МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ И БИОИНФОРМАТИКА, 2007, том 2, №1, с.48-59,
http://www.matbio.org/downloads/Ermakov2007(2_48).pdf

========================== **БИОИНФОРМАТИКА** ==========================

УДК: 577.151.01

Стехиометрический анализ биохимических систем на графах. II. Графовые образы балансных соотношений

Ермаков Г.Л.*

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

Аннотация. Рассмотрено применение графических правил нахождения балансных соотношений (линейных интегралов движения), кинетических уравнений биохимических систем. На простых примерах гипотетических реакций показано, что представление сложной реакции/метаболической сети в виде связного ориентированного двудольного графа и использование его свойств позволяет выявлять вещества, связанные балансными соотношениями, и сформулировать графовые критерии их существования. Показано, что графовыми образами балансных соотношений в графе открытой биохимической системы являются подграфы в виде либо простых и/или сложных циклов, либо в виде совокупности простых и/или сложных циклов и соединяющих их мостов.

Ключевые слова: *графы, стехиометрический анализ, балансные соотношения*

В первой части работы было показано, что представление сети биохимических реакций в виде связного ориентированного двудольного графа и использование его свойств позволяет визуализировать компоненты реакций, связанные балансными соотношениями (законы сохранения количества вещества, линейные интегралы движения). Были сформулированы графические правила нахождения всех линейных интегралов движения, кинетических уравнений сложных реакций/метаболических сетей. Цель настоящей работы – показать на примере стехиометрического анализа простейших гипотетических реакций особенности графической процедуры выявления балансных соотношений биохимических систем.

Известно, что система n-го порядка обыкновенных дифференциальных уравнений (кинетические уравнения), описывающих динамику биохимической системы, состоящей из n компонентов и m реакций, имеет L независимых линейных интегралов движения вида

$$\phi_{i1} \cdot x_1 + \ldots + \phi_{in} \cdot x_n = C_i \qquad (i = 1, \ldots, \mathrm{L}). \tag{1}$$

Здесь ϕ_{ij} - искомые коэффициенты, x_i – концентрация X_i – го компонента системы, L – число независимых линейных интегралов, равное числу линейно зависимых строк стехиометрической матрицы $\mathbf{S}^\mathbf{T}(n\times m)$ (столбцов $\mathbf{S}(m\times n)$) биохимической системы. Из линейной алгебры известно, что L равно

$$\mathrm{L} = n - \mathrm{rg}(\mathbf{S}), \tag{2}$$

где $\mathrm{rg}(\mathbf{S})$ – ранг стехиометрической матрицы, равный числу линейно независимых реакций/компонент биохимической системы. Коэффициенты ϕ_{ij} линейных интегралов (1) будем находить, решая однородное уравнение

$$\mathbf{S}\cdot\mathbf{\Phi}_i = 0 \qquad (i = 1, \ldots, \mathrm{L}), \tag{3}$$

* ermakov-gennady@rambler.ru

где $\mathbf{\Phi}_i\,(n\times1)$ – вектор-столбец искомых коэффициентов ϕ_{ij} уравнения (1).

В качестве примеров, поясняющих графические правила нахождения линейных интегралов движения кинетических уравнений биохимических систем, рассмотрим восемь (I-VIII) гипотетических реакций. Реакции «сконструированы» таким образом, чтобы проиллюстрировать все возможные случаи графического анализа схем/графа реакций, при этом стехиометрический анализ с использованием линейной алгебры был максимально прост и нагляден.

1. Реакция I

Рассмотрим открытую каталитическую реакцию

$$\begin{aligned}&\xrightarrow{v_1} S\\&E+S\xrightarrow{v_2}E\cdot S\\&E\cdot S\xrightarrow{v_3}E+P\\&P\xrightarrow{v_4}\end{aligned}\quad,\qquad\text{(I)}$$

