arXiv:2603.19115v1 [q-bio.MN] 19 Mar 2026

BSTModelKit.jl：用于构建、求解和分析生化系统理论模型的 Julia 软件包

Sandra Vadhin*和 Jeffrey D. Varner†罗伯特·弗雷德里克·史密斯化学与生物分子工程学院，康奈尔大学，美国纽约州伊萨卡，邮编 *14853*

摘要

我们介绍 BSTModelKit.jl，这是一个开源 Julia 软件包，用于构建、求解和分析生化网络的生化系统理论（BST）模型。该软件包实现了 S-系统表示，这是一种用于建模代谢网络和调控网络的经典幂律形式体系。BSTModelKit.jl 提供声明式模型规范格式、通过常微分方程（ODE）积分进行动态模拟、稳态计算，以及采用 Morris 和 Sobol 方法进行全局敏感性分析。该软件包利用 Julia科学计算生态系统，尤其是 SciML套件中的微分方程求解器，提供高效而灵活的模型分析工具。我们介绍了其数学表述和软件设计，并通过示例展示该软件包的功能。

关键词： 生化系统理论、S-系统、幂律形式体系、Julia、系统生物学、代谢建模

1 引言

生化网络的数学建模对于理解生命系统的复杂动力学至关重要。在众多现有形式体系中，生化系统理论（BST）占据着独特的地位：它提供了一种规范的数学结构，以酶动力学的幂律近似为基础，既便于解析处理，又具有广泛的适用性。BST 由 Savageau 在一系列奠基性论文中提出 [Savageau, 1969a,b, 1970] ，后来又在一部综合性专著中加以阐述 [Savageau, 1976]。BST 的核心见解是，在工作点附近，任何生化物种的生成或消耗净速率，都可以用系统中各物种浓度的幂律函数乘积来很好地近似。对于质量作用动力学，这种近似是精确的；对于更复杂的速率定律，包括米氏动力学和希尔型动力学，它也能提供极佳的局部表征 [Savageau, 1976, Voit, 2000]。

幂律形式体系产生了两种典型表示：广义质量作用（GMA）系统保留各个反应项，而 S-系统则将每种物种的所有生成项和消耗项汇总为单个幂律表达式 [Savageau 等人， 1987]。S-系统表示具有尤为引人注目的数学性质——其稳态方程可在对数坐标中转换为线性代数方程组，从而能够高效地进行解析和数值求解 [Savageau，1976，Voit， 2000]——并且

*sv442@cornell.edu
†通讯作者：jdv27@cornell.edu

Savageau 和 Voit 确立了 BST 与代谢控制理论在稳态附近对代谢调控的描述等价 [Savageau 等人， 1987]。这些特性使其在多个生物学领域得到广泛应用。在代谢工程中，S-系统模型已用于表征和优化糖酵解等途径酿酒酵母[Cascante 等人， 1995] ，并用于制定表示可逆代谢通路的系统策略 [Sorribas 和 Savageau， 1989]。Savageau 和 Alves 运用基于 S-系统模型的集成方法研究代谢网络的系统特性 [Alves 和 Savageau， 2000]。在基因调控领域，BST 为理解基本基因回路的功能逻辑提供了设计原则 [Savageau， 2001], ；在信号转导领域，Vera 等人证明，与机理模型相比，S-系统模型能够以更少的参数捕捉信号级联的基本动力学特征 [Vera 等人， 2007]。Voit 对该理论及其应用进行了全面综述 [Voit，2000，Torres 和 Voit，2002，Voit，2013a,b]。尽管 BST 具有深厚的理论基础和广泛的适用性，其建模软件生态却未能与之同步发展。早期计算工具 PLAS [Voit， 2000] 以及 Irvine 和 Savageau 提出的专用数值方法 [Irvine 和 Savageau， 1990] 具有开创性，但依赖于过时的计算环境。COPASI 等通用系统生物学平台[Hoops 等人， 2006] 支持多种动力学形式体系，却未针对 BST 模型的幂律结构提供专门支持，也未提供 BST 分析所必需的化学计量矩阵和动力学级数矩阵。这一空缺推动了开源 Julia [Bezanson 等人， 2017] 软件包 BSTModelKit.jl 的开发，该软件包提供完整的 BST 建模工作流：声明式模型规范、化学计量矩阵和动力学级数矩阵的自动构建、动态模拟、稳态计算及全局敏感性分析。Julia 非常适合这一用途：其多重派发范式能够实现清晰的抽象，即时编译可带来媲美静态编译语言的性能，而其科学计算生态——尤其是 SciML微分方程求解器 [Rackauckas和Nie， 2017] 和 GlobalSensitivity.jl [Dixit 和 Rackauckas， 2022]——提供了先进的数值方法，BSTModelKit.jl 可直接利用这些方法。

本文介绍 BSTModelKit.jl 所采用的广义 S-系统表述的数学基础（第 2 节）、软件架构与设计（第 3 节）、展示软件包功能的示例（第 4 节），最后讨论其局限性与未来方向（第 5 节）。

