**Луковенков, Александр Васильевич. Устойчивость стационарных состояний в кинетике многостадийных химических и биохимических процессов : диссертация ... кандидата химических наук : 02.00.04 / Луковенков Александр Васильевич; [Место защиты: Ин-т биохим. физики им. Н.М. Эмануэля РАН].- Москва, 2012.- 135 с.: ил. РГБ ОД, 61 12-2/680**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт биохимической физики имени Н. М. Эмануэля Российской академии

наук

На правах рукописи



ЛУКОВЕНКОВ АЛЕКСАНДР ВАСИЛЬЕВИЧ УСТОЙЧИВОСТЬ СТАЦИОНАРНЫХ СОСТОЯНИЙ В КИНЕТИКЕ МНОГОСТАДИЙНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Специальность 02.00.04 - физическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель: член-корр. РАН, д.х.н., проф. Варфоломеев С. Д.

Москва 2012

**Оглавление**

[Оглавление 2](#bookmark1)

[Введение 4](#bookmark2)

[Г лава 1. Развитие исследований, связанных с устойчивостью химических и биологических систем 7](#bookmark3)

§ 1.1. История и философия развития научных представлений об

устойчивости 7

§ 1.2. История применения теории устойчивости к решению химических и биологических проблем 12

[Глава 2. Основные положения теории устойчивости 16](#bookmark4)

[§2.1. Основные понятия и определения 16](#bookmark5)

§ 2.2. Основные теоремы второго метода Ляпунова 20

§ 2.3. Устойчивость по первому приближению и другие частные теоремы об устойчивости 27

[Глава 3. Устойчивость химических процессов 33](#bookmark15)

[§3.1. Простейшие модели 35](#bookmark17)

[§ 3.2. Устойчивость в автокаталитических реакциях 43](#bookmark24)

§ 3.3. Устойчивость в цепных вырожденно-разветвленных реакциях.... 46

[§ 3.4. Кинетика жидкофазного окисления углеводородов 49](#bookmark33)

[Глава 4. Устойчивость многостадийных поли ферментных цепей 59](#bookmark42)

§4.1. Устойчивость стационарного состояния для неразветвленных

полиферментных метаболических цепей 59

§ 4.2. Метаболический эффект действия ингибиторов и лекарственных препаратов 68

§ 4.3. Устойчивость в разветвленных и взаимодействующих полиферментных цепях 71

§ 4.4. Коллапс — критические явления в центральной нервной системе. 76

[Глава 5. Кинетический анализ взаимозависимостей концентраций ряда ключевых метаболитов кору головного мозга человека в норме и при тяжелой черепно-мозговой травме 80](#bookmark55)

[§ 5.1. Пациенты, методика получения и обработки данных 82](#bookmark68)

[§ 5.2. Взаимозависимости концентраций метаболитов 83](#bookmark56)

§ 5.3. Анализ кинетики исследуемых процессов в норме и патологии... 88

Глава 6. Кинетические закономерности лечения диабетического кетоацидоза. 97

§ 6.1. Сахарный диабет и диабетический кетоацидоз. Причины, течение,

последствия 97

§ 6.2. Современная методика лечения диабетического кетоацидоза. ... 101

§ 6.3. Пациенты, методика исследования и обработки данных 105

§ 6.4. Результаты исследования 108

[§ 6.5. Математическая модель процесса лечения 111](#bookmark72)

[Заключение. Выводы 125](#bookmark74)

**Введение.**

Современная химическая и биологическая науки ставят перед собой комплексные цели: исследование феноменов жизни и разума, процессов старения, динамики сложных систем, каковыми являются, например, в химии - цепные реакции, а в биохимии - многостадийные полиферментные реакции. Поэтому естественнонаучные дисциплины не могут не использовать преимуществ, которые дает перевод на математический язык основных понятий и законов этих областей науки. Математическое моделирование позволяет исследователю перейти от качественного описания наблюдаемого процесса к количественным результатам, вычислить характерные параметры наблюдаемого явления, сравнить их с аналогичными параметрами, полученными для других процессов, или с результатами других исследователей, что было бы принципиально невозможным при наличии только качественного результата исследований. Можно с уверенностью сказать, что в настоящее время наличие математической модели какого-либо химического, биологического процесса обязывает всех исследователей данного процесса соотносить полученные экспериментальные результаты с модельными, обосновывать полученные расхождения или, напротив, демонстрировать подтверждение выводов, предсказываемых моделью. Если же в современном исследовании изучается явление, не вписывающееся в рамки существующих моделей, считается необходимым предлагать новую модель явления, из которой следовали бы наблюдаемые экспериментальные результаты.

В современной науке химическая и биологическая кинетика становятся одними из наиболее математизированных разделов. Более сильное влияние математических методов в естественных науках наблюдается только в квантовой химии, т. к. данная дисциплина является продолжением квантовой механики, в которой формально-математические конструкции изначально превалировали над наглядным, качественным описанием (по выражению Л.Д.

