

非一様な多機能触媒反応系における少数分子成分効果

中川 正基^{1,*}, 大仲 修平², 羅 志偉², 富樫 祐一^{1,†}

¹広島大学大学院理学研究科

²神戸大学大学院システム情報学研究科

Masaki Nakagawa^{1,*}, Shuhei Onaka², ZhiWei Luo², and Yuichi Togashi^{1,†}

¹Graduate School of Science, Hiroshima University

²Graduate School of System Informatics, Kobe University

概要

本稿では触媒反応ネットワークにおける少数分子成分効果について考える。前半(第2節)では、少数分子成分効果の一例として、文献[1]で明らかにされた、各触媒の多機能性に偏りのある触媒反応ランダムネットワークの数値結果を紹介する。そして後半(第3節)では、本稿筆者らによって開発された、一般的な触媒反応ネットワークに対する解析的枠組みを紹介する[2]。後半の解析的枠組みは、前半の数値結果を理論的に説明するという動機で開発されたが、現在のところ理論的解明には至っていない。

1 はじめに

触媒反応ネットワークの反応速度論では、しばしば各成分の“濃度”に関する微分方程式(速度方程式)が使われる。しかし実際の化学反応は、分子一つ一つが確率的に出会い、一回二回と数えられる離散的な事象である。このような反応の確率的・離散的な側面は、反応に参加する分子の数が少ないときに顕在化する(濃度概念が破綻する)。数の少数性に起因する多数の場合とは質的に異なる現象を引き起こす効果は少数性効果と呼ばれる。

触媒反応ネットワークにおける少数性効果は、特に生物学分野で注目を集めてきている。生きた細胞では、さまざまな生体物質によるさまざまな生化学反応が進行している。このような状況は、しばしば反応ネットワークとして表現される。特に酵素などによる触媒反応はこの反応ネットワークにおいて重要な役割を演じていると考えられている。このようにして触媒反応ネットワークは生物学者にとって重要なものの見方となっている。もし触媒反応ネットワークの各成分の分子の数が多ければ、前述の濃度概念に基づく速度方程式による解析が妥当である。しかし実際には、細胞の中では少数分子しかない成分も存在する。自明な例としては、遺伝子の物質の実体であるDNAは完全に同じものは細胞の中に一つ或いは少数しかない。また、最近の大腸菌一細胞の一分子感度の網羅的定量によって、ある種のタンパク質は細胞の中に10個も存在しない(ときに0個になる)ことが明らかにされている[3]。

少数の状況における触媒反応ネットワークの解析は、反応の確率的・離散的な側面を考慮に入れなければならない。よく知られているように、このような確率的・離散的な現象は、系の状態確率についての微分方程式(化学マスター方程式)によって記述することができる[4]。一般に、多成分の化学マスター方程式を解析的に解くことは難しく、そのため理論的な進歩よりもシミュレーション・アルゴリズムの開発が先行していた。この理論的進歩の遅れは、化学マスター方程式に従う確率過程を厳密にシミュレーションすることができる Gillespie アルゴリズム[5]が開発されたことに起因している。しかし、近年になり理論的研究も進んできている。初期の研究として、小さな自己触媒反応系から少数性効果の象徴的な現象(スイッチング動作や、単峰から双峰への分布の転移)を明らかにした研究[6]がある。その後、この種の小さな自己触媒反応系は理論的に詳しく調べられ[7, 8, 9, 10]、化学マスター方程式の厳密解が明らかになるまでに至った[11]。また、一般的な触媒反応系の化学マスター方程式に対して理論的・数

* 中川 正基: 広島大学大学院理学研究科 数理解析分子生命理学専攻 研究員

E-mail: masaki@hiroshima-u.ac.jp

† 富樫 祐一: 広島大学大学院理学研究科 数理解析分子生命理学専攻 & 広島大学クロマチン動態数理研究拠点 特任准教授

E-mail: togashi@hiroshima-u.ac.jp

学的アプローチも増えてきている [12, 13, 14, 15, 16]。

少数性効果の理論的な基礎研究は、この現象の数理的本質の大部分を明らかにしてきたが、生きた細胞への応用を考えると（即ち、システム生物学の観点から考えると）、非現実的な小さな反応系（成分数が小さい系）よりも大きな反応系（成分数が大きい系）への理論が望まれているように感じる。多成分触媒反応ネットワークに関しては、その少数性効果に注目した一連の数理的研究がある [17, 18, 19, 20]。さらに、この多成分触媒反応ネットワークの研究に触発され、複雑系物理学の観点から、各触媒の多機能性（各触媒が関与できる反応の数）の非一様性が反応ダイナミクスに与える影響を調べた仕事もある [21]。本稿の前半（第2節）で紹介する文献 [1] では、このような多機能性に偏りがある場合の少数性効果に注目し、新たな少数性効果の一例を明らかにしている。本稿筆者らは、この新たな少数性効果の理論的な解明に向けて、一般的な多成分触媒反応ネットワークの解析的枠組みの構築を目指した [2]。本稿の後半（第3節）では、この解析的枠組みを紹介するが、現在のところ [1] の結果の理論的解明には至っていない[†]。しかしながら我々としては、この解析的枠組みは様々な少数性効果の可能性を示唆し、その定量的予言に役立っていくものと信じている。

2 非一様な多機能触媒反応ネットワークにおける少数性効果

本節では、[1] において数値的に得られた、各触媒の多機能性にばらつきがある場合の触媒反応ランダムネットワークにおける少数分子成分効果の一例を紹介する。はじめにこのランダムネットワークの設定について述べ（2.1節）、つぎにその反応ネットワークに従う確率的反応系の数値結果を簡潔に述べる（2.2節）。なお、本節の内容は文献 [1] の内容に基づく。

2.1 ランダムネットワークの設定

よく攪拌された反応容器 V の中の M 成分 N 分子からなる抽象的な化学反応系を考える（[17] と同様）。各々の化学成分は整数 1 から M でラベル付けされている。系の総分子数 N は反応の過程で常に一定であるとする（系に物質の流入流出はない）。そして、この反応系には以下のような（2 体）触媒反応と非触媒反応が含まれている；

- (a) 触媒反応 $i + j \xrightarrow{r} k + j$ （基質 $i \in [1, M]$ 、触媒 $j \in [1, M]$ 、生成物 $k \in [1, M]$ 、反応速度定数 $r > 0$ ）。
 (b) 非触媒反応 $i \xrightarrow{\varepsilon} j$ （基質 $i \in [1, M]$ 、生成物 $j \in [1, M]$ 、反応速度定数 $0 < \varepsilon \ll r$ ）。

以後、矢印の上の反応速度定数は省略する（数字付き有向グラフとの混同を避けるため）。

a) 触媒反応について

触媒反応系は各成分を繋ぐ反応ネットワークを構成している。2 体触媒反応 $i + j \rightarrow k + j$ は数字付き有向グラフとして図 1 左のように描ける。また、成分を丸で囲まず $i \xrightarrow{j} k$ とも書く（矢印の上の j は反応速度定数ではない）。これらを各成分で繋ぐことにより、例えば図 1 右のように、触媒反応ネットワークを描くことができる。

