arXiv:2303.03960v2 [math.DS] 5 Apr 2024

小型反应网络多稳态区域的连通性

ALLISON MCCLURE 和 ANNE SHIU（德克萨斯农工大学）

Abstract. 多稳态区域是反应网络参数空间中能够产生多个稳态的部分。从数学上讲，该区域由使参数化多项式方程组具有两个或更多正根的正参数组成。近期的大量研究集中于分析具有生物学意义的反应网络的多稳态区域，并确定这些区域是否连通；事实上，更深入地理解此类区域的拓扑和几何性质，可能有助于阐明多稳态对扰动的稳健性。在此，我们关注小型网络的多稳态区域，即物种和反应数量都较少的网络。对于两类此类网络——具有一种物种及最多三个反应的网络，以及具有两种物种及最多两个反应的网络——我们证明其多稳态区域是连通的。我们还给出一个具有一种物种和六个反应的网络示例，其多稳态区域是不连通的。我们的证明依赖于三项式判别式的公式、小型多稳态网络的分类，以及 Feliu 和 Telek 的一项近期结果；该结果部分推广了笛卡尔符号法则。

关键词：稳态、多稳态、反应网络、质量作用动力学、判别式 MSC 分类号：37N25、92E20、12D10、37C25

1. Introduction

本文聚焦于这样一个问题：哪些反应网络会产生连通的多稳态区域？从数学角度看，这个问题可表述如下：对于某些由变量 x_1、x_2、...、x_n 构成，并涉及正实参数 κ_1、κ_2、...、κ_r 的多项式系统：

$$f_i(\kappa; x) \;=\; 0 \qquad \text{for } i = 1, 2, \ldots, n \;,$$

使该系统存在多个正实根 $x \in \mathbb{R}^n_{>0}$ 的参数向量 κ 所构成的集合，何时是连通的？

1.1. 研究动机。 反应网络广泛应用于系统生物学、生态学和流行病学等领域；其中一个关键问题是，由此产生的动力系统是否具有多稳态（即存在多个稳态）。在实际应用中，多稳态（更准确地说，是多稳态性）是细胞开关式行为和决策行为的基础 [19]。因此，许多研究都聚焦于哪些网络具有多稳态 [17]。

对于一个具有多稳态的网络，一个重要的后续问题是描述多稳态区域：使相应动力系统具有多稳态的所有参数（反应速率常数和/或守恒律取值）的集合。理解这种“参数空间的地理结构” [20] ——例如，这些区域是开集（因而是满维的）还是连通的？——近年来受到广泛关注，也可能有助于我们理解多稳态和多稳态性对扰动 [27]的鲁棒性。

1.2. 我们的贡献。我们的主要结果针对小型反应网络，具体如下。

定理 1.1. 如果 G 是一个满足以下条件之一的网络：(i) 恰好包含一种物种及最多三个反应；或 (ii) 恰好包含两种物种及最多两个反应，那么 G 的多稳态区域是连通的。

Date: 2024年4月5日。

定理 1.1 涵盖了正文中的定理5.3 和 5.8 。我们还给出了一个多稳态区域不连通的示例，该示例来自一个仅包含一种物种和六个反应的网络（命题 5.1）。据我们所知，文献中只有另一个网络被证明具有不连通的多稳态区域 [27]。此外，对于本文所考虑的所有网络，我们都完整描述了其多稳态区域（其中一些区域列于第 2 节的表 4中）。对于中等规模到大规模的网络（例如包含 10 个或更多反应的网络），这项工作通常是不可行的。我们的主要结果总结于表 1中。

物种数量	反应数量	多稳态区域是否连通?
1	至多 3	Yes
1	6 个或更多	是或否
2	至多 2 个	Yes

TABLE 1. 主要结果摘要（命题 5.1 和定理 5.3 以及 5.8）。

我们的证明依赖于 Joshi 和 Shiu 对小型多稳态网络的分类 [18]，以及关于多项式的两个结果：三项式判别式的一个公式 [24]，以及 Feliu 和 Telek 提出的一个部分推广笛卡尔符号法则的结果 [11]。

1.3. 与文献的关系。 其他研究者也分析了小型反应网络的多稳态区域。例如，Joshi 计算出了定义全开放单物种网络多稳态区域的（唯一）不等式，这类网络仅含一个非流反应，例如 $\{0 \rightleftarrows A,\ 2A \to 3A\}$ [15]。随后，Helmer 和 Feliu 使用 Gale 对偶，将 Joshi 的分析推广到任意数量的物种（同样针对仅含一个非流反应的网络） [8]；然而，他们的结果并未直接表明多稳态区域是连通的。Tang、Lin 和 Zhang 证明了相关结果 [25, 定理 6。1]。我们的工作大幅扩展了 Joshi 的结果（见例 5.5），但我们的结果并未涉及相关研究 [8, 25]。

如前所述，对于规模符合生物学实际的网络，通常难以（或至少不便于）完整描述多稳态区域。因此，一种方法是在多稳态区域内确定开子集。对于某些具有生化意义的网络，研究者利用代数技术，借助许多生化网络所产生的多项式系统中的结构与稀疏性，已经实现了这一目标 [2, 5, 12, 26]。Sadeghimanesh 和 England 提出了另一种方法，即用多项式超水平集近似多稳态区域 [22]。Bradford 等人则采用计算（符号和数值）技术，尝试深入了解这类区域 [3]。

最后，正如前文所述，近期人们对多稳态区域是否连通这一问题产生了浓厚兴趣。Feliu、Kaihnsa、de Wolff 和 Y¨ur¨uk 证明，对于一个重要的生物信号网络——具有顺序机制和分配式机制的双位点磷酸化循环，该区域[1]确实是连通的 [9, §5] ——随后又大幅推广了这一结果 [10]。他们的结果严格证明了 Nam等人 [20]近期对同一系统进行数值（而非符号）研究所得出的强烈暗示。（两项研究分析的差异在于考察的是多个稳态还是多个指数稳定稳态；不过，除去一个测度为零的集合，这些区域预计是一致的。）

关于多稳态区域连通性的其他结果归功于 Telek 和 Feliu [11, 27]。值得注意的是，他们给出了一种能够判定连通性的算法。然而，在某些情况下，该算法无法得出结论（我们的研究所分析的许多网络便属于这种情况）。

注 1.2。本文中所有出现的“连通”都可以替换为“路径连通”。事实上，对于欧几里得空间的开子集，这两个概念等价；而我们在例子和结果中考察的所有多稳态区域都是开集（实际上由严格不等式定义）。

[1]M更准确地说，我们将该区域称为“允许多稳态区域”（定义 4. 2).

1.4. 文章结构。 本文有两个背景部分：一个介绍多项式（第 2 节），另一个介绍反应网络（第 3 节）。在第 4 节中，我们定义多稳态区域，随后在第 5 节给出主要结果。最后，我们在第 6 节进行讨论。

2. Background on polynomials

本节回顾关于一元多项式（第 2.1 节）和多元多项式（第 2.2 节）的结果。

2.1. 一元多项式。 以下给出一元三项式（即仅含三个单项的一元多项式）的判别式公式，该公式由 Swan 提出 [14, 24]。

引理 2.1（三项式的判别式）。三项式 $g(x) = x^n + ax^k + b$，其中 $0 < k < n$，其判别式为

$$(-1)^{n(n-1)/2} b^{k-1} \left[n^N b^{N-K} - (-1)^N (n-k)^{N-K} k^K a^N \right]^d ,$$

其中 $d = \gcd(n,k)$， $N = n/d$，且 $K = k/d$。

例 2.2。 对于二次多项式 $x^2 + bx + c$，引理 2.1中给出的判别式公式得到标准判别式： $b^2 - 4c$。

接下来，我们利用引理 2.1 刻画系数符号交替的三项式的正根数量。我们将在后续章节中使用这一结果。

命题 2.3。考虑三项式 $g(x) = x^n - cx^k + b$，其中 $0 < k < n$，且 $b > 0$ 和 $c > 0$。令 $\mathfrak{N}(g)$ 表示 g 的正根数量（不计重数），并令：

