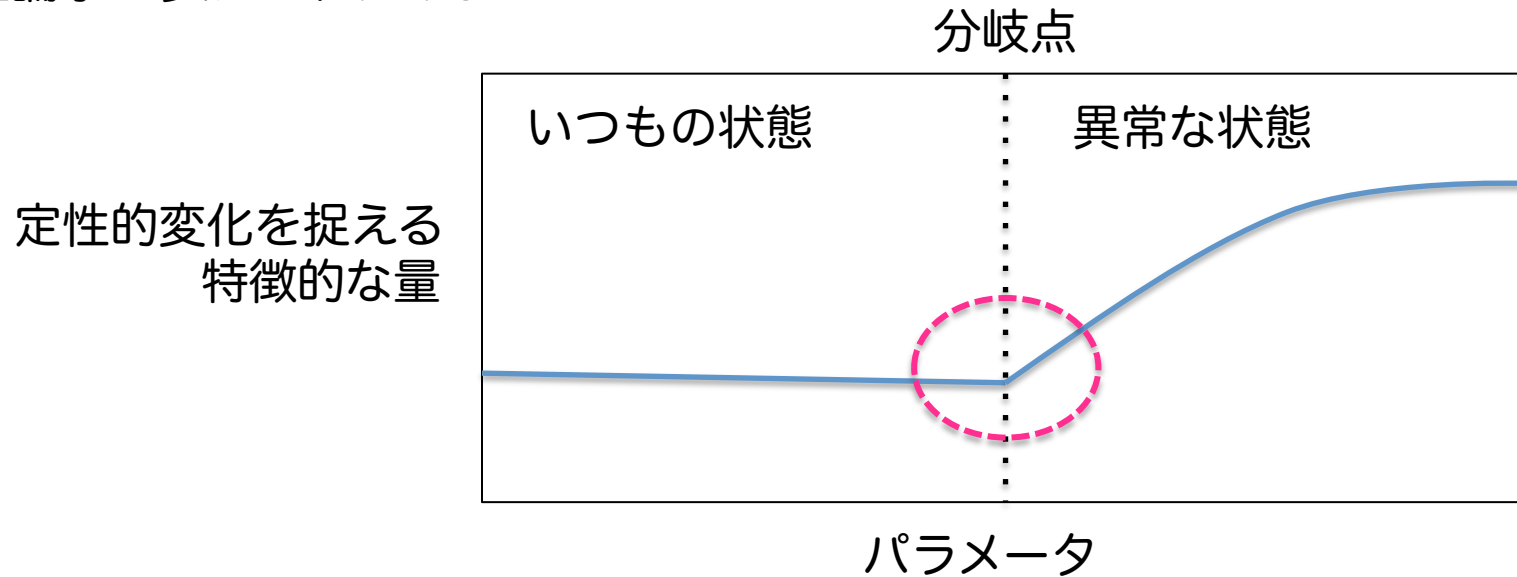


詳しくはポスターへお越し下さいませ

メッセージ1

分岐図を書くと定性的変化の原因がわかるかも。

→理論家が参加しやすくなる



分子遺伝学

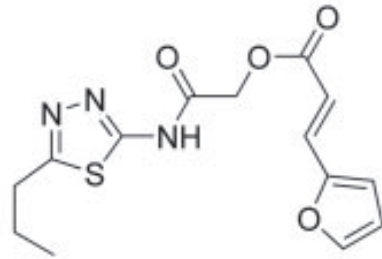


温度・RNAi

過剰発現・化学物質投与

分子遺伝学は、現象を点でしかとらえない。もし連続的にパラメータを振るような操作が使えたら、分岐図が書けます。

具体例として、根っこの伸張



フリルアクリレートエステル
チアジアゾール

を寒天培地に混ぜて、シロイヌナズナを
発芽させる。濃度に応じて根の生育は
悪くなっていき、突然3つ又に！

根はオーキシンという植物ホルモン
が極大をとる方角に伸張する。オー
キシンの局在が変化している？



ctrl

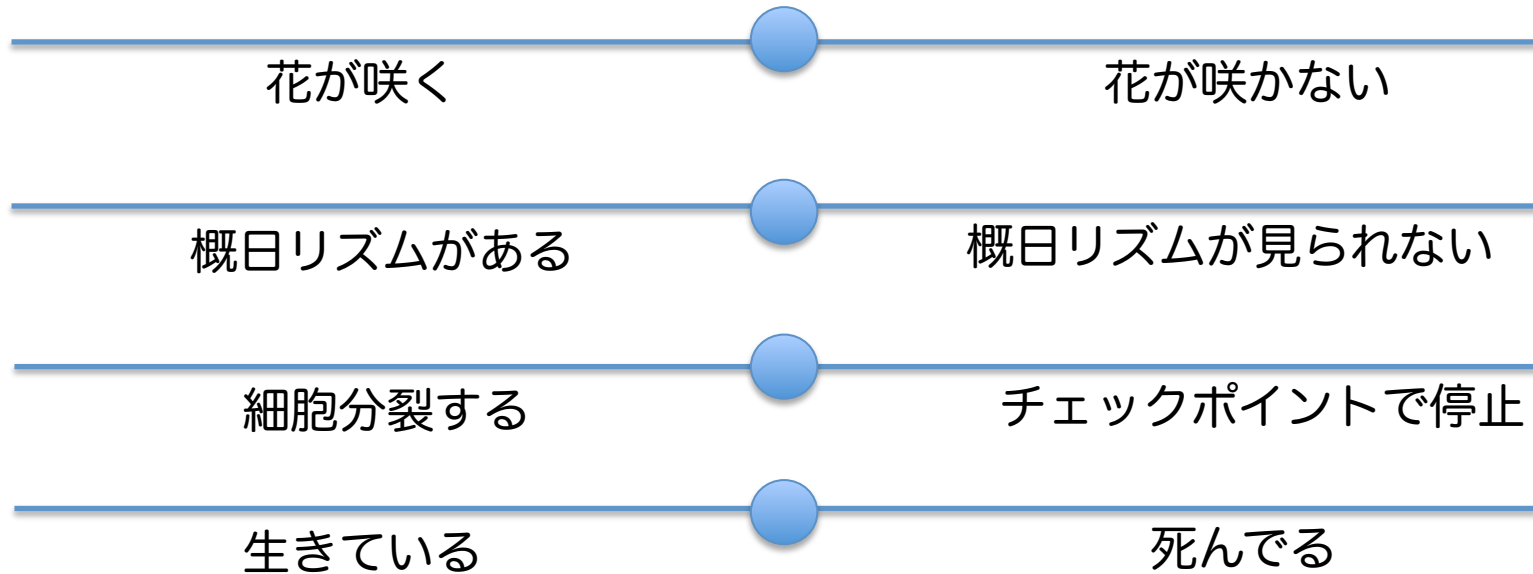


Armstrong *et al.* 2004 PNAS

ケミカルバイオロジーは分岐と相性が良さそう。

メッセージ2

生物学の問いはそもそも定性的なものが多い。



定性生物学をやるには、定量生物学が必要。
でも、定量的な解析はしんどい。
定量生物学者にとっては
理論はシェルパになってくれる、かも。



メッセージ3

理論家が数式を使って理論研究をしている、と言った場合の実体として何をやっているのか？

数式を解くというと、中学高校でやった代数方程式を思い浮かべがち。

$$2x + 5 = 9 \quad x^3 + 4x^2 + 2x + 1 = 8$$