この第2節ではランダムネットワークを扱う。1 つのノードから出る矢印の数の平均（平均枝数）を K とすると反応の総数は KM である。与えられた平均枝数 K に対して、以下のような基質・触媒・生成物の選択 i)–iii) を KM 回繰り返す；

- i) 基質 i ：成分 $1 \sim M$ の中から等確率で選択。
 ii) 触媒 j ：成分 $1 \sim M$ の中から次の確率に従うように選択；

$$P(j) = \frac{j^{-a}}{\sum_{j=1}^M j^{-a}} \quad (a > 0). \quad (1)$$

- iii) 生成物 k ：成分 $1 \sim M$ の中から等確率で選択。

[†] このため、本稿の前半と後半では、内容の分断があることをご了承願いたい。

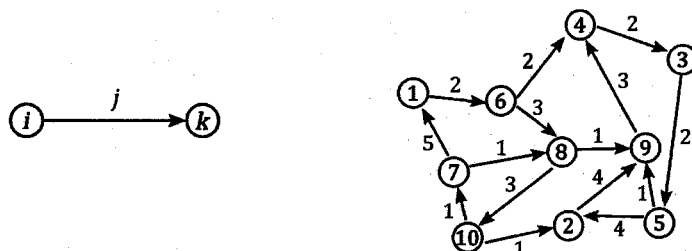


図1 2体触媒反応ネットワークは数字付き有向グラフで表される。(左) 触媒反応 $i + j \rightarrow k + j$ を数字付き有向グラフで表した図。(右) 各成分を矢印で繋いで触媒反応ネットワークで表した図。この例では成分数 $M = 10$, 平均枝数 $K = 1.5$ である。

式 (1) のべき指数 a は各成分の触媒多機能性のばらつき具合をコントロールするパラメーターである。べき指数 a を大きくすれば、各成分が触媒できる反応数に大きなばらつきをつくることができる (若い番号の成分ほど沢山の反応に関与する)。これにより触媒の多機能性にばらつきのある反応ネットワークが作成できる。

さらに、基質・触媒・生成物の組み合わせに以下のような禁止則を定める；

禁止反応 1 $i \xrightarrow{i} k$ (即ち、「基質 $\neq$ 触媒」でなければならない)。

禁止反応 2 $i \xrightarrow{j} i$ (即ち、「基質 $\neq$ 生成物」でなければならない)。

禁止反応 3 $i \xrightleftharpoons[j]{j} k$ (即ち、「基質・触媒の1ペアに対して1つの生成物」でなければならない)。

上記の禁止則は、ネガティブな自己触媒反応、無意味な反応、生成物に一意性のない反応を禁止している。

b) 非触媒反応について

反応系が触媒反応だけでは、すべての反応が停止してしまう可能性がある (特に平均枝数 K が小さいとき)。これを避けるためにごく稀に起きる非触媒反応 $i \rightarrow j$ を導入する。この非触媒反応は、反応速度定数が非常に小さく ($\varepsilon \ll r$)、すべての成分の組み合わせに対して起こるとする。また、ある成分 i を基質とした非触媒反応が起こるとき、生成物 j は成分 $1 \sim M$ の中から等確率で選ばれるものとする。

2.2 数値結果

この節では2.1節で定めた触媒反応ランダムネットワークにおける少数分子成分効果の一例を、Gillespie アルゴリズム [5] を用いたシミュレーション結果を基に簡単に述べる。

まず、触媒反応ネットワークに従う確率的反応系の時間発展について説明する。この反応系の状態は、各成分の分子の数 $(n_1, n_2, \dots, n_M) [=:\mathbf{n}]$ によって指定される。ただし n_i は成分 i の分子の数であり、 $0 \leq n_i \leq N$ ($\forall i$) かつ $n_1 + \dots + n_M = N$ である。触媒反応 $i \xrightarrow{j} k$ が反応容器 V の中で単位時間あたりに起こる回数は、成分 i, j の濃度を $x_i := n_i/V$, $x_j := n_j/V$ として $rx_i x_j V = rn_i n_j/V$ である。また、非触媒反応 $i \rightarrow j$ が単位時間あたりに起こる回数は $\varepsilon x_i V/M = \varepsilon n_i/M$ である。このようにして各反応に対して単位時間あたりに起こる回数を計算できるが、どの反応が選択されるかはこの単位時間あたりの反応回数に比例した確率で選ばれる。ある反応が選択されると次の反応が起きるまでの待ち時間が生じるが、それは単位時間あたりに起こる反応総数の逆数によって決まる (正確に言えば、次の反応が起きるまでの待ち時間は、単位時間に起こる反応総数の逆数が期待値であるような指数分布に従う)。このようにして、ある時刻 t の状態 $\mathbf{n}(t)$ は、待ち時間 τ のあと、選ばれた反応によって状態 $\mathbf{n}(t+\tau)$ に更新される (時刻 t から $t+\tau$ の間は状態 $\mathbf{n}(t)$ のまま)。上記の確率的反応系の時間発展は Gillespie によるシミュレーション・アルゴリズム [5] そのものであり、そのサンプルパスは状態確率の時間発展を記述する化学マスター方程式に厳密に従う [4]。

つぎに「各成分が触媒できる反応数 n_R 」を定義する。触媒反応ネットワークに触媒反応 $i \xrightarrow{j} k$ が存在すると

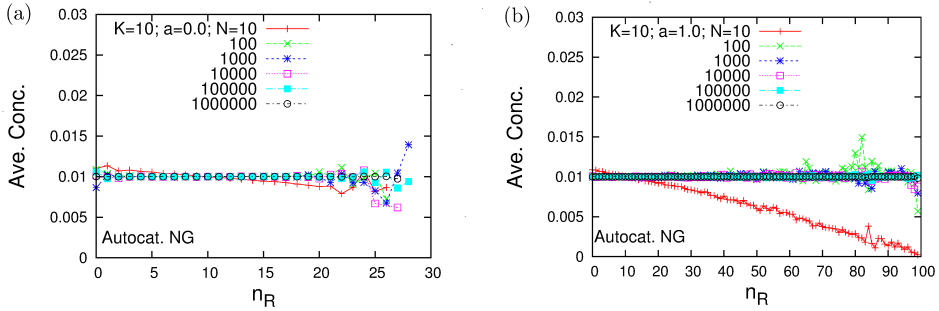


図2 自己触媒を含まない触媒反応ランダムネットワークにおける触媒できる反応数 n_R 毎の長時間平均濃度の計算結果; (a) 触媒の多機能性が一樣な場合 [$a = 0$], (b) 非一樣な場合 [$a = 1$]. ネットワークの平均枝数は $K = 10$ と設定. その他のパラメーターは、成分数 $M = 100$ 、速度定数 $r = 1$, $\epsilon = 1/5000$ 、常に $V = N$ と設定. シミュレーションは Gillespie アルゴリズム [5] を使用し、第 2.1 節で定めたランダムネットワーク 10^4 個を用意し、各ネットワークについて反応回数 10^5 までの時系列データから各成分の長時間平均濃度を求めた. そして、各成分の長時間平均濃度を触媒できる反応数 n_R 毎に並び替え (複数の成分が一つの n_R に対応する場合は平均をとる)、最終的に全ネットワークで平均をとったものをプロットした. 初期条件は各成分の分子数の期待値が N/M になるように一様ランダムに分子数を配分し、初期条件の影響を排除するために、はじめに 10^4 回反応させた後の時系列データを使用している.

