

Reakciókinetikai modellek transzformációi

(Habilitációs tézisek)

Tóth János

a matematikai tudomány kandidátusa

BME TTK MI Analízis Tanszék

2009



1. Bevezetés

Alapkérdésünk: Hogyan lehet és érdemes a formális reakciókinetika determinisztikus és sztochasztikus modelljeit transzformálni, hogy ezzel hozzájáruljunk bizonyos, gyakorlati szempontból fontos és elméletileg érdekes feladatok megoldásához? Először a változók számának csökkentésével foglalkozunk, mégpedig az összevonás módszerét alkalmazva. Ezután rátérünk egy némileg fordított feladat tárgyalására: megmutatjuk, hogy hogyan lehet egy bruttó reakciót elemi lépésekre felbontani. A következőkben néhány egzotikusnak nevezett jelenséggel foglalkozunk, amilyen például az oszcilláció és a multistabilitás. Itt tárgyalunk egy olyan jelenséget is, amely a dolgozat fő vizsgálódási területén, a homogén reakciókinetikán kívül esik, ez a Turing-instabilitás, ami a reakciódiffúzió-rendszerekben végbemenő mintázatképződés egy lehetséges mechanizmusa.

Sztochasztikus kinetikai modellekkel kapcsolatban bemutatunk egy ötletet a változók számának csökkentésére.

Egy farmakokinetikai példán megmutatjuk, hogy a különböző szintű (biokémiai, élettani és pszichológiai) modelleket miként lehet egységes keretben összefogni.

Végül pedig arról szólunk, hogy a matematikai kutatás, az oktatás és az alkalmazások egyéb területein oly jól bevált *Mathematica* program hogyan segítheti a reakciókinetika feladatainak megoldását.

A matematikai állítások, illetve újonnan bevezetett definíciók minden esetben gyakorlati alkalmazásokhoz kapcsolódnak.

A rövid szakaszcímek csak utalnak a megfelelő tézis tartalmára, nem jelentik azt, hogy a tézis lefedné az adott tudományterületet.

A matematikai értelemben vett formális tételek mellett igen gyakran heurisztikus eljárások, közelítések, sejtések, problémák, algoritmusok, programok szerepelnek. Ennek az az oka, hogy a szereplő objektumok meglehetősen bonyolultak, a szereplő függvények általában nemlineárisak. A jelen tézisek gerincét 10 kiemelt publikáció alkotja, de számos esetben szükségesnek és hasznosnak tűnt további saját közleményekre (és természetesen másokéra) is hivatkoznom.

2. Determinisztikus kinetikai modellek

A (homogén) formális reakciókinetika determinisztikus modelljeit az általánosság különböző szintjein vizsgáljuk. A legáltalánosabb esetben autonóm egyenletekkel foglalkozunk, azaz ilyenkor

$$M \in \mathbb{N}; \mathbf{f} \in C^1(\mathbb{R}^M, \mathbb{R}^M); \mathbf{c}_0 \in \mathbb{R}^M,$$

és tekintjük a

$$\dot{\mathbf{c}} = \mathbf{f} \circ \mathbf{c} \quad \mathbf{c}(0) = \mathbf{c}_0 \quad (1)$$

Cauchy-feladatot. Itt még az is kérdés lehet, hogy mikor van a teljes megoldás értelmezve az egész számegyenesen, azaz hogyan lehet kizárni a fölrobbanást [Póta, Nagy, Tóth, 2009, Csikja és Tóth, 2007]. Sokszor (például érzékenységvizsgálat esetén) érdekelhet bennünket a megoldások függése bizonyos paraméterektől. Ehhez legyen $M, P \in \mathbb{N}; \mathbf{f} \in C^1(\mathbb{R}^{M \times P}, \mathbb{R}^M); \mathbf{c}_0 \in \mathbb{R}^M$, és tekintsük a

$$\dot{\mathbf{c}}(t, \mathbf{p}) = \mathbf{f}(\mathbf{c}(t, \mathbf{p}), \mathbf{p}) \quad \mathbf{c}(0, \mathbf{p}) = \mathbf{c}_0 \quad (2)$$

Cauchy-feladatot. Ezt néha abban a – éppen a kémiai és biológiai alkalmazások szempontjából fontos – speciális esetben vizsgáljuk, amikor a jobb oldal lineáris a paraméterekben [Kovács és Tóth, 2008].

A reakciókinetikai háttér sokkal nyilvánvalóbb a következő megfogalmazás esetén. Legyen $M, R \in \mathbb{N}; \alpha, \beta \in \mathbb{N}_0^{M \times R}$, és tekintsük az alábbi **összetett kémiai reakciót**:

$$\sum_{m=1}^M \alpha(m, r) X(m) \longrightarrow \sum_{m=1}^M \beta(m, r) X(m) \quad (r = 1, 2, \dots, R), \quad (3)$$

ahol $\alpha = (\alpha(m, r))_{m=1,2,\dots,M; r=1,2,\dots,R}$, $\beta = (\beta(m, r))_{m=1,2,\dots,M; r=1,2,\dots,R}$ bizonyos természetes feltételeknek (lásd pl. [Deák és mtsai, 1992, 2.1 szakasz]) megfelelő mátrixok, komponenseik a **sztochiometriai együtthatók**. Tegyük fel, hogy a fenti, r -edik **reakciólépéshez** tartozik a $w_r \in C^1(\mathbb{R}^M, \mathbb{R})$ **kinetika** – amelyre nézve szintén szokás bizonyos természetes megkötéseket tenni [Volpert és Huguajev, 1975, 12. fejezet] és [Szili és Tóth, 1997, 41–42. oldal]. Ezekkel az adatokkal a (3) reakció által **indukált kinetikai differenciálegyenletnek** a

$$\dot{c}_m(t) = f_m(\mathbf{c}(t)) := \sum_{r=1}^R (\beta(m, r) - \alpha(m, r)) w_r(\mathbf{c}(t)) \quad (m = 1, 2, \dots, M), \quad (4)$$

– röviden a $\hat{c} = (\beta - \alpha)\mathbf{w} \circ \mathbf{c}$ – egyenletet szokás nevezni, illetve az erre vonatkozó Cauchy-feladatot szokás vizsgálni (koordinátánként nemnegatív kezdeti feltétellel). Különösen fontos speciális eset a **tömeghatás típusú kinetika** esete, azaz az az eset, amelynél

$$\mathbf{w}_r(\bar{\mathbf{c}}) = k_r \prod_{p=1}^M \bar{c}_p^{\alpha(p,r)} = k_r \bar{\mathbf{c}}^{\alpha(\cdot,r)} \quad (\mathbf{w}(\bar{\mathbf{c}}) = \text{diag}(\mathbf{k})\bar{\mathbf{c}}^\alpha = \mathbf{k} \otimes \bar{\mathbf{c}}^\alpha) \quad (5)$$

valamilyen k_r pozitív számokkal, $r = 1, 2, \dots, R$; amelyeket **reakciósebeségi együtthatóknak** szokás hívni. (A \otimes műveleti jel a koordinátánkénti szorzást jelöli.)

Megjegyezzük, hogy a reakciókinetika szokásos tömeghatás kinetikájú modellje általában nem általánosított Volterra-egyenlet, nem Kolmogorov-típusú, és nem monoton egyenlet, bár ezekkel az osztályokkal sok speciális eleme közös.

2.1. Polinomiális és kinetikai differenciálegyenletek

Szibirszkij eredményeinek fölhasználásával [Tóth, Hárs, 1986] után újabb bizonyítást adtunk arra a tényre, hogy a Lorenz-egyenlet ortogonális transzformációval nem transzformálható kinetikaivá. Megmutattuk, hogy az ismert állításon túlmenően, amely szerint bármely polinomiális egyenlet másodfokú homogén jobboldallal bíró egyenletté transzformálható, több is igaz [Halmschlagel és mtsai, 2004].

1. tétel. Ha a kiindulási egyenlet kinetikai volt, akkor a transzformált egyenlet kinetikainak választható.

Ennek az ígéretes irányznak, amely a differenciálegyenletek vizsgálatát a nemasszociatív algebra elméletével kapcsolná össze, súlyos hiányossága, hogy az egyszerűbb alakú egyenletekben nagyon sok változó van, és egyelőre nem tudunk hasznos módszereket megadni arra, hogy mit használjunk a transzformáció nyilván nem létező inverze helyett.

2.2. Determinisztikus kinetikai modellek összevonása

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 olyan 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**.

Az összevonással kapcsolatban a következő feladatokat fogalmaztuk meg:

- az összevonás (lineáris és nemlineáris, közelítő és pontos) definíciója,
- szükséges és elégséges feltételek az összevonhatóságra,
- az összevonó függvény konstrukciója pontosan, közelítőleg, mellékfeltételek figyelembevételével,
- az összevonás hatásai a megoldások kvalitatív tulajdonságaira.

A **lineáris összevonást** az (1) egyenlet példáján mutatjuk be. Választunk egy $\hat{M} \leq M$ természetes számot, és azt kérdezzük, hogy van-e olyan $\mathbf{M} \in \mathbb{R}^{\hat{M} \times M}$ mátrix, amellyel a $\hat{\mathbf{c}} := \mathbf{M}\mathbf{c}$ függvényre autonóm differenciálegyenlet áll fenn. (A lineáris összevonással egyúttal azt is modellezzük, hogy sok esetben – például spektroszkópai módszerekkel – bizonyos anyagok koncentrációjának csak összegét vagy lineáris kombinációját tudjuk mérni, külön-külön az egyes koncentrációkat nem.)

A (pontos) lineáris összevonást Li és Rabitz korábban meglehetősen részletességgel tárgyalta, a kvalitatív közvetkezményekre való kitekintés nélkül; alább majd ez utóbbi szempontra fogunk alaposabban kitérni. A lineáris összevonás kézenfekvő általánosítása a **nemlineáris** (helyesebben: nem feltétlenül lineáris) **összevonás**, amelynél olyan $\mathbf{h} \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^M, \mathbb{R}^{\hat{M}})$ függvényt keresünk, amellyel a $\hat{\mathbf{c}} := \mathbf{h} \circ \mathbf{c}$ függvényre autonóm differenciálegyenlet áll fenn valamilyen $\hat{\mathbf{f}}$ jobb oldallal. Ilyen \mathbf{h} függvény létezésére több szükséges és elégséges feltételt adtunk meg [Li és mtsai., 1994a]. Az alábbiakban az egyszerűség kedvéért fölteszük, hogy a szereplő függvények elegendően sokszor differenciálhatóak, az egész téren értelmezve vannak; $\mathbf{f}(\mathbf{0}) = \mathbf{0}$, $\mathbf{h}(\mathbf{0}) = \mathbf{0}$, a \mathbf{h} függvény nem degenerált, azaz koordinátafüggvényei függetlenek, továbbá a szereplő kezdetiérték-problémák teljes megoldásai az egész számegyenesen értelmezve vannak (ami biztosan teljesül például tömegmegőrző reakciók esetén).

