

生化学反応系で見られる 振動現象

藤井 雅史

東京大学 黒田研

お知らせ

今日使うファイル類は

<http://kurodalab.bi.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2014/Day6/>

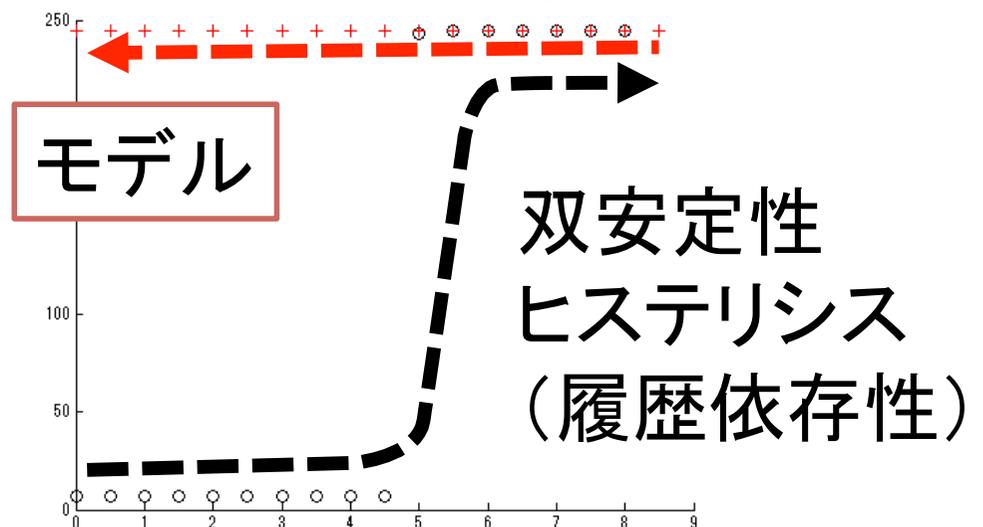
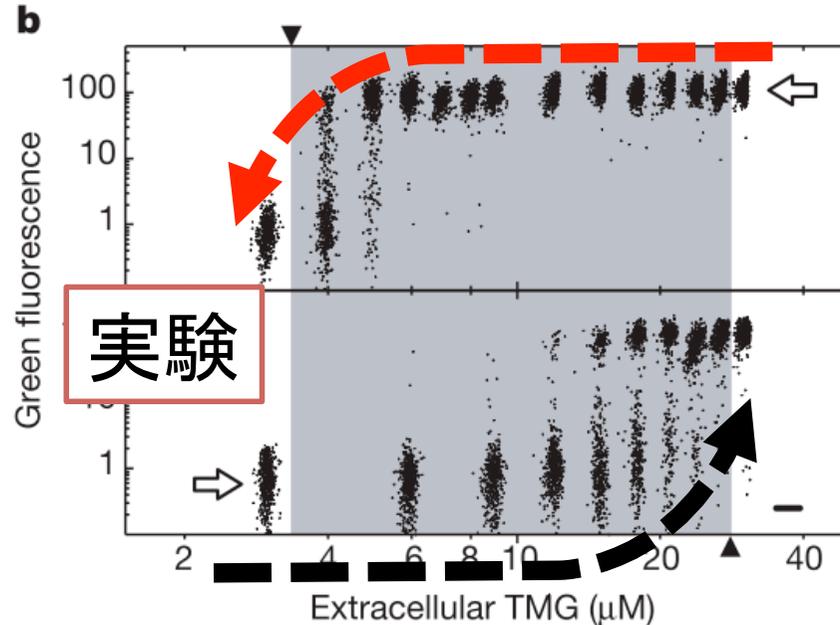
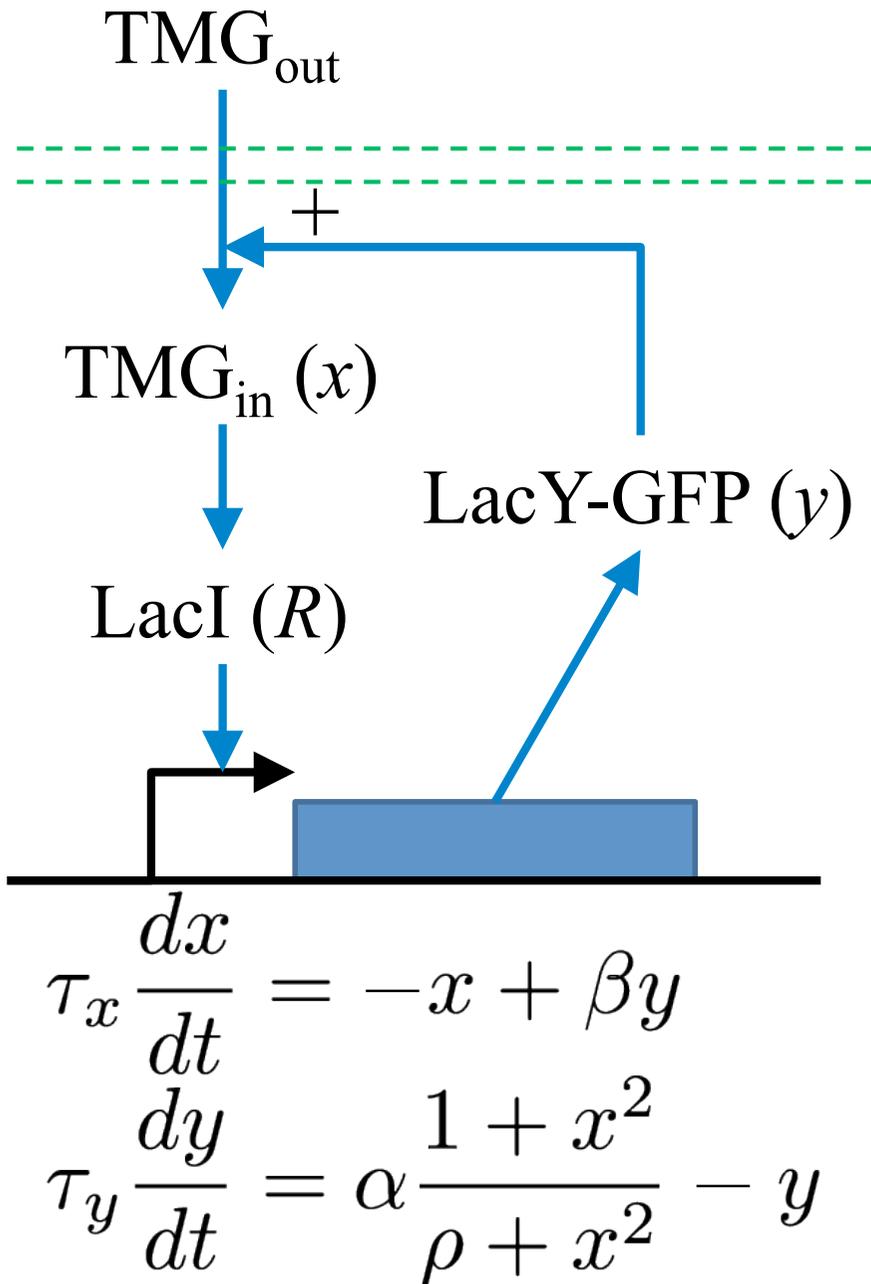
に置いてあります。(テキストエンコーディングはSJIS)

慣れてきたら自力で全部書く、あるいは、
これまで作ったプログラムを応用して作るようにして下さい。

課題が終わった人は、
積極的に発展課題に取り組んで下さい。

前回の復習 -反応の双安定性-

Ozbudak et al. (2004) Nature



生体内での振動現象

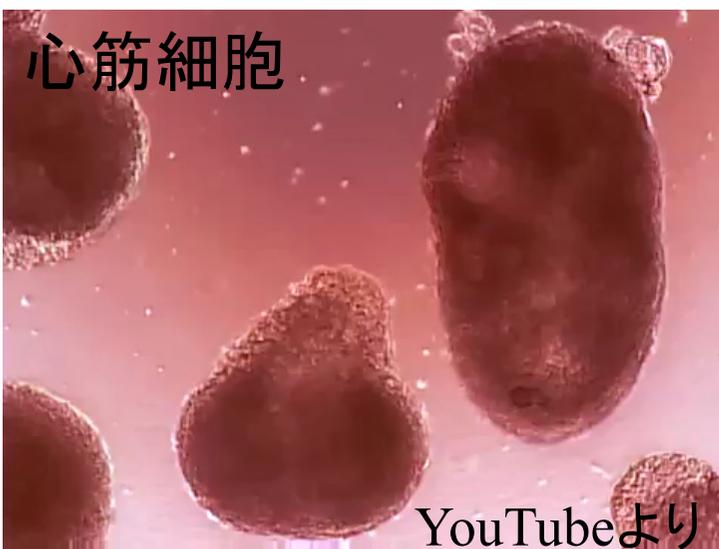
- ・心拍、血糖値、細胞分裂、概日周期、etc...

↳ 起源: 細胞内の生化学反応・遺伝子発現の振動

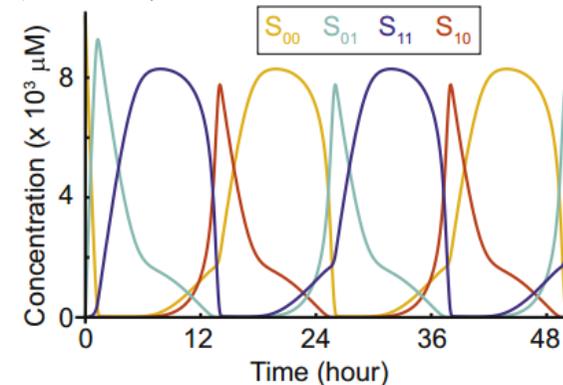
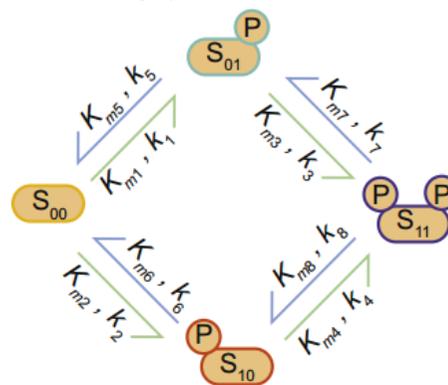


本日のメニュー

- ・ 解糖系から: *Sel'kov* モデル
- ・ 神経発火から: *FitzHugh-Nagumo* モデル
- ・ 合成生物学から: *Repressilator* モデル



リン酸化反応の振動の数理モデル

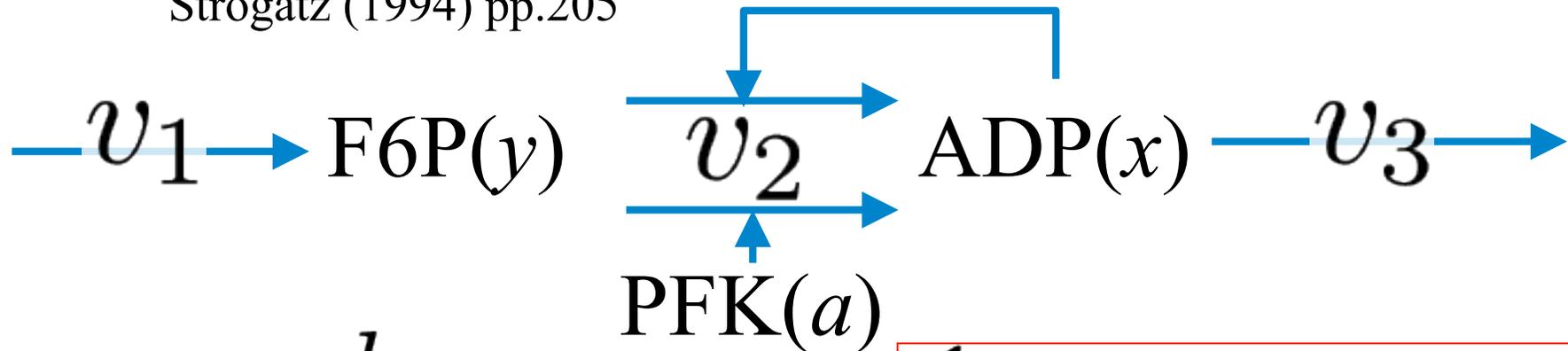


Jolley *et al.*, Cell Report (2012)

生体内での振動現象1

例1. 解糖系の振動モデル (*Sel'kov model*)