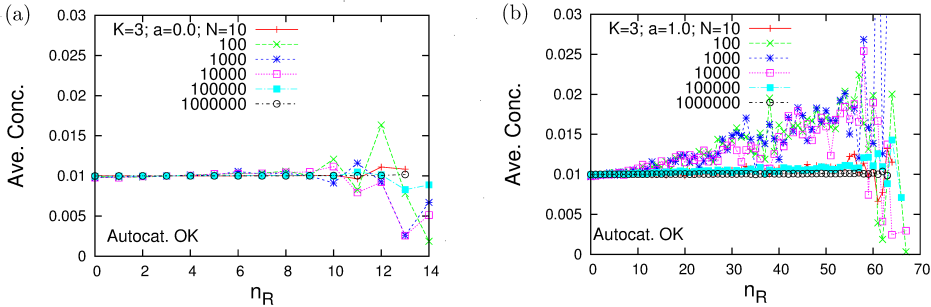


図3 自己触媒を含む触媒反応ランダムネットワークにおける触媒できる反応数 n_R 毎の長時間平均濃度の計算結果; (a) 触媒の多機能性が一樣な場合 [$a = 0$], (b) 非一樣な場合 [$a = 1$]. ネットワークの平均枝数は $K = 3$ と設定. その他のパラメーター及びシミュレーション方法は図2と同様.

き $C_{ijk} = 1$ とし、存在しないとき $C_{ijk} = 0$ とする。このとき、成分 $j \in [1, M]$ が触媒として関与できる反応の数 $n_R(j)$ は次のように表すことができる;

$$n_R(j) := \sum_{i,k} C_{ijk}, \quad (2)$$

ここで $n_R(j)$ は確率変数であり、その値域は $[0, \min(MK, M-1)]$ である。触媒の選択は式 (1) の確率に従うので、その期待値は $\langle n_R(j) \rangle = MK \times P(j)$ である。触媒の多機能性にばらつきが存在する場合 (即ち、式 (1) のべき指数 a を大きくしたとき)、各成分の触媒できる反応数 $\{n_R(j)\}_{j=1}^M$ は値域の中で広く分布するようになる。

第 2.1 節で定めた触媒反応ランダムネットワークについて、上記のシミュレーション方法を適用し、触媒できる反応数 n_R 毎の成分濃度の長時間平均を計算した結果を図 2, 3 に示す。図 2 は自己触媒を禁止した場合で (即ち、「触媒 $\neq$ 生成物」でなければならない)、触媒の多機能性が非一樣になると、総分子数 N が極端に少ないとき ($N \lesssim 10$) に、多機能な触媒ほど (n_R が大きいほど) 濃度が低下することがわかる (図 2b の赤いプロット)。一方、図 3 は自己触媒を禁止しない場合で、触媒の多機能性が非一樣になると、総分子数 N が程々に少ないとき ($10^2 \lesssim N \lesssim 10^4$)

表 1 非一様な多機能触媒反応ネットワーク (成分数 $M = 100$) における少数分子成分効果の例 (図 2, 3 のまとめ)

総分子数 N	多い ($N \gtrsim 10^5$)	程々に少ない ($10^2 \lesssim N \lesssim 10^4$)	極端に少ない ($N \lesssim 10$)
自己触媒なし	一様濃度	一様濃度	多機能ほど濃度低下
自己触媒あり	一様濃度	多機能ほど濃度上昇	一様濃度

に、多機能な触媒ほど濃度が上昇することがわかる (図 3b の緑、青、ピンクのプロット)。ただし、自己触媒ありの場合、あまり多機能過ぎる触媒 ($n_R \gtrsim 60$) の濃度は低下する。以上のランダムネットワークにおける少数性効果を表 1 にまとめる。

この第 2 節では触媒の多機能性の違いに注目することで多成分触媒反応系への少数性効果を見ることができた。本研究の最終目標は表 1 にまとめた少数性効果を理論的に説明すること、或いは定量的に予言できる理論を作ることである。現段階では、その最終目標には到達していないが、そのための第一歩として、与えられた (確定した) 触媒反応ネットワークの定常状態を予言できるような解析的枠組みの構築を目指したい[§]。次節では、確定した触媒反応ネットワークの解析的枠組みについて理論的な結果だけを簡潔に述べる。

3 触媒反応ネットワークの解析的枠組み

本節では確定した (ランダムでない) 触媒反応ネットワークの理論的な結果を紹介する。まず 3.1 節で、一般的な 2 体触媒反応ネットワークの定義を述べ、その分布の振る舞いを記述する化学マスター方程式を導く。次に 3.2 節で、確率母関数の方法を用いて化学マスター方程式を解析し、定常状態における解析解を導く。確率母関数の方法を用いて具体的な触媒反応ネットワークの解析を行うことは古くから知られているが [22, 23]、パラメーターを特定しない一般的な触媒反応ネットワークの解析に用い成功した例は (筆者らの知る範囲では) 存在しない。数学の文献 [14] (定理 4.1 及び 4.2) に本節と同様の結果が述べられているが、その方法は天下り的で、物理学者・化学者・生物学者にとって分かりづらい。このような中で本節の内容は、非数学者にも分かりやすく馴染みやすい方法を提供するだろう。なお、本節の内容は本稿筆者らによる結果 [2] に基づく。

3.1 一般触媒反応ネットワークとその化学マスター方程式

第 2 節と同様に、よく攪拌された反応容器 V の中の M 成分 N 分子からなる抽象的な化学反応系を考える。各々の成分は整数 1 から M でラベル付けされている。総分子数 N は反応過程で常に保存される (系の物質に流入流出がない)。そして、この反応系には以下のような触媒反応と非触媒反応が含まれている；

(i) 2 体触媒反応 (反応速度定数 $R_{ijk} > 0$) :

$$i \xrightarrow{j} k, \tag{3}$$

ここで成分 $i, j, k \in [1, M]$ はそれぞれ、基質、触媒、生成物を表す。もし、この触媒反応が存在しない場合は $R_{ijk} = 0$ とする。従って、触媒反応ネットワークは R_{ijk} によって決定される。本節では触媒反応ネットワークに対して以下のような条件 (a-d) を課す；

- (a) $R_{iik} = 0$; (基質 $\neq$ 触媒).
- (b) $R_{iji} = 0$; (基質 $\neq$ 生成物).
- (c) $R_{ikk} = 0$; (自己触媒は 含まない).
- (d) $\# \{k : R_{ijk} > 0 \ (\forall i, j)\} = 1$; (1 つの基質、1 つの触媒に対して 1 つの生成物).