2.2.1. Az összevonhatóság feltételei

2. tétel. ([Tóth és mtsai., 1997]) Az (1) egyenletet a $\mathbf{h} \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^M, \mathbb{R}^{\hat{M}})$ függvénnyel a $\hat{\mathbf{c}} = \hat{\mathbf{f}} \circ \hat{\mathbf{c}}$ egyenletté akkor és csak akkor lehet összevonni, ha

$$\mathbf{h}'\mathbf{f} = \hat{\mathbf{f}} \circ \mathbf{h} \quad (6)$$

teljesül. Fennáll továbbá az

$$\hat{\mathbf{f}} = (\mathbf{h}'\mathbf{f}) \circ \bar{\mathbf{h}} \quad (7)$$

előállítás, ahol $\bar{\mathbf{h}}$ a \mathbf{h} függvény bármelyik **általánosított (jobb)inverze** (azaz $\mathbf{h} \circ \bar{\mathbf{h}} = \text{Id}_{\mathbb{R}^{\hat{M}}}$).

Megadható olyan feltétel is, amelyben az összevont egyenlet jobb oldala nem szerepel.

3. tétel. ([Tóth és mtsai., 1997]) Az (1) egyenletet a $\mathbf{h} \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^M, \mathbb{R}^{\hat{M}})$ függvénnyel $\hat{\mathbf{c}} = \hat{\mathbf{f}} \circ \hat{\mathbf{c}}$ alakú egyenletté akkor és csak akkor lehet összevonni, ha

$$\mathbf{h}'\mathbf{f} = \mathbf{h}' \circ \bar{\mathbf{h}} \circ \mathbf{h} \cdot \mathbf{f} \circ \bar{\mathbf{h}} \circ \mathbf{h} \quad (8)$$

teljesül.

Megemlítnünk egy szükséges feltételt is.

4. tétel. ([Tóth és mtsai., 1997]) Ha az (1) egyenletet a $\mathbf{h} \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^M, \mathbb{R}^{\hat{M}})$ függvénnyel $\hat{\mathbf{c}} = \hat{\mathbf{f}} \circ \hat{\mathbf{c}}$ alakú egyenletté pontosan össze lehet vonni, akkor a $\mathbf{h}^{-1}\{\mathbf{0}\} := \{\bar{\mathbf{c}} \in \mathbb{R}^M; \mathbf{h}(\bar{\mathbf{c}}) = \mathbf{0}\}$ halmaz az (1) egyenlet invariáns halmaza.

Most olyan feltétel következik, amely nem tartalmazza \mathbf{h} általánosított inverzét sem.

5. tétel. ([Tóth és mtsai., 1997]) Az (1) egyenletet a $\mathbf{h} \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^M, \mathbb{R}^{\hat{M}})$ függvénnyel $\hat{\mathbf{c}} = \hat{\mathbf{f}} \circ \hat{\mathbf{c}}$ alakú egyenletté pontosan akkor lehet összevonni, ha létezik olyan $\mathbf{X} : \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}^{M \times L}$ mátrixértékű függvény ($L \geq M - \hat{M}$), amelynek értéke minden pontban $M - \hat{M}$ rangú, és amellyel

$$\mathbf{h}'(\bar{\mathbf{c}})\mathbf{X}(\bar{\mathbf{c}}) = \mathbf{0}, \quad (\mathbf{h}'\mathbf{f})'(\bar{\mathbf{c}})\mathbf{X}(\bar{\mathbf{c}}) = \mathbf{0} \quad (9)$$

teljesül.

A pontos nemlineáris összevonó függvények meghatározásához ezek után elegendő meghatározni az (1) egyenlet invariáns halmazait definiáló \mathbf{h} függvényeket, majd ezek közül kiválogatni azokat, amelyek teljesítik a (6), (8), (9) szükséges és elégséges feltételek valamelyikét.

2.2.2. Pontos nemlineáris összevonó függvény előállítására használható módszerek

Az alábbiakban az összevonó függvények konstrukciójára szolgáló módszereket ismertetünk.

Pontos nemlineáris összevonás az összevonó függvény előre megadott részével Az alábbiakból kiderül, hogy a (9) feltétel jól használható a címben kitűzött feladat megoldására. Legyen $K < M$, és tegyük fel, hogy adott a $\mathbf{h}_1 : \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}^K$ függvény, amit ki akarunk egészíteni egy \mathbf{h} összevonó függvénnyé. Legyen $\mathbf{X}_1 : \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}^{M \times (M-K)}$ olyan függvény, amelyre $\mathbf{h}'_1(\bar{\mathbf{c}})\mathbf{X}_1(\bar{\mathbf{c}}) = \mathbf{0}$ teljesül. Ha még az is fennáll, hogy $(\mathbf{h}_1\mathbf{f})'(\bar{\mathbf{c}})\mathbf{X}_1(\bar{\mathbf{c}}) = \mathbf{0}$, akkor maga \mathbf{h}_1 alkalmas összevonó függvény. Ha nem, akkor álljon \mathbf{h}_2 a $\mathbf{h}'_1\mathbf{f}$ függvény olyan koordinátafüggvényeiből, amelyek függetlenek \mathbf{h}_1 koordinátafüggvényeitől. Legyen az új transzformáció $\mathbf{h} := \begin{bmatrix} \mathbf{h}_1 \\ \mathbf{h}_2 \end{bmatrix}$, és konstruáljunk egy olyan \mathbf{X}_2 mátrixot, amellyel $\mathbf{h}'(\bar{\mathbf{c}})\mathbf{X}_2(\bar{\mathbf{c}}) = \mathbf{0}$ teljesül. Ha még az is fennáll, hogy $(\mathbf{h}'\mathbf{f})'(\bar{\mathbf{c}})\mathbf{X}_2(\bar{\mathbf{c}}) = \mathbf{0}$, akkor \mathbf{h} már alkalmas összevonó függvény, ha nem, akkor álljon \mathbf{h}_3 a $\mathbf{h}'_2\mathbf{f}$ függvény olyan koordinátafüggvényeiből, amelyek függetlenek \mathbf{h}_1 és \mathbf{h}_2 koordinátafüggvényeitől. Legyen az új transzformáció $\mathbf{h} := \begin{bmatrix} \mathbf{h}_1 \\ \mathbf{h}_2 \\ \mathbf{h}_3 \end{bmatrix}$, és folytassuk az eljárást mindaddig, amíg olyan \mathbf{h} függvényt nem kapunk, amely teljesíti az (9) szükséges és elégséges feltételt. Ráadásul az így kapott transzformáció a \mathbf{h}_1 függvényt tartalmazók közül olyan, amely a lehető legkevesebb számú változóra transzformálja az eredetieket.

Kapcsolat az összevonás és az első integrálok között Az alábbiakból kiderül, hogy minden \hat{M} -dimenziós pontos összevonó függvény az eredeti rendszer \hat{M} számú független általánosított sajátfüggvényének \hat{M} számú függvényeként áll elő. Más szavakkal ez azt jelenti, hogy a pontos összevonó függvények előállításának feladata azonos az általánosított sajátfüggvények előállításának feladatával, ez utóbbi viszont globális első integrálok meghatározását igényli.

1. definíció. Az (1) egyenlet **általánosított sajátfüggvényének** nevezzük a $\hat{f} : \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}$ függvényt, ha létezik olyan $\Omega : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ függvény, amellyel $\hat{f} = \Omega \circ \hat{\Phi}$.

Az elnevezés érthetőbbé válik, ha az $A := \hat{f}'$ összefüggéssel bevezetjük az A lineáris parciális differenciál-operátort (amellyel nyilván $A \text{id}_{\mathbb{R}^M} = \hat{f}'$). Ha Ω nem a nulla függvény, akkor a \hat{f} függvényhez található olyan Ψ függvény (tudniillik $\frac{1}{\Omega}$ bármelyik primitív függvénye), amellyel

$$A\Psi \circ \hat{\Phi} = 1 \quad (10)$$

teljesül. Ekkor a Ψ függvényt az A operátor (vagy az (1) egyenlet) **normált általánosított sajátfüggvényének** hívjuk. Az ilyeneket előállítandó a $A\Psi = 1$ kvázilineáris parciális differenciálegyenlet M számú független megoldását megkapjuk, ha meghatározzuk az

$$A\Psi = 1 \quad A\Phi_m = 0 \quad (m = 1, 2, \dots, M-1) \quad (11)$$

parciális differenciálegyenletrendszer olyan nemtriviális megoldását, ahol a Φ_m függvények függetlenek.

6. tétel. ([Li és mtsai., 1994a])

1. Az (1) egyenlet minden $\mathbf{h} : \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}^{\hat{M}}$ összevonó függvénye előáll a fenti A operátor \hat{M} számú független általánosított normált sajátfüggvénye \hat{M} számú függvényeként.
2. A fenti A operátor bármely \hat{M} számú független általánosított normált sajátfüggvényének \hat{M} számú függvénye az (1) egyenlet összevonó függvényét definiálja.

Ha az (1) egyenlet a $\mathbf{h} \in C^1(\mathbb{R}^M, \mathbb{R}^{\hat{M}})$ függvénnyel a $\hat{\mathbf{c}} = \hat{\mathbf{f}} \circ \hat{\mathbf{c}}$ alakú egyenletté vonható össze, akkor nyilván $A\mathbf{h} = \hat{\mathbf{f}} \circ \mathbf{h}$. Ezt az összefüggést fogjuk \mathbf{h} meghatározásához felhasználni: az általánosított sajátfüggvények ugyanis ezek szerint skaláris összevonó függvényeknek tekinthetők, a megfelelő Ω függvény pedig az összevont jobb oldalt adja. Az igazi nehézség pedig abban áll, hogy M számú független normált sajátfüggvény ismerete egyenértékű egy normált sajátfüggvény és $M-1$ számú független globális első integrál ismeretével, s az utóbbiak meghatározására általános módszer nem ismeretes. Kereshetjük azonban az általánosított normált sajátfüggvényeket (vagyis az összevonó függvényeket) speciális függvényosztályokon belül. Ha a lineáris függvények osztályát választjuk, akkor éppen visszkapjuk a lineáris összevonásra vonatkozó alapvető összefüggést, illetve az egyenletet is lineárisnak véve megkapjuk a lineáris egyenletek lineáris összevonására vonatkozó állítást.

