

グレブナ基底輪読 論文紹介Ⅱ

研究室セミナー2012/11/16

長谷川禎彦

<http://metabolomics.jp/mediawiki/index.php?title=User:Aritalab/Internal/PaperReading>

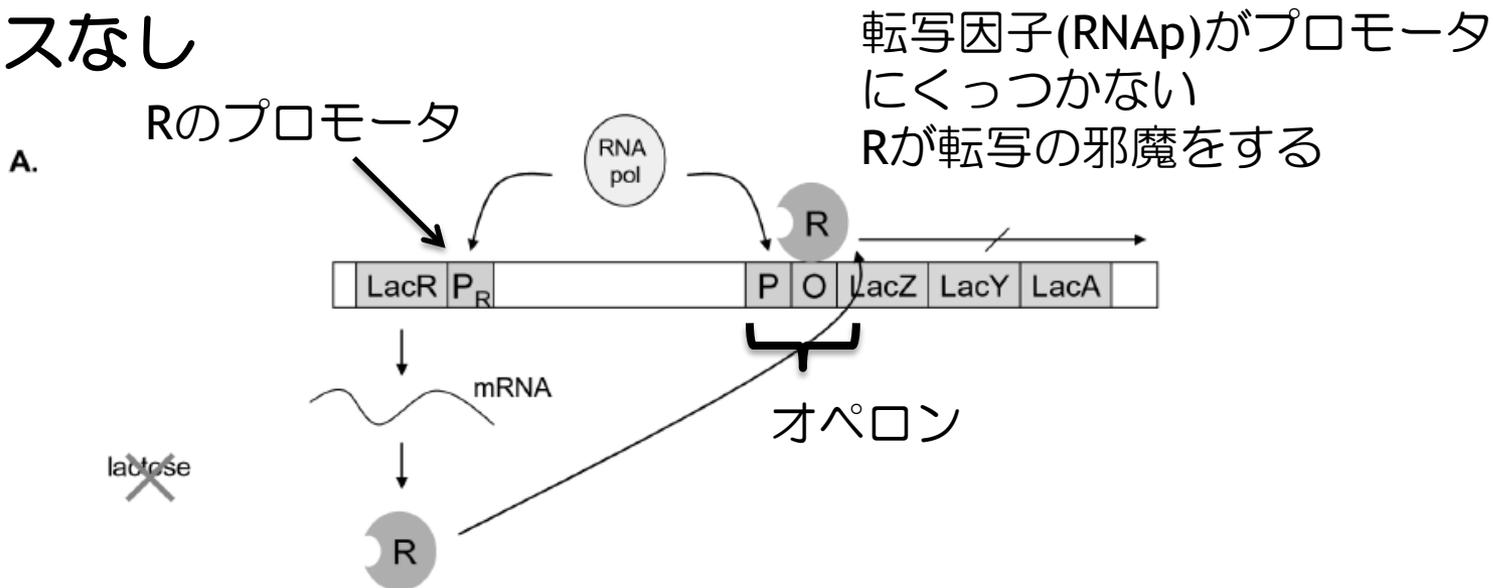
論文

- **Computer algebra in systems biology**
 - R. Laubenbacher and B. Sturmfels
 - The American Mathematical Monthly 116 (2009) 882
 - <http://arxiv.org/abs/0712.4248>