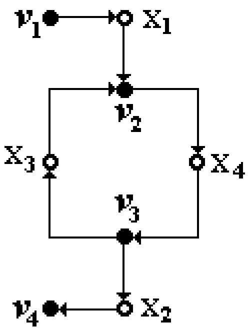
где S, P и E, соответственно, субстрат, продукт и фермент. Очевидно, что реакция (I) имеет единственное балансное соотношение

$$[E] + [ES] = \text{const}. \qquad (4)$$

Здесь и далее, для большей наглядности при нахождении балансных соотношений, будем вначале использовать аппарат линейной алгебры (уравнения (1-3)), а затем процедуру анализа графа реакции с использованием графических правил. Обозначая S, P, E и ES, соответственно, X_1, X_2, X_3, и X_4, запишем для реакции (I) кинетическое уравнение в матричной форме

$$\frac{d}{dt}\begin{bmatrix}x_1\\x_2\\x_3\\x_4\end{bmatrix}=\begin{bmatrix}1&-1&0&0\\0&0&1&-1\\0&-1&1&0\\0&1&-1&0\end{bmatrix}\times\begin{bmatrix}v_1\\v_2\\v_3\\v_4\end{bmatrix}\qquad(5)$$

и двудольный граф



, (G1)

эквивалентный выбранному механизму реакции (I) и стехиометрической матрице $\mathbf{S}^\mathbf{T}$ кинетического уравнения (5).

Ранг матрицы $\mathbf{S}^\mathbf{T}$ уравнения (5) равен трем. Следовательно, согласно уравнению (2), кинетическое уравнение (5) имеет единственный линейный интеграл движения (балансное соотношение). Анализ стехиометрической матрицы показывает, что в качестве независимых базисных строк можно выбрать первые три. В этом случае четвертую линейно зависимую строку можно представить в виде линейной комбинации базисных строк с соответствующими коэффициентами

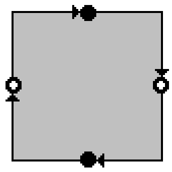
$$\mathbf{X}_4 = 0\cdot\mathbf{X}_1 + 0\cdot\mathbf{X}_2 - \mathbf{X}_3, \qquad (6)$$

где $\mathbf{X}_i$ обозначает i-ю строку матрицы $\mathbf{S}^\mathbf{T}$ уравнения (5). Уравнение (6) эквивалентно уравнению

$$\dot{x}_3 + \dot{x}_4 = 0, \tag{7}$$

т.е. искомому балансному соотношению (4).

Рассмотрим графическую процедуру нахождения балансного соотношения (4) с использованием двудольного графа (G1) реакции (I). Анализируя граф (G1), можно убедиться, что единственным подграфом, к которому применимо *правило* 1 (см. первую часть работы) и не требуется применять графическую процедуру *правила* 2, является подграф в виде простого цикла



. (G1.1)

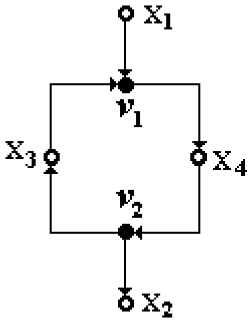
Действительно, выполнено необходимое и достаточное условие (*правило* 1) эквивалентности выделенного подграфа балансному соотношению (4): вершины-скорости подграфа (G1.1) имеют равные полустепени входящих и выходящих полупутей, принадлежащих выделенному подграфу; вершины-вещества подграфа не имеют инцидентных полупутей, не принадлежащих данному подграфу (G1.1). Согласно *правилу* 1, мы не можем включить в подграф (G1.1) вершины X_1 и X_2, поскольку эти вершины-вещества инцидентны полупутям, которые соответствуют скоростям v_1 и v_4. В то же время, согласно *правилу* 1, можно игнорировать два полупути, инцидентных вершинам v_2 и v_3, чтобы выделить необходимый подграф. Таким образом, кинетическое уравнение (5) имеет единственный линейный интеграл движения, которому отвечает простой цикл по вершинам-веществам (X_3, X_4) и который является графическим выражением (графовым образом) закона сохранения количества катализатора (4) в реакции (I). Далее везде подграфы в виде простых циклов будем выделять серым цветом.

2. Реакция II

Рассмотрим реакцию (II) – закрытый случай реакции (I). Реакции (II) соответствует стехиометрическая матрица (8)

$$\begin{matrix} E + S \xrightarrow{v_1} E \cdot S \\ E \cdot S \xrightarrow{v_2} E + P \end{matrix} \quad \text{(II)}, \qquad \mathbf{S}^\mathbf{T} = \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & 1 \\ -1 & 1 \\ 1 & -1 \end{bmatrix}, \tag{8}$$

и двудольный граф



. (G2)

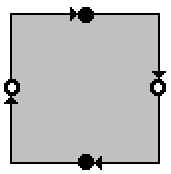
Ранг матрицы (8) равен двум, следовательно, данная реакция имеет два балансных соотношения, причем их вид зависит от того, какие (кроме второй и третьей) две строки матрицы $\mathbf{S}^\mathbf{T}$ выбрать в качестве базисных. Выбирая в качестве базисных третью и четвертую строки, получим два независимых закона сохранения вещества

$$[E] + [ES] = \text{const}, \qquad (9)$$

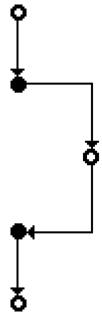
$$[S] + [ES] + [P] = \text{const}. \qquad (10)$$

Первое балансное соотношение является законом сохранения количества катализатора в реакции (II), второе – законом сохранения количества исходного реагента.

