

# LetItB ユーザマニュアル

独立行政法人 沖縄科学技術研究基盤整備機構

神経計算ユニット

2008 年 4 月 21 日 第 1 版

## 目次

1	はじめに .....	4
2	Getting Started .....	5
2.1	プログラムの起動 .....	5
2.2	SBML サンプルファイルの読み込み .....	5
2.3	Diagram 表示.....	6
2.4	シミュレーション実行 .....	7
2.5	シミュレーション結果ファイルのセーブ .....	8
2.6	シミュレーション結果ファイルの読み込み設定 .....	8
2.7	パラメータ推定の実行 .....	9
2.8	推定結果の表示 .....	10
2.9	プロジェクトファイルの保存 .....	10
3	ソフトウェアの起動と終了 .....	11
3.1	ソフトウェアの起動.....	11
3.2	ソフトウェアの終了.....	12
4	ファイル入出力 .....	13
4.1	プロジェクトファイルの読み込み.....	13
4.2	プロジェクトファイルの書き込み.....	14
4.3	SBML ファイルの読み込み .....	15
4.4	SBML ファイルの書き込み .....	16
4.5	Reaction Diagram 出力.....	17
4.6	ODE 出力 .....	19
5	Model.....	20
5.1	compartments .....	20
5.2	species.....	21
5.3	reactions .....	23
5.4	parameters .....	24
5.5	ODEs.....	25
6	Parameter Estimation .....	26
6.1	initial concentrations.....	26
6.2	reaction parameters.....	28
6.3	data sets .....	29
6.3.1	観測データの読み込み および 削除.....	30
6.3.2	制御データの読み込み および 削除.....	31
6.3.3	外部入力データのマッピング.....	32

6.4	Monte Carlo execution.....	33
6.4.1	モンテカルロの設定 .....	34
6.4.2	モンテカルロによるパラメータ推定の実行.....	34
6.4.3	パラメータ推定実行時のグラフ表示.....	35
6.5	results.....	36
6.5.1	パラメータ推定実行時結果の一覧表示.....	37
6.5.2	Log marginal likelihood の計算.....	40
6.5.3	推定値の反映.....	41
6.5.4	1次元ヒストグラフ表示 および 2次元ヒストグラフ表示 .....	42
6.5.5	パラメータ推定実行結果の保存.....	47
6.6	timeseries reconstruction.....	48
7	Simulation .....	51
7.1	シミュレーション設定 .....	51
7.2	シミュレーションの実行 .....	52
7.3	制御データの読み込み および 削除 .....	53
7.4	制御データのマッピング .....	54
7.5	制御データ付シミュレーションの実行.....	55
7.6	制御データ付シミュレーション結果のデータ保存 .....	55
7.7	シミュレーション結果のグラフ表示 .....	56

## 1 はじめに

LetItB は、生化学反応系におけるパラメータ同定のための支援ツールとして開発されました。現バージョンでは、**SBML** ファイル（システム生物における生化学反応モデルの標準記述フォーマット）を入力として受け取り、そのモデルに対して以下の操作を可視的に実行することができます。

- ・生化学反応経路のブロック図の作成
- ・シミュレーションの実行
- ・与えられた実験データ（各分子の濃度時系列）を最も良く再現できる反応パラメータの同定およびその信頼区間の近似
- ・与えられた実験データに対して、データの再現性とモデルの複雑さを考慮した定量的なモデル妥当性の評価

また、これらの結果は、簡単な GUI 操作でテキストファイルや jpeg や png などの画像ファイルとして保存することができます。

LetItB は、内部計算エンジン部分を C 言語を用いて、Graphic User Interface 部分を Qt toolkit を用いて開発されているため、適切なライブラリ群が事前にインストールしてあれば、Windows, Mac OS X, Linux 系 OS のいずれのプラットフォームでも実行および再コンパイルが可能です。

## 2 Getting Started

本章では、サンプルデータを用いたソフトウェアの簡易的な利用方法を記載しております。本節の順番にそってお試し下さい。また、3 章以降は各機能の詳細情報が記載されております。こちらも合わせてご覧下さい。

### 2.1 プログラムの起動

インストール先のディレクトリ内にある実行ファイル **LetItB** を実行します。

GUI 操作による起動：インストール先のディレクトリ内にある **LetItB** をダブルクリック

CUI 操作による起動：ターミナルを利用してインストールディレクトリ内の **LetItB** を実行

#### CUI 操作による起動例

ターミナル等からインストール先のディレクトリに移動した後、以下のコマンドを実行  
> **LetItB &**

### 2.2 SBML サンプルファイルの読み込み

ソフトウェアのメニューから「**File**」→「**Open SBML**」を選択し、  
ファイルダイアログにて **SBML** ファイルを選択して下さい。

#### 例 SBML ファイルの読み込み

下記にある **SBML** ファイルを読み込み下さい。

“インストール先のディレクトリ”→”sampledata”→”Model01”→”model.xml”

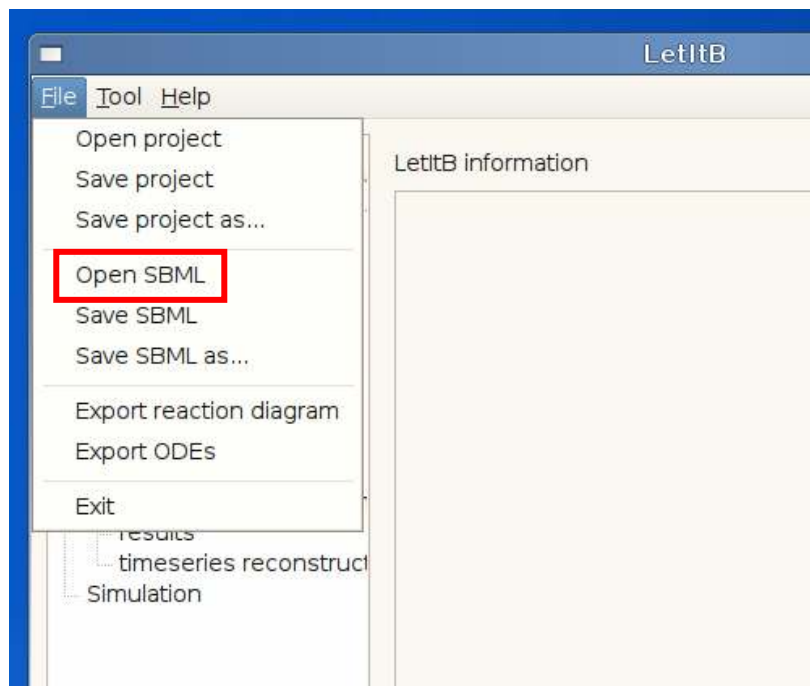


図 1 SBML ファイルの読み込み

## 2.3 Diagram 表示

ソフトウェアのメニューから「Tool」→「Show reaction diagram」を選択して下さい。  
 選択後、ダイアグラム出力ウィンドウが表示されます。

＊ 右図は model.xml を読み込んだ場合の Diagram 表示結果です。

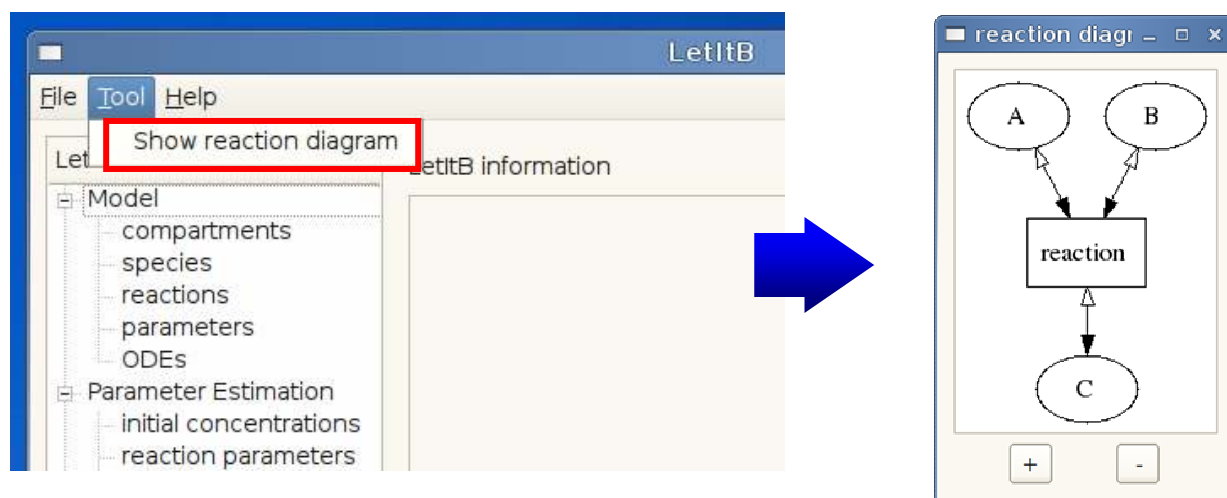


図 2 Reaction Diagram 出力操作画面（表示）

## 2.4 シミュレーション実行

ソフトウェア左側のツリーメニューから“Simulation”を選択した後、画面右側の“ODE solver option”欄にてオプションの設定を行います。

例： ODE solver option 設定例

end time : 5      ( シミュレーションの終了時刻 )

number of time points : 50   ( シミュレーションのステップ数 )

\* 上記以外のオプションはデフォルト設定

最後に、“run simulation” ボタンを押してシミュレーションを実行します。

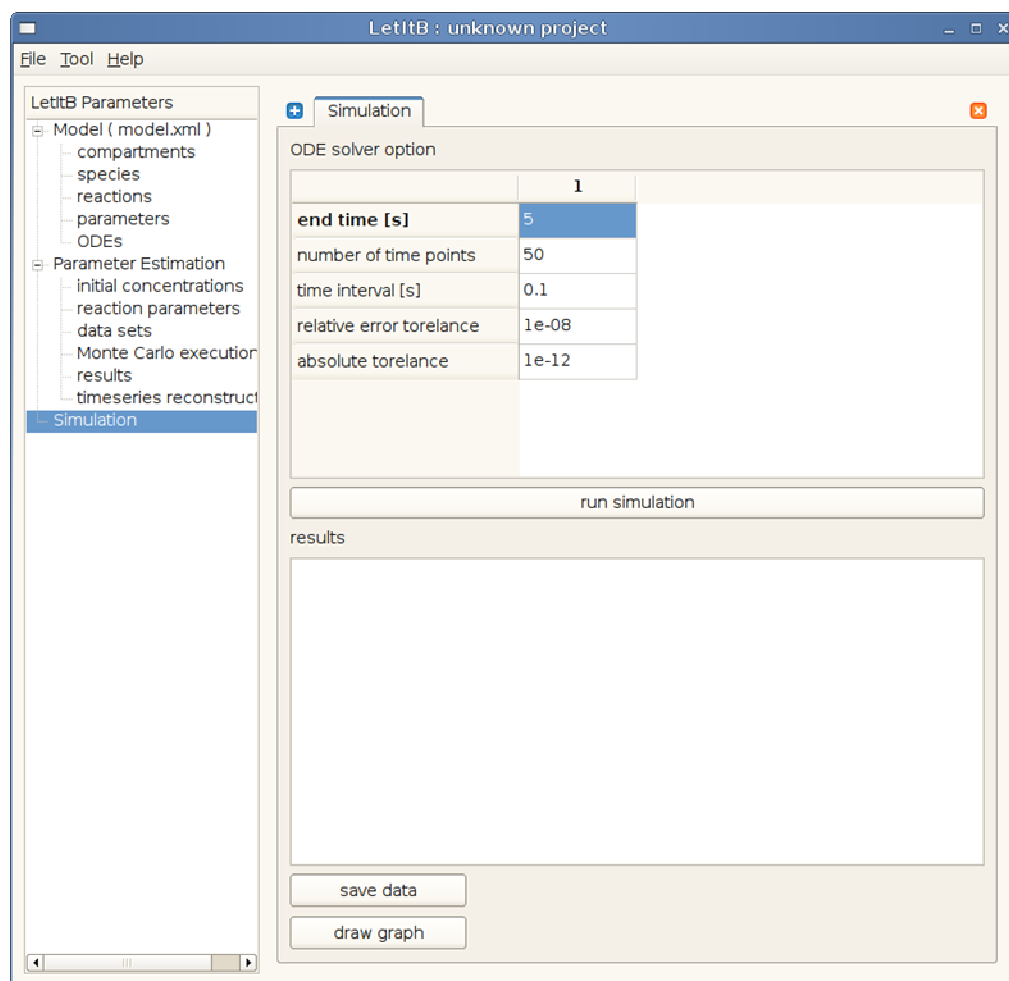


図 3 シミュレーション実行画面

## 2.5 シミュレーション結果ファイルのセーブ

Simulation 画面の results 欄に結果表示された後、save data ボタンを押して任意のファイル名で保存します。

例： ファイル名 `sim_results.dat`

## 2.6 シミュレーション結果ファイルの読み込み設定

ソフトウェア左側のツリーメニューから“data sets”を選択した後、data sets 画面内の上部左側にある+ボタンを押し、先ほど保存した結果ファイル(例：sim\_results.dat)を読み込みます。

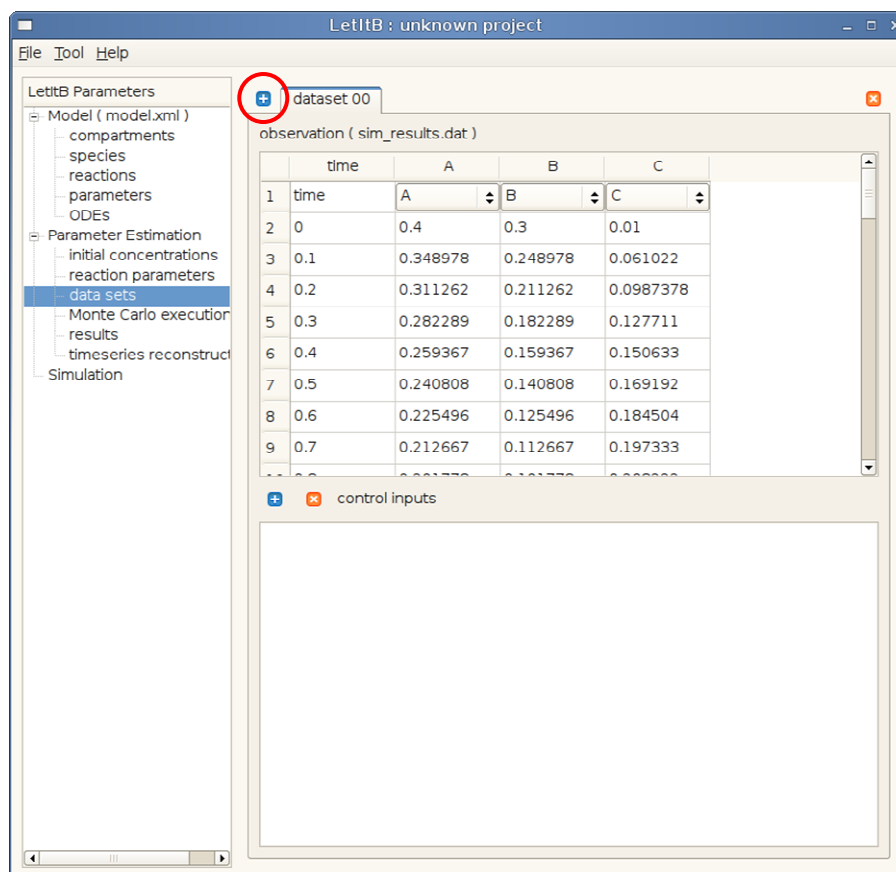


図 4 結果ファイル読み込み画面



## 2.7 パラメータ推定の実行

ソフトウェア左側のツリーメニューから“Monte Carlo execution”を選択した後、“run Monte Carlo sampling”ボタンを押して下さい。パラメータ推定を実行します。

注) パラメータ推定の実行時間は、利用するマシン環境等により異なります。

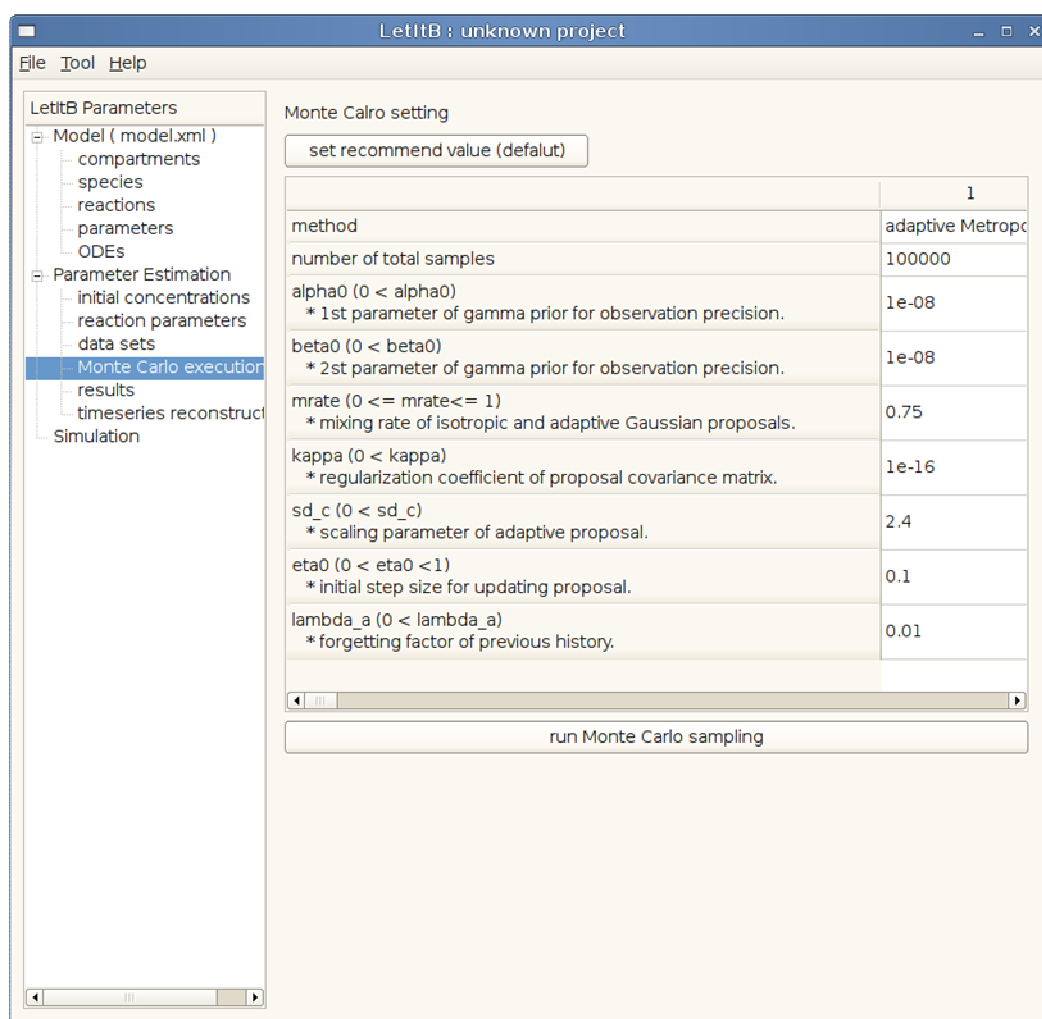


図 5 パラメータ推定実行画面

## 2.8 パラメータ推定結果の表示

パラメータ推定の計算が終了した後、ソフトウェア左側のツリーメニューから“results”を選択して下さい。推定結果の情報が一覧表示されます。

また、同一画面内の open 2D stat window ボタンや、log marginal likelihood チェックボックスを利用する事でより詳細な情報を確認する事が出来ます。

