

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие. Новое пробивает себе дорогу экспоненциальным ростом	7
Глава 1. Большой биологический взрыв	18
Происхождение жизни: экспоненциальный рост, предбиологический синтез и эволюция биополимеров	18
Кинетические модели предбиологической эволюции макромолекул. Термоцикл как движущая сила процесса	21
Кинетические модели полимеризации с включением элементов комплементарного синтеза в режимах ограничений по ресурсу мономеров	40
Взаимозависимое существование пептидов, РНК и ДНК	50
Синтез и эволюция пептидов	52
Термоцикл и эволюционная комбинаторика в процессах зарождения и эволюции протополимеров. Базовые кинетические принципы.....	61
Список литературы	70
Глава 2. Автокаталитические ферментативные реакции..	73
Кинетика реакций с профермент-ферментным взаимодействием.....	76
Автокаталитическое ускорение продуктом ферментативной реакции	82
Список литературы	87

Глава 3. Рост и эволюция микробных популяций	88
Кинетические модели роста микробной культуры с появлением субкультуры, потерявшей способность к размножению	90
Сравнение и дискриминация кинетических моделей ограничения клеточного роста	97
Симбиотрофная метангенерирующая ассоциация	102
Список литературы	120
 Глава 4. Устойчивость метаболизма.	
Здоровье и болезнь	121
Основы подхода	122
Полиферментные метаболические цепи. Устойчивые стационарные состояния (здоровье) – несбалансированные режимы (болезнь) – коллапс (смерть).....	126
Кинетическая схема, базовая система уравнений, устойчивое и неустойчивое поведение	127
Эффекты ингибирования. Токсины и лекарственные препараты.....	133
Коллапс – критическое явление в центральной нервной системе	139
Список литературы	143
 Глава 5. Канцерогенез	144
Химиотерапия. Подавление роста внешним цитотоксическим соединением.....	146
Внутриклеточный синтез токсина.....	149
Обобщённая модель.....	153
Ацидоз. Кинетика и механизм коллапса.....	157
Список литературы	165
 Глава 6. Кинетика развития острой вирусной инфекции в организме человека	166
Коронавирус, термогелиокс, термовакцинация	166
Кинетическая модель	168
Механизмы управления	173

Уничтожение вируса (иммунный ответ)	173
Антибиотики (подавление роста патогенной микрофлоры)	173
Ключевая роль карбоангидразы.....	174
Ингибирование некротических процессов, антиоксиданты	175
Терапевтический эффект высокой температуры	177
Терапевтический эффект «термогелиокса»	180
Термовакцинация – стимулирование иммунного ответа термогелиоксом.....	182
Термогелиокс – клиническая практика.....	189
Исследуемая группа	191
Динамика показателя ПЦР в группах сравнения.....	193
Динамика показателя D-димер в группах сравнения.....	194
Динамика показателя СРБ (концентрация реактивного белка) в группах сравнения	194
Динамика лимфоцитов в группах сравнения	194
Динамика IgM в группах сравнения	194
Динамика IgG в группах сравнения.....	194
Термогелиокс как терапевтический агент при лечении острой формы коронавирусной инфекции.....	199
Два типа кинетического поведения системы синтеза антител и С-реактивного белка – две стадии развития иммунного ответа	199
Влияние термогелиокса на кинетику синтеза IgG и кинетическое поведение СРБ.....	201
Кинетика синтеза иммуноглобулина М.....	203
Формально-кинетическое описание кинетики иммунного ответа	203
Кинетическая модель синтеза антител и С-реактивного белка	207
Список литературы	211
 Глава 7. Кинетическое моделирование динамических процессов в мозге человека	 215
Холинергический синапс	215