Néhány általánosított normált sajátfüggvény meghatározása Egy ötlet: megtehetjük, hogy lineáris összevonással kapunk egy kevesebb változós rendszert, majd ahhoz keresünk általánosított sajátfüggvényeket.

Nemlineáris szuperpozíció

2. definíció. Legyen $M \in \mathbb{N}; \Omega \subset \mathbb{R}^{M+1}$ tartomány ($=$ összefüggő nyílt halmaz), $\mathbf{f} \in C^1(\Omega, \mathbb{R}^M)$. Ha az

$$\mathbf{y}'(x) = \mathbf{f}(x, \mathbf{y}(x)) \quad (12)$$

egyenlet általános megoldása $x \mapsto F(\mathbf{y}_1(x), \mathbf{y}_2(x), \dots, \mathbf{y}_L(x), \mathbf{C})$ alakú, ahol $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_L$ a (12) egyenlet (partikuláris) megoldásai, $\mathbf{C} \in \mathbb{R}^M$ pedig paraméterek, akkor azt mondjuk, hogy a (12) egyenlet (nemlineáris, nem feltétlenül lineáris) **szuperpozíciós elvnek** tesz eleget, vagy: megoldásai szuperpozícióval állíthatók elő.

(Nemlineáris szuperpozícióra példa a Bernoulli- és Riccati-egyenlet megoldásainak előállítása az osztóviszony, illetve a kettősviszony állandósága alapján. Megjegyzendő, hogy a skalárértékű függvényekre vonatkozó egyenletek közül a Riccati-egyenlet a legbonyolultabb, amelyre nemlineáris szuperpozíciós elv áll fenn.)

7. tétel. (Stephani) Az (12) egyenlet megoldásai pontosan akkor állnak elő szuperpozícióval, ha létezik olyan v^1, v^2, \dots, v^R skalárértékű, és olyan $\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_R$ vektorértékű függvény ($R \leq ML$), amellyel

$$f(p, q) = \sum_{r=1}^R v^r(p) \eta_r(q) \quad ((p, q) \in \Omega),$$

továbbá amelyekkel az $X_r := \sum_{a=1}^M \eta_r^a \partial_a$ operátorok R -dimenziós Lie-algebrát alkotnak.

1. példa. Vizsgáljuk meg azt az egyenletet, amelynek jobb oldala egyváltozós polinom:

$$y'(x) = \sum_{r=1}^R k_r y(x)^{\alpha(r)}, \quad (13)$$

ahol $R \in \mathbb{N}$; $k_r \in \mathbb{R}^+$; $\alpha(r) \in \mathbb{N}_0$. Stephani idézett tétele szerint ennek a megoldásai pontosan akkor állnak elő szuperpozícióval, ha az $X_r := y^{\alpha(r)} D$ operátorok R dimenziós Lie-algebrát alkotnak, ez pedig pontosan akkor teljesül, ha a jobb oldal másodfokú polinom. Itt az a tény, hogy az egyenlet kinetikai-e vagy sem, nem játszott szerepet.

Amikor a megoldások szuperpozícióval állnak elő, konstruálható egy, az eredeti (12) egyenlettel egyenértékű lineáris egyenlet, amelynek azután általánosított sajátfüggvényei meghatározhatók, és amiből visszatranszformálással kaphatjuk az eredeti egyenlet általánosított sajátfüggvényeit.

Lineáris rész

8. tétel. Legyen $f(\bar{c}) = A\bar{c} + g(\bar{c})$, ahol a g függvényre fennáll, hogy: $g(0) = 0$, $g'(0) = 0$. Akkor (1) pontos összevonásai a $\bar{c} = A\bar{c}$ lineáris egyenletnek és a $\bar{c} = g \circ c$ egyenletnek is pontos összevonásai.

Így tehát elegendő meghatározni a lineáris egyenlet pontos összevonásait, majd megállapítani, hogy azok pontos összevonásai-e a nemlineáris résszel fölírt egyenletnek is.

Pontos összevonás és sajátfüggvények A fentiek alapján tehát ha ismert M számú független általánosított sajátfüggvény, akkor az A operátor diagonális alakra transzformálható, és minden pontos összevonó függvény az általánosított sajátfüggvények függvényeként adódik. Ha ismerünk M számú általánosított normált sajátfüggvényt, akkor az eredeti egyenlet diagonális alakra transzformálható.

Ha az általánosított sajátfüggvények egyesével nem szeparálhatók, akkor még szerepelhetnek összevonásban. Ilyenkor az operátor Jordan-alakra hozható, ami a következőket jelenti (és ami elvezethet néhány összevont alakhoz).

3. definíció. Ha \bar{c} nem a nulla függvény, $(A - \lambda)(\bar{c}) = \lambda(\bar{c}) - \bar{c}$, és

$$(A\lambda)(\bar{c}) = 0, \quad (14)$$

akkor \bar{c} az A operátor **sajátfüggvénye**, λ pedig az A operátor **sajátértéke**. A (14) egyenletnek (külön) eleget tevő λ függvény neve: **invariáns**.

9. tétel. Az $A = f'$ operátorhoz mindig léteznek sajátértékek és M számú független sajátfüggvény.

4. definíció. Ha a $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_l$ sajátértékekhez létezik φ_j^i ($j = 1, 2, \dots, k_i$; $i = 1, 2, \dots, l$; $\sum_{i=1}^l k_i = M$) sajátfüggvényrendszer úgy, hogy

$$\begin{aligned} A\varphi_1^i &= \lambda_i \varphi_1^i \\ A\varphi_2^i &= \lambda_i \varphi_2^i + \varphi_1^i \\ &\dots \\ A\varphi_{k_i}^i &= \lambda_i \varphi_{k_i}^i + \varphi_{k_i-1}^i, \end{aligned}$$

akkor azt mondjuk, hogy az A operátor a φ_j^i koordinátákban **Jordan-alakú**.

10. tétel. Az A operátorhoz léteznek olyan φ_j^i koordináták, amelyekben A **Jordan-alakú**.

2.2.3. Közelítő nemlineáris összevonó függvény előállítására használható módszerek

Amikor az összevonó függvény létezésére vonatkozó feltétel nem teljesül, akkor még mindig kitűzhető az a cél, hogy közelítőleg vonjunk össze egy modellt. Ilyenkor megkövetelhető az is, hogy bizonyos anyagfajták mennyisége változatlanul maradjon: ezek azok az anyagfajták, amelyek közvetlenül mérhetőek.

Szinguláris perturbáció Speciális alakú egyenletek esetére közelítő összevonó függvényeket konstruálhatunk a szinguláris perturbáció módszerével [Li és mtsai., 1993]. Tegyük fel, hogy az egyenletünk a következő alakú:

$$\dot{\mathbf{c}} = \mathbf{a} \circ \mathbf{c} + (\mathbf{A} \circ \mathbf{c})\mathbf{z} \quad \varepsilon \dot{\mathbf{z}} = \mathbf{b} \circ \mathbf{c} + (\mathbf{B} \circ \mathbf{c})\mathbf{z}, \quad (15)$$

ahol $K \in \mathbb{N}$, $\mathcal{R}_c \subset \mathbb{R}^M$, $\mathcal{R}_z \subset \mathbb{R}^K$, az $\varepsilon \in (\mathbb{R}^+)^{K \times K}$ diagonális mátrix komponensei pedig a kicsi pozitív ε_k számok. Tegyük fel, hogy a $\mathbf{B}(\bar{\mathbf{c}})$ mátrix sajátértékei minden $\bar{\mathbf{c}} \in \mathbb{R}^M$ mellett negatívak, és hogy inverzét szimbolikusan ki tudjuk számolni. Olyan összevont rendszert keresünk, amely csak a \mathbf{c} függvényt tartalmazza. Vezessünk be egy φ tisztán gyors változót, leválasztva \mathbf{z} lassú részét: $\varphi := \mathbf{z} + \mathbf{h} \circ \mathbf{c}$. Feltéve ezek után, hogy a \mathbf{h} függvény megoldása az $\varepsilon \mathbf{h}'(\mathbf{a} - \mathbf{A}\mathbf{h}) - \mathbf{B}\mathbf{h} + \mathbf{b} = \mathbf{0}$ egyenletnek, rekurzióval viszonylag könnyen meghatározhatók $\mathbf{h}(\bar{\mathbf{c}}) = \sum_{i=0}^{+\infty} \varepsilon^i \mathbf{h}_i(\bar{\mathbf{c}})$ ε szerinti hatványsorának tagjai:

$$\begin{aligned} \mathbf{h}_0 &= \mathbf{B}^{-1} \mathbf{b} \\ \mathbf{h}_i &= \mathbf{B}^{-1} \left(\mathbf{h}_{i-1} \mathbf{a} - \sum_{j=0}^{i-1} \mathbf{h}_j' \mathbf{A} \mathbf{h}_{i-1-j} \right) \quad (i = 1, 2, \dots). \end{aligned} \quad (16)$$

Ezek után a φ függvényre vonatkozó $\varepsilon \dot{\varphi} = (\mathbf{B} + \varepsilon \mathbf{h}' \mathbf{A}) \varphi$ egyenletet a szinguláris perturbáció módszerével megoldva, a $\varphi(\boldsymbol{\tau}, \varepsilon) = \sum_{i=0}^{+\infty} \varepsilon^i \varphi_i(\boldsymbol{\tau})$ sorban szereplő φ_i függvényekre kapjuk, hogy

$$\varphi_i(\boldsymbol{\tau}) = \exp(\varepsilon^{-1} \mathbf{B}(\mathbf{c}(0)) \varepsilon \boldsymbol{\tau}) \mathbf{h}_i(\mathbf{c}(0)) + \int_0^{\boldsymbol{\tau}} \exp(\varepsilon^{-1} \mathbf{B}(\mathbf{c}(0))(t-s)) \varepsilon^{-1} \boldsymbol{\alpha}_{i-1}(s, \varepsilon) ds,$$

ahol $\boldsymbol{\tau} := \begin{bmatrix} t/\varepsilon_1 \\ \vdots \\ t/\varepsilon_K \end{bmatrix}$ és $\boldsymbol{\alpha}_{-1}(\boldsymbol{\tau}) = \mathbf{0}$. Az eredményeket visszaírva az összevonandó (15) rendszerbe a következő összevont rendszer adódik:

$$\dot{\mathbf{c}}(t) = \mathbf{a}(\mathbf{c}(t)) - \mathbf{A}(\mathbf{c}(t))\mathbf{h}(\mathbf{c}(t)) + \mathbf{A}(\mathbf{c}(t))\varphi(t, \varepsilon).$$

Bogajevszkij és Povzner módszere [Li és mtsai., 1994b] és [Tomlin és mtsai., 1994] alapján közelítő nemlineáris összevonó függvényt konstruálhatunk kiegészítő feltételekkel és azok nélkül. A módszer a szinguláris perturbáció Bogajevszkij–Povzner-féle általánosítását használja. A sajátfüggvényeket vagy az általánosított sajátfüggvényeket használva bázisként az \mathbf{A} operátor valamelyik kanonikus alakra hozható. A kanonikus alakból adódnak összevont rendszerek. Ha tehát az \mathbf{A} operátort kanonikus („szép”) alakra transzformáljuk, akkor összevont rendszereket kaphatunk anélkül, hogy meg kellene határozni az összevonó függvény általánosított inverzét. Arra általános módszer nem ismeretes, hogy hogyan kapható meg egy operátor kanonikus alakja, de közelítő kanonikus alakok létrehozására Bogajevszkij és Povzner adott meg eljárást. A későbbiekben ezt fogjuk alkalmazni.

