

化学反応系の離散性

神戸大学大学院理学研究科

JSTさきがけ

春名 太一

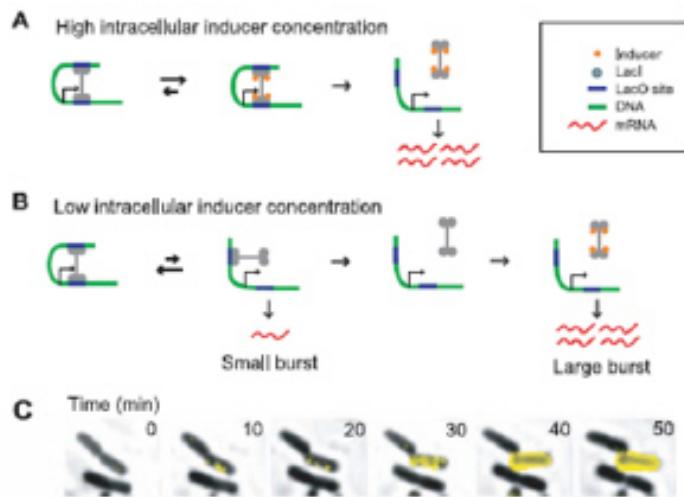
- 分子が「粒粒」であることは、化学反応系の振舞いにどのような影響をおよぼしているのか？

目次

- 離散・確率モデル
- 連続・確率モデル
- 理論1(離散と連続のギャップの指標)
- 理論2(連続の離散による近似)
- 「離散 vs 連続」に関する先行研究
- Model 1, 1'
- Model 2
- まとめと今後

A Stochastic Single-Molecule Event Triggers Phenotype Switching of a Bacterial Cell

P. J. Choi et al., *Science* 322, 442 (2008)



“... a stochastic single-molecule event can cause a change in phenotype. It is not difficult to imagine that similar molecular events might determine more complicated phenotypes of other cells or organisms.”

分子1個の変化によって動的に変化する化学反応系、というイメージ
数理的に捉えたい⇒連続的記述と離散的記述のギャップから考える

離散・確率モデル

D. Gillespie, *J. Phys. Chem.* 81, 2340 (1977)

温度、体積は一定で十分に攪拌された系を考える。

分子種 : X_1, \dots, X_N

系の状態 : $\mathbf{X}(t) = (X_1(t), \dots, X_N(t))$,

化学反応 : R_1, \dots, R_M

$X_i(t)$ は時刻 t における分子種 S_i の個数

$a_j(\mathbf{X})dt = (\mathbf{X}(t) = \mathbf{X} \text{ のとき、反応 } R_j \text{ が時刻 } t \text{ から}$
 $\text{時刻 } t + dt \text{ の間に1回だけ起こる確率})$

$v_{ij} = (\text{反応 } R_j \text{ が1回起きたときの分子種 } S_i \text{ の変化})$
 $(i = 1, \dots, N; j = 1, \dots, M)$

$\mathbf{v}_j = (v_{1j}, \dots, v_{Nj})$

例

$$R_1: X_1 + X_2 \rightarrow 2X_1 \quad a_1(\mathbf{X}) = c_1 X_1 X_2, \quad \mathbf{v}_1 = (1, -1, 0)$$

$$R_2: 2X_1 \rightarrow X_1 + X_2 \quad a_2(\mathbf{X}) = c_2 X_1 (X_1 - 1)/2, \quad \mathbf{v}_2 = (-1, 1, 0)$$

$$R_3: X_1 \rightarrow X_3 \quad a_3(\mathbf{X}) = c_3 X_1, \quad \mathbf{v}_3 = (-1, 0, 1)$$

c と反応速度定数 k との関係

$$k_1 = c_1 V$$

$$k_2 = (c_2 / 2) V$$

$$k_3 = c_3$$

V : 体積

Chemical Master Equation(CME)