Ландау, с развитием квантовой механики человек стал способен понимать то, что и представить себе невозможно). Преобладание математических методов в кинетике не случайно. Сам предмет химической и биологической кинетики - изменение количественных характеристик химической или биологической системы с течением времени - требует перевода результатов на язык функций и дифференциальных уравнений. В химической кинетике в терминах дифференциальных уравнений сформулирован основной закон - закон действующих масс, а также имеется большое количество специальных уравнений и систем уравнений, описывающих наиболее значимые классы реакций (цепные реакции, катализ, в т. ч. автокатализ, и другие). Вместе с тем, стоит отметить, что далеко не все современные методы теории дифференциальных уравнений получили широкое распространение в современной химической и биологической кинетике. Во множестве работ, посвященных данной теме, при достаточно глубоком анализе соответствующих дифференциальных уравнений и систем в стороне остается вопрос об устойчивости полученных решений, т. е. степени подверженности конечного решения малым колебаниям начальных условий и коэффициентов системы уравнений, моделирующих процесс. Между тем, исследование устойчивости решения должно стать основным при математическом моделировании химических процессов и особенно - биологических систем. Дело здесь в том, что устойчивость, т. е. способность решения модельного уравнения (системы уравнений) сопротивляться малым колебаниям начальных условий, составляет одно из важнейших отличий живой природы от неживой. Живые организмы, обитая в постоянно изменяющейся среде, непременно должны поддерживать устойчивое состояние своей внутренней среды, свою “самость”. Поэтому модели, описывающие состояние таких организмов, должны успешно противостоять достаточно малым колебаниям начальных условий относительно стационарных значений, характерных для данного вида организмов (или для данной популяции). Нарушение устойчивости нередко приводит к фатальным последствиям для организма и заканчивается гибелью. При этом вовсе не обязательно, чтобы сдвиг относительно стационарного состояния происходил в сторону уменьшения концентраций агентов. Известно большое число примеров, в которых гибельным является увеличение концентрации какого- либо метаболита или бесконтрольный численности некоторой популяции (например, рост раковой опухоли, рассматриваемой как выделенная клеточная популяция).

Таким образом, можно заключить, что постановка проблемы устойчивости имеющихся моделей химической и биологической кинетики является одним из естественных продолжений существующей тенденции к математизации современной химии и биологии и заслуживает глубокого и основательного исследования. При этом наиболее важным становится тот факт, что математическая концепция устойчивости связана с фундаментальными свойствами живого и потому чрезвычайно актуальна в свете последних проблем, поставленных перед современным естествознанием.

**Заключение. Выводы.**

Как видно из приведенного в главах 3-7 материала, теория устойчивости может иметь весьма разнообразные применения к решению важных химических и биологических проблем. При этом исследоваться на устойчивость могут не только изменения физических параметров химической (биологической) системы, но и параметры собственно химические (биохимические), то есть стационарные концентрации реагентов. Разумеется, в данном исследовании невозможно охватить весь спектр возможного применения идей и методов теории устойчивости в химии или биологии. Тем не менее, даже проведенное выше исследование позволяет сделать ряд практически значимых выводов.

1. В работе представлен и обоснован алгоритм решения задачи об устойчивости стационарных состояний автономного дифференциального уравнения с аналитической правой частью.
2. Показано, что стационарные концентрации промежуточных реагентов в многостадийной полиферментной цепи являются асимптотически устойчивыми при условии, что скорость поступления исходного субстрата меньше максимальной скорости процесса на каждой из стадий ферментативной цепи. Получены условия устойчивости стационарных концентраций промежуточных метаболитов для цепей, находящихся под влиянием различных факторов (взаимодействие цепей, синтез и распад фермента, действие ингибиторов), выявлен физиологический смысл образующихся стационарных состояний. Отмечено особое значение протона как наиболее частого необратимого неконкурентного ингибитора биохимических процессов.
3. Получены условия устойчивости стационарной концентрации продукта (кислоты) в модели жидкофазного окисления углеводородов с линейным и квадратичным обрывом цепи. Показано, что стационарная скорость

выхода продукта в режиме с квадратичным обрывом на три порядка больше, чем в случае, когда стационарное состояние устанавливается за счет линейного обрыва цепи. Показано, что результаты расчета условий устойчивости стационарных состояний по теории А. М. Ляпунова соответствуют результатам расчетов критических параметров химической системы по известным методикам расчета критических параметров.

1. Предложена и верифицирована схема метаболизма в нейронах коры головного мозга, полученная в результате анализа корреляций между концентрациями ряда ключевых метаболитов (Сг, Cho, NAA) и исследования устойчивых стационарных состояний, образующихся в полиферментной цепи, включающей указанные метаболиты.
2. Построена качественная модель процесса восстановления pH при лечении диабетического кетоацидоза инфузионным методом, хорошо описывающая реальные клинические эффекты. В модели выявлены устойчивые и неустойчивые стационарные состояния, показан их физиологический смысл, предложены пути повышения эффективности метода инфузионной терапии при лечении диабетического кетоацидоза.

