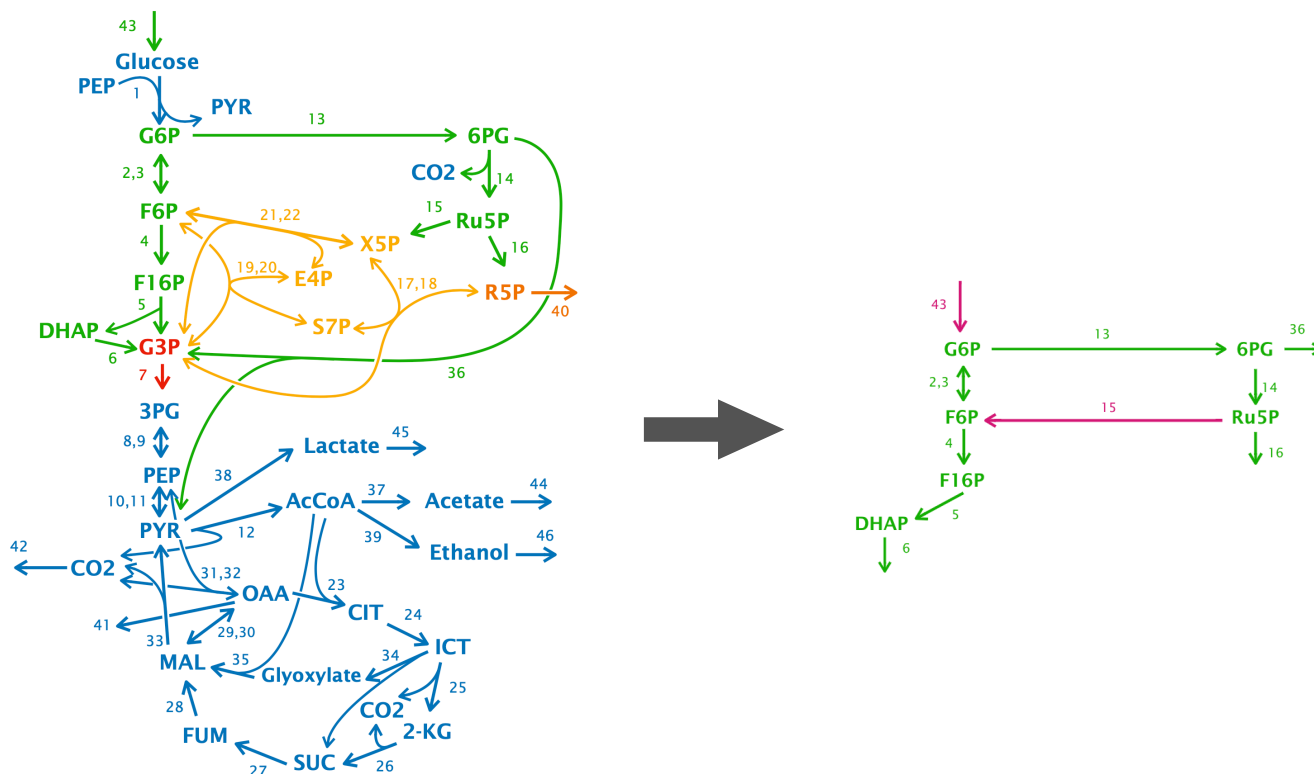


複雑な化学反応ネットワークを単純化する

Phys. Rev. Research 3, 043123 (2021) [arXiv:2102.07687]



広野雄士

Asia Pacific Center for Theoretical Physics (APCTP)

共同研究者: 岡田崇・宮崎弘安 (iTHEMS, 理研)、日高義将 (KEK)

化学反応ネットワーク(CRN)

生物

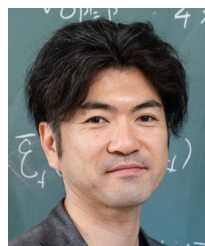


岡田

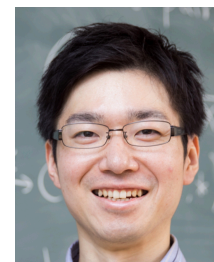
CRNの縮約



広野



日高



宮崎

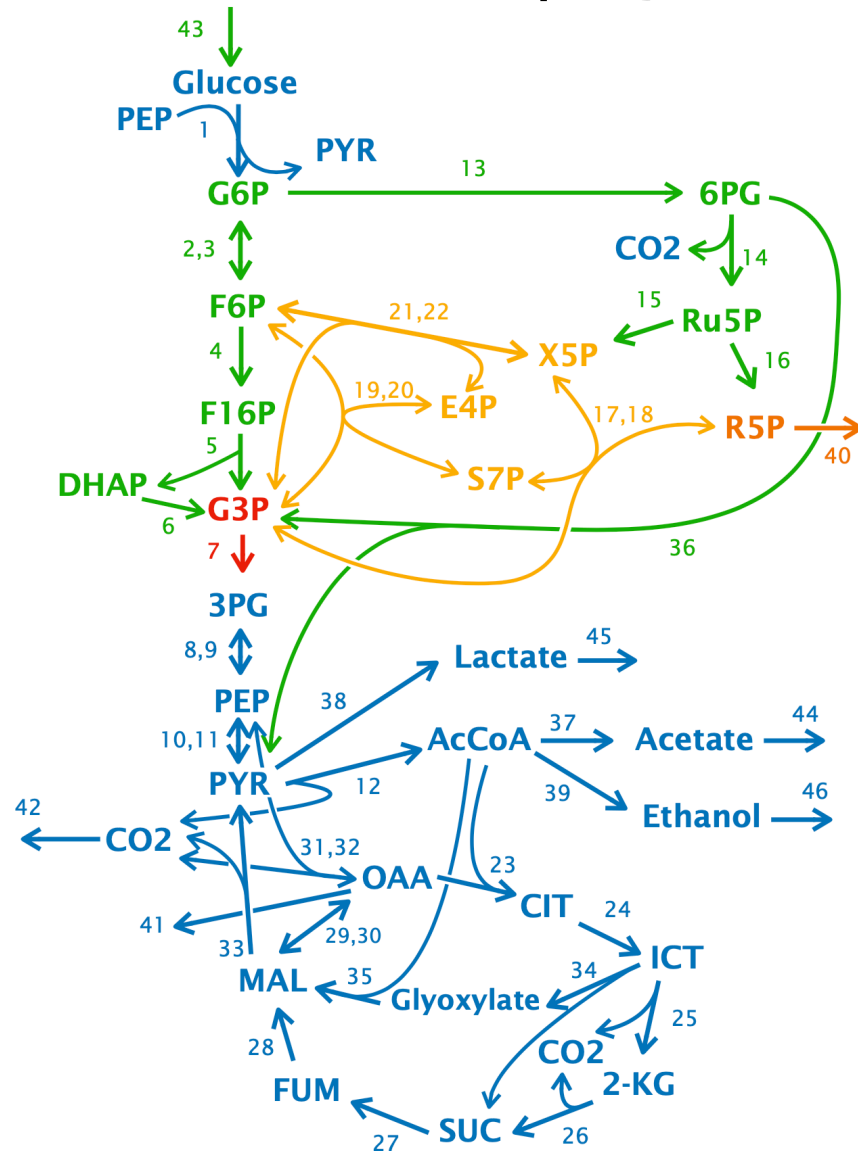
数学

物理

Phys. Rev. Research 3, 043123 (2021) [arXiv:2102.07687]

生物学的なモチベーション

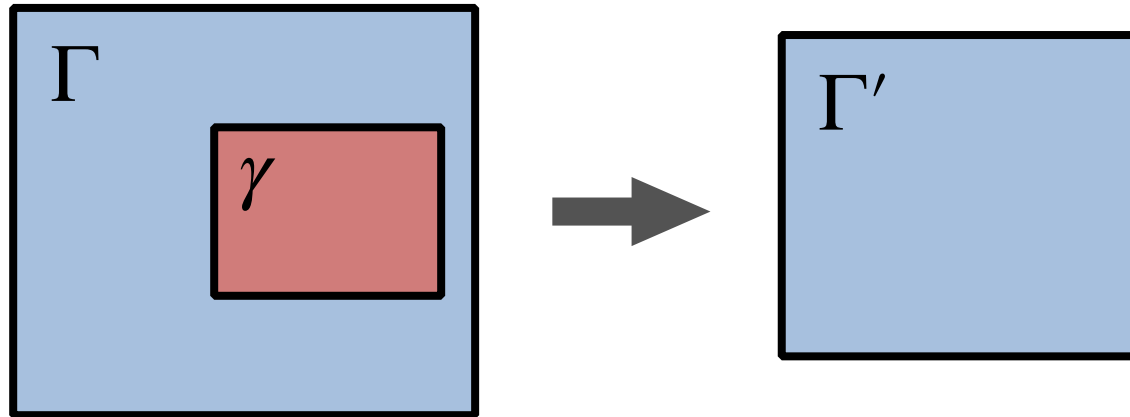
- 生体内で化学反応は
巨大なネットワークを形成
- 例) 代謝系
- 問い: 重要な性質を保った上で反応
ネットワークを簡単化できるか?



