

# Biokémiai motivációjú nemlineáris rendszererek strukturális analízise

A Ph.D. disszertáció tézisei



Ács Bernadett

Témavezető:  
Dr. Szederkényi Gábor, D.Sc.

Pázmány Péter Katolikus Egyetem  
Információs Technológiai és Bionikai Kar  
Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori  
Iskola

2018



# 1. Bevezetés

Bármely eszköz vagy rendszer fejlesztéséhez és/vagy üzemeltetéséhez szükséges a lehetséges állapotok valamilyen szintű ismerete. A különböző események, illetve az ezeket leíró mennyiségek közötti kapcsolatok feltárására és értelmezésére széles körben sikerrel alkalmaznak kvantitatív matematikai modelleket. Bár ezek a modellek a valóságnak csak bizonyos kiemelt aspektusait írják le, a gyakorlati alkalmazások során ez az esetek többségében elegendő.

Az élő szervezetek és egyéb bonyolult rendszerek működése általában komplex folyamatokkal írható le. Ennek változó időben és/vagy térben változó mennyiségek, melyeknek modellezésére általában dinamikai rendszereket alkalmaznak. Ennek eredményeként a rendszerbiológia területén belül is gyakran alkalmazott és intenzíven kutatott az ilyen típusú modellek elmélete.

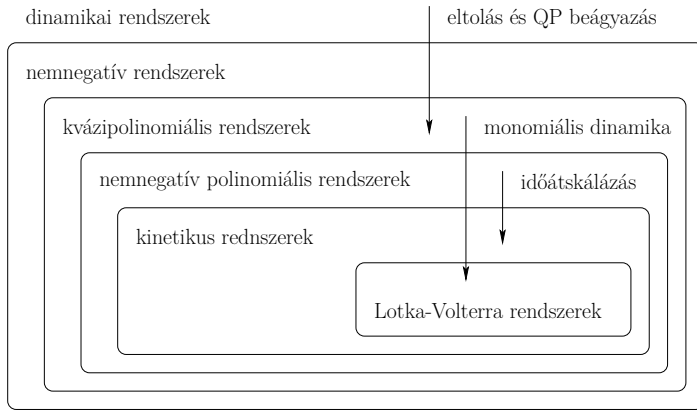
Számos valós problémát leíró rendszer, mint például gazdasági, populáció dinamikai vagy biokémiai modellek esetén a változók csak nemnegatív értékeket vehetnek fel, ezért az ilyen folyamatok megértéséhez a nemnegatív rendszerek elméletének alkalmazása szükséges [1]. Egy dinamikai rendszert nemnegatívnak nevezünk, ha nemnegatív kezdeti érték esetén a trajektóriák nem lépnek ki a nemnegatív ortánsból. (Amennyiben a változók pozitivitása is teljesül, pozitív rendszerről beszélünk.) Dinamikai rendszerek egy széles osztálya transzformálható át nemnegatív rendszerré; ilyen modellek esetén a koordináták nemnegatív ortánsba való eltolásával majd a modell további transzformációjával elérhető, hogy a trajektóriák egy megadott tartományban maradjanak [2].

A nemnegatív rendszerek egy ennél speciálisabb osztályát alkotják a kvázipolinomiális (QP) rendszerek. Ezt a rendszermodellt Brenig definiálta először 1988-ban [3], és igazolta, hogy a sima dinamikai rendszerek jelentős része algoritmikusan áttranszformálható QP modell alakra. Ezen módszer alkalmazásával a QP rendszerek egy sokkal szélesebb modellosztály karakterizálására váltak alkalmassá.

Ha egy rendszermodellt leíró dinamikai egyenletrendszer elemei többváltozós polinom alakban is megadhatók, akkor a modellt polinomiális rendszernek nevezzük. Jelen dolgozat célja a polinomiális rendszerek egy speciális osztályát alkotó, a tömeghatás kinetikával jellemezhető kémiai reakcióhálózatok dinamikáját leíró kinetikus rendszerek strukturális és számítási analízise. Speciális tulajdonságaik ellenére a kinetikus rendszerek modellezés szempontjából igazán sokoldalú eszközök, és megfelelő modelltranszformációk használatával a legtöbb nemnegatív rendszer-

dell áttranszformálható kinetikus alakra [3, 4].

