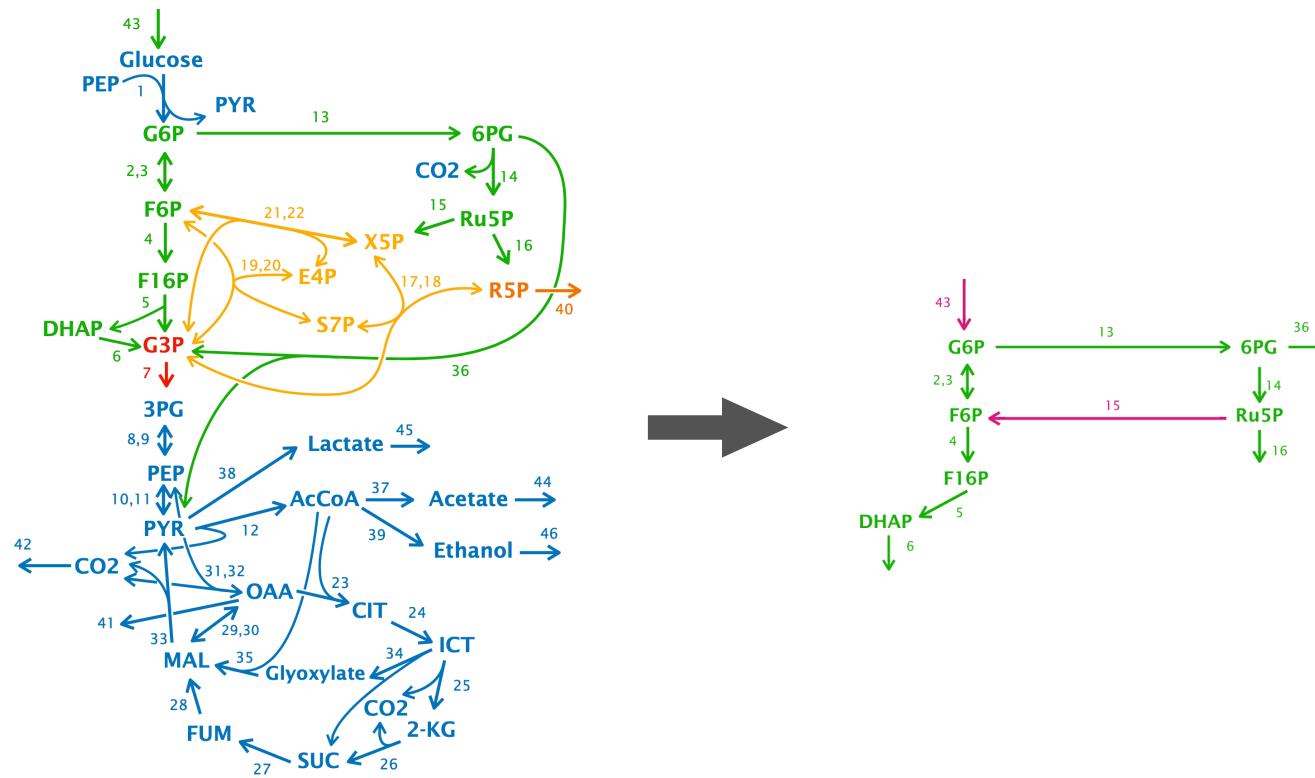


# 複雑な化学反応ネットワークを単純化する

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



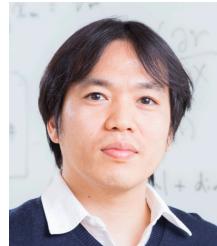
広野雄士

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)

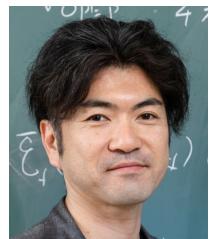
生物



岡田



広野



日高

CRNの縮約



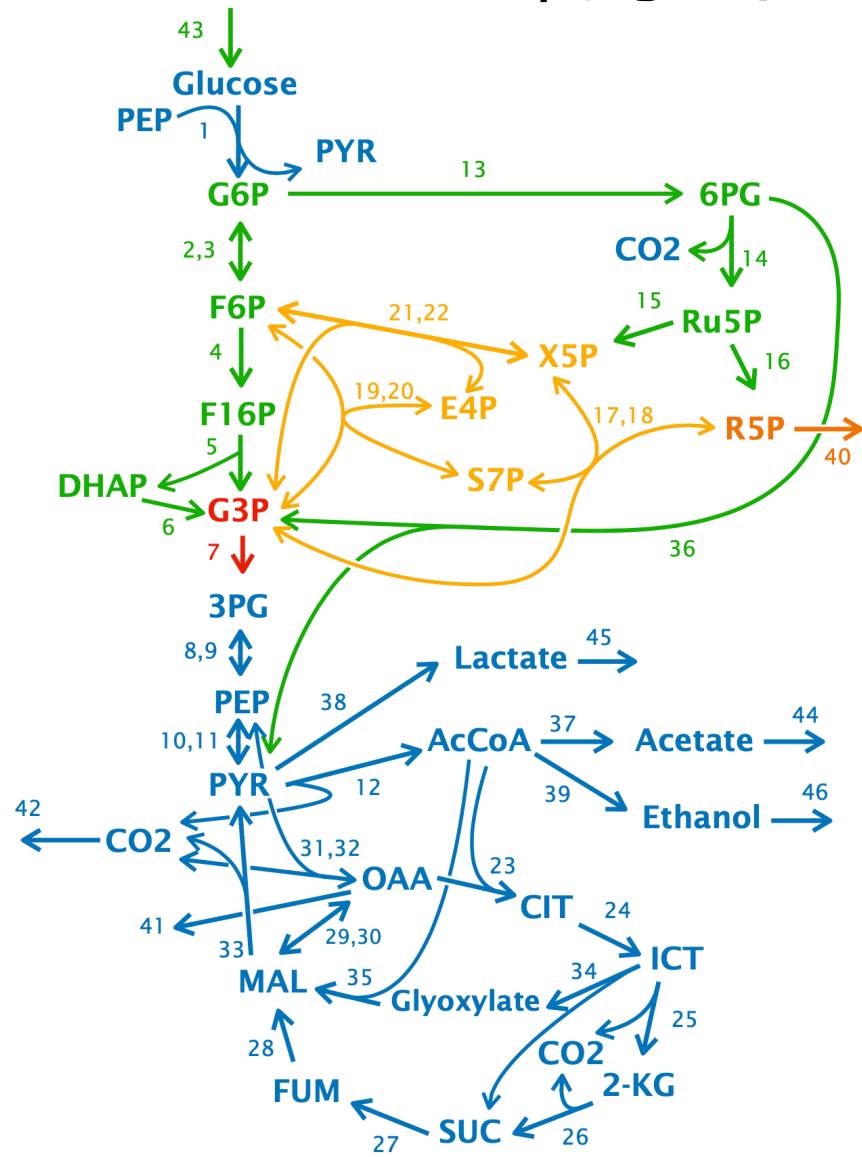
宮崎

物理

数学

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

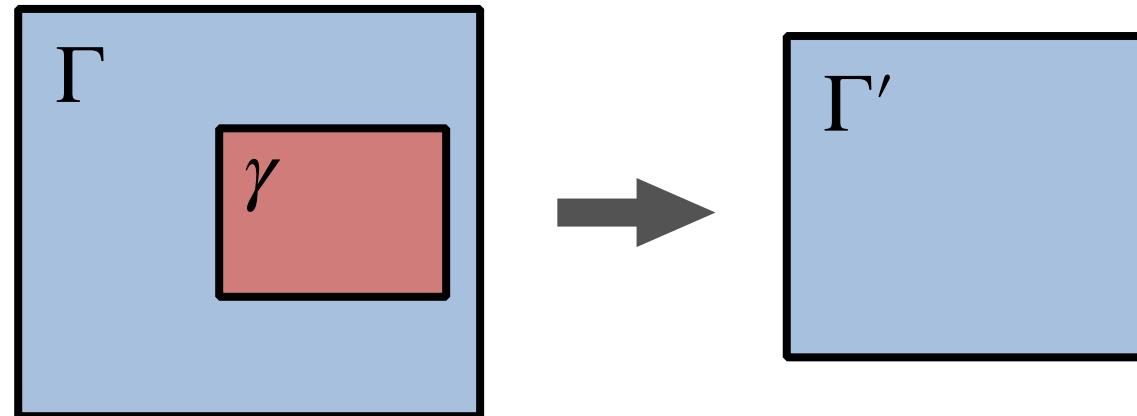
# 生物学的なモチベーション



- 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
- 問い合わせ: 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?