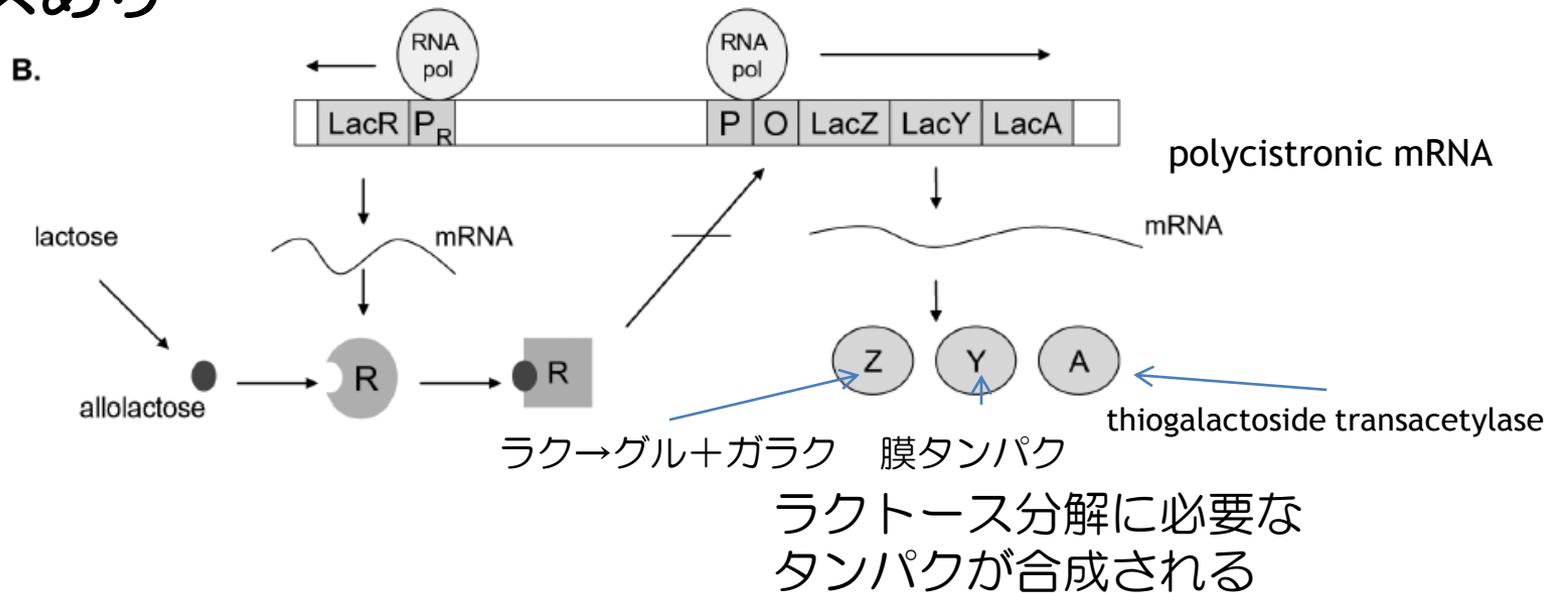
lac Operon

- βガラクトシダーゼ遺伝子
- 大腸菌のラクトースの発現制御機構
 - *lac* Operonが3つの遺伝子（ラクトース分解に必要なタンパク）を制御
- グルコースがなく，ラクトースがある場合に発現する遺伝子モデル

•ラクトースなし



•ラクトースあり

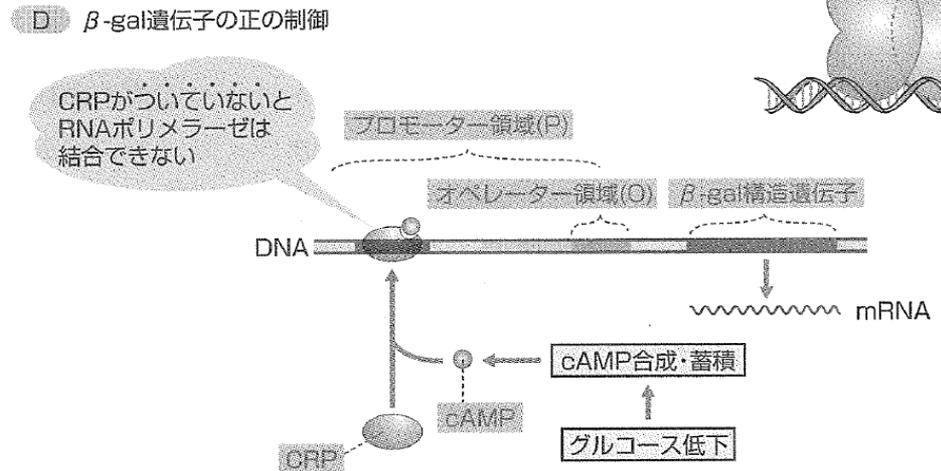
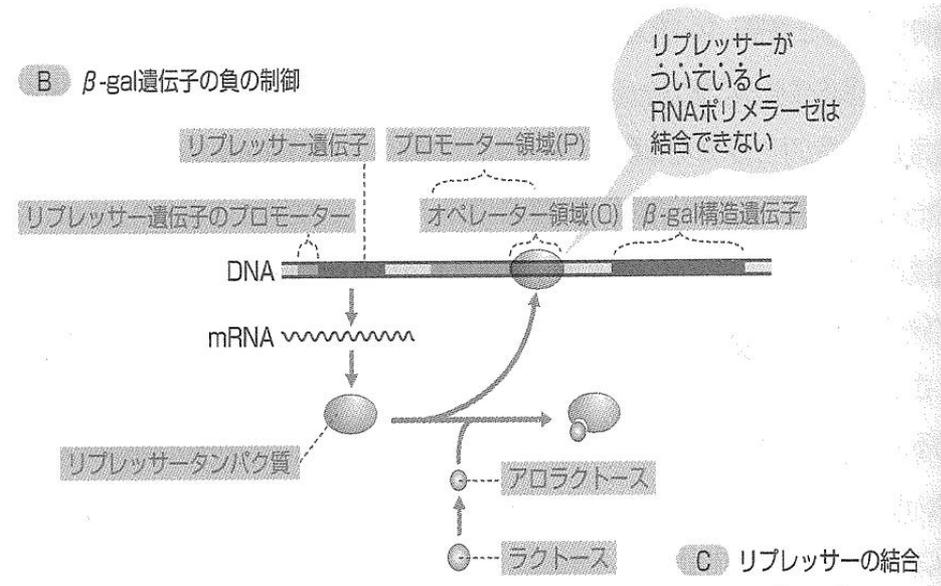