2 数学表述

考虑一个包含 n个动态物种和 m个静态（外部控制）物种的生化网络。令 X_i 表示物种 i的浓度。在 S-系统形式中，每个动态物种的时间演化由下式决定：

$$\frac{dX_i}{dt} = \alpha_i \prod_{j=1}^{n+m} X_j^{g_{ij}} - \beta_i \prod_{j=1}^{n+m} X_j^{h_{ij}}, \qquad i = 1, \ldots, n \tag{1}$$

其中， α_i 和 β_i 为非负速率常数，g_{ij} 和 h_{ij} 为实数值动力学级数，乘积涵盖所有物种，包括动态物种和静态物种。第一项表示 X_i的总生成速率，第二项表示其总消耗速率。动力学级数 g_{ij} 和 h_{ij} 反映各通量对物种浓度变化的敏感性：正值表示激活，负值表示抑制，零值表示无依赖关系。

BSTModelKit.jl 使用一种将化学计量关系与动力学解耦的广义矩阵表示。该表示不会将每种物种的生成和消耗合并为两个总项，而是

将系统动力学表示为：

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{S} \cdot \mathbf{r}(\mathbf{x}, \mathbf{x}_s) + \mathbf{u}(t) \tag{2}$$

其中，$\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ 是动态物种浓度向量，$\mathbf{x}_s \in \mathbb{R}^m$ 是静态物种浓度向量，$\mathbf{S} \in \mathbb{R}^{n \times p}$ 是 p 个反应的化学计量矩阵，$\mathbf{r} \in \mathbb{R}^p$ 是反应速率向量，而$\mathbf{u}(t) \in \mathbb{R}^n$ 是可选的外部输入向量。每个反应速率 r_k 均采用幂律动力学形式计算：

$$r_k = \alpha_k \prod_{j=1}^{n+m} X_j^{G_{jk}}, \qquad k = 1, \ldots, p \tag{3}$$

其中，$\boldsymbol{\alpha} \in \mathbb{R}^p$ 是速率常数向量，$\mathbf{G} \in \mathbb{R}^{(n+m) \times p}$ 是动力学级数（指数）矩阵。该形式通过允许任意化学计量系数，并明确区分网络结构（$\mathbf{S}$）与动力学（$\mathbf{G}$、$\boldsymbol{\alpha}$），推广了经典 S 系统（公式 **(1)**）。矩阵形式还清晰地体现了与化学计量网络分析的联系，并便于根据结构化输入文件以算法方式构建模型。

在稳态下，时间导数为零，因此得到以下代数条件：

$$\mathbf{0} = \mathbf{S} \cdot \mathbf{r}(\mathbf{x}_{ss}, \mathbf{x}_s) + \mathbf{u} \tag{4}$$

BSTModelKit.jl 使用 Steady-StateDiffEq.jl 中的 DynamicSS 算法计算稳态解。该算法通过向前积分常微分方程组，直至导数足够小。对于直接代数求解公式 **(4)** 难以处理的系统，这种方法具有较强的稳健性；具有多个相互作用物种的幂律系统通常便属于此类。

为量化模型参数对系统行为的影响，BSTModelKit.jl 提供了 GlobalSensitivity.jl 中两种全局敏感性分析方法的封装 [Dixit 和 Rackauckas, 2022]。Morris 方法 [Morris, 1991]通过沿参数空间中的随机轨迹逐次扰动一个参数，计算基本效应。对于每个参数 θ_k，该方法会估算基本效应的均值$\hat{}\mu_k$ 和方差$\hat{}\sigma_k^2$；$\hat{}$ |较大的参数μ_k| 对输出有显著影响，而$\hat{}\sigma_k^2$ 较大则表明存在非线性效应或交互作用。Morris 方法计算开销较低，非常适合筛查大型参数空间，以识别影响最大的参数。Sobol方法 [Sobol', 2001]则提供更详细的基于方差的分解，将总输出方差划分为各个参数的贡献（一阶指数 S_i）以及参数交互作用的贡献（总阶指数 S_{T_i}）。虽然计算开销更大，Sobol方法仍能全面呈现参数的重要性及交互结构。

3 软件设计

BSTModelKit.jl 围绕核心 BSTModel 类型进行组织，该类型封装了模拟和分析 BST 模型所需的所有数据，包括动态物种和静态物种列表、化学计量矩阵$\mathbf{S}$、动力学阶数矩阵 $\mathbf{G}$、速率常数向量 $\boldsymbol{\alpha}$、初始条件和静态因子值。模型对象是可变的，因此用户可以在构建模型后调整参数、初始条件和矩阵条目，而无需从文件重新构建模型。

该软件包提供了一个以七个函数为核心的小型公共 API；完整文档（包括用法示例和函数签名）请参阅 https://varnerlab.org/ BSTModelKit.jl/dev/。构建函数可从文件创建 BSTModel，支持 TOML、

BST 和 JLD2 格式。evaluate 函数通过对常微分方程组（公式 (2)）进行积分，模拟动态轨迹，返回时间点和状态值向量。稳态函数计算系统的稳态解（公式 (4)）。savemodel 和 loadmodel 函数将模型对象序列化并反序列化为 JLD2 二进制文件，从而支持可复现的工作流程。最后，morris 和 sobol 函数根据用户定义的标量性能函数和参数边界执行全局敏感性分析。

