



Zbigniew Osiak

ZASTOSOWANIE TEORII GRAFÓW

DO ANALIZY STABILNOŚCI
STANÓW STACJONARNYCH
W SIECIACH REAKCJI
ENZYMATYCZNYCH

Linki do moich publikacji naukowych i popularnonaukowych, e-booków oraz audycji telewizyjnych i radiowych są dostępne w bazie ORCID pod adresem internetowym:
<http://orcid.org/0000-0002-5007-306X>

Zbigniew Osiak

**ZASTOSOWANIE
TEORII GRAFÓW**

**DO ANALIZY STABILNOŚCI
STANÓW STACJONARNYCH
W SIECIACH REAKCJI ENZYMATYCZNYCH**

*Iwone i Janowi,
moim rodzicom poświęcam*

© Copyright 2012 by Zbigniew Osiak

Wszelkie prawa zastrzeżone. Rozpowszechnianie i kopiowanie całości lub części publikacji zabronione bez pisemnej zgody autora.

Portret autora zamieszczony na okładkach przedniej i tylnej
Rafał Pudło

Wydawnictwo: Self Publishing

ISBN: 978-83-272-3613-5

e-mail: zbigniew.osiak@gmail.com

Linki do moich publikacji naukowych i popularnonaukowych, e-booków oraz audycji telewizyjnych i radiowych są dostępne w bazie ORCID pod adresem internetowym:
<http://orcid.org/0000-0002-5007-306X>

SPIS TREŚCI

STRONA TYTUŁOWA

STRONA PRAW AUTORSKICH

CEL I DZIEDZINA PRACY 9

Rozdział I: KLASYFIKACJA UKŁADÓW ENZYMATYCZNYCH

- § 1. Reakcje enzymatyczne – nomenklatura, założenia 10
- § 2. Układy otwarte 11
 - A. Modele dyskretnych dyfuzyjnych układów otwartych 11
 - B. Równania dynamiki modelu 12
 - a. Równania dynamiki modelu w języku stężeniowym 13
 - b. Równania dynamiki modelu w języku potencjałów chemicznych 14
- § 3. Układy zamknięte 16
- § 4. Układy pseudo-otwarte 17
- § 5. Układy mono- i multi-enzymatyczne 17
- § 6. Układy liniowe i nieliniowe 17
- § 7. Układy działania mas 17

Rozdział II: ELEMENTY TEORII STABILNOŚCI

- § 1. Podstawowe określenia 19
- § 2. Stabilność układów liniowych 20
- § 3. Stabilność układów nieliniowych 21
 - A. Pierwsza metoda Lapunowa 21
 - B. Druga (bezpośrednia) metoda Lapunowa 23
- § 4. Wartości własne macierzy 24
 - A. Macierze stabilne 24
 - B. Macierze jakościowo stabilne 25
 - C. Macierze podobne 26
 - D. Macierze symetryczne 26
- § 5. Twierdzenie Tichonowa 26
- § 6. Twierdzenie Anosowa 30

Rozdział III: NIE-GRAFOWE METODY W KINETYCE REAKCJI ENZYMATYCZNYCH

- § 1. Aksjomatyczne podejście do kinetyki reakcji chemicznych 32
- § 2. Stabilność równowagowych stanów stacjonarnych w nieliniowych układach zamkniętych 33
- § 3. Liniowe układy reakcji chemicznych – twierdzenie Hyvera 37
- § 4. Metoda linearyzacji Kenera 37
- § 5. Twierdzenie Korzuchina 39
- § 6. Klasyfikacja Tysona niestabilności w sieciach reakcji chemicznych 40
- § 7. Metoda stężeń stacjonarnych 41

Rozdział IV: ELEMENTY TEORII GRAFÓW

- § 1. Grafy skierowane 43
- § 2. Grafy symetryczne 47
- § 3. Grafy przepływu sygnałów 49
 - A. Reguła Masona 49
 - B. Własności grafów przepływu sygnałów 52
- § 4. Grafy komunalne ** 54
 - A. Definicja grafu komunalnego i jego własności 54
 - B. „Morfologia” grafów komunalnych 57
 - C. Zastosowanie grafów komunalnych 60

Rozdział V: ZASTOSOWANIE TEORII GRAFÓW DO ANALIZY STABILNOŚCI STANÓW STACJONARNYCH W SIECIACH REAKCJI ENZYMATYCZNYCH – JĘZYK STĘŻENIOWY

- § 1. Klasyfikacja stanów stacjonarnych 61
- § 2. Metoda Horna 61
 - A. Uproszczone reakcje elementarne 61
 - B. Kompleksy 62
 - C. Równania dynamiki 63
 - D. Diagram reakcji 63
 - E. Krótkie kompleksy 64
 - F. Grafy kompleksów 64
 - G. Twierdzenie Horna 65
 - H. Klasy izomorfizmów 66
- § 3. Mono-enzymatyczne liniowe układy pseudo-otwarte * 66
 - A. Równania dynamiki 66
 - B. Stan stacjonarny 69
 - a. Stacjonarny graf przepływu sygnałów 69
 - b. Ogólna postać równań szybkości w stanie stacjonarnym 70
 - C. Stabilność stanu stacjonarnego 72
 - D. Jawna postać rozwiązań 73
 - a. Niestacjonarny graf przepływu sygnałów 73
 - b. Odwrotne przekształcenie Laplace’a 75

- § 4. Multi-enzymatyczne liniowe układy pseudo-otwarte * 77
 - A. Równania dynamiki 77
 - B. Stan stacjonarny 78
 - C. Stabilność stanu stacjonarnego 79
- § 5. Mono- i multi-enzymatyczne nieliniowe układy otwarte * 79
 - A. Grafy komunalne 79
 - a. Własności macierzy komunalnej 79
 - b. Konstrukcja grafu komunalnego na podstawie równań stechiometrycznych 84
 - c. Znaki współczynników w równaniu charakterystycznym macierzy komunalnej i wyznacznika Hurwitza Δ_2 87
 - d. Klasyfikacja Tysona 92
 - e. Warunki wystarczające na to aby stan stacjonarny był warunkowo niestabilny 94
 - f. Modele mono-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych o niestabilnych stanach stacjonarnych 99
 - B. Twierdzenie Tichonowa 101
 - C. Grafy kompleksów 104
 - a. Własności grafów kompleksów mono-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych 105
 - b. Grafy kompleksów a grafy komunalne 112
 - D. Grafy Hyvera 112

Rozdział VI: ZASTOSOWANIE TEORII GRAFÓW DO ANALIZY STABILNOŚCI STANÓW STACJONARNYCH W SIECIACH REAKCJI ENZYMATYCZNYCH – JĘZYK POTENCJAŁÓW CHEMICZNYCH

- § 1. Elementy termodynamiki sieciowej w formalizmie grafów powiązań 113
 - A. Wstęp 113
 - B. Podstawowe założenia termodynamiki sieciowej 113
 - C. Wielkości opisujące stan układu 113
 - D. Definicja grafu powiązań 114
 - E. Konwencja znakowa – skierowany graf powiązań 117
- § 2. Grafy powiązań enzymatycznych nieliniowych układów zamkniętych * 117
- § 3. Grafy powiązań enzymatycznych nieliniowych układów otwartych * 126
 - A. Konstrukcja grafu powiązań 126
 - B. Grafy powiązań a grafy komunalne 127
 - C. Klasyfikacja Tysona 134

Rozdział VII: WNIOSKI KOŃCOWE

- § 1. Ogólna charakterystyka metod grafowych 138
- § 2. Wyniki uzyskane przez autora 138

CYTOWANE PRACE 140

RECENZJE 150

INDEKS TWIERDZEŃ 155

ZBIGNIEW OSIAK

**ZASTOSOWANIE TEORII GRAFÓW
DO ANALIZY STABILNOŚCI
STANÓW STACJONARNYCH
W SIECIACH REAKCJI
ENZYMATYCZNYCH**

Praca doktorska

Akademia Medyczna we Wrocławiu 1978

Promotor: prof. dr hab. Stanisław Miękiś

Recenzent 1: doc. dr hab. Kornel Nowak

Recenzent 2: doc. dr Lucjan Szamkołowicz

CEL I DZIEDZINA PRACY

Równania kinetyczne w przypadku sieci reakcji enzymatycznych są na ogół układami wielu nieliniowych równań różniczkowych. Znalezienie rozwiązań analitycznych dla takich równań jest bardzo trudne. Skuteczną metodą pozwalającą uzyskać informacje o własnościach rozwiązań jest analiza stabilności rozwiązań stacjonarnych. W procesie analizy stabilności stanów stacjonarnych w sieciach reakcji enzymatycznych istnieje wiele etapów, w których teoria grafów może znaleźć, bądź już znalazła zastosowanie.

Celem pracy jest:

1. Opracowanie nowych metod rozwiązywania niektórych zagadnień w procesie analizy stabilności przy użyciu teorii grafów.
2. Uproszczenie i modyfikacja znanych metod grafowych dla przypadku układów reakcji enzymatycznych.
3. Dokonanie unifikacji terminologii stosowanej w literaturze dotyczącej zastosowań teorii grafów.
4. Stworzenie bazy dla dalszych prac mających na celu znalezienie graficznych kryteriów umożliwiających konstrukcję sieci reakcji enzymatycznych o zadanych własnościach (takich jak wielokrotne stabilne stany stacjonarne, oscylacje, itp.).

Tematyka prezentowanej pracy leży na pograniczu następujących dziedzin:

1. Kinetyki reakcji chemicznych.
2. Termodynamiki procesów nieodwracalnych.
3. Teorii grafów.
4. Teorii stabilności równań różniczkowych.

Obszar omawianych zagadnień wyznaczony jest przez przyjęty model układu, w którym przebiegają reakcje enzymatyczne. Równania dynamiki tego modelu są układami równań różniczkowych zwyczajnych autonomicznych na ogół nieliniowych. Z przebogatej literatury dotyczącej badania stabilności układów równań różniczkowych zwyczajnych omówimy tylko te rezultaty, które znalazły powszechne zastosowanie przy analizie stabilności stanów stacjonarnych w sieciach reakcji chemicznych, a w szczególności te, które mogą być powiązane z teorią grafów. Jeżeli chodzi o termodynamikę procesów nieodwracalnych, to uwagę naszą skoncentrujemy na termodynamice sieciowej sformułowanej w formalizmie grafów powiązań. Z zakresu teorii grafów wykorzystamy głównie elementy teorii grafów skierowanych z obciążonymi łukami: grafy przepływu sygnałów, grafy komunalne i grafy powiązań.

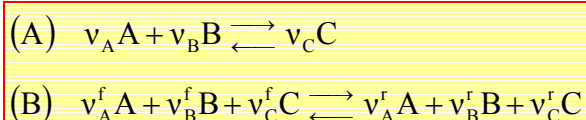
UWAGA

Gwiazdką * będziemy oznaczać paragrafy zawierające wyniki oryginalne uzyskane przez autora. Dwoma gwiazdkami ** będziemy oznaczać paragrafy zawierające modyfikacje standardowych metod dokonane przez autora.

Rozdział I: KLASYFIKACJA UKŁADÓW ENZYMATYCZNYCH

§ 1. Reakcje enzymatyczne – nomenklatura, założenia

Reakcje enzymatyczne będziemy zapisywać, stosując w zależności od potrzeby konwencjonalne równania stechiometryczne, uogólnione równania stechiometryczne [OSTER et al., 1973], diagramy biochemiczne lub diagramy Clelanda [CLELAND, 1963].



RYS. 1. (A) Konwencjonalne równanie stechiometryczne. (B) Uogólnione równanie stechiometryczne na przykładzie reakcji syntezy substratów A i B w produkt C.

$$v_C^f = v_A^r = v_B^r = 0, \quad v_A = -v_A^f, \quad v_B = -v_B^f, \quad v_C = v_C^f.$$

Współczynniki stechiometryczne v_i są ujemne dla substratów i dodatnie dla produktów. Prosty współczynnik stechiometryczny v_i^f i odwrotny współczynnik stechiometryczny v_i^r przyjmują wartości dodatnie lub zero:

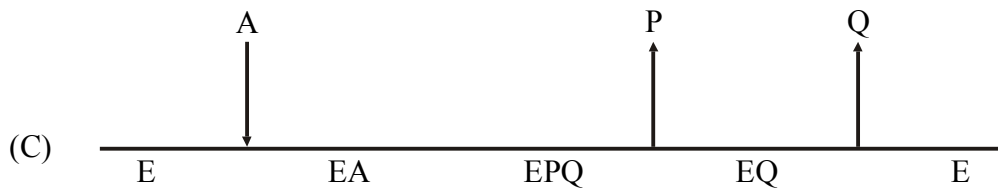
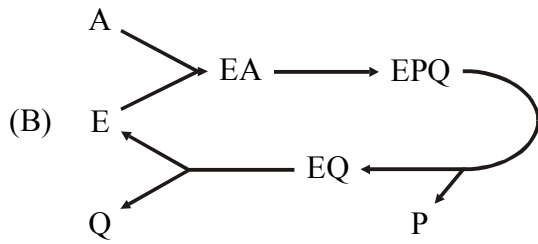
$$v_i^r = \begin{cases} 0 & \text{produkty} & 0 < \\ > 0 & \text{substraty} & 0 \end{cases} = v_i^f. \quad (\text{I.1.1})$$

Przy czym spełniona jest następująca zależność:

$$v_i = v_i^r - v_i^f. \quad (\text{I.1.2})$$

Przez mechanizm reakcji enzymatycznej będziemy rozumieć kolejność w jakiej substraty przyłączają się do centrum aktywnego enzymu, skład tworzących się kompleksów, oraz kolejność w jakiej produkty odłączają się od enzymu. Będziemy stosować opracowane przez Clelanda [CLELAND, 1963] nazewnictwo i klasyfikację mechanizmów reakcji enzymatycznych. Polskie tłumaczenie nomenklatury Clelanda można znaleźć w pracy [ŚLIWOWSKI, 1969].

Reagenty biorące udział w reakcjach enzymatycznych podzielimy na reagenty enzymatyczne i reagenty nie-enzymatyczne. Każda reakcja enzymatyczna jest zbiorem reakcji elementarnych. Wszystkie współczynniki stechiometryczne dla każdej reakcji elementarnej są równe -1 dla substratów i $+1$ dla produktów. W związku z tym, dalej równania stechiometryczne będziemy zapisywać, pomijając współczynniki stechiometryczne. Założymy, że w sieciach reakcji enzymatycznych występują tylko reakcje elementarne przedstawione na RYS. 3.



RYS. 2. Reakcja enzymatyczna o mechanizmie uporządkowanym jeden-dwa:
 (A) Konwencjonalne równanie stechiometryczne. (B) Diagram biochemiczny. (C) Diagram Clelanda.

Reakcja elementarna	Nazwa procesu
$N + E_1 \rightleftharpoons E_2$	synteza
$E_1 \rightleftharpoons E_2 + N$	rozpad
$E_1 \rightleftharpoons E_2$	izomeryzacja

RYS. 3. Reakcje elementarne o jednostkowej stechiometrii rozpatrywane w tej pracy. E_1, E_2 – reagenty enzymatyczne (różne formy danego enzymu), N – reagent nie-enzymatyczny.

§ 2. Układy otwarte

A. Modele dyskretnych dyfuzyjnych układów otwartych

Model otwartego układu dyfuzyjnego, który jest przedmiotem przedstawionej pracy należy do klasy dyskretnych modeli układów, w których przebiegają jednocześnie dwa procesy nieodwracalne: dyfuzja i reakcje enzymatyczne. W **TAB. I** przedstawiono schematycznie możliwe modele dla powiązań między tymi procesami, jakie można utworzyć z trzech elementów składowych [OSIAK, 1978].

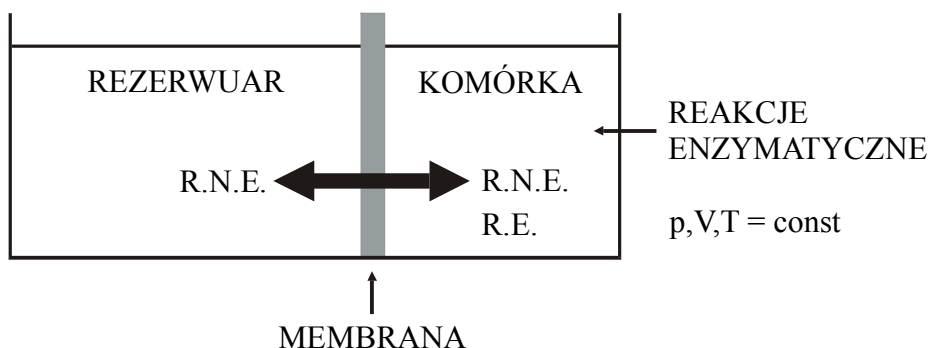
1	2	3	4	5	6	7	8	9	ELEMENT UKŁADU
○	○	○	○						REZERWUAR
				○	○	●	○	●	KOMÓRKA
●	○	●	●	●	○	○	●	●	MEMBRANA
	●	○	●	○	●	●	●	●	KOMÓRKA
○									REZERWUAR

TAB. I. Modele dyskretnych dyfuzyjnych układów otwartych. ○ i ● oznaczają elementy składowe układu. ● oznacza, że w danym elemencie układu przebiegają reakcje enzymatyczne.

Elementami tymi są: rezerwuar, membrana i komórka. Komórką będziemy nazywać obszar o stosunkowo małej objętości. W modelach 1, 3, 4, 5, 8 i 9 dyfuzja i reakcje są zlokalizowane w tym samym elemencie, tzn. membranie. W modelach 2, 6 i 7 dyfuzja i reakcje są rozłączne przestrzennie. Powiązania reakcji i dyfuzji w tych dwu różnych typach modeli są jakościowo różne. Powiązania takiego typu jak w modelach 1, 3, 4, 5, 8 i 9 noszą w literaturze nazwę sprzężeń reakcji i dyfuzji. Model 1 został omówiony z punktu widzenia termodynamiki sieciowej w pracy [AUSLANDER et al., 1972].

B. Równania dynamiki modelu

Model 2, który jest przedmiotem przedstawionej pracy, stanowi układ składający się z rezerwuaru oddzielonego membraną od obszaru o stosunkowo małej objętości, który będziemy nazywać komórką. W rezerwuarze znajdują się reagenty nie-enzymatyczne, których stężenia (potencjały chemiczne) są ustalone. Membrana jest przepuszczalna dla reagentów nie-enzymatycznych, natomiast jest nieprzepuszczalna dla enzymu i jego różnych form. Reakcje enzymatyczne przebiegają tylko w komórce. Założymy, że membrana jest bardzo cienka, roztwory znajdujące się w rezerwuarze i w komórce są dobrze wymieszane (jednorodne). Ciśnienie, temperatura i pH w rozważanym układzie są stałe. Będziemy rozważać idealne roztwory rozcieńczone. Objętość komórki przyjmujemy jako stałą.



RYS. 4. Model otwartego układu dyfuzyjnego. R.E. – reagenty enzymatyczne, R.N.E. – reagenty nie-enzymatyczne.

Równania dynamiki rozpatrywanego modelu będziemy rozważać w języku stężeniowym i w języku potencjałów chemicznych. W języku stężeniowym zmiennymi będą stężenia, a w języku potencjałów chemicznych – potencjały chemiczne reagentów biorących udział w reakcjach enzymatycznych. Równania dynamiki modelu w obu językach utworzymy, wykorzystując między innymi równania bilansu masy. Zgodnie z przyjętymi poprzednio założeniami równania bilansu masy mają następującą postać:

$$J_i - \sum_{q=1}^M v_{iq} J_q^R - \varepsilon_i J_i^D = 0, \quad i = 1, \dots, N, \quad (I.2.1.)$$

gdzie

$J_i = \frac{dn_i}{dt}$ – szybkość zmian ilości moli i-tego składnika w komórce

$J_q^R = \frac{d\xi_q}{dr}$ – szybkość q-tej reakcji elementarnej

ξ_q – postęp q-tej reakcji elementarnej

n_i – liczba moli i-tego składnika w komórce

v_{iq} – współczynnik stechiometryczny dla i-tego składnika w q-tej reakcji elementarnej

J_i^D – strumień dyfuzji i-tego składnika

M – liczba reakcji elementarnych

N – liczba składników biorących udział w reakcjach

$$\varepsilon_i = \begin{cases} 1 & \text{reagenty nie - enzymatyczne} \\ 0 & \text{reagenty enzymatyczne} \end{cases} \quad (I.2.2.)$$

a. Równania dynamiki modelu w języku stężeniowym

Zgodnie z prawem działania mas mamy:

$$J_q^R = k_{+q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^f} - k_{-q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^r}, \quad (I.2.3.)$$

gdzie

k_{+q} – prosta stała szybkości q-tej reakcji elementarnej

k_{-q} – odwrotna stała szybkości q-tej reakcji elementarnej

N – liczba reagentów biorących udział w reakcjach

v_{iq}^f – prosty współczynnik stechiometryczny dla i-tego składnika w q-tej reakcji elementarnej

v_{iq}^r – odwrotny współczynnik stechiometryczny dla i-tego składnika w q-tej reakcji elementarnej

W naszym modelu mamy do czynienia tylko z dyfuzją substancji przez ciekłą membranę. Stężenia w rezerwarze są stałe, podczas gdy w komórce ulegają zmianie w czasie. W takim przypadku [JAKOBS, 1967] zgodnie z prawem Ficka mamy:

$$J_i^D = N_i^D (c_i^{\text{res}} - c_i), \quad (\text{I.2.4.})$$

gdzie

$$c_i = \frac{n_i}{V} \text{ – stężenie molowe } i\text{-tego składnika w komórce}$$

V – objętość komórki

c_i^{res} – stężenie i -tego składnika w rezerwarze

$$N_i^D = \frac{D_i A}{\Delta x}$$

D_i – stała dyfuzji dla i -tego składnika

A – powierzchnia membrany prostopadła do kierunku dyfuzji

Δx – grubość membrany

Podstawiając (I.2.4.) i (I.2.3) do (I.2.1), otrzymujemy ostatecznie równania dynamiki modelu w języku stężeniowym:

$$\frac{dn_i}{dt} - \sum_{q=1}^M v_{iq} \left(k_{+q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^f} - k_{-q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^r} \right) - \varepsilon_i \frac{N_i^D}{V} (c_i^{\text{res}} V - n_i) = 0. \quad (\text{I.2.5.})$$

Równania (I.2.5.) można zapisać w bardziej zwartej formie

$$\frac{dn_i}{dt} = \sum_{k=1}^N \beta_k^i n_k + \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^N \gamma_{kl}^i n_k n_l + \alpha_i, \quad (i=1, \dots, N), \quad (\text{I.2.6.})$$

gdzie współczynniki β_k^i , γ_{kl}^i oraz wyraz wolny α_i są stałe.

Równania (I.2.6.) stanowią układ równań różniczkowych zwyczajnych, pierwszego rzędu, autonomicznych i nieliniowych. W równaniach tych człon nieliniowy jest formą biliniową.

b. Równania dynamiki modelu w języku potencjałów chemicznych

Ponieważ rozważamy idealne roztwory rozcieńczone, potencjał chemiczny każdego i -tego składnika dany jest przez

$$\mu_i = \mu_i^o + RT \ln \frac{c_i}{c^*}, \quad (\text{I.2.7.})$$

gdzie

μ_i – potencjał chemiczny i-tego składnika
 μ_i^o – potencjał standardowy i-tego składnika
 c_i – stężenie molowe i-tego składnika
 c^* – stężenie jednostkowe
 R – stała gazowa
 T – temperatura bezwzględna

Mamy więc

$$n_i = c^* V \exp\left(\frac{\mu_i - \mu_i^o}{RT}\right) \quad (I.2.8.)$$

oraz

$$\frac{dn_i}{dt} = \frac{dn_i}{d\mu_i} \frac{d\mu_i}{dt} = \left[\frac{c^* V}{RT} \exp\left(\frac{-\mu_i^o}{RT}\right) \exp\left(\frac{\mu_i}{RT}\right) \right] \frac{d\mu_i}{dt} \quad (I.2.9.)$$

Wykorzystując równana (I.2.8.), prawo działania mas (I.2.3.) możemy zapisać w postaci [OSTER et al., 1973]:

$$J_q^R = \kappa_q c^* V \left[\exp\left(\frac{A_q^f}{RT}\right) - \exp\left(\frac{A_q^r}{RT}\right) \right], \quad (I.2.10.)$$

gdzie

$$\kappa_q = k_{+q} \sum_{k=1}^N \exp\left(\frac{-A_{oq}^f}{RT}\right) = k_{-q} \sum_{k=1}^N \exp\left(\frac{-A_{oq}^r}{RT}\right) \quad (I.2.11.)$$

$$A_{oq}^f = \sum_{k=1}^N v_{kq}^f \mu_k^o \quad \text{– proste powinowactwo standardowe } q\text{-tej reakcji elementarnej}$$

$$A_{oq}^r = \sum_{k=1}^N v_{kq}^r \mu_k^o \quad \text{– odwrotne powinowactwo standardowe } q\text{-tej reakcji elementarnej}$$

$$A_q^f = \sum_{k=1}^N v_{kq}^f \mu_k \quad \text{– proste powinowactwo chemiczne } q\text{-tej reakcji elementarnej}$$

$$A_q^r = \sum_{k=1}^N v_{kq}^r \mu_k \quad \text{– odwrotne powinowactwo chemiczne } q\text{-tej reakcji elementarnej}$$

Przy czym spełniona jest zależność

$$A_q^f - A_q^r = A_q, \quad (I.2.12.)$$

gdzie

$$A_q = - \sum_{k=1}^N v_{kq} \mu_k \quad \text{– powinowactwo chemiczne } q\text{-tej reakcji elementarnej}$$

Uwzględniając (I.2.8.), prawo Ficka (I.2.4.) przyjmuje postać:

$$J_i^D = N_i^D c^* \exp\left(\frac{-\mu_i^o}{RT}\right) \left[\exp\left(\frac{\mu_i^{\text{res}}}{RT}\right) - \exp\left(\frac{\mu_i}{RT}\right) \right], \quad (I.2.13.)$$

gdzie

μ_i^{res} , μ_i – potencjał i-tego składnika odpowiednio w rezerwuarze i w komórce

Podstawiając (I.2.9.), (I.2.10.) i (I.2.13.) do (I.2.1.), otrzymujemy równania dynamiki modelu w języku potencjałów chemicznych:

$$\begin{aligned} & \frac{1}{RT} \exp\left(\frac{-\mu_i^o}{RT}\right) \exp\left(\frac{\mu_i}{RT}\right) \frac{d\mu_i}{dt} - \\ & - \sum_{q=1}^M \left\{ v_{iq} \kappa_q \left[\exp\left(\sum_{k=1}^N v_{kq}^f \frac{\mu_k}{RT}\right) - \exp\left(\sum_{k=1}^N v_{kq}^r \frac{\mu_k}{RT}\right) \right] \right\} - \\ & - \varepsilon_i \frac{N_i^D}{V} \exp\left(\frac{-\mu_i^o}{RT}\right) \left[\exp\left(\frac{\mu_i^{\text{res}}}{RT}\right) - \exp\left(\frac{\mu_i}{RT}\right) \right] = 0 \end{aligned} \quad (I.2.14.)$$

§ 3. Układy zamknięte

Rozpatrzmy zamknięty układ składający się z komórki o stałej objętości, w której przebiegają reakcje enzymatyczne. Zakładamy, że roztwór reakcyjny jest dobrze wymieszany. Ciśnienie i temperatura w rozważanym układzie są stałe. Będziemy rozważać idealne roztwory rozcieńczone. Równania bilansu masy dla tego układu otrzymujemy, kładąc w (I.2.1.) $\varepsilon_i = 0$ dla $i = 1, \dots, N$.

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{q=1}^M v_{iq} J_q^R, \quad (i = 1, \dots, N) \quad (I.3.1.)$$

§ 4. Układy pseudo-otwarte

Układem pseudo-otwartym będziemy nazywać układ określony identycznie jak układ zamknięty. Przy czym założymy ponadto, że stężenia wszystkich reagentów nie-enzymatycznych są stałe w czasie, nie precyzując mechanizmu powodującego stałość tych stężeń. Równania bilansu masy dla układu pseudo-otwartego przyjmują postać

$$\begin{cases} \frac{dx_i}{dt} = \sum_{q=1}^M v_{iq} J_q^R = 0, & (i = 1, \dots, N^*) \\ x_k = \text{const}, & (k = N^* + 1, \dots, N) \end{cases}, \quad (\text{I.4.1.})$$

gdzie

N – liczba reagentów

$(N - N^*)$ – liczba reagentów, których stężenia są stałe w czasie

§ 5. Układy mono- i multi-enzymatyczne

Mono-enzymatycznym układem będziemy nazywać układ, w którym przebiegają reakcje katalizowane przez tylko jeden enzym. Multi-enzymatycznym układem będziemy nazywać układ, w którym przebiegają reakcje katalizowane przez więcej niż jeden enzym.

§ 6. Układy liniowe i nieliniowe

Liniowymi układami będziemy nazywać układy, których równania dynamiki są układami liniowych równań różniczkowych zwyczajnych o stałych współczynnikach. Nieliniowymi układami będziemy nazywali układy, których równania dynamiki są układami nieliniowych równań różniczkowych zwyczajnych.

§ 7. Układy działania mas

Omawiane w tej pracy układy otwarte, zamknięte i pseudo-otwarte należą do klasy tzw. układów działania mas [HORN & JACKSON, 1972].

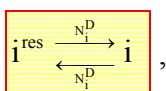
Układem działania mas będziemy nazywać układ spełniający następujące założenia:

1. W komórce przebiega skończona liczba reakcji elementarnych z szybkościami danymi przez wyrażenia typu prawa działania mas.
2. Temperatura roztworu reakcyjnego jest stała, tak że szybkości reakcji mogą być rozpatrywane jako funkcje tylko stężeń składników roztworu.
3. Objętość komórki (roztworu reakcyjnego) jest stała w czasie.
4. W każdej chwili czasu skład roztworu reakcyjnego (stężenia reagentów) jest niezależny od położenia.
5. Wymiana masy pomiędzy roztworem reakcyjnym i jego otoczeniem może być formalnie opisana w następujący sposób: Istnieją dwa rodzaje reagentów, które będziemy nazywać skład-

nikami i składnikami zewnętrznymi. Roztwór reakcyjny jest zamknięty dla składników, a składniki zewnętrzne są dostarczane do lub usuwane z roztworu w taki sposób, że ich stężenia są stałe w czasie.

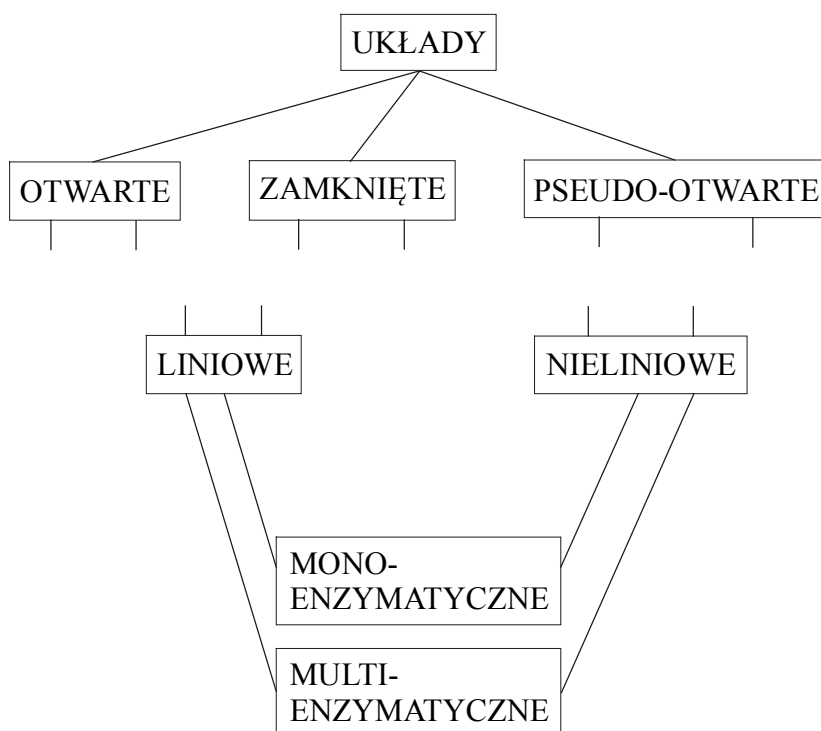
Wiele otwartych układów, które nie spełniają (w dosłownym sensie) powyższych założeń można reprezentować przez modelowe układy, dla których założenia te są spełnione.

I tak na przykład omawiane przez nas otwarte układy dyfuzyjne można zmodelować odpowiednim układem działania mas. Dyfuzja (przenikanie przez błonę oddzielającą rezerwuar od komórki) składników nie-enzymatycznych zostanie zmodelowana reakcjami elementarnymi postaci



gdzie i^{res} będziemy traktować jako hipotetyczny składnik zewnętrzny, którego stężenie jest ustalone i równe stężeniu i -tego reagenta nie-enzymatycznego w rezerwuarze.

Na RYS. 5 przedstawiona jest w schematyczny sposób klasyfikacja układów enzymatycznych przyjęta w tej pracy.



RYS. 5. Ogólna klasyfikacja układów enzymatycznych.

Rozdział II ELEMENTY TEORII STABILNOŚCI

§ 1. Podstawowe określenia

Równania dynamiki otwartego układu dyfuzyjnego jak i układu zamkniętego, w języku stężeniowym oraz w języku potencjałów chemicznych, stanowią układ nieliniowych autonomicznych równań różniczkowych zwyczajnych pierwszego rzędu. Aby nie wiązać się z językiem stężeniowym lub językiem potencjałów chemicznych równania dynamiki zapiszemy w postaci:

$$\frac{dx_i}{dt} = F_i(x_1, x_1, \dots, x_N), \quad (i=1, \dots, N), \quad (\text{II.1.1.})$$

gdzie

x_i – stężenie lub potencjał chemiczny i -tego reagenta

W paragrafie tym podamy podstawowe określenia z zakresu teorii stabilności równań różniczkowych [DEMIDOWICZ, 1972].

Rozwiązanie

$$x_i(t) = x_{oi}, \quad (i=1, \dots, N) \quad (\text{II.1.2.})$$

równań (II.1.1.) będziemy nazywać stacjonarnym, jeżeli

$$F_i(x_{o1}, \dots, x_{oN}) = 0, \quad (i=1, \dots, N). \quad (\text{II.1.3.})$$

Ciąg wartości (x_{o1}, \dots, x_{oN}) będziemy nazywać współrzędnymi stanu stacjonarnego.

Ponieważ równania (II.1.1.) stanowią układ równań różniczkowych nieliniowych, mogą mieć więcej niż jedno rozwiązanie stacjonarne. Interesować nas będą tylko takie rozwiązania stacjonarne, dla których

$$x_i(t) = x_{oi} > 0 \quad \text{dla wszystkich } i = 1, \dots, N.$$

Rozwiązanie $x_1 = x_1(t), \dots, x_N = x_N(t)$ układu (II.1.1.), spełniające warunki początkowe $x_i(t_0) = a_i, \quad i=1, \dots, N$, nazywamy stabilnym w sensie Lapunowa w przedziale $\langle t_0, +\infty \rangle$ (lub krótko: stabilnym) jeżeli dla dowolnych $\varepsilon > 0$ i $t_0 \in \langle t_0, +\infty \rangle$ istnieje takie $\delta = \delta(\varepsilon, t_0) > 0$, że dla każdego rozwiązania $x_1^* = x_1^*(t), \dots, x_N^* = x_N^*(t)$ układu (II.1.1.) z warunkami początkowymi $x_i^*(t_0) = a_i^*, \quad i=1, \dots, N$, spełniającymi nierówność

$$\sum_{i=1}^N (a_i - a_i^*)^2 < \delta^2$$

zachodzi nierówność

$$\sum_{i=1}^N [x_i(t) - x_i^*(t)]^2 < \varepsilon^2$$

dla każdego $t \geq t_0$.

Rozwiązanie $x_1 = x_1(t), \dots, x_N = x_N(t)$ układu (II.1.1), spełniające warunki początkowe $x_i(t_0) = a_i$, $i = 1, \dots, N$, nazywamy asymptotycznie stabilnym dla $t \rightarrow \infty$, jeżeli

1. jest ono stabilne w sensie Lapunowa,
2. i ponadto

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^N [x_i(t) - x_i^*(t)]^2 = 0.$$

Rozwiązanie $x_1 = x_1(t), \dots, x_N = x_N(t)$ nazywamy niestabilnym w sensie Lapunowa, jeżeli dla pewnych $\varepsilon > 0$ i $t_0 \in (t_0, +\infty)$ oraz dowolnego $\delta > 0$ istnieje rozwiązanie $x_1^* = x_1^*(t), \dots, x_N^* = x_N^*(t)$ (przynajmniej jedno) i chwila $t_1 > t_0$ takie, że

$$\sum_{i=1}^N [x_i^*(t_0) - x_i(t_0)]^2 < \delta^2,$$

$$\sum_{i=1}^N [x_i^*(t_1) - x_i(t_1)]^2 \geq \varepsilon^2.$$

§ 2. Stabilność układów liniowych

W dalszym ciągu pracy zajmować się będziemy między innymi liniowymi układami różniczkowymi postaci

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^N a_{ij}x_j + b_i, \quad (i = 1, \dots, N). \quad (\text{II.2.1.})$$

Niech

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^N a_{ij}x_j, \quad (i = 1, \dots, N) \quad (\text{II.2.2.})$$

będzie układem jednorodnym odpowiadającym układowi (II.2.1.). Poniżej przedstawimy podstawowe rezultaty (twierdzenia) teorii stabilności układów liniowych [DEMIDOWICZ, 1972].

Układ liniowy (II.2.1.) nazywamy stabilnym, jeżeli wszystkie jego rozwiązania są stabilne w sensie Lapunowa w przedziale $< t_0, +\infty$).

Twierdzenie 1

Układ różniczkowy liniowy niejednorodny (II.2.1.) jest stabilny wtedy i tylko wtedy, gdy jest stabilny odpowiedni układ różniczkowy jednorodny (II.2.2.).

Układ liniowy (II.2.1.) nazywamy asymptotycznie stabilnym, jeżeli wszystkie rozwiązania tego układu są asymptotycznie stabilne dla $t \rightarrow \infty$.

Twierdzenie 2

Układ różniczkowy liniowy niejednorodny (II.2.1.) jest asymptotycznie stabilny wtedy i tylko wtedy, gdy jest asymptotycznie stabilny odpowiedni układ różniczkowy jednorodny (II.2.2.).

Twierdzenie 3

Układ różniczkowy liniowy jednorodny (II.2.2.) o macierzy stałej $A = [a_{ij}]$ jest asymptotycznie stabilny wtedy i tylko wtedy, gdy wszystkie wartości własne macierzy A mają niedodatnie części rzeczywiste

$$\operatorname{Re} \lambda_j(A) \leq 0, \quad (j = 1, \dots, N),$$

przy czym wartości własne o częściach rzeczywistych równych zero mają tylko proste dzielniki elementarne (tzn. odpowiednie klatki Jordana redukują się do jednego elementu).

Twierdzenie 4

Układ różniczkowy liniowy jednorodny (II.2.2.) o macierzy stałej $A = [a_{ij}]$ jest asymptotycznie stabilny wtedy i tylko wtedy, gdy wszystkie wartości własne macierzy A mają ujemne części rzeczywiste

$$\operatorname{Re} \lambda_j(A) < 0, \quad (j = 1, \dots, N).$$

Należy podkreślić, że jeżeli układ różniczkowy liniowy (II.2.1.) jest stabilny (asymptotycznie stabilny), to także rozwiązanie stacjonarne tego układu jest stabilne (asymptotycznie stabilne).

§ 3. Stabilność układów nieliniowych

A. Pierwsza metoda Lapunowa

Dany jest układ autonomicznych równań różniczkowych nieliniowych

$$\frac{dx_i}{dt} = F_i(x_1, \dots, x_N), \quad (i = 1, \dots, N). \quad (\text{II.3.1.})$$

Aby zbadać stabilność danego rozwiązania stacjonarnego $x_i(t) = x_{oi}$, ($i = 1, \dots, N$), dokonujemy małego zaburzenia współrzędnych stanu stacjonarnego. Jeżeli dla czasu t dążącego do nieskończoności wszystkie wielkości x będą dążyły do współrzędnych stanu stacjonarnego, to dane rozwiązanie stacjonarne będzie asymptotycznie stabilne. Jeżeli wszystkie lub pewne wielkości x oddalają się od współrzędnych stanu stacjonarnego ze wzrostem czasu t , to dane rozwiązanie stacjonarne będzie niestabilne.

Dokonyjemy zaburzenia współrzędnych stanu stacjonarnego

$$x_i = x_{oi} + v_i, \quad |v_i| \ll x_{oi}. \quad (\text{II.3.2.})$$

Prawą stronę równań (II.3.1.) rozwijamy w szereg Taylora względem współrzędnych stanu stacjonarnego:

$$F_i(x_1, \dots, x_N) = F_i(x_{o1}, \dots, x_{oN}) + \sum_{j=1}^N \left(\frac{\partial F_i}{\partial x_j} \right)_o (x_j - x_{oj}) + \dots \quad (\text{II.3.3.})$$

Uwzględniając, że $F_i(x_{o1}, \dots, x_{oN}) = 0$ oraz (II.3.2.), wyrażenie (II.3.3.) przyjmuje postać

$$F_i(x_1, \dots, x_N) = \sum_{j=1}^N \left(\frac{\partial F_i}{\partial x_j} \right)_o v_j + \dots, \quad (\text{II.3.4.})$$

gdzie indeks o oznacza, że wartość pochodnych cząstkowych jest liczona dla

$$x_1 = x_{o1}, \dots, x_N = x_{oN}.$$

Podstawiając do układu (II.3.1.) równanie (II.3.4.) i odrzucając wyrazy stopnia wyższego niż pierwszy względem v , otrzymujemy

$$\frac{dv_i}{dt} = \sum_{j=1}^N a_{ij} v_j + \dots, \quad (i = 1, \dots, N), \quad (\text{II.3.5.})$$

gdzie

$$a_{ij} = \left(\frac{\partial F_i}{\partial x_j} \right)_o, \quad (i, j = 1, \dots, N). \quad (\text{II.3.6.})$$

Macierz $A = [a_{ij}]$ będziemy nazywać macierzą komunalną [TYSON, 1975].

Twierdzenie 5

Jeżeli wszystkie wartości własne macierzy komunalnej

$$A = [a_{ij}], \quad a_{ij} = \left(\frac{\partial F_i}{\partial x_j} \right)_0, \quad (i, j = 1, \dots, N),$$

mają ujemne części rzeczywiste, to dane rozwiązanie stacjonarne $x_i(t) = x_{oi}$, $(i = 1, \dots, N)$, nieliniowego układu autonomicznego (II.3.1.) jest asymptotycznie stabilne w sensie Lapunowa dla $t \rightarrow \infty$.

Twierdzenie 6

Jeżeli przynajmniej jedna wartość własna $\lambda_j = \lambda_j(A)$, $(j = 1, \dots, N)$, macierzy komunalnej A ma dodatnią część rzeczywistą, to dane rozwiązanie stacjonarne $x_i(t) = x_{oi}$, $(i = 1, \dots, N)$, nieliniowego układu autonomicznego (II.3.1.) jest niestabilne w sensie Lapunowa dla $t \rightarrow \infty$.

B. Druga metoda Lapunowa

Dany jest układ autonomicznych równań różniczkowych nieliniowych:

$$\frac{dx_i}{dt} = F_i(x_1, \dots, x_N), \quad (i = 1, \dots, N). \quad (\text{II.3.7.})$$

Niech $x_i(t) = x_{oi}$, $(i = 1, \dots, N)$, będzie rozwiązaniem stacjonarnym tego układu w przedziale $< t_0, \infty$.

Twierdzenie 7 (Pierwsze twierdzenie Lapunowa)

Jeżeli istnieje funkcja $V(x_1, \dots, x_N)$ klasy C^1 w otoczeniu D punktu stacjonarnego (x_{o1}, \dots, x_{oN}) układu (II.3.7.) spełniająca warunki:

1. $V(x_{o1}, \dots, x_{oN}) = 0$,
2. $V(x_1, \dots, x_N) > 0$ gdy $\sum_{i=1}^N (x_i - x_{oi})^2 > 0$, $x_i, x_{oi} \in d \subseteq D$,
3. $\frac{dV}{dt} = \sum_{i=1}^N \frac{\partial V}{\partial x_i} \frac{dx_i}{dt} = \sum_{i=1}^N \frac{\partial V}{\partial x_i} F_i(x_1, \dots, x_N) \leq 0$ gdy $t \geq t_0$, $x_i \in d$,

to rozwiązanie stacjonarne $x_i(t) = x_{oi}$, $(i = 1, \dots, N)$, układu (II.3.7.) jest stabilne.