大腸菌の中心代謝系

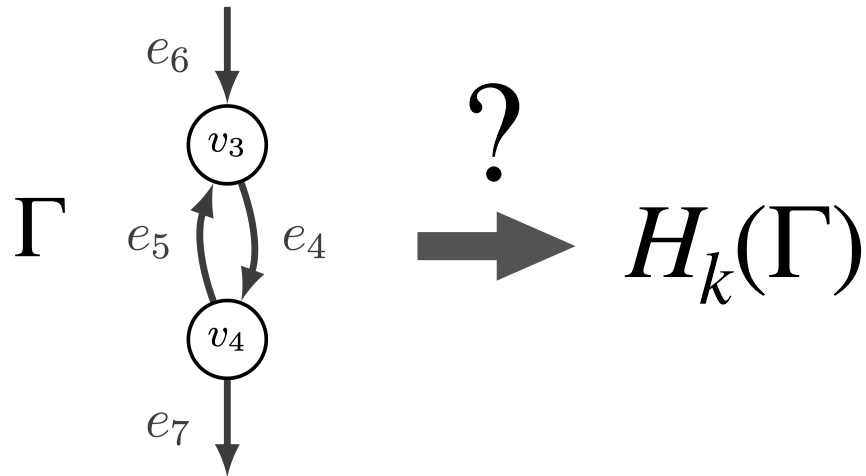
物理から見る

- 複雑な化学反応ネットワーク
 - 低エネルギー有効理論をどのように作れるか？
 - 「粗視化」をどのように行うか？
 - 例) 水：クォーク/グルーオン/電子/光子 → 流体力学

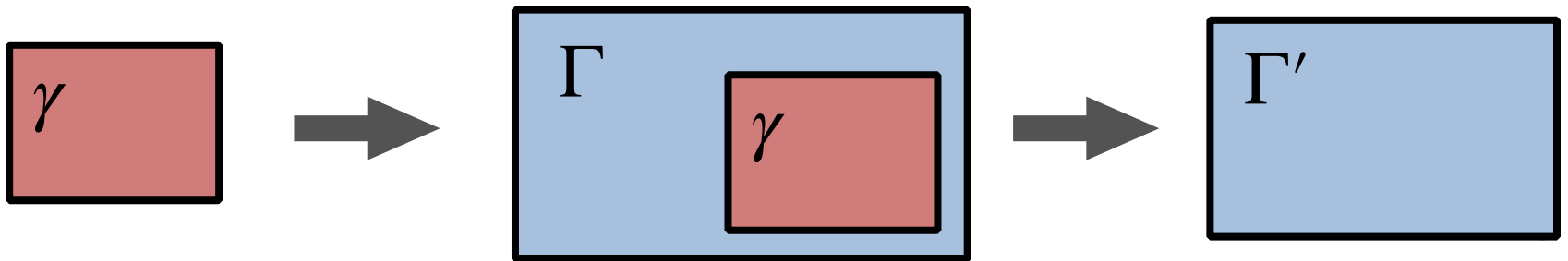


数学から見る

- 反応ネットワークの構造と機能
 - 「構造」をどのように特徴づけられるか？



- 「縮約」のプロセス → 短完全系列



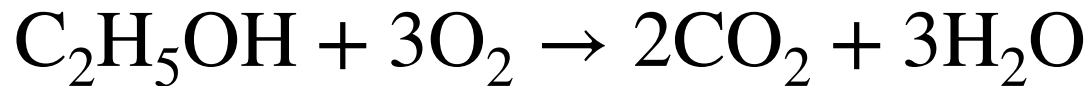
Outline

- イントロ：化学反応系の記述
- 反応ネットワークの縮約方法
- まとめ

化学反応系の記述

化学反応

- 化学反応: いくつかの反応物をいくつかの生成物へと変換
 - 例) エタノールの燃焼



↑ ↑
反応物
reactant

↑ ↑
生成物
product

- 化学反応ネットワークは、化学反応の連鎖
 - 向き付き・重み付きのハイパーグラフとしてモデル化できる

ハイパーグラフ

- グラフの一般化
- 構成要素

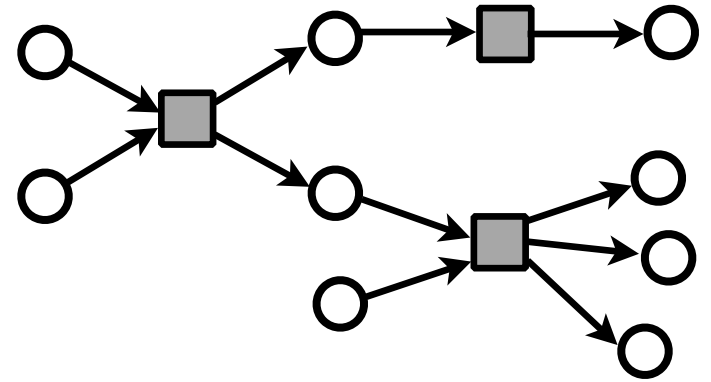
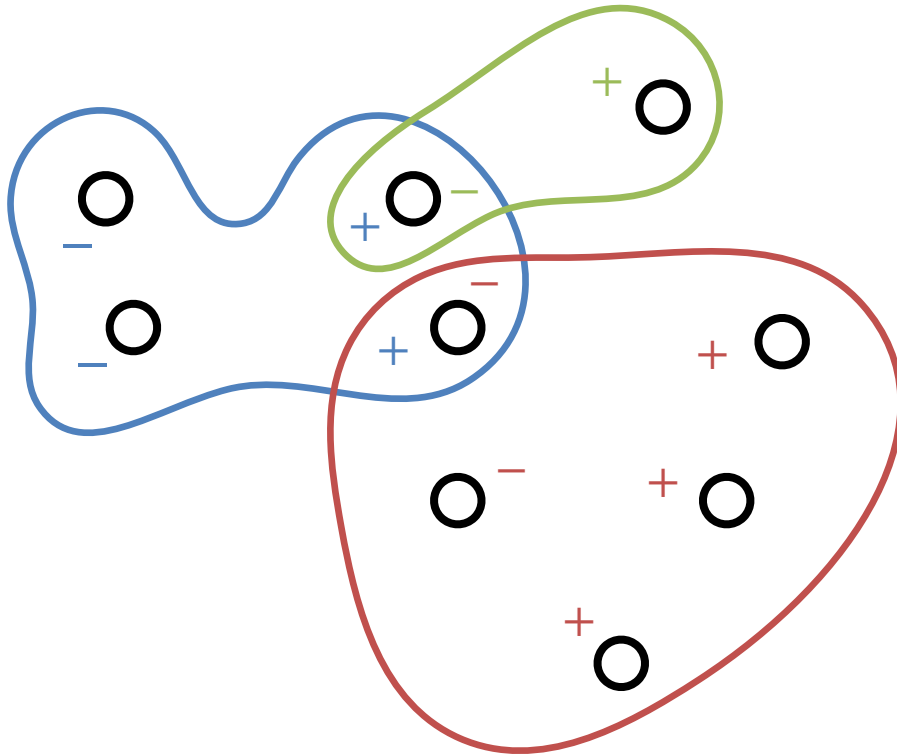
- 向き付きグラフ



- 向き付きハイパーグラフ



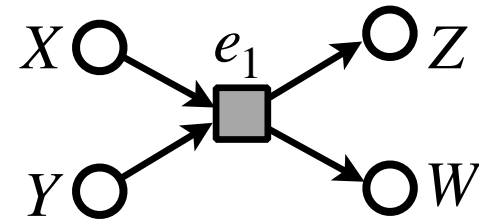
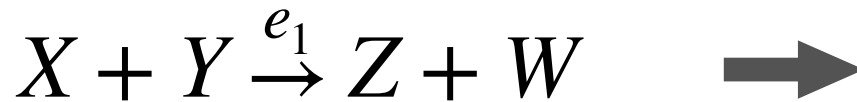
ハイパーグラフ



