

dc_255_11

A biológiai kiralitás eredetét értelmező kémiai reakciók modellezése

MTA Doktori értekezés

Lente Gábor



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

2012

dc_255_11

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	5
2. Irodalmi összefoglaló.....	7
2.1. Kísérleti információk	7
2.1.1. A Soai-reakció.....	7
2.1.2. Az Asakura-reakció.....	10
2.1.3. Sztochasztikus enantiomer-eloszlás egy Mannich-reakcióban	11
2.1.4. Egyéb sztochasztikus megfigyelések	12
2.1.5. Egymolekulás enzimkinetika	14
2.2. Elméleti megfontolások	14
2.2.1. Királis erősítés.....	15
2.2.2. Vita a termék-visszaforgatás („ <i>recycling</i> ”) jelentőségéről	16
2.2.3. Fluktuációk leírása	18
2.2.4. A paritássértés-energia.....	19
2.3. A folytonos időt és diszkrét állapotokat használó (CDS) sztochasztikus kinetikai megközelítés	19
3. Célkitűzés.....	25
4. Korlátok és lehetőségek a királis erősítés determinisztikus modelljeiben.....	27
4.1. Termodinamikai korlátok a királis erősítés modelljeiben.....	27
4.2. Nyílt rendszerek a királis erősítés modelljeiben	33
4.2.1. CSTR számítások.....	34
4.2.2. Fotokémiai folyamatok	36
4.2.3. Energiahordozó segédreagensek	39
4.2.4. Nyílt rendszerek termodinamika analízise	40
4.3. A mikroszkopikus reverzibilitás	42

dc_255_11

5. A királis erősítés és az abszolút aszimmetrikus szintézis sztochasztikus modelljei ...	51
5.1. A racemizáció sztochasztikus leírása	51
5.2. Sztochasztikus térképezés	53
5.2.1. Elsőrendű reakcióhálózat.....	54
5.2.2. A Michaelis–Menten-mechanizmus.....	66
5.3. Autokatalízis sztochasztikus megközelítésben.....	76
5.4. Sztochasztikus jelleg vagy reprodukálhatatlanság?	84
5.5. A paritásértés-energia hatásának elemzése.....	85
5.6. A Frank-mechanizmus sztochasztikus leírása.....	92
5.6.1. Zárt rendszer.....	95
5.6.2. CSTR számítások	99
6. Abszolút aszimmetrikus reakciók kísérleti tapasztalatainak értelmezése	107
6.1. Az Asakura-reakció.....	107
6.2. A Soai-reakció.....	108
6.2.1. Modell nélküli megállapítások	109
6.2.2. Egyszerűsített autokatalitikus modellek.....	109
6.2.3. Kémiai mechanizmuson alapuló modellek.....	118
7. Összefoglalás és kitekintés.....	135
8. Köszönetnyilvánítás	137
9. Irodalomjegyzék.....	139

1. Bevezetés

A biológiában fontos szerepet játszó vegyületek aszimmetriája a molekuláris kiralitás felfedezése óta tudósok ezreit foglalkoztatta és foglalkoztatja. Ennek kitűnő példája, hogy 2005-ben a *Science* folyóirat 125. születésnapját ünneplő számában a biológiai kiralitás eredetének kérdése a szerkesztők által összegyűjtött 125 lényeges tudományos probléma között volt, amely manapság a kísérleti és elméleti tudományos kutatások hajtóerejét jelenti.¹ A jelenleg ismert földi körülmények között a D-szénhidrátok és L-aminosavak jóval nagyobb mennyiségben fordulnak elő, mint a tükörképi párok, ezt nevezik néha a természet homokiralitásának, vagy biológiai kiralitásnak.² Ebben az értekezésben következetesen az utóbbi kifejezést használom, mert kivételes esetekben az élő szervezetekben szerephez jutnak a szokásossal ellenkező kiralitású enantiomerek is, néhány D-aminosavnak például szerepe van bakteriális folyamatokban.³⁻⁵ A tudomány álláspontja szerint a világegyetem történetében volt egy kezdeti pont, amikor molekuláris kiralitás nem létezhetett, mert molekulák sem léteztek. Így a jelenleg megfigyelt királis aszimmetriának valamikor keletkeznie kellett.

A Földön ismert életfolyamatokban a királis anyagok enantiomerjei nem cserélhetők fel, ezt egyszerű gondolatmenet alapján be lehet látni. A legtöbb biopolimer királis ismétlődő egységek százait vagy ezreit tartalmazza. Ha csak 200 ilyen ismétlődő egységet képzelünk is el, egy racém építőegységekből álló biopolimer potenciálisan 2^{200} ($\approx 1,6 \cdot 10^{60}$) különböző molekulát tartalmazna 2^{199} ($\approx 8 \cdot 10^{59}$) enantiomerpár formájában. Mivel a molekulák alakja függ az építőegységek relatív konfigurációjától, ezért ésszerű anyagmennyiségek esetén egy ilyen hipotetikus „racém” biopolimerben nagyon valószínűtlen lenne két azonos alakú molekula előfordulása. Az életnek csak királis építőelemeken alapuló formáit ismerjük, ezért a kezdeti aszimmetria minden bizonnyal az életfolyamatok részvétele nélkül, a prebiotikus evolúció részeként alakult ki.⁶ A későbbiekben aztán biológiai folyamatok bizonyára hozzájárultak az aszimmetrikus állapot fenntartásához és erősítéséhez. Ezen kezdeti kémiai reakciók természetére rengeteg elméleti gondolatmenetet dolgoztak ki. Az elmúlt két évtizedben a Soai-reakció⁷ megismerésével megújult az érdeklődés az ilyen kérdések iránt, s a kutatások középpontjába az enantioszelektív autokatalízis jelensége került.

Enantioszelektív autokatalízist tartalmazó mechanizmusok abszolút aszimmetrikus szintézishez vezethetnek, amely során kémiai reakcióban királis anyag keletkezik nem királis kiindulási anyagból királis külső hatások teljes hiányában. A

szakirodalom egy részében a királis külső hatások hiányát kizárólag a molekuláris aszimmetriára vonatkoztatják,⁸⁻⁹ ebben az értekezésben viszont más véleményeket¹⁰⁻¹¹ követve ezt jóval szélesebben értelmezem, így például a cirkulárisan poláros fény vagy más elektromágneses sugárzás és a királis felületek hatását is kizárom. Az abszolút aszimmetrikus szintézis kapcsán gyakran a szimmetriasértés kifejezést is használják arra való utalásként, hogy ilyen reakciókban látszólag a szimmetrikus törvények és kiindulási állapot ellenére keletkezik az egyik enantiomer jelentős feleslegben. Ez a szóhasználat nem feltétlenül szerencsés, mert valójában az aszimmetrikus szintézis folyamatai is eleget tesznek a szimmetriatörvényeknek, csak a szimmetriát sztochasztikus módon, az eloszlások tulajdonságaként kell értelmezni. Az abszolút aszimmetrikus szintézis jelensége igen fontos a biológiai kiralitás kialakulásának értelmezése szempontjából, mert ennek révén – eltérően sok más magyarázati lehetőségtől – nincsen szükség azonosítatlan külső tényezők feltételezésére.

Azt már az értekezés legelején tisztázni szeretném, hogy két, időnként összemosott, de valójában nagyon is különböző kérdéssel kell foglalkozni a biológiai kiralitás eredetének értelmezése során. Az első probléma az, hogyan juthatott szimmetrikus törvények mellett egyazon molekula két enantiomerjének egyike nagy feleslegbe. Erre az abszolút aszimmetrikus szintézis jelensége megnyugtató megoldást kínál. A másik kérdés viszont az, hogy miért éppen a D-szénhidrátok és az L-aminosavak játsszák a lényeges szerepet a földi életben, s nem a tükörképi pár. Ebben a kérdésben két álláspont alakult ki, amelyeket Martin Quack cikkét¹² követve *de facto* és *de lege* véleménynek nevezek. A *de facto* (= tényszerű) nézet szerint a D-szénhidrátok és L-aminosavak jelenlegi dominanciája véletlen: ha hasonló biokémiai alapokon, de függetlenül alakult ki az élet a Földön kívül, annak kiralitása lehet ellentétes is. A *de lege* (törvényszerű) álláspont szerint viszont a D-szénhidrátok és L-aminosavak földi elterjedtsége ma még ismeretlen természeti törvényekből következik. Nincs okunk azt feltételezni, hogy egy D-aminosavakra és L-szénhidrátokra alapozott tükörképi élővilág ne működhetne pontosan ugyanolyan jól, mint a jelenleg ismert, bár ez még nem teljes mértékben cáfolata a *de lege* véleménynek, hiszen a két rendszer termodinamikai jellegű ekvivalenciája nem feltétlenül jelenti azt, hogy egyforma valószínűséggel alakulnak ki. A *de facto* – *de lege* kérdéssel az értekezés csak érintőlegesen foglalkozik.

2. Irodalmi összefoglaló

A biológiai kiralitás eredetével foglalkozó teljes szakirodalom olyannyira szerteágazó, hogy a teljesség igényével fellépő összefoglalása még felületesen is csak könyvek sorozatában képzelhető el. Ennek megfelelően ezen értekezésben a korlátozott terjedelmű irodalmi összefoglaló célja sem lehet ilyesmi, mert jó néhány szakkönyv és monográfia jelent már meg a témakörben.^{2,13-18} Magyar nyelven is számos folyóiratcikk jelent meg a témakörben, de ezek ismeretterjesztő jellegűek, ezért felsorolásukon túlmenő ismertetésük nem célszerű.¹⁹⁻³² A következő oldalakon lényegre törően azokat az elméleti és kísérleti eredményeket foglalom össze, amelyek az értekezésben leírt új tudományos eredmények közvetlen előzményét jelentik. Azt is meg kell jegyezni, hogy – s talán ez egy hosszabb idő alatt született eredményeket összegző munkában nem is meglepő – a szakirodalmi elméleti következtetések egy része az itt bemutatott munkán alapul, és az értekezés alapjául szolgáló tudományos közleményeket hivatkozza is. Így az irodalmi összefoglaló esetében időnként nehéz az irodalmi eredményekről előzményként beszámolni. Amikor ilyesmi előfordul, ezekre a munkákra az értekezés fő részében, az eredmények ismertetésénél térek vissza részletesebben, s az irodalmi összefoglalóban csak jelzem létezésüket.

