

# 化学反応ネットワークに対する構造摂動解析

山岸 鞠香

Université Paris-Sud / Ecole Polytechnique

Master 2 Mathematics for biology ;

理化学研究所 AIP 数理科学チーム 研究パートタイマー

2020 年 3 月 2 日

## 1 導入：化学反応ネットワーク理論の由来について

生体の生物学的機能は、細胞内の膨大な数の化学反応から生じている。ある反応の生成物が別の反応の反応物となり、反応の集合は相互につながりあうネットワークを形成している。このネットワークを通して、化学物質と化学反応はそれぞれ頂点と有向辺に対応する有向グラフのような表現を持つ。このネットワークのことを「化学反応ネットワーク」と呼び、このネットワーク上のバランス方程式（後述）の力学系について考察する分野は、化学反応ネットワーク理論（Chemical reaction network theory）と呼ばれている。

実際の生体内で生じている化学反応系を計測したデータベースは存在するが、複雑な化学反応系のダイナミクスを理解するには、観測データだけでは不十分である。そこで、一つの選択肢として、特定の反応への攪乱に対する応答を調べるという摂動解析が考えられる。これを実験的方法で行うことは可能であり実際に行われている。しかし一つの反応への摂動応答を調べるだけでも、例えばその反応を介在する酵素をノックダウンしたマウスを作った上で生成物の濃度等を測定し比較する、といったような、膨大な工数を必要としハイコストである。そこで予め工数を効果的に減らすことや、実験を用いずに理解をするための理論的解析は非常に重要となる。

## 2 Structural Sensitivity Analysis 理論

Structural Sensitivity Analysis Theory（構造摂動解析理論）は、与えられた化学反応ネットワークに対し、ネットワークのトポロジカルな構造と最低限の自然な仮定のみから、摂動応答を計算することを可能とする理論である。従来の摂動解析理論は、化学反応速度を表す関数として、多項式等の具体的なものを与えることで行われていたが、この理論ではその必要がなく、ネットワーク構造のみから導くことができる。

この理論で必要となる概念を導入し、主定理を記述しておく、

**Definition 1** (物質, 反応, 反応物, 生成物, ネットワーク).  $M, R \in \mathbb{N}$  とする.

- $m \in \{1, \dots, M\}$  を「物質  $m$ 」、もしくは「 $m$  番目の物質」と呼ぶ.
- $\mathbf{a}_i, \mathbf{b}_i \in (\mathbb{N} \cup \{0\})^M$  とする. ペア  $(\mathbf{a}_i, \mathbf{b}_i)$  を「反応  $i$ 」、もしくは「 $i$  番目の反応」と呼ぶ.



**Definition 6** (Sensitivity 行列).  $\delta x_m^j, \delta x_m^{c_q}, \delta \mu_p^j, \delta \mu_p^{c_q}, \delta k_j, \delta Q_q \in \mathbb{R} (m=1, \dots, M, j=1, \dots, R, p=1, \dots, N, q=1, \dots, N')$  とする. これらは, ネットワーク  $\mathcal{N}$  のある定常状態の近傍で, 安定な定常状態が一意にかつパラメータ  $k_j, Q_q$  について,  $x_1 \dots, x_m, W_1, \dots, W_R$  のすべての関数が連続であるという仮定 (1) の下,

- $\delta x_m^j$ : 反応  $j$  の反応率に微小攪乱  $\delta k_j$  を与えた際の物質  $m$  の濃度変化
- $\delta x_m^{c_q}$ : 保存量  $q$  に微小攪乱  $\delta Q_q$  を与えた際の物質  $m$  の濃度変化
- $\delta \mu_p^j$ : 反応  $j$  の反応率に微小攪乱  $\delta k_j$  を与えた際の化学反応速度ベクトル  $\mathbf{W}$  の  $p$  番目の基底係数<sup>1</sup>の変化
- $\delta \mu_p^{c_q}$ : 保存量  $q$  に微小攪乱  $\delta Q_q$  を与えた際の化学反応速度ベクトル  $\mathbf{W}$  の  $p$  番目の基底係数の変化

に対応する値である.

以下で定義される行列  $S$  をネットワーク  $\mathcal{N}$  の「Sensitivity 行列」と呼ぶ. 省略して「 $S$  行列」と呼ぶこともある.

$$S := \left( \begin{array}{cccc|ccc} \delta x_1^1 & \delta x_1^2 & \cdots & \cdots & \delta x_1^R & \delta x_1^{c_1} & \cdots & \delta x_1^{c_{N'}} \\ \delta x_2^1 & \delta x_2^2 & \cdots & \cdots & \delta x_2^R & \delta x_2^{c_1} & \cdots & \delta x_2^{c_{N'}} \\ \vdots & \vdots & \ddots & & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \delta x_M^1 & \delta x_M^2 & \cdots & \cdots & \delta x_M^R & \delta x_M^{c_1} & \cdots & \delta x_M^{c_{N'}} \\ \hline \delta \mu_1^1 & \delta \mu_1^2 & \cdots & \cdots & \delta \mu_1^R & \delta \mu_1^{c_1} & \cdots & \delta \mu_1^{c_{N'}} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \cdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \delta \mu_N^1 & \delta \mu_N^2 & \cdots & \cdots & \delta \mu_N^R & \delta \mu_N^{c_1} & \cdots & \delta \mu_N^{c_{N'}} \end{array} \right).$$

**Theorem 1** (主定理: 構造摂動解析定理). 同様の仮定 (6) の下, 以下が成り立つ.

$$AS = -I.$$

## 参考文献

- [1] Mochizuki A., Fiedler B. *Sensitivity of chemical reaction network: A structural approach. 1. Examples and the carbon metabolic network.* (2015)
- [2] Okada T., Mochizuki A. *Law of Localization in Chemical Reaction Networks*, Physical Review Letter 117, 048101 (2016).

<sup>1</sup>定常状態において, 化学反応速度関数を各成分に持つベクトル  $\mathbf{W} = (W_1, \dots, W_R)^T$  は, バランス方程式  $= 0$  を満たすため, stoichiometric matrix  $\nu$  の核空間の基底の一次結合で表すことができる.

- [3] Okada T., Mochizuki A. *Sensitivity and network topology in chemical reaction systems*, Physical Review E, 96, 022322 (2017).
- [4] Okada T., Zsai J-C., Mochizuki A. *Structural bifurcation analysis in chemical reaction networks*, Physical Review E, 98, 012417 (2018).
- [5] B. Ø. Palsson *Systems Biology*, Cambridge University Press (2006)