二部グラフとしても表すことができる
「ペトリネット」とも呼ばれる

ハイパーグラフ・ペトリネットの例

- 様々なプロセスのモデリング
 - 例) 自動販売機、プリンター、...
- 化学反応ネットワーク

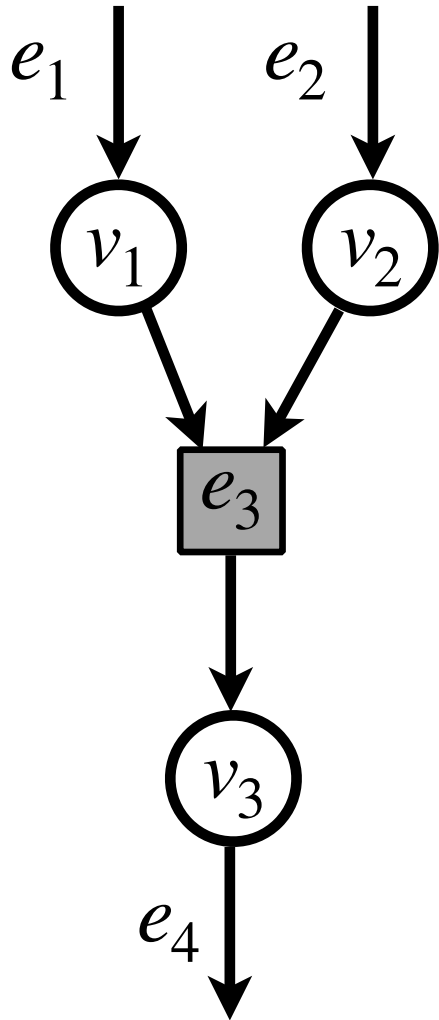


- 化学物質 → 頂点
- 化学反応 → ハイパーエッジ

化学反応ネットワークの定義

- $\Gamma = (V, E, s, t)$
 - V : 反応物質のセット
 - E : 化学反応のセット
 - $s : E \rightarrow \mathbb{N}^V$: source function 反応物を指定
 - $t : E \rightarrow \mathbb{N}^V$: target function 生成物を指定
- ある反応 $e_A \in E$ と反応物質 $v_i \in V$ に対して、
 - $s(e_A)(v_i)$: 何個の v_i が反応 e_A の材料として必要か
 - $t(e_A)(v_i)$: 何個の v_i が反応 e_A が起こったときに生成されるか
- 化学反応系: 化学反応ネットワーク上に定義された動的システム
 - 確率的
 - 決定論的

決定論的な化学反応系の例



$$e_1 : (\text{input}) \rightarrow v_1$$

$$e_2 : (\text{input}) \rightarrow v_2$$

$$e_3 : v_1 + v_2 \rightarrow v_3$$

$$e_4 : v_3 \rightarrow (\text{output})$$

- 自由度

- x_i : 反応物質 v_i の濃度
- r_A : 反応 e_A の反応速度

- レート方程式

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r_1 - r_3 \\ r_2 - r_3 \\ r_3 - r_4 \end{pmatrix} = \boxed{\begin{pmatrix} 1 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}} \begin{pmatrix} r_1 \\ r_2 \\ r_3 \\ r_4 \end{pmatrix}$$

化学量論行列

- 反応速度関数

- 例) 質量作用の法則

$$\begin{pmatrix} r_1 \\ r_2 \\ r_3 \\ r_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} k_1 \\ k_2 \\ k_3 x_1 x_2 \\ k_4 x_3 \end{pmatrix}$$

決定論的な化学反応系の記述

- 反応ネットワーク $\Gamma = (V, E)$

- V : 分子
- E : 反応

- 自由度

- x_i : 反応物質 v_i の濃度
- r_A : 反応 e_A の反応速度

- レート方程式
$$\frac{d}{dt}x_i(t) = \sum_A S_{iA} r_A$$

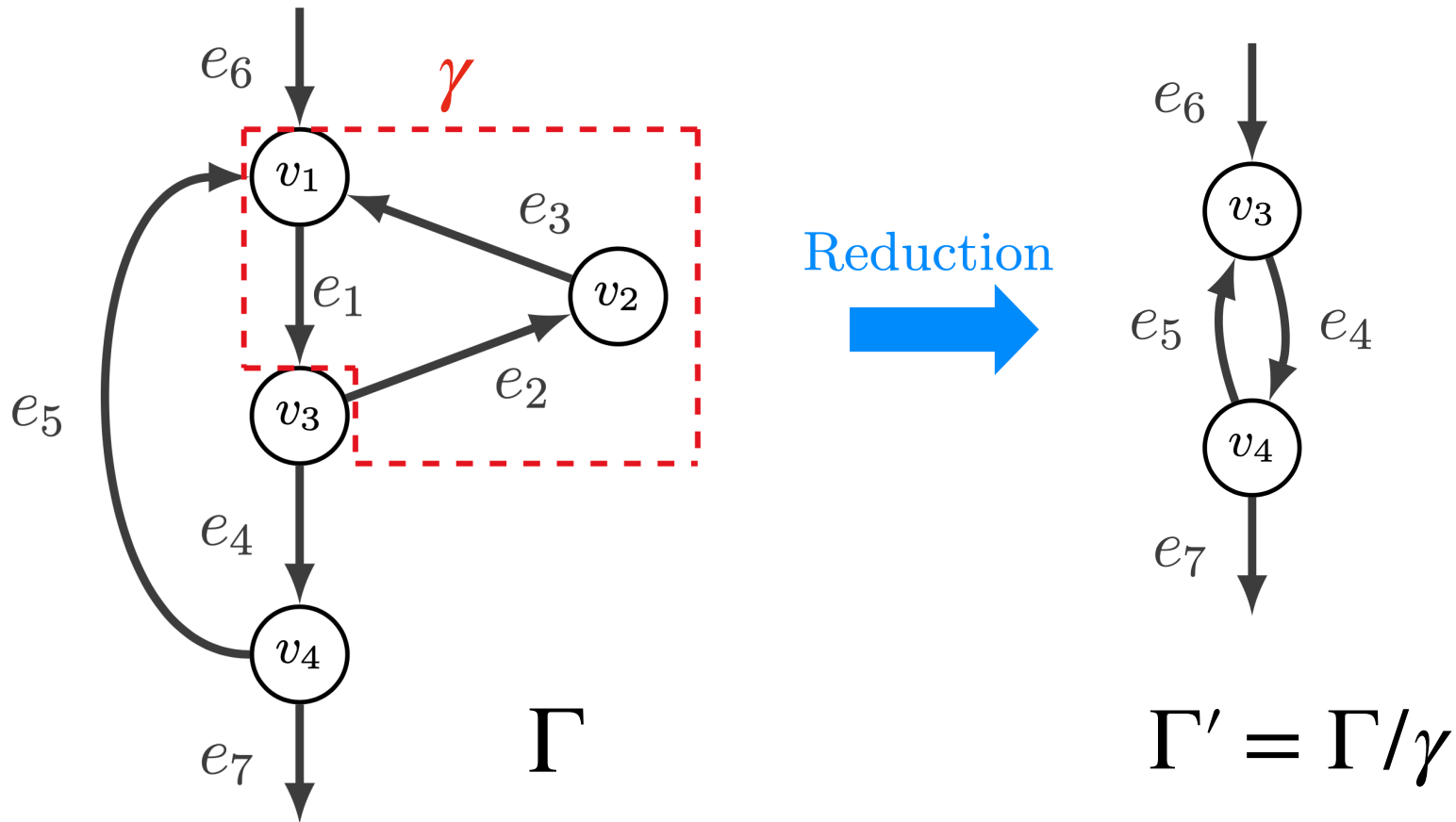
- 化学量論行列 S_{iA} ネットワークの構造を決定
(ハイパーグラフとしての接続行列)

- 反応速度関数 $r_A = r_A(\mathbf{x}, k_A)$

- 質量作用の法則、ミカエリス・メンテン、...

反応ネットワークの縮約

縮約方法



1. 部分ネットワークの選択

「重要でない」部分ネットワークをどのように同定するか？

2. 選択した部分ネットワークの「除去」

ネットワークの適切な再結合をどのように行うか？

部分ネットワークの「除去」

- 部分ネットワーク: γ

$$\gamma = (V_\gamma, E_\gamma) \subset \Gamma = (V, E)$$

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} \mathbf{x}_1 \\ \mathbf{x}_2 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{r} = \begin{pmatrix} \mathbf{r}_1 \\ \mathbf{r}_2 \end{pmatrix}$$

- 縮約後の反応方程式 $\frac{d}{dt}\mathbf{x}' = S'\mathbf{r}'$

- 自由度 $\mathbf{x}' = \mathbf{x}_2 \quad \mathbf{r}' = \mathbf{r}_2$

reactions in γ reactions in $\Gamma \setminus \gamma$

species in γ species in $\Gamma \setminus \gamma$

$$\begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} \\ S_{21} & S_{22} \end{pmatrix} \longrightarrow S' := S_{22} - S_{21} S_{11}^+ S_{12}$$

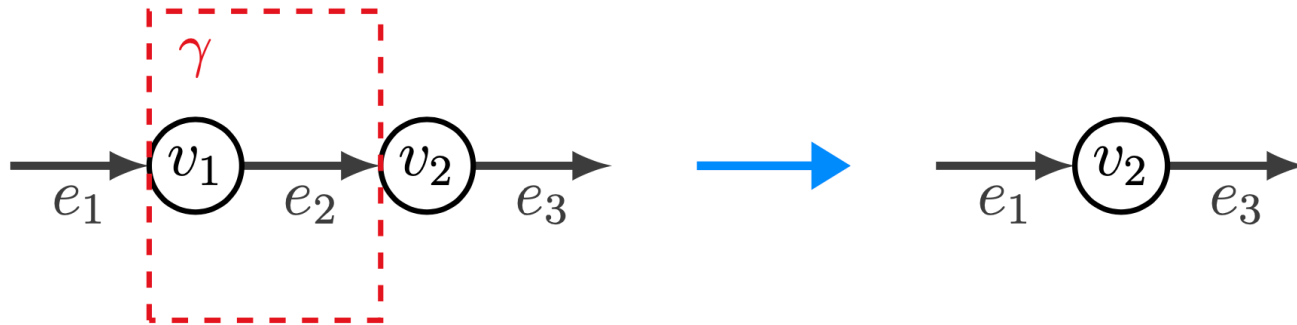
一般化シュール補行列

S_{11}^+ は S_{11} の ムーア・ペンローズ逆行列

- 導出

- 自由度消去から
- 部分ネットワークを一点に潰すような反応ネットワーク間の写像から

縮約の例 (1)