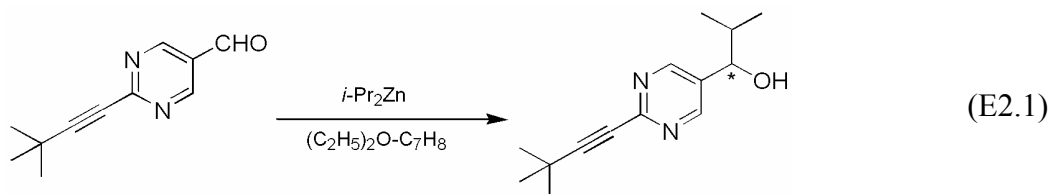
2.1. Kísérleti információk

A biológiai kiralitás eredetével foglalkozó, hosszú évtizedekig majdnem kizárólag elméleti jellegű kutatásokban döntő változást hozott az abszolút aszimmetrikus szintézis első kísérleti példájának megismerése. Habár természettudományos ismereteket pusztán megfigyeléssel is lehet szerezni (néhány tudományág természete eleve erre korlátozódik), mindig jelentős, ha a tudós által meghatározott körülmények között lehet szisztematikusan megtervezett kísérleteket végezni. Ezért az irodalmi előzmények ismertetését a kísérleti munkák összefoglalásával kezdem. Ezen munkák olyan szempontból is fontosak, hogy az elméleti megfontolások egyik lényeges célja az itt megfigyelt jelenségeket értelmezése.

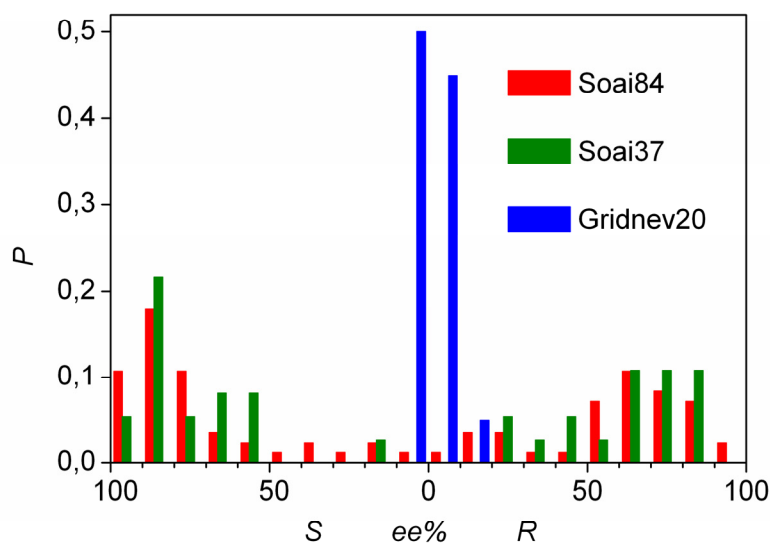
2.1.1. A Soai-reakció

Az enantioszelektív autokatalízis területén a legjelentősebb kísérleti eredményeket a Soai-reakció vizsgálata során érték el. A reakció névadója Kenso Soai, a *Tokyo*

University of Science professzora. A reakció kémiai lényege szén-szén kötés kialakítása egy pirimidinil-aldehid szubsztráton szerves cinkvegyület felhasználásával. A reakció termékének feldolgozása után királis alkohol az izolálható végtermék:



A rendszerben tapasztalható enantioszelektív autokatalízisról és királis erősítésről 1995-ben jelent meg az első jelentős szakcikk a *Nature* folyóiratban.⁷ Ezt követően egy szabadalmi dokumentumban említették meg először az abszolút aszimmetrikus szintézis jelenségének kísérleti felfedezését, ebben a munkában a pirimidingyűrűn lévő, a reakcióban részt nem vevő oldallánc más volt.³³ Későbbi eredmények arról számoltak be, hogy a reaktánsok két elkülönülő lépésben történő keverése után a termék enantiomertisztaságában nagyon jelentős véletlen ingadozást tapasztaltak, amelyet pontosan ugyanazt a kísérletet 37 alkalommal megismételve jellemeztek.³⁴ A publikált eloszlást hisztogramon mutatja be az A2.1. ábra (Soai37). Ugyanezt a reakciót kicsit más körülmények között, akirális szilikagél jelenlétében is lejátszották 84 ismételéssel.³⁵ Az előzőhöz nagyon hasonló eredményeket kaptak, az eredményeket az A2.1 ábra mutatja be (Soai84).



A2.1. ábra. A termék kísérletileg észlelt enantiomerfelesleg-eloszlása a Soai-reakció különböző változataiban.^{34,35,51}

A reakció mechanizmusának és kiterjesztési lehetőségeinek vizsgálata jelentős eredményeket hozott. Egy kulcsfontosságú köztterméket NMR segítségével sikerült jellemezni.³⁶ A reakció igen érzékenynek bizonyult királis induktorok jelenlétére: királis epoxidok,³⁷ ferrocénalapú vegyületek,³⁸ tetratía-[7]-helicének,³⁹ szilárd hordozóra felvitt ruténiumkomplexek,⁴⁰ adamantánszármazékok⁴¹ és aminosvak⁴² is játszhatnak ilyen szerepet. A cirkulárisan poláros fény aszimmetriáját⁴³ és a $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ vagy a hidrogénizotópok különbözősége miatti kiralitást (izotópkiralitást)⁴⁴⁻⁴⁶ is erősíteni lehet a Soai-reakcióban. Az enantioszelektivitást nem királis segédreagenssel is lehet befolyásolni,⁴⁷ s korlátozott kinetikai adatok a sebesség inverz hőmérsékletfüggésére utalnak.⁴⁸ A termékben tapasztalható enantiomerfelesleg reakcióidőtől és a reaktánskoncentrációktól való függését is leírták.^{49,50} Egymást követő erősítő lépések sorozatával az enantiomerfelesleg akár 99,5%-ra is növelhető.⁵¹ Kicsit meglepő módon akirális aminok jelentős hatását is igazolták a folyamatban.⁵² A kísérleti eredményekről a közelmúltban két részletes összefoglaló cikket is publikáltak.^{51,53}

Gridnev és munkatársai reprodukálták a Soai-csoport lényegi kísérleti megfigyeléseit.⁵⁴ Az általuk használt szubsztrát az E2.1 egyenletben bemutatottól valamelyest eltért, az aromás gyűrűn lévő nem reaktív oldalláncban lévő kvaterner szénatom helyett szilíciumatom volt. Ugyanazt a kísérletet 20 alkalommal ismételték meg, ez az eloszlás is látható az A2.1 ábrán (Gridnev20). Az itt megfigyelt enantiomerfeleslegek valamelyest kisebbek, mint a Soai-csoport által közöltek.

Singleton és Vo preparatív kísérletek⁵⁵ eredményeiről számolt be ugyanabban a rendszerben, amelyet a Soai-csoport a szabadalmi dokumentumban írt le.³³ Több különböző, a kísérleti körülmények szisztematikus változtatásán alapuló következtetést vontak le, viszont ezek kvalitatív jellegűek maradtak. A szerzők rámutattak, hogy királis szennyeződések akár még néhány molekulányi mennyiségben is jelentős hatással lehetnek a reakció végállapotára. Ugyanez a szerzőpáros egy későbbi munkában 81, hasonló kísérlet eredményéről számolt be, néhányukban az enantiomertiszta végterméket használva királis induktorként.⁵⁶ Ebben a munkában nem adtak meg enantiomerfeleslegeket, mert a kísérleti eljárásokat egy előre meghatározott *ee* érték eléréséig folytatták. Ez a módszer alkalmas ugyan tudományos következtetések levonására, de nem a statisztikai elemzés módszereivel, mert a kísérletek különbözőek voltak.

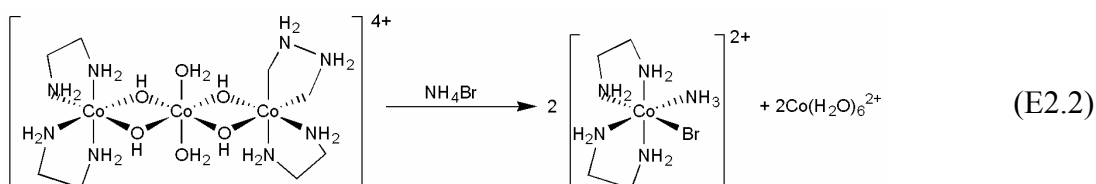
A Soai-reakciót természetesen kvantumkémiai számolások révén is jellemezni próbálták, ezek a munkák elsősorban a fontos közttermékek vagy átmeneti állapotok

szerkezetének felderítését tűzték ki célul.⁵⁷⁻⁵⁹ Habár ezek az eredmények a Soai-reakció megértése szempontjából megkérdőjelezhetetlen fontosságúak, sem kísérleti, sem az erősítési mechanizmusok matematikai leírásának szempontjából nem adtak jelentős adalékot az itt bemutatott munkához, ezért elemzésüktől eltekintek.

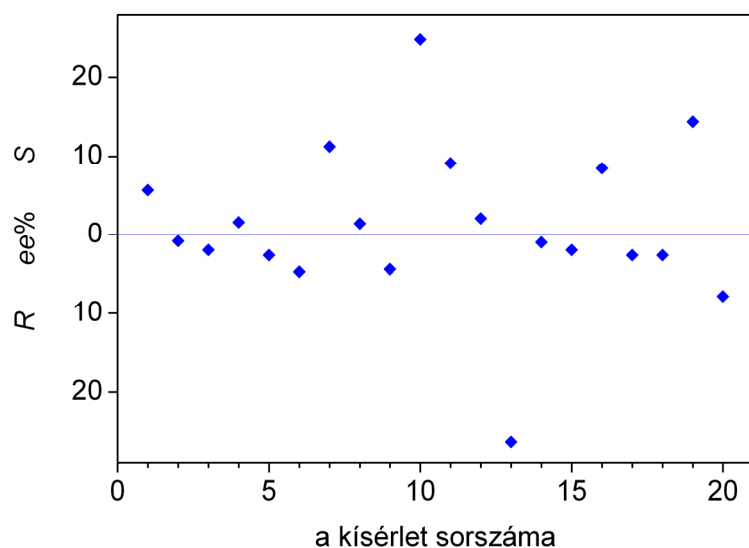
A Soai-reakció jelentősége a biológiai kiralitás kialakulásának értelmezése szempontjából vitathatatlan. Ennek ellenére azt is világosan kell látni, hogy ez a jelentőség közvetett, az abszolút aszimmetrikus reakció tényére, és nem magára a kémiai reakcióra vonatkozik. Ennek oka az, hogy a kísérletekben megvalósított eljárás sem víz, sem levegő jelenlétben nem működhet.

2.1.2. Az Asakura-reakció

Az abszolút aszimmetrikus szintézisre utaló kísérleti megfigyeléseket a Soai-reakciótól jelentősen eltérő kémiai rendszerben is tettek oktaédes kobaltkomplexek szervetlen kémiai reakció során. Az etiléndiamin-ligandumokat tartalmazó $\text{Co(III)}(\mu\text{-OH})_2\text{Co(II)}(\mu\text{-OH})_2\text{Co(III)}$ akirális, hárommagvú kobaltkomplex hidrolitikus hasításakor tapasztalták a termékben jelentős enantiomerfeleslegek véletlenszerű kialakulását.⁶⁰ Ebben a dolgozatban ezt a folyamatot a rövideg kedvéért Asakura-reakciónak nevezem a publikált dolgozat első szerzője után, de valójában ez az elnevezés nem terjedt el a szakirodalomban.



