

УДК: 57.053/054:[519.17+510.22]:5]

Теоретико-графовый анализ несимметричных отношений включения в структуре гормональной регуляции активности ферментов при стрессе

Зуев Ю.Ф.*

*Тихоокеанский океанологический институт ДВО РАН, Владивосток, 690041,
ул. Балтийская, 43*

Аннотация. Представлены данные теоретико-графового анализа несимметричных и симметричных отношений включения на дескриптивных множествах спектров изменения активности 22 гормонов и 32 ферментов в структуре гормональной регуляции активности ферментов в жировой ткани крысы при стрессе. Результаты анализа содержательно интерпретируются в плане асимметрии изменений ферментативной активности при стрессовом адапционном синдроме и расширяют представление о системной структуре гормональной регуляции метаболизма.

Ключевые слова: *гормональная регуляция ферментов, дескриптивные множества, метаболизм, стресс, теоретико-графовый анализ.*

В данной статье продолжено изучение системной структуры регуляции метаболизма математическими методами на основе теоретико-множественного и теоретико-графового подходов [1–23], которое было начато с исследования изменений гормональной и ферментативной активности при стрессе [1]. Математических исследований по этой теме до последнего времени не встречалось, поэтому указанная статья может быть в числе первых, где показаны возможности некоторых последних разработок в теории мер сходства [2, 3]. Их размещает на своём сайте <http://biocomparison.ucoz.ru/> аспирант Б.И. Сёмкина М. Горшков.

Дальнейший ход данного исследования зависел от решения некоторых принципиальных вопросов оценивания отношений на разных типах множеств, и, в частности, на дескриптивных множествах, характерных для биологических объектов.

В предыдущей работе [1] было показано, что при теоретико-множественном подходе задача анализа изменений ферментативной активности в системе её гормональной регуляции решается на основе численной оценки отношений сходства, устанавливаемых на рассматриваемых множествах; и эти оценки или меры в зависимости от характера множеств могут быть абсолютными или относительным. На одновеликих или нормированных множествах устанавливаются симметричные отношения сходства, выражаемые в абсолютных мерах. И в операциях для отображения их структур допускается использование кластерного анализа. На разновеликих множествах устанавливаются несимметричные отношения сходства, выражаемые в относительных мерах (включений). Таким образом, способ или мера численной оценки отношений на множествах и выбор метода их отображения (кластерный или графовый) будет зависеть от симметрии объектов множества. Приведенные в таблице 1 исходные данные представлены множеством несимметричных векторов (спектров) описаний гормональной активации ферментов. Следовательно, заданную на этом множестве структуру несимметричных отношений

*zuevyf@poi.dvo.ru

отобразить методом кластерного анализа будет невозможно. В таком случае следует использовать теоретико-графовый метод.

До недавнего времени решение последней задачи для разновеликих множеств представляло теоретическую метрологическую проблему, связанную с выбором соответствующей меры оценки несимметричных отношений, и эта проблема уже обсуждалась и конкретно решалась в предыдущей статье [1]. Изучение несимметричных отношений раскрывает иерархическую структуру взаимодействия организма с факторами среды разных уровней, например, физического и биологического [4]. В этом принципиальное биологическое значение этих отношений.

Таблица 1. Данные эффектов гормонов на изменение активности ферментов белой жировой ткани крысы при стрессе¹

Номера ферментов	Частоты положительных эффектов гормонов на активность ферментов																					
	Номера гормонов																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1	0	0	0,1	0,1	1	0,1	0,1	0,1	0	0	0,1	0,1	0	0	0,1	0,1	0,1	0	0,1	0,1	0,1	0,1
2	0	0	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0,1	0,1	0,1	1	0,1	0	0,1	0,1
3	0	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	1	0	0	0	0	0	0	1	0,2	0,2	0,2	0	0,2	0,2
4	0,2	0,2	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	1	0,2	0,2	0,2	0	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
5	0	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	1	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0	0,2	0
6	0,2	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0	0	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0
7	0,2	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0
8	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0	0	0	0,2	0,2	0,2	0,2	1	0,2	0,2	0,2
9	0	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	1	0	0	0	0	0,4	0,4	0,4	0,4	1	0,4	0,4	0,4	1
10	0,3	0	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	1	0,3	0,3	0,3	0,3	0	1	0,3	0	0,3	0,3	0,3	0,3	0
11	0	0	0	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0	0	0,3	0,3	1	0,3	1	0,3	0,3
12	0	0	0,3	0,3	0,3	0,3	1	0,3	1	0	0	0,3	0	0	0	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	1
13	0	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	1	0	0	0	0	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	1
14	0	0	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	1	0	0,3	0	0	0	0	0,3	0,3	0,3	1	0,3	0,3	1	0,3
15	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1	0,8	0,8	1	1	1	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0
16	0,8	1	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0	1	0,8	0,8	1	1	1	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
17	0,9	1	1	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1	1	1	1	1	1	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
18	1	1	0,7	0,7	0	0,7	1	0,7	1	1	1	1	1	1	0	0,7	0,7	0,7	0	0	0,7	0,7
19	1	0,7	0,7	0	0,7	0	0,7	0,7	0	1	1	1	1	1	1	0,7	1	0,7	0	1	0,7	0,7
20	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0	1	1	1	1	0,7	1	1	1	0,7	0,7	0,7	0,7	0	1	0,7	0
21	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0	0,7	0,7	0,7	1	0,7	1	1	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0	1	1
22	1	1	0,7	0	0,7	0	0,7	0,7	1	1	1	0,7	1	0,7	0,7	0,7	0,7	0	0,7	0,7	0,7	0,7
23	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1	0,7	0
24	0	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1	1	1	1	0	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
25	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1	0,7	0,7	0,7	0	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1
26	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	0,5	1	0,5	1	1	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0	0	0,5	0	0
27	0,5	0	0,5	0,5	0	0,5	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0,5	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0
28	0,5	0	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0	1	1	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0,5	0
29	1	1	0,6	0	0	0	1	1	1	1	0,6	1	1	1	0	0,6	0,6	0,6	1	0	0	0
30	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0	0,6	0,6	0,6	1	0,6	0,6	0,6	0,6	0	1	0,6	0,6	0,6
31	0	0	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	1	0,6	0,6	0,6	1	0	1	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	1
32	1	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0	1	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1

