

## KÉMIAI KINETIKA, AHOGY AZT LÁTNI KELL ÉS LEHET

(Személyes megjegyzések Tóth János munkáiról)

ÉRDI PÉTER

### 1. Pályakép közlőről

Jánossal barátságba akkor kerültem, amikor szívbéli barátnémnek, Sz. Marinak, sikerrel kezdett udvarolni. Szakmai kapcsolatba pedig akkor, amikor azzal keresetem meg, hogy a kémikusi neveltetésem következtében matematikai ismereteim finoman szólva hiányosak, és lenne-e kedve segíteni az akkor (nagyrészt Sipos Tamás által) írt, az összetett kémiai reakciók sztochasztikus szimulációs program elméleti alapjait megértetni velünk. Volt. Az első öt évben igyekeztünk mindent elolvasni ami a **formális reakciókinetika** tárgykörben a kezünkbe került, és élményeinkből le is adtunk két „olvasónaplót” 1973-ban és 1974-ben. Noha a monográfiák „A kémia újabb eredményei” kötetben jelentek meg, három, illetve négy évet aszalódtak az Akadémiai Kiadóban [6, 28]. A formális reakciókinetika fejlődésében döntő volt az 1972-es év, amikor megjelentek az első általános, bizonyítható és bizonyított tételek kinetikai differenciálegyenletek megoldásainak kvalitatív tulajdonságairól [15, 10], továbbá Kurtz a kémiai reakciók sztochasztikus és determinisztikus modelljei közötti kapcsolatokat szabatosan elemző cikke. Jánost elbűvölte a tárgyalás szépsége, és az eredmények átláthatósága. Később én kissé, de nem igazából, hűtlen lettem a reakciókinetikához, de János munkásságát figyelemmel követtem. Ebben a cikkben pár olyan témakört emelnék ki, amelyekben Jánosnak különlegesen egyedí meglátásai voltak.

### 2. Sztochasztikus kinetika

Az ezerkilencszázhatvanas évek második felében egyetemre járók alapvető élménye volt, hogy kezdtünk számítógépeket látni. Ilyen szavakat tanultunk: rendszer, modell, szimuláció. Hamarosan észrevettük, hogy megjelentek a **kémiai reakciók sztochasztikus szimulációjára** használt programokról az első publikációk [18, 21]. Ezek a szimulációk arra voltak jók, hogy a kémikusok által elképzelt mechanizmusokban szereplő kémiai komponensek mennyiségének időbeli lefutását a mennyiségek fluktuációjával együtt

állították elő. János mutatta meg nekünk Rényi Alfréd [22] cikkét, amely az első olyan munka, ahol két komponensből kiinduló elemi reakciót is tartalmazó modell – nem közéletű – megoldása szerepel, „ezért ezt tartjuk a tárgykör első lényeges cikkének” [28], 273. o.

### 2.1. Modellkeret és sztochasztikus szimuláció

János magyarázta el, hogy a részecskeszám ingadozását is leírni tudó természetes keret a folytonos idejű diszkrétállapotterű sztochasztikus modell, így definiálni kell a  $\xi$  sztochasztikus vektorfolyamatot, a vektor dimenziója az összetett kémiai reakcióban szereplő belső (azaz időfüggő) komponensek számával azonos.

$$P_{\mathbf{n}} := P(\xi(t)) = \mathbf{n}$$

annak a valószínűsége, hogy a részecskeszám vektor egy adott  $t$  időpontban  $\mathbf{n}$ ,  $P_{\mathbf{n}}(t)$  pedig az időfüggő abszolút eloszlásfüggvény. Ezen eloszlásfüggvény időbeli változását, feltéve, hogy a kémiai reakciót ugró Markov-folyamatnak tekintjük, a Kolmogorov-egyenlettel (a fizikusi irodalomban „master equation”, alapegyenlet) írjuk le:

$$\frac{dP_{\mathbf{n}}}{dt} = \mathbf{A}P_{\mathbf{n}}(t). \quad (1)$$

Az (1) egyenlet lineáris differenciál-differenciaegyenlet, ahol  $\mathbf{A}$  speciális szerkezetét a sztöchiometria határozza meg. Az infinitezimális átmenetvalószínűségek adják meg (egységnyi időre) az  $\mathbf{n}'$  és  $\mathbf{n}$  ugrás valószínűségét.