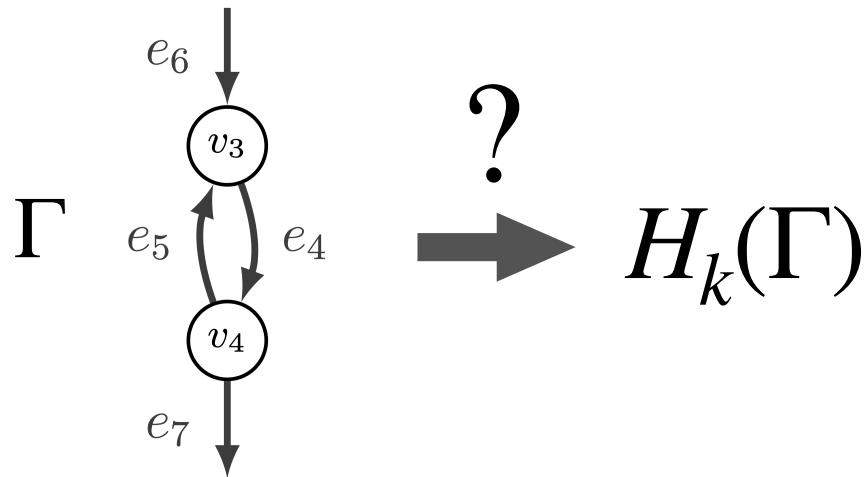
# 物理から見る

- 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：クオーク/グルーオン/電子/光子 → 流体力学

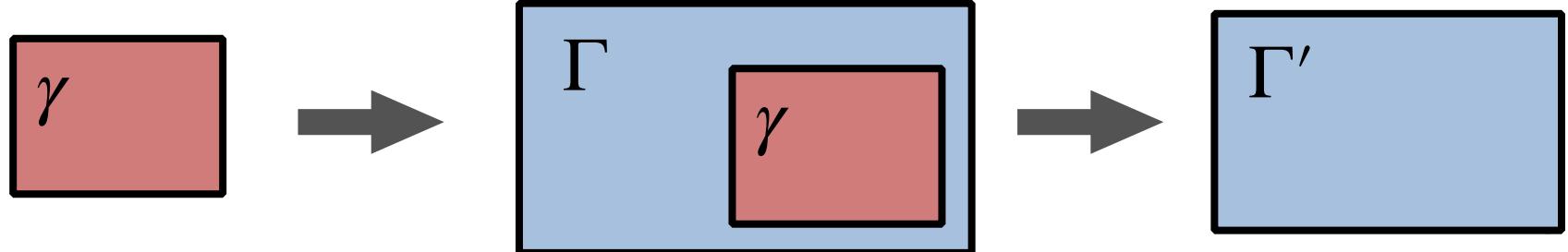


# 数学から見る

- 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  $\rightarrow$  短完全系列



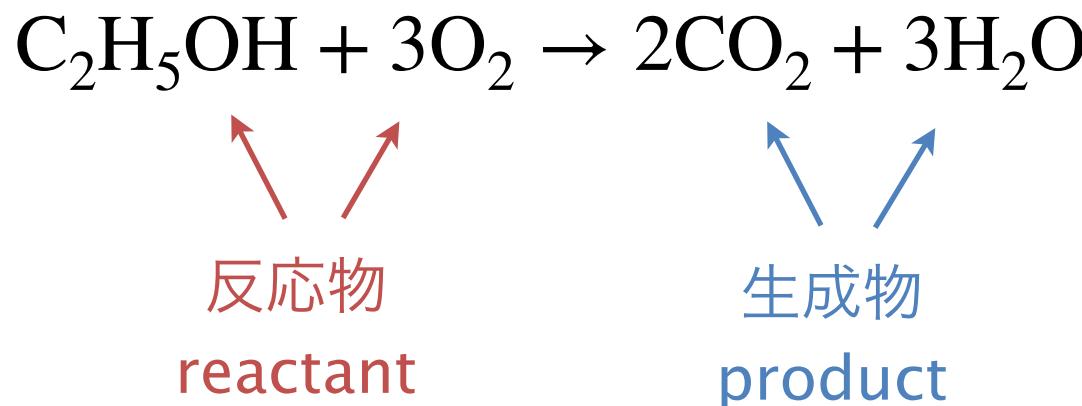
# Outline

- 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



- 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

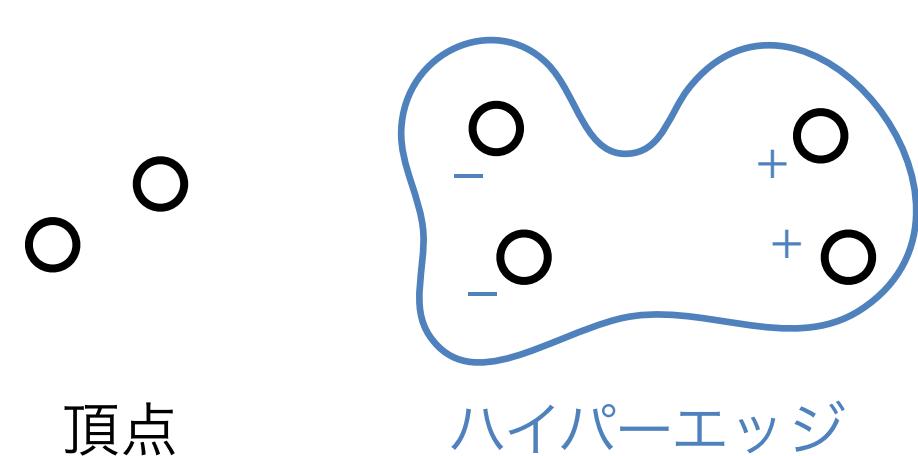
# ハイパーグラフ

- ・ グラフの一般化
- ・ 構成要素

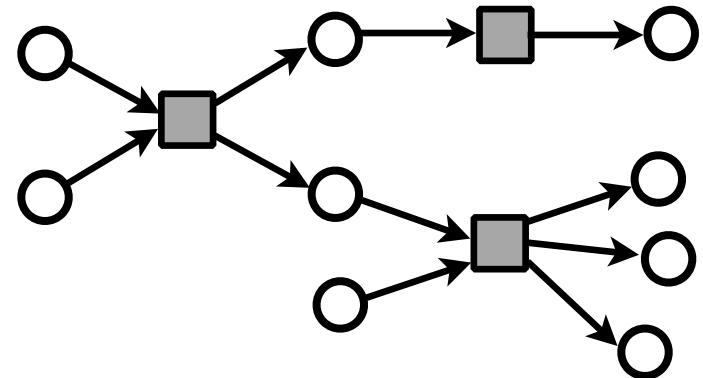
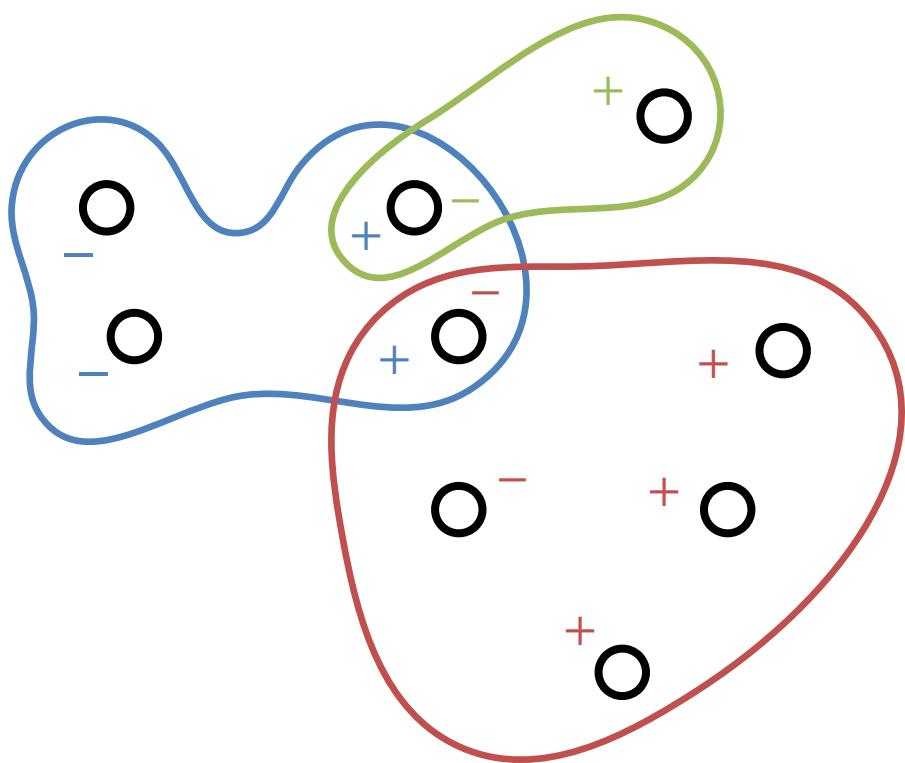
- 向き付きグラフ