注) 詳しくは、6.5 節 results を参照下さい。

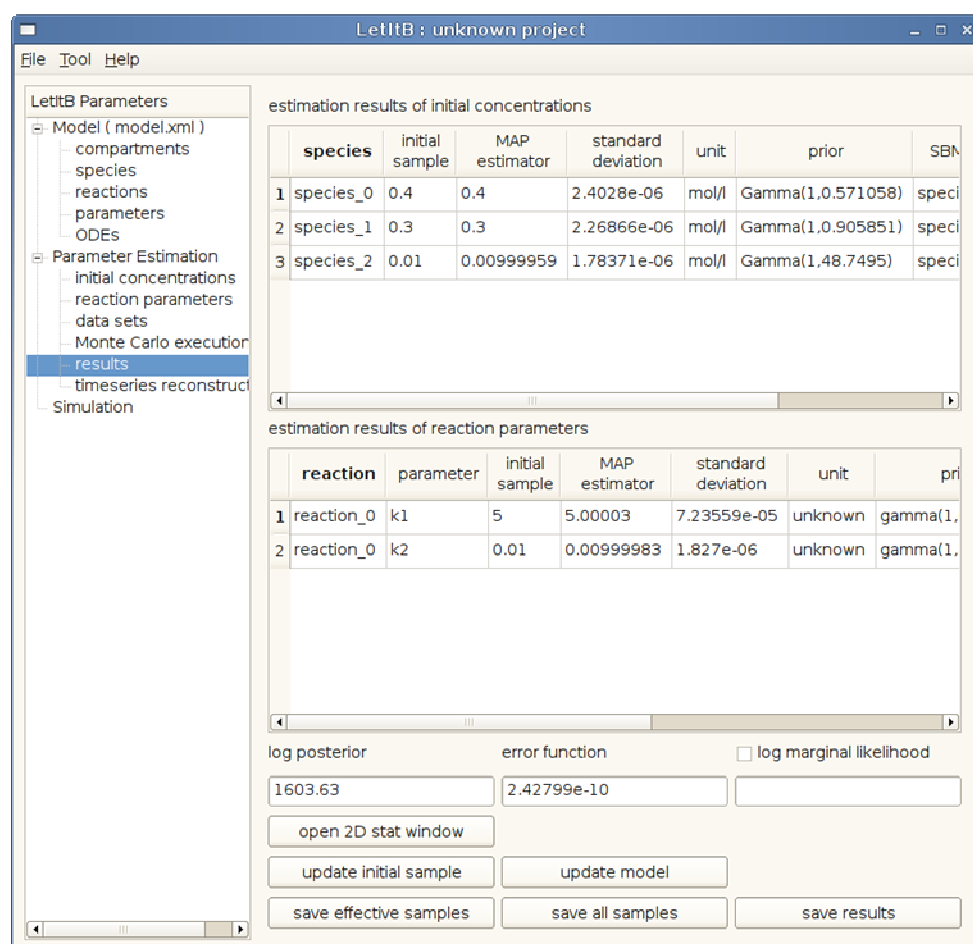


図 6 推定結果表示画面

## 2.9 プロジェクトファイルの保存

ソフトウェアのメニューから「File」→「Save project as...」を選択し、現在の状態を保存します。ファイルダイアログが出力されますので、任意のファイル名で保存して下さい。

### 3 ソフトウェアの起動と終了

#### 3.1 ソフトウェアの起動

インストール先のディレクトリ内にある実行ファイル **LetItB** を実行し、ソフトウェアを起動させます。  
ご利用している OS (Operating System) により、適切な方法を選択下さい。

GUI 操作による起動：インストール先のディレクトリ内にある **LetItB** をダブルクリック

CUI 操作による起動：ターミナルを利用してインストールディレクトリ内の **LetItB** を実行

ソフトウェア起動後は、下図（図 7）の画面が現れます。

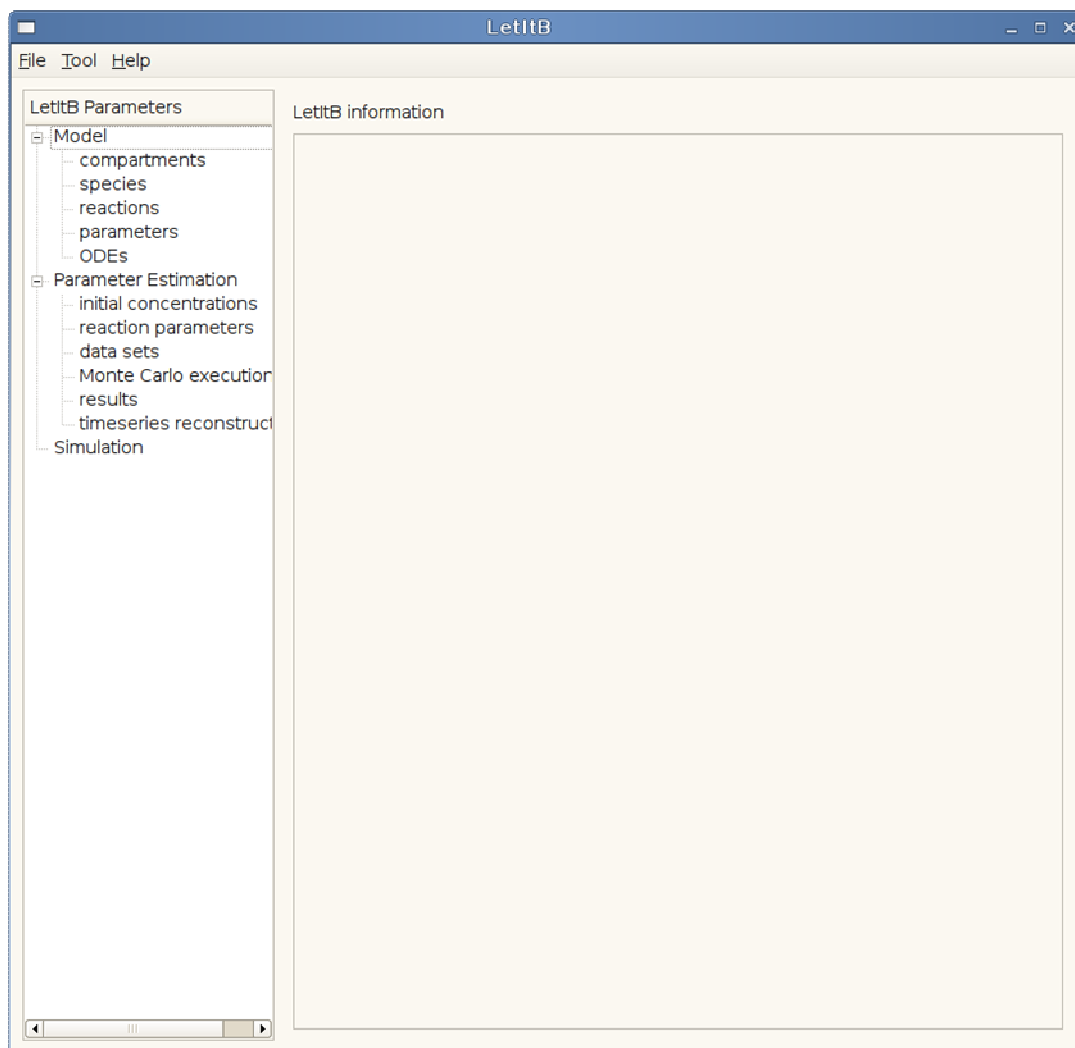


図 7 LetItB 起動画面

### 3.2 ソフトウェアの終了

本ソフトウェアを終了させる場合は、ソフトウェアのメニューから「File」→「Exit」を選択いただくか、画面右上にある × ボタンを押して下さい。

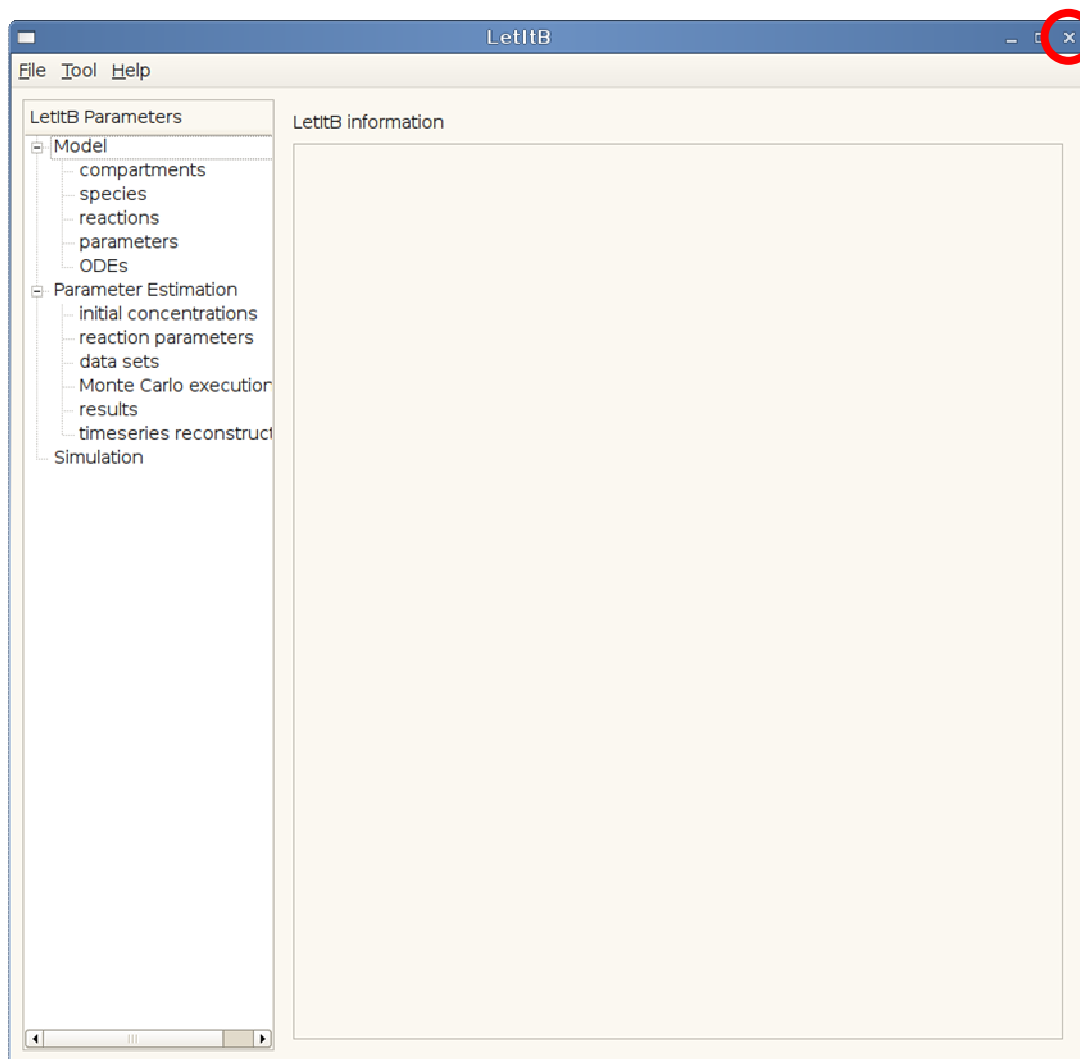


図 8 LetItB 終了画面 (Sample)

## 4 ファイル入出力

### 4.1 プロジェクトファイルの読み込み

ソフトウェアのメニューから「File」→「Open project」を選択し、ファイルダイアログにてプロジェクトファイル( 拡張子 .lbp )を選択して下さい。ファイル選択後、自動的にソフトウェア内へ既存のプロジェクトデータを読み込みます。

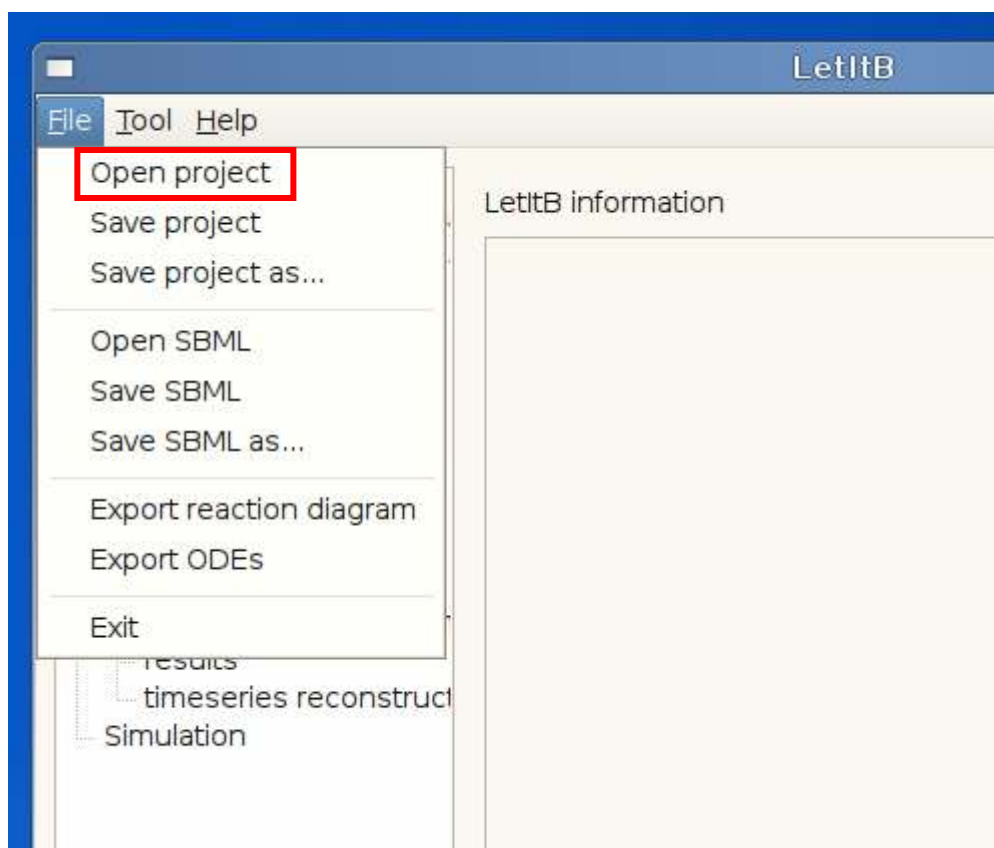


図 9 プロジェクトファイルの読み込み

## 4.2 プロジェクトファイルの書き込み

ソフトウェアのメニューから「File」→「Save project」又は、「Save project as...」を選択して下さい。  
「Save project as...」を選択した場合は、ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名を指定して下さい。

Save project（上書き保存）：既に読み込んでいるプロジェクトファイルを自動的に上書きします。

Save project as...（名付けで保存）：新規にプロジェクトファイルを作成します。

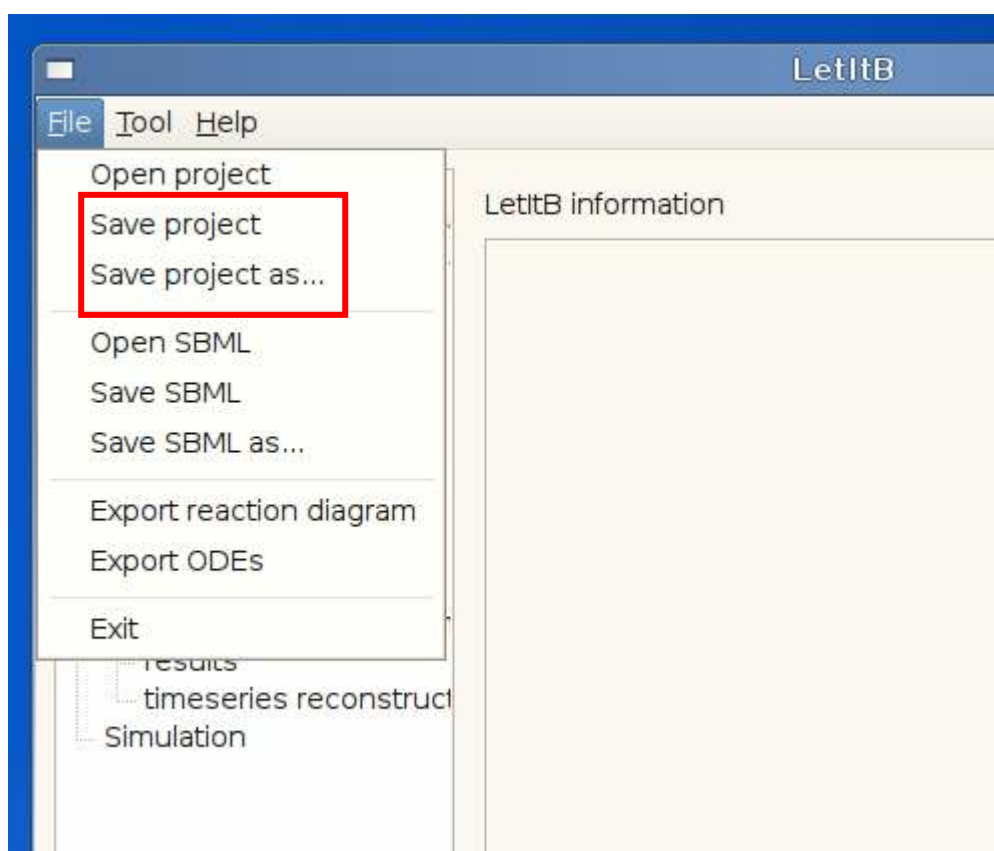


図 10 プロジェクトファイルの書き込み

本ソフトウェアは、SBML (System Biology Markup Language) Level 1 および Level 2 の形式ファイルについて 読み込み / 書き込み を行う事が可能です。

また、単位系については、SBML ファイル内の `compartment`, `species`, `parameter` タグ部分に、明示的に単位系を記載されている場合を除き、リットル (l), Mol (mol), second (s) を利用しています。(ただし、`parameter` 部分に関しては `parameter` タグ内に単位系が見つからない場合は `unknown` を表示します。)

### 4.3 SBML ファイルの読み込み

ソフトウェアのメニューから「File」→「Open SBML」を選択し、ファイルダイアログにて SBML ファイルを選択して下さい。ファイル選択後、自動的にソフトウェア内へ SBML ファイルに関するデータを読み込みます。

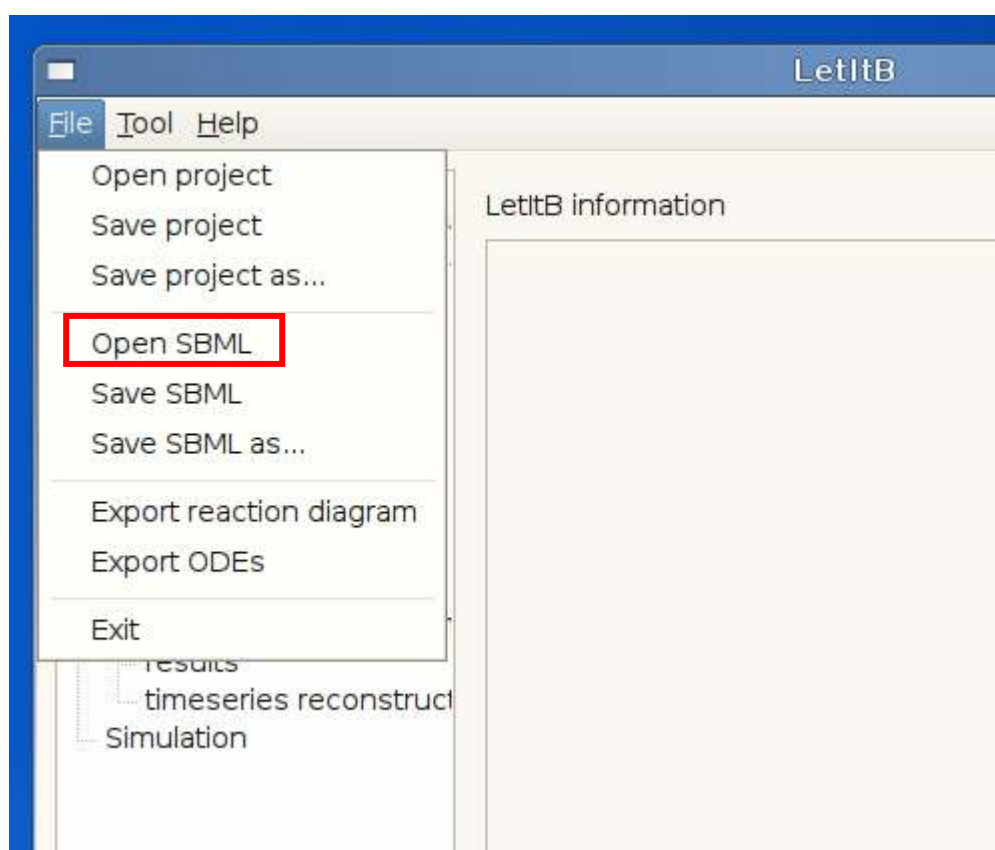


図 11 SBML ファイルの読み込み

#### 4.4 SBML ファイルの書き込み

ソフトウェアのメニューから「File」→「Save SBML」又は、「Save SBML as...」を選択して下さい。  
「Save SBML as...」を選択した場合は、ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、SBML ファイル名を指定して下さい。