A dinamikai rendszerek különböző típusai, a közöttük lévő viszony illetve a legfontosabb transzformációk az 1. ábrán láthatók.



1. ábra. Dinamikai rendszerek osztályai és lehetséges transzformációik.

Tömeghatás kinetikával jellemezhető kémiai reakcióhálózatokat eredetileg csak kémiai és biokémiai folyamatok dinamikai modellezése során alkalmaztak. Ezek a modellek azonban dinamikai jelenségek széles skálájának leírására alkalmasak, ezért ma már számos más természettudományi és műszaki területen is alkalmazzák őket, például komplex hálózatok, szállítási feladatok vagy járványok terjedésének modellezésére [5, 2].

A kinetikus rendszerek osztálya kémiai reakcióhálózatokkal definiálható, a kinetikus tulajdonság ellenőrzéséhez azonban nem szükséges egy a dinamikát ténylegesen realizáló kémiai reakcióhálózat megadása, elegendő megvizsgálni a monomiális együtthatók előjelmintázatát [6].

Ismert, hogy egy kinetikus rendszernek általában több különböző realizációja is van. Ezt a jelenséget makro-ekvivalenciának vagy dinamikus ekvivalenciának nevezzük [7]. A dinamikus ekvivalencia egy a dolgozatban is vizsgált általánosítása az úgynevezett lineáris konjugálttság. Ebben az esetben egy pozitív definit diagonális transzformációt alkalmazunk az állapotváltozók terében [8]. Könnyen látható, hogy a transzformáció megőrzi a rendszer kinetikus tulajdonságát és az olyan alapvető kvalitatív dinamikai tulajdonságokat is, mint a stabilitás, az egyensúlyi pontok

multiplicitása vagy a megoldások korlátossága. A paraméterek transzformálásából fakadó nagyobb szabadsági foknak köszönhetően azonban általában nagyobb a lehetséges realizációk száma mint dinamikus ekvivalencia esetén.

A reakcióhálózatok reprezentálhatók egy élsúlyozott irányított gráf, az úgynevezett Feinberg-Horn-Jackson gráf alkalmazásával is. Ez a gráf alkalmas a reakcióhálózatban lezajló reakciók illetve a hálózat egyéb szerkezeti jellemzőinek ábrázolására. Egyes esetekben a hálózat dinamikai és strukturális tulajdonságai kapcsolatban állnak egymással, függetlenül a reakciósebességi állandók tényleges értékeitől. Az 1970-es évek óta ennek a kérdésnek a vizsgálata jelentős kutatási területté fejlődött, és számos gyakorlati és elméleti eredmény született a témában [7].

Egy adott polinomiális rendszer kinetikus tulajdonságának eldöntésére létezik egy szimbolikus módszer is, amely meghatározza a dinamikai egy speciális realizációját, az úgynevezett kanonikus struktúrát [6]. Az ettől különböző realizációk kiszámításához azonban más módszerek alkalmazására van szükség.

A kémiai reakcióhálózatok egyszerű algebrai struktúraként definiálhatók, mely lehetővé teszi a modell dinamikai és strukturális vizsgálatára [9, 1] vagy akár irányítására [10] is alkalmas hatékony számítási módszerek tervezését. Egy adott kinetikus rendszer realizációi lineáris egyenletek és egyenlőtlenségek segítségével karakterizálhatók, így vizsgálatukra megfelelő számítási módszer a lineáris optimalizáció. A modell egyszerűségét kihasználva pedig már számos olyan módszert kifejlesztettek, melyek alkalmasak speciális tulajdonságokkal rendelkező – pl. sűrű/ritka, komplex kiegyensúlyozott, gyengén reverzibilis vagy minimális deficienciájú – lineárisan konjugált illetve dinamikus ekvivalens realizációk meghatározására.

## 2. Alapvető fogalmak és jelölések

Az alábbiakban a tézis témájához kapcsolódó legfontosabb fogalmak és eszközök rövid ismertetése olvasható.