$P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0) = (\mathbf{X}(t_0) = \mathbf{X}_0 \text{ のとき, } t \geq t_0 \text{ で } \mathbf{X}(t) = \mathbf{X} \text{ となる確率})$

$$P(\mathbf{X}, t + dt | \mathbf{X}_0, t_0)$$

$$= \sum_{j=1}^M a_j(\mathbf{X} - \mathbf{v}_j) dt P(\mathbf{X} - \mathbf{v}_j, t | \mathbf{X}_0, t_0) + (1 - \sum_{j=1}^M a_j(\mathbf{X}) dt) P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0)$$

$$\frac{\partial P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0)}{\partial t}$$

$$= \sum_{j=1}^M [a_j(\mathbf{X} - \mathbf{v}_j) P(\mathbf{X} - \mathbf{v}_j, t | \mathbf{X}_0, t_0) - a_j(\mathbf{X}) P(\mathbf{X}, t | \mathbf{X}_0, t_0)]$$

シミュレーション ⇒ Gillespie アルゴリズム

D. Gillespie, *J. Phys. Chem.* 81, 2340 (1977)

$$p(\tau, j | \mathbf{X}, t) d\tau = (\mathbf{X}(t) = \mathbf{X} \text{ のとき、次の反応 } R \text{ が時刻 } t + \tau \text{ から時刻 } t + \tau + d\tau \text{ の間に1回だけ起こる確率})$$

$$= p_0(\tau | \mathbf{X}, t) a_j(\mathbf{X}) d\tau$$

$p_0(\tau | \mathbf{X}, t) = (\mathbf{X}(t) = \mathbf{X} \text{ のとき、時刻 } t \text{ から時刻 } t + \tau \text{ の間に反応が1回も起こらない確率})$

$$p_0(\tau + d\tau | \mathbf{X}, t) = p_0(\tau | \mathbf{X}, t)(1 - a_0(\mathbf{X})d\tau) \text{ より、} \quad a_0(\mathbf{X}) = \sum_{j=1}^M a_j(\mathbf{X})$$

$$\frac{\partial p_0(\tau | \mathbf{X}, t)}{\partial \tau} = -a_0(\mathbf{X}) p_0(\tau | \mathbf{X}, t) \Rightarrow p_0(\tau | \mathbf{X}, t) = \exp(-a_0(\mathbf{X})\tau)$$

従って、

$$p(\tau, j | \mathbf{X}, t) = a_j(\mathbf{X}) \exp(-a_0(\mathbf{X})\tau)$$

$$= a_0(\mathbf{X}) \exp(-a_0(\mathbf{X})\tau) \cdot \frac{a_j(\mathbf{X})}{a_0(\mathbf{X})}$$

Gillespie Algorithm

Gillespie's Direct Method

- (1) 初期化 : $\mathbf{X}(0)$ を指定。
- (2) $a_j(\mathbf{X})$ を $j = 1, \dots, M$ について計算。
- (3) 指数分布 $a_0(\mathbf{X}) \exp(-a_0(\mathbf{X})\tau)$ に従って τ をランダムに生成する ($\tau = -(\ln r)/a_0(\mathbf{X})$ 、 r は $(0,1)$ の一様乱数)。
- (4) 確率 $a_j(\mathbf{X})/a_0(\mathbf{X})$ で反応 R_j を選ぶ。
- (5) \mathbf{v}_j に従って分子数を変化させ、 $t \leftarrow t + \tau$ とする。
- (6) (2)～と戻る。

$$p(\tau, j | \mathbf{X}, t) d\tau = (\mathbf{X}(t) = \mathbf{X} \text{ のとき、次の反応 } R \text{ が時刻 } t + \tau \text{ から時刻 } t + \tau + d\tau \text{ の間に1回だけ起こる確率})$$

$$= p_0(\tau | \mathbf{X}, t) a_j(\mathbf{X}) d\tau$$

$p_0(\tau | \mathbf{X}, t) = (\mathbf{X}(t) = \mathbf{X} \text{ のとき、時刻 } t \text{ から時刻 } t + \tau \text{ の間に反応が1回も起こらない確率})$