Strogatz (1994) pp.205



$$v_1 = b$$

$$v_2 = ay + x^2y$$

$$v_3 = x$$

$$\begin{cases} \dot{x} = v_2 - v_3 \\ \dot{y} = v_1 - v_2 \end{cases}$$

課題1-1: シミュレーションで振動を確認しよう

パラメータ: $a = 0.06, b = 0.6$

横軸: 時間

初期値: $x(0) = 1, y(0) = 1$

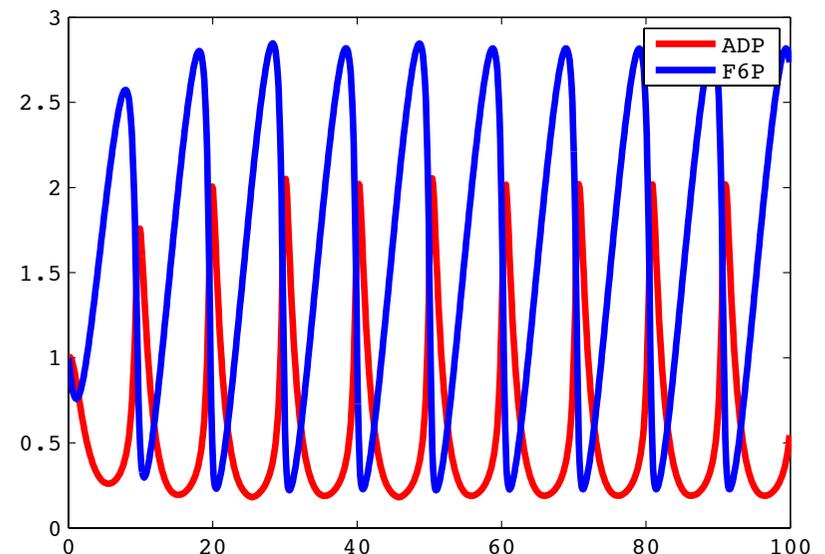
縦軸: 濃度

“selkov.m”をダウンロードして空欄を埋める

```
function selkov()  
    % selkovモデル  
    s0 = [1, 1]; % ADP(x)の初期値とF6P(y)の初期値  
    param = [0.06, 0.6]; % パラメータ a, b  
    time = 0.01:0.1:100; % シミュレーションを行う時間  
  
    [t, time_course] = ode45(@(t, s) ODE(t, s, param), time, s0); % ODEを解く  
    figure(1)  
    plot(t, time_course(:,1), 'r', t, time_course(:,2), 'b'); % 横軸:時間、縦軸:濃度でplot  
    legend({'ADP','F6P'});  
  
end
```

```
function dsdt = ODE(t, s, param)  
    x = s(1); % ADP  
    y = s(2); % F6P  
    a = param(1);  
    b = param(2);  
    v1 =   
    v2 =   
    v3 =   
  
    dsdt(1, :) =  % ADPの時間変化  
    dsdt(2, :) =  % F6Pの時間変化
```

シミュレーション結果

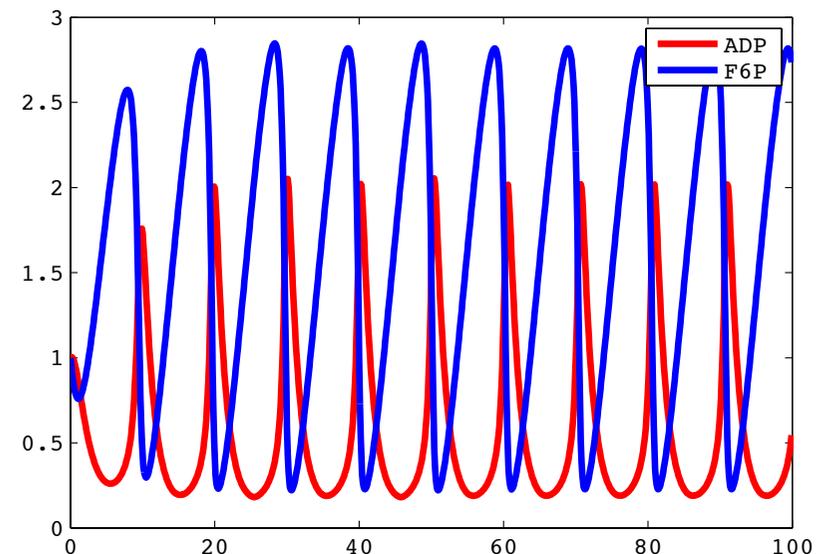


解答例(課題1-1)

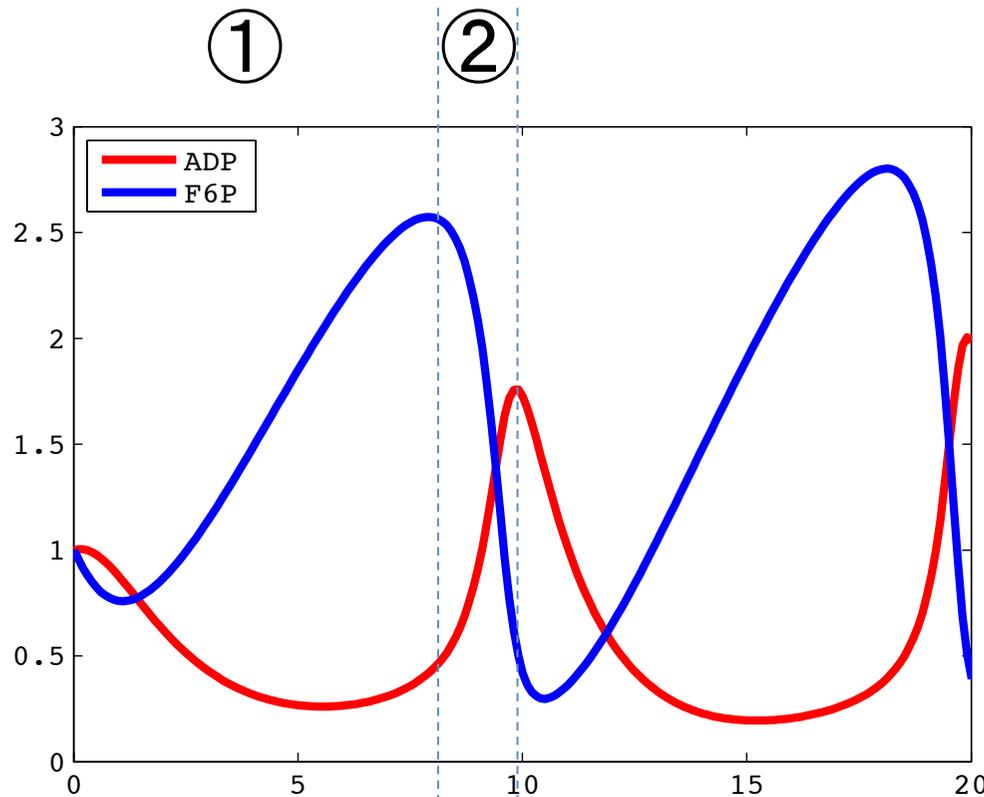
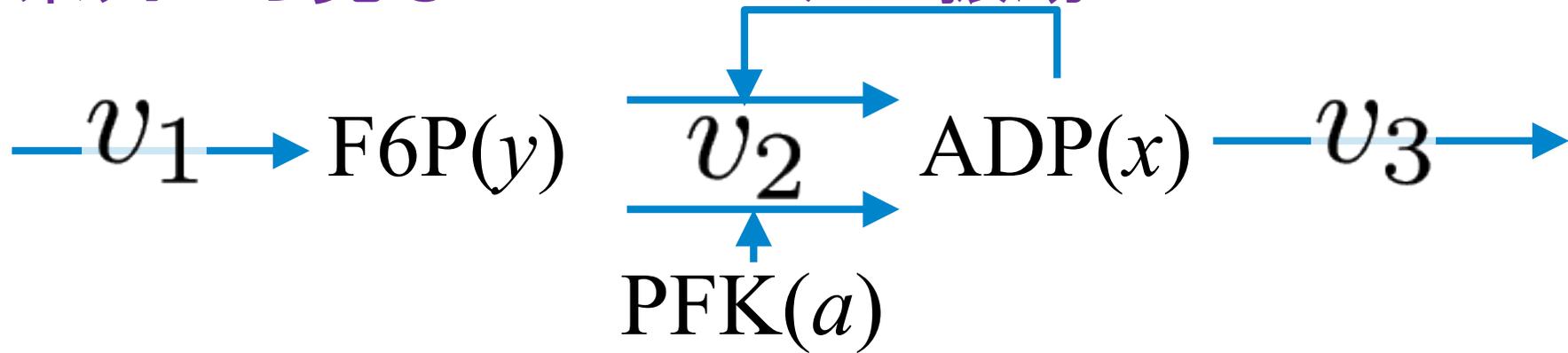
```
function selkov()  
    % selkovモデル  
    s0 = [1, 1]; % ADP(x)の初期値とF6P(y)の初期値  
    param = [0.06, 0.6]; % パラメータ a, b  
    time = 0.01:0.1:100; % シミュレーションを行う時間  
  
    [t, time_course] = ode45(@(t, s) ODE(t, s, param), time, s0); % ODEを解く  
    figure(1)  
    plot(t, time_course(:,1), 'r', t, time_course(:,2), 'b'); % 横軸:時間、縦軸:濃度でplot  
    legend({'ADP','F6P'});  
  
end
```

```
function dsdt = ODE(t, s, param)  
    x = s(1); % ADP  
    y = s(2); % F6P  
    a = param(1);  
    b = param(2);  
    v1 = b;  
    v2 = a .* y + x.^2 .* y;  
    v3 = x;  
  
    dsdt(1, :) = v2 - v3 ; % ADPの時間変化  
    dsdt(2, :) = v1 - v2 ; % F6Pの時間変化  
  
end
```

シミュレーション結果



時系列から見るSel'kov モデル振動のメカニズム



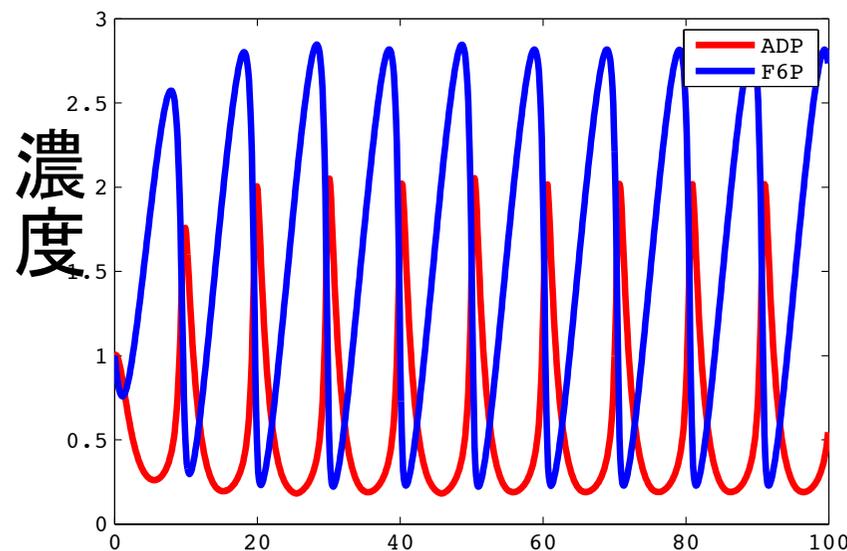
$$v_1 = b$$

$$v_2 = ay + x^2y$$

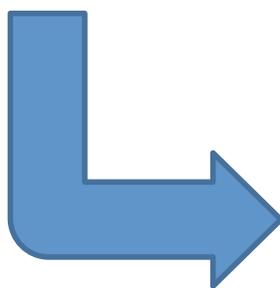
$$v_3 = x$$

- ① 入力(定数)によってF6Pが溜まる。ADPは有限の値を維持。
- ② F6Pが大きくなるとADPが増え、F6Pが減る

x - y 平面上で解軌道を描く



時間



課題1-2:

さっきのファイルをいじって
相平面上での解軌道
(x - y 平面上でplot)
とヌルクラインも描け

相図



F6P (y)

ADP (x)

ヒント

`plot(t, time_course(:,1));`
は横軸:時間、縦軸:ADP濃度。
描きたいのは...