С разработкой Б.И. Сёмкиным на основе мер включения аксиоматической теории мер сходства [5] в практику использования множества мер для количественной оценки отношений сходства была внесена теоретическая ясность и метрологическая корректность. Оценка сходства по мерам включения для сравнительного анализа связей объектов стала признаваться после того, как во флористике Юрцевым Б.А. и

¹Нумерация ферментов и гормонов соответствует нумерации на рисунках 1 и 2 и в таблицах.

Сёмкиным Б.И. было дано содержательное и математическое обоснование односторонних (унарных) мер несимметричных отношений [2, 6, 7]. Эти меры оценки, построенные на мерах включения, позволяют проводить на биологических объектах также анализ несимметричных и смешанных отношений, что до этого являлось нерешённой проблемой.

Ранее [1] методом иерархического кластерного анализа на двух множествах объектов (22 гормонов и 32 ферментов) была выявлена структура гормональной регуляции (изменений) активности ферментов (ГРАФ) под действием стресса.

Несимметричность гормональной регуляции ферментов первично отражена в разновеликости векторов-столбцов и строк таблицы 1. Графическая модель (рис. 1 и 2) структуры симметричных отношений сходства, построенная на мере Браун-Бланке [2, 8, 9] оказалась содержательно (биохимически) достаточно хорошо интерпретируемой.

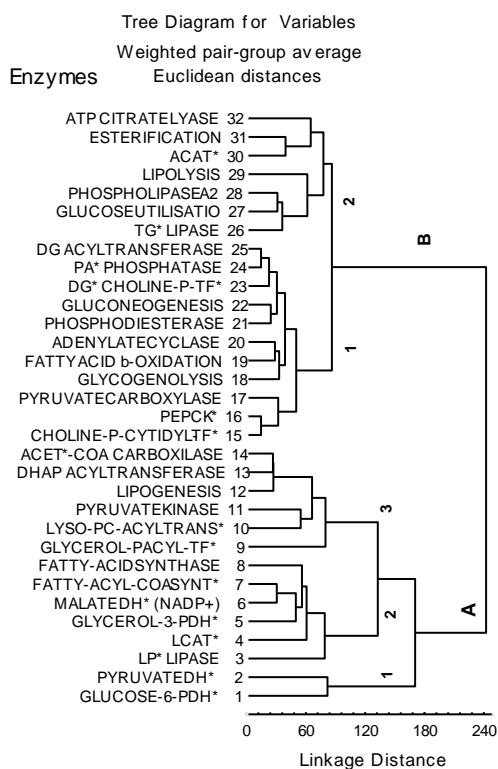


Рис. 1. Дендрограмма для классификации 32 ферментов углеводно-липидного обмена белой жировой ткани крысы по изменению их активности в процессе гормональной регуляции 22 гормонами и метаболитами при стрессе. А(1,2,3) – кластеры анаболических ферментов; В(1,2) – кластеры катаболических ферментов. LinkageDistance – шкала расстояний (в относительных единицах).

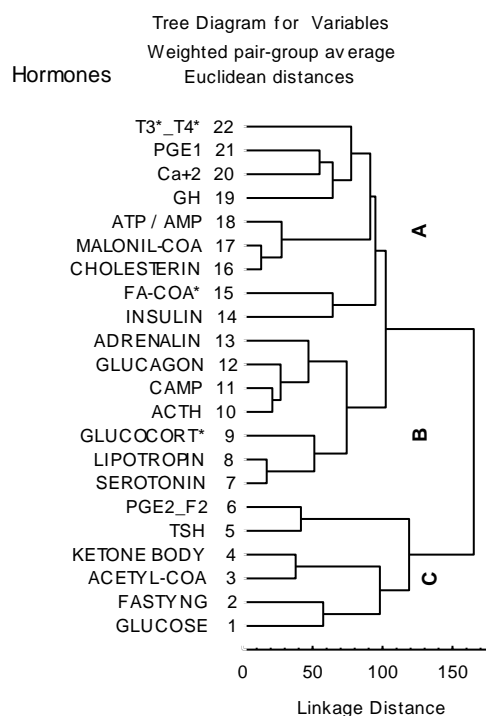


Рис. 2. Дендрограмма для классификации 22 гормонов и метаболитов по изменению их активности в процессе гормональной регуляции 32 ферментов углеводно-липидного обмена белой жировой ткани крысы при стрессе. А – кластер анаболических гормонов; В – кластер катаболических гормонов; С – кластер пермиссивных гормонов.

