

---

# Chemical Reaction Networks

岡田崇

2026年6月14日

# 目次

---

1	化学反応ネットワークとは	1
2	化学反応ネットワークの決定論的力学系	1
2.1	反応, 化学量論行列, ODE	1
2.2	酵素反応速度式: Michaelis–Menten の導出	3
2.3	化学量論部分空間と定常状態	5
2.4	右零空間: 定常フラックスの制約	6
2.5	左零空間: 保存量	7
2.6	次元関係	8
3	定常状態の sensitivity analysis とネットワークトポロジー	8
3.1	何を知りたいか	8
3.2	零空間に基づく定常状態の特徴付け	9
3.3	$A$ 行列の導出	9
3.4	パラメータと保存量に対する感度	9
3.5	構造感度解析の考え方	11
3.6	計算例: 構造から応答の有無を読む	11
3.7	限局則と緩衝構造	12
4	定常状態の分岐現象とネットワークトポロジー	13
4.1	分岐図の基本例	14
4.2	線形安定性とヤコビ行列	14
4.3	定常状態分岐と $\det A = 0$	15
4.4	構造分岐解析	15
4.5	分岐が緩衝構造に限局する理由	16
5	まとめ	18

# 1 化学反応ネットワークとは

---

化学反応ネットワーク (chemical reaction network, CRN) は、複数の成分とそれらの変換をグラフとして表し、その上の流れを力学系として調べる枠組みである。名前には「化学反応」とあるが、応用範囲は化学に限られない。代謝反応、シグナル伝達、遺伝子発現、酵素反応、生態学における個体群間相互作用、感染症のコンパートメントモデル、確率過程の確率流なども、適切な変数と反応を選べば CRN として記述できる。

細胞内では多数の分子が相互作用しながら複雑な反応ネットワークを形成している。代謝、シグナル伝達、遺伝子発現などの生体機能は、このような反応ネットワークのダイナミクスによって実現されている。そのため、生化学反応ネットワークの力学的性質を理解することは、生命現象の理解だけでなく、合成生物学や医薬応用においても重要である。実際の生化学ネットワークでは、反応速度式の詳細な形やパラメータ値が十分に分からないことも多い。そこで重要になるのが、**ネットワーク構造のみからどのような力学的性質が決定されるか**という問題である。

本ノートでは、CRN の力学系の基礎、Michaelis–Menten 型速度式の導出、ネットワーク構造に基づく定常状態のパラメータに対する感度解析、分岐現象について概説する。

## 2 化学反応ネットワークの決定論的力学系

---

### 2.1 反応，化学量論行列，ODE

$M$  個の化学種

$$X_1, X_2, \dots, X_M$$

と、 $R$  個の反応からなるネットワークを考える。反応  $i$  は一般に



と書ける。ここで  $y_{mi}$  は反応  $i$  で消費される  $X_m$  の個数、 $y'_{mi}$  は生成される  $X_m$  の個数である。反応  $i$  による  $X_m$  の正味の変化を

$$S_{mi} = y'_{mi} - y_{mi} \quad (2)$$

で定義する。 $M \times R$  行列  $S = (S_{mi})$  を**化学量論行列** (stoichiometry matrix) という。列  $i$  は、反応  $i$  が 1 回起きたときの濃度変化の向きを表す。

各反応の速度を

$$r_i = r_i(\mathbf{k}, \mathbf{x})$$

と書く．ここで  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_M)^\top$  は濃度ベクトル， $k_i$  は反応  $i$  の速度を規定するパラメータである．代謝系では， $k_i$  は速度定数だけでなく，酵素量や酵素活性を表すこともある．反応速度  $r_i$  は，単位時間・単位体積あたりに反応  $i$  が生じる回数を表す量である．

空間的な広がりや分子数の確率的ゆらぎを無視し，濃度を連続量として扱うと，決定論的ダイナミクスは

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = S\mathbf{r}(\mathbf{k}, \mathbf{x}), \quad \mathbf{r} = (r_1, \dots, r_R)^\top \quad (3)$$

で与えられる．成分で書けば

$$\dot{x}_m = \sum_{i=1}^R S_{mi} r_i(\mathbf{k}, \mathbf{x}) \quad (m = 1, \dots, M) \quad (4)$$

である．この形では，ネットワーク構造の情報は  $S$  に，速度論的情報は  $\mathbf{r}$  に分離して現れる．

## 基本公式

$$S_{mi} = y'_{mi} - y_{mi}, \quad \dot{\mathbf{x}} = S\mathbf{r}(\mathbf{k}, \mathbf{x}).$$

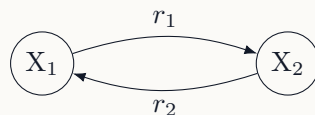
$S$  は反応が起きたときの増減を表し， $\mathbf{r}$  は各反応がどの程度速く起こるかを表す．したがって  $S\mathbf{r}$  は，全反応の効果を足し合わせた濃度変化である．

代表的な速度式は質量作用型である．反応  $i$  が式 (1) で与えられるとき，質量作用型では

$$r_i = k_i \prod_{m=1}^M x_m^{y_m^i} \quad (5)$$

とおく．例えば  $3X_1 \rightarrow X_2$  なら  $r = kx_1^3$  である．一方，生化学反応ではミカエリス・メンテン式 (次節) や Hill 関数などの現象論的な速度式もよく使われる [2, 3]．しかし、実際の細胞の中でどのような関数形やパラメータ値が実現されているかを正確に測定することは非常に困難である．そこで、速度式的具体形ではなく，ネットワーク構造 (どの分子からどの分子が生成されるか) や速度の濃度依存性 (各反応速度がどの分子濃度に依存するか) という構造的な性質に注目した数理手法が重要となる (section 3 and 4)．