Twierdzenie 8 (Drugie twierdzenie Lapunowa)

Jeżeli istnieje funkcja $V(x_1, \dots, x_N)$ klasy C^1 w otoczeniu D punktu stacjonarnego (x_{o1}, \dots, x_{oN}) układu (II.3.7.) spełniająca warunki:

1. $V(x_{o1}, \dots, x_{oN}) = 0$,

2. $V(x_1, \dots, x_N) > 0$ gdy $\sum_{i=1}^N (x_i - x_{oi})^2 > 0, x_i, x_{oi} \in d \subseteq D$,
3. $\bigwedge_{\substack{\delta > 0 \\ t \geq t_0}} \bigvee_{\beta > 0} \left[\sum_{i=1}^N (x_i - x_{oi})^2 \geq \delta^2 \Rightarrow -\frac{dV}{dt} > 0 \right], x_i, x_{oi} \in D$,

to rozwiązanie stacjonarne $x_i(t) = x_{oi}$, ($i = 1, \dots, N$), układu (II.3.7.) jest asymptotycznie stabilne.

Twierdzenie 9 (Trzecie twierdzenie Lapunowa)

Jeżeli istnieje funkcja $V(x_1, \dots, x_N)$ klasy C^1 w otoczeniu D punktu stacjonarnego (x_{o1}, \dots, x_{oN}) układu (II.3.7.) spełniająca warunki:

1. $\bigwedge_{\substack{\delta > 0 \\ t \geq t_0}} \bigvee_{\beta > 0} \left[\sum_{i=1}^N (x_i - x_{oi})^2 \geq \delta^2 \Rightarrow \left(-\frac{dV}{dt} \geq \beta \vee \frac{dV}{dt} \geq \beta \right) \right]$,
2. $\bigvee_{\substack{(x_1^*, \dots, x_N^*) \in D \\ t \geq t_0}} V(x_1^*, \dots, x_N^*) \cdot \frac{d}{dt}(x_1^*, \dots, x_N^*) > 0$,

to rozwiązanie stacjonarne $x_i(t) = x_{oi}$, ($i = 1, \dots, N$), układu (II.3.7.) jest niestabilne.

Funkcje $V(x_1, \dots, x_N)$ spełniające założenia pierwszego, drugiego lub trzeciego twierdzenia Lapunowa będziemy nazywać funkcjami Lapunowa odpowiednio pierwszego, drugiego lub trzeciego rodzaju [DEMIDOWICZ, 1972].

§ 4. Wartości własne macierzy

A. Macierze stabilne

Badanie stabilności układów liniowych jak i nieliniowych rozpatrywanych w tej pracy sprowadza się do badania znaków wartości własnych odpowiednich macierzy – macierzy układu jednorodnego lub macierzy komunalnej.

Wartości własne macierzy $A = [a_{ij}]$, ($i, j = 1, \dots, N$), są pierwiastkami wielomianu charakterystycznego tej macierzy

$$\det[\lambda \delta_{ij} - a_{ij}] = \sum_{j=0}^N \alpha_j \lambda^{N-j} = \alpha_0 \lambda^N + \alpha_1 \lambda^{N-1} + \dots + \alpha_N. \quad (\text{II.4.1.})$$

Mówimy, że rzeczywista $N \times N$ macierz A jest stabilna, jeżeli wszystkie wartości własne macierzy A mają ujemne części rzeczywiste.

Twierdzenie 10 (Kryterium Routha-Hurwitza)

Rzeczywista $N \times N$ macierz A jest stabilna wtedy i tylko wtedy, gdy

1. $\alpha_i > 0$ dla wszystkich $i = 1, \dots, N$,
2. $\Delta_j > 0$ dla wszystkich $j = 1, \dots, N$,

gdzie

$$\Delta_j = \begin{vmatrix} \alpha_1 & \alpha_3 & \alpha_5 & \alpha_7 & \cdot & \cdot & \cdot \\ \alpha_0 & \alpha_2 & \alpha_4 & \alpha_6 & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & \alpha_1 & \alpha_3 & \alpha_5 & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & \alpha_0 & \alpha_2 & \alpha_4 & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & & & \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & & & \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & & & \alpha_j \end{vmatrix}$$

jest wyznacznikiem Hurwitza j -tego stopnia.

Wyznaczniki Hurwitza posiadają następującą własność:

$$\Delta_N = \alpha_N \Delta_{N-1}.$$

Twierdzenie 11

Rzeczywista $N \times N$ macierz A jest stabilna wtedy i tylko wtedy, gdy istnieje dodatnio określona symetryczna macierz G taka, że

$$GA + A^T G$$

jest ujemnie określona.

B. Macierze jakościowo stabilne

Załóżmy, że posiadamy informacje jedynie o strukturze znakowej $(-, +, 0)$ elementów rzeczywistej $N \times N$ macierzy A .

Powstaje pytanie: jakie są warunki konieczne i wystarczające na to aby macierz A była stabilna? Niech A i B będą dwiema dowolnymi rzeczywistymi $N \times N$ macierzami. Mówimy, że macierz B jest znakowo podobna do macierzy A , jeżeli struktura znakowa $(-, +, 0)$ B jest taka sama jak struktura znakowa $(-, +, 0)$ A , nie biorąc pod uwagę wartości elementów macierzy A lub B .
Macierze

$$\begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 0 & +1 \end{pmatrix} \text{ i } \begin{pmatrix} -7 & 0 \\ 0 & +2 \end{pmatrix}$$

są znakowo podobne.

Niech A^* oznacza zbiór macierzy znakowo podobnych do danej macierzy A . Mówimy, że A jest jakościowo stabilna wtedy i tylko wtedy, gdy każda macierz należąca do zbioru A^* jest stabilna. Innymi słowy, macierz A jest jakościowo stabilna, jeżeli pozostaje stabilna gdy wybierzemy dowolne wartości dla elementów A ale takie, że zachowują strukturę znakową A .

Twierdzenie 12 [QUIRK & RUPPER, 1965]

Rzeczywista $N \times N$ macierz A niesprowadzalna do postaci diagonalnej jest jakościowo stabilna wtedy i tylko wtedy, gdy

1. $a_{ii} \leq 0$ dla wszystkich i , $a_{kk} < 0$ dla pewnego k ,
2. $a_{ij}a_{ji} \leq 0$ dla wszystkich $i \neq j$,
3. $a_{ij}a_{jk} \cdots a_{pq}a_{qi} = 0$ dla każdej sekwencji trzech lub więcej indeksów $i \neq j \neq k \dots p \neq q \neq i$,
4. $\det A \neq 0$.

C. Macierze podobne

Macierz kwadratowa A nazywa się macierzą podobną do macierzy \bar{A} , jeżeli istnieje macierz nieosobliwa T taka, że

$$\bar{A} = T^{-1}AT.$$

Mówimy również, że macierz A transformuje się do macierzy \bar{A} za pomocą macierzy T .

Twierdzenie 13

Wartości własne macierzy podobnych są identyczne.

D. Macierze symetryczne

Twierdzenie 14

Wszystkie wartości własne rzeczywistej macierzy symetrycznej są rzeczywiste.

§ 5. Twierdzenie Tichonowa

Rozpatrzmy układ równań różniczkowych, zawierających małe parametry przy pochodnych

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}), \quad i = 1, \dots, n,$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \mu^{(1)} \frac{dz_1^{(1)}}{dt} = F_1^{(1)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}) \\ \vdots \\ \mu^{(1)} \frac{dz_{n_1}^{(1)}}{dt} = F_{n_1}^{(1)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}) \\ \vdots \\ \mu^{(m)} \frac{dz_1^{(m)}}{dt} = F_1^{(m)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}) \\ \vdots \\ \mu^{(m)} \frac{dz_{n_m}^{(m)}}{dt} = F_{n_m}^{(m)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}) \end{array} \right. \quad (\text{II.5.1.})$$

i rozwiązanie tego układu określone przez warunki początkowe

$$x_i(0) = x_i^{(j)}, \quad (i = 1, \dots, n); \quad z_1^{(j)}(0) = z_1^{(j)}, \dots, z_{n_j}^{(j)}(0) = z_{n_j}^{(j)}, \quad (j = 1, \dots, m). \quad (\text{II.5.2.})$$

Powstaje pytanie: jak zachowuje się układ (II.5.1.) gdy wszystkie parametry $\mu^{(j)}$, ($j = 1, 2, \dots, m$) zdużąją do zera, zakładając przy tym, że

$$\frac{\mu^{(j+1)}}{\mu^{(j)}} \rightarrow 0.$$

Zagadnienie to zostało rozstrzygnięte przez Tichonowa [ТИХОНОВ, 1948, 1952].
Przed sformułowaniem twierdzenia Tichonowa, wprowadzimy szereg określeń.

Pierwiastkiem pierwszego rzędu będziemy nazywać dowolne rozwiązanie

$$\left\{ \begin{array}{l} z_1^{(m)} = \varphi_1^{(m)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m-1)}, \dots, z_{n_{m-1}}^{(m-1)}) \\ \vdots \\ z_{n_m}^{(m)} = \varphi_{n_m}^{(m)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m-1)}, \dots, z_{n_{m-1}}^{(m-1)}) \end{array} \right. \quad (\text{II.5.3.})$$

układu równań

$$\left\{ \begin{array}{l} F_1^{(m)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}) = 0 \\ \vdots \\ F_{n_m}^{(m)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}) = 0 \end{array} \right. \quad (\text{II.5.4.})$$

Układ

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_i}{dt} &= f_i(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}), \quad i = 1, \dots, n \\
 \left\{ \begin{aligned}
 \mu^{(1)} \frac{dz_1^{(1)}}{dt} &= F_1^{(1)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}) \\
 &\vdots \\
 \mu^{(1)} \frac{dz_{n_1}^{(1)}}{dt} &= F_{n_1}^{(1)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}) \\
 &\vdots \\
 \mu^{(m-1)} \frac{dz_1^{(m-1)}}{dt} &= F_1^{(m-1)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}) \\
 &\vdots \\
 \mu^{(m-1)} \frac{dz_{n_{m-1}}^{(m-1)}}{dt} &= F_{n_{m-1}}^{(m-1)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}) \\
 z_1^{(m)} &= \varphi_1^{(m)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m-1)}, \dots, z_{n_{m-1}}^{(m-1)}) \\
 &\vdots \\
 z_{n_m}^{(m)} &= \varphi_{n_m}^{(m)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m-1)}, \dots, z_{n_{m-1}}^{(m-1)})
 \end{aligned} \right. \tag{II.5.5}
 \end{aligned}$$

będziemy nazywać wyróżnionym układem pierwszego rzędu.

Dołączonym układem pierwszego rzędu będziemy nazywać układ

$$\left\{ \begin{aligned}
 \frac{dz_1^{(m)}}{dt} &= F_1^{(m)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)}) \\
 &\vdots \\
 \frac{dz_{n_m}^{(m)}}{dt} &= F_{n_m}^{(m)}(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m)}, \dots, z_{n_m}^{(m)})
 \end{aligned} \right. \tag{II.5.6}$$

w którym

$$x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m-1)}, \dots, z_{n_{m-1}}^{(m-1)}$$

są traktowane jako parametry.

Łatwo zauważyć, że pierwiastek (II.5.3.) jest rozwiązaniem stacjonarnym dołączonego układu równań (II.5.6.).

Pierwiastek (II.5.3.) układu (II.5.4.) będziemy nazywać izolowanym pierwiastkiem pierwszego rzędu, jeżeli istnieje takie $\varepsilon > 0$, że układ ten nie może być spełniony przez żaden

$$\bar{z}_1^{(m)}, \dots, \bar{z}_{n_m}^{(m)},$$

dla którego

$$\sum_{i=1}^{n_m} [\bar{z}_i^{(m)} - \varphi_i^{(m)}]^2 < \varepsilon^2, \quad \bar{z}_i^{(m)} \neq \varphi_i^{(m)}, \quad (i = 1, \dots, n_m).$$

Izolowany pierwiastek pierwszego rzędu (II.5.3.) będziemy nazywać asymptotycznie stabilnym pierwiastkiem w pewnym zamkniętym ograniczonym obszarze D_1 , jeżeli dla wszystkich

$$x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m-1)}, \dots, z_{n_{m-1}}^{(m-1)}$$

z tego obszaru pierwiastek ten jest asymptotycznie stabilnym rozwiązaniem stacjonarnym dołączonego układu pierwszego rzędu.

Wyróżniony układ pierwszego rzędu zawiera $(m - 1)$ parametrów $\mu^{(j)}$, $(j = 1, \dots, m - 1)$. Kładąc w tym układzie $\mu^{(m-1)} = 0$, definiujemy wyróżniony układ drugiego rzędu i pozostałe pojęcia drugiego rzędu itd.

Twierdzenie 15 [ТИХОНОВ, 1948, 1952]

Rozwiązanie dołączonego układu (II.5.1.) określone przez warunki początkowe (II.5.2.) zdąża przy $\mu^{(m+1-j)} \rightarrow \infty$, $(j = 1, \dots, m)$ do rozwiązania wyróżnionego układu m -tego rzędu, jeżeli:

1. Pierwiastek j -tego rzędu

$$z_1^{(m+1-j)}, \dots, z_{n_{m+1-j}}^{(m+1-j)}$$

przy pomocy którego został określony wyróżniony układ j -tego rzędu, jest asymptotycznie stabilnym pierwiastkiem j -tego rzędu dla każdego j , $(1 \leq j \leq m)$.

2. Rozwiązanie dołączonego układu j -tego rzędu

$$\begin{cases} \frac{dz_1^{(m+1-j)}}{dt} = F_1^{(m+1-j)} \left(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m+1-j)}, \dots, z_{n_{m+1-j}}^{(m+1-j)} \right) \\ \vdots \\ \frac{dz_{n_{m+1-j}}^{(m+1-j)}}{dt} = F_{n_{m+1-j}}^{(m+1-j)} \left(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m+1-j)}, \dots, z_{n_{m+1-j}}^{(m+1-j)} \right) \end{cases}$$

określone przez warunki początkowe

$$z_1^{(m+1-j)}, \dots, z_{n_{m+1-j}}^{(m+1-j)}$$

zdąża przy $t \rightarrow 0$ do

$$\begin{cases} z_1^{(m+1-j)} = \varphi_1^{(m+1-j)} \left(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m-j)}, \dots, z_{n_{m-j}}^{(m-j)} \right) \\ \vdots \\ z_{n_{m+1-j}}^{(m+1-j)} = \varphi_{n_{m+1-j}}^{(m+1-j)} \left(x_1, \dots, x_n; z_1^{(1)}, \dots, z_{n_1}^{(1)}; z_1^{(m-j)}, \dots, z_{n_{m-j}}^{(m-j)} \right) \end{cases}$$

dla każdego j , ($1 \leq j \leq m$).

Rozważane graniczne wartości mają miejsce dla wszystkich t , dla których rozwiązania w pełni wyróżnionego układu

$$\bar{x}_1(t), \dots, \bar{x}_n(t); \bar{z}_1^{(1)}(t), \dots, \bar{z}_{n_1}^{(1)}(t); \bar{z}_1^{(m)}(t), \dots, \bar{z}_{n_m}^{(m)}(t)$$

leżą wewnątrz obszaru stabilności pierwiastka j -tego rzędu

$$z_1^{(m+1-j)}(t) = \varphi_1^{(m+1-j)}(t), \dots, z_{n_{m+1-j}}^{(m+1-j)}(t) = \varphi_{n_{m+1-j}}^{(m+1-j)}(t)$$

dla każdego j , ($1 \leq j \leq m$).

§ 6. Twierdzenie Anosowa

W związku z twierdzeniem Tichonowa powstaje pytanie:

Jeżeli układ wyróżniony posiada cykl graniczny, to czy układ pełny posiada także cykl graniczny?

Problem ten został rozstrzygnięty przez Anosowa [AHOCOB, 1960].

Rozpatrzmy układ autonomicznych równań różniczkowych zawierających mały parametr ε

$$\begin{cases} \frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, \dots, x_n; z_1, \dots, z_m; \varepsilon), & (i = 1, \dots, n) \\ \varepsilon \frac{dz_j}{dt} = F_j(x_1, \dots, x_n; z_1, \dots, z_m; \varepsilon), & (j = 1, \dots, m) \end{cases} \quad (\text{II.6.1.})$$

Niech

$$z_j = \varphi_j(x_1, \dots, x_n), \quad (j = 1, \dots, m), \quad (\text{II.6.2.})$$

będzie izolowanym pierwiastkiem pierwszego rzędu.

Układy dołączony i wyróżniony przyjmują odpowiednio postaci

$$\frac{dz_j}{dt} = F_j(x_1, \dots, x_n; z_1, \dots, z_m; 0), \quad (j = 1, \dots, m), \quad (\text{II.6.3.})$$

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, \dots, x_n; \varphi_j(x_1, \dots, x_n); 0) = \bar{f}_i(x_1, \dots, x_n), \quad (i = 1, \dots, n). \quad (\text{II.6.4.})$$

Przypominamy, że izolowany pierwiastek pierwszego rzędu (II.6.2.) jest rozwiązaniem stacjonarnym dołączonego układu równań (II.6.3.).

Twierdzenie 16 [AHOCOB, 1960]

Niech rozwiązanie stacjonarne $z_j = \varphi_j(x_1, \dots, x_n)$, ($j = 1, \dots, m$), dołączonego układu (II.6.3.) będzie asymptotycznie stabilne dla wszystkich $x_i \in D$, a wyróżniony układ (II.6.4.) posiada w D nieosobliwe rozwiązanie okresowe l z okresem T . Wtedy w $\omega(\varepsilon)$ -otoczeniu krzywej l , leżącej na powierzchni $z_j = \varphi_j(x_1, \dots, x_n)$ nad l , istnieje rozwiązanie okresowe pełnego układu (II.6.1.) z okresem $T(\varepsilon)$, dążącym przy $\varepsilon \rightarrow 0$ do okresu T rozwiązania okresowego wyróżnionego układu.

Innymi słowy, jeżeli dla układu (II.6.1.) spełnione są założenia twierdzenia Tichonowa, a dla układu (II.6.4.) istnieje cykl graniczny, to dla małych ε okres i postać drgań w układach (II.6.1.) i (II.6.4.) będą podobne.

Rozdział III

NIE-GRAFOWE METODY W KINETYCE REAKCJI ENZYMATYCZNYCH

§ 1. Aksjomatyczne podejście do kinetyki reakcji chemicznych

Model kinetyczny reprezentujący układ chemiczny musi spełniać szereg postulatów. Ustalenie listy takich postulatów oraz zbadanie zależności między nimi, czyli innymi słowy aksjomatyzacja kinetyki reakcji chemicznych, pozwala wyodrębnić klasę równań różniczkowych modelujących dynamikę układów chemicznych.

Aksjomatyczne podejście do kinetyki reakcji chemicznych rozpatrywane jest w pracach [WEI, 1962; WALLWORK & PERELSON, 1976; PERELSON & WALLWORK, 1977].

Rozpatrzmy jednorodny, jedno-fazowy układ zamknięty. Zakładamy, że wszystkie zmiany wewnątrz układu mają spontaniczny charakter i są spowodowane wyłącznie przebiegiem reakcji chemicznych (reakcji fotochemicznych nie rozpatrujemy). Niech układ zawiera N składników i niech n_i i c_i będą odpowiednio liczbą moli i stężeniem i -tego składnika. Założymy, że objętość układu można traktować w przybliżeniu jako stałą i dla tego

$$c_i = \frac{n_i}{V}.$$

Skład układu może być reprezentowany przez wektor $\bar{c} = (c_1, \dots, c_N)^T$ w \mathbb{R}^N .

Podamy zbiór postulatów, które spełnione są we wszystkich znanych układach kinetycznych tego typu [WEI, 1962]:

1. Całkowita masa jest zachowana

$$\sum_{i=1}^N \omega_i c_i = \text{const},$$

gdzie ω_i jest masą cząsteczkową i -tego składnika.

2. Wszystkie stężenia są nieujemne:

$$c_i(t) \geq 0, \quad i = 1, \dots, N, \quad t \in [0, +\infty).$$

3. Szybkość zmian w czasie stężenia każdego składnika jest funkcją wszystkich stężeń

$$\frac{dc_i}{dt} = f_i(c_1, \dots, c_N), \quad i = 1, \dots, N,$$

i innych parametrów układu takich jak temperatura i ciśnienie.

Funkcje f_i są ciągłe i mają ciągłe pochodne, tzn. $f_i \in C^1$.

Funkcje f_i nie zawierają w sposób jawny czasu. W teorii równań różniczkowych takie układy nazywamy autonomicznymi.

4. Istnieje skład układu, który nie ulega zmianie w czasie, tzn. istnieje punkt $\bar{c}_{eq} = (c_1, \dots, c_N)^T$ w R_+^N taki, że $\bar{f} = (f_1, \dots, f_N)$ jest równe zero w \bar{c}_{eq} . Punkt \bar{c}_{eq} nazywany jest punktem równowagi.
5. Punkt równowagi jest stabilny.
6. Wszystkie stężenia zdużają do punktu równowagi po dostatecznie długim czasie.
7. Dla danych warunków zewnętrznych istnieje rzeczywista funkcja taka, że ekstremum tej funkcji odpowiada punktowi równowagi (dla układów izobaryczno-izotermicznych funkcją tą jest energia swobodna Gibbsa).
8. W punkcie równowagi proste i odwrotne szybkości każdej reakcji elementarnej są równe (detailed balance, microscopic reversibility). Innymi słowy, w punkcie równowagi szybkość każdej reakcji elementarnej jest równa zero.

Do powyższej listy postulatów Perelson i Wallwork dołączyli jeszcze dwa [PERELSON & WALLWORK, 1977]:

9. Spełnione jest prawo stałych stosunków, tzn. wartość stosunku $\frac{dn_i}{v_{iq}}$ dla wszystkich reagentów biorących udział w danej q -tej reakcji elementarnej jest stała, gdzie dn_i są przyrostami liczb moli reagentów biorących udział w q -tej reakcji elementarnej.
10. Spełniona jest druga zasada termodynamiki. (Dla układów izobaryczno-izotermicznych $\frac{dG}{dt} \leq 0$, równość ma miejsce tylko w punkcie równowagi.)

Przedstawione powyżej postulaty nie są niezależne. W pracach [WEI, 1962; PERELSON & WALLWORK, 1977] dyskutowane są różne możliwe zbiory niezależnych postulatów, traktowanych jako aksjomaty, na podstawie których pozostałe postulaty można sformułować w postaci twierdzeń.

§ 2. Stabilność równowagowych stanów stacjonarnych w nieliniowych układach zamkniętych

Rozpatrzmy jednorodny izobaryczno-izotermiczny układ zamknięty zawierający N reagentów biorących udział w M reakcjach elementarnych. (Przykładem takich układów są enzymatyczne układy zamknięte.) Równania bilansu masy dla rozważanego układu przyjmują postać

$$\frac{dn_k}{dt} = \dot{n}_k = \sum_{q=1}^M v_{kq} J_q^R, \quad k = 1, \dots, N. \quad (\text{III.2.1.})$$

Zmienne n_k nie są wszystkie niezależne, co spowodowane jest zachowaniem masy w układzie zamkniętym

$$\sum_{k=1}^N \omega_k \dot{n}_k = 0 . \quad (\text{III.2.2.})$$

Podstawiając (III.2.1.) do (III.2.2.), otrzymujemy

$$\sum_{k=1}^N \omega_k \sum_{q=1}^M v_{kq} J_q^R = \sum_{q=1}^M \left(\sum_{k=1}^N \omega_k v_{kq} \right) J_q^R = 0 . \quad (\text{III.2.3.})$$

Ponieważ na ogół $J_q^R \neq 0$, mamy

$$\sum_{k=1}^N \omega_k v_{kq} = 0 . \quad (\text{III.2.4.})$$

Równania (III.2.4.) przedstawiają zasadę zachowania masy podczas przebiegu każdej q-tej reakcji elementarnej. Równania bilansu masy (III.2.1.) w stanie równowagi przyjmują postać

$$\sum_{q=1}^M v_{kq} \bar{J}_q^R = 0, \quad k = 1, \dots, N , \quad (\text{III.2.5.})$$

gdzie

$$\bar{J}_q^R = J_q^R(\text{eq}) .$$

Prawo działania mas zapiszemy w postaci

$$J_q^R = J_q^{R+} - J_q^{R-} , \quad (\text{III.2.6.})$$

gdzie

$$J_q^{R+} = k_{+q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^f} \quad \text{– prosta szybkość q-tej reakcji elementarnej}$$

$$J_q^{R-} = k_{-q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^r} \quad \text{– odwrotna szybkość q-tej reakcji elementarnej}$$

Przyjmując postulat o mikroskopowej odwracalności, mamy

$$J_q^{R+}(\text{eq}) = J_q^{R+} = J_q^{R-} = J_q^{R-}(\text{eq}) . \quad (\text{III.2.7.})$$

W przypadku gdy $N > M$ prawo działania mas (III.2.4.) oraz warunek stacjonarności (III.2.5.) implikują mikroskopową odwracalność. W przypadku gdy $N \leq M$ mikroskopową odwracalność należy rozpatrywać jako niezależny postulat [GRAY, 1970].

Założymy, że istnieje jeden i tylko jeden punkt równowagi (jest to trudne do udowodnienia, ale wiadomo, że istnieje co najmniej jeden [PRIGOGINE, 1967; WEI & PRATER, 1962]).

Kreski nad wielkościami będą oznaczać wartości równowagowe tych wielkości.

Równania dynamiki rozważanego układu dane są przez

$$\frac{dn_k}{dt} = \dot{n}_k = \sum_{q=1}^M v_{kq} \left(k_{+q} \prod_{j=1}^N n_j^{v_{jq}^f} - k_{-q} \prod_{j=1}^N n_j^{v_{jq}^r} \right), \quad k = 1, \dots, N. \quad (\text{III.2.8.})$$

Wyznaczając pochodne cząstkowe wyrażeń (III.2.8.), otrzymujemy

$$\frac{\partial \dot{n}_k}{\partial n_\omega} = \frac{1}{n_\omega} \left[\sum_{q=1}^M v_{kq} \left(k_{+q} v_{\omega q}^f \prod_{j=1}^N n_j^{v_{jq}^f} - k_{-q} v_{\omega q}^r \prod_{j=1}^N n_j^{v_{jq}^r} \right) \right]. \quad (\text{III.2.9.})$$

Jeżeli w (III.2.9.) podstawimy $n_j = \bar{n}_j$, ($k = 1, \dots, N$), i wykorzystamy postulat o mikroskopowej odwracalności zapisany w jawnej postaci

$$k_{+q} \prod_{j=1}^N \bar{n}_j^{v_{jq}^f} = k_{-q} \prod_{j=1}^N \bar{n}_j^{v_{jq}^r}, \quad (\text{III.2.10.})$$

to otrzymamy

$$\frac{\partial \dot{n}_k}{\partial n_\omega} = \frac{1}{\bar{n}_\omega} \sum_{q=1}^M v_{kq} k_{+q} (v_{\omega q}^r - v_{\omega q}^f) \prod_{j=1}^N \bar{n}_j^{v_{jq}^f} = -\frac{1}{\bar{n}_\omega} \sum_{q=1}^M v_{kq} v_{\omega q}^f k_{+q} \prod_{j=1}^N \bar{n}_j^{v_{jq}^f}, \quad (\text{III.2.11.})$$

gdzie

$\frac{\partial}{\partial}$ oznacza, że wartość pochodnej cząstkowej liczona jest w punkcie równowagi.

Wyrażenie (III.2.11.) zapiszemy w bardziej zwartej postaci

$$\frac{\partial \dot{n}_k}{\partial n_\omega} = \frac{S_{k\omega}}{\bar{n}_\omega}, \quad (\text{III.2.12.})$$

gdzie

$$S_{k\omega} = -\sum_{q=1}^M v_{kq} v_{\omega q}^f k_{+q} \prod_{j=1}^N \bar{n}_j^{v_{jq}^f}. \quad (\text{III.2.13.})$$

Wyznaczając w analogiczny sposób $\frac{\partial \bar{n}_\omega}{\partial n_k}$, otrzymujemy

$$\frac{\partial \bar{n}_\omega}{\partial n_k} = \frac{S_{\omega k}}{\bar{n}_k}, \quad (III.2.14.)$$

gdzie

$$S_{k\omega} = S_{\omega k}. \quad (III.2.15.)$$

Tak więc macierz komunalna $A = [A_{ij}]$ układu (III.2.8.) dana jest następująco [GRAY, 1970]:

$$A_{ij} = \frac{S_{ij}}{\bar{n}_i}, \quad S_{ij} = S_{ji}, \quad (i, j = 1, \dots, N). \quad (III.2.16.)$$

Macierz komunalną A możemy przetransformować w macierz \bar{A} za pomocą macierzy $T = [T_{ij}]$

$$[T_{ij}] = \bar{n}_i^{-\frac{1}{2}} \delta_{ij}, \quad (i, j = 1, \dots, N). \quad (III.2.17.)$$

Po dokonaniu transformacji otrzymujemy

$$T^{-1}AT = \bar{A}, \quad (III.2.18.)$$

gdzie

$$[\bar{A}_{ij}] = \frac{S_{ij}}{\bar{n}_i^{\frac{1}{2}} \bar{n}_j^{\frac{1}{2}}}, \quad S_{ij} = S_{ji}. \quad (III.2.19.)$$

Łatwo zauważyć, że rzeczywista macierz \bar{A} jest macierzą symetryczną.

Na podstawie poprzednio prezentowanych twierdzeń (Tw. 13 i Tw. 14) możemy stwierdzić [GRAY, 1970]:

Wszystkie wartości własne macierzy \bar{A} , a tym samym macierzy A , są rzeczywiste.

Ostatnio [T. A. АКРАМОВ, Г. С. ЯБЛОНСКИЙ, 1975] wykazali, że punkt równowagi jest asymptotycznie stabilnym stanem stacjonarnym układu (III.2.8.).

Tak więc oscylacje stężeń dookoła punktu równowagi w nieliniowym układzie zamkniętym (w szczególności w enzymatycznym nieliniowym układzie zamkniętym) są niemożliwe.

§ 3. Liniowe układy reakcji chemicznych – twierdzenie Hyvera

Hyver [HYVER, 1972] wykazał, że w układach reakcji chemicznych opisywanych układami liniowych równań różniczkowych o stałych współczynnikach

$$\dot{n}_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} n_j + f_i,$$

gdzie

$$a_{ii} < 0 \quad \text{dla każdego } i,$$

$$a_{ij} \geq 0, \quad i, j = 1, \dots, N, \quad i \neq j,$$

$$f_i = \text{const}, \quad a_{ij} = \text{const}, \quad i, j = 1, \dots, N,$$

nie mogą pojawić się niegasnące oscylacje stężeń reagentów $n_i(t)$.

§ 4. Metoda linearyzacji Kenera

Metoda linearyzacji Kenera [KERNER, 1972; MORRIS, 1974] jest uogólnieniem metody stosowanej przy linearyzacji równania Riccatiego na równania kinetyki enzymatycznej. Metoda ta pozwala przetransformować układ nieliniowych równań różniczkowych pierwszego rzędu w ekwiwalentny układ liniowych równań różniczkowych drugiego rzędu.

Równania dynamiki dla dowolnego mono- lub multi-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego mają postać

$$\dot{\bar{x}}_i = \varepsilon_i + k_{ia} \bar{x}_i + K_{a\beta}^i \bar{x}_\alpha \bar{x}_\beta. \quad (\text{III.4.1})$$

Będziemy stosować konwencję sumacyjną: tylko powtarzające się indeksy pisane greckimi literami są sumowane od 1 do n.

Niech \bar{x} oznacza wektor $x_\alpha \bar{e}_\alpha$ w n-wymiarowej przestrzeni Euklidesowej z ortonormalną bazą \bar{e}_α . W tej notacji macierz k jest diadą (tensorem drugiego rzędu)

$$\mathbf{k} = k_{\gamma\beta} \bar{e}_\gamma \bar{e}_\beta.$$

Mamy na przykład

$$\mathbf{k} \cdot \bar{x} = k_{\gamma\beta} \bar{e}_\gamma \bar{e}_\beta \cdot x_\alpha \bar{e}_\alpha = k_{\gamma\alpha} x_\alpha \bar{e}_\gamma, \quad (\bar{e}_\beta \cdot \bar{e}_\alpha = \delta_{\beta\alpha}).$$

Rodzinę macierzy $K_{\alpha\beta}^\gamma$ można przedstawić jako triadę (tensor trzeciego rzędu)

$$\mathbf{K} = K_{\alpha\beta}^{\gamma} \bar{e}_{\alpha} \bar{e}_{\gamma} \bar{e}_{\beta} = K_{\alpha\gamma\beta} \bar{e}_{\alpha} \bar{e}_{\gamma} \bar{e}_{\beta},$$

gdzie $K_{\alpha\beta}^{\gamma}$ i $K_{\alpha\gamma\beta}$ będziemy stosować zamiennie.

Mamy wtedy

$$\bar{x} \cdot \mathbf{K} \cdot \bar{x} = x_{\sigma} \bar{e}_{\sigma} \cdot K_{\alpha\gamma\beta} \bar{e}_{\alpha} \bar{e}_{\gamma} \bar{e}_{\beta} \cdot x_{\omega} \bar{e}_{\omega} = K_{\alpha\gamma\beta} x_{\alpha} x_{\beta} \bar{e}_{\gamma}.$$

Przedstawiając wektor $\bar{\varepsilon}$ jako $\varepsilon_{\gamma} \bar{e}_{\gamma}$, układ równań (III.4.1.) można zapisać w postaci

$$\dot{\bar{x}} = \bar{\varepsilon} + k\bar{x} + \bar{x} \cdot \mathbf{K} \cdot \bar{x}, \quad (\text{III.4.2.})$$

Wektorowe równanie (III.4.2.) jest uogólnieniem jednowymiarowego równania Riccatiego

$$\dot{x} = \varepsilon + kx + Kx^2, \quad (\text{III.4.3.})$$

które przez podstawienie

$$x = -\frac{1}{K} \frac{\dot{z}}{z} \quad (\text{III.4.4.})$$

można sprowadzić do liniowego równania drugiego rzędu

$$\ddot{z} = -\varepsilon Kz + k\dot{z}. \quad (\text{III.4.5.})$$

Podobnie można postąpić z wektorowym równaniem Riccatiego (III.4.3.).

Twierdzenie 17 [KERNER, 1972]

Wektorowy układ Riccatiego

$$\dot{\bar{x}} = \bar{\varepsilon} + k\bar{x} + \bar{x} \cdot \mathbf{K} \cdot \bar{x}$$

można sprowadzić do liniowego układu

$$\ddot{\bar{z}} = \mathbf{k}^* \cdot \dot{\bar{z}} + \mathbf{K}^* \cdot \bar{z}$$

lub

$$\ddot{z}_i = k_{i\alpha}^* \dot{z}_{\alpha} + K_{i\alpha}^* z_{\alpha}, \quad \left(K_{i\alpha}^* = -\Gamma_{i\beta\gamma} \varepsilon_{\beta} \right),$$

stosując podstawienie

$$\bar{x} = -\frac{1}{\Gamma \cdot \bar{z}} \cdot \dot{\bar{z}},$$

jeżeli istnieją Γ i k^* takie, że

1. diada $\Gamma \cdot \bar{z} = \Gamma_{\alpha\beta\gamma} z_\gamma \bar{e}_\alpha \bar{e}_\beta$ posiada odwrotną $(\Gamma \cdot \bar{z})^{-1} = \frac{1}{\Gamma \cdot \bar{z}}$,
2. $\Gamma_{ab\lambda} \Gamma_{\lambda rs} = \Gamma_{aos} \Gamma_{rob}$, ($a, b, r, s = 1, \dots, n$),
3. $\Gamma_{a\beta i} k_{\beta s} = k_{a\beta}^* \Gamma_{\beta si}$, ($a, i, s = 1, \dots, n$).

§ 5. Twierdzenie Korzuchina

Równania dynamiki dla mono-enzymatycznego nieliniowego układu zamkniętego mają postać:

$$\dot{n}_i = \sum_{k=1}^q \beta_k^i n_k + \sum_{k=1}^q \sum_{l=1}^q \gamma_{kl}^i n_k n_l, \quad (i=1, \dots, q). \quad (\text{III.5.1.})$$

(Rozpatrujemy tylko rozwiązania $n_i(t) \geq 0$.)

Układ (III.5.1.) posiada całkę pierwszą

$$\sum_{i=1}^q \omega_i n_i = \text{const}.$$

Współczynniki tego układu spełniają następujące zależności:

$$1. \quad \beta_k^i = \begin{cases} 0 & \text{gdy } k \neq i \\ |\beta_k^k| \geq 0 \end{cases},$$

$$2. \quad \gamma_{kl}^i = \begin{cases} 0 & \text{gdy } k \neq i, l \neq i \\ |\gamma_{kl}^k| \geq 0 \end{cases},$$

$$3. \quad \gamma_{kl}^k = \gamma_{lk}^l,$$

$$4. \quad \beta_k^k < 0, \quad \gamma_{kl}^k \leq 0.$$

Układ (III.5.1.) będziemy nazywać także układem chemicznym [КОРЗУХИН, 1967_a].

Korzuchin [ЖАБОТИНСКИЙ & КОРЗУХИН, 1967; КОРЗУХИН, 1967_{a, b}] opracował algorytm na podstawie którego:

Zadanemu układowi

$$\dot{x}_i = A_i(x_1, \dots, x_p), \quad i = 1, \dots, p,$$

gdzie $A_i(x_1, \dots, x_p)$ są dowolnymi wielomianami z całkowitymi nieujemnymi stopniami, można zawsze przyporządkować układ chemiczny

$$\dot{n}_k = P_k(n_1, \dots, n_q, \epsilon), \quad k = 1, \dots, q, \quad q > p$$

taki, że

$$\lim_{\epsilon \rightarrow 0} n_i(t) = x_i(t), \quad i = 1, \dots, p.$$

§ 6. Klasyfikacja Tysona niestabilności w sieciach reakcji chemicznych

Reakcje chemiczne przebiegające w jednorodnych izobaryczno-izotermicznych układach opisywane są przez układy równań różniczkowych zwyczajnych

$$\dot{x}_i = F_i(\{x_i\}, \{k_\alpha\}), \quad i = 1, \dots, N. \quad (\text{III.6.1.})$$

F_i są funkcjami stężeń $\{x_i\}$ wszystkich reagentów i pewnych parametrów $\{k_\alpha\}$. Rozwiązanie stacjonarne równań (III.6.1.) jest zbiorem stężeń $\{x_{oi}\}$ spełniających algebraiczne równania

$$F_i(\{x_{oi}\}, \{k_\alpha\}) = 0, \quad i = 1, \dots, N. \quad (\text{III.6.2.})$$

Żądamy aby

$$x_{oi} > 0 \quad \text{dla wszystkich } i \quad (\text{III.6.3.})$$

$$x_i(t) > 0 \quad \text{dla wszystkich } i, \quad t \in [0, +\infty).$$

Stabilność stacjonarnych rozwiązań równań kinetycznych opisujących układy reakcji chemicznych jest zdeterminowana przez wartości własne macierzy komunalnej $A = [a_{ij}]$

$$a_{ij} = \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\frac{dx_i}{dt} \right), \quad i, j = 1, \dots, N. \quad (\text{III.6.4.})$$

Żałómy, że znamy tylko znaki $(-, +, 0)$ elementów a_{ij} macierzy A .

Macierz A jest jakościowo stabilna, jeżeli wszystkie jej wartości własne mają ujemne części rzeczywiste niezależnie od aktualnych wartości jej elementów. Jeżeli macierz komunalna jest jakościowo stabilna, to stan stacjonarny jest asymptotycznie stabilny.

Jeżeli macierz komunalna nie jest jakościowo stabilna, to wartości niezerowych elementów można tak dobrać aby stan stacjonarny był niestabilny, zakładając, że elementy te są niezależne i nieustalone.

Na bazie twierdzenia Quirka i Rupperta (Tw. 12) Tyson [TYSON, 1975] wykazał, że wszystkie destabilizujące procesy w układach reakcji chemicznych można podzielić na:

1. autokatalizę, jeżeli $a_{ii} > 0$ dla pewnego i ,
2. konkurencję, jeżeli $a_{ij} < 0$ oraz $a_{ji} < 0$, $i \neq j$,
3. symbiozę, jeżeli $a_{ij} > 0$ oraz $a_{ji} > 0$, $i \neq j$,
4. dodatnią pętlę sprzężenia zwrotnego, jeżeli $a_{ij}a_{jk} \cdots a_{qi} > 0$ dla sekwencji trzech lub więcej indeksów $i \neq j \neq k \neq \dots \neq q \neq i$,
5. ujemną pętlę sprzężenia zwrotnego, jeżeli $a_{ij}a_{jk} \cdots a_{qi} < 0$ dla sekwencji trzech lub więcej indeksów $i \neq j \neq k \neq \dots \neq q \neq i$.

Należy podkreślić, że za wyjątkiem autokatalizy występowanie pozostałych procesów destabilizujących nie stanowi warunków wystarczających na to aby dany stan stacjonarny był niestabilny. Wynika to z tego, że elementy macierzy komunalnej są zależne.

§ 7. Metoda stężeń stacjonarnych

Metoda stężeń stacjonarnych (quasi steady state approximation) stosowana była przez wielu autorów przy analizie sieci reakcji enzymatycznych [CEJLIKOB, 1967; SELKOV & BETZ, 1973; WALTER, 1969_{a, b, c}, 1970, 1974_a, RAAP, 1975_{a, b}].

Równania dynamiki multi-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych zawierają jako zmienne stężenia reagentów nie-enzymatycznych $c_i(t)$, $i = 1, \dots, n$, oraz stężenia reagentów enzymatycznych $x_j(t)$, $j = 1, \dots, m$.

$$\begin{aligned} \dot{c}_i(t) &= \sum_{j=1}^m M_{ij}(c_1, \dots, c_n) x_j + m_i(c_1, \dots, c_n), \quad i = 1, \dots, n, \\ \dot{x}_j(t) &= \sum_{k=1}^m A_{jk}(c_1, \dots, c_n) x_k + a_j(c_1, \dots, c_n), \quad j = 1, \dots, m. \end{aligned} \tag{III.7.1}$$

Równania (III.7.1.) są liniowe względem stężeń reagentów enzymatycznych. W notacji wektorowej równania (III.7.1.) przyjmują postać:

$$\dot{\bar{c}} = M\bar{x} + \mathbf{m}, \tag{III.7.2a.}$$

$$\dot{\bar{x}} = A\bar{x} + \mathbf{a}. \tag{III.7.2b.}$$

Kładąc w równaniu (III.7.2b.) $\ddot{\bar{x}}$ równe zero, otrzymujemy

$$\dot{\bar{c}}^S = M\bar{x}^S + m, \quad (\text{III.7.3a.})$$

$$\bar{0} = A\bar{x}^S + a. \quad (\text{III.7.3b.})$$

Równanie (III.7.3b.) przedstawia układ równań algebraicznych, z których można wyznaczyć \bar{x}^S w zależności od \bar{c}^S :

$$\bar{x}^S = -A^{-1}a. \quad (\text{III.7.4.})$$

Podstawiając (III.7.4.) do (III.7.3a.), otrzymujemy układ równań różniczkowych, które zawierają tylko nieznanne funkcje $c_i^S(t)$, $i=1, \dots, n$:

$$\dot{\bar{c}}^S = -MA^{-1}a + m. \quad (\text{III.7.5.})$$

Podstawiając rozwiązanie układu (III.7.5.) $\{\dot{\bar{c}}^S(t)\}$ określone przez warunki początkowe $\bar{c}^S(0) = \bar{c}(0)$ do (III.7.4.), otrzymujemy $\bar{x}^S(t)$ jako funkcje czasu.

Powyżej przedstawiona procedura nosi nazwę metody stężeń stacjonarnych (quasi steady state approximation).

Rozwiązanie równań (III.7.2.) jest określone przez warunki początkowe $\bar{c}(0)$ i $\bar{x}(0)$. W przypadku równań (III.7.3.) (lub ekwiwalentnie (III.7.5.)) stosujemy tylko warunki początkowe $\bar{c}^S(0) = \bar{c}(0)$.

Rozwiązanie $\{\bar{c}^S(t), \bar{x}^S(t)\}$ równań (III.7.3.) jest przybliżonym rozwiązaniem układu (III.7.2.) tylko dla warunków początkowych $\bar{c}(0), \bar{x}(0) = -A^{-1}(0)a(0)$.

W pracach [VERGONET & BERENDSEN, 1970; OTTEN & DUYSSENS, 1973; WALTER, 1974b] przedstawiono analizę błędów jakimi obarczone jest przybliżone rozwiązanie uzyskane przy użyciu metody stężeń stacjonarnych oraz różne modyfikacje metody stężeń stacjonarnych.

Rozdział IV ELEMENTY TEORII GRAFÓW

§ 1. Grafy skierowane

W paragrafie tym przedstawimy niezbędne wiadomości z teorii grafów skierowanych, które wykorzystamy w dalszym ciągu pracy. W znacznej większości wprowadzone tu pojęcia – ich nazwy i znaczenia są takie same jak w pracy [SZAMKOŁOWICZ, 1971].

