数理生物学演習

第10回　時間生物学における数理モデル

工藤 秀一 (M2)
shuichi8040@gmail.com
数理生物学研究室(佐竹グループ)

本日の内容

時間生物学で使われる数理モデルを紹介

1. 概日リズムの数理モデル
   遺伝子制御ネットワークのモデル

2. 研究紹介
   植物デンプン分解の概日リズムと季節応答

概日リズムの数理モデル

生物が持つリズム

振動の拍動

タケの一斉開花

概月リズム

概潮汐リズム

セミの一斉発生

呼吸

概日リズム

季節性

周期短

周期長

概日リズムとは

生物が持つ内生リズムの内周期がおよそ24時間のもの

https://en.wikipedia.org/wiki/Drosophilidae

キイロショウジョウバエ
昼間活動し夜になると休む

マウス

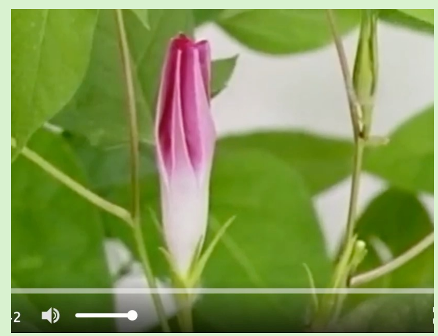
夜間活動
昼休む

http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/AnimalCenter/mouseDB

オジギソウ

夜になると
葉を閉じる

https://www.youtube.com/watch?v=zJcWlfdwiEM



アサガオ

朝花を開き夜に
なると閉じる

https://www2.nhk.or.jp/school/watch/clip/?das_id=D0005300101_00000

概日リズムは概日時計(体内時計)によって支配されている

概日時計が持つべき性質

1. 自律的に振動する

2. 外部刺激によってリセットされる

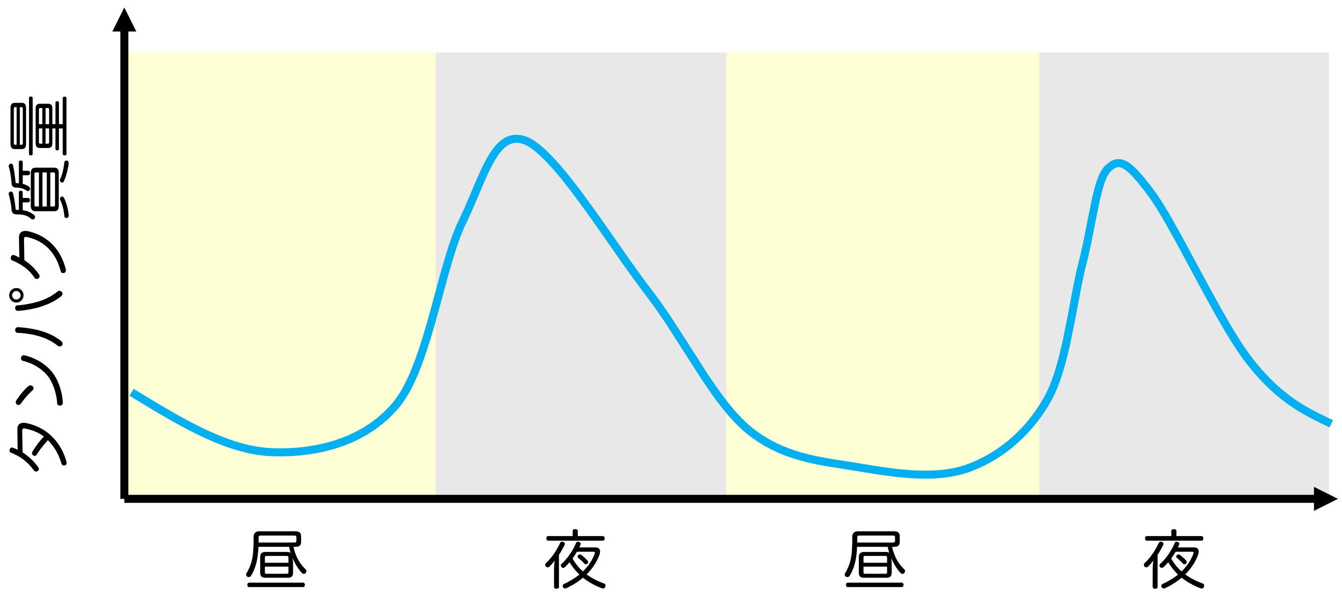
3. 周期がおよそ24時間

3. 環境変化に対して周期が安定している

概日時計の実体

ショウジョウバエ *Period*遺伝子

*Period*遺伝子 $\xrightarrow{\text{転写}}$ *Period* mRNA $\xrightarrow{\text{翻訳}}$ *Period* タンパク質



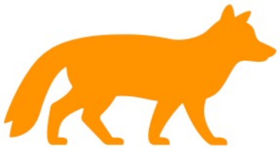
なぜ周期的に変化するのか？

*Period*遺伝子 $\xrightarrow{\text{転写}}$ *Period* mRNA $\xrightarrow{\text{翻訳}}$ *Period* タンパク質