**例 2.1** (可逆反応と流入・流出)．二つの化学種  $X_1, X_2$  が可逆的に変換される系を考える．

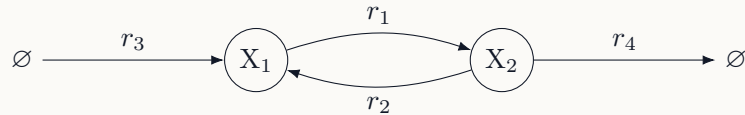


反応を  $1: X_1 \rightarrow X_2$ ,  $2: X_2 \rightarrow X_1$  と番号付けると,

$$S = \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix}, \quad \dot{x} = S \begin{pmatrix} r_1 \\ r_2 \end{pmatrix} \quad (6)$$

である. この系では  $x_1(t) + x_2(t)$  が保存される.

さらに流入  $3: \emptyset \rightarrow X_1$  と流出  $4: X_2 \rightarrow \emptyset$  を加えると,



化学量論行列は

$$S = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 1 & 0 \\ 1 & -1 & 0 & -1 \end{pmatrix} \quad (7)$$

となる. 流入・流出を加えると, 保存量や定常フラックスの自由度が変わる.

## 2.2 酵素反応速度式: Michaelis–Menten の導出

生化学反応ではしばしば, 単純な質量作用型ではなく Michaelis–Menten 型の速度式を仮定することも多い. ここでは, CRN の視点から非可逆反応と可逆反応の両方についての導出を整理する. ただし, 後述する数理手法 (Sec. 3 and 4) では, 反応速度  $r_i$  を一般の関数として扱うため, 本節の内容は不要である.

### 2.2.1 非可逆 Michaelis–Menten 反応

基質  $S$  が生成物  $P$  に変換される酵素反応を考える. 酵素を  $E$ , 酵素–基質複合体を  $C = ES$  と書くと, 反応機構は



である. 濃度を小文字で表すと, 質量作用則より

$$\dot{s} = -k_1 e s + k_{-1} c, \quad (9)$$

$$\dot{c} = k_1 e s - (k_{-1} + k_2) c, \quad (10)$$

$$\dot{p} = k_2 c \quad (11)$$

となる. 全酵素量

$$e_T = e + c \quad (12)$$

は保存されるので,  $e = e_T - c$  である.

Michaelis–Menten の導出では、複合体  $C$  が基質濃度の変化より速く緩和すると仮定し、Briggs–Haldane の準定常近似

$$\dot{c} \simeq 0 \quad (13)$$

を用いる [3]. すると

$$0 = k_1(e_T - c)s - (k_{-1} + k_2)c \quad (14)$$

$$= k_1e_Ts - (k_{-1} + k_2 + k_1s)c \quad (15)$$

より

$$c = \frac{e_Ts}{K_M + s}, \quad K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \quad (16)$$

を得る. したがって生成物生成速度  $v = \dot{p} = k_2c$  は

### 非可逆 Michaelis–Menten 式

$$v = \frac{V_{\max}s}{K_M + s}, \quad V_{\max} = k_2e_T. \quad (17)$$

これは基質濃度が低いときには  $v \simeq (V_{\max}/K_M)s$  とほぼ一次反応になり、基質濃度が高いときには  $v \simeq V_{\max}$  に飽和する、という酵素反応の典型的な非線形性を表す.

### 2.2.2 可逆 Michaelis–Menten 反応

生成物  $P$  から基質  $S$  への逆反応も許す場合は、



を考える. このとき複合体の時間発展は

$$\dot{c} = k_1es + k_{-2}ep - (k_{-1} + k_2)c \quad (19)$$

であり、 $e = e_T - c$  を用いると、準定常近似  $\dot{c} \simeq 0$  から

$$c = \frac{e_T(k_1s + k_{-2}p)}{k_{-1} + k_2 + k_1s + k_{-2}p} \quad (20)$$

を得る. 正味の生成物生成速度を

$$v = k_2c - k_{-2}ep \quad (21)$$

と定義すると、代入して

$$v = \frac{e_T(k_1k_2s - k_{-1}k_{-2}p)}{k_{-1} + k_2 + k_1s + k_{-2}p} \quad (22)$$

となる。ここで

$$K_S = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}, \quad K_P = \frac{k_{-1} + k_2}{k_{-2}}, \quad V_f = k_2 e_T, \quad V_r = k_{-1} e_T \quad (23)$$

とおくと、より対称的に

### 可逆 Michaelis–Menten 式

$$v = \frac{\frac{V_f}{K_S} s - \frac{V_r}{K_P} p}{1 + \frac{s}{K_S} + \frac{p}{K_P}} \quad (24)$$

と書ける。分子は順反応の駆動力と逆反応の駆動力の差であり、平衡では  $v = 0$  となる。このとき

$$\frac{p}{s} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} k_{-2}} = \frac{V_f K_P}{V_r K_S} \quad (25)$$

が成り立つ。これは可逆酵素反応の速度パラメータと平衡定数の間の整合性を表す。

### 2.2.3 一般の酵素機構と King–Altman procedure

Michaelis–Menten 機構は酵素状態が  $E$  と  $C$  の二つだけの例である。実際には、複数の基質結合状態、中間体、生成物結合状態をもつ酵素反応も多い。このような場合の定常速度式を機械的に導く図式的な処方が **King–Altman procedure** である [4]。