Протонная блокада ацетилхолинэстеразы и рН-импульс в механизме функционирования холинергического синапса	218
Методы управления холинергическим синапсом в нейрональных сетях человека.....	226
Нервно-мышечные нейропатологии. Нервно-паралитические яды и антидоты	227
Нервно-мышечный паралич при инсультном поражении мозга.....	229
Токсин <i>Clostridium butulinum</i> (Botox)	230
Протонный механизм записи и хранения информации .	231
Болезнь Альцгеймера	232
BOLD-сигнал и последующая каталитическая реакция ..	234
Кинетическая модель BOLD-сигнала	237
Кинетическое описание «антипики» – волны гидролиза N-ацетиласпартата	241
Триггерный эффект и автостабилизация.....	241
Вторичная волна.....	249
Стационарное состояние при высокой активности N-ацетиласпартазы и высокой мощности возбуждающего сигнала.....	251
Динамика BOLD-сигнала и волны метаболитов при шизофрении.....	252
Болезнь Кэнаван.....	254
Список литературы	257
 Глава 8. Большой демографический взрыв.	
Гиперэкспоненциальный рост популяции человека в макроисторическом масштабе. Информация как движущая сила развития роста популяции.....	263
Биологическая пролиферация в свободном режиме – экспоненциальный рост	264
Популяция человека: гиперэкспонента	267
Устойчивость и пределы роста популяции человека	275
Список литературы	279
 Заключение.....	281

ПРЕДИСЛОВИЕ

НОВОЕ ПРОБИВАЕТ СЕБЕ ДОРОГУ ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНЫМ РОСТОМ

Стабильность и устойчивость – основной положительный фактор, который в большинстве случаев мы используем при оценке событий или изменений. В повседневной жизни мы привыкли считать, что устойчивость социального положения, состояние здоровья, стабильное экономическое состояние общества и человека – важные факторы, благоприятные для существования человека. Когда мы сталкиваемся со стремительными изменениями в общественной жизни, с революциями, с драматическими изменениями экономического обеспечения общества или с революционными кардинальными технологическими решениями, затрагивающими устойчивое повседневное существование, мы, как правило, первоначально не принимаем это как положительные явления. «Стабильность или революция – вот в чём вопрос». Этот вопрос является критическим также при анализе динамических явлений в химии и биологии. В задачах химической кинетики мы в большинстве случаев имеем дело с реакциями, приводящими к устойчивому стационарному или равновесному состоянию. Однако иногда встречаются системы, ведущие себя совершенно по-другому. Например, разветвлённые цепные реакции (Нобелевская премия академика Н.Н. Семёнова, 1956 г.). Все явления горения и взрыва, включая реакции расщепления атомного ядра и создание сверхмощного атомного оружия, базируются на теории

разветвлённых цепных реакций. Это качественно другое поведение системы. В процессах такого рода нет устойчивых стационарных или равновесных состояний.

Взрывообразное развитие событий мы наблюдаем всегда, когда делаются принципиально новые открытия или находят-ся технические решения, существенным образом влияющие на развитие науки и техники. Новое пробивает себе дорогу экспоненциальным ростом. Приведём несколько примеров.

Современное состояние исследований в области молекулярного поведения белков определяется двумя особенностями: 1) экспоненциальным ростом знаний о структурах белков, в том числе ферментов; 2) экспоненциальным ростом мощностных характеристик (вычислительных операций в единицу времени) современных суперкомпьютеров. На рис. 1 и рис. 2 представлена динамика роста числа белков с расшифрованной атомарной структурой (база данных PDB) и динамика роста вычислительных возможностей компьютеров (логарифмическая шкала). Следует отметить, что рост производительности вычислительной техники (рис. 2) превышает экспоненциаль-