A **polinomiális rendszerek** általános alakja egy  $x : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$  függvény, egy  $M \in \mathbb{R}^{n \times p}$  együtttható mátrix és egy  $\varphi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^p$  monom függvény által definiálható, ahol a koordinátafüggvények  $\varphi_j(x) = \sum x_i^{\beta_{ij}}$  alakban adhatók meg és  $\beta_{ij} \in \mathbb{N}$  teljesül minden  $i \in \{1, \dots, n\}$  és  $j \in \{1, \dots, p\}$  index esetén. A jelölések alkalmazásával egy polinomiális

rendszer az alábbi alakban adható meg:

$$\dot{x} = M \cdot \varphi(x) \quad (1)$$

Definíció szerint egy polinomiális rendszer kinetikus akkor és csak akkor, ha létezik olyan kémiai reakcióhálózat (CRN), hogy a két rendszer dinamikája megegyezik. Egy **kémiai reakcióhálózat** három halmazzal karakterizálható.

$$\begin{aligned} \text{anyagok:} \quad & \mathcal{S} = \{X_i \mid i \in \{1, \dots, n\}\} \\ \text{komplexek:} \quad & \mathcal{C} = \{C_j = \sum_{i=1}^n \alpha_{ji} \cdot X_i \mid \alpha_{ji} \in \mathbb{N}\} \\ \text{reakciók:} \quad & \mathcal{R} \subseteq \{(C_i, C_j) \mid C_i, C_j \in \mathcal{C}\} \end{aligned}$$

A  $(C_i, C_j)$  reakció intenzitását  $i, j \in \{1, \dots, m\}$ ,  $i \neq j$  index értékek esetén a  $k_{ij} \in \mathbb{R}_+$  **reakciósebességi együttható** határozza meg. A reakció pontosan akkor megy végbe a hálózatban, ha  $k_{ij}$  pozitív.

Egy reakcióhálózat kvantitatív tulajdonságai speciális mátrixokkal is megadhatók. A komplexek struktúráját meghatározó lineáris kombinációkat az  $Y \in \mathbb{N}^{n \times m}$  **komplex kompozíciós mátrix** kódolja, ahol

$$[Y]_{ij} = \alpha_{ji} \quad i \in \{1, \dots, n\}, j \in \{1, \dots, m\} \quad (2)$$

A hálózat struktúráját pedig a reakciósebességi együtthatók alkalmazásával az  $A_k \in \mathbb{R}^{m \times m}$  **Kirchhoff mátrix** definiálja, melynek elemei az alábbi alakúak:

$$[A_k]_{ij} = \begin{cases} k_{ji} & \text{ha } i \neq j \\ -\sum_{l=1, l \neq i}^m k_{il} & \text{ha } i = j \end{cases} \quad (3)$$

Ha a rendszerben lévő anyagok időfüggő koncentrációját az  $x : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}_+^n$  függvény írja le, akkor a koncentrációk tömeghatás törvényének megfelelő dinamikája az alábbi polinomiális rendszer alakban adható meg:

$$\dot{x} = Y \cdot A_k \cdot \psi^Y(x) \quad (4)$$

ahol  $\psi^Y : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$  a CRN **monom függvénye**. A koordinátafüggvények az egyes komplexeknek felelnek meg és az alábbi képlettel definiálhatóak:

$$\psi_j^Y(x) = \prod_{i=1}^n x_i^{Y_{ij}} \quad j \in \{1, \dots, m\} \quad (5)$$

Az (1) polinomiális rendszer **kinetikus**, ha létezik egy olyan  $(Y, A_k)$  mátrixpár által karakterizált CRN, hogy az alábbi egyenlőség teljesül:

$$M \cdot \varphi(x) = Y \cdot A_k \cdot \psi^Y(x) \quad (6)$$

Ekkor az  $(Y, A_k)$  CRN-t az (1) kinetikus rendszer dinamikusan ekvivalens realizációjának nevezzük.

A dinamikus ekvivalencia fogalma kiterjeszhető arra az esetre, amikor az  $x$  állapotváltozón egy  $T \in \mathbb{R}^{n \times n}$  pozitív definit diagonális mátrix által definiált transzformáció hat:  $\bar{x} = T^{-1} \cdot x$ , illetve  $x = T \cdot \bar{x}$ .

