

A biológiai kiralitás eredetét értelmező kémiai reakciók modellezése

MTA doktori értekezés tézisei

Lente Gábor



Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar,
Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

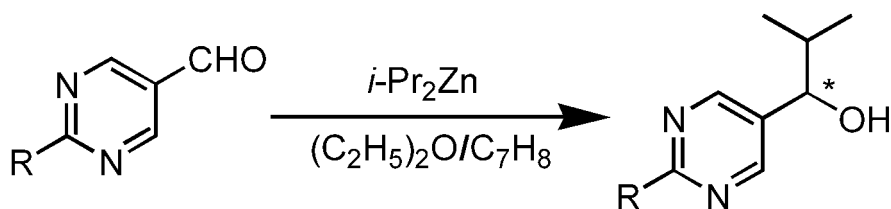
2012

dc_255_11

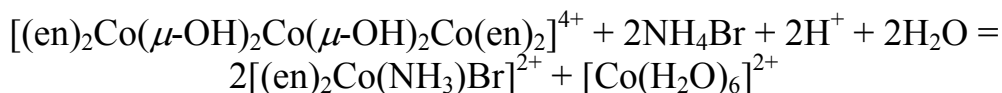
1. Bevezetés és célkitűzések

A királis autokatalízis jelenségének a biológiai kiralitás keletkezését értelmezni kívánó elméletekben van jelentős szerepe. Ha egy akirális kiindulási anyagokból keletkező királis termék szigorúan enantioszelektív katalizátora saját képződésének, ez a valós rendszerekben mindig jelen lévő csekély ingadozások felerősítésével a reakció végén kísérletileg is észlelhető enantiomerfelesleg véletlenszerű kialakulásához vezethet a várt racém elegy helyett. Ez a rendkívül ritka jelenség az abszolút aszimmetrikus szintézis, s homogén reakció-rendszerekben eddig ismert két példáját az elmúlt két évtizedben találták meg.

Az első – és részletesebben tanulmányozott – példa Soai-reakció néven vált közismertté [Nature **1995**, 378, 767]. Ebben a reakcióban egy pirimidil-karbaldehyd-származékból szerves cinkvegyület hatására királis alkohol keletkezik:



A másik példa inert kobalt(III)komplexek ligandumszubsztitúciós reakciója [J. Phys. Chem. A **2000**, 104, 2689.], amely hidroxohidak felhasadásával jár:



Ezekben a rendszerekben a kísérleti tapasztalatok közös vonása, hogy a folyamat végén feleslegbe kerülő enantiomer véletlenszerűen változik a mai technológiával elérhető legszigorúbban azonos kezdeti kísérleti körülmények között is.

Meglepő módon a jelenség értelmezésére munkánk megkezdése előtt szinte kizárólag determinisztikus megközelítésű modelleket javasoltak. Céлом ezért kettős volt. Egyrészt fel akartam hívni a figyelmet arra, hogy elvileg hibás determinisztikus megközelítésmódot használni véletlen kimenetű kísérletek értelmezésére; másrészt igyekeztem megfelelő matematikai módszerrel igazolni, hogy a már mások által korábban kidolgozott sztochasztikus kinetikai megközelítésmód alkalmas az ilyen jellegű kísérleti tapasztalatok értelmezésére, illetve előrejelzésére. Ezek mellett céлом volt az is, hogy a modellszámítások eredményéből következtetéseket vonjak le egyes hatásoknak a biológiai kiralitás kialakulásában betöltött szerepére.

2. Számítási módszerek

Az abszolút aszimmetrikus reakciók elméleti értelmezése jelentős nehézségekbe ütközik, hiszen a hagyományos kinetikai megközelítés a szimmetria miatt bármely, királis külső hatástól mentes mechanizmus esetében azt jósolja, hogy a termék két enantiomerje azonos koncentrációban keletkezik. A problémára megoldást a sztochasztikus kinetikai megközelítés jelent: ez a koncentráció-idő függvényeket folytonosnak feltételező, determinisztikus egyenleteken alapuló, hagyományos kinetikai leírással szemben figyelembe veszi az anyag részecske-természetét, és így alkalmas például a természetes fluktuációk leírására is. A manapság széles körben elfogadott molekuláris szemléletmódnak a folytonos idő-diszkrét állapot (CDS) típusú sztochasztikus kinetikai megközelítés felel meg leginkább. Ebben a koncentráció-idő függvények helyett az egyes molekulafajták számának megadásával meghatározott állapotok időfüggő valószínűségének van központi szerepe. A módszer matematikai alapjait már évtizedekkel ezelőtt lerakták, a témáról írt legteljesebb összefoglaló pedig magyar kutatók munkája nyomán készült [Péter Erdi, János Tóth: *Mathematical Models of Chemical Reactions*. Manchester University Press: Manchester, U.K., 1989. Chapter 5].

A CDS módszer használatának gyakorlata jelentősen eltér a determinisztikus megközelítésben szokásostól. A CDS módszerben bármely kémiai mechanizmus lineáris, elsőrendű, homogén, állandó együtthatós differenciálegyenlet-rendszerhez vezet, amelynek általános analitikus megoldása is ismert, szemben a többnyire csak numerikus módszerekkel integrálható, nemlineáris jellegű determinisztikus differenciálegyenlet-rendszerekkel. A sztochasztikus megközelítésben a fő probléma általában az állapotok, és így a differenciálegyenletek kezelhetetlenül nagy száma, ezért ezeket általában nem lehet automatizálva megoldani, analitikus gondolatmenetek és hosszabb matematikai levezetések használata a legtöbb esetben szükségszerű.