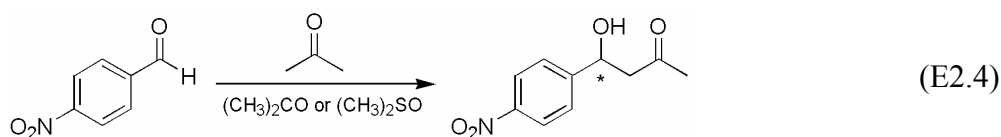
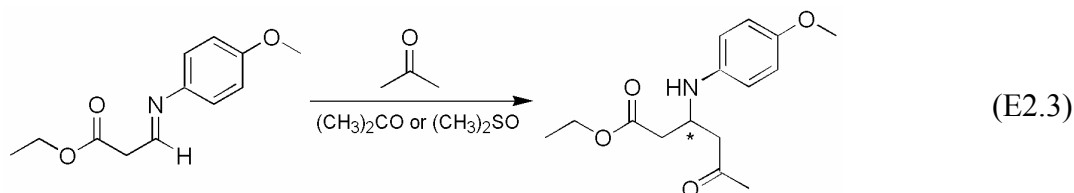
A termékek közül az etiléndiamin-egységeket tartalmazó kobalt(III)komplex királis, s inert tulajdonságai miatt az enantiomerjei elválaszthatók. A 20 azonos kísérletben megfigyelt, véletlenszerűen ingadozó enantiomerfeleslegek⁶⁰ jelentősen kisebbek, mint a Soai-reakcióban,³⁴ a kísérleti módszer hibahatárainál viszont legalább egy nagyságrenddel nagyobbak. Az A2.2 ábra mutatja be az itt kapott enantiomerfeleslegek véletlenszerű ingadozását. Ugyanez a kutatócsoport korábbi és későbbi munkákban is publikált fontos részleteket az Asakura-reakcióról, de igazából a sztochasztikus jelleggel kvantitatív szempontból egyik sem foglalkozott.⁶¹⁻⁶³



A2.2. ábra. Az enantiomerfelesleg-értékek ingadozása az Asakura-reakcióban.⁶⁰

2.1.3. Sztochasztikus enantiomer-eloszlás egy Mannich-reakcióban

Mauksch és munkatársai Mannich- és aldolreakciókban számoltak be a termék enantiomerfeleslegének jelentős, véletlenszerű változásáról:⁶⁴

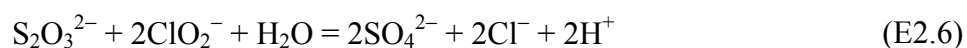
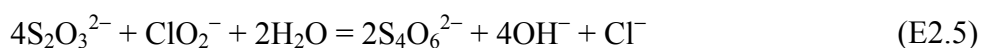


Ebben a tanulmányban igazolták azt, hogy a megfigyelt jelenségnek sztochasztikus elemei vannak, de az ismételések száma nem volt elegendő a statisztikai elemzéshez. Az azonban még a korlátozott méretű publikált adatsorból is megállapítható, hogy a termék enantiomerjeinek keletkezési valószínűsége szignifikánsan eltér az 50 %-tól. Ebből arra lehet következtetni, hogy azonosítatlan külső királis hatás érte a rendszert, így a megfigyelések véletlenszerű ingadozásaihoz minden bizonnyal reprodukálhatósági problémák is jelentősen hozzájárultak (ld. 5.4. fejezet, 84. oldal).

2.1.4. Egyéb sztochasztikus megfigyelések

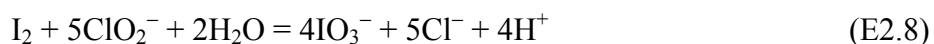
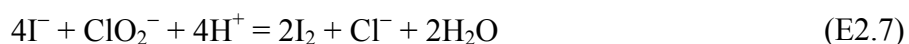
Kristályosítási folyamatok során elég nagy számban ismert példa királis szilárd fázisok spontán elválására, ez a jelenség rokon az előző alfejezetekben bemutatott homogén példákkal. A kristályosítás során fellépő spontán rezolválás azonban kicsit más elvi alapokra épül. Maga a jelenség tudománytörténeti jelentőségű, mert a borkősav példáján Louis Pasteur lényegében így ismerte fel a molekuláris kiralitás létezését.^{65,66} Ilyen kísérleteknél egy már meglévő racém elegy molekuláit megfelelő körülmények között a kristályosítás folyamata elválasztja egymástól, s véletlenszerű hatások nem játszanak szerepet. Ezzel szemben ismeretes abszolút aszimmetrikus kristályosodás is, amelynek legjobban ismert példája a nátrium-klorát kiválása vízből.⁶⁷ ekkor az oldatban lévő anyagok általában nem is királisak, a kristályos fázis enantiomorf osztályba tartozik, amely két tükörképi párja közül véletlenszerűen az egyik vagy másik keletkezik nagy feleslegben. Hasonló hatások a glutaminsav és a lizin kristályosításánál is fellépnek,⁶⁸ de itt a helyzetet bonyolítja, hogy maguk az aminosav-molekulák is királisak. Az ilyen jellegű kísérleti információkat összefoglaló cikkekben is többször feldolgozták,⁶⁹⁻⁷⁴ s a jelenség elméleti tanulmányozását egyéb fázisátmenetekre is kiterjesztették.⁷⁵⁻⁷⁶

Az abszolút aszimmetrikus szintézisről szóló kísérleti munkák egy sajnálatos vonása, hogy a meglehetősen szűken a reakció végére kialakuló enantiomerfeleslegre korlátozódnak a közölt adatok. Megbízható kinetikai mérések gyakorlatilag hozzáférhetetlenek az irodalomban, bár ennek minden bizonnyal a nem lebecsülendő technikai nehézségek is okai. A folyamat sztochasztikus jellegének kinetikai sajátságokban is meg kell(ene) mutatkoznia. Királis anyagot nem tartalmazó, sztochasztikus viselkedésű autokatalitikus reakciórendszerekben ismeretesek Nagypál István és Irving Epstein úttörő munkája nyomán. Az első ilyen példa a klorit ion és a tioszulfát ion közötti reakció volt,⁷⁷ amelynek sztöchiometriáját a következő két szélső esetnek a kísérleti körülményektől függő lineáris kombinációja írja le:

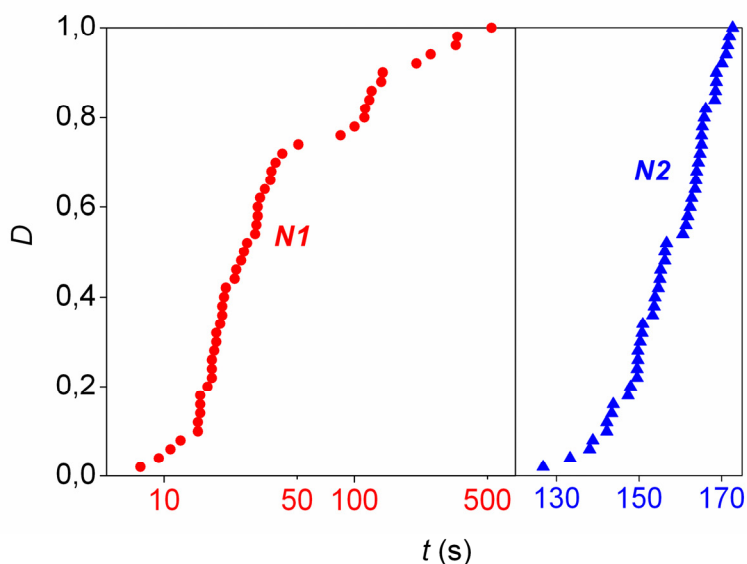


Nem pufferelt, kezdetben 11-es körüli pH-jú oldatban a reakció Landolt-jellegű (órareakció), benne a kezdeti pH-növekedést hirtelen csökkenés követi. A Landolt-időt statisztikai szempontból is jól elemezhető, 50 ismétlést tartalmazó kísérletsorozatokban

vizsgálták és sztochasztikus jellegét minden kétséget kizáróan igazolták. Az eloszlás a reaktánskoncentrációktól, keverési sebességtől, oldattérfogattól és a hőmérséklettől is függ. Egy ilyen Landolt-idő eloszlást mutat be az A2.3. ábra. Hasonló, igen széles körű kinetikai vizsgálatokat ugyanezek a szerzők a kloritron és jodidion között lejátszódó reakcióban is végeztek,⁷⁸ amelyben a kinetikai sajátosságok szintén véletlenszerű ingadozásokat mutattak, amelyekből szintén látható egy példa az A2.3. ábrán. Itt a jódtól lassú keletkezését hirtelen eltűnése követi 4-es pH körül, ecetsav-acetátion pufferben. A következő két folyamat csatolódik:



A két rendszer egyikét vagy másikat humorosan (és nem feltétlenül az eredeti szerzők jóváhagyásával) „bolondóra-reakció” névvel is szokták illetni a sztochasztikus jelleg hangsúlyozására.



A2.3. ábra. A reakcióidő értékében tapasztalt véletlen ingadozások kísérleti eloszlásfüggvénye a kloritron–tiosulfátion (**N1**)⁷⁷ és a kloritron–jodidion (**N2**)⁷⁸ reakciórendszerekben.

2.1.5. Egymolekulás enzimkinetika

A biokémiai folyamatokban igen lényeges szerepet játszanak a nagyon szelektív és hatékony katalízist megvalósító enzimek. Egy különálló kémiai reaktorként tekinthető sejt kis mérete és a benne található fehérjemolekulák nagy száma alapján jó néhány különböző enzimet csak néhány molekulányi mennyiségben tartalmazhat. Így aztán a nagyon csekély (zeptomol vagy yoctomol) anyagmennyiségekkel történő reakciók matematikai leírásának nagy szerepe van biokémiai rendszerekben. A problémának további gyakorlati jelentőséget ad az a tény, hogy az enzimkatalizált folyamatokat az orvosi diagnosztika széles körben használja, s az ilyen tesztek elvégzésénél a lehető legkisebb mennyiségű biológiai eredetű minta felhasználására törekednek.

A biokémiai detektálási módszerek fejlődésével az utóbbi két évtizedben lehetővé vált egyetlen enzim molekula aktivitásának vizsgálata.⁷⁹⁻⁸⁶ A koleszterin-oxidáz enzimben lévő flavin-adenin-dinukleotidot tartalmazó, fluoreszcens aktív centrum segítségével egyetlen enzim molekula működési ciklusát vizsgálták.⁷⁹ Ezek a mérések a fehérjekonformáció viszonylag lassú fluktuációira is értékes kísérleti információval szolgáltak.⁷⁹ Egy másik munkában egyetlen darab β -galaktozidáz enzim időfüggő vizsgálatával azt a következtetést vonták le, hogy a Michaelis–Menten-mechanizmus ebben az esetben is használható, noha értelmezését a fluktuációk leírásával bővíteni kell.⁸⁴ Konfokális fluoreszcencia-mikroszkópiával egy lipázenzim működésének részleteire derítettek fényt molekuláris szinten.⁸³ A változó lézergyjessztésű fluoreszcencia-rezonancia energiatranszfer módszerével egy RNS-hasítást végző, 8–17-dezoxiribozim enzim egymolekulás vizsgálatát oldották meg, ahol a reakciósebességeket is tudták mérni valós időben.⁸⁶

Ezek a kísérleti eredmények igen jelentős tesztlehetőségeket biztosítanak a kis részecskeszámot tartalmazó reaktív rendszerek matematikai leírásának valós adatokkal való összevetésére, ilyen célokra az értekezésben is használni fogom őket.