Az  $(Y, A_k)$  CRN a transzformált modell egy realizációja, elnevezésben az (1) kinetikus rendszer egy **lineárisan konjugált realizációja**, ha létezik olyan  $T \in \mathbb{R}^{n \times n}$  pozitív definit diagonális mátrix amelyre az alábbi egyenlőség teljesül:

$$Y \cdot A_k \cdot \psi^Y(x) = T^{-1} \cdot M \cdot \Phi_T \cdot \varphi(x) \quad (7)$$

ahol  $\Phi_T \in \mathbb{R}^{p \times p}$  egy  $T$  által meghatározott pozitív definit diagonális mátrix. Könnyen látható, hogy a dinamikusan ekvivalens realizációk a lineárisan konjugált realizációk egy speciális osztályát alkotják, ahol  $T$  az egységmátrix.

Az  $\mathcal{S}, \mathcal{C}, \mathcal{R}$  hármas és a  $k_{ij}$ ,  $i, j \in \{1, \dots, m\}$ ,  $i \neq j$  reakciósebességi együtthatók által meghatározott CRN **reakciógráfja** a  $G(V, E)$  élsúlyozott irányított gráf, ahol a  $w : E(G) \rightarrow \mathbb{R}_+$  függvény definiálja a súlyokat és az alábbi feltételek teljesülnek:

- a **csúcsok** a komplexeknek felelnek meg –  $V(G) = \mathcal{C}$
- az **irányított élek** reprezentálják a reakciókat –  $E(G) = \mathcal{R}$
- az **élsúlyok** a reakciósebességi együtthatók –  $w((C_i, C_j)) = k_{ij}$

Egy adott él akkor és csak akkor szerepel a reakciógráfban, ha a hozzá tartozó reakció, figyelembe véve az irányítást is, jelen van a reakcióhálózatban, és az él súlya a reakcióhoz tartozó sebességi együttható. Az élsúlyozás nélkül definiált gráfot **reakciógráf struktúrájának** nevezzük.

### 3. Számítási módszerek

A kinetikus rendszert formális leírásának módosításával és a komplexhalmaz rögzítésével a (7) egyenlettel ekvivalens alábbi egyenlőséget kapjuk:

$$Y \cdot A_b = T^{-1} \cdot M \quad (8)$$

ahol  $A_b = A_k \cdot \Psi_T^{-1}$  szintén egy Kirchhoff mátrix, mely ugyanazt a reakciógráf struktúrát reprezentálja mint  $A_k$ . Mivel az  $Y$  és  $M$  mátrixok rögzítettek, a fenti egyenlet mindkét oldala lineáris függvény. Ennek alapján, illetve a mátrixok tulajdonságait leíró egyenlőtlenségek felhasználásával megadható a lineárisan konjugált realizációkat meghatározó lineáris programozási modell.

A modell paraméterei az  $M$  és  $Y$  mátrixok, melyek karakterizálják a kinetikus rendszert és a rögzített komplexhalmazt. Az optimalizációs változók pedig az  $A_b$  és  $T^{-1}$  mátrixok elemei. Ezek az értékek közvetlenül meghatározhatók az egyenletekből és egyértelműen definiálják a kiszámított reakcióhálózatot. A (9) egyenlet a lineáris konjugáltság teljesülését biztosítja, a (10), (11) és (12) egyenletek pedig ahhoz szükségesek, hogy az  $A_b$  és  $T^{-1}$  mátrixok megfeleljenek a definíciójukban megadott tulajdonságoknak.

$$Y \cdot A_b - T^{-1} \cdot M = \mathbf{0}^{n \times m} \quad (9)$$

$$\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^m [A_b]_{ji} = -[A_b]_{ii} \quad i \in \{1, \dots, m\} \quad (10)$$

$$[A_b]_{ij} \geq 0 \quad i, j \in \{1, \dots, m\}, i \neq j \quad (11)$$

$$[T^{-1}]_{ll} > 0 \quad l \in \{1, \dots, n\} \quad (12)$$

Speciális realizációk meghatározása esetén kiegészíthető a modell további lineáris korlátokkal, illetve ennek megfelelően definiálható az optimalizációt meghatározó lineáris célfüggvény is.