Az alábbiakban először is definiáljuk operátorok néhány kanonikus alakját.

5. definíció. Tegyük fel, hogy az \mathbf{A} operátorhoz létezik olyan bázis, amely a φ_i ($i = 1, 2, \dots, k$) sajátfüggvényekből és az ω_j ($j = 1, 2, \dots, p$) invariánsokból áll, ahol a φ_i sajátfüggvény $\bar{\lambda}_i$ sajátfüggvénye nem azonosan nulla, és előáll $\bar{\lambda}_i = \lambda_i \circ \omega$ alakban. Ebben a bázisban $\mathbf{A} = \text{diag}(\lambda_i \circ \omega) [\partial_{\varphi_i}]$, amire úgy utalunk, hogy az \mathbf{A} operátor **diagonális** alakú.

6. definíció. Tegyük fel, hogy az \mathbf{A} operátorhoz léteznek nem azonosan nulla $\bar{\lambda}_i$ ($i = 1, 2, \dots, l$) sajátfüggvények, amelyek előállnak $\bar{\lambda}_i = \lambda_i \circ \omega$ alakban, és minden λ_i esetére létezik k_i számú φ_j^i ($j = 1, 2, \dots, k_i$) függvény, hogy

$$\begin{aligned} \mathbf{A} \varphi_1^i &= \lambda_i \varphi_1^i \\ \mathbf{A} \varphi_2^i &= \lambda_i \varphi_2^i + \varphi_1^i \\ &\dots \\ \mathbf{A} \varphi_{k_i}^i &= \lambda_i \varphi_{k_i}^i + \varphi_{k_i-1}^i, \end{aligned}$$

vagyis úgynevezett **Jordan-bázis**. Ebben a bázisban $A = \langle \mathcal{J}\varphi, \partial_\varphi \rangle$, ahol \mathcal{J} a sajátértékekhez tartozó, Jordan-blokkokból álló mátrix. Ekkor azt mondjuk, hogy az operátor **Jordan-alakú**.

A diagonális alak nyilván speciális esete a Jordan-alaknak.

7. definíció. Tegyük fel, hogy létezik olyan bázis, amelyik az $x_1^1, x_2^1, \dots, x_{k_1}^1, x_1^2, \dots, x_{k_l}^l$ függvényekből és az $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_m$ invariánsokból áll ($\sum_{i=1}^l k_i + m = M$; $m = 0$ nincs kizárva). Ebben a bázisban az A operátor **blokkdiagonális alakú**: $A = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^{k_i} f_j^i(x^i) \frac{\partial}{\partial x_j^i}$.

Ez az alak $l = 1$ választással nyilván minden operátorra teljesül; akkor használjuk, ha $l > 1$.

8. definíció. Ha van olyan bázis, amely a z_1, z_2, \dots, z_k függvényekből és az $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_m$ invariánsokból áll ($k+m=M$) úgy, hogy $A = \langle \mathbf{Dz}, \partial_z \rangle$, ahol a \mathbf{D} $k \times k$ típusú mátrix komponensei A invariánsai, akkor A **kvázilineáris alakú**.

Ezek után állítsuk elő az A operátort

$$A = A_0 + \varepsilon A_1 + \varepsilon^2 A_2 + \dots$$

alakban, ahol A_0 kanonikus alakú (ε nem feltétlenül kicsi). Ezek után keressünk egy olyan

$$S = \varepsilon S_1 + \varepsilon^2 S_2 + \dots$$

operátort, amellyel

$$M := e^{-S} A e^S$$

blokkdiagonális alakú, azonos blokkokkal, mint A_0 Jordan-blokkjai. Nyilván

$$A = e^S M e^{-S}$$

$$e^S = I + S + \frac{1}{2!} S^2 + \dots = I + \varepsilon S_1 + \varepsilon^2 (S_2 + \frac{1}{2!} S_1^2) + \dots$$

$$e^{-S} = I - S + \frac{1}{2!} S^2 + \dots = I - \varepsilon S_1 - \varepsilon^2 (S_2 - \frac{1}{2!} S_1^2) + \dots,$$

továbbá

$$M = M_0 + \varepsilon M_1 + \varepsilon^2 M_2 + \dots,$$

ahol

$$M_0 = A_0$$

$$M_1 = [A_0, S_1] + A_1$$

$$M_2 = [A_0, S_2] + A_2 + [A_1, S_1] + \frac{1}{2} [[A_0, S_1], S_1] + \dots,$$

továbbá $[X, Y] := XY - YX$ az X és Y operátor **kommutátora**. Ha tehát alkalmasan választjuk meg az S_i operátorokat, akkor M és A_0 kanonikus alakja hasonló lesz.

A fenti eljárást alkalmaztuk az irreverzibilis Michaelis–Menten-modellre, a számszerű adatokat speciálisan a benzoil-L-arginin etilészter tripszin katalizálta hidrolízisének esetéből vettük. Ez **mellékfeltételek nélküli** összevonást jelentett.

Kiterjesztettük a módszert arra az esetre is, amikor bizonyos anyagok mennyiségét nem akarjuk összevonni, vagyis amikor mellékfeltételekkel akarunk összevonni egy rendszert. Ezt az eljárást egy égési folyamat (hidrogén nemizoterm égése zárt edényben) egyszerűsítésére használtuk.

Az összevonással kapcsolatos rész zárásául megemlíjtjük, hogy igen sok nyílt problémát is megfogalmaztunk, ezek egyikét Farkas Gyula [Farkas Gy., 1999] oldotta meg. Végül pedig utalunk Farkas Gyula és Horváth Zsófia ([Farkas Gy., 1998a, Farkas Gy., 1998b] és [Horváth Zs., 2009]) lokális és globális megfigyelhetőségre és vezérelhetőségre vonatkozó eredményeire, és megemlíjtjük az összevonás alkalmazását egy konkrét farmakokinetikai modell esetére [Brochot és mtsai, 2005].

2.2.4. Az összevonás hatása a megoldások kvalitatív tulajdonságaira

Most megvizsgáljuk, milyen hatással van az összevonás a kvalitatív tulajdonságokra.

Alapvető fontosságú a következő lineáris algebrai állítás.

1. lemma. Legyen $M, \hat{M} \in \mathbb{N}; M \geq \hat{M}$, és legyen $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{\hat{M} \times \hat{M}}, \mathbf{B} \in \mathbb{R}^{M \times M}$, és tegyük fel, hogy az $\mathbf{M} \in \mathbb{R}^{M \times M}$ mátrix teljes rangú. Ha $\mathbf{AM} = \mathbf{MB}$, akkor az \mathbf{A} mátrix minden sajátértéke sajátértéke egyúttal a \mathbf{B} mátrixnak is.

[Tóth és mtsai., 1997] alapján néhány kézenfekvő kijelentést teszünk.

11. tétel. Ha \mathbf{f} teljesíti a Lipschitz-feltételt és \mathbf{h} nemdegenerált [Tóth és mtsai., 1997, 1534. oldal] összevonó függvény, akkor a (7) képlettel értelmezett jobb oldal is teljesíti a Lipschitz-feltételt.

12. tétel. Polinomiális jobb oldal esetén lineáris összevonás nem növeli a jobb oldal fokszámát.

13. tétel. (Pozitív) invariáns halmazok képe összevonásnál pozitív invariáns halmaz, stacionárius pont képe stacionárius pont, periodikus pálya képe periodikus pálya.

Ellenpéldák mutatják, hogy azért a kép nem annyira rózsás: Az $X + Y \rightarrow 2Y, Y + Z \rightarrow 2Z, Z + X \rightarrow 2X$ (oszilláló) **Ivanova-reakció**ból 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 koordinátánként monoton megoldásokkal bír, mégis összevonható a $h(p, q, r) := (p - q, p - r)$ függvényvel a harmonikus oszcillátor (nemkinetika!) egyenletévé, amelyiknek minden megoldása periodikus.

A 1. lemma egyszerű következménye, hogy stacionárius pont összevonásával kapott stacionárius pontban a Jacobi-mátrix összes sajátértéke az eredeti Jacobi-mátrix sajátértékei közül kerül ki. (Lineáris összevonás esetén az állítás nemstacionárius pontokra is igaz, nemlineáris összevonásnál már nem.) Így tehát:

14. tétel. Nyelő és forrás képe nyelő és forrás. Ha az eredeti rendszer stacionárius pontja valamely paraméter függvényében mindig hiperbolikus, akkor az összevont rendszerben nem léphet föl Hopf-bifurkáció. Ha az összevont rendszerben valamely paraméter változásánál Hopf-bifurkáció lép fel, akkor a megfelelő paramétereknél az eredetiben is ugyanez a helyzet.

Ellenpélda mutatja, hogy aszimptotikusan stabilis stacionárius pont összevonható instabilissá.