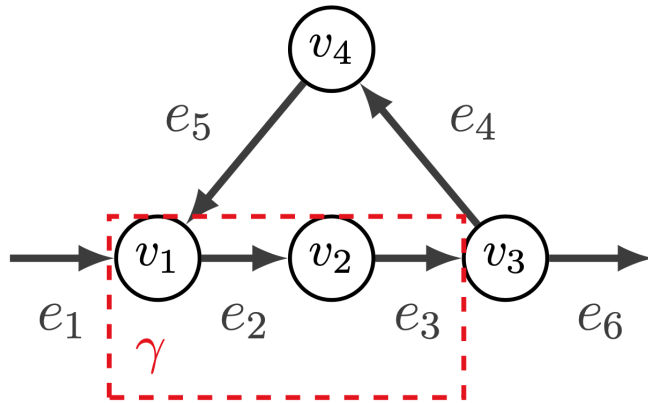
Γ

$\Gamma' = \Gamma/\gamma$

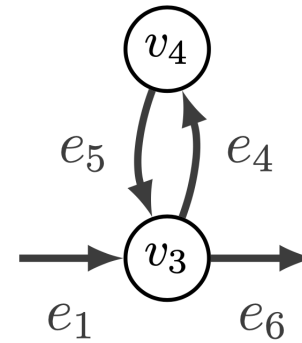
$$S = \begin{matrix} & v_1 \\ v_2 & \begin{pmatrix} \boxed{-1} & 1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \end{pmatrix} \\ & e_2 & e_1 & e_3 \end{matrix} \quad \longrightarrow \quad S' = \begin{matrix} & v_2 \\ & \begin{pmatrix} 1 & -1 \\ e_1 & e_3 \end{pmatrix} \end{matrix}$$

The equation shows the transformation of a matrix S representing the graph Γ into a matrix S' representing the contracted graph Γ' . In S , the entry -1 in the top-left corner of the matrix is enclosed in a red dashed box labeled S_{11} . The matrix S' is the result of contracting the cycle γ from S .

縮約の例 (2)



Γ



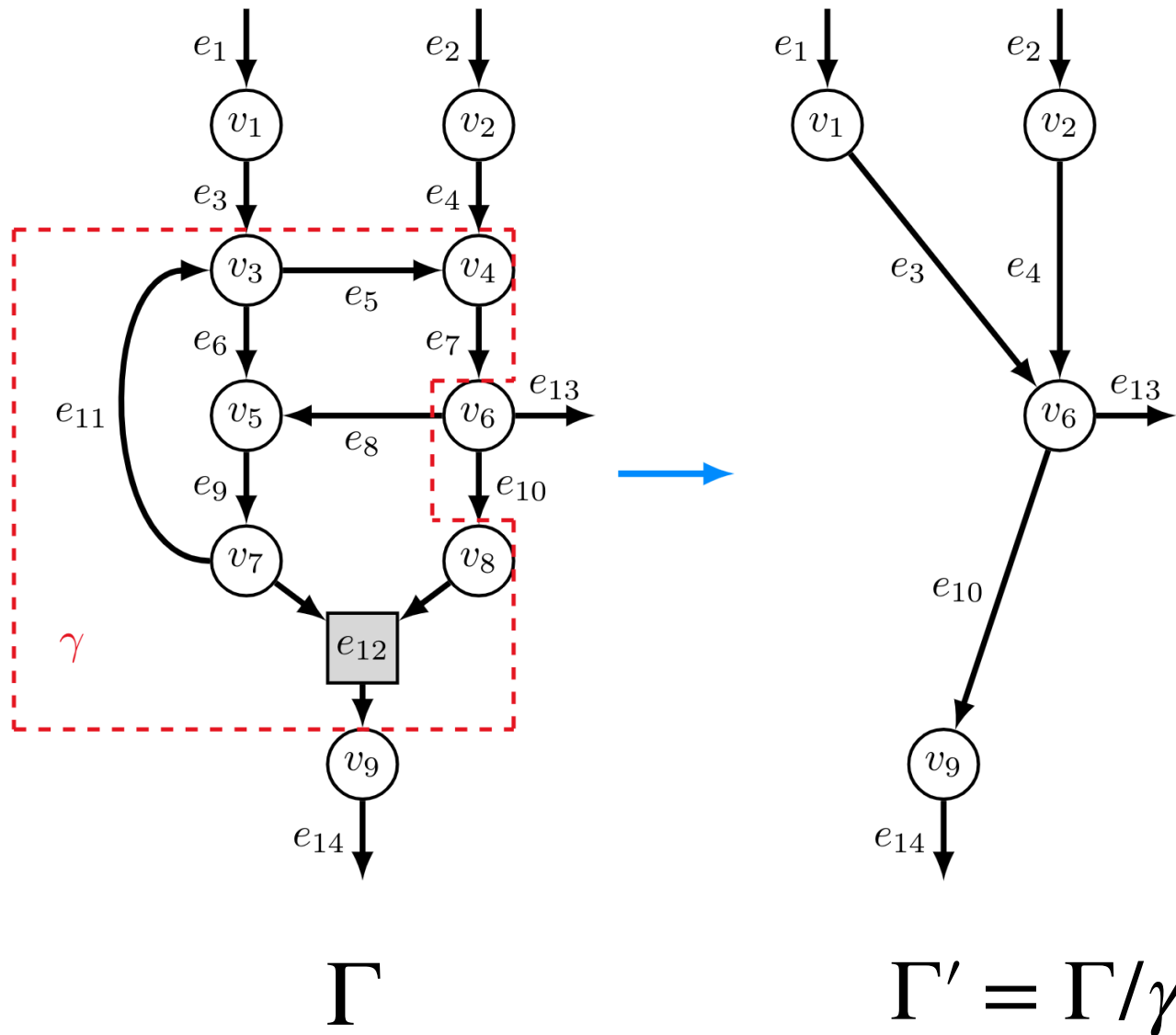
$\Gamma' = \Gamma/\gamma$

$$S = \begin{matrix} & \begin{matrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \end{matrix} & \begin{pmatrix} \overset{S_{11}}{\boxed{\begin{matrix} -1 & 0 \\ 1 & -1 \end{matrix}}} & \begin{matrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & -1 \\ 0 & 0 \end{matrix} & \begin{matrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & -1 \\ -1 & 0 \end{matrix} & \begin{matrix} 0 \\ 0 \\ -1 \\ 0 \end{matrix} \end{pmatrix} \\ \begin{matrix} e_2 & e_3 & e_1 & e_4 & e_5 & e_6 \end{matrix} \end{matrix}$$



$$S' = \begin{matrix} v_3 \\ v_4 \end{matrix} \begin{pmatrix} 1 & -1 & 1 & -1 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \end{pmatrix} \begin{matrix} e_1 & e_4 & e_5 & e_6 \end{matrix}$$

縮約の例 (3)



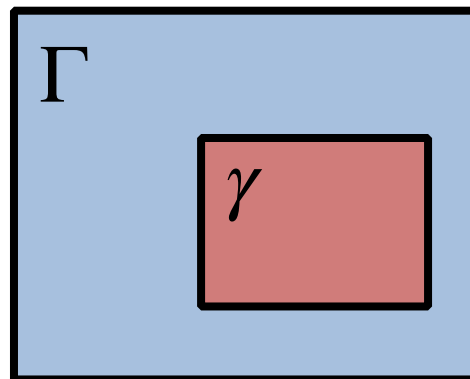
部分ネットワークの選び方

- 影響指数 $\lambda(\gamma)$: ネットワーク構造から決まる非負の整数

$$\lambda(\gamma) := -\#分子 + \#反応 - \#サイクル$$

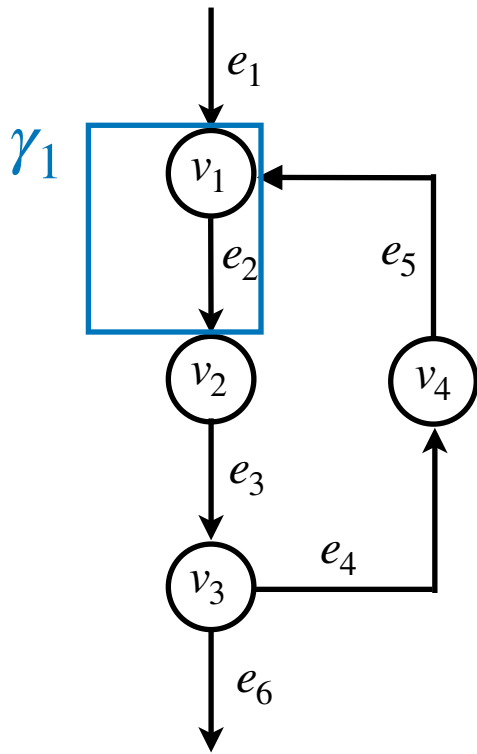
- 限局則 [Okada-Mochizuki, PRL'16]

