2005－MPS－54（1）
2005／5／10

化学反応系のモデル化手法について

石渡龍輔 *，鈴木泰博 **，田中博 *
*東京医科歯科大学 疾患生命科学教育部 システム情報生物学
**名古屋大学情報科学研究科 複雑系科学専攻 複雑系計算論講座

Abstract

近年，分子生物学分野において，多くのモデル研究がなされている．モデル研究の中でもよく知られているものとしては，富田勝等のE-CELL[1]や，FontanaのAlchemy[2]が挙げられる．この２つの研究は，それぞれ「連続系」「離散系」を使用している．ここで言う連続系は微分方程式系であり，離散系はλ計算やマルチエージェント等である．これら「連続系」と「離散系」は，様々な系において似通った振る舞いをするが，どちらが化学反応をモデル化する際に妥当であるかは述べられていない．そこで本研究では，離散系として確率離散系を取り上げ,「連続系」と「離散系」の相違性を確率論の立場から考え，また微小状態と巨視状態の中間状態で化学反応を正しくモデル化出来るモデル化手法について考える．

1　連続・離散モデル

1.1　微分方程式

本研究では，統計的な化学反応論を採用するため，濃度と反応定数に依存性する反応を考える．ある反応 $A \to B$(反応定数 : k) は，微分方程式モデルで以下の式で表現される．

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A]$$

微分方程式モデルにおいては，この微分方程式の解が，モデル自体の挙動そのものである．

1.2　確率離散モデル

本研究で取り上げる離散モデルは，確率モデルとしてよく知られている Birth-Death Process である．このモデルは，生態系等の分野においてよく利用されている．また，化学反応のモデル化にもよく利用される為，化学反応を前提とした式展開等も多いという特徴がある．ここで微分方程式モデルと同様，反応 $A \to B$(反応定数 : k) を考える．そのとき，Birth-Death Process の状態遷移確率は、以下のように表される．

$$\begin{aligned} P(a \to a-1; b \to b+1) &= ka\Delta t \\ P(a \to a; b \to b) &= 1 - ka\Delta t \end{aligned}$$

2　化学反応における非線型モデル

2.1　非線型モデル

生体内の化学反応は，生体膜輸送等を利用しており複雑な非線型現象となっている．この非線型現象の中でもよく知られているものは，細胞内のカルシウム振動である．カルシウム振動では，カルシウム濃度が，静止状態で微小量と巨視量の中間状態と考えられる状態になっている．しかし過去の研究において，中間状態に着目した化学反応のモデル化手法は，考えられていない．また，一般的な化学反応モデルの前提は，統計的反応であり，これはモデルが確率的な挙動をすることを示唆している．そこで本研究では，微小と巨視の中間状態において，確率的な挙動がどのように現象に影響を与えるかを考えた．
本研究では，一般的な非線型現象の中間状態を考えるため，非線型の生態系モデルであるロトカ-ボルテラを取り上げた．このモデルは以下のような化学反応式で表される．(反応定数は上から k_1, k_2, k_3)
このモデルは，複雑系分野においてよく研究されており，この振る舞いが非線型になることも知られている．

$$
\begin{aligned}
X + A &\rightarrow 2X \\
X + Y &\rightarrow 2Y \\
Y &\rightarrow B
\end{aligned}
$$

ロトカ-ボルテラの微分方程式は，以下のようになる．

$$
\begin{aligned}
dx/dt &= k_1 a x - k_2 x y \\
dy/dt &= k_2 x y - k_3 y
\end{aligned}
$$

この微分方程式はロジスティック写像であり，X と Y が振動を起こすことが知られている．

2.2　確率離散モデルによるモデル化

ロトカ-ボルテラの反応式の Birth-Death Process における確率は以下のように与えられる．

$$
\begin{aligned}
P(X \rightarrow X+1; Y \rightarrow Y) &= k_1 a x \Delta t \\
P(X \rightarrow X-1; Y \rightarrow Y+1) &= k_2 x y \Delta t \\
P(X \rightarrow X; Y \rightarrow Y-1) &= k_3 y \Delta t \\
P(X \rightarrow X; Y \rightarrow Y) &= 1 - (k_1 a x + k_2 x y + k_3 y)\Delta t
\end{aligned} \tag{1}
$$