- 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

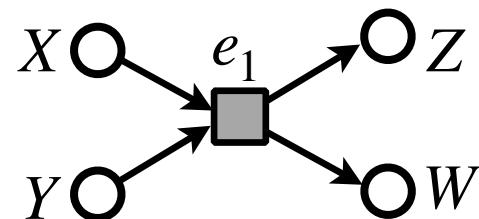
# ハイパーグラフ・ペトリネットの例

- ・ 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



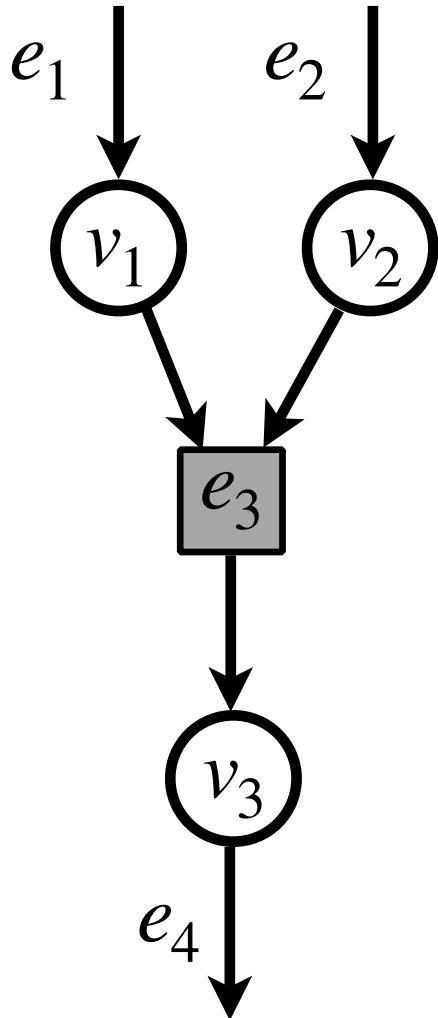
- ・ 化学物質 → 頂点
- ・ 化学反応 → ハイパーエッジ



# 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



- 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

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

化学量論行列

- 反応速度関数
  - 例) 質量作用の法則

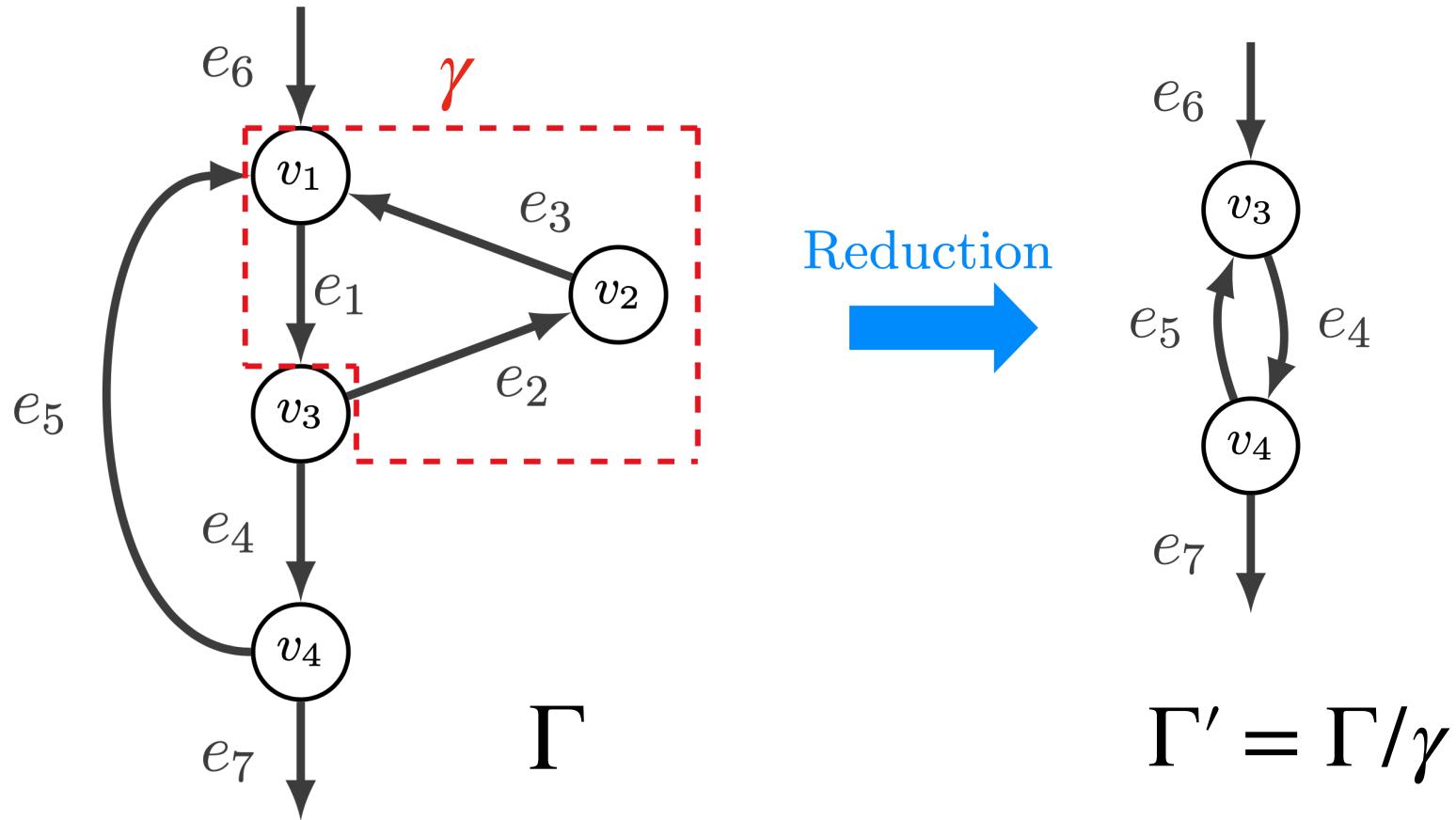
$$\begin{pmatrix} r_1 \\ r_2 \\ r_3 \\ r_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} k_1 \\ k_2 \\ k_3 x_1 x_2 \\ k_4 x_3 \end{pmatrix}$$

# 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:  $\gamma$

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

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{r} = \begin{pmatrix} r_1 \\ r_2 \end{pmatrix}$$

- 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 $\gamma$	reactions in $\Gamma \setminus \gamma$
species in $\gamma$	$\begin{pmatrix} \overbrace{S_{11}} \\ \overbrace{S_{12}} \end{pmatrix}$
species in $\Gamma \setminus \gamma$	$\begin{pmatrix} S_{21} \\ S_{22} \end{pmatrix}$

