

УДК: 577.151.01

Стехиометрический анализ биохимических систем на графах. I. Графические правила нахождения балансных соотношений

Ермаков Г.Л.*

Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Российская академия наук, Пущино, Московская область, 142290, Россия

Аннотация. Рассмотрен граф-теоретический подход к нахождению балансных соотношений (линейных интегралов движения) кинетических уравнений биохимических систем. Показано взаимно однозначное соответствие между связным ориентированным двудольным графом и стехиометрической матрицей, а также якобианом сложной реакции (метаболической сети). Показано, что, анализируя граф реакции, который строится по схеме/сети путей, можно выявлять графические фрагменты и образы, ответственные за ключевые структурно-динамические свойства сети реакций. Таким образом, основные структурно-динамические свойства изучаемой динамической системы имеют графическое толкование, могут быть выявлены по графу системы, перечислены и классифицированы. Разработаны графические правила (1) и (2) выявления компонент сложной реакции/метаболической сети, связанных балансными соотношениями: (1) необходимые и достаточные условия эквивалентности выделенного подграфа графа реакции искомому балансному соотношению; (2) графическая процедура нахождения искомого коэффициента в уравнениях балансных соотношений.

Ключевые слова: графы, стехиометрический анализ, балансные соотношения

1. Введение

С момента расшифровки первых геномов и начала, как принято теперь называть, постгеномной эры существует потребность в теоретических методах и подходах для решения задач системной биологии (Systems biology [1]): реконструкция метаболических путей по расшифрованному ДНК-тексту; изучение структуры/топологии и динамики реконструированных метаболических сетей; выявление сложных связей между функциями генов и наблюдаемой динамикой метаболических сетей.

Перечислим неполный список теоретических методов, с помощью которых, с тем или иным успехом, в настоящее время изучаются структурно-динамические свойства метаболических и генных сетей: metabolic control analysis [2], elementary-mode analysis [3], structural and stoichiometric analysis [4–6], metabolic flux analysis [7], flux balance analysis [8], hierarchical control analysis [9], singular value decomposition (сингулярное разложение, нахождение сингулярного базиса) [10], flux coupling analysis [11], topological analysis [12], metabolic pathway analysis [13], cybernetic modeling [14], biochemical systems theory [15], temporal decomposition [16].

Наряду с перечисленными выше методами, с 60-х годов прошлого столетия для решения кинетических задач биологии применяется теория графов, которая имеет

* ermakov-gennady@rambler.ru

давнюю историю применения к прикладным задачам, благодаря чему развивался её математический аппарат. Настоящая работа и опубликованные ранее [17, 18] посвящены развитию граф-теоретического метода изучения сложных биохимических систем. Метод основан на работах А.И. Вольперта [19] и А.Н. Ивановой [20, 21]. Главной отличительной чертой развиваемого в наших работах граф-теоретического метода от других диаграммных методов [22–24] является использование двудольных графов, которые значительно расширяют круг решаемых задач теоретической биологии и позволяют в рамках единой процедуры изучать структурные/топологические и динамические свойства сложных систем. Двудольные графы наиболее точно отражают свойства метаболических сетей, поскольку в рассмотрение вводятся вершины двух типов: вершины, характеризующие вещества, и вершины, характеризующие скорости/потоки.

Впервые двудольные графы были использованы А.А. Баландиным [25] в 40-х годах прошлого века при описании механизмов химических реакций. Позже представление механизма сложной химической реакции в виде связного ориентированного двудольного графа было введено А.И. Вольпертом [19] и использовано А.Н. Ивановой [20, 21] для выявления связей между свойствами стационарного состояния и схемой химической реакции. В настоящее время графический аппарат двудольных графов успешно используется и развивается в работах А.В. Зейгарника с авторами [26] при решении задач теоретической химии.

Многие теоретические методы, созданные для изучения метаболических и генных сетей, используют идеи и подходы, которые были развиты при изучении механизмов сложных химических реакции в 60-е годы прошлого века. Введенные Дзюро Хориути [27] и развитые позже М.И. Темкиным [28] такие понятия, как стехиометрические числа, независимые маршруты реакций, получили новое толкование в «метаболических терминах» и второе рождение. Одним из таких понятий является не всегда строго определяемое в теоретической химии понятие «балансные соотношения». В настоящей работе будем считать эквивалентными такие термины, как «балансные соотношения», законы сохранения количества вещества, «линейные интегралы движения». Хотя в некоторых случаях между указанными понятиями есть некоторое смысловое отличие, физико-химическая природа отмеченных выше трех терминов определяется структурой метаболической сети и её стехиометрией.