模型在声明式文本文件中进行定义，其中规定了物种、网络连接关系、动力学依赖关系和化学计量系数。推荐使用 TOML 格式，因为它便于人类阅读，并且受到 Julia 标准库的良好支持。TOML 模型文件包含一个 [元数据]章节，其中提供作者和版本信息；还包含一个 [模型] 章节，其中列出动态物种和静态物种、反应连接记录（规定每个反应的反应物和产物）、动力学记录（规定每个反应的速率方程中出现哪些物种），以及可选的化学计量系数覆盖项。列表 1 展示了一个带有反馈抑制的线性通路 TOML 模型文件示例。该软件包还支持自定义的 BST 文本格式，该格式使用章节标记（例如 #dynamic::start/#dynamic::end），并使用以 // 开头的行注释。

```
[元数据 ]
作者   =" jdv27@cornell . edu "
版本        =  "0.1"
描述   ="带有反馈的线性通路 "

[模型]
l is t_o f_ sta ti c_s pec ie s       =  [" E1 ",   " E2 ",  " E3 "]
列出_ d yn a mi c_ 物种_          =  [" X1 ",  " X2 ",  " X3 ",  " X4 ",  " X5 "]

连_ 接_ 记_ 录  =  [列_ 表
     " r1 ::{ X1 }  --> X2",
     " r2 ::{ X2 }  --> X3",
     " r3 :: X3   --> X4",
     " r5 :: X3   --> X5",
     " r0 ::{}    --> X1",
     " r4 :: X4   --> {}"
]

l 是 t _of _k in e t ic s_ 记录   =  [
     " r0 ::{}"   ,  " r1 ::{ X1   , X4 , E1 }" ,
     " r2 ::{ X2   , E2 }" ,  " r3 ::{ X3   , E3 }" ,
     " r4 ::{ X4 }"  ,  " r5 ::{ X3 }"
]
```

列表 1：线性通路及其反馈抑制的 TOML 模型文件。

表 1 总结了公共 API。

BSTModelKit.jl 基于 Julia 生态系统中的多个软件包构建。动态模拟和稳态计算由 OrdinaryDiffEq.jl 和 SteadyStateDiffEq.jl 负责 [Rack- auckas 和 Nie， 2017], 它们提供自适应步长显式和隐式常微分方程求解器。全局敏感性分析通过 GlobalSensitivity.jl 完成 [Dixit 和 Rackauckas， 2022], 准随机采样则由 QuasiMonteCarlo.jl 提供。模型序列化使用 JLD2.jl，这是一种 Julia 原生二进制格式，可在保存和加载过程中保留类型信息。

表 1：BSTModelKit.jl 的公共 API。所有函数均以 BSTModel 实例作为操作对象或返回结果。

函数	返回值	说明
build(path)	BSTModel	从 TOML、BST 或 JLD2 文件构建模型
evaluate(model; ...)	$(T,\ X)$	通过常微分方程积分模拟动态轨迹
steadystate(model; ...)	$\mathbf{x}_{ss}$	计算稳态浓度
morris(f, L，U; ...)	$(\hat{\mu},\ \hat{\sigma}^2)$	Morris基本效应筛选
sobol(f, L，U; ...)	Sobol结果	Sobol基于方差的敏感性指数
savemodel(path, model)	—	将模型序列化为 JLD2 二进制文件
loadmodel(path)	BSTModel	从 JLD2 二进制文件反序列化模型

4 示例

我们通过三个复杂度递增的示例展示 BSTModelKit.jl 的功能：反馈抑制的线性通路动态模拟、不同酶水平下分支通路的稳态分析，以及采用 Morris 和 Sobol 方法进行的全局敏感性分析。所有示例均使用 TOML 模型规范格式，并可在软件包仓库中获取。

4.1 反馈抑制通路的动态模拟

我们考虑了一个五物种线性通路，其中前体 X_1 经中间体 X_2 和 X_3 转化为产物 X_4，并从 X_3分支生成副产物 X_5 。三种静态酶 E_1、 E_2和 E_3 分别催化反应 r_1、 r_2和 r_3。产物 X_4 通过在其速率方程中以负动力学级数出现（g_{X_4}、$_{r_1} = -0.5$），对 r_1 产生反馈抑制；因此，随着 X_4 不断积累，从 X_1 到 X_2 的通量逐渐受到抑制。模型采用列表 1 所示的 TOML格式进行定义，静态因子值为 $E_1 = E_2 = E_3 = 1.0$，反应（r_1、 r_2、 r_3、 r_5、 r_0、 r_4）的速率常数为 $\boldsymbol{\alpha} =$（10、10、10、0.1、0、3），且所有物种的初始条件均接近于零。我们没有采用恒定源速率，而是通过时变外部输入函数 u_1（t）驱动 X_1 的生成，该函数施加了两个振幅不同的方波脉冲：先在 $t = 5$ 至 $t = 15$期间施加高脉冲（$u_1 = 10$），随后恢复至基线（$u_1 = 1$），再在 $t = 25$ 至 $t = 35$期间施加中脉冲（$u_1 = 5$）。这一输入方案在两种不同的负载条件下检验了反馈机制。