条件 (c) の自己触媒に関しては、現実の反応では重要であるが、技術的な理由から本稿では直接は扱わない。しかし、自己触媒を含む反応ネットワークを、自己触媒を含まない反応ネットワークで近似することができる

[§] 本節で扱ったような触媒反応ランダムネットワークは、確定した触媒反応ネットワークのアンサンブルと考えられる。

(3.3 節) ので、本研究結果は自己触媒を含む場合にも適用できるものと思われる。

(ii) 非触媒反応 (反応速度定数 $\varepsilon > 0$) :



ここで prob. $1/M$ の意味は、成分 i に対する非触媒反応が起きるとして、生成物 j は成分 1 から M の中から一様ランダムに選ばれるということを表す。反応速度定数 ε は、単位時間あたりに任意の非触媒反応が起きる回数を表しており、基質 i と生成物 j を特定したときの反応速度定数は ε/M となる。 ε は触媒反応の速度定数と比べて非常に小さい (即ち、 $\varepsilon \ll \min\{R_{ijk} > 0\}$)。

上記の触媒反応ネットワークに従う反応系を確率的・離散的に扱う。系の状態は M 個の自然数の組 $\mathbf{n} = (n_1, n_2, \dots, n_M)$ で表される。ここで $n_i \in [0, N]$ は成分 $i \in [1, M]$ の分子の数である。ここで後の便利のために以下の記号を導入する。

- 触媒反応ネットワークの状態空間 $W_{M,N}$ (W と略す) :

$$W := \{\mathbf{n} \in [0, N]^M \mid n_1 + \dots + n_M = N\}. \quad (5)$$

状態空間は $\binom{M}{N} := \frac{(N+M-1)!}{(M-1)!N!}$ 個の状態点からなる。

- (一種) 総取り状態の集合 $I_{M,N}$ (I と略す) :

$$I := \{\mathbf{n} \in W_{M,N} \mid \exists i \in [1, M] \text{ s.t. } n_i = N\}. \quad (6)$$

この集合は M 個の状態点からなる。もちろん、二種以上の総取り状態も考えられるが、本稿では全体エルゴード性を満たす系を仮定するので、一種総取り状態に焦点を絞る (全体エルゴード性については 3.2.2 節で述べる)。

少数性問題の文脈では、各成分の濃度 $x_i := n_i/V$ の総分子数 N 依存性が問題になる (ただし全密度 $\rho := N/V$ は一定のまま総分子数 N を変化させる)。特に、分子数が少ないとき ($N/M \lesssim 1$) と無限大のとき ($N \rightarrow \infty$) の比較が出来ればうれしい。分子数が無限大のときは古典的な反応速度論に従って速度方程式

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j,k} (R_{jki}x_jx_k - R_{ikj}x_ix_k) + \varepsilon \left(\frac{\rho}{M} - x_i \right), \quad (7)$$

を解析すれば良い。しかし、分子数が少ないときは反応の離散性と確率性が顕在化してくるので、両方で妥当な定式化のためには、化学マスター方程式を考える必要がある [4]。

触媒反応における反応速度定数 R_{ijk} は、特定の触媒反応 $i \xrightarrow{j} k$ が単位体積・単位濃度・単位時間あたりに起きる回数を表す。従って、成分 i, j の濃度が x_i, x_j であるときの触媒反応 $i \xrightarrow{j} k$ が単位時間あたりに起こる回数は

$$R_{ijk}x_ix_jV = R_{ijk} \frac{n_in_j}{V} = R_{ijk} \frac{n_in_j}{N} \rho, \quad (8)$$

である。一方、非触媒反応における反応速度定数 ε は、任意の非触媒反応 $i \rightarrow j$ が単位体積・単位濃度・単位時間あたりに起きる回数を表す。従って、特定の非触媒反応の速度定数は ε/M となる。成分 i の濃度が x_i であるときの非触媒反応 $i \rightarrow j$ が単位時間あたりに起こる回数は

$$\varepsilon x_i V \times \frac{1}{M} = \frac{\varepsilon}{M} n_i. \quad (9)$$

となる。このとき、時刻 t で系が状態 $\mathbf{n}$ にある確率 $P(\mathbf{n}, t)$ の時間発展は次の化学マスター方程式に従う :

$$\frac{dP(\mathbf{n}, t)}{dt} = \frac{\rho}{N} \sum_{i,j,k} R_{ijk} (E_i^{+1} E_k^{-1} - 1) n_i n_j P(\mathbf{n}, t) + \frac{\varepsilon}{M} \sum_{i,j} (E_i^{+1} E_j^{-1} - 1) n_i P(\mathbf{n}, t), \quad (10)$$

ここで $E_i^{\pm m}$ はステップ演算子である、即ち、

$$E_i^{\pm m} f(n_1, \dots, n_i, \dots, n_M) := f(n_1, \dots, n_i \pm m, \dots, n_M). \quad (11)$$

もちろん、確率密度 $P(\cdot, t)$ の台 (support) は先ほど定義した状態空間 W である。

3.2 確率母関数の方法

化学マスター方程式の解析には以下のような確率母関数がしばしば使われる；

$$\phi(\mathbf{z}, t) := \sum_{n_1, \dots, n_M} P(\mathbf{n}, t) z_1^{n_1} \dots z_M^{n_M}. \quad (12)$$

この確率母関数 (12) が従う方程式を化学マスター方程式 (10) から求めると次のようになる；

$$\frac{\partial \phi(\mathbf{z}, t)}{\partial t} = \frac{\rho}{N} \sum_{i,j,k} R_{ijk} (z_k - z_i) z_j \frac{\partial}{\partial z_i} \frac{\partial}{\partial z_j} \phi(\mathbf{z}, t) + \frac{\varepsilon}{M} \sum_{i,j} (z_i - z_j) \frac{\partial}{\partial z_j} \phi(\mathbf{z}, t). \quad (13)$$

上記の確率母関数方程式は連続変数から成り立ち、解析には微分積分の知識を使うことができる（一方、化学マスター方程式は離散変数から成る）。その点で確率母関数の方法は物理学者、化学者、生物学者にとって馴染みやすい方法だと言える。また、化学マスター方程式はすべての状態に対して異なる常微分方程式を考えなければならないが [即ち、 $\binom{M}{N}$ 個からなる連立常微分方程式系]、確率母関数方程式は一個の偏微分方程式である。この点に関して、系の状態点が多い場合（即ち、成分数 M が大きい場合）に、確率母関数の方法が有利である。

よく知られているように確率母関数 ϕ にはすべての統計情報が載っている。例えば、アンサンブル平均（1 次モーメント）や 2 次モーメントは次のように求められる；

$$\langle n_i \rangle(t) = \left. \frac{\partial}{\partial z_i} \phi(\mathbf{z}, t) \right|_{\mathbf{z}=\mathbf{1}}, \quad (14a)$$

$$\langle n_i n_j \rangle(t) = \left. \frac{\partial^2}{\partial z_i \partial z_j} \phi(\mathbf{z}, t) \right|_{\mathbf{z}=\mathbf{1}} \quad (i \neq j), \quad (14b)$$

$$\langle n_i(n_i - 1) \rangle(t) = \left. \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \phi(\mathbf{z}, t) \right|_{\mathbf{z}=\mathbf{1}}. \quad (14c)$$