A legfontosabb állítások azok, amelyek az összevont rendszer tulajdonságaiból engednek következtetni az eredeti tulajdonságaira, hiszen tipikusan a kisebb rendszert szeretnénk vizsgálni, de a nagyobb rendszer az igazi modell. Egy ilyen eredmény:

15. tétel. Ha az összevont rendszerben egy stacionárius pont (aszimptotikusan) stabilis, akkor a megfelelő stacionárius pont az eredeti rendszerben relatíve (aszimptotikusan) stabilis.

Stacionárius pont képének kezdeti feltételek szerint érzékenysége egyszerű explicit képlettel számolható [Tóth és mtsai., 1997, 1549. oldal].

Mit mondhatunk a tranziens megoldásokról?

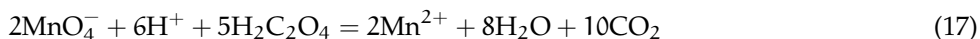
16. tétel. Föl nem robbanó megoldás képe nem robban föl, az összevont rendszer fölrobbanó megoldása csak fölrobbanó megoldás képe lehet.

2.2.5. Kiterjesztések

Az összevonást kiterjesztettük reakciódiffúzió-rendszerekre [Rózsa és Tóth, 2004], illetve diszkrét idejű determinisztikus és sztochasztikus modellekre is [Tóth és mtsai., 1995]. (A sztochasztikus modellek összevonása nyilván rokon a dinamikus faktoranalízissel.)

2.3. Bruttó reakciók felbontása

A sztöchiometria tipikus feladata a következő [Kovács és mtsai., 2004]: Adott például a



úgynevezett **bruttó** reakció, és keressük azokat a reakciólépéseket, amelyek nemnegatív egész együtthatós lineáris kombinációjaként a fenti bruttó reakció előáll. A reakciólépésekre megszorításokat szokás tenni, ezek közül a legfontosabb, hogy **elemiek** legyenek abban az értelemben, hogy reaktáns komplexeik hossza ne legyen kettőnél nagyobb.

További részletek szükségesek a feladat pontos megfogalmazásához. Általában a bruttó reakcióban szereplő anyagfajtákon kívül továbbiak is szerepelnek a felbontás reakcióiban. Első lépésként előállíthatunk az előforduló atomokból „sok” anyagfajtát, majd a vegyésszel közösen ezek közül kiválogathatjuk a reálisan tényleg előfordulókat. A következő lépésben fölírjuk az összes olyan elemi reakciót, amelynek bal oldalán és jobb oldalán is csak az összegyűjtött anyagfajták szerepelnek, és teljesítik az atomszámmegmaradás törvényét. Esetleg kiköthetjük, hogy a termékkomplexei hossza se legyen több mint kettő. A létrejött elemi reakciókat ismeretlen együtthatókkal szorozva és összeadva meg kell kapnunk a bruttó reakciót. Ez nyilván egy lineáris diophantoszi egyenletrendszer jelent. Az ilyenek elmélete a XIX. század közepén indult fejlődésnek, hatékony algoritmusok nagy rendszerek esetére viszont csak újabban állnak rendelkezésre [Vizvári B. és Tóth J., 2000, Papp és Vizvári, 2006]. Általában a feladat megoldása nagyon nem egyértelmű, ezért a (például egészértékű lineáris programozás alkalmazásával) generált előállítások közül további kritériumok segítségével szűrünk. Ezek egyike lehet, hogy Volpert eredményeit felhasználva megvizsgáljuk, végbemehetnek-e egyáltalán a reakciók adott kezdeti anyagfajták mellett. Más esetekben termodinamikai megfontolások segíthetnek, a leggyakrabban azonban az eredményeket a vegyésszel közösen elemezve tudjuk eldönteni, melyek az elfogadható felbontások. A fenti esetben például egy tipikus felbontás:

reaktáns		termék	súly
$\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 + \text{MnO}_2$	\rightarrow	$[\text{MnO}_2, \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4]$	4
$\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 + [\text{MnO}_2, \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4]$	\rightarrow	$\text{CO}_2 + \text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + [\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)]^+$	1
$\text{C}_2\text{O}_4^{2-} + \text{Mn}^{3+}$	\rightleftharpoons	$[\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)]^+$	3
$\text{C}_2\text{O}_4^{2-} + [\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)]^+$	\rightleftharpoons	$[\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)_2]^-$	2
$[\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)]^+ + \text{MnO}_4^-$	\rightarrow	$2\text{CO}_2 + 2\text{MnO}_2$	2
2CO_2^-	\rightarrow	$\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$	2
$2[\text{Mn}(\text{C}_2\text{O}_4)_2]^-$	\rightarrow	$3\text{C}_2\text{O}_4^{2-} + 2\text{CO}_2 + 2\text{Mn}^{2+}$	1
$\text{H}^+ + [\text{MnO}_2, \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4]$	\rightarrow	$[\text{H}^+, \text{MnO}_2, \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4]^+$	3
$\text{H}^+ + [\text{H}^+, \text{MnO}_2, \text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4]^+$	\rightarrow	$\text{CO}_2 + \text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + \text{Mn}^{3+}$	3

A módszert más reakciókra (hemoglobin telítődése oxigénnel) is alkalmaztuk [Vizvári B. és Tóth J., 2000] és alkalmazzuk (bizonyos brómvegyületek savas közegben végbemenő reakciói).

2.4. Egzotikus jelenségek

A hagyományos felfogás szerint a reakciók tipikus viselkedése **szabályos** abban az értelemben, hogy az anyagfajták összeöntése után valamilyen (esetleg a kezdeti mennyiségektől függő) egyértelműen meghatározott egyensúlyi állapot áll be, matematikai terminusokkal: létezik egyetlen globálisan stabilis egyensúlyi helyzet. A XX. században számos kísérleti tény bizonyította, hogy a formális reakciókinetikában van létjogosultságuk az **egzotikus** viselkedés – amilyen például a multistabilitás, oszcilláció, mintázatképződés, káosz – modelljeinek is.

2.4.1. Részletes kiegyensúlyozottság ioncsatorna-modellekben

Az idegsejtek ioncsatornáinak modellezése kapcsán fölvetődött [Colquhoun és mtsai, 2004], hogy amennyiben a folyamatokat leíró formális kémiai reakciók részletesen kiegyensúlyozottak, a sebességi együtthatók között fennálló relációk lehetővé teszik a mérések számának csökkentését. A részletes egyensúly fennállása egyszerűen ellenőrizhető (bár nem oly egyszerűen, ahogyan az széles körben elterjedt, és ahogyan az idézett szerzők is alkalmazzák), jól kezelhető szükséges és elégséges feltételt adott erre [Feinberg, 1989]. Colquhouné nyilvánvalóan hibás eljárását elemezve megállapítottuk, hogy az ioncsatorna-modellek speciális alakja miatt kapnak ők mégis helyes eredményeket. A speciális alak meghatározó jellemzőit sikerült előzetesen körülhatárolnunk [Nagy és mtsai, 2009].

2.4.2. Oszcilláció és multistabilitás

A reakciókinetika elmélete tele van hagyományokkal, hiedelmekkel, sejtésekkel és cáfolatokkal [Tóth, 1999]. Részletesen elemeztük ezt az [Érdi és Tóth, 1989, Section 4.2] könyvben, itt most csak néhány példát említünk. Megfordítható reakcióknak van pozitív stacionárius pontjuk (igaz), csak egy van (hamis). A zárt rendszerek egyensúlyhoz tartanak – ha ez azt jelenti, hogy megfordítható részletesen kiegyensúlyozott reakcióknak létezik egyetlen, lokálisan relatíve aszimptotikusan stabilis egyensúlyi helyzete, akkor igaz, sőt az állítás komplex kiegyensúlyozott reakciókra is kiterjeszhető. Oszcilláció csak akkor jelenik meg, ha autokatalitikus, autoinhibitorikus vagy enzimatis reakciólépés is jelen van (hamis). Visszacsatolás szükséges az oszcillációhoz (hamis), sőt autokatalízis nélkül, első- és másodrendű reakciókkal sikerült (numerikusan) káoszt generálni.

Itt arról az állításról szólnunk részletesebben, amely szerint a multistacionaritás szükséges vagy elégséges feltétele lenne az oszcillációnak. A téveszme pontosabb megfogalmazása szerint ahhoz, hogy valamilyen paraméterek mellett létezzék oszcilláció egy összetett kémiai reakció determinisztikus modelljében, szükséges, hogy a paraméterek valamilyen értéke mellett több egyensúlyi helyzet létezzék. Ez a tulajdonság számos modellnél (autokatalátor, Ivanova-reakció, Lotka–Volterra-reakció, oregonátor), és számos valóságos reakciónál is teljesül, sőt ezt az összefüggést sikeresen használták oszcilláló reakciók tervezésére is. Másrészt a Farkas H.–Kertész–Noszticzius-féle **explodátor** modellel szembeni kritika azon alapult, hogy mintha az a modell nem teljesítené ezt az elvet, míg a kritika kritikája azon, hogy de igen, bizonyos paramétereknél a modellnek több egyensúlyi helyzete van.

A [Tóth, 1999] cikkben megmutattuk, hogy a fenti állítás további kiegészítések nélkül hamis, és a feltétel nem is szükséges. A Li és Wu által döntő érvként felhozott példa viszont valóban rendelkezik periodikus megoldással, amint az a Poincaré–Bendixson-féle elmélet egyszerű következményeként adódik.

A tanulság az esetből nem az, hogy a vegyészek egy nemlétező tételre alapozzák tevékenységüket, hanem az, hogy a nemlétező tétel és a modellek és a mérések viselkedése közötti szoros kapcsolat arra kell, hogy ösztökéljen bennünket, hogy megkeressük a további hallgatólagos feltételeket, amelyekkel egy igaz és hasznos állítást lehet megfogalmazni.

A témához csatlakozik még a Bendixson-tétel egy többdimenziós általánosítása [Tóth, 1987], továbbá a Póta–Tyson–Light-tétel (lényegében: két belső anyagfajta és legfeljebb másodrendű reakciók esetén a Lotka–Volterra reakció az egyedüli oszcilláló reakció) egy újabb bizonyítása, amely reményt ad a tétel esetleges általánosításaira [Schuman és Tóth, 2003], s amely a homogén másodfokú polinommal perturbált vektormezők Bautyin–Dulac–Loud–Żołądek-féle osztályozásán alapul.