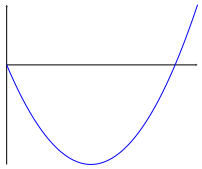
$$D(g) := n^N b^{N-K} - (n-k)^{N-K} k^K c^N ,$$

其中 $d = \gcd(n,k)$， $N = n/d$，且 $K = k/d$。则：

$$\mathfrak{N}(g) = \begin{cases} 2 & \text{if } D(g) < 0 \\ 1 & \text{if } D(g) = 0 \\ 0 & \text{if } D(g) > 0 . \end{cases}$$

证明。 令 g 如命题所述。应用引理 2.1 并利用 $b > 0$这一事实，我们看到， g的判别式为 0 当且仅当 $D(g) = n^N b^{N-K} - (n-k)^{N-K} k^K c^N$也为 0。

我们的证明通过分析当 b 变化时 $g(x)$ 的变化来展开（我们将 c 视为固定值）。首先考虑 $b = 0$ 的情形。在这种情况下， $D(g) < 0$ ，并且（通过一道微积分练习）$g(x)$ 的图像 $= x^n - cx^k = x^k($ $x^{n-k} - c)$ 限制在 $x \geq 0$上时满足以下性质：(1) 有两个根，分别为 0 和 $\sqrt[n-k]{c}$；(2) 图像在区间 $[0, \alpha]$（其中 $\alpha < \sqrt[n-k]{c}$）上递减，并在随后的区间 $[\alpha, \infty$上递增。换言之， g 的图像（当 $x \geq 0$时）具有如下形式：



随着 b 增大，上述图像向上移动（移动 b）。起初有两个正根，随后它们合并为一个重根，此时 g 的判别式因而 $D(g)$ 也为 0。当且仅当 b 取以下值时，这种情况才会发生：

$$b^* = \sqrt[N-K]{\frac{(n-k)^{N-K} k^K (c^*)^N}{n^N}} .$$

当 b 更大时（即 $b > b^*$），我们有 $D(g) > 0$，且不存在正根。现在即可直接得出我们想要的结果。□

2.2. 多元多项式。 根据 [11], a多项式函数 表示函数 $g : \mathbb{R}^n_{>0} \to \mathbb{R}$ 该函数是将多元多项式限制在正正交象限上得到的：

$$g(x) = c_1 x_1^{\mu_{11}} x_2^{\mu_{12}} \dots x_n^{\mu_{1n}} + c_2 x_1^{\mu_{21}} x_2^{\mu_{22}} \dots x_n^{\mu_{2n}} + \dots + c_\ell x_1^{\mu_{\ell 1}} x_2^{\mu_{\ell 2}} \dots x_n^{\mu_{\ell n}} ,$$

其中 $c_i \in \mathbb{R}$ 且 $\mu_{ij} \in \mathbb{Z}_{\geq 0}$对所有 $i \in \{1, 2, \dots, \ell\}$ 和 $j \in \{1, 2, \dots, n\}$均成立。以下关于多项式函数的结果归功于 Feliu 和 Telek [11, 定理 3.4]：

引理 2.4. 设 g： $\mathbb{R}^n_{>0} \to \mathbb{R}$ 是一个多项式函数。若 g 至多有一个系数为负，则 $g^{-1}(\mathbb{R}_{<0})$是连通的。

3. Background on reaction networks

本节回顾反应网络和质量作用系统（第 3.1节），以及它们产生多个稳态的能力（第 3.2节）。

3.1. 质量作用系统。为了预览正式定义，我们先从一个例子开始，它也是本文的运行示例。下面的反应网络由两个反应组成，涉及物种 A 和 B：

$$\{2A + B \to 3A,\ A \to B\} . \tag{1}$$

在上面的例子中，我们将物种记作 $A, B, C, \dots$。不过，为了给出精确定义，采用以下记法更为方便： $X_1, X_2, X_3, \dots$。

反应网络 G 由有限个反应组成，如下所示：

$$G = \left\{(y_{i1}X_1 + y_{i2}X_2 + \dots + y_{in}X_n) \to (y'_{i1}X_1 + y'_{i2}X_2 + \dots + y'_{in}X_n) \mid i = 1, 2, \dots, r\right\} ,$$

其中，所有 y_{ij} 和 y'_{ij} 都是非负整数，而 $X_1, X_2, \dots, X_n$ 都是物种。对于复合物$y_{i1}X_1 + y_{i2}X_2 + \dots + y_{in}X_n$，我们使用简写 $y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in})$。对于反应 $y_i \to y'_i$，复合物 y_i 是反应物， y'_i 是产物。

接下来，我们说明反应网络 G 如何通过质量作用动力学定义一个常微分方程（ODE）系统。设 r 为 G的反应数，并设 $y_i \to y'_i$ 为第 i个反应。设 $\kappa = (\kappa_1, \kappa_2, \dots, \kappa_r) \in \mathbb{R}^r_{>0}$ 为一个正速率常数向量（每个反应对应一个速率常数）。由 G 和 κ得到的质量作用系统，记作（G, κ），是由下列常微分方程定义的动力系统：

$$\frac{dx}{dt} = \sum_{i=1}^{r} \kappa_i x^{y_i} (y'_i - y_i) =: f_\kappa(x) , \tag{2}$$

其中 $x_i(t)$表示物种 X_i 在时间 t的浓度，且 $x^{y_i} := \prod_{j=1}^n x_j^{y_{ij}}$.

接下来，常微分方程（2）的右端总是位于由所有反应向量 $\mathbb{R}^n$ 所张成的线性子空间中 $y'_i - y_i$（对于 $i = 1, 2, \dots, r$）。该子空间称为化学计量子空间，属于 G，记作 S。如果 $S = \mathbb{R}^n$，则该网络称为满维。

常微分方程（2）的另一个性质是，正向时间解 $\{x(t) \mid t \geq 0\}$ 若始于非负正交象限 $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$，则会始终留在 $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$内。因此，具有初始条件 $\{x(t) \mid t \geq 0\}$ 的（2）的解 $x(0) \in \mathbb{R}^n_{>0}$将始终处于以下化学计量相容类中：

$$P = (x(0) + S) \cap \mathbb{R}^n_{\geq 0} . \tag{3}$$

例 3.1. 网络（1）生成以下质量作用常微分方程（2） :

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \kappa_1 x_1^2 x_2 - \kappa_2 x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= -\kappa_1 x_1^2 x_2 + \kappa_2 x_1 \ . \end{aligned} \tag{4}$$

化学计量子空间为一维，由向量 $(1,-1)^\top$张成。由初始条件 3 $x(0) = (1,1.5)$ 定义的化学计量相容类如下:

$$P = \{(x_1,x_2) \in \mathbb{R}^2_{\geq 0} \mid x_1 + x_2 = 2.5\} \ . \tag{5}$$

方程 $x_1 + x_2 = 2.5$，在 (5) 中，可以视为一条守恒律。因此，我们将与化学计量相关的概念改用守恒律来表述，如下所示。网络 的守恒律矩阵，记作 G，是指一个 $(d \times n)$ 矩阵，其各行构成 S 的正交补的一组基（这里， $d = n - \dim(S)$）。现在，化学计量相容类 (3) 可以改写为:

$$P_c = \{x \in \mathbb{R}^n_{\geq 0} \mid Wx = c\} \ , \tag{6}$$

其中 $c := Wx(0) \in \mathbb{R}^d$ 称为总常数向量（或总浓度向量）。

例3.2 (例 3.1，续)。 回到网络 $\{2A + B \overset{\kappa_1}{\to} 3A,\ A \overset{\kappa_2}{\to} B\}$，其守恒律矩阵为 (1×2) 矩阵 $W = [1\ 1]$。对于 $x(0) = (1,\ 1。5)$，我们有 $c = Wx(0) = 2。5$，因此，先前求得的化学计量相容类 (5) 与 P_c 在 (6) 中的描述一致。