また、成分 i に関する周辺分布は次のように求められる；

$$p_i(n, t) = \left. \frac{1}{n!} \frac{\partial^n}{\partial z_i^n} \phi(\mathbf{z}, t) \right|_{z_i=0; z_j=1 (j \neq i)} \quad (0 \leq n \leq N), \quad (15)$$

但し、成分 i に関する周辺分布は次のように定義される；

$$p_i(n, t) := \sum_{\substack{n_1, \dots, n_M \\ (\text{except } n_i)}} P(\mathbf{n}, t) |_{n_i=n}. \quad (16)$$

3.2.1 確率母関数方程式の定常解

確率母関数方程式 (13) の一般解を求めることは難しい。そこで我々は、 ε -項を摂動と考えることで、2 体触媒反応だけの確率母関数方程式を考える。このような近似は後述する全体エルゴード性 (3.2.2 節) が成り立つ場合に有効であると考えている。

(i) 非触媒反応だけの場合

まずは腕試しとして、非触媒反応だけの場合の定常解 $\phi_*^{\text{nc}}(\mathbf{z})$ を考える。 $\phi_*^{\text{nc}}(\mathbf{z})$ は以下の方程式を満たさなければならない [式 (13) の左辺とすべての R_{ijk} を 0 と置いたもの]；

$$0 = \sum_{i,j} (z_i - z_j) \frac{\partial}{\partial z_j} \phi_*^{\text{nc}}(\mathbf{z}). \quad (17)$$

$\phi_*^{\text{nc}}(\mathbf{z})$ は N 次多項式であり、確率母関数の定義より $\phi_*^{\text{nc}}(\mathbf{1}) = 1$ を満たさなければならない。このことから式 (17) の解は以下になる（導出が気になる方は [2] を参照されたい）；

$$\phi_*^{\text{nc}}(\mathbf{z}) = \left(\frac{z_1 + z_2 + \dots + z_M}{M} \right)^N. \quad (18)$$

よって、非触媒反応だけの場合の定常分布は、

$$P_*^{\text{nc}}(\mathbf{n}) = \frac{1}{M^N} \binom{N}{n_1, n_2, \dots, n_M} \quad (\mathbf{n} \in W), \quad (19)$$

となる。ここで $\binom{N}{n_1, n_2, \dots, n_M} := \frac{N!}{n_1! n_2! \dots n_M!}$ は多項係数である。また、成分 i の周辺分布はパラメーター N と $1/M$ を持つ二項分布となる；

$$p_{i*}^{\text{nc}}(n) = \binom{N}{n} \left(\frac{1}{M}\right)^n \left(1 - \frac{1}{M}\right)^{N-n} \quad (0 \leq n \leq N). \quad (20)$$

エルゴード性 $\langle n_i \rangle = \bar{n}_i$ を仮定すれば、長時間平均についての様々な統計量が計算できる；

$$\bar{x}_i = \frac{\rho}{M} \quad (i = 1, \dots, M), \quad (21a)$$

$$\overline{x_i x_j} = \left(\frac{\rho}{M}\right)^2 \left(1 - \frac{1}{N}\right) \quad (i \neq j), \quad (21b)$$

$$\text{Var}[x_i] = \left(\frac{\rho}{M}\right)^2 \frac{M-1}{N} \quad (i = 1, \dots, M), \quad (21c)$$

ここで $\text{Var}[x_i] := \overline{x_i^2} - \bar{x}_i^2$ は濃度 $x_i = n_i/V$ の分散である。

(ii) 触媒反応だけの場合

次に、2 体触媒反応だけの場合の定常解 $\phi_*^c(\mathbf{z})$ を考える。 $\phi_*^c(\mathbf{z})$ は以下の方程式を満たさなければならない [式 (13) の左辺と ε を 0 と置いたもの]；

$$0 = \sum_{i,j,k} R_{ijk}(z_k - z_i) z_j \frac{\partial}{\partial z_i} \frac{\partial}{\partial z_j} \phi_*^c(\mathbf{z}). \quad (22)$$

まず、式 (22) の特解を N 次多項式の中から見つける。非触媒反応だけの場合の定常解 (18) にパラメーター $\{\lambda_i\}_{i=1}^M$ を導入して、以下のような形の特解を考える；

$$\phi_*^c(\mathbf{z}) = (\lambda_1 z_1 + \lambda_2 z_2 + \dots + \lambda_M z_M)^N, \quad (23)$$

ただし、 $\phi_*(1) = 1$ でなければならないので、

$$\sum_{i=1}^M \lambda_i = 1 \quad (0 \leq \lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_M \leq 1), \quad (24)$$

である。後ほど明らかになるが、パラメーター λ_i の意味は、成分 i の連続極限 $N \rightarrow \infty$ での (ρ を単位とした) 濃度である。式 (23) を式 (22) に代入することで、以下のような $\{\lambda_i \lambda_j\}$ が満たすべき方程式を得る；

λ 条件

$$\sum_{k=1}^M \{R_{kij} \lambda_k \lambda_i + R_{kji} \lambda_k \lambda_j - (R_{ijk} + R_{jik}) \lambda_i \lambda_j\} = 0 \quad (1 \leq i < j \leq M). \quad (25)$$

λ 条件 (25) は $\lambda_i \lambda_j$ に対する $M(M-1)/2$ 個の同次方程式である。従って、λ 条件 (25) と式 (24) を組み合わせて、 $\lambda_i \lambda_j$ を計算することができる。

以下の自明な $\{\lambda_i\}$ の組み合わせは λ 条件を満たす；

$$(\lambda_1, \dots, \lambda_i, \dots, \lambda_M) = (0, \dots, 0, 1, 0, \dots, 0) \quad \exists i \in [1, M]. \quad (26)$$

この自明解は、すべての分子数を成分 i が総取りしている状態 (一種総取り状態) を表している。一方、非自明解も存在する。例えば 3 成分触媒反応系 ($M = 3$) で、反応速度定数が

$$R_{123} = R_{132} = R_{213} = R_{231} = R_{312} = 1, \quad R_{321} = 0, \quad (27)$$

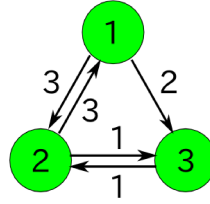


図4 3成分触媒反応系の例(27). この触媒反応ネットワークでは全体エルゴード性が成り立っている(3.2.2節参照). (図は文献[2]より転載.)