$$\frac{dP_{\mathbf{n}}}{dt} = \sum \mathbf{n}' [a_{\mathbf{n}\mathbf{n}'} P_{\mathbf{n}}(t) - a_{\mathbf{n}'\mathbf{n}} P_{\mathbf{n}}(t)].$$

Az egyenlet jobb oldalának első tagja az összes többi  $\mathbf{n}'$  állapotból való átmenetet adja meg („nyereség”), míg a második tag a további állapotokba való átugrásból származó „vesztességet”. Az egyenlet megoldása a rendszerről praktikusán minden információt tartalmaz, de megoldásokat zárt alakban csak nagyon korlátozott esetekre lehet kapni. Gyakran megelégszünk az első két momentum időfüggvényeinek meghatározásával, vagy a diszkrét állapotterű folyamatot folytonos állapotterűvel (azaz diffúziós folyamattal) közelítjük.

Mi azonban csak annyit tudtunk akkor, hogy szimulációval a sztochasztikus folyamat realizációit lehet előállítani, és persze (de az akkori gépeken nem nagyon (pontosabban szólva nagyon nem) volt rá lehetőség) számos realizációból az időfüggő eloszlásfüggvényt közelítőleg meg lehet konstruálni. Először lényegében átvettük a [18] algoritmust [5, 23, 24]. Egy rögzített időpillanatban az egyes elemi reakciók lejátszódási valószínűsége (kissé pongyolán fogalmazva) a reakció sebességi állandója és a reaktánsok részecskeszámának szorzatával, továbbá az eltelt idővel arányos. János formalizálta, és a matematikai kultúrájának megfelelően írta le a modellt. Mindenkinek van egy banális története, hogyan mulasztotta el, hogy szárnyára kapja a világhír. János ugyanis érezte, majd tudta,

hogy az alkalmazott szimulációs eljárás közelítés. „Eddig hülyeséget csináltunk. Figyeljtek, itt van Doob [3] könyve, van itt a 244. oldalon egy tétel. Ez a tétel azt mondja, hogy az az idő, amíg nem történik semmi (azaz a várakozási idő), amíg a rendszer egy rögzített állapotban van, exponenciális eloszlású, és az eloszlás paramétere lényegében az elemi reakciók végbemenési valószínűségeinek összege. Ezen az alapon egzakt szimulációkat fogunk tudni csinálni.” Diplomamunkása, Hárs Vera, 1976-ban implementálta és tesztelte az algoritmust, el is készült a szakdolgozata. Miért, miért nem, ez most már mindegy, az algoritmusról semmi többet nem publikáltunk. Dan Gillespie közölt két cikket, Doob említése nélkül [12, 13], amelyekre együtt tízezer idézet van. Azzal kissé vigasztalódhatunk, hogy Patrick Hanusse már 1973-ban egy majdnem ilyen algoritmust közölt [14].

Lehet, hogy János legfontosabb cikkét diplomamunkásával, Arányi Péterrel írta [1]. Többször hallottam amerikai kollégáktól, hogyha eredményük akkor nagyobb nyilvánosságot kap, ma klasszikus lenne. Az **egy enzim** és néhány szubsztrát molekulát tartalmazó kis rendszer sztochasztikus modelljének pontos megoldását előállították a generátorfüggvény módszer valamilyen változatával, és megmutatták, hogy a várható érték 20–30%-kal is eltérhet a determinisztikus modell szolgáltatta eredménytől.