King–Altman procedure では、酵素の各状態を頂点とし、状態間遷移を有向辺として表す。基質や生成物濃度を含む遷移、例えば  $E \rightarrow C$  の速度  $k_1 s$  や  $E \rightarrow C$  の逆向き生成物結合速度  $k_{-2} p$  は、その濃度を含んだ擬一次速度として扱う。各酵素状態  $E_i$  に対し、その状態を根にもつ有向全域木の重みの総和を  $\Phi_i$  と書くと、定常状態では

$$[E_i] = e_T \frac{\Phi_i}{\sum_j \Phi_j} \quad (26)$$

となる。最後に、生成物を作る辺とその逆向きの辺の差をとれば正味速度が得られる。

この手続きは、複雑な酵素反応ネットワークに対して「酵素状態をすべて明示した CRN」から、準定常状態の有効速度式を導く一般的な方法である。

## 2.3 化学量論部分空間と定常状態

式 (3) から、速度ベクトル  $r$  がどのような値をとっても、濃度変化  $\dot{x}$  は  $S$  の列空間に属する。すなわち

$$\dot{x} \in \text{Im } S. \quad (27)$$

この列空間を**化学量論部分空間** (Stoichiometric subspace) という。初期値  $\mathbf{x}(0)$  が与えられると、解は

$$\mathbf{x}(0) + \text{Im } S \quad (28)$$

の中を動く。したがって、各反応は  $S$  の列ベクトルの方向にしか濃度を動かさない。保存量が存在する場合は、このアフィン空間の中にさらに制約が入る。

定常状態  $\bar{\mathbf{x}}$  は

$$S\mathbf{r}(\mathbf{k}, \bar{\mathbf{x}}) = \mathbf{0} \quad (29)$$

を満たす濃度ベクトルである。これは各化学種について生成速度と消費速度が釣り合っていることを意味する。注意すべき点は、定常状態では濃度が変化しないだけであり、各反応速度  $r_i$  が 0 になる必要はないことである。多くの場合、反応は流れ続けているが、流入と流出が釣り合っている。

## 2.4 右零空間：定常フラックスの制約

定常状態では、反応速度ベクトル  $\mathbf{r}$  は  $S$  の右零空間に属する。すなわち

$$\mathbf{r} \in \text{Ker } S = \{\mathbf{v} \in \mathbb{R}^R \mid S\mathbf{v} = \mathbf{0}\}. \quad (30)$$

右零空間の次元を

$$N_{\text{ker}} = \dim \text{Ker } S = R - \text{rank } S \quad (31)$$

とし、その基底を

$$\mathbf{C}^1, \dots, \mathbf{C}^{N_{\text{ker}}} \in \mathbb{R}^R \quad (32)$$

と書く。定常状態における速度ベクトルは

$$\mathbf{r} = \sum_{\alpha=1}^{N_{\text{ker}}} \mu_{\alpha} \mathbf{C}^{\alpha} \quad (33)$$

と展開できる。係数  $\mu_{\alpha}$  は、速度式的具体形、パラメータ値、保存量の値などに依存して決まる。

### 右零空間の意味

$$\text{Ker } S = \{\text{定常状態で許される反応フラックス}\}.$$

右零空間の基底は、定常状態で独立に流せるサイクルや経路を表す。単分子反応だけからなるネットワークでは、これらはしばしば視覚的な「循環流」として理解できる。

例 6 の閉じた可逆反応では

$$\text{Ker } S = \text{span} \left\{ \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} \right\}$$

である。したがって定常状態では  $r_1 = r_2$  であり,  $X_1$  から  $X_2$  への流れと,  $X_2$  から  $X_1$  への流れが釣り合う。

一方, 流入・流出を加えた式 (7) の例では, 右零空間は例えば

$$C^1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad C^2 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (34)$$

で張られる。 $C^1$  は  $X_1$  と  $X_2$  の間の循環流,  $C^2$  は流入から流出へ向かう貫通流に対応する。

## 2.5 左零空間：保存量

$S$  の左零空間は

$$\text{Ker } S^\top = \{D \in \mathbb{R}^M \mid D^\top S = \mathbf{0}^\top\} \quad (35)$$

である。その次元を

$$N_{\text{coker}} = \dim \text{Ker } S^\top = M - \text{rank } S \quad (36)$$

とし, 基底を

$$D^1, \dots, D^{N_{\text{coker}}} \in \mathbb{R}^M \quad (37)$$

と書く。 $D^\beta \in \text{Ker } S^\top$  ならば,

$$\frac{d}{dt} \left( (D^\beta)^\top \mathbf{x} \right) = (D^\beta)^\top S \mathbf{r} = 0 \quad (38)$$

である。したがって

$$(D^\beta)^\top \mathbf{x} = l_\beta \quad (39)$$

は時間に依存しない保存量である。ここで  $l_\beta$  は初期値で決まる定数である。

### 左零空間の意味

$$\text{Ker } S^\top = \{\text{保存量の係数ベクトル}\}.$$

$D^\top S = 0$  なら,  $D^\top \mathbf{x}$  は時間変化しない。右零空間が定常フラックスの自由度を表すのに対し, 左

零空間は状態空間を制限する保存則を与える。

閉じた可逆反応  $X_1 \rightleftharpoons X_2$  では

$$D = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

が左零ベクトルである。よって  $x_1(t) + x_2(t) = l$  が保存される。一方、流入  $\emptyset \rightarrow X_1$  と流出  $X_2 \rightarrow \emptyset$  を加えた開いた系では、一般に非自明な左零ベクトルは存在せず、総量  $x_1 + x_2$  は保存されない。