2.5. Turing-féle instabilitás

Ebben a részben kivételesen nem a homogén reakciókinetika valamely problémájával foglalkozunk, hanem reakciódiffúzió-rendszerekre vonatkozó állításokat foglalunk össze. Ezek legfontosabbjaként megmutattuk elemi [Szili és Tóth, 1997] és haladottabb [Szili és Tóth, 1993] módszerekkel, hogy a Turing-féle instabilitás szükséges feltétele a keresztgátlás jelenléte. Ezek a vizsgálatok felfoghatók úgy, hogy azt tanulmányoztuk, milyen hatással van diffúzió hozzávétele egy homogén reakciókinetikai rendszer viselkedésére stabilitás szempontjából.

A vizsgált rendszer ismét a (3) reakció, de mivel a diffúziót is figyelembe akarjuk venni, ezért modellünk most az alábbi parciális differenciálegyenlet-rendszer:

$$\frac{\partial c_m(t, \mathbf{x})}{\partial t} = f_m(\mathbf{c}(t, \mathbf{x})) + D_m \frac{\partial^2 c_m(t, \mathbf{x})}{\partial x^2} \quad (m = 1, 2, \dots, M), \quad (18)$$

ami az anyagfajták $c_m(t, \cdot)$ sűrűségfüggvényére vonatkozik, és ahol a $D_m \in \mathbb{R}^+$ számok a **diffúziós együtt-hatók**, az f_m függvények pedig ugyanazok, mint a (4) egyenletnél. Az egyenlet az $\Omega \subset \mathbb{R}^N$ nyílt halmazon van értelmezve, amelynek sima határa a $\partial\Omega$ halmaz. Ahhoz, hogy a feladat megoldása egyértelmű legyen, egyrészt **kezdeti feltételeket** szokás kikötni:

$$\mathbf{c}(0, \mathbf{x}) = \mathbf{c}^0(\mathbf{x}) \quad (\mathbf{x} \in \Omega), \quad (19)$$

a peremfeltételek közül pedig vagy rögzített, azaz **Dirichlet-féle feltételt** kötünk ki:

$$\mathbf{c}(t, \mathbf{x}) = \mathbf{c}^*(\mathbf{x}) \quad (\mathbf{x} \in \partial\Omega), \quad (20)$$

azaz minden időpontban előírjuk a(z időben változatlan) koncentrációt, vagy azt mondjuk, hogy a határon keresztül nem áramlik anyag, azaz zéró fluxusú vagy **Neumann-féle peremfeltételt** írunk elő:

$$\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial \nu}(t, \mathbf{x}) = 0 \quad (\mathbf{x} \in \partial\Omega). \quad (21)$$

Érdekes és matematikai szempontból meglepő lehet az a – kísérletekből és numerikus számításokból ismert – tény, hogy elegendően nagy edény esetén a két eset között nincs lényeges különbség.

A szokásosnak megfelelően [Cavani és Farkas, 1994, 378. old.] **Turing-instabilitásról** akkor beszélünk, ha a következők teljesülnek. A homogén, diffúzió nélküli esetre vonatkozó (4) egyenletnek létezik olyan \mathbf{c}^* nemnegatív stacionárius megoldása, amelyre teljesül, hogy ennél a megoldásnál az egyenlet jobb oldalának $\mathbf{f}'(\mathbf{c}^*)$ Jacobi-mátrixa csak negatív valós részű sajátértékekkel bír. Ha a tetszőleges A mátrix **spektrumát** $\sigma(A)$, **spektrális abszcisszáját** pedig $s(A) := \max\{\Re(\lambda); \lambda \in \sigma(A)\}$ jelöli, akkor a feltevés:

$$s(\mathbf{f}'(\mathbf{c}^*)) < 0. \quad (22)$$

Kiemelendő, hogy ez a feltétel azt (is) maga után vonja, hogy a reakciódiffúzió-rendszer kicsiny, **térben homogén** perturbációja elenyészik.

Ismeretes, hogy a Laplace-operátor $\kappa_0, \kappa_1, \dots$ sajátértékei mindkét peremfeltétel esetén negatívak. Alapvető fontosságú számunkra Martin tétele, amely szerint, ha minden κ_k mellett

$$s(\mathbf{f}'(\mathbf{c}^*) + \kappa_k \mathbf{D}) < 0, \quad (23)$$

ahol $\mathbf{D} := \text{diag}(D_1, D_2, \dots, D_m)$, akkor \mathbf{c}^* globálisan egyenletesen aszimptotikusan stabilis megoldása a (18) egyenletnek. Akkor beszélünk Turing-féle instabilitásról, ha van olyan κ_k , amelyre (23) nem teljesül, (22) viszont igen. Ez az eset azért érdekes, mert ilyenkor stabilis inhomogén stacionárius állapotok (úgynevezett **Turing-mintázatok**) jöhetnek létre. A kémiailag hasznos és értelmes állítások alapja a következő tétel:

17. tétel. Ha az $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{M \times M}$ lényegében nemnegatív mátrix esetén $s(\mathbf{A}) < 0$, akkor tetszőleges nemnegatív \mathbf{C} diagonális mátrix esetén $s(\mathbf{A} - \mathbf{C}) < 0$.

Fő eredményünkből speciálisan következik, hogy elsőrendű reakcióban nem kaphatunk Turing-féle instabilitást. Ez az állítás annál érdekesebb, mert Epstein cikkében [Epstein, 1991] az áll, hogy

Turing ... showed that a sufficiently nonlinear set of reaction kinetics coupled to diffusion could give rise to pattern formation

Ezzel szemben viszont Turing példája $\dot{x} = 5x - 6y + 1$, $\dot{y} = 6x - 7y + 1$ éppenhogy **lineáris**, de **nemkinetikai**, ugyanis a bekeretezett tag negatív keresztthatást fejez ki [Hárs, Tóth, 1979, Tóth, Hárs, 1986].

A multisacionaritással kapcsolatos hiedelmek [Tóth, 1999] kiegészíthetők azzal a szintén nem bizonyított, szigorú értelemben pedig nyilván hamis állítással, amely szerint homogén körülmények között két stacionárius állapottal bíró reakció diffúzió jelenlétében térbeli struktúra kialakulásához vezethet.

Megjegyzendő, hogy a [Szili és Tóth, 1997] dolgozatban a kinetikai differenciálegyenletek jellemzésének a tömeghatás típusú kinetika esetén [Hárs, Tóth, 1979, Tóth, Hárs, 1986] messze túlmenő általánosítását is megadtuk.

3. Sztochasztikus kinetikai modellek: Egy módszer a változók számának csökkentésére

A sztochasztikus kinetikai modellek már két változó esetén is meglehetősen nehezen kezelhetők néhány alapvető állításban megfogalmazott eredményen ([Érdi és Tóth, 1989, 109. oldal] és [Tóth és Érdi, 1992, 125–134. oldal] túlmenően. (Megjegyzendő, hogy a sztochasztikus kinetikai modell általában nem Poisson-folyamat, nem elágazó folyamat és nem születési-halálzási folyamat, bár ezekkel az osztályokkal sok közös eleme van; továbbá általában vektorértékű folyamat.) Ennélfogva érdemes bevezetni közelítő eljárásokat a változók számának csökkentésére. Az általunk javasolt egyszerű eljárás rokon a szinguláris perturbáció módszerével, tehát lényege az, hogy kiköszöböljük a gyors változót a kvázistacionárius feltevés alapján.

Különösen fontos ilyen módszerek tanulmányozása azért, mert egy egyszerűsített reakció sztochasztikus modellje és egy „nagy” reakció sztochasztikus modelljének egyszerűsített változata általában nem azonos.

Tekintsük az



reakciót, ahol a P_1 és P_2 termékek külső anyagfajták, $a, b, c, d \in \mathbb{N}_0$ sztöchiometriai együtthatók. Ha a szokásos módon bevezetjük a $P_{m,n}(t) := P(X(t) = m, Y(t) = n)$ abszolút valószínűségeket, akkor ezekre a fentiek

alapján a következő egyenlet áll fenn:

$$\begin{aligned} \dot{P}_{m,n}(t) &= w_1(m-a, n-b)P_{m-a, n-b}(t) - w_1(m, n)P_{m,n}(t) \\ &+ w_2(m-c, n-d)P_{m-c, n-d}(t) - w_2(m, n)P_{m,n}(t), \end{aligned} \quad (25)$$

ahol w_r , ($r = 1, 2$) az egyes reakciólépések sebessége. Tegyük fel, hogy az Y anyagfajta sokkal gyorsabban változik, mint az X anyagfajta, és vezessünk le egyenletet a $Q_m(t) := \sum_n P_{m,n}(t)$ valószínűségekre. A (25) egyenleteket összegezve kapjuk:

$$\begin{aligned} \dot{Q}_m(t) &= E[w_1(m-a, n)|m-a]Q_{m-a}(t) - E[w_1(m, n)|m]Q_m(t) \\ &+ E[w_2(m-c, n)|m-c]Q_{m-c}(t) - E[w_2(m, n)|m]Q_m(t), \end{aligned} \quad (26)$$

ahol

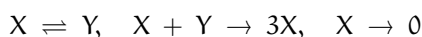
$$P_{n|m}(t) := \frac{P_{m,n}(t)}{Q_m(t)} \quad E[f|m] := \sum_n f(m, n)P_{n|m}(t) \quad (f = w_1, w_2). \quad (27)$$

A $P_{n|m}(t)$ feltételes valószínűségekre pedig azt a feltevést tesszük, hogy azt az egyenletet elégítik ki, amelyet a (25) egyenletből m értékének rögzítése mellett kapunk:

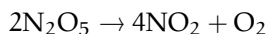
$$\begin{aligned} \dot{P}_{n|m}(t) &= w_1(m, n-b)P_{m, n-b}(t) - w_1(m, n)P_{m,n}(t) \\ &+ w_2(m, n-d)P_{m, n-d}(t) - w_2(m, n)P_{m,n}(t), \end{aligned} \quad (28)$$

A (26) és (28) egyenletből álló rendszer a (27) definíciók figyelembevételével már megoldható.

