

Oppozíció

Lente Gábor doktori értekezéséről

Élő szervezetekben minden királis vegyületnek mindig csak az egyik enantiomerje fordul elő. Pasteur szerint „ez az egyetlen világos határ [...] az élettelen és az élő természet között”. Megértésére, az élő szervezetek optikai aszimmetriájának kialakulására a szimmetrikus szervetlen világ közepén, számos-számtalan kísérlet történt, ma is aktív kutatások folynak ezen a területen. Végleges eredményt még senki nem ért el, de a több mint százötven éves megállapítást azóta se *nagyon* cáfolta meg a tapasztalat. Az óvatoskodó megfogalmazást az magyarázza, hogy az utóbbi egy-két évtizedben felfedeztek néhány olyan abiogén kémiai reakciót, amelynek királis termékei nem racemes elegyként keletkeznek, hanem valamelyik enantiomerjük feleslegben van. Mintha ezek a reakciók átlépnék a Pasteur kijelölt határt. Ezek közül a folyamatok közül a legalaposabban a Soai reakciót vizsgálták. Ennek a fém-organikus reakciónak, amely szigorúan vízmentes körülmények között játszódik le, világosan nincs közvetlen köze a biológiai aszimmetriához. Reményt nyújt tehát arra, hogy a királis aszimmetria eredetének általánosabb törvényeit sikerül felderíteni a segítségével.

Lente Gábor témaválasztását ennek a folyamatnak az érdekessége, újdonsága önmagában is indokolhatná. Ő azonban a Soai reakció megértése kapcsán általánosabb célt is tűzött kutatásai elé. A problémát alkalmasnak találta arra, hogy összehasonlítsa a reakciókinetikában szokásos determinisztikus leírásokat sztochasztikus megfelelőikkel. Így megvizsgálhatta, hogy a sztochasztikus közelítések jobbnak bizonyulnak-e a Soai reakciók dolgában, mint a determinisztikusak, és általánosságban szólva, legalább néhány fontos esetben megkísérelhette kideríteni, mikor szükséges a kémiai reakciókat sztochasztikus folyamatokként tárgyalni.

Tekintve a Soai reakció újdonságát, a jelenség nagy elméleti fontosságát és a sztochasztikus számítások matematikai nehézségeit, a témát korszerűnek is, igényesnek is kell ítélnünk.

Az irodalmat a szerző röviden, célratörően tekinti át, a kísérleti munkákat tömören, a megoldandó feladatok igényeihez szabva ismerteti; az elméletekkel már részletesebben, diszkurzív módon foglalkozik. Kiváló bevezetés ez a továbbiakhoz. Egy apró formai megjegyzésen túl [az (E2.3) egyenletben a dimetil-keon képlete kétszer szerepel], a mikroszkópos reverzibilitás kérdése részletesebb megfontolást érdemel, erre azonban majd a 4.3 fejezet kapcsán térek ki.

A sztochasztikus eljárás lényegét kvalitatíve világosan fejti ki, itt azonban érdemes lett volna tágasabb alapokról kiindulnia. Az (E2.9) master egyenlet felírása és további alkalmazásai azt mutatják, hogy a szerző a tárgyalta kémiai átalakulásokat Markov folyamatoknak tekinti, rájuk a Chapman-Kolmogorov egyenletet mindvégig érvényesnek tartja. Ez meglehetősen elterjedt felfogás, hasznos is, de nem tekinthető önmagában kézenfekvőnek, ezért legalább egy rövid megjegyzés erejéig érdemes lett volna erre kitérni. Az pusztán csekély fogalmazási hibának látszik, hogy az $\underline{Q}$ mátrix elemeit infinitezimális átmeneti valószínűségeknak nevezi: ezek helyesen az *időegységre eső, időtől független* átmeneti valószínűségek.

Az (E2.10)-(E2.12) egyenletek, különösebb megjegyzés vagy magyarázat nélkül, az értekezésben mindvégig követett eljárás egy fontos feltevését tartalmazzák. Ezek szerint a sztochasztikus és a determinisztikus leírások azonos sebességi egyenleteket követnek; a master egyenletekben a makroszkópos kinetikai kifejezések jelennek meg, a különbségük csak a változóiban áll: az egyikben részecskeszámok, a másokban koncentrációk szerepelnek. A kétféle megközelítés sebességi egyenletei azonban másban is különbözhetnek egymástól, molekuláris szinten a folyamatok leírása gyakran eltér a makroszkóposan érvényestől. Jól ismert példa a $\text{HI} + \text{HI} \rightarrow \text{H}_2 + \text{I}_2$ reakcióé – ez makroszkóposan másodrendű folyamat, két HI molekulát azonban mégsem lehet reakcióra bírni. Talán helyes lett volna ilyen értelemben az (E2.12) egyenlet feltevés-jellegére utalni.