負のフィードバック

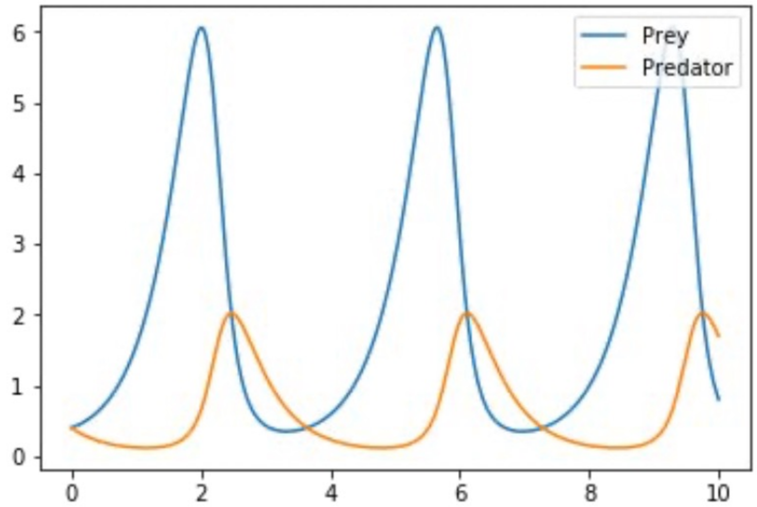
(復習) ロトカヴォルテラモデルも振動

被食者



捕食者

$$
\begin{cases}
\dfrac{dx}{dt} = \underbrace{ax}_{\text{指数的な増殖}} - \underbrace{bxy}_{\text{被食者が捕食者に出会うと一定の割合で捕食される}} \\
\dfrac{dy}{dt} = \underbrace{cxy}_{\text{捕食量に応じて増殖}} - \underbrace{dy}_{\text{一定の死亡率で減少}}
\end{cases}
$$



これも実は負のフィードバック

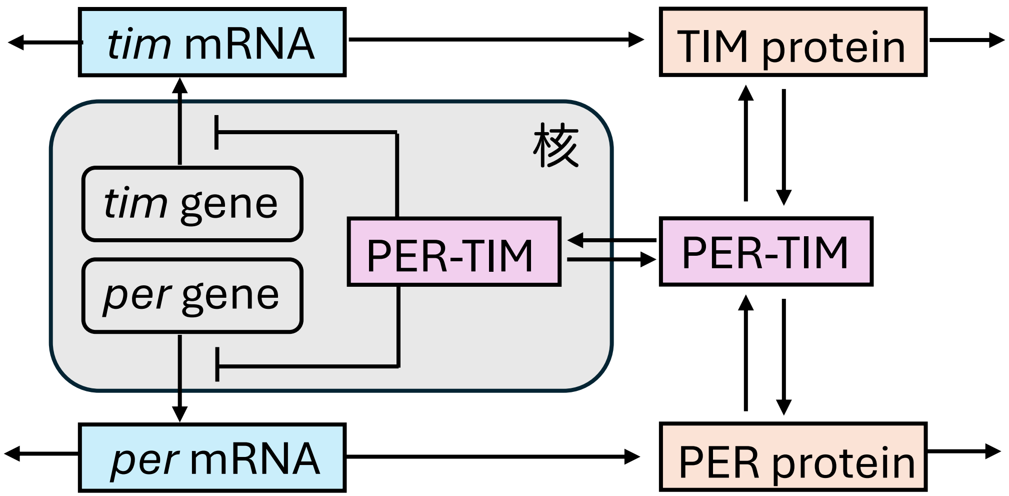
被食者 x $\xrightarrow{\text{捕食}}$ 捕食者 y

第5回講義資料より

概日時計の数理モデル

3変数モデル

時計遺伝子のmRNA, タンパク質, 複合体からなる系



tim: *timeless*, *per* : *period*

Kurosawa et al 2002に基づき作成

tim/*per*のmRNA濃度 M

$$\frac{dM}{dt} = \frac{h^n}{h^n + P^n} - aM$$

TIM/PERのタンパク質濃度 R

$$\frac{dR}{dt} = sM - dR - bR^2 + cP$$

TIM-PER複合体の濃度 P

$$\frac{dP}{dt} = bR^2 - cP$$

概日時計の数理モデル

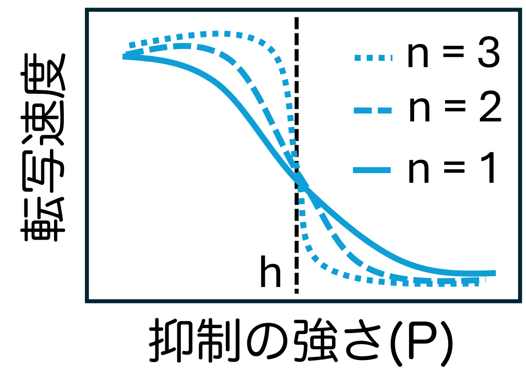
tim/perのmRNA濃度

$$\frac{dM}{dt} = \boxed{\frac{h^n}{h^n + P^n}} - \boxed{aM}$$

転写(Pで阻害)　分解

PER-TIMによる
阻害効果は非線
形性を持つ

ヒル関数



TIM/PERのタンパク質濃度

$$\frac{dR}{dt} = \boxed{sM} - \boxed{dR} - \boxed{bR^2} + \boxed{cP}$$

翻訳　分解　複合体形成　複合体解離

TIM-PER複合体の濃度

$$\frac{dP}{dt} = \boxed{bR^2} - \boxed{cP}$$

複合体形成　複合体解離

n :ヒル係数　h :反応閾値　a :mRNA分解速度　s :翻訳速度

d :タンパク質分解速度　b :複合体形成速度　c :複合体解離速度

実装してみよう

```
# 10-01 モジュール・パッケージの読み込み
import matplotlib.pyplot as plt
import math
```

```
# 10-02 パラメータと初期値の設定
h = 0.1
n = 10
a = 0.2
s = 0.2
d = 0.2
b = 0.2
c = 0.2
M0 = 1
R0 = 1
P0 = 1
```