我们使用 evaluate 函数模拟了动态轨迹，并观察到反馈回路减弱了系统对两次脉冲的响应（图1）。在高脉冲期间， X_1 迅速上升，中间体 X_2 和 X_3 达到约单位浓度，而 X_4 累积至最高水平（≈ 3.3），进而抑制了 r_1 ，限制了 X_1的进一步累积。在中脉冲期间，系统的响应与输入成比例—— X_1 和 X_4 的峰值约为此前的一半——这表明反馈机制在一定范围的输入幅度内均能发挥作用。由于副产物 X_5没有降解途径，因此其含量单调增加，并随着每次脉冲不断累积；在代谢工程中，这种行为值得关注。

4.2 分支通路的稳态分析

接下来，我们考察了一条分支通路：源产生物种 A，该物种转化为 B，随后转化为 C，此处通路分支： C 通过反应 r_3（由酶 E_3催化）转化为 D ，或通过反应 r_4 （由酶 E_4催化）转化为 E 。 D 和 E都

通过一级反应 r_5 和 r_6降解。该网络中存在两个反馈回路： E 抑制 r_1（$g_{E,\ r_1} = -0.5$），而 D 抑制 r_2 （$g_{D,\ r_2} = -0.5$）。这种网络拓扑在氨基酸和核苷酸生物合成中很常见，分支点酶会控制竞争性产物途径之间的通量分配。该网络的 TOML 规范见清单 2； C 处的分支自然地表示为两条独立的连接记录（r3::C –> D 和 r4::C –>E），而反馈依赖关系则出现在 r_1 和 r_2的动力学记录中。为了说明分支点处的酶水平如何控制代谢通量分布，我们将 E_3 的浓度从 0.1 扫描至 5.0，同时保持 $E_4 = 1.0$ 不变，并使用稳态函数计算稳态浓度。

```
[元数据 ]
作者  =" jdv27@cornell . edu "
date  =  "12/17/22"
版本        =  "0.1"
描述  ="含反馈的分支通路 "

[模型 ]
l 是 t_o f_ sta ti c_s pec ie s       =  [“E1”,   “E2”,   “E3”,   “E4”]
动态物种列表___                      =  [" A ",  " B ",  " C ",  " D ",  " E "]

连接记录列表___  =  [
     " r1 :: A    --> B",
     " r2 :: B    --> C",
     " r3 :: C    --> D",
     " r4 :: C    --> E",
     " r0 ::{}     --> A",
     " r5 :: D    --> {}",
     " r6 :: E    --> {}"
]

l is t _of _k in e t ic s_re c o rd s   =  [
     " r0 ::{}"   ,
     " r1 ::{ A   , E , E1 }" ,
     " r2 ::{ B   , D , E2 }" ,
     " r3 ::{ C   , E3 }" ,
     " r4 ::{ C   , E4 }" ,
     " r5 ::{ D }" ,
     " r6 ::{ E }"
]
```

Lis图 2：具有双重反馈抑制的分支通路 TOML 模型文件 .

我们发现，增加 E_3 会系统性地将通量从 E 支路重新导向 D 支路（图 2）。当 E_3较低时，反应 r_3 相对于 r_4较慢，因此大部分通量都流向 E； E 的稳态浓度超过 1.8，而 D 低于 0.2。随着 E_3 增加，通量随之重新分配： D 和 E 曲线在 $E_3 \approx 1$附近相交；当 E_3 较高时，情况则反转，D 达到约 1.7，而 E 降至 0.4 以下。分支点代谢物 C 随 E_3增加而单调下降，因为它被消耗得更快。上游物种 A 和 B也通过反馈回路作出调整；随着 D 和 E 水平变化，它们调节了 r_1和 r_2，使其水平下降。这个例子展示了如何使用 BSTModelKit.jl 探索酶水平与稳态通量分布之间的关系，而这正是代谢工程关注的核心问题。

4.3 全局敏感性分析

最后，我们对第 4.1 节中反馈抑制通路里的 X_4 的时间积分浓度进行了全局敏感性分析，以确定哪些参数对其影响最大。变化的七个参数包括六个速率常数 α_{r_0}、α_{r_1}、……、α_{r_5}（取值范围为各自标称值的 $\pm 50\%$）以及反馈动力学级数g_{X_4}、r_1（变化范围为 -2 至 0）。标量性能指标为 $J = \int_0^{20} X_4(t)\,dt$，代表产物的累积暴露量。我们采用了 Morris筛选法（500 条轨迹）和 Sobol方差分解（1000 个准随机样本）。

我们发现，两种方法得出了相一致的结论，确定源速率和降解速率是主导参数（图 3）。Morris 基本效应将 α_{r_0}（源速率）和 α_{r_4}（产物降解速率）确定为影响最大的参数，而 α_{r_5}（分支速率）则明显位居第三；上游反应的速率常数和反馈动力学级数的影响可以忽略不计。Sobol 分析证实了这一排名：α_{r_4} 的一阶指数（$S_1 \approx 0.54$）和总阶指数（$S_T \approx 0.59$）均为最大，其次是 α_{r_0}（$S_1 \approx 0.38$、$S_T \approx 0.45$）。两个参数的一阶指数与总阶指数之间的差距（S_1 与 S_T 之间）表明它们之间存在轻微的交互作用，这与幂律动力学的乘法结构一致。这些结果很直观：积分后的 X_4 浓度主要取决于 X_4 的生成速度（由为该通路提供物质的源所控制）以及其被移除的速度（由 r_4所控制），而中间转化步骤运行得足够快，因此其速率常数并未限制整体累积。