Save SBML（上書き保存）：既に読み込んでいる SBML ファイルを自動的に上書きします。

Save SBML as...（名付けで保存）：新規に SBML ファイルを作成します。

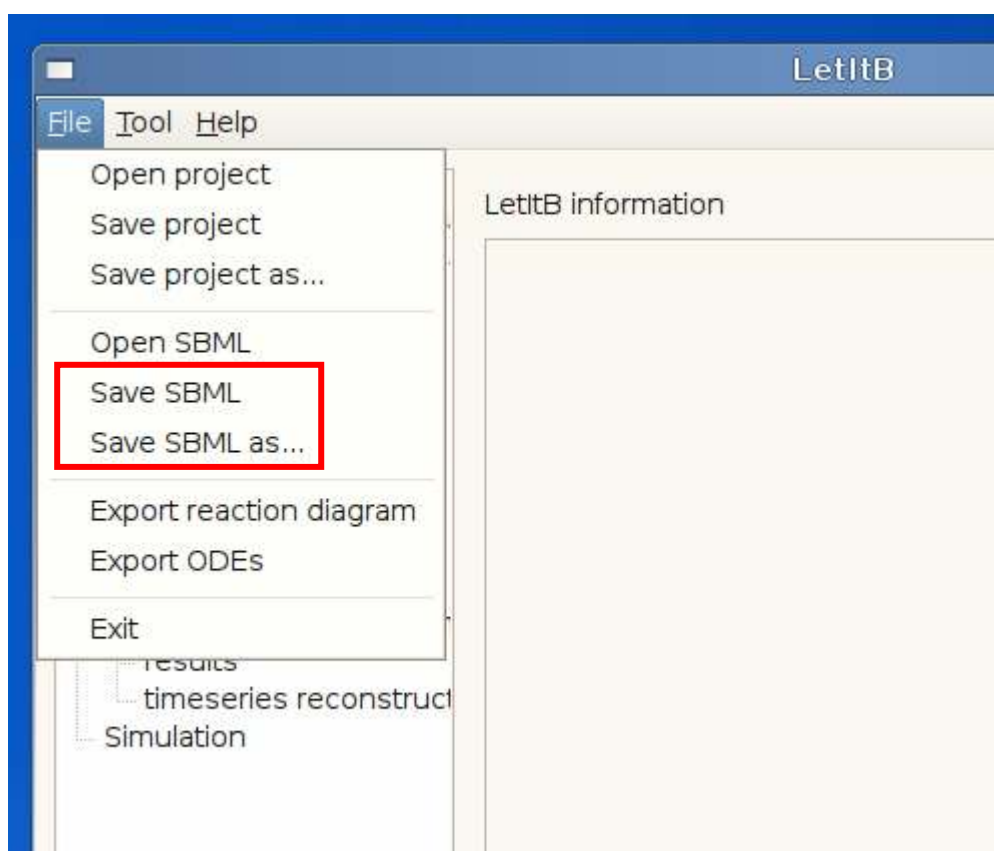


図 12 SBML ファイルの書き込み



## 4.5 Reaction Diagram 出力

SBML ファイル内に記述しているシミュレーションモデルのダイアグラム出力を行います。

[ Reaction Diagram 表示 ]

SBML ファイルを読み込んだ（4.3 節参照）後、ソフトウェアのメニューから「Tool」→「Show reaction diagram」を選択して下さい。選択後、ダイアグラム出力ウィンドウが表示されます。（図 13）

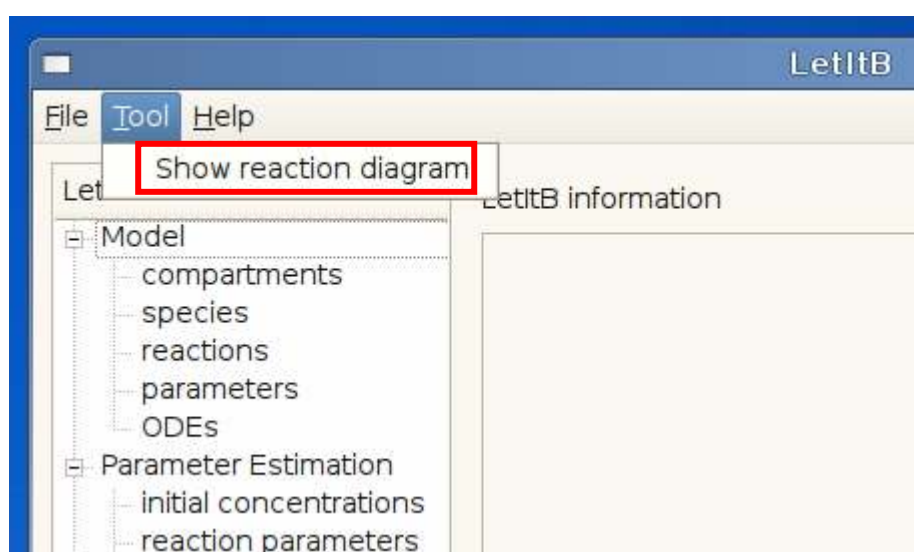


図 13 Reaction Diagram 出力操作画面（表示）

ダイアグラムの出力ウィンドウ

+ボタン：ダイアグラムの Zoom in

-ボタン：ダイアグラムの Zoom out

\* 右図は、サンプルデータをもとに、ダイアグラム出力を行った結果です。

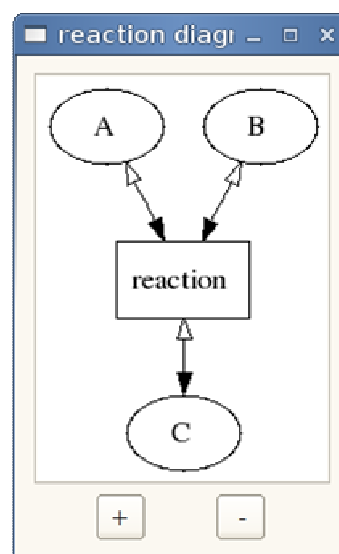


図 14 Reaction Diagram 出力結果

## [ Reaction Diagram の保存 ]

Reaction Diagram を画像データとして保存します。SBML ファイルを読み込んだ（4.3 節参照）後、ソフトウェアのメニューから「File」→「Export reaction diagram」を選択して下さい。ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名、保存したい画像形式を選択し、データを保存します。

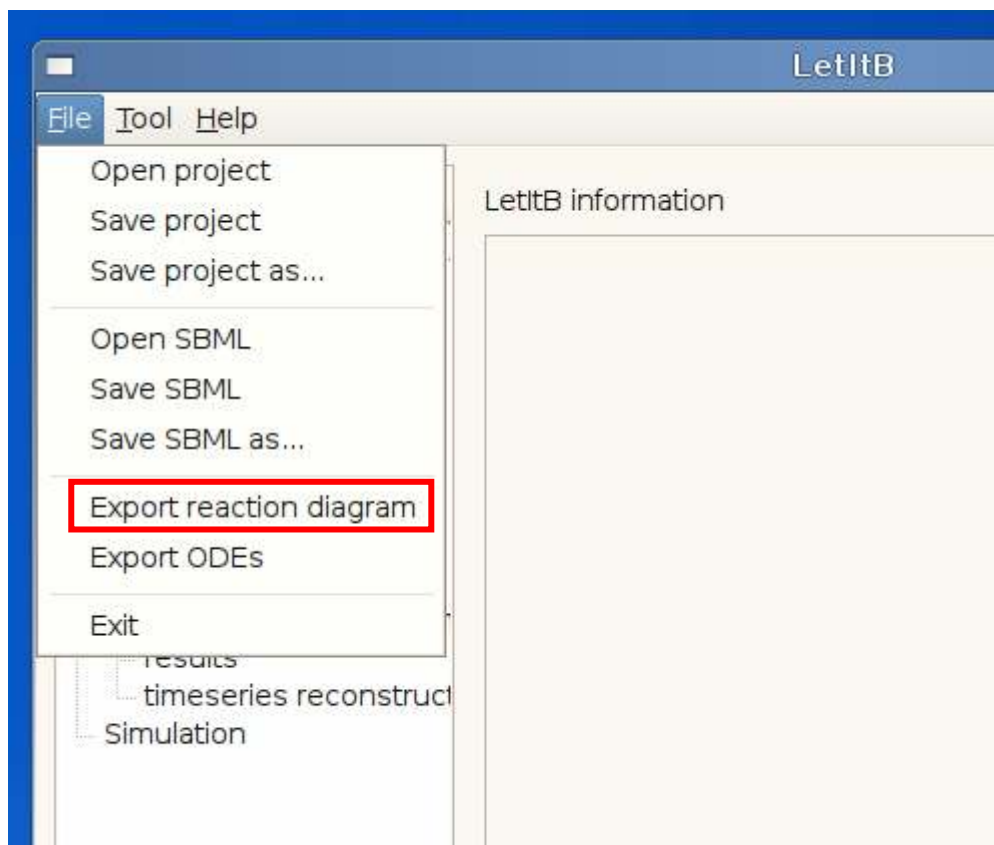


図 15 Reaction Diagram 出力操作画面（ファイル保存）

## 4.6 ODE 出力

SBML ファイル内に記述しているシミュレーションモデルの常微分方程式（ Ordinary Differential Equation : ODE ）を出力します。ODE の表示方法については 別途 5.5 節を参照下さい。

### [ ODE の保存 ]

ODE をテキストデータとして保存します。SBML ファイルを読み込んだ（ 4.3 節参照 ）後、ソフトウェアのメニューから「File」→「Export ODEs」を選択して下さい。ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名を選択し、データを保存します。

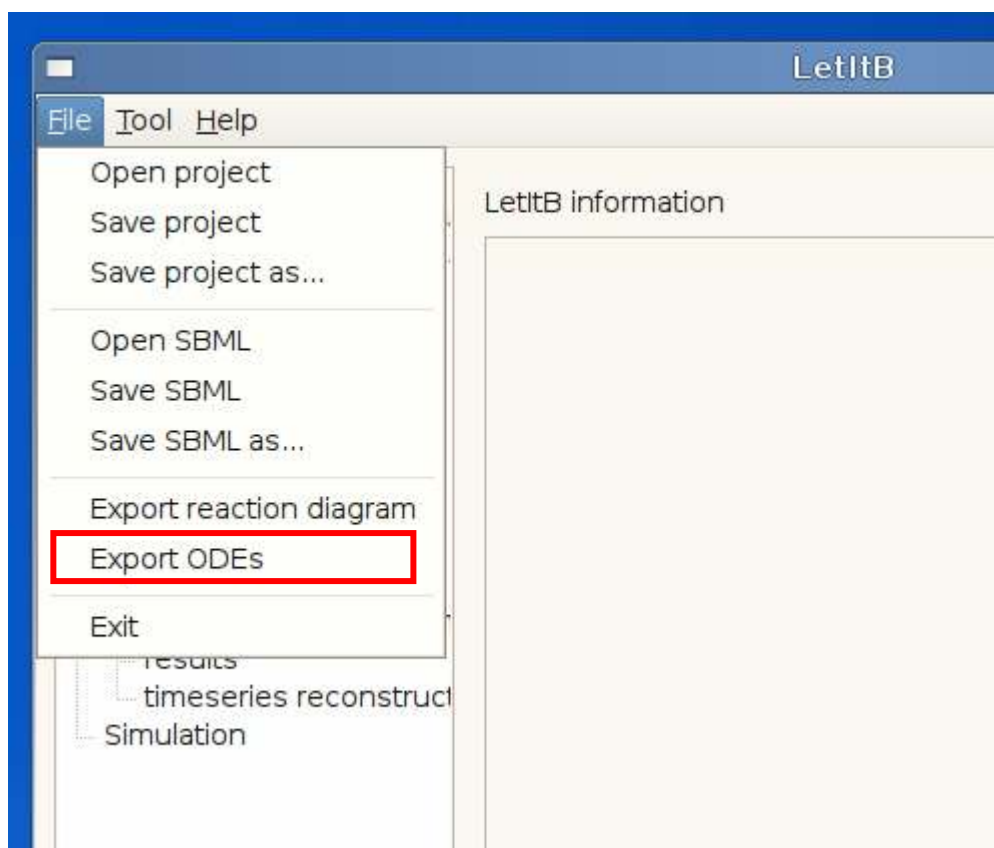


図 16 ODE 出力（ファイル保存）

## 5 Model

Model パートでは、compartments, species, reactions, parameters, ODEs の 5 つのサブパートに別れ、読み込まれた SBML ファイルの該当項目の一覧表示、数値データの編集が可能です。

本ソフトウェア画面左 “LetItB Parameters” 内の「compartments」「species」「reactions」「parameters」「ODEs」の部分を選択すると、該当する項目内の情報を一覧表示します。

### 5.1 compartments

SBML ファイルの compartment に関する情報を表示します。

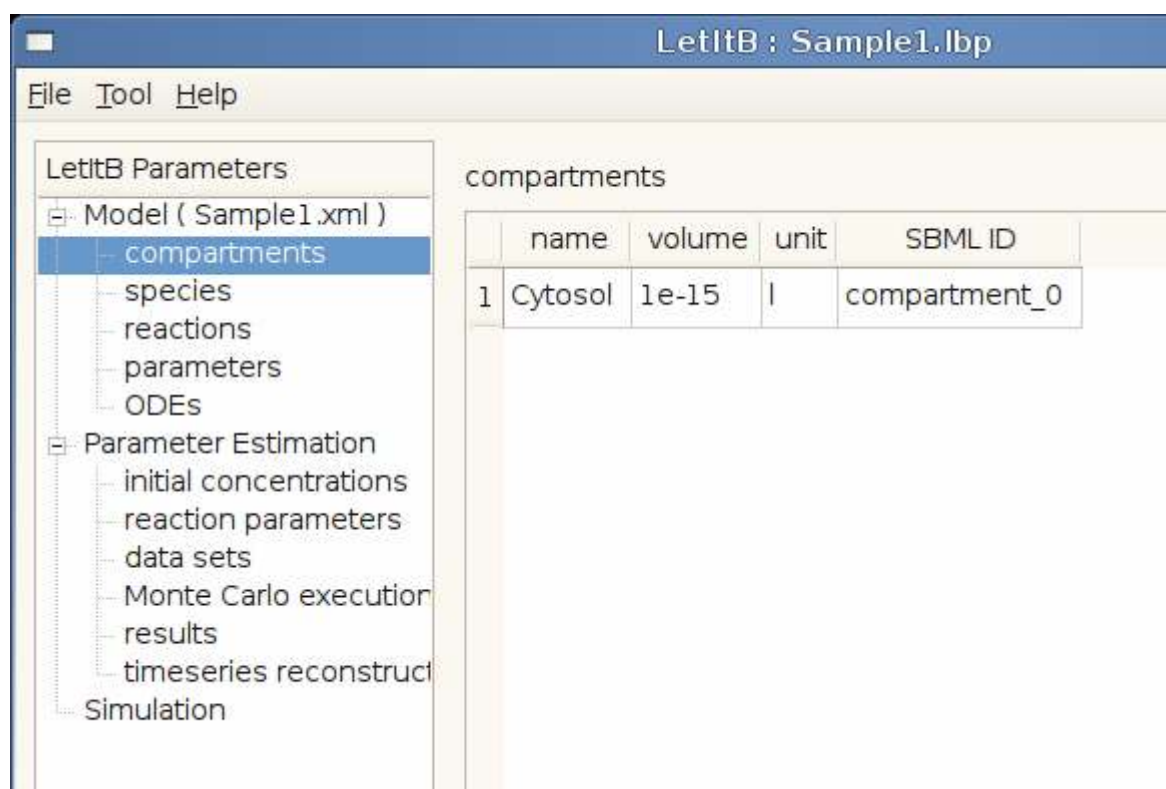


図 17 compartments 画面

## [ compartments 画面情報 ]

**name** : compartment タグ内の **name** 情報を表示

\*タグ内に **name** の情報が無い場合は、**ID** 情報を表示します。

**volume** : compartment タグ内の **volume** 又は **size** の情報を表示

\*タグ内に **volume** 又は **size** の情報が無い場合は、デフォルト値 (1) をセットします。

**unit** : compartment の単位を表示 ( デフォルト : リットル (1) )

**SBML ID** : compartment タグ内の **ID** の情報を表示

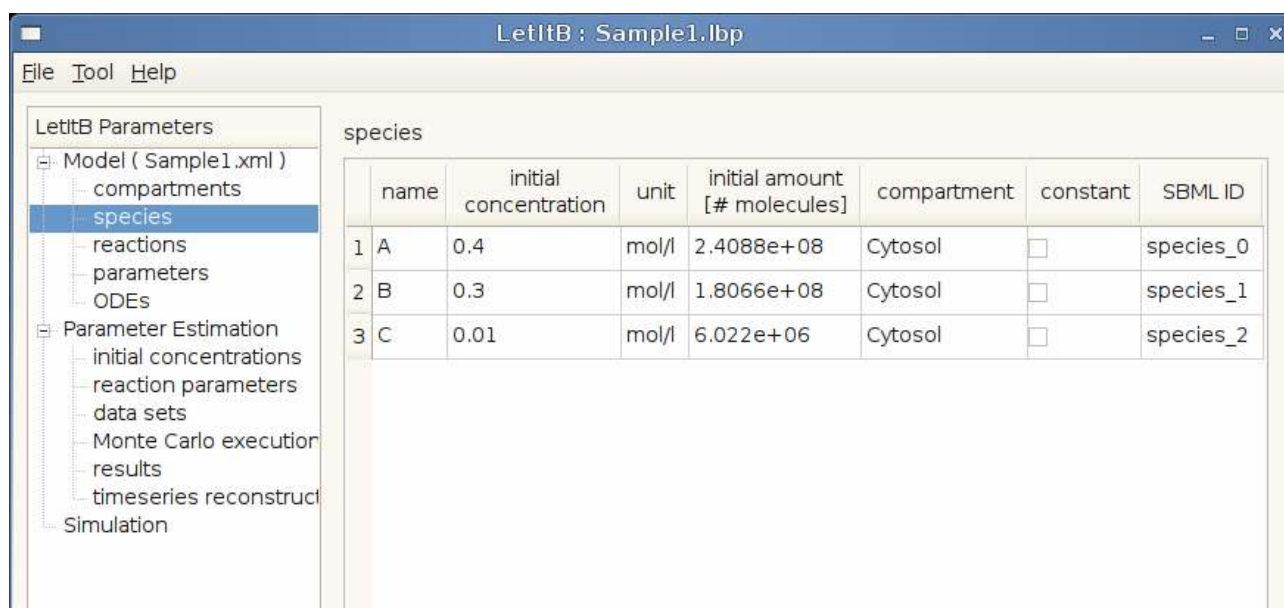
## [ データの編集 ]

**volume** 項目の数値データを編集する事が可能です。編集したいセルを選択し、数字を入力して下さい。

注) **volume** 項目以外のセルを選択し、データを編集する事は出来ません。

## 5.2 species

SBML ファイルの **species** に関する情報を表示します。



	name	initial concentration	unit	initial amount [# molecules]	compartment	constant	SBML ID
1	A	0.4	mol/l	2.4088e+08	Cytosol	<input type="checkbox"/>	species_0
2	B	0.3	mol/l	1.8066e+08	Cytosol	<input type="checkbox"/>	species_1
3	C	0.01	mol/l	6.022e+06	Cytosol	<input type="checkbox"/>	species_2

図 18 species 画面

[ species 画面情報 ]

name : species タグ内の name 情報を表示

\*タグ内に name の情報が無い場合は、ID 情報を表示します。

initial concentration : species タグ内の initialConcentration の情報を表示

\*タグ内に initialConcentration の情報が無い場合は、デフォルト値 (1) を  
セットします。

unit : species の単位を表示 ( デフォルト : mol/l )

initial amount : initial concentration の情報をもとに initial amount を表示

\* initial amount は

compartments 画面の volume 項目  $\times$  initial concentration 項目  $\times 6.022e+23$   
で計算しています。

compartment : species タグ内の compartment の情報を表示

constant : species タグ内の constant の情報を表示

\*タグ内に constant の情報が無い場合は、デフォルト設定 ( constant = false ) を  
セットします。

SBML ID : species タグ内の ID の情報を表示

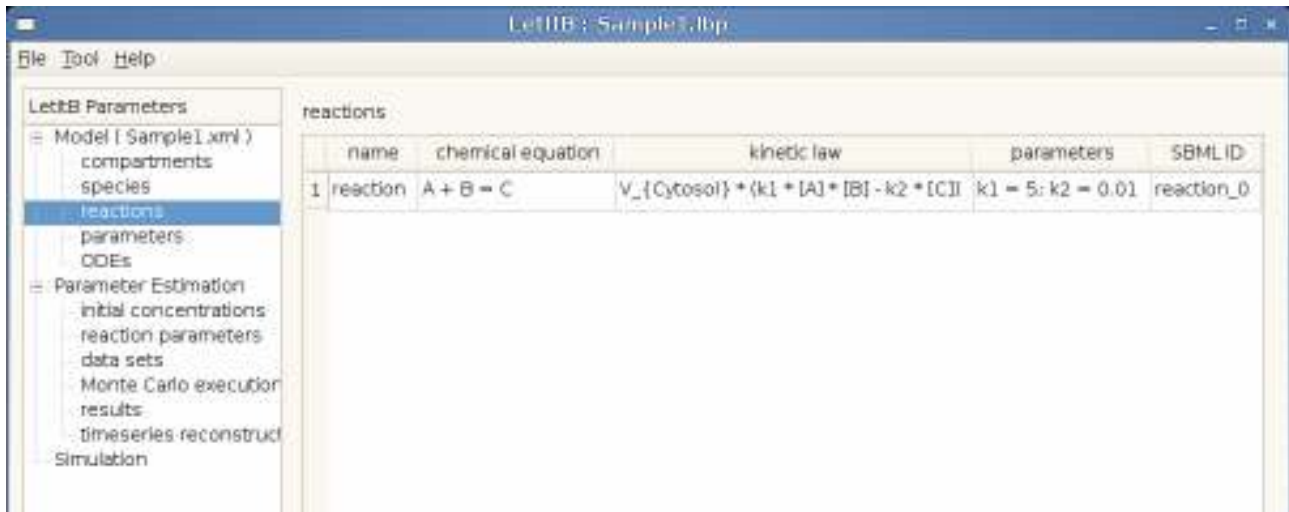
[ データの編集 ]

initial concentration 項目の数値データおよび constant 項目のチェックボックスを編集する事が可能です。initial concentration 項目の編集をする場合は、編集したいセルを選択し、数字を入力して下さい。また、constant 項目のチェックボックスは、マウスにて該当セルをクリックする事で On/Off を切り替える事が可能です。

