数理生物学演習

第13回 がんの数理モデル

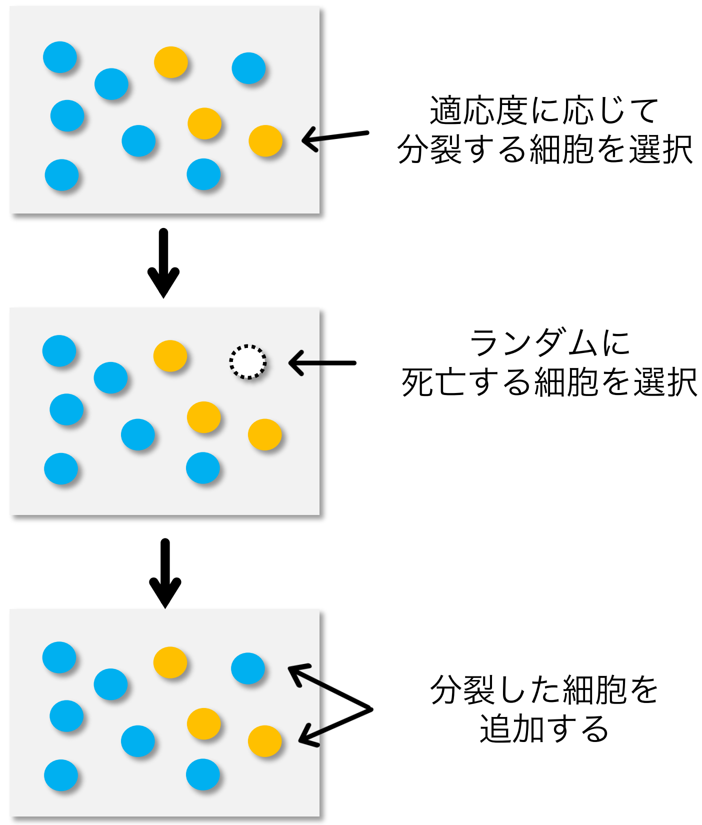
高木 舜晟 (Takaki, Mitsuaki)
📩 takaki.mitsuaki@gmail.com
システム生命科学府 数理生物学研究室
資料は https://koji.noshita.net