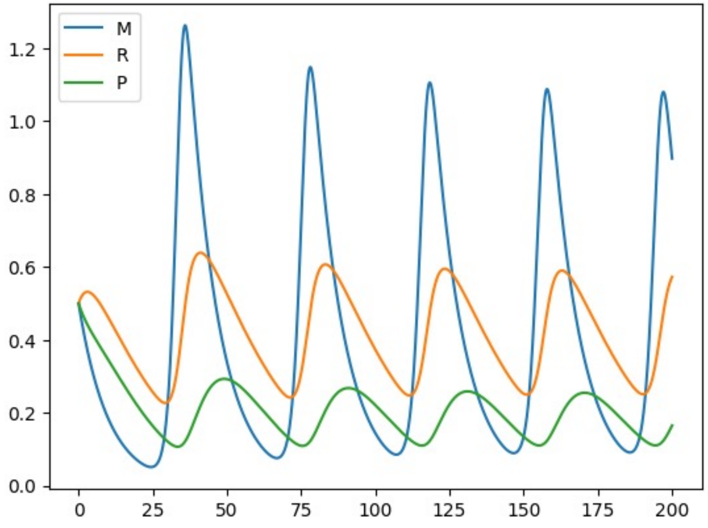
実装してみよう

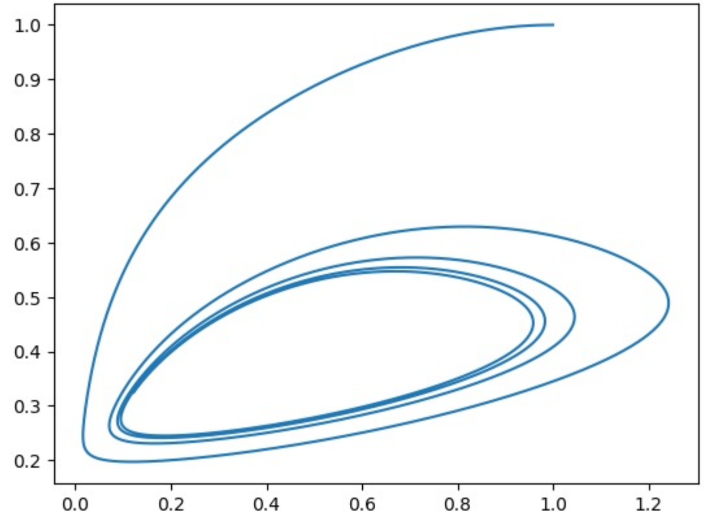
```python
# 10-03 オイラー法実行
# オイラー法の設定
dt = 0.01
t_end = 100
n_step = int(t_end/dt)
# 初期値設定
M = M0
R = R0
P = P0
t = 0
# 記録用のリスト準備
t_list = [t]
M_list = [M]
R_list = [R]
P_list = [P]
```

```python
# 計算
for i in range(n_step-1):
t = t + dt
# 変化率
dMdt = (h**n/(h**n+P**n)) - a*M
dRdt = s*M - d*R - b*R**2 + c*P
dPdt = b*R**2 - c*P
# 更新
M = M + dMdt*dt
R = R + dRdt*dt
P = P + dPdt*dt
# 記録
t_list.append(t)
M_list.append(M)
R_list.append(R)
P_list.append(P)
```

シミュレーション結果をプロット

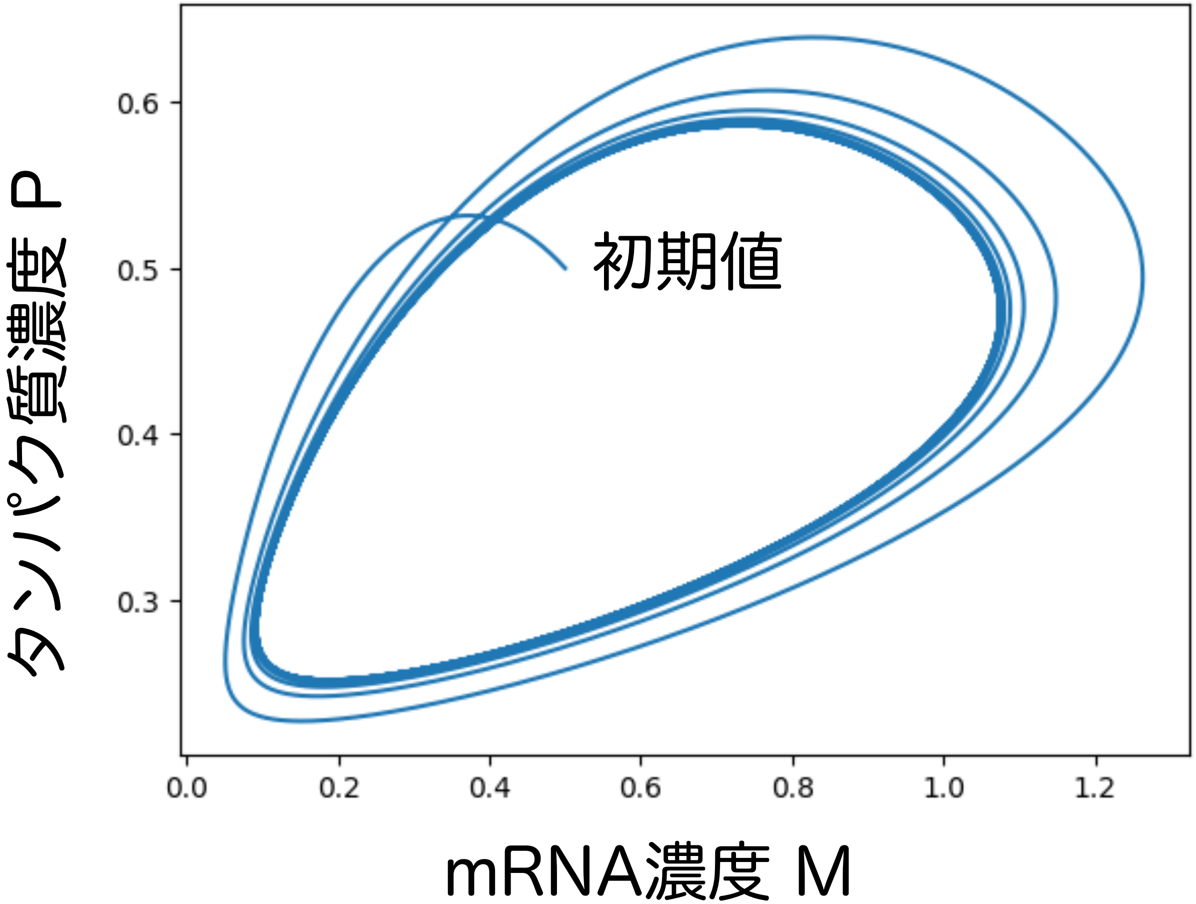
```
# 10-04 結果のプロット
# 時系列
plt.plot(t_list, M_list, label='M')
plt.plot(t_list, R_list, label='R')
plt.plot(t_list, P_list, label='P')
plt.legend()
plt.show()
# 相図
plt.plot(M_list, R_list)
plt.show()
```



