

# サークルディアンリズムのデジタル周期制御

## Digital Periodic Control for Circadian Rhythm

80715968 久住徹也 (Tetsuya Kusumi) Supervisor 大森浩充 (Hiromitsu Ohmori)

### 1 緒論

システムバイオロジーは、生命をシステムとして理解することを目的とした生物学の新しい一分野であり、このシステムバイオロジーの観点からサークルディアンリズムの研究が近年盛んに行われている。サークルディアンリズムは、人間の睡眠や体温変化だけでなく、動物や虫の活動、バクテリアの光合成、植物の葉就眠運動など、ほとんどの生物に見られる約 24 時間周期のリズムである。またサークルディアンリズムと健康は大きな関係があり、特にこのリズムの乱れと癌や不眠症、精神的疾患などは深い関係があると考えられている。そこでこのリズムを回復させることによってこれらの病気を抑制させようとする研究が行われている。

本研究では、Goldbeter により提案されたショウジョウバエの分子モデル [1] を用い、この CT(Continuous-Time) モデルから同定した DT(Discrete-time) モデルによってデジタルコントローラを設計、さらに制御対象のリズム周期の乱れに対して 24 時間周期を保つことのできる制御系構成手法を提案する。

### 2 ショウジョウバエのサークルディアンリズムモデル

1995 年に Goldbeter によって提案されたショウジョウバエのサークルディアンリズムモデルは図 1 のように表される。この 5 次元分子モデルは、まず per 遺伝子が細胞核の中で情報を mRNA に転写する。この転写された mRNA は核から細胞質へと移動し、細胞質のリボソームで遺伝子情報を翻訳してタンパク質 (PER<sub>0</sub>) を生成する。生成されたタンパク質はまず一価にリン酸化され (PER<sub>1</sub>)、次に二価にリン酸化され (PER<sub>2</sub>)、その一部は細胞核内へ移動する。この細胞核内へ移動したタンパク質は、遺伝子情報の mRNA への転写を抑制する作用を持っている。つまりサークルディアンリズムは、遺伝子の転写・翻訳、タンパク質のリン酸化、細胞核内タンパク質による遺伝子の転写抑制という負のフィードバックによって生み出されている。

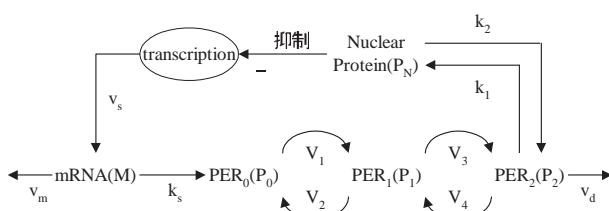


図 1: ショウジョウバエの 5 次元分子モデル [1]

このモデルは、mRNA、細胞質内タンパク質 (PER<sub>0</sub>)、一価リン酸化タンパク質 (PER<sub>1</sub>)、二価リン酸化タンパク質 (PER<sub>2</sub>)、核内タンパク質の濃度をそれぞれ  $M$ ,  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_N$  とすると、Michaelis-Menten の平衡近似式と Hill の式に基づき、以下の 5 次元の非線形微分方程式で表現することができる。ただし  $v_s$  は転写の最大速度、 $v_m$  は mRNA の最大分解速度、 $v_d$  は PER<sub>2</sub> の最大分解速度、 $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ ,  $V_4$  はリン酸化・逆リン酸化反応の最大速度を表す。また、 $k_s$ ,  $k_1$ ,  $k_2$  は各反応の定数、 $K_l$ ,  $K_m$ ,  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$ ,  $K_4$ ,  $K_d$  は Michaelis 定数、 $n$  は Hill 係数を表す。

$$\dot{M}(t) = v_s \frac{K_l^n}{K_l^n + P_N^n(t)} - v_m \frac{M(t)}{K_m + M(t)} \quad (1)$$

$$\dot{P}_0(t) = k_s M(t) - V_1 \frac{P_0(t)}{K_1 + P_0(t)} + V_2 \frac{P_1(t)}{K_2 + P_1(t)} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \dot{P}_1(t) &= V_1 \frac{P_0(t)}{K_1 + P_0(t)} - V_2 \frac{P_1(t)}{K_2 + P_1(t)} \\ &\quad - V_3 \frac{P_1(t)}{K_3 + P_1(t)} + V_4 \frac{P_2(t)}{K_4 + P_2(t)} \end{aligned} \quad (3)$$

$$\begin{aligned} \dot{P}_2(t) &= V_3 \frac{P_1(t)}{K_3 + P_1(t)} - V_4 \frac{P_2(t)}{K_4 + P_2(t)} \\ &\quad - k_1 P_2(t) + k_2 P_N(t) - v_d \frac{P_2(t)}{K_d + P_2(t)} \end{aligned} \quad (4)$$

$$\dot{P}_N(t) = k_1 P_2(t) - k_2 P_N(t) \quad (5)$$

### 3 問題設定

周期を変動させるパラメータ  $v_d$  の値が時間変化した場合に対しても  $M$  が 24 時間周期を継続するようなデジタル制御系の構成手法を提案する。ここで、24 時間周期の正常体を規範モデル、 $v_d$  の値が変化した変異体を制御対象とする。