$\lambda(\gamma) = 0 \longrightarrow \gamma$ 内の反応パラメータの変化の影響が
 γ 内にしか及ばない (定常状態について)

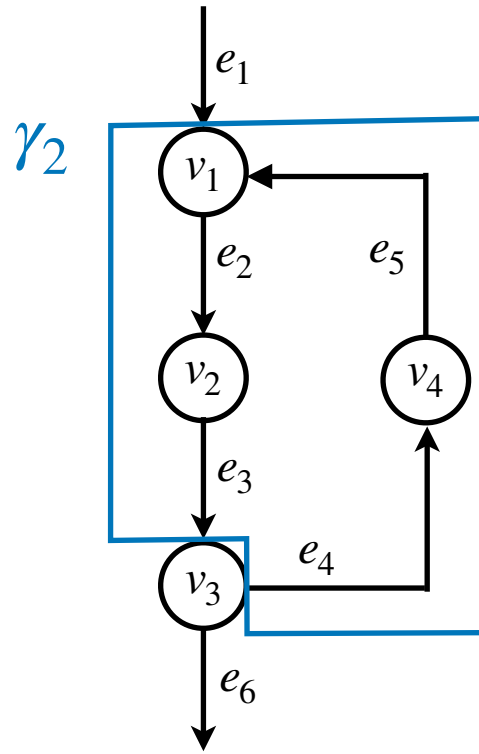


「緩衝構造」

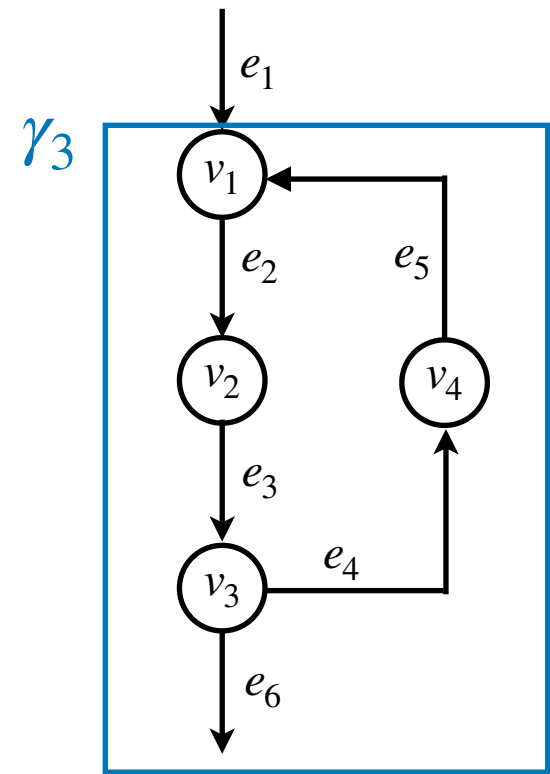
緩衝構造の例



$$\lambda(\gamma_1) = -1 + 1 - 0 = 0$$

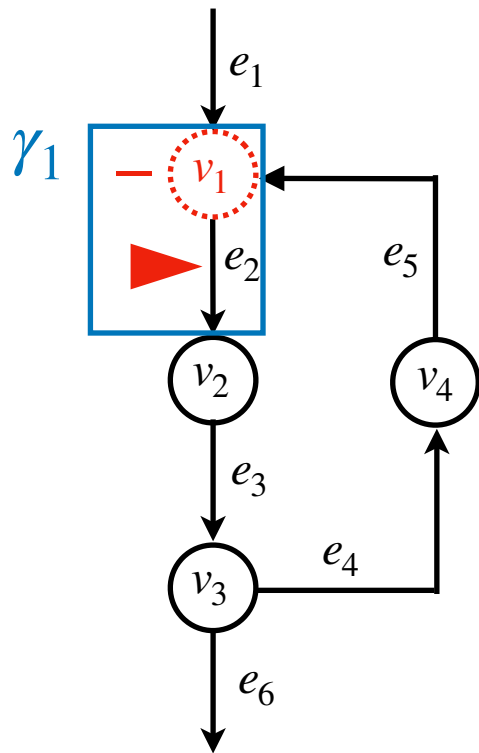


$$\lambda(\gamma_2) = -3 + 4 - 1 = 0$$

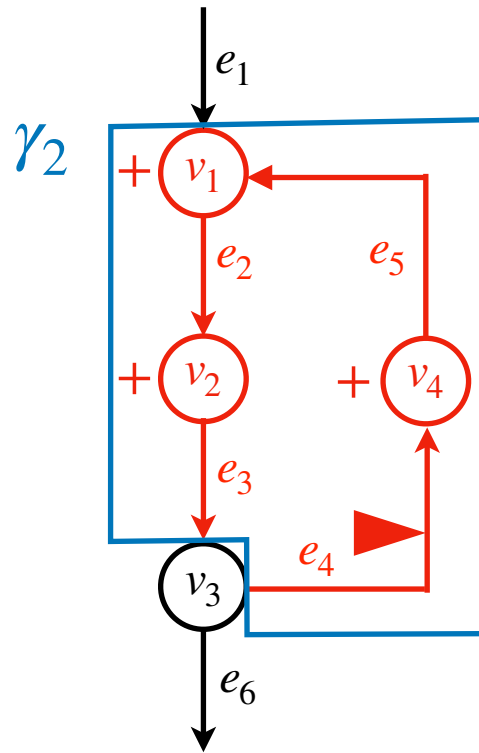


$$\lambda(\gamma_3) = -4 + 5 - 1 = 0$$

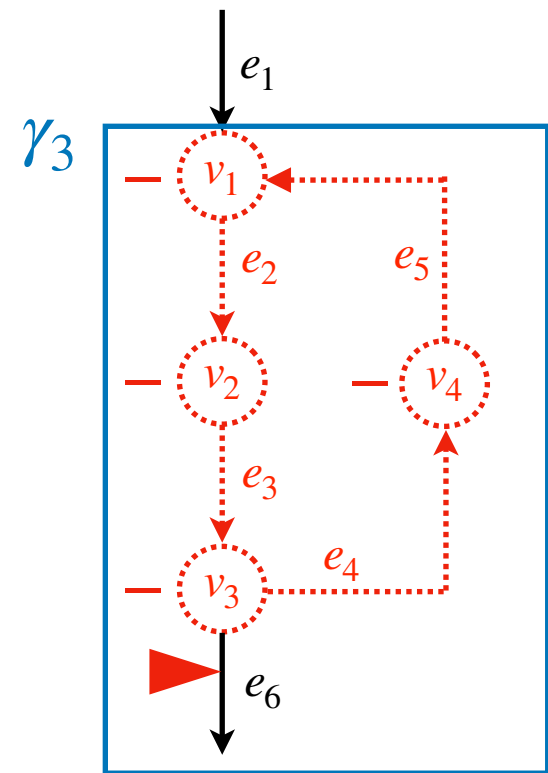
緩衝構造の例



$$\lambda(\gamma_1) = -1 + 1 - 0 = 0$$



$$\lambda(\gamma_2) = -3 + 4 - 1 = 0$$



$$\lambda(\gamma_3) = -4 + 5 - 1 = 0$$

▶ はパラメータの摂動(増加)を表す

緩衝構造の性質

- 影響指数 $\lambda(\gamma)$ は劣モジュラ関数:

$$\lambda(\gamma_1 \cup \gamma_2) + \lambda(\gamma_1 \cap \gamma_2) \leq \lambda(\gamma_1) + \lambda(\gamma_2)$$

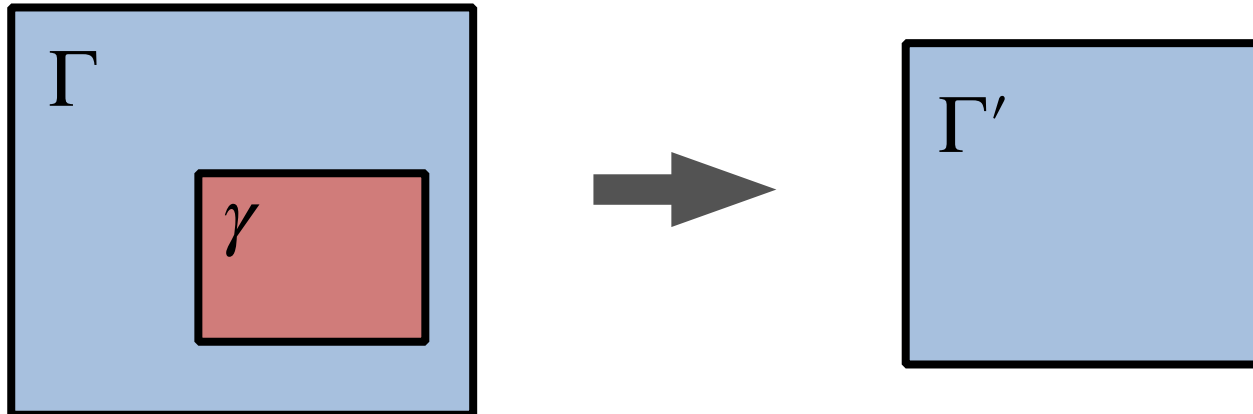
- γ_1 と γ_2 が緩衝構造なら、 $\gamma_1 \cup \gamma_2$ と $\gamma_1 \cap \gamma_2$ も緩衝構造:

$$\lambda(\gamma_1 \cup \gamma_2) + \lambda(\gamma_1 \cap \gamma_2) \leq 0$$

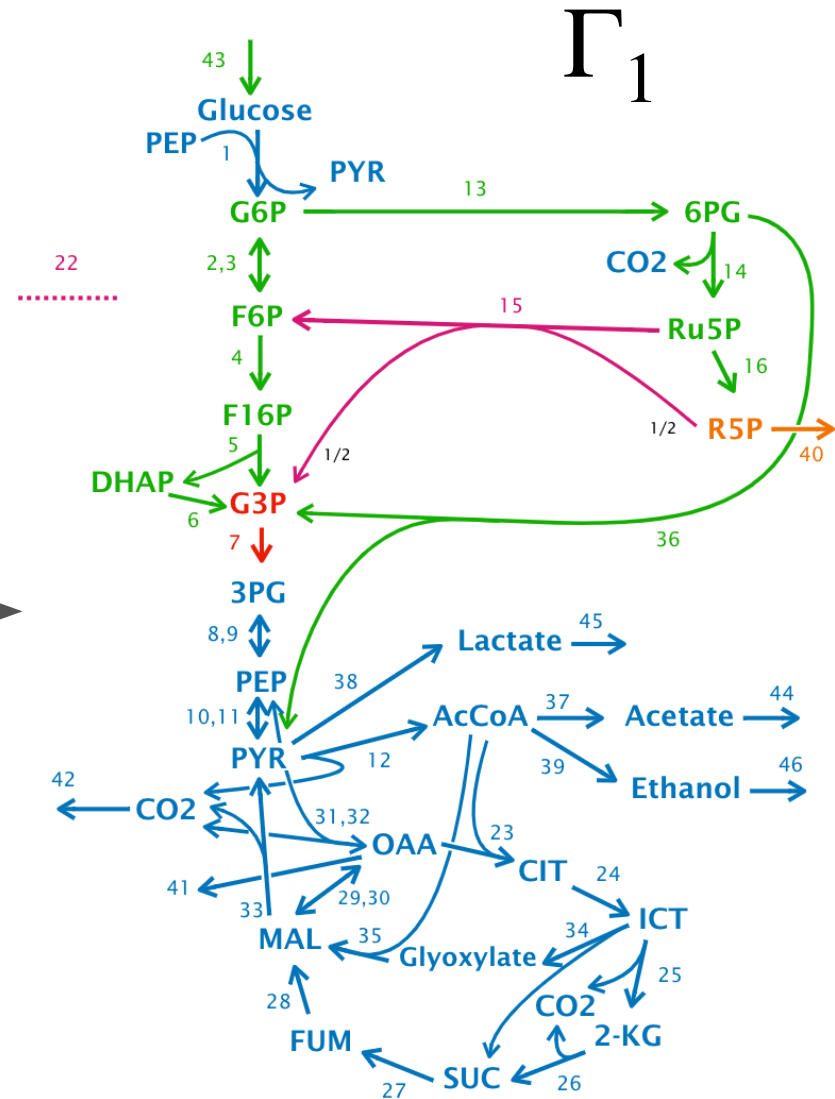
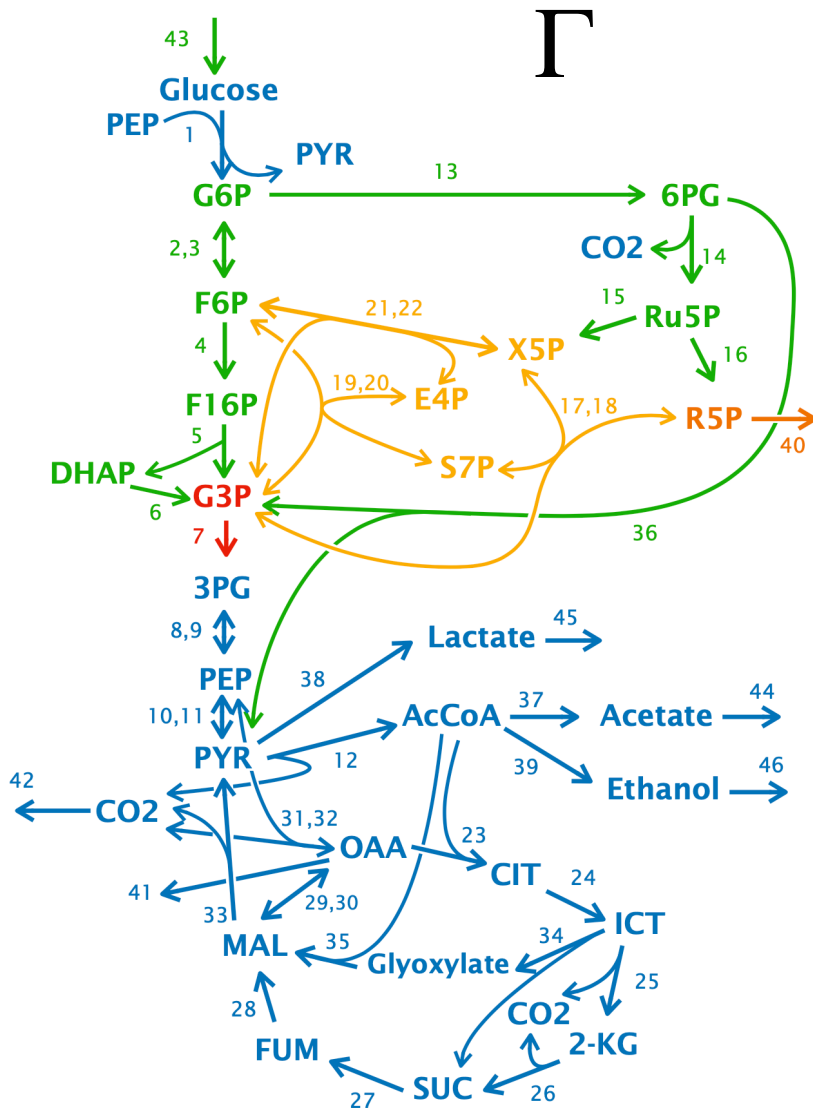
$$\longrightarrow \lambda(\gamma_1 \cup \gamma_2) = \lambda(\gamma_1 \cap \gamma_2) = 0$$

緩衝構造の縮約

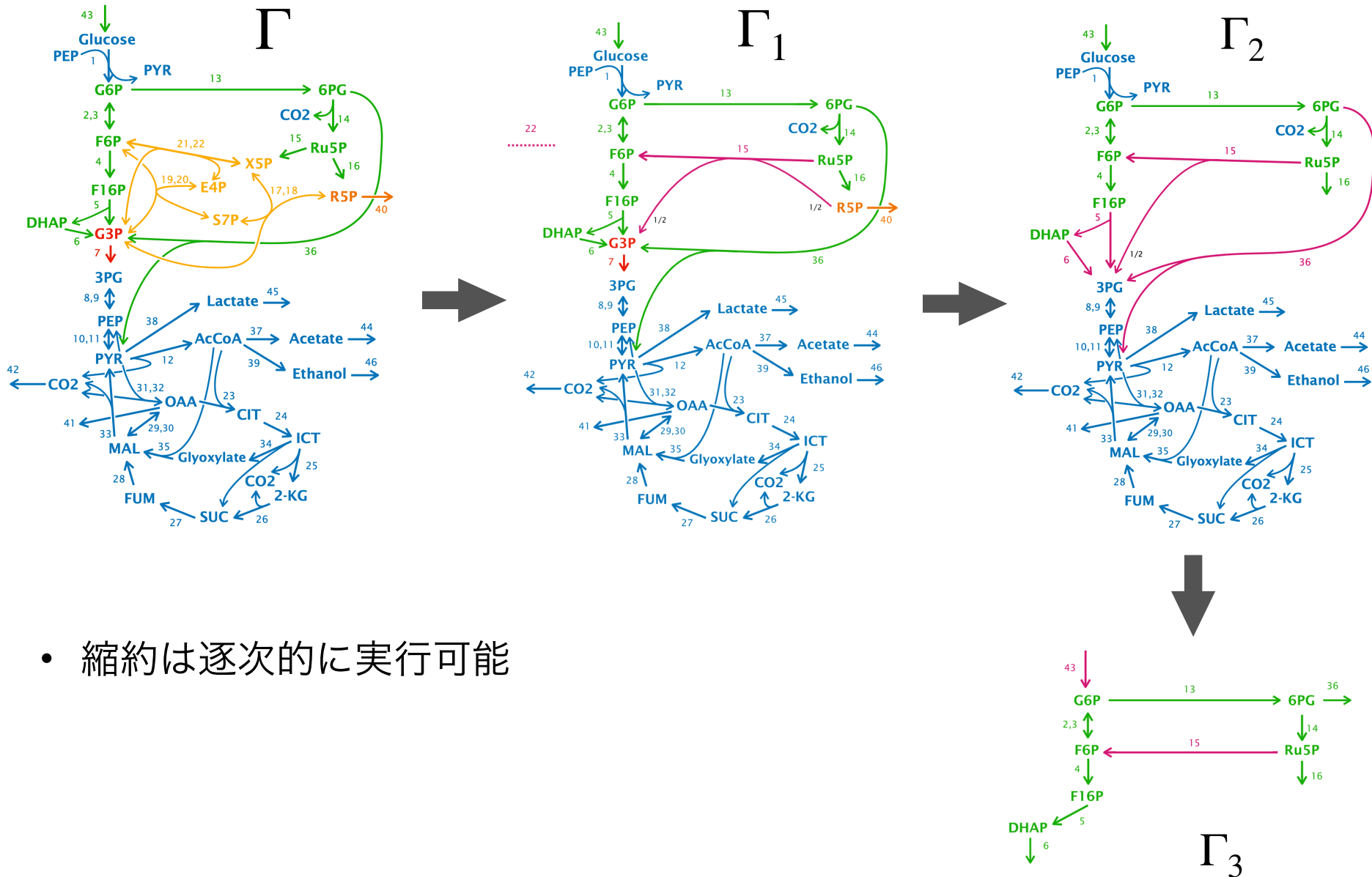
- 部分ネットワーク γ が緩衝構造のとき ($\lambda(\gamma) = 0$)、 $\Gamma' = \Gamma/\gamma$ は Γ と全く同じ定常状態を持つ (残っている自由度に関して)
- ネットワーク構造にのみ依存し、反応速度関数の詳細に依存しない