Графический анализ графа (G2), показывает, что граф реакции (II) содержит два подграфа,



(G2.1) и



(G2.2)

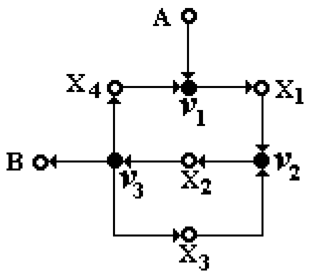
которые удовлетворяют графическому *правилу* 1. Первый подграф (G2.1), как и в случае реакции (I), является простым циклом по вершинам-веществам (X_3, X_4) и соответствует балансному соотношению (9). Второй подграф (G2.2) является совокупностью положительных путей, объединяющих вещества X_1, X_2, X_4, и соответствует балансному соотношению (10).

3. Реакция III

Рассмотрим реакцию (III). Здесь и далее будем считать, что A, C и B – резервуары с веществом, в которых поддерживается постоянная концентрация реагентов (A, C) и продуктов (B). Реакции (III) соответствует стехиометрическая матрица (11)

$$\begin{aligned} &A + X_4 \xrightarrow{v_1} X_1 \\ &X_1 + X_3 \xrightarrow{v_2} X_2 \\ &X_2 \xrightarrow{v_3} X_4 + X_3 + B \end{aligned} \quad \text{(III)}, \qquad \mathbf{S}^{\mathbf{T}} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \\ 0 & -1 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \qquad (11)$$

и граф



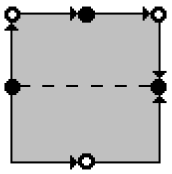
. (G3)

Ранг стехиометрической матрицы (11) равен двум. Линейно зависимыми являются последние две строки. Таким образом, реакция (III) имеет два независимых балансных соотношения

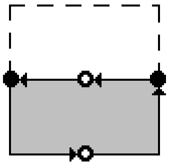
$$X_2 + X_3 = C_1, \qquad (12)$$

$$X_1 + X_2 + X_4 = C_2. \qquad (13)$$

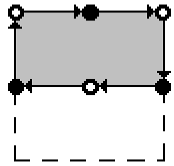
Графический анализ графа (G3) показывает, что граф реакции содержит четыре подграфа в виде циклов



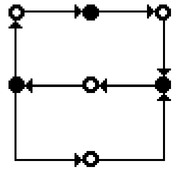
(G3.1)



(G3.2)



(G3.3)



(G3.4)

Подграфы (G3.1)–(G3.3) – простые циклы, а подграф (G3.4) – совокупность трех простых циклов. Структуры подобной топологии, при условии, что каждый полупуть подграфа принадлежит какому-нибудь простому циклу, принято называть циклически замкнутыми графами/подграфами. Далее для простоты будем называть любые циклические структуры, отличные от простого цикла, сложными циклами.

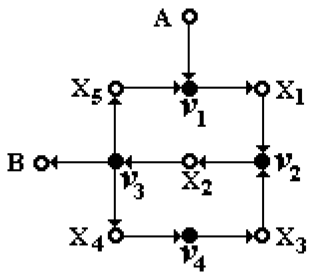
Из четырех подграфов (G3.1)–(G3.4) *правилу* 1 соответствуют два простых цикла – (G3.2) и (G3.3), которые являются графическими выражениями, соответственно, балансных соотношений (12) и (13). Подграфы (G3.1) и (G3.4) с использованием графической процедуры *правила* 2 могут быть приведены к надлежащему виду, но соответствующее им балансное соотношение является в первом случае суммой двух независимых уравнений (12) и (13), а во втором – разностью.