2.2. Elméleti megfontolások

Az enantioszelektív autokatalízist tartalmazó mechanizmusok elméleti tanulmányozása időben jóval megelőzte az első kísérleti megfigyelések publikálását. Minden bizonnyal ennek a következménye, hogy az ismert adatokkal való összevetés igénye manapság is ritkán jelenik meg a királis autokatalízist vagy abszolút aszimmetrikus reakciókat modellező elméleti munkákban. Az ilyen jellegű számításokban mindeddig a szokásos,

determinisztikus szemléletű kinetikai megközelítés uralkodott, de így is sikerült több lényegi megállapítást tenni.

2.2.1. Királis erősítés

A királis erősítés jelenségének elvi lehetőségét F. C. Frank vetette fel 1953-ban egy azóta is sokat hivatkozott cikkben.⁸⁷ A Frank-modellnek elnevezett mechanizmusban két lényegi reakció van. Az első az enantioszelektív autokatalízis, amely királis molekula keletkezését jelenti nem királis kiindulási anyagból úgy, hogy a már jelen lévő termék a két enantiomer közül csak önmaga keletkezését gyorsítja. Ilyen folyamatot a szimmetriatörvények nem tiltanak, hiszen a katalizátor királis, az enantioszelektív szintézisek pedig jól ismertek a szakirodalomban, s az autokatalízis jelenségére is számos példa ismert, noha ritkán kapcsolódik össze a kiralitással. A másik lényeges reakciót Frank kölcsönös antagonizmusnak nevezte.⁸⁷ Ennek lényege, hogy a királis termékmolekula két enantiomerje egymással reagálva mintegy kioltja egymást, tehát racém terméket képeznek. A modell igazából nem az abszolút aszimmetrikus reakciók értelmezésére alkalmas, hanem a királis erősítésére.⁸⁸⁻⁸⁹ A ténylegesen aszimmetrikus végállapotok eléréséhez az szükséges, hogy a kiindulási állapotban is legyen aszimmetria: a kémiai reakció kinetikai okokból ezt az igen csekély kezdeti kiegyensúlyozatlanságot erősíti fel. A kezdeti aszimmetria keletkezésének oka nem része a modellnek, hanem kezdeti feltétele. Ez nem is lehet másként, mert a kinetikai leíráshoz Frank a determinisztikus megközelítést használta,⁸⁷ ez pedig szimmetrikus kezdeti állapotból csak szimmetrikus végállapot kialakulását képes értelmezni.

Ezen a nyomon elindulva igen nagy számú publikáció született, amelyek a királis erősítés jelenségét, ennek lehetőségeit és korlátait különböző szempontból vizsgálták.⁸⁸⁻⁹⁶ Egyetlen dolgot szeretnék kiemelni: többen is rámutattak, hogy a szokásos determinisztikus leírásban az elsőrendű autokatalízis önmagában nem alkalmas a királis erősítés feltételeinek megteremtésére. Ezért terjedt el az a szerintem téves nézet, hogy királis erősítést mutató modellekben egy második lényegi elemnek is jelen kell lennie. Ez a lényegi elem lehet a Frank által javasolt kölcsönös antagonizmus, lehet magasabb rendű autokatalízis vagy lehet a termék-visszaforgatásnak („*recycling*”) nevezett reakció, amellyel a 2.2.2. alfejezetben foglalkozok majd.

A Frank-modell sajátja, hogy az összes benne feltételezett lépés sebessége függ a keletkező királis molekula koncentrációjától, így a mechanizmus csak kiindulási

anyagot tartalmazó kezdeti állapotból semmiféle változást nem jósol.⁸⁷ Ezt sajnálatosan kevesen ismerték fel, ami olyan szempontból nem nagy probléma, hogy amúgy is aszimmetrikus kezdeti állapotra van szükség, vagyis bármilyen értelmes modellszámításhoz a termék kezdeti jelenlétének feltételezése szükséges. Egy közelmúltban publikált, a Frank-modell és a zaj viszonyát vizsgáló, determinisztikus megközelítést használó tanulmányban José Cruz, Punit Parmananda és Thomas Buhse ésszerűen úgy bővítették a mechanizmust, hogy abban már lehetőség volt a termék keletkezésére közvetlen, autokatalízist nem tartalmazó úton is.⁹⁰

A Soai-reakció kutatására kísérleti és elméleti szempontból is nagy erőfeszítéseket tettek.^{92,97-102} Ennek ellenére következetes, a kémiai szerkezeteket is figyelembe vevő kinetikai modellt igen keveset javasoltak a folyamatban tapasztalható királis erősítés értelmezésére. Ebből a szempontból Thomas Buhse eredetileg ideiglenesnek szánt javaslatát tartom a legfontosabbnak, amely összesen hatféle folyamatból, a termékekből álló dimereken és ezen dimereknek a kiindulási anyaggal képzett asszociátumain keresztül kísérelte meg a jelenségek értelmezését.⁹⁷ A modell lényeges kiindulási alapja volt saját munkámnak is, ezért egy változatát részleteiben is ismertetem majd 6.2.3. fejezetben (119. oldal), itt viszont nem foglalkozom vele a továbbiakban. Saját modelljét később Buhse szerzőtársakkal együtt továbbfejlesztette.¹⁰² Szintén lényeges megemlíteni, hogy ugyanezen mechanizmus alapján állítottak fel oszcillációs modellt is a Soai-reakció értelmezésére.⁹² Ebben a munkában számomra a legfontosabb elem az volt, hogy a használt reaktortípus már nem a szokásos zárt, hanem félig nyílt, vagyis a reaktánsok folyamatos betáplálását feltételezte elvezetés nélkül. Bizonyos körülmények között ilyen modellben a számítások determinisztikus módszerrel is aszimmetrikus végállapot kialakulását mutatták szimmetrikus kezdeti állapotból. Azt azonban már a szerzők is megállapították, hogy ennek oka a számítógépes számábrázolás véges pontossága. A jelenség viszont azt igazolja, hogy a mechanizmus nagyon csekély fluktuációk erősítésére is alkalmas.

2.2.2. Vita a termék-visszaforгатás („recycling”) jelentőségéről

Az utóbbi néhány évben az irodalomban jelentős vita alakult ki az angolul „recycling” néven említett, általam magyarra termék-visszaforгатásnak fordított modellezési stratégia körül, amelyet több közleményben is alkalmasnak véltek a királis erősítés

modellezésében való használatra.^{64,103-104} Az ötlet lényege, hogy egy királis erősítési reakcióban a folyamat elején többnyire a két enantiomer keletkezési sebessége közel van egymáshoz, s arányuk csak a folyamat végére növekszik meg. Általában ennyi idő alatt már jelentős mennyiség keletkezik a folyamat végére kisebb mennyiségben lévő enantiomerből is, s így nem alakulhat ki közel homokirális állapot. A termék-visszaforgatás elképzelése azon a lehetőségen alapul, hogy ebből a végállapotból a keletkezett termékmolekulák egy speciális reakcióúton visszaalakulhatnak a kiindulási anyaggá, s az így kezdődő újabb ciklusban a két enantiomer keletkezési sebessége már a folyamat elején is elég különböző, vagyis az újrakezdődő ciklusban akár már közel homokirális állapot is kialakulhat. Ilyen típusú egyszerű mechanizmust javasolt Yukio Saito kutatótársaival együtt,¹⁰³ míg Raphaël Plasson és munkatársai egy jóval bonyolultabb, enzimműködéshez kapcsolódó mechanizmusban tettek hasonló feltételezést.¹⁰⁴ A termék-visszaforgatásos modellek közös sajátja, hogy a folyamat utolsó részében, amikor a kiindulási anyag már csak nagyon kicsi koncentrációban van jelen, makroszkopikusan a racemizáció folyamatának ellentéte zajlik, vagyis kisebb enantiomerfeleslegű állapotból nagyobb enantiomerfeleslegű állapot felé halad a rendszer más jelentős változás nélkül. Ez termodinamikailag igen kétséges, mert a két enantiomer azonos energiájából következően a racemizáció önként végbemenő folyamat, tehát megfordítása nem lehet az.

Ezeket ez elképzeléseket Donna G. Blackmond egy munkatársával együtt három egymást követő cikkben is súlyosan kritizálta.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ A kritika alapja elsősorban az volt, hogy a mechanizmusok nem felelnek meg a részletes egyensúly elvének és így megsértik a mikroszkopikus reverzibilitás elvét is. A sorban a harmadik ilyen jellegű cikk címe *“If Pigs Could Fly” Chemistry: A Tutorial on the Principle of Microscopic Reversibility*.¹⁰⁶ Ez a közlemény számomra nagy csalódást okozott annak ellenére, hogy mondanivalóját nem utasítom teljesen vissza. Maga a cím nézetem szerint komoly tudományos szándék nélkül provokálja néhány korábbi közlemény szerzőjét, a közlemény tartalma pedig arról győzött meg, hogy Blackmond jártassága és gondolatvilága a mikroszkopikus reverzibilitás témakörében igen felszínese.

Blackmond első ilyen jellegű közleményével¹⁰⁵ kapcsolatban az azt publikáló folyóirat egy levélváltást is közölt utólag.^{108,109} Tudomásom van róla, hogy a harmadik cikk kapcsán is történt ilyen kísérlet, de ott a folyóirat szerkesztői közlésre alkalmatlannak nyilvánították az ellenérveket felsoroló cikkeket, s ezzel az én véleményem szerint nem az olvasók érdekét tartották szem előtt.

A termék-visszaforгатásos modellтípus termodinamikailag is elfogadhatóvá tételére az a javaslat született, hogy az ilyen mechanizmusok igazából nyílt rendszerben érvényesek, amelybe folyamatos energiabetáplálás történik.^{104,108} Ez a megjegyzés megfontolásra érdemes, de hitelét csökkenti, hogy a bemutatott gondolatmenetekben ez csak szövegesen szerepel, a reakciók matematikai leírása soha nem vette figyelembe a rendszer nyílt jellegét vagy az energiabetáplálás részleteit.^{103,104} Így maga a modell furcsává vált: mindig pontosan akkor és annyi energiabetáplálás képzelt el, amennyire a folyamat elképzeléseknek megfelelő továbbhaladásához szükséges volt. Azonban Blackmond érveléseinek^{105-107,109} is volt egy gyenge pontja: a mikroszkopikus reverzibilitás elvét eddig nem sikerült más törvényekre visszavezetni, ezt a témakörben született egyik első, mind a mai napig hivatkozott cikk szerzője is leírta,¹¹⁰ s később is igaznak ismerték el.^{111,112} Azt maga Blackmond is jelzi munkájában, hogy a fotokémiai folyamatokra nem vonatkozik a mikroszkopikus reverzibilitás.¹⁰⁶

Meglátásom szerint a termék-visszaforгатás jelenségével kapcsolatos viták egyik jelentős kiváltó oka a fogalom pontos definíciójának hiánya volt. Egy értelmezésben^{104,108} ugyanis a termék-visszaforгатás minden olyan típusú reakciót jelent, amely révén a királis termékből visszaalakul az akirális kiindulási anyag. Egy kicsit szűkebb értelmezésben^{105,109} viszont csak az ilyen sajátságú termikusan aktivált reakciókat veszik figyelembe. Ennek a tisztázása minden bizonnyal megelőzte volna a bemutatott viták egy részét.