Но так как данные меры сходства исключают информацию о несимметричных отношениях, кластерный анализ не может отображать этот характер отношений объектов, и поэтому имеет меньшую информативность, чем графовый анализ. Последний позволяет отображать смешанные симметричные и несимметричные отношения сходства на орграфах включения в графическом и табличном виде.

Изучение несимметричных отношений, применительно к исследованию изменений гормональной и ферментативной активности при действии стресса или других факторов, призвано выявить специфическую асимметрию в гормональной регуляции

ферментов и, в конечном счёте, асимметрию изменений метаболизма, известных как стрессовый адаптационный синдром (САС), или иных факторов изменения метаболизма. Выявление структуры такой асимметрии и является задачей этой статьи.

Для определения на указанных множествах (табл. 2 и 3) смешанных отношений решающее значение имел выбор согласованной меры симметризации (усреднения) масштабов разновеликих объектов. Для построения такой модели теоретически подходила только мера Браун-Бланке ($K_{\tau-\infty}$), которая, как показал Сёмкин, удовлетворяет всем 4-м условиям (аксиомам) меры сходства [2, 8], т. е. не является квазимерой, а является самой простой и минимальной мерой в континууме промежуточных мер (Серенсена, Охай, Кульчинского и Жаккара), определяемых усреднением парных мер включения [2]. Кроме того, это единственная из мер процентного сходства, которая согласуется с мерами включения [8], что необходимо для сравнительного анализа смешанных (симметричных и несимметричных) отношений. В связи с последней задачей и возникла такая сторона проблемы выбора мер, как их согласование. Проблематики согласования мер Б.И. Сёмкин касался ещё в 1977 г. [10]. Но недавно (2007–2009) он разработал её более широко и обстоятельно [2, 3]. Вопросы теоретического обоснования выбора мер рассматривались им в ряде работ на разных типах флористических множеств [2,3, 5–8, 10–14]. Особое место в них занимает приложение аксиоматической теории мер сходства к дескриптивным (упорядоченным весовым) множествам, впервые предложенным им в 1973 г. [15].

Понятно, что иерархическая классификация строится на разных уровнях различий (асимметрии) элементов описаний. Но, с другой стороны, необходимым условием этого должна быть сравнимость масштабов изменчивости объектов, т. е. объёмы или веса дескриптивных наборов их описаний должны быть симметричными или нормированными. С этой целью исследователями для конкретных задач изобреталось множество различных мер симметризации (усреднения) объектов. Тем не менее, как было показано Б.И. Сёмкиным [6, 9, 11, 13], их объединяет общая зависимость, которую можно описать формулой среднего степенного двух несимметричных мер включения

$$K_{\alpha,\beta}^{(\eta)} = \left(\frac{K_{\alpha/\beta}^{\eta} + K_{\beta/\alpha}^{\eta}}{2} \right)^{1/\eta}, \quad (1)$$

(где $K_{\alpha/\beta} \neq K_{\beta/\alpha}$, α и β – номера двух сравниваемых объектов), и которое при $\eta = +\infty$, $\eta = 0$, $\eta = 1$, $\eta = -1$ даёт семейство мер сходства, упорядоченных по параметру η и называемых, соответственно, мерами Симпсона $K_{\alpha,\beta}^{(+\infty)} = \max(K_{\alpha/\beta}, K_{\beta/\alpha})$, Охай

$$K_{\alpha,\beta}^{(0)} = \sqrt{K_{\alpha/\beta} \cdot K_{\beta/\alpha}}, \quad \text{Кульчинского} \quad K_{\alpha,\beta}^{(1)} = \frac{1}{2}(K_{\alpha/\beta} + K_{\beta/\alpha}) \quad \text{и} \quad \text{Сьеренсена} \\ K_{\alpha,\beta}^{(-1)} = (2K_{\alpha/\beta} \cdot K_{\beta/\alpha}) / (K_{\alpha/\beta} + K_{\beta/\alpha}) \quad [13].$$

Здесь можно отметить, что формула (1), не смотря на сходство с известной обобщённой формулой средних Колмогорова [13, 16], имеет иное функциональное назначение, т. к. описывает меру сходства только на основе парного среднего степенного арифметического включений, тогда как формула взвешенного среднего степенного Колмогорова используется в алгоритме кластеризации. Вопросам систематизации, классификации и эквивалентности парных мер сходства посвящен ряд специальных статей Б.И. Сёмкина [2, 3, 5, 10, 11, 13, 14].

Несимметричность отношений отображается на матрице мер включений в виде симметричных относительно диагонали матрицы пар максимальных и минимальных мер, соответствующих меньшим и большим по весу объектам сравнения. Введение

порога $\Delta\%$ на матрице включений позволяет выделять разные подмножества и отображать смешанные отношения объектов (симметричные и несимметричные) в виде смешанных и ориентированных графов или булевых матриц включений [12, 13, 17–20].

В графовой интерпретации симметричные отношения объектов (вершин графа) характеризуются степенями $d(A)$, а несимметричные – полустепенями захода $d^+(A)$ и исхода $d^-(A)$ дуг в вершины орграфа или с помощью предложенного Б.И. Сёмкиным индекса преобладания этих полустепеней $d_n(A)$, который нормирует эти характеристики интервалом от -1 до $+1$ [12, 18–20]. В содержательной интерпретации это соответствует несимметричности объектов, например, по «видовому богатству» или «банальности и оригинальности».