5 讨论

我们介绍了 BSTModelKit.jl，这是一个开源的 Julia 软件包，为生化系统理论建模提供完整的工作流程：使用 TOML 或自定义文本格式进行声明式模型规范，自动构建化学计量矩阵和动力学级数矩阵，通过常微分方程积分进行动态模拟，计算稳态，并使用 Morris 和 Sobol 方法进行全局敏感性分析。该软件包借助 Julia科学计算生态系统，尤其是 OrdinaryDiffEq.jl、SteadyStateDiffEq.jl [Rackauckas和Nie, 2017],以及 GlobalSensitivity.jl [Dixit 和 Rackauckas, 2022]，提供高效且数值稳定的求解器，同时保持精简、专注的 API。第 4 节中的三个示例展示了可开展的分析范围：在时变输入下对反馈调控通路进行动态模拟，系统地探究代谢分支点处的酶水平如何控制稳态通量分布，以及通过全局敏感性分析识别影响最大的参数。

值得注意的是，BSTModelKit.jl 有意不尝试实现某些功能。该软件包并非通用的系统生物学平台：它不提供图形用户界面、SBML 导入/导出或随机模拟，也不执行参数估计、模型选择或贝叶斯推断。这些成熟功能已可通过 COPASI [Hoops 等工具 2006] 以及更广泛的 Julia SciML 生态系统获得。相反，BSTModelKit.jl 专注于一个特定领域——以编程方式构建、模拟 S-系统模型并进行敏感性分析；它旨在与其他 Julia 软件包组合使用，而非取而代之。

当前实现的若干局限性为未来的发展指明了方向。首先，BSTModelKit.jl 目前仅支持 S-系统表示；若将软件包扩展至支持广义质量作用（GMA）形式，就能对不适合将生成项和消耗项合并为单个幂律表达式的系统进行建模，例如单个物种具有多条相互独立生成途径的网络。其次，该软件包目前不提供局部敏感性分析；若与 Julia 的自动

微分生态系统（例如 ForwardDiff.jl）集成，就能高效计算灵敏度系数和对数增益，这些量是经典 BST 分析框架的核心 [Savageau, 1976, Voit, 2000]。第三，目前尚不支持根据实验数据进行参数估计；将幂律模型结构与 Julia 生态系统中提供的基于梯度的优化或贝叶斯推断方法相结合，就能直接根据时间序列测量结果校准 BST 模型。最后，与 ModelingToolkit.jl 集成可实现符号化简、雅可比矩阵自动生成以及优化后的模型代码编译，从而进一步提升大规模系统的性能。我们预计，随着这些扩展的实现，以及 Julia 科学计算生态系统的不断发展，BSTModelKit.jl 将成为研究人员运用 BST 研究系统生物学和代谢工程问题的有用工具。

致谢

本研究获得美国国立卫生研究院（NIH）美国国家心脏、肺和血液研究所（NHLBI）以下资助：R33 HL141787（基础风险、药理学诱导排卵、妊娠与分娩对止血平衡的相互作用；首席研究员：I. Bernstein 和 T. Orfeo）以及 R01 HL71944（妊娠表型与子痫前期易感性；首席研究员：I. Bernstein）。

数据和代码可用性

BSTModelKit.jl 以 MIT 许可证免费提供，网址为 https://github.com/varnerlab/ BSTModelKit.jl。可在 Julia REPL 中通过进入软件包模式（]key）并运行以下命令来安装该软件包：

```
add BSTModelKit
```

或者，也可以直接从 GitHub 安装开发版本 :

```
添加 https :// github . com / varnerlab / BSTModelKit .jl . git
```

文档可在 https://varnerlab.org/BSTModelKit.jl/dev/ 查阅。本文使用的所有示例代码和模型文件均包含在代码库的 paper/code 目录中。

参考文献

Rui Alves 和 Michael A. Savageau。代谢网络集合的系统属性：将图形和统计方法应用于简单的无分支通路。*Bioinformatics*，16(6):534–547，2000。doi: 10.1093/bioinformatics/16.6.534。

Jeff Bezanson、Alan Edelman、Stefan Karpinski 和 Viral B. Shah。Julia：一种数值计算的新方法。《*SIAM*评论》，59(1):65–98，2017。doi: 10.1137/141000671。

Marta Cascante、Rui Curto 和 Albert Sorribas。利用生化系统理论和代谢控制分析对酿酒酵母发酵途径进行比较表征：稳态分析。*Mathematical Biosciences*，130(1):51–69，1995。doi: 10.1016/ 0025-5564(94)00093-F。