注) initial concentration および constant 項目以外のセルを選択し、データ編集する事は出来ません。

### 5.3 reactions

SBML ファイルの reaction に関する情報を表示します。



	name	chemical equation	kinetic law	parameters	SBML ID
1	reaction	A + B = C	$V_{\text{Cytosol}} * (k1 * [A] * [B] - k2 * [C])$	k1 = 5; k2 = 0.01	reaction_0

図 19 reactions 画面

#### [ reactions 画面情報 ]

name : reaction タグ内の name 情報を表示

\*タグ内に name の情報が無い場合は、ID 情報を表示します。

chemical equation : reaction に関する化学反応式 (chemical equation) を表示

kinetic law : reaction に関する反応則 (kinetic law) を表示

parameters : parameter の ID または name と 該当する数値データを表示

SBML ID : reaction タグ内の ID の情報を表示

注) reactions 画面内においては、データを編集する事は出来ません。

## 5.4 parameters

SBML ファイルの **parameter** に関する情報を表示します。

reaction	parameter	value	unit	kinetic law	chemical equation	SBML ID
1 reaction	k1	5	unknown	$V_{\text{Cytosol}} * (k1 * [A] * [B] - k2 * [C])$	$A + B = C$	reaction_0
2 reaction	k2	0.01	unknown	$V_{\text{Cytosol}} * (k1 * [A] * [B] - k2 * [C])$	$A + B = C$	reaction_0

図 20 parameters 画面

### [ parameters 画面情報 ]

reaction : reaction タグ内の name 情報を表示 (5.3 節の name 項目と同等)

\*タグ内に name の情報が無い場合は、ID 情報を表示します。

parameter : parameter タグ内の ID 情報を表示

value : parameter タグ内の volume 情報を表示

unit : parameter の単位を表示

\*parameter タグ内に unit の情報が無い場合は、“unknown” を表示します。

kinetic law : parameter に関する反応則 (kinetic law) を表示

chemical equation : parameter に関する化学反応式 (chemical equation) を表示

reaction ID : reactions タグ内の ID 情報を表示

### [ データの編集 ]

volume 項目の数値データを編集する事が可能です。編集したいセルを選択し、数字を入力して下さい。

注) volume 項目以外のセルを選択し、データを編集する事は出来ません。



## 5.5 ODEs

SBML ファイル内に記述しているシミュレーションモデルの常微分方程式（ Ordinary Differential Equation : ODE ）を表示します。

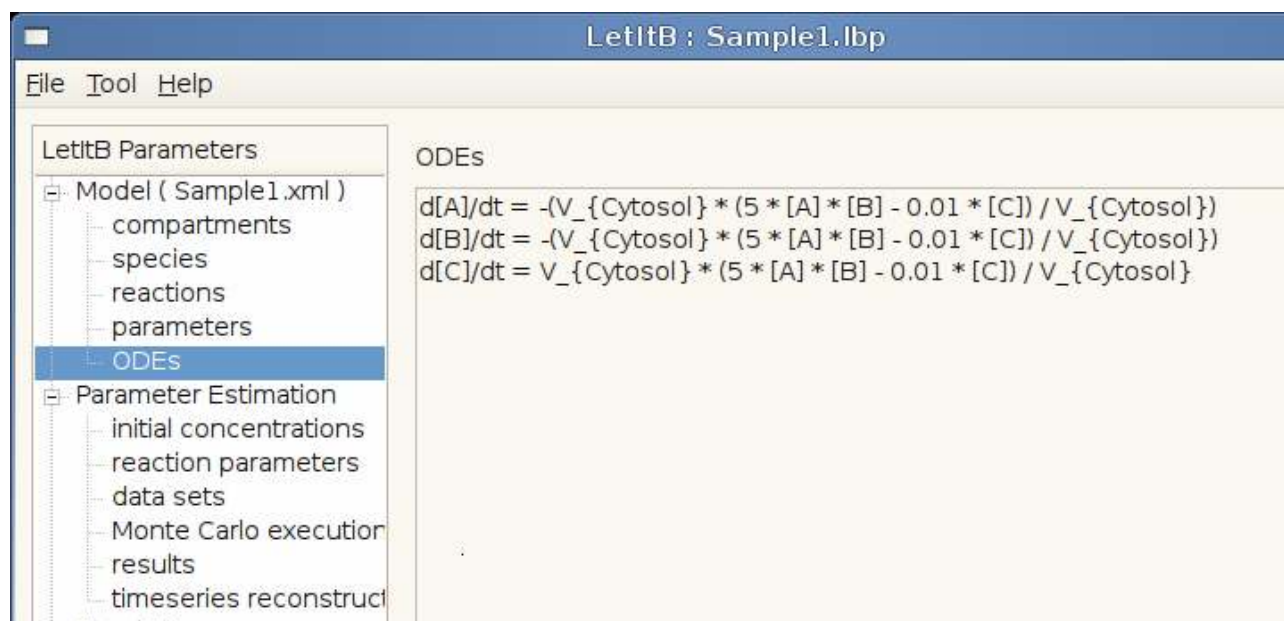


図 21 ODEs 画面

出力されている ODEs データを保存したい場合は、別途 4.6 節を参照下さい。

注 1) ODEs 画面内においては、データを編集する事は出来ません。

注 2) ODE の表現方法は、SBML ODE Solver の形式に沿って表現しております。

## 6 Parameter Estimation

Parameter Estimation パートでは、initial concentrations, reaction parameters, data sets, Monte Carlo execution, results, timeseries reconstruction の 6 つのサブパートに別れ、読み込まれた SBML ファイルのシミュレーションモデルをもちいて、該当項目の一覧表示、数値データの編集から、パラメータ推定の実行、結果の表示や推定結果データの保存等を行います。

本ソフトウェア画面左 “LetItB Parameters” 内の「initial concentrations」「reaction parameters」「data sets」「Monte Carlo execution」「results」「timeseries reconstruction」部分を選択すると、該当する項目内の情報を一覧表示します。

### 6.1 initial concentrations

初期濃度（ initial concentrations ）の推定に関する情報を表示します。

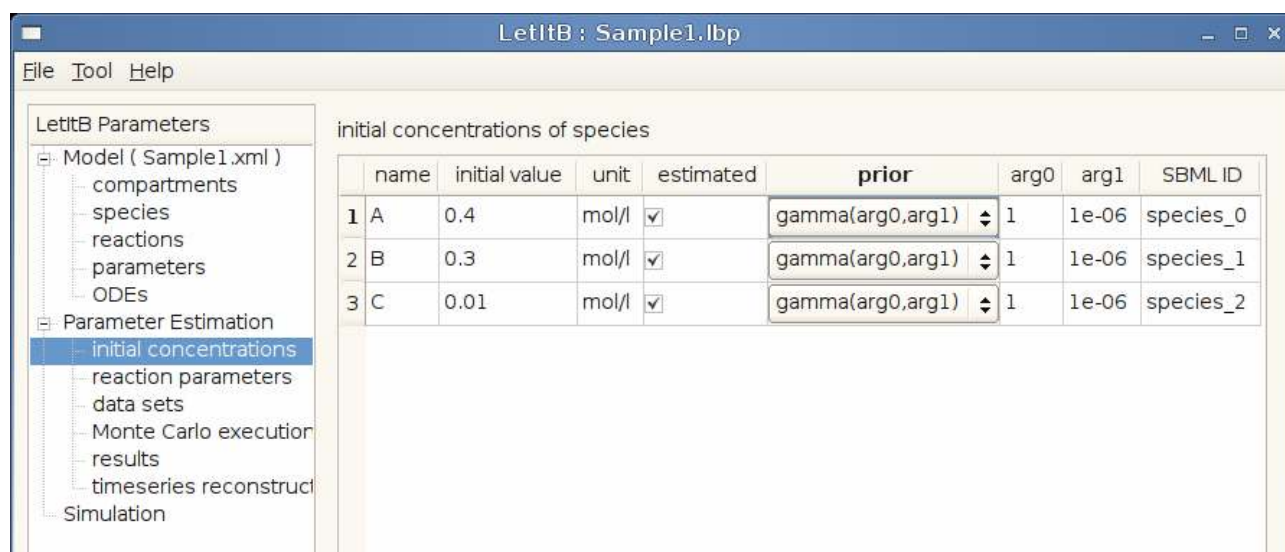


図 22 initial concentrations 画面

[ initial concentrations 画面情報 ]

name : species タグ内の name 情報を表示

\*タグ内に name の情報が無い場合は、ID 情報を表示します。

initial value : species タグ内の initialConcentration の情報を表示

\*タグ内に initialConcentration の情報が無い場合は、デフォルト値 (1) を  
セットします。

unit : species の単位を表示 ( デフォルト : mol/l )

estimated : パラメータ推定を行いたい要素を表示 ( デフォルト : 全ての要素を対象 )

prior : prior として利用する任意の確立分布関数を表示

arg0 : prior の第 1 引数値を表示

arg1 : prior の第 2 引数値を表示

SBML ID : species タグ内の ID の情報を表示

[ データの編集 ]

initial value, arg0, arg1 項目の数値データを編集する事が可能です。編集したいセルを選択し、数字を入力して下さい。

また、estimated 項目のチェックボックスは、マウスにて該当セルをクリックする ( On/Off を切り替える ) 事でパラメータ推定を行いたい任意の要素を選択する事ができます。

注 1) 上記項目以外のセルを選択し、データを編集する事は出来ません。

注 2) 本画面 initial value 項で編集した数値は species 画面へは反映されません。

注 3) estimated 項目では、チェックボックスが On ( チェックが入っている ) 要素のみを対象としてパラメータ推定を行います。

## 6.2 reaction parameters

反応パラメータ（ reaction parameters ）の推定に関する情報を表示します。



reaction	parameter	initial value	unit	estimated	prior	arg0	arg1	SBML ID
1	reaction k1	5	unknown	<input checked="" type="checkbox"/>	gamma*arg0*arg1	1	1e-06	reaction_0
2	reaction k2	0.01	unknown	<input checked="" type="checkbox"/>	gamma*arg0*arg1	1	1e-06	reaction_0

図 23 reaction parameters 画面

[ reaction parameters 画面情報 ]

reaction : reaction タグ内の name 情報を表示（ 5.3 節の name 項目と同等 ）

\*タグ内に name の情報が無い場合は、ID 情報を表示します。

parameter : parameter タグ内の ID 情報を表示

\*タグ内に initialConcentration の情報が無い場合は、デフォルト値（1）をセットします。

initial value : parameter タグ内の volume 情報を表示

unit : parameter の単位を表示

\*parameter タグ内に unit の情報が無い場合は、“unknown” を表示します。

estimated : パラメータ推定を行いたい要素を表示（ デフォルト : 全ての要素を対象 ）

prior : prior として利用する任意の確立分布関数を表示

arg0 : prior の第 1 引数値を表示

arg1 : prior の第 2 引数値を表示

SBML ID : reactions タグ内の ID の情報を表示

#### [ データの編集 ]

**initial value**, **arg0**, **arg1** 項目の数値データを編集する事が可能です。編集したいセルを選択し、数字を入力して下さい。

また、**estimated** 項目のチェックボックスは、マウスにて該当セルをクリックする( **On/Off** を切り替える ) 事でパラメータ推定を行いたい任意の要素を選択する事ができます。

注 1) 上記項目以外のセルを選択し、データを編集する事は出来ません。

注 2) 本画面 **initial value** 項で編集した数値は **species** 画面へは反映されません。

注 3) **estimated** 項目では、チェックボックスが **On** ( チェックが入っている ) 要素のみを対象としてパラメータ推定を行います。

### 6.3 data sets

パラメータ推定で利用される観測データ、制御データは、外部ファイルから読み込み ( または削除 ) を行うことが可能です。また、本プログラムのパラメータ推定は観測データが読み込まれていない場合は、推定シミュレーションを実行する事ができません。

外部ファイルのデータ形式は、テキスト形式とし、以下の 5 種類の区切りを利用したファイルをサポートしております。

- カンマ区切り ( Comma Separated Values )
- タブ区切り ( Tab Separated Values )
- スペース区切り ( Space Separated Values )
- セミコロン区切り ( Semicolon Separated Values )

\* 参考データとして、インストール先フォルダ内の **SampleData** を参照下さい。

### 6.3.1 観測データの読み込み および 削除

#### [ 観測データの読み込み ]

**data sets** 画面内の上部左側にある+ボタンを押すと、ファイルダイアログが現れますので、任意の観測データを選択して下さい。ファイル選択後、自動的に **observation** 枠内へデータが表示されます。

\* ファイルダイアログ内の **Files of type** 部分にて適切なファイル形式および区切りを選択して下さい。

\* 観測データファイルを複数読み込む場合は、再度、読み込みボタンを押して下さい。

読み込まれた観測データは、タブ画面にて区切られ、観測データ表示の切り替えが可能です。

#### [ 観測データの削除 ]

削除したい **data sets** 画面(タブ画面)を選択し、画面上部右側にある×ボタンを押して下さい。

\* タブ画面が複数ある場合のみ、観測データの削除は有効です。

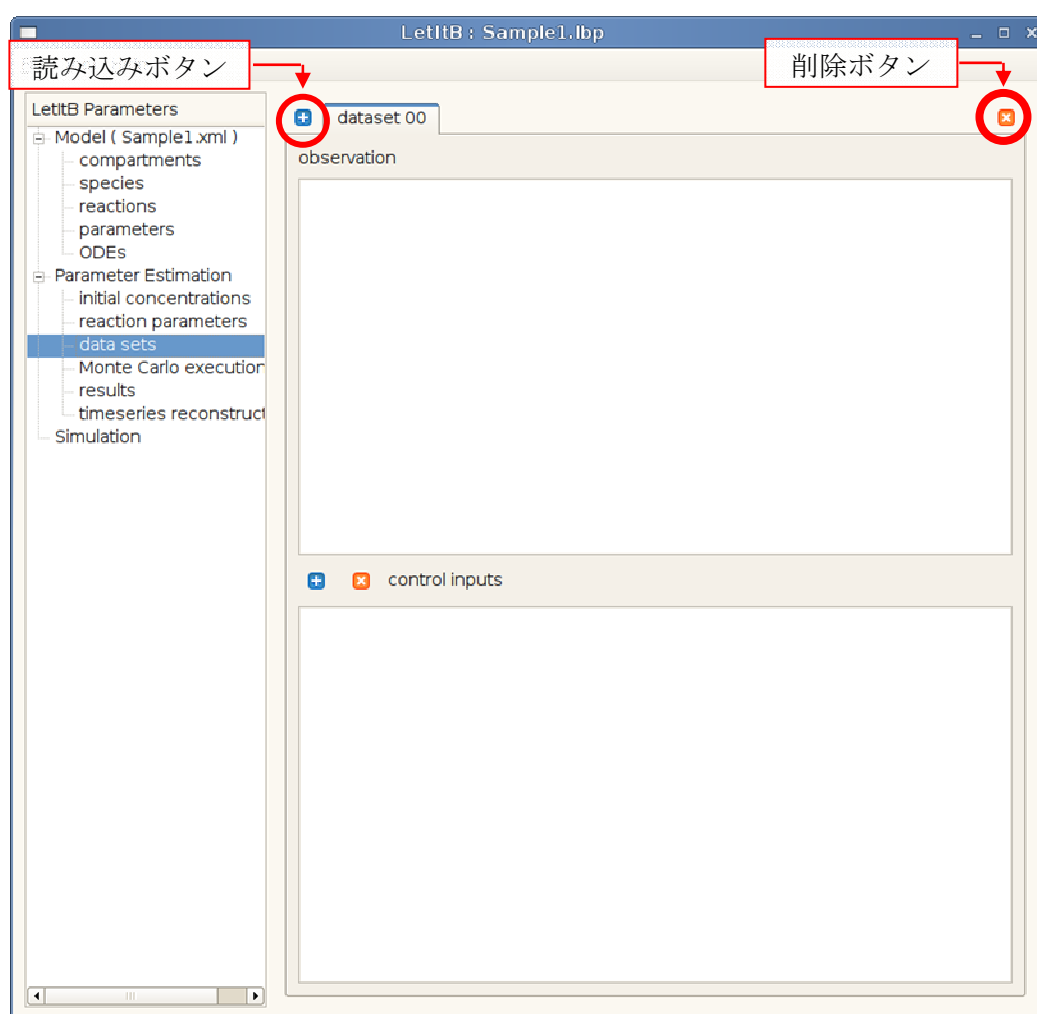


図 24 data sets 画面 – 観測データの読み込み・削除

### 6.3.2 制御データの読み込み および 削除

#### [ 制御データの読み込み ]

**data sets** 画面内の中央部左側にある **+** ボタンを押すと、ファイルダイアログが現れますので、任意の制御データを選択して下さい。ファイル選択後、自動的に **control inputs** 枠内へデータが表示されます。

\* ファイルダイアログ内の **Files of type** 部分にて適切なファイル形式および区切りを選択して下さい。

#### [制御データの削除 ]

削除したい **data sets** 画面（タブ）を選択し、画面中央部左側にある **×** ボタンを押して下さい。

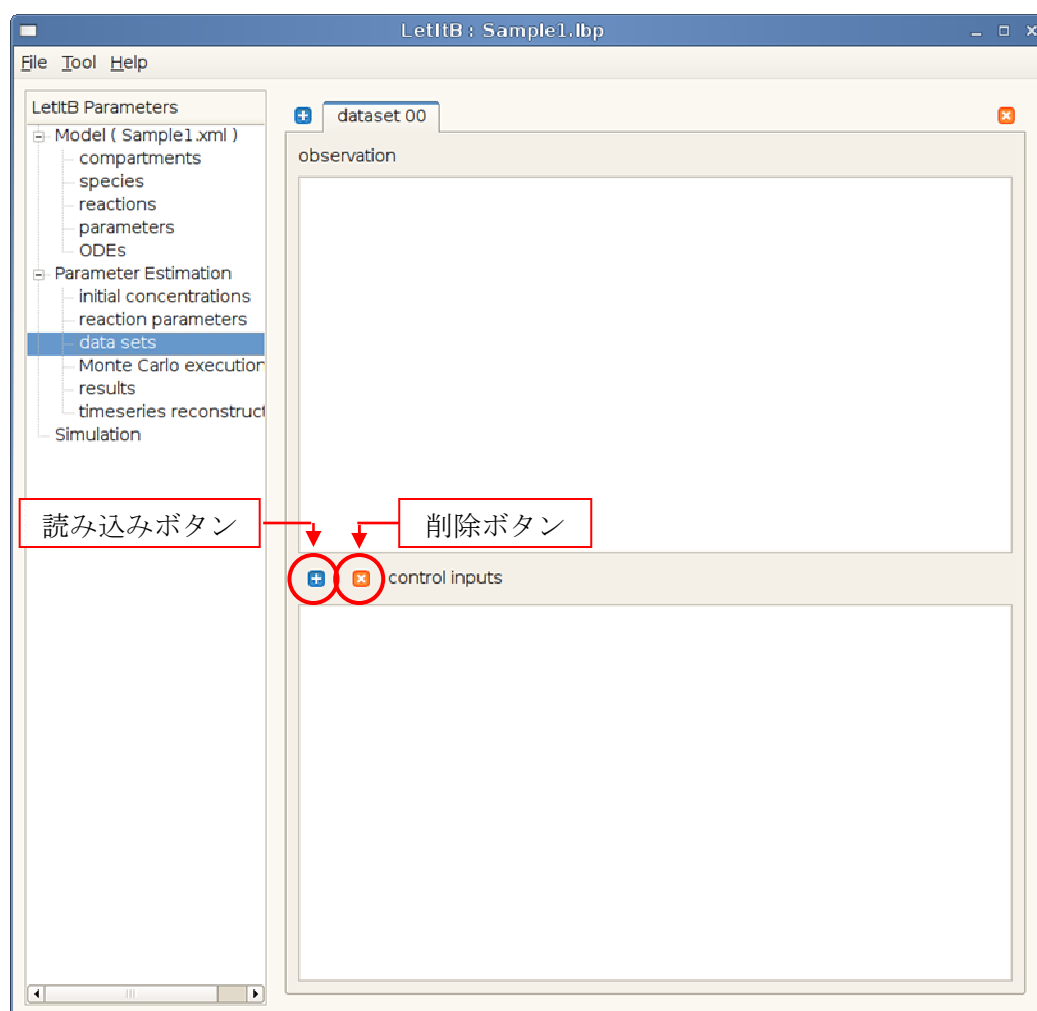


図 25 data sets 画面 – 制御データの読み込み・削除

### 6.3.3 外部入力データのマッピング

観測データまたは制御データを読み込んだ後、該当する要素を選択します。

注) 外部入力ファイル内 1 行目にヘッダー情報として、該当する要素 (SBML ID または **name**) が含まれている場合は本項の操作は不要です。

( 参考データとして、インストール先フォルダ内の **SampleData** を参照下さい。)

外部ファイル読み込み後の **observation** および **control inputs** 枠内にて **time** 列を除く全ての要素に対して、対象となる **SBML ID** または **Name** をコンボボックス内から選択します。