Как показано Сёмкиным [12] и Кафановым [18], индекс преобладания $d_n(A)$ линейно коррелирует с видовым богатством (обилием элементов множеств) и характеризует специфичность богатства объектов. С помощью этой математической характеристики несимметричности объясняют многие особенности структурной организации поведения единиц биосферы и влияния действующих факторов [18–20]. Поскольку в нашем случае фактором структурной организации множеств выступает стресс, то анализ указанного отношения на орграфе или матрице должен дать дополнительные характеристики структуры ГРАФ при стрессе. На этой основе предполагалось получить количественную и содержательную оценку таких особенностей, как асимметрия и координация в изменении активности отдельных групп гормонов и ферментов, вызванные стрессом, которые наблюдаются в таблице 1, но не отображаются в структуре симметричных отношений сходства на дендрограмме (рис. 1 и 2) [1].

В настоящей работе ставилась только цель – математически выявить и описать структуру отношений сходства в системе ГРАФ на основе не интуитивного, а теоретически обоснованного подхода к выбору мер. Для детального обсуждения разных аспектов метаболизма, в связи с полученными математическими характеристиками отношений, потребуется отдельная статья. По этой же причине ограничен обзор литературы и обсуждение биологических аспектов работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения задачи использованы материалы предыдущей статьи [1]. Основным источником данных по гормональной регуляции ферментов, наряду с [24–30], были табличные данные из монографии Т.Н. Протасовой [31]. Структуру отношений включения исследовали на двух дескриптивных множествах: гормонов и метаболитов (далее - гормонов) $\alpha(R_j)$, $j = 1, 2, \dots, 22$, и ферментов $\alpha(S_i)$, $i = 1, 2, \dots, 32$, представленных в таблице 1. Здесь α – элементы, а R_j и S_i , соответственно, вектор-столбцы и вектор-строки таблицы 1.

На основе данных таблицы 1, представленной описаниями спектров ГРАФ (дескриптивными наборами частот), по описанной методике [1] были рассчитаны 4 матрицы мер включений: две для ферментов $K(S_i; S_l)$ и $K(S_l; S_i)$, где $i, l \in I$ (индексное множество для 32 ферментов), и две для гормонов $K(R_k; R_j)$ и $K(R_j; R_k)$, где $j, k \in J$ (индексное множество для 22 гормонов). Из них две – несимметричные матрицы смешанных мер включения (табл. 2 и 3) и две – матрицы минимальных мер включения (здесь они не приводятся, т. к. даны в работе [1]). Последние в то же время есть симметричные матрицы сходства. Теоретически они являются результатом операции «транзитивного замыкания», для элементов которых выполняется ультраметрическое неравенство [13]. Практически их можно получить выборочно, как описано в [1].

Таблица 2. Матрица смешанных мер включения для спектров гормональной активации 32 ферментов при стрессе (фрагменты: 1–6, 26–32 по строкам; 1–11, 22–32 по столбцам).

Номера ферментов	Меры включения (%)																															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32										
1	100	43	52	57	57	57	61	61	65	61	65	74	83	87	87	39	52	48	35	78	83	78										
2	45	100	59	55	59	55	55	64	100	59	95	45	82	86	86	32	59	64	55	50	82	73										
3	29	31	100	52	57	57	52	62	86	74	62	79	88	93	93	48	50	55	67	62	90	76										
4	28	26	48	100	61	61	65	65	61	67	72	87	89	91	89	74	74	78	65	83	78	80										
5	31	31	57	67	100	67	76	71	62	79	74	86	93	76	76	76	86	90	76	90	100	71										
6	41	38	75	88	88	100	94	94	81	94	88	81	100	94	100	69	81	81	69	88	94	100										
26	8	6	18	31	29	20	24	22	41	39	32	87	84	81	77	100	82	82	83	77	67	64										
27	10	11	18	30	31	23	28	23	39	45	37	77	82	79	76	78	100	83	70	75	78	61										
28	10	13	21	33	35	24	29	26	45	43	37	81	86	84	80	82	86	100	78	81	75	73										
29	6	9	22	23	25	17	18	23	37	33	28	84	79	73	74	70	62	66	100	66	62	58										
30	14	9	20	30	30	22	27	31	48	40	38	88	91	85	90	66	67	70	67	100	83	69										
31	15	14	29	28	32	23	26	29	57	50	44	82	88	88	90	57	69	64	62	82	100	69										
32	16	15	29	34	27	29	29	32	62	45	47	81	85	85	95	64	64	73	68	80	82	100										

Таблица 3. Матрица смешанных мер включения для спектров изменения активности 22 гормонов и метаболитов при стрессе (фрагменты 1–10,14–22).