Grafem skierowanym nazywamy parę uporządkowaną $G = \langle X, \bar{R} \rangle$, gdzie X jest dowolnym skończonym zbiorem elementów zwanych wierzchołkami, a \bar{R} dowolną relacją dwuargumentową określoną na zbiorze X .

Parę uporządkowaną $l = [x, y]$ wierzchołków grafu, dla których mamy $x\bar{R}y$, będziemy nazywać łukiem grafu. Wierzchołki x, y nazywamy wierzchołkami łuku l . Wierzchołek x nazywamy początkiem, wierzchołek y – końcem łuku l . Mówimy, że łuk łączy wierzchołki x i y . Mówimy także, że łuk $l = [x, y]$ wychodzi z wierzchołka x i wchodzi do wierzchołka y . Łuk $l = [x, y]$, dla którego $x = y$ nazywamy pętlą.

Rzędem grafu $G = \langle X, \bar{R} \rangle$ nazywamy moc zbioru jego wierzchołków X (czyli liczbę wierzchołków w grafie G).

Obiekt matematyczny, zwany grafem, posiada kilka ekwiwalentnych reprezentacji: algebraiczną, macierzową i geometryczną.

W reprezentacji geometrycznej grafu wierzchołki przedstawiane są jako punkty na płaszczyźnie, a łuki jako odcinki z zadaną orientacją łączące wierzchołki grafu.

Jeżeli dla każdej pary $x, y \in X$ mamy: $x\bar{R}y \Rightarrow \sim y\bar{R}x$, to graf nazywamy ostro skierowanym.

Jeżeli dla każdej pary $x, y \in X$ mamy: $x\bar{R}y \Rightarrow y\bar{R}x$, to graf nazywamy symetrycznym.

Grafem częściowym grafu $G = \langle X, \bar{R} \rangle$ nazywamy dowolny graf $G' = \langle X, \bar{R}' \rangle$, gdzie $\bar{R}' \subset \bar{R}$, tzn. $x\bar{R}'y \Rightarrow y\bar{R}x$.

Podgrafem grafu $G = \langle X, \bar{R} \rangle$ nazywamy dowolny graf $G'' = \langle X', \bar{R}_{X'} \rangle$, gdzie $X' \subset X$, a relacja $\bar{R}_{X'}$ jest relacją \bar{R} ograniczoną do zbioru X' .

Dany jest graf G oraz jego podgraf G'' . Fragmentem grafu G nazywamy graf częściowy podgrafu G'' grafu G .

Niech x będzie dowolnym wierzchołkiem grafu $G = \langle X, \bar{R} \rangle$. Przez Γ_x oznaczmy zbiór $\Gamma_x = \{z \in X : x\bar{R}z\}$, a przez Γ_x^{-1} zbiór $\Gamma_x^{-1} = \{y \in X : y\bar{R}x\}$.

Dwa wierzchołki grafu x, y nazywamy sąsiednimi i piszemy xSy , jeżeli istnieje łuk, którego wierzchołkami są x i y .

Dowolny ciąg wierzchołków x_1, x_2, \dots, x_m takich, że $x_i S x_{i+1}$, dla $i = 1, 2, \dots, m-1$, wraz z łączącymi je łukami (po jednym łuku dla każdej pary wierzchołków sąsiednich), nazywamy łańcuchem i oznaczamy $[x_1, \dots, x_m, l_1, \dots, l_{m-1}]$, gdzie $l_i = [x_i, x_{i+1}]$, bądź $l_i = [x_{i+1}, x_i]$.

Wierzchołki x_1 i x_m nazywamy odpowiednio początkiem i końcem łańcucha.

Liczbę $(m-1)$ nazywamy długością łańcucha. Łańcuch, dla którego $x_1 = x_m$, nazywamy cyklem. Łańcuch nazywamy prostym, jeżeli $x_i = x_j$ dla każdego $i, j = 1, \dots, m$. Cykl nazywamy prostym,

jeżeli za wyjątkiem $x_1 = x_m$ żadne z pozostałych wierzchołków nie są identyczne. Długością cyklu nazywamy liczbę łuków cyklu. Dwa łuki l_1 i l_2 nazywamy łukami kolejnymi, jeżeli koniec pierwszego łuku jest początkiem drugiego, i piszemy l_1Sl_2 .

Drogą nazywamy ciąg łuków $L = [l_1, l_2, \dots, l_m]$, dla których l_iSl_{i+1} , $i = 1, 2, \dots, m-1$. Drogę $[l_1, l_2, \dots, l_m]$ wygodnie jest czasem oznaczyć za pomocą ciągu wierzchołków łuków $[x_1, x_2, \dots, x_{m+1}]$, gdzie $l_i = [x_i, x_{i+1}]$. Drogę będziemy nazywać prostą, jeżeli $x_i \neq x_j$ dla każdego $i, j = 1, \dots, m$. Wierzchołki x_1 i x_{m+1} nazywamy odpowiednio początkiem i końcem drogi. Długością drogi będziemy nazywać liczbę łuków drogi.

Konturem nazywamy drogę, której początek pierwszego łuku jest końcem ostatniego. Kontur nazywamy prostym, jeżeli żadne dwa z pozostałych wierzchołków nie są identyczne. Długością lub rzędem konturu prostego nazywamy liczbę łuków konturu prostego.

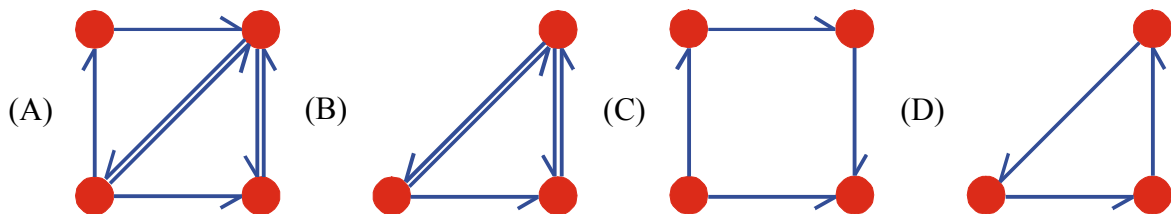
Pętlę będziemy traktować jako kontur prosty pierwszego rzędu.

Graf nazywamy spójnym, jeżeli dla każdej pary jego różnych wierzchołków istnieje łączący je łańcuch.

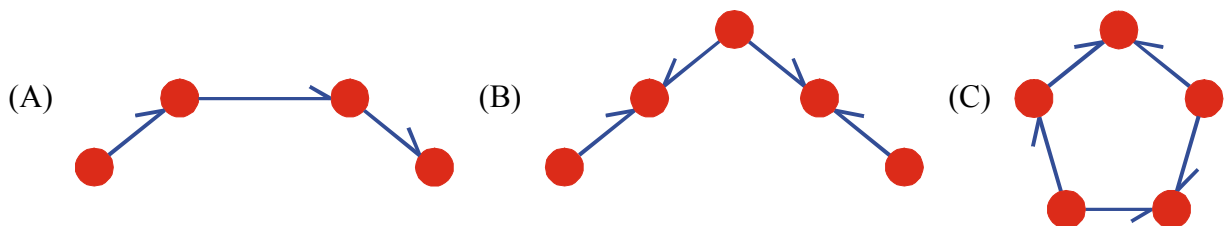
Graf nazywamy mocno spójnym, jeżeli dla każdej pary jego wierzchołków (x_i, x_j) i (x_j, x_i) istnieje łącząca je droga.

Dany jest graf $G = \langle X, \bar{R} \rangle$, podgrafem izolowanym grafu G nazywamy podgraf $G' = \langle X', \bar{R}_{X'} \rangle$, jeżeli

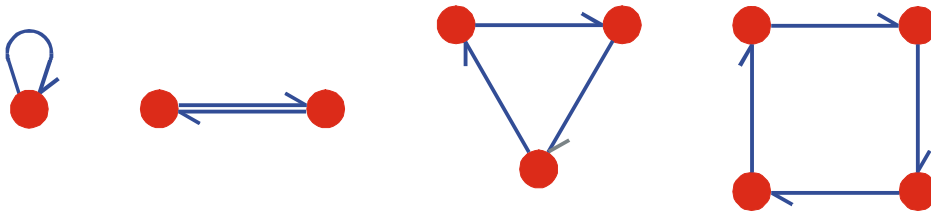
1. G' jest grafem spójnym,
2. dla każdego $x' \in X'$ i każdego $x \in (X - X')$ mamy: $\sim x'\bar{R}x$ i $\sim x\bar{R}x'$.



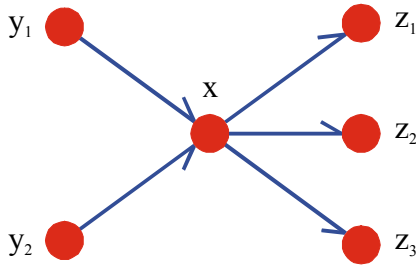
RYS. 6. (A) Graf G . (B) Podgraf grafu G . (C) Graf częściowy grafu G . (D) Fragment grafu G .



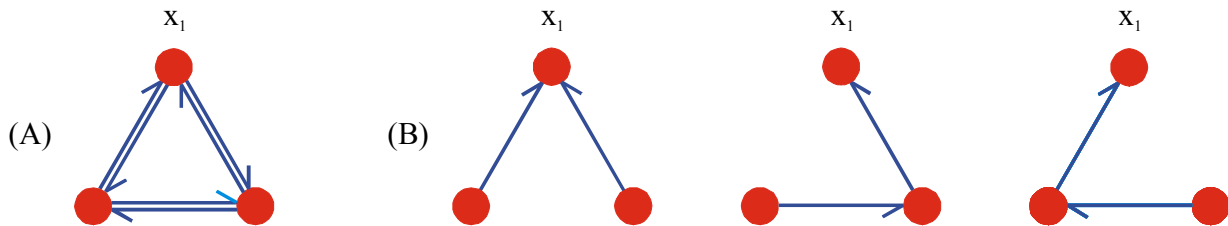
Rys. 7. (A) Droga prosta. (B) Łańcuch prosty. (C) Cykl prosty.



RYS. 8. Kontury proste odpowiednio o rzędach 1, 2, 3 i 4.



RYS. 9. Wierzchołki z_1, z_2, z_3 należą do zbioru Γ_x , wierzchołki y_1, y_2 należą do zbioru Γ_x^{-1} .



RYS. 10. (A) Graf skierowany i (B) wszystkie jego drzewa bazowe o bazie w wierzchołku x_1 .

Niech będzie dany graf $G = \langle X, \bar{R} \rangle$, gdzie $X = \{x_1, \dots, x_n\}$. Macierz $A = [a_{ij}]$, $(i, j = 1, \dots, n)$, gdzie

$$a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{gdy } x_i \bar{R} x_j \\ 0 & \text{gdy } \sim x_i \bar{R} x_j \end{cases}$$

nazywamy macierzą relacji \bar{R} grafu G .

Drzewem nazywamy graf spójny, ostro skierowany, bez pętli, nie zawierający cykli prostych.

Pradzewem o bazie $x_1 \in X$ nazywamy graf $G = \langle X, \bar{R} \rangle$ spójny, ostroskierowany, jeżeli dla każ-

dego $x_i \neq x_1$, mamy $|\Gamma_{x_i}| = 1$, $|\Gamma_{x_i}^{-1}| = 0$ oraz graf nie zawiera cykli prostych.

Drzewem bazowym grafu skierowanego nazywamy graf częściowy danego grafu skierowanego będący pradzewem o danej bazie.

Jeżeli na zbiorze wierzchołków grafu $G = \langle X, \bar{R} \rangle$ określona jest funkcja f przyjmująca wartości rzeczywiste, to mówimy, że dany jest graf z obciążonymi wierzchołkami. Jeżeli funkcją określoną jest na zbiorze łuków, to mówimy, że dany jest graf z obciążonymi łukami.

Graf z obciążonymi łukami lub wierzchołkami będziemy niekiedy nazywać siecią.

Niech będą dane: graf $G = \langle X, \bar{R} \rangle$, $X = \{x_1, \dots, x_n\}$ i funkcja określona na łukach tego grafu.

Macierz $C = [c_{ij}]$, $i, j = 1, \dots, n$, gdzie

$$c_{ij} = \begin{cases} c([x_i, x_j]) & \text{gdy } x_i \bar{R} x_j \\ 0 & \text{gdy } \sim x_i \bar{R} x_j \end{cases}$$

będziemy nazywać macierzą obciążeń łuków tego grafu G .

Mówimy, że graf G podzieliliśmy na bloki, jeżeli usunęliśmy z grafu G takie łuki, że:

1. otrzymany graf częściowy składa się co najmniej z dwu podgrafów izolowanych,
2. żadne dwa z usuniętych łuków nie są łukami kolejnymi w G ,
3. dołączenie któregośkolwiek z usuniętych łuków powoduje zmniejszenie liczby podgrafów izolowanych w grafie częściowym.

Powyżej określone podgrafy izolowane grafu częściowego będziemy nazywać blokami grafu G .

Schematem blokowym grafu $G = \langle X, \bar{R} \rangle$ nazywamy graf $G^* = \langle X^*, \bar{R}^* \rangle$, gdzie X^* jest zbiorem

bloków grafu G (odpowiadających danemu podziałowi grafu G na bloki), a relacja \bar{R}^* dana jest następująco:

Niech $x^*, y^* \in X^*$,

$$x^* \bar{R}^* y^* \Leftrightarrow \bigvee_{\substack{x \in x^* \\ y \in y^*}} x \bar{R} y .$$

Dodano po złożeniu pracy.

Graf można zdefiniować także inaczej – w sposób bardziej ogólny.

Grafem G nazywamy trójkę uporządkowaną

$$G = \langle X, U, \varphi \rangle ,$$

gdzie

X – jest zbiorem wierzchołków

U – jest zbiorem łuków

φ – jest odwzorowaniem zbioru U w zbiór par uporządkowanych X^2

W przypadku gdy odwzorowanie φ^{-1} jest jednoznaczne, G jest grafem skierowanym (bigrafem).

Gdy odwzorowanie φ^{-1} nie jest jednoznaczne (każdej parze uporządkowanej wierzchołków może odpowiadać kilka łuków), to graf G nazywamy multigrafem lub grafem z wielokrotnymi łukami.

§ 2. Grafy symetryczne

Przedstawione tu definicje podstawowych pojęć z teorii grafów symetrycznych pochodzą z prac [HARARY, 1971; HORN, 1973; SZAMKOŁOWICZ, 1971].

Relację grafu symetrycznego będziemy oznaczać przez R . Nieuporządkowaną parę wierzchołków $k = (x, y)$ grafu symetrycznego $G = \langle X, R \rangle$, dla których xRy nazywamy krawędzią grafu.

W reprezentacji geometrycznej grafu symetrycznego wierzchołki przedstawiane są jako punkty na płaszczyźnie, a krawędzie jako odcinki łączące wierzchołki grafu.

O wierzchołkach x, y będziemy mówić, że:

1. są połączone krawędzią,
2. są wierzchołkami sąsiednimi,
3. wierzchołek x jest sąsiedni z wierzchołkiem y i *vice versa*,
4. są incydentne z krawędzią $k = (x, y)$.

O krawędzi $k = (x, y)$ mówimy, że jest incydentna z każdym z jej wierzchołków. Pętlą nazywamy krawędź, która jest incydentna z tylko jednym wierzchołkiem (tzn. krawędź $k = (x, x)$ jest pętlą).

Wierzchołkiem izolowanym nazywamy wierzchołek, który nie jest incydentny z żadną krawędzią.

Zbiór wierzchołków grafu $G = \langle X, R \rangle$ będziemy oznaczać przez $V(G)$, a zbiór krawędzi przez $E(G)$.

Wierzchołek grafu nazywamy skrajnym, jeżeli nie jest on sąsiedni z samym sobą (nie istnieje pętla incydentna z tym wierzchołkiem) i jest sąsiedni z dokładnie jednym innym wierzchołkiem w G .

Krawędź grafu nazywamy skrajną, jeżeli jest ona incydentna ze skrajnym wierzchołkiem w G .

Dowolny ciąg wierzchołków (niekoniecznie różnych) $d = (x_1, \dots, x_n)$, gdzie każde dwa wierzchołki x_i i x_{i+1} są wierzchołkami sąsiednimi, nazywamy drogą. Liczbę $(n-1)$ nazywamy długością drogi. Droga o długości zero jest po prostu pojedynczym wierzchołkiem. Wierzchołki x_1 i x_n nazywamy odpowiednio początkiem i końcem drogi. Każdy z nich będziemy również nazywać wierzchołkiem skrajnym drogi. Drogę nazywamy długą, jeżeli jej długość jest równa lub większa od liczby wierzchołków w G .

Mówimy, że droga nie zawiera cięciwy, jeżeli dla każdego trzech następujących po sobie wierzchołków x_i, x_{i+1}, x_{i+2} , $x_i \neq x_{i+2}$.

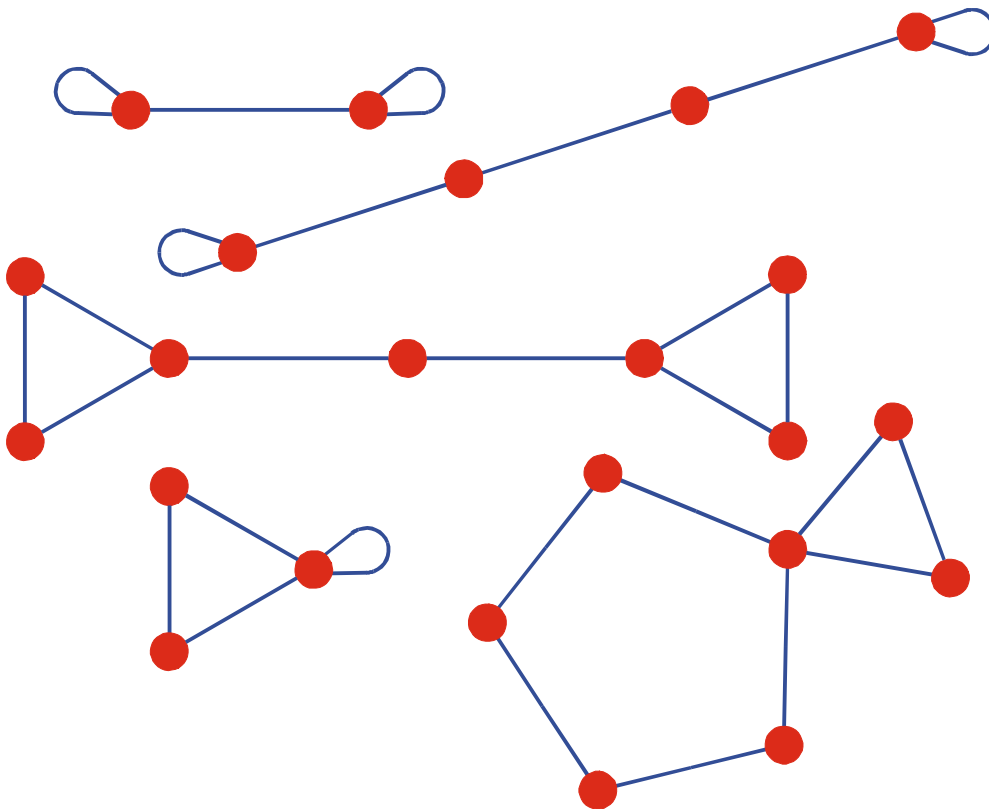
Drogą prostą nazywamy drogę, której wszystkie wierzchołki są różne.

Drogę, której początek i koniec się pokrywają, nazywamy cyklem.

Cykl nazywamy prostym, jeżeli wszystkie pozostałe wierzchołki są różne jeden od drugiego oraz różne od $x_1 = x_m$.

Długością cyklu prostego nazywamy liczbę krawędzi w tym cyklu prostym.

Pętlę będziemy traktować jako cykl prosty o długości 1. Cykl prosty nazywamy parzystym lub nieparzystym zależnie od tego czy jego długość jest liczbą parzystą lub nieparzystą. Rozpatrzmy dwa cykle proste i drogę prostą w grafie G takie, że w każdym cyklu prostym dokładnie jeden wierzchołek jest identyczny z jednym z wierzchołków skrajnej drogi, i nie ma innych wierzchołków między dowolnymi dwoma z trzech wyżej wymienionych obiektów. O takich dwu cyklach prostych i drodze prostej będziemy mówić, że tworzą dublet w G . Dublet będziemy nazywać nieparzystym, jeżeli oba jego cykle są nieparzyste. Dwa cykle, które mają dokładnie jeden wspólny wierzchołek, tworzą dublet, ponieważ wspólny wierzchołek można potraktować jako drogę prostą o długości zero.



RYS. 11. Przykłady nieparzystych dubletów.

Mówimy, że dany obiekt (kontur, droga, ...) zawarty jest w grafie G , jeżeli obiekt ten jest fragmentem grafu G .

Drzewem nazywamy **spójny** graf G , jeżeli nie zawiera on cyklu prostego oraz wierzchołków izolowanych.

Twierdzenie 18 [HORN, 1973_c]

Graf, który nie zawiera krańcowych krawędzi zawiera cykl prosty.

§ 3. Grafy przepływu sygnałów *

Układy liniowych równań algebraicznych o stałych współczynnikach, a także układy równań różniczkowych zwyczajnych o stałych współczynnikach (po dokonaniu przekształceń Laplace'a-Carlsona) będące odpowiednio równaniami stacjonarnej i niestacjonarnej kinetyki liniowych układów enzymatycznych mogą być reprezentowane przez grafy przepływu sygnałów [KING & ALTMAN, 1956a; VOLKENSTEIN & GOLDSTEIN, 1966; ВОЛЬКЕНШТЕЙН, ГОЛЬДШТЕЙН & СТЕФАНОВ, 1967].

Grafy przepływu sygnałów dają między innymi możliwość wyznaczenia dzięki regule Masona stacjonarnych stężeń lub transformata Laplace'a-Carlsona stężeń enzymu i jego różnych form.

Warto podkreślić, że grafy przepływu sygnałów zostały wprowadzone niezależnie w pracach [MASON, 1953, 1956; KING & ALTMAN, 1956a; HILL, 1966].

Tej dziedzinie teorii grafów poświęconych jest już wiele monografii np. [MASON & ZIMMERMAN, 1960; ROBICHAUD et al., 1968]. Pomimo tego prace dotyczące zastosowań teorii grafów przepływu sygnałów w kinetyce reakcji enzymatycznych cechuje nadal brak jednolitej terminologii i nieprecyzyjność określeń. Zdarzają się także przypadki dublowania wyników.

Zastosowaniom teorii grafów przepływu sygnałów w kinetyce reakcji enzymatycznych poświęcono wiele prac [KING & ALTMAN, 1956_{a, b}; VOLKENSTEIN & GOLDSTEIN, 1966_{a, b}; ROMM, 1970; YATSIMIRSKII, 1973, 1975; SESHAGIRI, 1972; ВОЛЬКЕНШТЕЙН, 1967; ВОЛЬКЕНШТЕЙН, ГОЛЬДШТЕЙН & СТЕФАНОВ, 1967; ВОЛЬКЕНШТЕЙН & МАГАРШАК, 1970_{a, b, c}, 1974; ВОЛЬКЕНШТЕЙН, МАГАРШАК & СТЕФАНОВ, 1971_{a, b}, 1972; СТЕФАНОВ, МАГАРШАК & ВОЛЬКЕНШТЕЙН, 1972; МАГАРШАК, СТЕФАНОВ & ВОЛЬКЕНШТЕЙН, 1972; МАГАРШАК, 1974].

A. Reguła Masona

Grafem przepływu sygnałów nazywamy graf z obciążonymi łukami, który można w sposób jednoznaczny przyporządkować danemu układowi liniowych równań algebraicznych.

Obciążeniem drzewa bazowego danego grafu z obciążonymi łukami nazywamy iloczyn obciążeń wszystkich łuków danego drzewa bazowego.

Wyznacznikiem bazowym D_r danego grafu z obciążonymi łukami nazywamy sumę obciążeń wszystkich drzew bazowych tego grafu o danej bazie r .

Twierdzenie 19 (Reguła Masona) [MASON, 1956; KING & ALTMAN, 1956]

Mamy dany układ równań algebraicznych jednorodnych

$$\begin{aligned} \sum_{t=1}^n a_{st} F_t &= 0, \quad s = 1, \dots, n \\ \sum_{s=1}^n a_{st} &= 0, \quad t = 1, \dots, n \end{aligned} \tag{IV.3.1}$$

oraz dodatkowe równanie

$$\sum_{r=1}^n F_r = F_o, \tag{IV.3.2}$$

gdzie F_0 jest stałą.

Rozwiązania równań (IV.3.1) i (IV.3.2) są postaci:

$$F_i = F_0 \frac{D_i}{\sum_{j=1}^n D_j}, \quad (IV.3.3)$$

gdzie D_i jest wyznacznikiem bazowym grafu przepływu sygnałów utworzonym w następujący sposób:

1. Wierzchołkami grafu przepływu sygnałów są zmienne F_i , ($i = 1, \dots, n$).
2. Macierz $A^* = [a_{ij}^*]$; $a_{ij}^* = a_{ij}^T \varepsilon_{ij} = a_{ji} \varepsilon_{ij}$ jest macierzą obciążeń łuków grafu przepływu sygnałów, gdzie

$$\varepsilon_{ij} = \begin{cases} 0 & \text{gdy } i = j \\ 1 & \text{gdy } i \neq j \end{cases}.$$

Jako przykład rozpatrzmy równania dynamiki w stanie stacjonarnym mono-enzymatycznego liniowego układu pseudo-otwartego:



gdzie

A, P – reagenty nie-enzymatyczne, traktujemy je jako składniki zewnętrzne
 E, EA, EP – reagenty enzymatyczne, traktujemy je jako składniki

Równania te dane są przez:

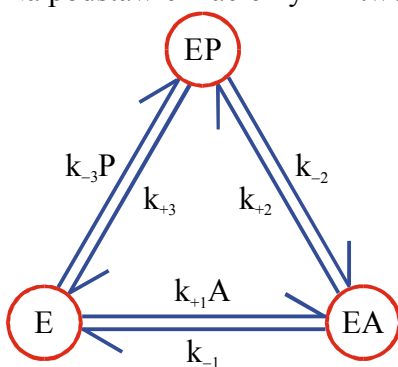
$$\begin{array}{l} -(k_{+1}A + k_{-3}P)E + (k_{-1})EA + (k_{+3})EP = 0 \\ (k_{+1}A)E - (k_{-1} + k_{+2})EA + (k_{-2})EP = 0 \\ (k_{-3}P)E + (k_{+2})EA - (k_{+3} + k_{-2})EP = 0 \\ \hline E + EA + EP = E_0 \end{array}, \quad \begin{array}{l} (2P) \\ (3P) \end{array}$$

gdzie w celu uproszczenia zapisu symbole reagentów oznaczają jednocześnie stężenia tych reagentów, E_0 jest sumarycznym stężeniem wszystkich form enzymu.

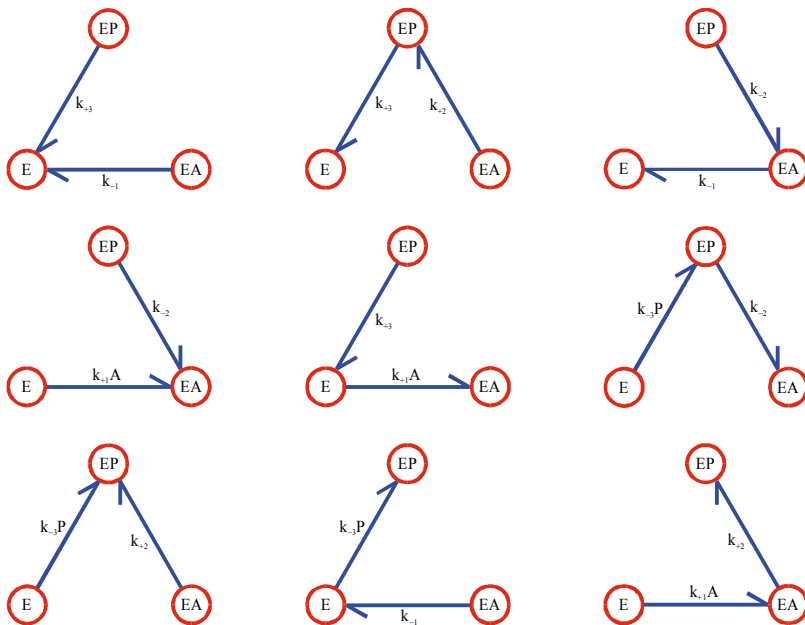
Układowi równań (2P), (3P) możemy przyporządkować graf przepływu sygnałów, którego macierz obciążeń łuków dana jest następująco:

$$A^* = \begin{array}{ccc|c} E & EA & EP & \\ \hline 0 & k_{-1} & k_{+3} & E \\ k_{+1}A & 0 & k_{-2} & EA \\ k_{-3}P & k_{+2} & 0 & EP \end{array} \quad (4P)$$

Na podstawie macierzy A^* tworzymy graf przepływu sygnałów



Następnie znajdujemy wszystkie drzewa bazowe i odpowiadające im wyznaczniki bazowe



$$\begin{aligned} D_E &= k_{-1}k_{+3} + k_{+2}k_{+3} + k_{-1}k_{-2} \\ D_{EA} &= k_{-2}k_{+1}A + k_{+3}k_{+1}A + k_{-2}k_{-3}P \\ D_{EP} &= k_{-3}k_{+2}P + k_{-1}k_{-3}P + k_{+1}k_{+2}A \end{aligned}$$

Wykorzystując Regułę Masona, znajdujemy rozwiązanie układu równań (2P), (3P):

$$E = \frac{E_o D_E}{D}, \quad EA = \frac{E_o D_{EA}}{D}, \quad EP = \frac{E_o D_{EP}}{D},$$

gdzie $D = D_E + D_{EA} + D_{EP}$.

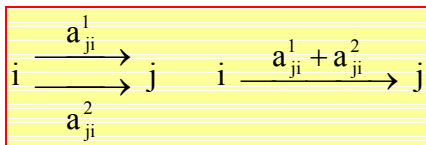
W (Rozdz. V., § 3.B.a.) podamy sposób konstrukcji grafu przepływu sygnałów na podstawie równań stechiometrycznych.

B. Własności grafów przepływu sygnałów

Podamy tu niektóre własności grafów przepływu sygnałów najczęściej wykorzystywane w praktyce.

Jak zobaczymy dalej przy konstrukcji grafu przepływu sygnałów mogą pojawić się łuki wielokrotne.

Wielokrotne łuki o tym samym kierunku można scalić, zastępując je łukiem o kierunku łuków scalonych i o obciążeniu równym sumie obciążeń łuków scalonych.



Twierdzenie 20 [VOLKENSTEIN & GOLDSTEIN, 1966a]

Jeżeli można dokonać rozbicia danego grafu przepływu sygnałów na n podgrafów tak, aby

1. każdy podgraf zawierał wierzchołek r ,
2. dowolne dwa podgrafy nie zawierały innych wspólnych wierzchołków,

to wyznacznik bazowy D_r jest równy iloczynowi wyznaczników bazowych tych podgrafów

$$D_r = \prod_{i=1}^n D_r^i,$$

gdzie

D_r – wyznacznik bazowy i -tego podgrafu

Dany jest graf przepływu sygnałów, dzielimy go na bloki. Każdy wierzchołek grafu przepływu sygnałów charakteryzujemy parą indeksów i, s – indeks i wskazuje numer bloku, indeks s numeruje wierzchołek w tym bloku.

Tworzymy schemat blokowy grafu przepływu sygnałów.

Obciążenie łuku G_i^j schematu blokowego dane jest przez

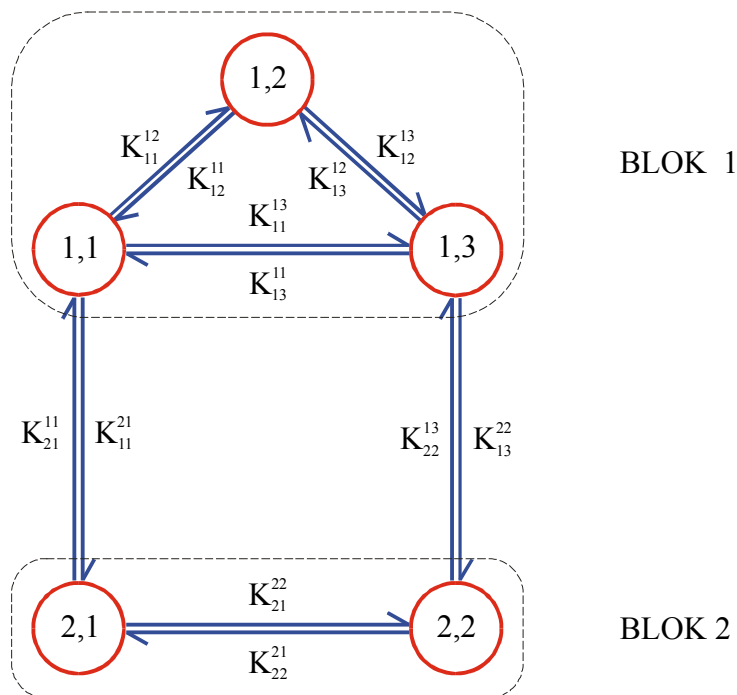
$$G_i^j = \sum_{s=1}^{n_i} \sum_{q=1}^{n_j} D(i, s) K_{is}^{jq},$$

gdzie

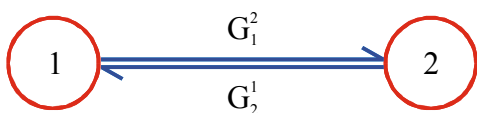
$D(i, s)$ – wyznacznik bazowy i-tego bloku, w którym bazą jest wierzchołek s

n_i – liczba wierzchołków w i-tym bloku

n_j – liczba wierzchołków w j-tym bloku



RYS. 12. Podział grafu przepływu sygnałów na bloki. K_{is}^{jq} – obciążenie łuku o początku w wierzchołku (i, s) i końcu w wierzchołku (j, q) .



RYS. 13. Schemat blokowy grafu przepływu sygnałów z RYS. 12. G_2^1 i G_1^2 – obciążenia łuków schematu blokowego.

Twierdzenie 21 [VOLKENSTEIN & GOLDSTEIN, 1966a]

$$\frac{N_{ij}}{N_o} = \frac{F_i D(i, j)}{\sum_{k=1}^m F_k \sum_{s=1}^{n_i} D(k, s)},$$

gdzie

m – liczba bloków w grafie przepływu sygnałów

F_i – wyznacznik bazowy schematu blokowego

N_{ij} – wartość zmiennej odpowiadająca wierzchołkowi (i, j) grafu przepływu sygnałów

§ 4. Grafy komunalne **

W pracach [CLARKE, 1974_{a,b}, 1975_{a,b}, 1976_{a,b}] została opracowana metoda badania stabilności stanów stacjonarnych w sieciach nieodwracalnych reakcji chemicznych przy pomocy teorii grafów. Metoda ta pozwala bez wypisywania w jawnej postaci równań kinetycznych, na podstawie tylko równań stechiometrycznych, po skonstruowaniu pewnego grafu:

1. wyznaczyć współczynniki α_j w równaniu charakterystycznym macierzy komunalnej,
2. zbadać znaki współczynników α_j bez wypisywania ich w jawnej postaci,
3. zbadać znaki wyznaczników Hurwitza bez wypisywania ich w jawnej postaci,
4. wyznaczyć obszar stabilności w przestrzeni parametrów kinetycznych.

Metoda Clarke'a posiada jednak szereg wad:

1. została opracowana tylko dla sieci nieodwracalnych reakcji chemicznych,
2. niektóre definicje i twierdzenia zostały sformułowane nieprecyzyjnie.

Celem tego paragrafu jest między innymi sformułowanie opracowanej przez Clarke'a metody w sposób ogólny i precyzyjny dzięki pewnym modyfikacjom.

A. Definicja grafu komunalnego i jego własności

Dana jest rzeczywista $N \times N$ macierz $A = [a_{ij}]$, $(i, j = 1, \dots, N)$.

Grafem komunalnym nazywamy graf skierowany z obciążonymi łukami, którego zbiór wierzchołków stanowi zbiór indeksów elementów macierzy $A = [a_{ij}]$, tzn. zbiór $\{1, 2, \dots, N\}$. Macierz obciążeń łuków grafu komunalnego $A^* = [a_{ij}^*]$ dana jest następująco:

$$a_{ij}^* = a_{ij}^T = a_{ji}.$$

Ze względów praktycznych wygodnie będzie niekiedy rozpatrywać równoległe z grafem komunalnym odpowiednio określony multigraf komunalny.

Dana jest rzeczywista $N \times N$ macierz $A = [a_{ij}]$, $(i, j = 1, \dots, N)$.

Niech

$$a_{ij} = \sum_{q=1}^n a_{ij}^q, \quad (i, j = 1, \dots, N),$$

gdzie n jest dowolną liczbą naturalną.

Macierzy komunalnej $A = [a_{ij}]$ możemy przyporządkować graf komunalny zgodnie z poprzednią definicją a także, wykorzystując odwzorowanie przedstawione w TAB. III, multigraf komunalny odpowiadający danemu rozbięciu elementów macierzy $A = [a_{ij}]$ na sumę

$$a_{ij} = a_{ij}^1 + a_{ij}^2 + \dots + a_{ij}^n.$$

MACIERZ $A=[a_{ij}]$	GRAF KOMUNALNY
$a_{ij} > 0, i \neq j$	
$a_{ij} < 0, i \neq j$	
$a_{ii} > 0$	
$a_{ii} < 0$	

TAB. II. Konstrukcja grafu komunalnego na podstawie macierzy komunalnej $A = [a_{ij}]$ [OSIAK, 1978]. Ze względów praktycznych łuki grafu komunalnego o ujemnym obciążeniu będziemy oznaczać linią przerywaną, a łuki o dodatnim obciążeniu – linią ciągłą.

MACIERZ $A=[a_{ij}]$	GRAF KOMUNALNY	MULTIGRAF KOMUNALNY
$a_{ij} = \sum_{q=1}^n a_{ij}^q, i \neq j$		
$a_{ii} = \sum_{q=1}^n a_{ii}^q$		

TAB. III. Graf komunalny i jeden z możliwych multigrafów odpowiadających macierzy $A = [a_{ij}]$.

Podane poniżej definicje i twierdzenia są prawdziwe zarówno dla grafu komunalnego jak i multigrafu komunalnego odpowiadającego danemu rozbięciu elementów macierzy $A = [a_{ij}]$ na sumę

$$a_{ij} = a_{ij}^1 + a_{ij}^2 + \dots + a_{ij}^n.$$

Dany jest graf (multigraf) komunalny. Tworzymy zbiór wszystkich konturów prostych zawartych w danym grafie (multigrafie) komunalnym.

Zbiór ten nazywamy zbiorem konturów prostych grafu (multigrafu) komunalnego.

C-grafem nazywamy podzbiór zbioru konturów prostych grafu (multigrafu) komunalnego taki, że nie istnieje wierzchołek należący do więcej niż jednego konturu prostego.

Rzędem C-grafu nazywamy ilość łuków w C-grafie. Krotnością C-grafu nazywamy ilość konturów prostych w C-grafie.

Obciążeniem C^{rk} danego C-grafu o rzędzie r i krotności k nazywamy wyrażenie

$$C^{rk} = (-1)^k \prod_L a_{pq},$$

gdzie

a_{pq} – obciążenie łuku $[q, p]$

\prod_L – iloczyn po wszystkich łukach C-grafu

Dana jest rzeczywista $N \times N$ macierz $A = [a_{ij}]$, $(i, j = 1, \dots, N)$, i jej równanie charakterystyczne

$$\det [\lambda \delta_{ij} - a_{ij}] \equiv \sum_{r=0}^N \alpha_r \lambda^{N-r} = 0.$$

Twierdzenie 22 [CLARKE, 1974_a]

Każdy współczynnik α_r w równaniu charakterystycznym macierzy $A = [a_{ij}]$ jest sumą obciążeń wszystkich możliwych C-grafów r -tego rzędu.

Normalnym konturem prostym będziemy nazywać kontur prosty zawierający tylko łuki o dodatnim obciążeniu. Pseudo-normalnym konturem prostym nazywamy kontur prosty zawierający parzystą (różną od zera) liczbę łuków o obciążeniu ujemnym. Oscylacyjnym konturem prostym nazywamy kontur prosty zawierający nieparzystą liczbę łuków o obciążeniu ujemnym.

Twierdzenie 23 [CLARKE, 1974_a]

Znak obciążenia C-grafu jest równy $(-1)^{n+p}$, gdzie n jest liczbą normalnych konturów prostych, a p jest liczbą pseudo-normalnych konturów prostych.

Twierdzenie 24 [MARIMONT, 1969]

Dana jest rzeczywista $N \times N$ macierz $A = [a_{ij}]$, $(i, j = 1, \dots, N)$,

$$\det A = (-1)^N \sum_i \sum_{k=1}^{Nk} C_i^{Nk},$$

gdzie

$\sum_i \sum_{k=1}^{Nk} C_i^{Nk}$ jest sumą obciążeń wszystkich C-grafów N -tego rzędu.

B. „Morfologia” grafów komunalnych

Dalej przez α_j^* będziemy oznaczać zbiór C-grafów j-tego rzędu, a przez α_j sumę obciążeń C-grafów ze zbioru α_j^* .

Zbiory α_j^* będziemy zadawać (jeżeli to będzie wygodne), korzystając z uproszczonej notacji [CLARKE, 1974_a], wykorzystując tzw. „morfologię” C-grafów. W przypadku ogólnym 6 pierwszych zbiorów α_j^* podano w TAB. IV.

Wykorzystując notację przedstawioną w TAB. IV, zapiszemy wyznaczniki Hurwita Δ_2 i Δ_3 w postaci wygodnej do obliczeń i przy dowodzeniu twierdzeń [CLARKE, 1974_a].

$\alpha_1^* = *$
$\alpha_2^* = \text{---} + **$
$\alpha_3^* = \nabla + \text{---} + **$
$\alpha_4^* = \square + \nabla + \text{---} + ** + **$
$\alpha_5^* = \text{pentagon} + \square + \nabla + \nabla + \text{---} + ** + **$
$\alpha_6^* = \text{hexagon} + \text{pentagon} + \square + \square + \nabla + \nabla + \nabla + \text{---} + ** + ** + **$

TAB. IV. Zbiory α_j^* ($j = 1, 2, 3, 4, 5, 6.$) w przypadku ogólnym.