注 1) コンボボックスでのマッピングを行う前に、必ず該当する要素の列全体を選択して下さい。

注 2) 異なる要素にて同一の **SBML ID** または **Name** を選択しないで下さい。

注 3) マッピングが適切に設定されていない場合はパラメータ推定を適切に実行できません。

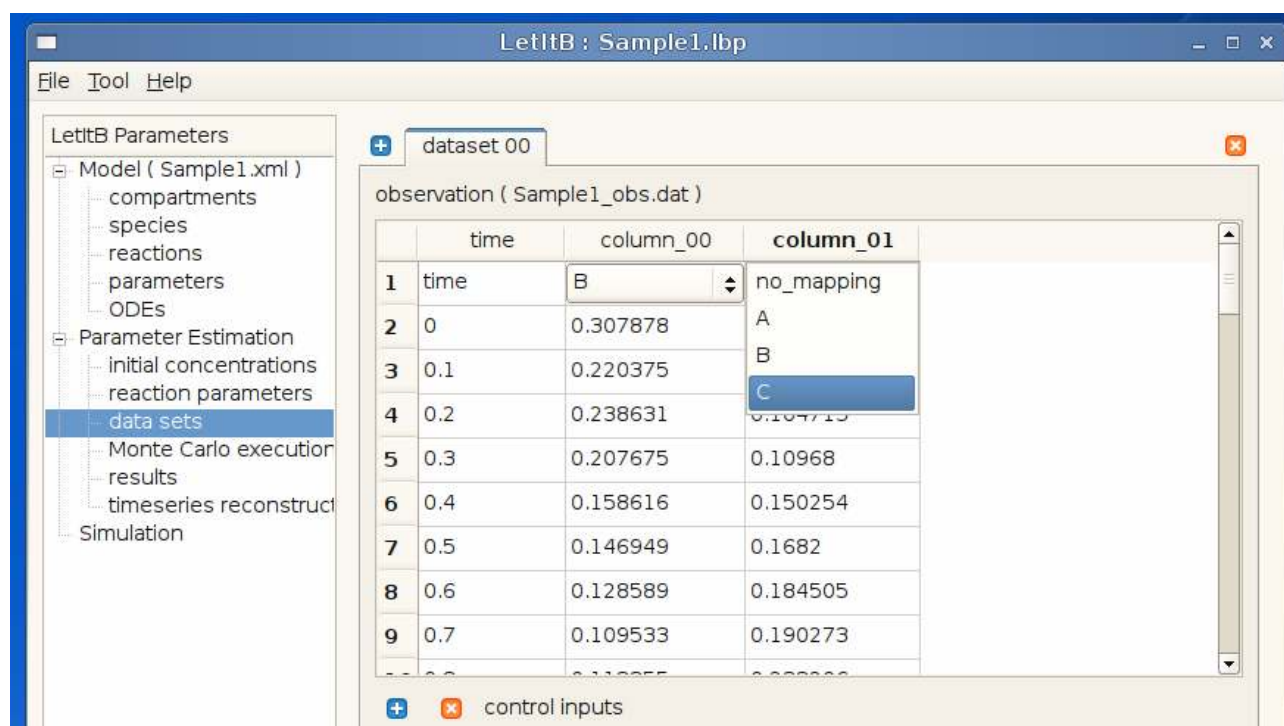


図 26 data sets 画面 – 入力データのマッピング



## 6.4 Monte Carlo execution

パラメータ推定を行う際の諸設定の変更、パラメータ推定(モンテカルロ法)の実行を行います。本ソフトウェアはモンテカルロ法を利用してパラメータ推定を行っています。ソフトウェアのバージョンアップに伴い手法の数を増やしていく予定です。

\* 現バージョンは、“adaptive Metropolis”のみを選択できます。

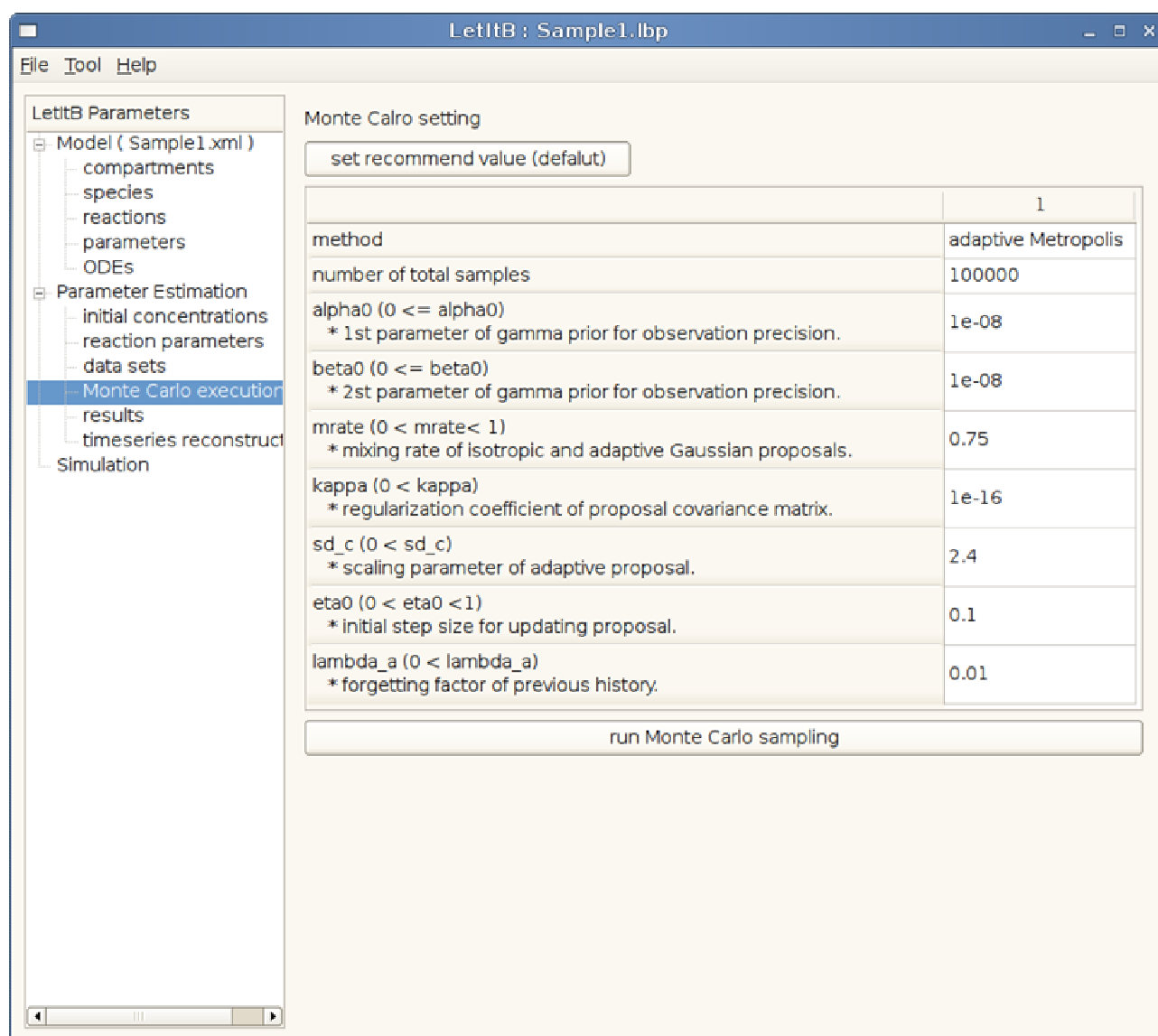


図 27 Monte Carlo execution 画面

#### 6.4.1 モンテカルロの設定

パラメータ推定に関する諸設定情報を表示します。

method : 使用するモンテカルロ法の表示 (adaptive Metropolis)

[ adaptive metropolis setting 情報 ]

number of total samples : サンプル数を表示  
alpha0 : prior に関する第 1 引数情報を表示  
beta0 : prior に関する第 2 引数情報を表示  
mrate : 混合率 (mixing rate) 情報を表示  
kappa : 共分散行列の調整パラメータ情報を表示  
sd\_c : スケーリングのパラメータ情報を表示  
eta0 : 更新度合の初期値に関する情報を表示  
lambda\_a : 忘却係数に関する情報を表示

\* adaptive metropolis setting 画面内に既に表示されている値 (デフォルト値) は、シミュレーション実行時に有効な推奨値となっております。

[ データの編集 ]

adaptive metropolis setting 内の method を除く全ての項目 (number of total samples, alpha0, beta0, mrate, kappa, sd\_c, eta0, lambda\_a) は、数値データを編集する事が可能です。編集したいセルを選択し、数字を入力して下さい。

また、推奨値に変更したい場合は、画面上部にある "set recommend value (default)" ボタンを押して下さい。

注 1) 範囲を超える数値データを入力する事は出来ません。

#### 6.4.2 モンテカルロによるパラメータ推定の実行

Monte Carlo execution 画面内の "run Monte Carlo sampling" ボタンを押して下さい。パラメータ推定を実行します。

注) パラメータ推定の実行時間は、利用するマシン環境、SBML モデル、サンプル数 (number of total samples) 等により大きく変化します。

### 6.4.3 パラメータ推定実行時のグラフ表示

パラメータ推定の実行中、実行時の進行状況を示すプログレス ウィンドウが表示されます。また、ウィンドウ内にあるチェックボックスを On に設定した場合、パラメータ推定に関する **error graph**, **log posterior graph** がリアルタイムに出力されます。

**show error graph / show error graph ( log scale ) :**

sum of square error を表示 \*コンボボックスにて縦軸のスケールを変更します。

**log posterior graph :**

log posterior density を表示

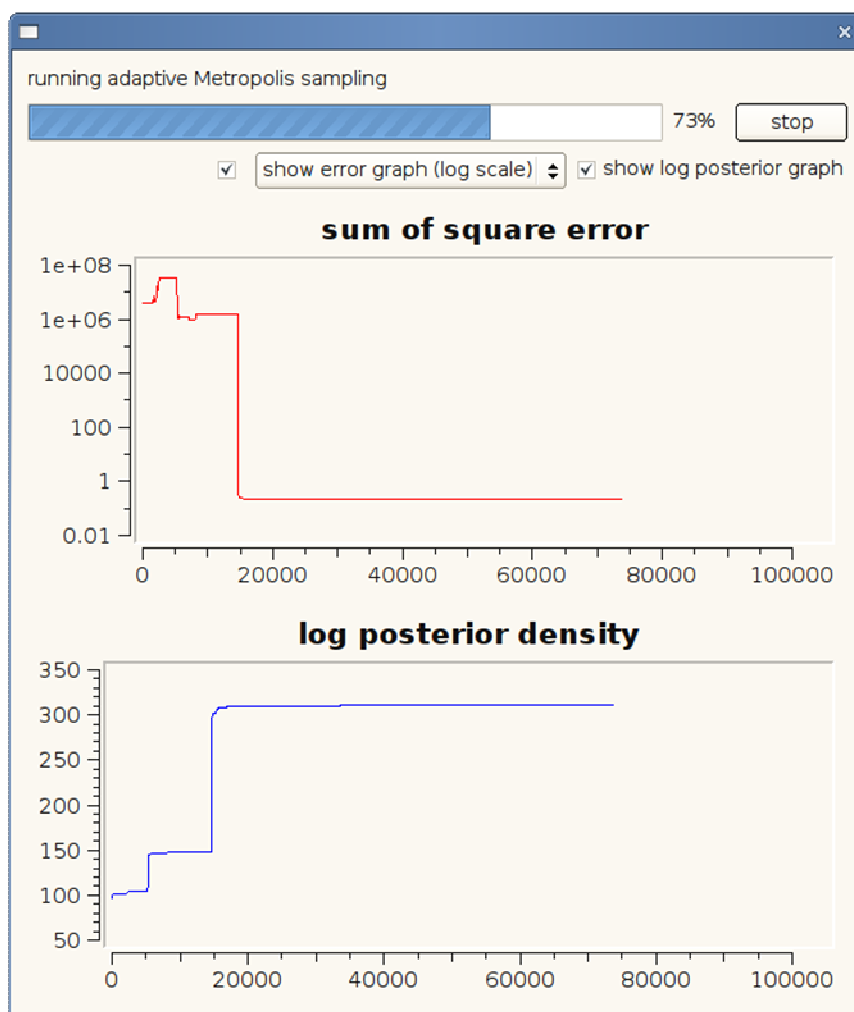


図 28 パラメータ推定実行時のプログレスウィンドウ

## 6.5 results

パラメータ推定実行後の結果情報一覧表示、グラフ表示、推定値の反映、データの保存を行います。

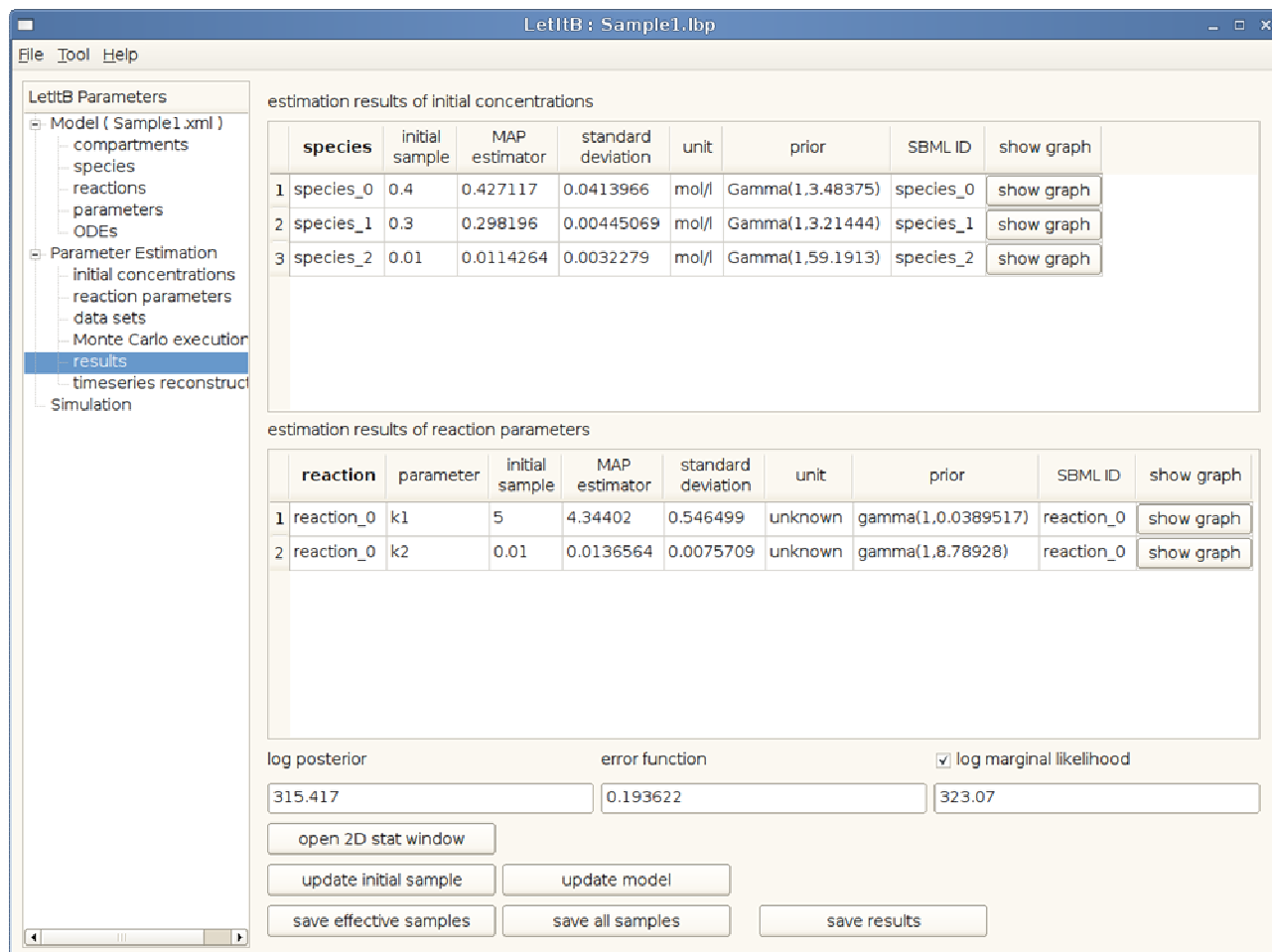


図 29 results 画面

## 6.5.1 パラメータ推定実行時結果の一覧表示

各要素の推定結果とそれに関連する情報を一覧表示します。

[ estimation results of initial concentrations ( results 画面上段 ) ]

species : species タグ内の name 情報を表示

\*タグ内に name の情報が無い場合は、ID 情報を表示します。

initial sample : パラメータ推定前の初期値を表示

MAP estimator : パラメータ推定後の結果を表示

standard deviation : 標準偏差 ( standard deviation ) を表示

unit : 単位を表示 ( initial concentration 画面内の unit 表示と同様 )

prior : パラメータ推定シミュレーションで利用した prior 情報を表示

SBML ID : 各要素に相当する SBML ファイルの ID 情報を表示

show graph : 1 次元ヒストグラム表示用ボタン

注) 1 次元ヒストグラムに関しては、別途 6.5.4 項を参照下さい。

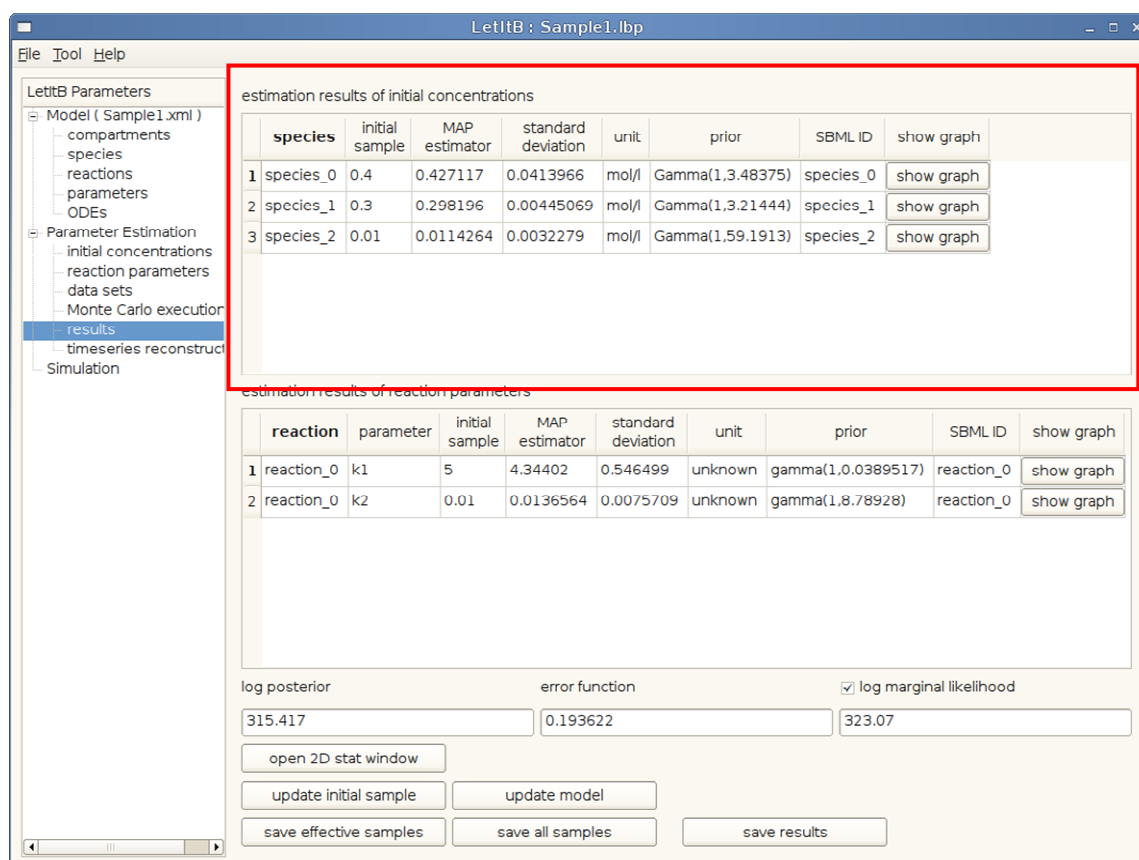


図 30 results 画面 ( estimation results of initial concentrations )