Egy másik nagy, Jánost erősen érdeklő témakör a sztochasztikus modellek **stacionáris eloszlásával** kapcsolatos. Körülbelül így fogalmazott: Míg egy matematikus számára nyilvánvaló, hogy összetett kémiai reakciók sztochasztikus modelljében a stacionárius eloszlás igen ritkán lesz Poisson-eloszlás, addig fizikusok és fizikai-kémikusok, főként Prigogine [20] azon lepődnek meg, hogy a stacionárius eloszlás időnként nem Poisson-típusú [7, 30]. János irányította a Török Turullal való kooperációt. Többek között megadták az egycsúcsúság egy elégséges feltételét, Medgyessy Pál egy tételét ([19], 146. o.) általánosítva, elégséges feltételt arra, hogy a stacionárius eloszlás Poisson-eloszlás legyen, majd ebben a lapban foglaltuk össze, amit akkor hárman együtt tudtunk [31].

A determinisztikus modellbeli **multistacionaritás** és a sztochasztikus modellben fel lépő **multimodalitás** kapcsolata is izgatta Jánost. Az olvasható volt [2], hogy a naiv várakozással ellentétben, nemkinetikai modellben nincs minden esetben teljes megfelelés az egyensúlyi pontok és a stacionárius eloszlás szélsőértékeinek elhelyezkedése között. János korántsem triviális példákkal illusztrálta, hogy kis rendszerekben mind a négy kombináció előfordulhat, azaz uni- és multistacionaritás társítható uni- és multimodalitáshoz is [9]. Azt azért beláttuk, és monográfiánkban be is vallottuk [8] 144. o., hogy Werner Ebelingék [4] szebben demonstrálták a térfogat csökkenése által indukált átmeneteket.

## 2.2. Minden egyéb Párizsban

János gyakran látogatta meg Párizs szívében a hamarosan családi barátunkká vált statisztikus fizikust, Michel Moreaut, és a matematikus Bernard Gaveauval együtt szép dolgozatokat írtak, például a reakció-diffúziós rendszerek termodinamikájáról, információs potenciálról, önszerveződő kritikalitásról, diszkrét és folytonos modellek kapcsolatáról. Ebben a cikkben [11] például arról van szó, hogy a sebességi állandóknak a diszkrét és folytonos modellekből való becslése hogyan divergál a térfogat változásával.

### 3. A reakciókinetika direkt és inverz problémája

A kémia reakciók modellje adott, ha ismert (i) az összetett kémiai reakció vagy mechanizmus struktúrája, (ii) a reakcióban végbemenő folyamat dinamikája. A direkt feladat a folyamatból származtatott mennyiségek számítása.

János megfogalmazásában: Direkt feladatot oldunk meg például akkor, amikor kinetikai differenciálegyenletek megoldását határozzuk meg analitikusan vagy numerikusan, vagy a megoldások kvalitatív tulajdonságait vizsgáljuk, vagy amikor egy összetett kémiai reakció sztochasztikus modelljét szimuláljuk. A direkt feladatok minden lépésének megoldása az inverz feladatok megoldását szolgálja: a formális reakciókinetika alkalmazhatósága végső soron abban áll, hogy segítségével a mért adatokból következtetéseket vonhatunk le valamilyen (nem feltétlenül kémiai) folyamat mechanizmusára vonatkozóan. A legfontosabb és legnépszerűbb inverz feladat a reakciósebességi állandók becslése.

János szükséges és elégséges feltételt adott arra, hogy egy polinomiális differenciálegyenlet-rendszer egy összetett kémiai reakció determinisztikus modellje legyen. Sokszor van szükség arra, hogy valamilyen tudományágból (akár más természettudományból, akár a differenciálegyenletek kvalitatív elméletéből) kiválasszunk egy olyan polinomiális differenciálegyenlet-rendszert, amely a vizsgált biológiai, vagy biokémiai jelenség szempontjából releváns sajátosságokkal bír. Szükség volt olyan tételekre, amelyek segítségével megvizsgálható, hogy a differenciálegyenlet-rendszer realizálható-e formális összetett kémiai reakció segítségével. János bemutatta ezeket a tételeket, és többek között ezen lapban publikálta [29, 27], először Hárs Verával általánosított rekeszrendszerekre, majd teljes általánosságban is.