## 2.6 次元関係

$\text{rank } S = q$  とおくと、

$$N_{\text{ker}} = R - q, \quad N_{\text{coker}} = M - q. \quad (40)$$

したがって

$$M + N_{\text{ker}} = R + N_{\text{coker}}. \quad (41)$$

この等式は、定常状態感度を表す正方行列  $A$  を作るときに重要である。左辺は未知数  $\bar{x}$  と  $\mu$  の数、右辺は方程式の数に対応する。

## 3 定常状態の sensitivity analysis とネットワークトポロジー

---

### 3.1 何を知りたいか

定常状態  $\bar{x}$  が存在するとき、反応パラメータ  $k_j$  を少し変化させると、定常濃度や定常フラックスはどのように変化するだろうか。代謝ネットワークでは、 $k_j$  は反応  $j$  を触媒する酵素量や酵素活性を表すことが多い。そのため

$$\frac{\partial \bar{x}_m}{\partial k_j}, \quad \frac{\partial \bar{r}_i}{\partial k_j} \quad (42)$$

は、酵素摂動に対する代謝物濃度・反応フラックスの応答を表す。

実験では、特定の酵素をノックダウンしたり過剰発現させたりして、代謝物濃度やフラックスの変化を観測することがある。しかし、多数の反応からなるネットワークでは、観測された応答を直感だけで理解するのは難しい。そこで、反応速度関数の具体的な形やパラメータ値を完全には仮定せず、ネットワーク構造から定常状態の攪乱応答を調べる方法が役立つ。

### 3.2 零空間に基づく定常状態の特徴付け

定常状態では式 (29) より  $\mathbf{r}(\mathbf{k}, \bar{\mathbf{x}}) \in \text{Ker } S$  である。右零空間の基底を列にもつ行列

$$C = \begin{pmatrix} C^1 & \dots & C^{N_{\text{ker}}} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{R \times N_{\text{ker}}} \quad (43)$$

を用いると、定常状態条件は

$$\mathbf{r}(\mathbf{k}, \bar{\mathbf{x}}) - C\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0} \quad (44)$$

と書ける。ここで  $\boldsymbol{\mu} = (\mu_1, \dots, \mu_{N_{\text{ker}}})^\top$  である。

保存量が存在する場合は、左零空間の基底を列にもつ行列

$$D = \begin{pmatrix} D^1 & \dots & D^{N_{\text{coker}}} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{M \times N_{\text{coker}}} \quad (45)$$

を用いて

$$D^\top \bar{\mathbf{x}} = \mathbf{l} \quad (46)$$

と書く。未知数は定常濃度  $\bar{\mathbf{x}}$  と定常フラックス係数  $\boldsymbol{\mu}$  である。式 (44) は  $R$  本、式 (46) は  $N_{\text{coker}}$  本の方程式を与える。一方、未知数の数は  $M + N_{\text{ker}}$  である。式 (41) により、方程式の数と未知数の数は一致する。

### 3.3 $A$ 行列の導出

次の  $R \times M$  行列を定義する。

$$R_x = \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial \mathbf{x}}, \quad (R_x)_{im} = \frac{\partial r_i}{\partial x_m}. \quad (47)$$

右辺は注目している定常状態で評価する。

定常状態方程式

$$\mathbf{r}(\mathbf{k}, \bar{\mathbf{x}}) - C\boldsymbol{\mu} = \mathbf{0}, \quad \mathbf{l} - D^\top \bar{\mathbf{x}} = \mathbf{0} \quad (48)$$

となる。

### 3.4 パラメータと保存量に対する感度

反応  $j$  のパラメータ  $k_j$  を変化させる。式 (44) と式 (46) を  $k_j$  で微分すると、以下を得る:

$$A \begin{pmatrix} \frac{\partial \bar{\mathbf{x}}}{\partial k_j} \\ \frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial k_j} \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} \frac{\partial r_j}{\partial k_j} \mathbf{e}_j \\ \mathbf{0} \end{pmatrix} \quad (49)$$

を得る。ここで  $e_j \in \mathbb{R}^R$  は第  $j$  成分だけが 1 の単位ベクトルであり

$$\mathcal{A} := \begin{pmatrix} R_x & -C \\ -D^\top & 0 \end{pmatrix}.$$

である。  $R_x$  は速度式の局所的な依存関係、  $C$  は定常フラックスの基底、  $D$  は保存量の基底である。

$\mathcal{A}$  が正則なら、陰関数定理により定常状態は局所的に滑らかにパラメータに依存し、

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial \bar{x}}{\partial k_j} \\ \frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial k_j} \end{pmatrix} = -\mathcal{A}^{-1} \begin{pmatrix} \frac{\partial r_j}{\partial k_j} e_j \\ \mathbf{0} \end{pmatrix} \quad (50)$$

である。そこで

$$\mathcal{S} = -\mathcal{A}^{-1} \quad (51)$$

を**感度行列**と呼ぶ。具体的には、

$$\frac{\partial \bar{x}_m}{\partial k_j} = \mathcal{S}_{m,j} \frac{\partial r_j}{\partial k_j}, \quad \frac{\partial \mu_\alpha}{\partial k_j} = \mathcal{S}_{M+\alpha,j} \frac{\partial r_j}{\partial k_j}. \quad (52)$$

定常フラックス  $\bar{\mathbf{r}} = C\boldsymbol{\mu}$  の感度は

$$\frac{\partial \bar{r}_i}{\partial k_j} = \sum_{\alpha=1}^{N_{\text{ker}}} C_{i\alpha} \frac{\partial \mu_\alpha}{\partial k_j} \quad (53)$$