[ estimation results of reaction parameters ( results 画面中段 ) ]

reaction : reaction タグ内の name 情報を表示

\*タグ内に name の情報が無い場合は、ID 情報を表示します。

parameter : parameter タグ内の ID 情報を表示

initial sample : パラメータ推定前の初期値を表示

MAP estimator : パラメータ推定後の結果を表示

standard deviation : 標準偏差 ( standard deviation ) を表示

unit : 単位を表示 ( reaction parameters 画面内の unit 表示と同様 )

prior : パラメータ推定シミュレーションで利用した prior 情報を表示

SBML ID : 各要素に相当する SBML ファイルの ID 情報を表示

show graph : 1 次元ヒストグラム表示用ボタン

注) 1 次元ヒストグラムに関しては、別途 6.5.4 項を参照下さい。

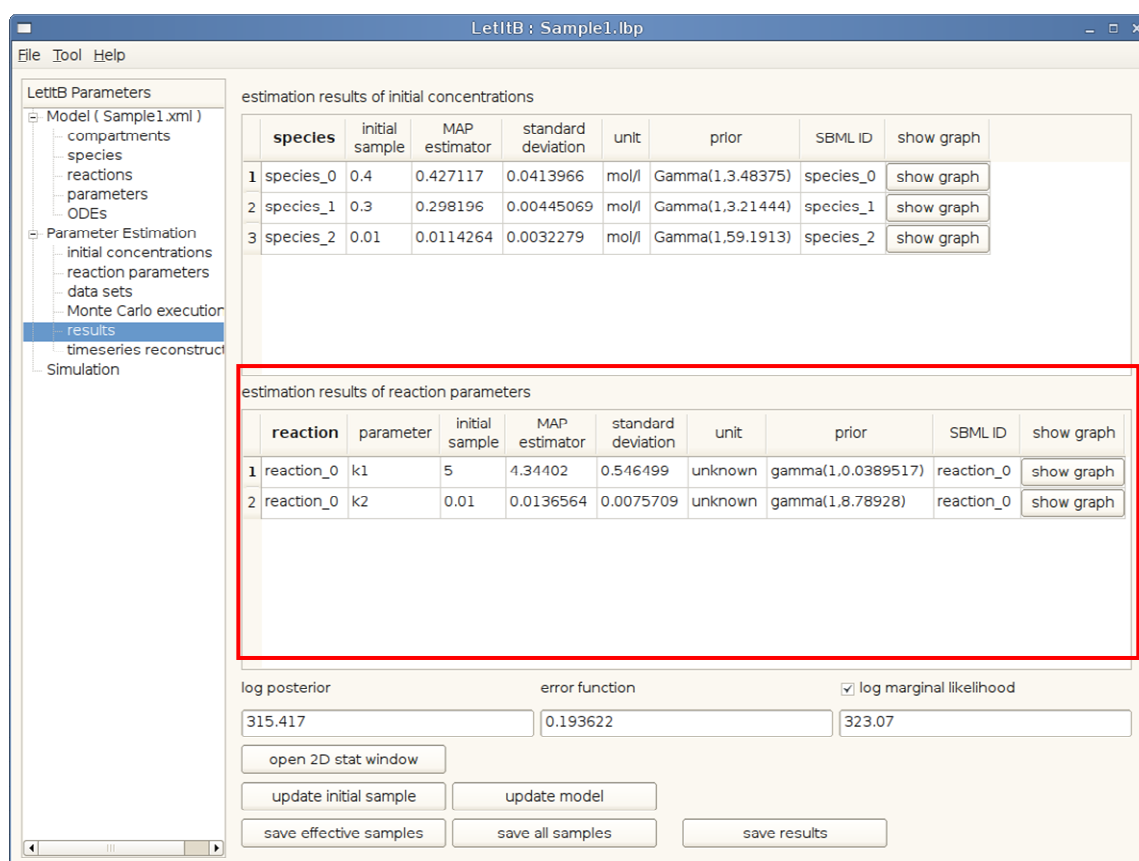


図 31 results 画面 ( estimation results of reaction parameters )

## [ log posterior および error function ( results 画面下段 ) ]

パラメータ推定結果後の最終的な log posterior、error function を数値データで表示します。

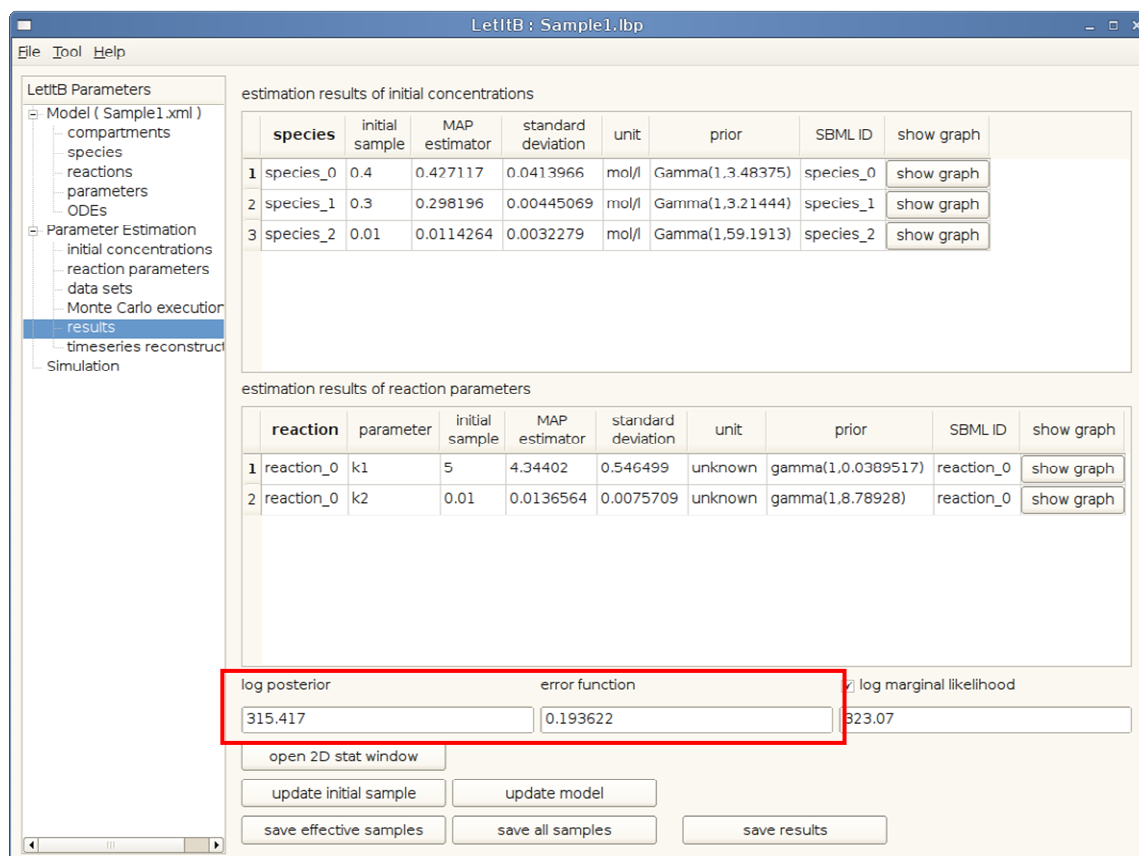


図 32 results 画面 ( log posterior および error function )

## [ データの編集 ]

estimation results of initial concentrations および、estimation results of reaction parameters 欄の initial sample 項目の数値データを編集する事が可能です。編集したいセルを選択し、数字を入力して下さい。

注 1) 上記項目以外のセルを選択し、データを編集する事は出来ません。

注 2) MAP estimator 項目の値を initial sample 項目の値へ一括して反映したい場合は、6.5.3 項を参照下さい。

### 6.5.2 Log marginal likelihood の計算

log スケールでの周辺尤度 ( marginal likelihood ) を計算します。下図赤枠内にある チェックボックス ”log marginal likelihood” をチェックする事で計算を開始します。

注 1) デフォルトでは、log marginal likelihood のチェックボックスは **Off** になっています。

注 2) log marginal likelihood 計算時間は、利用するマシン環境、SBML モデル、サンプル数 ( number of total samples ) 等により大きく変化します。

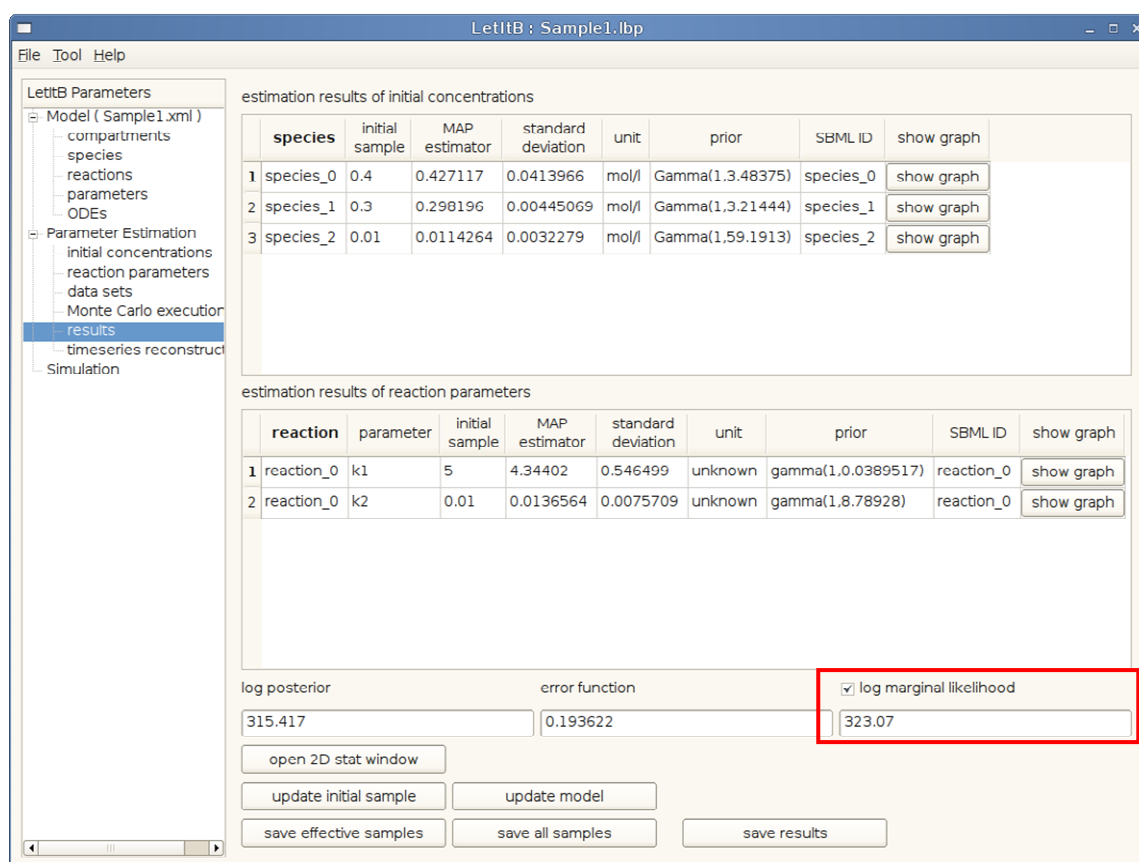


図 33 results 画面 ( log marginal likelihood )



## 6.5.3 推定値の反映

パラメータ推定結果の値は、以下の 2 種類の方法で情報を一括反映する事が可能です。必要に応じて該当するボタンをクリックして下さい。

update initial sample :

Map estimator 項目の値を、initial sample 項目へ値を反映させます。

\* Parameter Estimation パート内の initial concentrations および reaction parameters の情報も更新されます。

\* SBML モデル( Model パート )内への情報は更新されません。

update model :

Map estimator 項目の値を、Model パート species ( volume 項目 ), parameters( initial concentration 項目) へ値を反映させます。

\* Parameter Estimation パート内への情報は変更されません。

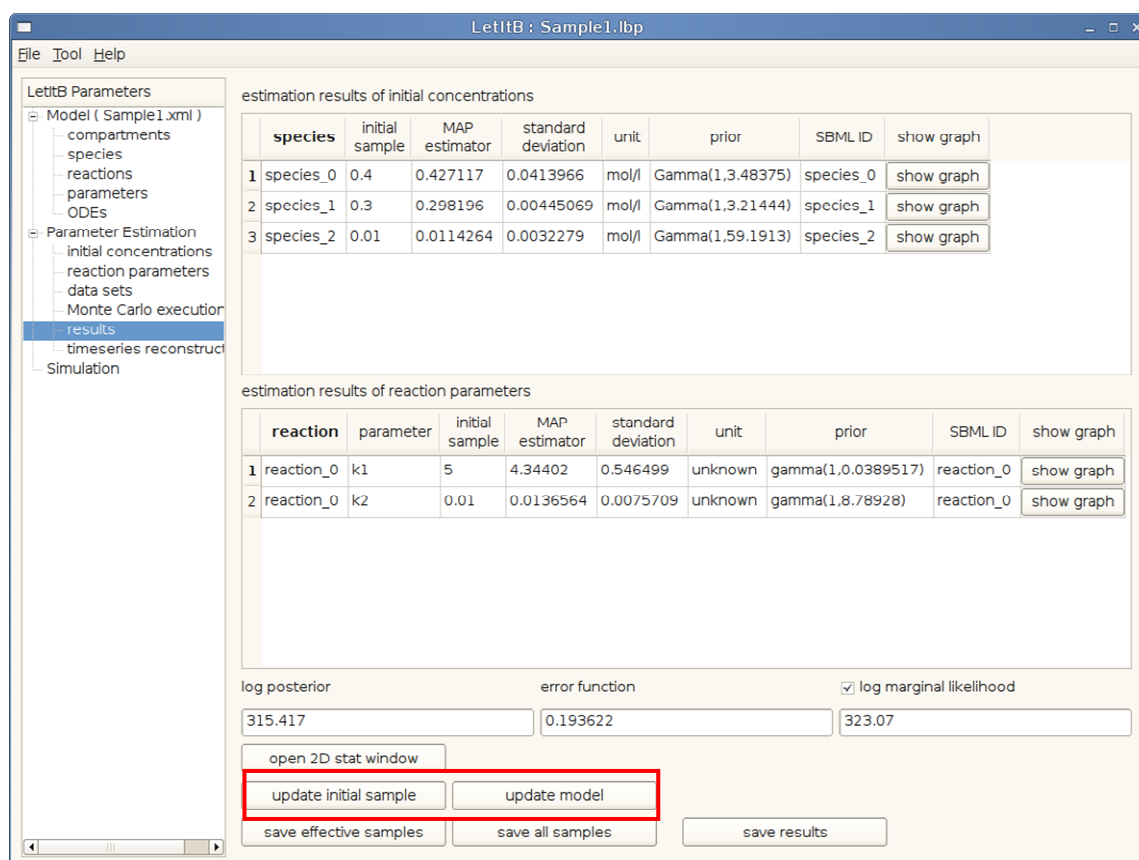


図 34 results 画面 ( update initial sample および update model )

## 6.5.4 1次元ヒストグラフ表示 および 2次元ヒストグラフ表示

パラメータ推定結果の値を1次元および2次元ヒストグラムにて表示します。

## [1次元ヒストグラム表示]

表示方法：

results 画面内の show graph 項目のボタンをクリックする事で1次元グラフが表示されます。

注) show graph ボタンを押す前に、必ず表示したい要素の SBML ID セルをクリックして下さい。

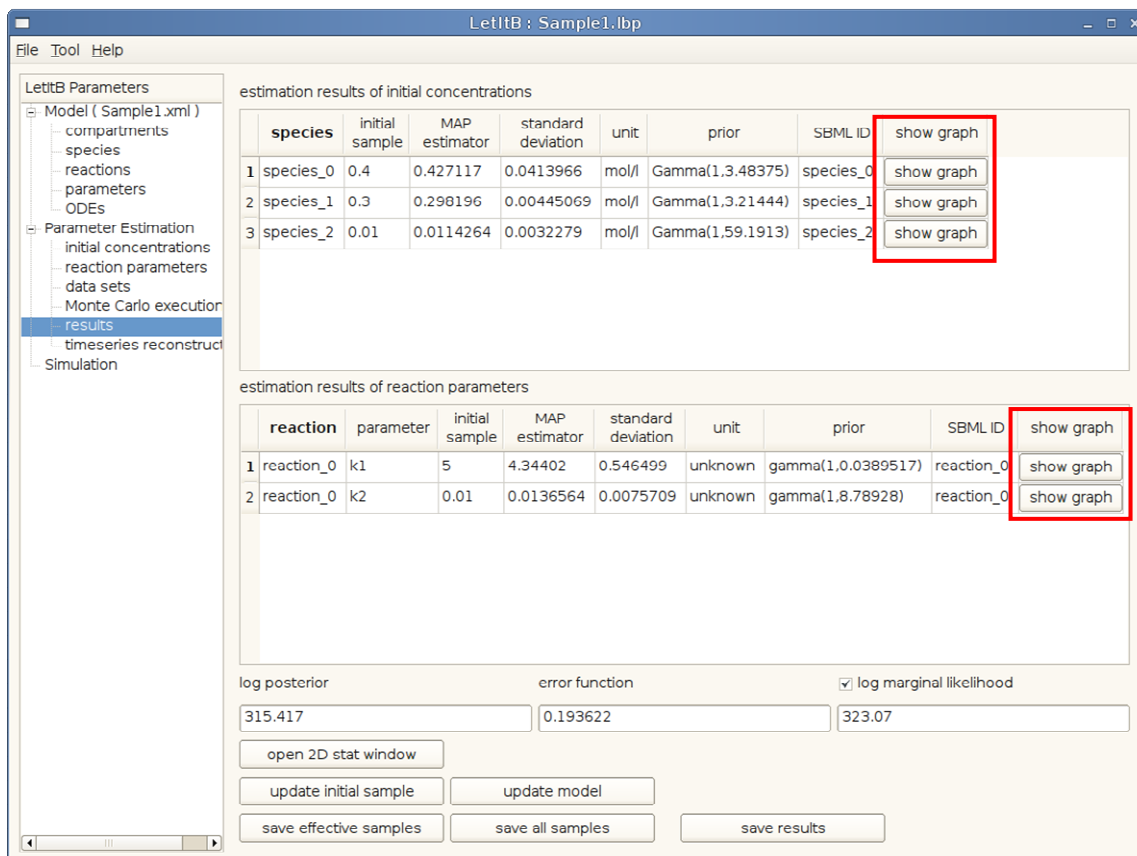


図 35 results 画面 (show graph)

## グラフ説明：

縦軸に確立密度（probability density）、横軸に級数（bins）をとった 1 次元ヒストグラムを表示します。1 次元ヒストグラム表示当初は、各軸は自動的に設定されております。

## グラフ内

緑色棒グラフ：ヒストグラム

赤実線：MAP estimator 値

青点線：信頼区間（デフォルト 99%）の lower bound, upper bound 値

明るい緑実線：ヒストグラムの smoothing 結果（デフォルト Off）

上記設定にて、グラフ表示しております。また、ヒストグラムウィンドウの下部には、上記項目に関する数値を出力しています。

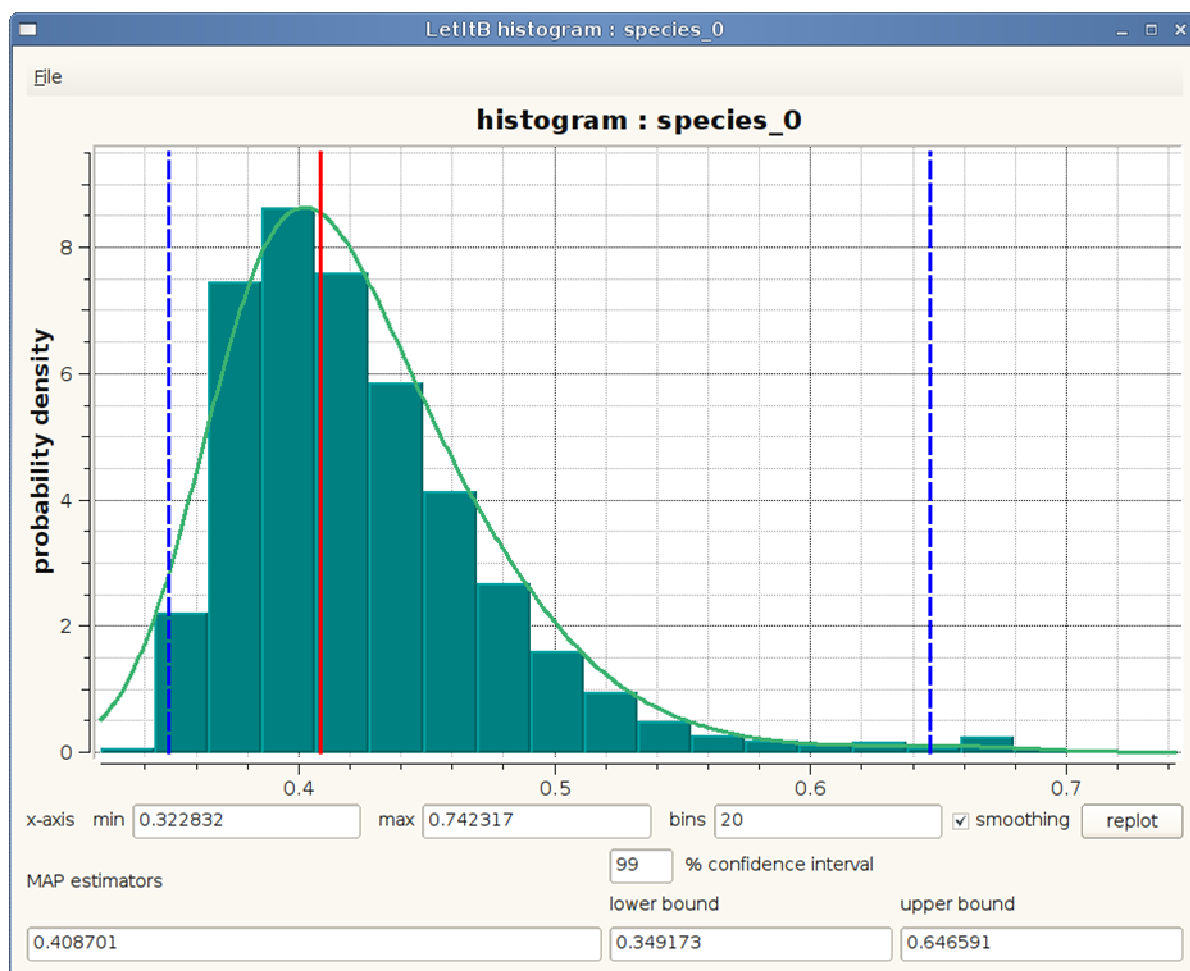


図 36 1 次元ヒストグラム画面

操作方法：

① 画像の保存

ヒストグラムウィンドウのメニューから 「File」 → 「Save graph」 を選択して下さい。

ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名、保存したい画像形式を選択し、データを保存します。

② X 軸の変更

軸の最小値 "min" , 軸の最大値 "max", 軸(ヒストグラム)の級数の数 "bin" 内に任意の数字を入力した後、replot ボタンを押して下さい。

③ smoothing 表示

smoothing チェックボックスを On/Off に設定した後、replot ボタンを押して下さい。

④ 信頼区間の設定

XX % confidence interval 内に 0~100 までの数字を入力した後、replot ボタンを押して下さい。

注 ) MAP estimator, lower bound, upper bound の値は編集することが出来ません。

[ 2 次元ヒストグラム表示 ]