2.2.3. Fluktuációk leírása

A determinisztikus megközelítésű királis erősítési modellekhez szükséges kezdeti aszimmetria kialakulásával a legtöbb tanulmány nem foglalkozik, kívülről adottnak tekinti. Néhány esetben fellelhető a természetese fluktuációkra való hivatkozás, de jellemzően ez a modellek kvantitatív leírást nélkülöző, szöveges része. Az ilyen fluktuációk matematikai eszközökkel történő megfogalmazására nagyon kevés példa van, s ez is szinte kizárólag a racemizáció és a racém elegy molekuláris szinten sztochasztikus, érmefeldobás-szerű jellegének ismertetésére szorítkozik.^{11,31,113-121}

Az értekezésben háttérét jelentő első közlemények publikálása után már más kutatók is használni kezdtek részletes sztochasztikus modelleket, amelyek a kezdeti fluktuációkat és azok végállapotra gyakorolt hatását kvantitatívan leírják. Ezekről elsősorban az eredmények ismertetésénél tesztek majd említést.¹²²⁻¹²⁶

2.2.4. A paritásértés-energia

Először az 1960-as években számoltak be olyan elméleti számításokról, amelyek szerint két, enantiomer viszonyban lévő molekula teljes energiája nem pontosan azonos.^{12,57,127-144} Ennek oka a gyenge magerők kísérletileg kimutatott aszimmetriájára vezethető vissza. A két enantiomer között fellépő, a jóslatok szerint egyébként igen csekély, nagyjából 10^{-13} J mol⁻¹ energiakülönbséget nevezték el paritásértés-energiának (ΔE_{PV}).¹² Ez az érték túlságosan kicsi ahhoz, hogy a ma ismert legjobb műszerekkel is detektálható legyen.^{12,142} Becslések szerint a ma legígéretesebbnek tekintett spektroszkópai módszerek érzékenysége mintegy három nagyságrendet kellene javítani ahhoz, hogy a ΔE_{PV} létezéséről szóló elméleti jóslatokat igazolni vagy cáfolni lehessen.¹² A királis aminosavak esetében általában az L enantiomereket mutatják a számítások stabilabbnak, s ezt a tényt egyes kutatók a biológiai kiralitás kialakulásának *de lege* mechanizmusa melletti bizonyítéknak tekintik.^{134,138} Más vélemények szerint korántsem ennyire egyértelmű a kérdés. Részletes kvantummechanikai elemzésekben már az alanin esetében is konformációfüggőnek bizonyult, hogy a számítások a D vagy L enantiomert mutatják-e a stabilabbnak.^{12,135,136,143}

A paritásértés-energiával kapcsolatban két markánsan különböző vélemény alakult ki. Az egyik szerint az elméleti számítások szerint ez túl kicsi ahhoz, hogy bármiféle szerepet játsszon valós folyamatok esetén, így a biológiai kiralitás kialakulására sem lehetett hatása.^{120,121} A másik nézet szerint ΔE_{PV} , még ha értéke kicsi is, valós eltérés a két enantiomer között, amely különbséget megfelelő erősítési mechanizmusokkal növelni lehet.^{12,141} Saját munkám elkezdésékor ezt a kérdést nyitottnak éreztem.

2.3. A folytonos időt és diszkrét állapotokat használó (CDS) sztochasztikus kinetikai megközelítés

Az eddigiekben ismertetett irodalmi eredményekből látható, hogy a királis erősítés és az abszolút aszimmetrikus reakciók értelmezésére tett eddigi kísérletek nagyrészt determinisztikus megközelítést alkalmaztak. Ez két szempontból is kifogásolható. Egyrészt az első néhány alfejezetben összefoglalt kísérleti adatok véletlenszerű elemeket tartalmaznak, tehát egy-egy kísérlet pontosan azonos külső körülmények között is különböző eredményre vezet bennük. Ezt determinisztikus módszerrel nem lehet értelmezni, mert annak egyenleteiben a kezdeti állapot

egyértelműen meghatározza a végállapotot. Magától értetődik, de ezen a területen munkám megkezdése előtt mégsem ültették át a gyakorlatba azt az elvet, hogy sztochasztikus kísérleti eredmények értelmezéséhez sztochasztikus modellekre van szükség. A másik kifogásolható elem az, hogy a determinisztikus megközelítésben az abszolút aszimmetrikus reakciók jelenségének értelmezése lehetetlen, mert az egyenletek királis szempontból fennálló szimmetriája miatt aszimmetrikus végállapotot csakis aszimmetrikus kezdeti állapotból érhetünk el. Ez a biológiai kiralitás szempontjából elvileg nem kielégítő magyarázat lenne, amelyet kicsit sommásan úgy fogalmazhatnánk meg: a ma tapasztalt aszimmetria oka az, hogy mindig is volt aszimmetria, csak kisebb mértékben.

Ezeket az ellentmondásokat igyekszik feloldani a jelenségek sztochasztikus kinetikai megközelítéssel történő modellezése. Ennek elég jelentős irodalmi előzményei vannak,¹⁴⁵⁻¹⁵¹ de ennek ellenére úgy tűnik, munkám megkezdéséig nagyon kevesen ismerték fel azt, hogy a biológiai kiralitás eredetének kutatásában szükségszerűen sztochasztikus megközelítésű kinetikai megfontolásokat (is) kell használni. Az értekezésben több lehetőség közül választva a folytonos időt és diszkrét állapotokat felhasználó (*continuous time discrete state*, CDS) sztochasztikus megközelítési módot használom majd, mert ez áll legközelebb a széles körben elfogadott részecskealapú kémiai anyagszemlélethez. Ennek matematikáját Érdi Péter és Tóth János könyve kellő részletességgel ismerteti,¹⁴⁸ így ez természetesen nem lehet ebben az értekezésben bemutatott új tudományos információ. Ennek ellenére egy minimális ismertetését mégis elvégzem itt, mert az eredmények kifejtését ez nagy mértékben segíti. Arra is felhívom a figyelmet, hogy a sztochasztikus kinetikának jelentős magyar nyelvű irodalma is van.¹⁵²⁻¹⁶³

A szokásos, determinisztikus kinetikai megközelítésben az egyes részecskék koncentrációját adjuk meg az idő függvényeként. A koncentrációkat folytonosnak feltételezzük, noha az atomelméletből világos, hogy ez az anyag részecsketermészete miatt nem kifogástalan leírásmód. Természetesen a problémák nagy részére mégis megfelel, mert a kémia többnyire olyan nagy részecskeszámokkal dolgozik, amelyeknél a folytonossági feltételezésből származó hiba már elenyészően kicsiny. Az általam használt sztochasztikus kinetikai megközelítés, a CDS koncentrációk helyett állapotokról nyilatkozik, amelyeket az egyes molekulaszámok megadásával azonosítunk. A lehetséges reakciók ismeretében minden egyes állapot időbeli megváltozására felírhatunk egy differenciálegyenletet. Az így kapott

differentiálegyenlet-rendszer lineáris, tehát akár analitikusan is megoldható, s ilyen szempontból kedvezőbb sajátságú a determinisztikus kinetika gyakran nem lineáris differentiálegyenlet-rendszereinél. Az állapotok és így az egyenletek száma azonban nagyon nagy, a CDS modellekben ez a nehézségek fő forrása. A differentiálegyenlet-rendszer tömören mátrixformalizmussal is felírható. Ehhez először egy f rendezőfüggvényre van szükség, amely minden állapothoz egy egyedi pozitív egész számot, vagyis sorszámot rendel kihagyások nélkül. Ha M a lehetséges állapotok száma, akkor az $f(c_1, c_2, c_3, \dots, c_k)$ függvény értékkészlete az 1, 2, ..., M egész számokból álló halmaz, $c_1, c_2, c_3, \dots, c_k$ pedig az 1, 2, 3, ..., k -adik részecskefajtából jelen lévő molekulák száma. Ilyen rendezőfüggvényeket nagyobb rendszerekben elég nehéz megadni, ennek elsődleges oka az, hogy a függvény értelmezési tartományának (tehát a lehetséges állapotok) azonosításakor általában többféle anyagmegmaradási összefüggésre is egyszerre kell figyelemmel lenni. Definiáljuk azután $\underline{P}$ -t olyan vektorként, amely a rendezőfüggvény által megadott sorrendben tartalmazza az összes lehetséges állapot valószínűségét. $\underline{P}$ függvénye az időnek, így a differentiálegyenlet-rendszer, amelyet a folyamat alapegyenletének („*master equation*”) neveznek, a következő formába írható:

$$\frac{d\underline{P}}{dt} = \underline{\underline{Q}}\underline{P} \quad (\text{E2.9})$$

Az $\underline{\underline{Q}}$ mátrix az infinitézimális átmeneti valószínűségeket tartalmazza, ez a mechanizmus ismeretében egyértelműen megadható. $\underline{\underline{Q}}$ dimenziója $M \times M$, így elemeinek száma az eleve nagy állapotszám négyzete. A főátlóban lévő elemek mind negatívak (végállapot esetében nulla), a főátlón kívül szereplő elemek értéke pedig mind pozitív vagy nulla. A továbbiakban olyan rendszerekre fogok szorítkozni, ahol minden lehetséges állapot fel van sorolva. Ennek matematikai következménye az, hogy $\underline{\underline{Q}}$ minden oszlopösszege nulla, s $\underline{\underline{Q}}$ szinguláris mátrix. Tipikus esetekben $\underline{\underline{Q}}$ elemeinek nagy többsége nulla, vagyis $\underline{\underline{Q}}$ ritka mátrixnak tekinthető; ezen speciális tulajdonság figyelembe vételével időnként nagy M -ek esetén is meg lehet teremteni az értelmes analitikus megoldások keresésének lehetőségét.

A CDS és a determinisztikus kinetikai leírás közötti kapcsolatot Kurtz tétele teremti meg,¹⁶⁵ amely szerint a CDS megközelítés végtelen térfogatra vett határértéke a szokásos determinisztikus megközelítést adja. Erre a tényre az eredmények ismertetésekor több helyen visszautalok majd.