Vaibhav Kumar Dixit 和 Christopher Rackauckas。GlobalSensitivity.jl：使用 Julia 进行高性能并行全局敏感性分析。*Journal of Open Source Software*，7(76):4561，2022。doi: 10.21105/joss.04561。Stefan Hoops、Sven Sahle、Ralph Gauges、Christine Lee、Jürgen Pahle、Natalia Simus、Mudita Sing- hal、Liang Xu、Pedro Mendes 和 Ursula Kummer。COPASI——复杂途径模拟器。*Bioinformatics*，22(24):3067–3074，2006。doi: 10.1093/bioinformatics/btl485。Douglas H. Irvine 和 Michael A. Savageau。以 S系统标准形式表示的非线性常微分方程的高效求解。*SIAM*数值分析期刊，27(3): 704–735，1990。doi: 10.1137/0727042。Max D. Morris。用于初步计算实验的析因抽样方案。*Technometrics*，33(2):161–174，1991。doi: 10.1080/00401706.1991.10484804。Christopher Rackauckas 和 Qing Nie。DifferentialEquations.jl——用于在 Julia 中求解微分方程的高性能、功能丰富的生态系统。*Journal of Open Research Software*，5(1):15，2017。doi: 10.5334/jors.151。Michael A. Savageau。生化系统分析：I. 组分酶促反应速率方程的一些数学性质。*Journal of Theoretical Biology*，25(3):365–369，1969a。doi: 10.1016/S0022-5193(69)80026-3。Michael A. Savageau。生化系统分析：II. 使用幂律近似求解 n 池系统的稳态解。*Journal of Theoretical Biology*，25(3):370–379，1969b。doi: 10.1016/S0022-5193(69)80027-5。Michael A. Savageau。生化系统分析：III. 使用幂律近似的动态解。*Journal of Theoretical Biology*，26(2):215–226，1970。doi: 10.1016/S0022-5193(70) 80013-3。Michael A. Savageau。《生化系统分析：分子生物学中的功能与设计研究》。Addison-Wesley，雷丁，马萨诸塞州，1976。Michael A. Savageau。基本基因回路的设计原则：要素、方法与示例。*Chaos*，11(1):142–159，2001。doi: 10.1063/1.1349892。Michael A. Savageau、Eberhard O. Voit 和 Douglas H. Irvine。生化系统理论与代谢控制理论：1. 基本相似性和差异。*Mathematical Biosciences*，86(2):127–145，1987。doi: 10.1016/0025-5564(87)90007-1。Ilya M. Sobol'。非线性数学模型的全局敏感性指数及其蒙特卡罗估计。*Mathematics and Computersin Simulation*，55(1–3):271–280，2001。doi: 10.1016/ S0378-4754(00)00270-6。Albert Sorribas 和 Michael A. Savageau。在生化系统理论中表征代谢途径的策略：可逆途径。*Mathematical Biosciences*，94(2):239–269，1989。doi: 10.1016/0025-5564(89)90066-7。Néstor V. Torres 和 Eberhard O. Voit。代谢工程中的途径分析与优化。剑桥大学出版社，剑桥，2002。doi: 10.1017/CBO9780511546839。

Julio Vera、Eva Balsa-Canto、Peter Wellstead、Julio R. Banga 和 Olaf Wolkenhauer。信号转导通路的幂律模型。《细胞信号传导》，19(7):1531–1541，2007。doi: 10.1016/j.cellsig.2007.01.029。Eberhard O. Voit。《生化系统的计算分析：生物化学家和分子生物学家的实用指南》。剑桥大学出版社，剑桥，2000。doi: 10.1017/CBO9780511806131。Eberhard O. Voit。《系统生物学入门课程》。Garland Science，纽约，第1版，2013a。Eberhard O. Voit。生化系统理论：综述。*ISRN* 生物数学，2013:897658，2013b。doi: 10.1155/2013/897658。