Az eljárást két konkrét példára alkalmaztuk: a P. Graytől eredő reakciócsalád egy tagjára, az



köbös autokatalátorra, és a dinitrogén-pentoxid (N_2O_5)



bruttó reakció szerint végbemenő **bomlásának** Oggtól eredő

reaktáns		termék	súly
N_2O_5	\rightleftharpoons	NO_2+NO_3	2
NO_2+NO_3	\rightarrow	NO_2+NO+O_2	1
NO_3+NO	\rightarrow	$2NO_2$	1

klasszikus mechanizmusára. A várható értékre és a szórásnégyzetre vonatkozó egyenletek levezethetők, de még mindig igen bonyolultak, ezért közelítő megoldásukra a van Kampen-féle Ω -sorfejtést alkalmaztuk. A várható értékre ily módon kapott egyenlet már pontosan megegyezik a determinisztikus kinetikai differenciálegyenlettel. Az eredményeket összevetettük a Degn-féle (lásd pl. [Érdi, Sipos és Tóth, 1973, Hárs, 1976]) szimuláció eredményével. A vizsgált példákban a közelítőleg számolt szórás nagyobb a szimulálással kapott szórásnál, míg az egyszerűsített reakciók sztochasztikus modelljében a szórás általában kisebb, amit az magyarázhat, hogy az egyszerűsített modell a fluktuációk forrásai közül néhányat figyelmen kívül hagy.

4. Különböző szintű modellek integrálása

Különböző szöbajövő potenciális hatóanyagok elektrofiziológiai és magatartásra gyakorolt hatását úgy vizsgáltuk számítógépes szimulációval, hogy a transzmitter-receptor kölcsönhatás farmakológiai módosítása részletes kinetikai modelljét és a neurobiológiai rekeszmodelleket (amelyek a Hodgkin–Huxley-egyenlet egyszerűsített változatai) egyesítettük. Ezen túlmenően egy inverz módszert is javasoltunk, amely alapján kidolgozható az idegrendszer olyan befolyásolása, amely valamilyen előre megadott időbeli mintázathoz vezet. Elemeztük a szorongással kapcsolatban álló ϑ -hullámok keletkezését és farmakológiai módosításukat. A különböző szintű modellek egyesítése itt abban segíthet, hogy megtaláljuk a GABA-receptorok α_1 -alegységének olyan pozitív allosztérikus¹ modulátorait, amelyek szelektív szorongásoldók lehetnek [Érdi és Tóth, 2005, Érdi és mtsai, 2006].

¹Az allosztérikus szabályozás azt jelenti, hogy az enzimnek az aktív centrumon kívül másik kötőhelye is van, és az ehhez kötődő anyag megváltoztatja az enzim térszerkezetét, s így aktivitását is.

5. A *Mathematica* program alkalmazásai a kémiai reakciókinetika feladatainak megoldására

Egy összetett feladat, a szaglással kapcsolatos jelek sejtbeli transzdukciója kapcsán olyan programokat készítettünk [Tóth és Rospars, 2005], amelyek automatikusan fölírják és megoldják az indukált kinetikai differenciálegyenletet. Példáink közül a ligandum-receptor kölcsönhatás egyszerű modelljei tömeghatás típusú kinetikával rendelkeztek, míg Meyernek és Stryernek a receptorok indukálta kalciumoszillációra felírt modelljében a kinetikát a Michaelis–Menten-reakcióra emlékeztető (annál kissé bonyolultabb) racionális függvények adták meg. A [Tóth, 2002] dolgozatban a megfelelő sztochasztikus modellt is szimuláljuk, de megmaradtunk a tömeghatás típusú kinetika megfelelőjénél: a Kurtz-féle kinetikánál.

Kisebb részletek vizsgálatához szintén használtuk a *Mathematicát*: mintaprogramot [Várdai és Tóth, 2008] írtunk annak tanulmányozására, hogy hogyan jelenik meg a Hopf-féle bifurkáció a Schlögl-modellben, továbbá a variációs egyenletek elemzésére a sejtciklus oszcilláló modelljei esetén [Sipos-Szabó, E. és mtsai, 2008, Pál és mtsai, 2009, Sipos-Szabó, E. és mtsai, 2009].

A reakciókinetikán túl is érdeklődésre tarthat számot az a programcsomag, amely polinomok (aszimptotikus) stabilitására vonatkozó algebrai, komplex függvénytani, számelméleti stb. módszereket foglal össze [Tóth és mtsai., 1998]. A bruttó reakciók korábbiakban már említett felbontása szintén a *Mathematica* programot használja [Vizvári B. és Tóth J., 2000, Papp és Vizvári, 2006, Kovács és mtsai., 2004]. (Lásd még ezeket is: [Nagy A. L., 2009a, Nagy A. L., 2009b, Nagy A. L., 2009c].)

Illusztrációként mutatunk néhány példát annak igazolására, hogy *Mathematica* program segítségével a matematikai megfogalmazáshoz egészen közel álló, esetenként annál is tömörebb módon lehet programokat írni anélkül, hogy az elavult konstrukciók (**Break, Continue, Do, For, Goto, Label, Return**) bármelyikére szükségünk volna. (Azt is mondhatjuk, hogy a *Mathematica* program szerepe hasonló a funkcionálanalízis matematikában betöltött szerepéhez.) A (4) kinetikai differenciálegyenlet jobb oldalát például a következő „programrészlet” számolja: $(\beta - \alpha) \cdot (\mathbf{k} \text{ Times}@@\mathbf{c}^\alpha)$. A (2) egyenlet érzékenységi vagy variációs egyenletének jobb oldalát pedig ez adja: $\mathbf{D}[f[\mathbf{c}, \mathbf{p}], \{\mathbf{p}\}]$.

6. A tézisek

1. Feltételeket adtam meg nemlineáris összevonó függvények létezésére (2.–5. tétel, [Li és mtsai., 1994a]).
2. Módszereket adtam meg nemlineáris összevonó függvények pontos és közelítő konstrukciójára mellékfeltételekkel és mellékfeltételek nélkül (6., 8., tétel, [Li és mtsai., 1993]).
3. Megvizsgáltam az összevonás hatását kinetikai differenciálegyenletek megoldásainak kvalitatív tulajdonságaira (11., 12., 13., 14., 15., 16. tétel, [Tóth és mtsai., 1997]).
4. Bruttó reakciók felbontására szolgáló módszereket dolgoztam ki és alkalmaztam szerves és biokémiai reakciókra [Kovács és mtsai., 2004].
5. Homogén kinetikai modellek egzotikus viselkedésére vonatkozó pontos állításokkal igyekeztem eloszlani az irodalomban fellelhető kétértelműségeket (1. tétel, [Schuman és Tóth, 2003, Tóth, 1999]).
6. Megállapítottam (17. tétel, [Szili és Tóth, 1993]), hogy a Turing-instabilitás szükséges feltétele a keresztgátlás jelenléte.
7. Közelítő módszert dolgoztam ki a változók számának csökkentésére sztochasztikus kinetikai modellekben [Frankowicz és mtsai., 1993].
8. Példát mutattam különböző szintű farmakológiai modellek integrálására és a reakciókinetikai vizsgálatok számítógépes segítésére [Érdi és Tóth, 2005, Tóth és Rospars, 2005].

A tíz kiemelt hivatkozást bekereteztem, másolatuk a honlapomon megtalálható.

Hivatkozások

[Brochot és mtsai, 2005] Brochot, C., Tóth, J.; Bois, F.: Lumping in pharmacokinetics, *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, **32** (5-6) (2005), 719-736.

- [Cavani és Farkas, 1994] Cavani, M.; Farkas, M.: Bifurcation in a predator-prey model with memory and diffusion: II Turing bifurcation, *Acta Math. Hungar.* **63** (1994), 375–393.
- [Colquhoun és mtsai, 2004] Colquhoun, D.; Dowsland, K. A.; Beato, M.; Plested, A. J. R.: How to impose microscopic reversibility in complex reaction mechanisms, *Biophys. J.* **86** (6) (2004), 3510–3518.
- [Csikja és Tóth, 2007] Csikja, R.; Tóth, J.: Blow up in polynomial differential equations, *Enformatika. International Journal of Applied Mathematics and Computer Sciences* **4** (2) (2007), 728–733.
- [Deák és mtsai, 1992] Deák J.; Tóth J.; Vizvári B.: Anyagmegmaradás összetett kémiai mechanizmusokban, *Alkalmazott Matematikai Lapok* **16** (1–2) (1992), 73–97.
- [Epstein, 1991] Epstein, I. R.: Nonlinear oscillations in chemical and biological systems, *Physica* **51D** (1991), 152–160.
- [Érdi és mtsai, 2006] Érdi, P.; Kiss, T.; Tóth, J.; Ujfalussy, B.; Zálányi, L.: From Systems Biology to dynamical neuropharmacology: Proposal for a new methodology, *Systems Biology, IEE Proceedings*, **153** (4), 299–308 (2006).
- [Érdi, Sipos és Tóth, 1973] Érdi P.; Sipos T.; Tóth J.: Összetett kémiai reakciók sztochasztikus szimulálása számítógéppel, *Magyar Kémiai Folyóirat* **79** (3) (1973), 97–108.
- [Érdi és Tóth, 1989] Érdi, P.; Tóth, J.: *Mathematical Models of Chemical Reactions. Theory and Applications of Deterministic and Stochastic Models*, Manchester University Press – Princeton University Press, Manchester – Princeton, 1989.
- [Érdi és Tóth, 1990] Érdi, P.; Tóth, J.: What is and what is not stated by the May–Wigner theorem?, *Journal of Theoretical Biology* **145** (1990), 137–140.
- [Érdi és Tóth, 2005] Érdi, P.; Tóth, J.: Towards a dynamic neuropharmacology: Integrating network and receptor levels, In: *Brain, Vision and Artificial Intelligence*, (M. De Gregorio, V. Di Maio, M. Frucci and C. Musio eds.), *Lecture Notes in Computer Science* **3704**, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2005, pp. 1–14.
- [Farkas Gy., 1998a] Farkas, Gy.: Local controllability of reactions, *Journal of Mathematical Chemistry* **24** (1) (1998), 1–14.
- [Farkas Gy., 1998b] Farkas, Gy.: On local observability of reactions, *Journal of Mathematical Chemistry* **24** (1) (1998), 15–22.
- [Farkas Gy., 1999] Farkas, Gy.: Kinetic lumping schemes, *Chemical Engineering Science* **54** (1999), 3909–3915.
- [Farkas és mtsai., 1992] Farkas H.; Györgyi L.; Póta Gy.; Tóth J.: Az egzotikus kinetikai rendszerek matematikájának alapjai, In: *Nemlineáris dinamika és egzotikus kinetikai jelenségek kémiai rendszerekben*, Egyetemi jegyzet (Kézirat), (Debrecen, Budapest, Gödöllő) (Bazsa Gy. szerk.), 1992, pp. 13–116.
- [Feinberg, 1989] Feinberg, M.: Necessary and sufficient conditions for detailed balancing in mass action systems of arbitrary complexity, *Chem. Eng. Sci.* **44** (1989), 1819–1827.
- [Frankowicz és mtsai., 1993] Frankowicz, M.; Moreau, M.; Szcześny, P. P.; Tóth, J.; Vicente, L.: Fast variables elimination in stochastic kinetics, *Journal of Physical Chemistry* **97** (1993), 1891–1895.
- [Gaveau és mtsai., 2000] Gaveau, B.; Moreau, M.; Tóth, J.: Scenarios for self-organized criticality in dynamical systems, *Open Sys. & Information Dyn.* **7** (4) (2000), 297–308.
- [Gaveau és mtsai., 2005] Gaveau, B.; Moreau, M.; Tóth, J.: Master equations and path-integral formulation of variational principles for reactions, In: *Variational and Extremum Principles in Macroscopic Systems*, Chapter 15, (S. Sienytucz, H. Farkas eds.), Elsevier, 2005, pp. 315–338.
- [Halmschlager és mtsai, 2004] Halmschlager, A.; Szenthe, L.; Tóth, J.: Invariants of kinetic differential equations, *Electronic Journal of the Qualitative Theory of Differential Equations*, **14** (2004), 1–14.