この Birth-Death Process のモーメントを Fokker-Plank 方程式を用いて展開すると以下の式になる．

$$
d\langle x\rangle/dt = k_1 a\langle x\rangle - k_2\langle xy\rangle - k_2\langle \delta x \delta y\rangle \tag{2}
$$

$$
d\langle y\rangle/dt = k_2\langle xy\rangle - k_3\langle y\rangle + k_2\langle \delta x \delta y\rangle \tag{3}
$$

上式を前述の微分方程式モデルと比較してみると，2 次のモーメントが付加されている事が分かる．確率離散系は、この付加された 2 次モーメントからも分かるように連続系とは違った動きをする．また，この展開された式を定常点付近で解析すると，モーメント $\langle \delta x \delta y \rangle$ は、時間に依存した値を返す事が知られている [3].

2.3 シミュレーション結果

次に，与えられた確率 1 を用いたシミュレーションを行なった．本研究では，反応定数を $k_1 a = k_3$ となるよう反応定数 k_1, k_3 を決め，反応定数 k_2 は，設定した系のサイズで振動する値にした．また，時間分割の設定は，式 1 で与えられる確率 $(k_1 ax + k_2 xy + k_3 y)\Delta t$ が 1 を超えないように $k_1 ax + k_2 xy + k_3 y$ に比例する形で与えた.

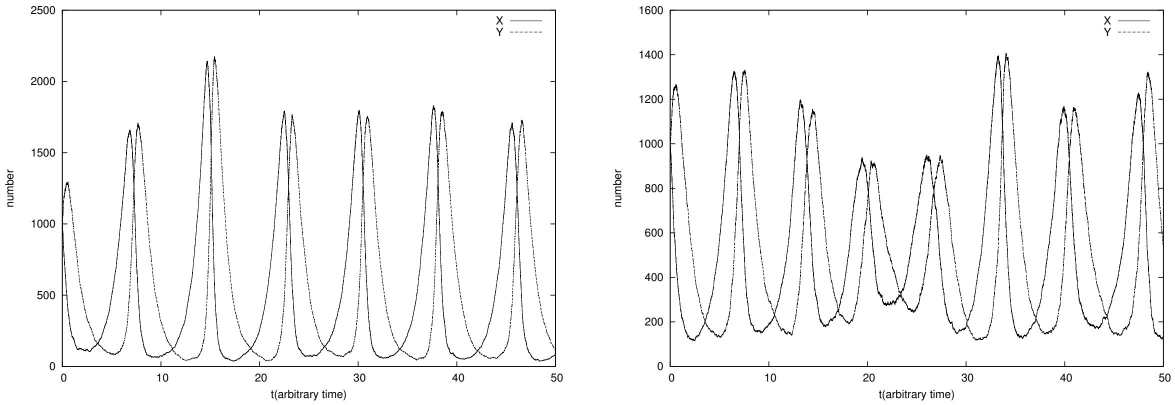

Table 1: 横軸:時間, 縦軸:数 (左 $k_2 = 0.001$, 右 $k_2 = 0.002$(初期点 $x_0 = 1000, y_0 = 1000, a = 1000, k_1 = 0.001, k_3 = 1.0$(a は定数)))

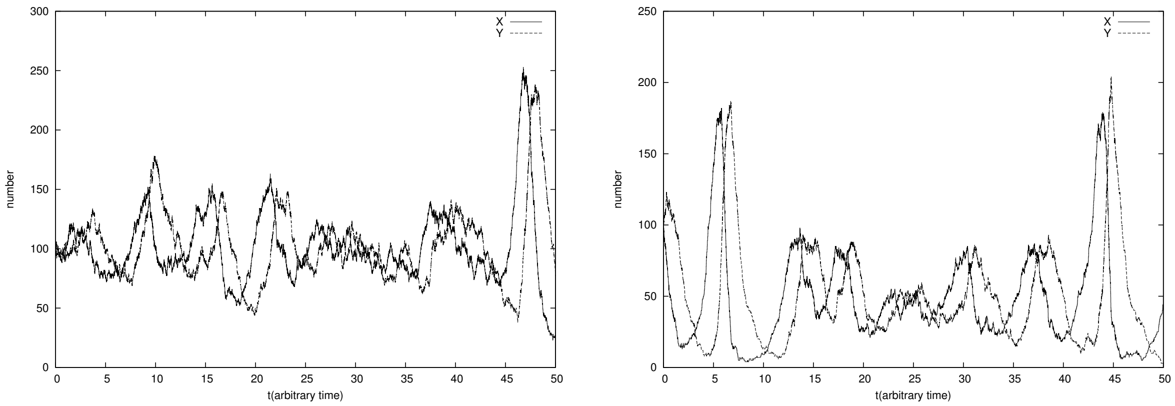

Table 2: 横軸:時間, 縦軸:数 (左 $k_2 = 0.01$, 右 $k_2 = 0.02$(初期点 $x_0 = 100, y_0 = 100, a = 100, k_1 = 0.01, k_3 = 1.0$(a は定数)))