### 4. Nagy rendszerek reakciókinetikája: összevonás

A reakciókinetika modelljei a gyakorlati alkalmazások (égés, anyagcsere stb.) esetén állhatnak néhány tucat-, vagy esetenként akár néhány ezer egyenletből. Ilyenkor az eredeti modell helyett törekedhetünk egy olyannak a vizsgálatára, amelyben kevesebb változó van, hogy számítástechnikai szempontból könnyebben kezelhető modellt kapjunk, amely ráadásul a folyamat lényegét jobban kiemeli. A változók számának csökkentésére sok módszer ismert, a múlt század hatvanas évei óta egyre jobban kidolgozott egyik ilyen eljárás az Aris, Wei és Kuo által kezdeményezett lineáris és nemlineáris összevonás.

Ha van egy  $N$  dimenziós  $\mathbf{x}$  vektor, ahol  $N$  nagyon nagy, a kinetikát pedig

$$\mathbf{x}' = \mathbf{K}\mathbf{x}$$

adja meg. **Lineáris összevonáson** azt értjük, hogy van egy

$$\hat{\mathbf{x}} \equiv \mathbf{M}\mathbf{x}$$

lineáris transzformáció. A transzformáció akkor pontos, ha az összevont változó is hasonló alakú

$$\dot{\hat{x}} = \hat{K}\hat{x}$$

egyenlettel írható le.  $\hat{K}$   $M \times M$  méretű mátrix.

János talán négy nyarat töltött Princetonban, Herschel Rabitz laboratóriumában, és az összevonással kapcsolatban egy sereg feladatot fogalmaztak és oldottak meg:

- (i) az összevonás (lineáris és nemlineáris, közelítő és pontos) definíciója;
- (ii) szükséges és elégséges feltételek az összevonhatóságra;
- (iii) az összevonó függvény konstrukciója pontosan, közelítőleg, mellékfeltételek figyelembe vételével;
- (iv) az összevonás hatásai a megoldások kvalitatív tulajdonságaira.

Két eredményt említek itt meg: Polinomiális jobb oldal esetén a lineáris összevonás nem növeli a jobb oldal fokszámát. (Pozitív) invariáns halmazok képe összevonásnál pozitív invariáns halmaz, stacionárius pont képe stacionárius pont, periodikus pálya képe periodikus pálya. János látásmódjára és stílusára is jellemző idézettel folytatom: „Ellenpéldák mutatják, hogy azért a kép nem annyira rózsás: Az  $X + Y \rightarrow 2Y$ ,  $Y + Z \rightarrow 2Z$ ,  $Z + X \rightarrow 2X$  Ivanova-reakcióból az anyagfajták koncentrációjának összeadásával konstans megoldásokkal bíró egyenletet kapunk, és a  $X \rightarrow 2X$ ,  $Y \rightarrow X + 2Y$ ,  $X \rightarrow X + 2Z$ ,  $Z \rightarrow Y + Z$  reakció indukált kinetikai differenciálegyenlete ugyan koordinátáinként monoton megoldásokkal bír, mégis összevonható a  $h(p, q, r) := (p - q, p - r)$  függvénnyel a harmonikus oszcillátor (nemkinetikai!) egyenletévé, amelyiknek minden megoldása periodikus.”

A sok szép eredmény közül további tájékozódás kiindulópontjaként azt a cikket adom meg [17], amely a **pontos nemlineáris összevonás** feltételeit adja meg.

## 5. Egyebekről még rövidebben

*A zéródeficiencia-tétel bővületében.* János munkásságát erősen befolyásolta Feinberg korai [10] és későbbi munkássága. Az egész arról szól, hogy mit is lehet mondani egy összetett kémiai reakcióhálózat ismeretében olyan kvalitatív tulajdonságokról, mint a pozitív egyensúlyi pontok léte, egyértelműsége és stabilitása. Minden reakciórendszerhez hozzárendelhető egy deficienciának nevezett nemnegatív egész szám, a zéró deficiencia tétel pedig olyasmint mond ki, hogy gyengén reverzibilis és zéró deficienciájú tömeghatáskinetikájú reakcióhálózatoknak a sebességi állandók numerikus értékeitől függetlenül van, és éppen egy, és stabil pozitív egyensúlyi pontja. János diákok sokaságát vezette be a matematikai szigorral felépített elméletbe, azt fejlesztette, kedvencével a Mathematica segítségével programcsomagokat készített stb.