3.2. 多稳态。质量作用系统 (G,κ) 的稳态是指某个 $x^* \in \mathbb{R}^n_{\geq 0}$，在该点常微分方程 (2) 的右端为零: $f_\kappa(x^*) = 0$。特别重要的是正稳态 $x^* \in \mathbb{R}^n_{>0}$。最后，若稳态 $x^* \in \mathbb{R}^n_{\geq 0}$ 满足 $\mathrm{Im}(df_\kappa(x^*)|_S) = S$，则称其为非退化稳态，其中 S 为化学计量子空间， $df_\kappa(x^*)$ 是在 x^*处求值的 f_κ 的雅可比矩阵。

定义 3.3（多稳态）。

（1）若存在一个化学计量相容类（G， κ），其中包含两个或更多正稳态（分别地，非退化正稳态），则称质量作用系统（具有多稳态 （分别地，具有非退化多稳态）。（2）若存在一个正速率常数向量 κ，使得（G， κ）具有多稳态（分别地，具有非退化多稳态），则称反应网络 G 具有多稳态 （分别地，具有非退化多稳态）。

例3.4 (例 3.2，续)。 我们回到网络 $\{2A + B \overset{\kappa_1}{\to} 3A,\ A \overset{\kappa_2}{\to} B\}$。已知该网络具有多稳态 [18] (另见 [7, 例 1])。事实上，当 $\kappa_1 = \kappa_2$ 时，直接根据常微分方程（4）可验证，化学计量相容类（5）包含两个正稳态：(0。5， 2) 和 (2， 0。5)。

本节余下部分将回顾有关仅含一种或两种物种的多稳态网络的结果 [18]。

引理3.5（少反应单物种网络中的多稳态）。假设 $r \in \{1,2,3\}$。令 G 为一个仅含 1 种物种且恰有 r 个反应的网络，将这些反应记作 $\{m_1 A \to p_1 A,\ \ldots,\ m_r A \to p_r A\}$，其中 $m_1 \leq \cdots \leq m_r$。

(1) 如果 $r = 1$ 或 $r = 2$，那么 G 不是多稳态。(2) 如果 $r = 3$，那么 G 是多稳态，当且仅当 $m_1 < m_2 < m_3$ ，并且还满足以下条件之一：(a) $m_1 < p_1$、 $m_2 > p_2$和 $m_3 < p_3$；或 (b) $m_1 > p_1$、 $m_2 < p_2$和 $m_3 > p_3$。

引理3.5的 [18], 证明依赖于经典的笛卡尔符号法则。该法则指出，一元多项式 f的正根数（按重数计）至多等于 f的系数列表（去除零项）中的符号变化次数。

例 3.6。 根据引理3.5，网络 $\{A \overset{\kappa_1}{\to} 0,\ 2A \overset{\kappa_2}{\to} 3A,\ 4A \overset{\kappa_3}{\to} 3A\} = \{0 \overset{\kappa_1}{\leftarrow} A,\ 2A \overset{\kappa_2}{\to} 3A \overset{\kappa_3}{\leftarrow} 4A\}$ 是多稳态的（我们有 $r = 3$，$(m_1,\ m_2,\ m_3) = (1,\ 2,\ 4)$，以及 $(p_1,\ p_2,\ p_3) = (0,\ 3,\ 3)$）。

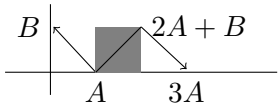
为了陈述下一个关于含两种物种和两个反应的网络的结果，我们必须先回顾反应物多胞体（牛顿多胞体）的概念 [13] 以及方框图 [18]。

定义3.7。设 G 是一个含有 n种物种的反应网络。

(1) G 的反应物多胞体是 G 的反应物（位于 $\mathbb{R}^n$中）的凸包（即包含这些反应物的最小凸集）。

(2) 假设 G 恰好有两种物种（$n = 2$）和两个反应，$y \to y'$ 和 $\tilde{y} \to \tilde{y}'$，且反应物向量在两个坐标上都不同（也就是说，写作 $y = (y_1, y_2)$ 和 $\tilde{y} = (\tilde{y}_1, \tilde{y}_2)$，则 $y_1 \neq \tilde{y}_1$ 和 $y_2 \neq \tilde{y}_2$均成立）。G 的方框图是 $\mathbb{R}^2$ 中的一个矩形，满足：(a) 矩形的边平行于 $\mathbb{R}^2$的坐标轴；(b) 反应物 y 和 $\tilde{y}$ 是矩形的两个对角顶点。

例3.8 (例 3.4，续)。下方展示了我们的运行示例（1）的方框图及其反应物多胞体（矩形中标出的对角线）：

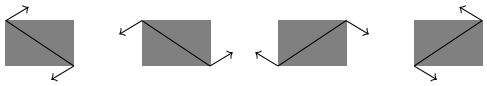


以下结果归功于 Joshi 和 Shiu [18, 定理4。5]。

引理3.9（具有两种物质和两个反应的网络中的非退化多稳态）。考虑一个 G 恰有两种物质和两个反应的网络，分别记为 $y \to y'$ 和 $\tilde{y} \to \tilde{y}'$。则G 是非退化多稳态，当且仅当满足以下条件：

（1）反应向量互为负标量倍数，即对某个 $\lambda \in \mathbb{R}_{>0}$，有 $y' - y = -\lambda(\tilde{y}' - \tilde{y})$；（2）反应物 y 和 $\tilde{y}$ 在两个坐标上均不同（因此 G的方框图有定义）；（3）反应物多胞体的斜率不为 -1；以及（4） G 的方框图具有以下“之字形”形式之一：

(7)



例3.10 （例 3.8，续）。 该网络的方框图 $\{2A + B \to 3A,\ A \to B\}$已在例 3.8中给出，并且与（7）中描绘的四种形式中的第三种相符。因此，引理 3.9 表明， G是多稳态的。

引理 3.9涉及非退化多稳态，下面的结果则考虑多稳态的其余（退化）情形（针对含两种物种和两个反应的网络）。下面的引理可由 [18, 定理45] 及其证明直接得到。

引理3.11（含2种物种和2个反应的退化多稳态）。考虑一个网络 G，其中恰有两种物种和两个反应，分别记为 $y \to y'$ 和 $\tilde{y} \to \tilde{y}'$。则 G是多稳态的，但不是非退化多稳态，当且仅当两个反应向量互为负的标量倍数（~~$y' - y = -\lambda(\tilde{y}' - \tilde{y})$~~，其中 $\lambda \in \mathbb{R}_{>0}$），并且以下条件之一成立：

(1) G 满足引理3.9中列出的四个条件，但反应物多胞体的斜率等于 -1；(2) 反应物复合物相等（$y = \tilde{y}$）；(3) $y_1' - y_1 = \tilde{y}_2 - y_2 = 0$；或（4） $\tilde{y}_1 - y_1 = y_2' - y_2 = 0$。

4. Multistationarity regions

“多稳态区域”是指反应网络参数空间中产生多个稳态的部分。然而，对于哪些因素构成参数，存在几种不同的选择：
(a) 正速率常数向量 κ （此类“多稳态区域”曾在[4, 6, 10]中得到研究），(b) 总量常数向量 c （如[5]中所示），以及 (c) 配对（κ； c）（如 [2, 3, 20, 22]中所示）。

我们重点讨论选项 (a) 和 (c)。文献中这两种选项都被称为“多稳态区域”，但本文将区分这两种情况（见下文定义 4.2 ）。

注 4.1。 对于满维网络——例如仅含一个物种（且至少有一个反应）的网络——上述选项 (b) 是空泛的，因此选项 (a) 和 (c) 等同。某些满维网络的多稳态区域已在 [8, 15]中得到研究。

定义 4.2. 设 G 是一个反应网络，其守恒律矩阵为 W .