Известно, что полный анализ сложной реакции/метаболической сети всегда требует знания числа и вида всех ее балансных соотношений (законов сохранения количества вещества, линейных интегралов движения). Вещества, связанные балансными соотношениями, принадлежащие различным метаболическим путям, являются потенциальными, эффективными регуляторами сети метаболических путей. Действительно, изменяя концентрацию одного из нескольких веществ, связанных законами сохранения, мы осуществляем воздействие на несколько метаболических путей, к которым принадлежит вся совокупность данных веществ. Таким образом, знание всех балансных соотношений не только позволяет уменьшить размерность модели изучаемой системы, но и определить внутриклеточные вещества для потенциального терапевтического воздействия.

Как правило, линейные интегралы движения (балансные соотношения) системы обыкновенных дифференциальных уравнений (кинетических уравнений) находят либо с помощью численных методов, либо с помощью математического аппарата линейной алгебры. Здесь мы представляем граф-теоретический метод нахождения линейных интегралов движения кинетических уравнений биохимических систем. Цель работы – разработка графических правил выявления компонент метаболической сети, связанных балансными соотношениями. Показано, что представление сети реакций в виде связного ориентированного двудольного графа и использование его свойств позволяет

выявлять вещества, связанные балансными соотношениями, и формулировать графовые критерии их существования.

Развиваемый в настоящей работе граф-теоретический метод основан на том, что детальный механизм сложной реакции/метаболической/генной сети может быть представлен четырьмя (i-iii) эквивалентными формами: (i) список стехиометрических (химических) уравнений в символической форме, с перечислением всех компонентов и стадий реакции, с соответствующими стехиометрическими коэффициентами; (ii) система обыкновенных дифференциальных уравнений (кинетические уравнения); (iii) матричное/векторное представление систем стехиометрических и кинетических уравнений; (iiii) связный ориентированный двудольный граф.

Эквивалентность четырех форм описания сложной реакции позволяет установить взаимно однозначное соответствие между двудольным графом реакции, который может быть построен по схеме реакции, и двумя ключевыми матрицами (стехиометрическая и якобиан), которые отражают наблюдаемые динамические и структурные свойства изучаемой системы. Это позволяет придать графический смысл элементам якобиана и стехиометрической матрицы. Оказалось возможным, анализируя лишь схему/сеть путей, выявлять графические фрагменты и образы, ответственные за наблюдаемую динамику и структурные характеристики, определяющие функционирование сети реакций как целого. Таким образом, ключевые структурно-динамические свойства изучаемой системы имеют графическое толкование, могут быть выявлены и перечислены. Ранее в наших работах [17, 18] было описано графическое толкование элементов якобиана, и здесь оно рассматриваться не будет.

2. Основные понятия химической кинетики в терминах линейной алгебры

Рассмотрим биохимическую систему, состоящую из n компонентов X_1, \dots, X_n , между которыми протекает m элементарных реакций v_1, \dots, v_m . Здесь и далее под элементарными мы понимаем прямые и обратные реакции обратимых стадий. В этом случае биохимическая система может быть представлена в виде списка стехиометрических/химических уравнений

$$\sum_{i=1}^n (\beta_{ri} - \alpha_{ri}) X_i = 0 \quad (r = 1, \dots, m), \quad (1)$$

где α_{ri} и β_{ri} – стехиометрические коэффициенты, т.е. неотрицательные целые числа, показывающие, сколько молекул, соответственно, исходного вещества и продукта расходуется и образуется в результате одного акта реакции v_r . Коэффициенты α_{ri} для исходных веществ берутся со знаком минус, а продуктные коэффициенты β_{ri} – со знаком плюс. По определению, $V^{(X_i)}$ – скорость сложной реакции (1) по компоненту X_i – является алгебраической суммой скоростей расходования и образования вещества X_i во всех элементарных реакциях v_r ($r = 1, \dots, m$) с участием вещества X_i , умноженных на соответствующий стехиометрический коэффициент.