表示方法：

results 画面内の "open 2D stat window" ボタンをクリックする事で 2 次元グラフが表示されます。

## グラフ説明：

縦軸、横軸に任意の要素をとった 2 次元ヒストグラムを表示します。2 次元ヒストグラム表示当初は、各軸は自動的に設定されております。

グラフ内は、2 つの要素を考えた場合のヒストグラムを計算し、級数を色の変化で表示しています。また、色の変化は、グラフ右側のカラーバーを参考に、青色( 級数が少ない ) → 赤色 ( 級数が多い ) に変わります。

また、2 次元ヒストグラムウィンドウの下部には、上記項目に関する数値を出力しています。

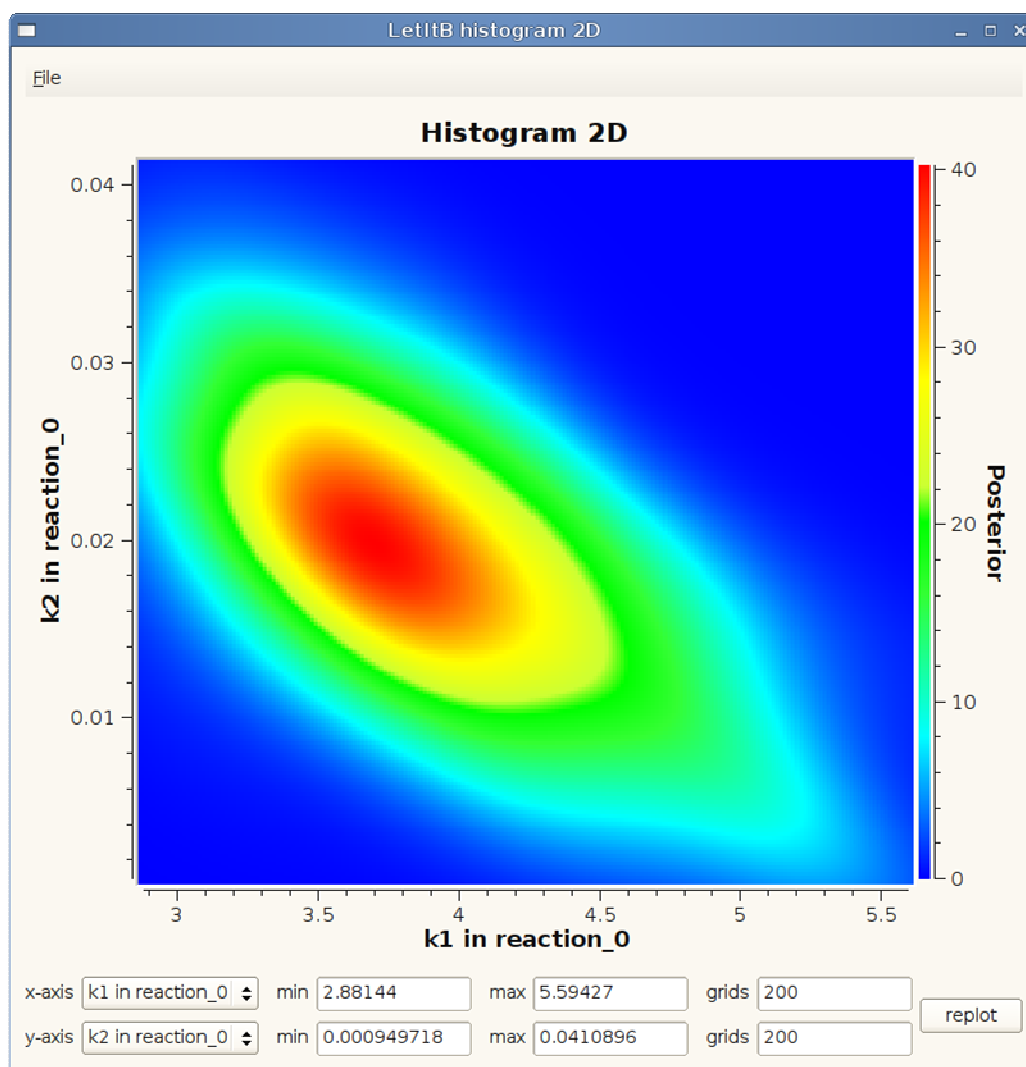


図 37 2 次元ヒストグラム画面

操作方法：

① 画像の保存

ヒストグラムウィンドウのメニューから 「File」 → 「Save graph」 を選択して下さい。

ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名、保存したい画像形式を選択し、データを保存します。

② 軸の変更

X 軸、Y 軸共に、表示させたい要素を選択して下さい。

\* 要素選択時は、軸最小値、最大値は自動的に設定されます。

③ 軸の編集

軸の最小値 "min" , 軸の最大値 "max", 軸の間隔の"grids" 内に任意の数字を入力した後、replot ボタンを押して下さい。

注 ) 2 次元ヒストグラムの描画時間は、利用するマシン環境、推定のサンプル数、"grids" 間隔の設定により大きく変化します。

### 6.5.5 パラメータ推定実行結果の保存

パラメータ推定結果の値は、以下の 3 種類の方法で保存する事が可能です。必要に応じて該当するボタンをクリックして下さい。

#### save effective samples :

パラメータ推定の有効的な結果のみをステップ数ごとに表示します。ボタンを押した後、ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名を指定して下さい。

#### save all samples :

パラメータ推定の結果をステップ数ごとに全て表示します。ボタンを押した後、ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名を指定して下さい。

#### save results :

**results** 画面内の情報をテキスト形式で保存します。ボタンを押した後、ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名を指定して下さい。

注) save effective samples および save all samples 保存時のみ、保存形式は 6.3 節と同様のファイル形式をサポートしています。

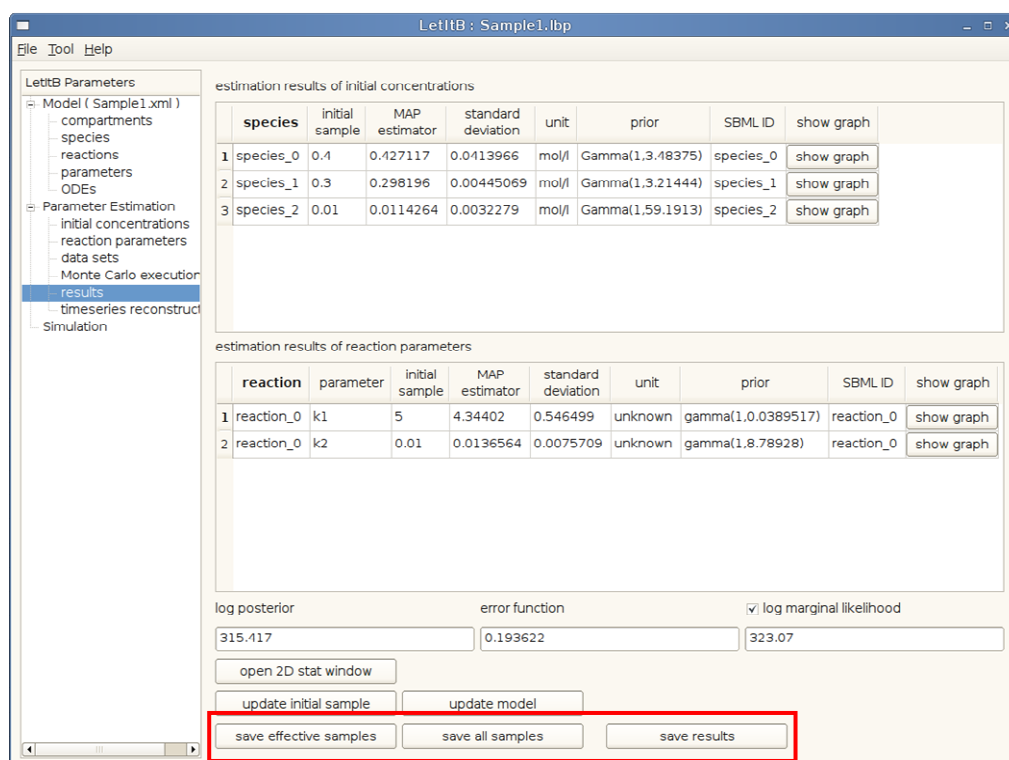


図 38 results 画面（実行結果の保存）

## 6.6 timeseries reconstruction

Parameter Estimation パートの initial concentrations, reaction parameters の情報を用いた時系列シミュレーションを実行します。これにより、パラメータ推定結果を用いた時系列シミュレーション結果を容易に確認する事ができます。

- \* 別途 7 章の Simulation も参照下さい。
- \* パラメータ推定結果の時系列シミュレーションを行う場合は、事前に 6.5.3 項の update initial sample を実行し、initial concentrations, reaction parameters の情報を更新して下さい。

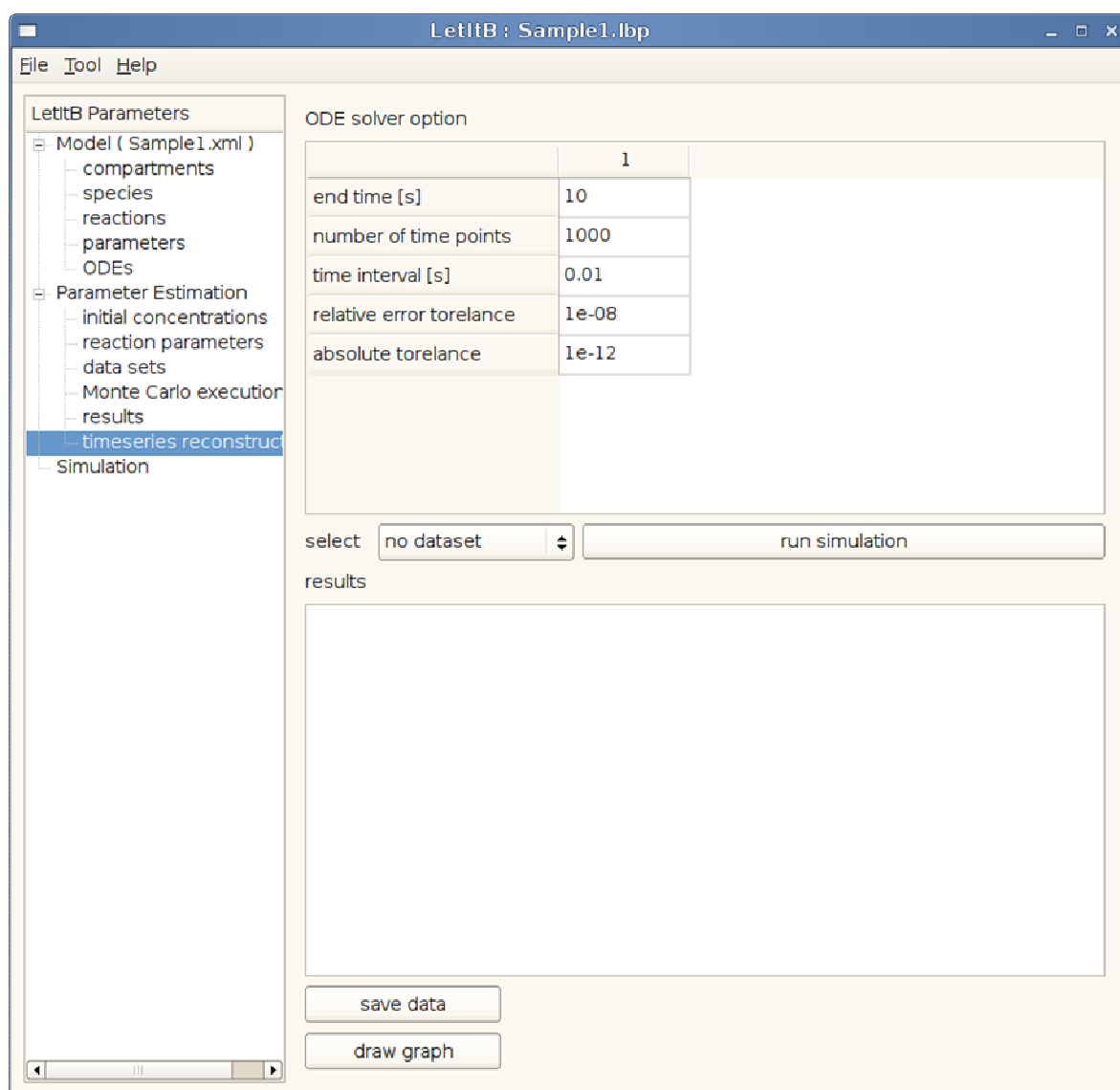


図 39 timeseries reconstruction 画面



#### [ ODE solver option ]

end time : シミュレーションの終了時の時刻 ( デフォルト : 10 )

\* 時刻の開始は 0 とする

number of time points : シミュレーション時刻のステップ数 ( デフォルト : 1000 )

size of time intervals : シミュレーション時刻の刻み幅

( end time ÷ number of time points = size of time intervals )

relative error tolerance : シミュレーション結果の許容誤差 — 相対単位 ( デフォルト :  $1 \times 10^{-8}$  )

absolute tolerance : シミュレーションの結果の許容範囲 — 絶対単位 ( デフォルト :  $1 \times 10^{-12}$  )

\* 時刻の単位は SBML ファイル内に明示的に指定している場合を除き、second ( s ) を用います。

#### [ ODE solver option 内 データの編集 ]

end time, number of time points, relative error tolerance, absolute tolerance 項目の数値データを編集する事が可能です。編集したいセルを選択し、数字を入力して下さい。

#### [ 時系列シミュレーションの実行 ]

timeseries reconstruction 画面中段の select 項目にて任意の data set を選択した後、“run simulation” ボタンを押してシミュレーションを実行させます。また、select 項目部分の dataset XX のインデックスは、6.3 節 data sets 画面内のタブ インデックスと連携しています。

注 1) select 項目にて適切な項目を選択していない場合は、シミュレーションが実行されません。

注 2) data sets 画面内において、制御データが読み込まれていない場合はシミュレーションの実行、制御データが読み込まれている場合は、制御データ付シミュレーションを実行します。

#### [ 時系列シミュレーション結果の表示 ]

時系列シミュレーションが終了した場合、timeseries reconstruction 画面下段の results 枠内に結果が出力されます。

#### [ 時系列シミュレーション結果データの保存 ]

時系列シミュレーションが終了した後、timeseries reconstruction 画面下段の save data ボタンを実行して下さい。ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名を指定して下さい。

注 ) 保存形式は 6.3 節と同様のファイル形式をサポートしています。

## [ 時系列シミュレーション結果データのグラフ表示 ]

results 枠内に表示されている **graph option** ( チェックボックス )にて、グラフ表示を行いたい要素を選択し、**draw graph** ボタンを押して下さい。シミュレーション結果の時系列グラフが表示されます。

\* 詳細なグラフ表示方法は、別途 7.5 節を参照下さい。

グラフ内は、縦軸をシミュレーション結果、横軸を時間として、**graph option** にて選択された要素の時系列グラフを表示します。また、シミュレーション時の各要素を実線、選択されている **dataset** の観測データを × 印として表示を行います。

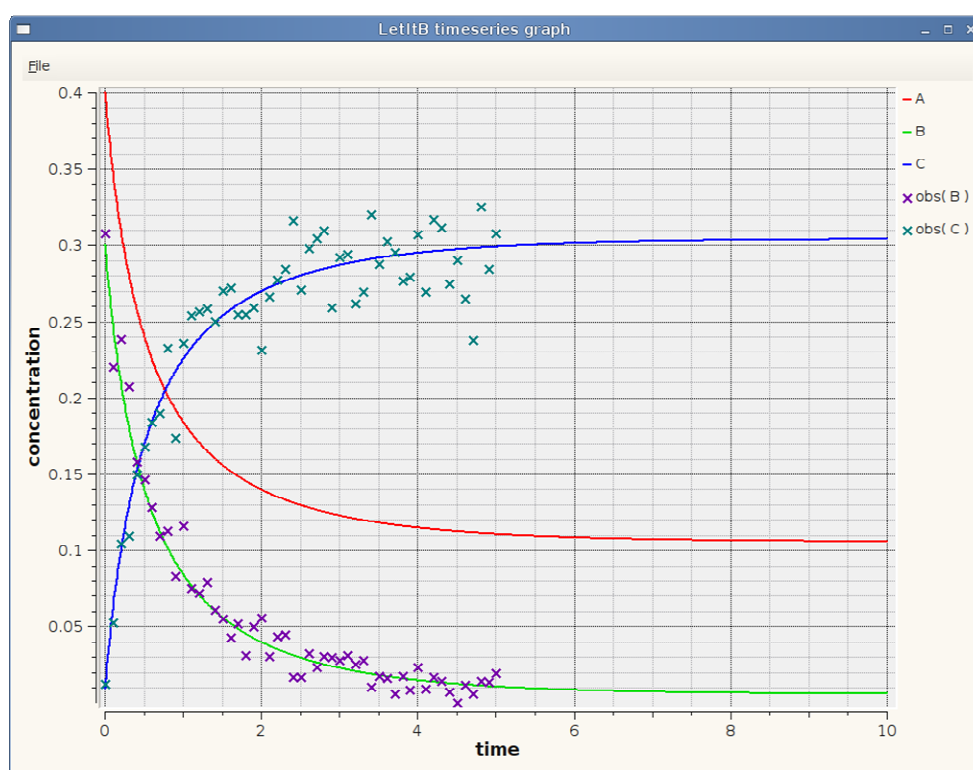


図 40 timeseries reconstruction グラフ画面

操作方法：

① 画像の保存

グラフウィンドウのメニューから 「File」 → 「Save graph」 を選択して下さい。

ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名、保存したい画像形式を選択し、データを保存します。

② グラフの表示 / 非表示

グラフ画面右上のキャプションをクリックする事で、該当するグラフの表示/非表示を行います。

## 7 Simulation

Simulation パートでは、SBML ファイルで記述されているモデルの微分方程式（ODE）を用いて、数値シミュレーションの実行、結果データの表示・保存、および結果のグラフ表示を行います。

シミュレーションの方法としては、外部入力（制御データ）を利用せずに微分方程式を解く “シミュレーション” と、外部からのデータを微分方程式に与え、微分方程式をコントロールする “制御データ付シミュレーション” の 2 種類が用意されています。