から計算できる。

保存量  $l_\beta$  を変化させたときの感度も同様に求められる。式 (44) と式 (46) を  $l_\beta$  で微分すると、

$$\mathcal{A} \begin{pmatrix} \frac{\partial \bar{x}}{\partial l_\beta} \\ \frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial l_\beta} \end{pmatrix} = - \begin{pmatrix} \mathbf{0} \\ e_\beta \end{pmatrix}. \quad (54)$$

したがって

$$\frac{\partial \bar{x}_m}{\partial l_\beta} = \mathcal{S}_{m,R+\beta}, \quad \frac{\partial \mu_\alpha}{\partial l_\beta} = \mathcal{S}_{M+\alpha,R+\beta}. \quad (55)$$

### 感度公式の読み方

$\mathcal{S} = -\mathcal{A}^{-1}$  の第  $j$  列を見ると、反応  $j$  のパラメータ摂動に対して、どの定常濃度  $\bar{x}_m$  とフラックス係数  $\mu_\alpha$  が一次応答するかがわかる。特に  $\mathcal{S}_{m,j} = 0$  なら、反応  $j$  の摂動は  $\bar{x}_m$  に一次の影響を与えない。

### 3.5 構造感度解析の考え方

式 (54) を見ると、 $A$  の成分は二種類に分かれる。ひとつは  $R_x = \partial r / \partial x$  であり、これは「反応  $i$  の速度が化学種  $m$  の濃度に依存するかどうか」を表す。もうひとつは、化学量論行列から決まる右零空間  $C$  と左零空間  $D$  である。

したがって、 $A$  の非零パターンは、どの分子がどの反応速度を制御しているか、および化学量論行列の右零空間・左零空間がどうなっているかから決まる。重要なのは、 $A$  の各行列要素が**零かどうか**は、反応速度関数の詳細やパラメータ値には依存しないことである。そのため、攪乱に対してどの分子・反応が応答するか、または応答しないかという定性的応答を、ネットワーク構造から決定できる場合がある。この考え方が**構造感度解析**である。

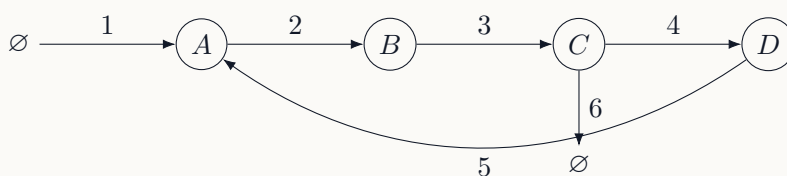
ただし、応答の符号まで決めるには、通常は

$$\frac{\partial r_i}{\partial x_m} > 0 \quad (56)$$

のような単調性の仮定が必要である。例えば、基質濃度が増えると反応速度が増えると仮定すれば、 $R_x$  の非零成分を正として扱える。

### 3.6 計算例：構造から応答の有無を読む

次のネットワークを考える。反応 1 は  $A$  の流入、反応 2 は  $A \rightarrow B$ 、反応 3 は  $B \rightarrow C$ 、反応 4 は  $C \rightarrow D$ 、反応 5 は  $D \rightarrow A$ 、反応 6 は  $C \rightarrow \emptyset$  とする。



各反応速度は消費される分子濃度の増加関数であると仮定する。化学量論行列は

$$S = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (57)$$

非零の  $\partial r_i / \partial x_m$  を簡単に  $r_{im}$  と書くと、保存量はなく、 $\mathcal{A}$  行列は

$$\mathcal{A} = \left( \begin{array}{cccc|cc} 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ r_{2A} & 0 & 0 & 0 & -1 & -1 \\ 0 & r_{3B} & 0 & 0 & -1 & -1 \\ 0 & 0 & r_{4C} & 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & r_{5D} & 0 & -1 \\ 0 & 0 & r_{6C} & 0 & -1 & 0 \end{array} \right) \quad (58)$$

となる。右端 2 列は右零空間の基底に対応する。このとき感度行列  $-\mathcal{A}^{-1}$  の符号パターンは

$$\text{sign}(-\mathcal{A}^{-1}) = \left( \begin{array}{cccccc} + & - & 0 & + & 0 & - \\ + & 0 & - & + & 0 & - \\ + & 0 & 0 & 0 & 0 & - \\ + & 0 & 0 & + & - & - \\ \hline + & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ + & 0 & 0 & + & 0 & - \end{array} \right). \quad (59)$$

行は上から  $A, B, C, D$  の濃度と二つのフラックス係数、列は反応  $1, \dots, 6$  のパラメータ摂動に対応する。

例えば第 4 列を見ると、反応 4 を触媒する酵素を増やすと、定常状態では  $A, B, D$  が増加し、 $C$  は一次応答しないことがわかる。また第 2 列を見ると、反応 2 の酵素を増やしても、定常状態で変化する濃度は  $A$  だけであり、下流の濃度やフラックスは一次応答しない。

これは一見すると直感に反する。反応 2 を速くすれば、一時的には  $A \rightarrow B$  の流れが大きくなるからである。しかし定常状態では、基質  $A$  が減少することで反応速度が再び下がり、全体のフラックスの釣り合いによって反応 2 の定常速度が元に戻りうる。このように、過渡応答と定常応答は区別する必要がある。定常応答は局所的な反応機構だけでなく、ネットワーク全体の整合性から決まる。