α_j^* – zbiór wszystkich C-grafów j-tego rzędu

$*$ – zbiór wszystkich C-grafów pierwszego rzędu

$**$ – zbiór C-grafów drugiego rzędu utworzonych z dwu konturów prostych pierwszego rzędu

— – zbiór C-grafów drugiego rzędu utworzonych z jednego konturu prostego drugiego rzędu

∇ – zbiór C-grafów trzeciego rzędu utworzonych z jednego konturu prostego trzeciego rzędu

— – zbiór C-grafów trzeciego rzędu utworzonych z jednego konturu prostego drugiego rzędu

$*$ i jednego konturu prostego pierwszego rzędu

itd.

$$\Delta_2 = \alpha_1 \alpha_2 - \alpha_0 \alpha_3 = [*] \{ [**] + [-] \} - \left\{ \begin{matrix} * * \\ * \end{matrix} \right\} + \left[\begin{matrix} - \\ * \end{matrix} \right] + [\nabla] \} =$$

$$= 2 \left[\begin{matrix} * * \\ * \end{matrix} \right] - [\nabla] + \{ [*] [**] \}_0 + \{ [*] [-] \}_0 = 2 \left[\begin{matrix} * * \\ * \end{matrix} \right] - [\nabla] + \{ [*] ([**] + [-]) \}_0,$$

gdzie

$[\]$ oznacza obciążenie danego zbioru C-grafów

$\{ [\] \cdot [\] \}_0$ oznacza iloczyn obciążeń danych dwu C-grafów posiadających co najmniej jeden wspólny wierzchołek

$$\Delta_3 = \alpha_1 \alpha_2 \alpha_3 + \alpha_0 \alpha_1 \alpha_5 - \alpha_1^2 \alpha_4 - \alpha_0 \alpha_3^2$$

$$\Delta_3 = \{ \Delta_3 \}_0 + 16 \left[\begin{array}{c} ** \\ ** \\ ** \end{array} \right] - 2 \left[\begin{array}{c} * \\ * \\ \nabla \end{array} \right] - \left[\begin{array}{c} \diamond \\ \diamond \\ \diamond \end{array} \right] + \left[\begin{array}{c} * \\ \square \end{array} \right]$$

gdzie

$$\begin{aligned} \{ \Delta_3 \}_0 = & 2 \left\{ \begin{array}{c} ** \\ ** \end{array} \right\}_0 + \left\{ \begin{array}{c} ** \\ * \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} * \\ ** \end{array} \right\}_0 + 2 \left\{ \begin{array}{c} - \\ ** \end{array} \right\}_0 + \\ & - \left\{ \begin{array}{c} ** \\ * \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} * \\ - \end{array} \right\}_0 - \left\{ \begin{array}{c} - \\ \nabla \end{array} \right\}_0 + \left\{ \begin{array}{c} - \\ * \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} * \\ ** \end{array} \right\}_0 + \\ & + \left\{ \begin{array}{c} - \\ * \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} * \\ - \end{array} \right\}_0 + \left\{ \begin{array}{c} \nabla \\ ** \end{array} \right\}_0 - \left\{ \begin{array}{c} \nabla \\ \nabla \end{array} \right\}_0 + \\ & + \left\{ \begin{array}{c} \nabla \\ * \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} * \\ ** \end{array} \right\}_0 + \left\{ \begin{array}{c} \nabla \\ * \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} * \\ - \end{array} \right\}_0 - 2 \left\{ \begin{array}{c} ** \\ ** \end{array} \right\}_0 - \\ & - \left\{ \begin{array}{c} ** \\ ** \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} * \\ * \end{array} \right\}_0 - 2 \left\{ \begin{array}{c} ** \\ - \end{array} \right\}_0 - \left\{ \begin{array}{c} - \\ * \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} * \\ * \end{array} \right\}_0 - \\ & - 2 \left\{ \begin{array}{c} ** \\ = \end{array} \right\}_0 - \left\{ \begin{array}{c} = \\ * \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} * \\ * \end{array} \right\}_0 - 2 \left\{ \begin{array}{c} ** \\ \nabla \end{array} \right\}_0 - \\ & - \left\{ \begin{array}{c} \nabla \\ * \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} * \\ * \end{array} \right\}_0 - 2 \left\{ \begin{array}{c} ** \\ \square \end{array} \right\}_0 - \left\{ \begin{array}{c} \square \\ * \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{c} * \\ * \end{array} \right\}_0 + \\ & + \left\{ \begin{array}{c} * \\ ** \\ ** \end{array} \right\}_0 + \left\{ \begin{array}{c} * \\ ** \\ = \end{array} \right\}_0 + \left\{ \begin{array}{c} * \\ = \\ = \end{array} \right\}_0 + \\ & + \left\{ \begin{array}{c} * \\ \nabla \\ \nabla \end{array} \right\}_0 + \left\{ \begin{array}{c} * \\ \nabla \\ \nabla \end{array} \right\}_0 + \left\{ \begin{array}{c} * \\ \square \\ \square \end{array} \right\}_0 + \\ & + \left\{ \begin{array}{c} * \\ \square \end{array} \right\}_0 \end{aligned}$$

Przy wyznaczaniu Δ_2 i Δ_3 wykorzystano następujące tożsamości:

$$\begin{aligned}
[*][\equiv] &= 2[\equiv] + \{[*][\equiv]\}_0 \\
[*][\nabla] &= 3[\nabla] + \{[*][\nabla]\}_0 \\
[*][\overline{\nabla}] &= [\overline{\nabla}] + \{[*][\overline{\nabla}]\}_0 \\
[*][\square] &= 2[\square] + \{[*][\square]\}_0 \\
[*][\diamond] &= [\diamond] + \{[*][\diamond]\}_0
\end{aligned}$$

C. Zastosowanie grafów komunalnych

Grafy komunalne można wykorzystać przy badaniu znaków rzeczywistych części wartości własnych dowolnych $N \times N$ rzeczywistych macierzy, oraz przy wyznaczaniu wyznaczników tych macierzy.

W przypadku braku informacji o znakach elementów macierzy można na podstawie grafu komunalnego jedynie wyznaczyć w jawnej postaci współczynniki α_j w równaniu charakterystycznym tej macierzy.

W przypadku gdy znamy znaki elementów macierzy możemy ponadto zbadać znaki współczynników α_j , a także w pewnych przypadkach znaki wyznaczników Hurwitza bez wypisywania ich w jawnej postaci.

W prezentowanej pracy grafy komunalne wykorzystamy między innymi przy badaniu znaków części rzeczywistych wartości własnych macierzy komunalnych.

Rozdział V

ZASTOSOWANIE TEORII GRAFÓW DO ANALIZY STABILNOŚCI STANÓW STACJONARNYCH W SIECIACH REAKCJI ENZYMATYCZNYCH – JĘZYK STĘŻENIOWY

§ 1. Klasyfikacja stanów stacjonarnych

Stan stacjonarny nazywamy jakościowo stabilnym, jeżeli jest on asymptotycznie stabilny dla wszystkich wartości stałych szybkości.

Stan stacjonarny nazywamy jakościowo niestabilnym jeżeli jest on niestabilny dla wszystkich wartości stałych szybkości.

Stan stacjonarny nazywamy warunkowo niestabilnym jeżeli istnieją wartości stałych szybkości, dla których jest on niestabilny.

Wprowadzona powyżej klasyfikacja jest bardzo użyteczna w przypadku gdy badamy stabilność stanów stacjonarnych danej sieci reakcji enzymatycznych, nie posiadając informacji o wartościach parametrów kinetycznych (stałych szybkości).

§ 2. Metoda Horna

W pracach [HORN, 1973_{a,b,c,d}; HORN & JACKSON, 1972; FEINBERG, 1973; FEINBERG & HORN, 1974] wprowadzono grafowe metody jakościowej analizy dynamiki złożonych sieci reakcji chemicznych (w szczególności reakcji enzymatycznych).

Metody te pozwalają między innymi stwierdzić, badając własności pewnych grafów przyporządkowanych danej sieci,

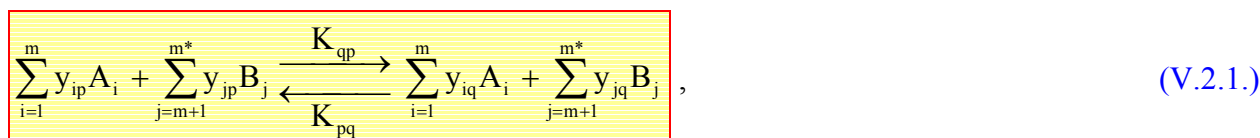
1. czy dana sieć reakcji posiada dodatni stan stacjonarny?
2. czy dany dodatni stan stacjonarny jest asymptotycznie stabilny?

W paragrafie tym przedstawimy w zarysie metodę Horna [HORN, 1973_{b, c}], koncentrując uwagę na twierdzeniach sformułowanych w języku teorii grafów, umożliwiających jakościową analizę dynamiki sieci reakcji enzymatycznych.

A. Uprozczone reakcje elementarne

Rozpatrzmy sieć reakcji ze składnikami A_1, A_2, \dots, A_m oraz zewnętrznymi składnikami $B_{m+1}, B_{m+2}, \dots, B_{m^*}$.

W ogólności reakcje elementarne mają postać



gdzie

y_{ip}, y_{iq} – współczynniki stechiometryczne proste i odwrotne

K_{qp}, K_{pq} – stałe szybkości proste i odwrotne

Reakcję elementarną (V.2.1.) można sprowadzić przez usunięcie składników zewnętrznych do uproszczonej reakcji elementarnej:



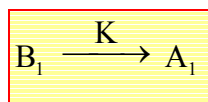
Każdej uproszczonej reakcji elementarnej przyporządkowujemy pseudo-stałe szybkości

$$\begin{aligned} k_{qp} &= K_{qp} \prod_{j=m+1}^{m^*} \gamma_j^{y_{jp}} \\ k_{pq} &= K_{pq} \prod_{j=m+1}^{m^*} \gamma_j^{y_{jq}} \end{aligned} \quad (V.2.3.)$$

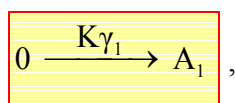
gdzie γ_j jest stężeniem składnika zewnętrznego B_j .

B. Kompleksy

Wyrażenia stojące po obu stronach równania (V.2.2.) będziemy nazywać kompleksami. Reakcji elementarnej takiej jak



odpowiada uproszczona reakcja elementarna



gdzie 0 oznacza kompleks zerowy.

Wprowadzimy teraz przestrzeń wektorową V , $V = R^m$, którą będziemy nazywać przestrzenią składników.

Niech $\bar{v}_1, \bar{v}_2, \dots, \bar{v}_m$ będzie ortonormalną bazą przestrzeni V . Każdemu kompleksowi możemy przyporządkować wektor w przestrzeni V zwany wektorem kompleksu.

Kompleks

$$\sum_{i=1}^m y_{iq} A_i$$

Wektor kompleksu

$$(y_{1q}, \dots, y_{mq})^T$$

Drugi składnik – q – oznacza numer kompleksu.

Obie te reprezentacje są identyczne jeżeli składniki A_1, A_2, \dots, A_m są identyczne z bazą $\bar{v}_1, \bar{v}_2, \dots, \bar{v}_m$ przestrzeni składników V .

Zbiór $\{\bar{y}_1, \bar{y}_2, \dots, \bar{y}_n\}$ różnych kompleksów będziemy nazywać kolekcją kompleksów i oznaczać przez K . Liczbę n będziemy nazywać rzędem K .

Każdej uporządkowanej parze (\bar{y}_i, \bar{y}_j) kompleksów przyporządkujemy nieujemną liczbę k_{ji} .

C. Równania dynamiki

Rozpatrzmy układ działania mas zadany przez: m składników, n kompleksów $\bar{y}_1, \bar{y}_2, \dots, \bar{y}_n$ oraz zbiór stałych szybkości k_{ji} .

Stężenie składnika A_i w chwili t oznaczmy przez $c^i(t)$.

Wektor \bar{c} będziemy nazywać wektorem stężeniowym, dany jest on przez:

$$\bar{c}(t) = (c^1(t), \dots, c^m(t))^T. \quad (\text{V.2.4})$$

Zbiór wszystkich wektorów w V o dodatnich współrzędnych będziemy oznaczać przez V^+ .

Ponieważ stężenia składników są nieujemne

$$\bar{c} \in V^+.$$

Równania dynamiki układu działania mas przyjmują postać

$$\dot{\bar{c}}(t) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n k_{ji} \left[\prod_{v=1}^m (c^v)^{y_{vi}} \right] (\bar{y}_j - \bar{y}_i) = f(\bar{c}) \quad (\text{V.2.5})$$

dla wszystkich $\bar{c} \in V^+$.

Wektor \bar{c} , $\bar{c} \in V^+$, dla którego $f(\bar{c}) = \bar{0}$ będziemy nazywać dodatnim stanem stacjonarnym.

D. Diagram reakcji

Diagramem reakcji nazywamy graf skierowany $G = \langle K, \bar{R} \rangle$, gdzie relacja \bar{R} dana jest następująco:

$$\bar{y}_i \bar{R} \bar{y}_j \Leftrightarrow k_{ji} > 0, \quad \bar{y}_i, \bar{y}_j \in K. \quad (\text{V.2.6.})$$

Układ działania mas nazywamy odwracalnym, jeżeli odpowiadający mu diagram reakcji jest grafem symetrycznym.

Układ działania mas nazywamy słabo-odwracalnym, jeżeli w odpowiadającym mu diagramie reakcji wszystkie izolowane podgrafy są mocno spójne.

Każdy odwracalny układ działania mas jest słabo-odwracalny ale nie *vice versa*.

E. Krótkie kompleksy

Rozpatrzmy układ działania mas z przestrzenią składników V i kolekcją kompleksów K . Niech \mathcal{M} ,

$$\mathcal{M} = \{\bar{v}_1, \bar{v}_1, \dots, \bar{v}_m\}$$

będzie bazą przestrzeni V .

M , M_0 i \mathcal{M}_0 określimy następująco:

$$M = \{1, 2, \dots, m\},$$

$$M_0 = M \cup \{\bar{0}\},$$

$$\mathcal{M}_0 = \mathcal{M} \cup \{\bar{v}_0\},$$

gdzie \bar{v}_0 jest wektorem zerowym w V .

Kompleks nazywamy krótkim, jeżeli nie może być przedstawiony w postaci sumy dwu (niekoniecznie różnych) wektorów w \mathcal{M}_0 .

Tzn. \bar{y} jest krótkim kompleksem, jeżeli

$$\bar{y} = \bar{v}_i + \bar{v}_j, \quad \text{gdzie } i, j \in M_0.$$

F. Grafy kompleksów

Niech K będzie zbiorem krótkich kompleksów.

Grafem kompleksów nazywamy graf symetryczny (nieskierowany)





$$G = \langle M_0, R \rangle,$$

gdzie relacja R dana jest następująco

$$i R j \Leftrightarrow (\bar{v}_i + \bar{v}_j) \in K, \quad \text{gdzie } i, j \in M_0.$$

Wierzchołki grafu kompleksów, które odpowiadają elementom zbioru \mathbf{M} będziemy nazywać wierzchołkami składnikowymi i oznaczać przez \bullet .

Wierzchołek, któremu odpowiada $\bar{0} \in \mathbf{M}_0$ będziemy nazywać wyróżnionym i oznaczać przez \circ .

Krótki kompleks	Graf krótkich kompleksów	Konwencjonalny zapis	Wektor w przestrzeni składników
zerowy		0	$\bar{v}_0 + \bar{v}_0$
unimolarny		A_i	$\bar{v}_0 + \bar{v}_i, \quad i \neq 0$
heterobimolarny		$A_i + A_j, \quad i \neq j$	$\bar{v}_i + \bar{v}_j, \quad 0 \neq i \neq j \neq 0$
homobimolarny		$2A_i$	$\bar{v}_i + \bar{v}_i, \quad i \neq 0$

TAB. V. Klasyfikacja krótkich kompleksów i ich reprezentacje.

G. Twierdzenie Horna

Twierdzenie 25 [HORN, 1973_{b,c}]

Jeżeli graf kompleksów układu działania mas nie zawiera parzystego cyklu prostego o długości > 2 , lub nieparzystego dubletu, a układ działania mas

1. jest słabo-odwracalny, to układ ten posiada jeden i tylko jeden dodatni stan stacjonarny, który jest jakościowo stabilny.
2. nie jest słabo-odwracalny, to układ ten nie posiada dodatnich stanów stacjonarnych.

Twierdzenie 26 [HORN, 1973_c]

Jeżeli rozwiązania równań dynamiki układu działania mas z krótkimi kompleksami posiadają (jedno z następujących):

1. niestabilny dodatni stan stacjonarny,
2. dwa lub więcej dodatnich stanów stacjonarnych,
3. okresowe dodatnie rozwiązanie (inne niż trywialne $\bar{c}(t) = \text{const}$),

to układ działania mas jest słabo odwracalny, a jego graf kompleksów zawiera parzysty cykl prosty o długości > 2 lub nieparzysty dublet.

Z twierdzenia Horna wynikają między innymi następujące wnioski [HORN, 1973_c]:

1. Wszystkie słabo odwracalne układy działania mas z dwoma krótkimi kompleksami posiadają jeden i tylko jeden dodatni stan stacjonarny, który jest jakościowo stabilny.
2. Wszystkie słabo odwracalne układy działania mas z trzema krótkimi kompleksami posiadają jeden i tylko jeden dodatni stan stacjonarny, który jest jakościowo stabilny.
3. Każdy słabo odwracalny układy działania mas, którego wszystkie kompleksy są unimolarnie, posiada jeden i tylko jeden dodatni stan stacjonarny, który jest jakościowo stabilny.

4. Słabo odwracalny układy działania mas posiada jeden i tylko jeden dodatni stan stacjonarny, który jest jakościowo stabilny, jeżeli wszystkie (za wyjątkiem jednego) jego kompleksy są unimolarne i jeżeli wyjątkowy kompleks jest krótki.

H. Klasy izomorfizmów

Dwa grafy symetryczne G_1 i G_2 nazywamy izomorficznymi jeżeli istnieje odwzorowanie $V(G_1)$ w $V(G_2)$, które:

1. przeprowadza wierzchołki składnikowe w wierzchołki składnikowe i wierzchołek wyróżniony w wierzchołek wyróżniony,
2. zachowuje związek sąsiedztwa.

Klasą izomorfizmów grafów kompleksów nazywamy zbiór grafów kompleksów taki, że każde dwa grafy z tego zbioru są izomorficzne.

Klasę izomorfizmów będziemy reprezentować przez jeden z grafów należący do tej klasy, pomijając wskaźniki przy wierzchołkach, jednakże z rozróżnieniem pomiędzy wierzchołkiem wyróżnionym i wierzchołkami składnikowymi.

Rozpatrzmy zbiór słabo odwracalnych układów działania mas z krótkimi kompleksami taki, że każdemu układowi działania mas odpowiada graf kompleksów należący do danej klasy izomorfizmów reprezentowanej przez jeden niewskaźnikowany graf.

Z twierdzeń Horna wynika, że badanie własności wszystkich wyżej wspomnianych układów działania mas można zastąpić badaniem własności tylko jednego z nich.

§ 3. Mono-enzymatyczne liniowe układy pseudo-otwarte *

A. Równania dynamiki

Równania dynamiki mono-enzymatycznego liniowego układu pseudo-otwartego przyjmują postać

$$\dot{n}_i = \sum_{q=1}^M v_{iq} \left(k_{+q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^+} - k_{-q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^-} \right) = F_i(n_1, \dots, n_n, n_{n+1}, \dots, n_N), \quad i = 1, \dots, N, \quad (\text{V.3.1.})$$

$$n_j = \text{const}, \quad j = n+1, n+2, \dots, N,$$

gdzie

reagenty enzymatyczne są indeksowane od 1 do n ,
reagenty nie-enzymatyczne są indeksowane od $n+1$ do N .

Równania dynamiki (V.3.1.) sprowadzimy do postaci

$$\dot{n}_i = \sum_{j=1}^n a_{ij} n_j, \quad (i = 1, \dots, n). \quad (\text{V.3.2.})$$

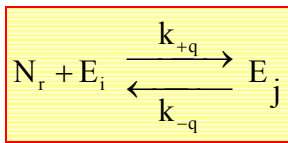
Współczynniki a_{ij} dane są przez

$$a_{ij} = \frac{\partial F_1}{\partial n_j} = \sum_{q=1}^M a_{ij}^q, \quad (\text{V.3.3.})$$

gdzie

$$a_{ij}^q = \frac{\partial}{\partial n_j} v_{iq} \left(k_{+q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^f} - k_{-q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^r} \right). \quad (\text{V.3.4.})$$

Dla reakcji elementarnej



mamy

$$a_{ii}^q = -n_r k_{+q}, \quad (\text{V.3.5.})$$

$$a_{jj}^q = -k_{-q}, \quad (\text{V.3.6.})$$

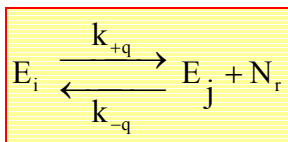
$$a_{ij}^q = k_{-q}, \quad (\text{V.3.7.})$$

$$a_{ji}^q = k_{+q} n_r, \quad (\text{V.3.8.})$$

gdzie

n_i, n_j, n_r są odpowiednio stężeniami E_i, E_j, N_r ,
 $i, j \in \{1, 2, \dots, n\}$, $r \in \{n+1, \dots, N\}$.

Dla reakcji elementarnej



mamy

$$a_{ii}^q = -k_{+q}, \quad (\text{V.3.9.})$$

$$a_{jj}^q = -k_{-q} n_r, \quad (V.3.10.)$$

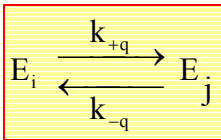
$$a_{ij}^q = k_{-q} n_r, \quad (V.3.11.)$$

$$a_{ji}^q = k_{+q}, \quad (V.3.12.)$$

gdzie

n_i, n_j, n_r są odpowiednio stężeniami E_i, E_j, N_r ,
 $i, j \in \{1, 2, \dots, n\}$, $r \in \{n+1, \dots, N\}$.

Dla reakcji elementarnej



mamy

$$a_{ii}^q = -k_{+q}, \quad (V.3.13.)$$

$$a_{jj}^q = -k_{-q}, \quad (V.3.14.)$$

$$a_{ij}^q = k_{-q}, \quad (V.3.15.)$$

$$a_{ji}^q = k_{+q}, \quad (V.3.16.)$$

gdzie

n_i, n_j są odpowiednio stężeniami E_i, E_j ,
 $i, j \in \{1, 2, \dots, n\}$.

Uwzględniając (V.3.3.) oraz (V.3.5-16.) możemy stwierdzić, że współczynniki a_{ij} , ($i, j = 1, \dots, n$), w równaniu (V.3.2.) spełniają następujące zależności:

$$\sum_{i=1}^n a_{ij} = 0 \quad \text{dla wszystkich } j = 1, \dots, n, \quad (V.3.17.)$$

$$a_{ii} < 0 \quad \text{dla wszystkich } i = 1, \dots, n, \quad (V.3.18.)$$

$$a_{ij} \geq 0 \quad \text{dla wszystkich } i, j = 1, \dots, n. \quad (\text{V.3.19.})$$

Z (V.3.17.) wynika, że dla równań (V.3.2.) mamy:

$$\sum_{i=1}^n \dot{n}_i = 0 \quad (\text{V.3.20.})$$

lub

$$\sum_{i=1}^n n_i = \text{const} = n_o, \quad (\text{V.3.21.})$$

gdzie

n_o – sumaryczne stężenie wszystkich reagentów enzymatycznych
(sumaryczne stężeniem wszystkich form enzymu)

B. Stan stacjonarny

a. Stacjonarny graf przepływu sygnałów

Równania (V.3.2.) stanowią układ zwyczajnych liniowych równań różniczkowych o stałych współczynnikach.

W stanie stacjonarnym równania (V.3.2.), (V.3.17.), (V.3.21.) przyjmują postać

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_{s=1}^n a_{ks} n_s = 0, \quad (k = 1, 2, \dots, n) \\ \sum_{k=1}^n a_{kj} = 0, \quad (j = 1, 2, \dots, n) \\ \sum_{r=1}^n n_r = n_o \end{array} \right. \quad (\text{V.3.22.})$$

Łatwo zauważyć, że układowi (V.3.22.) można przyporządkować graf przepływu sygnałów w następujący sposób:

1. Wierzchołkami grafu przepływu sygnałów są stężenia form enzymu n_1, n_2, \dots, n_n .
2. Macierz $A^* = [a_{ij}^*]$, $(i, j = 1, \dots, n)$, gdzie

$$a_{ij}^* = a_{ij}^T \epsilon_{ij} = a_{ji} \epsilon_{ij}$$

jest macierzą obciążeń łuków grafu przepływu sygnałów.

Powyższy graf przepływu sygnałów będziemy nazywać stacjonarnym grafem przepływu sygnałów.

Stacjonarny graf przepływu sygnałów można także skonstruować na podstawie równań stechiometrycznych [KING & ALTMAN, 1956; VOLKENSTEIN & GOLDSTEIN, 1966], wykorzystując odwzorowanie przedstawione w TAB. VI.

Wykorzystując regułę Masona, możemy wyznaczyć współrzędne stanu stacjonarnego

$$n_i = n_o \frac{\Delta_i}{\sum_{k=1}^n \Delta_k} \quad (V.3.23.)$$

Równanie stechiometryczne	Stacjonarny graf przepływu sygnałów
$N_r + E_i \xrightleftharpoons[k_{-q}]{k_{+q}} E_j$	$E_i \xrightleftharpoons[k_{+q}]{k_{+q}N_r} E_j$
$E_i \xrightleftharpoons[k_{-q}]{k_{+q}} E_j + N_r$	$E_i \xrightleftharpoons[k_{+q}N_r]{k_{+q}} E_j$
$E_i \xrightleftharpoons[k_{-q}]{k_{+q}} E_j$	$E_i \xrightleftharpoons[k_{-q}]{k_{+q}} E_j$

TAB. VI. Zasada konstrukcji stacjonarnego grafu przepływu sygnałów na podstawie równań stechiometrycznych. E_i, E_j – reagenty enzymatyczne, N_r – reagent nie-enzymatyczny. Dla wygody przyjęliśmy, że symbole reagentów oznaczają jednocześnie stężenia tych reagentów: $E_i = n_i$, $E_j = n_j$, $N_r = n_r$, $i, j \in \{1, \dots, n\}$, $r \in \{n+1, \dots, N\}$.

b. Ogólna postać równań szybkości w stanie stacjonarnym

Twierdzenie 27

W przypadku reakcji enzymatycznych (mono-enzymatyczne układy pseudo-otwarte) o mechanizmach uporządkowanych i o mechanizmach typu ping-pong szybkość każdej reakcji elementarnej w stanie stacjonarnym dana jest przez:

$$J_o^R = n_o \left\{ \prod_{q=1}^M k_{+q} \prod_{s \in \{\text{sub}\}} n_s - \prod_{q=1}^M k_{-q} \prod_{p \in \{\text{prod}\}} n_p \right\} \cdot \frac{1}{W(n)}, \quad (V.3.24.)$$

gdzie

$\{\text{sub}\}$ – zbiór wskaźników numerujących substraty globalnej reakcji enzymatycznej

$\{\text{prod}\}$ – zbiór wskaźników numerujących produkty globalnej reakcji enzymatycznej

n_s, n_p – stężenia reagentów nie-enzymatycznych

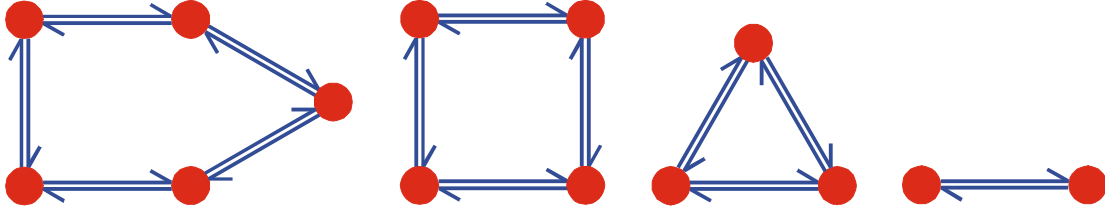
$J_o^R = J_{o1}^R = J_{o2}^R = \dots = J_{oM}^R$ – szybkości reakcji elementarnych w stanie stacjonarnym

M – liczba reakcji elementarnych

$W(n) = W(n_{n+1}, n_{n+1}, \dots, n_N)$

Dowód

Stacjonarne grafy przepływu sygnałów w przypadku reakcji enzymatycznych o mechanizmach uporządkowanych i mechanizmach typu pin-pong są grafami postaci:



W każdym z tych grafów istnieją dwa kontury proste, każdy o długości równej liczbie wierzchołków w danym grafie, których obciążenia wynoszą odpowiednio

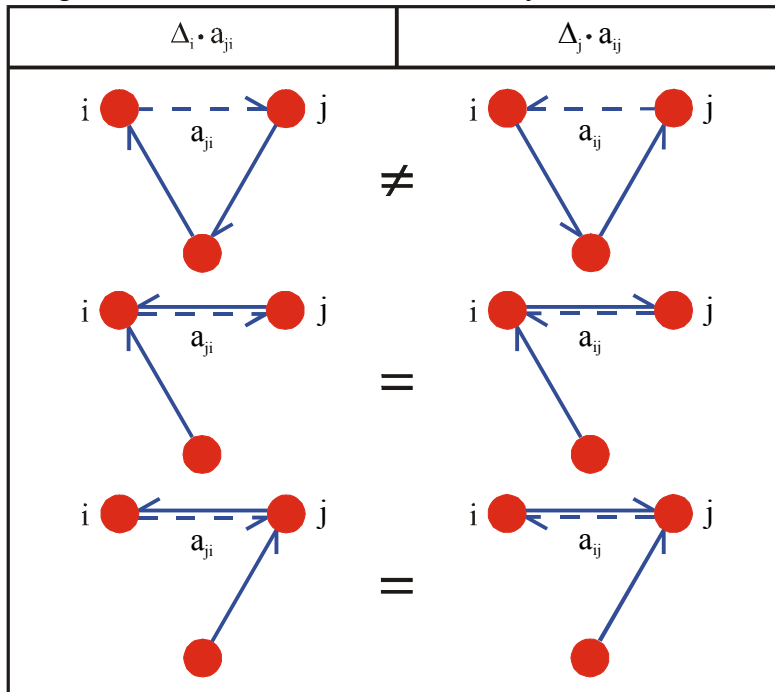
$$\prod_{q=1}^M k_{+q} \prod_{s \in \{\text{sub}\}} n_s \quad \text{i} \quad \prod_{q=1}^M k_{-q} \prod_{p \in \{\text{prod}\}} n_p .$$

(Obciążeniem konturu prostego nazywamy iloczyn obciążeń wszystkich łuków tworzących dany kontur prosty.)

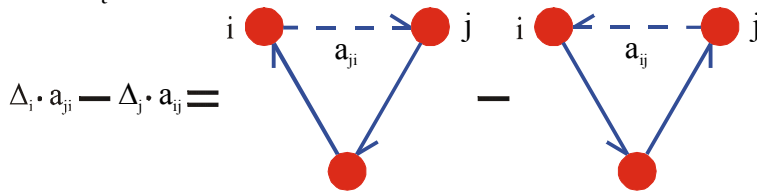
Szybkość każdej reakcji elementarnej w stanie stacjonarnym dla mechanizmów uporządkowanych i pin-pong wynosi

$$J_o^R = \frac{n_o \Delta_i a_{ji}}{\sum_{k=1}^n \Delta_k} - \frac{n_o \Delta_j a_{ij}}{\sum_{k=1}^n \Delta_k} = \frac{n_o}{\sum_{k=1}^n \Delta_k} (\Delta_i a_{ji} - \Delta_j a_{ij}) .$$

Dla grafów o trzech wierzchołkach mamy:



Tak więc



Ogólnie

$$\Delta_i a_{ji} - \Delta_j a_{ij} = \left\{ \prod_{q=1}^M k_{+q} \prod_{s \in \{\text{sub}\}} n_s - \prod_{q=1}^M k_{-q} \prod_{p \in \{\text{prod}\}} n_p \right\}.$$

Ponadto

$$\sum_{k=1}^n \Delta_k$$

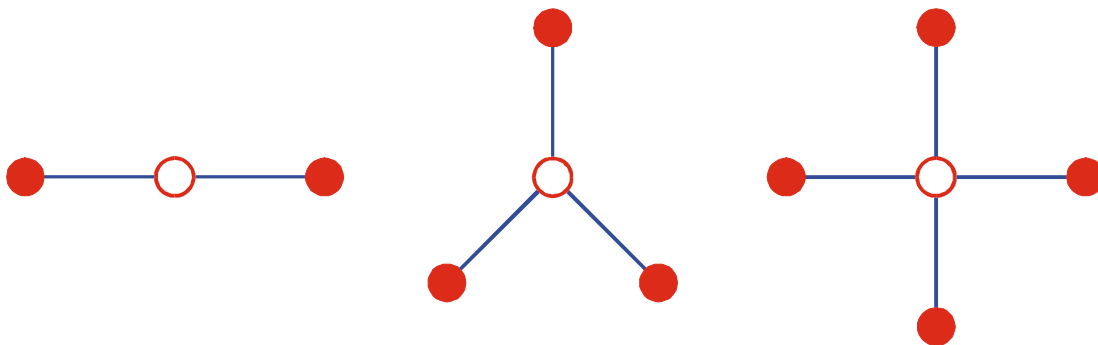
jest wielomianem stężeń reagentów nie-enzymatycznych

$$W(n_{n+1}, n_{n+1}, \dots, n_N)$$

stopnia mniejszego niż n , o nieujemnych współczynnikach.

C. Stabilność stanu stacjonarnego

Stabilność rozwiązań stacjonarnych równań dynamiki dla mono-enzymatycznych liniowych pseudo-otwartych układów można zbadać w prosty sposób, wykorzystując metodę Horna. Rozważane przez nas mono-enzymatyczne liniowe układy pseudo-otwarte są odwracalnymi układami działania mas z wyłącznie unimolarnymi kompleksami. Grafy kompleksów dla takich układów są gwiazdami (RYS. 14), nie zawierają więc parzystych cykli prostych o długości > 2 oraz nieparzystych dubletów.



RYS. 14. Grafy kompleksów dla mono-enzymatycznych liniowych układów pseudo-otwartych.

Z twierdzenia Horna (Tw. 25) wynika więc, że

Dowolny odwracalny mono-enzymatyczny liniowy układ pseudo-otwarty posiada jeden i tylko jeden dodatni stan stacjonarny, który jest jakościowo stabilny.

Uwaga

Powyższy wniosek jest słuszny zarówno dla układów odwracalnych jak i słabo odwracalnych.

D. Jawną postać rozwiązań

a. Niestacjonarny graf przepływu sygnałów

Równania dynamiki dla mono-enzymatycznego liniowego układu pseudo-otwartego dane są przez

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{E}_k(t) = \sum_{s=1}^n a_{ks} E_s(t) \quad (k = 1, 2, \dots, n) \\ \sum_{k=1}^n a_{kj} = 0 \quad (j = 1, 2, \dots, n) \\ \sum_{r=1}^n E_r = E_o \end{array} \right. , \quad (V.3.25.)$$

gdzie

E_i – stężenie i-tego reagenta enzymatycznego

E_o – sumaryczne stężenie wszystkich reagentów enzymatycznych

Przyjmujemy następujące warunki początkowe:

$$E_i(0) = E_o, \quad E_j(0) = 0, \quad i \in \{1, 2, \dots, n\}, \quad (j = 1, 2, \dots, n) \wedge (j \neq i) . \quad (V.3.26.)$$

Po dokonaniu przekształceń Laplace’a-Carlsona:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{E}_k(t) \rightarrow qE_k^*(q) - qE_k(0), \quad (k = 1, 2, \dots, n) \\ E_k(t) \rightarrow E_k^*(q), \quad (k = 1, 2, \dots, n) \\ 1 \rightarrow 1 \end{array} \right. \quad (V.3.27.)$$

układ (V.3.25.) przyjmuje postać:

$$\left\{ \begin{array}{l} \sum_{s=1}^n (a_{ts} - q\eta_{ts}^i) E_s^*(q) = 0 \\ \sum_{r=1}^n E_r^*(q) = E_o \\ \sum_{k=1}^n a_{kj} = 0 \end{array} \right. , \quad (V.3.28.)$$

gdzie

$$\eta_{ts}^i = \begin{cases} \delta_{ts} & \text{gdy } t \neq i \\ \rho_{ts} & \text{gdy } t = i \end{cases}, \quad (\text{V.3.29.})$$

$$\delta_{ts} = \begin{cases} 0 & \text{gdy } t \neq s \\ 1 & \text{gdy } t = s \end{cases}, \quad \rho_{ts} = \begin{cases} -1 & \text{gdy } t \neq s \\ 0 & \text{gdy } t = s \end{cases}. \quad (\text{V.3.30.})$$

Równanie operatorowe (V.3.28.) zapiszemy w postaci:

$$\begin{cases} \sum_{s=1}^n b_{ts} E_s^*(q) = 0 \\ \sum_{r=1}^n E_r^*(q) = E_o \\ \sum_{k=1}^n b_{kj} = 0 \end{cases}, \quad (\text{V.3.31.})$$

gdzie

$$b_{ts} = a_{ts} - q\eta_{ts}^i. \quad (\text{V.3.12.})$$

Równaniom operatorowym możemy przyporządkować graf przepływu sygnałów w następujący sposób:

1. Wierzchołkami grafu przepływu sygnałów są $E_r^*(q)$, ($s = 1, 2, \dots, n$).
2. Macierz $[b_{ts}] = [b_{st}\varepsilon_{st}]$ jest macierzą obciążeń łuków grafu przepływu sygnałów.

Powyższy graf przepływu sygnałów będziemy nazywać niestacjonarnym grafem przepływu sygnałów mono-enzymatycznego liniowego układu pseudo-otwartego.

Niestacjonarny graf przepływu sygnałów możemy utworzyć także na podstawie stacjonarnego grafu przepływu sygnałów w następujący sposób:

1. Na podstawie odwzorowania przedstawionego w TAB. VI konstruujemy stacjonarny graf przepływu sygnałów.
2. Dokonujemy zamiany $E_i(t)$ na $E_r^*(q)$, ($i = 1, 2, \dots, n$).
3. Dla danych warunków początkowych

$$E_i(0) = E_o, \quad E_j(0) = 0, \quad i \in \{1, 2, \dots, n\}, \quad (j = 1, 2, \dots, n) \wedge (j \neq i)$$

w stacjonarnym grafie przepływu sygnałów tworzymy nowe łuki, łącząc każdy wierzchołek E_j^* z wierzchołkiem E_i^* , [$i \in \{1, 2, \dots, n\}$, ($j = 1, 2, \dots, n$) \wedge ($j \neq i$)]. Każdy nowo powstały łuk obciążamy wielkością q .

$$E_j^* \xrightarrow{q} E_i^*$$

4. Jeżeli w wyniku tej operacji powstały łuki wielokrotne, to dokonujemy scalenia łuków grafu, wykorzystując własność

$$E_j^* \begin{array}{c} \xrightarrow{q} \\ \xrightarrow{a_{ij}} \end{array} E_i^* = E_j^* \xrightarrow{q+a_{ij}} E_i^* .$$

Konstrukcja niestacjonarnego grafu przepływu sygnałów w przypadku warunków początkowych

$$E_1(0) = E_0, \quad E_j(0) = 0, \quad (j = 2, \dots, n) ,$$

(gdzie E_1 oznacza swobodną formę enzymu) dyskutowana jest w [ВОЛЬКЕНШТЕЙН, ГОЛЬДШТЕЙН & СТЕФАНОВ, 1967].

Wykorzystując regułę Masona, możemy wyznaczyć transformaty Laplace'a-Carlsona

$$E_r^*(q) = E_0 \frac{\Delta_r}{\sum_{i=1}^n \Delta_i} \tag{V.3.33.}$$

Oryginały $E_r(t)$ znajdujemy w tablicach albo wyznaczamy, posługując się standardowymi metodami [OSIOWSKI, 1965].

b. Odwrotne przekształcenie Laplace'a

Z (V.3.33.) wynika, że transformata Laplace'a-Carlsona jest postaci:

$$E_k^* = \frac{\sum_{i=0}^n \gamma_{ik} q^{n-i}}{\sum_{j=0}^n \alpha_j q^{n-j}}, \quad (k = 1, \dots, n) , \tag{V.3.34.}$$

gdzie

γ_{ik} , α_j są liczbami rzeczywistymi,

$E_0 = \frac{\gamma_{nk}}{\alpha_n}$ jest wartością zmiennej E_k w stanie stacjonarnym.

Dla naszych celów wygodniej będzie rozpatrywać transformatę Laplace'a $E_k^{\mathcal{L}}(q)$.

Wykorzystując związek

$$E_k^{\mathcal{L}}(q) = \frac{E_k^*(q)}{q}, \quad (\text{V.3.35.})$$

otrzymujemy

$$E_k^{\mathcal{L}}(q) = \frac{\sum_{i=0}^{n-1} \gamma_{ik} q^{n-i-1}}{\sum_{j=0}^n \alpha_j q^{n-j}} + \frac{\gamma_{nk}}{q \sum_{j=0}^n \alpha_j q^{n-j}}, \quad (k = 1, \dots, n). \quad (\text{V.3.36.})$$

W przypadku gdy transformata Laplace'a $E_k^{\mathcal{L}}(q)$ funkcji $E(t)$ jest funkcją wymierną postaci

$$E_k^{\mathcal{L}}(q) = \frac{L(q)}{M(q)},$$

gdzie

$$L(q) = \sum_{i=0}^n a_i q^{n-i},$$

$$M(q) = \sum_{j=0}^m b_j q^{m-j},$$

przy czym $n < m$ oraz wszystkie współczynniki a_i i b_j są liczbami rzeczywistymi, to odwrotne przekształcenie Laplace'a dokonujemy na podstawie znanego w rachunku operatorowym wyrażenia [OSIOWSKI, 1965]:

$$\mathcal{L}^{-1} \left[\frac{L(q)}{M(q)} \right] = \sum_i \frac{L(q_i)}{M'(q_i)} e^{q_i t} + 2 \operatorname{Re} \sum_{\lambda} \frac{L(q_{\lambda})}{M'(q_{\lambda})} e^{q_{\lambda} t}. \quad (\text{V.3.37.})$$

W wyrażeniu (V.3.37.) pierwsza suma (względem i) obejmuje wszystkie pierwiastki rzeczywiste mianownika $M(q)$, druga suma (względem λ) dotyczy pierwiastków zespolonych, przy czym obejmuje ona po jednym pierwiastku z każdej pary pierwiastków zespolonych sprzężonych. Postać rozwiązań zależy od charakteru pierwiastków wielomianów

$$\sum_{j=0}^n \alpha_j q^{n-j}, \quad (\text{V.3.38.})$$

$$q \sum_{j=0}^n \alpha_j q^{n-j} . \quad (\text{V.3.39.})$$

Z poprzednich rozważań (§ 3.C. oraz Tw. 25) wynika, że wszystkie pierwiastki wielomianu (V.3.38.) są rzeczywiste i ujemne.

Łatwo zauważyć, że wielomian (V.3.39.) posiada takie same pierwiastki jak wielomian (V.3.38.), a ponadto jeden pierwiastek równy zeru. Uwzględniając powyższe, na podstawie (V.3.37.) otrzymujemy

$$E_k(t) = A_k e^{n_k t} + E_{ok}, \quad (k = 1, \dots, n), \quad (\text{V.3.40.})$$

gdzie

A_k jest liczbą rzeczywistą,
 $a_k < 0$ jest k -tym pierwiastkiem wielomianu (V.3.38.).

Mamy także

$$\lim_{t \rightarrow \infty} E_k(t) = E_{ok}, \quad (k = 1, \dots, n) . \quad (\text{V.3.41.})$$

Przypominamy, że E_{ok} jest wartością zmiennej E_k w stanie stacjonarnym

$$E_{ok} = f_k(E_o, N_{n+1}, N_{n+2}, \dots, N_N), \quad (k = 1, \dots, n) , \quad (\text{V.3.42.})$$

gdzie

$$E_o = \sum_{i=1}^n E_i = \sum_{i=1}^n E_i(0) ,$$

$N_{n+1}, N_{n+2}, \dots, N_N$ – stężenia reagentów nie-enzymatycznych.

§ 4. Multi-enzymatyczne liniowe układy pseudo-otwarte *

A. Równania dynamiki

Równania dynamiki multi-enzymatycznego liniowego pseudo-otwartego układu przyjmują postać:

$$\dot{E}_k^i(t) = \sum_{s=1}^{n^i} a_{ks}^i E_s^i(t), \quad (k = 1, \dots, n^i), \quad (i = 1, \dots, m) , \quad (\text{V.4.1.})$$

gdzie górny indeks i numeruje różne enzymy.

Współczynniki a_{ks}^i , ($k = 1, \dots, n^i$), w równaniach (V.4.1) dla każdego $i = 1, \dots, m$ spełniają następujące zależności:

$$\sum_{k=1}^{n^i} a_{ks}^i = 0, \quad (V.4.2)$$

$$a_{kk}^i < 0 \quad \text{dla wszystkich } k = 1, \dots, n^i, \quad (V.4.3.A)$$

$$a_{ks}^i \geq 0 \quad \text{dla wszystkich } k \neq s, \quad k, s = 1, \dots, n^i. \quad (V.4.3.B)$$

Z (V.4.2) wynika, że

$$\sum_{s=1}^{n^i} \dot{E}_s^i(t) = 0 \quad \text{dla każdego } i = 1, \dots, m \quad (V.4.4)$$

lub

$$\sum_{s=1}^{n^i} E_s^i(t) = \text{const}^i = E_o^i \quad \text{dla każdego } i = 1, \dots, m, \quad (V.4.5)$$

gdzie

E_o^i , ($i = 1, \dots, m$) – całkowite (sumaryczne) stężenie wszystkich form i -tego enzymu

B. Stan stacjonarny

W stanie stacjonarnym równania (V.4.1), (V.4.2), (V.4.5) przyjmują postać:

$$\left. \begin{aligned} \sum_{s=1}^{n^i} a_{ks}^i E_s^i(t) &= 0, \quad k = 1, \dots, n^i \\ \sum_{r=1}^{n^i} E_r^i &= E_o^i \\ \sum_{k=1}^{n^i} a_{ks}^i &= 0, \quad s = 1, \dots, n^i \end{aligned} \right\} i = 1, \dots, m. \quad (V.4.6)$$

Układowi (V.4.6) dla każdego $i = 1, \dots, m$ można przyporządkować stacjonarny graf przepływu sygnałów analogicznie jak w przypadku mono-enzymatycznych liniowych układów pseudo-otwartych.

C. Stabilność stanu stacjonarnego

Rozważany przez nas multi-enzymatyczny liniowy układ pseudo-otwarty układ jest odwrotnym układem działania mas z wyłącznie unimolarnymi kompleksami.

Z twierdzenia Horna wynika więc, że

Dowolny multi-enzymatyczny liniowy układ pseudo-otwarty posiada jeden i tylko jeden dodatni stan stacjonarny, który jest jakościowo stabilny.