解答例(課題1-2)

```
function selkov2()  
    % selkovモデル  
    (略)  
    figure(1);  
    plot(t, time_course(:,1), 'r', t, time_course(:,2), 'b'); % 横軸:時間、縦軸:濃度でplot  
    figure(2);  
    hold on;  
    plot_nullcline(param); % dx/dt=0, dy/dt=0をplot  
    plot(time_course(:,1), time_course(:,2), 'b'); % 横軸:ADP濃度、縦軸:F6P濃度でplot
```

end

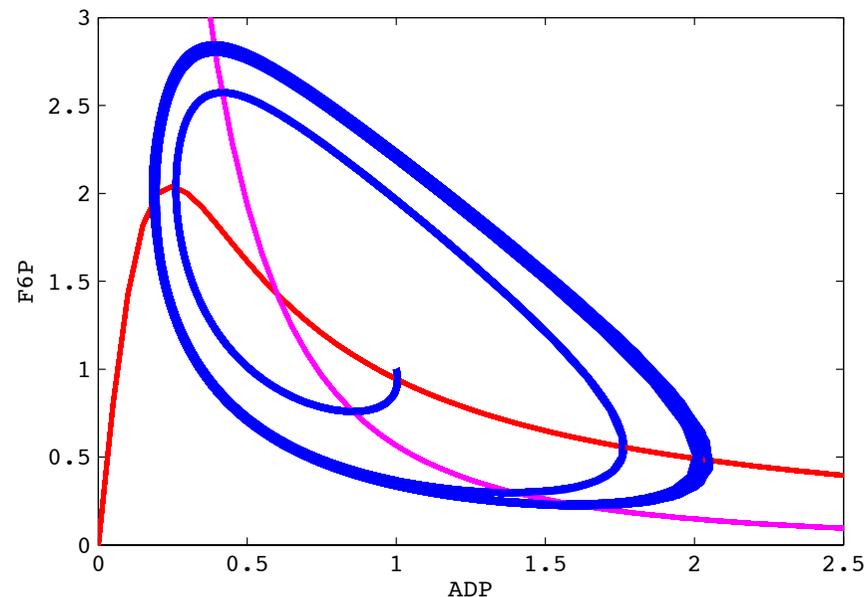
```
function dsdt = ODE(t, s, param)  
    (略)
```

end

```
function plot_nullcline(param)  
    a = param(1);  
    b = param(2);  
    x = 0:0.05:2.5;  
    y1 = x./(a + x.^2);  
    y2 = b./(a + x.^2);  
    plot(x, y1, 'r', x, y2, 'm');
```

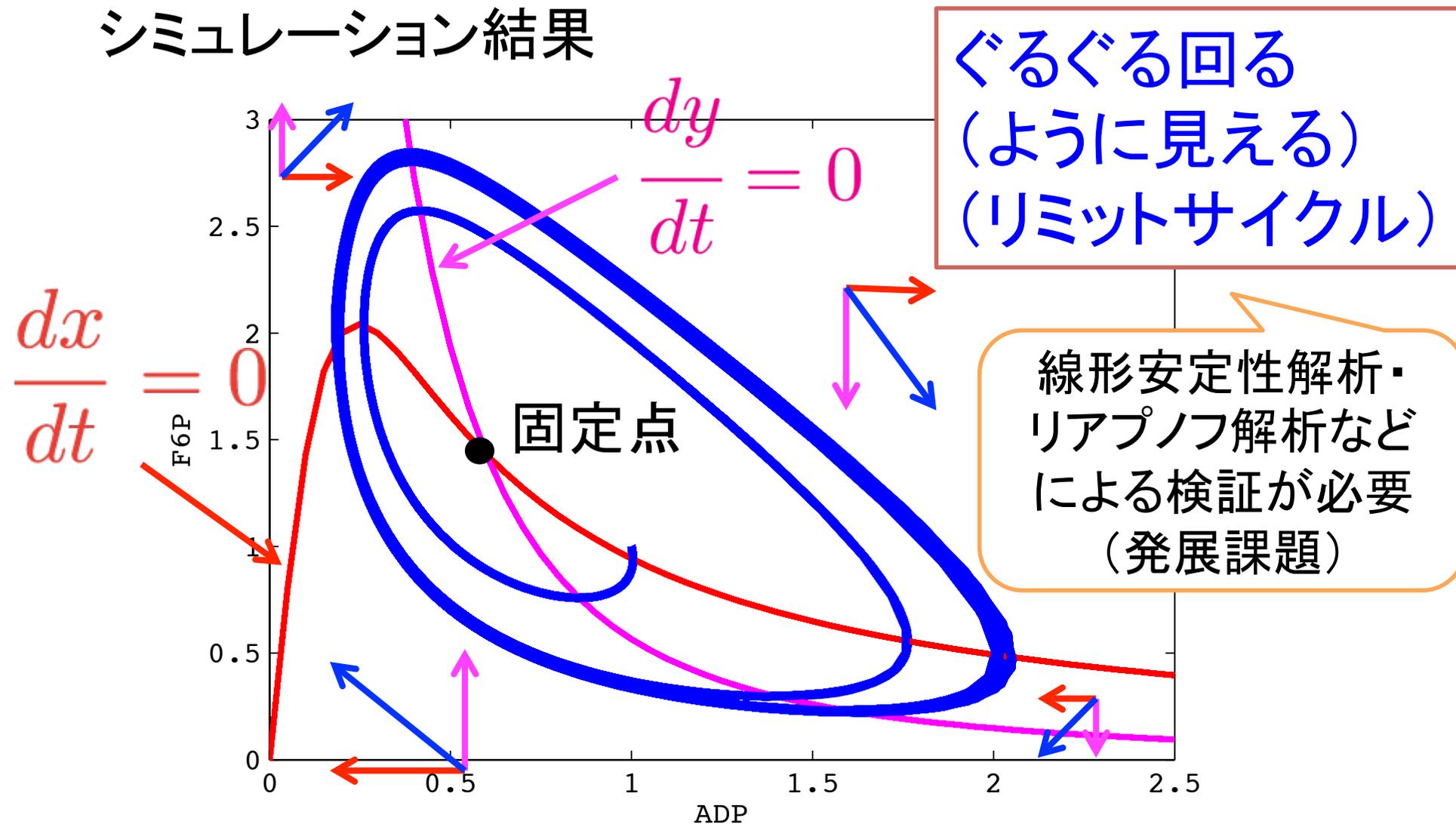
end

シミュレーション結果



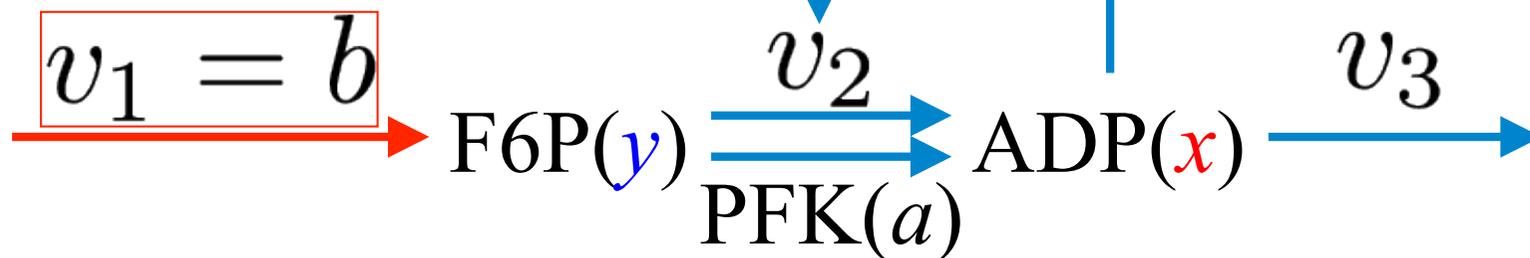
課題1-2 考察

シミュレーション結果

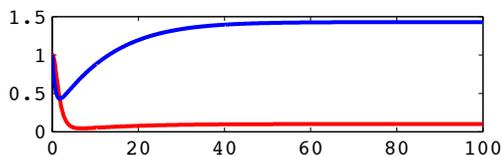


課題1-3: 入力が大きくなる or 小さくなるとどうなるか

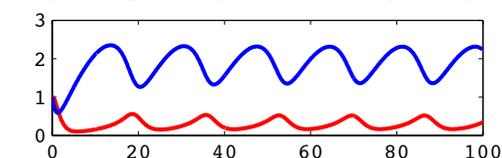
振動解のパラメータ依存性



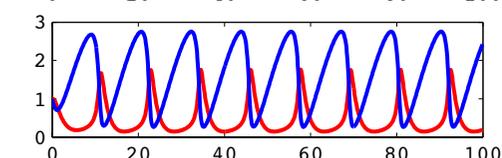
$b = 0.1$



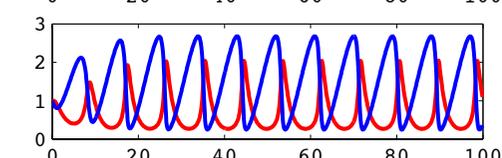
$b = 0.3$



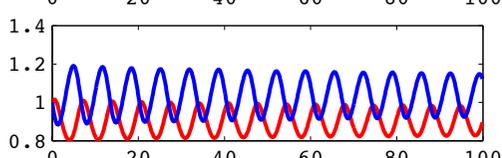
$b = 0.5$



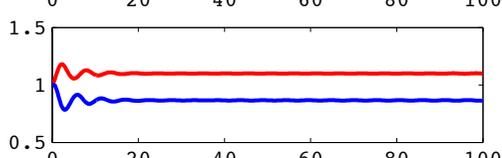
$b = 0.7$



$b = 0.9$



$b = 1.1$



入力の増加

⇒ 振幅: 増加
振動数: 増加

入力の増加

⇒ 振幅: 減少
振動数: 増加

ヒント: 複数のパラメータを計算する場合

for文を使う

```
function selkov()  
    (略)  
    [t, time_course] = ode45(@(t, s) ODE(t, s, param), time, s0);  
  
    figure(1);  
    (略)  
end
```

```
function selkov_parameter_dependency() {  
    (略)  
    b = 0.1:0.2:1.1;  
    for i = 1:numel(b)  
        param(2) = b(i);  
        [t, time_course] = ode45(@(t, s) ODE(t, s, param), time, s0);  
  
        figure(1);  
        hold on; subplot(numel(b), 1, i);  
        plot(t, time_course(:,1), 'r', t, time_course(:,2));  
  
        (略)  
    end  
end
```

```
for i = 1:n  
    (※)
```

```
end
```

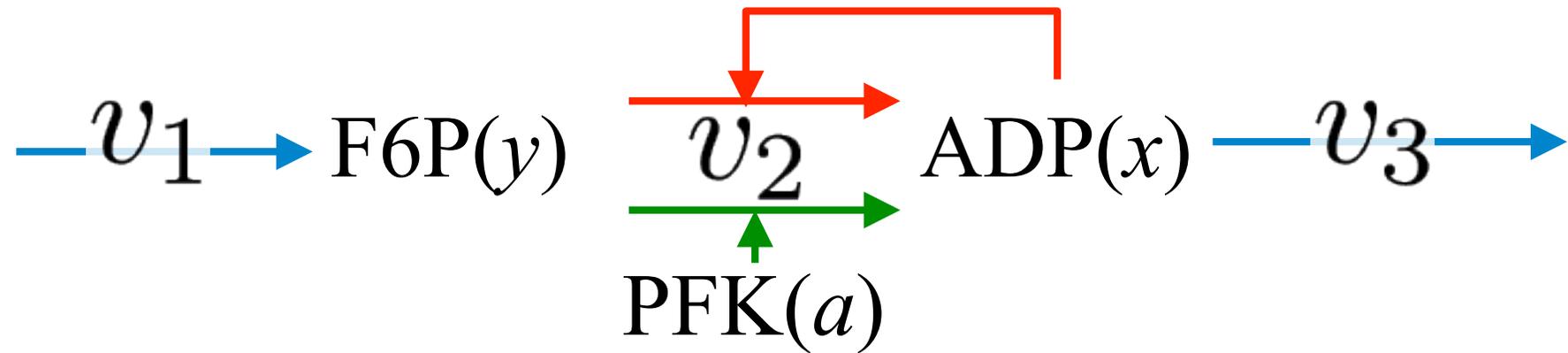
⇒ (※)をn回繰り返す

```
numel(配列)
```

⇒ 配列の要素の個数

解答例はselkov_parameter_dependency.mを参照

Sel'kovモデルの振動解に必要なパラメータとは？



$$v_1 = b$$

$$v_2 = ay + x^2y$$

$$v_3 = x$$

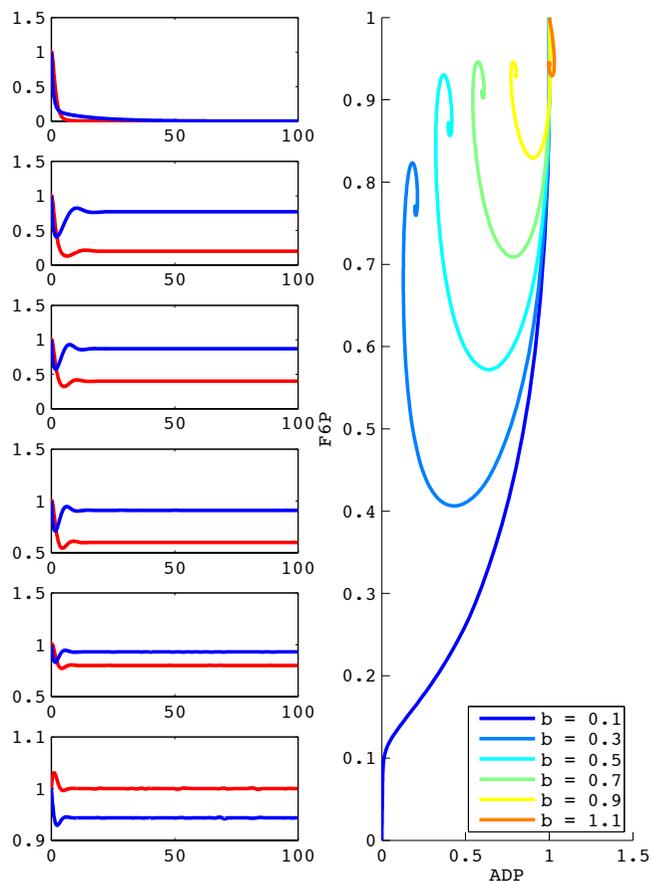
ADPによるF6Pの生成において
F6Pの次数(協調性)が変わる
or/and
PFKによる基礎生成が変わる
(a の値を変える)