負の制御

- リプレッサーがオペレータに結合するとRNAポリメラーゼが結合しない
 - mRNAが出来ない
- アラクトースがリプレッサーに結合すると、リプレッサーはオペレータに結合出来ない
 - mRNAが出来る

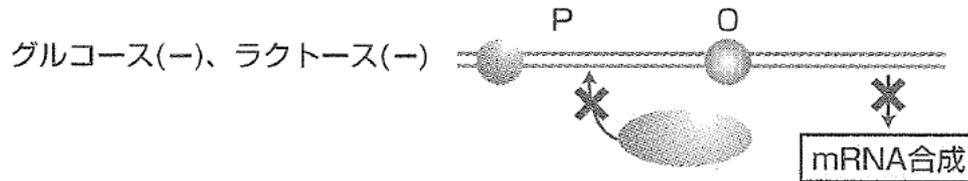
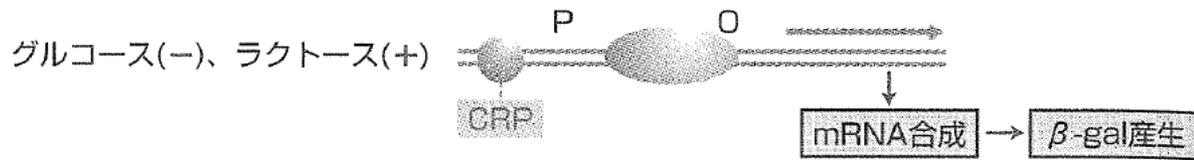
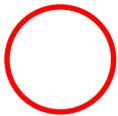
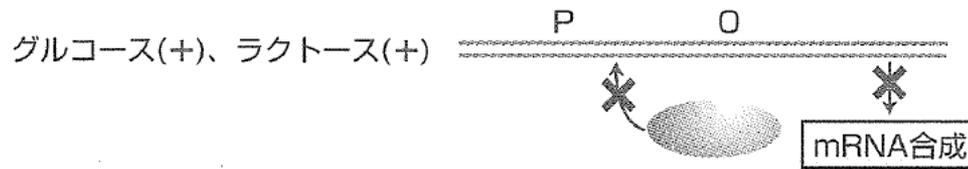
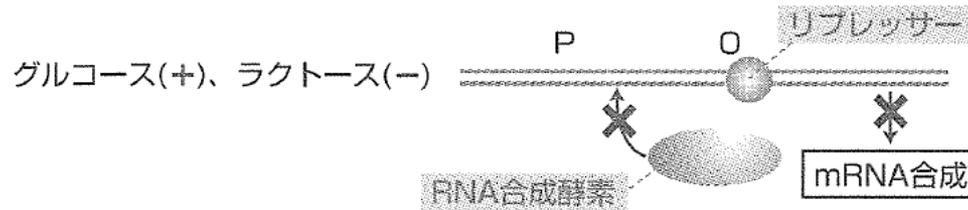
正の制御