Az előzőekben leírtaknak megfelelően kutatásom során a numerikus számolások elvégzéséhez saját számítógépes programokat kellett írni, amit a leggyakrabban a Matlab programcsomag segítségével végeztem el, néhány esetben pedig a Scientist általános célú tudományos kiértékelő program beépített algoritmusait használtam. Monte Carlo szimulációk szintén használhatók sztochasztikus kinetikai megfontolásokban [*React. Kinet. Catal. Lett.* **1974**, *1*, 209]. Ebben az esetben van elvi lehetőség automatizálásra, és néhány, mindenekelőtt biológiai felhasználásra kifejlesztett programcsomag fel is ajánlja ezt a lehetőséget. Ennek ellenére ilyen jellegű számolásokat is saját, Matlab-ban írt szoftverrel végeztem, elsősorban a számítási hatékonyság javítása céljából.

3. Új tudományos eredmények

3.1. Rávilágítottam a sztochasztikus kinetikai megközelítés használatának szükségszerűségére a királis autokatalitikus jelenségek értelmezésében.

Az egyik legegyszerűbb, elsőrendű visszacsatolást tartalmazó, determinisztikus kinetikai megközelítésben analitikusan is megoldható, királis autokatalitikus mechanizmus segítségével megmutattam, hogy ez a leírasmód a benne szereplő sebességi állandók meghatározott arányainál feloldhatatlan ellentmondásokhoz vezet. Demonstráltam, hogy ennek oka az, hogy a koncentráció–idő függvényeket folytonosnak feltételezzük, holott egy reakcióelegy valójában diszkrét molekulákból áll. A jelenség akkor jelentkezik, ha nagyon kicsiny anyagmennyiségnek is jelentős hatása van a folyamatok sebességére. Megmutattam, hogy ugyanezen kémiai modell sztochasztikus leírása és a megoldás tulajdonságainak vizsgálata a királis autokatalízis jelenségének mélyebb megértéséhez vezet.

3.2. Sztochasztikus kinetikai eszközökkel részletesen megvizsgáltam egy királis autokatalitikus modellosztályt, és megadtam a termék egyes enantiomerjeire vonatkozó valószínűségi eloszlásfüggvényt.

Az A akirális kiindulási anyagból B királis terméket adó, közttermékeket nem tartalmazó kémiai modellt vizsgáltam úgy, hogy a folyamat sebességi egyenletére nem tettem megkötést. Megmutattam, hogy a végtermékben B enantiomerjeinek (B_R és B_S) statisztikai eloszlása kizárólag a közvetlen és az autokatalitikus reakcióút sebességeinek arányától függ. Elsőrendű autokatalízis esetében a végső eloszlás a B_R enantiomer móltörtjét x_R -rel jelölve nagy kiindulási molekulaszámoknál a következő folytonos valószínűségi sűrűségfüggvényhez tart:

$$P(x_R) = \frac{\Gamma(1/\alpha)}{\Gamma(0,5/\alpha)\Gamma(0,5/\alpha)} x_R^{0,5/\alpha-1} (1-x_R)^{0,5/\alpha-1}$$

Ebben a képletben Γ az Euler-féle gammafüggvényt jelenti, α pedig az autokatalitikus és a közvetlen reakcióút sebességi állandóinak hányadosa. Magasabb rendű autokatalízis esetében kellően nagy kiindulási molekulaszámnál mindig az várható, hogy a termékben az egyik enantiomer igen nagy feleslegbe kerül a másikhoz képest.

3.3. Négy kritériumot fogalmaztam meg, amelyek alkalmasak arra, hogy a királis autokatalízisben bizonyos feltételek között szükségszerűen fellépő sztochasztikus jelleg és a reprodukálhatatlanság között különbséget lehessen tenni.

Az abszolút aszimmetrikus folyamatok lényege, hogy királis külső hatás nélkül akirális reaktánsból királis termék keletkezhet úgy, hogy véletlenszerűen hol az egyik, hol a másik enantiomer van feleslegben. Ez lehet a rendszer természetes sajátja (sztochasztikus jelleg), és nem külső körülményeknek a kísérletező által nem észlelt megváltozására visszavezethető különbség (reprodukálhatatlanság).

A reprodukálhatatlanság és a sztochasztikus jelleg kísérleti megkülönböztetésére négyféle próbát javasoltam:

1. A királis autokatalízis tényét igazolni kell úgy, hogy a termék egyik enantiomerjét előzetesen a reakcióelegyhez adjuk. Ekkor az indukáló enantiomernek kell feleslegben keletkeznie, és a reakcióidőnek rövidebbnek kell lennie, mint induktor nélkül.

2. A királis induktor használata nélküli kísérletet kellően sokszor (lehetőleg 50-nél többször) meg kell ismételni, s az így kapott valószínűségi eloszlásnak szimmetrikusnak kell lennie.

3. A vizsgált reakció időfüggésében is felismerhető sztochasztikus ingadozásoknak kell jelentkezniük.

4. Minden más szempontból azonos kísérleteket különböző oldattérforrásokban is el kell végezni, mert a reakcióidő és a végső enantiomerfelesleg valószínűségi eloszlása is függ a teljes térfogattól.

Ha egy kísérletileg vizsgált reakció mind a négy próbának eleget tesz, akkor nagy biztonsággal lehet állítani, hogy sztochasztikus jellegű, és nem reprodukálhatatlanságról van szó.