**Список использованной литературы.**

1. *Эмануэль Н.М.* Химическая и биологическая кинетика. Избранные труды. В 2 тт. Т. 1. М: Наука. 2005 г. 667 с.
2. *Эмануэль Н.М.* Химическая и биологическая кинетика. Избранные труды. В 2 тт. Т. 2. М: Наука. 2006 г. 317 с.
3. *Зельдович Я.Б., Баренблатт Г.И., Либрович В.Б., Махвиладзе Г.М.* Математическая теория горения и взрыва. М.: Наука. 1980 г. 478 с.
4. *Рубин А.Б.* Биофизика. В 2 гг. Т. 1: Теоретическая биофизика. Учебник. М.: Издательство МГУ, Издательство “Наука”, 2004. 448 с.
5. *Рубин А.Б., Пытьева Н.Ф., Ризниченко Г.Ю.* Кинетика биологических процессов. М.: Издательство МГУ. 1987. 300 с.
6. *Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б.* Математические модели биологических продукционных процессов. М.: Издательство МГУ. 1993. 302 с.
7. *Пригожин И.Р. II* Вопросы философии. 1991. № 6. С. 46-52.
8. *Синай Я.Г. II* Доклады Академии наук СССР. 1963. № 6 (153). С. 1261-

1264.

1. *Euler L.* Methodus Inveniendi Lineas Curvas: Additamentum I. De Curvis Elasticis, Opera Omnia. Zurich: Orell Fassli. 1952. Ser. 1. 24. P. 231-297.
2. *Лагранж Ж.Л.* Аналитическая механика. Т. 1. М.-JI.: Государственное издательство технико-теоретической литературы. 1950. 594 с.
3. *Routh E.J.* Treatise on the Stability of a Given State of Motion. London: McMillan. 1877. 108 p.
4. *Lienard A. II* General Electric Review. 1928. T. 23. P. 901-954.
5. *Ляпунов A.M.* Общая задача об устойчивости движения. М.: Меркурий - Пресс, 2000. 299 с.
6. *Четаев Н.Г.* Устойчивость движения. М.: Наука, 1965. 208 с.
7. *Малкин И.Г.* Теория устойчивости движения. М.: Наука, 1966. 530 с.
8. *Гантмахер Ф.Р.* Лекции по аналитической механике. М.: Наука, 1966.

300 с.

1. *Араманович И.Г., Лущ Г.Л., Эльсгольц Л.Э.* Функции комплексного переменного. Операционное исчисление. Теория устойчивости. М.: Наука, Главная редакция физико-математической литературы. 1968. 416 с.
2. *Эльсгольц Л.Э.* Дифференциальные уравнения и вариационное исчисление. М. Наука. 1969. 424 с.
3. *Дерягин Б.В. II* Журнал физической химии. 1935. № 10. Т. 6. С. 1306— 1319.
4. *Derjaguin В., Landau L.* // Acta Physico Chemica. 1941. Т. 14. P. 633.
5. *Verwey E.J.W., Overbeek J.Th.G.* Theory of the Stability of Lyophobic Colloids. Amsterdam: Elsevier. 1948. 205 p.
6. Смурова Л.А., Сирота T.B., Гагарина А.Б., Литвинов В.П., Остапенко

*Э.Г., Гольдфарб Я.Л., Эмануэль Н.М.* Критический характер ингибирующего действия бис-(3-окси-2-иминометилбензо[Ь]тиофената меди при окислении углеводородов. / В сб. Теория и практика жидкофазного окисления под ред. Н.М. Эмануэля. М.: Наука. 1974. С. 224—228.

1. *Volterra V. И* Memoire Academia dei Lincei. 1926. № 2, P. 31-113.
2. *Волътерра В.* Математическая теория борьбы за существование. М.: Наука, 1976. 286 с.
3. *Lotka A.J.* Elements of mathematical biology. New York: Dover Publishing. 1956.472 р.
4. *Elton C.S.* Animal Ecology. London: Sidgwick & Jackson. 1927. 210 p.
5. *Rosenzweig M.L., MacArthur R.H. II* American Naturalist. 1963. № 97. P. 209-223.
6. *Malthus Th.R.* An Essay about the Principle of Population. London: J. Johnson, in St. Paul's Church-yard. 1798.
7. *Foerster H. fon, Mora P.M., Amiot L.W.* // Science. 1960. № 132. P. 1291— 1295.
8. *Капица С.П.* Общая теория роста человечества: сколько людей жило, живет и будет жить на Земле. М.: Наука. 1999. 190 с.
9. *Коротаев А.В., Малков А. С., Халтурина Д.А.* Законы истории. Математическое моделирование исторических макропроцессов. Демография, экономика, войны. М.: УРСС. 2005. 344 с.