$$p_0(\tau + d\tau | \mathbf{X}, t) = p_0(\tau | \mathbf{X}, t)(1 - a_0(\mathbf{X})d\tau) \text{ より、} \quad a_0(\mathbf{X}) = \sum_{j=1}^M a_j(\mathbf{X})$$

$$\frac{\partial p_0(\tau | \mathbf{X}, t)}{\partial \tau} = -a_0(\mathbf{X}) p_0(\tau | \mathbf{X}, t) \Rightarrow p_0(\tau | \mathbf{X}, t) = \exp(-a_0(\mathbf{X})\tau)$$

従って、

$$p(\tau, j | \mathbf{X}, t) = a_j(\mathbf{X}) \exp(-a_0(\mathbf{X})\tau)$$

$$= a_0(\mathbf{X}) \exp(-a_0(\mathbf{X})\tau) \cdot \frac{a_j(\mathbf{X})}{a_0(\mathbf{X})}$$

Gillespie Algorithm

Gillespie's Direct Method

- (1) 初期化 : $\mathbf{X}(0)$ を指定。
- (2) $a_j(\mathbf{X})$ を $j = 1, \dots, M$ について計算。
- (3) 指数分布 $a_0(\mathbf{X}) \exp(-a_0(\mathbf{X})\tau)$ に従って τ をランダムに生成する ($\tau = -(\ln r)/a_0(\mathbf{X})$ 、 r は $(0,1)$ の一様乱数)。
- (4) 確率 $a_j(\mathbf{X})/a_0(\mathbf{X})$ で反応 R_j を選ぶ。
- (5) \mathbf{v}_j に従って分子数を変化させ、 $t \leftarrow t + \tau$ とする。
- (6) (2)～と戻る。

連続・確率モデル: Chemical Langevin Equation(CLE)

D. Gillespie, *J. Chem. Phys.* 113, 297 (2000)

$K_j(\mathbf{X}(t), \tau) =$ (時刻 t に系の状態が $\mathbf{X}(t)$ のとき、時刻 t から
時刻 $t + \tau$ の間に反応 R_j が起こった回数)

$$X_i(t + \tau) = X_i(t) + \sum_{j=1}^M v_j K_j(\mathbf{X}(t), \tau), \quad i = 1, \dots, N$$

$K_j(\mathbf{X}(t), \tau)$ は τ が次の条件を満たすとき、
ポアソン確率変数 $P_j(a_j(\mathbf{X}(t)), \tau)$ で近似できる。

$$\Pr\{P(a, \tau) = n\} = \exp(-a\tau)(a\tau)^n / n!$$

条件(i): τ は次が成り立つ程度に十分小さい。

$$a_j(\mathbf{X}(t')) \approx a_j(\mathbf{X}(t)), \quad \forall t' \in [t, t + \tau], \quad j = 1, \dots, M$$

このとき、

$$X_i(t + \tau) = X_i(t) + \sum_{j=1}^M v_{ij} P_j(a_j(\mathbf{X}(t)), \tau), \quad i = 1, \dots, N$$

さらに次の条件も課す。

条件(ii): τ は次が成り立つ程度に十分大きい。

$$\langle P_j(a_j(\mathbf{X}(t)), \tau) \rangle = a_j(\mathbf{X}(t))\tau \gg 1, \quad j = 1, \dots, M$$

条件(ii)が成り立つときポアソン確率変数 $P_j(a_j(\mathbf{X}(t)), \tau)$ は正規確率変数 $N_j(a_j(\mathbf{X}(t))\tau, a_j(\mathbf{X}(t))\tau)$ で近似できる。

$$\Pr\{x \leq N(m, \sigma^2) < x + dx\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(x-m)^2}{2\sigma^2}\right) dx$$