LP problémák megoldására többféle polinom idejű algoritmus létezik, az első bizonyítottan helyes megoldás a Dantzig által 1947-ben kifejlesztett szimplex módszer, mely a legtöbb gyakorlati alkalmazás esetén polinom időben lefut. Később más módszereket is kidolgoztak lineáris programozási feladatok hatékony megoldására, ilyen például a criss-cross algoritmus vagy az ellipszoid módszer [11].

Egyes speciális realizációk kiszámításához szükség lehet folytonos és egészértékű változók egyidejű alkalmazására, így a probléma kevert egészértékű programozási (MILP) feladatként írható fel. Ez azonban NP-teljes probléma, mely a gyakorlati alkalmazások szempontjából azt jelenti, hogy kiszámítására nem létezik hatékony algoritmus, csak közelítő megoldások, mint pl. az LP relaxált megoldása, vagy pontos de nem polinom idejű megoldások, mint az elvágó sík módszere illetve a korlátozás és



sztétválasztás módszere. Mivel a kizárólag folytonos változókat használó LP problémák megoldására lényegesen hatékonyabb algoritmusok léteznek, a modellek felépítése során érdemes kerülni az egészértékű változók alkalmazását.

## 4. Új tudományos eredmények

A sűrű realizációk kiszámítása első megközelítésben kevert egészértékű (MILP) probléma alakban írható fel. Az irodalomban található megoldások azonban vagy nem igazán hatékonyak, vagy bár polinom időt igényelnek, de csak bizonyos feltételek esetén működnek. Konvex geometriai eszközök alkalmazásával azonban hatékonyan megoldható ez a probléma. A kapcsolódó eredmények az I. Tézispontban vannak megfogalmazva.

A gyengén reverzibilis CRN realizációk egy intenzíven vizsgált osztály, mivel esetükben kapcsolat van a CRN strukturális és dinamikai tulajdonságai között. Ebben a témában az egyik legfontosabb eredmény a Zéró deficiencia tétel, mely szerint a gyengén reverzibilis és nulla deficienciájú realizációk lokálisan, és egyes speciális esetekben globálisan stabil egyensúlyi ponttal rendelkeznek, függetlenül a reakciósebességi együtthatók tényleges értékeitől. Emiatt hasznos lehet egy olyan módszer kidolgozása, amely alkalmas egy kinetikus rendszer lineárisan konjugált gyengén reverzibilis realizációinak kiszámítására. Az eredmények a II. Tézispontban vannak összefoglalva.

A fenti speciális esetek kezelése után természetes módon adódik a kérdés: Létezik olyan hatékony számítási módszer, amely meghatározza az összes olyan reakciógráf struktúrát, amelyek egy adott kinetikus rendszer lineárisan konjugált CRN realizációit reprezentálják? A válasz igen, a dolgozatban két ilyen algoritmus is bemutatásra kerül. A kapcsolódó eredmények a III. Tézispontban vannak felsorolva.

Definiálható a kinetikus rendszerek egy olyan általánosított modellje, amelyben a paraméterek bizonytalansága illetve hozzáadott lineáris korlátok egyaránt értelmezhetők. Amennyiben az ismeretlen paraméterek lehetséges értékei egy konvex poliéderrel reprezentálhatók, a hasonló modellstruktúrából adódóan számos általános kinetikus rendszerekre vonatkozó eredmény alkalmazható a bizonytalan kinetikus modellek esetére is. A kapcsolódó eredmények a IV. Tézispontban vannak megfogalmazva.

**I. Tézispont:** *Geometriai eszközök használatával kinetikus rendszer sűrű realizációjára vonatkozó új eredményeket igazoltam.*

A realizációk az Euklideszi tér pontjaiként reprezentálva egy konvex poliédert határoznak meg, ez a tulajdonság pedig számítási szempontból is alkalmazható.