Номера гормонов и метаболитов	Меры включения (%)																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	15	16	17	18	19	20	21	22			
1 GLUCOSE	100	23	36	28	58	35	67	70	67	30	58	53	44	45	83	30	59	79	85			
2 FASTYNG	69	100	100	88	100	88	96	96	96	46	81	73	65	50	77	54	88	100	100			
3 ACETYL COA	66	61	100	60	97	90	93	97	97	52	83	76	69	55	79	59	83	100	100			
4 KETONE BODY	67	72	80	100	88	77	85	88	88	47	78	63	60	47	69	47	75	94	95			
5 TSH	72	42	66	45	100	65	89	92	92	42	81	78	66	54	75	51	79	97	97			
6 PGE2 / F2	58	49	81	52	85	100	84	91	94	63	88	81	75	66	74	60	74	96	96			
7 SEROTONIN	56	27	42	29	59	42	100	88	88	30	76	70	53	47	77	36	62	94	95			
8 LIPOTROPIN	57	27	44	30	61	45	88	100	94	37	84	78	60	59	75	44	65	98	98			
9 GLUCOCORT*	55	27	44	30	61	47	88	94	100	35	81	75	60	53	78	41	65	98	98			
10 ACTH	47	24	45	30	53	60	58	70	67	100	85	94	66	90	78	71	57	84	90			
11 CAMP	54	31	50	35	69	51	78	84	80	36	81	78	62	58	73	47	63	91	92			
12 GLUCAGON	29	13	24	14	37	29	48	56	53	40	84	94	58	63	59	44	40	79	82			
13 ADRENALIN	39	17	29	20	43	34	58	66	63	36	91	94	52	62	66	43	44	89	91			
14 INSULIN	37	17	29	21	42	34	59	66	63	35	100	92	51	55	68	42	46	88	90			
15 FA COA	33	16	26	16	40	31	54	60	58	38	91	100	54	61	68	43	44	85	87			
16 CHOLESTERIN	44	22	38	25	53	46	64	73	73	42	80	85	100	65	63	39	55	84	87			
17 MALONIL COA	43	16	29	18	41	38	54	68	61	54	81	91	61	100	66	55	48	83	85			
18 ATP / AMP	51	16	27	18	37	28	58	56	58	31	65	66	39	43	100	31	48	80	86			
19 GH	42	25	45	27	58	51	62	76	70	63	92	96	55	81	70	100	56	85	91			
20 CA2+	61	31	47	32	65	46	77	81	81	38	73	71	56	52	80	41	100	92	93			
21 PGE1	47	20	32	23	46	34	67	70	70	31	81	79	49	51	76	36	52	100	99			
22 T3 / T4*	46	18	30	21	43	32	63	65	65	31	76	75	47	49	76	35	49	92	100			

Задав на данных матрицах пороговые величины $\Delta\%$ ($0 < \Delta \leq 100$) [13, 18], далее путём замены значений $K(R_k; R_j) \geq \Delta$, $K(R_j; R_k) \geq \Delta$, и $K(S_i; S_j) \geq \Delta$, $K(S_j; S_i) \geq \Delta$ на 1, а остальных на 0, переходим к булевым матрицам включений, соответственно, для ферментов (табл. 4) и гормонов (табл. 5).

Таблица 4. Булева матрица смешанных мер включения для таблицы 2. $\Delta=73\%$ (фрагмент 1–8 из 32).

Номера ферментов	Включения (0,1)																																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	
2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
3	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
5	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
6	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1
7	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1
8	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1

Аналогичная операция проводилась с матрицами минимальных мер включения (симметричных отношений сходства), и получали соответствующие булевы матрицы сходства для ферментов и гормонов, которые здесь не приведены, но по ним рассчитаны степени вершин графов $d(A)$.

Таблица 5. Булева матрица смешанных мер включения для таблицы 3. $\Delta=78\%$.

Номера гормонов и метаболитов	Включения (0,1)																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1 GLUCOSE	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
2 FASTYNG	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
3 ACETYL COA	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1
4 KETONE BODY	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
5 TSH	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1
6 PGE2 / F2	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
7 SEROTONIN	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
8 LIPOTROPIN	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
9 GLUCOCORT*	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1
10 ACTH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1
11 CAMP	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1
12 GLUCAGON	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
13 ADRENALIN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
14 INSULIN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
15 FA COA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
16 CHOLESTERIN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1
17 MALONIL COA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1
18 ATP / AMP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
19 GH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1
20 CA2+	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
21 PGE1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
22 T3 / T4*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Анализ булевых матриц включений и расчёт индексов преобладания для графовой характеристики объектов заключается в подсчёте сумм по столбцам и по строкам. Эти суммы, соответственно, отвечают полустепеням захода и исхода дуг, инцидентных вершинам соответствующего орграфа [12, 13, 18–20]. Индексы преобладания вычисляют по формуле:

$$d_n(A) = \frac{d^+(A) - d^-(A)}{n-1}, \quad (2)$$

где n – число вершин графа или объектов множества. Индексы характеризуют вершины по степени специфичности или неспецифичности их свойств [12, 18]. Полуустепени захода и исхода, посчитанные по симметричным матрицам минимальных мер включений, также симметричны $d^+(A) = d^-(A)$, и являются степенями $d(A)$ вершин. Различие подмножеств вершин (классов) по степеням характеризует их несимметричность по числу двусторонних связей (рёбер).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам графового анализа смешанных отношений включения-сходства, представленных индексами включения в таблицах 6 и 7, можно судить о характере несимметричности изменений активности в системе ГРАФ при стрессе. Интегральной характеристикой несимметричных отношений включения является индекс преобладания полуустепеней захода и исхода $d_n(A)$ (в таблицах – 4-й столбец). Преобладание положительных значений $+d_n(A)$ интерпретируется как характеристика специфичности (оригинальности) спектров ГРАФ, а преобладание отрицательных значений $-d_n(A)$ – как характеристика их неспецифичности (банальности).