§ 5. Mono- i multi-enzymatyczne nieliniowe układy otwarte *

A. Grafy komunalne

a. Własności macierzy komunalnej

Rozpatrzmy dowolny mono- lub multi-enzymatyczny nieliniowy otwarty. Równania dynamiki takiego układu dane są przez

$$\dot{n}_i = \sum_{q=1}^M v_{iq} \left(k_{+q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^f} - k_{-q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^r} \right) + \varepsilon_i \frac{N_i^D}{V} (c_i^{\text{res}} V - n_i) = F_i(n_1, \dots, n_n, n_{n+1}, \dots, n_N), \quad i = 1, \dots, N \quad (\text{V.5.1})$$

gdzie

M – liczba reakcji elementarnych

N – liczba reagentów

Niech $n_{oi} > 0$, ($i = 1, \dots, N$), będą współrzędnymi danego dodatniego stanu stacjonarnego.

Elementy diagonalne macierzy komunalnej dane są następująco:

$$a_{ii} = \frac{\partial^0 F_i}{\partial n_i} = \sum_{q=1}^M a_{ii}^q + \varepsilon_i a_{ii}^D, \quad (i = 1, \dots, N), \quad (\text{V.5.2})$$

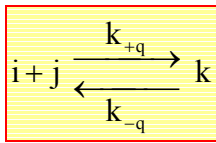
gdzie

$\frac{\partial^0}{\partial n_i}$ oznacza, że wartość pochodnej cząstkowej liczona jest dla współrzędnych stanu stacjonarnego.

$$a_{ii}^q = \frac{\partial}{\partial n_i} v_{iq} \left(k_{+q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^f} - k_{-q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^r} \right) \quad (\text{V.5.3})$$

$$a_{ii}^D = -\frac{N_i^D}{V}$$

Dla reakcji elementarnej



(V.5.4.)

mamy

$$a_{ii}^q = -k_{+q} n_{oj},$$

(V.5.5.)

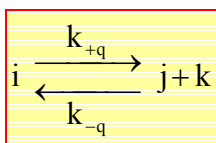
$$a_{jj}^q = -k_{+q} n_{oi},$$

(V.5.6.)

$$a_{kk}^q = -k_{-q}.$$

(V.5.7.)

Dla reakcji elementarnej



(V.5.8.)

mamy

$$a_{ii}^q = -k_{+q},$$

(V.5.9.)

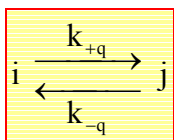
$$a_{jj}^q = -k_{-q} n_{ok},$$

(V.5.10.)

$$a_{kk}^q = -k_{-q} n_{oj}.$$

(V.5.11.)

Dla reakcji elementarnej



(V.5.12.)

mamy

$$a_{ii}^q = -k_{+q},$$

(V.5.13.)

$$a_{jj}^q = -k_{-q}.$$

(V.5.14.)

Należy podkreślić, że wszystkie elementy macierzy komunalnej są ujemne

$$a_{ii} < 0, \quad (i = 1, \dots, N) .$$

Elementy nie-diagonalne macierzy komunalnej dane są następująco:

$$a_{ij} = \frac{\partial^0 F_i}{\partial n_j} = \sum_{q=1}^M a_{ij}^q, \quad (i \neq j; \quad i, j = 1, \dots, N) , \quad (V.5.15.)$$

gdzie

$$a_{ij}^q = \frac{\partial}{\partial n_j} v_{iq} \left(k_{+q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^r} - k_{-q} \prod_{k=1}^N n_k^{v_{kq}^r} \right) . \quad (V.5.16.)$$

Dla reakcji elementarnej



mamy

$$a_{ij}^q = -k_{+q} n_{oi} , \quad (V.5.18.)$$

$$a_{ji}^q = -k_{+q} n_{oj} , \quad (V.5.19.)$$

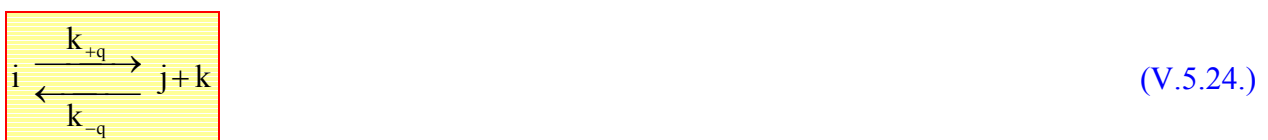
$$a_{ik}^q = k_{-q} , \quad (V.5.20.)$$

$$a_{ki}^q = k_{+q} n_{oj} , \quad (V.5.21.)$$

$$a_{jk}^q = k_{-q} , \quad (V.5.22.)$$

$$a_{kj}^q = k_{+q} n_{oi} . \quad (V.5.23.)$$

Dla reakcji elementarnej



mamy

$$a_{ij}^q = k_{-q} n_{ok} , \quad (V.5.25.)$$

$$a_{ji}^q = k_{+q} , \quad (V.5.26.)$$

$$a_{ik}^q = k_{-q} n_{oj} , \quad (V.5.27.)$$

$$a_{ki}^q = k_{+q} , \quad (V.5.28.)$$

$$a_{jk}^q = -k_{-q} n_{oj} , \quad (V.5.29.)$$

$$a_{kj}^q = -k_{-q} n_{ok} . \quad (V.5.30.)$$

Dla reakcji elementarnej



mamy

$$a_{ij}^q = k_{-q} , \quad (V.5.32.)$$

$$a_{ji}^q = k_{+q} . \quad (V.5.33.)$$

Elementy nie-diagonalne a_{ij}^q odpowiadające parze substratów (V.5.18.), (V.5.19.) lub parze produktów (V.5.29.), (V.5.30.) danej reakcji elementarnej są ujemne. Elementy nie-diagonalne a_{ij}^q odpowiadające parom substrat-produkt, produkt-substrat dla każdej reakcji elementarnej są dodatnie: (V.5.20.) i (V.5.22.); (V.5.21.) i (V.5.23.); (V.5.25.) i (V.5.27.); (V.5.26.) i (V.5.28.); (V.5.32.) i (V.5.33.).

Niech równania

$$\dot{n}_i = F_i(n_1, \dots, n_N), \quad (i = 1, \dots, N) , \quad (V.5.34.)$$

będą równaniami dynamiki mono-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego.

Niech n , $n < N$, będzie liczbą reagentów enzymatycznych. Dla reagentów enzymatycznych n_1, \dots, n_N spełnione jest równanie

$$\sum_{j=1}^n \dot{n}_j = 0 \quad (\text{V.5.35.})$$

lub

$$\sum_{j=1}^n n_j = \text{const} = n_o \quad (\text{V.5.36.})$$

Jeżeli prawa strona równania (V.5.34.) dla reagenta nie-enzymatycznego β zawiera człon $k_{\pm} n_1 \alpha_{\beta}$

$$F_{\beta} = (\pm) k_{\pm} n_1 \alpha_{\beta} + \dots, \quad \beta \in \{n+1, \dots, N\}, \quad (\text{V.5.37.})$$

gdzie

$$\alpha_{\beta} = \begin{cases} n_{\beta} & \text{gdy } E_1 \text{ i } N_{\beta} \text{ są oba równocześnie substratami lub produktami} \\ & \text{danej reakcji elementarnej} \\ 1 & \text{gdy } E_1 \text{ jest substratem a } N_{\beta} \text{ produktem danej reakcji elementarnej} \\ & \text{lub vice versa} \end{cases}, \quad (\text{V.5.38.})$$

to

$$\frac{\partial^{\circ} F_{\beta}}{\partial n_1} = (\pm) k_{\pm} n_1 \alpha_{\beta} \equiv a_{\beta 1} \quad (\text{V.5.39.})$$

Uwzględniając (V.5.35.), z układu (V.5.34.) możemy wyeliminować jedno równanie, np. pierwsze. Z pozostałych równań układu (V.5.34.) rugujemy zmienną n_1 , wykorzystując zależność

$$n_1 = n_o - n_2 - \dots - n_n \quad (\text{V.5.40.})$$

W wyniku otrzymujemy układ (N-1) równań

$$\dot{n}_k = F_k^*(n_2, n_3, \dots, n_N), \quad (k = 2, \dots, N) \quad (\text{V.5.41.})$$

Równanie (V.5.37.) przyjmuje wtedy postać

$$F_{\beta}^* = (\pm) (n_o - n_2 - \dots - n_n) \alpha_{\beta} k_{\pm} \quad (\text{V.5.42.})$$

W związku z tym mamy

$$\frac{\partial^{\circ} F_{\beta}^*}{\partial n_1} = 0 \equiv a_{\beta 1}^* \quad (\text{V.5.43.})$$

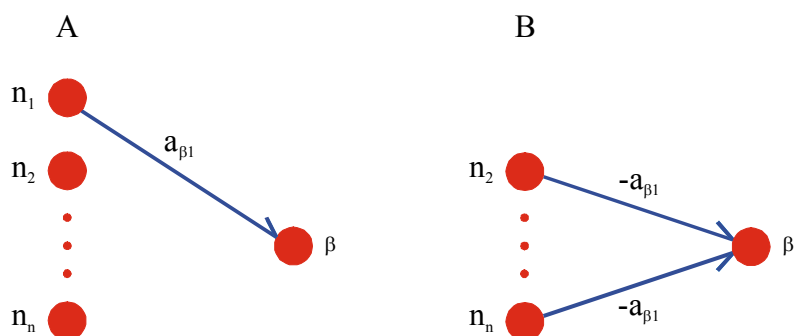
$$\frac{\partial^{\circ} F_{\beta}^{*}}{\partial n_r} = -(\pm)\alpha_{\text{of}} k_{\pm} = -a_{\beta 1} \equiv a_{\beta r}^{*} \quad (r = 2, \dots, N) \quad (\text{V.5.44.})$$

Pozostałe współczynniki dane są przez

$$a_{pq}^{*} = a_{pq}, \quad (p \neq q; \quad p, q = 2, 3, \dots, N) \quad (\text{V.5.45.})$$

Współczynniki a_{ij} , ($i, j = 1, \dots, N$), były elementami macierzy komunalnej odpowiadającej układowi (V.5.34.), współczynniki a_{kl}^{*} , ($k = 1, \dots, N$), są elementami macierzy komunalnej odpowiadającej układowi (V.5.41.).

Każdej z tych dwu macierzy komunalnych $A = [a_{ij}]$ i $A^{*} = [a_{kl}^{*}]$ można przyporządkować odpowiedni graf komunalny. Różnice między tymi dwoma grafami komunalnymi odpowiadającymi macierzom komunalnym A i A^{*} przedstawione są na RYS. 15.



RYS. 15. (A) Fragment grafu komunalnego odpowiadający macierzy $A = [a_{ij}]$, (B) analogiczny fragment odpowiadający macierzy komunalnej $A^{*} = [a_{kl}^{*}]$.

W przypadku multi-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych powyżej opisaną procedurę możemy analogicznie przeprowadzić dla pozostałych enzymów.

b. Konstrukcja grafu komunalnego na podstawie równań stechiometrycznych

Grafem komunalnym reakcji będziemy nazywać graf komunalny przyporządkowany macierzy komunalnej odpowiadającej równaniom dynamiki danego enzymatycznego nieliniowego układu otwartego. Multigrafem komunalnym reakcji będziemy nazywać multigraf komunalny odpowiadający rozbięciu elementów macierzy komunalnej dokonaneemu na podstawie zależności (V.5.2.), (V.5.3.) i (V.5.15.), (V.5.16.).

Opierając się na omówionych poprzednio własnościach macierzy komunalnej, można podać algorytm konstrukcji multigrafu komunalnego reakcji na podstawie równań stechiometrycznych.

Algorytm

1. Piszemy równania stechiometryczne dla danego mono- lub multi-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego. Wierzchołkami multigrafu komunalnego reakcji są wskaźniki (liczby, symbole) przyporządkowane reagentom biorącym udział w reakcjach.
2. Na podstawie odwzorowania przedstawionego w TAB. VII konstruujemy multigraf komunalny reakcji. Dla każdej (odwracalnej) reakcji elementarnej:
 - A. Łączymy dwoma łukami przeciwnie skierowanymi o dodatnim obciążeniu każdy substrat z każdym produktem.
 - B. Każdą parę substratów łączymy dwoma łukami przeciwnie skierowanymi o ujemnym obciążeniu każdy.
 - C. Każdą parę produktów łączymy dwoma łukami przeciwnie skierowanymi o ujemnym obciążeniu każdy.
 - D. Każdemu wierzchołkowi przyporządkowujemy pętlę o ujemnym obciążeniu. Wierzchołkom, którym odpowiadają reagenty nie-enzymatyczne przyporządkowujemy dodatkowo po jednej pętli o ujemnym obciążeniu. (Łuki o ujemnym obciążeniu oznaczamy linią przerywaną, łuki o dodatnim obciążeniu – linią ciągłą.)
3. Załóżmy, że dla reagentów enzymatycznych n_1, n_2, \dots, n_n biorących udział w reakcjach spełniona jest zależność

$$n_1 + n_2 + \dots + n_n = \text{const} = n_o .$$

Mamy wtedy

$$n_1 = n_o - n_2 - \dots - n_n .$$

Możemy obniżyć rząd multigrafu komunalnego reakcji w tym przypadku w następujący sposób:

- A. Usuwamy łuki (oraz pętle) wchodzące do wierzchołka n_1 .
- B. Łuk wychodzący z n_1 (np. $[n_1, \beta]$, gdzie $\beta \in \Gamma_{n_1}$) zastępujemy łukami $[n_2, \beta], [n_3, \beta], \dots, [n_n, \beta]$. Obciążenia łuków $[n_2, \beta], \dots, [n_n, \beta]$ są równe obciążeniu łuku $[n_1, \beta]$ ze znakiem minus. Podobnie postępujemy z pozostałymi łukami.
- C. Usuwamy wierzchołek n_1 .

Równanie stechiometr.	Multigraf komunalny reakcji	
$i+j \xrightleftharpoons[k_{-q}]{k_{+q}} k$		$a_{ii}^q = -k_{+q}n_{oj}$ $a_{jj}^q = -k_{+q}n_{oi}$ $a_{kk}^q = -k_{-q}$
$i \xrightleftharpoons[k_{-q}]{k_{+q}} j+k$		$a_{ii}^q = -k_{+q}$ $a_{jj}^q = -k_{-q}n_{ok}$ $a_{kk}^q = -k_{-q}n_{oj}$
$i \xrightleftharpoons[k_{-q}]{k_{+q}} j$		$a_{ii}^q = -k_{+q}$ $a_{jj}^q = -k_{-q}$
$\varepsilon_i = 1$		$a_i^D = -\varepsilon_i \frac{N_i^D}{V}$

TAB. VII. Zasada konstrukcji multigrafu komunalnego reakcji na podstawie równań stechiometrycznych.

Procedurę opisaną w punkcie 3 powyższego algorytmu będziemy dalej nazywać redukcją wierzchołka enzymatycznego lub obniżeniem rzędu multigrafu komunalnego reakcji.

Powyższy algorytm jest modyfikacją algorytmu [CLARKE, 1974_a]. Modyfikacja ta jest dwójakiego rodzaju:

1. Stosowaliśmy inny rodzaj grafu niż Clarke.
2. Clarke podał analogiczny algorytm jedynie dla sieci nieodwracalnych reakcji elementarnych.

c. Znaki współczynników w równaniu charakterystycznym macierzy komunalnej i wyznacznika Hurwitza Δ_2

Dany jest mono- lub multi-enzymatyczny nieliniowy układ otwarty i odpowiadający mu multigraf komunalny reakcji. Dokonujemy m-krotnego obniżenia rzędu multigrafu komunalnego reakcji (gdzie m jest liczbą różnych enzymów). Niech $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_{N-n}$ będą sumą obciążeń wszystkich możliwych C-grafów odpowiednio 1-go, 2-go, ... , (N-m)-tego rzędu.

Fragment multigrafu komunalnego reakcji (przed obniżeniem rzędu)	Wkład do α_2	Uwagi
	0	
	0	
	0	
	0	
	$2a_{ii}^p a_{jj}^q > 0$	
	$a_{ii}^p a_{jj}^q > 0$	wierzchołki i, j nie są sąsiednie
	$a_{ii}^p a_{jj}^D > 0$	wierzchołki i, j mogą być sąsiednie
	$a_{ii}^D a_{jj}^D > 0$	wierzchołki i, j mogą być sąsiednie

TAB. VIII. Fragmenty multigrafu komunalnego reakcji (przed obniżeniem rzędu) i ich wkład do współczynników α_2 .

Twierdzenie 28

Dla dowolnego mono- lub multi-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego

$$\alpha_1 > 0, \quad \alpha_2 > 0.$$

Dowód

W multigrafie komunalnym reakcji (przed i po obniżeniu rzędu) wszystkie pętle mają ujemne obciążenia, tak więc wszystkie C-grafy pierwszego rzędu mają dodatnie obciążenia. W konsekwencji współczynnik $\alpha_1 = [^*]$ jest zawsze dodatni.

Współczynnik $\alpha_2 = [^{**}] + [-]$ (przed i po obniżeniu rzędu multigrafu komunalnego reakcji) można wyznaczyć, znajdując dla każdej pary różnych reagentów i oraz j podgrafy lub fragmenty multigrafu komunalnego reakcji przyjmujące jedną z postaci przedstawionych w TAB. VIII.

Z TAB. VIII wynika, że jeżeli wśród reagentów dowolnego mono- lub multi-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego znajduje się przynajmniej jeden reagent nie-enzymatyczny (co zawsze ma miejsce), to współczynnik α_2 w przypadku multigrafu komunalnego reakcji przed obniżeniem rzędu jest zawsze dodatni.

W analogiczny sposób można wykazać, że po obniżeniu rzędu multigrafu komunalnego reakcji, wszystkie nowe C-grafy o ujemnym obciążeniu postaci $[-]$ redukują się z odpowiednimi C-grafami postaci $[^{**}]$.

Co kończy dowód.

Twierdzenie 29

Dla dowolnego mono- lub multi-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego wyznacznik Hurwitza $\Delta_2 > 0$.

Dowód

Wyznacznik Hurwitza Δ_2 zapiszemy w postaci

$$\Delta_2 = 2 \begin{bmatrix} * & * \\ * & * \end{bmatrix} - [\nabla] + \{[^*][^{**}]\}_o + \{[^*][-]\}_o = 2 \begin{bmatrix} * & * \\ * & * \end{bmatrix} - [\nabla] + \{[^*](^{**}] + [-])\}_o.$$

Rozpatrzmy multigraf komunalny reakcji przed obniżeniem rzędu odpowiadający dowolnemu nieliniowemu układowi otwartemu. Na podstawie poprzednio udowodnionego twierdzenia, mamy

$$[^*] > 0 \quad \text{i} \quad ([^{**}] + [-]) > 0.$$

Tym samym

$$\{[^*](^{**}] + [-])\}_o > 0.$$

Uwzględniając fakt, że wszystkie pętle mają ujemne obciążenia, mamy

$$\begin{bmatrix} * & * \\ * & * \end{bmatrix} > 0.$$

Z kolei $[\nabla]$ jest sumą obciążeń C-grafów postaci



Pierwsze dwa z tych C-grafów mają ujemne obciążenia, tak więc dają dodatni wkład do Δ_2 .

C-grafy postaci



nie występują w rozważanym przez nas multigrafie komunalnym reakcji (przed obniżeniem rzędu).

Z [TAB. IX](#) wynika, że ujemny wkład do Δ_2 pochodzący od C-grafów postaci



jest redukowany przez C-grafy postaci

$$\begin{bmatrix} * & * \\ * & * \end{bmatrix}.$$

Tak więc ostatecznie możemy stwierdzić, że wyznacznik Hurwitza Δ_2 , odpowiadający multigrafowi komunalnemu reakcji (przed obniżeniem rzędu) jest zawsze dodatni.

Rozpatrzmy teraz multigraf komunalny reakcji po n-krotnym obniżeniu rzędu. Po każdorazowym obniżeniu rzędu w multigrafie komunalnym reakcji mogą pojawić się fragmenty, na podstawie których można w sposób jednoznaczny wyznaczyć wszystkie wyrażenia

$$\left\{ \begin{bmatrix} * \\ * \end{bmatrix} \begin{bmatrix} - \end{bmatrix}^{\text{red}} \right\}_0 \quad \text{oraz} \quad - \begin{bmatrix} * & * \\ * & * \end{bmatrix}^{\text{red}}$$

dające ujemny wkład do wyznacznika Δ_2 ,

gdzie

$\begin{bmatrix} - \end{bmatrix}^{\text{red}}$ oznacza obciążenia C-grafów postaci $\begin{bmatrix} - \end{bmatrix}$ zawierających jeden łuk o obciążeniu równym

q ,

$\begin{bmatrix} \nabla \end{bmatrix}^{\text{red}}$ oznacza obciążenia C-grafów postaci $\begin{bmatrix} \nabla \end{bmatrix}$ zawierających co najmniej jeden łuk o obciążeniu równym q .

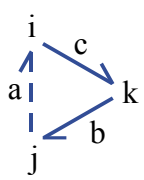
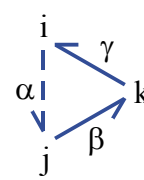
Jak wynika z TAB. XI, wyrażenia

$$-[\nabla]^{\text{red}} \quad \text{oraz} \quad \{[*][\text{---}]^{\text{red}}\}_o$$

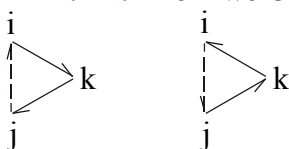
są wszystkie różne.

Ujemny wkład do wyznacznika Δ_2 pochodzący od wyrażen postaci $-\text{---}^{\text{red}}$ (numerowanych w TAB. XI liczbami 1, 2, 3) oraz wyrażen postaci $\{[*][\text{---}]^{\text{red}}\}_o$ (TAB. XII) jest zredukowany przez odpowiednie wyrażenia postaci $\{[*][**]^{\text{red}}\}_o$.

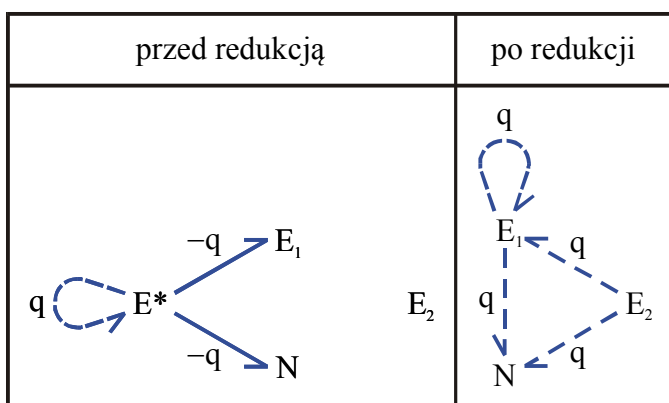
Ujemny wkład do wyznacznika Δ_2 pochodzący od wyrażen $-\text{---}^{\text{red}}$ (TAB. XI. 4) redukowany jest przez odpowiednie wyrażenia postaci $\begin{bmatrix} * & * \\ * & * \end{bmatrix}$. Tak więc wyznacznik Δ_2 odpowiadający multigrafowi komunalnemu po m-krotnym obniżeniu rzędu jest zawsze dodatni. Co kończy dowód.

					
c	a	b	gamma	alpha	beta
$-a_{ii}^p$	$+a_{jj}^p$	$-a_{kk}^p$	$+a_{ii}^p$	$-a_{jj}^p$	$-a_{kk}^p$
$-a_{ii}^p$	$+a_{jj}^p$	$-a_{kk}^*$	$+a_{ii}^p$	$-a_{jj}^*$	$-a_{kk}^p$
$-a_{ii}^*$	$+a_{jj}^p$	$-a_{kk}^p$	$+a_{ii}^p$	$-a_{jj}^p$	$-a_{kk}^*$
$-a_{ii}^p$	$+a_{jj}^*$	$-a_{kk}^p$	$+a_{ii}^*$	$-a_{jj}^p$	$-a_{kk}^p$
$-a_{ii}^\blacktriangle$	$+a_{jj}^\bullet$	$-a_{kk}^\blacksquare$	$+a_{ii}^\bullet$	$-a_{jj}^\blacksquare$	$-a_{kk}^\blacktriangle$

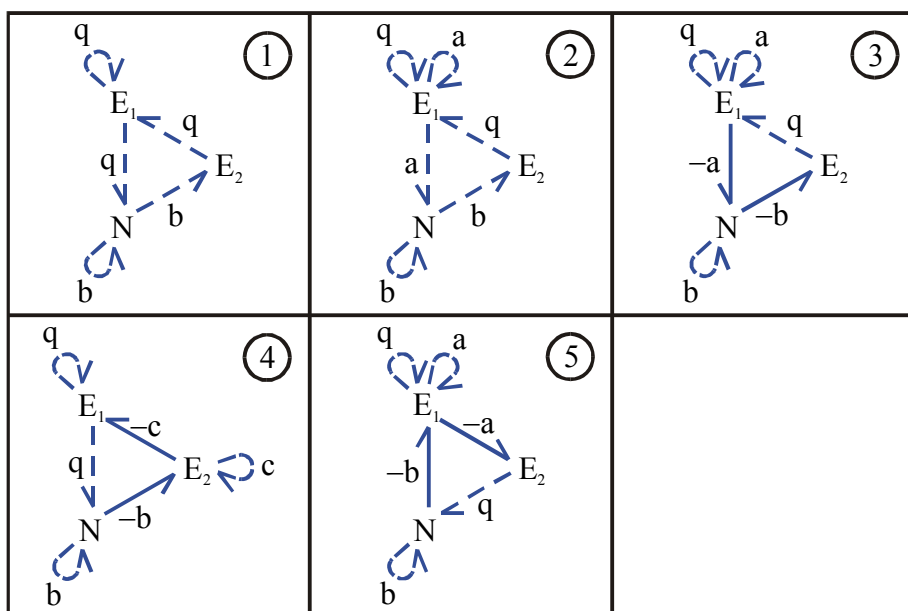
TAB. IX. Możliwe C-grafy postaci



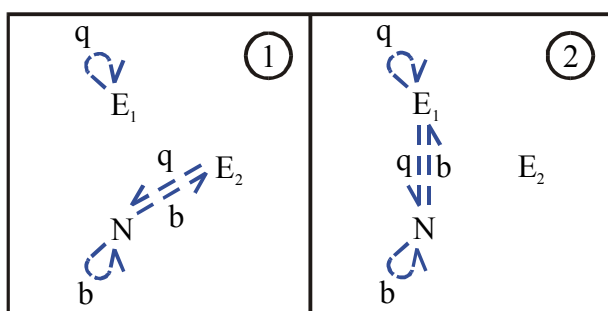
o obciążeniu różnym od zera odpowiadające 3 reagentom i, j, k w multigrafie komunalnym reakcji (przed obniżeniem rzędu). Zamiast rysowania C-grafów podano jedynie obciążenia ich łuków. p, *, \blacktriangle , \bullet , \blacksquare indeksują reakcje elementarne, przy czym $* \neq p$, $\blacktriangle \neq \bullet \neq \blacksquare \neq \blacktriangle$.



TAB. X. Fragment multigrafu komunalnego reakcji przed i po redukcji wierzchołka enzymatycznego E^* .



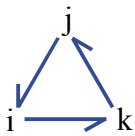
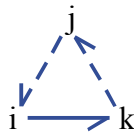
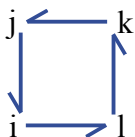
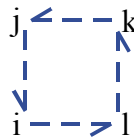
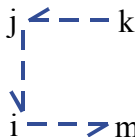
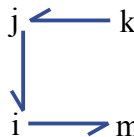
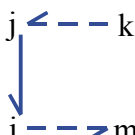
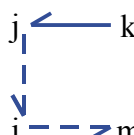
TAB. XI. Możliwe fragmenty jakie mogą pojawić się w multigrafie komunalnym reakcji po redukcji wierzchołka enzymatycznego E^* , na podstawie których można w sposób jednoznaczny wyznaczyć wszystkie możliwe C-grafy postaci $[\nabla]^{red}$ dające ujemny wkład do wyznacznika Δ_2 oraz odpowiadające tym wyrażenia postaci $\{[*][**]^{red}\}_0$ lub $\begin{bmatrix} * & * \\ * & * \end{bmatrix}$ dające dodatni (redukujący) wkład do wyznacznika Δ_2 .



TAB. XII. Możliwe fragmenty jakie mogą pojawić się w multigrafie komunalnym reakcji po redukcji wierzchołka enzymatycznego E^* , na podstawie których można w sposób jednoznaczny wyznaczyć wszystkie wyrażenia $\{[*][-]^{\text{red}}\}_0$ dające ujemny wkład do wyznacznika Δ_2 oraz odpowiadające tym wyrażenia $\{[*][**]^{\text{red}}\}_0$ dające dodatni (redukujący) wkład do wyznacznika Δ_2 .

d. Klasyfikacja Tysona

Grafy komunalne dają możliwość interpretacji dla klasyfikacji destabilizujących interakcji zaproponowanej przez Tysona [TYSON, 1975]. Każdej destabilizującej interakcji odpowiada zbiór odpowiednich fragmentów grafu komunalnego reakcji, co zostało przedstawione w TAB. XIII.

	Macierz komunalna	Graf komunalny
konkurencja	$a_{ij}, a_{ji} < 0, i \neq j$	$i \rightleftharpoons j$
symbioza	$a_{ij}, a_{ji} > 0, i \neq j$	$i \longleftrightarrow j$
dodatnia pętla sprzężenia zwrotnego	$a_{ij}a_{jk} \cdots a_{qi} > 0$ $i \neq j \neq \cdots \neq q \neq i$	 
		 
ujemna pętla sprzężenia zwrotnego	$a_{ij}a_{jk} \cdots a_{qi} < 0$ $i \neq j \neq \cdots \neq q \neq i$	 
		 

TAB. XIII. Destabilizujące interakcje i odpowiadające im fragmenty grafu komunalnego reakcji. Elementy macierzy komunalnej nie są wszystkie niezależne, Tak więc występowanie dowolnej destabilizującej interakcji nie jest wystarczające na to aby dany stan stacjonarny był warunkowo niestabilny.

e. Warunki wystarczające na to aby stan stacjonarny był warunkowo niestabilny

Twierdzenie 30

Jeżeli multigraf komunalny reakcji danego mono-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego zawiera jeden z grafów przedstawionych na rysunkach: 16, 17, 18a, 18b, 19a, 19b, lub 20, to wyznacznik Hurwitza Δ_3 odpowiadający macierzy komunalnej rozpatrywanego układu zawiera ujemny człon

$$-cd(2a^2b^2 + ab^3 + a^3b) < 0$$

nie redukujący się z pozostałymi członami w Δ_3 .

Dowód

Dowód powyższego twierdzenia opiera się na następującej własności multigrafów komunalnych: **Każdemu reagentowi biorącemu udział w reakcji elementarnej typu rozpadu lub syntezy odpowiadają w multigrafie komunalnym reakcji tylko trzy łuki o obciążeniach równych $\pm\alpha$ (co zostało zilustrowane w TAB. XIV.). Innych łuków o obciążeniu $\pm\alpha$ w multigrafie komunalnym reakcji przed redukcją wierzchołka enzymatycznego nie ma.**

	$\alpha = a_{E_1, E_1}^p$
	$\alpha = a_{N, N}^q$
	$\alpha = a_{E_1, E_1}^r$

TAB. XIV.

Rozpatrzmy dowolny mono-enzymatyczny nieliniowy układ otwarty oraz odpowiadający mu multigraf komunalny reakcji. Jeżeli chcemy znaleźć wszystkie człony postaci

$$W(a, b, c, d)$$

w wyznaczniku Hurwitza Δ_3 odpowiadającym macierzy komunalnej danego układu, to wystarczy rozpatrzyć tylko odpowiedni fragment multigrafu komunalnego reakcji zawierający wszystkie łuki o obciążeniach

$$\pm a, \pm b, \pm c, \pm d .$$

Załóżmy, że fragmentem tym jest jeden z grafów przedstawionych na rysunkach 16, 17, 18a, 18b, 19a, 19b lub 20. Każdy z tych fragmentów zawiera wszystkie możliwe łuki o obciążeniach $\pm a, \pm b, \pm c, \pm d$. Wyznacznik Hurwitza Δ_3^* odpowiadający każdemu z tych fragmentów dany jest następująco

$$\Delta_3^* = cd \left\{ (c+d)(a^3 + b^3 + ab^2 + a^2b) + (c+d)^2(a^2 + b^2 + ab) + cd(c+d)(a+b) - (a^3b + ab^3 + 2a^2b^2) \right\} .$$

Zawiera więc ujemny człon

$$-cd(a^3b + ab^3 + 2a^2b^2) < 0$$

nie redukujący się z pozostałymi członami w Δ_3^* .

Wyznacznik Hurwitza Δ_3 odpowiadający macierzy komunalnej danego mono-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego dany jest przez

$$\Delta_3 = \Delta_3^* + \dots .$$

Tym samym zawiera także ujemny człon

$$-cd(a^3b + ab^3 + 2a^2b^2) < 0$$

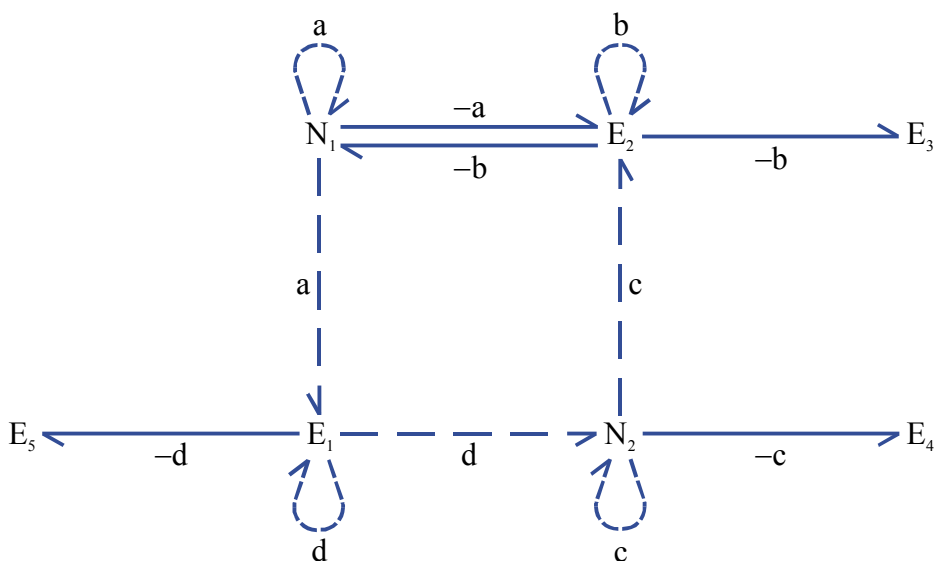
nie redukujący się z pozostałymi członami w Δ_3 .

Co kończy dowód.

Twierdzenie 31

Jeżeli multigraf komunalny reakcji danego mono-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego zawiera jeden z grafów przedstawionych na rysunkach 16, 17, 18a, 18b, 19a, 19b lub 20, oraz $|a|, |b| \gg |c|, |d|, |e|, |f|, |g|, \dots$, to układ ten posiada warunkowo niestabilny dodatni stan stacjonarny.

$|a|, |b|, |c|, |d|, |e|, |f|, |g|$ są wartościami bezwzględnych obciążeń łuków.



RYS. 16. Fragment multigrafu komunalnego reakcji destabilizujący dany dodatni stan stacjonarny (dający ujemny wkład do wyznacznika Hurwitza Δ_3).

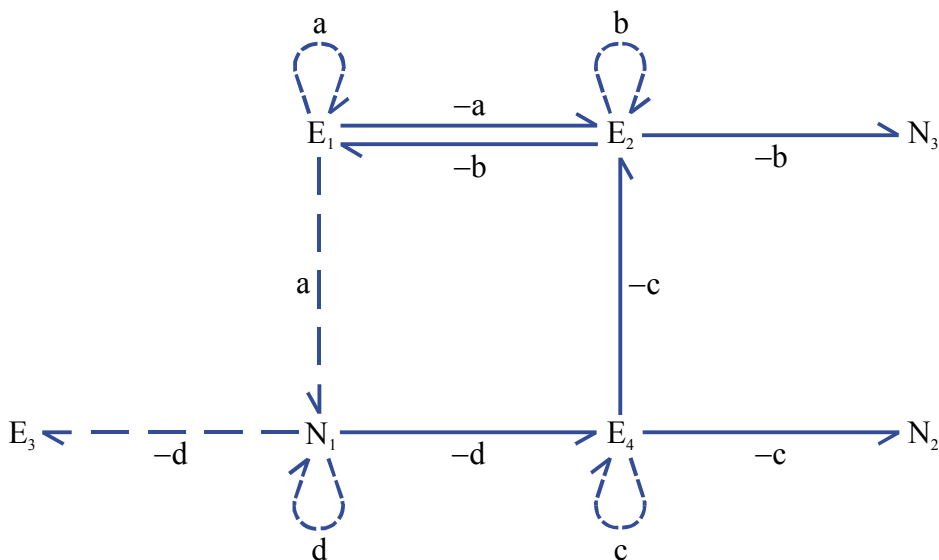
$$a = a_{N_1, N_1}^p, b = a_{E_2, E_2}^q, c = a_{N_2, N_2}^r, d = a_{E_1, E_1}^s$$

p, q, r, s – indeksują reakcje elementarne

N_1, N_2 – reagenty nie-enzymatyczne

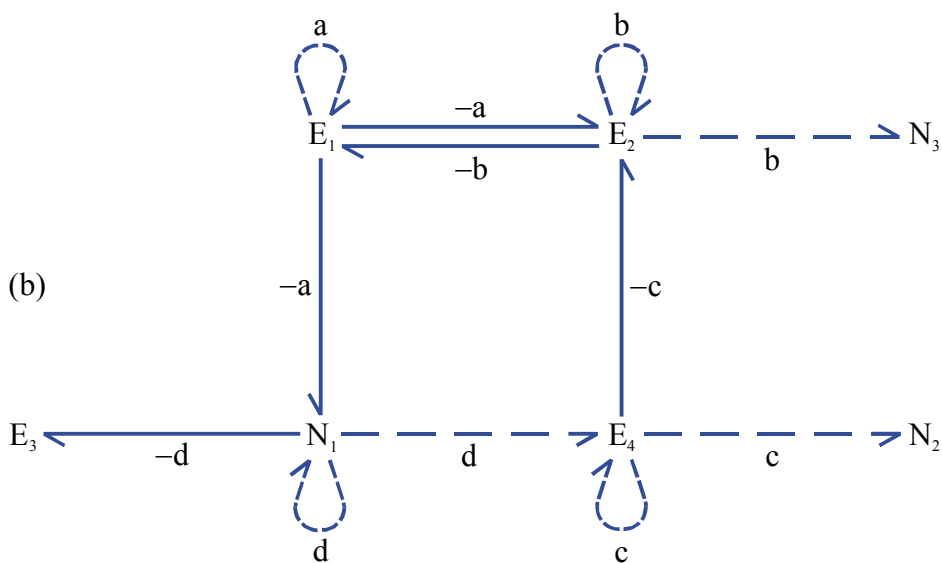
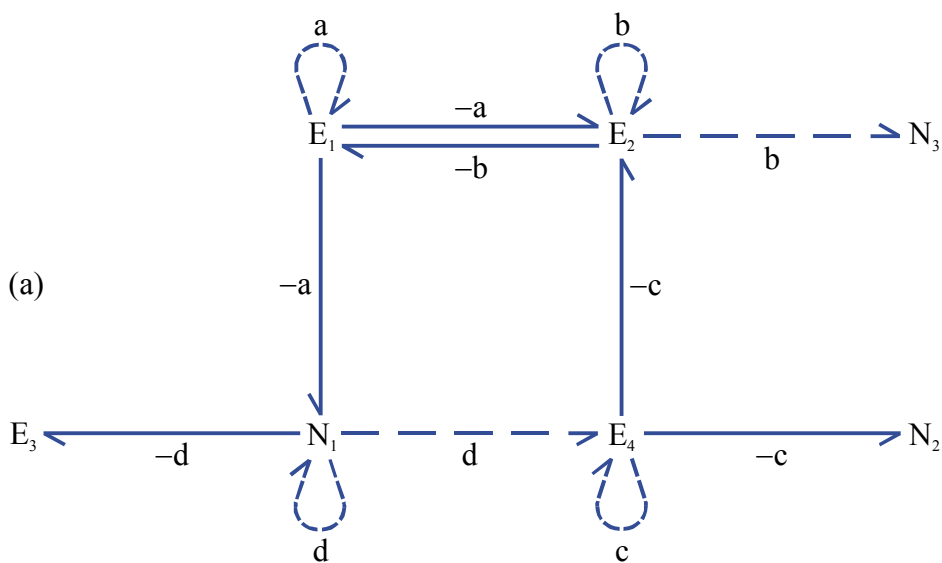
E_1, E_2, E_3, E_4, E_5 – reagenty enzymatyczne

a_{ii}^q – wkład do elementu a_{ii} macierzy komunalnej pochodzący od q-tej reakcji elementarnej



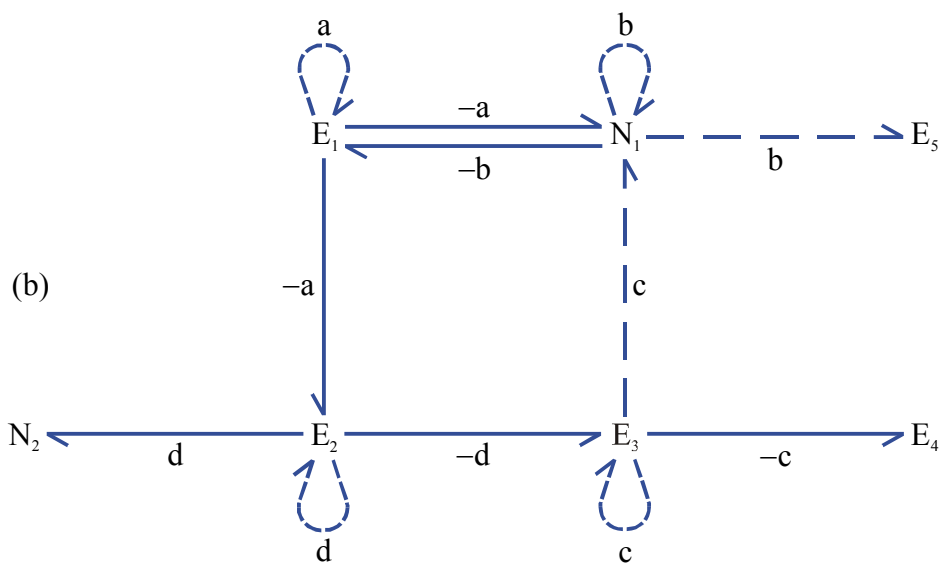
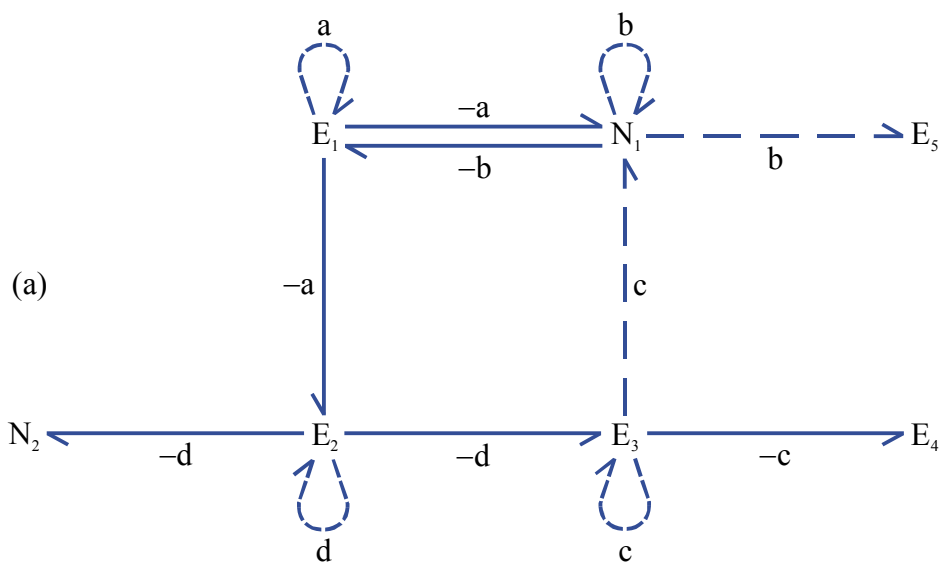
RYS. 17. Destabilizujący fragment multigrafu komunalnego reakcji.

$$a = a_{E_1, E_1}^p, b = a_{E_2, E_2}^q, c = a_{E_4, E_4}^r, d = a_{E_3, E_3}^s$$



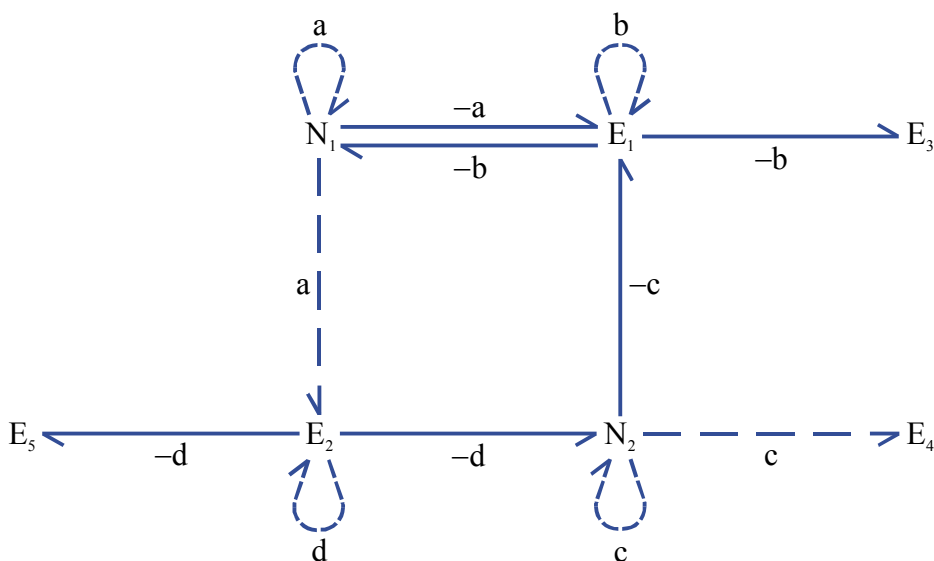
RYS. 18. Destabilizujący fragment multigrafu komunalnego reakcji.

$$a = a_{E_1, E_1}^p, b = a_{E_2, E_2}^q, c = a_{E_4, E_4}^r, d = a_{N_1, N_1}^s$$



RYS. 19. Destabilizujący fragment multigrafu komunalnego reakcji.

$$a = a_{E_1, E_1}^p, b = a_{N_1, N_1}^q, c = a_{E_3, E_3}^r, d = a_{E_2, E_2}^s$$



RYS. 20. Destabilizujący fragment multigrafu komunalnego reakcji.

$$a = a_{N_1, N_1}^p, b = a_{E_1, E_1}^q, c = a_{N_2, N_2}^r, d = a_{E_2, E_2}^s$$

Twierdzenie 32

Niech M będzie multigrafem komunalnym reakcji mono-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego posiadającego warunkowo niestabilny dodatni stan stacjonarny.