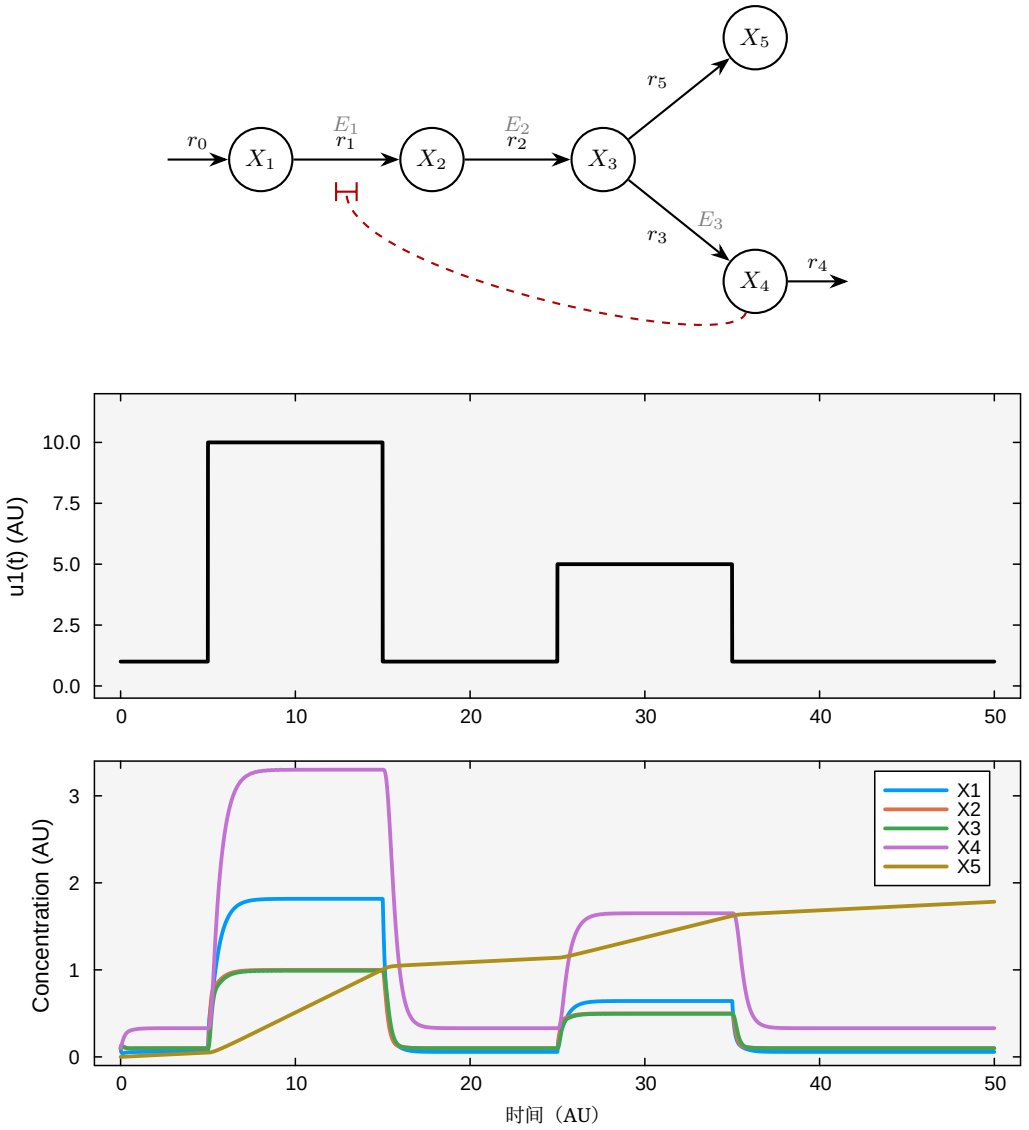

图1：脉冲输入驱动的反馈抑制线性通路的动态模拟。上图：反应网络示意图，展示了从 X_1 到 X_4 的线性通路，并分支生成副产物 X_5；实线箭头表示由酶 E_1、E_2 和 E_3催化的质量流，红色虚线表示产物 X_4 对 r_1 的反馈抑制（$g_{X_4,\ r_1} = -0.5$）。中图：随时间变化的输入函数 $u_1(t)$，用于驱动 X_1的生成，包括一个高脉冲（$u_1 = 10,\ \ t = 5$–15）和一个中脉冲（$u_1 = 5,\ \ t = 25$–35），两者之间回到基线（$u_1 = 1$）。下图：五种物种在整个 $t \in [0, 50]$期间的模拟浓度轨迹；每次脉冲期间，X_4的累积都会通过反馈抑制 r_1，从而限制上游积累；而副产物 X_5 由于缺乏降解途径，会持续累积。