Таблица 6. Индексы включения для характеристики несимметричности спектров гормональной активации ферментов при стрессе

Ферменты	Степени захода/исхода, индексы преобладания, степени вершин					
	1	2	3	4	5	6
	$d^+(A)$	$d^-(A)$	$d^+ - d^-$	$d_n(A)$	$d(A)$	Вес
1 Glucose-6-P DH*	0	13	-13	-0,4	1	2
2 Pyruvate DH*	0	13	-13	-0,4	1	2
3 LP* Lipase	1	16	-15	-0,5	8	4
4 LCAT*	2	17	-15	-0,5	6	5
5 Glycerol-3-P DH*	3	20	-17	-0,5	6	4
6 Malate DH* (NADP+)	2	27	-25	-0,8	6	3
7 Fatty-Acyl-CoA Synthase	3	22	-19	-0,6	7	4
8 Fatty-Acid Synthase	3	14	-11	-0,4	8	4
9 Glycerol-P-Acyltransferase	8	13	-5	-0,2	10	9
10 Lyso-PC-Acyltransferase	5	13	-8	-0,3	8	7
11 Pyruvate Kinase	5	12	-7	-0,2	7	7
12 Lipogenesis	5	15	-10	-0,3	8	7
13 DHAP* Acyltransferase	7	16	-9	-0,3	8	7
14 Acetyl-CoA Carboxilase	6	14	-8	-0,3	9	7
15 Choline-P-Cytidyltransferase	32	10	+22	+0,7	18	18
16 PEPCK*	31	10	+21	+0,7	18	18
17 Pyruvate Carboxylase	32	9	+23	+0,7	18	21
18 Glycogenolysis	27	11	+16	+0,5	18	15
19 Fatty Acid β -Oxidation	24	10	+14	+0,5	18	15
20 Adenylate Cyclase	30	10	+20	+0,6	18	16
21 Phosphodiesterase	32	11	+21	+0,7	18	16
22 Gluconeogenesis	29	11	+18	+0,6	18	15
23 DG* Choline-P-transferase	32	12	+20	+0,6	18	15
24 PA* Phosphatase	32	11	+21	+0,7	19	15
25 DG* Acyltransferase	32	12	+20	+0,6	19	15
26 TG* Lipase	5	15	-10	-0,3	18	11
27 Glucose Utilisation	8	15	-7	-0,2	18	12
28 Phospholipase A2	8	17	-9	-0,3	18	11
29 Lipolysis	5	11	-6	-0,2	18	13
30 ACAT*	20	12	+8	+0,3	18	13
31 Esterification	22	12	+10	+0,3	20	13
32 ATP Citrate Lyase	15	14	+11	+0,0	20	11

В пространстве отношений сходства характеристикой несимметричности между классами объектов являются степени вершин графа $d(A)$ (5-й столбец). Они, характеризуя каждую пару вершин числом инцидентных им симметричных связей (рёбер), разбиваются заданным $\Delta\%$ на классы близких по значению $d(A)$ спектров. Применительно к нашей задаче $d(A)$ можно содержательно интерпретировать как степень корреляции, согласованности спектров ГРАФ на каждом из подмножеств (катаболических или анаболических классов) ферментов и гормонов.

Веса элементов в матрицах представлены значениями диагональных элементов матриц пересечений и, очевидно, имеют аналогию с флористическим «видовым богатством и обилием» объектов. Они отражают корпоративность и коллективность изменений активности гормонов и ферментов.

Таблица 7. Индексы включения для характеристики несимметричности спектров активации гормонов при стрессе

Гормоны и метаболиты	Полустепени захода и исхода, индексы преобладания, степени вершин и веса					
	1 $d^+(A)$	2 $d^-(A)$	3 $d^+ - d^-$	4 $d_n(A)$	5 $d(A)$	6 Вес
1 Glucose	0	3	-3	-0,1	5	9
2 Fasting	0	12	-12	-0,6	3	8
3 Acetyl CoA	3	11	-8	-0,4	5	8
4 Ketones	1	7	-6	-0,3	3	7
5 TSH	4	9	-5	-0,2	9	5
6 PGE2 / F2	2	10	-8	-0,4	4	4
7 Serotonin	7	4	+3	+0,1	12	24
8 Lipotropin	9	7	+2	+0,1	16	23
9 Glucocort*	9	6	+3	+0,1	13	21
10 ACTH	0	7	-7	-0,3	3	21
11 CAMP	2	6	-4	-0,2	6	21
12 Glucagon	5	5	+0	0,0	9	19
13 Adrenalin	9	5	+4	+0,2	11	18
14 Insulin	15	4	+11	-0,5	10	14
15 FA COA	12	5	+7	-0,3	10	13
16 Cholesterin	0	4	-4	-0,2	5	16
17 Malonil CoA	2	6	-4	-0,2	6	16
18 ATP / AMP	4	2	+2	+0,1	9	16
19 GH	0	7	-7	-0,3	2	13
20 CA2+	3	5	-2	-0,1	7	12
21 PGE1	21	3	+18	+0,9	10	11
22 T3 / T4*	21	1	+20	+0,9	10	13

Как видно в таблице 6, распределение индексов включения $d_n(A)$, $d(A)$ и весов по классифицированному множеству ферментов характеризует его таким образом, что катаболические ферменты (15–32), повышающие свою активность при стрессе, имеют согласованные ($d(A)$ от 18 до 20), специфические ($d_n(A)$ от +0,6 до +0,7), с большими весами (от 11 до 21) характеристики несимметричности спектров ГРАФ. Тогда как анаболические ферменты (1–14), преимущественно понижающие свою активность при стрессе, имеют, соответственно, несогласованные ($d(A)$ от 1 до 10), неспецифические ($d_n(A)$ от -0,3 до -0,8), с малыми весами (от 2 до 9) характеристики спектров ГРАФ.