- cAMP・CRP複合体がプロモータに結合すると、RNAポリメラーゼが結合出来る
- グルコースが豊富だとcAMPが少ししか出来ない



[井出：よくわかる分子生物学の
基本としくみ]

E β -gal遺伝子の正と負の制御



[井出：よくわかる分子生物学の基本としくみ]

メカニズム

- ラクトースはアロラクトースに変換
- CAPがcAMPと複合体を形成して、オペロンの活性化領域に結合
- 膜タンパク (LacY)は細胞内に細胞内にラクトースを輸送
- βガラクトシダーゼ (LacZ) はラクトースをグルコースに変換。ラクトースをアロラクトースにも変換。

Discrete model

- (1) mRNA for the genes LacZ, LacY, and LacA (M) (the value of this variable indicates whether the operon is ON or OFF),
- (2) *lac* permease (P), 膜タンパク
- (3) β -galactosidase (B), ラクトースをアロラクトースとガラクトースに変換
- (4) catabolite activator protein CAP (C), cAMPと結合してオペロンの
- (5) repressor protein LacI (R), 活性化領域に結合
- (6) lactose (L) and allolactose (A),
- (7) low concentrations of lactose (L_ℓ) and allolactose (A_ℓ).

これは人工的に導入された変数

Al=Falseは低濃度, Al=Trueは高濃度

- (1) mRNA for the genes LacZ, LacY, and LacA (M) (the value of this variable indicates whether the operon is ON or OFF),
- (2) *lac* permease (P),
- (3) β -galactosidase (B),
- (4) catabolite activator protein CAP (C),
- (5) repressor protein LacI (R),
- (6) lactose (L) and allolactose (A),
- (7) low concentrations of lactose (L_ℓ) and allolactose (A_ℓ).

$$(1) H_M(t+1) = \neg R(t) \wedge C(t), \quad \begin{array}{l} \text{リプレッサーがなく, CAP} \cdot \text{cAMP複合体がある場合に} \\ \text{mRNAに転写} \end{array}$$

$$(2) H_P(t+1) = M(t), \quad \text{mRNAからの翻訳}$$

$$(3) H_B(t+1) = M(t), \quad \text{mRNAからの翻訳}$$

$$(4) H_C(t+1) = \neg g, \quad \text{グルコースがないとき, cAMPが蓄積してくる}$$

$$(5) H_R(t+1) = \neg A(t) \wedge \neg A_\ell(t), \quad \text{アロラクトースが低濃度のとき}$$

$$(6) H_A(t+1) = L(t) \wedge B(t), \quad \text{B-galによるラクトースの変換}$$

$$(7) H_{A_\ell}(t+1) = A(t) \vee L(t) \vee L_\ell(t),$$

$$(8) H_L(t+1) = \neg g \wedge P(t) \wedge a, \quad \text{外のラクトースを膜タンパクが輸送}$$

$$(9) H_{L_\ell}(t+1) = \neg g \wedge (L(t) \vee a).$$

F2 (二元体) に変換する

$$a \wedge b = a \cdot b$$

$$a \vee b = a + b + ab$$

$$\neg a = a + 1$$



$$H_M = (R + 1)C = RC + C,$$

$$H_P = M = H_B,$$

$$H_C = g + 1,$$

$$H_R = (A + 1)(A_\ell + 1) = AA_\ell + A + A_\ell + 1,$$

$$H_A = LB,$$

$$H_{A_\ell} = A + L + L_\ell + LL_\ell + AL + AL_\ell + ALL_\ell,$$

$$H_L = (g + 1)aP,$$

$$H_{L_\ell} = (g + 1)(L + aL + a).$$

双安定な定常状態

- 定常状態は

$$H_M(M, P, B, C, R, A, A_\ell, L, L_\ell) = M$$

⋮



$g=0, a=0$		$g=1, a=0$
$(0, 0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0),$		$(0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0),$
$(0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0),$		$(1, 1, 1, 1, 0, 1, 1, 1, 1).$
$g=1, a=1$		$g=0, a=1$