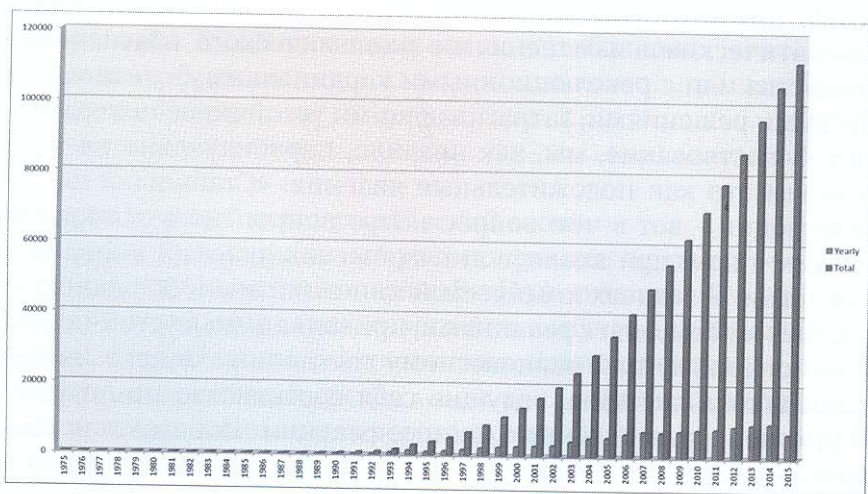


Рис. 1. Динамика роста числа белков с расшифрованной трехмерной структурой по данным базы PDB (ежегодно и полное количество)

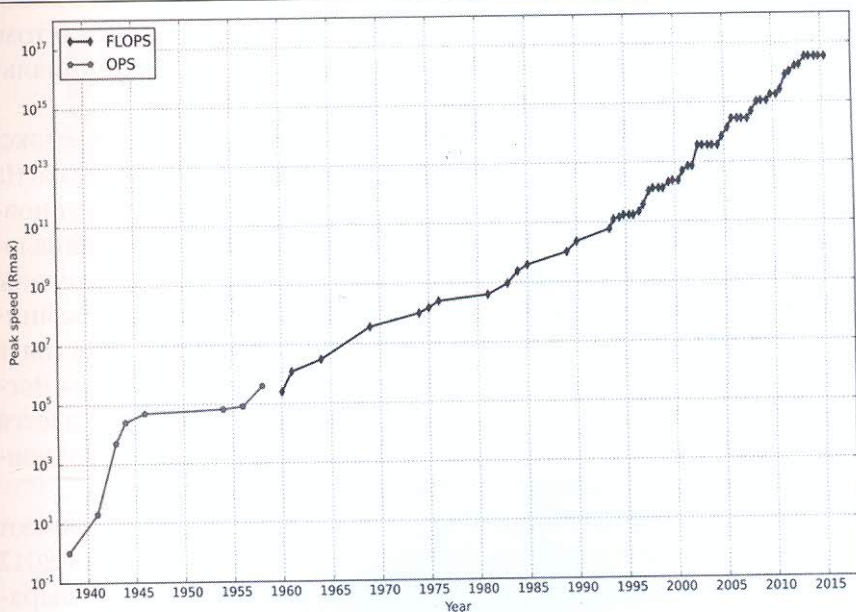


Рис. 2. Динамика роста производительности компьютеров (количество операций в секунду)

ный рост (производная в логарифмических координатах увеличивается с течением времени). В среднем каждые десять лет скорость вычислений увеличивается в 100–1000 раз. Это создаёт основу роста возможностей компьютерного молекулярного моделирования в химии и биологии.

Принципиально новое техническое (технологическое) решение реализуется через экспоненциальный рост.

Последние десятилетия – период становления новой энергетики. Со времён работы в Научном совете АН СССР академика Н.Н. Семёнова по комплексной проблеме «Изыскания новых путей использования солнечной энергии» нам пришлось участвовать в различных проектах освоения возобновляемых источников энергии (биотопливо, метаногенерация и биогаз, солнечное фотоэлектричество, суперконденсаторы и гибридные накопители электроэнергии). Становление новых энерге-

тических технологий – прекрасная иллюстрация тезиса о том, что новые технологии пробивают себе дорогу экспоненциальным ростом.

Глобальная нефтяная индустрия сформировалась за счёт экспоненциального роста в 30-х – 70-х годах прошлого столетия. На рис. 3 представлена динамика добычи нефти. Видно, что становление нефтяной промышленности происходит экспоненциально со временем удвоения около 10,5 лет. На рис. 4 приведены данные British Petroleum о развитии возобновляемых источников энергии (фотовольтаика, биотоплива, ветровая энергия в Северной и Южной Америке, Европе и Евразии, Ближнем Востоке, Азиатских странах Тихоокеанского региона). Наблюдается экспоненциальный рост производства и потребления возобновляемой энергии со временем удвоения около 2,6 лет.