どうなるか確認せよ
(課題1-4)

入力(b)依存性も調べよ
(課題1-5)

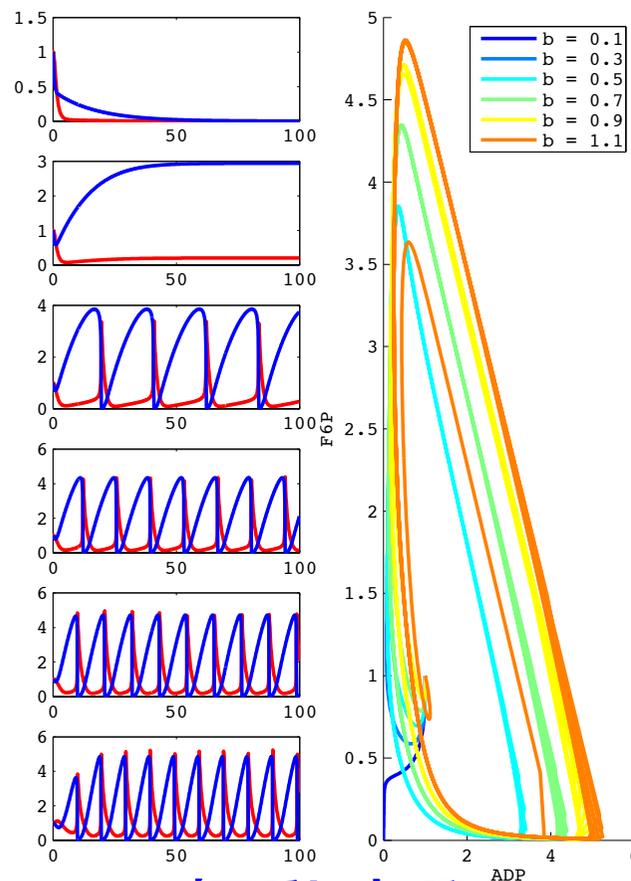
ADPによるF6Pの生成におけるF6Pの次数(協調性)

x の次数が1のとき



振動しない

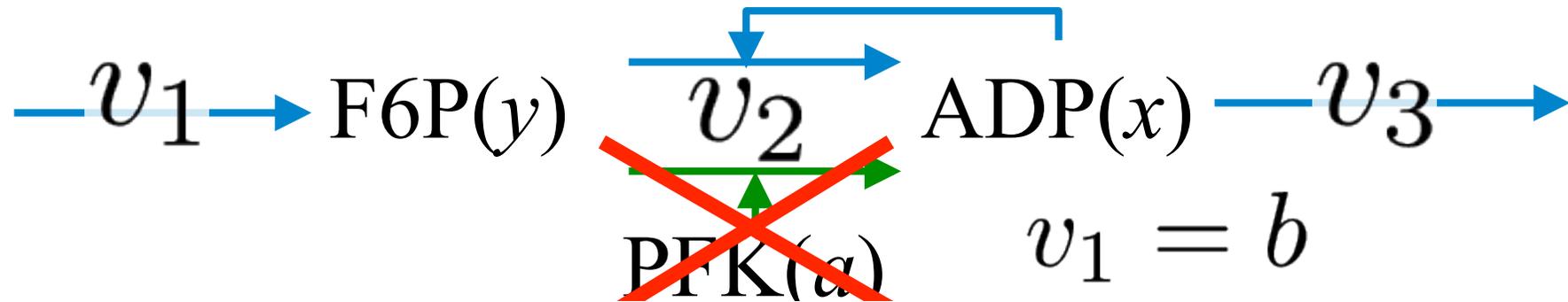
x の次数が3のとき



振動する

Sel'kovモデルの振動には
ポジティブフィードバックの協調性が必要なようだ

PFKによる基礎生成は必要か？



$$v_1 = b$$

$$v_2 = \boxed{ay} + x^2 y$$

$$v_3 = x$$

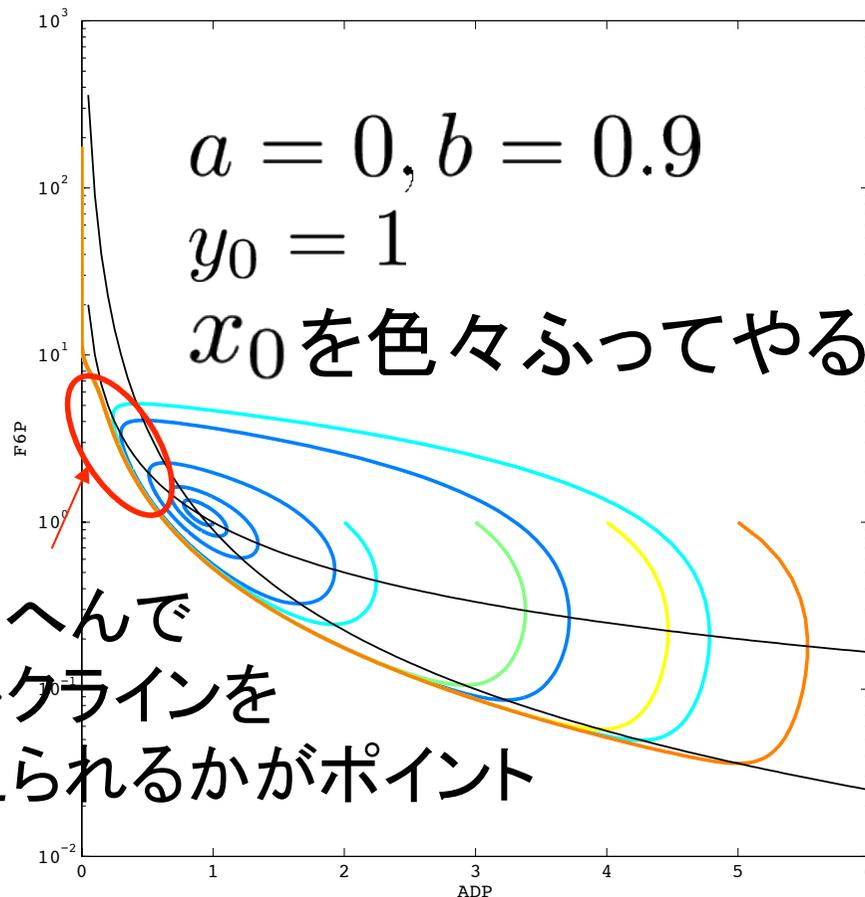
$$(x, y) = \left(b, \frac{1}{b}\right)$$

が唯一の固定点だが...

x が小さくなりすぎると、
 $v_2 = v_3 = 0$ となり、
 y が増加し続ける

こともある (初期値依存)

振動は起こらない



このへんで
 ヌルクラインを
 超えられるかがポイント

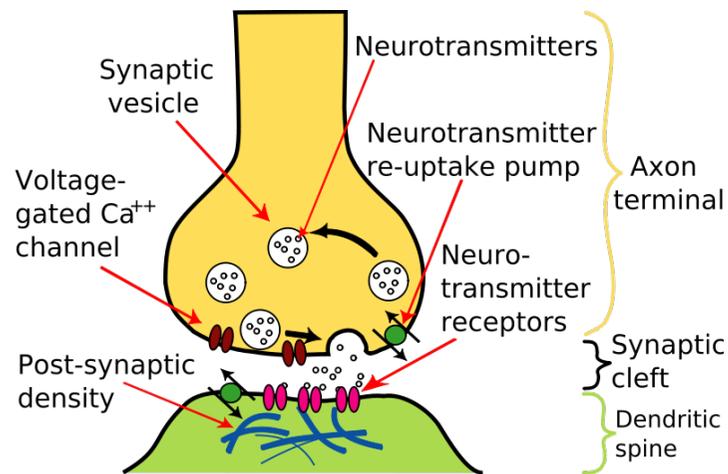
生体内での振動現象2

神経発火の(簡略化)モデル (*FitzHugh-Nagumo model*)

FitzHugh, Biophys. J (1961)

Nagumo *et al.*, Proc. IRE (1962)

(Hodgkin-Huxleyと同様の
振る舞いを示す2変数モデル)



イカの神経軸索を用いた神経発火

⇒ Hodgkin-Huxleyモデル
(4変数、複雑)

数学的に上手く再現

FitzHugh-Nagumoモデル

⇒ van der Pol方程式をベース
(2変数、簡単)

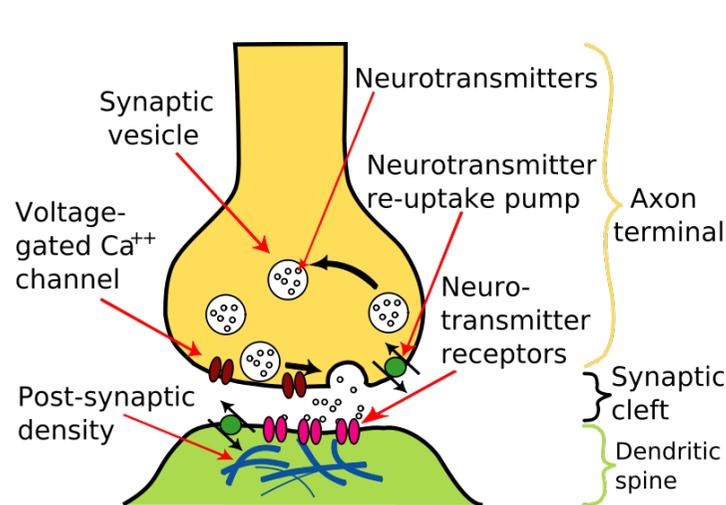
生体内での振動現象2

神経発火の(簡略化)モデル (*FitzHugh-Nagumo model*)

FitzHugh, Biophys. J (1961)

Nagumo *et al.*, Proc. IRE (1962)

(Hodgkin-Huxleyと同様の
振る舞いを示す2変数モデル)



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dv}{dt} = v - \frac{v^3}{3} - w + \underline{Input} \\ \underline{\tau} \frac{dw}{dt} = v - a - bw \end{array} \right.$$

v : 膜電位、 w : 不活性化変数

(簡略化によって集約)

課題2-1: シミュレーションで振動を確認しよう

パラメータ: $a = 0, b = 1, Input = 0, \tau = 10$

初期値: $x(0) = 1, y(0) = 0$

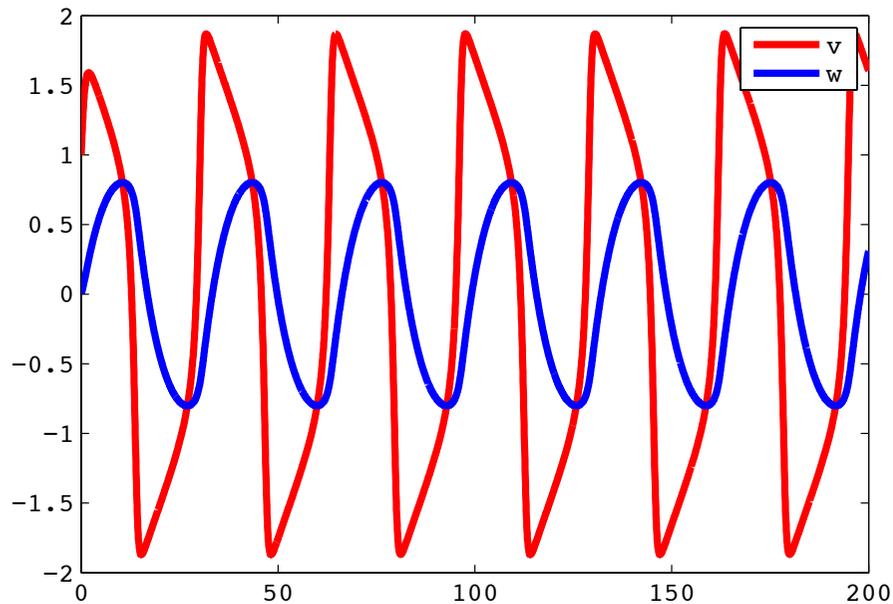
“fitzhugh_nagumo.m”をダウンロードして空欄を埋める

```
function fitzhugh_nagumo()  
    % FitzHugh-Nagumoモデル  
    % ODEを数値的に解く  
    s0 = [1, 0]; % 膜電位(v)の初期値と不活性化変数(w)の初期値  
    param = [0.0, 1, 0, 10]; % パラメータ a, b, Input, tau  
    (略)  
    figure(1);  
    plot( );  
    figure(2);  
    plot( );  
    (略)  
end
```