Igen szépek a Turing-instabilitással kapcsolatos eredményei is. Itt kimerészkedett a parciális differenciálegyenletek világába, hiszen reakció-diffúzió rendszerekre vonatkozó állításokat tettek Szili Lacival közös munkáikban. Ezek legfontosabbjaként megmutatták [25, 26], hogy a Turing-féle instabilitás szükséges feltétele a keresztgátlás jelenléte.

János rengeteg mindent vett észre. Itt például azt, hogy a közhiedelemmel szemben, ami azt sejteti, hogy nemlineáris kinetikai rendszerekben a diffúzió időben stacionáriustérbeli struktúrát indukálhat, Turing példája éppenhogy lineáris, de nemkinetikai (hiszen van benne negatív keresztthatás [29], azaz  $x' = -y$  jellegű tag).

Nincs itt a vége, nem futunk el véle.

## 6. Köszönetnyilvánítás

Hálás vagyok Tóth Jánosnak a sokéves baráti és szakmai kapcsolatért, segítségéért, tanácsaiért. Megköszönöm Póta Györgynek és Vizvári Bélának a kézirat átolvasását, értékes megjegyzéseiket. Ha volt olyan, amit nem vettem figyelembe, azon is elgondolkoztam, a felelősség természetesen ez enyém.

## Hivatkozások

- [1] ARÁNYI, P., TÓTH, J.: *A full stochastic description of the Michaelis-Menten reaction for small systems*. Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. **12** (1977), 375–388.
- [2] COBB L.: *Stochastic catastrophe models and multimodal distributions*. Behav Sci. **23**(360-74), (1978)
- [3] DOOB JL.: *Stochastic processes*. John Wiley, New York (1953)
- [4] EBELING W. AND SCHIMANSKY-GEIER: *Stochastic dynamics of a bistable reaction system*. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications **98** (3) (1979), 587–600.
- [5] ÉRDI P., SIPOS T., TÓTH J.: *Összetett kémiai reakciók sztochasztikus szimulálása számítógéppel*. Magyar Kémiai Folyóirat **79(97.108)** (1973)
- [6] ÉRDI P., TÓTH J.: *A kémiai reakció termodinamikájának sztochasztikus formulázásáról*. A kémia újabb eredményei **31** (1976), 177–298.
- [7] ÉRDI, P. - TÓTH, J.: Some comments on Prigogine's theories, React. Kinet. Catal. Lett. **11** (1979), 371–375.
- [8] ÉRDI, P. - TÓTH, J.: *Mathematical Models of Chemical Reactions. Theory and Applications of Deterministic and Stochastic*
- [9] ÉRDI, P. - TÓTH, J. - HÁRS, V. : Some kinds of exotic phenomena in chemical systems, Colloq. Math. Soc. János Bolyai **30** (Qual. Theory of Diff. Eqs., Szeged, 1979), 205–229.
- [10] FEINBERG, M. : On chemical kinetics of a certain class, Arch. Rati. Mech. Anal. **46** (1972), 1–41.
- [11] GAVEAU B, MOREAU M, TÓTH J: Decay of the metastable state in a chemical system: Different predictions between discrete and continuous models. Letters in Mathematical Physics **37** (3), 285–292, 1996
- [12] GILLESPIE DT (1976): A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. J Comput Phys **22**:403–434.