である場合(図4にネットワーク表現を示す)、 λ 条件(25)の唯一の非自明解は

$$\lambda_1 = 2/11, \quad \lambda_2 = 3/11, \quad \lambda_3 = 6/11, \quad (28)$$

となる(この非自明解の一意性は全体エルゴード性を反映している)。

式(22)の特解(23)は総取り状態を含んだ確率母関数である。これは特解(23)の式を展開したときに z_i^N の項を含んでいるからである。容易にわかるように、自己触媒を含まない触媒反応だけの反応系の場合、初期条件で総取り状態を設定しない限り系の時間発展で総取り状態に達することは決してない。我々は、長時間平均などの時間発展に関する統計量に興味があるので、総取り状態 z_i^N を含んだ確率母関数はそのままでは使えない。そこで、確率母関数方程式の線形性を利用して、特解(23)と総取り状態 z_i^N のうまい線形和を考えることで、総取り状態を含まない確率母関数を求めることにする；

$$\phi_*^c(\mathbf{z}) = \sum_{i=1}^M b_i z_i^N + b_{M+1} \left(\sum_{i=1}^M \lambda_i z_i \right)^N, \quad (29)$$

ただし $b_1 + \dots + b_{M+1} = 1$ である。総取り状態を排除するために z_i^N の係数を0とする；

$$b_i + b_{M+1} \lambda_i^N = 0 \quad (i = 1, 2, \dots, M). \quad (30)$$

これにより総取り状態を含まない触媒反応だけの場合の確率母関数方程式(22)の定常解は以下ようになる；

$$\phi_*^c(\mathbf{z}) = \frac{\left(\sum_{i=1}^M \lambda_i z_i \right)^N - \sum_{i=1}^M (\lambda_i z_i)^N}{1 - \sum_{i=1}^M \lambda_i^N}, \quad \sum_{i=1}^M \lambda_i = 1, \quad 0 \leq \lambda_i < 1. \quad (31)$$

パラメーター λ_i は λ 条件(25)から決定しなければならない。従って、触媒反応だけの場合の定常分布を計算すると

定常分布

$$P_*^c(\mathbf{n}) = \begin{cases} \binom{N}{n_1, n_2, \dots, n_M} \frac{\prod_{i=1}^M \lambda_i^{n_i}}{1 - \sum_{i=1}^M \lambda_i^N} & (\mathbf{n} \in W \setminus I), \\ 0 & (\mathbf{n} \in I), \end{cases} \quad (32)$$

となる。また、成分 i の周辺分布は

周辺分布

$$p_{i*}^c(n) = \begin{cases} \frac{(1 - \lambda_i)^N + \lambda_i^N - \sum_{l=1}^M \lambda_l^N}{1 - \sum_{l=1}^M \lambda_l^N} & (n = 0), \\ \binom{N}{n} \frac{\lambda_i^n (1 - \lambda_i)^{N-n}}{1 - \sum_{l=1}^M \lambda_l^N} & (1 \leq n \leq N-1), \\ 0 & (n = N), \end{cases} \quad (33)$$

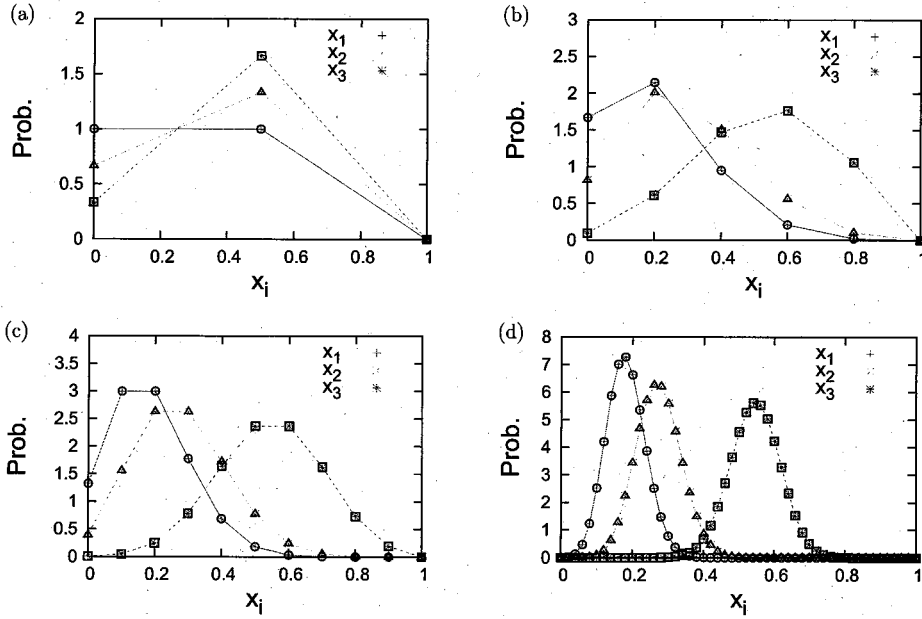


図5 3成分触媒反応系の例 (27) における各成分濃度 $x_i = n_i/N$ ($i = 1, 2, 3$) の周辺分布 [$V = N$ と設定]. 各図の総分子数は (a) $N = 2$, (b) $N = 5$, (c) $N = 10$, (d) $N = 50$ である. 各十字記号 (赤、緑、青) は Gillespie アルゴリズム [5] を使って数値的に得られたもので、1 成分あたり分子数が $N/3$ になるように一様ランダムに初期値 ($n_1(0), n_2(0), n_3(0)$) を選んだ後、初期条件の影響を排除するために 10^7 回反応させ、その後の 10^8 回の反応までの時系列データから数値的に周辺分布を計算した. 一方、塗りつぶされていない空の記号 (丸、三角、四角) は、理論式 (33) にパラメーター $\lambda_1 = 2/11, \lambda_2 = 3/11, \lambda_3 = 6/11$ を代入して $Np_{i*}^e(Nx)$ をプロットしたものである. (図は文献 [2] より転載.)

となる。エルゴード性 $\langle n_i \rangle = \bar{n}_i$ を仮定すれば、長時間平均についての様々な統計量が計算できる；

$$\bar{x}_i = \frac{\lambda_i - \lambda_i^N}{1 - \sum_{i=1}^M \lambda_i^N} \rho \quad (i = 1, \dots, M). \quad (34a)$$

$$\bar{x}_i x_j = \frac{\lambda_i \lambda_j}{1 - \sum_{k=1}^M \lambda_k^N} \left(1 - \frac{1}{N}\right) \rho^2 \quad (i \neq j). \quad (34b)$$

$$\text{Var}[x_i] = \left[\frac{\lambda_i^2 - \lambda_i^N - \frac{1}{N} \lambda_i (\lambda_i - 1)}{1 - \sum_{i=1}^M \lambda_i^N} - \left(\frac{\lambda_i - \lambda_i^N}{1 - \sum_{i=1}^M \lambda_i^N} \right)^2 \right] \rho^2 \quad (i = 1, \dots, M), \quad (34c)$$

式 (34a) から、 λ_i は成分 i の連続極限 $N \rightarrow \infty$ での (ρ を単位とした) 濃度を表すことがわかる (即ち、 λ_i は速度方程式の解でもある)。また、式 (34b) と (34c) は、連続極限 $N \rightarrow \infty$ で、 $\lambda_i \lambda_j \rho^2$ 及び 0 になり、ゆらぎが消え各成分の濃度が互いに独立になることがわかる。

図5に3成分触媒反応系の例 (27) における各成分濃度の周辺分布を示す。我々の得た解析解が確かに数値解と一致することがわかる。図5dに見られるように、総分子数 N が大きくなると周辺分布は正規分布で近似できる。この場合は、速度方程式による予測 (或いは、それに加算ノイズを加えたもの) が妥当である。一方、図5aのように総分子数 N が小さいと、境界 $n_i = 0$ の影響が無視できなくなる。このことは周辺分布の理論式 (33) で $n = 0$ が例外値を取ることに現れている。