モノのダイナミクスを研究している理論家は、微分方程式, 差分方程式を研究している。

$$\dot{x} = 3x + 4 \sin x \quad z_{n+1} = 2(1 - z_n)z_n$$

これらの解は、代数方程式と違って、時間 t を含む関数で与えられる。また普通は、答えが手計算では出ない。

数値計算と近似を駆使して、背後にある「かぴかぴの概念」をつかんでいくことを研究の目的としている人が理論研究者には多い、と思う。

約50年前の
ファインマンのお言葉
(ファインマン物理IV)

The next great era of awakening of human intellect may well produce a method of understanding the qualitative content of equations. Today we cannot.

人類の知性が花開く次世代には、方程式の定性的な理解をする方法が生み出されるかもしれない。今日我々はまだ得ていない。

おすすめの本

- 教科書を書きました：「生物リズムと力学系」
郡宏・森田善久著（共立出版）
 - ダイナミクスの数学的研究方法の基礎とリズム現象の取り扱い方を解説した本
 - 原稿が欲しい方は郡に連絡ください。
- 第2部の話はこちらを参照：
「生物リズムの生まれ方」
細胞工学 2011年11月号 （伊藤&郡）
- その他、おすすめの本
 - S. Strogatz “Nonlinear Dynamics and Chaos”
 - 「新しい自然学—非線形科学の挑戦」 蔵本由紀著。
身近な自然現象に取り組む科学とその思想。