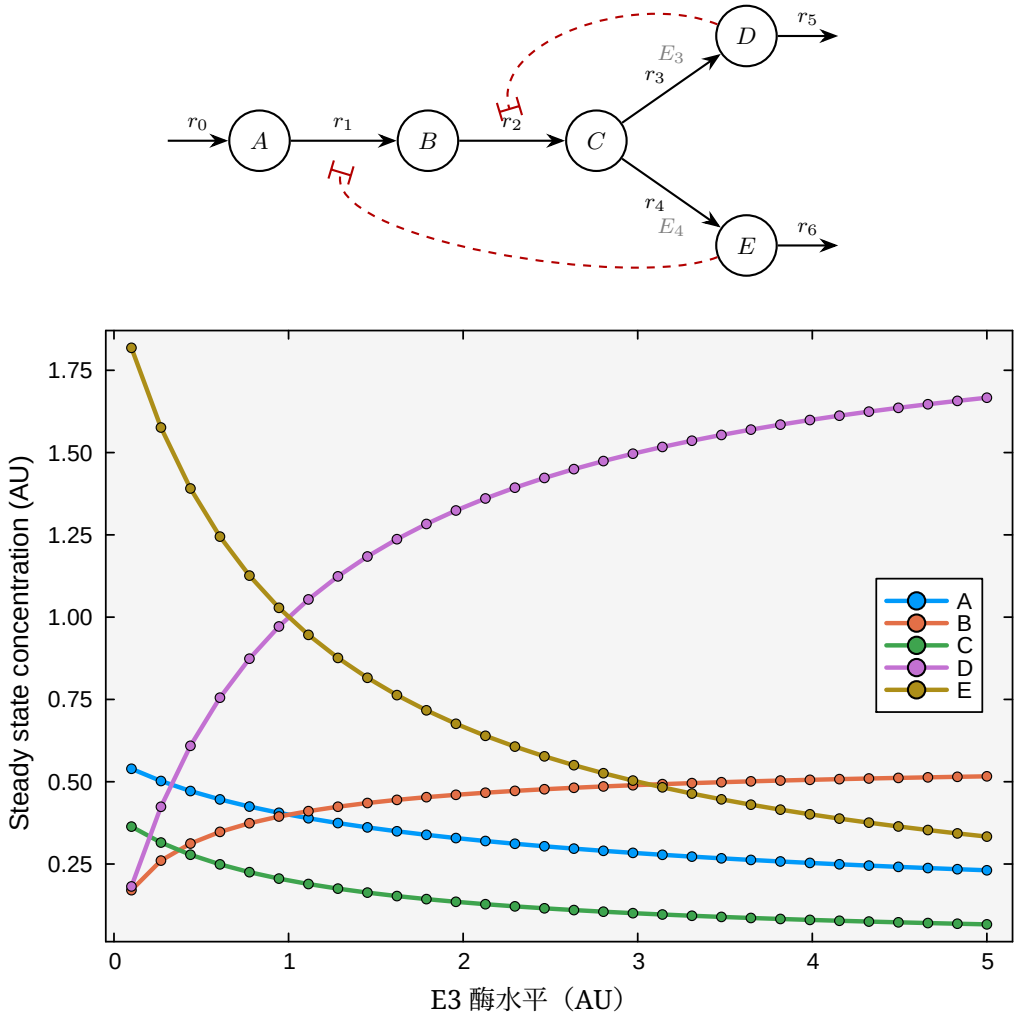

图 2：不同酶水平下分支通路的稳态分析。上方面板：反应网络示意图，显示从源到 C 的线性通路；随后通路分支为 D（经由 r_3，由 E_3 催化）和 E（经由 r_4，由 E_4 催化）；D 和 E 分别通过一级反应 r_5 和 r_6 降解；红色虚线表示 r_1 受到 E（$g_{E,\ r_1} = -0.5$）的反馈抑制，以及 r_2 受到 D（$g_{D,\ r_2} = -0.5$）的反馈抑制。下方面板：使用稳态函数计算的全部五种物种的稳态浓度随酶水平 E_3 的变化（E_3 从 0.1 扫描至 5.0，同时固定 $E_4 = 1.0$）。在较低的 E_3 下，通量主要流向 E；随着 E_3 增加，D 和 E 曲线在 $E_3 \approx 1$ 附近交叉，通量重新分配并偏向 D 分支。由于反馈回路的调节，上游物种 A 和 B 在较高的 E_3 下减少。

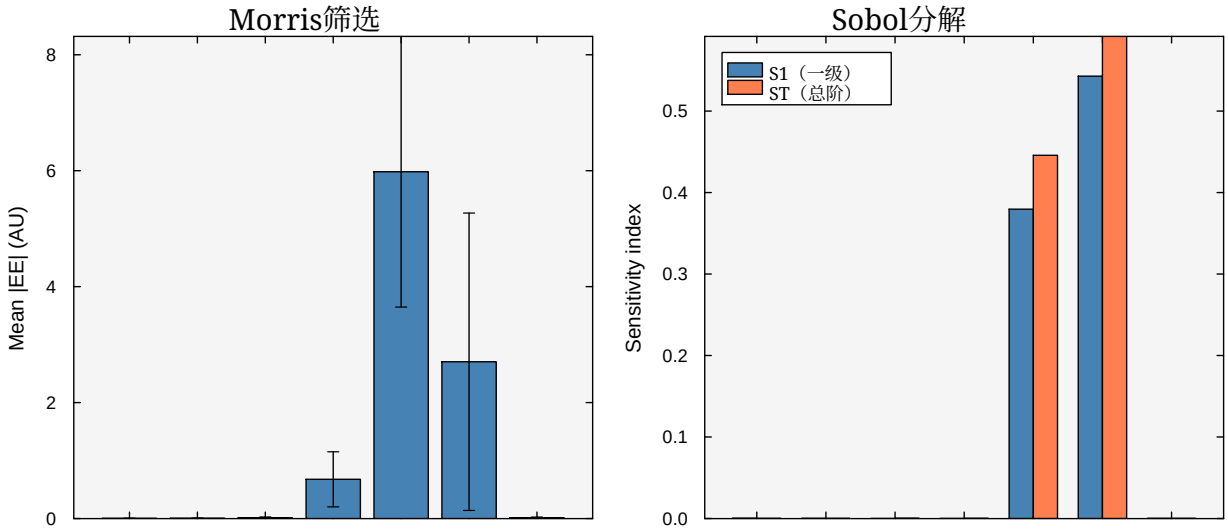

图3：图1所示反馈抑制通路中，时间积分 X_4 浓度（$J = \int_0^{20} X_4\, dt$）的全局敏感性分析。共改变七个参数：六个速率常数（α_{r_1}，α_{r_2}，α_{r_3}，α_{r_5}，α_{r_0}，α_{r_4}；取值范围为标称值的 $\pm 50\%$）以及反馈动力学级数$g_{X_4,\ r_1}$（从 -2 变化至0）。左图：Morris筛选（500条轨迹），展示各参数基本效应绝对值的均值（μ^*），误差棒表示标准差；α_{r_0} 和 α_{r_4} 占主导。右图：Sobol方差分解（1000个准随机样本），展示一阶（S_1）和总阶（S_T）敏感性指数及置信区间；α_{r_4}（$S_1 \approx 0.54$，$S_T \approx 0.59$）和 α_{r_0}（$S_1 \approx 0.38$，$S_T \approx 0.45$）解释了大部分输出方差，而 S_1 与S_T 之间的差距表明存在轻微的参数交互作用。