4. Реакция IV

Рассмотрим реакцию (IV), которой соответствует стехиометрическая матрица (14)

$$\begin{array}{l} A + X_5 \xrightarrow{v_1} X_1 \\ X_1 + X_3 \xrightarrow{v_2} X_2 \\ X_2 \xrightarrow{v_3} X_4 + X_5 + B \\ X_4 \xrightarrow{v_4} X_3 \end{array}, \quad \text{(IV)} \qquad \mathbf{S}^{\mathrm{T}} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \\ -1 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}, \qquad (14)$$

и граф

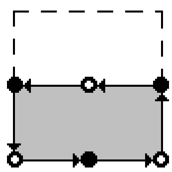


. (G4)

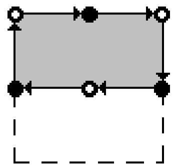
Ранг матрицы (14) равен трем, линейно зависимыми являются последние две строки. Реакция (IV) имеет два независимых балансных соотношения

$$X_2 + X_3 + X_4 = C_1, \qquad (15)$$
$$X_1 + X_2 + X_5 = C_2. \qquad (16)$$

Граф (G4), как и в случае реакции (III), содержит четыре аналогичных подграфа в виде циклов. Графическим выражением балансных соотношений (15) и (16) являются, соответственно, два подграфа



(G4.1) и



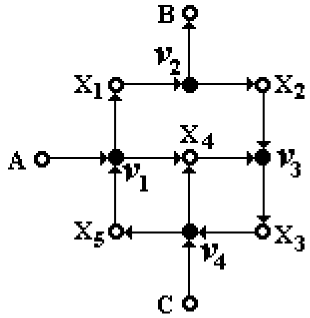
(G4.2).

5. Реакция V

Рассмотрим реакцию (V), которой соответствует стехиометрическая матрица (17)

$$\begin{aligned} &A + X_5 \xrightarrow{v_1} X_1 \\ &X_1 \xrightarrow{v_2} X_2 + B \\ &X_2 + X_4 \xrightarrow{v_3} X_3 \\ &C + X_3 \xrightarrow{v_4} X_4 + X_5 \end{aligned}, \quad \text{(V)} \qquad \mathbf{S}^{\mathrm{T}} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \\ 1 & 0 & -1 & 1 \\ -1 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \qquad (17)$$

и граф

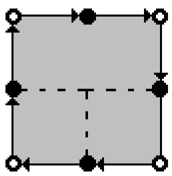


(G5)

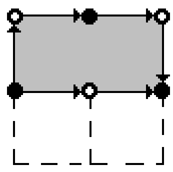
Ранг матрицы (17) равен четырем. Линейно зависимой является последняя строка. Единственное балансное соотношение реакции (V) имеет вид

$$X_1 + X_2 + X_3 + X_5 = C\ . \qquad (18)$$

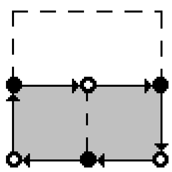
Граф (G5) содержит четырнадцать подграфов в виде циклов, семь простых (G5.1)–(G5.7) и семь сложных (G5.8)–(G5.14)



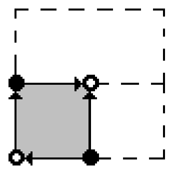
(G5.1)



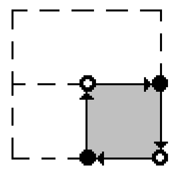
(G5.2)



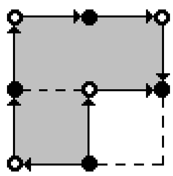
(G5.3)



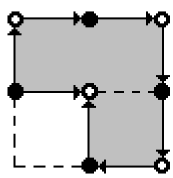
(G5.4)



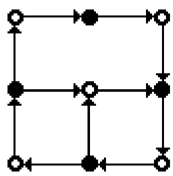
(G5.5)



(G5.6)



(G5.7)



(G5.14)

Сложные циклы являются не совпадающими комбинациями простых циклов. Представлены все простые (G5.1)–(G5.7) циклы и один сложный (G5.14), который включает в себя все возможные комбинации простых циклов. Из всех подграфов только один – подграф (G5.1) – соответствует *правилу* 1 и является графическим выражением балансного соотношения (18). Остальные подграфы не могут быть приведены к надлежащему виду графической процедурой *правила* 2 и должны быть исключены из рассмотрения.