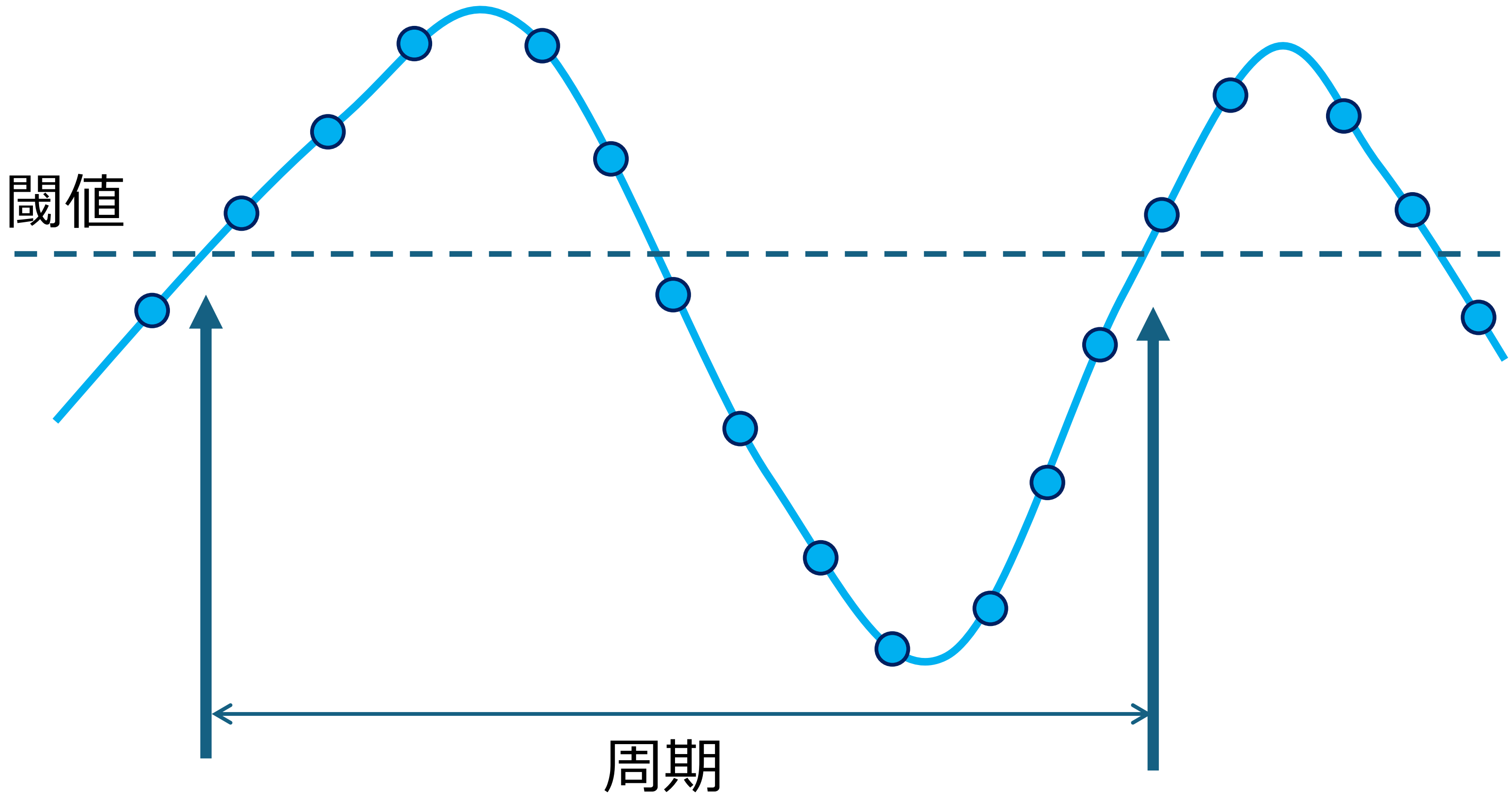


リミットサイクル

安定な周期的振動(リミットサイクル)に収束していく



簡易的に周期を求める



閾値をまたぐ点

$M\_list[i]$ < 閾値 < $M\_list[i+1]$

$$t_{cross}^{k} = \frac{t\_list[i] + t\_list[i+1]}{2}$$

閾値をまたぐ点

$M\_list[i]$ < 閾値 < $M\_list[i+1]$

$$t_{cross}^{k+1} = \frac{t\_list[i] + t\_list[i+1]}{2}$$

簡易的に周期を求める

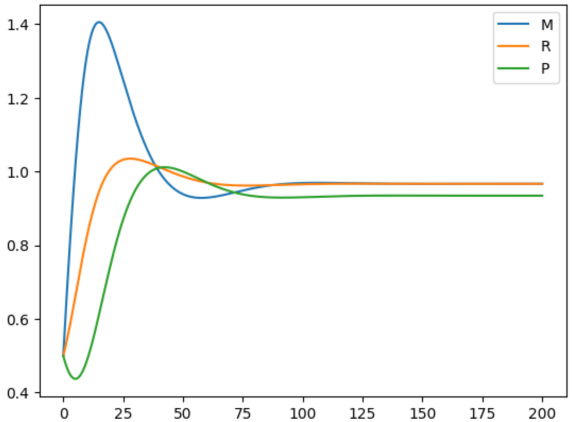
```
# 10-05 振動の周期
# 関数定義
def calculate_period(t_list,y_list):
  threshold = sum(y_list)/len(y_list)
  t_cross_list = []
  # 閾値をまたぐ時刻を求める
  for i in range(len(y_list)-1):
    if y_list[i]<threshold and y_list[i+1]>=threshold:
      t_cross = (t_list[i] + t_list[i+1])/2
      t_cross_list.append(t_cross)
  k_cross = len(t_cross_list)
  period_list = []
  # 周期を計算
  for i in range(k_cross-1):
    period_list.append(t_cross_list[i+1]-t_cross_list[i])
  period = sum(period_list)/len(period_list)
  return period

# リストの後ろ半分を使って周期を計算
period = calc_period(t_list[int(n_step/2):],M_list[int(n_step/2):])
print("Period is ", period)
```