（1）允许多稳态区域 G 是使得（ $\kappa\, G$， κ）具有多稳态性质的正速率常数组成的集合。（2）相对于， 的促成多稳态区域是满足以下条件的向量对（κ； c）： 正速率常数向量 κ 和总量常数向量 c 使得（G， κ在由 c定义的化学计量相容类中存在两个或更多个正稳态，见（6）。

非正式地，我们将定义4.2 中的这两类区域统称为“多稳态区域”。在没有歧义时，我们也使用这一术语，即对于满维网络而言（回顾备注4.1）。

备注 4.3。网络具有多稳态性质，当且仅当其促成多稳态区域非空。我们还指出，在 [27], 中，促成多稳态区域中的一对（κ； c）称为“促成多稳态”，这正是我们采用这一术语的由来。

网络及其多稳态区域的例子见表 2。这些区域在第 4.2 节和第 5 节中计算。在着手进行这些计算之前，我们先阐明多稳态区域的一些性质（第 4.1 节）。

网络	多稳态区域	参考文献
$\{2A+B \xrightarrow{\kappa_1} 3A,\ A \xrightarrow{\kappa_2} B\}$	$c^2\kappa_1 > 4\kappa_2$	命题 4.8
$\left\{A \underset{\kappa_2}{\overset{\kappa_2}{\rightleftarrows}} A+B,\quad 2B \xrightarrow{\kappa_3} 3B,\quad A \underset{\kappa_5}{\overset{\kappa_6}{\rightleftarrows}} 2A\right\}$	$\kappa_2^2\kappa_5 > 4\kappa_1\kappa_3\kappa_6$	命题4.10
$\left\{0 \underset{\kappa_1}{\overset{\kappa_1}{\rightleftarrows}} A,\quad nA \xrightarrow{\kappa_3} (n+\ell)A\right\}$	$(n-1)^{n-1}\kappa_2^n > n^n\kappa_1^{n-1}\kappa_3\ell$	命题4.11
$\left\{0 \xleftarrow{\kappa_1} A,\quad 2A \xrightarrow{\kappa_2} 3A \xleftarrow{\kappa_3} 4A\right\}$	$4\kappa_2^3 > 27\kappa_1^2\kappa_3$	例 5.4
$\{0 \xleftarrow{\kappa_{1L}} A \xrightarrow{\kappa_{1R}} 2A \underset{\kappa_{3L}}{\overset{\kappa_{2R}}{\rightleftarrows}} 3A\}$	$\kappa_{1L} > \kappa_{1R},\ \kappa_{2R}^2 > 4(\kappa_{1L}-\kappa_{1R})\kappa_3$	例 5.6

Table 2. 若干网络及定义相应多稳态区域的不等式。第三个网络要求 $n \geq 2$ 和 $\ell \geq 1$。

4.1. 多稳态区域的基本性质。众所周知（且可由相关定义轻易推出），允许多稳态区域就是促成多稳态区域的一个投影，具体如下。

命题4.4（多稳态区域的投影）。设 G 是一个反应网络，具有 r 个反应，其守恒律矩阵为 W。设 Σ 和 Σ 分别为 G 的允许多稳态区域和促成多稳态区域（相对于 W）。则 Σ 是投影映射 从 Σ 到 $\mathbb{R}^r$ 的像，该映射由 $(\kappa; c) \mapsto \kappa$ 给出。

推论 4.5. 设 G 为一个反应网络。设 Σ 和 Σ 分别为 G 的允许多稳态区域和促成多稳态区域（相对于某个守恒律矩-阵 W）。若 Σ 是连通的，则 Σ也是连通的。

注 4.6 (推论 4.5的逆命题）。Feliu 和 Telek 猜想，以下逆命题推论 4.5 成立 [27, §3]: 若 Σ 是连通的，则 Σ也是连通的。本文的所有结果均与这一猜想相符。

接下来，我们证明守恒律矩阵 W 的选择不会影响所得多稳态区域的拓扑。因此，我们可以说某个网络的多稳态区域是连通的，例如，而无需指定 W的具体选择。

命题 4.7（守恒律矩阵的选择 W）。设 G 是一个反应网络。设 W 和 W' 都是 G 的守恒律矩阵。分别以 W 和 W' 为依据，记 G 的促成多稳态区域为 Σ 和 Σ'。那么， Σ' 是 Σ 在欧几里得空间的一个线性同构下的像。因此， Σ 和 Σ' 同胚。

证明。设 W 和 W' 是网络 G 的守恒律矩阵。这两个矩阵的行分别构成 $S^\perp$ 的一组基（其中， S 是 G 的化学计量子空间）。因此，存在一个可逆的 $d \times d$ 矩阵 M，使得 $W' = MW$。（此处， $d = n - \dim(S)$，其中 n 是物种的数量。）现在，根据相关定义可以直接验证，映射 $(\kappa; c) \mapsto (\kappa; Mc)$ 定义了一个从 Σ 到 Σ' 的双射。□

4.2. 例子。 本节将计算几个多稳态区域。我们的证明使用第 2 节关于多项式的结果，并借此说明下一节证明主要结果时所采用的关键思路。我们从运行示例开始。

命题 4.8（运行示例的多稳态区域）。网络 $\{2A + B \overset{\kappa_1}{\to} 3A,\ A \overset{\kappa_2}{\to} B\}$ 关于守恒律矩阵 $W = [1\ 1]$ 的促成多稳态区域是以下连通集合:

$$\left\{(\kappa_1, \kappa_2, c) \in \mathbb{R}^3_{>0} \mid c^2\kappa_1 > 4\kappa_2\right\}, \tag{8}$$

因此，允许多稳态区域等于 $\mathbb{R}^2_{>0}$。

证明。 由该网络的常微分方程（4）以及 W 给出的守恒律， P_c 中的正稳态是双曲线与直线的正交点 $(x_1,\ x_2) \in \mathbb{R}^2_{>0}$，其定义如下:

$$\begin{aligned} \kappa_1 x_1 x_2 - \kappa_2 &= 0 \\ x_1 + x_2 &= c\,. \end{aligned} \tag{9}$$

将 $x_2 = c - x_1$（9）中的第二个方程代入第一个方程，得到$h(x_1) := -x_1^2 + cx_1 - \kappa_1/\kappa_2 = 0$。

考虑 h的判别式 $\Delta(h) = c^2 - 4\kappa_2/\kappa_1$。当 $\Delta(h) \le 0$ (即 $c^2\kappa_1 \le 4\kappa_2$) 时，$h$ 至多有一个实根（不计重数），因此系统（9）不允许出现多个正根。另一方面，当 $\Delta(h) > 0$ (即 $c^2\kappa_1 > 4\kappa_2$) 时，很容易验证以下各项是 P_c中的正稳态:

$$\left(\frac{c + \sqrt{\Delta(h)}}{2},\ \frac{c - \sqrt{\Delta(h)}}{2}\right) \quad \text{and} \quad \left(\frac{c - \sqrt{\Delta(h)}}{2},\ \frac{c + \sqrt{\Delta(h)}}{2}\right).$$

接下来，由引理 2.4（应用于 $g(\kappa_1,\ \kappa_2,\ c)$）可得（8）的连通性$=4\kappa_2-c^2\kappa_1$。最后，我们对（4.4）应用命题 8，可知允许多稳态区域为 $\mathbb{R}^2_{>0}$。□

备注4.9。以下网络由运行示例中的一个反应改为可逆反应得到：$H=\{2A+B\to 3A,\ A\rightleftarrows B\}$。$H$ 的促成多稳态区域已证明是连通的，见 [27] (因此推论 4.5 也表明，允许多稳态区域同样是连通的)。

接下来，我们分析以下（满维）网络：

$$\left\{A \underset{\kappa_1}{\overset{\kappa_2}{\leftrightarrows}} A+B,\quad 2B \overset{\kappa_3}{\to} 3B,\quad A \underset{\kappa_5}{\overset{\kappa_6}{\leftrightarrows}} 2A\right\}\ . \tag{10}$$

该网络（10）是从 Joshi、Kaihnsa、Nguyen 和 Shiu 最近的一项工作中的某个网络中移除标记为 κ_4 的反应后得到的 [16, 例2。6]。

命题4。 **10.** 网络（10）的多稳态区域是以下连通集合 :

$$\left\{(\kappa_1,\kappa_2,\kappa_3,\kappa_5,\kappa_6)\in\mathbb{R}^5_{>0}\mid \kappa_2^2\kappa_5>4\kappa_1\kappa_3\kappa_6\right\}\ . \tag{11}$$

证明。网络（10）生成以下质量作用常微分方程（2）：

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= \kappa_5x_1-\kappa_6x_1^2\\ \frac{dx_2}{dt} &= \kappa_1x_1-\kappa_2x_1x_2+\kappa_3x_2^2\ .\end{aligned}$$