Существенную долю возобновляемой энергии составляют ветровые электрические генераторы (рис. 5). С 1990 по 2012 год экспоненциально растут объёмы электроэнергии, выра-

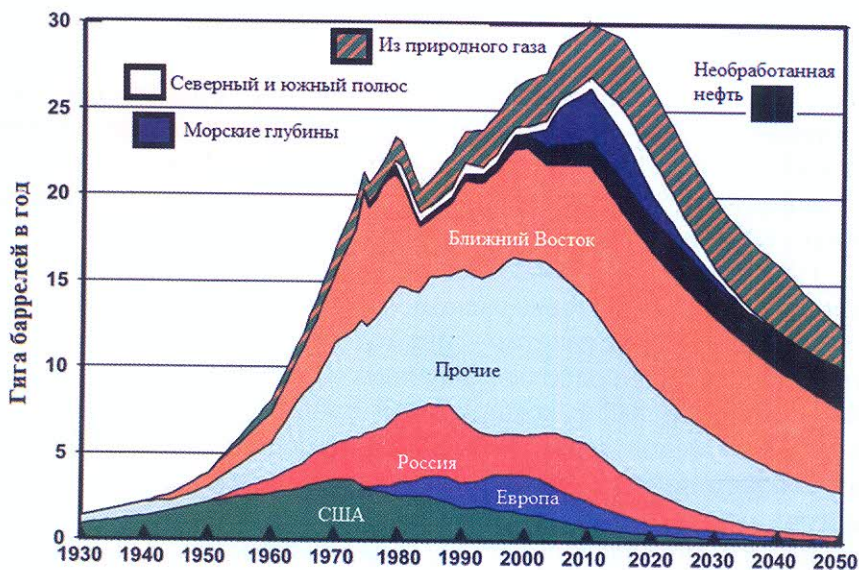


Рис. 3. Динамика добычи нефти

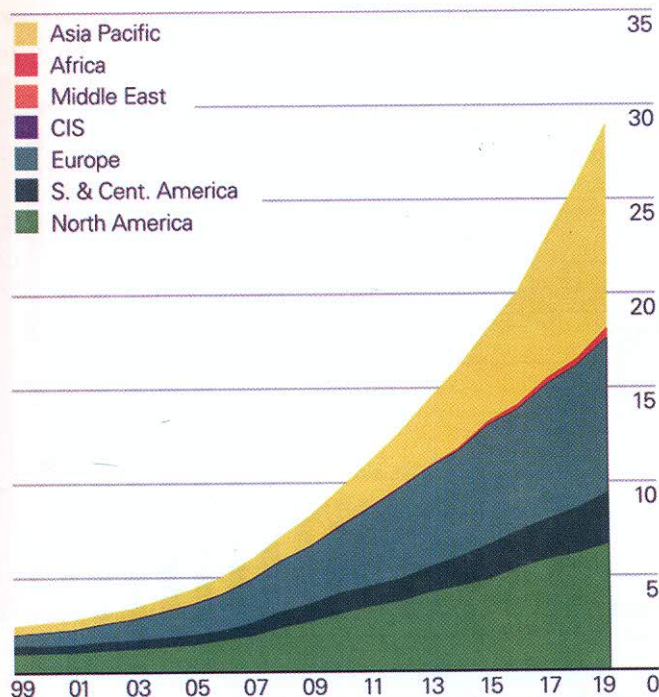


Рис. 4. Возобновляемые источники энергии – потребление по регионам

батываемой ветровыми станциями. Совершенно аналогично экспоненциально увеличивается объём электроэнергии, производимой фотовольтаическими преобразователями (рис. 6). Число установок, производящих биогаз (смесь метана и CO_2) удваивалось каждые 3–4 года. Наконец, переход транспорта на электроэнергию – настоятельное требование времени. Электромобили пробивают себе дорогу экспоненциальным ростом.

Нестационарное экспоненциальное развитие и проблема устойчивости в динамике развития систем жёстко связаны между собой. Экспоненциальное или взрывное динамическое поведение – основной признак неустойчивости.