A szerző igényességét, gondolkodásának szigorúságát bizonyítja, hogy ugyan munkája igazi tárgyának a folyamatok sztochasztikus vizsgálatát választotta, mégis alaposan elemezte a determinisztikus megközelítések lehetőségeit és korlátait is. Úgy találta, hogy a királis autokatalízis tárgyalta modellje esetén, legalább is zárt vagy stacionárius rendszerekben, vagy nagyon hosszú időkre extrapolálva, a determinisztikus leírás ellentmondásokhoz vezet. Ezek fontos megállapítások, és nagyon jól indokolják a sztochasztikus tárgyalás szükségességét.

Néhány megjegyzést kell ezzel a fejezettel kapcsolatban tennem. A szerző az (E4.3) egyenlettel kapcsolatban kijelenti, hogy „[a]z egyensúlyi termodinamika kifejezésben egyértelműen termikus egyensúlyról van szó [...]”. A ’nem egyensúlyi’ tulajdonság az idézett ellenérvben viszont a kémiai egyensúly állapotát jelenti.” Ezzel a mondattal nem lehet egyetérteni. Termodinamikai egyensúlyban lévő rendszerben minden intenzív állapotjelző (nyomás, hőmérséklet, valamennyi komponens kémiai potenciálja) kiegyenlítődik, hacsak az azoknak megfelelő, konjugált extenzív állapotfüggvény (térfogat, hő, anyagmennyiségek) áramlásának valamilyen belső korlátozás nem áll útjába. Ilyen korlátozás lehet egy merev fal,

egy hőszigetelő réteg vagy egy szemipermeábilis membrán jelenléte. Minden termodinamikai egyensúly egy mellékfeltételes szélsőértéknek felel meg, bennük az intenzív állapotjelzők egyenértékű szerepet játszanak. A vitatott kijelentés azonban nem érvényteleníti a szerzőnek a mechanizmusok determinisztikus tárgyalásával kapcsolatos, nagyon megalapozott bírálatát. Egyébként az irreverzibilis termodinamika felfogása szerint az egyensúlyban érvényes termodinamikai összefüggések az egyensúlytól nem túl távol is helyesek maradnak; a változóknak abban a tartományában feltétlenül, ahol az entrópiának az egyensúlytól való eltérése még leírható az első el nem tűnő tagig (a kvadratikussig) haladó sorfejtéssel.

A 36. lapon, a fotokémiai folyamatokkal kapcsolatban helyes lett volna a hagyományos szóhasználat mellett maradni: izolált rendszer falai energiát, zárt rendszer falai anyagot nem engednek át. A fényt pedig, úgy gondolom, csak célszerűbb energiának tekinteni – ez azonban az értekezésben írtakat a továbbiakban nem befolyásolja. Érdekes, hogy a 37. laptól kezdődően csak fotolízisről van szó, pedig az aszimmetrikus molekulákat létrehozó természeti folyamatokban a fotoszintézis az uralkodó. Ilyen folyamat nem képzelhető el a modell keretei között?

Az energiahordozó segédreagensek hatásáról szóló 4.2.3. fejezet termodinamikai kérdéseit talán egyszerűbben lehetne tárgyalni a termodinamikailag csatolt reakciók fogalmának a segítségével. Ennek értelmében egy reakciórendszerben előfordulhatnak szabadentalpiát növelő reakciók, ha a teljes rendszer csökkenti a szabadentalpiát.

A mikroszkópos reverzibilitás tétele valóban meggondolásra érdemes kérdés. Örömmel olvastam a szerző alapos termodinamikai elemzését és kinetikai megfontolásait, néhány kiegészítést vagy pontosítást azonban szeretnék hozzájuk fűzni. Az irodalom nem egészen következetes a részletes egyensúly és a mikroszkópos reverzibilitás fogalmának használatában. Az első az állapotok valószínűségének változási sebességére, az utóbbi az időegységre eső átmeneti valószínűségekre vonatkozik. A *részletes egyensúly tétele* egyensúlyi vagy a fentírt értelemben egyensúlyhoz közeli rendszerekre érvényes; nehéz is lenne elképzelni, hogy a teljes egyensúlytól távol részletes egyensúlyok állnának fenn. Igaz ez persze az elsőnek tanulmányozott háromszög reakciókra is. Ott a tételnek világos az értelme: egyensúlyban, tehát termodinamikai erő nélkül, nem léphet fel termodinamikai fluxus. (Ahogyan a mechanikailag analóg Stevin lejtő mentén se mozoghat a rajta átvett lánc, ha nem hat rá erő.) Szabatosan bizonyítható a tétel kis nyomású gázok esetére, mint a Boltzmann transzport egyenlet korroláriuma. A *mikroszkópos reverzibilitás* a klasszikus mechanika keretei között akkor érvényes, ha a kinetikus energia az impulzusok négyzetes függvénye,