→  $S' := S_{22} - S_{21} S_{11}^+ S_{12}$

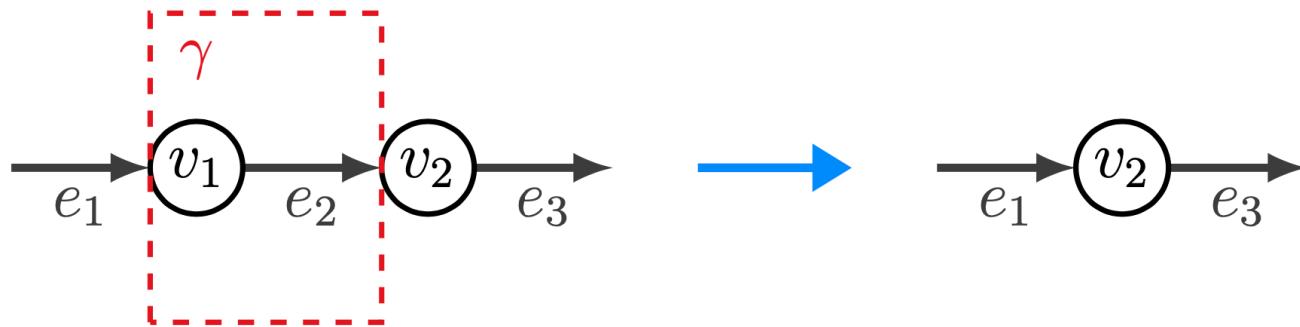
一般化シューア補行列

$S_{11}^+$  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)



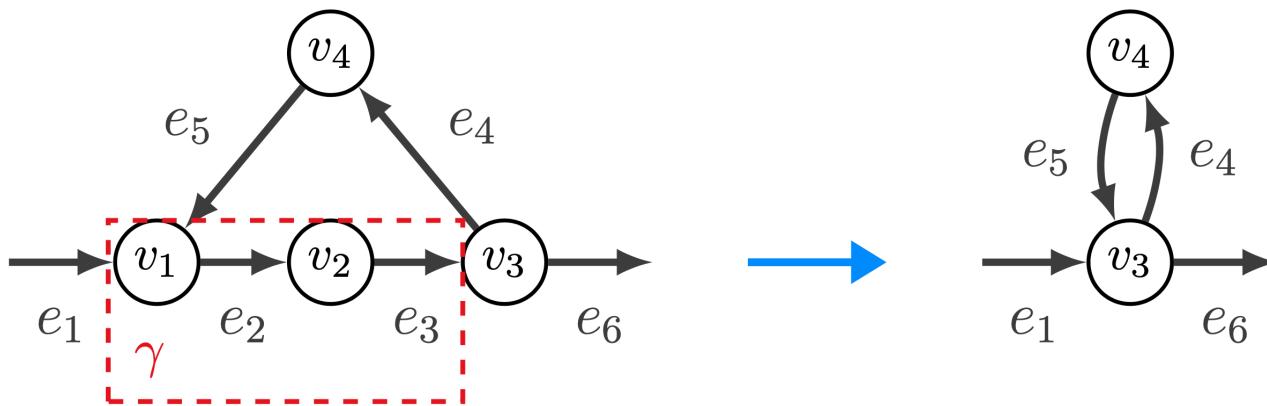
$\Gamma$

$\Gamma' = \Gamma/\gamma$

$$S = \begin{matrix} v_1 & S_{11} \\ v_2 & \end{matrix} \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & -1 \end{pmatrix} \quad \rightarrow \quad S' = \begin{matrix} v_2 & (1 & -1) \\ e_1 & e_3 \end{matrix}$$

$$\begin{matrix} e_2 & e_1 & e_3 \end{matrix}$$

# 縮約の例 (2)

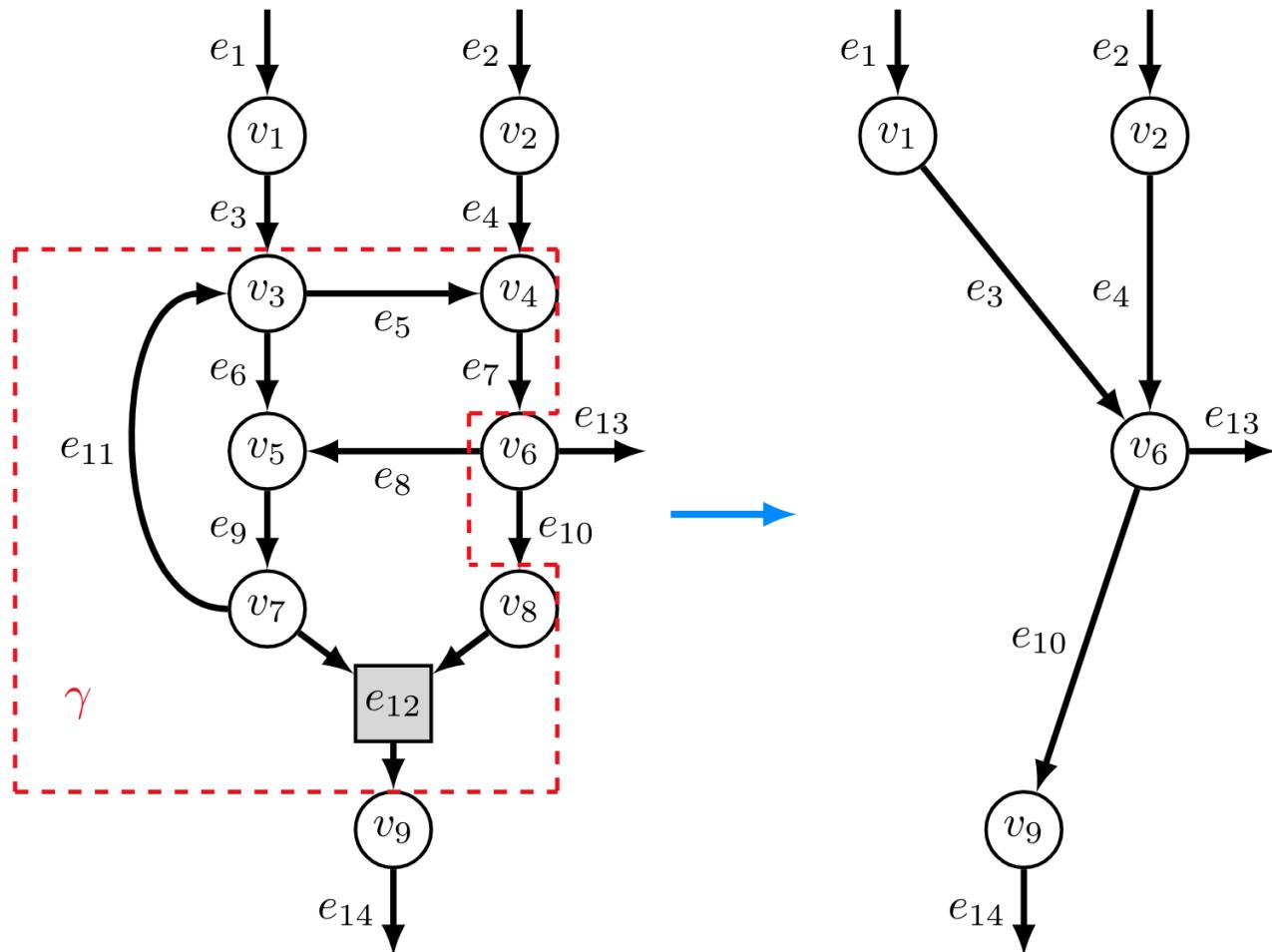


$\Gamma$

$\Gamma' = \Gamma/\gamma$

$$S = \begin{matrix} & \textcolor{red}{S_{11}} \\ \begin{matrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \end{matrix} & \left( \begin{matrix} -1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & -1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \end{matrix} \right) \end{matrix} \rightarrow S' = \begin{matrix} v_3 \\ v_4 \\ e_1 \\ e_4 \\ e_5 \\ e_6 \end{matrix} \left( \begin{matrix} 1 & -1 & 1 & -1 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \end{matrix} \right)$$