3.4. Igazoltam, hogy az abszolút aszimmetrikus reakciókban kísérletileg meghatározott enantiomer-eloszlások statisztikai módszerekkel elemezhetők kémiai modell feltételezése nélkül is, s a királis autokatalitikus reakciókban keletkező enantiomerek eloszlására vonatkozó, sztochasztikus megfontolásokon alapuló előrejelzésekkel is összevethetők.

Az abszolút aszimmetrikus szintézisre eddig ismert két példa közül a Soai-reakcióban már két kísérleti eloszlást is publikáltak: az első 37, a második 84 párhuzamos kísérlet eredménye volt. A hárommagvú kobaltkomplex reakciójában 20 azonos kísérletet végeztek. A 37 és a 20 kísérletből álló adatsor szimmetrikus, míg a 84 kísérletből álló adatsorban csekély, de már szignifikáns aszimmetria van. A szimmetrikus eloszlások egy-egy paraméter optimalása után elfogadható egyezést mutatnak a legegyszerűbb kémiai modellekből levezethető elméleti eloszlásokkal. A csekély aszimmetria modellezhető minimális mennyiségű királis szennyezőanyag véletlenszerű kezdeti jelenlétével. Az összehasonlítás lehetősége arra is felhívja a figyelmet, hogy a Soai-reakcióra javasolt, általában tekintélyes számú lépést tartalmazó mechanizmusok érvényességének lényeges tesztje, hogy a kísérletileg tapasztalható hasonló eloszlást jósolnak-e.

3.5. Rámutattam, hogy a gyenge magerők paritássértésének következményeként ugyanazon királis molekula különböző enantiomerjei között fellépő csekély energiakülönbség nem lehet a biológiai kiralitást meghatározó ok.

Elméleti fizikai ismeretek szerint a gyenge magerők belső aszimmetriája miatt a kémiai szerkezetükből fakadóan királis molekulák különböző enantiomerjeinek teljes energiája nem szigorúan azonos. Kvantumkémiai számítások a D- és L-alanin közül a természetben gyakori L enantiomert mutatják stabilisabbnak, a két forma közti energiakülönbség (paritássértés-energia) nagyságrendjét 10^{-13} J/mol értékűnek becsülik. Elméleti számolásokkal kimutattam, hogy az ekkora energiakülönbség által okozott enantiomerfelesleg jóval kisebb, mint a természetes ingadozások. Ennek figyelembe vételével 1 Mmol ($= 10^6$ mol) molekula esetén is csupán 50,6% a valószínűsége annak, hogy az L (stabilabb) enantiomer legyen feleslegben az alanin esetében. Így ez az energiakülönbség még erősítő mechanizmusok figyelembe vételével sem lehet oka annak, hogy a természetben az L-, és nem a D-aminosavak fordulnak elő.

3.6. Elkészítettem a CSTR kémiai reaktor folytonos idő–diszkrét állapot típusú sztochasztikus kinetikai leírását.

A zárt rendszerre kidolgozott CDS módszer használata könnyen kiterjeszthetőnek bizonyult átfolyósos reaktorok esetére. Ilyenkor az anyagbevezetés és -elvétel matematikai leírása helyettesíthető egy, a betáplált reakcióelegy összetételétől függő, elsőrendű, ún. átfolyási reakcióssal. Egy ilyen reaktor működésének időfüggése gyakran érdektelen, csak az időben változatlan stacionárius állapot leírása lényeges. A stacionárius valószínűségek egy lineáris egyetlenrendszer megoldásával adhatók meg. Ilyenkor az egyenletrendszer megoldásához rendezőfüggvényre van szükség, amely az adott kémiai mechanizmushoz rendelhető összes különböző állapothoz sorszámot rendel, így végeredményben lehetővé teszi mátrixműveletek használatát.

3.7. Sztochasztikus kinetikai megközelítéssel kimutattam, hogy a királis autokatalízis egyik legnevezetesebb modelljének számító Frank-modellben a kölcsönös antagonizmusnak nevezett lépés jelentősége megkérdőjelezhető.

A Frank-modellt a királis autokatalízissel foglalkozós első, mind a mai napig hivatkozott tudományos közlemény vezette be [*Biochim. Biophys. Acta* **1953**, 11, 459]. Az eredetileg nyílt rendszerben felállított modell az elsőrendű enantio-szelektív autokatalízisen kívül tartalmaz még egy, kölcsönös antagonizmusnak elnevezett lépést, amelyben a királis termék két enantiomerje egymással reagálva akirális végtermékké bomlik. A Frank-modellt mind zárt, mind nyílt rendszerben megvizsgáltam a CDS megközelítés felhasználásával. A királis rendszerek jellemzésére elterjedten használt enantiomerfelesleg mellé definiáltam a hozammal

korrigált enantiomerfelesleg fogalmát is. A két mennyiség összehasonlítása alapján egyértelművé vált, hogy korábban determinisztikus számításokban nem egyszer olyan állapotokat tartottak a homokiralitás kialakulása szempontjából előremutatónak, ahol ugyan valóban nagy volt az enantiomerfelesleg értéke, de a teljes anyagmennyiség igen csekély volt. Ezen a hibán alapult az az elterjedt nézet, amely szerint a kölcsönös antagonizmusnak nagy jelentősége lehetett a biológiai kiralitás keletkezésében. Valójában a kölcsönös antagonizmus csak az egyszer már létrejött, közel homokirális állapot fenntartására alkalmas. A nyílt rendszerben végzett számításokhoz kidolgoztam egy speciális iterációs eljárást a stacionárius állapotot jellemző nagyon nagy méretű lineáris egyenletrendszer megoldására.