kvantummechanikai rendszerekben pedig akkor, ha a perturbáció olyan kicsi, hogy az első Born-közelítés elegendő.

Az értekezés legterjedelmesebb fejezete foglalkozik a folyamatok sztochasztikus modelljeivel. Első lépésként a racemizáció folyamatát írja le az egydimenziós bolyongás Einstein-Smoluchowski formalizmusával. A standard eredményeken túl megadja az enantiomer felesleg várható értékét is – ez fordítva arányos a királis molekulák számának a négyzetgyökével. A kifejezések csekély módosításával számot tud vetni a folyamat valószínűségének esetleges királis aszimmetriájával is. Ez a rész jól felkészíti az olvasót a további, bonyolultabb feladatok megértésére.

A sztochasztikus térképezés problémáján annak a kvantitatív megítélését kell értenünk, hogy milyen körülmények között szabad determinisztikus leírást alkalmazni, és mikor kell sztochasztikus módszerekhez folyamodni. A vizsgált sztochasztikus kifejezések a determinisztikus kinetikus egyenletekkel analóg alakú master egyenletek. A közölt grafikus ábrázolások, a „térképek” világosan és hasznosan eligazítják az olvasót az eredmények között. A ^{209}Bi radioaktív bomlásának a példája nagyon tanulságos. Nagyon fontosnak tartom, hogy a folyamatok statisztikus ingadozásai mellett egyes esetekben a mérési mintavételt is tekintetbe veszi a számítás (60. lap). Az A.5.6. ábra igen szépen, világosan mutatja be a Michaelis-Menten mechanizmussal kapcsolatos közelítő és teljes számítások teljesítőképességét.

Az én hiányos matematikai felkészültségem az oka, hogy nem értem, honnan származik egyik-másik kifejezés: ilyen például az (5.42) képlet. Itt magyarázat nélkül meglepőnek éreztem, hogy a szórás a részecskeszámnak logaritmikus függvénye, ahelyett hogy a részecskeszám négyzetgyöke jelenne meg benne. Érdekesen alakul a háromszög reakciók kinetikája – a csillapított harmonikus oszcilláció jelensége a sztochasztikus leírásból származik, vagy a determinisztikus kinetika is erre vezetne? Hiszen a kifejezés explicit módon nem függ a részecskeszámtól. Az (E5.61) egyenlet úgy fest, mintha független lenne (V_{AK_M}) kifejezéstől, hiszen ez kiemelhető a szummázásból, a végeredményekben mégis megjelennek ezek a mennyiségek – mi ennek a magyarázata? Meglepőnek érzem, hogy az (E5.70) sztochasztikus végeredmény egy enzim molekula esetén visszaadja a determinisztikus kifejezést, sok esetén már nem – az ellenkezőjét várnám.

Az autokatalitikus folyamatok sztochasztikus leírása nagyon világossá teszi az aszimmetrikus szintézis kérdését. Az (E5.85) és (E5.86) egyenlet szerint enantiomer felesleg csak akkor várható, ha az enantiomerek keletkezési sebességei eltérőek; ezt a különbséget az ε paraméter méri. Vagy – persze – ha a kiindulási elegyben már eleve eltért egymástól a két sztereoizomer koncentrációja. Sajnos a matematikai részleteket nem tudom megítélni, és a

szöveg se kínál túl sok segítséget. Még a fejezet alapjául szolgáló, 2004-ben publikált *J. Phys. Chem.* A cikkben sem nagyon találtam útbaigazítást pl. az (E5.87) egyenlet levezetéséhez.

Rendkívül fontosnak tartom az 5.4 fejezetben írtakat, a folyamatok sztochasztikus jellegének vagy reprodukálhatatlanságának megkülönböztetésére szolgáló kritériumokat. Praktikus szempontból talán az enantiomer eloszlás szimmetriája a leglényegesebb; erről a kritériumról Buhse és munkatársai még egy 2012-es közleményükben is, úgy látszik, megfelelnek.