### 7.1 シミュレーション設定

微分方程式（ODE）の数値シミュレーションに関する各パラメータの設定を行います。

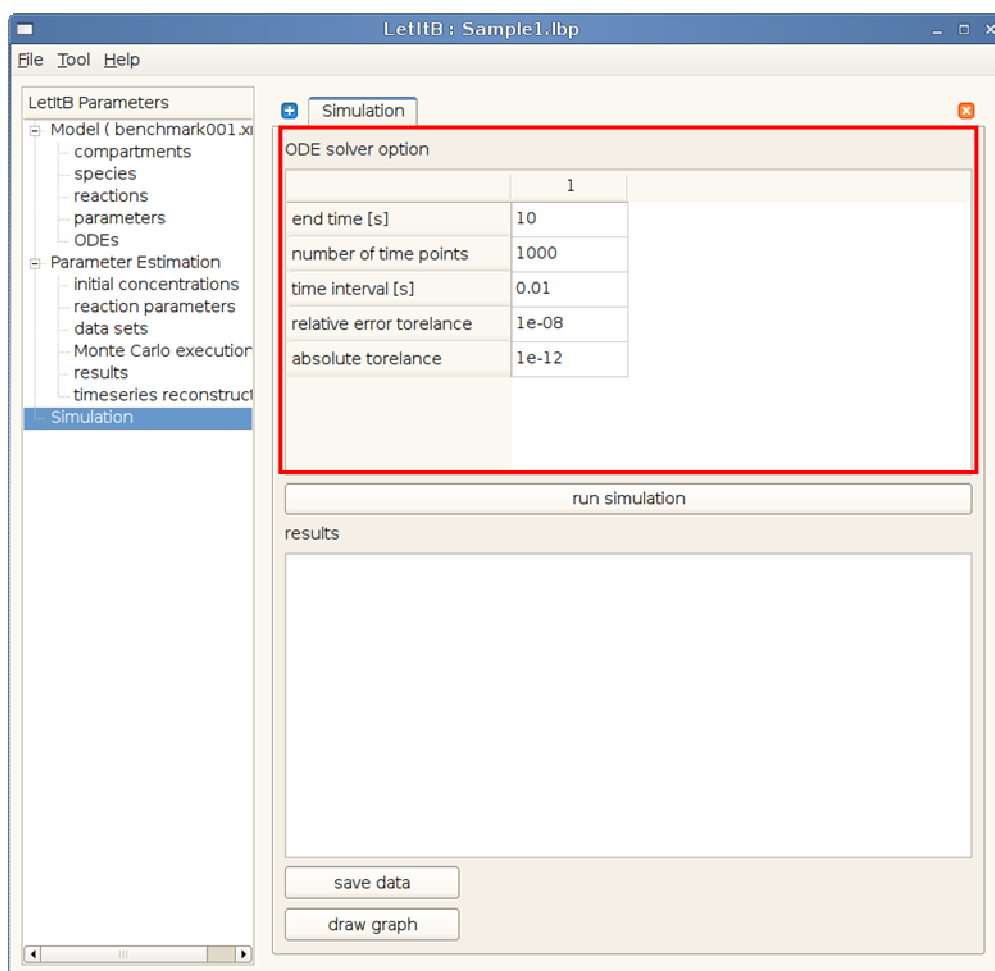


図 41 Simulation 画面

[ ODE solver option ]

end time : シミュレーションの終了時の時刻 ( デフォルト : 10 )

\* 時刻の開始は 0 とする

number of time points : シミュレーション時刻のステップ数 ( デフォルト : 1000 )

size of time intervals : シミュレーション時刻の刻み幅

( end time ÷ number of time points = size of time intervals )

relative error tolerance : シミュレーション結果の許容誤差 — 相対単位 ( デフォルト :  $1 \times 10^{-8}$  )

absolute tolerance : シミュレーションの結果の許容範囲 — 絶対単位 ( デフォルト :  $1 \times 10^{-12}$  )

\* 時刻の単位は SBML ファイル内に明示的に指定している場合を除き、second ( s ) を用います。

[ ODE solver option 内 データの編集 ]

end time, number of time points, relative error tolerance, absolute tolerance 項目の数値データを編集する事が可能です。編集したいセルを選択し、数字を入力して下さい。

注) ODE solver option で設定した値は、“シミュレーション” および “制御データ付シミュレーション” のどちらの手法にも反映されます。

## 7.2 シミュレーションの実行

6.1 節にて、適切な設定を行った後、Simulation 画面 ( タブ画面 ) 中段の “run simulation” ボタンを押してシミュレーションを実行させます。実行終了時は画面下段の results 枠内に結果が表示されます。

注) シミュレーションの場合、species 画面内の constant 項目にチェックが入っている要素は initial concentration の値 ( 一定値 ) となります。

## 7.3 制御データの読み込み および 削除

### [ 制御データの読み込み ]

Simulation 画面内の上部左側にある+ボタンを押すと、ファイルダイアログが現れますので、任意の制御データを選択して下さい。ファイル選択後、自動的に新しいタブ画面へ移行し、該当するタブ画面内の control inputs 枠内へデータが表示されます。

- \* ファイルダイアログ内の **Files of type** 部分にて適切なファイル形式および区切りを選択して下さい。
- \* 制御データファイルを複数読み込む場合は、再度、読み込みボタンを押して下さい。  
読み込まれた観測データは、タブ画面にて区切られ、データ表示の切り替えが可能です。
- \* 制御データファイルの読み込み形式は 6.3 節と同様のファイル形式をサポートしています。

### [ 制御データの削除 ]

削除したいタブ画面を選択し、画面上部右側にある×ボタンを押して下さい。

- \* タブ画面が複数ある場合のみ、制御データの削除は有効です。

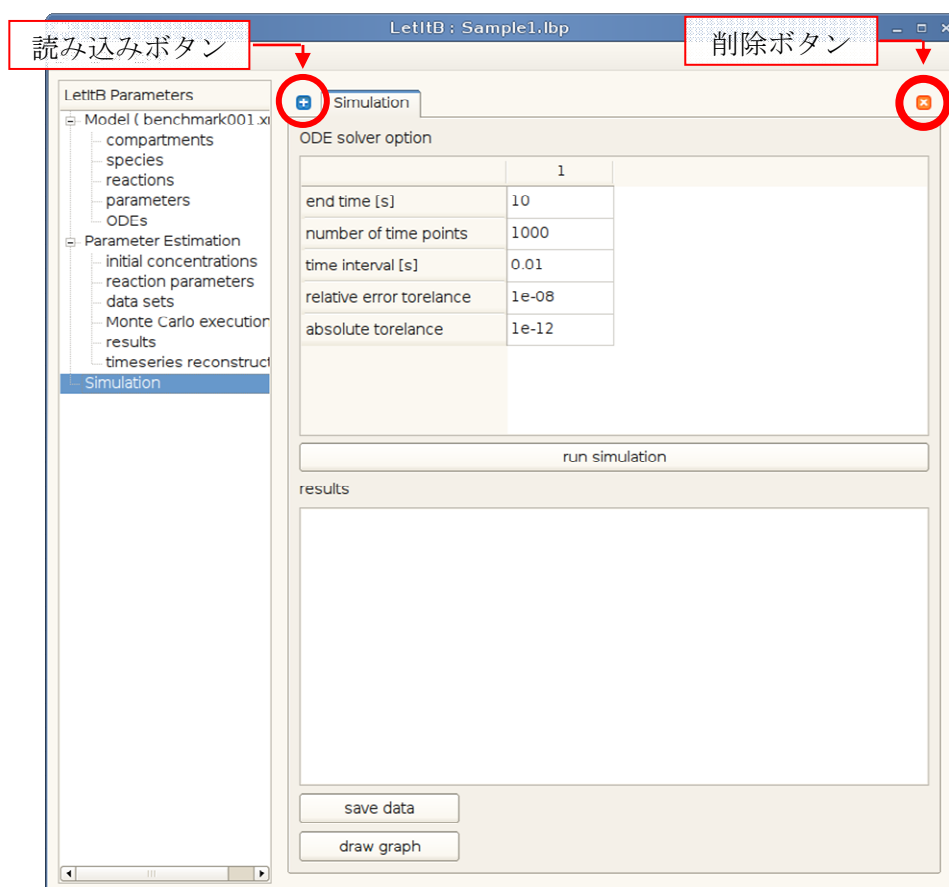


図 42 Simulation 画面

## 7.4 制御データのマッピング

制御データを読み込んだ後、該当する要素にマッピングします。

注) 外部入力ファイル内 1 行目にヘッダー情報として、該当する要素 (SBML ID または **name**) が含まれている場合は本項の操作は不要です。

( 参考データとして、インストール先フォルダ内の **SampleData** を参照下さい。)

制御データ読み込み後の **control inputs** 枠内にて **time** 列を除く全ての要素に対し、コンボボックス内から制御データとして利用したい **SBML ID** または **Name** を選択します。

注 1) コンボボックスでのマッピングを行う前に、必ず該当する要素の列全体を選択して下さい。

注 2) 異なる要素にて同一の **SBML ID** または **Name** を選択しないで下さい。

注 3) マッピングが適切に設定されていない場合は制御データ付シミュレーションを適切に実行できません。

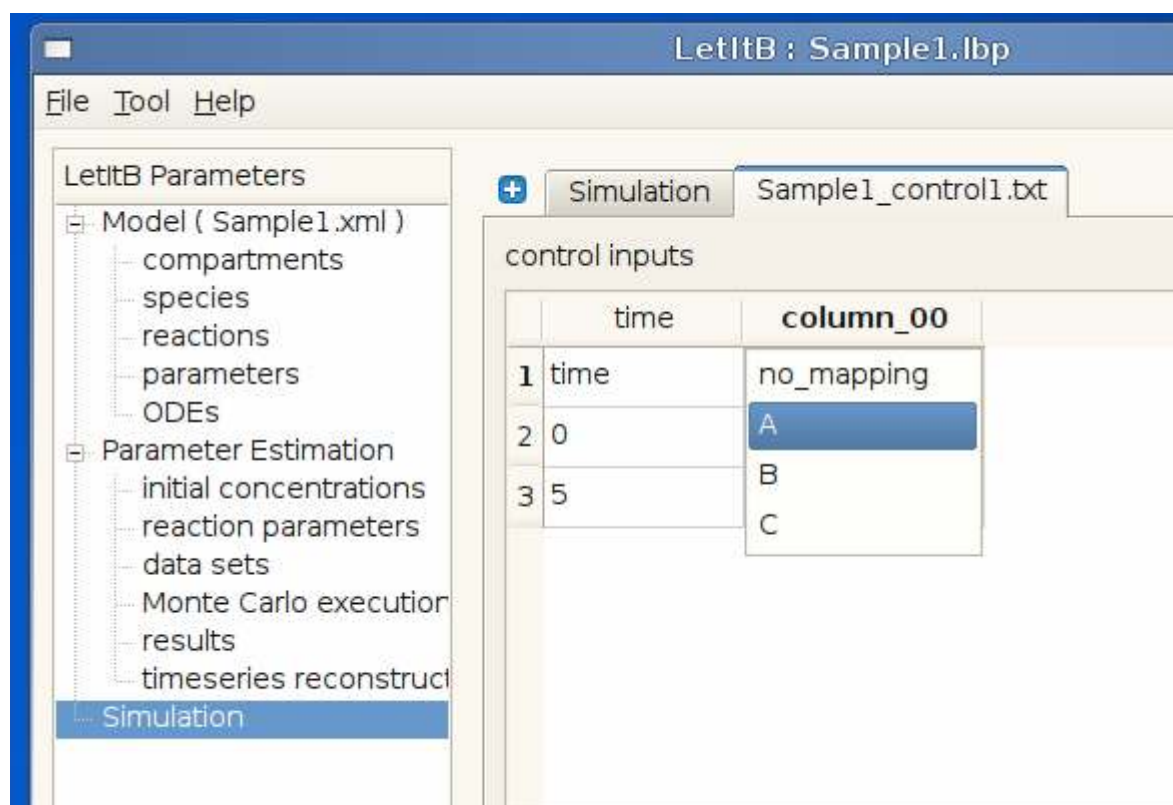


図 43 Simulation 画面 -制御データの読み込み・削除

## 7.5 制御データ付シミュレーションの実行

7.3 節にて制御データファイルを読み込んだ後、制御データ付シミュレーションを実行します。

タブ画面の切り替えにて、シミュレーションを実行したい制御データを選択し、画面中段の”run simulation” ボタンを押してシミュレーションを実行させます。実行終了時は画面下段の **results** 枠内に結果が表示されます。

注) 制御データ付シミュレーションの場合、**species** 画面内の **constant** 項目に情報は無視されます。

## 7.6 制御データ付シミュレーション結果のデータ保存

シミュレーションおよび制御データ付シミュレーションの結果データの保存は、**results** 枠内にデータが表示された後、画面下段の **save data** ボタンを押して下さい。ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名を指定して下さい。

注) 保存形式は 6.3 節と同様のファイル形式をサポートしています。

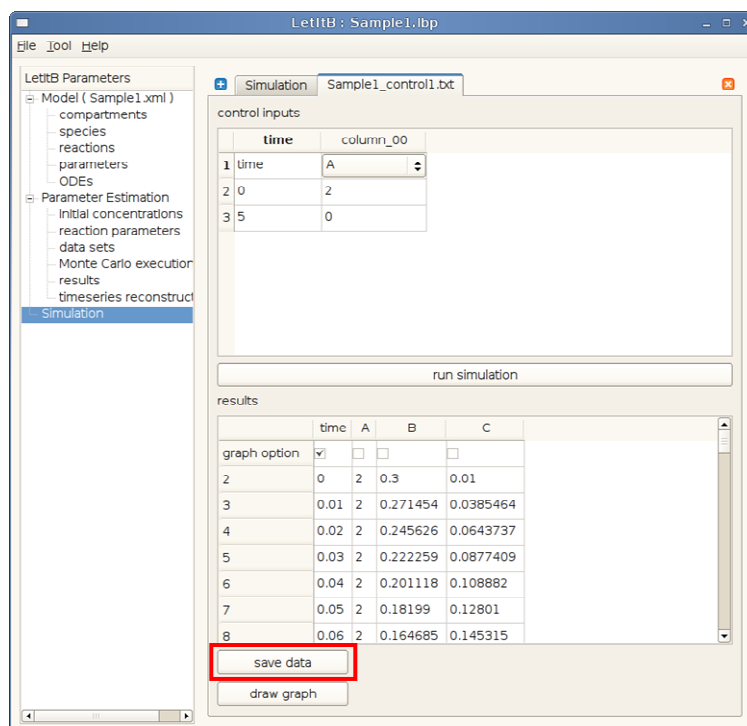


図 44 Simulation 画面（結果データの保存）

## 7.7 シミュレーション結果のグラフ表示

シミュレーションおよび制御データ付シミュレーション結果のグラフ表示は、**results** 枠内に表示されている **graph option** ( チェックボックス ) にて、グラフ表示を行いたい要素を選択し、**draw graph** ボタンを押して下さい。シミュレーション結果の時系列グラフが表示されます。

\* **graph option** は、デフォルト時に全ての要素を選択していません。また、**graph option** が何も選択されていない場合は、グラフ表示が出来ません。

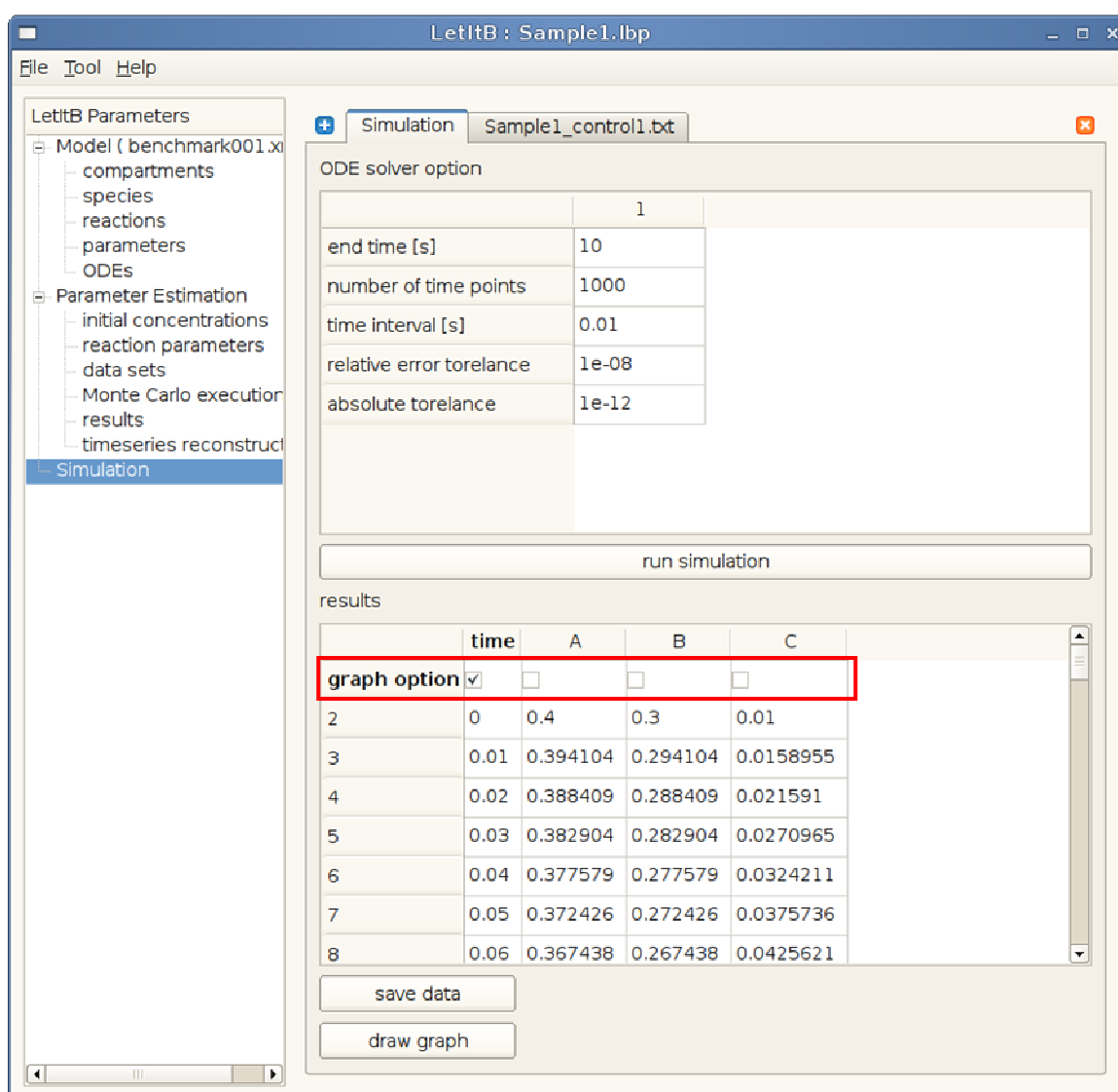


図 45 Simulation 画面 ( graph 表示操作画面 )



グラフ内は、縦軸をシミュレーション結果、横軸を時間として、**graph option** にて選択された要素の時系列グラフを表示します。また、シミュレーション時の各要素を実線として表示を行います。

注) 実線の色は、自動的に設定されます。

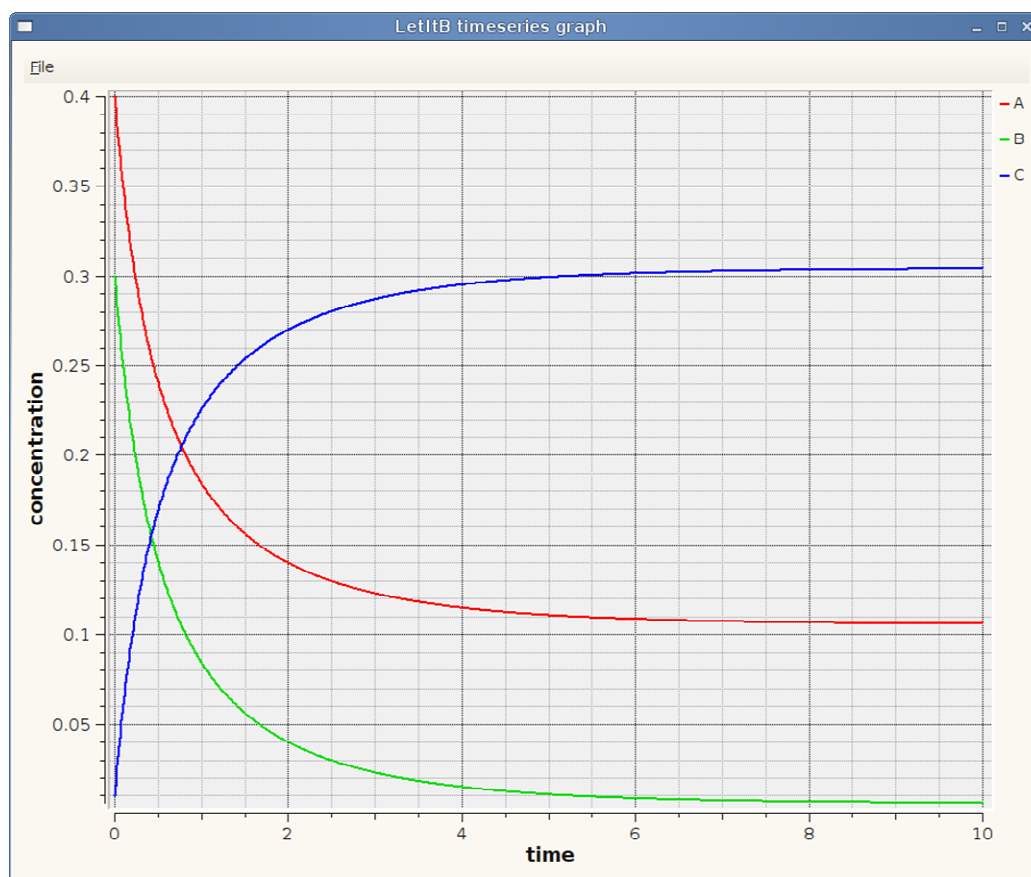


図 46 timeseries グラフ画面

操作方法：

① 画像の保存

グラフウインのドゥメニューから 「File」 → 「Save graph」 を選択して下さい。

ファイルダイアログが出力されますので、ファイルの出力先、ファイル名、保存したい画像形式を選択し、データを保存します。

② グラフの表示 / 非表示

グラフ画面右上のキャプションをクリックする事で、該当するグラフの表示/非表示を行います。

以上