まず、本制御系のデジタルコントローラは規範モデルの DT モデルをもとに設計するため、まずは 5 次元モデルの DT モデルを設計する。

次に規範モデルから発生した  $M[k]$  を参照値  $M_d[k]$  とし、これを用いて制御入力  $u[k]$  を決定する Digital Controller を DT モデルをもとに設計する。

さらにパラメータ変化に対応するため、制御対象の  $M(t)$  をサンプリング時間  $T$  で測定した  $M[k]$  をもとにパラメータ  $v_d$  を推定する適応機構を設計する。

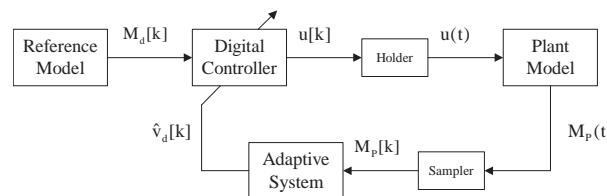


図 2: 制御系ブロック線図

### 4 制御系設計

#### 4.1 DT モデルの設計

5 次元モデル (1) ~ (5) を CT モデル

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) \quad (6)$$

$$\begin{aligned} x(t) &= [M(t) \ P_0(t) \ P_1(t) \ P_2(t) \ P_N(t)]^T \\ &= [x_1(t) \ x_2(t) \ x_3(t) \ x_4(t) \ x_5(t)]^T \end{aligned}$$

とする。このモデル (6) に対して DT 積分ゲイン  $\Gamma_T(x[k])$  を導入して以下のような DT モデルに書き換える。

$$\begin{aligned} \delta x[k] &= \frac{x[k+1] - x[k]}{T} \\ &= \Gamma_T(x[k]) f(x[k]) \end{aligned} \quad (7)$$

$$\Gamma_T(\mathbf{x}[k]) = \begin{bmatrix} \gamma_{T,1}(\mathbf{x}[k]) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_{T,2}(\mathbf{x}[k]) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_{T,3}(\mathbf{x}[k]) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma_{T,4}(\mathbf{x}[k]) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \gamma_{T,5}(\mathbf{x}[k]) \end{bmatrix} \quad (8)$$

この DT モデル (7) が CT モデル (6) のステップ不变モデルとなるために、DT モデルの応答と CT モデルの応答がサンプル時刻上で一致するよう DT 積分ゲインを決定する。その手法として式 (7) を DT 積分ゲイン  $\gamma_{T,i}(\mathbf{x}[k])$  をパラメータとする非線形回帰モデルにあてはめ、CT モデルの信号から DT 積分ゲインを同定する。すなわち、DT モデルの第  $i$  行に対して回帰誤差

$$e_i[k] = \delta x_i[k] - \gamma_{T,i}(\mathbf{x}[k]) f_i(\mathbf{x}[k]) \quad (9)$$

を計測した  $N + 1$  個のサンプルを使って  $N$  個つくり、その二乗を足し合わせた

$$E_i = \sum_{k=0}^N e_i^2[k] \quad (10)$$

が最小となるような  $\gamma_{T,i}(\mathbf{x}[k])$  を非線形最小二乗法を用いて決定する。以下、DT 積分ゲインを組み込んだ DT モデルのパラメータには「'」の添え字をつけ表記する。

## 4.2 Digital Flatness Controller の設計

DT モデルをもとに Digital Flatness Controller の設計を行う。このコントローラは規範モデルから発生させた参照値  $M_d$  を用い、制御入力  $u[k] = k_s[k]$  を次のように決定する。

まず式 (1) の DT モデルより

$$P_N[k] = \left( \frac{v'_s K_l^n}{\frac{M_d[k+1] - M_d[k]}{T} + v'_m \frac{M_d[k]}{K_m + M_d[k]}} - K_l^n \right)^{\frac{1}{n}} \quad (11)$$