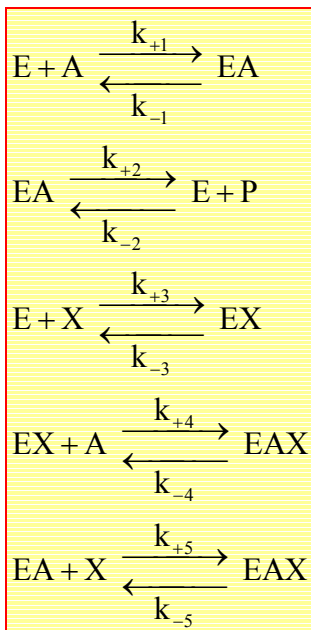
Jeżeli multigraf M jest fragmentem multigrafu komunalnego reakcji danego mono-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego, to układ ten posiada warunkowo niestabilny dodatni stan stacjonarny.

Dowód twierdzenia 32 można przeprowadzić analogicznie jak dowód twierdzenia 30.

f. Modele mono-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych o niestabilnych stanach stacjonarnych

Twierdzenie 31 może być wykorzystane do konstrukcji mono-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych posiadających warunkowo niestabilne dodatnie stany stacjonarne. Poniżej podamy przykłady takich układów, które zostały skonstruowane na podstawie twierdzenia 31.

Model 1

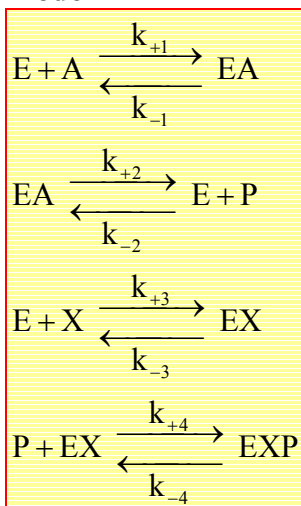


$$k_{+1}, k_{+2} \gg k_{-1}, k_{-2}, k_{+3}, k_{-3}, k_{+4}, k_{-4}, k_{+5}, k_{-5}$$

Multigraf komunalny reakcji modelu 1 zawiera fragment przedstawiony na RYS. 17, przy czym $E_1 = E$, $E_2 = EA$, $E_3 = EX$, $E_4 = EAX$, $N_1 = A$, $N_2 = X$, $N_3 = P$,

$$a = k_{+1}[A]_0, \quad b = k_{+2}, \quad c = k_{-5}, \quad d = k_{+4}[EX]_0.$$

Model 2

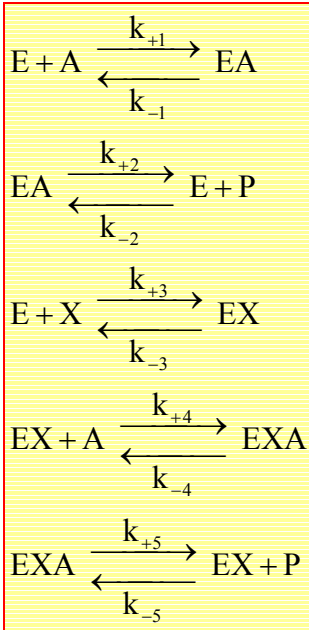


$$k_{+1}, k_{+2} \gg k_{-1}, k_{-2}, k_{+3}, k_{-3}, k_{+4}, k_{-4}$$

Multigraf komunalny reakcji modelu 2 zawiera fragment przedstawiony na RYS. 18a, przy czym $E_1 = EA$, $E_2 = E$, $E_3 = EXP$, $E_4 = EX$, $N_1 = P$, $N_2 = X$, $N_3 = A$,

$$a = k_{+2}, \quad b = k_{+1}[A]_0, \quad c = k_{-3}, \quad d = k_{+4}[EX]_0.$$

Model 3



$$k_{+4}, k_{+5} \gg k_{+1}, k_{-1}, k_{+2}, k_{-2}, k_{+3}, k_{-3}, k_{-4}, k_{-5}$$

Multigraf komunalny reakcji modelu 3 zawiera fragment przedstawiony na RYS. 18b, przy czym $E_1 = EXA$, $E_2 = EX$, $E_3 = EA$, $E_4 = E$, $N_1 = P$, $N_2 = X$, $N_3 = A$,

$$a = k_{+5}, \quad b = k_{+4}[A]_0, \quad c = k_{+3}[X]_0, \quad d = k_{-2}[E]_0.$$

Przyjmujemy, że dla rozważanych sieci reakcji enzymatycznych (modele 1, 2 i 3) spełnione są następujące zależności:

$$[N_i]_0 \sim 1, \quad [E_i]_0 \ll 1, \quad k_{+q}, k_{-q} \gg 1, \quad k_{+q} > k_{-q}, \quad \frac{N_i^D}{V} \ll k_{+q}, k_{-q},$$

gdzie

$[N_i]_0$, $[E_i]_0$ – wartości stężeń w stanie stacjonarnym odpowiednio reagentów nie-enzymatycznych i reagentów enzymatycznych

Tym samym dla modeli 1, 2 i 3 spełnione są założenia twierdzenia 31. W konsekwencji każdy z tych modeli posiada warunkowo niestabilny dodatni stan stacjonarny.

B. Twierdzenie Tichonowa

W równaniach dynamiki mono-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych wyróżnimy dwie grupy zmiennych: x_1, x_2, \dots, x_n będą stężeniami reagentów nie-enzymatycznych, z_1, z_2, \dots, z_m będą stężeniami reagentów enzymatycznych.

Równania dynamiki mono-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych dane są przez

$$\dot{x}_i = \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^m a_{kl}^i x_k z_l + \sum_{l=1}^m b_l^i z_l + c_i x_i + d_i, \quad (i=1, \dots, n), \quad (\text{V.5.46a.})$$

$$\dot{z}_j = \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^m \alpha_{kl}^j x_k z_l + \sum_{l=1}^m \beta_l^j z_l, \quad (j=1, \dots, m-1), \quad (\text{V.5.46b.})$$

$$\sum_{l=1}^m z_l = \text{const} = z_0. \quad (\text{V.5.46c.})$$

Dla większości reakcji enzymatycznych (przy odpowiednim doborze jednostek) spełnione są następujące ograniczenia:

$$\begin{aligned} x_i &\cong 1, \quad (i=1, \dots, n) \\ z_l &\ll 1, \quad (l=1, \dots, m) \\ a_{kl}^i, b_l^i, \alpha_{kl}^j, \beta_l^j &\gg 1, \quad (i=1, \dots, n; \quad l=1, \dots, m) \end{aligned}. \quad (\text{V.5.47.})$$

W równaniach (V.5.46.) wprowadzimy mały parametr ε , wykorzystując zależności:

$$\begin{aligned} a_{kl}^i &= \frac{1}{\varepsilon} e_{kl}^i \\ \alpha_{kl}^j &= \frac{1}{\varepsilon} \bar{e}_{kl}^j \\ b_l^i &= \frac{1}{\varepsilon} e_l^i \\ \beta_l^j &= \frac{1}{\varepsilon} \bar{e}_l^j \\ z_l &= \varepsilon \omega_l \\ z_0 &= \varepsilon \omega_0 \end{aligned}. \quad (\text{V.5.48.})$$

Uwzględniając (V.5.48.), równania dynamiki (V.5.46.) przyjmują postać:

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^m e_{kl}^i x_k \omega_l + \sum_{l=1}^m e_l^i \omega_l + c_i x_i + d_i, \quad (i=1, \dots, n) \\ \varepsilon \dot{\omega}_j &= \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^m \bar{e}_{kl}^j x_k \omega_l + \sum_{l=1}^m \bar{e}_l^j \omega_l, \quad (j=1, \dots, m-1) \\ \sum_{l=1}^m \omega_l &= \text{const} = \omega_0 \end{aligned}. \quad (\text{V.5.49.})$$

Zbadamy, czy dla układu (V.5.49.) spełnione są założenia twierdzenia Tichonowa. Przechodząc z parametrem ε do zera, otrzymujemy układ wyróżniony:

$$\dot{x}_i = \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^m e_{kl}^i x_k \omega_l + \sum_{l=1}^m e_l^i \omega_l + c_i x_i + d_i, \quad (i=1, \dots, n), \quad (\text{V.5.50.})$$

$$\begin{cases} \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^m \bar{e}_{kl}^j x_k \omega_l + \sum_{l=1}^m \bar{e}_l^j \omega_l = 0, & (j=1, \dots, m-1) \\ \sum_{l=1}^m \omega_l = \text{const} = \omega_0 \end{cases} \quad (\text{V.5.51.})$$

Traktując w układzie (V.5.51.) zmienne x_k , ($k=1, \dots, n$), jako parametry, znajdujemy pierwiastek pierwszego rzędu.

Układ (V.5.51.) jest formalnie identyczny z równaniami dynamiki w stanie stacjonarnym dla odpowiedniego mono-enzymatycznego liniowego układu pseudo-otwartego.

Tak więc układ (V.5.51.) posiada jeden i tylko jeden pierwiastek, który jest pierwiastkiem izolowanym.

Rozpatrzmy dołączony układ pierwszego rzędu

$$\begin{cases} \dot{\omega}_j = \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^m \bar{e}_{kl}^j x_k \omega_l + \sum_{l=1}^m \bar{e}_l^j \omega_l, & (j=1, \dots, m-1) \\ \sum_{l=1}^m \omega_l = \text{const} = \omega_0 \end{cases} \quad (\text{V.5.52.})$$

Gdzie zmienne x_k , ($k=1, \dots, n$), traktujemy jako parametry.

Dołączony układ (V.5.52.) jest formalnie identyczny z równaniami dynamiki dla odpowiedniego mono-enzymatycznego liniowego układu pseudo-otwartego. Tak więc dołączony układ (V.5.52.) posiada tylko jedno asymptotycznie stabilne dodatnie rozwiązanie stacjonarne.

Ponieważ pierwiastek pierwszego rzędu jest zarazem rozwiązaniem stacjonarnym dołączonego układu, to tym samym jest on asymptotycznie stabilnym pierwiastkiem pierwszego rzędu.

Z rozpatrzonych poprzednio (§ 3. D.) własności równań dynamiki dla dowolnego mono-enzymatycznego liniowego układu pseudo-otwartego wynika, że rozwiązanie dołączonego układu (V.5.52.)

$$\begin{cases} \dot{\omega}_j = \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^m \bar{e}_{kl}^j x_k^o \omega_l + \sum_{l=1}^m \bar{e}_l^j \omega_l, & (j=1, \dots, m-1) \\ \sum_{l=1}^m \omega_l^o = \text{const} = \omega_0 \end{cases} \quad (\text{V.5.53.})$$

określone przez warunki początkowe

$$\omega_l(0) = \omega_l^o, \quad (l=1, \dots, m),$$

posiada następujące własności

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \omega_l(t) = \omega_l \left(\overset{\circ}{x}_1, \dots, \overset{\circ}{x}_n, \overset{\circ}{\omega}_0 \right), \quad (l=1, \dots, m-1),$$

gdzie $\omega_l \left(\overset{\circ}{x}_1, \dots, \overset{\circ}{x}_n, \overset{\circ}{\omega}_0 \right)$, $(l=1, \dots, m-1)$, jest rozwiązaniem stacjonarnym dołączonego układu równań (V.5.53.) wyznaczonym dla wartości parametrów x_1, \dots, x_n odpowiednio równych $\overset{\circ}{x}_1, \dots, \overset{\circ}{x}_n$.

W ten sposób wykazaliśmy, że dla dowolnego mono-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego, którego równania dynamiki (V.5.46.) można sprowadzić do postaci (V.5.49.), spełnione są założenia twierdzenia Tichonowa.

Tak więc możemy uprościć proces analizy stabilności układu (V.5.46.).

Mając dany układ (V.5.46.), kładziemy w nim $\dot{z}_j = 0$, $(j=1, \dots, m-1)$.

Po wyznaczeniu zmiennych z_1, \dots, z_n z układu liniowych równań algebraicznych

$$\begin{cases} \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^m \alpha_{kl}^j x_k z_l + \sum_{l=1}^m \beta_l^j z_l = 0, & (j=1, \dots, m-1) \\ \sum_{l=1}^m z_l = \text{const} = z_0 \end{cases}, \quad (\text{V.5.54.})$$

w których x_1, \dots, x_n traktujemy jako parametry, podstawiamy je do równań (V.5.46a.). W ten sposób na mocy twierdzenia Tichonowa i Anosowa badanie stabilności pełnego układu (V.5.46. ÷ V.5.46.b.) możemy zastąpić badaniem stabilności układu o mniejszej liczbie równań, wykorzystując metody grafów komunalnych.

Równania (V.5.54.) są identyczne z równaniami dynamiki w stanie stacjonarnym dla odpowiedniego mono-enzymatycznego liniowego układu pseudo-otwartego.

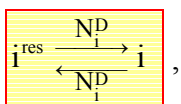
Tak więc układowi równań algebraicznych (V.5.54.) można przyporządkować graf przepływu sygnałów na podstawie równań stechiometrycznych:

1. Wierzchołkami grafu przepływu sygnałów są stężenia różnych form enzymu z_1, \dots, z_n .
2. Stężenia reagentów nie-enzymatycznych traktujemy jako parametry. Łuki grafu przepływu sygnałów tworzymy na podstawie odwzorowania przedstawionego w TAB. VI.

Wykorzystując regułę Masona, znajdujemy rozwiązanie układu (V.5.54.).

C. Grafy kompleksów

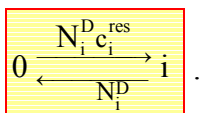
Rozważane w tej części enzymatyczne układy otwarte zmodelujemy odpowiednimi odwracalnymi układami działania mas. Dyfuzja reagentów nie-enzymatycznych zostanie zmodelowana reakcjami „elementarnymi” postaci



(V.5.55.)

gdzie i^{res} będziemy traktować jako hipotetyczny składnik zewnętrzny, którego stężenie jest ustalone i równe stężeniu i -tego reagenta nie-enzymatycznego w rezerwarze.

Uproszczona reakcja elementarna odpowiadająca reakcji elementarnej (V.5.55.) dana jest następująco



(V.5.56.)

a. Własności grafów kompleksów mono-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych

Cykle proste i dublety podzielimy na

1. zawierające wierzchołek wyróżniony,
2. nie zawierające wierzchołka wyróżnionego.

Cykle proste i dublety należące do pierwszej grupy będziemy nazywać cyklami prostymi pierwszego rodzaju lub dubletami pierwszego rodzaju, należące do drugiej grupy – cyklami prostymi drugiego rodzaju lub dubletami drugiego rodzaju.

Dla dowolnego mono- lub multi-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego można zauważyć, że graf kompleksów tego układu

1. nie zawiera nieparzystych cykli prostych drugiego rodzaju,
2. może zawierać parzyste cykle proste drugiego rodzaju,
3. może zawierać parzyste i nieparzyste cykle proste pierwszego rodzaju,
4. nie zawiera nieparzystych dubletów drugiego rodzaju,
5. może zawierać nieparzyste dublety pierwszego rodzaju.

Cykl prosty drugiego rodzaju może być utworzony tylko i wyłącznie z kompleksów hetero-bimolarnych.

Każdy kompleks hetero-bimolarny (w naszym przypadku) składa się z jednego składnika enzymatycznego i jednego składnika nie-enzymatycznego.

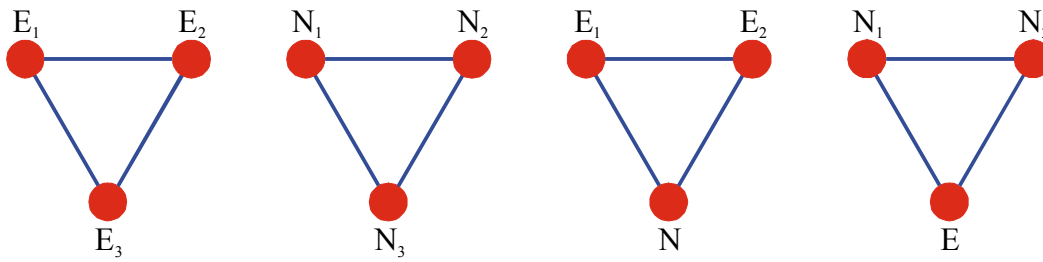
Każdy kompleks hetero-bimolarny posiada więc następującą reprezentację:



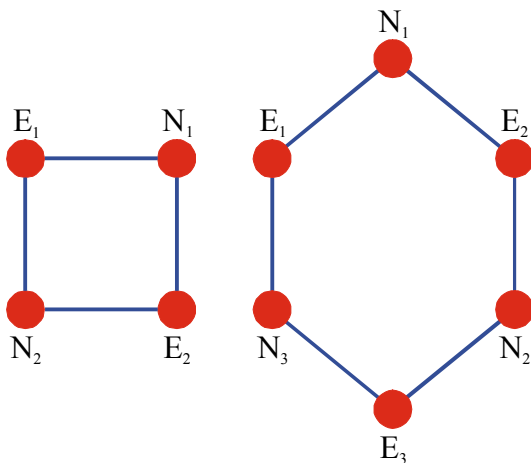
gdzie

E – składnik enzymatyczny

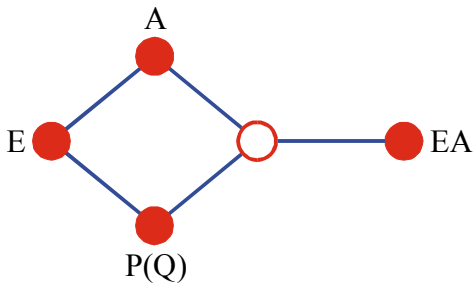
N – składnik nie-enzymatyczny



RYS. 21. Żaden z tych przypadków nie jest możliwy. N_1, N_2, N_3, N – składniki nie-enzymatyczne; E_1, E_2, E_3, E – składniki enzymatyczne.



RYS. 22. Przykłady możliwych parzystych cykli prostych drugiego rodzaju.



Rys. 23. Wspólny fragment grafów kompleksów przedstawionych w [TAB. XV](#).

Wszystkie mono-enzymatyczne układy otwarte przedstawione w [TAB. XV](#) posiadają między innymi następujące wspólne własności:

1. Graf kompleksów każdego z tych układów nie zawiera parzystych cykli prostych drugiego rodzaju.
2. Graf przedstawiony na [RYS. 23](#) jest fragmentem grafu kompleksów dla każdego z tych układów. (Graf kompleksów dla każdego z tych układów zawiera parzysty cykl prosty pierwszego rodzaju o długości cztery.)

Z TAB. XV wynika, że grafy kompleksów reakcji enzymatycznych o mechanizmach

1. uporządkowanym m-n i n-m,
2. o dowolnej kolejności m-n i n-m,
3. ping-pong m-n i n-m.

należą odpowiednio do tej samej klasy izomorfizmów (są izomorficzne),
gdzie $m \neq n$; $m, n = 1, \dots$

Na RYS. 24, 25 i 26 przedstawiono grafy kompleksów znanych modeli oscylatorów,
gdzie

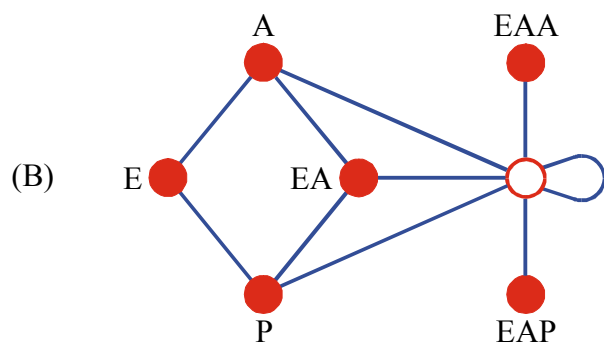
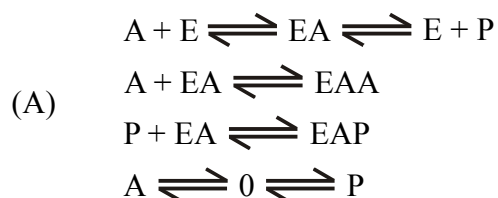
A, P, M – reagenty nie-enzymatyczne

E – swobodna forma enzymu

EA, EAA, EAP, EAAP, EM, EAM – kompleksy enzymu z reagentami nie-enzymatycznymi

Wszystkie te oscylatory posiadają jedną wspólną własność:

Graf kompleksów każdego z tych układów zawiera parzysty cykl prosty drugiego rodzaju o długości cztery.



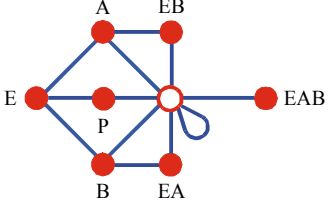
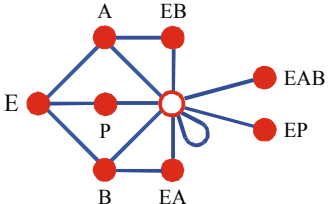
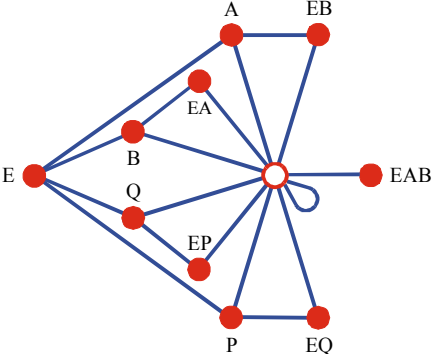
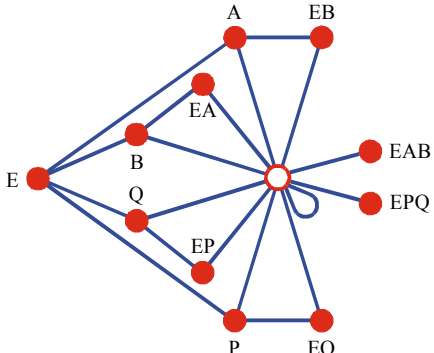
RYS. 24. (A) Diagram reakcji. (B) Graf kompleksów układu prezentowanego w pracy [CEJLIKOB, 1967].

Nazwa mechanizmu i diagram reakcji	Graf kompleksów	Liczba kompl.
<p>uporządkowany jeden-jeden</p> $A + E \rightleftharpoons EA \rightleftharpoons E + P$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$		6
<p>uporządkowany jeden-jeden</p> $A + E \rightleftharpoons EA \rightleftharpoons EP \rightleftharpoons E + P$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$		7
<p>uporządkowany jeden-dwa</p> $A + E \rightleftharpoons EA \rightleftharpoons EQ + P$ $EQ \rightleftharpoons E + Q$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons Q$		9
<p>uporządkowany jeden-dwa</p> $A + E \rightleftharpoons EA \rightleftharpoons EPQ \rightleftharpoons EQ + P$ $EQ \rightleftharpoons E + Q$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons Q$		10
<p>uporządkowany dwa-jeden</p> $A + E \rightleftharpoons EA$ $EA + B \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons E + P$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$ $B \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$		9
<p>uporządkowany dwa-jeden</p> $A + E \rightleftharpoons EA$ $EA + B \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons EPQ \rightleftharpoons E + P$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$ $B \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$		10

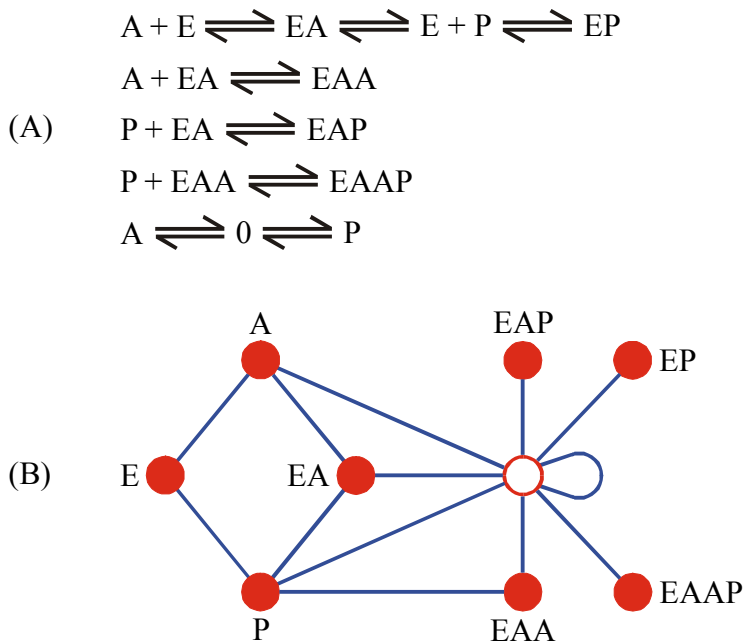
TAB. XV. Grafy kompleksów mono-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych.
(Reakcje enzymatyczne o najprostszych mechanizmach)

Nazwa mechanizmu i diagram reakcji	Graf kompleksów	Liczba kompl.
<p>uporządkowany dwa-dwa</p> $A + E \rightleftharpoons EA$ $EA + B \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons EQ + P$ $EQ \rightleftharpoons E + Q$		12
<p>uporządkowany dwa-dwa</p> $A + E \rightleftharpoons EA$ $EA + B \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons EPQ \rightleftharpoons EQ + P$ $EQ \rightleftharpoons E + Q$		13
<p>ping-pong dwa-dwa</p> $A + E \rightleftharpoons EA \rightleftharpoons F + P$ $F + B \rightleftharpoons FB \rightleftharpoons E + Q$		11
<p>ping-pong dwa-dwa</p> $A + E \rightleftharpoons EA \rightleftharpoons FP \rightleftharpoons F + P$ $F + B \rightleftharpoons FB \rightleftharpoons EQ \rightleftharpoons E + Q$		13
<p>o dowolnej kolejności jeden-dwa</p> $A + E \rightleftharpoons EA \rightleftharpoons EQ + P$ $FP \rightleftharpoons F + P$ $EQ \rightleftharpoons E + Q$		13
<p>o dowolnej kolejności jeden-dwa</p> $A + E \rightleftharpoons EA \rightleftharpoons EPQ \rightleftharpoons EQ + P$ $FP \rightleftharpoons F + P$ $EQ \rightleftharpoons E + Q$		14

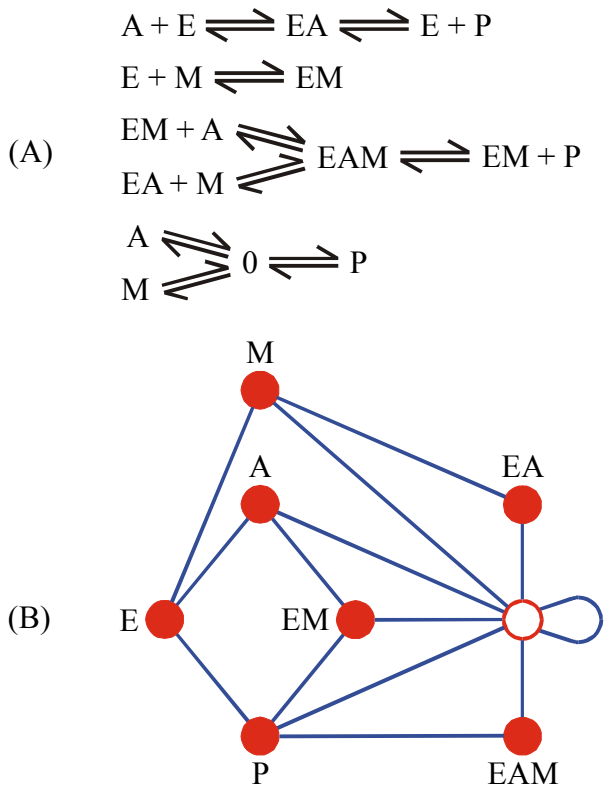
TAB. XV. Dalszy ciąg

Nazwa mechanizmu i diagram reakcji	Graf kompleksów	Liczba kompl.
<p>o dowolnej kolejności dwa-jeden</p> $A + E \rightleftharpoons EA$ $B + E \rightleftharpoons EB$ $EA + B \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons E + P$ $EB + A \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons E + P$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$ $B \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$		13
<p>o dowolnej kolejności dwa-jeden</p> $A + E \rightleftharpoons EA$ $B + E \rightleftharpoons EB$ $EA + B \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons EP \rightleftharpoons E + P$ $EB + A \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons EP \rightleftharpoons E + P$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$ $B \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$		14
<p>o dowolnej kolejności dwa-dwa</p> $A + E \rightleftharpoons EA$ $B + E \rightleftharpoons EB$ $EA + B \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons EQ + P$ $EB + A \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons EP + Q$ $EQ \rightleftharpoons E + Q$ $EP \rightleftharpoons E + P$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$ $B \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons Q$		18
<p>o dowolnej kolejności dwa-dwa</p> $A + E \rightleftharpoons EA$ $B + E \rightleftharpoons EB$ $EA + B \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons EPQ \rightleftharpoons EQ + P$ $EB + A \rightleftharpoons EAB \rightleftharpoons EPQ \rightleftharpoons EP + Q$ $EQ \rightleftharpoons E + Q$ $EP \rightleftharpoons E + P$ $A \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons P$ $B \rightleftharpoons 0 \rightleftharpoons Q$		19

TAB. XV. Dalszy ciąg





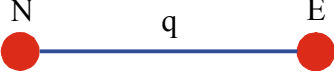

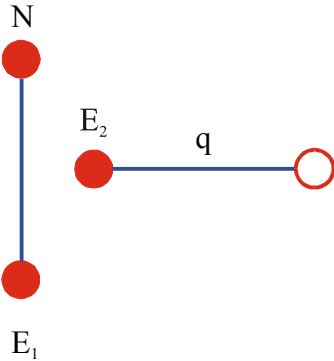
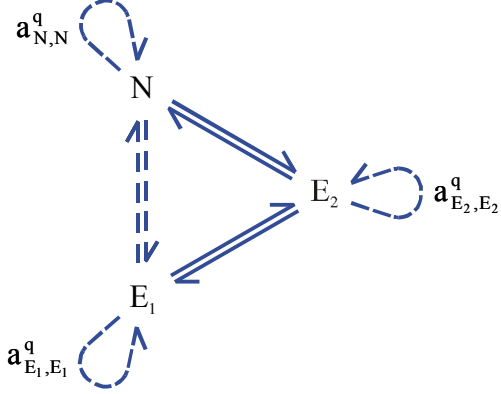


RYS. 25. (A) Diagram reakcji. (B) Graf kompleksów układu prezentowanego w pracy [CEJLIKOB, 1967].



RYS. 26. (A) Diagram reakcji. (B) Graf kompleksów układu prezentowanego w pracy [OZAWA, 1962; SELKOV & BETZ, 1973].

b. Grafy kompleksów a grafy komunalne

Grafy kompleksów jak i grafy komunalne są różnymi reprezentacjami geometrycznymi równań dynamiki. W TAB. XVI. Podano odpowiedniość jaka istnieje między tymi dwoma rodzajami grafów.

Graf kompleksów	Graf komunalny
	
	
	
	

TAB. XVI. Odpowiedniość między grafem kompleksów a grafem komunalnym

D. Grafy Hyvera

W pracach [HYVER, 1973; SOLIMANO & BERETTA, 1976; SOLIMANO et al., 1977] podano, wykorzystując metody grafowe, warunki wystarczające na to aby macierz komunalna danego mono-enzymatycznego nieliniowego układu otwartego posiadała tylko rzeczywiste wartości własne. Ze względu na to, że prezentowane tam twierdzenia zostały sformułowane nadzwyczaj nieprecyzyjnie, nie będziemy ich tutaj omawiać.

Rozdział VI

ZASTOSOWANIE TEORII GRAFÓW DO ANALIZY STABILNOŚCI STANÓW STACJONARNYCH W SIECIACH REAKCJI ENZYMATYCZNYCH – JĘZYK POTENCJAŁÓW CHEMICZNYCH

Zagadnienia przedstawione w tym rozdziale były prezentowane w pracy [OSIAK, 1978].

§ 1. Elementy termodynamiki sieciowej w formalizmie grafów powiązań

A. Wstęp

W pracach [OSTER et al., 1971, 1973; OSTER & AUSLANDER, 1971_{a,b}; OSTER & PERELSON, 1973, 1974_{a,b}; PERELSON, 1975_a; PERELSON & OSTER, 1974, 1976_a] została sformułowana termodynamika sieciowa w formalizmie grafów powiązań, prosta i elegancka metoda doskonale nadająca się do badania sprzężonych, nieliniowych, zależnych od czasu procesów termodynamicznych w heterogennych ośrodkach. Teoria ta daje możliwość konstrukcji reprezentacji w postaci grafów powiązań dla reakcji enzymatycznych [OSTER et al., 1973].

Reprezentacje te mogą być użyte między innymi przy poszukiwaniu graficznych kryteriów dla stabilności i oscylacji [PERELSON, 1975_a] lub konstrukcji i opisu układów, w których mają miejsce reakcje chemiczne i dyfuzja.

Termodynamiczne kryteria stabilności stanów stacjonarnych w ośrodkach ciągłych [GLANS-DORF & PRIGOGINE, 1971] zostały przepisane dla przypadku układów nieciągłych (dyskretnych) na bazie termodynamiki sieciowej [OSTER et al., 1973].

Celem niniejszego rozdziału jest podanie interpretacji w języku grafów powiązań dla klasyfikacji destabilizujących interakcji zaproponowanej przez Tysona [TYSON, 1975] oraz związku grafów powiązań reprezentujących układy reakcji enzymatycznych z grafami komunalnymi.

B. Podstawowe założenia termodynamiki sieciowej

Termodynamika sieciowa opiera się na trzech założeniach [OSTER et al., 1971; 1973; PERELSON, 1975_a]:

1. Układ fizyczny dzielimy myślowo na skończoną liczbę podukładów tak, aby każdy z podukładów można było traktować jako jednorodny oraz aby czas relaksacji dla każdego z podukładów był dużo mniejszy niż czas relaksacji dla całego układu.
2. Przyjmujemy postulat o lokalnej równowadze. Tzn., pomimo, że układ jako całość może znajdować się daleko od stanu równowagi, to lokalnie założenie to pozwala w dalszym ciągu opisywać układ przy pomocy wielkości termodynamicznych takich jak temperatura, ciśnienie i potencjał chemiczny.
3. W każdym podukładzie mają miejsce złożone procesy, jednakże założymy, że można myślowo rozdzielić te procesy na dysypatywną i niedysypatywną część.

C. Wielkości opisujące stan układu

Stan układu będziemy opisywać używając par sprzężonych wielkości. Każda para sprzężonych wielkości przedstawia dwa rodzaje pomiarów (które mogą być przeprowadzone myślowo

w każdym idealnym podukładzie). Pomiaru te mogą być „dwupunktowe” (np. różnica potencjałów elektrycznych) – odpowiadające im wielkości będziemy nazywać wielkościami dwu-punktowymi, lub „jedno-punktowe” (np. natężenie prądu elektrycznego) – odpowiadające im wielkości będziemy nazywać wielkościami jedno-punktowymi.

Klasyfikacja wielkości na jedno-punktowe i dwu-punktowe dyskutowana jest w pracach [TRENT, 1955; OSTER et al., 1973].

Jako nasze podstawowe wielkości opisujące stan układu przyjmujemy wielkości będące bodźcami termodynamicznymi i wielkości będące strumieniami termodynamicznymi. Bodźce termodynamiczne będą wielkościami dwu-punktowymi, będziemy je oznaczać przez $e(t)$. Strumienie termodynamiczne będą wielkościami jedno-punktowymi, będziemy je oznaczać przez $f(t)$. Obie te wielkości są skalarnymi funkcjami czasu t . Żądamy aby iloczyn $ef = P$ miał wymiar mocy.

Zdefiniujemy teraz dwie nowe wielkości $p(t)$ i $q(t)$ opisujące stan układu. Wielkość dwu-punktowa $p(t)$ dana jest przez

$$p(t) = p(0) + \int_0^t e(t) dt . \quad (\text{VI.1.1.})$$

Wielkość jednopunktowa $q(t)$ dana jest przez

$$q(t) = q(0) + \int_0^t f(t) dt . \quad (\text{VI.1.2.})$$

D. Definicja grafu powiązań

Funkcyjną zależność pomiędzy zmiennymi opisującymi stan układu będziemy nazywać równaniami definicyjnymi.

Różne rodzaje równań definicyjnych przedstawiono w TAB. XVII. Dalej równania definicyjne określające opory, pojemności, indukcyjności, memrystory, połączenia szeregowo, połączenia równoległe, źródła napięć, źródła prądu oraz transformatory będziemy przedstawiać w postaci dużych liter odpowiednio: R, C, I, M, 1, 0, E, F, TD. Zauważmy, że każda z tych funkcji jest prostą lub złożoną funkcją zmiennych e i f .

Nieskierowanym grafem powiązań nazywamy graf $B = \langle V, \Psi \rangle$, którego zbiór wierzchołków V jest zbiorem równań definicyjnych

$$V = \{ \{R\}, \{C\}, \{I\}, \{M\}, \{1\}, \{0\}, \{E\}, \{F\}, \{TD\} \} \quad (\text{VI.1.3.})$$

a binarna relacja Ψ dana jest następująco:

$$v_i \Psi v_j \Leftrightarrow 1, \quad \bigvee_{\substack{e_i^k, f_i^k, e_j^l, f_j^l \\ k \in \{1, \dots, n\} \\ l \in \{1, \dots, m\}}} \bigwedge_t e_i^k(t) = e_j^l(t) \equiv e_{ij}^{kl}, f_i^k(t) = f_j^l(t) \equiv f_{ij}^{kl} , \quad (\text{VI.1.4.})$$

gdzie

$$v_i = v_i(e_i^1(t), e_i^2(t), \dots, e_i^n(t), f_i^1(t), f_i^2(t), \dots, f_i^n(t)),$$

$$v_j = v_j(e_j^1(t), e_j^2(t), \dots, e_j^m(t), f_j^1(t), f_j^2(t), \dots, f_j^m(t)),$$

$$v_i, v_j \in V.$$

Każdej krawędzi grafu powiązań przyporządkujemy dwie wielkości e_{ij}^{kl} i f_{ij}^{kl} ,

gdzie

e_i^k – dolny wskaźnik i oraz górny wskaźnik k oznaczają, że wielkość e_i^k jest k -tą zmienną typu bodźca w równaniu odpowiadającym i -temu wierzchołkowi

e_{ij}^{kl} – oznacza, że k -ta wielkość typu bodźca w równaniu odpowiadającym i -temu wierzchołkowi, oraz l -ta wielkość typu bodźca w równaniu odpowiadającym j -temu wierzchołkowi przyjmują te same wartości

Zależność (VI.1.4.) wypowiemy dla jasności także słowami.

Wierzchołek v_i jest w relacji Ψ z wierzchołkiem v_j wtedy i tylko wtedy, gdy istnieją zmienne $e_i^k(t), e_j^l(t), f_i^k(t), f_j^l(t)$ takie, że dla każdej wartości parametru t odpowiednia para wielkości typu bodźca i odpowiednia para wielkości typu strumienia przyjmują w równaniach odpowiadającym wierzchołkom i oraz j te same wartości, tzn.

$$e_i^k(t) = e_j^l(t), \quad f_i^k(t) = f_j^l(t),$$

gdzie $k \in \{1, \dots, n\}$, $l \in \{1, \dots, m\}$.

Graf powiązań można zdefiniować także w sposób mniej precyzyjny [PERELSON, 1975_{b,c}, 1976; PERELSON & OSTER, 1976_b; ROSENBERG & KARNOPP, 1972].

Równaniu definicyjnemu można przyporządkować punkt na płaszczyźnie incydentny z n odcinkami. Każdemu odcinkowi przypisujemy odpowiednią parę sprzężonych wielkości e i f . Mając dane powyższe reprezentacje dla równań definicyjnych, możemy utworzyć graf powiązań, korzystając z zasady, że scalamy te odcinki, które są obciążone tymi samymi parami sprzężonych wielkości e i f . Taka definicja grafu powiązań, jak już wspominaliśmy, jest mniej precyzyjna ale za to bardziej pogładowa i wygodniejsza w zastosowaniach.

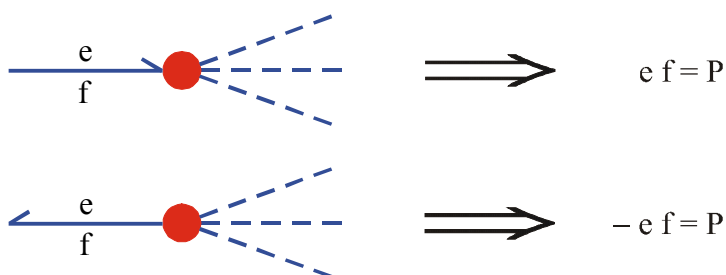
Nazwa	Równania definicyjne	Symbol	Reprezentacja geometryczna
jedno-dostępny opór	$V_R(e, f) = 0$	R	$\frac{e}{f} R$
jedno-dostępna pojemność	$V_C(e, q) = 0$	C	$\frac{e}{f} C$
jedno-dostępna indukcyjność	$V_I(p, f) = 0$	I	$\frac{e}{f} I$
jedno-dostępny memrystor	$V_M(p, q) = 0$	M	$\frac{e}{f} M$
dwu-dostępny opór	$V_R^1(e_1, f_1, e_2, f_2) = 0$ $V_R^2(e_1, f_1, e_2, f_2) = 0$	R	$\frac{e_1}{f_1} R \frac{e_2}{f_2}$
dwu-dostępna pojemność	$V_C^1(e_1, q_1, e_2, q_2) = 0$ $V_C^2(e_1, q_1, e_2, q_2) = 0$	C	$\frac{e_1}{f_1} C \frac{e_2}{f_2}$
dwu-dostępna indukcyjność	$V_I^1(p_1, f_1, p_2, f_2) = 0$ $V_I^2(p_1, f_1, p_2, f_2) = 0$	I	$\frac{e_1}{f_1} I \frac{e_2}{f_2}$
dwu-dostępny memrystor	$V_M^1(p_1, q_1, p_2, q_2) = 0$ $V_M^2(p_1, q_1, p_2, q_2) = 0$	M	$\frac{e_1}{f_1} M \frac{e_2}{f_2}$
element jednostkowy (połączenie szeregowe)	$\sum_{k=1}^N \delta_k e_k = 0$ $f_1 = f_2 = \dots = f_N$	1	$\frac{e_1}{f_1} 1 \frac{e_N}{f_N}$
element zerowy (połączenie równoległe)	$\sum_{k=1}^N \delta_k f_k = 0$ $e_1 = e_2 = \dots = e_N$	0	$\frac{e_1}{f_1} 0 \frac{e_N}{f_N}$
źródło napięcia	$e = \text{const}, f = f(t)$	E	$\frac{e}{f} E$
źródło prądu	$f = \text{const}, e = e(t)$	F	$\frac{e}{f} F$
transformator	$e_1 = \frac{1}{r} e_2$ $f_1 = r f_2$	TD	$\frac{e_1}{f_1} \overset{(r)}{\text{TD}} \frac{e_2}{f_2}$

TAB. XVII. Równania definicyjne i ich reprezentacje [ROSENBERG & KARNOPP, 1972; OSTER et al., 1973].