由第一个方程可直接得出，对于所有正稳态（ $x_1^*=\kappa_5/\kappa_6$ ，x_1^*，x_2^*）（此性质称为“绝对浓度稳健性”[23]）。因此，质量作用系统的正稳态对应于下列关于 x_2^* 的二次多项式的正根 x_2:

$$\kappa_3x_2^2-\kappa_2\left(\kappa_5/\kappa_6\right)x_2+\kappa_1\left(\kappa_5/\kappa_6\right)\ . \tag{12}$$

命题 2.3 表明，多项式（12）有多个正根，当且仅当不等式 $4\left(\frac{\kappa_1\kappa_5}{\kappa_3\kappa_6}\right)-\left(\frac{\kappa_2\kappa_5}{\kappa_3\kappa_6}\right)^2<0$ 成立；这等价于不等式（11）所示的条件。最后，区域（11）的连通性可通过将引理 2.4 应用于 g（κ_1，κ_2，κ_3，κ_5，κ_6）：$=4\kappa_1\kappa_3\kappa_6-\kappa_2^2\kappa_5$。 □

本节最后，我们回顾一类仅含一个物种的多稳态网络的多稳态区域。该区域由 Joshi 计算如下：[15, 引理 4.3](其连通性可由引理2.4直接得到)。

命题 4.11（具有一个非流反应的单物种网络）。对于以下网络：

$$\left\{0 \underset{\kappa_1}{\overset{\kappa_2}{\leftrightarrows}} A,\ nA \overset{\kappa_3}{\to} (n+\ell)A\right\}\ ,\quad \text{where } n\geq 2 \text{ and } \ell\geq 1\ ,$$

多稳态区域为以下连通集合：

$$\left\{(\kappa_1,\kappa_2,\kappa_3)\in\mathbb{R}^3_{>0}\mid (n-1)^{n-1}\kappa_2^n>n^n\kappa_1^{n-1}\kappa_3\ell\right\}\ .$$

在下一节中，我们将命题4.11 推广到具有至多三个反应的任意单物种网络（见定理5.3）。

5. Main results

本节给出一个多稳态区域不连通的例子（命题 5.1）。相应的网络有六个反应，且只有一种物种。相比之下，我们证明，所有含一种物种且最多有三个反应的网络（定理 5.3），以及所有含两种物质且最多有两个反应的网络（定理 5.8）的多稳态区域都是连通的。

5.1. 单物种网络。本小节讨论仅含一种物种的网络。此类网络（至少有一个反应）是满维的。

命题 5.1. 下列网络的多稳态区域不连通：

$$\{0 \xleftarrow{\kappa_{1L}} A \underset{\kappa_{2L}}{\overset{\kappa_{1R}}{\rightleftarrows}} 2A \underset{\kappa_{3L}}{\overset{\kappa_{2R}}{\rightleftarrows}} 3A \xrightarrow{\kappa_{3R}} 4A\} \ .$$

证明. 该网络的质量作用常微分方程（其中我们将 x 写作 x_1）为：

$$\frac{dx}{dt} = (\kappa_{1R} - \kappa_{1L})\, x + (\kappa_{2R} - \kappa_{2L})\, x^2 + (\kappa_{3R} - \kappa_{3L})\, x^3 \ . \tag{13}$$

根据笛卡尔符号法则的直接应用，多稳态区域是以下两个不相交（非空）开集 U 和 V的子集：

$$\underbrace{\{\kappa \in \mathbb{R}^6_{>0} \mid \kappa_{1R} > \kappa_{1L},\ \kappa_{2R} < \kappa_{2L},\ \kappa_{3R} > \kappa_{3L}\}}_{U} \dot{\bigcup} \underbrace{\{\kappa \in \mathbb{R}^6_{>0} \mid \kappa_{1R} < \kappa_{1L},\ \kappa_{2R} > \kappa_{2L},\ \kappa_{3R} < \kappa_{3L}\}}_{V} \ ,$$

其中 $\kappa := (\kappa_{1L}, \kappa_{1R}, \kappa_{2L}, \kappa_{2R}, \kappa_{3L}, \kappa_{3R})$。现在只需证明多稳态区域在 U 中包含一个点，并且在 V中也包含一个点。因此，我们选取如下参数：

$$\kappa(U) := (1, 3, 4, 1, 1, 2) \quad \text{and} \quad \kappa(V) := (3, 1, 1, 4, 2, 1) \ .$$

对于这些速率常数向量，常微分方程（13）的右端分别为 $(x-1)$ $(x-2)$ 或 $-(x-1)(x-2)$，它们各自都有 2 个正根。因此， $\kappa(U) \in U$和 $\kappa(V) \in V$均属于多稳态区域，证明完毕。 □

注记 5.2。 如引言中所述，目前已知只有另一个网络具有不连通的多稳态区域：一个用于描述“变构互惠酶调控”的网络 [27,图 2c]。该调控模型包含 10 个物种和 10 个反应，Telek 和 Feliu 证明该区域不连通的过程相当复杂。相比之下，我们的网络更简单（仅包含 1 个物种和 6 个反应），而命题 5.1 的证明很简短。

定理 5.3（一个物种和至多三个反应）。对于仅含一个物种和至多三个反应的每个反应网络，多稳态区域都是连通的。

证明。 设 G是一个包含 1 个物种和至多 3 个反应的网络。如果 G 的多稳态区域为空，则该区域显然是连通的。因此，我们假设 G 是多稳态的。根据引理 3.5， G 必定具有以下形式之一（分别对应于符号序列（+、 −、 +）和（−、 +、 −）：

$$G = \left\{m_1 A \xrightarrow{\kappa_1} (m_1 + \ell_1)A,\ (m_1 + k)A \xrightarrow{\kappa_2} (m_1 + k - \ell_2)A,\ (m_1 + n)A \xrightarrow{\kappa_3} (m_1 + n + \ell_3)A\right\} \quad \text{or}$$

$$G = \left\{m_1 A \xrightarrow{\kappa_1} (m_1 - \ell_1)A,\ (m_1 + k)A \xrightarrow{\kappa_2} (m_1 + k + \ell_2)A,\ (m_1 + n)A \xrightarrow{\kappa_3} (m_1 + n - \ell_3)A\right\} \ ,$$

其中 $0 < k < n$ 以及 ℓ_1、 ℓ_2、 $\ell_3 \geq 1$。

在第一种情况下，质量作用常微分方程如下（其中令 $x := x_1$ 以避免额外的下标）：

$$\frac{dx}{dt} = \kappa_1 \ell_1 x^{m_1} - \kappa_2 \ell_2 x^{m_1+k} + \kappa_3 \ell_3 x^{m_1+n} \ .$$

在第二种情况下，常微分方程相同，只是右端项取了相反数。现在很容易看出，在这两种情况下，当且仅当下列三项式有多个正根时，才会出现多稳态：

$$x^n - \left(\frac{\kappa_2 \ell_2}{\kappa_3 \ell_3}\right) x^k + \left(\frac{\kappa_1 \ell_1}{\kappa_3 \ell_3}\right) \ .$$

因此，根据命题2.3 并经过简单的代数运算，我们得出 G 的多稳态区域是以下集合：

$$\left\{(\kappa_1,\kappa_2,\kappa_3)\in\mathbb{R}^3_{>0}\mid n^N(\kappa_1\ell_1)^{N-K}(\kappa_3\ell_3)^K-(n-k)^{N-K}k^K(\kappa_2\ell_2)^N\ <\ 0\right\}\ , \tag{14}$$

其中 $d=\gcd(n,k)$, $N=n/d$, and $K=k/d$. 最后，注意到区域 (14) 是集合 $g^{-1}(\mathbb{R}_{<0})$，其中 $g\colon\ \mathbb{R}^3_{>0}\to\mathbb{R}$ 由 $g(\kappa_1,\kappa_2,\kappa_3):=n^N(\kappa_1\ell_1)^{N-K}(\kappa_3\ell_3)^K-(n-k)^{N-K}k^K(\kappa_2\ell_2)^N$给出，该式恰有一项为负。因此，由引理 2.4 可知，多稳态区域 (14) 是连通的。□