大腸菌の中心代謝系



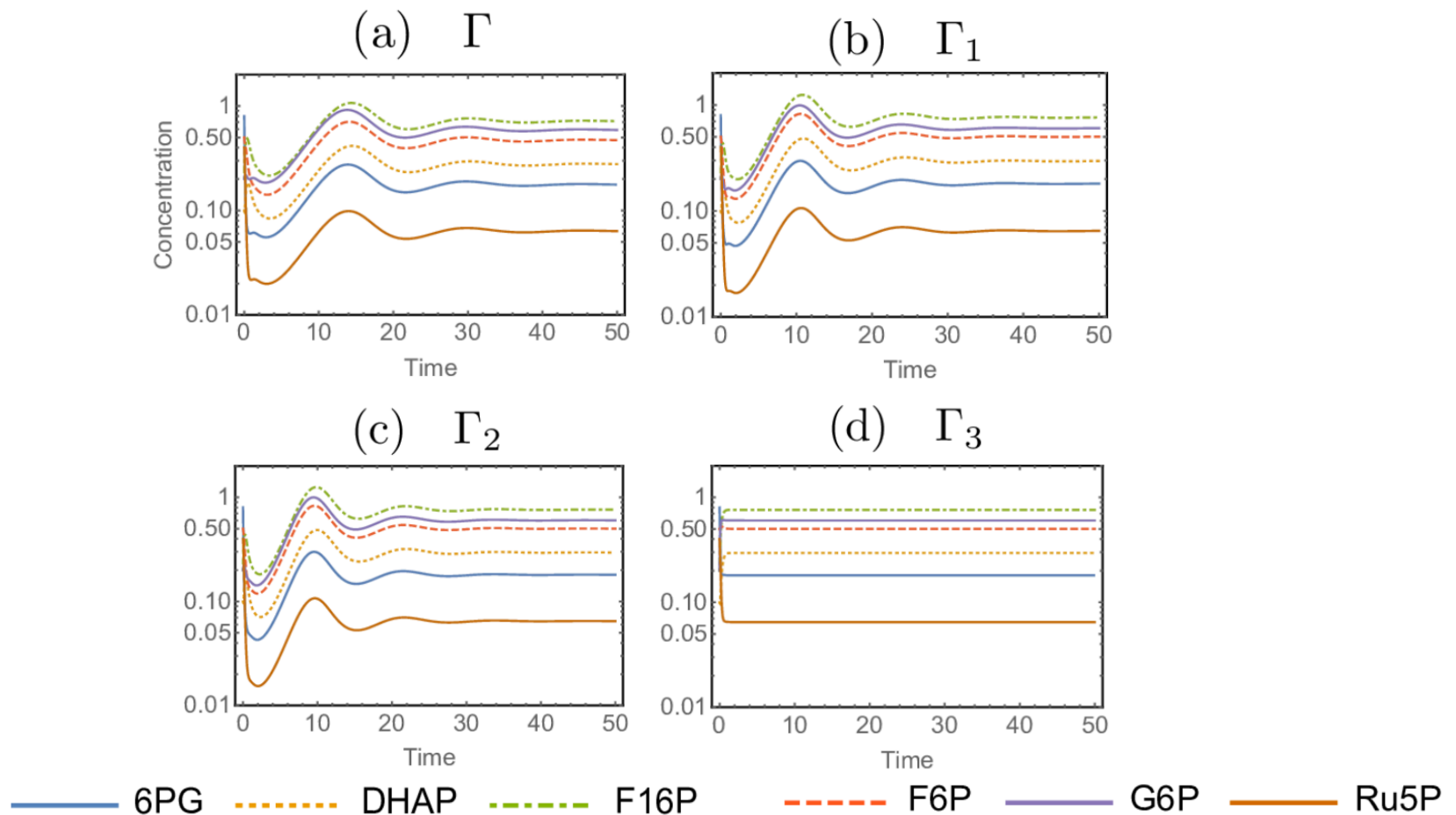
大腸菌の中心代謝系



- 縮約は逐次的に実行可能

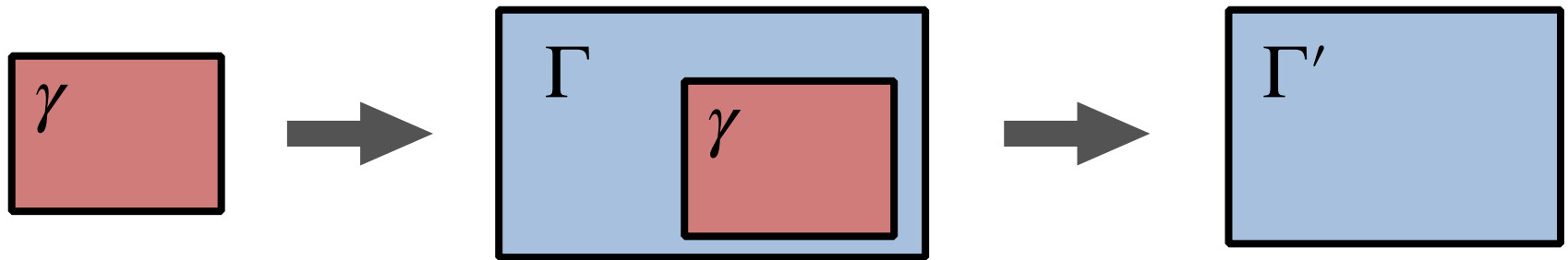
代謝分子濃度の時間発展

- 反応速度関数として質量作用の法則を採用
- 同じ初期条件から開始

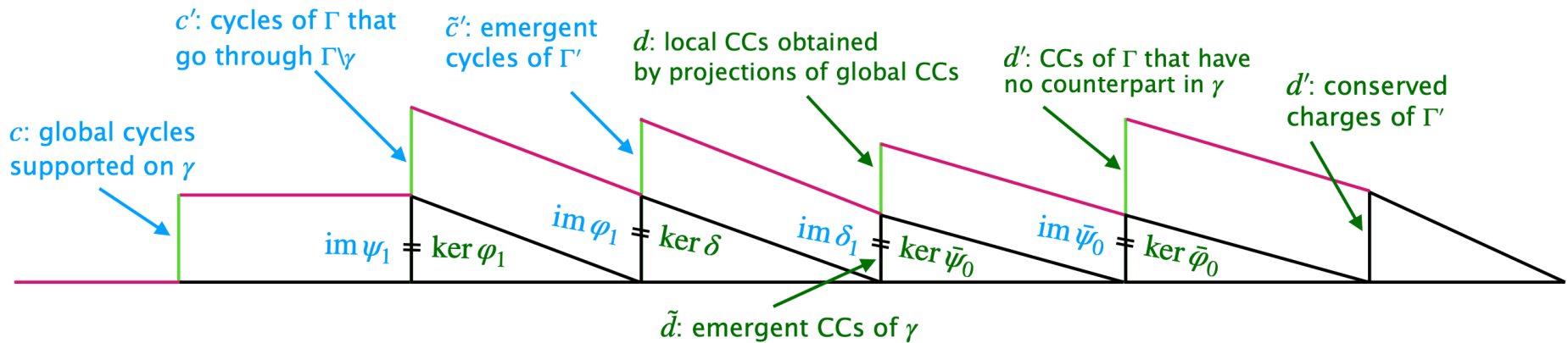


導出について

- 反応ネットワークに対する(コ)ホモロジー群 \leftrightarrow 定常状態
- 反応ネットワークのペアに対する短完全系列



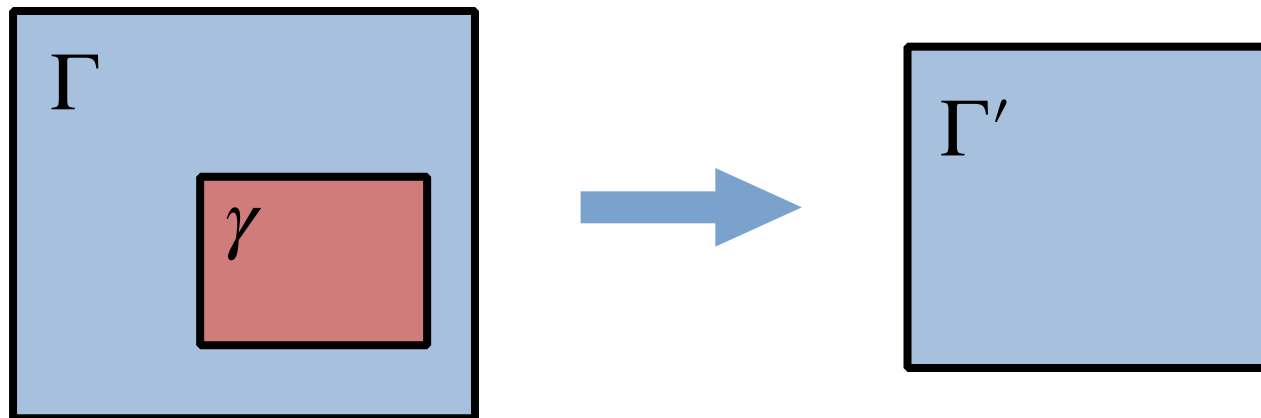
CC = conserved charges



$$0 \rightarrow H_1(\gamma) \xrightarrow{\psi_1} H_1(\Gamma) \xrightarrow{\varphi_1} H_1(\Gamma') \xrightarrow{\delta_1} H_0(\gamma) \xrightarrow{\bar{\psi}_0} H_0(\Gamma) \xrightarrow{\bar{\varphi}_0} H_0(\Gamma') \rightarrow 0$$

まとめ

- 化学反応ネットワークの縮約手法を導入
- 縮約後のネットワーク構造は、
一般化シューア補行列で与えられる化学量論行列で与えられる
- 部分ネットワークの構造から決まる影響指数 $\lambda(\gamma)$
- 緩衝構造 ($\lambda(\gamma) = 0$) は、定常状態を変えずに縮約可能
 - 反応速度関数の詳細に依らずに適用可能



Backup slides

化学反応ネットワークと ホモロジー群

ホモロジー群

- チェイン複体

$$\cdots \rightarrow C_{k+1} \xrightarrow{\partial_{k+1}} C_k \xrightarrow{\partial_k} C_{k-1} \rightarrow \cdots$$

境界写像

where $\partial_k \circ \partial_{k+1} = 0$

$$\begin{array}{l} C_k \\ \cup \\ \ker \partial_k \\ \cup \\ \operatorname{im} \partial_{k+1} \end{array}$$

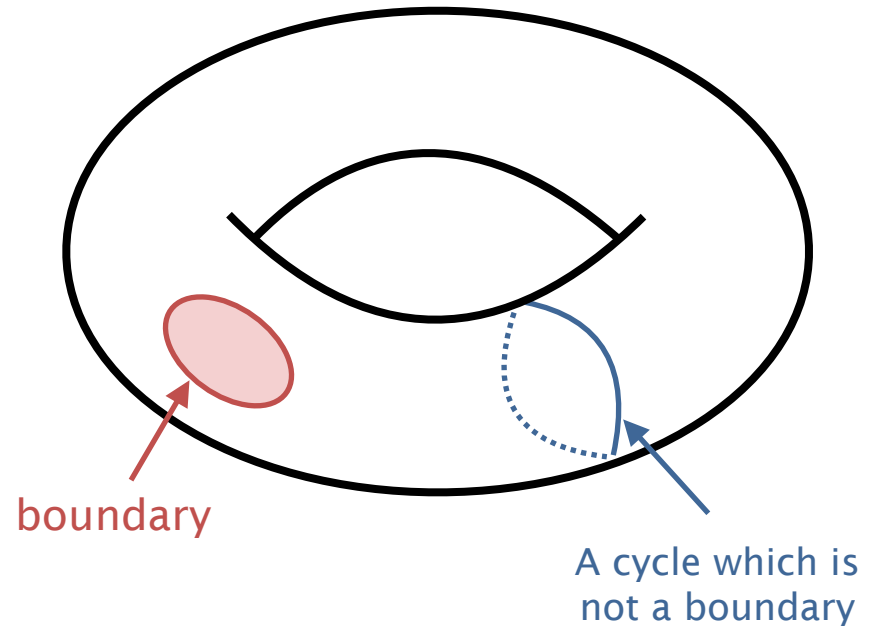
“ k -次元物体”

“cycles”

“boundaries”

k -th ホモロジー群

$$H_k := \ker \partial_k / \operatorname{im} \partial_{k+1}$$



$$H_1(T^2) = \mathbb{Z} \oplus \mathbb{Z}$$

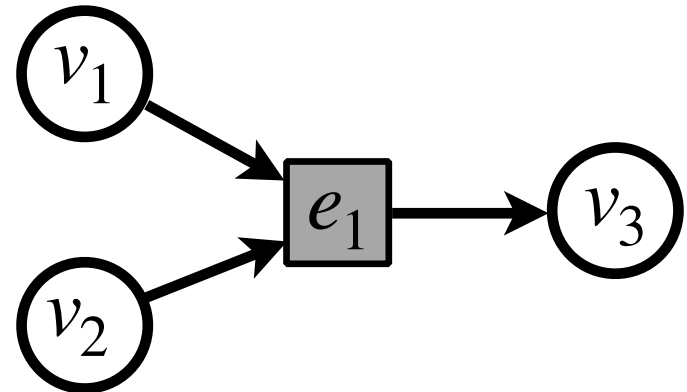
チェーン・境界写像

- 0-chains $C_0(\Gamma) := \left\{ \sum_i a_i v_i \mid v_i \in V, a_i \in \mathbb{R} \right\}$
- 1-chains $C_1(\Gamma) := \left\{ \sum_A b_A e_A \mid e_A \in E, b_A \in \mathbb{R} \right\}$