**I.a Tézispont:** *Igazoltam, hogy egy rögzített komplexhalmazon definiált, véges sok lineáris korláttal kiegészített kinetikus rendszer sűrű lineárisan konjugált realizációja szuperstruktúrát alkot a korlátos modell realizációinak halmazában.*

A disszertációban bemutatott algoritmusok helyessége a sűrű realizációk szuperstruktúra tulajdonságán alapul.

Az eredmények részletes leírása a [13], [17], [18] cikkekben, illetve a dolgozat 3.1 alfejezetében található.

**I.b Tézispont:** *Kifejlesztettem egy új algoritmust, amely polinom időben meghatározza egy rögzített komplexhalmazon definiált, véges sok lineáris korláttal kiegészített kinetikus rendszer egy sűrű lineárisan konjugált realizációját.*

A módszer előnye, hogy lineáris optimalizálási eszközöket használ egészértékű változók alkalmazása nélkül, nem igényli a változók semmiféle korlátozását és tetszőleges kinetikus rendszer esetén alkalmazható. Bebizonyítottam, hogy az algoritmus valóban az adott kinetikus rendszer sűrű lineárisan konjugált, illetve speciális eseteként a sűrű dinamikus ekvivalens realizációját határozza meg. Ez az algoritmus szubrutinként alkalmazásra kerül a II, III.a, III.b és IV.b Tézispontokban szereplő algoritmusokban.

Igazoltam továbbá, hogy a változókhoz definiált tetszőleges felső korlátok esetén a lineárisan konjugált realizációkat reprezentáló reakciógráf struktúrák halmaza azonos a korlátozás nélküli modellhez tartozó struktúrák halmazával, így a korlátos változókat alkalmazó számítógépes implementációk minden esetben helyes eredményt adnak.

Az eredmények részletes leírása a [13], [17] cikkekben, illetve a dolgozat 3.2 alfejezetében található.

**II. Tézispont:** *A [12] cikkben bemutatott módszert általánosítva megadtam egy olyan algoritmust, mely egy adott kinetikus rendszer egy lineárisan konjugált gyengén reverzibilis realizációját határozza meg.*

Bizonyítottam, hogy az algoritmus polinom időben kiszámítja a kinetikus rendszer sűrű gyengén reverzibilis lineárisan konjugált realizációját, amennyiben ilyen létezik.

Igazoltam továbbá, hogy a kiszámított sűrű gyengén reverzibilis realizáció szuperstruktúráját definiál a kinetikus rendszer összes lineárisan konjugált gyengén reverzibilis realizációinak halmazában.

Az eredmények részletes leírása a [13], [17], [18] cikkekben, illetve a dolgozat 4. fejezetében található.

**III. Tézispont: *Új eredményeket bizonyítottam egy adott kinetikus rendszer összes lehetséges strukturálisan különböző lineárisan konjugált realizációira vonatkozóan.***

**III.a Tézispont: *Igazoltam egy új algoritmus helyességét, amely egy rögzített komplexhalmazon definiált kinetikus rendszer lineárisan konjugált realizációit reprezentáló összes lehetséges reakciógráf struktúráját meghatározza.***

Ez az algoritmus az irodalomban megtalálható első megoldás adott kinetikus dinamika összes lehetséges realizáló struktúráinak meghatározására. A lehetséges struktúrák nagy száma miatt a teljes futásidő exponenciális, azonban igazoltam, hogy két egymás utáni realizáció megtalálása között mindig polinom idő telik el. További előny, hogy párhuzamos – pl. többmagos architektúrán való – futtatásra is alkalmas az algoritmus. Az eredmények részletes leírása a [14], [19], [20] cikkekben, illetve a dolgozat 5.1 alfejezetében található.

**III.b Tézispont: *Kifejlesztettem egy új hatékony algoritmust, amely meghatározza egy adott kinetikus rendszer összes strukturálisan különböző lineárisan konjugált realizációit.***

Bizonyítottam, hogy ez az algoritmus szintén meghatároz minden olyan reakciógráf struktúráját, amelyek egy adott kinetikus rendszer lineárisan konjugált realizációit reprezentálják rögzített komplexhalmaz esetén.

Megmutattam továbbá, hogy az algoritmus minden struktúráját csak egyszer határoz meg, és alkalmas párhuzamos implementálásra.