例 5.4 (例 3.6，续）。对于反应网络 $\{0\overset{\kappa_1}{\underset{}{\leftarrow}}A,\ 2A\overset{\kappa_2}{\to}3A\overset{\kappa_3}{\leftarrow}4A\}$，多稳态区域如下，可由定理14的证明中式（5.3）得出：

$$\left\{(\kappa_1,\kappa_2,\kappa_3)\in\mathbb{R}^3_{>0}\mid 4\kappa_2^3>27\kappa_1^2\kappa_3\right\}\ .$$

例 5.5. 对于形式为 $\{0\leftrightarrows A,\ nA\to(n+\ell)A\}$ 的网络，其中 $n\geq 2$ 且 $\ell\geq 1$，由 (14) 得到的多稳态区域与命题 4.11 中所示的区域（由 Joshi 提出）完全一致。

到目前为止，我们完整计算出的所有多稳态区域要么为空，要么是整个正正交象限，要么由单个判别式不等式定义。相比之下，下一个例子中的多稳态区域由两个不等式定义。

Exa例 5.6. 考虑命题 5.1 中网络的以下子网络 :

$$\left\{0\overset{\kappa_{1L}}{\underset{}{\leftarrow}}A\overset{\kappa_{1R}}{\to}2A\underset{\kappa_{3L}}{\overset{\kappa_{2R}}{\rightleftarrows}}3A\right\}\ .$$

我们断言，多稳态区域如下：

$$\left\{(\kappa_{1L},\kappa_{1R},\kappa_{2R},\kappa_{3L})\in\mathbb{R}^4_{>0}\mid \kappa_{1L}>\kappa_{1R},\ \kappa_{2R}^2>4(\kappa_{1L}-\kappa_{1R})\kappa_{3L}\right\}\ . \tag{15}$$

事实上，利用命题 2.3 和笛卡尔符号法则即可轻松计算出该区域。接下来，我们断言区域 (15) 是连通的。证明思路如下。首先，为了简化记号，我们将该区域改写为 $\left\{(b,c,d,e)\ \in\mathbb{R}^4_{>0}\mid 0<(b-c)\ <\frac{d^2}{4e}\right\}$。给定区域中的一点$P=(b,c,d,e)$，从 P到 $(b,1,d,e):=(b-c+1,1,d,e)$ 的线段仍在该区域内。接下来，从 $(\widetilde{b},1,d,e)$ 到 $(\widetilde{b},1,\widetilde{d},1):=(\widetilde{b},1,d/\sqrt{e},1)$ 的路径由映射 $[0,1]\to\mathbb{R}^4$给出，该映射定义为 $t\mapsto\left(\widetilde{b},1,\frac{d}{\sqrt{e}}(1-t)_e^{\ +t},e(1-t)\ +t\right)$，这条路径也仍在该区域内。这样，我们将问题归结为检验以下集合是否连通：$\left\{(\widetilde{b},\widetilde{d})\ \in\mathbb{R}^2_{>0}\mid 0<(\widetilde{b}-1)\ <\frac{\widetilde{d}^2}{4}\right\}$。很容易看出这个最终集合是连通的，证毕。

注 5.7。 在例 5.6中，多稳态区域 (15) 由两个不等式界定（作为正正交象限的子集），而我们用来证明该区域连通的论证有些临时拼凑。今后，我们希望得到类似于引理2.4的结果，以处理这类情形（例如，由具有某种特殊形式的两个多项式界定的区域）。

5.2. 含两种物种的网络。以下是本小节的主要结果。

定理 5.8（两种物种及最多两种反应）。若 G 是一个恰有两种物种且包含一个或两个反应的网络，则 G的允许多稳态区域和促成多稳态区域均为连通集。

定理5.8 可由命题 5.9 和 5.11 （如下）以及这样一个事实直接推出：只有一个反应的网络不是多稳态的（因此其多稳态区域为空，故为连通的）。我们从命题 5.9开始，该命题可视为对我们先前关于运行示例的证明的推广，$\{2A+B\to 3A,\ A\to B\}$（命题 4.8）。

命题 5.9（两个物种和两个反应）。设 G 是一个恰有两种物质和两个反应的网络。若 G 是非退化多稳态的，则以下结论成立：

(1) 允许多稳态区域是整个正正交象限（即 $\mathbb{R}^2_{>0}$）；(2) 促成多稳态区域是连通的。

证明。假设 G 是非退化多稳态的，且恰有两种物种和两个反应，我们将其记为 $y \overset{\kappa}{\to} y'$ 和 $\widetilde{y} \overset{\widetilde{\kappa}}{\to} \widetilde{y}'$（为避免索引过多）。根据引理 3.9(1)，两个反应向量之间满足关系 $y' - y = -\lambda(\widetilde{y}' - \widetilde{y})$，其中 $\lambda \in \mathbb{R}_{>0}$。

接下来，我们使用定理 [18, 4.8] 证明中的以下记号。令 γ 表示反应向量 $y \to y'$的斜率，并令 α 表示网络 G的反应物多胞体的斜率：

$$\gamma := \frac{y'_2 - y_2}{y'_1 - y_1} \quad \text{and} \quad \alpha := \frac{\widetilde{y}_2 - y_2}{\widetilde{y}_1 - y_1} . \tag{16}$$

根据引理 3.9(2–3)，α 的分母不为零，此外 $\alpha \notin \{0, -1\}$。另外，引理 3.9(4) 保证的“之字形”模式确保 γ 和 α 的符号相反（且均非零）。

接下来，按照[18, 定理 4。8] 的证明（或通过直接的代数运算），定义每个化学计量相容类的方程如下：

$$x_2 = g(x_1) := \gamma x_1 + c/(y'_1 - y_1) \qquad \text{for some } c \in \mathbb{R} , \tag{17}$$

稳态方程为：

$$x_2 = h(x_1) := K x_1^{-1/\alpha} , \tag{18}$$

其中 $K := (\lambda\widetilde{\kappa}/\kappa)^{1/(y_2 - \widetilde{y}_2)}$。换言之，$G$ 的正稳态对应于方程 $h(x_1) = g(x_1)$ 的正根 $x_1 \in \mathbb{R}$。

我们根据 o 的取值考虑三种情况 f α，其定性示意图见图1。

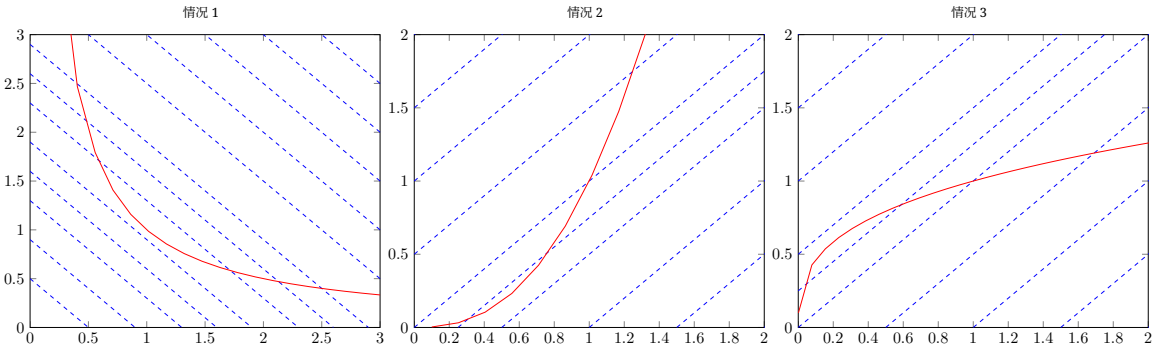


FIGURE 1. 相容类的三种情形（17）以（蓝色）虚线表示，稳态集合（18）以（红色）实线曲线表示。这三种情形分别对应于 $0 < \alpha$（情况 1）、$-1 < \alpha < 0$（情况 2），以及 $\alpha < -1$（情况 3）。在这三幅图像中，x 轴和 y 轴分别对应第一种和第二种物种。