Nagyon szép a paritássértés energetikai hatásának elemzése. Az alapos számítások eredménye arra mutat, ezt a gondolatot végkép el kell vetni.

Franck évtizedekkel Soai felfedezése előtt alkotta meg modelljét. Alkalmazását, ha némileg módosított alakban is, a Soai reakcióval kapcsolatban az indokolja, hogy segítségével leírható a királis *erősítés* jelensége. Soai is erősítésről írt már korai cikkeiben – láthatóan úgy gondolta, az aszimmetria mértékét meg lehet növelni, tökéletes szimmetriából aszimmetriát létrehozni azonban képtelenség. A módosított Franck-modell sztochasztikus elemzése során a szerző bevezette a hozammal korrigált enantiomer felesleg fogalmát és meghatározta zárt és stacionárius nyílt rendszerekben a nagyságát. Az adatok vizsgálata arra mutatott, hogy a mechanizmusból a kölcsönös antagonizmus lépése valószínűleg elhagyható. Ehhez az alapos és szép tárgyaláshoz a szerző a stacionárius viszonyok mély elemzését fűzte (100. lap).

Nagy érdeme a szerzőnek, hogy az értekezés utolsó, lényegi fejezetében számításait közvetlenül összehasonlítja kísérleti eredményekkel; az Asakura és a Soai reakciókkal kapcsolatos mérések értelmezésével foglalkozik, figyelmét főképp az utóbbira fordítva. Statisztikai vizsgálatokkal lehet csak az aszimmetria felléptét kimutatni, mérési sorozatok eredményeit kell standard matematikai vizsgálatoknak alávetni. Minthogy a kísérletekben királis erősítésről van szó, külső aszimmetriaforrást is fel kell tételezni a számításokban - a szerző legcélszerűbbnek azt találta, ha egy egyszerű autokatalitikus modell alkalmazása mellett királis induktor molekulák jelenlétét posztulálja, és ezek kísérletről-kísérletre változó számát valamilyen valószínűségi eloszlási függvénnyel jellemzi. Az ábrák tanúsága szerint másodrendű autokatalízis és az induktor molekulák Poisson eloszlása adja a legjobb egyezést.

Néhány megjegyzés ezzel a szakasszal kapcsolatban. Apró hiba, hogy a 110. lapon az A2.2 ábrára hivatkozik – nyilván az A6.2 ábráról van szó. Nem értem minden további magyarázat nélkül, hogy az (E6.13) egyenletben az induktor molekulák eloszlási függvénye additív tagként jelenik meg. Azt jelenti ez, hogy a királis induktor kémiaiilag szükségképpen azonos a termékkel? Furcsa, hogy egyes esetekben az induktor molekulák várható száma jóval

kisebb, mint 1, vagyis a kísérleti elegyek jó részében nincsen induktor. Összehasonlíthatók egymással az induktort tartalmazó és nem tartalmazó reakcióelegyeken nyert eredmények?

Buhse és munkatársai tíz évvel ezelőtt javasoltak egy reakciómechanizmust a Soai-reakció értelmezésére, azt azonban mindmáig (legalább is 2012 nyaráig) kizárólag determinisztikus egyenletek segítségével tárgyalták. Nagyon lényeges ezért ennek a mechanizmusnak a sztochasztikus tárgyalása. A szerző úgy találta, hogy Buhse egyenletei alapján és az ő paramétereivel a tapasztalatok nem értelmezhetőek. Ezért egy Monte-Carlo módszert dolgozott ki új, alkalmasabb paraméterkészlet felkutatására. Az A6.13 ábra az eljárás sikerét bizonyítja, de a szerző utolsó mondatai szerint az eredmény az ő szigorú igényeit még nem elégíti ki. A modellt tovább kell fejleszteni!

Lente Gábor értekezésében egy korszerű, alapvetően fontos jelenség elméleti tárgyalásáról számol be. Világosan kitűzött feladatát nagy elméleti felkészültséggel, matematikai igényességgel, kitartó munka árán oldotta meg. Közvetlen célján, a Soai-reakciók értelmezésén túl, fontos, általános megállapításokra is jutott a kémiai reakciók sztochasztikus vizsgálataival kapcsolatban. Megfogalmazta munkájának további lépéseit is. Az értekezés publikációs háttere tiszteletre méltó. Ezért javaslom, hogy Lente Gábor MTA doktori értekezését bocsássák nyilvános vitára, és sikeres védés esetén a Bíráló Bizottság javasolja számára az MTA doktora cím adományozását.

Budapest, 2013. január 16.

Schiller Róbert