Az értekezésben a sebességi egyenletek felírásánál helyenként sztochasztikus, helyenként determinisztikus konvenciókat követek attól függően, hogy az adott probléma esetében melyiket tartom szemléletesebbnek. A kettő között egyértelmű kapcsolat van, ezt itt két példában világítom meg mindkét típusú egyenlet megadásával. Elsőrendű kémiai reakcióban a következő sebességi egyenlet írható fel:



Ebben a képletben $[A]$ az A részecske koncentrációját jelenti többnyire mol/dm^3 egységben kifejezve, a pedig az A molekulák rendszerben lévő teljes számát. Nagyon hasonló módon másodrendű folyamatokban a következő mintaegyenlet használható:



A CDS megközelítésben szokásos (κ) és a determinisztikus sebességi állandók (k) nem azonosak, az Avogadro-állandó (N_A), a rendszer teljes térfogata (V) ismeretében a következő képlettel lehet őket egymásba átszámolni olyan sebességi állandóra, amely i rendűségű folyamathoz tartozik:¹⁴⁸

$$\kappa = \frac{k}{(N_A V)^{i-1}} \quad (\text{E2.12})$$

Minden esetben oldatban lezajló reakciót feltételezek majd összhangban azzal, hogy az életfolyamatok és az élethez szükséges anyagok kialakulásának nagy része (általában vizes) oldatban zajlott és zajlik. Az egyszerűség kedvéért az egyenletekben szereplő kémiai részecskéket következetesen molekuláknak fogom nevezni, noha ezek természetesen lehetnek egyszerű vagy összetett ionok is.

A CDS módszerrel már ismert irodalmi előzmények közül ki kell emelni Max Delbrück korai munkáját, amely már 1940-ben ilyen megközelítést használt autokatalitikus reakciók elméleti leírására.¹⁴⁵ Itt a szerző azt is kimutatta, hogy autokatalitikus reakciónál bizonyos kezdeti feltételek és paraméterértékek mellett várható sztochasztikus jelenségek fellépése akkor is, ha kémiai szempontból is szokásos nagy molekulaszámmal jellemezhető anyagmennyiségekről van szó. Ez azért is lényeges, mert a sztochasztikus jelenségeket leggyakrabban kis részecskeszámhoz kötik. Az elsőrendű reakciók és reakciórendszerek CDS megközelítésű sztochasztikus leírását az irodalomban többen is közzétették már különböző mélységben, ezekkel a

munkákkal kapcsolatban itt csak a létezésüket említem meg, mert közvetlenül nem használtam fel őket saját kutatásaim során.¹⁶⁶⁻¹⁷⁶ A királis autokatalízis és erősítés során a sztochasztikus modellek használata saját ilyen jellegű első munkáim publikálása után jelent meg.¹²³⁻¹²⁵ A közelmúltban egy összefoglaló cikk is foglalkozott a kérdéskörrel.¹⁷⁷

Az enzimkinetika és benne a kis anyagmennyiségek jelentőségének megfelelően a Michaelis–Menten-mechanizmus sztochasztikus leírására már több kísérlet történt.¹⁷⁸⁻

¹⁹¹ P. J. Staff a megfordítható reakciókat tartalmazó Michaelis–Menten-mechanizmus egy szubsztráttal való egyensúlyi leírásáról közölt tanulmányt, kicsi és nagy molekulaszámok esetére egyaránt koncentrálva.¹⁷⁸ Arányi Péter és Tóth János generátorfüggvényes módszerrel a Michaelis–Menten-mechanizmus teljes leírását adta az összes állapotvalószínűség meghatározásával egyetlen enzimmolekula jelenlétében.¹⁷⁹ Arra is rámutattak, hogy a kísérleti adatokkal való összevetésre a sztochasztikus leírásból számolt várható értékek kedvező módot teremtenek.¹⁷⁹ Lars Edman és munkatársai alapvetően kísérleti munkájukban olyan, két állapoton alapuló sztochasztikus módszert dolgoztak ki, amely ugyan determinisztikus sebességi egyenleteket használt, de véletlen fluktuációkat is magában foglalt.¹⁸⁰ Hasonló, az enzimmel és szubsztráttal történő változásokat is figyelemmel kísérő munkában azt mutatták ki, hogy bizonyos paraméterértékek esetében nem egyensúlyi viszonyok között oszcillációs jelenségek is felléphetnek.¹⁸³ Christopher V. Rao és Adam P. Arkin¹⁸⁴ a Gillespie-módszert¹⁹² használta enzimkinetikai megfontolásokra nagyon kis molekulaszámok feltételezésével. Munkájukban használták a kvázi-*steady-state* feltételezés módszerét, amelynek továbbfejlesztését ismertetni fogom saját eredményeim között. Mahashweta Basu és Pradeep K. Mohanty az egymolekulás Michaelis–Menten-mechanizmus elemzését kétdimenziós diffúziós hatások figyelembe vételével bővítette.¹⁸⁷ Egy másik, alapvetően Monte Carlo szimulációt használó tanulmányban is figyelembe vették a diffúzió hatását.¹⁹⁰ A Michaelis–Menten-egyenlet levezetésénél használt közelítést más, hasonló alapokon nyugvó módszerekkel is összehasonlították és azt állapították meg, hogy a *steady-state* közelítés érvényességi korlátai kis molekulaszámú, sztochasztikus leírású rendszerekben is lényegében megegyeznek a determinisztikus körülmények között érvényesekkel.¹⁹¹ Az egymolekulás enzimkinetika elvi vonatkozásairól és gyakorlatáról több összefoglaló közlemény is készült: ezek között található az enzimatis folyamatok egymolekulás

megvalósítására koncentráló összefoglaló,¹⁸¹ az *in vivo* reakciók sztochasztikus leírását ismertető munka,¹⁸⁵ a biokémiai jelentőségű folyamatok kinetikájában tapasztalt fluktuációk leírásával¹⁸⁸ és a diffúzióval csatolt, meg nem fordítható folyamatokkal foglalkozó tanulmány is.¹⁸⁹

A lényegében CDS alapokon nyugvó számítások között meg kell még említeni a Monte Carlo szimulációkat, noha ezeket a kémiai reakciókinetikában csak elvétve használják.¹⁹³⁻¹⁹⁶ A királis erősítéssel kapcsolatos munkákban csak a Saito által vezetett kutatócsoport közleményeiben lehet ilyesmit találni,¹²⁴ bár itt magát a módszert véletlen bolyongás néven említik.

Végezetül meg kell még említeni, hogy a sztochasztikus kinetikával ellentétben a sztochasztikus termodinamika nagyon is széles körben ismert tudományterület, amely az egyetemi kémia- és fizikaképzésben is rendszeresen szerepel statisztikus termodinamika néven.¹⁹⁷ Ennek azért van jelentősége, mert egyensúlyi reakcióban a végállapot leírásának a sztochasztikus kinetikai módszertől független lehetőségét adja meg. Ezen kívül az eredmények ismertetésekor arra is rámutatok, hogy időnként a kinetikai számítások egyszerűsítésére is felhasználhatók statisztikus termodinamikai megfontolások.

3. Célkitűzés

Munkám megkezdése előtt – számomra nagyon is meglepő módon – az abszolút aszimmetrikus reakciók értelmezését szinte kizárólag determinisztikus megközelítésű modellekkel kísérelték meg. 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 célom volt az is, hogy a determinisztikus és a sztochasztikus modellszámítások eredményéből következtetéseket vonjak le egyes hatásoknak a biológiai kiralitás kialakulásában betöltött szerepére vonatkozóan, illetve egyes esetekben megvizsgáljam a modellek természeti törvényekkel való összeférhetőségét.

Ez a munka az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott követelmények szellemének megfelelően az eredeti tudományos közleményekben angol nyelven már ismertetett új eredmények¹⁹⁸⁻²¹³ egységes logikai rendszerbe szervezett, magyar nyelvű megismétlése. Az írás fő részében nagyrészt elméleti jellegű modellszámítások eredményét ismertetem. Az első, rövidebb részben determinisztikus megfontolásokkal vizsgálom a termék-visszaforgatás jelenségét, s a mikroszkopikus reverzibilitás elvével kapcsolatos gondolatmeneteimet ismertetem. Ezután egy hosszabb fejezetben az általam részletesen megvizsgált sztochasztikus modelleket mutatom be, kitérve a sztochasztikus térképezés módszerére, amelyet az egyszerűbb problémáktól a bonyolultabbak felé haladás jegyében királis komponenseket nem tartalmazó kémiai rendszerekben fejlesztettem ki elsőnek. Az eredmények zárófejezetében a publikált sztochasztikus kísérleti eredmények közvetlen értelmezését kísérelm meg a bemutatott modellek segítségével. Az elméleti számítások minden esetben gondosan bizonyított matematikai állításokon alapulnak, de a bizonyítások értekezésben való leírását terjedelmi okok lehetetlenné teszik. A bizonyítások az értekezés alapját jelentő tudományos közleményekben¹⁹⁸⁻²¹³ többnyire kiegészítő információk formájában (*Supporting* vagy *Supplementary Information*) megtalálhatók.

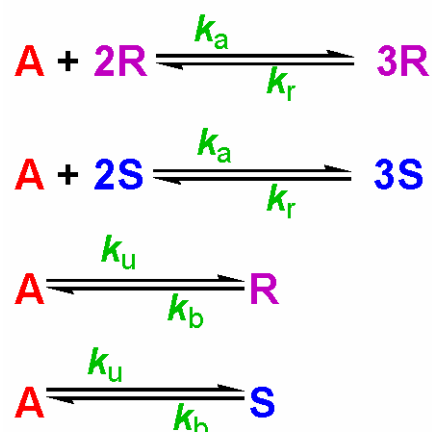
dc_255_11

4. Korlátok és lehetőségek a királis erősítés determinisztikus modelljeiben

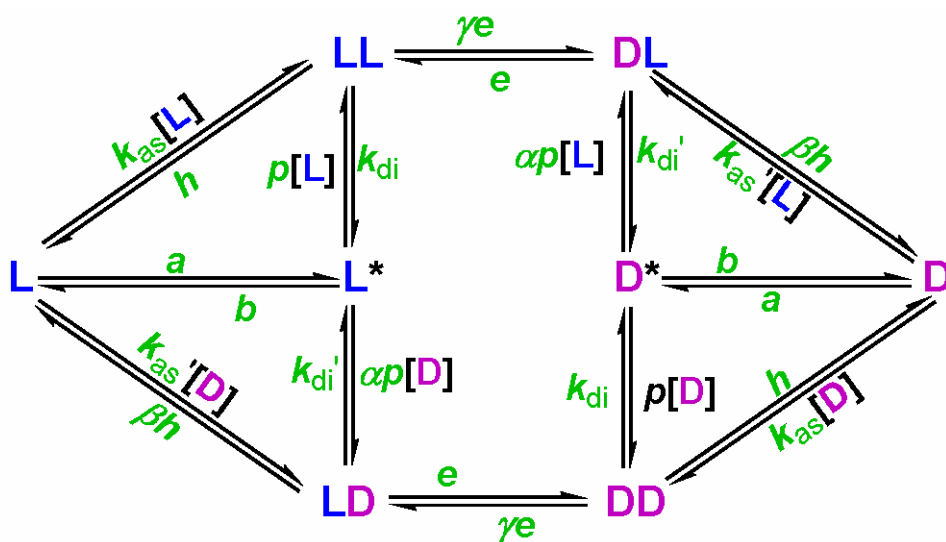
A királis erősítés értelmezésére determinisztikus modelleket már nagy számban javasoltak a szakirodalomban, ezért ezen a területen saját munkám a termék-visszaforgatást tartalmazó mechanizmusok termodinamikai elemzésére és nyílt rendszerre való kiterjesztésére, valamint ennek kapcsán a mikroszkopikus reverzibilitással kapcsolatos gondolatmenetekre korlátozódott.