Az algoritmus hatékonysága összehasonlításra került a III.a Tézispontban szereplő algoritmussal, és látható, hogy az új algoritmus minden példa esetén több mint 80 %-kal kevesebb optimalizációs lépést használ. Az eredmények részletes leírása a [15], [21] cikkekben, illetve a dolgozat 5.2 alfejezetében található.

**IV. Tézispont: *Új eredményeket bizonyítottam a bizonytalan kinetikus rendszerek egy speciális változatára vonatkozóan, ahol a paraméterértékek egy konvex poliéder pontjai.***

A bevezetett modell a kinetikus rendszerek egy általánosabb fajtája, amely hozzáadott lineáris korlátok egy véges halmazát is tudja kezelni.

**IV.a Tézispont:** *Megmutattam, hogy a sűrű realizáció szuperstruktúra tulajdonsága a lineáris korlátokkal kiegészített bizonytalan modell esetén is teljesül.*

Ez a tulajdonság a bizonytalan modell megoldáshalmazának konvexitásából következik.

Az eredmények részletes leírása a [16], [22] cikkekben, illetve a dolgozat 6.1.2 alfejezetében található.

**IV.b Tézispont:** *Igazoltam, hogy a kinetikus rendszer sűrű realizációjának, az állandó reakciók halmazának és az összes lehetséges struktúrák halmazának meghatározására kifejlesztett algoritmusok alkalmazhatók a bizonytalan modell esetén is.*

Megmutattam továbbá, hogy a III.b Tézispontban bemutatott összes realizációk meghatározására kifejlesztett algoritmus párhuzamosítható.

Az eredmények részletes leírása a [16], [22] cikkekben, illetve a dolgozat 6.2 alfejezetében található.

## 5. Alkalmazási lehetőségek

Az algoritmusok széleskörűen felhasználhatók, akár más számítási módszerek részeként is. A sűrű realizációk számítására kifejlesztett módszer már a disszertációban alkalmazásra kerül más algoritmusokban.

A lineárisan konjugált gyengén reverzibilis realizációk kiszámítására általánosított algoritmus a probléma első megoldása, mely várhatóan új eredményeket fog generálni ezen speciális realizációkra vonatkozóan. Felhasználható például az, hogy az algoritmus által meghatározott sűrű gyengén reverzibilis realizáció szuperstruktúrát definiál a kinetikus rendszer gyengén reverzibilis realizációi között. Az algoritmus általánosítható a korlátos kinetikus rendszerek esetére is, ilyen számítási lépésekből pedig felépíthető egy olyan algoritmus, amely a kinetikus rendszer minden gyengén reverzibilis realizációját meghatározza.

Az összes reakciógráf struktúrát meghatározó algoritmusok alkalmazhatók olyan speciális tulajdonságokkal rendelkező realizációk lehetséges struktúráinak meghatározására is, amelyek egyébként nehezen karakterizálhatók, ilyenek például a ritka realizációk. Az algoritmusok alkalmazhatók továbbá dinamikán alapuló reakcióhálózat tervezésre is.

A bizonytalan paraméterekkel definiált modell tartogatja a legtöbb alkalmazási lehetőséget. Egy zajos mérések felhasználásával identifikált rendszermodell esetén például a paraméterek becsült értékei alapján határozható meg a disszertációban definiált bizonytalan kinetikus rendszer.