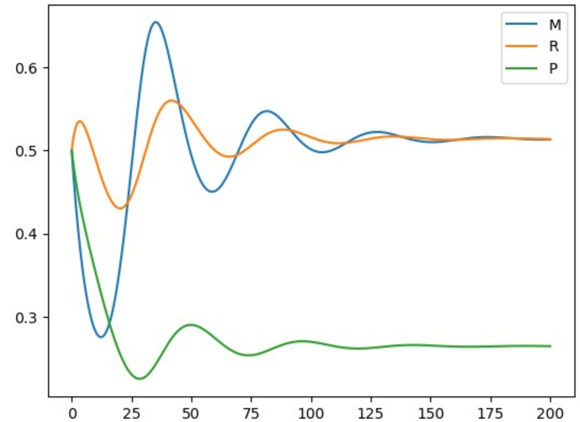
安定周期解の存在条件

リミットサイクルが生じるためにはnが十分大きい必要がある

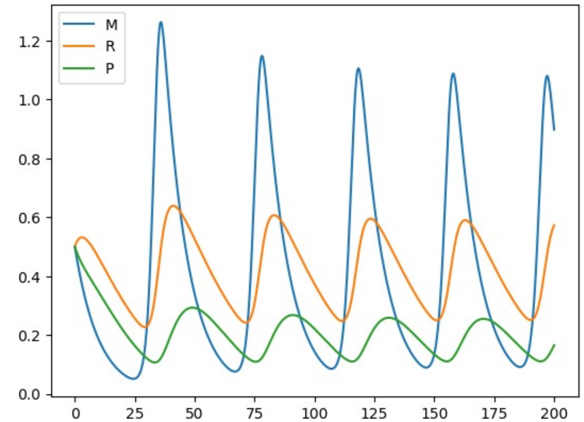
n = 1



n = 3

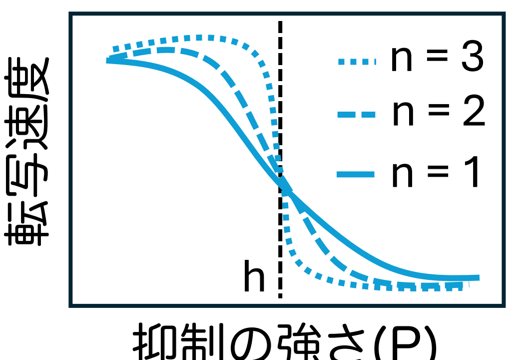


n = 10



複合体Pによる転写へのフィードバックには強い非線形性が必要

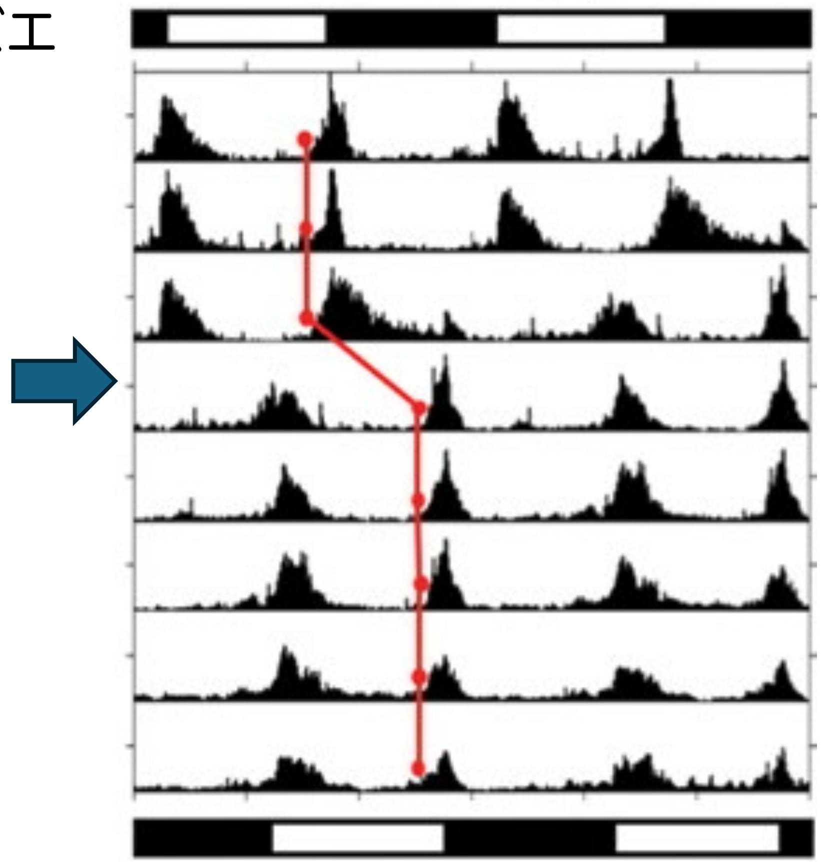
ヒル関数



概日時計は外部シグナルに応答する

ショウジョウバエ
の行動記録

昼夜サイクルを
8時間をずらす



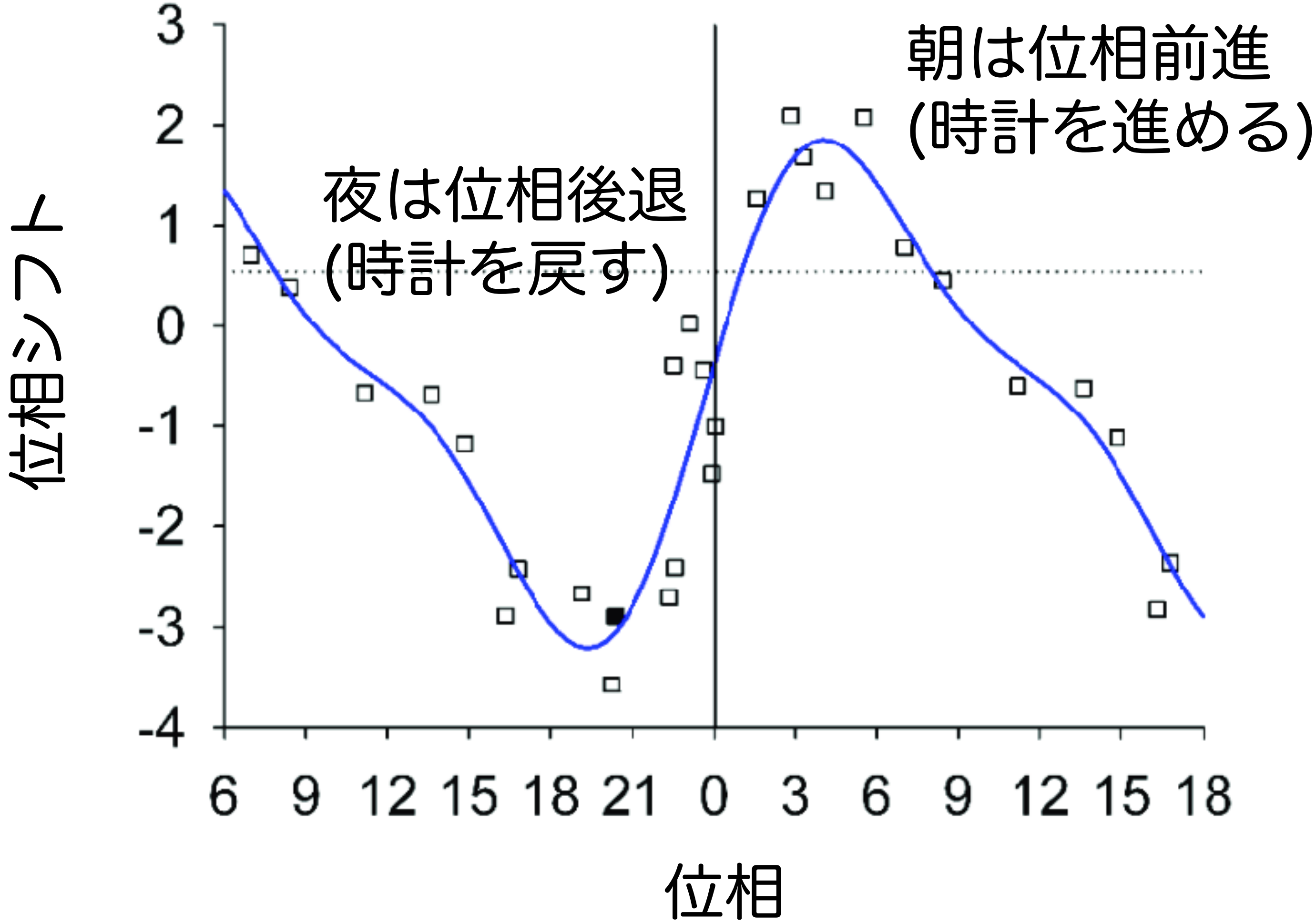
Koh et al., Science, 2006