4.1. Termodinamikai korlátok a királis erősítés modelljeiben²⁰²

Saito and Hyuga az elsők között javasolt termék-visszaforgatásos lépést tartalmazó kinetikai modellt királis erősítés értelmezésére.¹⁰³ A mechanizmus zárt rendszerben másodrendű enantioszelektív autokatalízist és termék-visszaforgatást tartalmaz, az egyes reakciólépéseket az A4.1. ábra mutatja be. A Plasson, Bersini és Commeyras által felvázolt, bonyolultabb, enzimatis analógiát felhasználó katalitikus ciklus az A4.2. ábrán látható.¹⁰⁴ Ebben az esetben a szerzők nyílnak feltételezték a rendszert, amelybe folyamatosan energia áramlik egy közelebből meg nem határozott forrásból. Azonban ez pusztán verbális szinten maradt: semmiféle utalás nincs arra, hogy ez az energia-beáramlási folyamat milyen formában történik és hogyan befolyásolja a modellben feltett reakciókat. Vagyis összességében a használt matematikai modell egyértelműen zárt rendszerre vonatkozik annak ellenére, hogy szavakban nyílnak minősítették.



A4.1. ábra. A királis erősítés Saito és Hyuga által javasolt, termék-visszaforgatást tartalmazó modellje.¹⁰³



A4.1. ábra. A királis erősítés Plasson, Bersini és Commeyras által javasolt, termék-visszaforogatást tartalmazó modellje.¹⁰⁴

Blackmond és munkatársai mindkét modellről azt mutatták ki, hogy ellentmond a mikroszkopikus reverzibilitás elvének (valójában talán egy kicsit szerencsésebb lett volna a részletes egyensúly elveként megnevezni, erről a 4.3. alfejezetben lesz szó).¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ A Saito-Hyuga modellben¹⁰³ a $k_r = k_u = 0$ sértette a mikroszkopikus reverzibilitást, míg a másik modellben¹⁰⁴ a $k_{as} = k_{as}' = k_{di} = k_{di}' = 0$ feltételezés kifogásolható ugyanezen okból. A jelen elemzésben közvetlenül a termodinamika második főtételére fogom visszavezetni a gondolatmenetet.

A termodinamika második főtételének egy következménye, hogy zárt rendszerben, állandó nyomáson és hőmérsékleten – vagyis a kémiai reakciók szokásos körülményei között – a rendszer szabadentalpiája csökken. Egy rendszer szabadentalpiáját a komponensek kémiai potenciáljának anyagmennyiségekkel súlyozott összegeként lehet megadni, a kémiai potenciálok koncentrációfüggését pedig az aktivitásokkal szokás figyelembe venni:

$$G = \sum_i \mu_i n_i \quad \mu_i = \mu_i^* + RT \ln a_i \quad (\text{E4.1})$$

Itt G a szabadentalpia (Gibbs-függvény), μ_i az i -edik komponens kémiai potenciálja, n_i az i -edik komponens anyagmennyisége, μ_i^* az i -edik komponens standard kémiai potenciálja, a_i pedig az i -edik komponens aktivitása.

A termodinamika második főtételéből G csökkenése következik az adott körülmények között, tehát:

$$\frac{dG}{dt} = V \sum (\mu_i^* + RT \ln a_i) \frac{d[A_i]}{dt} \leq 0 \quad (\text{E4.2})$$

Itt célszerűségi okokból új mennyiségeket is bevezettem: V a rendszer teljes térfogata, $[A_i]$ pedig az i -edik komponens koncentrációja. Első ránézésre kicsit furcsa lehet, hogy a kifejezés az időt tartalmazza, hiszen a termodinamikáról azt szokás tanítani, hogy az idő nem explicit változó benne. Ez viszont csak annyit jelent, hogy az időbeli változások nagyságáról a termodinamika semmit nem tud mondani, a változások irányáról igen, hiszen a második főtétel következményeként kimondott csökkenés csakis azt jelenti, hogy G értéke egy későbbi időpontban kisebb, mint egy korábbi időpontban. A termodinamikai főtételek időbeli deriváltakon alapuló megfogalmazása egyébként nem idegen a szakirodalomtól, ez még egyes tankönyvekben is megtalálható.¹⁹⁷ Az irreverzibilis termodinamika De Donder egyenlőtlensége²¹⁴⁻²¹⁷ lényegében azonos az itt leírt E4.2. egyenlettel, noha itt az affinitás fogalmának használatától eltekintettünk. A mostani gondolatmenetben intenzív mennyiségként célszerű bevezetni a térfogategységre vonatkoztatott szabadentalpiát is, amelynek időben szintén csökkennie kell, hiszen a térfogat csak pozitív lehet:

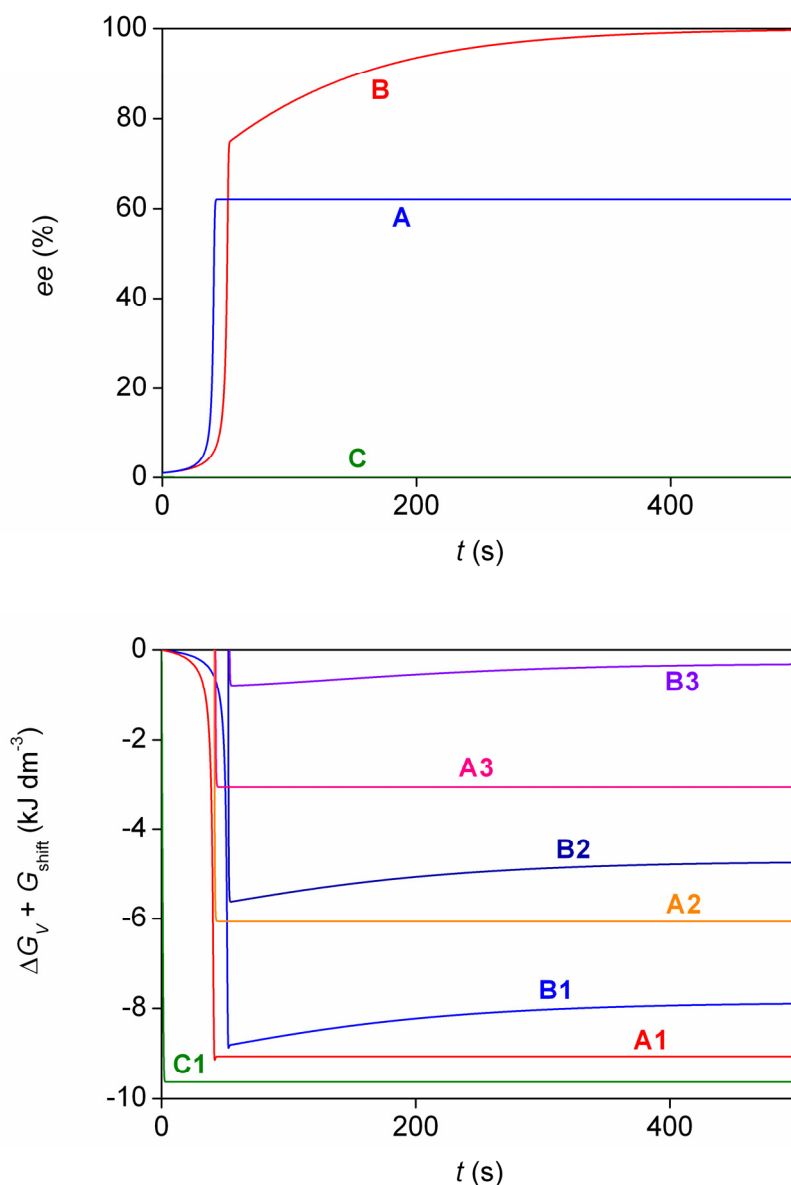
$$\frac{dG_V}{dt} = \frac{1}{V} \frac{dG}{dt} \leq 0 \quad (\text{E4.3})$$

A képlet használatával kapcsolatban azt a megjegyzést is gyakran hallani, hogy az egyensúlyi termodinamikából származó eredményeket nem lehet ezekre a „nem egyensúlyi” viszonyokra alkalmazni. Ez a vélemény az egyensúly szó tudományos használatának kétértelműségét tükröző félreértés. Az egyensúlyi termodinamika kifejezésben egyértelműen termikus egyensúlyról van szó, ami az itt tárgyalt kémiai reakciók esetében minden időpillanatban fennáll. A „nem egyensúlyi” tulajdonság az idézett ellenérvben viszont a kémiai egyensúly állapotát jelenti.

Az E4.2. és E4.3. képleteket a következőkben úgy fogom felhasználni, hogy a rendszert az aktivitások szempontjából ideálisnak feltételezem, vagyis az aktivitások helyébe koncentráció írható. Ezzel a Saito és Hyuga által javasolt modellben¹⁰³ a szabadentalpia kezdeti állapothoz viszonyított megváltozására a következő képlet írható fel:

$$\Delta G_V = (\mu_A^* - \mu_R^*)([A] - [A]_0) + RT([A]\ln[A] + [R]\ln[R] + [S]\ln[S] - [A]_0\ln[A]_0 - [R]_0\ln[R]_0 - [S]_0\ln[S]_0) \quad (\text{E4.4})$$

Ez a képlet az R és S enantiomerek szimmetriáját már figyelembe veszi $\mu_R^* = \mu_S^*$ révén. A koncentrációkat a kinetikai modell numerikus integrálásával hét különböző kezdeti állapotból kiszámolva ΔG_V megadható az idő függvényeként. Ezt a függést és a kialakuló enantiomerfelesleget mutatja be az A4.3. ábra, a paraméterek pedig a T4.1. táblázatban találhatók meg.