# 縮約の例 (3)


 $\Gamma$ 
 $\Gamma' = \Gamma/\gamma$

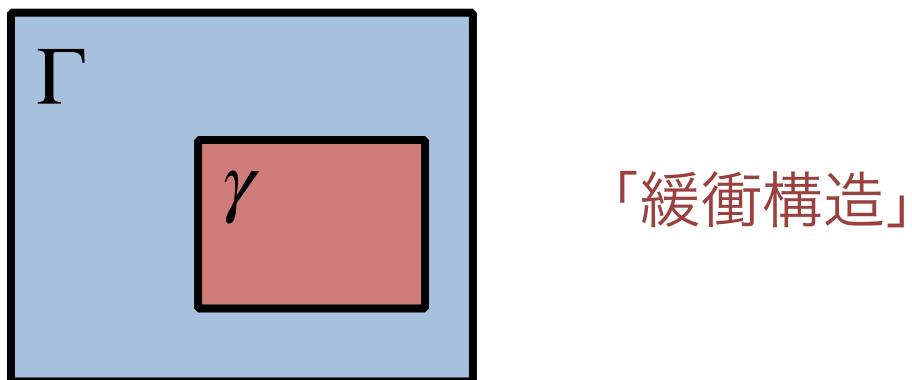
# 部分ネットワークの選び方

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

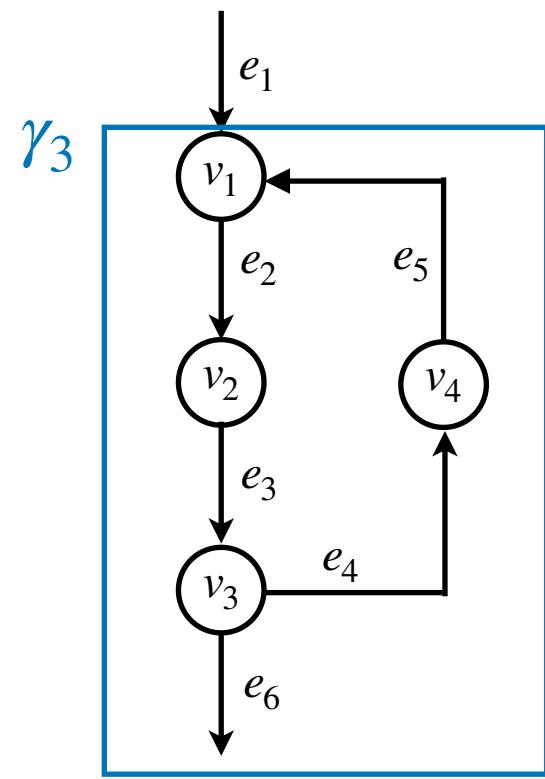
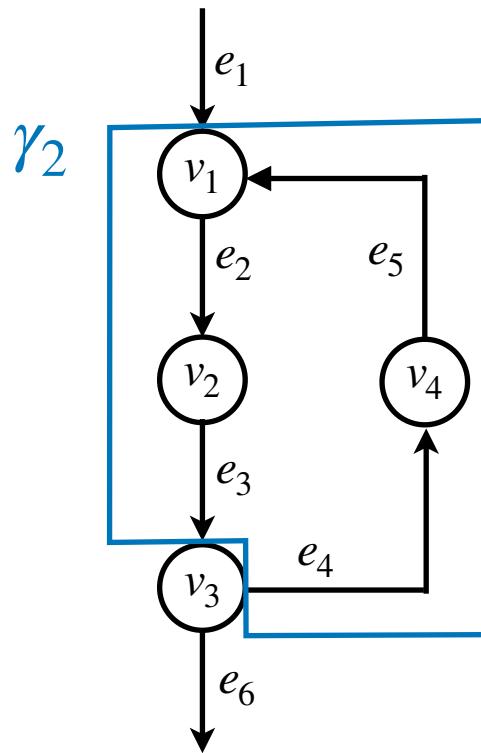
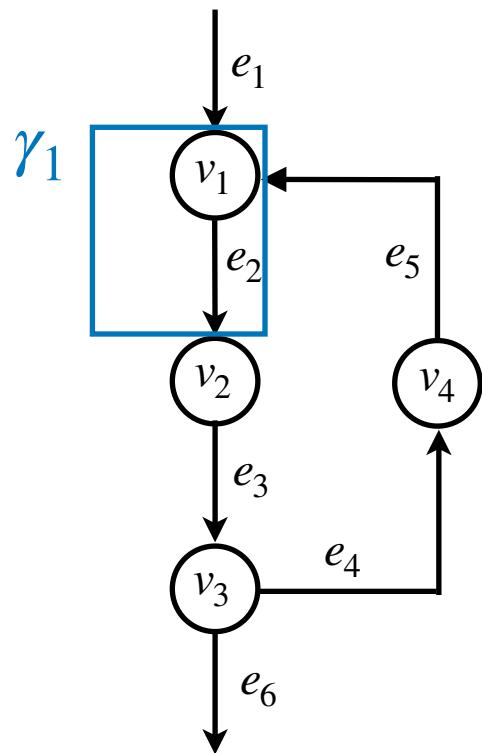
$$\lambda(\gamma) := - \# \text{分子} + \# \text{反応} - \# \text{サイクル}$$

- 限局則 [Okada-Mochizuki, PRL'16]

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



# 緩衝構造の例

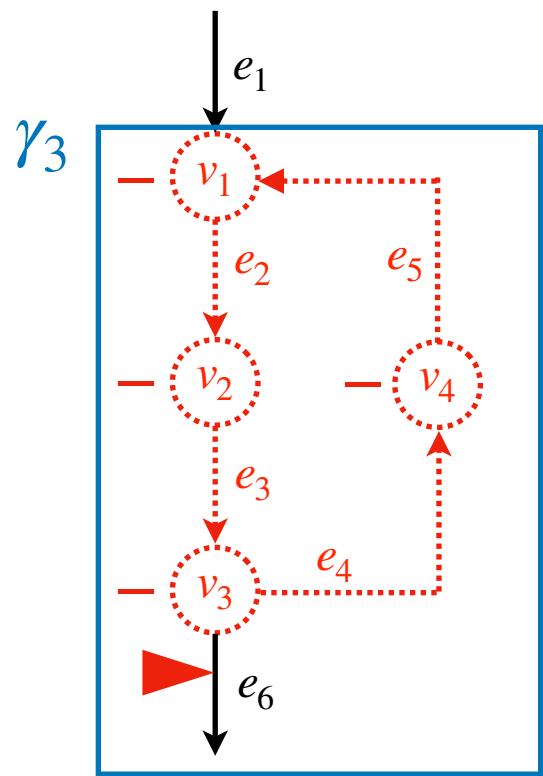
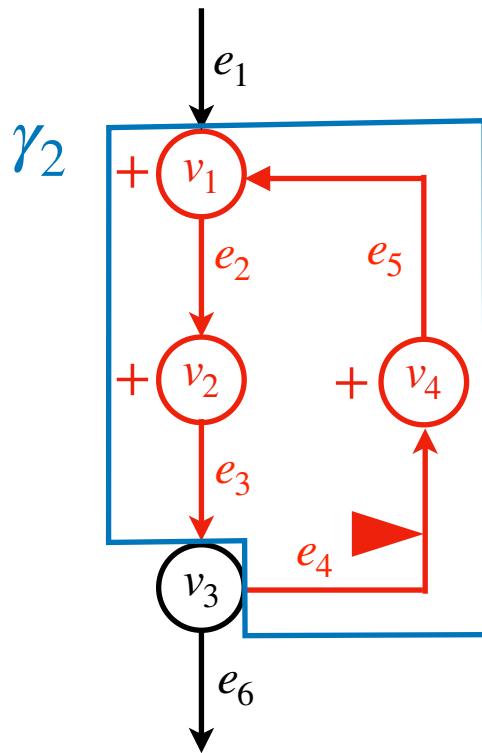
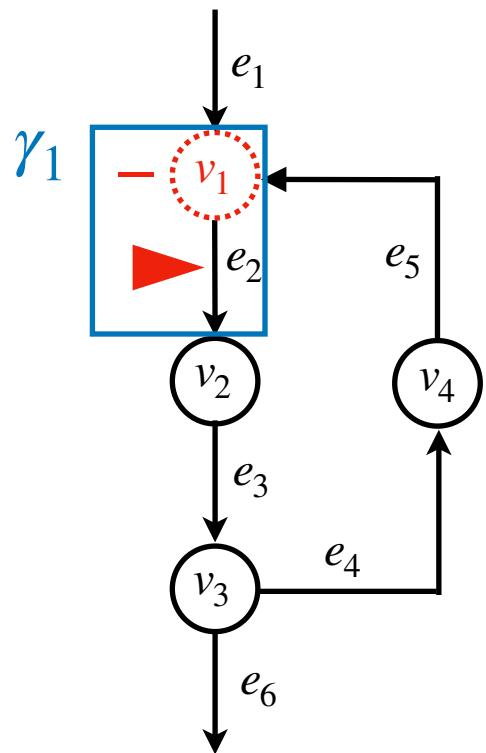