Таким образом, при выполнении ряда физико-химических условий (гомогенность среды, отсутствие потоков и др.) списку стехиометрических уравнений (1) соответствует система кинетических уравнений

$$V^{(X_i)} \equiv \frac{dx_i}{dt} = \sum_{r=1}^m (\beta_{ir}^* - \alpha_{ir}^*) \cdot v_r \quad (i = 1, \dots, n), \quad (2)$$

где $\beta_{ir}^* = \beta_{ri}$ и $\alpha_{ir}^* = \alpha_{ri}$, x_i – концентрация компонента X_i , v_r – скорость расходования/образования компонента X_i в r -ой элементарной реакции, dx_i/dt – изменение во времени концентрации компонента X_i (скорость сложной реакции (1) по компоненту X_i).

Линейные интегралы движения системы обыкновенных дифференциальных уравнений (кинетические уравнения) (2) имеют вид

$$\phi_{i1}x_1 + \dots + \phi_{in}x_n = C_i \quad (i = 1, \dots, L), \quad (3)$$

или в эквивалентной форме

$$\phi_{i1}\dot{x}_1 + \dots + \phi_{in}\dot{x}_n = 0 \quad (i = 1, \dots, L), \quad (4)$$

где L – число всех линейных интегралов, равное числу линейно зависимых строк стехиометрической матрицы $\mathbf{S}^T(n \times m)$ или столбцов матрицы $\mathbf{S}(m \times n)$ (см. приложение). Из линейной алгебры известно, что L равно

$$L = n - \text{rg}(\mathbf{S}), \quad (5)$$

где $\text{rg}(\mathbf{S})$ – ранг стехиометрической матрицы, равный числу линейно независимых элементарных реакций/компонент сложной реакции (1) (подробно основные определения химической кинетики см. [29-31]).

При изучении сложной реакции/метаболической сети можно выделить два вида линейных интегралов. Первый связан с законом сохранения материального баланса по части компонент сложной реакции. Второй вид линейных интегралов не связан с сохранением числа каких-либо атомов или веществ, а имеет кинетическую природу. Для интегралов первого вида характерны положительные значения всех коэффициентов ϕ_{ij} в уравнениях (3, 4). Именно эти интегралы принято называть законами сохранения количества вещества, балансными соотношениями. Интегралы второго вида могут содержать коэффициенты ϕ_{ij} как с положительными, так и отрицательными значениями. Их природа обусловлена уравнением (4) и означает, что взвешенная алгебраическая сумма скоростей изменения концентрации части компонент сложной реакции равна нулю.

Известно, что если для веществ сложной реакции (1) известна атомная матрица $\mathbf{A}(n \times h)$, то на основании теорем линейной алгебры, при заданной стехиометрической матрице $\mathbf{S}(m \times n)$, можно определить максимально возможное число линейно независимых реакций (m_0), которое может протекать между компонентами выбранного детального механизма сложной реакции (см. приложение). В работе [32] было показано, что, зная состав веществ и стехиометрию сложной реакции, число линейных интегралов кинетических уравнений (2) можно выразить в виде

$$L = \text{rg}(\mathbf{A}) + m_0 - \text{rg}(\mathbf{S}). \quad (6)$$

Здесь $\text{rg}(\mathbf{A})$ – ранг атомной матрицы, равный числу независимых химических элементов/групп атомов, из которых состоят вещества сложной реакции, $\text{rg}(\mathbf{S})$ – число линейно независимых элементарных реакций, протекающих при заданных стехиометрических коэффициентах, m_0 – максимально возможное число линейно независимых элементарных реакций при заданном числе компонент (n), элементарных реакций (m) и составе веществ сложной реакции (1).

Уравнение (6) имеет простой химический смысл [32]. В том случае, если число линейно независимых элементарных скоростей сложной реакции имеет максимально возможное значение, т.е. $\text{rg}(\mathbf{S}) = m_0$, то все L линейных интегралов системы являются законами сохранения количества вещества. Если же $\text{rg}(\mathbf{S}) < m_0$, то наряду с законами сохранения количества вещества появляются линейные интегралы, имеющие кинетическую природу, отмеченную выше. В приложении приведены основные определения, связанные с матричным/векторным представлением уравнений (1-4), а также наглядное доказательство формул (5, 6).