$N(m, \sigma^2) = m + \sigma N(0, 1)$ なので、

$$\begin{aligned} X_i(t + \tau) &= X_i(t) + \sum_{j=1}^M v_{ij} N_j(a_j(\mathbf{X}(t))\tau, a_j(\mathbf{X}(t))\tau) \\ &= X_i(t) + \sum_{j=1}^M v_{ij} a_j(\mathbf{X}(t))\tau + \sum_{j=1}^M v_{ij} [a_j(\mathbf{X}(t))\tau]^{\frac{1}{2}} N_j(0, 1) \\ &\quad i = 1, \dots, N \end{aligned}$$

条件(i)(ii)を満たす τ はmacroscopic infinitesimalと呼ばれる。

$\tau = dt$ と書き、時刻 t の $N_j(0,1)$ を $N_j(t)$ とする。

$t \neq t'$ もしくは $j \neq j'$ のとき $N_j(t)$ と $N_{j'}(t')$ は独立である。

$$X_i(t+dt) = X_i(t) + \sum_{j=1}^M v_{ij} a_j(\mathbf{X}(t)) dt + \sum_{j=1}^M v_{ij} a_j^{\frac{1}{2}}(\mathbf{X}(t)) N_j(t) (dt)^{\frac{1}{2}}$$

Chemical Langevin Equation(CLE) $i = 1, \dots, N$

$$\frac{dX_i(t)}{dt} = \sum_{j=1}^M v_{ij} a_j(\mathbf{X}(t)) + \sum_{j=1}^M v_{ij} a_j^{\frac{1}{2}}(\mathbf{X}(t)) \Gamma_j(t), \quad i = 1, \dots, N$$

$\Gamma_j(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} N(0, 1/dt)$: Gaussian white noise

$$\langle \Gamma_j(t) \rangle = 0, \quad \langle \Gamma_j(t) \Gamma_{j'}(t') \rangle = \delta_{j,j'} \delta(t - t')$$

対応するFokker-Planck方程式は

$$\partial_t P(\mathbf{X}, t) = -\sum_{i=1}^N \partial_{X_i} [A_i(\mathbf{X})P(\mathbf{X}, t)] + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N \partial_{X_i} \partial_{X_j} [B_{ii'}(\mathbf{X})P(\mathbf{X}, t)]$$
$$A_i(\mathbf{X}) = \sum_{j=1}^M v_{ij} a_j(\mathbf{X}), B_{ii'}(\mathbf{X}) = \sum_{j=1}^M v_{ij} v_{i'j} a_j(\mathbf{X})$$

Chemical Fokker-Planck Equation(CFPE)

理論1. 離散と連続のギャップの指標

マクロ無限小の条件の定量化

(i) dt の間に各反応が起こる確率の変化が小さい

$$\diamond \times dt < \varepsilon$$

(ii) dt の間に各反応が十分多く起きる

$$\Delta \times dt \gg 1 \Rightarrow 1/(\Delta \times dt) < \varepsilon$$

分子数が十分大
なら満たされる

$$1/(\Delta \times \varepsilon^*) < dt < \varepsilon / \diamond$$

この条件は状態によって満たされたり
満たされなかつたりする

このような dt が存在するためには

CLEによる記述は「不安定」

$$1/(\Delta \times \varepsilon^*) < \varepsilon / \diamond \Leftrightarrow \varepsilon \times \varepsilon^* > \underline{\diamond / \Delta}$$

連続と離散のギャップの指標

$$\Delta = \min_{1 \leq j \leq M} \{a_j(\mathbf{X})\}$$

I は速度方程式の平衡点では 0

$$I(\mathbf{X}) = \frac{\max_{1 \leq j \leq M} \{|\mu_j(\mathbf{X})|\}}{a_0(\mathbf{X}) \min_{1 \leq j \leq M} \{a_j(\mathbf{X})\}}$$