3.8 Megalkottam a determinisztikus kinetikában használatos előegyensúlyi és steady-state közelítés sztochasztikus megfelelőjét, és alkalmazásának hasznosságát néhány példában bizonyítottam.

A CDS módszer keretei között a figyelembe vett állapotok számának csökkentésére alkalmas eljárást fejlesztettem ki. A módszer lényege hasonló a determinisztikus leírásban elterjedten, ugyanilyen céllal használt előegyensúlyi és *steady-state* közelítéshez, amely során egy vagy több koncentrációt a többi jelen lévő anyag koncentrációjának explicit függvényeként adunk meg, s így csökkentjük a differenciálegyenletek számát. A sztochasztikus leírásban két vagy több molekula darabszámát összevonjuk, s ezt kezeljük önálló ismeretlenként. Ha az összevont molekulák egyikének darabszámára van szükség, akkor ezt a közös változóból származtatott várható értéként adjuk meg.

3.9. Sztochasztikus térképezési eljárást vezettem be annak az eldöntésére, hogy egy adott kémiai mechanizmus esetében a sebességi állandók és a kezdeti koncentrációk milyen értékénél elkerülhetetlen a reakciókinetika sztochasztikus leírásának használata.

Bármely kémiai mechanizmusra igaz, hogy a sztochasztikus megközelítés a valóságnak mindig pontosabb képét adja, mint a hagyományos determinisztikus kép. Ennek ellenére a determinisztikus kinetikai leírás a nagy részecskeszámok miatt alkalmas a kísérleti problémák túlnyomó többségének kezelésére. Egy-egy adott tulajdonság sztochasztikus modellekből következő várható értéke és szórása segítségével kritériumot fogalmaztam meg arra, hogy a determinisztikus megközelítés mikor ad elfogadható eredményt. Ez a kritérium általában az, hogy a számolt szórás a várható érték 1 %-ánál kisebb legyen, s segítségével minden mechanizmus paraméterterében eldönthető, hogy elvileg lehetséges-e az, hogy a determinisztikus leírás elfogadható közelítést jelentsen. Az ilyen típusú eredmények megjelenítéséhez a paraméterter egyes metszeteiben készített sztochasztikus térképek használatát javasoltam.

3.10. Nagy molekulaszámmal jellemezhető problémák kezelésére kidolgoztam a determinisztikus folytatás módszerét, amely a kezdeti (akár analitikus számolásokon, akár Monte Carlo szimuláción alapuló) sztochasztikus modellezésről kellően nagy részecskeszám elérése után determinisztikus egyenletekre vált át.

A CDS típusú sztochasztikus kinetikai megközelítés legnagyobb problémája a reális rendszerek leírása során a lehetséges állapotok hatalmas száma, amely téren elsősorban nem a számítógép teljesítménye, hanem a rendelkezésre álló memória a fő korlátozó tényező. Ezért nagy részecskeszámok esetében nem lehetséges a lineáris differenciálegyenlet-rendszer közvetlen megoldása. Eredményeim arra utalnak, hogy ha explicit képlet nem vezethető le a megoldásban, akkor a legcélravezetőbb módszer az, hogy a folyamat elején az első néhány ezer termékmolekula keletkezéséig a sztochasztikus egyenleteket használjuk, majd onnan koncentrációkra áttérve a determinisztikus differenciálegyenletek numerikus integrálásával adjuk meg a kémiailag is jelentős anyagmennyiségre vonatkozó végállapotot. Megmutattam, hogy ez az eljárás egy szokásos személyi számítógépen néhány órás számítási idővel megvalósítható igen bonyolult mechanizmus esetében is. A determinisztikus folytatás véleményem szerint széles körben alkalmazható, a sztochasztikus számolások és kísérleti eredmények közötti kapcsolat megteremtése szempontjából elsőrendű fontosságú módszer.

3.11. Monte Carlo szimulációt követő determinisztikus folytatás segítségével vizsgáltam a Soai-reakció egy irodalomban közölt kémiai modelljét, és igazoltam, hogy ez a modell nem értelmezi a kísérletekben tapasztalt abszolút aszimmetrikus jelenségeket.

A Soai-reakcióra Thomas Buhse által javasolt, az enantiomerek megkülönböztetése után 18 egyedi lépést tartalmazó [*Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 1055] mechanizmussal végeztem sztochasztikus számításokat. A mechanizmushoz a kiindulási anyagok kísérletekben használt millimólos nagyságrendű anyagmennyisége esetében mintegy 10^{160} eltérő állapot tartozik. Ezért Monte Carlo szimulációkkal vizsgáltam az első 2000 termékmolekula keletkezését, majd ebből determinisztikus folytatással származtattam a végállapot enantiomer-eloszlását. Noha a modell bizonyos kezdeti feltételek között királis erősítést jósolt, számításaim egyértelműen azt igazolták, hogy az abszolút aszimmetrikus szintézis jelenségét nem értelmezi eredeti paraméterkészletével, és akkor sem, ha abban egy-egy paramétert két-három nagyságrenddel megváltoztatunk. A negatív eredmények fő oka az, hogy a mechanizmusban lényeges szerepet játszanak három molekulából keletkező aggregátumok, amelyek nem lehetnek nagy jelentőségűek akkor, ha a termékmolekulák csak csekély számban vannak jelen.

3.12. Elkészítettem a Michaelis–Menten-mechanizmus sztochasztikus térképet és ezt felhasználtam egyetlen enzim molekula működésének kinetikájáról publikált kísérleti adatok részletes elemzésére.