第13回：がんの数理モデル

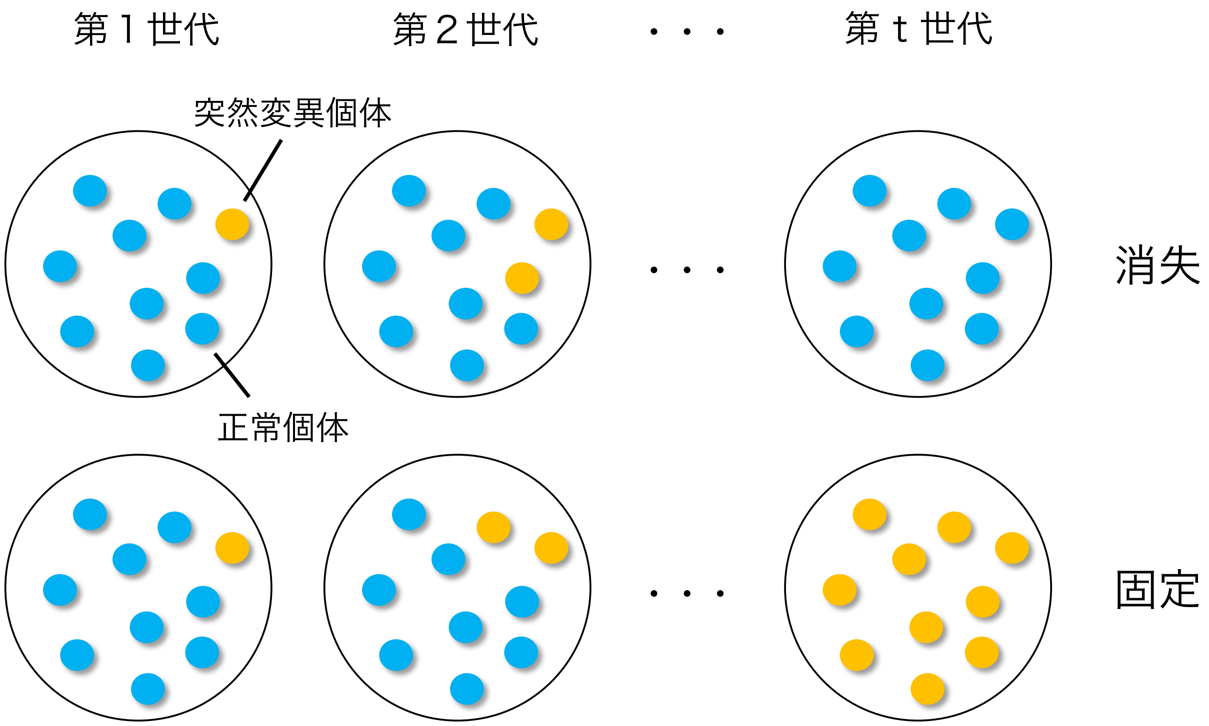
本日の目標

・突然変異の固定確率の導出
・モランプロセスの解析

モランプロセス

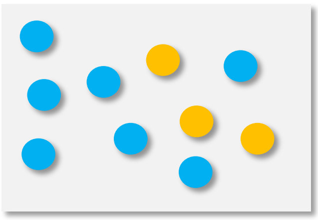


突然変異の集団への固定



分裂・死亡する細胞の選択

N個の細胞からなる集団



突然変異細胞の個数を$\boldsymbol{i}$ 個とすると、

正常細胞の個数は$(\mathbf{N}-\boldsymbol{i})$ 個

が死亡細胞として選ばれる確率 ： $\dfrac{\boldsymbol{i}}{\boldsymbol{N}}$

が死亡細胞として選ばれる確率 ： $\dfrac{(\boldsymbol{N}-\boldsymbol{i})}{\boldsymbol{N}}$

が分裂細胞として選ばれる確率

中立の場合 ： $\dfrac{\boldsymbol{i}}{\boldsymbol{N}}\left(=\dfrac{\boldsymbol{i}}{(\boldsymbol{N}-\boldsymbol{i})+\boldsymbol{i}}\right)$

相対的に r 倍だけ分裂しやすい場合 ： $\dfrac{\boldsymbol{ri}}{\boldsymbol{N}-\boldsymbol{i}+\boldsymbol{ri}}$

１つのがん細胞が集団に広がる確率（固定確率）

V_i ：i 個あるがん細胞がN個の集団で固定する確率

まず、微小時間Δtで各イベントが起こる確率を考える

シミュレーション上の１ステップ

がん細胞増加

$$P_{i\to i+1} = (N-i)\Delta t \cdot \frac{ri}{N-i+ri}$$

正常細胞が死亡　がん細胞が分裂

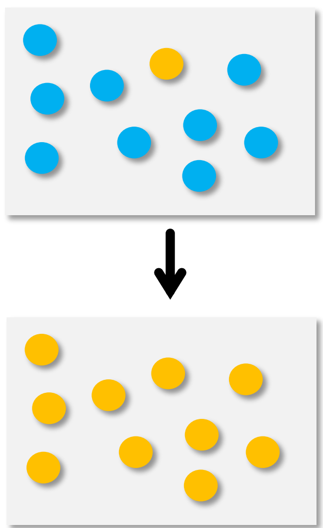
がん細胞減少

$$P_{i\to i-1} = i\Delta t \cdot \frac{N-i}{N-i+ri}$$

がん細胞が死亡　正常細胞が分裂

変化なし

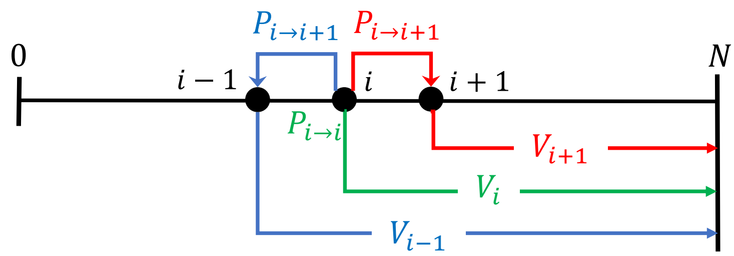
$$P_{i\to i} = 1-(P_{i\to i+1}+P_{i\to i-1})$$