- 境界写像 $\partial_1 : C_1(\Gamma) \rightarrow C_0(\Gamma)$

$$\partial_1 e_A = \sum_i (S^T)_{Ai} v_i$$

- 例

$$\partial_1 e_1 = -v_1 - v_2 + v_3$$



チェイン・境界写像

- チェイン複体

$$0 \longrightarrow C_1(\Gamma) \xrightarrow{\partial_1} C_0(\Gamma) \longrightarrow 0$$

- ホモロジー群

$$H_0(\Gamma) = C_0(\Gamma) / \partial_1 C_1(\Gamma) = C_0(\Gamma) / \text{im } S = \text{coker } S$$

$$H_1(\Gamma) = \ker S.$$

コチェイン & 余境界写像

- コチェイン $C^n(\Gamma) : C_n(\Gamma) \rightarrow \mathbb{R}$ for $n = 0, 1$

$x \in C^0(\Gamma)$ $x(v_i) \in \mathbb{R}$: concentration of chemical species v_i

$r \in C^1(\Gamma)$ $r(e_A) \in \mathbb{R}$: reaction rate of reaction e_A

- 余境界写像 $d_0 : C^0(\Gamma) \rightarrow C^1(\Gamma)$

$$(d_0 x)(e_A) := x(\partial_1 e_A) = x \left(\sum_i (S^T)_{Ai} v_i \right) = \sum_i (S^T)_{Ai} x(v_i)$$

- コチェイン複体 $0 \longrightarrow C^0(\Gamma) \xrightarrow{d_0} C^1(\Gamma) \longrightarrow 0$

- コホモロジー群 $H^0(\Gamma) = \text{coker } S$
 $H^1(\Gamma) = \text{ker } S$

定常状態 \longleftrightarrow コホモロジー群

- 定常条件 $\frac{d}{dt}x_i(t) = \sum_A S_{iA} r_A = 0$

- 保存量 $\ell^{\bar{\alpha}} = \sum_i d_i^{\bar{\alpha}} x_i \quad \{\mathbf{d}^{\bar{\alpha}}\} : \text{coker } S \text{ の基底}$

- 定常状態における反応レート:

$$\bar{r}_A(\mathbf{k}, \boldsymbol{\ell}) = \sum_{\alpha} \mu_{\alpha}(\mathbf{k}, \boldsymbol{\ell}) c_A^{\alpha} \in \ker S \quad \{\mathbf{c}^{\alpha}\} : \ker S \text{ の基底}$$

$$\sum_{\bar{\alpha}} \ell^{\bar{\alpha}} \mathbf{d}^{\bar{\alpha}} \in \text{coker } S$$