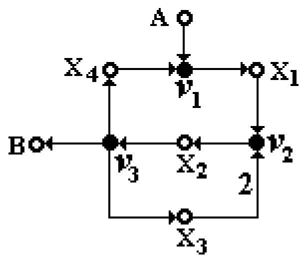
Далее рассмотрим стехиометрический анализ реакций, детальный механизм которых содержит стадию со стехиометрическим коэффициентом больше единицы.

6. Реакция VI

Проанализируем реакцию (VI), которая по составу и числу стадий аналогична рассмотренной выше реакции (III), но имеет в стадии v_2 субстратный стехиометрический коэффициент, равный двум. Реакции (VI) соответствует стехиометрическая матрица (19)

$$\begin{array}{l} A + X_4 \xrightarrow{v_1} X_1 \\ X_1 + 2\cdot X_3 \xrightarrow{v_2} X_2 \\ X_2 \xrightarrow{v_3} X_3 + X_4 + B \end{array}, \text{ (VI)} \qquad \mathbf{S}^{\mathrm{T}} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \\ 0 & -2 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \qquad (19)$$

и граф

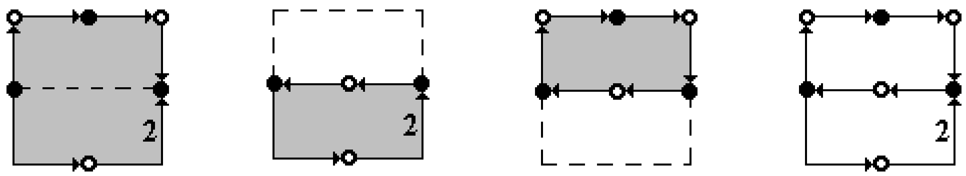


. (G6)

Матрица (19) имеет ранг, равный трем. Последняя строка является линейной комбинацией первых трех. Единственное балансное соотношение имеет вид

$$X_1 + X_2 + X_4 = C. \qquad (20)$$

Граф (G6) в виде циклов содержит четыре подграфа



(G6.1) (G6.2) (G6.3) (G6.4)

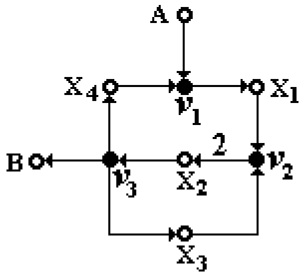
Из представленных четырех подграфов только один – подграф (G6.3) – соответствует *правилу* 1 и является графическим выражением балансного соотношения (20). Остальные подграфы (G6.1), (G6.2) и (G6.4) невозможно привести графической процедурой *правила* 2 к надлежащему виду, и поэтому они должны быть исключены из рассмотрения. Сравнивая результаты графического анализа реакций (VI) и (III), важно отметить, что появление в одной из стадий стехиометрического коэффициента больше единицы привело к уменьшению числа балансных соотношений. Этот результат совсем не очевиден исходно и требует анализа стехиометрической матрицы реакции с использованием аппарата линейной алгебры. В то же время применение графического анализа схем/графа реакции позволяет использовать простые критерии отсутствия определенного вида балансных соотношений. Легко доказать, что, если веса всех, кроме одного, полупутей простого цикла равны k, а вес одного и только одного полупути больше k, то такой простой цикл невозможно привести к надлежащему виду с использованием *правила* 2, и он должен быть исключен из рассмотрения. В графе (G3) реакции (III) подграф (G3.2) являлся одним из двух графовых образов двух балансных соотношений. В случае графа (G6) механизма реакции (VI), согласно очевидному, изложенному выше критерию, подграф (G6.2) должен быть исключен из рассмотрения.

7. Реакция VII

Рассмотрим реакцию (VII), механизм которой отличается от механизма реакции (VI) положением стехиометрического коэффициента, равного двум, в стадии v_2. Реакции (VII) соответствует стехиометрическая матрица (21)

$$\begin{aligned} &A + X_4 \xrightarrow{v_1} X_1 \\ &X_1 + X_3 \xrightarrow{v_2} 2\cdot X_2 \quad , \text{ (VII)} \\ &X_2 \xrightarrow{v_3} X_3 + X_4 + B \end{aligned} \qquad \mathbf{S^T} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 \\ 0 & 2 & -1 \\ 0 & -1 & 1 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \qquad (21)$$