Table1,Table2 の図とも，全体のサイズが変化していることを示している．これは，式 (2),(3) で与えられている式が表しているように，確率的な挙動が振る舞いに影響を及ぼされているためと考えられる．特に全体のサイズが要素の遷移サイズに比べて小さいと，Table3 の右側の図に見ら

れるように確率的な揺らぎが全体に強く影響を及ぼし，不安定な振る舞いを見せることが多くなる．特に Table2 の右図では，$t = 5$ 付近で大きな振動を生み出してるのにもかかわらず，その後振幅が減衰し X,Y の振る舞いが不安定化している．これは，全体のサイズが小さいと，確率的な挙動が、定常点 (fixed point) 付近で大きくなり，確率的挙動が定常点から受ける吸引力を超えてしまう事が多くなるからと考えられる．本研究では，1 回の反応の実行時間 Δt を (1) の条件を満たした任意の数で行なったため，Table1,2 の実行時間 Δt は同一ではない．

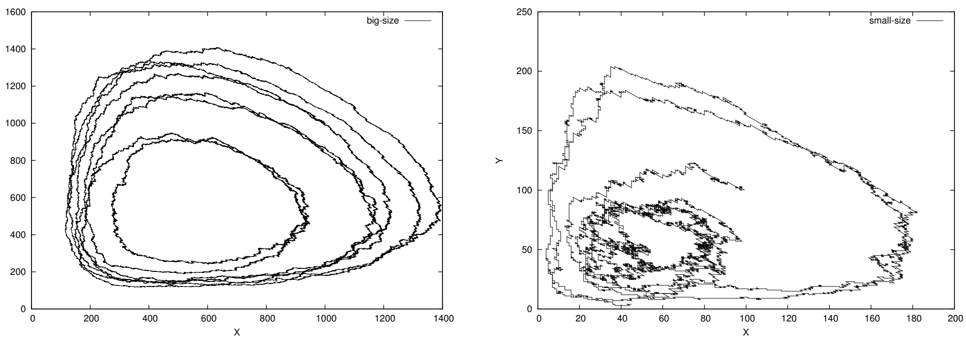

Table 3: (Table1 の右の相図), 右 (Table2 の右の相図)

2.4 考察

本研究では，確率離散系と連続系の中間状態での相違性を考えるため，中間状態での確率離散モデルの振る舞いをシミュレートした．その結果，確率離散系は，全体のサイズが中間状態から成長し遷移量に比べて十分大きくなれば連続系と同様の振る舞いを生み出した．また，系が中間状態と考えられるサイズで振動していると，確率的挙動によって振動が不安定化することが分かった．この結果から，系が中間状態と考えられるサイズで振動している場合，確率的な挙動の影響を強く受けると考えられる．そこで，系が中間状態にある場合，その系をモデル化する為には確率離散モデルを使う必要があると考えられる．
今後の発展としては，確率論で見られる中間状態を遷移量と全体のサイズから定量的に記述する．また，中間状態と考えられる系の実験データと確率離散系・連続系のモデルを比較することで，その系が受けている確率的挙動の影響度合を考える事が出来ると考えられる．

References

[1] Tomita M ., Hashimoto K., Takahashi K., Matsuzaki Y., Matsushima R., Saito K., Yugi K., Miyoshi F., Nakano H., Tanida S., Saito Y., Kawase A., Watanabe N., Shimizu T. and Nakayama Y., The E-CELL Project: Towards Integrative Simulation of Cellular Processes, New Generation Computing 2000; 18(1):1-12

[2] W. Fontana and L. W. Buss What would be conserved if ‘the tape were played twice’? Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 757-761 (1994)

[3] C. W. Gardiner, Handbook of Stochastic Methods: For Physics, Chemistry and the Natural Sciences, Springer Verlag