3. Взаимно однозначное соответствие между стехиометрической матрицей биохимической системы и связным ориентированным двудольным графом

Покажем взаимно однозначное соответствие между элементами стехиометрической матрицы сложной реакции и графическими элементами связного ориентированного двудольного графа (основные понятия и определения теории графов см. [33], [34]). Поставим в соответствие строкам и столбцам матрицы $S(m \times n)$ два различных типа вершин некоторого двудольного графа. Будем считать, что строки и столбцы матрицы эквивалентны, соответственно, вершинам-скоростям и вершинам-веществам связного ориентированного графа. На графе вершины-скорости v_i ($i = 1, \dots, m$) и вершины-вещества X_j ($j = 1, \dots, n$) будем обозначать, соответственно, символами (\bullet) и (\circ) . В этом случае элемент s_{ij} матрицы S , стоящий на пересечении i -ой строки и j -го столбца, по определению, отвечает взвешенному, направленному отрезку (далее везде будем его называть полупуть), соединяющему два типа вершин - (\bullet) и (\circ) .

Определим направление полупути следующим образом. Если элемент s_{ij} стехиометрической матрицы отрицателен, т.е. вещество X_j расходуется в реакции v_i , то полупуть

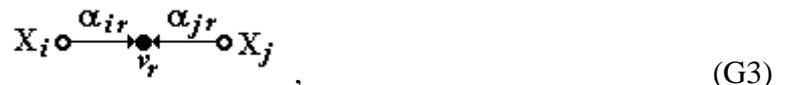


имеет направление от (\circ) -вершины к (\bullet) -вершине и имеет вес, численно равный субстратному стехиометрическому коэффициенту α_{ij} . Если элемент s_{ij} положителен, т.е. вещество X_j образуется в реакции v_i , то полупуть



имеет направление от (\bullet) -вершины к (\circ) -вершине и имеет вес, численно равный продуктному стехиометрическому коэффициенту β_{ij} . Если элемент s_{ij} равен нулю, т.е. вещество X_j не участвует в реакции v_i , то соответствующие вершины не соединены отрезком.

Таким образом, по стехиометрической матрице сложной реакции (1) можно построить соответствующий ей связный ориентированный двудольный граф и наоборот. В этом графе два смежных полупути, соединяющие две смежные вершины-вещества, определяем как отрицательный



и положительный пути



По структуре матрица $S(m \times n)$ совпадает с матрицей смежности двух различных типов вершин связного ориентированного двудольного графа. Однако, вместо нулей и единиц матрицы смежности, в стехиометрической матрице в тех же позициях будут нули и стехиометрические коэффициенты ($-\alpha_{ij}$ или β_{ij}). При этом вершины-скорости (\bullet) отвечают строкам матрицы S , а вершины-вещества (\circ) – столбцам. Если вершины (\circ) и (\bullet) двудольного графа соединены направленным отрезком, т.е. они смежны, то элемент s_{ij} , стоящий на пересечении номеров i (скорость v_i) и j (вещество X_j), принимает то или иное значение, отвечающее соответствующему стехиометрическому коэффициенту α_{ij} или β_{ij} .

4. Графические правила нахождения балансных соотношений биохимических систем

Два или более веществ сложной реакции связаны балансным соотношением (3), если выполняется эквивалентное ему уравнение (4). Уравнение (4) эквивалентно операции сложения части уравнений системы дифференциальных уравнений (2) или строк матрицы $S^T(n \times m)$ уравнения (10) (см. приложение). Уравнение (4) справедливо в том и только в том случае, если для каждого вещества, входящего в уравнение (3), взвешенная суммарная скорость его образования равна суммарной скорости его расходования. Другими словами, для каждого вещества, входящего в линейный интеграл движения (3), нужно найти такие коэффициенты ϕ_{ij} , чтобы сумма всех субстратных стехиометрических коэффициентов α_{ri} вещества X_i была в точности равна сумме всех его продуктных коэффициентов β_{ri} . Процедура нахождения коэффициентов ϕ_{ij} уравнений (3) известна, и для их нахождения используется математический аппарат линейной алгебры (см. приложение).

Взаимно однозначное соответствие между двудольным графом сложной реакции и матричной формой уравнения (2) (уравнение (10), см. приложение) позволяет сформулировать графические правила нахождения всех независимых линейных интегралов движения (3) и их графовые образы в двудольном графе реакции. Сформулируем основные графические правила и проиллюстрируем их применение простыми примерами.

Правило 1. Необходимые и достаточные условия эквивалентности между уравнением балансного соотношения, связывающего часть компонент сложной реакции, и подграфом двудольного графа. Если кинетические уравнения сети биохимических реакций имеют линейные интегралы движения вида (3), то каждому независимому линейному интегралу, в двудольном графе сети реакции, соответствует один подграф со следующими свойствами. **(а)** Подграф содержит только те вершины-вещества, которые соответствуют компонентам сети реакций, связанных балансным соотношением (3). **(б)** Подграф не может содержать вершины-вещества, инцидентные входящим/выходящим полупутям, не принадлежащих выделенному подграфу. **(в)** Каждая вершина-скорость выделенного подграфа имеет равные полустепени входящих и выходящих полупутей, с учетом веса каждого полупути.