E. Konwencja znakowa – skierowany graf powiązań

Nieskierowany graf powiązań nie oddaje w pełni informacji o układzie, który opisywany jest zbiorem równań definicyjnych stanowiących wierzchołki tego grafu. Wynika to z tego, że suma iloczynów obciążeń z odpowiednimi współczynnikami liczbowymi (+1 lub -1) krawędzi incydentnych z danym wierzchołkiem, posiadająca wymiar mocy, ma ściśle określoną interpretację [OSTER et al., 1973].

Orientacji nieskierowanego grafu powiązań będziemy dokonywać zgodnie z konwencją przedstawioną na RYS. 27 [PERELSON, 1975_b].



RYS. 27. Konwencja znakowa przyjęta w tej pracy.

§ 2. Grafy powiązań enzymatycznych nieliniowych układów zamkniętych *

W paragrafie tym będziemy rozpatrywać reakcje enzymatyczne przebiegające w zamkniętym, jednorodnym układzie przy ustalonej temperaturze i ciśnieniu. Będziemy rozważać idealne roztwory rozcieńczone.

Równania (porównaj równania (I.2.9.))

$$J_i = C_i(\mu_i) \dot{\mu}_i, \quad (\text{VI.2.1.})$$

gdzie

$$C_i(\mu_i) = \frac{c^* V}{RT} \exp\left(\frac{-\mu_i^o}{RT}\right) \exp\left(\frac{\mu_i}{RT}\right)$$

są równaniami definicyjnymi dla pojemności [OSTER et al., 1973].

Równania (porównaj równania (I.2.10.))

$$J_q^R = \kappa_q c^* V \left[\exp\left(\frac{A_q^f}{RT}\right) - \exp\left(\frac{A_q^r}{RT}\right) \right] \quad (\text{VI.2.2.})$$

stanowią równania definicyjne dla oporów [OSTER et al., 1973].

Elementy zerowe dane są przez następujące równania [OSTER et al., 1973]

$$J_i = \sum_{q=1}^M v_{iq} J_q^R, \quad (\text{VI.2.3.})$$

gdzie M jest liczbą reakcji elementarnych.

Jeżeli liczba substratów lub produktów w q-tej reakcji elementarnej jest ≥ 2 , to równania

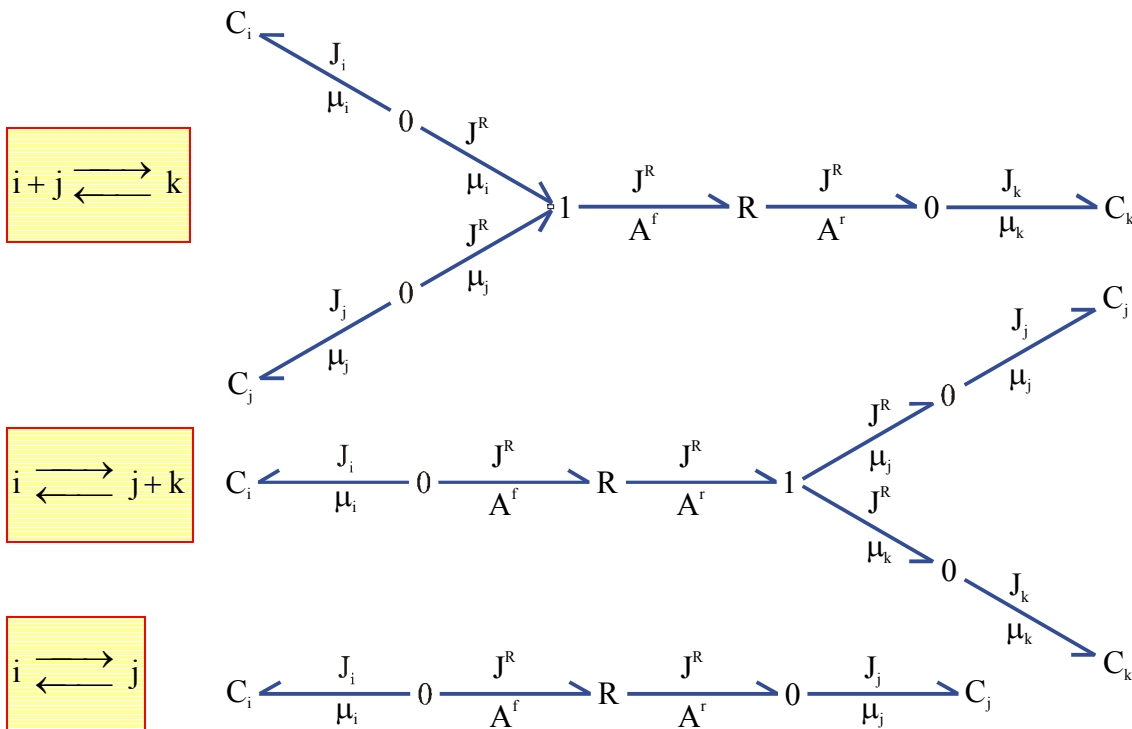
$$A_q^f = \sum_{k=1}^{N_q} v_{kq}^f \mu_k \quad (\text{VI.2.4.})$$

lub

$$A_q^r = \sum_{k=1}^{N_q} v_{kq}^r \mu_k, \quad (\text{VI.2.5.})$$

gdzie N_q jest liczbą reagentów w q-tej reakcji elementarnej, stanowią równania definicyjne dla elementów jednostkowych.

Grafy powiązań dla reakcji elementarnych przebiegających w warunkach podanych powyżej przedstawione są na RYS. 28. Reprezentacje te różnią się od reprezentacji przedstawionych w pracy [OSTER et al., 1973] zastąpieniem transformatorów przez elementy zerowe, co możliwe jest dzięki jednostkowej stechiometrii. Umożliwia to znaczne uproszczenie grafów powiązań dla złożonych układów reakcji enzymatycznych. W celu konstrukcji grafu powiązań dla danej sieci reakcji enzymatycznych, konstruujemy grafy powiązań dla każdej reakcji elementarnej na podstawie równania stechiometrycznego, wykorzystując odwzorowanie przedstawione na RYS. 28.



RYS. 28. Grafy powiązań elementarnych reakcji.

Zauważmy, że dla każdej reakcji enzymatycznej mamy

$$J_i = \sum_{q=1}^M J_i^q = \sum_{q=1}^M v_{iq} J_q^R \quad (\text{VI.2.6})$$

oraz

$$J_i = \sum_{q=1}^M C_i^q(\mu_i) \left(\frac{d\mu_i}{dt} \right)_q = C_i(\mu_i) \dot{\mu}_i, \quad (\text{VI.2.7})$$

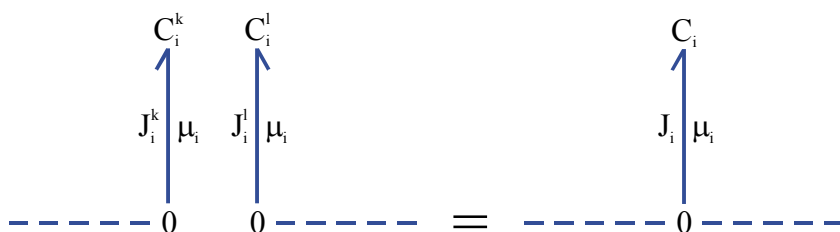
gdzie

$J_i^q = \left(\frac{dn_i}{dt} \right)_q$ – szybkość zmian liczby moli i-tego składnika w komórce związana z przebiegiem q-tej reakcji elementarnej

$\left(\frac{d\mu_i}{dt} \right)_q$ – szybkość zmian potencjału chemicznego i-tego składnika związana z przebiegiem q-tej reakcji elementarnej

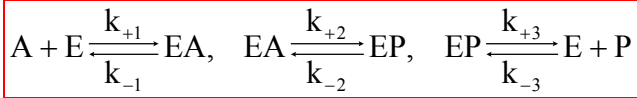
$C_i^q(\mu_i) = C_i(\mu_i)$ dla każdego q

Tak więc możemy sformułować regułę scalającą dla wierzchołków 0 i C jak przedstawiono na RYS. 29.

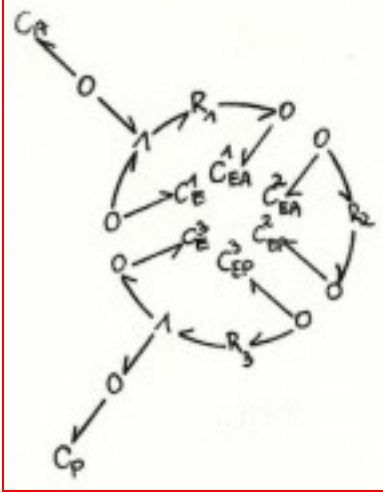


RYS. 29. Reguła scalająca dla wierzchołków 0 i C.

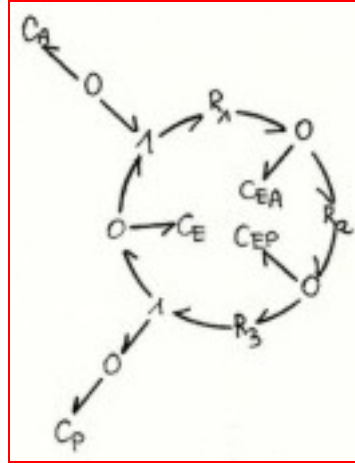
(A)



(B)



(C)

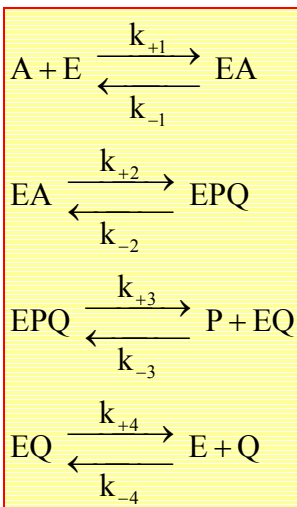


RYS. 30. Zasada konstrukcji grafu powiązań. (A) Równania stechiometryczne dla reakcji enzymatycznej o mechanizmie uporządkowanym jeden-jeden. (B) Zbiór grafów powiązań reakcji elementarnych. (C) Graf powiązań reakcji enzymatycznej o mechanizmie uporządkowanym jeden-jeden.

Zbiór grafów powiązań reakcji elementarnych scalamy w jeden graf, wykorzystując regułę scalającą dla wierzchołków 0 i C.

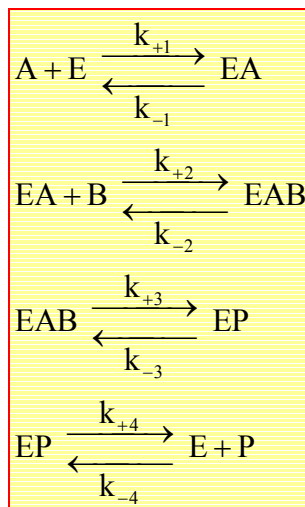
Rysunki 31, 32, 33, 34, 35, 36 i 37 przedstawiają grafy powiązań reakcji enzymatycznych o następujących mechanizmach:

Uporządkowany jeden-dwa



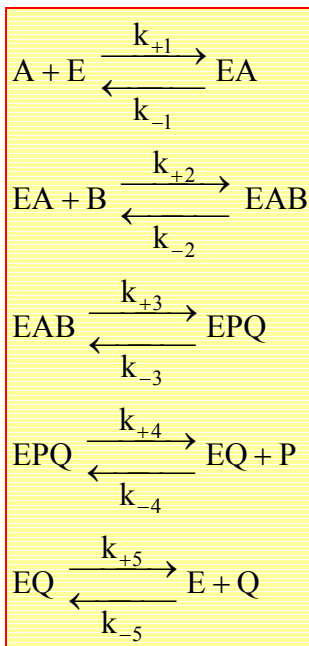
(VI.2.8.)

Uporządkowany dwa-jeden



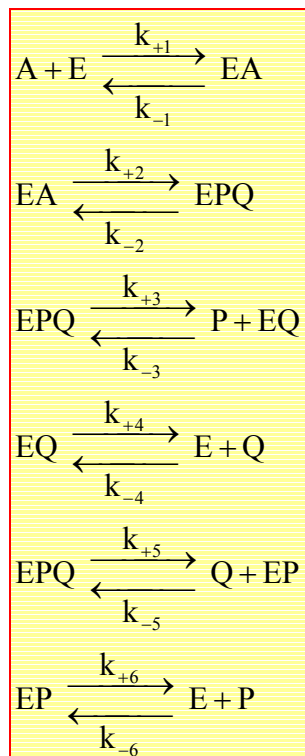
(VI.2.9.)

Uporządkowany dwa-dwa



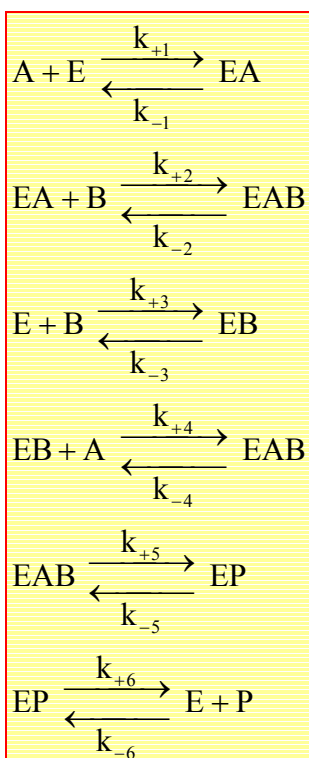
(VI.2.10.)

O dowolnej kolejności jeden-dwa



(VI.2.11.)

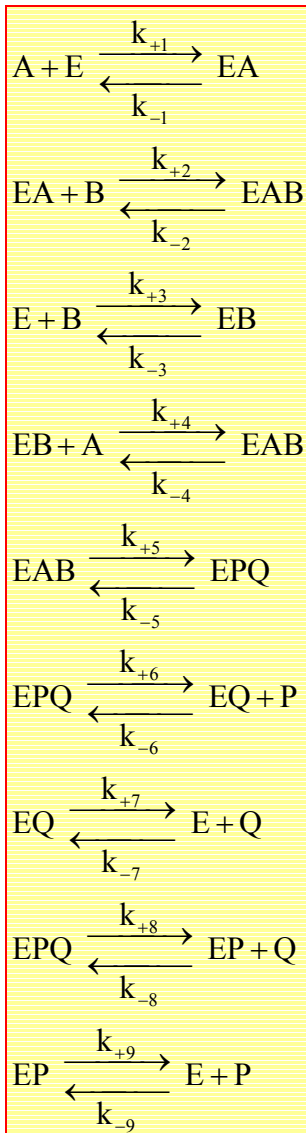
O dowolnej kolejności dwa-jeden



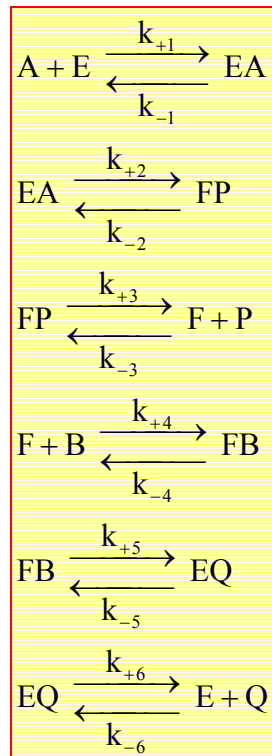
(VI.2.12.)

O dowolnej kolejności dwa-dwa

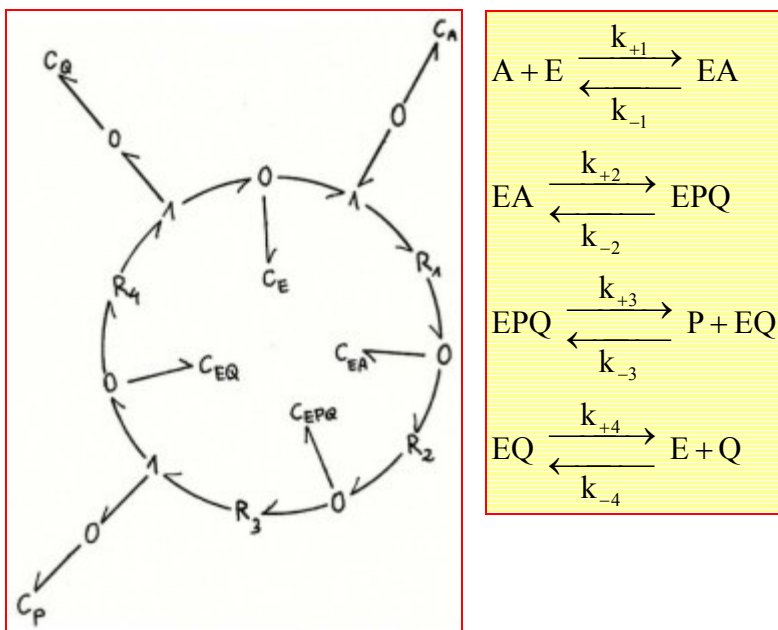
Ping-pong dwa-dwa



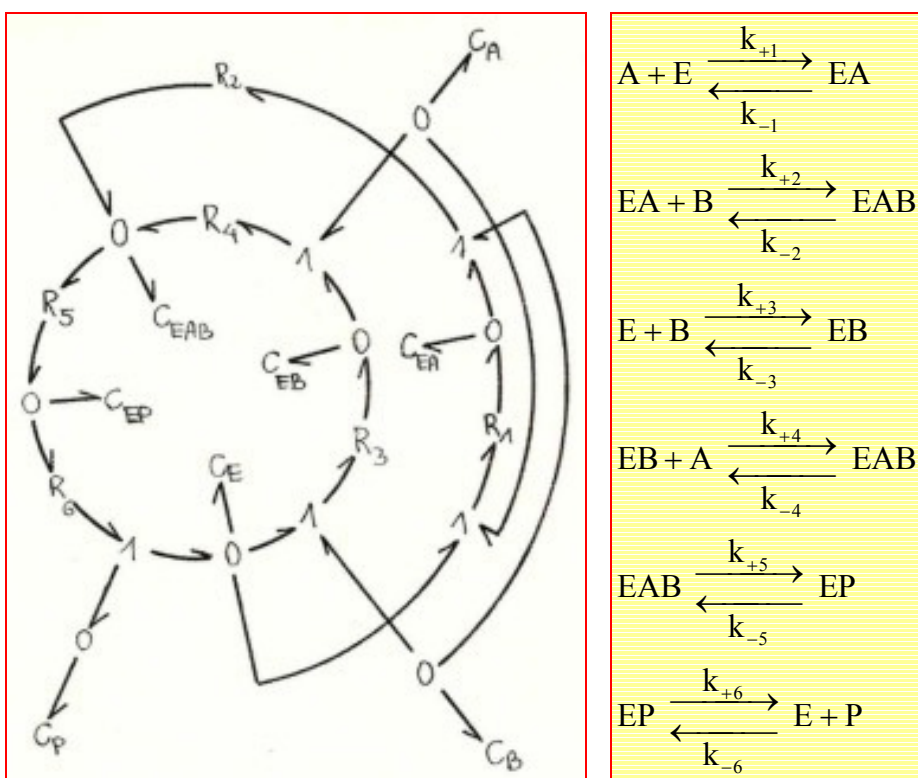
(VI.2.13.)



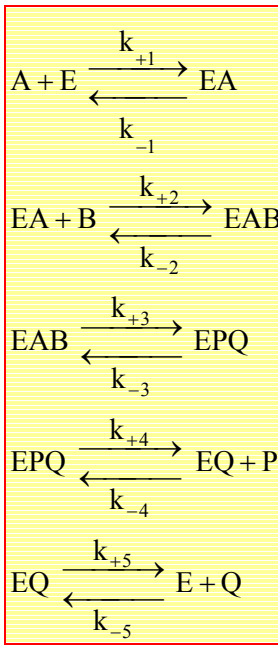
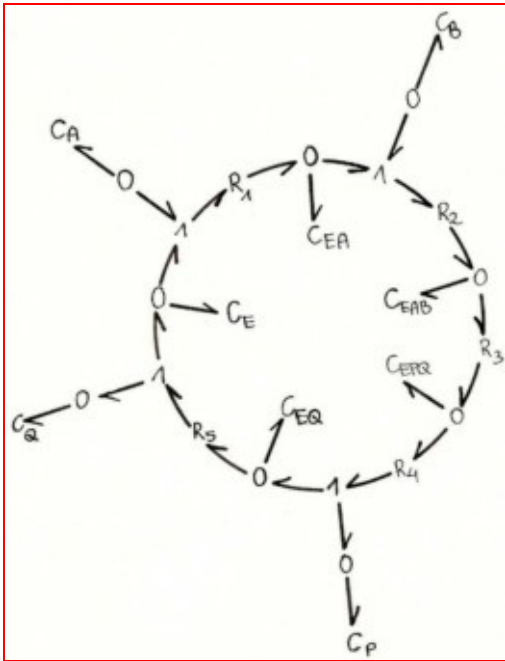
(VI.2.14.)



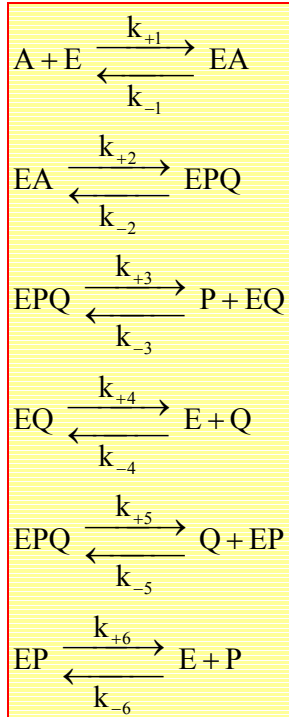
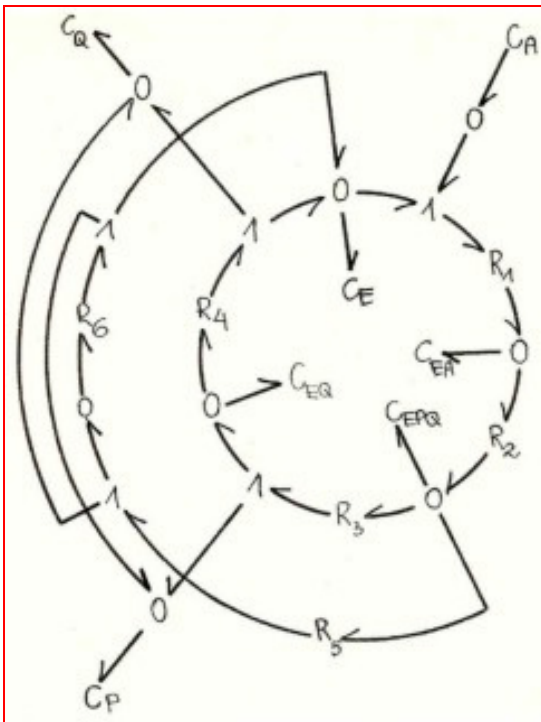
RYS. 31. Graf powiązań reakcji enzymatycznej o mechanizmie uporządkowanym jeden-dwa.



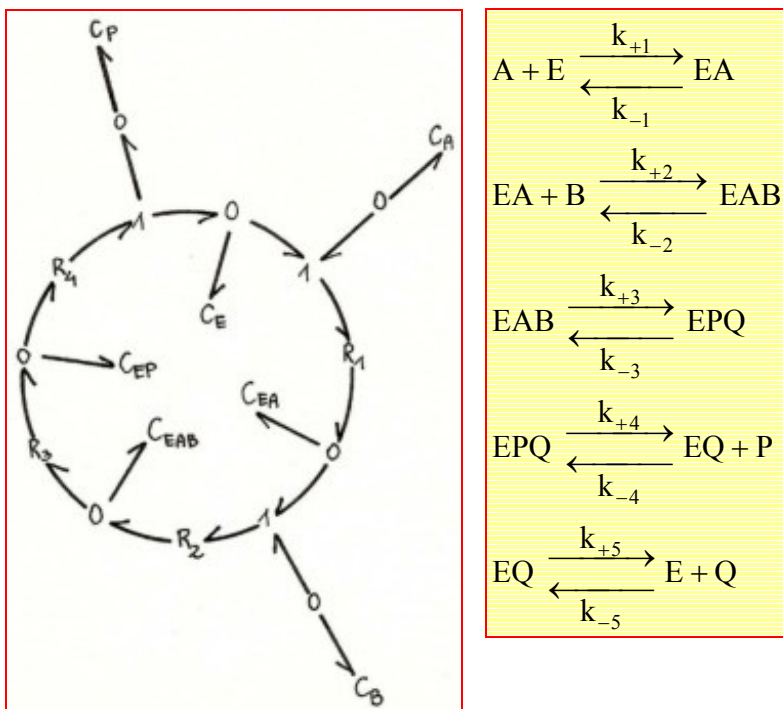
RYS. 32. Graf powiązań reakcji enzymatycznej o mechanizmie o dowolnej kolejności dwa-jeden.



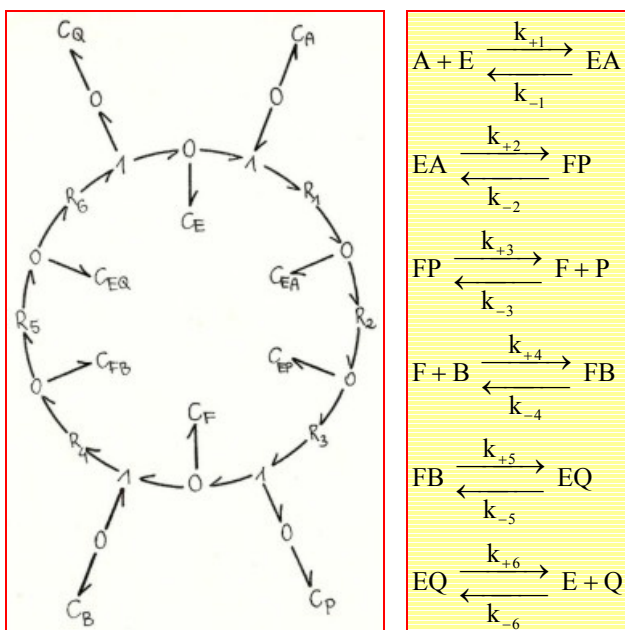
RYS. 33. Graf powiązań reakcji enzymatycznej o mechanizmie uporządkowanym dwa-dwa.



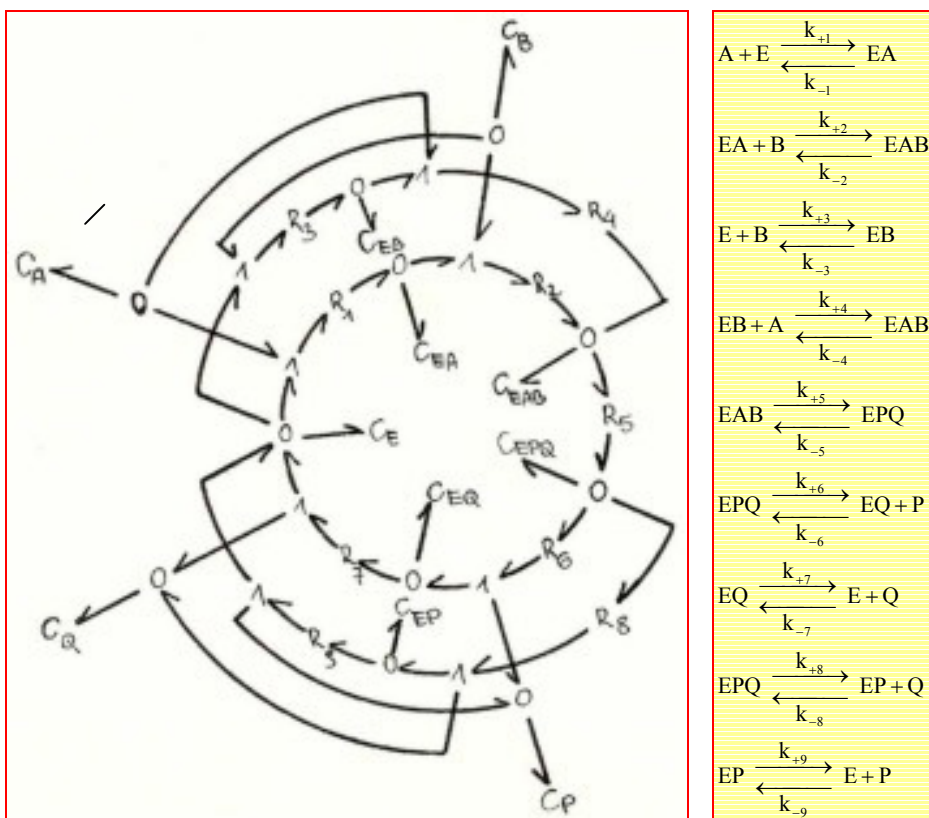
RYS. 34. Graf powiązań reakcji enzymatycznej o mechanizmie o dowolnej kolejności jeden-dwa.



RYS. 35. Graf powiązań reakcji enzymatycznej o mechanizmie uporządkowanym dwa-jeden.



RYS. 36. Graf powiązań reakcji enzymatycznej o mechanizmie ping-pong dwa-dwa.



RYS. 37. Graf powiązań reakcji enzymatycznej o mechanizmie o dowolnej kolejności dwa-dwa.

§ 3. Grafy powiązań enzymatycznych nieliniowych układów otwartych *

A. Konstrukcja grafu powiązań

Zajmiemy się konstrukcją grafu powiązań dla modelu 2 (Rozdz. I, §2.).
 Równania definicyjne dla oporu membrany (porównaj równania (I.2.13.)) są postaci

$$J_i^D = N_i^D c^* \exp\left(\frac{-\mu_i^0}{RT}\right) \left[\exp\left(\frac{\mu_i^{\text{res}}}{RT}\right) - \exp\left(\frac{\mu_i}{RT}\right) \right] . \quad (\text{VI.3.1.})$$

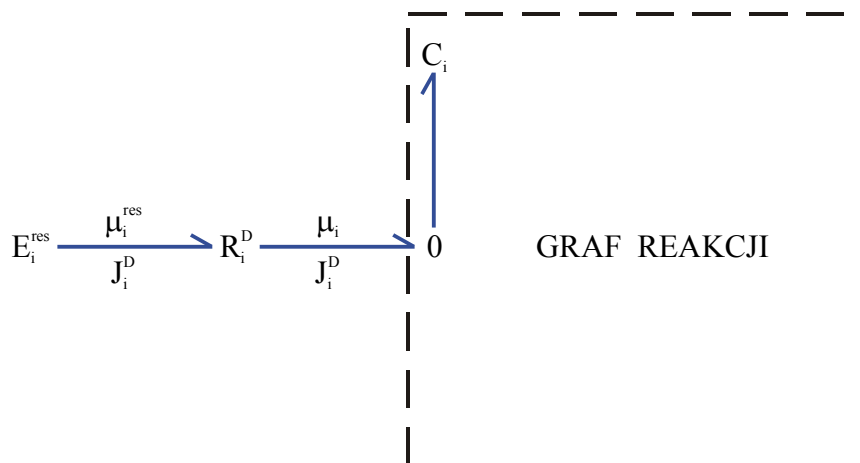
Rezerwuar jest opisywany przez źródło napięcia, którego równanie definicyjne dane jest przez

$$\mu_i^{\text{res}} = \text{const} . \quad (\text{VI.3.2.})$$

Wnętrze komórki opisywane jest przy pomocy tych samych równań co w przypadku układu zamkniętego, za wyjątkiem elementów zerowych, które w tym przypadku przyjmują postać (porównaj (I.2.1.))

$$J_i = \sum_{q=1}^M v_{iq} J_q^R + \varepsilon_i J_i^D \quad (\text{VI.3.3.})$$

Grafy powiązań dla rozpatrywanego modelu można konstruować, wykorzystując odpowiednie reprezentacje dla reakcji enzymatycznych przebiegających w układach zamkniętych. W tym celu należy graf powiązań dla dyfuzji (RYS. 38) dołączyć do odpowiedniego elementu zerowego grafu reakcji.



RYS. 38. Graf powiązań dla dyfuzji.

B. Grafy powiązań a grafy komunalne

Równania dynamiki w języku potencjałów chemicznych dla enzymatycznych nieliniowych układów otwartych mają postać:

$$\dot{\mu}_i = \frac{c^* V}{C_i(\mu_i)} \sum_{q=1}^M \left\{ v_{iq} \kappa_q \left[\exp\left(\sum_{k=1}^N v_{iq}^r \frac{\mu_k}{RT} \right) - \exp\left(\sum_{k=1}^N v_{iq}^r \frac{\mu_k}{RT} \right) \right] \right\} + \frac{\varepsilon_i c^*}{C_i(\mu_i)} \left[\beta_i^* - \beta_i \exp\left(\frac{\mu_k}{RT} \right) \right] = F_i(\mu_1, \dots, \mu_N), \quad (i=1, \dots, N) \quad (\text{VI.3.4.})$$

gdzie

$$\beta_i = N_i^D \exp\left(\frac{-\mu_i^0}{RT} \right)$$

$$\beta_i^* = \beta_i \exp\left(\frac{\mu_i^{\text{res}}}{RT} \right)$$

$$C_i(\mu_i) = \frac{c^*V}{RT} \exp\left(\frac{-\mu_i^o}{RT}\right) \exp\left(\frac{\mu_i}{RT}\right)$$

Linearyzacja równań (VI.3.4.) w pobliżu stanu stacjonarnego daje

$$\frac{d\xi_i}{dt} = \sum_{j=1}^N a_{ij} \xi_j, \quad (i=1, \dots, N), \quad (\text{VI.3.5.})$$

gdzie

$$\xi_i = \mu_i - \mu_{oi}, \quad |\xi_i| \ll \mu_{oi}, \quad (i=1, \dots, N), \quad (\text{VI.3.6.})$$

$$a_{ij} = \frac{\partial^o F_i}{\partial \mu_j}, \quad (i, j=1, \dots, N). \quad (\text{VI.3.7.})$$

Niech $\mu_{oi} > 0$, $(i=1, \dots, N)$, będą współrzędnymi danego dodatniego stanu stacjonarnego.

Elementy diagonalne macierzy komunalnej $a_{ij} = \frac{\partial^o F_i}{\partial \mu_j}$ dane są następująco

$$a_{ii} = \frac{\partial^o F_i}{\partial \mu_i} = \sum_{q=1}^M a_{ii}^q + \varepsilon_i a_{ii}^D, \quad (\text{VI.3.8.})$$

gdzie

$\frac{\partial^o}{\partial}$ oznacza, że wartość pochodnej cząstkowej liczona jest dla współrzędnych stanu stacjonarnego.

$$a_{ii}^q = \frac{\partial^o}{\partial \mu_i} \left\{ \frac{v_{iq} K_q c^* V}{C_i(\mu_i)} \left[\exp\left(\sum_{k=1}^N v_{iq}^f \frac{\mu_k}{RT}\right) - \exp\left(\sum_{k=1}^N v_{iq}^r \frac{\mu_k}{RT}\right) \right] \right\} \quad (\text{VI.3.9.})$$

$$a_{ii}^D = \frac{\partial^o}{\partial \mu_i} \left\{ \frac{N_i^D RT}{V} \left[\exp\left(\frac{\mu_i^{\text{res}}}{RT}\right) \exp\left(\frac{-\mu_i}{RT}\right) - 1 \right] \right\} = -\frac{N_i^D}{V} \exp\left(\frac{\mu_i^{\text{res}} - \mu_{oi}}{RT}\right) \quad (\text{VI.3.10.})$$

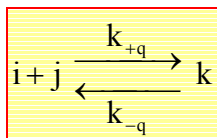
Elementy niediagonalne macierzy komunalnej dane są przez

$$a_{ij} = \frac{\partial^o F_i}{\partial \mu_j} = \sum_{q=1}^M a_{ij}^q, \quad (\text{VI.3.11.})$$

gdzie

$$a_{ij}^q = \frac{\partial^o}{\partial \mu_j} \left\{ \frac{v_{iq} \kappa_q c^* V}{C_i(\mu_i)} \left[\exp\left(\sum_{k=1}^N v_{iq}^f \frac{\mu_k}{RT} \right) - \exp\left(\sum_{k=1}^N v_{iq}^r \frac{\mu_k}{RT} \right) \right] \right\}. \quad (\text{VI.3.12.})$$

Dla reakcji elementarnej



mamy

$$a_{ii}^q = -k_{+q} \exp\left(\frac{-\mu_j^o + \mu_{ok} - \mu_{oi}}{RT} \right), \quad (\text{VI.3.13.})$$

$$a_{ij}^q = -k_{+q} \exp\left(\frac{-\mu_i^o + \mu_{ok} - \mu_{oj}}{RT} \right), \quad (\text{VI.3.14.})$$

$$a_{kk}^q = -k_{-q} \exp\left(\frac{\mu_i^o + \mu_{oj} - \mu_{ok}}{RT} \right), \quad (\text{VI.3.15.})$$

$$a_{ik}^q = -a_{ii}^q, \quad (\text{VI.3.16.})$$

$$a_{jk}^q = -a_{jj}^q, \quad (\text{VI.3.17.})$$

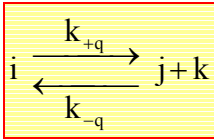
$$a_{ki}^q = -a_{kk}^q, \quad (\text{VI.3.18.})$$

$$a_{kj}^q = -a_{kk}^q, \quad (\text{VI.3.19.})$$

$$a_{ij}^q = -k_{+q} \exp\left(\frac{-\mu_j^o + \mu_{oj}}{RT} \right), \quad (\text{VI.3.20.})$$

$$a_{ji}^q = -k_{+q} \exp\left(\frac{-\mu_i^o + \mu_{oi}}{RT} \right). \quad (\text{VI.3.21.})$$

Dla reakcji elementarnej



mamy

$$a_{ii}^q = -k_{+q} \exp\left(\frac{-\mu_{oi} + \mu_{oj} + \mu_{ok}}{RT}\right), \quad (\text{VI.3.22.})$$

$$a_{jj}^q = -k_{-q} \exp\left(\frac{-\mu_k^o + \mu_{oi} - \mu_{oj}}{RT}\right), \quad (\text{VI.3.23.})$$

$$a_{kk}^q = -k_{-q} \exp\left(\frac{-\mu_j^o + \mu_{oi} - \mu_{ok}}{RT}\right), \quad (\text{VI.3.24.})$$

$$a_{jk}^q = -k_{-q} \exp\left(\frac{-\mu_k^o + \mu_{ok}}{RT}\right), \quad (\text{VI.3.25.})$$

$$a_{kj}^q = -k_{-q} \exp\left(\frac{-\mu_j^o + \mu_{oj}}{RT}\right), \quad (\text{VI.3.26.})$$

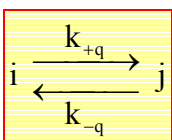
$$a_{ij}^q = -a_{ii}^q, \quad (\text{VI.3.27.})$$

$$a_{ji}^q = -a_{jj}^q, \quad (\text{VI.3.28.})$$

$$a_{ik}^q = -a_{ii}^q, \quad (\text{VI.3.29.})$$

$$a_{ki}^q = -a_{kk}^q. \quad (\text{VI.3.30.})$$

Dla reakcji elementarnej



mamy

$$a_{ii}^q = -k_{+q} \exp\left(\frac{\mu_{oj} - \mu_{oi}}{RT}\right), \quad (\text{VI.3.31.})$$

$$a_{jj}^q = -k_{-q} \exp\left(\frac{\mu_{oi} - \mu_{oj}}{RT}\right), \quad (\text{VI.3.32.})$$

$$a_{ij}^q = -a_{ii}^q, \quad (\text{VI.3.33.})$$

$$a_{ji}^q = -a_{jj}^q. \quad (\text{VI.3.34.})$$

Wykorzystując zależności (VI.3.10.), (VI.3.13.) ÷ (VI.3.34.), można podać sposób konstrukcji multigrafu komunalnego reakcji na podstawie równań stechiometrycznych, co zostało przedstawione w TAB. XVIII.

Grafy powiązań jak i multigrafy komunalne reakcji są różnymi geometrycznymi reprezentacjami równań dynamiki. W TAB. XIX podano odpowiedniość jaka istnieje między tymi dwoma rodzajami grafów.

Równanie stechiometr.	Multigraf komunalny reakcji		Równanie
$i+j \xrightleftharpoons[k_{-q}]{k_{+q}} k$		a_{ii}^q a_{jj}^q a_{kk}^q a_{ij}^q a_{ji}^q	(VI.3.13.) (VI.3.14.) (VI.3.15.) (VI.3.20.) (VI.3.21.)
$i \xrightleftharpoons[k_{-q}]{k_{+q}} j+k$		a_{ii}^q a_{jj}^q a_{kk}^q a_{jk}^q a_{kj}^q	(VI.3.22.) (VI.3.23.) (VI.3.24.) (VI.3.25.) (VI.3.26.)
$i \xrightleftharpoons[k_{-q}]{k_{+q}} j$		a_{ii}^q a_{jj}^q	(VI.3.31.) (VI.3.32.)
$\varepsilon_i = 1$		a_i^D	(VI.3.10.)

TAB. XVIII. Zasada konstrukcji multigrafu komunalnego reakcji na podstawie równań stechiometrycznych.

Graf powiązań	Multigraf komunalny reakcji
$0 \xrightarrow[\mu_i]{J_q^R} 1 \xleftarrow[\mu_j]{J_q^R} 0$	$i \begin{array}{c} \xleftarrow{a_{ji}^q} \\ \xrightarrow{a_{ij}^q} \end{array} j$
$0 \xleftarrow[\mu_i]{J_q^R} 1 \xrightarrow[\mu_j]{J_q^R} 0$	$i \begin{array}{c} \xleftarrow{a_{ji}^q} \\ \xrightarrow{a_{ij}^q} \end{array} j$
$0 \xrightarrow[\mu_i]{J_q^R} 1 \xrightarrow{\quad} R \xrightarrow[\mu_j]{J_q^R} 0$	$i \begin{array}{c} \xleftarrow{a_{ji}^q} \\ \xrightarrow{a_{ij}^q} \end{array} j$
$0 \xrightarrow[\mu_i]{J_q^R} R \xrightarrow{\quad} 1 \xrightarrow[\mu_j]{J_q^R} 0$	$i \begin{array}{c} \xleftarrow{a_{ji}^q} \\ \xrightarrow{a_{ij}^q} \end{array} j$
$0 \xrightarrow[\mu_i]{J_q^R} R \xrightarrow{\quad} 0$	$i \begin{array}{c} \xleftarrow{a_{ji}^q} \\ \xrightarrow{a_{ij}^q} \end{array} j$
$E_i^{\text{res}} \xrightarrow{\quad} R_i^D \xrightarrow[\mu_i]{J_i^D} 0 \begin{array}{l} \xrightarrow{\mu_i} C_i \\ \xleftarrow[\mu_i]{J_p^R} \\ \xleftarrow[\mu_j]{J_q^R} \end{array}$	
$C_i \begin{array}{l} \xrightarrow{\quad} 0 \\ \xleftarrow[\mu_i]{J_p^R} \\ \xleftarrow[\mu_j]{J_q^R} \end{array}$	

TAB. XIX. Odpowiedniość między grafem powiązań i multigrafem komunalnym reakcji.

C. Klasyfikacja Tysona

Naszym celem będzie podanie interpretacji w języku grafów powiązań dla klasyfikacji Tysona [TYSON, 1975]. Będziemy dla prostoty rozpatrywać tylko takie układy reakcji enzymatycznych, w których dane dwa różne reagenty występują jednocześnie co najwyżej w dwu reakcjach elementarnych. Przyjmujemy, że wszystkie stałe szybkości są dodatnie $k_{+q}, k_{-q} > 0$. Będziemy rozważać tylko takie stany stacjonarne, dla których $\mu_{oi} > 0$, ($i = 1, \dots, N$).

Aby wyznaczyć znaki elementów a_{ij} i a_{ji} macierzy komunalnej $A = [a_{ij}]$, ($i, j = 1, \dots, N$), wystarczy rozpatrzeć tylko te reakcje elementarne z układu reakcji, w których występują jako reagenty oba składniki i oraz j .

W układach reakcji, które będziemy rozpatrywać, ilość reakcji elementarnych niezbędnych do wyznaczenia elementów a_{ij} oraz a_{ji} wynosi co najwyżej dwa.

Aby wyznaczyć znaki elementów a_{ij} i a_{ji} , ($i \neq j$), na podstawie grafu powiązań wystarczy rozpatrzeć podgraf, który składa się z dwu elementów zerowych odpowiadających składnikom i, j oraz co najwyżej dwu łańcuchów prostych łączących oba te elementy zerowe takich, że nie zawierają innych elementów zerowych. Różne rodzaje takich podgrafów podano w tabelach XX, XXI i XXII.

Podgrafy przedstawione w TAB. XX i TAB. XXI będziemy nazywać A-destabilizującymi podgrafami drugiego rzędu.