我们在图 1 中看到，在这三种情形下，都存在唯一一个与稳态曲线相切的相容类。当 c（且 κ 和 $\widetilde{\kappa}$

固定时），我们将其称为 c^*，其表达式如下（通过简单的微积分练习即可得出）：

(19)

$$\begin{aligned} c^* &= (y_1' - y_1)(-\gamma\alpha/K)^{\frac{1}{1+\alpha}}\left(K - \gamma(-\gamma\alpha/K)^{-\alpha}\right) \\ &= (y_1' - y_1)(-\gamma\alpha(\kappa/\lambda\widetilde{\kappa})^{1/(y_2-\widetilde{y}_2)})^{\frac{1}{1+\alpha}}\left((\lambda\widetilde{\kappa}/\kappa)^{1/(y_2-\widetilde{y}_2)} - \gamma(-\gamma\alpha(\kappa/\lambda\widetilde{\kappa})^{1/(y_2-\widetilde{y}_2)})^{-\alpha}\right) =: h(\kappa,\widetilde{\kappa})\,. \end{aligned}$$

这个 c^*，我们将其视为函数 $h(\kappa,\ \widetilde{\kappa})$，它充当相容类范围（等价地，$c$的取值范围）的“截断值”，在该范围内存在多个（事实上是两个）正稳态。事实上，通过考察图1，我们得到促成多稳态区域（相对于$\widetilde{\ }$（1×2）守恒律矩阵 $W=[-(y_2'-y_2)\ (y_1'-y_1)]$），记为 Σ:

(20)
$$\widetilde{\Sigma} = \begin{cases} \{(\kappa,\widetilde{\kappa},c)\in\mathbb{R}^3_{>0} \mid c > h(\kappa,\widetilde{\kappa})\} & \text{if } 0<\alpha \text{ (Case 1)} \\ \{(\kappa,\widetilde{\kappa},c)\in\mathbb{R}^2_{>0}\times\mathbb{R} \mid 0<c<h(\kappa,\widetilde{\kappa})\} & \text{if } -1<\alpha<0 \text{ (Case 2)} \\ \{(\kappa,\widetilde{\kappa},c)\in\mathbb{R}^2_{>0}\times\mathbb{R} \mid h(\kappa,\widetilde{\kappa})<c<0\} & \text{if } \alpha<-1 \text{ (Case 3)} \end{cases}$$

$\widetilde{\ }$ $\widetilde{\ }$在这三种情况下，很容易看出 Σ 是连通的。事实上，Σ 是正函数 $h(\kappa,\ \widetilde{\kappa})$（情况 1）的图像上方区域，或两条图像之间的区域，其中一条位于另一条上方（情况 2 和 3）。最后，利用（20）和命题4.4，可以轻易验证允许多稳态区域等于 $\mathbb{R}^2_{>0}$ □

例5.10 (例 3.10，续)。网络 $G=\{2A+B \overset{\kappa_1}{\to} 3A,\ A \overset{\kappa_2}{\to} B\}$ 属于命题 5.9 证明$y=(2,\ 1),\quad y'=(3,\ 0),\quad \widetilde{y}=(1,\ 0),\quad \widetilde{y}'=(0,\ 1)$，因此 $\alpha=1,\ \gamma=-1,\ \lambda=1$)。计算“截断函数”（19）很简单：

$$h(\kappa_1,\kappa_2) = 2(\kappa_2/\kappa_1)^{1/2}\,.$$

因此，由（20），G 的多稳态区域由 $c>2(\kappa_2/\kappa_1)^{1/2}$定义，这等价于先前在命题 4.8中计算得到的不等式（8）。

最后，我们来考虑退化多稳态的情况。

命题5.11（两个物种和两个反应——退化情形）。设 G 是一个恰有两个物种和两个反应的网络。若 G 具有多稳态，但不具有非退化多稳态，则有以下结论：

(1) 允许多稳态区域是连通的；(2) 促成多稳态区域是零测度且连通的。

$\widetilde{\ }$证明。假设 G 如命题所述，并令 Σ 和 Σ 分别表示允许多稳态区域和促成多稳态区域。将$\sim$的两个反应 G 记为 $y \overset{\kappa}{\to} y'$ 和 $\widetilde{y} \overset{\kappa}{\to} \widetilde{y}'$。根据引理3.11，我们知道 $y'-y=-\lambda(\widetilde{y}'-\widetilde{y})$ 对某个 $\lambda\in\mathbb{R}_{>0}$成立，且有四种情况需要考虑：（情况 1）$G$ 满足引理3.9的四个条件，但反应物多胞体的斜率等于 -1；（情况 2）$y=\widetilde{y}$；（情况 3）$y_1'-y_1=\widetilde{y}_2-y_2=0$；（情形 4）$\widetilde{y}_1-y_1=y_2'-y_2=0$。

我们从情况 1 开始。我们沿用16中的记号；在我们的情况下，$\alpha=-1$。接下来，方程17–(18)给出如下结果：

- 化学计量相容类由具有正斜率的直线定义，$g(x_1)=\gamma x_1+c/(y_1'-y_1)$，其中 $c\in\mathbb{R}$，并且
- 稳态方程是一条经过原点且斜率为 K 的直线，即 $h(x_1)=Kx_1$。

由此可知，当 $c=0$与斜率相等时，恰好会出现多稳态：$\gamma=K$。$\sim$（等价地，$\lambda\kappa_2=\kappa_1\left(\frac{y_2'-y_2}{y_1'-y_1}\right)^{y_2-y_2}$）。由此得到的多稳态区域是零测度的

~且连通（其中 Σ 是相对于 (1×2) 守恒律矩阵 $W = [-(y_2' - y_2)\ (y_1' - y_1)]$而言的）：

$$\widetilde{\Sigma} = \left\{ (\kappa, \widetilde{\kappa}, c) \in \mathbb{R}^2_{>0} \times \mathbb{R} \mid c = 0,\ \lambda\kappa_2 = \kappa_1 \left(\frac{y_2' - y_2}{y_1' - y_1} \right)^{y_2 - \widetilde{y}_2} \right\} \quad \text{and}$$

$$\Sigma = \left\{ (\kappa, \widetilde{\kappa}) \in \mathbb{R}^2_{>0} \mid \lambda\kappa_2 = \kappa_1 \left(\frac{y_2' - y_2}{y_1' - y_1} \right)^{y_2 - \widetilde{y}_2} \right\}.$$

接下来，我们考虑情形 2–4（它们分别对应于 [18, 定理 48]证明中的子情形 (i)–(iii)）。我们分析情况 2。根据 [18, 定理 48] 的证明（或直接计算），当且仅当 $\kappa_1 = \lambda\widetilde{\kappa}_2$时，每个相容类中都会出现多稳态；而当~时，不存在正稳态（在任何相容类中）。因此，$\kappa_1 \neq \lambda\widetilde{\kappa}_2$和 Σ 都由单个方程 Σ 定义，$\kappa_1 = \lambda\widetilde{\kappa}_2$所以它们都是零测度且连通的。

接下来考虑情况 3。我们可以假设 $\widetilde{y}_1 - y_1 \neq 0$（否则就回到情况 2）。根据 [18, 定理 4.8] 的证明（或直接计算），稳态方程是一条竖直直线：$x_1 = \left(\frac{\kappa}{\lambda\widetilde{\kappa}}\right)^{1/(y_1 - \widetilde{y}_1)}$。化学计量相容类也由竖直直线定义$x_1 = c$。当且仅当这两条直线重合时才会出现多稳态，由此得到以下~多稳态区域（其中 Σ 是相对于守恒律矩阵 $W = [1\ 0]$而言的）：

$$\widetilde{\Sigma} = \left\{ (\kappa, \widetilde{\kappa}, c) \in \mathbb{R}^3_{>0} \mid c = \left(\frac{\kappa}{\lambda\widetilde{\kappa}} \right)^{1/(y_1 - \widetilde{y}_1)} \right\} \quad \text{and} \quad \Sigma = \mathbb{R}^2_{>0}.$$