При поиске балансных соотношений (линейных интегралов движения) по графу сложной реакции возможны два случая. В первом случае, двудольный граф реакции исходно содержит в себе подграф/подграфы, соответствующий условиям **(а-в)** правила 1. В этом случае каждый выделенный подграф эквивалентен балансному соотношению (3), в котором все ненулевые коэффициенты ϕ_{ij} равны единице. Во втором случае, исходный граф сложной реакции не содержит подграфов необходимой топологии, однако, изменением направления части полупутей или изменением их веса возможно получить подграфы, отвечающие свойствам **(а-в)**. Для этой цели вводится графическая процедура (**правило 2**), которая позволяет в исходном графе сети реакций трансформировать выделенный подграф таким образом, чтобы он соответствовал свойствам **(а-в)** правила 1. В этом случае каждый подграф, выделенный с помощью графической процедуры, отвечает балансному соотношению (3), в котором коэффициенты ϕ_{ij} имеют различные значения и/или знаки. Вводимое **правило 2** эквивалентно аналитическим процедурам линейной алгебры нахождения коэффициентов ϕ_{ij} уравнений (3).

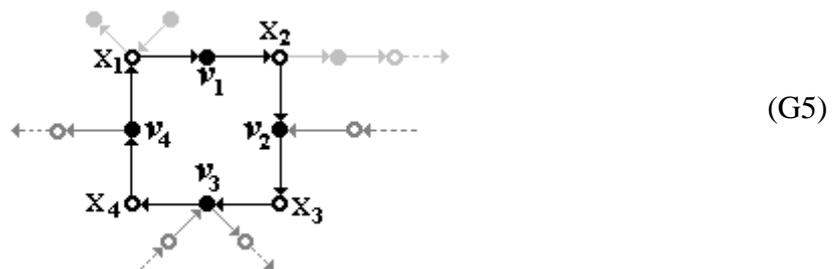
Правило 2. Графическая процедура нахождения коэффициентов в уравнениях балансных соотношений. Если в выделенном подграфе хотя бы для одной вершины-скорости полустепени входящих и выходящих полупутей не равны, то вводится следующая графическая процедура. Одной или несколькими вершинам-веществам, принадлежащих выделенному подграфу, приписывается («умножается») числовой коэффициент (вес). При этом постулируется, что веса всех полупутей, инцидентных

данной вершине, умножаются на тот же коэффициент. Значение коэффициента (коэффициентов) вершины-вещества (вершин-веществ) подбирается таким образом, чтобы для всех вершин-скоростей данного подграфа полустепень входящих полупутей была равна полустепени выходящих. Найденные коэффициенты при вершинах-веществах будут в точности соответствовать коэффициентам ϕ_{ij} уравнения (3), оправданным с биохимической точки зрения.

Можно строго доказать, что в реальных открытых химических/биохимических системах каждому независимому балансному соотношению отвечает либо один простой цикл из положительных путей, либо совокупность простых циклов, имеющих хотя бы один общий полупуть (циклически замкнутый подграф), либо комбинация указанных структур, соединенных мостами из положительных путей. Теоремы теории графов позволяют достаточно просто выделять подобные структуры в связном графе и тем самым выявлять вещества, связанные балансными соотношениями.

Таким образом, при нахождении всех линейных интегралов движения кинетических уравнений биохимических систем, наряду с методами линейной алгебры, можно использовать графический анализ связного ориентированного двудольного графа, построенного по схеме изучаемой реакции. Необходимо отметить, что графический анализ может быть полностью алгоритмизирован и может проводиться с помощью вычислительной техники.