$$\lambda(\gamma_1) = -1 + 1 - 0 = 0$$

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

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

# 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:

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

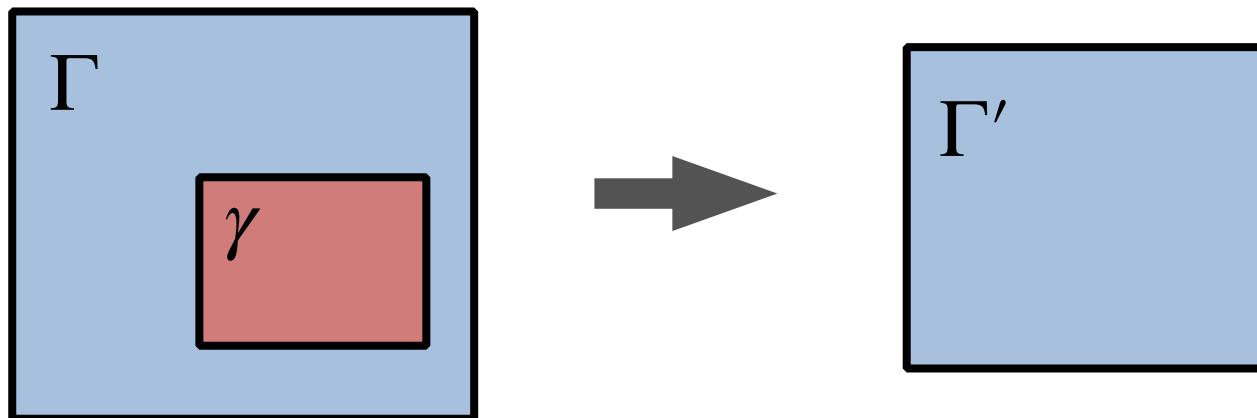
- $\gamma_1$  と  $\gamma_2$  が緩衝構造なら、 $\gamma_1 \cup \gamma_2$  と  $\gamma_1 \cap \gamma_2$  も緩衝構造:

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

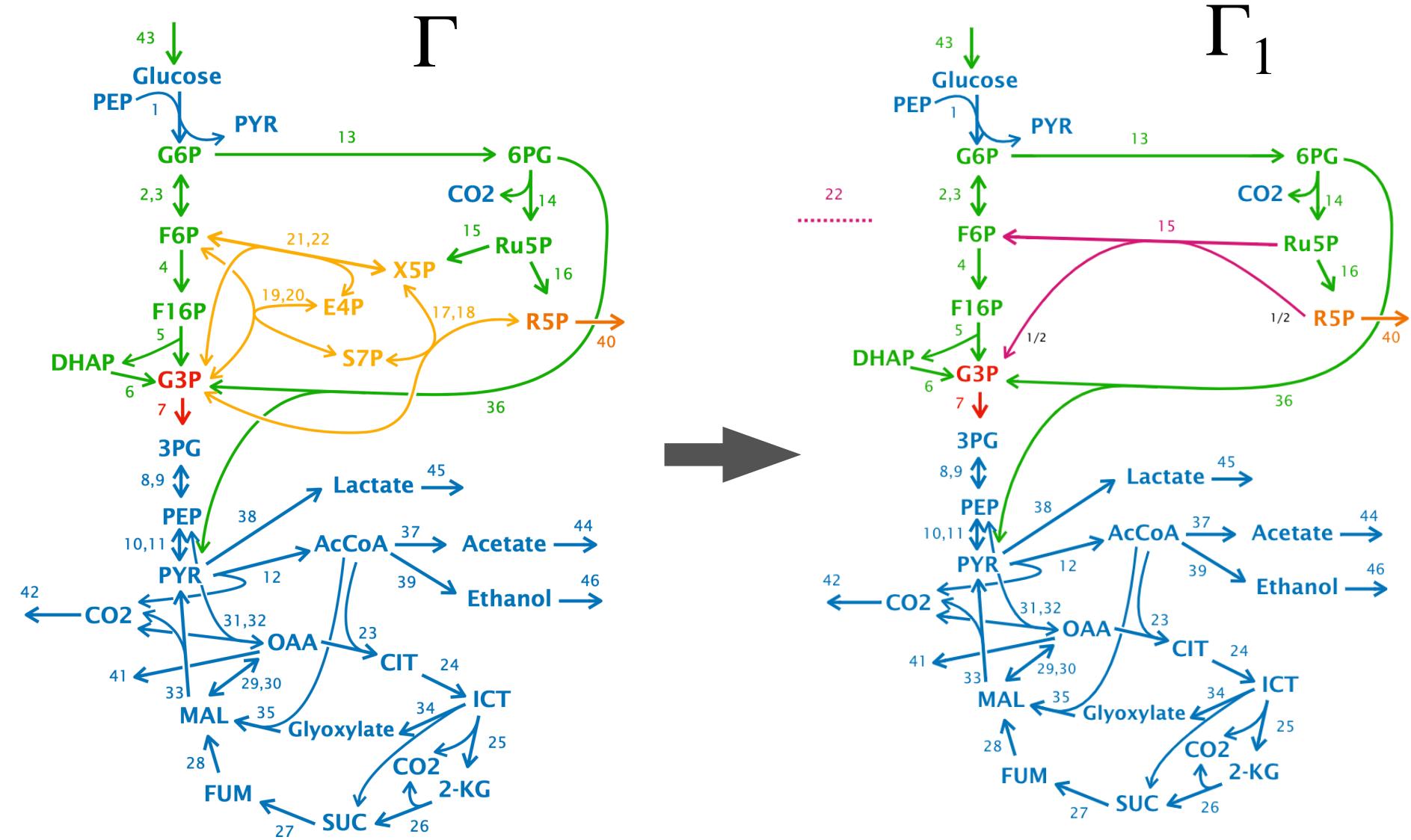

$$\lambda(\gamma_1 \cup \gamma_2) = \lambda(\gamma_1 \cap \gamma_2) = 0$$

# 緩衝構造の縮約

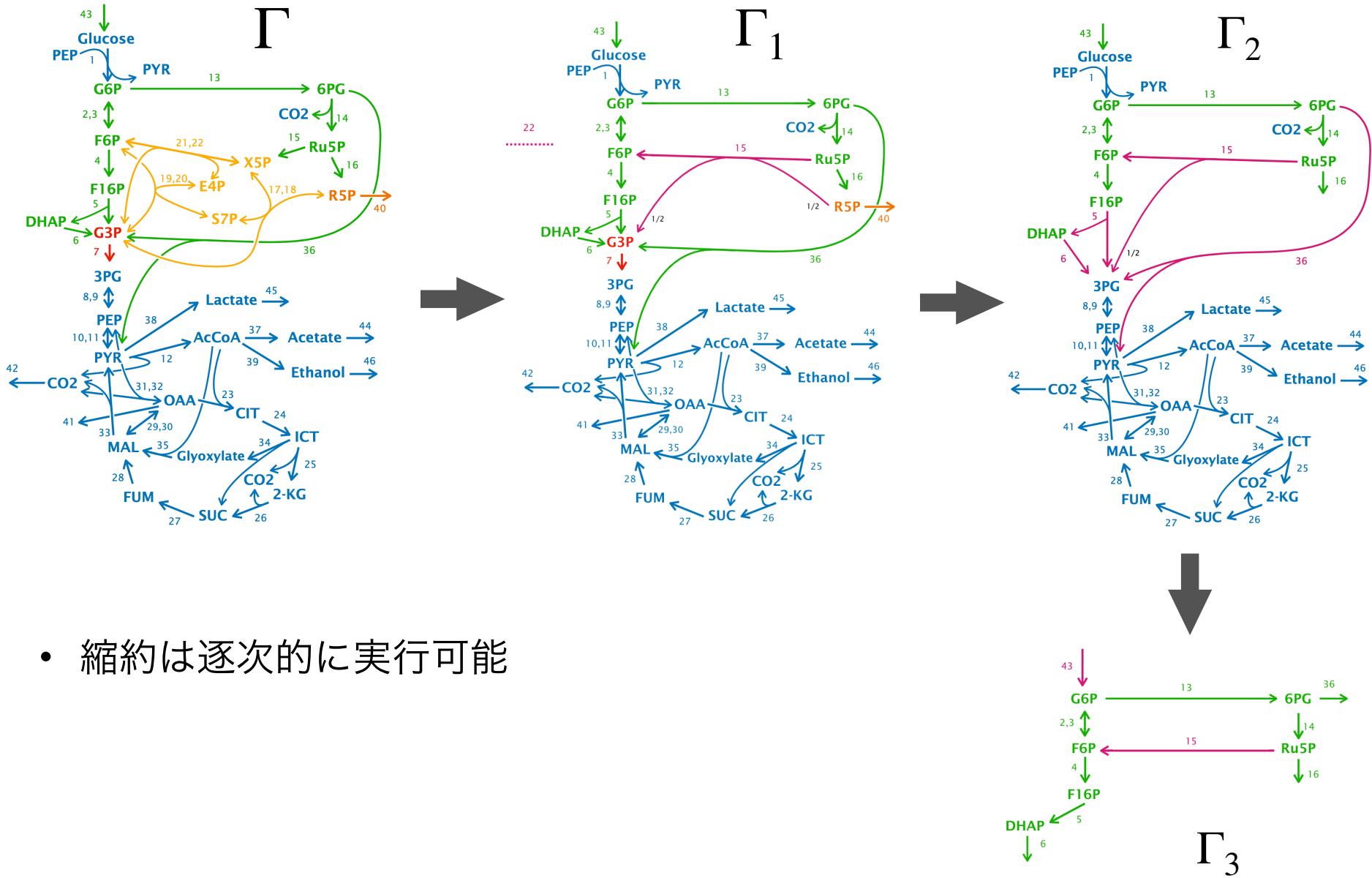
- 部分ネットワーク  $\gamma$  が緩衝構造のとき( $\lambda(\gamma) = 0$ )、  
 $\Gamma' = \Gamma/\gamma$  は  $\Gamma$  と全く同じ定常状態を持つ (残っている自由度に関して)
- ネットワーク構造にのみ依存し、反応速度関数の詳細に依存しない