Egyetlen vagy néhány darab enzim molekula aktivitásának kísérleti megfigyelése a 2000-es évekre lehetővé vált, így a Michaelis–Menten-mechanizmus sztochasztikus leírása nagy gyakorlati jelentőségre tett szert. A CDS módszer használatával egy enzim molekula esetére generátorfüggvény használatával korábbról már a teljes megoldás ismert volt [*Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **1977**, *12*, 375.], ezt az előegyensúlyi közelítés sztochasztikus megfelelőjének alkalmazásával nagyobb kezdeti enzim molekula-számra is kiterjesztettem. Megszerkesztettem a Michaelis–Menten-mechanizmus sztochasztikus térképét, s meghatároztam, hogy a paraméterek milyen kombinációi lényegesek a végeredmény szempontjából. Néhány publikált kísérleti munka adatait a térképen elhelyezve igazoltam, hogy a sztochasztikus kinetikai kezelésmód megkerülhetetlen ilyen problémák esetében.

3.13. Kimutattam, hogy a biológiai kiralitás keletkezésének modellezésére javasolt számos, termékvisszaforgatásos ('recycling') modell megsérti a termodinamika második főtétele, s ezen probléma megoldására a modelleket nyílt rendszerű analógok szisztematikus bevezetésével fejlesztettem tovább.

Termékvisszaforgatásos típusú, vagyis az enantioszelektív autokatalitikus folyamatokban a királis termékből az akirális kiindulási anyagot visszaképző lépéseket tartalmazó modelleket számos esetben javasoltak az irodalomban a biológiai kiralitás keletkezésének elméleti értelmezésére. A visszafelé irányuló reakciók ezekben az esetekben azonban általában nem egyszerű megfordításai a képződési folyamatoknak. Bebizonyítottam, hogy zárt rendszerben az ilyen típusú, a szakirodalomban eddig publikált modellek megsértik a termodinamika második főtétele, ezért fizikai realitásuk nem lehet. Arra is rámutattam, hogy nyílt rendszerekben háromféle stratégiával is lehetséges a termékvisszaforgatásos típusúval azonos, vagy ahhoz nagyon hasonló matematikai leírást adó modellek felállítása: átfolyásos reaktorokban, fény hatására, vagy energiaforrást biztosító segédreagens felhasználásával. Mindhárom felsorolt lehetőség alkalmas arra, hogy jelentős enantioszelektív autokatalitikus hatás forrása legyen.

3.14. Bebizonyítottam, hogy egy kémiai rendszer részletes kiegyensúlyozottsága elégséges, de nem szükséges feltétele annak, hogy a termodinamika második főtételel egyezésben legyen, s rámutattam ennek a ténynek olyan következményeire, amelyek a biológiai kiralitás kialakulásának modellezésére vonatkoznak.

A biológiai kiralitás kialakulásának termékviSSzaforGatásos modelljei kapcsán az irodalomban kiterjedt tudományos vitát okozott, hogy a mikroszkopikus reverzibilitás vagy a részletes egyensúly elvének érvényesítése lényeges-e az ilyen számítások során. Bebizonyítottam, hogy a részletes egyensúly elve automatikusan biztosítja, hogy a vizsgált mechanizmus nem sérti meg a termodinamika második főtételeét. Ugyanakkor példát adtam olyan mechanizmusra is, amelyben a részletes egyensúly elve nem teljesül, de a termodinamika második főtételeét mégsem sérti meg. Ebből nyilvánvalóvá vált, hogy a termékviSSzaforGatásos modellek fizikai realitásának megítéléséhez részletes termodinamikai analízisre van szükség. Az ilyen analízis elvégzésére példákat mutattam be.

4. Az eredmények várható alkalmazási lehetőségei

Az értekezésben bemutatott eredményektől azt remélem, hogy az eddig kizárólagosnak mondható, ilyen jelenségek értelmezésére elvileg alkalmatlan determinisztikus kinetikai megközelítés helyett más kutatók, illetve kutatócsoportok is meg fogják fontolni a sztochasztikus megközelítésmód használatát, esetleg eltérő, nem kiralitással kapcsolatos, de véletlenszerű elemeket is tartalmazó rendszerekben is. Különösen igaz lehet ez az enzimkatalízis területén, hiszen nem ritka dolog, hogy egy önálló kémiai reaktornak tekinthető sejtben egyes enzimekből csak néhány darab fordul elő. Elméleti megfontolásaim útmutatást adnak a reprodukálhatatlanság és a sztochasztikus jelleg kísérleti megkülönböztetésére, így elképzelhető, hogy a jövőben az abszolút aszimmetrikus szintézisre jelenleg ismert két kísérleti példához továbbiakat is sikerül hozzátenni.