Дадим краткое наглядное пояснение правил 1 и 2. Пусть в двудольном графе некоторой сложной реакции выделен подграф (полупуть и вершины, отмеченные черным цветом)



в виде простого ориентированного цикла, по веществам X_1 , X_2 , X_3 , и X_4 . Пусть все полупуть цикла имеют веса, равные единице, т.е. соответствующие стехиометрические коэффициенты элементарных реакций v_1 , v_2 , v_3 , и v_4 равны $\alpha_{ij} = \beta_{ij} = 1$. Можно предположить, что подграф (G5), связывающий часть веществ сложной реакции, является графовым образом балансного соотношения

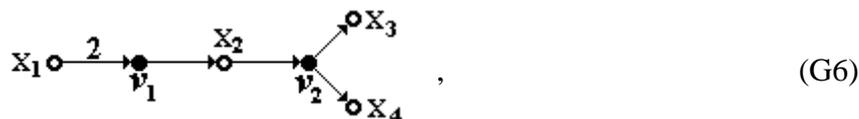
$$X_1 + X_2 + X_3 + X_4 = C. \quad (7)$$

Для того, чтобы подграф (G5) являлся графическим эквивалентом уравнения (7), необходимо и достаточно выполнение условий правила 1. Первое условие – 1а – выполнено фактом выделения части веществ в виде подграфа (G5). Условие 1б означает, что ни одна из вершин-веществ X_i подграфа (G5) не может быть инцидентна графическим элементам, не принадлежащих выделенному подграфу, показанных на примере вершин X_1 и X_2 светло-серым цветом. Условие 1в означает, что для вершин v_1 , v_2 , v_3 и v_4 подграфа (G5) должно выполняться условие равенства числа входящих и выходящих полупутей, принадлежащих данному подграфу.

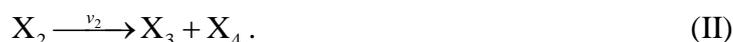
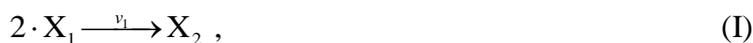
Постулируется, что при выделении подграфа можно игнорировать любое количество входящих или выходящих полупутей, инцидентных вершинам v_i , принадлежащих выделяемому подграфу (при условии, что для полупутей, принадлежащих данному подграфу, выполняется равенство полустепеней входящих и выходящих полупутей). В этом случае при выделении подграфа (G5) часть полупутей, инцидентных вершинам v_2 , v_3 и v_4 , отмеченных серым цветом, может быть исключена

из рассмотрения, тогда для каждой вершины-скорости выделенного подграфа числа входящих и выходящих полупутей будут равны, при этом каждый полупуть принадлежит данному подграфу. Таким образом, выделенный подграф в виде простого цикла из положительных путей является графическим выражением балансного соотношения (7).

Рассмотрим случай, когда в выделенном подграфе не выполняется условие 1в. В этом случае графическая процедура нахождения коэффициентов ϕ_{ij} (правило 2) выглядит следующим образом. Пусть в графе некоторой сложной реакции выделен подграф



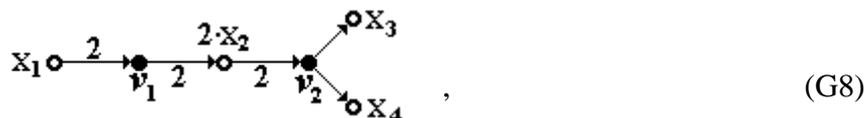
эквивалентный двум элементарным реакциям (I) и (II)



В подграфе (G6) для вершин v_1 и v_2 не выполняется равенство чисел (полустепеней) входящих и выходящих полупутей. Припишем весовой множитель, равный двум, вершине X_2 . Изобразим для пояснения эту процедуру в графической форме в виде подграфа



в котором пунктирные стрелки не являются элементами графа и не связаны со стехиометрией реакции, а лишь отмечают весовой коэффициент вершины X_2 и процедуру умножения весов полупутей, инцидентных вершине X_2 , на соответствующее число. Приписав соответствующий вес полупутям, инцидентным вершине X_2 , получим подграф



который является графическим эквивалентом (графовым образом) балансного соотношения



В подграфе (G8) каждая вершина-скорость имеет равные полустепени входящих и выходящих полупутей, а коэффициент, равный двум, при вершине X_2 , является графическим эквивалентом соответствующего коэффициента ϕ_{ij} уравнения (3). Таким образом, визуальный или алгоритмический анализ связного ориентированного двудольного графа сложной реакции позволяет наглядно и просто выявлять компоненты реакции, связанные балансными соотношениями, и формулировать графовые критерии их существования.