и граф

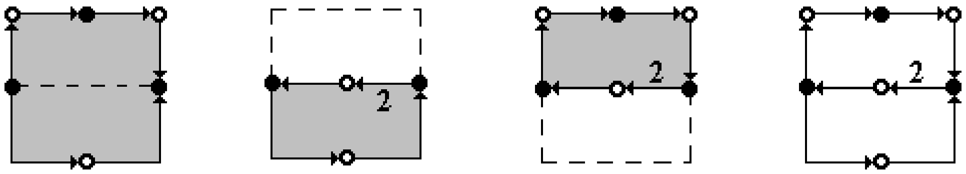


. (G7)

Матрица (21) имеет ранг, равный трем. Последняя строка является линейной комбинацией первых трех. Единственное балансное соотношение имеет вид

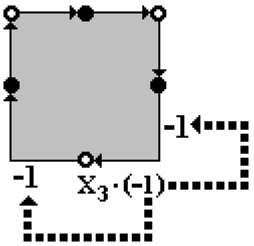
$$X_1 - X_3 + X_4 = C. \qquad (22)$$

Граф (G7) в виде циклов содержит четыре подграфа



(G7.1) (G7.2) (G7.3) (G7.4)

Все выделенные подграфы не соответствуют необходимому и достаточному условию *правила* 1. Но если подграфы (G7.2)–(G7.4) никаким образом не могут быть приведены к надлежащему виду, то применение графической процедуры *правила* 2 к подграфу (G7.1) позволит трансформировать его таким образом, чтобы для всех типов вершин подграфа (G7.1) выполнялись необходимые и достаточные условия *правила* 1. Приписываем вершине X_3 подграфа (G7.1) весовой коэффициент $\phi = -1$. Согласно *правилу* 2 графическое «умножение» вершины-вещества на число приводит, с учетом знака, к умножению весов всех инцидентных данной вершине-веществу полупутей подграфа. Применив указанную процедуру к подграфу (G7.1), получим подграф



, (G7.5)

который является графовым образом балансного соотношения (22).

8. Реакция VIII

Рассмотрим реакцию (VIII), стехиометрический анализ которой был проведен в работе [1]. С использованием аппарата линейной алгебры было найдено [1], что ранг стехиометрической матрицы (23) реакции (VIII)

$$\begin{aligned} &\xrightarrow{v_1} X_1 \\ &X_1 + X_6 \xrightarrow{v_2} X_2 \\ &X_2 + 2\cdot X_5 \xrightarrow{v_3} X_3 \quad , \quad \text{(VIII)} \\ &X_3 \xrightarrow{v_4} X_4 + X_5 \\ &X_4 \xrightarrow{v_5} X_5 + X_6 + B \end{aligned}$$

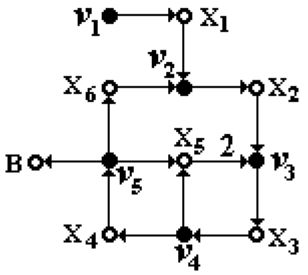
$$\mathbf{S}^{\mathrm{T}} = \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 \\ 0 & 0 & -2 & 1 & 1 \\ 0 & -1 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \tag{23}$$

равен четырем. Линейно зависимыми являются последние две строки. Было найдено [1] два балансных соотношения

$$X_2 + X_3 + X_4 + X_6 = C_1, \tag{24}$$

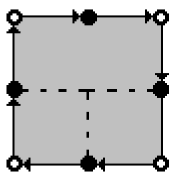
$$2X_3 + X_4 + X_5 = C_2 \ . \tag{25}$$

Реакции (VIII) и стехиометрической матрице (23) эквивалентен граф

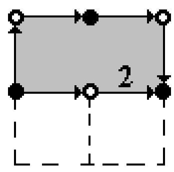


, (G8)

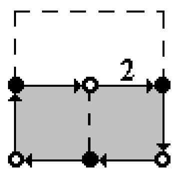
который содержит в виде циклов четырнадцать подграфов – семь простых (G8.1)–(G8.7) и семь сложных (G8.8)–(G8.14)



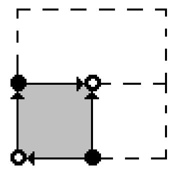
(G8.1)



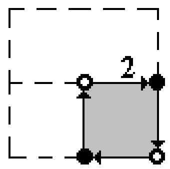
(G8.2)



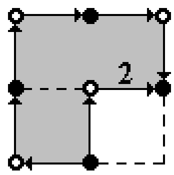
(G8.3)



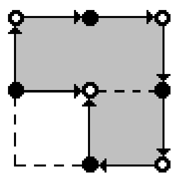
(G8.4)