5. Az értekezés háttéréül szolgáló tudományos közlemények

5.1. Eredeti tudományos közlemények:

1. Gábor Lente (Tézispont: 3.1., 3.2.)

Homogeneous Chiral Autocatalysis: a Simple, Purely Stochastic Kinetic Model

Journal of Physical Chemistry A, **2004**, 108, 9475-9478. (IF 2004: 2,639)

Független idézetek száma: 34

2. Gábor Lente (Tézispont: 3.2., 3.3., 3.4.)

Stochastic kinetic models of chiral autocatalysis: a general tool for the quantitative interpretation of total asymmetric synthesis

Journal of Physical Chemistry A, **2005**, 109, 11058-11063. (IF 2005: 2,898)

Független idézetek száma: 33

3. Gábor Lente (Tézispont: 3.5.)

Stochastic analysis of the parity violating energy differences between enantiomers and its implications for the origin of biological chirality

Journal of Physical Chemistry A, **2006**, 110, 12711-12713. (IF 2006: 3,047)

Független idézetek száma: 13

4. Gábor Lente (Tézispont: 3.5., 3.9.)

The effect of parity violation on kinetic models of enantioselective autocatalysis

Physical Chemistry Chemical Physics, **2007**, 9, 6134-6141. (IF 2007: 3,343)

Független idézetek száma: 7

5. Gábor Lente (Tézispont: 3.13.)

Thermodynamic unfeasibility of recycling in chiral autocatalytic kinetic models

Reaction Kinetics and Catalysis Letters, **2008**, 95, 13-19. (IF 2008: 0,610)

Független idézetek száma: 3

6. Gábor Lente, Tamás Ditrói (Tézispont: 3.6., 3.7.)

Stochastic Kinetic Analysis of the Frank model. Stochastic Approach to Flow-Through Reactors

Journal of Physical Chemistry B, **2009**, 113, 7237-7242. (IF 2009: 3,471)

Független idézetek száma: 3

Lente Gábor: A biológiai kiralitás eredetével kapcsolatos kémiai reakciók elméleti értelmezése

7. Gábor Lente (*Tézispont: 3.14.*)

The Connection between the Second Law of Thermodynamics and the Principle of Microscopic Reversibility

Journal of Mathematical Chemistry, **2010**, 47, 1106-1111. (IF 2010: 1,381)

Független idézetek száma: 3

8. Gábor Lente (*Tézispont: 3.13.*)

Open System Approaches in Deterministic Models of the Emergence of Homochirality

Chirality, **2010**, 22, 907-913. (IF 2010: 2,677)

Független idézetek száma: 0

9. Gábor Lente (*Tézispont: 3.1.*)

The Role of Stochastic Models in Interpreting the Origins of Biological Chirality

Symmetry, **2010**, 2, 767-798. (IF 2010: új folyóirat)

Független idézetek száma: 2

10. Éva Dóka, Gábor Lente (*Tézispont: 3.8., 3.10., 3.11.*)

Mechanism-based Chemical Understanding of Chiral Symmetry Breaking in the Soai Reaction. A Combined Probabilistic and Deterministic Description of Chemical Reactions

Journal of the American Chemical Society, **2011**, 133, 17878-17881. (IF 2010: 9,023)

11. Gábor Lente (*Tézispont: 3.4.*)

Stochastic Interpretation of the Asymmetry of Enantiomeric Distribution Observed in the Absolute Asymmetric Soai Reaction

Tetrahedron-Asymmetry, **2011**, 22, 1595-1599. (IF 2010: 2,484)

12. Éva Dóka, Gábor Lente (*Tézispont: 3.8., 3.9., 3.12.*)

Stochastic Mapping of the Michaelis-Menten Mechanism

Journal of Chemical Physics, **2012**, 136, 054111. (IF 2010: 2,921)

13. Gábor Lente (*Tézispont: 3.1., 3.9.*)

Stochastic Mapping of First-Order Processes

közlésre összeállítva.

Lente Gábor: A biológiai kiralitás eredetével kapcsolatos kémiai reakciók elméleti értelmezése

5.2. Magyar nyelvű szakcikk (másodközlés):

14. Lente Gábor (Tézispont: 3.1., 3.2., 3.3.)
Abszolút aszimmetrikus reakciók értelmezése
Magyar Kémikusok Lapja, **2011**, 66, 41-42.

5.3. Könyvfejezetek:

15. Gábor Lente (Tézispont: 3.1.)
'Absolute asymmetric reactions and the origin of biological chirality' in:
Origins: Genesis, Evolution and Diversity of Life. Eds.: J. Seckbach & R. Gordon.
Dordrecht, Springer: nyomdában.

16. Gábor Lente (Tézispont: 3.10, 3.11.)
'Stochastic modelling of the Soai reaction' in: *The Soai Reaction and Related Topic*. Eds.: G. Pályi, C. Zucchi, L. Caglioti, (Italian) National Academy of Sciences, Literature and Arts: közlésre elfogadva.

5.4. Kutatóintézményben meghívásra tartott előadások:

1. Lente Gábor
Sztokasztikus kinetikai hatások a királis autokatalízisben
Szegedi Tudományegyetem, *Fizikai kémiai szeminárium*, 2006. április 25., Szeged.

2. Lente Gábor
A biológiai kiralitás eredetének sztochasztikus kinetikai modelljei
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, *Modellalkotás Szeminárium*,
2010. szeptember 28., Budapest.

3. Lente Gábor
Sztokasztikus térképezés a reakciókinetikában
Debreceni Egyetem, *Fizikai kémiai szeminárium*, 2011. október 5., Debrecen.

Lente Gábor: A biológiai kiralitás eredetével kapcsolatos kémiai reakciók elméleti értelmezése

5.5. Konferenciaanyagok:

4. Lente Gábor

Királis autokatalízis: egy példa a sztochasztikus kinetika alkalmazására

A Magyar Tudományos Akadémia Reakciókinetikai és Fotokémiai Munkabizottságának ülése, 2004. október 28-29., Gyöngyöstarján.

5. Lente Gábor

Általános sztochasztikus kinetikai modellek abszolút aszimmetrikus reakciók értelmezésére

A Magyar Tudományos Akadémia Reakciókinetikai és Fotokémiai Munkabizottságának ülése, 2006. április 27-28., Balatonalmádi.