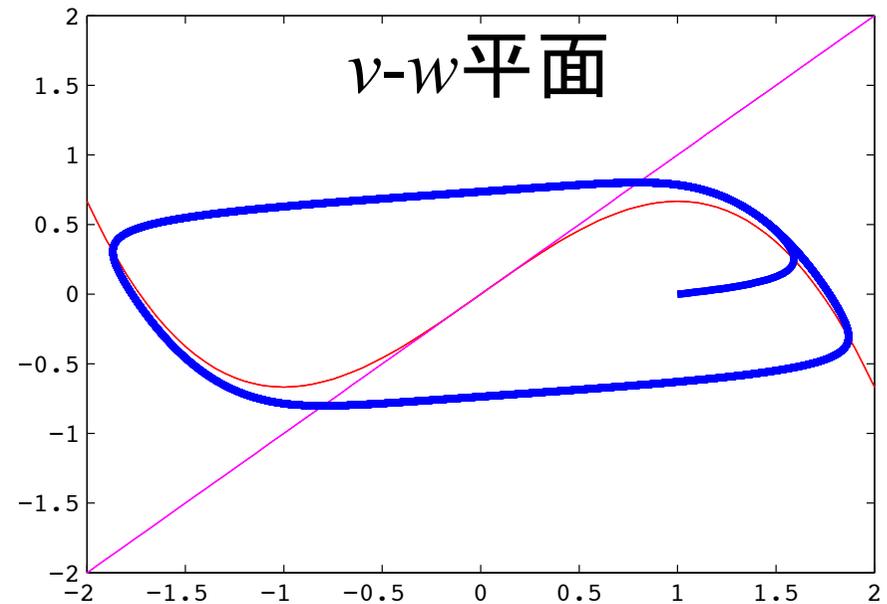
```
function dsdt = ODE(t, s, param)  
    v = s(1); % 膜電位  
    w = s(2); % 不活性化変数  
    a = param(1);  
    b = param(2);  
    Input = param(3);  
    tau = param(4);  
  
    dsdt(1, :) = ;  
    dsdt(2, :) = ;  
end
```

```
function plot_nullcline(param)  
    a = param(1);  
    b = param(2);  
    Input = param(3);  
    tau = param(4);  
  
    v = -2:0.05:2;  
    w1 = ;  
    w2 = ;  
    plot(v, w1, 'r', v, w2, 'm');  
end
```

課題2-1 シミュレーション結果



振動する！



振動解を持つ！

解答例（課題 2-1）

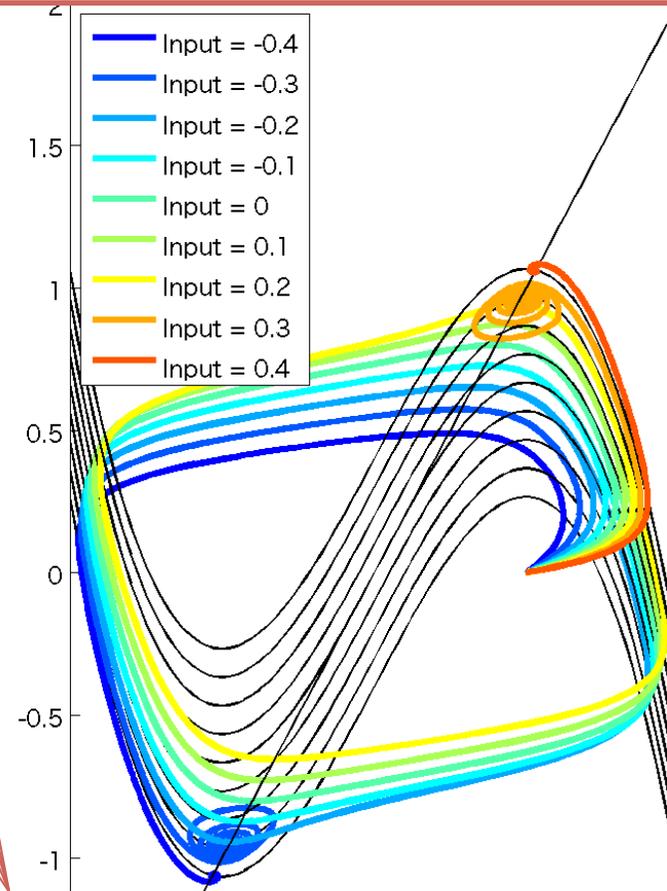
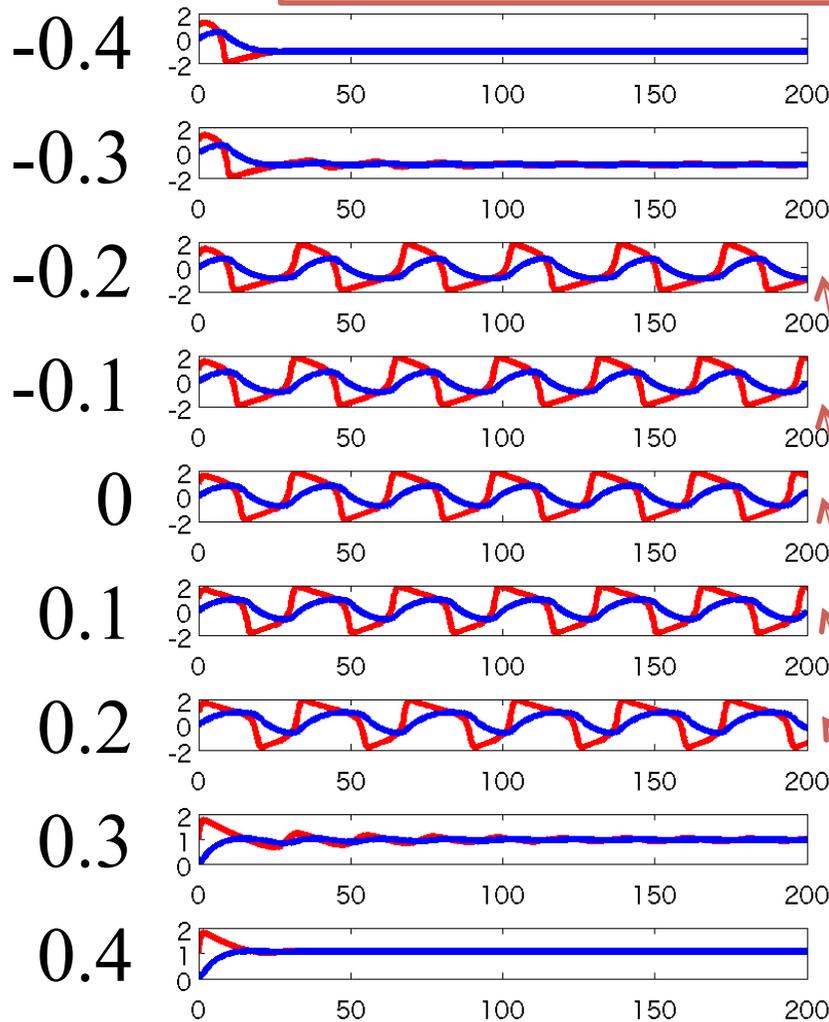
```
function dsdt = ODE(t, s, param)
    (略)
    dsdt(1, :) = v - v.^3./3 - w + Input;
    dsdt(2, :) = 1 ./ tau .* (v - a - b .* w);
end
```

```
function plot_nullcline(param)
    (略)
    w1 = v - v.^3./3 + Input;
    w2 = 1./b .* (v - a);
    plot(v, w1, 'r', v, w2, 'm');
end
```

FitzHugh-Nagumoモデルのパラメータ依存性

Input

Sel'kovモデルの場合を参考にしつつ自力で作ってみる！



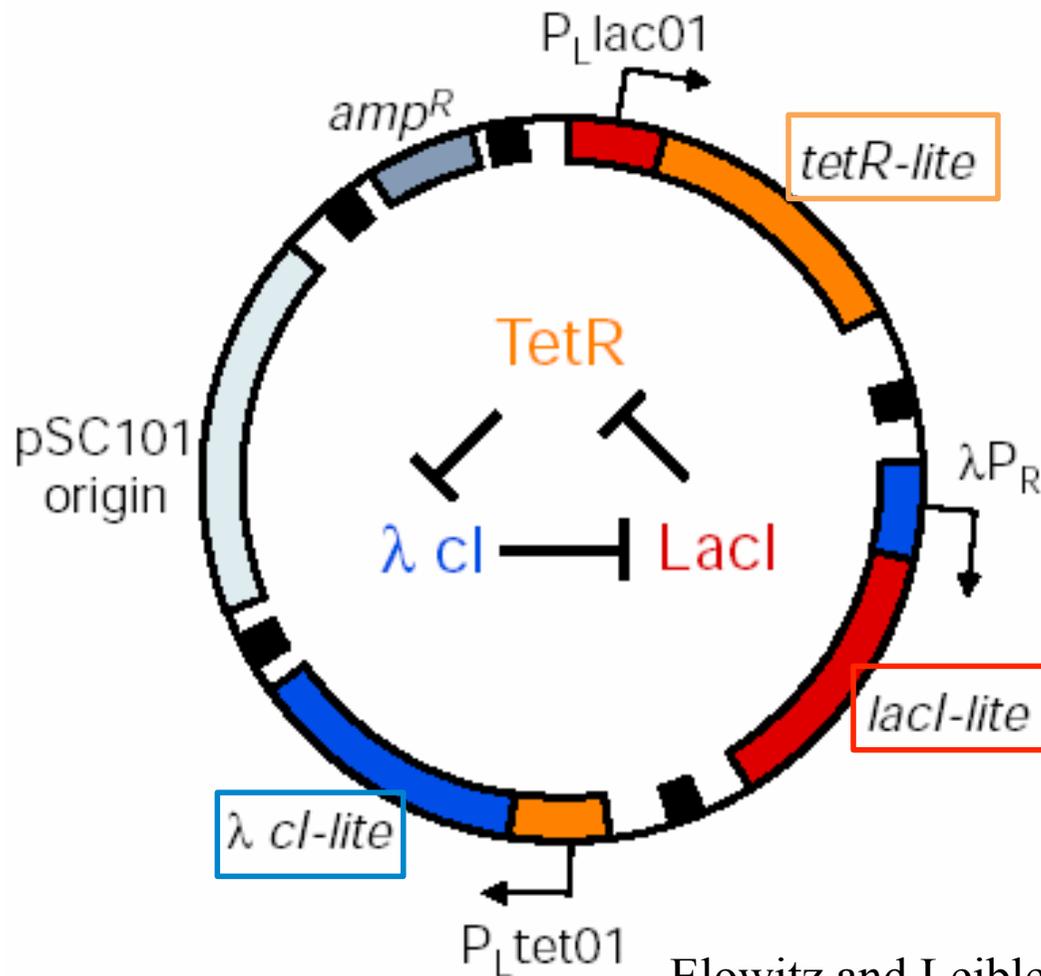
振動する場合、
 v の振幅はほぼ一定

どうしても自力で出来ない場合は、
解答例 (fitzhugh_nagumo_parameter_dependency.m) を参照

生体内での振動現象3

例3. リプレッシレーター (*Repressilator*)

※ 天然にはない組み合わせ、人工的に合成



3種のタンパク質が
各々異なるタンパク質の
プロモーター領域に結合・
発現を抑制

生体内での振動現象3

例3. リプレッシレーター (*Repressilator*)

mRNAの時間変化

$$\frac{dm_i}{dt} = -m_i + \frac{\alpha}{1 + p_j^n} + \alpha_0$$

プロモーター領域に結合した Inhibitorによる発現の阻害

分解 (mRNAに比例)

mRNAの基礎発現

Proteinの時間変化

$$\frac{dp_i}{dt} = \beta(m_i - p_i)$$

分解 (タンパク質量に比例)