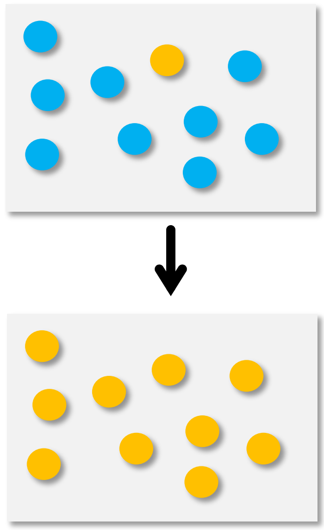


１つのがん細胞が集団に広がる確率（固定確率）

V_i：i 個あるがん細胞がN個の集団で固定する確率

$$\boldsymbol{V_i = P_{i\to i+1}V_{i+1} + P_{i\to i-1}V_{i-1} + P_{i\to i}V_i}$$





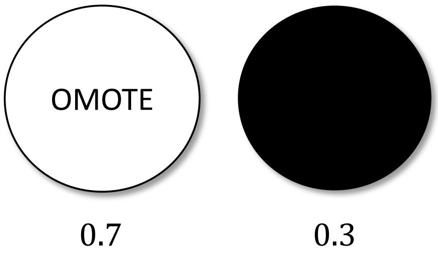
$V_{i+1} - V_i = 1/r(V_i - V_{i-1})$　ただし、$V_0 = 0, V_N = N$

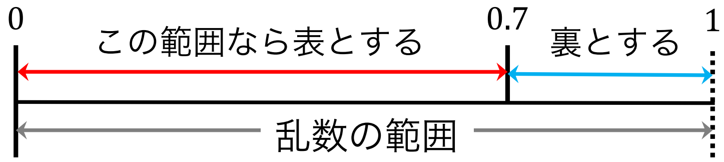
$$V_i = V_1 \frac{1-(1/r)^i}{1-1/r} \qquad \boldsymbol{V_1 = \frac{1-1/r}{1-(1/r)^N}}$$

実際にプログラムを組んでみよう!

発生するイベントの選び方

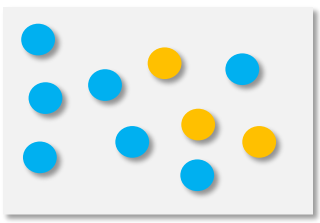
表裏の出る確率が均等ではないコイン

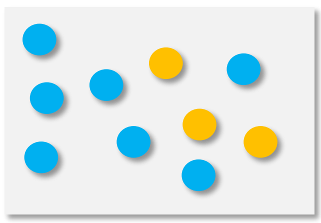





```
#コイントス

import random
def coin(rate,trials):
    """コイントス

    複数回のコイントスで表が出る確率を返す関数

    Args:
        rate: コインを１回投げて表が出る確率
        trials: コイントスの回数

    Returns:
        a: 複数回のコイントスで表が出る確率

    """

    suc = 0

    for i in range(trials):
        toss = random.random()

        if toss >= 0 and toss < rate:
            suc += 1

    a = suc/trials
    return a
```