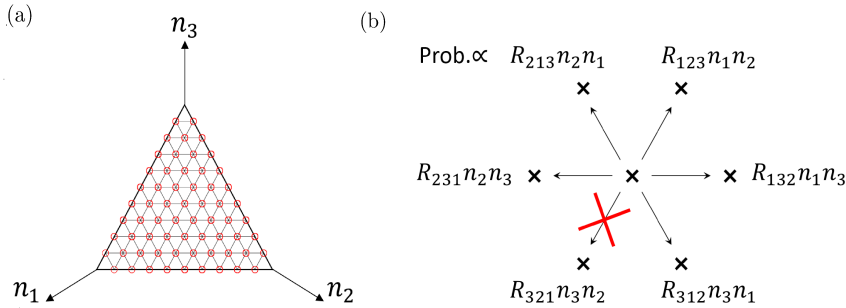


図6 3成分触媒反応系の例 (27) における (a) 状態空間 W ($N = 10$ のとき), (b) ある状態点から一つの反応で移ることができる方向. (a) 赤丸は一つの軌道が訪れることができる状態点を表す (全体エルゴード性が成り立っている). (b) R_{321} の方向には反応が存在しないため動くことができない. しかし, R_{231} の方向と R_{312} の方向を組み合わせれば (2回の反応を使えば), 実質的に R_{321} の方向に動くことができる. 従って, 全体エルゴード性が成り立つ. (図は文献 [2] より転載.)

3.2.2 確率母関数 (31) を適用するための十分条件—全体エルゴード性—

我々が得た確率母関数 (31) が系の長時間挙動の統計情報を持つためには, 以下のような全体エルゴード性が成り立てば十分である;

$$\omega(\mathbf{n}_0; \xi) = W \setminus I \quad (\forall \xi), \quad (35)$$

ここで ξ は確率過程 $\mathbf{n}(t)$ の各試行を表し, 左辺 $\omega(\mathbf{n}_0; \xi)$ は初期条件 $\mathbf{n}_0$ に対する所謂 ω -極限集合

$$\omega(\mathbf{n}_0; \xi) := \bigcap_{t \geq 0} \{\mathbf{n}(\tau; \xi) : \tau \geq t\}, \quad (36)$$

を表す. 例えば, 反応速度定数が式 (27) の3成分触媒反応系では, 図6に示すように総取り状態以外のすべての状態点 $W \setminus I$ を何回でも訪問することができ, 全体エルゴード性 (35) が成り立つ. 一般に3成分系では全体エルゴード性が成り立つための必要十分条件は以下のように書ける;

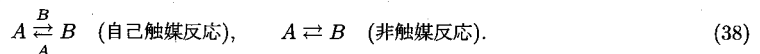
$$\sum_{i,j} R_{ijk} > 0 \quad \& \quad \sum_{i,j} R_{kij} > 0 \quad (\forall k), \quad (37)$$

ここで1番目の条件は境界 $n_k = 0$ から少なくとも一つの遠ざかる方向が許されていることを表し, 2番目の条件は境界 $n_k = 0$ に少なくとも一つの近づく方向が許されていることを表す. 一般の M 成分系でも全体エルゴード性の簡単な判定条件が明らかになることが今後期待される.

3.3 自己触媒を含む触媒反応ネットワークの非自己触媒化

我々の理論は自己触媒を含まない触媒反応ネットワークを想定していた. そこで, ここでは自己触媒を含む触媒反応ネットワークを, 自己触媒を含まない触媒反応ネットワークに変換する方法について議論したい.

離散性誘起現象の文脈で非常に詳しく研究されてきた極小の自己触媒反応系に2成分 Togashi-Kaneko (2TK) モデルがある [7, 8, 9, 10]. 2TK モデルは次のような2成分 A, B 間の自己触媒反応 (反応速度定数 r) と非触媒反応 (反応速度定数 $\varepsilon \ll r$) からなる;



もし成分 A と B のそれぞれがさらに2つの成分に分けられるとしたら, 図7のように2TKモデルの自己触媒反応を非自己触媒反応に変換することができる. 図7bの成分5は, 成分1と3 (或いは2と4) の間の平衡を作り出し,

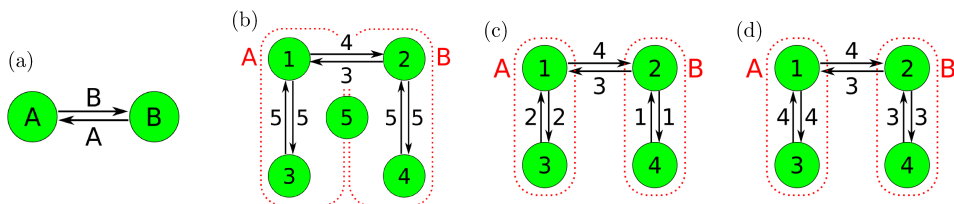


図7 自己触媒反応の非自己触媒反応化. (a) 2TK モデルに含まれる自己触媒反応, (b) 2TK モデルの振る舞いを再現する 5 成分非自己触媒反応系. $n_A = n_1 + n_3 + n_5/2$, $n_B = n_2 + n_4 + n_5/2$ と置くことで, 2TK モデルの成分 A と B の振る舞いを再現できる. (c, d) 2TK モデルの振る舞いを再現する 2 通りの 4 成分非自己触媒反応系. どちらも 5 成分系よりも 2TK モデルの再現性が高い. (図は文献 [2] より転載.)

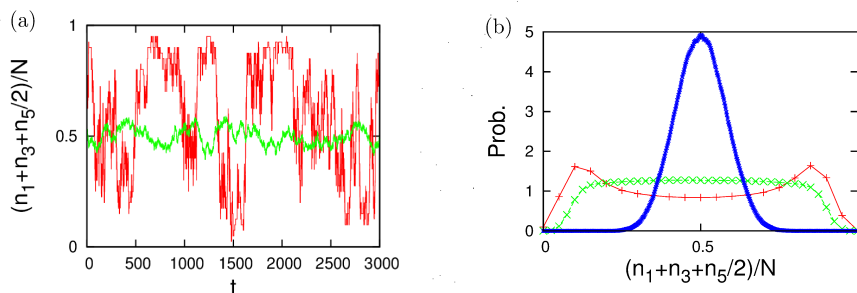


図8 5 成分非自己触媒反応系の図 7b に非触媒反応 $i \xrightarrow{\text{Prob. } 1/5} j$ を加えたもの ($r = 1, \varepsilon = 0.01, \rho = 1$). その振る舞いは 2TK モデルの振る舞いを思い起こさせる (cf. [10] の図 1). (a) 濃度 $(n_1 + n_3 + n_5/2)/N$ の時系列. 赤: $N = 20$, 緑: $N = 2000$. (b) 濃度 $(n_1 + n_3 + n_5/2)/N$ の定常分布. 単峰分布 (青): $N = 500$, 平坦な分布 (緑): $N = 40$, 双峰分布 (赤): $N = 20$. Gillespie アルゴリズムを使い, 1 成分あたり分子数が $N/5$ になるように一様ランダムに初期値を選んだ後, 初期条件の影響を排除するために 10^7 回反応させ, その後の 10^8 回の反応までの時系列データから数値的に定常分布を計算した. (図は文献 [2] より転載.)