### 3.7 限局則と緩衝構造

構造感度解析の重要な帰結として、摂動応答がネットワーク全体に広がるとは限らず、一部に限局する現象がある。この性質をネットワーク構造に基づいて説明する定理が**限局則** (localization) である。

部分ネットワーク  $\Gamma = (m, \tau)$  を考える。ここで  $m$  は化学種の集合、 $\tau$  は反応の集合である。 $\Gamma$  が **output-complete** であるとは、 $m$  に属する分子に速度が依存するすべての反応が、 $\tau$  に含まれてい

ることをいう。すなわち、 $m$  の分子から出ていく「出力」が  $\tau$  の中で完結しているという条件である。

output-complete な部分ネットワークに対して

$$\chi(\Gamma) = -|m| + |\tau| - N_{\text{ker}}(\tau) + N_{\text{coker}}(m) \quad (60)$$

を定義する。ここで  $N_{\text{ker}}(\tau)$  は  $\tau$  の反応のみに台をもつ独立な右零ベクトルの数、 $N_{\text{coker}}(m)$  は  $m$  が関与する独立な保存量の数である。

### 限局則

部分ネットワーク  $\Gamma = (m, \tau)$  が output-complete で、かつ  $\chi(\Gamma) = 0$  を満たすとする。このとき、 $\Gamma$  に属する反応パラメータを変化させても、定常状態において  $\Gamma$  の外部の分子濃度およびフラックスは一次応答しない。このような部分ネットワークを**緩衝構造** (buffering structure) という。

緩衝構造は、内部で生じた酵素量や反応速度の変動を外へ伝えにくい部分ネットワークである。直感的には、ネットワークの中にある「応答を閉じ込める部屋」または「防火扉」のような役割をもつ。

限局則は、 $A$  行列のブロック構造から理解できる。緩衝構造に関する分子・反応・右零ベクトル・左零ベクトルを左上に集めると、適切な行・列の並べ替えの下で

$$A = \begin{pmatrix} A_{\Gamma} & A_{\Gamma, \bar{\Gamma}} \\ 0 & A_{\bar{\Gamma}} \end{pmatrix} \quad (61)$$

と書ける。output-complete の条件により左下ブロックが零行列になり、 $\chi(\Gamma) = 0$  は  $A_{\Gamma}$  が正方行列になることに対応する。このとき  $A^{-1}$  も同様のブロック構造をもち、 $\Gamma$  内の摂動に対して  $\Gamma$  外の応答成分がゼロになる。

緩衝構造は一つだけ存在するとは限らない。現実の代謝ネットワークでは、複数の緩衝構造が入れ子状に現れることがある。小さな緩衝構造の内部の酵素を攪乱したときの応答は局所的であるのに対し、それを含むより大きな緩衝構造の境界付近の酵素を攪乱すると、応答はより広い範囲へ及ぶ。このように、緩衝構造の入れ子は攪乱応答のヒエラルキーを与える。

## 4 定常状態の分岐現象とネットワークトポロジー

反応パラメータや保存量の変化に伴って、定常状態の数や安定性が質的に変化することがある。このような現象を**分岐** (bifurcation) という。生体システムでは、細胞運命決定、スイッチ応答、記憶、

振動の発現など、多くの現象が分岐と関係する。以下では、saddle-node 分岐, transcritical 分岐, pitchfork 分岐のような**定常状態分岐** (steady state bifurcation) に注目する。Hopf 分岐のように純虚固有値を伴う振動の発生は、本節の主対象ではない。構造感度解析では、 $A$  が正則であることを仮定して  $A^{-1}$  を計算した。逆に言えば、 $A$  が特異になる点では、定常状態をパラメータの滑らかな関数として追跡できなくなる。このことが定常状態分岐と深く関係する。

## 4.1 分岐図の基本例

分岐を直観的に見るため、パラメータ  $\lambda$  に依存する一変数方程式

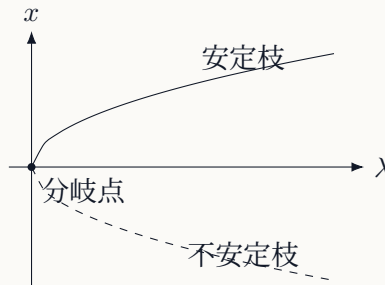
$$\dot{x} = f(x, \lambda) = \lambda - x^2 \tag{62}$$

を考える。定常状態は  $x = \pm\sqrt{\lambda}$  であり、 $\lambda > 0$  のとき二つ存在し、 $\lambda = 0$  で衝突して消滅する。したがって、分岐点は  $\lambda_{\text{critical}} = 0$  で与えられる。

定常解上でのヤコビアンを評価すると

$$\frac{\partial f}{\partial x} = -2x|_{x=\pm\sqrt{\lambda}} = 2 \mp \sqrt{\lambda} \tag{63}$$

となる。したがって、分岐点では、ヤコビアンが零になる。



## 4.2 線形安定性とヤコビ行列

パラメータ  $\lambda$  を持つ一般の高次元のシステム  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$  を考える。

定常状態  $\mathbf{x} = \bar{\mathbf{x}}(\lambda)$  の近くで

$$\mathbf{x}(t) = \bar{\mathbf{x}}(\lambda) + \delta\mathbf{x}(t) \tag{64}$$

とおく。式 (3) を一次まで展開すると、

$$\frac{d}{dt}\delta\mathbf{x} = J(\lambda)\delta\mathbf{x} \tag{65}$$

を得る。ここで、 $J_{mn}(\lambda) = \frac{\partial f_m}{\partial x_n}$  はヤコビ行列である。

一般に (保存量のないシステムの場合)、定常状態が局所漸近安定であるためには、 $J$  のすべての固

有値の実部が負であることが必要十分である。<sup>1)</sup> 特に、 $\lambda$  を変化させた時に、定常状態が分岐を示す時には、系が不安定化し、ヤコビアン固有値に 0 が現れる。つまり、分岐点  $\lambda = \lambda_{\text{critical}}$  ではヤコビ行列の行列式が零となる。