~注意，Σ 是连通的，而 Σ 是零测度且连通的。

最后，情形 4 与情况 3 对称。 □

6. Discussion

在本研究中，我们证明了具有六个反应的单物种网络可以拥有不连通的多稳态区域（命题 5.1），但具有至多三个反应的单物种网络则并非如此（定理 5.3）。其间剩余情形尚未得到充分理解。事实上，对于具有四个或五个反应的单物种网络（例如，$\{0 \leftrightarrows A,\ 2A \leftrightarrows 3A\}$），多稳态区域是否总是连通的，仍是一个未解决的问题。（回答这一问题可能需要研究四项式的判别式 [21]。）

我们还证明，所有具有至多两个反应的双物种网络，其多稳态区域都是连通的（定理 5.8）。未来的一个研究方向是考虑具有两个反应但物种数不限的网络（这类具有多稳态的网络已完成分类 [18]）。其他值得未来研究的网络包括 [17,定理 5.3] 中列出的十一种“多稳态连续流搅拌釜反应器（CFSTR）基本网络”。

接下来，我们的一项贡献只是为文献中出现的两类多稳态区域命名：“允许多稳态”和“促成多稳态”区~ ~域，分别记作 Σ 和 Σ。存在一个保持连通性的投影 $\Sigma \to \Sigma$；Telek~和 Feliu 猜想其逆命题也成立，即若 Σ 连通，则 Σ 也连通（注 4.6）。

证明是否猜想将事实上检验一类生化网络（即具有顺序式和分配~式机制的 m位点磷酸化循环），其中已知 Σ 连通 [10], ，但 $\sim\Sigma$ 是否连通尚不清楚 [27, §3]。我们的结果证实，Telek 和 Feliu 的猜想对小型网络成立；未来沿此方向的研究或可为这一猜想提供更多证据，甚至为证明它带来思路。

最后，我们的工作引出了这样一个问题：多稳态区域的连通性是否（或在何种情况下）能够从小型反应网络“继承”到更大的网络中。事实上，已知某些动力学性质可以实现这种继承，包括产生非退化

多稳态和/或周期轨道的能力（例如，参见 [1]）。若能证明关于多稳态区域连通性的类似结果，将进一步凸显我们关于小型网络的研究成果的重要性。

致谢。AS 获得了美国国家科学基金会（DMS-1752672）的资助。AS 感谢 Andrea Barton、Elisenda Feliu、Nidhi Kaihnsa、Xiaoxian Tang 和 M´at´e Telek 提供的有益讨论。我们感谢几位审稿人，他们提出的详细建议帮助我们改进了本文。

References

[1] Murad Banaji. 化学反应网络中振荡的遗传。 *Appl. Math. Comput.*, 325:191–209, 2018. [2] Fr´ed´eric Bihan、Alicia Dickenstein 和 Magal´ı Giaroli. 化学反应网络中正根及多稳态区域的下界。 *J. Algebra*, 542:367–411, 2020. [3] Russell Bradford、James H. Davenport、Matthew England、Hassan Errami、Vladimir Gerdt、Dima Grigoriev、Charles Hoyt、Marek Koˇsta、Ovidiu Radulescu、Thomas Sturm 和 Andreas Weber. 识别某些生物网络中多个稳态的参数出现情况。 *Journal of Symbolic Computation (Special Issue on Symbolic and Algebraic Computation: ISSAC 2017)* 98 84 119, 2020 , : – .

[4] Carsten Conradi 、 Elisenda Feliu 、 Maya Mincheva 和 Carsten Wiuf. 识别多稳态的参数区域。 *PLoS Comput. Biol.*, 13(10):e1005751, 2017. [5] Carsten Conradi、Alexandru Iosif 和 Thomas Kahle. 在可进行单项式参数化的系统中，总浓度空间里的多稳态。 *Bull. Math. Biol.*, 81(10):4174–4209, 2019. [6] Carsten Conradi 和 Maya Mincheva. 催化常数促成双重磷酸化中的双稳态。 *J. R. Soc. Interface*, 11(95), 2014. [7] Gheorghe Craciun、Badal Joshi、Casian Pantea 和 Ike Tan. 循环隔离-转化网络中的多稳态。 *Bull. Math. Biol.*, 84(6):65, 2022. [8] Elisenda Feliu 和 Martin Helmer. 少项式化学反应网络的多稳态与双稳态。*Bull. Math. Biol.*, 81(4):1089–1121, 2019. [9] Elisenda Feliu、Nidhi Kaihnsa、Timo de Wolff 和 Oˇguzhan Y¨ur¨uk. 双重磷酸化中多稳态的动力学空间。 *J. Dynam. Differential Equations*, 34(2):825–852, 2022. [10] Elisenda Feliu、Nidhi Kaihnsa、Timo de Wolff 和 Oˇguzhan Y¨ur¨uk. n位点磷酸化网络的多稳态参数区域。 *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, 22(3):2024–2053, 2023. [11] Elisenda Feliu 和 M´at´e Telek. 将笛卡尔符号法则推广至超曲面。 *Adv. Math.*, 498 (Part A):108582, 2022. [12] Magal´ı Giaroli、Rick Rischter、Mercedes P´erez Mill´an 和 Alicia Dickenstein. 在 $2\lfloor\frac{n}{2}\rfloor+1$ n 16 6 7589 7615, 位点 2019 磷酸化系统中产生正稳态的参数区域。 *Math. Biosci. Eng.*, ( ): – .[13] Manoj Gopalkrishnan、Ezra Miller 和 Anne Shiu. 全局吸引子猜想的几何方法。*SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, 13(2):758–797, 2014. [14] Gary R. Greenfield 和 Daniel Drucker. 关于三项式的判别式。 *Linear Algebra Appl.*, 62 112, 1984 105: – .[15] Badal Joshi. 通过多稳态对含一个非流反应的完全开放网络进行完整刻画。*Appl. Math. Comput.*, 219:6931–6945, 2013. [16] Badal Joshi、Nidhi Kaihnsa、Tung D. Nguyen 和 Anne Shiu. 反应网络中多稳态与绝对浓度稳健性的普遍性。 *SIAM J. Appl. Math.*, 83(6):2260–2283, 2023. [17] Badal Joshi 和 Anne Shiu. 判断反应网络是否具有多稳态的方法综述。 *Math. Model. Nat. Phenom., special issue on "Chemical dynamics"*, 10(5):47–67, 2015. [18] Badal Joshi 和 Anne Shiu. 哪些小型反应网络具有多稳态？ *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, 16 2 802( ): –833, 2017. [19] Michel Laurent 和 Nicolas Kellershohn. 多稳态：生物系统中分化与进化的重要机制。 *Trends Biochem. Sci.*, 24(11):418–422, 1999. [20] Kee-Myoung Nam、Benjamin M. Gyori、Silviana V. Amethyst、Daniel J. Bates 和 Jeremy Gunawardena. 翻译后修饰系统中的稳健性与参数地理。 *PLOS Comput. Biol.*, 16(5):1–50, 05 2020. [21] Shuichi Otake 和 Tony Shaska. 关于某些四项式的判别式。载于 *Algebraic curves and their applications* 724 *Contemp. Math.* 55 72 2019 , 第 卷，页码–。Amer. Math. Soc.，Providence, RI, 。[22] AmirHosein Sadeghimanesh 和 Matthew England. 化学反应网络多稳态区域的多项式超水平集表示。 *BMC Bioinformatics*, 23(1):1–26, 2022. [23] Guy Shinar 和 Martin Feinberg. 生化反应网络中稳健性的结构来源。 *Science*, 327 5971 1389 1391, 2010 ( ): – .[24] Richard G. Swan. 有限域上多项式的因式分解。 *Pacific J. Math.*, 12:1099–1106, 1962.

[25] Xiaoxian Tang、Kexin Lin 和 Zhishuo Zhang. 具有一维化学计量子空间的反应网络的多稳态。 *CSIAM Transactions on Applied Mathematics*, 3(3):564–600, 2022. [26] Xiaoxian Tang 和 Jie Wang. 隔离网络的双稳态。 *Discrete Cont. Dyn.–B*, 26 1357, 2021 3 1337( ): – .[27] M´at´e Telek 和 Elisenda Feliu. 多稳态参数区域的拓扑描述符：判定连通性。 *PLOS Comput. Biol.*, 19:1–38, 03 2023.