В индексах включений для спектров гормонов (табл. 7) такой чёткой ориентации на стресс-активные и пассивные гормоны, как для ферментов, не наблюдается. Это может

быть связано с недостаточно презентативной выборкой (всего 22 элемента) из универсального множества гормонов подобно недостаточной статистической выборке из генеральной совокупности [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методами графового анализа отношений включения-сходства (на основе смешанных мер включения), в структуре гормональной регуляции активности ферментов на множествах 22 гормонов и 32 ферментов углеводно-липидного обмена, в численных индексах были получены графовые характеристики симметричных и несимметричных отношений в гормональной регуляции ферментов при стрессе.

Структура ГРАФ, полученная в результате кластерного анализа для симметричных отношений на матрицах мер сходства (мера Браун-Бланке) является неполной, т. к. содержит только информацию о симметричном (двустороннем) изменении активности гормонов и ферментов и не содержит информации о несимметричных, невзаимосвязанных, односторонних, изменениях их активности. Характеристики несимметричных изменений активности раскрывает графовый анализ отношений включения. В результате анализа смешанных отношений между элементами указанных множеств были выявлены три типа характеристик (индексов) связей: специфические (оригинальные), неспецифические (банальные) и симметричные, в разной степени относящиеся к определённым классам ферментов и гормонов. Таким образом, каждый класс (подмножество) ферментов и гормонов имеет свои, определённые стрессовым фактором структуры и типы симметричных и несимметричных отношений и их содержательные (биохимические) интерпретации. В данной статье задача такой интерпретации в метаболическом плане не ставилась, но она представляет интерес для будущей работы.

В общем виде в классах катаболических (стрессовых) ферментов и гормонов, повышающих свою активность при стрессе, наблюдается высокая степень согласованности и, вместе с тем, высокая специфичность гормональной регуляции ферментов на фоне большого дескриптивного веса активации ГРАФ (большей частоты повышения активности), по крайней мере, для ферментов (табл. 6). Напротив, в классах анаболических ферментов и гормонов, понижающих или не изменяющих свою активность при стрессе, наблюдается противоположная картина – низкая степень согласованности в сочетании с малой специфичностью гормональной регуляции на фоне малого (для ферментов) дескриптивного веса (табл. 7).

Следует заметить, что содержательная биохимическая интерпретация результатов графового анализа в данной работе полностью соответствует интерпретации результатов кластерного анализа в работе [1], что подтверждает согласованность обоих подходов на основе использования меры Браун-Бланке, как предусматривалось теорией мер сходства [2, 3, 8]. Если симметричные отношения показывают (в кластерном анализе) только структуру функциональной согласованности, сходства в изменении активности ферментов и гормонов при стрессе, то индексы несимметричности дополнительно показывают ещё две характеристики изменения их активности – специфичность и неспецифичность, которые имеют совершенно разное проявление для стресс-активных и стресс-пассивных гормонов и ферментов в группах А и В (табл. 6 и 7). Именно этот результат является главным в биологическом содержании данной работы и новым в исследовании гормональной регуляции активности ферментов.

Полученные данные анализа симметричных и несимметричных отношений на множествах гормонов и ферментов при стрессе согласуются с известными биохимическими и физиологическими данными и представлениями о стрессовом адаптационном синдроме (САС) как целостной неспецифической адаптационной реакции организма [24]. Для САС характерна координация и кооперация регуляторных

и метаболических реакций и перестроек организма со стороны системы гормональной регуляции [24–31], что и показал на множествах её элементов проведенный анализ.