6. Lente Gábor

A paritássértés-energia hatása a királis autokatalízisben

A Magyar Tudományos Akadémia Reakciókinetikai és Fotokémiai Munkabizottságának ülése, 2007. április 26-27., Balatonalmádi.

7. Lente Gábor, Ditrói Tamás

Királis autokatalízis és kölcsönös antagonizmus: a Frank-modell sztochasztikus elemzése

A Magyar Tudományos Akadémia Reakciókinetikai és Fotokémiai Munkabizottságának ülése, 2008. április 17-18, Balatonalmádi.

8. Lente Gábor

Termodinamikai korlátok királis autokatalitikus modellek megfordítható lépéseire

A Magyar Tudományos Akadémia Reakciókinetikai és Fotokémiai Munkabizottságának ülése, 2008. november 6-7, Gyöngyöstarján.

9. Lente Gábor

A Soai-reakció értelmezése a sztochasztikus kinetika eszközeivel

A Magyar Tudományos Akadémia Reakciókinetikai és Fotokémiai Munkabizottságának ülése, 2010. április 29-30, 2010, Balatonalmádi.

10. Dóka Éva, Lente Gábor

A Soai-reakció értelmezése Monte Carlo módszerrel

A Magyar Tudományos Akadémia Reakciókinetikai és Fotokémiai Munkabizottságának ülése, 2010. április 29-30, 2010, Balatonalmádi.

Lente Gábor: A biológiai kiralitás eredetével kapcsolatos kémiai reakciók elméleti értelmezése

11. Lente Gábor

Abszolút aszimmetrikus reakciók értelmezése

45. Komplexkéimiai Kollokvium és a Magyar Tudományos Akadémia Koordinációs Kémiai Munkabizottságának ülése, 2010. május 26-28, Mátraháza.

12. Gábor Lente, Éva Dóka

Monte Carlo interpretation of the distribution of enantiomers formed in the Soai reaction

2nd International Symposium on the Soai Reaction and Related Topic, September 11-13, 2010, Felsőmocsolád, Hungary.

13. Gábor Lente

Thermodynamics and the models of the origin of biological chirality – general strategies in open systems

A Magyar Tudományos Akadémia Reakciókinetikai és Fotokémiai Munkabizottságának ülése, 2010. október 28-29., Gyöngyöstarján.

14. Lente Gábor

Aszimmetrikus enantiomer-eloszlás a sztochasztikus Soai-reakcióban

A Magyar Tudományos Akadémia Reakciókinetikai és Fotokémiai Munkabizottságának ülése, 2011. október 27-28., Gyöngyöstarján.

15. Gábor Lente

Stochastic kinetic interpretation of the Soai reaction

International Workshop on Complex Systems in Chemistry, Physics and Biology, 2011. november 2-3., Budapest.

6. Tudománymetriai adatok*2011. december 15.-i állapot szerint*

Eredeti tudományos közlemények száma (csak angolul, nemzetközi folyóiratban)	53 Ebből első szerző: 33 Ebből levelező szerző: 23 Ebből egy szerzős: 10 Frakcionált dolgozatszám: 25,9
Összesített hatástényező (impakt faktor)	Teljes: 151,953 Frakcionált: 65,50
Hivatkozások	Teljes független: 376 Teljes összes: 639 Frakcionált független: 211,9 Frakcionált összes: 323,7
Hirsch-index	Csak független hivatkozásból: 11 Teljes hivatkozásból: 16
Referált folyóiratban megjelent levelek száma	4
Referált folyóiratban megjelent levelek összes hatástényezője	Teljes: 88,64 Frakcionált: 88,64
Könyv és könyvrészlet (csak angolul):	3 (+ 1 folyamatban)
Magyar nyelvű tudományos folyóiratcikkek (másodközlések):	2
Ismeretterjesztő írások magyar folyóiratokban:	20
Magyar nyelvű könyv társszerzőkkel	1
Magyar nyelvű könyvismertető	5
Kutatóintézetben meghívásra tartott tudományos előadás:	17
Konferencián bemutatott előadások és posztterek száma:	100

7. Lényegesebb szövegközi hivatkozások

7.1. Shao, J.; Liu, L. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 9570.

9570

J. Phys. Chem. A **2007**, *111*, 9570–9572

Stochastic Fluctuations and Chiral Symmetry Breaking: Exact Solution of Lente Model*

Jiushu Shao*,^{*,§} and Lan Liu[§]

College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China, and Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China

Received: May 22, 2007; In Final Form: July 19, 2007

The stochastic description for the autocatalytic process has been proposed by Lente (*J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9475) to demonstrate chiral symmetry breaking. He assumed that the number of reacting molecules is macroscopic and that no products are present initially. The Lente model consisting of a finite number of molecules that may include the product molecules as chiral seeds is explored and the characteristics of stochastic distributions of the product are examined. It is shown that the presence of racemic product in the substrate reduces the possibility of chiral symmetry breaking while a few more molecules of a specific enantiomer added can yield chiral dominance for strong autocatalysis. Besides, small reactive volumes or dense reactant concentrations have a preference for chiral symmetric breaking.