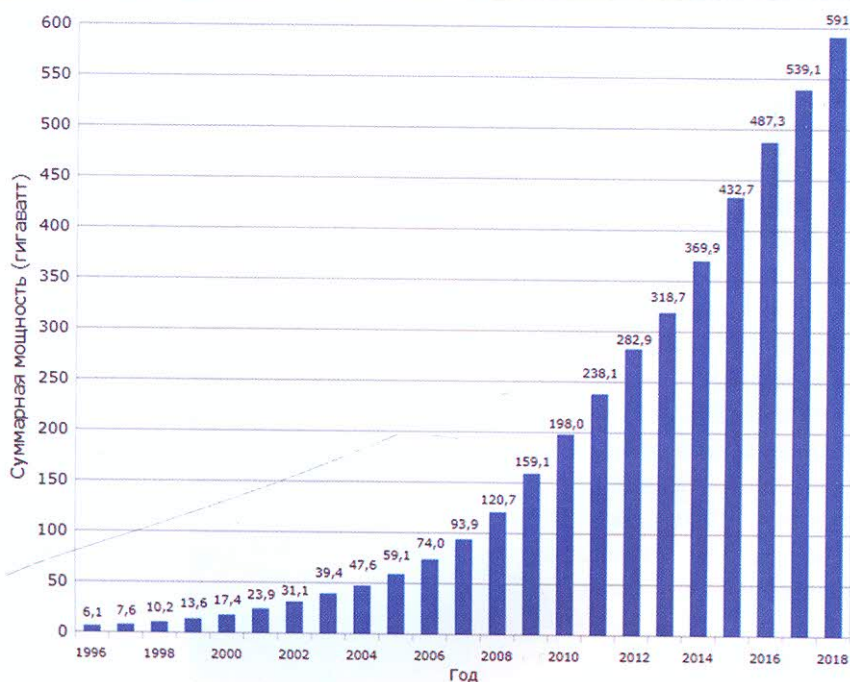


Рис. 5. Ветроэнергетика: суммарная мощность (данные: GWEC)

В рамках химической и биологической кинетики, которыми нам пришлось заниматься последние годы, часто встречаются задачи нестационарного, неустойчивого поведения.

Проблема устойчивости – одна из ключевых проблем при анализе поведения самых разнообразных систем. Классический пример, который приводят всегда при обсуждении задач устойчивости, это шарик на вершине холма или в долине между холмами. В первом случае система неустойчива. Достаточно небольшого, сколь угодно малого смещения шарика на вершине, он скатывается назад и самостоятельно не вернётся на вершину. Во втором случае смещение шарика, даже достаточно большое, приводит в конечном итоге к его возвращению на исходное место.

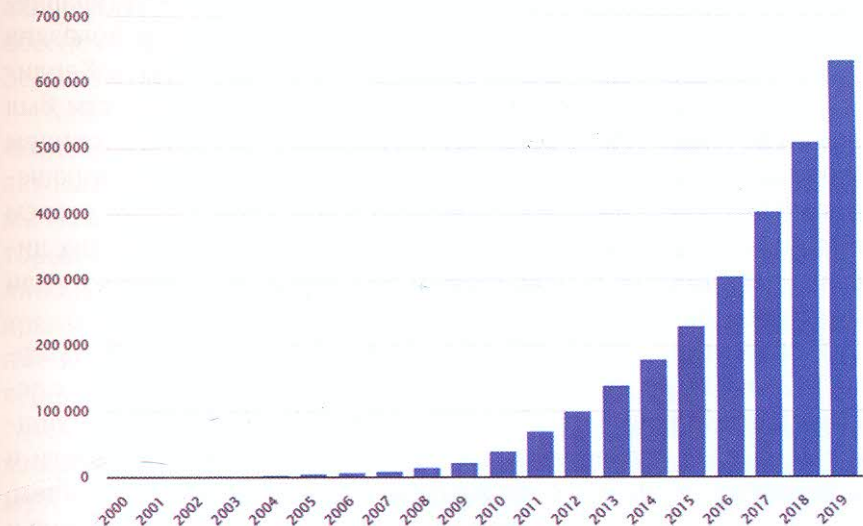


Рис. 6. Суммарная установленная мощность солнечных панелей в мире с 2000 по 2019 год (в мегаваттах)