時差ボケが数日経つと治る

朝起きて日光浴びると体内時計がリセットされる

概日時計の光応答

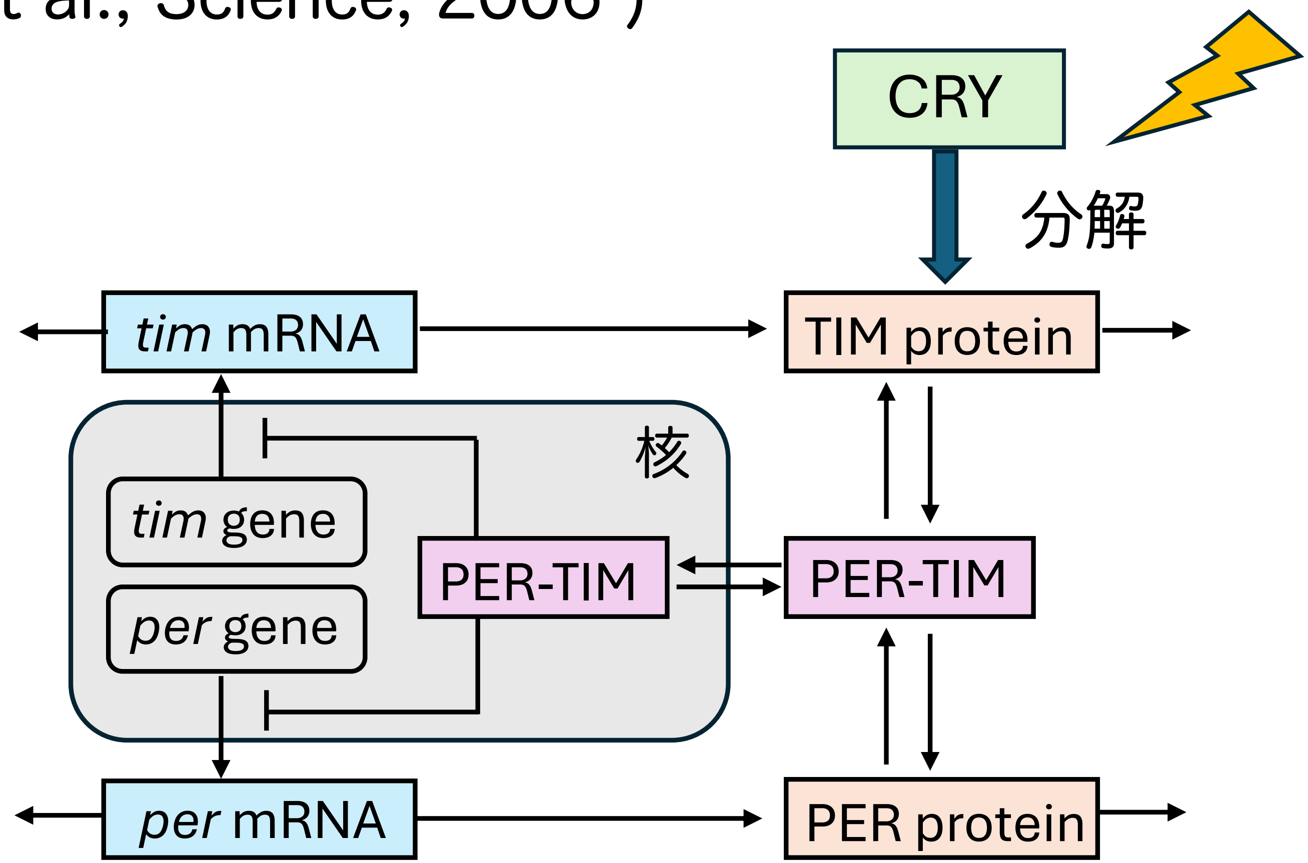
光刺激によるヒト概日時計の位相シフト



Prayag et al., 2019

光による概日時計のリセット

ショウジョウバエでは光受容体クリプトクロム(CRY)がTIMと光依存的に相互作用し、TIMの急速な分解を促す(Koh et al., Science, 2006)



シミュレーションしてみよう

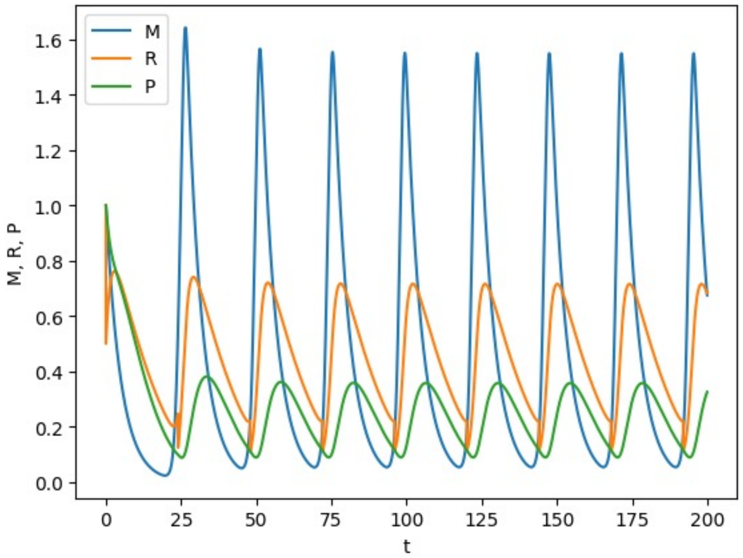
```
# 10-06 光によるリセット
# オイラー法の設定
dt = 0.01
t_end = 500
n_step = int(t_end/dt)
t_dawn = 24
n_dawn = int(t_dawn/dt)
# 初期値設定
M = M0
R = R0
P = P0
t = 0
# 記録用のリスト準備
t_list = [t]
M_list = [M]
R_list = [R]
P_list = [P]
```

```
# 計算
for i in range(n_step-1):
t = t + dt
# 変化率
dMdt = (h**n/(h**n+P**n)) - a*M
dRdt = s*M - d*R - b*R**2 + c*P
dPdt = b*R**2 - c*P
# 更新
M = M + dMdt*dt
R = R + dRdt*dt
P = P + dPdt*dt
# 光によるリセット
if i%n_dawn == 0:
R = R/2
# 記録
t_list.append(t)
M_list.append(M)
R_list.append(R)
P_list.append(P)
```