7.2. Saito, Y.; Sugimori, T.; Hyuga, H. *J. Phys. Soc. Japan*, **2007**, *76*, 044802

$$P_f(0, N_R, N - N_R) = \frac{N!}{N_R!(N - N_R)!} \left(\frac{1}{2}\right)^N. \quad (30)$$

This result is identical with the solution obtained by Lent, who analyzed the same system with no recycling assuming a complete achiral state $(N, 0, 0)$ as the initial condition.^{29,30)}

$$\begin{aligned} &P_f(0, N_R, N - N_R) \\ &= \frac{N!}{N_R!(N - N_R)!} \frac{f(k_0, \kappa_1, 0; N_R) f(k_0, \kappa_1, 0; N - N_R)}{f(2k_0, \kappa_1, 0; N)}. \end{aligned} \quad (32)$$

This result is again identical with the solution obtained by Lent, starting from the complete achiral state $(N, 0, 0)$.^{29,30)}

7.3. Rivera Islas, J.; Lavabre, D.; Grevy, J. M.; Lamoneda, R. H.; Rojas Cabrera, H.; Micheau, J. C.; Buhse, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 13743.

amplification of ee cannot occur. This result is noteworthy, because it was recently shown by Lente (33) in a discrete modeling approach that a final ee $\neq 0$ can be obtained with the same autocatalytic model but omitting the mutual inhibition step. However, there is no contradiction between this result and ours because this discrepancy is only apparent. In the discrete approach, there is no amplification of ee at all because the reproduction of a *unique* molecule is considered and, obviously, a single chiral molecule always is enantiopure. Our deterministic simulations of model 1 can also generate this effect by taking appropriate parameter values in accordance with the simulations of Lente.^{||}

^{||} $k_2 = 0$, $[R]_0 = 1.66 \times 10^{-24}$ M, i.e., $1/N_A$ (Avogadro's number) for a unique molecule, and $k_0/k_1[A]_0 < 10^{-23}$. Remarkably, such a value fits well the Lente parameter $\alpha_L = k_1/k_0N_A V$ (V , sample volume) in which mirror-symmetry breaking occurs at $\alpha_L > 0.5$. Using the relationship $k_0/k_1[A]_0 = 1/(\alpha_L N_A V)$, one arrives at $k_0/k_1[A]_0 < 10^{-23}$.

7.4. Lavabre, D.; Micheau, J. C.; Islas, J. R.; Buhse, T. *Topics Curr. Chem.* **2008**, *284*, 67.

Lente proposed a discrete-state stochastic modeling approach in which chiral amplification could be described by a quadratic autocatalytic model without considering cross-inhibition [67, 68]. However, the discrepancy between the usually employed deterministic kinetic approach, which reinforces the need for cross-inhibition, and the discrete-state stochastic approach is only apparent. The discrete approach considers the repetitive reproduction of single molecules which, in the case of a chiral system, obviously are individually all enantiomerically pure. Hence, basically no amplification of the ee occurs at all during the discrete scenario. It has been indicated that deter-

7.5. Fuss, W. *Chirality* **2009**, 21, 299.EXAMPLE OF A DETERMINISTIC MECHANISM:
PARITY VIOLATION

It has been argued that a parity-violating force such as interaction of the valence and core electrons with the atomic nuclei by the weak force can cause a small energy difference ΔE_{pv} between two enantiomers. This energy difference has been calculated for amino acids and sugars (see e.g. the discussion in¹²). Values range around $\Delta E_{pv} = 10^{-13} \text{ J mol}^{-1}$ ^{13,14,24-26} which is $4 \times 10^{-17} k_B T$ for T near room temperature. In equilibrium, the relative concentrations (probabilities p and q) of the two isomers will then deviate from 0.5 by $\pm \varepsilon$, with

$$\varepsilon = \Delta E_{pv}/4k_B T = 10^{-17} \quad (3)$$

as derived by Lente,²⁷ for example. To judge whether ε is statistically significant, Lente²⁷ derives and calculates a function $R(N)$, the excess probability for formation of the more stable enantiomer; it is illustrated in Figure 1. He finds that R reaches a sufficiently high level (0.2–0.5) only, if the total ensemble comprises $N = 10^{32}$ – 10^{33} molecules. This seems an unreasonably large number of initial molecules (amino acids are assumed in²⁷; see, however, Section Homochirality probably originates from RNA-like oligomers, not from small molecules), from which life would have emerged. Lente concludes that even if ΔE_{pv}

It may be helpful to illustrate these statements further. The number $N_{\min} = 2.5 \times 10^{33}$ given above for the parity-violation mechanism would correspond to about $(2.5\text{--}6) \times 10^{10} \text{ kg}$ of a self-replicating molecule, if this is assumed to be a short-chain RNA with about 20–50 bases. This can be compared with the contents of a pore, which is discussed as the probable location of the emergence of self-replicating systems.^{1,2,8,28,29} So, even if the magnitude of ΔE is as large as calculated (for doubts, in particular also caused by the conformer dependence, see^{9,14,25,26,30} and also the discussion in¹²) or several orders of magnitude larger, one should not consider the parity-violating force a cause of biological homochirality. Fluctuations of a different kind (in subsequent chirality-amplification reactions) have already in 1975 been invoked against an importance of parity violation.³¹ Very recently, Lente extended his statistical treatment, considering now also such subsequent autocatalytic reactions.³² He finds that then $N_{\min}$ becomes even much

7.6. Drummond, P. D.; Vaughan, T. G.; J. Drummond, A. J. *J. Phys. Chem. A* **2010**, 114, 10481.

time scale defined above. Noting that the relative asymptotic extinction time T/T_0 is solely a function of N_c and ρ , the parametric demarcation thus obtained is illustrated in Figure 4, where the regions satisfying $T/T_0 > 100$ and $T/T_0 < 100$ have been respectively labeled “deterministic” and “stochastic”. [This visualization approach was inspired by the recent work of Lente.³²]