Задачи устойчивости привлекали исследователей многие столетия. Первым, кто сформулировал задачу об устойчивости, был Архимед (III век до н. э.). В 1644 году Эванджелиста Торричелли строго математически доказал результаты механических опытов Архимеда. Задачами устойчивости на рубеже XVII–XVIII веков занимались Исаак Ньютон и Готфрид Вильгельм Лейбниц. Существенным шагом вперёд были результаты Жозефа Луи Лагранжа (1788 г.), который сформулировал теорему о минимуме потенциальной энергии.

В области биологии проблема неустойчивости и экспоненциального роста популяции человека была сформулирована Томасом Мальтусом (1798 г.). Этот результат привлек большое внимание и был предметом активного обсуждения в обществе. Математическое уравнение, описывающее возможность выхода экспоненциально растущей системы на предел, было пред-

ложено Пьером Франциском Ферхюльстом в 1838 году (уравнение логистической кривой). Теорема Лагранжа была доказана Петером Густавом Дирихле в середине XIX столетия. Кардинальный вклад в математическую теорию устойчивости был внесён российским математиком Александром Михайловичем Ляпуновым (1892 г.), который разработал общий метод решения задач об устойчивости. Им был сформулирован ряд теорем и разработаны методы анализа уравнений, описывающих динамику процессов, с выявлением критериев устойчивости или неустойчивости системы.

В области биологии Альфред Джеймс Лотка и Вито Вольтерра (1925 г.) разработали анализ популяционной динамики с демонстрацией новой устойчивой периодичности (модель «хищник–жертва»). Существенный вклад в теорию устойчивости и её применения был сделан Яковом Борисовичем Зельдовичем, развившим с сотрудниками математическую теорию горения и взрыва. Наконец, термодинамическая теория структуры устойчивости и флуктуации была разработана Ильёй Романовичем Пригожиным.

Качественным критерием неустойчивости, применимым к анализу большинства систем, может служить экспонента в динамике эволюции системы (первое приближение по Ляпунову).

В данной книге на основе конкретных систем химико-кинетического характера анализируется динамика явлений, в которых экспоненциальный характер развития составляет суть процесса.

Проблема происхождения и эволюции биологических макромолекул – одна из ключевых и наиболее сложных проблем современного естествознания. Теория, объясняющая природный феномен происхождения жизни, должна объединять синтез термодинамически неустойчивых в воде пептидных и фосфодиэфирных связей, способность эволюционно селектировать молекулы, обладающие стабильностью и каталитической активностью, способность размножаться и завоёвывать жизненное пространство. Эти возможности для предбиологических макромолекул обеспечивает термоцикл (условия синтеза и эволюционной комбинаторики) с освоением возможности экспоненци-

ального роста. Только способность к экспоненциальному росту обеспечила макромолекулам возможность завоевать планету Земля. Первая глава книги посвящена этим проблемам.

Классическим примером неустойчивости и способности к «кинетическому взрыву» в мире белкового катализа являются автокаталитические реакции. Автокаталитическими реакциями называют большой класс каталитических процессов, в которых каталитические действия на реакцию оказывает какой-либо из её продуктов. Автокаталитические реакции являются ярким примером неустойчивости – даже ничтожное изменение какого-либо из условий проведения процесса ведёт к совершенно отличному кинетическому поведению.