Podgrafy przedstawione w TAB. XXII będziemy nazywać C-destabilizującymi podgrafami drugiego rzędu. Znaki (+, -, 0) elementów a_{ij} oraz a_{ji} odpowiadających danemu C-destabilizującemu podgrafowi drugiego rzędu zależą od przyjętych wartości parametrów.

Niech G będzie grafem powiązań reprezentującym dany enzymatyczny nieliniowy układ otwarty. A-destabilizującym podgrafem n -tego rzędu będziemy nazywać podgraf grafu G utworzony z A-destabilizujących podgrafów drugiego rzędu tak, aby z każdego elementu zerowego można było dojść do tego elementu, przechodząc przez wszystkie pozostałe elementy zerowe tylko jeden raz.

C-destabilizującym podgrafem n -tego rzędu będziemy nazywać podgraf grafu G utworzony z A-destabilizujących podgrafów drugiego rzędu tak, aby z każdego elementu zerowego można było dojść do tego elementu, przechodząc przez wszystkie pozostałe elementy zerowe tylko jeden raz. Przy czym n jest równe ilości elementów zerowych w tak utworzonych podgrafach.

Podgraf grafu powiązań Minimalny zbiór
reakcji elementarnych realizujących dany podgraf

	i	j	
(1)	$0 \longrightarrow 1 \longleftarrow 0$		$= i+j \rightleftharpoons \bullet$
(2)	$0 \longleftarrow 1 \longrightarrow 0$		$= \bullet \rightleftharpoons i+j$
(3)	$0 \begin{array}{l} \nearrow 1 \\ \searrow 1 \end{array} \begin{array}{l} \longleftarrow 0 \\ \longleftarrow 0 \end{array}$		$= i+j \rightleftharpoons \bullet$ $i+j \rightleftharpoons \circ$
(4)	$0 \begin{array}{l} \longleftarrow 1 \\ \longleftarrow 1 \end{array} \begin{array}{l} \longrightarrow 0 \\ \longrightarrow 0 \end{array}$		$= \bullet \rightleftharpoons i+j$ $\circ \rightleftharpoons i+j$
(5)	$0 \begin{array}{l} \longleftarrow 1 \\ \longrightarrow 1 \end{array} \begin{array}{l} \longrightarrow 0 \\ \longleftarrow 0 \end{array}$		$= \bullet \rightleftharpoons i+j$ $i+j \rightleftharpoons \circ$

TAB. XX. Konkurencja $a_{ij}, a_{ji} < 0$.

	i	j	
(6)	$0 \longrightarrow 1 \longrightarrow R \longrightarrow 0$		$= i + \bullet \rightleftharpoons j$
(7)	$0 \longrightarrow R \longrightarrow 1 \longrightarrow 0$		$= i \rightleftharpoons j + \bullet$
(8)	$0 \begin{array}{l} \nearrow 1 \longrightarrow R_q \\ \searrow 1 \longleftarrow R_p \end{array} \begin{array}{l} \longrightarrow 0 \\ \longrightarrow 0 \end{array}$		$= i + \bullet \xrightleftharpoons{q} j$ $j \xrightleftharpoons{p} i + \circ$
(9)	$0 \begin{array}{l} \nearrow 1 \longrightarrow R_q \\ \searrow 1 \longrightarrow R_p \end{array} \begin{array}{l} \longrightarrow 0 \\ \longrightarrow 0 \end{array}$		$= i + \bullet \xrightleftharpoons{q} j$ $i + \circ \xrightleftharpoons{p} j$
(10)	$0 \begin{array}{l} \nearrow R_q \longrightarrow 1 \\ \searrow R_p \longrightarrow 1 \end{array} \begin{array}{l} \longrightarrow 0 \\ \longrightarrow 0 \end{array}$		$= i \xrightleftharpoons{q} j + \bullet$ $i \xrightleftharpoons{p} j + \circ$
(11)	$0 \longrightarrow R \longrightarrow 0$		$= i \rightleftharpoons j$

TAB. XXI. Symbioza $a_{ij}, a_{ji} > 0$.

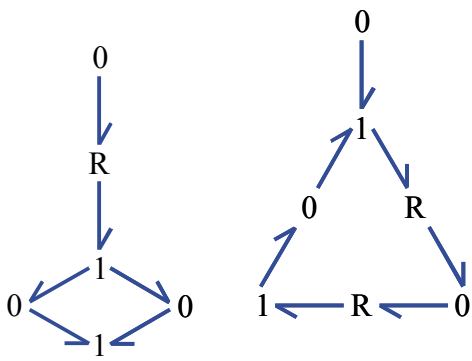
	Podgraf grafu powiązań	Minimalny zbiór reakcji elementarnych realizujących dany podgraf
(12)		$i + \bullet \xrightleftharpoons{p} j$ $i + j \rightleftharpoons \circ$
(13)		$i + \bullet \xrightleftharpoons{p} j$ $\circ \rightleftharpoons i + j$
(14)		$i \xrightleftharpoons{p} j + \bullet$ $i + j \rightleftharpoons \circ$
(15)		$i \xrightleftharpoons{p} j + \bullet$ $\circ \rightleftharpoons i + j$

TAB. XXII. C-destabilizujące podgrafy drugiego rzędu. • i ○ oznaczają dwa różne reagenty, z których każdy jest różny od i oraz j.

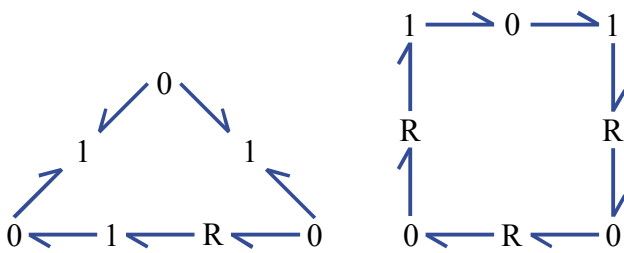
Każdej destabilizującej interakcji odpowiada skończony zbiór A- i C-destabilizujących podgrafów odpowiedniego rzędu. Każdemu A- i C-destabilizującemu podgrafowi danego rzędu odpowiada w sposób jednoznaczny minimalny zbiór elementarnych reakcji realizujących dany podgraf.

Interpretacja w języku grafów powiązań dla klasyfikacji destabilizujących interakcji Tysona umożliwia konstrukcję układów reakcji enzymatycznych o zadanych A- i C-destabilizujących podgrafach.

Badanie własności A- i C-destabilizujących podgrafów może stanowić jeden z etapów mających na celu sformułowanie graficznych kryteriów (w postaci warunków wystarczających) dla istnienia „egzotycznych” zjawisk w układach reakcji enzymatycznych.



RYS. 39. Przykłady ujemnych pętli sprzężenia zwrotnego $a_{ij}a_{jk}a_{ki} < 0$.



RYS. 40. Przykłady dodatnich pętli sprzężenia zwrotnego $a_{ij}a_{jk}a_{ki} > 0$.

Rozdział VII WNIOSKI KOŃCOWE

§ 1. Ogólna charakterystyka metod grafowych

Wszystkie rozpatrywane w tej pracy rodzaje grafów (grafy przepływu sygnałów, grafy komunalne, grafy kompleksów, grafy Hyvera, grafy powiązań) można utworzyć na podstawie równań stechiometrycznych. Innymi słowy, istnieje odwzorowanie pomiędzy równaniami stechiometrycznymi a każdym z tych grafów.

Główną zaletą metod grafowych stosowanych przy analizie stabilności stanów stacjonarnych jest możliwość uzyskania informacji o stabilności stanów stacjonarnych bez wypisywania w jawnej postaci jakichkolwiek równań. Są to metody bardzo szybkie i świetnie nadają się do wstępnego testowania układów enzymatycznych.

Jednakże najistotniejszym osiągnięciem metod grafowych jest (zdaniem autora) możliwość konstrukcji układów enzymatycznych o zadanych własnościach. Konstrukcja układów enzymatycznych możliwa będzie dzięki twierdzeniom tego typu co twierdzenie Horna (Tw. 25) oraz twierdzenia przedstawione w niniejszej pracy (Tw. 30, Tw. 31 i Tw. 32).

§ 2. Wyniki uzyskane przez autora

Należy podkreślić, że rozważania będące przedmiotem niniejszej pracy dotyczyły wyłącznie enzymatycznych układów działania mas z krótkimi kompleksami bez kompleksów homo-bimolarnych. (Wyłączyliśmy z rozważań reakcje autokatalityczne.) Rozpatrywaliśmy tylko sieci reakcji enzymatycznych utworzone z reakcji elementarnych przedstawionych na RYS. 3.

Uzyskano następujące rezultaty:

- I. Podano klasyfikację układów enzymatycznych ułatwiającą systematyczne wykorzystanie metod teorii grafów do badania stabilności stanów stacjonarnych.
- II. Zmodyfikowano metodę grafów Clarke'a, wprowadzając elementy teorii grafów komunalnych.
- III. Dla mono-enzymatycznych liniowych układów pseudo-otwartych, wykorzystując metody teorii grafów:
 1. Wykazano, że układy takie posiadają jeden i tylko jeden dodatni stan stacjonarny, który jest jakościowo stabilny.
 2. Podano ogólną postać równań szybkości w stanie stacjonarnym dla reakcji enzymatycznych o mechanizmach uporządkowanych i ping-pong (Tw. 27).
 3. Przedstawiono sposób konstrukcji niestacjonarnego grafu przepływu sygnałów dla dowolnych warunków początkowych.
- IV. Dla mono-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych
 1. Zbadano własności macierzy komunalnej.
 2. Przedstawiono sposób konstrukcji multigrafu komunalnego reakcji na podstawie równań stechiometrycznych.
 3. Wykazano, że współczynniki α_1 i α_2 w równaniu charakterystycznym macierzy komunalnej oraz wyznacznik Hurwitza Δ_2 są dodatnie (Tw. 28 i Tw. 29).
 4. Wykazano, że spełnione są założenia twierdzeń Tichonowa i Anosowa.
 5. Zbadano pewne własności reprezentujących je grafów kompleksów.

6. Przedstawiono sposób konstrukcji grafów powiązań.
7. Podano interpretację w języku grafów komunalnych i grafów powiązań dla destabilizujących interakcji Tysona.
8. Zbadano powiązania między różnymi rodzajami grafów.
9. Podano warunki wystarczające na to, aby dodatni stan stacjonarny był warunkowo stabilny.
10. Zaproponowano kilka modeli układów o niestabilnych stanach stacjonarnych.

Tekst dodany po złożeniu pracy uwzględniający niektóre uwagi recenzentów

Grafy przepływu sygnałów były dotychczas wykorzystywane jedynie przy analizie mono-enzymatycznych liniowych układów pseudo-otwartych w przypadku stacjonarnym oraz w przypadku niestacjonarnym dla specyficznych warunków początkowych.

W pracy pokazano, że grafy przepływu sygnałów mogą być wykorzystane także przy analizie:

1. multi-enzymatycznych liniowych pseudo-otwartych układów w przypadku stacjonarnym jak również w przypadku niestacjonarnym dla dowolnych warunków początkowych,
2. mono- i multi-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych w przypadku stosowania twierdzenia Tichonowa.

Wykorzystując metody grafów przepływu sygnałów, udowodniono twierdzenie 27.

Grafy komunalne wprowadzone w tej pracy stanowią modyfikację grafów Clarke'a. Metoda grafów komunalnych jest krótsza, prostsza, a zarazem bardziej ogólna niż metoda Clarke'a. Wykorzystując metody grafów komunalnych, udowodniono twierdzenia 28, 29, 30, 31 i 32.

Grafy kompleksów w tej pracy wykorzystano po raz pierwszy w systematyczny sposób do analizy układów enzymatycznych.

Grafy powiązań dla reakcji enzymatycznych były badane w pracy [OSIAK, 1978].

Rozważania prezentowane w niniejszej pracy stanowią potwierdzenie dla tezy, że metody teorii grafów są w sposób naturalny związane z analizą stabilności stanów stacjonarnych w układach enzymatycznych.

Natomiast twierdzenia 30, 31 i 32 dają podstawę do przypuszczenia, że dzięki metodom teorii grafów będzie w przyszłości możliwa konstrukcja układów enzymatycznych o zadanych własnościach.

CYTOWANE PRACE

D. AUSLANDER, G. OSTER, A. PERELSON, G. CLIFFORD

J. Dynamic Systems, Measurement, and Control, Trans. ASME, Series G 94 (1972) 239.
On systems with coupled chemical reaction and diffusion.

YU. CHIZMADJEV, S. AITYAN

J. Theor. Biol. 64 (1977) 429-433.
Ion transport across sodium channels in biological membranes.

B. CLARKE

J. Chem. Phys. 60 (1974_a) 1481-1492.
Graph theoretic approach to the stability analysis of steady states chemical reaction networks.

J. Chem. Phys. 60 (1974_b) 1493-1501.
Stability analysis of a model reaction network using graph theory.

J. Chem. Phys. 62 (1975_a) 773-775.
Theorems of chemical network stability.

J. Chem. Phys. 62 (1975_b) 3726-3738.
Stability of topologically similar chemical network.

J. Chem. Phys. 64 (1976_a) 4165-4178.
Stability of the bromate-cerium-malonic acid network. I. Theoretical formulation.

J. Chem. Phys. 64 (1976_b) 4179-4191.
Stability of the bromate-cerium-malonic acid network. II. Steady state formic acid case.

W. CLELAND

Biochim. Biophys. Acta 67 (1963) 104-137.
The kinetics of enzyme-catalyzed reactions with two or more substrates or products.
I. Nomenclature and rate equations.

B. DEMIDOWICZ

Matematyczna teoria stabilności.
WNT, Warszawa 1972.

M. FEINBERG

Arch. Rat. Mech. Anal. 49 (1973) 187-194.
Complex balancing in general kinetic systems.

M. FEINBERG, F. HORN

Chem, Eng. Sc. 29 (1974) 775-787.
Dynamic of open chemical systems and the algebraic structure of the underlying reaction network.

H. J. FROMM

Biochem. Biophys. Res. Commun. 40 (1970) 692-697.

A simplified schematic method for deriving steady-state rate equations using a modification of the "theory of graphs" procedure.

P. GLANSDORFF, I. PRIGOGINE

Thermodynamic theory of structure, stability and fluctuations.

Wiley-Interscience Publishers, London 1971.

B. GRAY

Trans. Faraday Soc. 66 (1970) 363-371.

Oscillatory approach to equilibrium in closed systems.

F. HARARY

Graph theory.

Addison-Wesley, London 1971.

T. HILL

J. Theor. Biol. 10 (1966) 442-459.

Studies in irreversible thermodynamics. IV. Diagrammatic representation of steady state fluxes for unimolecular systems.

F. HORN

Arch. Rat. Mech. Anal. 49 (1973_a) 172-186.

Necessary and sufficient conditions for complex balancing in chemical kinetics.

Proc. R. Soc. London A 334 (1973_b) 299-312.

On connexion between stability and graphs in chemical kinetics.

I. Stability and reaction diagram.

Proc. R. Soc. London A 334 (1973_c) 313-330.

On connexion between stability and graphs in chemical kinetics.

II. Stability and the complex graph.

Proc. R. Soc. London A 334 (1973_d) 331-342.

Stability and complex balancing in mass-action systems with three short complexes.

F. HORN, R. JACKSON

Arch. Rat. Mech. Anal. 47 (1972) 81-116.

General mass-action kinetics.

C. HYVER

J. Theor. Biol. 36 (1972) 133-138.

Impossibility of existence of undamped oscillations in linear chemical systems.

J. Theor. Biol. 42, 3 (1973) 397-409

Intrinsic values of transformation systems representable by tree graphs.

M. JACOBS

Diffusion processes.
Springer-Verlag, Berlin 1967.

E. KERNER

Bull. Math. Biophys. 34 (1972) 243-275.
A dynamical approach to chemical kinetics: Mass-action laws as generalized Riccati equations.

E. KING, C. ALTMAN

J. Phys. Chem. 60 (1956_a) 1375-1378.
A schematic method of deriving the rate laws for enzyme-catalyzed reactions.

J. Phys. Chem. 60 (1956_b) 1378-1381.
Usual kinetic consequences of certain enzyme catalysis mechanisms.

R. MARIMONT

Bull. Math. Biophys. 31 (1969) 255-274.
System connectivity and matrix properties.

S. MASON

Proc. Inst. Radio Engrs. USA 41 (1953) 1144-1156.
Feedback theory: Some properties of signal flow graphs.

Proc. Inst. Radio Engrs. USA 44 (1956) 920-926.
Feedback theory: Further properties of signal flow graphs.

S. MASON, H. ZIMMERMAN

Electronic circuits, signals, and systems.
John Wiley and Sons, 1960.

H. MORRIS

Bull. Math. Biol. 36 (1974) 67-76.
The Kerner linearization method.

Z. OSIAK

Studia biophysica 68 (1978) 203-220.
Bond graph representations for enzyme catalyzed reaction systems and qualitative stability of steady states.

J. OSIOWSKI

Zarys rachunku tensorowego.
WNT, Warszawa 1965.

G. OSTER, D. AUSLANDER

J. Franklin Inst. 292 (1971_a) 1-17.
Topological representations of thermodynamics systems. Part I.

J. Franklin Inst. 292 (1971_b) 77-92.
Topological representations of thermodynamics systems. Part II.

G. OSTER, A. PERELSON

Israel J. Chem. 11 (1973) 445-478.
Systems, circuits and thermodynamics.

Arch. Rat. Mech. Anal. 55 (1974_a) 230-274.
Chemical reaction networks. Part I. Geometrical structure.

IEEE Trans. on Circuit Theor. CAS-21 (1974_b) 709-722.
Chemical reaction networks.

G. OSTER, A. PERELSON, A. KATCHALSKY

Nature 234 (1971) 393-399.
Network thermodynamics.

Quart. Rev. Biophys. 6 (1973) 1-134.
Network thermodynamics: dynamic modelling of biophysical systems.

H. OTTEN, L. DUYSSENS

J. Theor. Biol. 39 (1973) 387-396.
An extension of the steady-state approximation of the kinetics of enzyme-containing systems.

K. OZAWA

Rev. Phys. Chem. Japan 31, 2 (1962) 94-100.
A theoretical study on the possibility of occurrence of damped oscillations in first order enzyme reaction systems with dissociable modifiers.

A. PERELSON

Biophys. J. 15 (1972_a) 667-685.
Network thermodynamics.

J. Dynamic Systems, Measurement, and Control, Trans. ASME, Series G 97 (1975_b) 184-188.
Bond graph sign conventions.

J. Dynamic Systems, Measurement, and Control, Trans. ASME, Series G 97 (1975_c) 189-195.
Bond graph junction structure.

A. PERELSON, G. OSTER

Arch. Rat. Mech. Anal. 57 (1974) 31-88.
Chemical reaction dynamics. Part II: Reaction networks.

Circuit Theory and Applications 4 (1976_a) 299-305.
On the application of network theory to nonisothermal systems.

J. Franklin Inst. 302 (1976_b) 159-185.
Bond graph and linear graphs.

A. PERELSON, D. WALLWORK

J. Chem. Phys. 66 (1977) 4390-4394.
The arbitrary dynamic behavior of open chemical reaction systems.

I. PRIGOGINE

Thermodynamics of irreversible processes.
Wiley-Interscience, New York 1967.

J. QUIRK, R. RUPPERT

Rev. Econ. Stud. 32 (1965) 311-326.
Qualitative economics and the stability of equilibrium.

P. RAPP

Biosystems 7 (1975_a) 92-100.
Analytic procedures for large dimension nonlinear biochemical oscillators.

Math. Biosciences 25 (1975_b) 165-188.
A theoretical investigation of a large class of biochemical oscillators.

L. ROBICHAUD, M. BOISVERT, J. ROBERT

Grafy przepływu sygnałów.
PWN, Warszawa 1968.

R. ROSENBERG, D. KARNOPP

J. Dynamic Systems, Measurement, and Control, Trans. ASME, Series G 94 (1972) 179-182.
A definition of the bond graph language.

E. SELKOV, A. BETZ

On the mechanism of single-frequency glycolytic oscillations. [in:]
Biological and biochemical oscillators (Edited by B. CHANCE, E. PYE, A. GHOSH
and B. HESS) Academic Press, New York and London 1973, pp. 197-220.

N. SESHAGIRI

J. Theor. Biol. 34 (1972) 469-486.
Chart method for the analysis of enzyme kinetic reactions.

F. SOLIMANO, E. BERETTA

J. Theor. Biol. 59 (1976) 159-166.
The tree graphs theory for enzymatic reactions.

F. SOLIMANO, E. BERETTA, E. PIATTI

J. Theor. Biol. 64 (1977) 401-412.
The tree graphs theory for enzymatic reactions: A theorem for the reactions among the
non-enzymatic species.

L. SZAMKOŁOWICZ

Teoria grafów skończonych.
Ossolineum, Wrocław 1971.

J. ŚLIWOWSKI

Postępy biochemii 15 (1969) 447-467.
Mechanizmy reakcji enzymatycznych z dwoma lub więcej substratami i produktami.
A. Podstawy teoretyczne.

H. TRENT

J. Accoust. Soc. Am. 27, 3 (1955) 500-527.
Isomorphism between oriented linear graphs and lumped physical systems.

J. TYSON

J. Chem. Phys. 62 (1975) 1010-1015.
Classification of instabilities in chemical reaction systems.

G. VERGONET, H. BERENDSEN

J. Theor. Biol. 28 (1970) 155-173.
Evaluation of the steady-state approximation in a system of coupled rate equations.

M. VOLKENSTEIN, B. GOLDSTEIN

Biochem. Biophys. Acta 115 (1966) 471-477.
A new method for solving the problems of the stationary kinetics of enzymological reactions.

D. WALLWORK, A. PERELSON

J. Chem. Phys. 65 (1976) 284-292.
Restriction on chemical kinetics model.

C. WALTER

J. Theor. Biol. 23 (1969_a) 23-38.
Stability of controlled biological systems.

J. Theor. Biol. 23 (1969_b) 39-52.
The absolute stability of certain types of controlled biological systems.

Biophys. J. 9 (1969_c) 863-872.
Oscillations in controlled biological systems.

J. Theor. Biol. 27 (1970) 259-272.
The occurrence and the significance of limit cycle behaviour in controlled biological systems.

J. Theor. Biol. 44 (1970_a) 219-240.
Some dynamic properties of linear, hyperbolic and sigmoidal multienzyme systems with feedback control.

J. Theor. Biol. 44 (1970_b) 1-5.
The validity of using a quasi-steady state approximation for the reversible Michaelis-Menten mechanism of enzyme action.

J. WEI

J. Chem. Phys. 36 (1962) 1578-1584.
Axiomatic treatment of chemical reactions systems.

J. WEI, C. D. PRATER

Adv. Catalysis 13 (1962) 203-392.
The structure and analysis of complex reaction systems.

K. YATSIMIRSKII

[Konstantin B. Jacimirskij]
Zeitschrift für Chemie 13 (1973) 201-213.
Anwendung der Graphenmethode in der Chemie.

[K. B. Yatsimirskii]
Int. Chem. Eng. 15 (1975) 7-20.
Application of the graph method in chemistry.

PRACE W JEZYKU ROSYJSKIM

С. Х. АЙТЪЯН, Ю. А. ЧИЗМАДЖЕВ

ДАН СССР 220 (1975) 1203-1206.
Проницаемость натриево канала бномембран при наличии фиксированного анионного центра.

Т. А. АКРАМОВ, Г. С. ЯБЛОНСКИЙ

Журнал физической химии 69 (1975) 1818-1820.
Анализ процессов установления равновесий в закрытых химических системах.

Д. В. АНОСОВ

Математический сборник 50 (1960) 299-334.
О предельных циклах систем дифференциальных уравнений с малыми параметрами при старших производных.

М. В. ВОЛЬКЕНШТЕЙН

Физика ферментов.
Изд. Наука, Москва 1967.

М. В. ВОЛЬКЕНШТЕЙН, Б. Н. ГОЛЬДШТЕЙН

Биохимия 31 (1966_a) 541-547.
Новый метод решения задач стационарной кинетики ферментативных реакций.

ДАН СССР 170 (1966_b) 963-965.
Применение теории графов к расчету сложных реакций.

М. В. ВОЛЬКЕНШТЕЙН, Б. Н. ГОЛЬДШТЕЙН, В. Е. СТЕФАНОВ

Молекулярная биология 1 (1967) 52-58.

Исследование нестационарных ферментативных реакций методом графов.

М. В. ВОЛЬКЕНШТЕЙН, Ю. Б. МАГАРШАК

Биофизика 15 (1970_a) 777-784.

I. Диаграмный метод решения задач стационарной ферментативной кинетики.

Биофизика 15 (1970_b) 949-958.

II. Применение диаграмного метода решения кинетических уравнений к циклическим ферментативным реакциям.

ДАН СССР 192 (1970_c) 665-???.

???

Биофизика 19 (1974) 609-612.

Представления группы симметрии фермента и их использование для решения энзимологических задач.

М. В. ВОЛЬКЕНШТЕЙН, Ю. Б. МАГАРШАК, В. Е. СТЕФАНОВ

ДАН СССР 197 (1971_a) 958-961.

Диаграмные методы восстановления механизма ферментативных реакций.

ДАН СССР 197 (1971_b) 1193-1195.

Диаграммы ферментативных реакций катализуемых изоферментами.

Биофизика 17 (1972) 379-384.

Преобразованные диаграммы стационарных ферментативных реакций.

А. М. ЖАБОТИНСКИЙ, М. Д. КОРЗУХИН

I. Математическое моделирование кинетики гомогенных химических систем, [в сб.] „Колебательные процессы в биологических и химических системах”, изд. Наука, Москва 1967, 223-231.

М. Д. КОРЗУХИН

II. Математическое моделирование кинетики гомогенных химических систем, [в сб.] „Колебательные процессы в биологических и химических системах”, изд. Наука, Москва 1967_a, 231-242.

III. Математическое моделирование кинетики гомогенных химических систем, [в сб.] „Колебательные процессы в биологических и химических системах”, изд. Наука, Москва 1967_b, 242-251.

Ю. Б. МАГАРШАК

Биофизика 19 (1974) 219-220 (lub 219-222).

I. Применение методов теории групп для анализа кинетики ферментов, обладающих симметрией.

Ю. Б. МАГАРШАК, В. Е. СТЕФАНОВ, М. В. ВОЛЬКЕНШТЕЙН

ДАН СССР 204 (1972) 474-475.

Анализ кинетики ферментативных реакций с использованием теории групп.

Е. Е. СЕЛЬКОВ

О возможности возникновения автоколебаний в ферментативных реакциях с субстратным и продуктным угнетениями,

[в сб.] „Колебательные процессы в биологических и химических системах”,

изд. Наука, Москва 1967, 93-113.

В. Е. СТЕФАНОВ, Ю. Б. МАГАРШАК, М. В. ВОЛЬКЕНШТЕЙН

ДАН СССР 205 (1972) 248-250.

Графический метод анализа пинг-понг механизмов ферментативных реакций.

М. И. ТЕМКИН

ДАН СССР 156 (1965) 615-618.

Графический метод вывода кинетических уравнений сложных реакций.

А. Н. ТИХОНОВ

Математический сборник 22 (1948) 193-204.

О зависимости решений дифференциальных уравнений от малого параметра.

Математический сборник 31 (1952) 575-586.

Системы дифференциальных уравнений, содержащие малые параметры при производных.

Prace opublikowane przez autora po zakończonym sukcesem przewodzie doktorskim

(Praca doktorska została wyróżniona w 1979 przez Rektora Akademii Medycznej we Wrocławiu za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowo-badawczej nagrodą indywidualną III stopnia.)

- Z. Osiak: *Graph theoretic approach to the construction of chemical reaction systems with unstable steady states*. [in:] *Kinetics of Physicochemical Oscillation, Discussion Meeting held by Deutsche Bunsengesellschaft für Physikalische Chemie, Aachen, September 19/22, 1979*, pp. 562-571.
- Z. Osiak: *Zastosowanie teorii grafów do konstrukcji układów chemicznych o niestabilnych stanach stacjonarnych*. IV Zjazd P.T. Biof. (1979) 183-196.
- Z. Osiak, J. Maselko: *Zastosowanie teorii grafów do konstrukcji układów chemicznych o wielokrotnych stanach stacjonarnych*. IV Zjazd P.T. Biof. (1979) 197-208.
- Z. Osiak: *Struktury dysypatywne w jednorodnych układach chemicznych*. [w:] *Teoria systemów dynamicznych w chemii*. Wydawnictwo Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 1982. Strony 36-53.

RECENZJE

Recenzja Kornela Nowaka

"Reakcja chemiczna jest zjawiskiem polegającym na zmianie jednych substancji w inne". Wychodząc z tej uproszczonej definicji reakcji chemicznej, można łatwo zauważyć, że opis tego zjawiska ma kilka aspektów fizycznych. Pierwszy z nich dotyczy struktury substancji biorących udział w reakcji oraz zmian tej struktury podczas reakcji i przyjęło się nazywać go mechanizmem reakcji. Zmianom strukturalnym towarzyszą zmiany energii własnej cząsteczek substancji oraz zmiany energii otoczenia i takim opisem zajmuje się termodynamika procesów chemicznych. Wreszcie każda reakcja chemiczna zachodzi w skończonym czasie i zmiany liczby substancji jakie temu towarzyszą opisuje kinetyka reakcji chemicznych. Tak więc żaden z tych sposobów, strukturalny, termodynamiczny czy kinetyczny nie opisuje w pełni zjawiska jakim jest reakcja chemiczna, chociaż w sumie dają pewien obraz zbliżony do rzeczywistości.

W przypadku reakcji chemicznych zachodzących w organizmach żywych czyli reakcji biochemicznych sytuacja jeszcze bardziej się komplikuje ze względu na udział w każdej takiej reakcji naturalnego katalizatora czyli enzymu. Ponieważ enzymy są białkami, substancjami bardzo nietrwałymi, więc czynników wpływających na reakcję biochemiczną jest znacznie więcej niż w przypadku reakcji chemicznej. Dlatego też opis tego zjawiska jest bardziej złożony i trudniejszy do przeprowadzenia. Dotychczas stosowane są w opisie reakcji chemicznych i biochemicznych te same metody, jednak z wyżej wymienionych względów nadają się one jedynie do stosunkowo prostych przypadków reakcji biochemicznych, a więc tych mniej interesujących.

W takiej sytuacji zajęcie się przez mgr Osiaka tematyką dotyczącą teorii analizy stabilności stanów stacjonarnych w sieciach reakcji enzymatycznych wymagało niewątpliwie znacznej odwagi osobistej, ale było też ze wszech miar pożyteczne. Trzeba podziwiać też inwencję doktoranta, który problem ten postanowił rozwiązać w sposób dotychczas całkowicie niespotykany przy badaniu stabilności reakcji enzymatycznych. Mianowicie użył on do tego celu teorii grafów, a w szczególności grafów skierowanych z obciążonymi łukami, takich jak grafy przepływu sygnałów, grafy komunalne czy grafy powiązań. Dzięki temu możliwym stało się przejście od rozwiązywania układu wielu równań różniczkowych opisujących kinetykę reakcji enzymatycznej do prostego symboliczno-geometrycznego przedstawienia przebiegu reakcji biochemicznej i uzyskiwania wprost niektórych wyników, często pierwszym sposobem nieosiągalnych.

Rozprawa doktorska mgr Osiaka obejmuje 144 strony maszynopisu i podzielona została na siedem rozdziałów oprócz "Celu i dziedziny pracy". W pierwszym z nich omawia podstawowe pojęcia odnoszące się do układów reakcji enzymatycznych, sposobu ich opisu matematycznego. W szczególności przy pomocy równań dynamiki będących funkcją stężeń czy potencjałów chemicznych reagentów. Wszystko to dla przyjętego modelu układu komórka-membrana-otoczenie. W drugim rozdziale omawiane są określenia i twierdzenia z zakresu teorii stabilności równań różniczkowych a więc w szczególności równań dynamiki układów modelowych. Aksjomatyczny opis kinetyki reakcji chemicznych, stabilność równowagowych stanów stacjonarnych w nieliniowych układach zamkniętych, badanie niestabilności w sieciach reakcji chemicznych czy analiza układów reakcji enzymatycznych metodą stężeń stacjonarnych to przykłady problemów omawianych w rozdziale trzecim rozprawy.

Pierwsze trzy rozdziały rozprawy można więc traktować jako wstęp pracy, wprowadzający czytelnika w zagadnienia związane z teorią systemów reakcji chemicznych lub enzymatycznych i ich opisem matematycznym. Podane w nich przez doktoranta fakty zaczerpnięte zostały z licz-

nie cytowanej literatury fachowej omawiającej szczegółowo te problemy. Wydaje się więc, że dobór odpowiednich metod i twierdzeń prezentowanych w tych rozdziałach oraz sposób ich przedstawienia jest właściwy i służy dobrze dalszemu celowi pracy. Treść pierwszych trzech rozdziałów wskazuje też na dobre opanowanie przez mgr Osiaka wiadomości z kinetyki i termodynamiki reakcji chemicznych i enzymatycznych.

Dalsze rozdziały IV, V i VI rozprawy traktują o teorii grafów i jej zastosowaniu w badaniach własności reakcji enzymatycznych. Z niewielkimi wyjątkami dotyczącymi wstępów zawierają one opracowania nowe, będące oryginalnymi osiągnięciami mgr Osiaka. Pierwszym z nich jest uogólnienie metody Clarke'a, metody opracowanej z początkiem lat 70-tych w celu badania stabilności stanów stacjonarnych w układach nieodwracalnych reakcji chemicznych przy pomocy teorii grafów. Uogólnienie mgr Osiaka pozwala na usunięcie niektórych wad metody Clarke'a, z których najpoważniejszą jest na pewno zakres stosowalności. Mianowicie metoda ta została opracowana tylko dla układów reakcji chemicznych nieodwracalnych. Wadą jest również, zwłaszcza dla potencjalnego użytkownika, mało przejrzysty i nieprecyzyjny sposób opisu metody.

Doktorant modyfikując metodę Clarke'a usunął wszystkie te wady, dzięki czemu zakres stosowalności jest większy a ilość operacji podczas badania stabilności stanów stacjonarnych mniejsza. Wprowadzenie też prostszej terminologii powoduje, że zmodyfikowana metoda jest przystępniejsza dla użytkownika.

W następnym rozdziale V doktorant przedstawił zasadnicze wyniki swoich dociekań i z tego względu jest to najciekawszy rozdział tej rozprawy. Po krótkim wstępie dotyczącym niektórych twierdzeń Horna odnośnie grafów krótkich kompleksów przechodzi mgr Osiak do opisu w języku teorii grafów układów liniowych pseudo-otwartych mono- i multi-enzymatycznych aby następnie zająć się układami nieliniowymi. Do zasadniczych wyników tego rozdziału należy dowód twierdzenia o ogólnej postaci równań szybkości reakcji enzymatycznych w stanie stacjonarnym, o mechanizmie uporządkowanym lub ping-pong, odnoszącym się do układów mono-enzymatycznych, liniowych, pseudo-otwartych. Dla takich układów równań doktorant wykazał też, że istnieje tylko jeden dodatni stan stacjonarny, który jest jakościowo stabilny.

W dalszej części rozdziału mgr Osiak zajmuje się mono- i multi-enzymatycznymi układami nieliniowymi otwartymi, stosując do ich opisu grafy komunalne. W szczególnie prosty i przejrzysty sposób przedstawił doktorant metodę konstrukcji multigrafu komunalnego w oparciu o elementarne równania stechiometryczne układów reakcji katalizowanych przez jeden lub więcej enzymów. Udowodnił też istotne twierdzenia dotyczące stabilności stanów stacjonarnych.

Do analizy tych samych otwartych układów nieliniowych doktorant zastosował też grafy kompleksów, podając na zakończenie rozdziału odpowiedniość jaka istnieje między tymi dwoma różnymi geometrycznymi reprezentacjami równań dynamiki.

W przypadku opisu reakcji enzymatycznych przy pomocy potencjałów chemicznych doktorant także zastosował odwzorowanie geometryczne, tym razem przy pomocy grafów powiązań. Rozdział VI zawiera właśnie bardzo interesujący sposób konstruowania grafów powiązań dla enzymatycznych układów nieliniowych otwartych i zamkniętych.

Całość rozprawy zamyka rozdział dotyczący wniosków końcowych oraz spis cytowanej literatury fachowej obejmujący 103 pozycje, głównie z okresu ostatnich 5 lat. Praca napisana jest w sposób logiczny, jasny i w miarę zwięzły. **Jedynym mankamentem utrudniającym czytelnikowi studiowanie pasjonującej treści tego dzieła jest ciągła zmiana symboliki tych samych pojęć i to często na dwóch sąsiednich stronach. Uniemożliwia to oczywiście wprowadzenie jednolitego spisu symboli dla całej rozprawy.** Drobną uwagą jest przy tym stwierdzenie, że jednym z celów pracy było "dokonanie unifikacji terminologii stosowanej w literaturze dotyczącej zastosowań teorii grafów" [cyt. str. 1 (9) rozprawy] co autor z powodzeniem przeprowadził. **Natomiast zabrakło ja-**

kość mgr Osiakowi odwagi aby ujednolicić też symbolikę pojęć. Myślę, że zwykłym przeoczeniem (a może skromnością!) jest również nie zamieszczenie w wynikach końcowych pracy zdania o unifikacji terminologii teorii grafów, a przecież wkład pracy potrzebny do tego jest porównywalny z innymi oryginalnymi opracowaniami rozprawy. Nie jest to jedyne umyślne czy nieumyślne przeoczenie, gdyż w wynikach końcowych brak jest także zdania o opracowaniu konstrukcji grafów powiązań dla enzymatycznych układów nieliniowych zamkniętych.

Oczywiście tak drobne przeoczenia nie umniejszają w niczym wartości całej rozprawy, która zawiera znaczną liczbę nowych, oryginalnych konstruktywnych rozwiązań w dziedzinie badania stabilności stanów stacjonarnych układów enzymatycznych metodami teorii grafów. Zastosowanie w tych przypadkach grafów kompleksów oraz grafów powiązań umożliwia w prosty sposób, bez uciekania się do skomplikowanych obliczeń szczegółowych możliwych tylko na szybkich maszynach cyfrowych, przeprowadzenie analizy stabilności stanów stacjonarnych w sposób jakościowy, wystarczający dla większości celów poznawczych. Natomiast zastosowanie grafów komunalnych umożliwia taką analizę zarówno jakościową jak i ilościową.

Wydaje się, że jeszcze jeden aspekt rozprawy jest godny podkreślenia. Otóż dziedzina jaką zajął się mgr Osiak, z wykształcenia fizyk, wymaga opanowania wiadomości teoretycznych zarówno z fizyki jak i chemii oraz biochemii ze szczególnym uwzględnieniem enzymologii. We wszystkich tych naukach, jak wynika z treści rozprawy, doktorant osiągnął taki poziom wiadomości, że z pełną swobodą rozwiązuje trudne problemy znajdujące się na pograniczu tych trzech dyscyplin.

Reasumując wszystko powyższe uważam, że rozprawa została napisana w sposób posty i zrozumiały a podane w niej wnioski są logiczne i oryginalne. Wyniki dociekań w pełni odpowiadają założonemu celowi pracy. Autor wykazał się też umiejętnością wyboru oryginalnej metody rozwiązywania postawionego przez siebie celu. Uważam, że osiągnięte przez mgr Osiaka wyniki, ze względu na ich wagę powinny być jak najszybciej spopularyzowane.

Biorąc to wszystko pod uwagę, wyrażam przekonanie, że rozprawa doktoranta mgr Osiaka w pełni odpowiada wymogom ustawowym i dlatego wnoszę o dopuszczenie mgr Osiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uważam również, że cenne wyniki uzyskane przez mgr Osiaka zasługują na to, by jego rozprawę wyróżnić nagrodą.

Doc. dr hab. Kornel Nowak
Akademia Medyczna we Wrocławiu
Instytut Biochemii i Biofizyki
Zakład Biochemii
Wrocław, dnia 1.VI.1978

Recenzja Lucjana Szamkołowicza

W latach 1953-56 metody rozwiązywania układów liniowych równań algebraicznych zostały wzbogacone przez zastosowanie grafów przepływu sygnałów. Powstają teorie grafów Masona i grafów Coatesa wykorzystane w teorii układów elektrycznych. Już wówczas King i Altman zastosowali model grafowy w zadaniach kinetyki procesów enzymatycznych. W latach 1966-67 rozwinęli te metody Volkenstein i Goldstein. Należy zauważyć, że zarówno problematyka grafów przepływu sygnałów jak i teoria Feynmana (1948-49) wykorzystująca model grafowy w mechanice kwantowej, czy wykorzystanie grafów do badań osobliwości Landaua s-macierzy Heinsenberga (Pham, 1967) nie wniosły nic nowego do samej teorii grafów i są traktowane jako niezależne gałęzie związane raczej z zastosowaniem matematyki. Model grafowy jest tu wykorzystywany jako środek do rozwiązania konkretnych zagadnień praktycznych i na ich potrzeby wprowadza się pewne operacje związane najczęściej z modelem macierzowym i operacjami na macierzach. W konkretnych zadaniach wykorzystuje się przy tym twierdzenia należące do klasycznej teorii grafów. W pracach z tego zakresu brak jest jednolitej terminologii i precyzji w formułowaniu podstawowych pojęć. Odczuwa się potrzebę uporządkowania materiału w postaci monografii.

Mgr Zbigniew Osiak postawił w swojej pracy za cel nie tylko przedstawienie własnych wyników z zastosowania teorii grafów do analizy stabilności stanów stacjonarnych w sieciach reakcji enzymatycznych lecz również opracowanie monografii związanej z tą problematyką. Zgodnie z tymi założeniami rozdziały I-III oraz §§ 1÷3 rozdziału IV stanowią rozbudowany wstęp rozprawy doktorskiej poświęcony zarówno klasyfikacji układów enzymatycznych i metodom rozwiązywania zadań kinetyki reakcji enzymatycznych jak i teorii stabilności i elementom teorii grafów.

§ 4 rozdziału IV jest poświęcony modyfikacji metody Clarke'a badania stabilności stanów stacjonarnych w sieciach nieodwracalnych reakcji chemicznych. Autor wprowadza tu pojęcie grafu komunalnego i uogólnia metodę Clarke'a. Metoda grafów komunalnych zostaje wykorzystana w rozdziale V, który jest poświęcony analizie stabilności stanów stacjonarnych w sieciach reakcji enzymatycznych. Dla mono-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych autor udowodnił twierdzenia 28÷32.

Modele i metody grafowe pozwalają uzyskanie informacji o stabilności stanów stacjonarnych bez wypisywania w jawnej postaci jakichkolwiek równań. Dają one również możliwość konstrukcji układów o zadanych własnościach. Twierdzenia 30÷32 zawierają warunki wystarczające na to aby dodatni stan stacjonarny był warunkowo niestabilny. Autor wykorzystuje twierdzenie 31 do konstrukcji mono-enzymatycznych nieliniowych układów otwartych posiadających warunkowo niestabilne stany stacjonarne.

Korzystając z metody grafów przepływu sygnałów, Z. Osiak udowodnił dla mono-enzymatycznych liniowych pseudo-otwartych układów twierdzenie 27, w którym podana została ogólna postać równań w stanie stacjonarnym dla reakcji enzymatycznych o mechanizmach uporządkowanych i ping-pong.

Rozdział VI został poświęcony konstrukcji i wykorzystaniu grafów powiązań dla reakcji enzymatycznych oraz przedstawienia ich związku z grafami komunalnymi. Grafy powiązań wykorzystał autor do interpretacji dla destabilizujących interakcji Tysona. Główne wyniki opublikował w *Studia Biophysica*. Grafy kompleksów zostały przez Z. Osiaka wykorzystane również do analizy układów enzymatycznych.

Recenzent ma zastrzeżenia zarówno do ogólnej redakcji pracy jak i do redakcji niektórych jej fragmentów. Praca zawiera również kilka usterek natury formalnej jak np. brak założenia spójności definicji drzewa na str. 43 (48). Zastrzeżenia te nie wpływają na ogólną ocenę pracy.

Zbigniew Osiak wykazał dokładną znajomość aktualnego stanu badań z omawianej dziedziny. Oryginalne wyniki autora stanowią istotny wkład do zastosowań teorii grafów w zadaniach kinetyki reakcji chemicznych i termodynamiki procesów nieodwracalnych.

Uważam, że praca mgr Zbigniewa Osiaka spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wnoszę o dopuszczenie do dalszych faz przewodu doktorskiego.

Doc. dr Lucjan Szamkołowicz
Politechnika Wrocławska
Instytut Matematyki
Wrocław, dnia 21.VII.1978



Zbigniew Osiak

Należę do pokolenia fizyków, dla których idolami byli Albert Einstein, Lew Dawidowicz Landau i Richard P. Feynman. Einstein zniewolił mnie potęgą swej intuicji. Landaua podziwiam za rzetelność, precyzję i prostotę wywodów oraz instynktowne wyczuwanie istoty zagadnienia.

Feynman urzekł mnie lekkością narracji i subtelnym poczuciem humoru.