Приложение

Рассмотрим матричную форму уравнений (1 – 4), характеризующих стехиометрию и динамику сложной реакции (1). Полагаем, что для изучаемой реакции известны атомная A и стехиометрическая S матрицы. В этом случае уравнения (1, 2) запишутся в матричном виде

Здесь, соответственно, n , m и k – число компонент, число элементарных реакций и число линейно независимых компонент/элементарных реакций сложной реакции (9). m_0 – максимально возможное, при данных n и h , число линейно независимых элементарных реакций/веществ. L – число линейно зависимых столбцов матрицы \mathbf{S} , равное числу линейных интегралов движения кинетического уравнения (10). h и g – соответственно, число всех сортов атомов/групп атомов и число линейно независимых типов атомов/атомных групп, составляющих компоненты реакции (9).

В схематичном уравнении (12) темно-серым цветом отмечены ненулевые миноры, показывающие ранг матриц \mathbf{S} и \mathbf{A} . Отметим, что надлежащим преобразованием атомной матрицы можно найти независимые элементы или группы атомов, составляющих вещества участников реакции, т.е. перейти в базис независимых элементов компонентов сложной реакции (9).

Известно, что число линейно зависимых столбцов вырожденной матрицы равно размерности ее нуль-пространства (дефекта матрицы). Таким образом, коэффициенты ϕ_{ij} уравнений (3, 4) являются решениями однородного уравнения

$$\mathbf{S} \cdot \Phi_i = 0, \quad (13)$$

где Φ_i ($i = 1, \dots, L$) - вектор-столбец ($n \times 1$) коэффициентов уравнений (3, 4), т.е. все независимые решения Φ_i составляют фундаментальную матрицу $\mathbf{F}(n \times L)$ решений однородного уравнения (13) и могут быть найдены надлежащей процедурой.

Из линейной алгебры известно, что если справедливо матричное уравнение (11) и ранг второго сомножителя матричного произведения (11), в данном случае матрицы \mathbf{A} , равен g , то первый сомножитель – матрица \mathbf{S} – имеет, как минимум, g линейно зависимых столбцов, т.е. справедливы уравнения

$$L = n - \text{rg}(\mathbf{S}) \geq \text{rg}(\mathbf{A}), \quad (14)$$

$$\text{rg}(\mathbf{S}) \leq n - \text{rg}(\mathbf{A}), \quad (15)$$

$$m_0 = n - \text{rg}(\mathbf{A}). \quad (16)$$

Если при заданных значениях n , m и g матрица \mathbf{S} имеет максимально возможный ранг, т.е. $\text{rg}(\mathbf{S}) = m_0$, то, как видно из схематического уравнения (12), L – число линейно зависимых столбцов матрицы \mathbf{S} – запишется в форме первого искомого уравнения

$$L = n - \text{rg}(\mathbf{S}) = \text{rg}(\mathbf{A}). \quad (17)$$

В этом случае все линейные интегралы вида (3) являются законами сохранения количества вещества по части компонент сложной реакции (9).

Если число линейно независимых элементарных реакций меньше m_0 , то на основании схематического уравнения (12) можно записать

$$L = n - \text{rg}(\mathbf{S}) = f + g, \quad (18)$$

где $f = m_0 - \text{rg}(\mathbf{S})$ и $g = \text{rg}(\mathbf{A})$. Подставляя выражения для f и g в уравнение (18), получим второе искомое уравнение

$$L = \text{rg}(\mathbf{A}) + m_0 - \text{rg}(\mathbf{S}), \quad (19)$$

которое показывает, что, наряду с законами сохранения количества вещества по части компонент, система имеет линейные интегралы движения, имеющие кинетическую природу.

В заключение отметим, что основные положения линейной алгебры, на которую опирается теория графов, весьма плодотворны при их применении к кинетическим задачам. В частности, из линейной алгебры известно: если невырожденная матрица \mathbf{S}^T квадратная (число компонент сложной реакции равно числу стадий с их участием), то существует единственное решение уравнения (10), а именно тривиальное $\mathbf{V} = 0$, т.е. в этом случае не существует стационарного состояния ни при каких значениях