- [13] GILLESPIE DT (1977): Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *J Phys Chem* 81:2340–2361.
- [14] HANUSSE, P: Simulation des systmes chimiques par une methode de Monte Carlo. *C R Acad Sci Paris* 277C:93.
- [15] HORN, F. - Jackson, R. : General mass action kinetics, *Arch. Rati. Mech. Anal.* 4 7 ( 1972 ), 81–116 .
- [16] KURTZ, T.G.: The relationship between stochastic and deterministic models for chemical reactions, *J.Chem.Phys.* g j (1972), 2976–2978.
- [17] LI G, RABITZ H and TÓTH, J.: A general analysis of exact nonlinear lumping in chemical kinetics, *Chemical Engineering Science* 49 (3) (1994), 343–361.
- [18] LINDBLAD P, DEGN H (1967): A Compiler for Digital Computation in Chemical Kinetics and its Application to Oscillatory Reaction Schemes. *Acta Chem Scand* 21:791–800.
- [19] MEDGYESSY P.: Sűrűségfüggvények és diszkrét eloszlások szuperpozícióinak felbontása, *MTA III. Oszt. Közi.* 22 (1972), 129–200.
- [20] PRIGOGINE, I: Time, structure, and fluctuations. *Science* 201(775-85)1978
- [21] RABINOVICH BJ (1969): The Monte Carlo Method. Plotting the curve of complex reactions. *J Chem Educ* 46:262–268
- [22] RÉNYI A.: Kémiai reakciók tárgyalása a sztochasztikus folyamatok elmélete segítségével, *MTA Alk.Mat.Int.Közl.*(1953), 83–101.
- [23] SIPOS, T. - TOTH, J. - ÉRDI, P.: Stochastic simulation of complex chemical reactions by digital computer, I. The model, *React. Kinet. Catal. Lett.* 1 (1974), 113–117.
- [24] SIPOS, T. - TOTH, J. - ÉRDI, P.: Stochastic simulation of complex chemical reactions by digital computer II. Applications, *React. Kinet. Catal. Lett.* 1 (1974), 209–213.
- [25] SZILIL.; TÓTH, J.: Necessary condition of the Turing instability, *Physical Review E* 48 (1) (1993), 183–186.
- [26] Szili, L.; TÓTH, J.: On the origin of Turing instability, *Journal of Mathematical Chemistry* 22 (1) (1997), 39–53.
- [27] TÓTH J. : A kémiai reakciókinetika direkt és inverz feladatairól, *Aik. Mat. Lapok* 7 (3–4)(1981), 253–269.
- [28] TÓTH J. - ÉRDI P.: A formális reakciókinetika modelljei problémái és alkalmazásai, *A kémia újabb eredményei* 41 (1978), 226–352.
- [29] TÓTH J. - HÁRS V : A rekeszrendszerek inverz feladatáról, *Alk. Mat. Lapok* 5(1979) 49–61.
- [30] TÓTH, J. - TÖRÖK, T.L.: Poissonian stationary distribution: a degenerate case of stochastic kinetics, *React, Kinet. Catal. Lett.* 13 (1980). 167–171.
- [31] TÓTH,.; ÉRDI P.; TÖRÖK T. L.: A Poisson-eloszlás jelentősége összetett kémiai reakciók sztochasztikus modelljében, *Alkalmazott Matematikai Lapok* 9 (1-2) (1983), 175–196.

ÉRDI PÉTER

Center for Complex Systems Studies, Kalamazoo College

Kalamazoo, Michigan MI 49006, USA

MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont

H-1525 Budapest, Pf. 49

## CHEMICAL KINETICS AS YOU CAN AND MUST SEE IT

Péter Érdi

The paper reviews János Tóth's rich works on chemical kinetics with the eye of the beholder, i.e. a close collaborator and friend. Chemical kinetics is a prototype of nonlinear science. Traditionally chemical systems can be characterized by concentrations of the species, and the temporal evolution is governed by (generally mass action type) kinetic differential equations. These equations are examples of deterministic models. In certain situations, mostly in small systems, the state is better characterized by the number of molecules (or other species), and the temporal change is not deterministic, but stochastic. János contributed both to theory and fields of applications of the deterministic and stochastic chemical kinetics. Some historical remarks to stochastic simulation of chemical reactions, to the nature of the stationary distributions, and an example about the full stochastic description of the Michaelis-Menten reaction for small systems is mentioned. Two more topics János contributed, namely the inverse problem of chemical kinetics and the lumping of large systems are briefly mentioned.