- [Halmschlager és Tóth, 2004] Halmschlager, A.; Tóth, J.: Über Theorie und Anwendung von polynominalen Differentialgleichungen, In: *Wissenschaftliche Mitteilungen der 16. Frühlingsakademie*, ISBN 963 214 1180, Mai 19-23, 2004, München-Wildbad Kreuth, Deutschland. Technische und Wirtschaftswissenschaftliche Universität Budapest, Institut für Ingenieurweiterbildung, Budapest, 2004, pp. 35–40.
- [Hárs, 1976] Hárs Vera: *A sztochasztikus reakciókinetika néhány kérdéséről*, (Szakdolgozat), ELTE TTK, Budapest, 1976. (Témavezető: Tóth János).
- [Hárs, Tóth, 1979] Hárs, V.; Tóth, J.: On the inverse problem of reaction kinetics, In: *Colloquia Mathematica Societatis János Bolyai*, (Szeged, Hungary, 1979) *Qualitative Theory of Differential Equations* (M. Farkas ed.), North-Holland – János Bolyai Mathematical Society, Budapest, 1981, pp. 363–379.
- [Tóth, Hárs, 1986] Tóth, J.; Hárs, V.: Orthogonal transforms of the Lorenz- and Rössler-equations, *Physica* **19D** (1986), 135–144.
- [Horváth Zs., 2009] Horváth, Zsófia: Effect of lumping on controllability and observability, *Journal of Mathematical Chemistry* (in press).
- [Nagy és mtsai, 2009] Nagy, I.; Kovács, B.; Tóth, J.: Detailed balance in ion channels: Applications of Feinberg's theorem, *React. Kinet. Catal. Lett.* **96** (2) (2009), 263–267.
- [Kovács és Tóth, 2008] Kovács, B.; Tóth, J.: Estimating reaction rate constants with neural networks, *Enformatika. International Journal of Applied Mathematics and Computer Sciences* **4** (2) (2007), 515–519.
- [Kovács és mtsai., 2004] Kovács, K.; Vizvári, B.; Riedel, M.; Tóth, J.: Decomposition of the permanganate/oxalic acid overall reaction to elementary steps based on integer programming theory, *Physical Chemistry, Chemical Physics*, **6** (6)(2004), 1236–1242.
- [Li és mtsai., 1994a] Li, G.; Rabitz, H.; Tóth, J.: A general analysis of exact nonlinear lumping in chemical kinetics, *Chemical Engineering Science* **49** (3) (1994), 343–361.
- [Li és mtsai., 1993] Li, G.; Tomlin, A. S.; Rabitz, H.; Tóth, J.: Determination of approximate lumping schemes by a singular perturbation method, *Journal of Chemical Physics* **99** (5) (1993), 3562–3574.
- [Li és mtsai., 1994b] Li, G.; Tomlin, A. S.; Rabitz, H.; Tóth, J.: A general analysis of approximate nonlinear lumping in chemical kinetics. I. Unconstrained lumping, *Journal of Chemical Physics* **101** (2) (1994), 1172–1187.
- [Nagy A. L., 2009a] Nagy A. L.: Volpert Graph from The Wolfram Demonstrations Project <http://demonstrations.wolfram.com/VolpertGraph/>
- [Nagy A. L., 2009b] Nagy A. L.: Descriptive Reaction Kinetics from The Wolfram Demonstrations Project <http://demonstrations.wolfram.com/DescriptiveReactionKinetics/>
- [Nagy A. L., 2009c] Nagy A. L.: Feinberg Horn Jackson Graph from The Wolfram Demonstrations Project <http://demonstrations.wolfram.com/FeinbergHornJacksonGraph/>
- [Papp és Vizvári, 2006] Papp, D.; Vizvári B.: Effective solution of linear Diophantine equation systems with an application in chemistry, *Journal of Mathematical Chemistry*, **39** (1) (2006), 15–31.
- [Pál és mtsai, 2009] Pál, I.; Zsély, I. Gy.; Turányi, T.; Sipos-Szabó, E.; Tóth, J.; Csikász-Nagy, A.: Sensitivity analysis of a generic cell-cycle model, *Third European Science Foundation Conference on Functional Dynamics*, Cascais, Portugal, 2–5 March, 2009.
- [Póta, Nagy, Tóth, 2009] Póta, Gy.; Nagy, I.; Tóth, J.: "End of the world" in chemical kinetics: solutions defined on finite time intervals (in preparation)
- [Rózsa és Tóth, 2004] Rózsa, Z.; Tóth, J.: Exact linear lumping in abstract spaces, *Electronic Journal of the Qualitative Theory of Differential Equations* **21** (2004), 1–20.
- [Schuman és Tóth, 2003] Schuman, B.; Tóth J.: No limit cycle in two species second order kinetics, *Bull. sci. math.* **127** (2003), 222–230.

- [Sipos-Szabó, E. és mtsai, 2008] Sipos-Szabó, E., Tóth, J., Pál, I., Zsély, I. Gy., Turányi, T., Csikász-Nagy, A.: Sensitivity analysis of a generic cell-cycle model, Poszter, *Second ESF FUNCDYN Conference on Functional Dynamics*, Rothenburg oberhalb der Tauber, Germany, 15–18 September 2008, p. 15.
- [Sipos-Szabó, E. és mtsai, 2009] Sipos-Szabó, E., Tóth, J., Csikász-Nagy, A.: Sensitivity analysis of oscillating biochemical reactions, Poszter, *Third European Science Foundation Conference on Functional Dynamics*, Cascais, Portugal, 2–5 March, 2009. (submitted)
- [Szili és Tóth, 1993] Szili, L.; Tóth, J.: Necessary condition of the Turing instability, *Physical Review E* **48** (1) (1993), 183–186.
- [Szili és Tóth, 1997] Szili, L.; Tóth, J.: On the origin of Turing instability, *Journal of Mathematical Chemistry* **22** (1) (1997), 39–53.
- [Tomlin és mtsai., 1994] Tomlin, A. S.; Li, G.; Rabitz, H.; Tóth, J.: A general analysis of approximate nonlinear lumping in chemical kinetics. II. Constrained lumping, *Journal of Chemical Physics* **101** (2) (1994), 1188–1201.
- [Tóth, 1987] Tóth, J.: Bendixson-type theorems with applications, *Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik* **67** (1) (1987), 31–35.
- [Tóth, 1999] Tóth, J.: Multistationarity is neither sufficient nor necessary to oscillation, *Journal of Mathematical Chemistry* **25** (4) (1999), 393–397.
- [Tóth, 2002] Tóth, J.: Formal Kinetics with Applications, 6th World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics (July 14–18, 2002, Orlando, FL, USA), Vol. XI (Computer Science II) (N. Callaos, M. Morgenstern and B. Sanchez eds.), pp. 573–576.
- [Tóth és Érdi, 1992] Tóth J.; Érdi P.: A sztochasztikus kinetikai modellek nélkülözhetetlensége, In: *Nemlineáris dinamika és egzotikus kinetikai jelenségek kémiai rendszerekben*, Egyetemi jegyzet (Kézirat), (Debrecen, Budapest, Gödöllő) (Bazsa Gy. szerk.), 1992, pp. 117–143.
- [Tóth, Hárs, 1986] Tóth, J.; Hárs, V.: Orthogonal transforms of the Lorenz- and Rössler-equations, *Physica* **19D** (1986), 135–144.
- [Tóth és mtsai., 1995] Tóth, J.; Li, G.; Rabitz, H.; Tomlin, A. S.: Reduction of the number of variables in dynamic models, In: *Complex Systems in Natural and Economic Sciences*, (Mátrafüred, 19–22 September, 1995.) (K. Martinás, M. Moreau eds.), ELFT, Budapest, 1996, pp. 17–34.
- [Tóth és mtsai., 1997] Tóth, J.; Li, G.; Rabitz, H.; Tomlin, A. S.: The effect of lumping and expanding on kinetic differential equations, *SIAM Journal on Applied Mathematics* **57** (6) (1997), 1531–1556.
- [Tóth és Rospars, 2005] Tóth, J.; Rospars, J.-P.: Dynamic modelling of biochemical reactions with applications to signal transduction: Principles and tools using *Mathematica*, *Biosystems* **79** (2005), 33–52.
- [Tóth és mtsai., 1998] Tóth, J.; Szili, L.; Zachár, A.: Stability of polynomials, *Mathematica in Education and Research* **7** (2) (1998), 5–12.
- [Várdai és Tóth, 2008] Várdai, J., Tóth, J.: Hopf Bifurcation in the Brusselator, from The Wolfram Demonstrations Project <http://demonstrations.wolfram.com/HopfBifurcationInTheBrusselator/>
- [Vizvári B. és Tóth J., 2000] Vizvári B.; Tóth J.: Számelméleti eljárások felhasználása bruttó mechanizmusok rejtett reakcióinak felderítésére, *Magyar Kémiai Folyóirat* **106** (10) (2000), 405–413.
- [Volpert és Huguajev, 1975] Вольперт, А. И.; Худяев, С. И.: *Анализ в классах разрывных функций и уравнение математической физики*, Наука, Москва, 1975.
- [Zachár, 1998] Zachár, A.: Comparison of transformations from nonkinetic to kinetic models, *Acta Chimica Hungarica—Models in Chemistry* **135** (3) (1998), 425–434.