翻訳 (mRNAに比例)

各パラメータは無次元化してある

$$(i, j) = (TetR, LacI), (LacI, \lambda cI), (\lambda cI, TetR)$$

$$\alpha = 100, \alpha_0 = 1, \beta = 5, n = 2$$

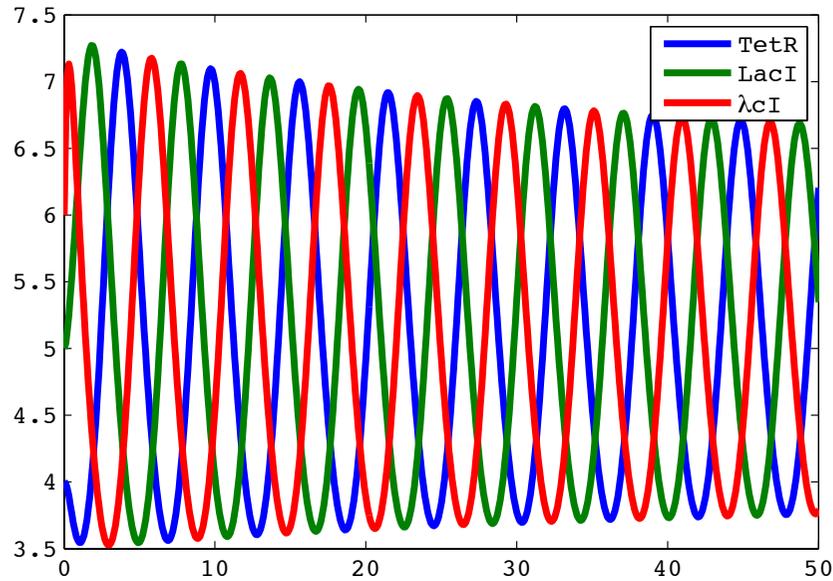
課題3-1 “repressilator.m”をダウンロードして空欄を埋める

```
function repressilator()  
    % Repressilatorモデル  
    % ODEを数値的に解く  
    (略)  
    figure(1);  
    plot( )  
    % 横軸:時間、縦軸:変数でプロット (3種類のタンパク質について)  
    figure(2);  
    plot3( )  
    % 横軸:TetR、縦軸:LacI、高さ軸:  $\lambda$ CI  
end
```

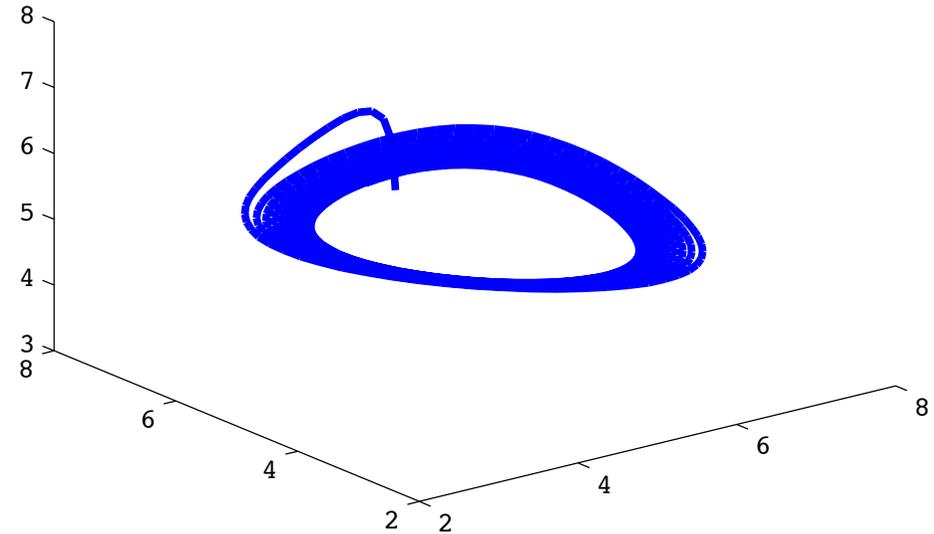
```
function dsdt = ODE(t, s, param)  
    (略)  
    dsdt(1, :) =  % tetR-lite  
    dsdt(2, :) =  % lacI-lite  
    dsdt(3, :) =  %  $\lambda$ CI-lite  
    dsdt(4, :) =  % TetR  
    dsdt(5, :) =  % LacI  
    dsdt(6, :) =  %  $\lambda$ CI  
end
```

3次元のプロット:
plot3([xの配列], [yの配列], [zの配列], 色)

課題3-1 シミュレーション結果



3種類のタンパク質が
位相差を伴って発現！



解答例(課題3-1)

```
function repressilator()  
    % Repressilatorモデル  
    % ODEを数値的に解く  
    (略)  
    figure(1);  
    plot(t, time_course(:,4), 'r', t, time_course(:,5), 'g', t, time_course(:,6), 'b');  
        % 横軸:時間、縦軸:変数でプロット (3種類のタンパク質)  
    figure(2);  
    plot3(time_course(:,4), time_course(:,5), time_course(:,6), 'b');  
        % 横軸:TetR、縦軸:LacI、高さ軸:λcI  
end
```

3次元のプロット:
plot3([xの配列], [yの配列], [zの配列], 色)

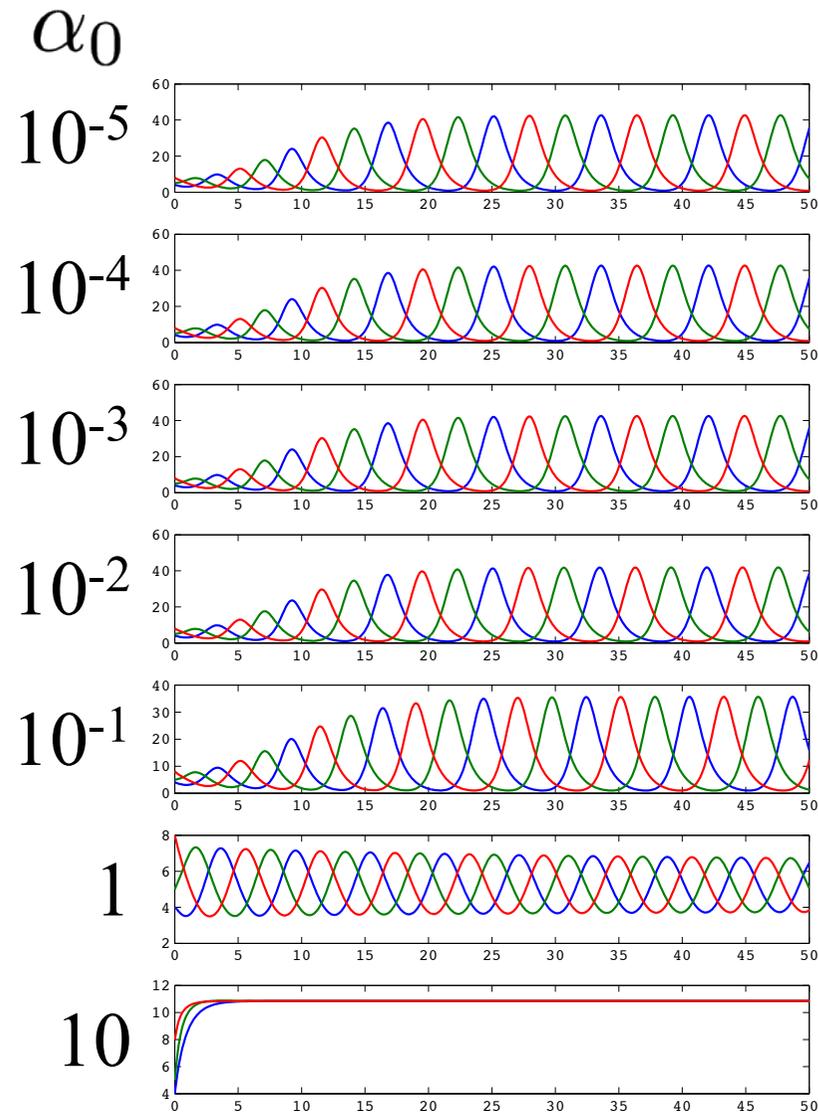
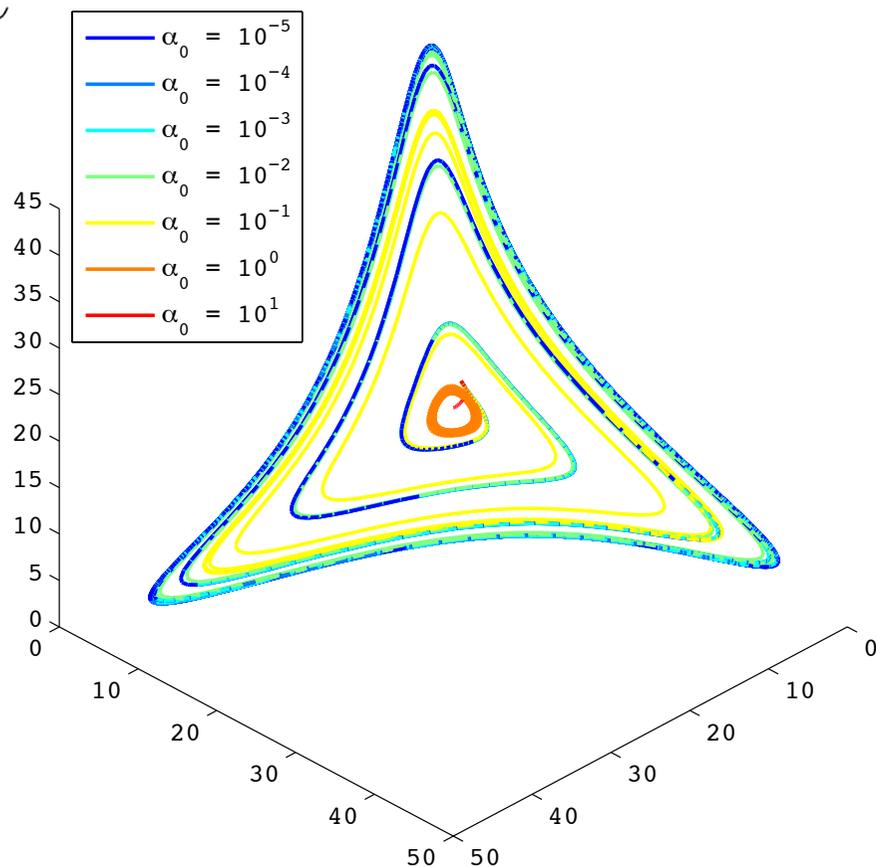
```
function dsdt = ODE(t, s, param)  
    (略)  
    dsdt(1, :) = alpha/(Y^n+1)+alpha0 - x; % tetR-lite (mRNA)  
    dsdt(2, :) = alpha/(Z^n+1)+alpha0 - y; % lacI-lite (mRNA)  
    dsdt(3, :) = alpha/(X^n+1)+alpha0 - z; % λcI-lite (mRNA)  
    dsdt(4, :) = -beta * (X - x); % TetR (Protein)  
    dsdt(5, :) = -beta * (Y - y); % LacI (Protein)  
    dsdt(6, :) = -beta * (Z - z); % λcI (Protein)  
end
```