# Hivatkozások

- [1] W. M. Haddad, V.S. Chellaboina, and Q. Hui. *Nonnegative and Compartmental Dynamical Systems*. Princeton University Press, 2010.
- [2] N. Samardzija, L. D. Greller, and E. Wassermann. Nonlinear chemical kinetic schemes derived from mechanical and electrical dynamical systems. *Journal of Chemical Physics*, 90 (4):2296–2304, 1989.
- [3] L. Brenig. Complete factorisation and analytic solutions of generalized Lotka-Volterra equations. *Physics Letters A*, 133:378–382, 1988.
- [4] A. Figueiredo, T. M. Rocha Filho, and L. Brenig. Necessary conditions for the existence of quasi-polynomial invariants: the quasi-polynomial and Lotka-Volterra systems. *Physica A*, 262:158–180, 1999.
- [5] P. Érdi and J. Tóth. *Mathematical Models of Chemical Reactions. Theory and Applications of Deterministic and Stochastic Models*. Manchester University Press, Princeton University Press, Manchester, Princeton, 1989.
- [6] V. Hárs and J. Tóth. On the inverse problem of reaction kinetics. In M. Farkas and L. Hatvani, editors, *Qualitative Theory of Differential Equations*, volume 30 of *Coll. Math. Soc. J. Bolyai*, pages 363–379. North-Holland, Amsterdam, 1981.
- [7] F. Horn and R. Jackson. General mass action kinetics. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, 47:81–116, 1972.
- [8] M. D. Johnston and D. Siegel. Linear conjugacy of chemical reaction networks. *Journal of Mathematical Chemistry*, 49:1263–1282, 2011.
- [9] D. Angeli. A tutorial on chemical network dynamics. *European Journal of Control*, 15:398–406, 2009.
- [10] E. Sontag. Structure and stability of certain chemical networks and applications to the kinetic proofreading model of T-cell receptor signal transduction. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 46:1028–1047, 2001.
- [11] A. Schrijver. *Theory of Linear and Integer Programming*. Wiley & Sons, 1998.
- [12] G. Szederkényi, K. M. Hangos, and Zs. Tuza. Finding weakly reversible realizations of chemical reaction networks using optimization. *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.*, 67:193–212, 2012.

## A szerző folyóirat publikációi

- [13] B. Ács, G. Szederkényi, Z. A. Tuza, and Zs. Tuza. Computing linearly conjugate weakly reversible kinetic structures using optimization and graph theory. *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.*, 74:481–504, 2015. IF: 3.858, Q1.
- [14] B. Ács, G. Szederkényi, Zs. Tuza, and Z. A. Tuza. Computing all possible graph structures describing linearly conjugate realizations of kinetic systems. *Computer Physics Communications*, 204:11–20, 2016. IF: 3.936, D1.
- [15] B. Ács, G. Szederkényi, and D. Csercsik. A new efficient algorithm for determining all structurally different realizations of kinetic systems. *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.*, 77:299–320, 2017. IF: 3.139, Q1.
- [16] B. Ács, G. Szlobodnyik, and G. Szederkényi. A computational approach to the structural analysis of uncertain kinetic systems. *submitted*, 2017. <https://arxiv.org/abs/1704.08633>.

## A szerző konferencia publikációi

- [17] B. Ács. A new method for computing linearly conjugate weakly reversible structures of kinetic polynomial systems. In C. Wiuf and E. Feliu, editors, *Workshop on Mathematical Trends in Reaction Network Theory, July 1-3, 2015, Copenhagen, Denmark*, page 21, 2015.
- [18] B. Ács. Computing linearly conjugate weakly reversible kinetic structures using graph theory and optimization. In *PhD Proceedings Annual Issues of the Doctoral School, Faculty of Information Technology and Bionics*, pages 69–71, 2014.
- [19] Z. A. Tuza, B. Ács, G. Szederkényi, and F. Allgöwer. Efficient computation of all distinct realization structures of kinetic systems. In *6th IFAC Conference on Foundations of Systems Biology in Engineering, October 9-12, 2016 Magdeburg, Germany, IFAC-PAPERSONLINE 49:(26)*, pages 194–200, 2016.
- [20] B. Ács. Computational analysis of kinetic systems. In *PhD Proceedings Annual Issues of the Doctoral School, Faculty of Information Technology and Bionics*, pages 107–110, 2015.
- [21] B. Ács. Case studies for the structural analysis of biochemically motivated nonlinear systems. In *PhD Proceedings Annual Issues of the Doctoral School, Faculty of Information Technology and Bionics*, pages 117–120, 2016.
- [22] G. Szederkényi, B. Ács, and G. Szlobodnyik. Structural analysis of kinetic systems with uncertain parameters. In *2nd IFAC Workshop on Thermodynamic Foundations for a Mathematical Systems Theory - TFMSTII, September 28-30, 2016, Vigo, Spain, IFAC-PAPERSONLINE 49:(24)*, pages 24–27, 2016.