Основным качеством удивительного и разнообразного мира микроорганизмов и вирусов является их способность к быстрому и эффективному размножению, которое характеризуется на первом этапе экспоненциальным ростом численности популяции. Кинетические закономерности роста и эволюции микробных популяций достаточно сложны и разнообразны (см. С.Д. Варфоломеев, С.В. Калужный «Биотехнология. Кинетические основы микробиологических процессов» – М.: Высшая школа, 1990). В данном издании описаны основные черты экспоненциальной стадии роста, факторы и механизмы ограничения роста и удивительные явления взаимопомощи и взаимозависимости роста микроорганизмов с принципиально отличным друг от друга метаболизмом (симбиотрофные микробные ассоциации). Взаимопомощь и взаимозависимость позволяет в ассоциации осуществлять такие реакции, которые химически, казалось бы, невозможны, например, использовать воду как окислитель. Рост растений подчиняется приблизительно тем же закономерностям.

Существуют системы в которых заложен механизм экспоненциального роста, но которые демонстрируют удивительные примеры устойчивости. Это метаболизм многоклеточных организмов. Ассоциация клеток, формирующая организм, в высшей степени строго контролирует рост клеток и обмен веществ, при этом в каждой клетке заложен механизм удвоения и экспоненциального роста. Принципиальной особенностью

химических реакций в живых системах является сбалансированность потоков веществ, объединяющих всю совокупность реакций, и вытекающая отсюда устойчивость стационарных концентраций метаболитов в организме. Парадокс устойчивости в принципиально неустойчивой системе рассмотрен в главе «Устойчивость метаболизма. Здоровье и болезнь».

Экспоненциальный «взрыв» метаболизма и организма в целом происходит в условиях, когда какая-то популяция клеток выходит из-под контроля и начинает активно развиваться, не обращая внимания на потребности и задачи других классов клеток. Это злокачественный рост. В главе «Канцерогенез» рассмотрены основные особенности кинетики злокачественного роста, обсуждаются неустойчивость нулевого стационарного состояния как фундаментальная проблема ингибирования злокачественного роста. Рассмотрены биохимические и кинетические механизмы гибели организма.

Агрессивный мир патогенных микроорганизмов и вирусов также использует в своём развитии механизм экспоненциального роста. Попадая в среду организма человека, вирусные частицы и клетки патогена используют благоприятные условия (высокое содержание питательных веществ, высокое содержание кислорода и т.п.) для эффективного размножения. В данном издании проблемам вирусной инфекции посвящена глава «Кинетика развития острой вирусной инфекции в организме человека. Коронавирус, термогелиокс, термовакцинация». Интерес к кинетическому описанию острых респираторных вирусных инфекций возник в связи с пандемией 2020 года. Кинетический подход и кинетическое моделирование позволяет предсказать поведение системы и предложить механизмы управления процессом. В частности, нами предложено использование «термогелиокса» как средства уничтожения вируса в организме и как средства стимуляции иммунного ответа. Метод успешно используется в практике подавления вирусных инфекций.

Выяснение молекулярной природы интеллекта – один из вызовов современной науки. Кинетическое моделирование химических процессов в мозге человека – эффективный подход к

выяснению детальных механизмов функционирования сложной системы записи, хранения и использования информации в молекулярном биокомпьютере – мозге человека. В седьмой главе рассмотрена кинетическая модель функционирования холинэргических синапсов – ключевой системы хранения, считывания информации, системы, определяющей интеллектуальную и двигательную активность человека. Любое сигнальное информационное возмущение (световой, звуковой, интеллектуальный сигнал) вызывает прилив в зону возбуждения свежего потока крови. Этот процесс имеет экспоненциально-импульсный характер, достигает максимума на 5–7-й секунде и затем также экспоненциально падает до стационарного уровня (BOLD-эффекты, blood oxygen level dependent effect). Нам удалось детально исследовать кинетику этого процесса методами функциональной магнитно-резонансной томографии и создать адекватную кинетическую модель химических реакций, участвующих в этом процессе.

Человечество получило возможность управлять миром в силу заключённого в механизм развития экспоненциального роста численности и экспоненциального роста знаний об окружающем мире. Этой проблеме посвящена заключительная глава книги «Большой демографический взрыв. Гиперэкспоненциальный рост популяции человека в макроисторическом масштабе. Информация как движущая сила развития и роста популяции».

Автор выражает благодарность В.И. Найдич и Е.Н. Тимохиной за неоценимую работу по подготовке книги, ряд ценных замечаний и предложений.