夜明けになると
タンパク質Rが
半分になる

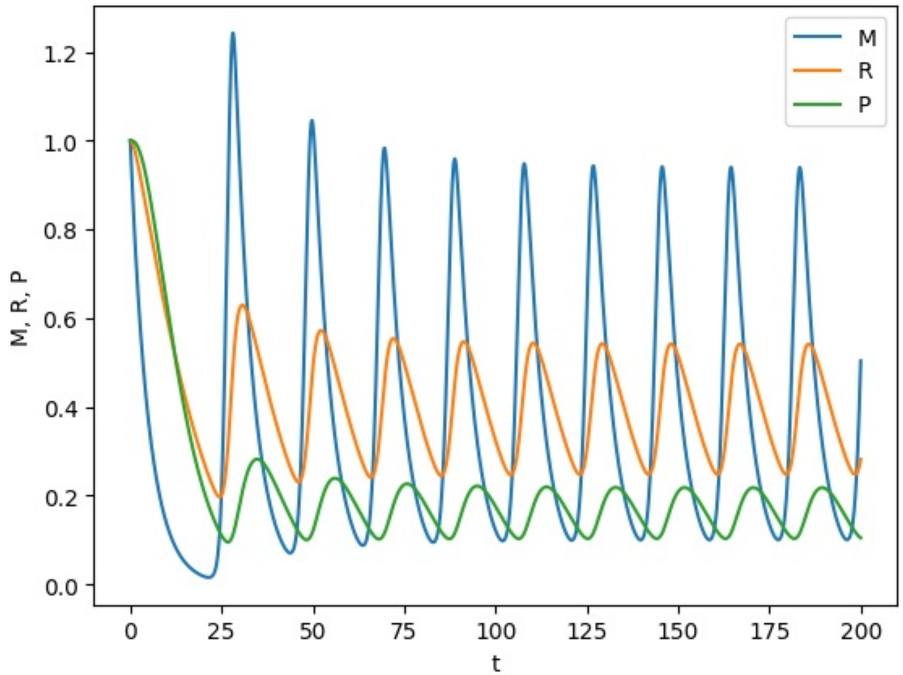
シミュレーション結果をプロット

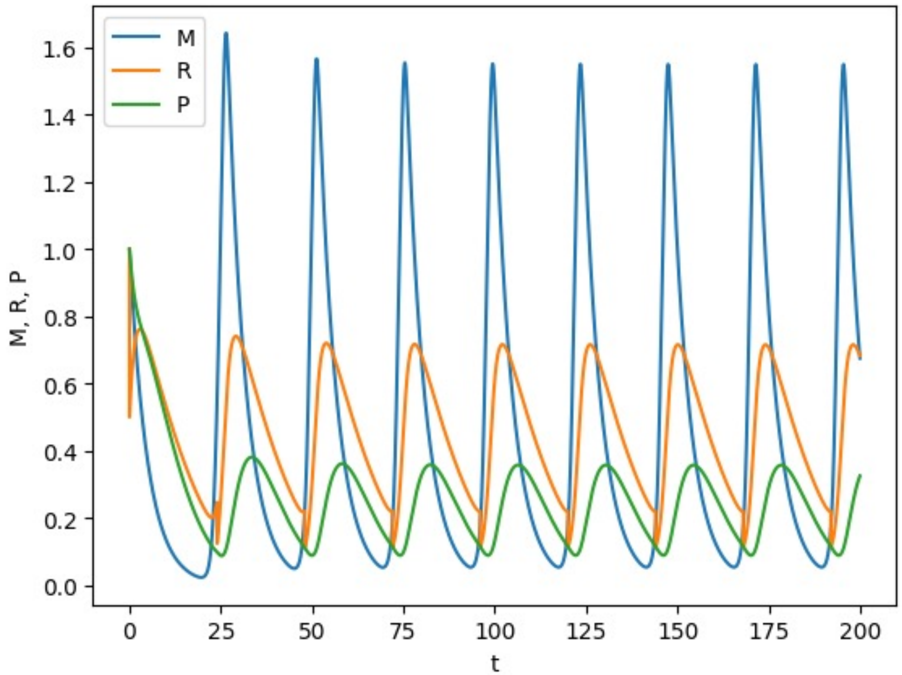
```
# 10-07 結果のプロット
# 時系列
plt.plot(t_list, M_list, label='M')
plt.plot(t_list, R_list, label='R')
plt.plot(t_list, P_list, label='P')
plt.legend()
plt.show()
```



光応答によって周期が変化

```
# 10-08 振動の周期
period = calc_period(t_list[int(n_step/2):],M_list[int(n_step/2):])
print("Period is ", period)
```





推定された周期*

18.85

推定された周期

23.99

* 一定環境下で計測した周期をfree-running periodという

数理モデルは役に立つのか？

時間生物学における数理モデルの強み

- 生物リズムは動的な現象であるためダイナミクスを扱う数理モデルが有効

- 複雑な現象から本質を抜き出すことができる

本日の課題

1. 概日時計における負のフィードバックの役割を説明せよ.
2. 一般に化学反応は温度が高いほど反応速度が早まる. モデル#10-06をもとに反応係数パラメータ (a, s, d, b, c)をすべてX倍(X=1,2,…,10)した時の周期を計算し、横軸に倍率X, 縦軸に周期をとってプロットせよ.
3. 質問, 感想, 要望をどうぞ.

実際の概日時計は温度によって周期が変化することはない.
この性質は温度補償性と呼ばれ, 現在も研究されている.