Выражаю глубокую признательность профессору Б.И. Сёмкину за ценные замечания по вопросам применения теории мер сходства в анализе отношений на дескриптивных множествах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zuev Yu.F. Revealing the structure of hormonal regulation of enzymes by the pattern recognition method. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2009. V. 19. No. 1. P. 209–218.
2. Сёмкин Б.И. Количественные показатели для оценки односторонних флористических связей предложенных Б.А. Юрцевым. *Бот. журн.* 2007. Т. 92. № 4. С. 570–583.
3. Сёмкин Б.И., Орешко А.П., Горшков М.В. Об использовании биоинформационных технологий в сравнительной флористике. III. Относительные меры сходства и различия дескриптивных множеств. *Бюллетень Ботанического сада-института ДВО РАН*. 2010. Вып. 6. С. 76–89. URL: http://biocomparison.ucoz.ru/ld/0/21_bgi_6.pdf (дата обращения: 30.11.2013).
4. Zuev Yu.Fh. The mathematical analysis of metabolic processes and states thermodynamic orderliness. In: *11th International Conference "Pattern Recognition and Image Analysis: New Information Technologies" (PRIA-11-2013)*. Samara: IPSI RAS, 2013. V. 2. P. 775–778.
5. Semkin B.I. Elementary theory of similarities and its use in biology and geography. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2012. V. 22. № 1. P. 92–98.
6. Юрцев Б.А., Сёмкин Б.И. Изучение конкретных и парциальных флор с помощью математических методов. *Бот. журн.* . 1980. Т. 65. № 12. С. 1706–1718.
7. Сёмкин Б.И. К методике анализа разновеликих множеств в сравнительной флористике. *Комаровские чтения*. 2008. Вып. LVI. С. 179–195.
8. Сёмкин Б.И. О связи между средними значениями двух мер включения и мерами сходства. *Бюллетень Ботанического сада-института ДВО РАН*. 2009. Вып. 3. С. 91–101. URL: http://old.botsad.ru/journal/number3/number3_7.pdf (дата обращения: 30.11.2013).
9. Braun-Blanquet J. *Pflanzensoziologie Grundzuge der Vegetationskunde*. Berlin: Springer, 1928. 330 p.
10. Сёмкин Б.И., Комарова Т.А. Анализ фитоценологических описаний с использованием мер включения (на примере растительных сообществ долины реки Амгуэмы на Чукотке). *Бот. журн.* 1977. Т. 62. № 1. С. 54–63.
11. Сёмкин Б.И. Эквивалентность мер близости и иерархическая классификация многомерных данных. В: *Иерархические классификационные построения в географической экологии и систематике*. Владивосток, 1979. С. 97–112.
12. Сёмкин Б.И., Куликова Л. С. *Методика математического анализа списков видов насекомых в естественных и культурных биоценозах*. Препринт. Владивосток: ДВНЦ АН Наук СССР, 1981. 73 с.
13. Сёмкин Б.И. Теоретико-графовые методы в сравнительной флористике. В: *Теоретич. и методические проблемы сравнительной флористики*. Матер. II рабоч. совещ. по сравнительной флористике (Неринга, 1983). Л.: Наука, 1987. С. 149–163.
14. Сёмкин Б.И. *Сравнительный многомерный анализ структуры организации растительного покрова*. Автореф. докт. дисс. Ленинград: ЛГУ, 1987. 34 с.

15. Сёмкин Б.И. Дескриптивные множества и их приложения. В: *Исследование систем*. Т. 1. *Анализ сложных систем*. Владивосток: ДВНЦ АН СССР. 1973. С 83–94.
16. Айвазян С.А., Бажаева З.И., Староверов О.В. *Классификация многомерных наблюдений*. М.: Статистика, 1974. 240 с.
17. Андреев В.Л. Системы классификации в биогеографии и систематике (детерминистские методы). В: *Иерархические классификационные построения в географической экологии и систематике*. Владивосток, 1979. С. 3–59.
18. Кафанов А.И. Влияние видового богатства и обилия на меры включения при теоретико-графовом анализе. *Известия СО АН СССР. Сер. биол. науки*. 1994. № 3. С. 428–434.
19. Zuev Yu.F. The Analysis of the Set-theory Inclusion Relation in Structure of Hormonal Regulation of Enzymes. In: *9th International conference "Pattern recognition and images analysis: new information technologies" (PRIA-9-2008)*. 2008, V. 2. P. 382-385.
20. Zuev Yu.F. Supplementary of variance and cluster analysis in the estimation of reliability of changes in lipid lung composition with small samples. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2011. V. 21. No. 3. P. 586–589.
21. Зуев Ю.Ф., Сёмкин Б.И. Об оценке изменений жирнокислотного состава фосфолипидов лёгких при некоторых воздействиях на организм. *Известия СО АН СССР. Сер. биол. науки*. 1989. № 3. С. 21–24.
22. Зуев Ю.Ф. Иерархическая классификация органов животных по метаболическим типам углеводно-липидного обмена математическими методами (количественное подтверждение гипотезы А. Лабори). *Сибирский экологический журнал*. 1997. № 6. С. 559–569.
23. Миркин Б.Г. *Анализ качественных признаков*. М.: Статистика, 1976. 168 с.
24. Хайдарлиу С.Х. *Функциональная биохимия адаптации*. Кишинёв: ШТИница, 1984. 272 с.
25. Кучеренко Н.Е., Германюк Я.Л., Васильев А.Н. *Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ*. Киев: Вища школа, 1986. 248 с.
26. Ньюсхольм Э., Старт К. *Регуляция метаболизма*. М.: Мир, 1977. 407 с.
27. Панин Л.Е. *Биохимические механизмы стресса*. Новосибирск: Наука, 1983. 234 с.
28. Таракулов Я.Х., Саатов Т.С., Халиков С.К., Исаев Э.И., Гайнутдинов М.Х. *Циклические нуклеотиды и гормональная регуляция клеточного метаболизма*. Ташкент: Изд-во «Фан» Уз ССР, 1983. 240 с.
29. Теппермен Дж., Теппермен Х. *Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс*. М.: Мир, 1989. 656 с.
30. Хочачка П., Сомеро Дж. *Биохимическая адаптация*. М.: Мир, 1988. 568 с.
31. Протасова Т.Н. *Гормональная регуляция активности ферментов*. М.: Медицина, 1975. 239 с.

Материал поступил в редакцию 29.12.2013, опубликован 28.03.2014.