グルコースがなく，ラクトースがある状態のみで発現する

グレブナ基底

例えば $g=0$, $a=1$ とすると

$$x_1 = x_4x_5 + x_4$$

$$x_2 = x_1$$

$$x_3 = x_1$$

$$x_4 = 1$$

$$x_5 = x_6x_7 + x_6 + x_7 + 1$$

$$x_6 = x_3x_8$$

$$x_7 = x_6 + x_8 + x_9 + x_8x_9 + x_6x_8 + x_6x_9 + x_6x_8x_9$$

$$x_8 = x_2$$

$$x_9 = 1$$



グレブナ基底を計算

$$x_5, x_1 + 1, x_2 + 1, x_3 + 1, x_4 + 1, x_6 + 1, x_7 + 1, x_8 + 1, x_9 + 1.$$

Continuous model

- Hill式を用いた微分方程式
 - R : repressorの濃度
 - M : mRNAの濃度
 - A : アロラクトースの濃度

$$R = \frac{1}{1 + A^n}$$

$$\frac{dM}{dt} = c_0 + c(1 - R) - \gamma M$$

$$\frac{dA}{dt} = ML - \delta A - \frac{vMA}{h + A}$$

定常状態

$$c_0 + c \left(1 - \frac{1}{1 + A^n} \right) - \gamma M = ML - \delta A - \frac{vMA}{h + A} = 0$$

Aに関する方程式 (Lをパラメータとして残しておく)

$$4A^7 + (29 - 21L)A^6 - 42LA^5 + 4A^2 + (9 - L)A - 2L = 0.$$

判別式 (Lに関する12次の方程式)

$$L_1 = 0.68454... \quad \text{and} \quad L_2 = 1.51054...$$



三つの定常点 (二つの安定点)

$$(0.2272, 0.0506, 0.9994), (0.6907, 0.1859, 0.8642), (2.3717, 1.0368, 0.0132).$$

おまけ

グレブナ基底で数独

- Gröbner Basis Representations of Sudoku
 – *The College Mathematics Journal*
 Vol. 41, No. 2 (March 2010), pp. 101-112

	2	4	
			2
3			
	1	3	

(c) Daily Sudoku Ltd 2006.

$$\left. \begin{array}{l} (x-1)(x-2)(x-3)(x-4) = 0 \quad \text{各セルには1-4が入る} \\ x \cdot y \cdot z \cdot w - 24 = 0 \\ x + y + z + w - 10 = 0 \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{列, 行, ブロックでは} \\ \text{必ず異なる値 (1-4) が} \\ \text{入る} \end{array}$$

x	y		
z	w		

$$16 + 8 \cdot 2 + 4 \cdot 2 = 40 \text{本の式}$$



グレブナ基底で解く

おまけ

グレブナ基底で数独

- Mapleで実装してみた
- 実行速度
 - 4x4 0.1秒以下
 - 6x6 数秒～数十秒
 - 9x9 実行不能（40ヒントの簡単な問題）
 - メモリ16Gを超える

	2	4	
			2
3			
	1	3	

(c) Daily Sudoku Ltd 2006.

			1		6
6		4			
1		2			
			5		1
			6		3
5		6			

(c) Daily Sudoku Ltd 2006. All rights reserved.

おまけ

グレブナ基底で数独

$$\begin{aligned} & [x_{4,4} - 2, x_{4,3} - 3, x_{4,2} - 4, x_{4,1} - 1, x_{3,4} - 1, x_{3,3} - 4, x_{3,2} - 3, \\ & x_{3,1} - 2, x_{2,4} - 3, x_{2,3} - 2, x_{2,2} - 1, x_{2,1} - 4, x_{1,4} - 4, x_{1,3} \\ & - 1, x_{1,2} - 2, x_{1,1} - 3] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & [x_{4,3} - 3, x_{4,2} - 4, x_{4,1} + x_{4,4} - 3, x_{3,4} + x_{4,4} - 3, x_{3,3} - 4, x_{3,2} \\ & - 3, x_{3,1} - x_{4,4}, x_{2,4} - 3, x_{2,3} - 2, x_{2,2} - 1, x_{2,1} - 4, x_{1,4} - 4, \\ & x_{1,3} - 1, x_{1,2} - 2, x_{1,1} - 3, x_{4,4}^2 - 3x_{4,4} + 2] \end{aligned}$$