化学反応系でも同様に、化学反応系のヤコビ行列は

$$J_{mn} = \sum_{i=1}^R S_{mi} \frac{\partial r_i}{\partial x_n} \quad (66)$$

で与えられる。

### 4.3 定常状態分岐と $\det \mathcal{A} = 0$

保存量がない化学反応系において、定常状態分岐ではヤコビ行列  $J$  がゼロ固有値をもち、 $\det J = 0$  となる。

実はヤコビ行列  $J$  と感度解析で用いた行列  $\mathcal{A}$  は「等価」であり、特に

$$\det J \propto \det \mathcal{A} \quad (67)$$

という比例関係が成り立つ。したがって定常状態分岐の分岐点では以下が成り立つ。

#### 定常状態分岐の合図

$$\det \mathcal{A} = 0 \quad (68)$$

ただし、これは主にゼロ固有値が関係する定常状態分岐を調べる条件であり、Hopf 分岐を直接検出する条件ではない。

### 4.4 構造分岐解析

緩衝構造  $\Gamma$  が存在すると、式 (61) のように

$$\mathcal{A} = \begin{pmatrix} \mathcal{A}_\Gamma & \mathcal{A}_{\Gamma, \bar{\Gamma}} \\ 0 & \mathcal{A}_{\bar{\Gamma}} \end{pmatrix} \quad (69)$$

と書ける。したがって

$$\det \mathcal{A} = \det \mathcal{A}_\Gamma \det \mathcal{A}_{\bar{\Gamma}} \quad (70)$$

---

1) 保存量がある場合には、 $J$  は保存則の方向にゼロ固有値をもつため、化学量論部分空間上に制限した縮約ヤコビ行列で安定性を判定する。

である。よって、定常状態分岐の候補は

$$\det \mathcal{A}_\Gamma = 0 \quad \text{または} \quad \det \mathcal{A}_{\bar{\Gamma}} = 0 \quad (71)$$

に分解される。

### 構造分岐解析の基本式

$$\det \mathcal{A} = \det \mathcal{A}_\Gamma \det \mathcal{A}_{\bar{\Gamma}}.$$

大きなネットワーク全体の分岐条件を一つの巨大な行列式として扱うのではなく、緩衝構造に対応する部分系ごとの条件として分解できる。

この分解には三つの意味がある。

1. **分岐条件の分解**：大きなネットワーク全体の  $\det \mathcal{A}$  を調べる代わりに、緩衝構造に対応する小さなブロックの行列式を調べればよい。これにより、どの部分構造が臨界化しているかをネットワークトポロジーの言葉で同定できる。
2. **分岐パラメータの制限**：限局則により、 $\Gamma$  内部のパラメータ変化は  $\Gamma$  外部の定常状態を変化させない。そのため  $\mathcal{A}_{\bar{\Gamma}}$  は  $\Gamma$  外部のパラメータにしか依存しない。一方、 $\mathcal{A}_\Gamma$  は  $\Gamma$  内外の両方のパラメータに依存する。したがって、 $\bar{\Gamma}$  の因子に起因する分岐は  $\Gamma$  外部のパラメータ変化によってのみ引き起こされうるが、 $\Gamma$  の因子に起因する分岐は  $\Gamma$  内部のパラメータ変化でも外部のパラメータ変化でも起こりうる。
3. **分岐挙動を示す分子の制限**： $\det \mathcal{A}_\Gamma = 0$  に起因する分岐では、分岐挙動を示す分子群は基本的に  $\Gamma$  内に限局する。一方、 $\det \mathcal{A}_{\bar{\Gamma}} = 0$  に起因する分岐では、 $\bar{\Gamma}$  だけでなく  $\Gamma$  の分子も分岐挙動を示しうる。

複数の緩衝構造が入れ子状に存在する場合、 $\det \mathcal{A}$  はさらに複数の因子に分解される。各因子は緩衝構造、または緩衝構造からその内部の緩衝構造を除いた部分に対応する。このような部分構造を *determinant structure* と呼ぶ。構造分岐解析では、どの *determinant structure* の行列式がゼロになるかによって、分岐を起こしうるパラメータと、分岐挙動を示す分子群を分類する。

## 4.5 分岐が緩衝構造に限局する理由

上の説明で重要なのは、緩衝構造に対応する因子がゼロになったとき、分岐方向そのものも緩衝構造の内部に閉じ込められるという点である。このことは、ブロック上三角形の式だけから簡単に確認できる。

いま、緩衝構造  $\Gamma$  によって

$$\mathcal{A} = \begin{pmatrix} \mathcal{A}_\Gamma & B \\ 0 & \mathcal{A}_{\bar{\Gamma}} \end{pmatrix} \quad (72)$$

と書けているとする。ここで  $B = \mathcal{A}_{\Gamma, \bar{\Gamma}}$  である。 $\Gamma$  に対応する因子だけがゼロになる場合、すなわち

$$\det \mathcal{A}_\Gamma = 0, \quad \det \mathcal{A}_{\bar{\Gamma}} \neq 0 \quad (73)$$