# 大腸菌の中心代謝系

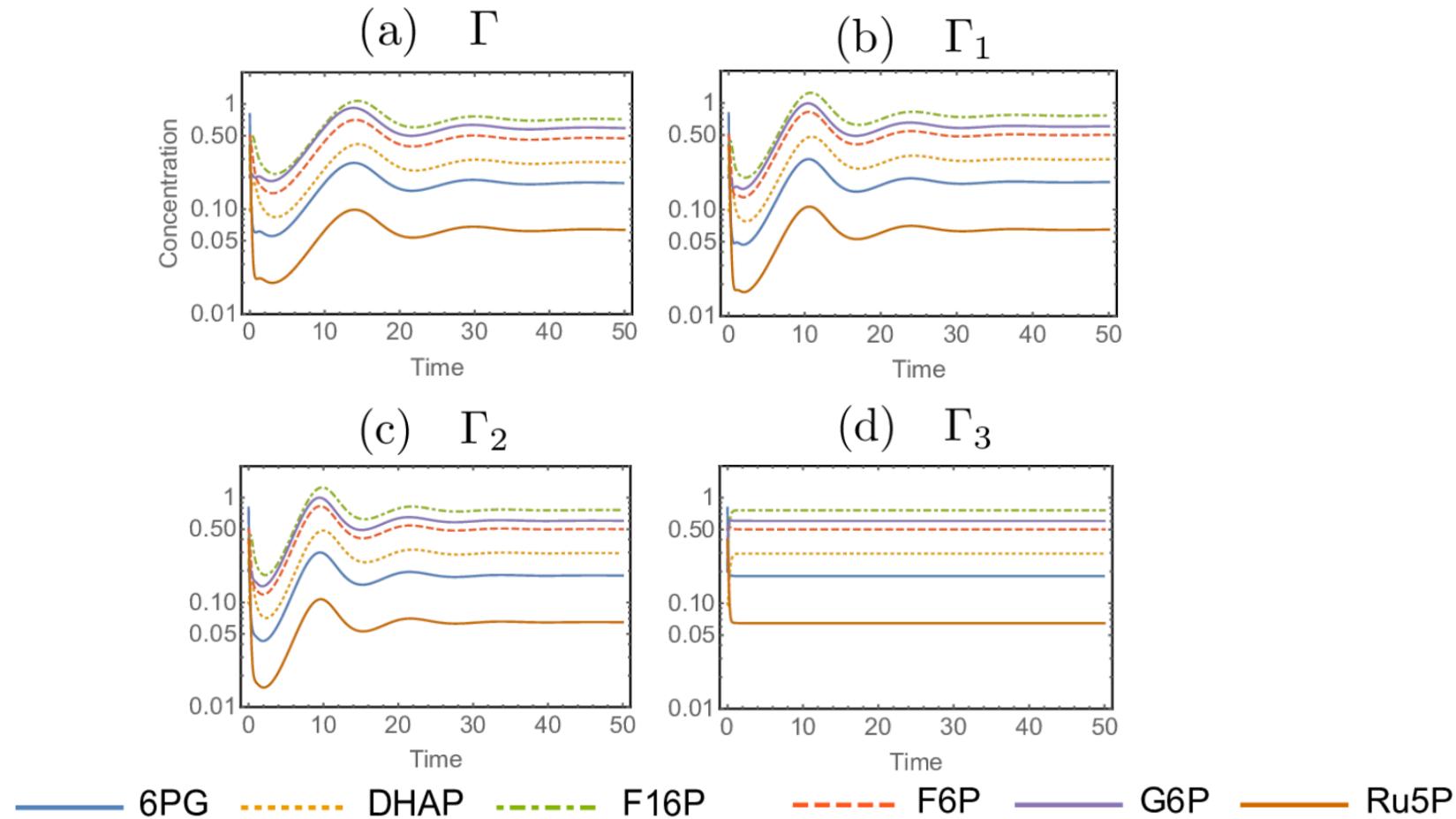


# 大腸菌の中心代謝系



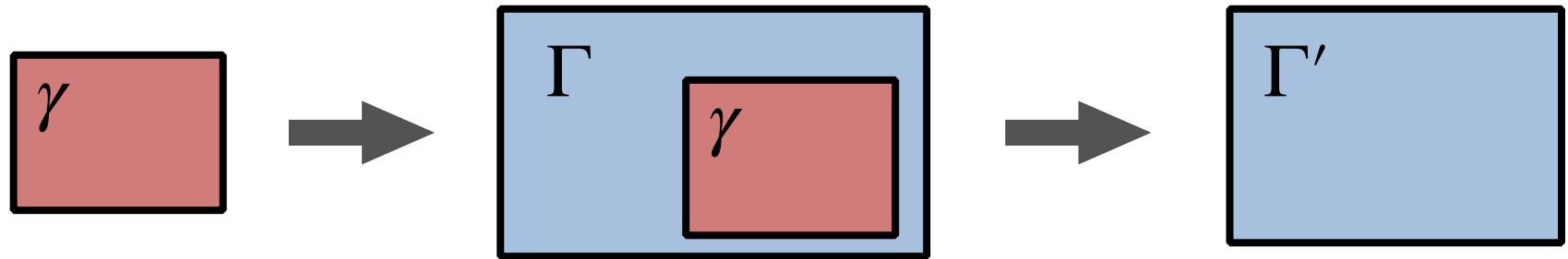
# 代謝分子濃度の時間発展

- 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

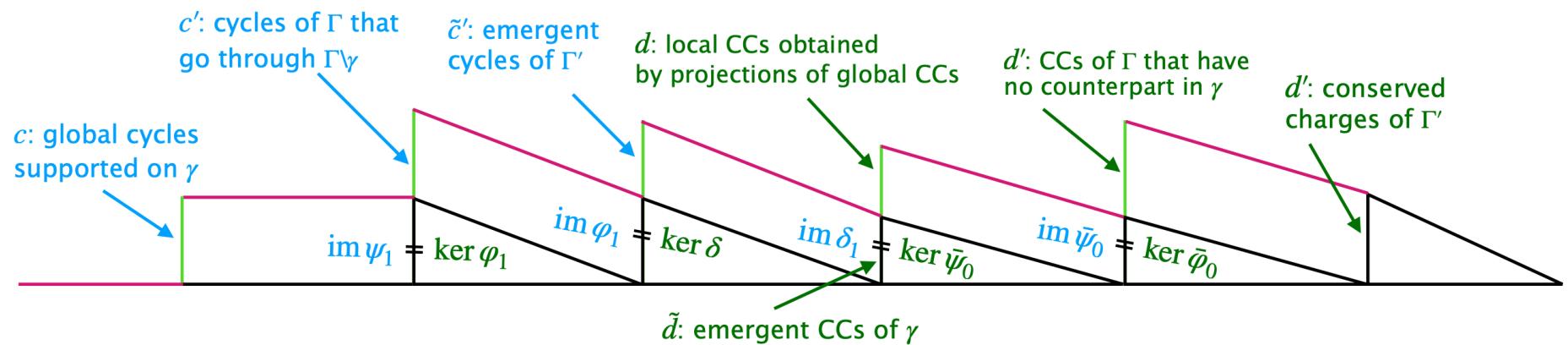


# 導出について

- 反応ネットワークに対する(コ)ホモロジ一群  $\leftrightarrow$  定常状態
- 反応ネットワークのペアに対する短完全系列



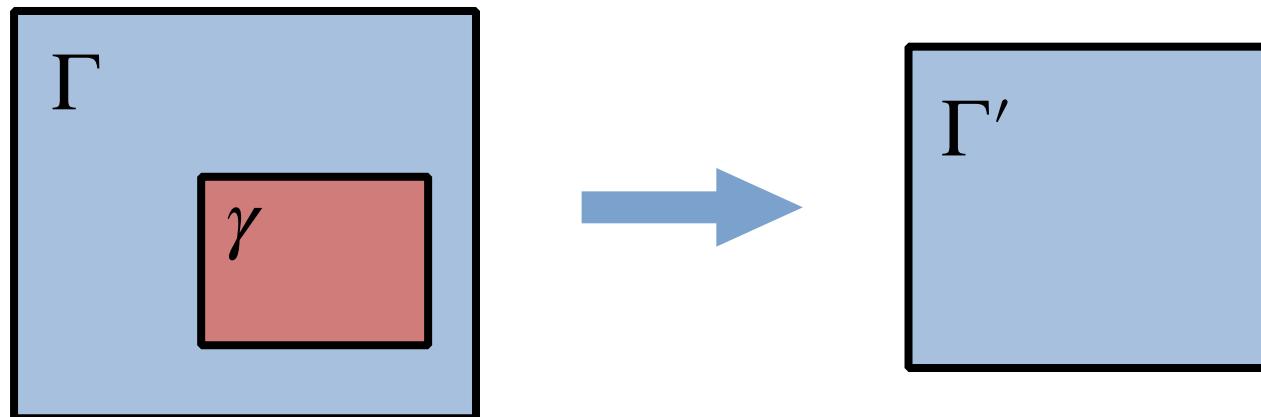
CC = conserved charges



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

# 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、定常状態を変えることなく縮約可能
  - 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 ホモロジ一群

# ホモロジ一群

- ・ チェイン複体

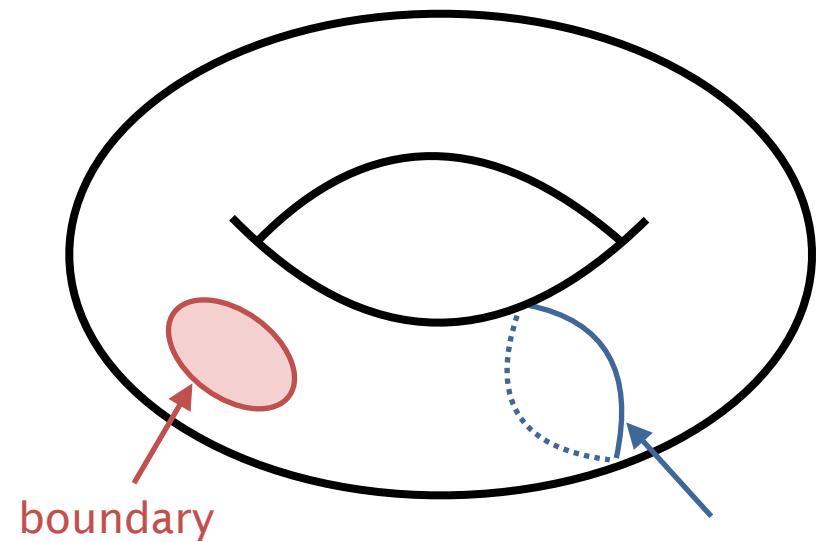
$$\cdots \rightarrow C_{k+1} \xrightarrow{\partial_{k+1}} C_k \xrightarrow{\partial_k} C_{k-1} \rightarrow \cdots$$

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

$$\begin{aligned} C_k & \quad \text{“}k\text{-次元物体”} \\ \cup \\ \ker \partial_k & \quad \text{“cycles”} \\ \cup \\ \text{im } \partial_{k+1} & \quad \text{“boundaries”} \end{aligned}$$

$k$ -th ホモロジ一群

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



A cycle which is  
not a boundary

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

# チェイン・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

$$C_1(\Gamma) := \left\{ \sum_A b_A e_A \mid e_A \in E, b_A \in \mathbb{R} \right\}$$

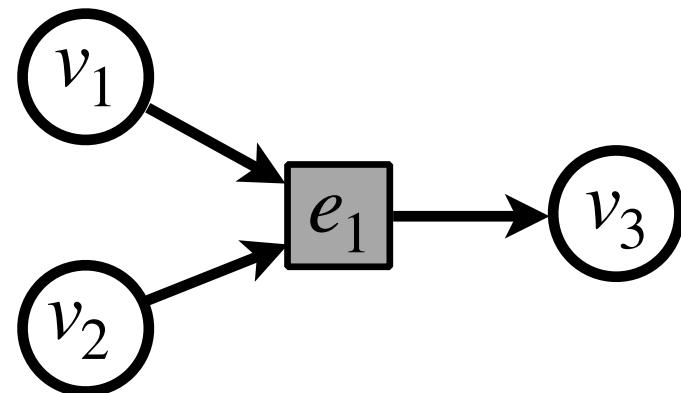
- 境界写像

$$\partial_1 : C_1(\Gamma) \rightarrow C_0(\Gamma)$$

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

- 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  $n = 0, 1$
  - $x \in C^0(\Gamma) \quad x(v_i) \in \mathbb{R}$  : concentration of chemical species  $v_i$
  - $r \in C^1(\Gamma) \quad r(e_A) \in \mathbb{R}$  : 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  $0 \longrightarrow C^0(\Gamma) \xrightarrow{d_0} C^1(\Gamma) \longrightarrow 0$
  - コホモロジ一群  $H^0(\Gamma) = \text{coker } S$   
 $H^1(\Gamma) = \ker S$

# 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  $\ell^{\bar{\alpha}} = \sum_i d_i^{\bar{\alpha}} x_i$   $\{d^{\bar{\alpha}}\}$  :  $\text{coker } S$  の基底
- 定常状態における反応レート:  
 $\bar{r}_A(\mathbf{k}, \ell) = \sum_{\alpha} \mu_{\alpha}(\mathbf{k}, \ell) c_A^{\alpha} \in \ker S$   $\{c^{\alpha}\}$  :  $\ker S$  の基底  
 $\sum_{\bar{\alpha}} \ell^{\bar{\alpha}} \mathbf{d}^{\bar{\alpha}} \in \text{coker } S$