課題3-2: Repressilatorのパラメータ依存性

mRNAの基礎発現

$$\frac{dm_i}{dt} = -m_i + \frac{\alpha}{1 + p_j^n} + \alpha_0$$

$$\frac{dp_i}{dt} = \beta(m_i - p_i)$$



repressilator_paramater_dependency.m

課題3-3: Repressilatorのパラメータ依存性

$$\frac{dm_i}{dt} = -m_i + \frac{\alpha}{1 + p_j^n} + \alpha_0$$

$$\frac{dp_i}{dt} = \beta(m_i - p_i)$$

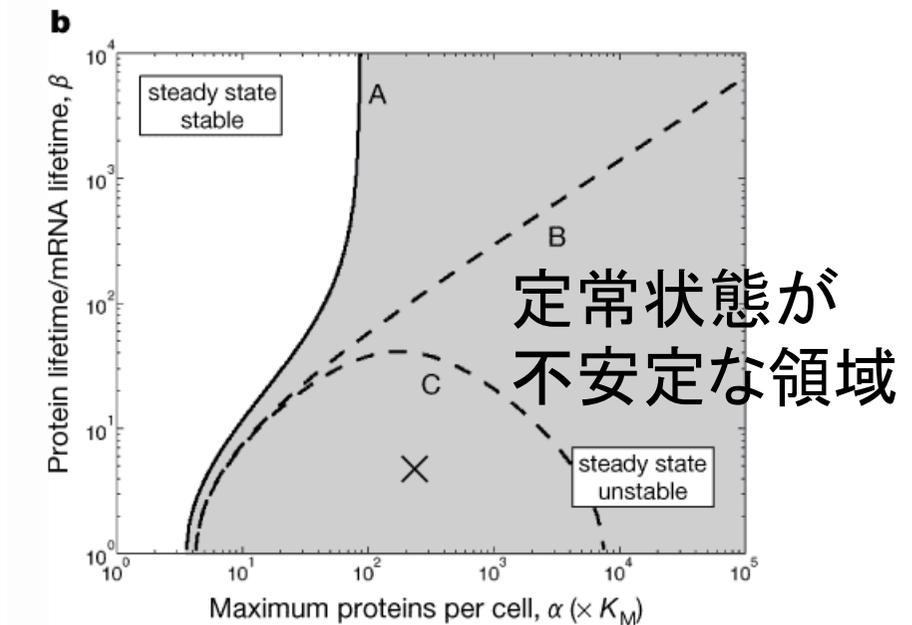
他にもパラメータ依存性を調べよ

- ・プロモータの強さ: α
- ・Inhibitorの協調性: n
- ・mRNAの翻訳速度及びタンパク質の分解速度: β
(mRNAとタンパク質の分解速度の比)

Repressilatorの合成のために

パラメータ依存性を調べた研究

- mRNAの基礎発現: α_0
- プロモータの強さ: α
- mRNAの翻訳速度及びタンパク質の分解速度: β



振動が起こる条件は、

A. 基礎発現 (α_0) が低く、プロモータ (α) が強い

B. mRNAとタンパク質の分解速度のバランス (β) が取れている



モデルを元に、振動を起こすために論文で行われたことは・・・

A. 抑制時と比べ、300～5000倍発現するプロモータを使用

B. プロテアーゼの認識部位を末端につけ、タンパク質の分解を促進

今日のまとめ

- MATLABを用いて、Sel'kovモデル・Fitzhugh-Nagumoモデル・Repressilatorモデルのシミュレーションを行い、振動(周期解を持つこと)を確認。
- 振動の性質のパラメータ依存性を確認。

• *Q.* 周期解を持つことを示すには、どのようにすれば良いか？

A. ベクトル場、固有値、線形安定性解析、極座標変換、リアプノフ解析などなど(発展問題)

この後の発展問題は、
今日これまでやってきたモデルの
線形安定性解析に関する問題です。

これまで、固有値や固有ベクトルを求めたことはあっても、
固有値や固有ベクトルの意味・意義がよく分からない...
という人は、

http://kurodalab.bi.s.u-tokyo.ac.jp/class/Summer/2014/Day6/linear_stability_analysis.pdf
で、簡単に線形安定性解析についてまとめてあるので、
一度見ておいてください。

発展課題 1 (次のページ以降に解法のヒントあり)

Sel'kovモデルについて、

- (1) ベクトル場を描け
- (2) 固定点を求めよ
- (3) ヤコビ行列を求めよ
- (4) 固有値を求め、固定点の安定性を調べよ。
- (5) パラメータの組 (a, b) を変化させて、解軌道がどのように変化するか調べよ。

(横軸: a 、縦軸 b として、固定点の安定性を示せ。

ヒント: 固有値の実部と虚部は何を示しているのか)

- (6) 各パラメータや初期値を変化させて、解軌道をシミュレーションし、振動解が現れる場合における、振動数-振幅間の関係を調べよ(パラメータを変化させて、横軸: 振動数・縦軸: 振幅でプロット)。また、(5)との対応を議論せよ。

ヒント: 発展課題 -ベクトル場-

ベクトル場は、

```
quiver([ベクトルの始点x],  
        [ベクトルの始点y],  
        [ベクトルのx軸方向の長さ],  
        [ベクトルのy軸方向の長さ]);
```

で描ける。

例えば、

点(0,0)と(2,1)をそれぞれ始点とした

ベクトル(※)(5,4)と(-2,-3)を描きたい場合は、

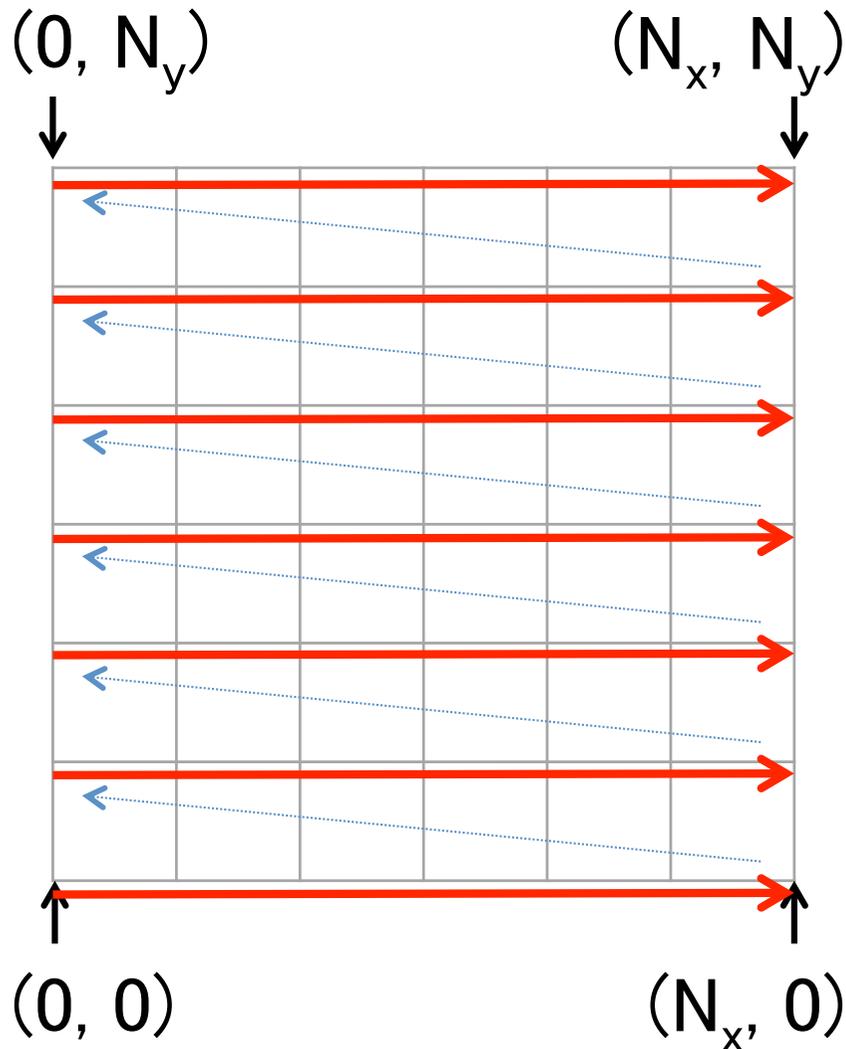
```
quiver([0,2], [0,1], [5,-2], [4,-3]);
```

とすればよい。

※ 実際には、一番長いベクトルの長さが $\sqrt{2}$ になるように規格化されてしまう。

ヒント: 発展課題 -ベクトル場-

ベクトルの始点の決め方



`[X,Y]=meshgrid(0:Nx, 0:Ny)`

`meshgrid(0:4, 0:5)`

X =					Y =				
0	1	2	3	4	0	0	0	0	0
0	1	2	3	4	1	1	1	1	1
0	1	2	3	4	2	2	2	2	2
0	1	2	3	4	3	3	3	3	3
0	1	2	3	4	4	4	4	4	4
0	1	2	3	4	5	5	5	5	5

X, Yを使って、
変化ベクトルを求める

`DX = ... ;`

`DY = ... ;`

`quiver(X, Y, DX, DY);`

ヒント: 発展課題 -固定点-

固定点とは、連立方程式

$$\begin{cases} dx/dt=0 \\ dy/dt=0 \end{cases}$$

を満たす点である。

連立方程式を解くには、

```
syms x y;
```

で変数x, yを文字として認識させた後

```
S = solve('式1', '式2', 'x', 'y');
```

とすれば、Sに解が代入される。

得られた解は、

```
[S.x; S.y]
```

とすれば確認できる。

例:

```
syms x y;
```

```
S = solve('x + y = 1', '2*x - y = 4', 'x', 'y');
```

ヒント: 発展課題 -ヤコビ行列-

ヤコビ行列とは、連立微分方程式

$$\begin{cases} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(x_1, \dots, x_n) \end{cases}$$

について

$$J = \begin{cases} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{cases}$$

となる行列のこと

ヒント: 発展課題 -ヤコビ行列-

ヤコビ行列をMATLABを用いて求めるには、
シンボル化された変数 (x_1, \dots, x_n) と
関数 $f = f(x_1, \dots, x_n)$
に対して、微分を行う関数 `diff` を用いる。

例1:

```
syms x y;  
f = x^2 + y^3;  
dfdx = diff(f, x);
```

例2:

```
syms x y;  
f = x^2 + y^3; g = x^4*y  
J = [diff(f, x), diff(f, y); diff(g, x), diff(g, y)];
```

※ セミicolon

ヒント: 発展課題 -固有値と固有ベクトル-

MATLABで固有値・固有ベクトルを求めるには、関数`eig`を用いる。

例1:

```
[V,D] = eig(A);
```



V: 行列。各列が各固有ベクトルに対応

D: 行列。対角成分に固有値。

固有ベクトルの列番号と対応

例2:

```
d = eig(A);
```



d: 固有値のベクトル

発展課題 2

FitzHugh-Nagumoモデルについて、

- (1) ベクトル場を描け
- (2) 固定点を求めよ
- (3) ヤコビ行列を求めよ
- (4) 固有値を求め、固定点の安定性を調べよ。
- (5) パラメータの I を変化させて、固定点及び固定点の安定性がどのように変化するか調べよ。
(例: 横軸: I 、縦軸: 固定点の x 座標、色: 安定性)
- (6) 別のパラメータについても、(5)と同様に調べよ。
- (7) 各パラメータや初期値を変化させて、解軌道をシミュレーションし、振動解が現れる場合における、振動数-振幅間の関係を調べよ(パラメータを変化させて、横軸: 振動数・縦軸: 振幅でプロット)。また、(6)との対応を議論せよ。

発展課題 3

Repressilatorモデルについて、
今回の実習では、各パラメータは、分子の種類に依存しないことを仮定していた。

そこで、ある分子種だけパラメータを変化させた場合、
解軌道はどのように変わるか？

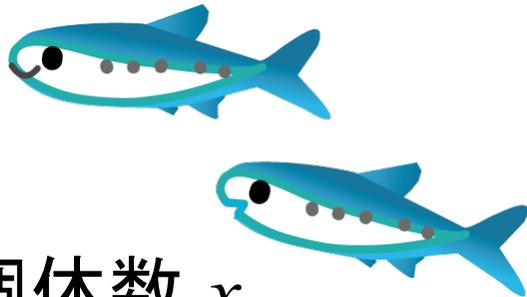
例: $\alpha_0 = 1$ \Rightarrow $\alpha_0^{\text{tetR-lite}} = 5$
 $\alpha_0^{\text{lacI-lite}} = 1$
 $\alpha_0^{\lambda \text{ cI-lite}} = 1$

おまけ発展問題 -数理生態学での振動-

Lotka-Volterraモデル(補食者-被補食者モデル)

元々アドリア海の魚の漁獲量が
長い周期で振動する現象に対して
数理的に説明したモデル

小魚(被捕食者)



個体数 x

食べられる

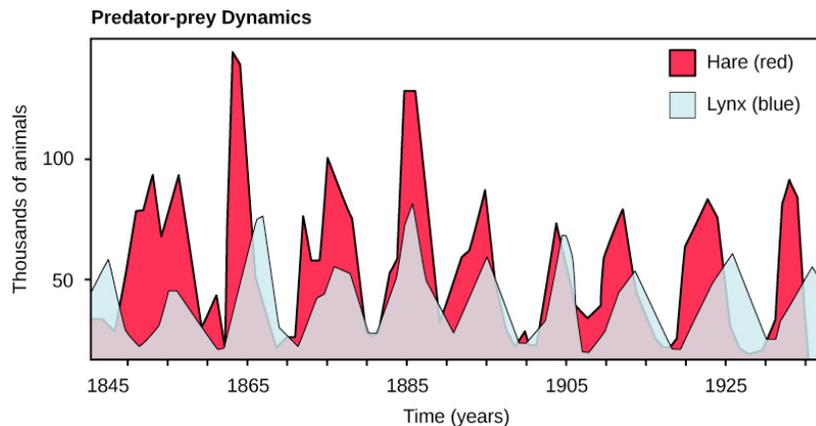


食べる

大魚(捕食者)