(G8.5)

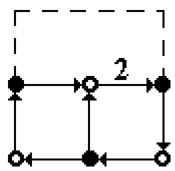


(G8.6)



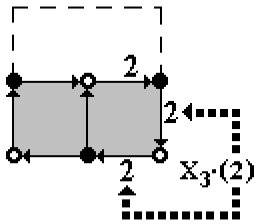
(G8.7)

…



(G8.14)

Представлены все простые циклы (G8.1)–(G8.7) и один сложный (G8.14), который является комбинацией двух простых циклов. Графический анализ показывает, что в представленной форме *правилу* 1 соответствует подграф (G8.1) в виде простого цикла, который эквивалентен балансному соотношению (24), а подграф (G8.14) с помощью графической процедуры *правила* 2 может быть приведен к надлежащему виду. Приписав вершине X_3 подграфа (G8.14) весовой коэффициент ϕ = 2, согласно *правилу* 2 получим подграф

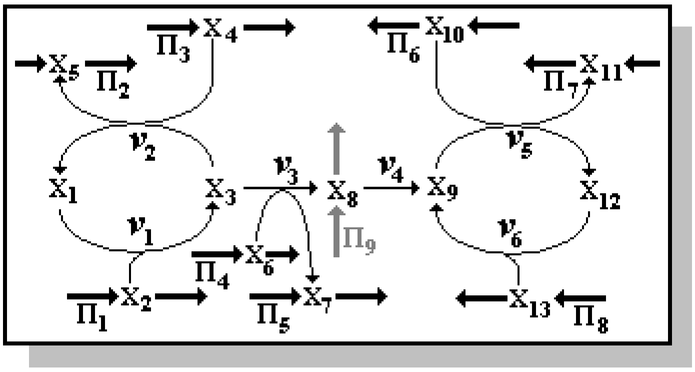


, (G8.15)

который является графовым образом балансного соотношения (25). Остальные подграфы графа (G8) должны быть исключены из рассмотрения.

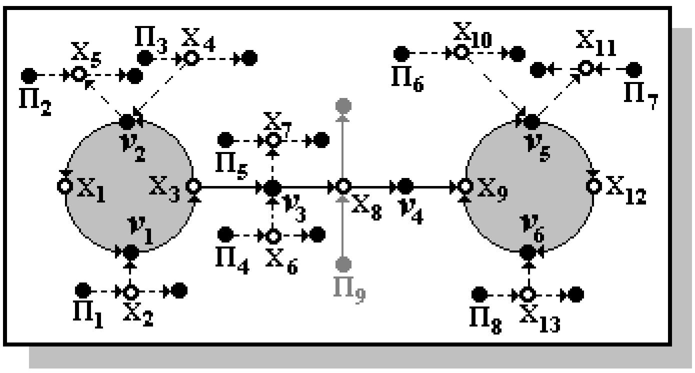
9. Метаболические пути

Рассмотрим сеть восьми метаболический путей $П_1$, …, $П_8$ (жирные стрелки схемы (IX)), для которых известно, что часть метаболитов X_1, …, X_{13} участвуют в общих реакциях $v_1, …, v_6$ (тонкие стрелки схемы (IX))



. (IX)

Отметим, что $v_1, …, v_6$ можно рассматривать и как прямые реакции обратимых стадий, и как направление потока вещества в сети – результат графического анализа от этого не измениться. Метаболической сети (IX) взаимно однозначно соответствует граф (G9), на котором для наглядности часть полупутей показаны пунктирными линиями



. (G9)

Можно видеть, что вещества X_1, X_3, X_8, X_9, и X_{12}, связанные на графе (G9) сплошными линиями, образуют подграф, состоящий из двух простых циклов и соединяющего их моста. Выделенный подграф согласно *правилу* 1 является графовым образом балансного соотношения

$$X_1 + X_3 + X_8 + X_9 + X_{12} = 0, \qquad (26)$$

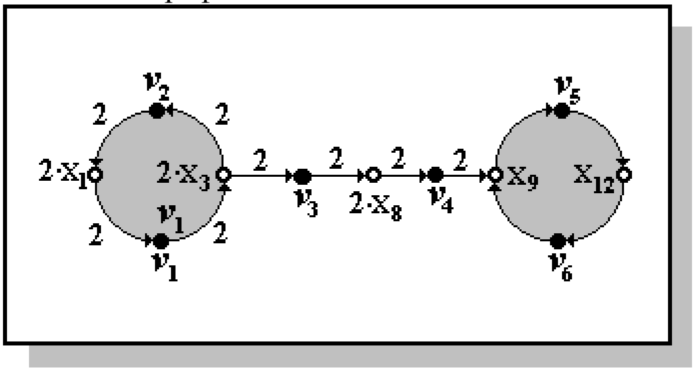
связывающего часть компонентов метаболической сети, представленной в форме схемы (IX).