D. Gillespie, *J. Chem. Phys.* 115, 1716 (2001)

条件(i)について。

$$\Lambda(\mathbf{X}(t), \tau) = \mathbf{X}(t + \tau) - \mathbf{X}(t) = \sum_{j=1}^M K_j(\mathbf{X}(t), \tau) \mathbf{v}_j,$$

$\Delta a_j(\mathbf{X}(t), \tau) = a_j(\mathbf{X}(t) + \Lambda(\mathbf{X}(t), \tau), \tau) - a_j(\mathbf{X}(t), \tau)$ とする。

与えられた $\varepsilon > 0$ に対して

$$|\langle \Delta a_j(\mathbf{X}, \tau) \rangle| < \varepsilon a_0(\mathbf{X})$$

$\mu_j(\mathbf{X}) = \sum_{i=1}^N \frac{\partial a_j(\mathbf{X})}{\partial X_i} \sum_{j'=1}^M v_{ij'} a_{j'}(\mathbf{X})$ とおくと、これは

$$\frac{|\mu_j(\mathbf{X})|}{a_0(\mathbf{X})} \tau < \varepsilon$$

と近似できる。

速度方程式で考えると $\mu_j(\mathbf{X}) = \frac{da_j(\mathbf{X})}{dt}$

理論2. CFPEのMaster方程式による近似(ε 近似)

各反応 R_j に対して、次の2つの反応を用意。

$$R_j^+ \text{ A 頻度: } f_j^+(\mathbf{X}, \varepsilon) = \frac{a_j(\mathbf{X})}{2\varepsilon} + \frac{a_j(\mathbf{X})}{2\varepsilon^2}, \quad \text{変化ベクトル: } \varepsilon\mathbf{v}_j$$

$$R_j^- \text{ A 頻度: } f_j^-(\mathbf{X}, \varepsilon) = -\frac{a_j(\mathbf{X})}{2\varepsilon} + \frac{a_j(\mathbf{X})}{2\varepsilon^2}, \quad \text{変化ベクトル: } -\varepsilon\mathbf{v}_j$$

$$W_\varepsilon(\mathbf{X}' | \mathbf{X}) = \sum_{j=1}^M f_j^+(\mathbf{X}, \varepsilon) \delta(\mathbf{X}' - (\mathbf{X} + \varepsilon\mathbf{v}_j)) + \sum_{j=1}^M f_j^-(\mathbf{X}, \varepsilon) \delta(\mathbf{X}' - (\mathbf{X} - \varepsilon\mathbf{v}_j))$$

Master Equation

$$\partial_t P(\mathbf{X}, t) = \int d\mathbf{X}' [W_\varepsilon(\mathbf{X}' | \mathbf{X})P(\mathbf{X}', t) - W_\varepsilon(\mathbf{X} | \mathbf{X}')P(\mathbf{X}, t)]$$

$\varepsilon = 1$ のとき、元の Chemical Master Equation(CME).

$\varepsilon \rightarrow 0$ で、Chemical Fokker - Planck Equation(CFPE).

$$\int d\mathbf{X}' (X_i' - X_i) W_\varepsilon(\mathbf{X}' | \mathbf{X}) = \sum_{j=1}^M v_j a_j(\mathbf{X}) = A_i(\mathbf{X})$$

$$\int d\mathbf{X}' (X_i' - X_i)(X_{i'}' - X_{i'}) W_\varepsilon(\mathbf{X}' | \mathbf{X}) = \sum_{j=1}^M v_{ij} v_{i'j} a_j(\mathbf{X}) = B_{ii'}(\mathbf{X})$$

$$\int d\mathbf{X}' (X_i' - X_i)(X_{i'}' - X_{i'})(X_{i''}' - X_{i''}) W_\varepsilon(\mathbf{X}' | \mathbf{X}) = O(\varepsilon)$$

N

などより。

この近似の利点: Gillespieアルゴリズムで厳密なシミュレーションができる
問題点: 計算量 境界条件の心配をする必要がない