中立（$r = 1$）の時のモランプロセス



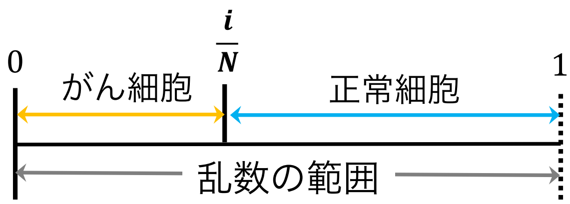


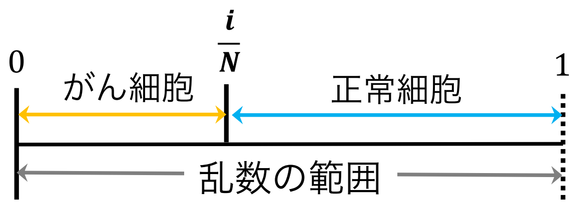
● が死亡細胞として選ばれる確率：$\frac{i}{N}$

● が死亡細胞として選ばれる確率：$\frac{(N-i)}{N}$

● が分裂細胞として選ばれる確率：$\frac{i}{N}$

● が分裂細胞として選ばれる確率：$\frac{(N-i)}{N}$





中立（$r = 1$）の時のモランプロセス

```
# 中立な場合のモランプロセス

import random
def moran(x0,x1):
  """モランプロセス

  モランプロセスを実行し、固定の成否を返す関数

  Args:
      x0: 正常細胞の個数
      x1: がん細胞の個数

  Returns:
      suc: 突然変異個体が固定ならば1消失ならば0

  """
  suc=0

  for t in range(100000):

      N = x0 + x1
      g = random.random()
      d = random.random()
      gamma = 1.0*x0 +1.0*x1

      if g >= 0 and g < 1.0*x0/gamma:
          if d >= x0/N and d < 1:
              x0 += 1     # x0=x0+1でも良い
              x1 -= 1

      elif  g >= 1.0*x0/gamma and g < 1:
          if d >= 0 and d < x0/N:
              x0 -= 1     # x0=x0-1でも良い
              x1 += 1

      if x1==N:
          suc += 1
          break

      elif x1==0:
          suc+=0
          break

  return suc
```

本日の課題

注意：氏名, 学籍番号, 所属を必ず書く!

1. 中立な場合のモランプロセス（N=20）を考える。 がん細胞（x1）の初期値を5,10,15としたとき、それぞれの場合について複数回シミュレーションした時の固定確率を求めよ。またこの時、固定確率が （x1 の初期値）/N となることを確かめよ。
2. 中立でないモランプロセスを考える（N=10）。rを0.8, 1.5, 2.5としたとき、それぞれの場合について、数式から固定確率V_1を求めよ。また、この固定確率をシミュレーションでも求め、 V_1と比較せよ（それぞれのrに対し、試行回数は1000とする） 。
3. 2.をN=100の場合についても行い、比較せよ。

ハード 4. 正常細胞が分裂する際、娘細胞が変異率mでがん細胞になるとする。N=100, r=1.0, x1の初期値は1とし、mを0.1~1.0まで0.1刻みで変化させた時の固定確率をプロットせよ（それぞれのmに対し、試行回数は1000とする）。

ハード 5. P_iの導出におけるΔtをNを用いて表せ。また、なぜそのように表されるのか考察せよ。

6. 質問、意見、要望等をどうぞ。

課題をPDFファイルにまとめてMoodleにて提出すること

本日の課題のヒント

1. sucの合計を試行回数で割れば、それがそのまま固定確率になります。第6回の課題1の解答例で平均を求める関数(mean)が 使われていますので、わからない人は参考にしてみてください。固定確率が （x1の初期値）/N に近づかない場合は、試行回数を増やしてみましょう。
2. 数式に関しては、V_1の計算式にNとrを代入してください。シミュレーションについて、 1.ではがん細胞のrを1.0で計算しています。該当箇所を変えてみてください。
4. どちらの細胞が分裂するかを選ぶときにif文の分岐を使用しましたが、x0が分裂細胞に選ばれた際、さらに「その娘細胞が変異するかどうか」という分岐が必要になります。
5. このΔtは、シミュレーション上の1ステップが現実の１世代に対してどれくらいの長さなのかを表す値です。モランプロセスでは、Nがいかなる値でも、細胞は１ステップで１つしか死にません。現実では、集団内の全細胞が入れ替わるまでが１世代です。