переменных и параметров системы. В том случае, если матрица S^T прямоугольная, то возможны два случая – число компонент (n) меньше числа скоростей (m) и, соответственно, наоборот. В первом случае нетривиальное решение уравнения (10) существует всегда, т.е. при любых значениях переменных и параметров системы существует хотя бы одно стационарное состояние. Во втором случае решение уравнения (10), т.е. стационарное состояние, существует в ограниченной области значений параметров и переменных изучаемой системы или вообще отсутствует. Эти известные, простые и наглядные положения показывают, что даже самые общие характеристики сети реакций, в данном случае соотношение числа компонент сети и числа реакций с их участием, благодаря аппарату линейной алгебры могут нести важную информацию о структурно-динамических свойствах изучаемой системы. А поскольку графы являются диаграммным отображением математического аппарата линейной алгебры и теории матриц, то возможно получение простых, наглядных образов, отражающих ключевые структурно-динамические свойства изучаемой системы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 06-04-49230) и РФФИ-регионы (грант 04-04-97294).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kitano H. *Science*. 2002. **295**. 1662–1664.
2. Kacser H., Burns J.A. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 1973. **27**. 65–104.
3. Schuster S., Dandekar T., Fell D.A. *Trends Biotechnol.* 1999. **17**. 53–60.
4. Reder C. *J. Theor. Biol.* 1988. **135**. 175–201.
5. Clarke B.L. *Cell Biophys.* 1988. **12**. 237–253.
6. Cornish-Bowden A., Hofmeyr J.-H. S. *J. Theor. Biol.* 2002. **216**. 179–191.
7. Stelling J., Klamt S., Bettenbrock K., Schuster S., Gilles E.D. *Nature*. 2002. **420**. 190–193.
8. Edwards J.S., Palsson B.O. *PNAS USA*. 2000. **97**. 5528–5533.
9. Ravasz E., Somera A.L., Mongru D.A., Oltvai Z.N. and Barabasi A.L. *Science*. 2002. **297**. 15551–15555.
10. Famili I., Palsson B.O. *J. Theor. Biol.* 2003. **224**. 87–96.
11. Burgard A.P., Nikolaev E.V., Schilling C.H. and Maranas C.D. *Genome Research*. 2004. **14**. 301–312.
12. Papin J.A., Palsson B.O. *J. Theor. Biol.* 2004. **227**. 283–297.
13. Schuster S., Fell D.A., Dandekar T. *Nature biotechnol.* 2000. **18**. 326–332.
14. Kompala D.S., Ramkrishna D., Jansen N.B., Tsao G.T. *Biotechnol. Bioeng.* 1986. **28**. 1044–1056.
15. Savageau M.A. *J. Theor. Biol.* 1969. **25**. 365–369.
16. Palsson B.O., Joshi A., Ozturk S.S. *Fed. Proc.* 1987. **46**. 2485–2489.
17. Ермаков Г.Л. *Биохимия*. 2003. **68** (10). 1395–1406.
18. Ермаков Г.Л. *Биохимия*. 2003. **68** (10). 1381–1394.
19. Вольперт А.И. *Матем. сб.* 1972. **88** (130). 578–588.
20. Иванова А.Н. *Кинетика и катализ*. 1979. **20** (4). 1019–1023.
21. Иванова А.Н. *Кинетика и катализ*. 1979. **20** (4). 1024–1028.
22. Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г., Фадеев С.И. *Мол. Биол.* 2001. **35** (6). 1080–1087.
23. Angeli D., Ferrell J.E., Sontag E.D. *PNAS USA*. 2004. **101**. 1822–1827.
24. Chou K.-C., Liu W.M. *J. Theor. Biol.* 1981. **91**. 637–654.
25. Баландин А.А. *Изв. АН СССР. сер. Хим.* 1943. **1**. 35.
26. Зейгарник А.В., Темкин О.Н. *Кинетика и катализ*. 1994. **35** (5). 702–710.
27. Horiuti J., Nakamura T. *Z. Phys. Chem. Neue Folge*. 1957. **11** (5-6). 358–365.

28. Темкин М.И. *Докл. АН СССР*. 1963. **152** (1). 156–159.
29. Эммануэль Н.М., Кнорре Д.Г. 1974. В кн.: *Курс химической кинетики*. М.: Высшая школа. с. 173 – 181.
30. Степанов Н.Ф., Ерлыкина М.Е., Филиппов Г.Г. В кн.: *Методы линейной алгебры в физической химии*. М.: МГУ. 1976. 156 – 187.
31. Яблонский Г.С., Быков В.И., Горбань А.Н. В кн.: *Кинетические модели каталитических реакций*. Новосибирск: Наука. 1983. 73 – 101.
32. Корзухин М.Д. *Журнал физ. Химии*. 1972. **XLVI** (7). 1845–1847.
33. Харари Ф. *Теория графов*. М.: МИР. 1973. 300 с.
34. Евстегнеев В.А., Касьянов В.Н. *Толковый словарь по теории графов в информатике и программировании*. Новосибирск: Наука. 1999. 286 с.

Материал поступил в редакцию 14.03.2007, опубликован 24.04.2007