を得る。次に式 (5) の DT モデルより

$$P_2[k] = \frac{\frac{P_N[k+1] - P_N[k]}{T} + k'_2 P_N[k]}{k'_1} \quad (12)$$

同様に、式 (4), (3) の DT モデルを変形し、さらにパラメータ  $v_d$  を推定値  $\hat{v}_d$  とすると

$$P_1[k] = \frac{K_3}{\frac{V'_3}{\frac{P_2[k+1] - P_2[k]}{T} + k'_1 P_2[k] + \hat{v}_d \frac{P_2[k]}{K_d + P_2[k]} + V'_4 \frac{P_2[k]}{K_4 + P_2[k]} - k'_2 P_N[k]} - 1} \quad (13)$$

$$P_0[k] = \frac{K_1}{\frac{V'_1}{\frac{P_1[k+1] - P_1[k]}{T} + V'_3 \frac{P_1[k]}{K_3 + P_1[k]} + V'_2 \frac{P_1[k]}{K_3 + P_1[k]} - V'_4 \frac{P_2[k]}{K_4 + P_2[k]} - 1} \quad (14)}$$

最終的に式 (2) の DT モデルより制御入力は次のようになる。

$$k_s[k] = \frac{\frac{P_0[k+1] - P_0[k]}{T} + V'_1 \frac{P_0[k]}{K_1 + P_0[k]} - V'_2 \frac{P_1[k]}{K_2 + P_1[k]}}{M_d[k]} \quad (15)$$

## 4.3 離散型適応機構の設計

本研究では、制御対象の mRNA 濃度 ( $M(t)$ ) をサンプリング時間  $T = 0.5\text{h}$  でサンプリングした  $M[k]$  を用いて、制御対象の  $M_P(t)$  を 24 時間周期に制御することが目的である。そこで偏差としてあるサンプル時刻における mRNA 濃度 ( $M[k]$ ) と 24 時間前の mRNA 濃度 ( $M[k - 48]$ ) との差をとり、この偏差を  $e[k]$  とすると

$$e[k] = M[k] - M[k - 48] \quad (16)$$

と表すことができる。そして  $M[k]$ ,  $e[k]$  を用いて  $\hat{v}_d[k]$  を以下のように設計する。

$$\hat{\theta}_i[k] = \hat{\theta}_i[k-1] + \mu M[k-i]e[k], \quad \mu > 0 \quad (17)$$

$$\hat{v}_{dP}[k] = \sum_{i=0}^{47} \hat{\theta}_i[k] \quad (18)$$

## 5 シミュレーション結果

まず DT モデルを同定するために、式 (10) において  $N = 144$  とし MATLAB の Optimization Toolbox に含まれる lsqcurvefit コマンドを用いて DT 積分ゲインを決定した。同定した DT モデルと CT モデルの mRNA 濃度 ( $M(t)$ ) 变化を以下の図 3 に示す。

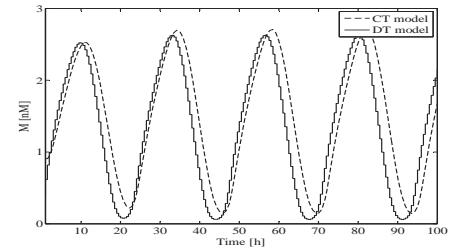


図 3: サンプル周期  $T = 0.5\text{h}$  での DT モデルの応答

次に図 2 の制御系におけるシミュレーション結果を示す。図 4 は制御前と制御後の  $M(t)$  变化を示している。ただし  $t = 300\text{h}$  から制御を開始し、 $0 \leq t < 600$  で  $v_d = 1.0\text{nMh}^{-1}$ ,  $600 \leq t$  で  $v_d = 2.0\text{nMh}^{-1}$  とした。

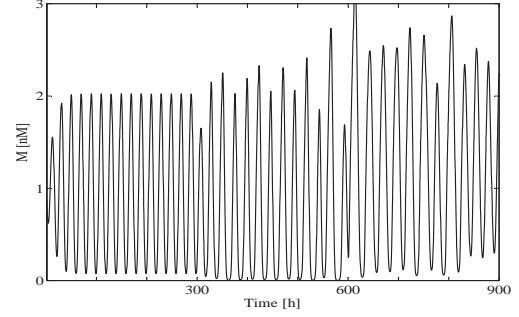


図 4: 制御前と制御後の  $M(t)$  变化

図 4 より制御入力前は周期が約 20 時間だったが、制御入力後はパラメータ変化が起っても周期を約 24 時間に保っていることがわかる。

## 6 結論

本研究ではサーフィアンリズムの DT モデルからデジタルコントローラを設計し、さらにパラメータ変化によって概日周期からはずれた制御対象を 24 時間周期リズムに回復することができる制御系の構成手法を提案した。また数値シミュレーションによりその有効性を確認した。

## 参考文献

- [1] Goldbeter A, "A model for circadian oscillations in Drosophila period protein (PER)," Proc. R. Soc. Lond. B, vol. 261, pp. 319-324, 1995
- [2] Laroche B, Claude D, "Flatness-Based Control of PER Protein Oscillations in a Drosophila Model," IEEE Transactions on Automatic Control, vol. 49, no. 2, pp. 175-183, 2004