を考える。

分岐点では  $\mathcal{A}$  がゼロ固有値をもつ。その右零ベクトルを

$$v = \begin{pmatrix} v_\Gamma \\ v_{\bar{\Gamma}} \end{pmatrix} \quad (74)$$

と書く。ここで  $v_\Gamma$  は  $\Gamma$  側の自由度、 $v_{\bar{\Gamma}}$  は外側の自由度を表す。 $\mathcal{A}v = 0$  をブロックごとに書くと

$$\begin{cases} \mathcal{A}_\Gamma v_\Gamma + B v_{\bar{\Gamma}} = 0, \\ \mathcal{A}_{\bar{\Gamma}} v_{\bar{\Gamma}} = 0 \end{cases} \quad (75)$$

である。ところが  $\det \mathcal{A}_{\bar{\Gamma}} \neq 0$  なので、 $\mathcal{A}_{\bar{\Gamma}}$  は正則である。したがって

$$v_{\bar{\Gamma}} = 0 \quad (76)$$

でなければならない。これを上の式に戻すと

$$\mathcal{A}_\Gamma v_\Gamma = 0 \quad (77)$$

となる。よってゼロ固有ベクトルは

$$v = \begin{pmatrix} v_\Gamma \\ 0 \end{pmatrix}, \quad v_\Gamma \in \text{Ker } \mathcal{A}_\Gamma \quad (78)$$

という形に限られる。

つまり、 $\det \mathcal{A}_\Gamma = 0$  によって生じる分岐方向は、 $\Gamma$  の内部の自由度にしか成分をもたない。外側の自由度は正則なブロック  $\mathcal{A}_{\bar{\Gamma}}$  によって一意に決まるため、分岐方向をもつことができない。これが、緩衝構造に対応する因子がゼロになると分岐挙動がその内部に限局する理由である。

反対に、 $\det \mathcal{A}_{\bar{\Gamma}} = 0$  で外側のブロックが特異になる場合には、 $v_{\bar{\Gamma}} \neq 0$  となる。このとき上段の式から

$$v_\Gamma = -\mathcal{A}_\Gamma^{-1} B v_{\bar{\Gamma}} \quad (79)$$

が生じるため、外側の分岐が  $\Gamma$  側にも影響を及ぼす。したがって、分岐の限局性は、どの因子がゼロになるかによって決まる。

## 5 まとめ

---

### 要点まとめ

- ▶ CRN の決定論的ダイナミクスは、化学量論行列  $S$  と速度ベクトル  $r$  を用いて  $\dot{x} = Sr$  と書ける。
- ▶ Michaelis–Menten 型の酵素速度式は、酵素–基質複合体を含む詳細な CRN に質量作用則を適用し、準定常近似で中間体を消去することで導ける。非可逆・可逆の式はその基本例である。
- ▶  $S$  の右零空間は、定常状態で許されるフラックスの釣り合いを表す。定常フラックスは右零空間の基底で展開される。
- ▶  $S$  の左零空間は保存量を表す。左零ベクトル  $D$  に対して  $D^T x$  は時間変化しない。
- ▶ 定常状態感度は、 $A = \begin{pmatrix} R_x & -C \\ -D^T & 0 \end{pmatrix}$  の逆行列から計算できる。
- ▶  $A$  の非零パターンはネットワーク構造から決まるため、速度式の詳細を知らなくても応答の有無を判定できる場合がある。
- ▶ 緩衝構造は、内部の摂動応答を外部に伝えない部分ネットワークであり、限局則によって特徴づけられる。
- ▶ 定常状態分岐では  $A$  が特異になる。緩衝構造があると  $\det A$  がブロックごとに因数分解され、分岐条件・分岐パラメータ・分岐する分子群を構造的に分類できる。
- ▶  $\det A_\Gamma = 0$  かつ  $\det A_{\bar{\Gamma}} \neq 0$  の場合、 $A$  のゼロ固有ベクトルは  $\Gamma$  側にしか成分をもたない。そのため、この因子に由来する分岐は緩衝構造  $\Gamma$  の内部に限局する。

## 参考文献

---

- [1] E. Klipp et al., *Systems Biology: A Textbook*, Wiley-VCH, 2016.
- [2] L. Michaelis and M. L. Menten, “Die Kinetik der Invertinwirkung,” *Biochemische Zeitschrift* **49**, 333–369, 1913.
- [3] G. E. Briggs and J. B. S. Haldane, “A note on the kinetics of enzyme action,” *Biochemical Journal* **19**(2), 338–339, 1925.

- [4] E. L. King and C. Altman, “A schematic method of deriving the rate laws for enzyme-catalyzed reactions,” *Journal of Physical Chemistry* **60**(10), 1375–1378, 1956.
- [5] A. Mochizuki and B. Fiedler, “Sensitivity of chemical reaction networks: A structural approach. 1. Examples and the carbon metabolic network,” *Journal of Theoretical Biology* **367**, 189–202, 2015.
- [6] T. Okada and A. Mochizuki, “Law of localization in chemical reaction networks,” *Physical Review Letters* **117**, 048101, 2016.
- [7] T. Okada and A. Mochizuki, “Sensitivity and network topology in chemical reaction systems,” *Physical Review E* **96**, 022322, 2017.
- [8] T. Okada, J. C. Tsai, and A. Mochizuki, “Structural bifurcation analysis in chemical reaction networks,” *Physical Review E* **98**, 012417, 2018.
- [9] T. Okada, A. Mochizuki, M. Furuta, and J. C. Tsai, “Flux-augmented bifurcation analysis in chemical reaction network systems,” *Physical Review E* **103**, 062212, 2021.