Предположим, что в рассмотрение включен путь $П_9$, изображенный на схеме (IX) и графе (G9) серым цветом. В этом случае вершина-вещество X_8 согласно *правилу* 1 должна быть исключена из выделенного подграфа графа (G9), и подграф распадается на два независимых простых цикла. Оба цикла не удовлетворяют необходимым и достаточным условиям *правила* 1 и исключаются из рассмотрения. Таким образом, сеть путей, связанных между собой в виде схемы (IX), с учетом потока П$_9$, не имеет ни одного балансного соотношения.

Пусть в метаболической сети (IX) в реакции/потоке v_4 происходит автокаталитическое удвоение продукта, т.е. реакция имеет вид

$$X_8 \xrightarrow[v_4]{} 2 \cdot X_9 . \tag{X}$$

В этом случае, с учетом нового продуктного стехиометрического коэффициента, строится граф, по топологии аналогичный показанному выше графу (G9), и с учетом *правил 1, 2* выделяется подграф



, (G9.1)

который является графовым образом балансного соотношения

$$2X_1 + 2X_3 + 2X_8 + X_9 + X_{12} = 0, \tag{27}$$

связывающего часть компонент рассмотренной метаболической сети.

Как уже отмечалось в первой части работы, знание линейных интегралов движения кинетических уравнений метаболической сети позволяет не только сократить размерность модели, но, главное, выявлять скрытые связи между отдельными участками сети и разрабатывать стратегию воздействия или управления сетью с терапевтическими целями. В частности, в работе [2] был проведен стехиометрический анализ гликолиза *Trypanosoma brucei*. Авторы [2] приняли упрощенную схему гликолиза, без учета компарментализации части гликолитических реакций в гликосомах. Построив для выбранной сети реакций стехиометрическую матрицу $\mathbf{S^T}$ размерностью (12×9) и используя метод исключения Гаусса, авторы [2] привели матрицу $\mathbf{S^T}$ к надлежащему виду, который позволил найти три балансных соотношения

$$\text{НАД}^+ + \text{НАДФ} = \text{Const} \tag{28}$$
$$\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ} = \text{Const} \tag{29}$$

$$\text{Глюкоза-6-Ф} + 2\text{Фруктуза-1,6-Ф}_2 + \text{Дигидроацетон-Ф} + \text{Глицеральдегид-3-Ф} + \\ + \text{Глицерат-1,3-Ф}_2 + \text{Глицерол-3-Ф} + 2\text{АТФ} + \text{АДФ} = \text{Const} . \tag{30}$$

Отметим, что первые два соотношения (28) и (29) достаточно очевидны, в то время как соотношение (30) не может быть получено умозрительно и требует применения математического аппарата линейной алгебры. Мы не будем здесь приводить подробного графического анализа выбранной авторами [2] метаболической сети и останавливаться на значении балансного соотношения (30) в воздействии на метаболизм *Trypanosoma brucei*. Отметим лишь, что, построив по выбранной сети реакций соответствующий ей двудольный граф, достаточно просто выделить подграфы, которые являются графическими эквивалентами балансных соотношений (28-30).

Таким образом, стехиометрический анализ метаболических систем с использованием двудольных графов позволяет, во-первых, наглядно и быстро визуализировать вещества, связанные балансными соотношениями, а во-вторых, формулировать критерии их существования. Можно строго доказать (и из приведенных выше примеров (I – IX) видно), что для открытых биохимических систем графовыми образами балансных соотношений в графе сложной реакции являются либо простые и/или сложные циклы (циклически замкнутые подграфы), либо совокупность простых и/или сложных циклов, соединенных мостами из положительных путей.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reder C. *J. Theor. Biol.* 1988. **135.** 175–201.
2. Cornish-Bowden A., Hofmeyr J.-H. S. *J. Theor. Biol.* 2002. **216.** 179−191.

Материал поступил в редакцию 14.03.2007, опубликован 24.04.2007