個体数 y

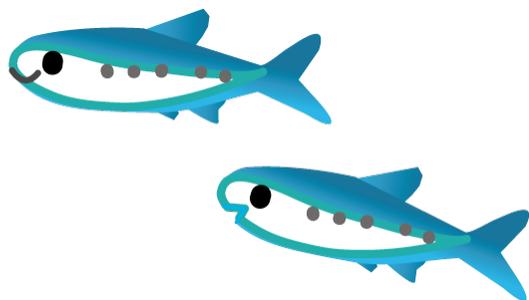


ノウサギとオオヤマネコの個体数の変化

〔観測してるのはHudson Bay Companyが
買い受けた毛皮の数〕

D. A. McLulich (1937)

小魚(被捕食者) 個体数 x



$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy$$

一定の割合で増える

捕食者と遭遇する確率
に比例して減少

大魚(捕食者) 個体数 y



$$\frac{dy}{dt} = cxy - dy$$

餌の量が多ければ増えやすい

一定の割合で減少

Lotka-Volterraモデルを解くときの注意点

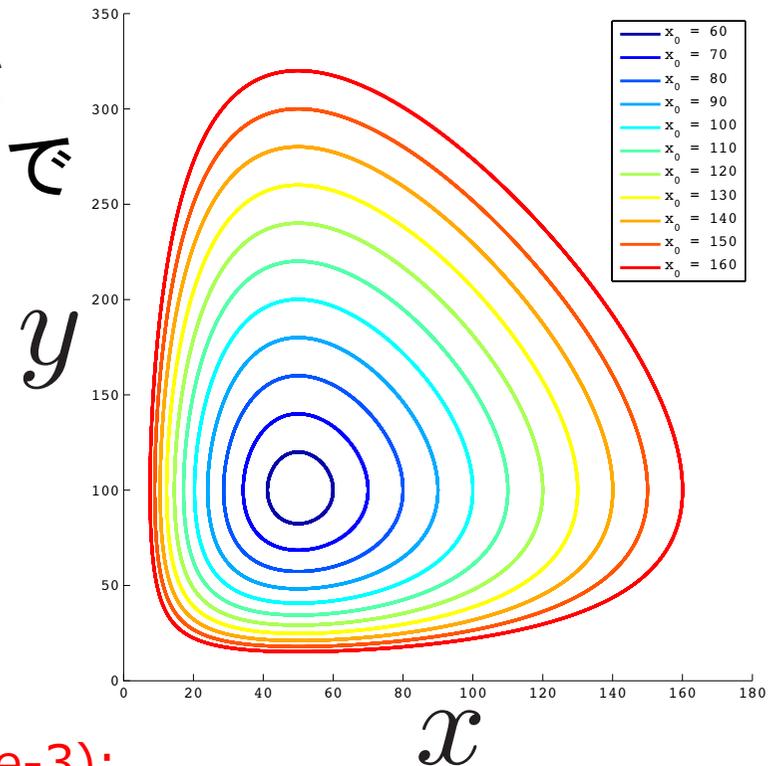
Lotka-Volterraモデルで相図を描くと、
厳密には閉軌道を示す

そのままode45で数値解を求めると
初期値依存の閉軌道にならないので
許容誤差を変える
(以下、赤い部分を追加)

```
function lotka_volterra
    % Lotka-Volterraモデルを数値的に解く
    time = 0:0.01:150;
    param = [1,0.01,0.02,1]; % a, b, c, d
    s0 = [20, 20]; % x0, y0
    options = odeset('RelTol', 1e-6, 'AbsTol', 1e-3);
    [t, time_course] = ode45(@(t, s) ODE(t, s, param), time, s0, options);
```

(略)

end

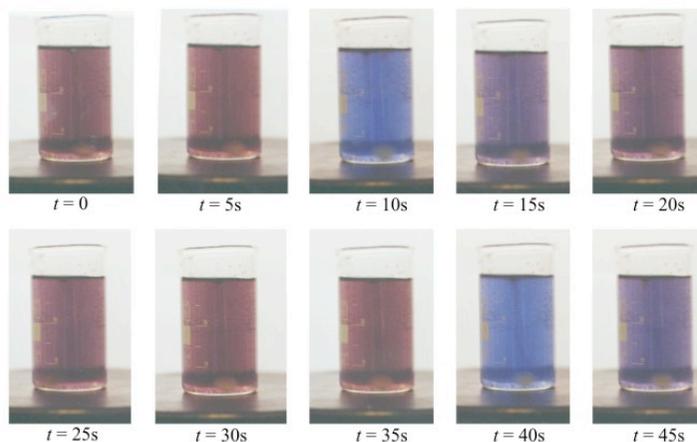
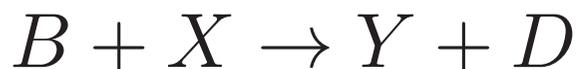
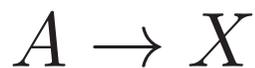


おまけ発展問題 -化学反応での振動-

Brusselatorモデル(振動するパラメータは自分で見つけよう)

自己触媒反応の数理モデル

実際の例としてBelousov-Zhabotinsky (BZ)反応がある



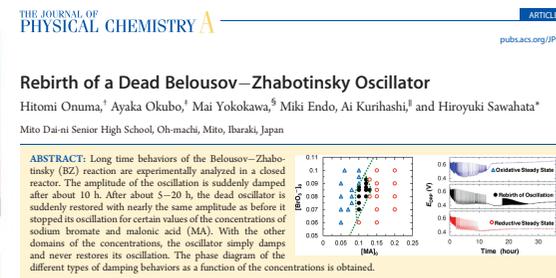
BZ反応 (Wikipediaより転載)

$$\frac{d[X]}{dt} = [A] + [X]^2[Y] - [B][X] - [X]$$

$$\frac{d[Y]}{dt} = [B][X] - [X]^2[Y]$$

Onuma et al., *J. Phys. Chem. A* **115**, 14137 (2011)

日本の女子高校生らがBZ振動の復活を発見
(非常に遅い振動モードによって誘起される)



1. INTRODUCTION

The Belousov-Zhabotinsky (BZ) reaction has been well investigated as a typical example of chemical oscillators.¹⁻⁹ The BZ reaction has been examined in both closed systems (batch reactors) and open systems (continuous flow reactors). In the open system, reactants are supplied at a constant rate, and steady states such as a periodic oscillation, multistable states, or chaotic behaviors have been observed. On the other hand, reactants are consumed with the progress of the reaction in the closed system, thus the system eventually approaches chemical equilibrium as oscillatory states die out. It has been reported that a rich and complicated behavior is shown in the closed system of various reaction conditions.¹⁰⁻¹³ However, in their studies they have mainly focused on the complex behavior of the oscillation and not on the way the oscillation dies away. In this paper, we will focus on this dying away process.

To see this process, we performed experiments of the BZ reaction in a closed reactor for a very long time. For example, if we leave the ferroin catalyzed and stirred a BZ solution in a beaker for a very long time, the oscillation of its color between red and blue ceases and turns into a monotonous light yellow. This can be explained as follows: In general the reaction in a closed system should reach a thermodynamic equilibrium state.¹⁴ In our case, the ferroin/ferriin, which is an iron catalyst in the BZ solution of an acidic condition, slowly dissociates in Fe^{2+}/Fe^{3+} and the 1,10-phenanthroline ligand.¹⁵ At the same time, other reagents are also gradually consumed as time goes by. Hence, the chemical oscillation cannot last forever, and the oscillating state is dragged into one of some steady states depending on the initial concentration of the ingredients. Then the system reaches a monotonous state of thermodynamic equilibrium.^{16,17} We found that it is indeed the case for almost all concentrations of the ingredient of the solution.

However, we also found that, for a certain value of the concentrations, the dead BZ oscillator suddenly resumes its oscillation after about 5–20 h, with nearly the same amplitude as it did before the oscillation stopped. An example of these phenomena is shown in Figure 1, where the intermediate quiet

steady period is about 5.5 h. After this rebirth, we found that the system gradually reaches a monotonous thermodynamic equilibrium. Such dynamical behavior with a much shorter dead time of about 1–2 min has been previously provided as a result of model calculation.¹⁸ However, to our knowledge, the phenomenon with such a long dead time reaching several to 20 hours, which is 3 orders of magnitude longer than the time scale observed in ref 15, has not yet been reported. Furthermore, it was clarified experimentally that the phase diagram of the initial concentration of $[MA]_0$ and $[BrO_3^-]_0$ of BZ oscillator with the long dead interval had a well-defined domain. Hence, it seems to us that this long time behavior may be categorized as a new dynamical phenomenon. The main purpose of this paper is to report this interesting new observation.

2. EXPERIMENT

Our experiment has been performed as follows: A beaker of 20 mL was placed in a thermostatted water bath to keep the reaction temperature constant at 25 °C. In all experiments, the initial concentrations of sulfuric acid and ferroin were fixed as 0.80 M and 2.0×10^{-3} M, respectively, while the initial concentrations of sodium bromate and MA were changed in the values shown in Table 1. The free surface of the BZ solution contacted with the atmosphere. To perform all experiments, we first prepared a solution without ferroin just before the experiment, then the oscillation began when ferroin was added next. Therefore, the total volume of the reaction mixture was kept constant at 20 mL, and the stirring rate was 190 rpm through this study. We measured the profiles of the redox potential E_{redox} by using a combination electrode (HORIBA, 6861-10C), which is composed of a Pt wire and Ag/AgCl electrode utilizing a saturated K_2SO_4 aqueous solution as an internal solution, and the data were recorded by a personal computer through an AD

Received: January 5, 2011
Revised: October 14, 2011
Published: October 14, 2011

さらなる振動を見たい人は...(発展課題5)

Tsai *et al.*, Science (2008)

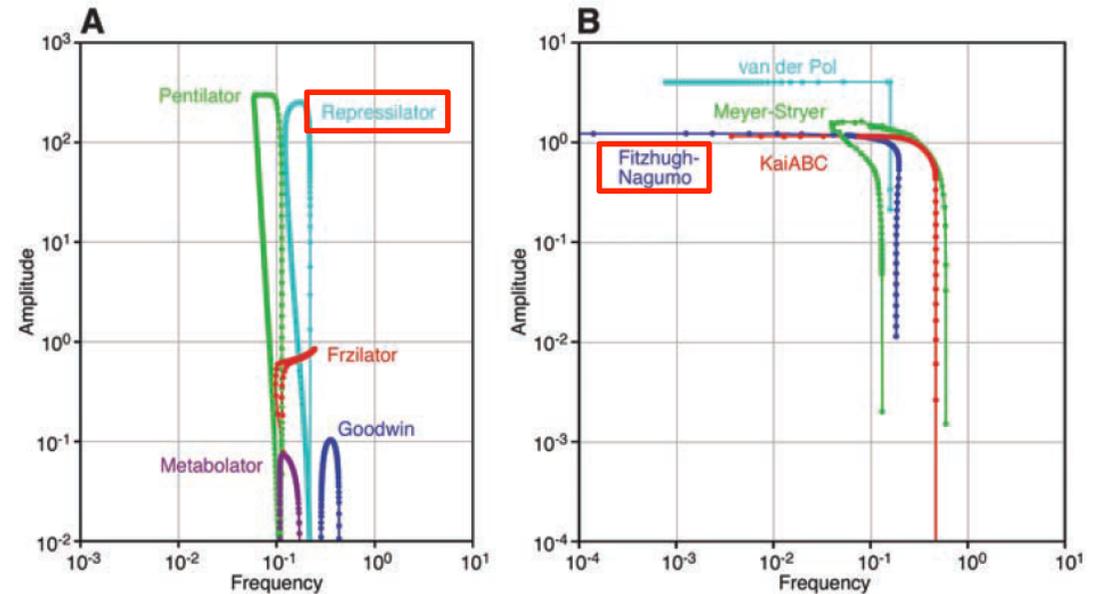
(<http://stke.sciencemag.org/cgi/content/abstract/sci;321/5885/126>)

モデルの詳細はSupporting Online Materialにある)

様々な系のシミュレーションをせよ。

また、振動解の振幅・振動数の関係(論文Fig.3、下図)を調べよ。

論文で用いられている式に
いくつか誤りがあるので、
memo_and_correction.pdf
を参照



変化させるパラメータ例

Repressilator: 1種類だけタンパク質分解速度を変化

→ 振幅が大きく変化

FitzHugh-Nagumo: 不活性化変数の緩和時間

→ 振動数が大きく変化