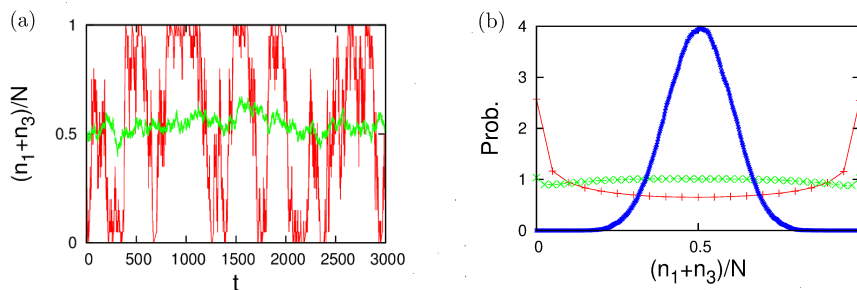


図9 4 成分非自己触媒反応系の図 7c に非触媒反応 $i \xrightarrow{\text{Prob. } 1/4} j$ を加えたもの ($r = 1, \varepsilon = 0.01, \rho = 1$). その振る舞いは 2TK モデルの振る舞いとよく似ている (cf. [10] の図 1). 図 7d の場合も全く同様の振る舞いを示す. (a) 濃度 $(n_1 + n_3)/N$ の時系列. 赤: $N = 20$, 緑: $N = 2000$. (b) 濃度 $(n_1 + n_3)/N$ の定常分布. 単峰分布 (青): $N = 500$, 平坦な分布 (緑): $N = 40$, 双峰分布 (赤): $N = 20$. シミュレーション方法は図 8 と同様. (図は文献 [2] より転載.)

一つの成分と見なせるようにする役割がある。図 8 と 9 に非触媒反応を加えたシミュレーション結果を示す。いずれも 2TK モデルの振る舞いに似ている (cf. [10] の図 1)。特に 4 成分非自己触媒反応系 (図 9) は、2TK モデルの振る舞いと酷似している。このように成分数を増やすことにより自己触媒反応を非自己触媒反応に変換する方法は、一般的に適用可能な方法であると考えられる。この変換による近似がどのくらい良い近似なのかは、ここで挙げた 4 成分系と 5 成分系の詳しい解析から明らかになるものと期待される。

謝辞

本研究は、文部科学省科学研究費補助金「少数分子反応ネットワーク理論の構築—少数性と階層性の観点からのモデリング—」(課題番号 23115007) 及び、日本医療研究開発機構 生命動態システム科学推進拠点事業「核内クロマチン・ライブダイナミクスの数理研究拠点」の助成を受けたものです。

参考文献

- [1] 大仲修平. 少数分子成分を含む不均一な触媒反応ネットワークに関する研究. 修士論文, 神戸大学, 2014 年 2 月.
- [2] M. Nakagawa and Y. Togashi. An analytical framework for studying small-number effects in catalytic reaction networks: a probability generating function approach to chemical master equations. *Front. Physiol.*, Vol. 7, p. 89, 2016.
- [3] Y. Taniguchi, P. J. Choi, G.-W. Li, H. Chen, M. Babu, J. Hearn, A. Emili, and X. S. Xie. Quantifying *E. coli* proteome and transcriptome with single-molecule sensitivity in single cell. *Science*, Vol. 329, pp. 533–538, 2010.
- [4] D. T. Gillespie. A rigorous derivation of the chemical master equation. *Physica A*, Vol. 188, pp. 404–425, 1992.
- [5] D. T. Gillespie. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *J. Phys. Chem.*, Vol. 81, No. 25, pp. 2340–2361, 1977.
- [6] Y. Togashi and K. Kaneko. Transitions induced by the discreteness of molecules in a small autocatalytic system. *Phys. Rev. Lett.*, Vol. 86, No. 11, pp. 2459–2462, 2001.
- [7] J. Ohkubo, N. Shnerb, and D. A. Kessler. Transition phenomena induced by internal noise and quasi-absorbing state. *J. Phys. Soc. Jpn.*, Vol. 77, No. 4, p. 044002, 2008.
- [8] T. Biancalani, T. Rogers, and A. J. McKane. Noise-induced metastability in biochemical networks. *Phys. Rev. E*, Vol. 86, p. 010106, 2012.
- [9] T. Biancalani, L. Dyson, and A. J. McKane. Noise-induced bistable states and their mean switching time in foraging colonies. *Phys. Rev. Lett.*, Vol. 112, p. 038101, 2014.
- [10] N. Saito and K. Kaneko. Theoretical analysis of discreteness-induced transition in autocatalytic reaction dynamics. *Phys. Rev. E*, Vol. 91, p. 022707, 2015.
- [11] B. Houchmandzadeh and M. Vallade. Exact results for a noise-induced bistable system. *Phys. Rev. E*, Vol. 91, p. 022115, 2015.
- [12] T. Haruna. Investigating the gap between discrete and continuous models of chemically reacting systems. *J. Comput. Chem. Jpn.*, Vol. 9, No. 3, pp. 135–142, 2010.
- [13] T. Haruna. Distinguishing between discreteness effects in stochastic reaction processes. *Phys. Rev. E*, Vol. 91, p. 052814, 2015.
- [14] D. F. Anderson, G. Craciun, and T. G. Kurtz. Product-form stationary distributions for deficiency zero chemical reaction networks. *Bull. Math. Biol.*, Vol. 72, pp. 1947–1970, 2010.
- [15] C. H. Lee, K. Kim, and P. Kim. A moment closure method for stochastic reaction networks. *J. Chem.*

- Phys.*, Vol. 130, p. 134107, 2009.
- [16] P. Kim and C. H. Lee. A probability generating function method for stochastic reaction networks. *J. Chem. Phys.*, Vol. 136, p. 234108, 2012.
 - [17] A. Awazu and K. Kaneko. Discreteness-induced transition in catalytic reaction networks. *Phys. Rev. E*, Vol. 76, p. 041915, 2007.
 - [18] A. Awazu and K. Kaneko. Self-organized criticality of a catalytic reaction network under flow. *Phys. Rev. E*, Vol. 80, p. 010902(R), 2009.
 - [19] A. Awazu and K. Kaneko. Ubiquitous “glassy” relaxation in catalytic reaction networks. *Phys. Rev. E*, Vol. 80, p. 041931, 2009.
 - [20] A. Awazu and K. Kaneko. Discreteness-induced slow relaxation in reversible catalytic reaction networks. *Phys. Rev. E*, Vol. 81, p. 051920, 2010.
 - [21] A. Watanabe and K. Yakubo. Catalytic reaction dynamics in inhomogeneous networks. *Phys. Rev. E*, Vol. 89, p. 052806, 2014.
 - [22] I. M. Krieger and P. J. Gans. First-order stochastic processes. *J. Chem. Phys.*, Vol. 32, No. 1, pp. 247–250, 1960.
 - [23] D. A. McQuarrie. Stochastic approach to chemical kinetics. *J. Appl. Prob.*, Vol. 4, pp. 413–478, 1967.