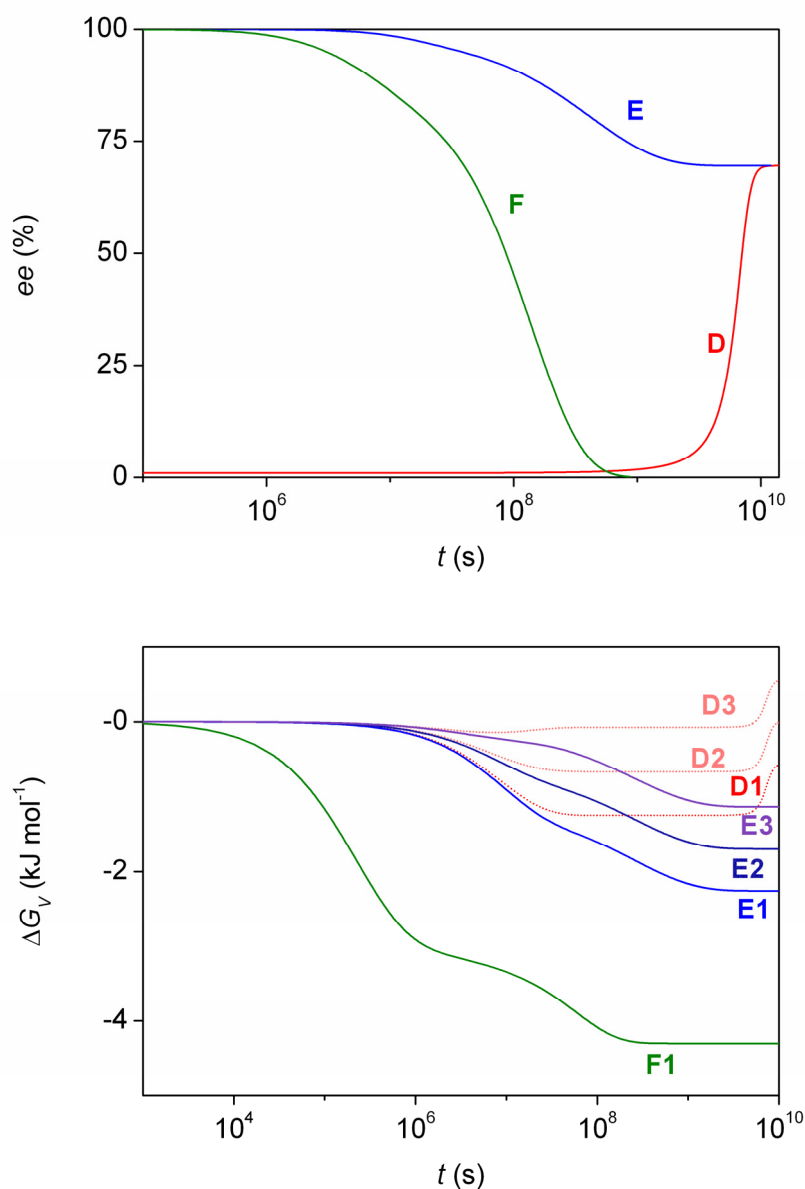
A4.3. ábra. Enantiomerfelesleg és szabadentalpia-változás a Saito és Hyuga által javasolt erősítési mechanizmusban.¹⁰³ Az egyes görbékhez tartozó paraméterértékek a T4.1. táblázatban láthatók.

T4.1. táblázat. A szabadentalpia-számításokhoz használt paraméterértékek A Saito és Hyuga által javasolt modellben.¹⁰³

	<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A3</i>	<i>B1</i>	<i>B2</i>	<i>B3</i>	<i>C1</i>
$\mu_A^* - \mu_R^*$ (kJ mol ⁻¹)	8,00	80,0	800	8,00	80,0	800	8,00
G_{shift} (kJ mol ⁻¹)	0	75	798	0	75	798	0
k_b (s ⁻¹)		0			0,01		0,01
k_u (s ⁻¹)		0			0		0,25
k_r (M ⁻² s ⁻¹)		0			0		0,2
k_a (M ⁻² s ⁻¹)				5			

Az A4.3. ábrán az A1–A3 görbék megfordítható reakciók nélküli másodrendű autokatalízishez tartoznak. A B1–B3 görbék a Saito és Hyuga által javasolt királis erősítési feltételeket tükrözik. A C1 görbe azt az esetet mutatja, amikor a részletes egyensúly elve teljesül. Az A és B jelű görbék esetében a reakció termodinamikai hajtóereje ($\mu_A^* - \mu_R^*$) szabadon megválasztható paraméter, amelynek három különböző értékét vettem figyelembe: az első a részletesen kiegyensúlyozott modellből következő nagyon kicsi érték, a második feltételezett érték átlagosnak mondható, míg a harmadik viszonylag nagy. A számolások eredménye egyértelmű: a javasolt erősítési modellben a szabadentalpia értéke bizonyos időtartományban növekedne, ezért a modell megsérti a termodinamika második főtételét.

Az A4.4. ábra hasonló termodinamikai számolásokat és az enantiomerfelesleg időfüggését mutatja be a Plasson, Bersini és Commeyras által megalkotott modellben.¹⁰⁴ A használt paraméterek értékét a T4.2. táblázat foglalja össze. Ebben az esetben is megjelenik egy szabad paraméter, ezt ($\mu_{LL}^* - \mu_L^*$) jelöli, s értékére az előző elemzéshez hasonlóan három különböző értéket használtam mintaként. A kis kezdeti enantiomerfeleslegből induló D1, D2 és D3 görbék aszimmetrikus erősítést mutatnak, de termodinamikailag nem lehetségesek a második főtétel megsértése miatt. Minden példában éppen akkor tapasztalható a szabadentalpia növekedése, amikor az enantiomerfelesleg jelentősen növekszik, vagyis a már említett, racemizációval ellentétes bruttó reakció zajlik.



A4.4. ábra. Enantiomerfelesleg és szabadentalpia-változás a Plasson, Bersini és Commeyras által javasolt reakciósémában.¹⁰⁴ Az egyes görbékhez tartozó paraméterértékek a T4.2. táblázatban láthatók.

Az E1, E2 és E3 görbék esetében a kiindulási állapot homokirális, vagyis csak az egyik enantiomer van jelen. Ezekben az esetekben nem tapasztalható a szabadentalpia növekedése a folyamat előrehaladása során, viszont a bruttó folyamat is éppen a racemizáció irányába halad. Így összességében a modell a javasolt paraméterkészlettel együtt elfogadhatatlan, mert nem írhatja le a fizikai valóságot.

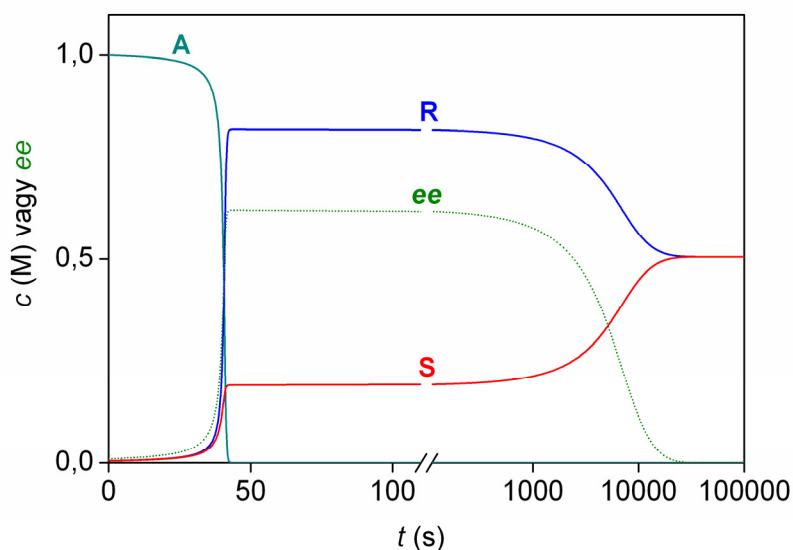
T4.2. táblázat. A szabadentalpia-számításokhoz használt paraméterértékek A Plasson, Bersini és Commeyras által javasolt modellben.¹⁰⁴

	<i>D1</i>	<i>D2</i>	<i>D3</i>	<i>E1</i>	<i>E2</i>	<i>E3</i>	<i>F1</i>
$\mu_{LL}^* - \mu_L^*$ (kJ mol ⁻¹)	-5,71	0	5,71	-5,71	0	5,71	-5,71
ee_{ini} (%)		1			100		100
k_{as} (M ⁻¹ s ⁻¹)			0				1·10 ⁻⁶
k_{as}' (M ⁻¹ s ⁻¹)			0				6·10 ⁻⁸
k_{di} (s ⁻¹)			0				6·10 ⁻⁸
k_{di}' (s ⁻¹)			0				4,7·10 ⁻⁸
<i>közös paraméterek</i>	$a = 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ $b = 5 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ $h = 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ $e = 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ $p = 2 \cdot 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ $\alpha = 0,35$ $\beta = 0,2$ $\gamma = 0,3$						

Ez a gondolatmenet tehát azt mutatja, hogy a termék-visszaforгатásos modellek nemcsak a részletes egyensúly elvének nem felelnek meg, hanem közvetlenül megsértik a termodinamika második főtételét is. Így eredeti formájukban ezek a modellek nem írhatják le a valóságot. Nyílt rendszerekben azonban más a helyzet: a termék-visszaforгатással analóg matematikai formában leírható hatású külső energia-bevitel javíthatja a királis erősítés hatékonyságát. Ilyen lehetőségekkel foglalkozik a következő fejezet.

4.2. Nyílt rendszerek a királis erősítés modelljeiben²⁰⁵

A következőkben az előző pontban is tárgyalt, Saito és Hyuga által javasolt, másodrendű enantioszelektív autokatalízist tartalmazó modell¹⁰³ példáján mutatom be, hogyan lehet nyílt rendszerekben elképzelni a királis erősítés jelenségét. A modellt kicsit módosítottam azért, hogy zárt rendszerben megfeleljen a részletes egyensúly elvének: a másodrendű autokatalitikus lépéssel együtt annak mikroszkopikus megfordítását is figyelembe vettem (A4.1. ábra, $k_r > 0$, $k_u = k_b = 0$). A paraméterek és kezdeti feltételek tekintetében ragaszkodtam Saito és Hyuga eredeti munkájához,¹⁰³ s az ebben nem szereplő k_r értéket úgy választottam meg, hogy ésszerű termodinamikai



A4.5. ábra. A koncentrációk és az enantiomerfelesleg időfüggése a Saito és Hyuga által javasolt modell¹⁰³ részletesen kiegyensúlyozott módosításában. Paraméterek: $k_a = 5 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$; $k_r = 10^{-3} \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$; $k_u = k_b = 0$; $[A]_0 = 1 \text{ M}$; $[R]_0 = 0,00505 \text{ M}$; $[S]_0 = 0,00495 \text{ M}$.

hajtóerőt ($\mu_A^* - \mu_R^* = 21 \text{ kJ mol}^{-1}$ 298 K-en) adjon az $A \rightarrow R$ (vagy $A \rightarrow S$) reakcióra. Az A4.5. ábra szerint zárt rendszerben az enantiomerfelesleg kb. 0,62-es maximális értéket ér el nagyjából 50 s után, majd a rendszer a termodinamikai egyensúly, vagyis az $ee = 0$ állapot felé tart néhány órás időskálán. Nagyobb termodinamikai hajtóerő, vagyis k_r kisebb értéke hosszabbá teszi az aszimmetrikus állapot élettartamát, az elért ee értéket viszont gyakorlatilag nem befolyásolja.

4.2.1. CSTR számítások

A nyílt rendszer kísérleti munkában is gyakran alkalmazott megvalósítási formája a folyamatos betáplálást és elvezetést alkalmazó, jól kevert reaktor, vagy elterjedt angol rövidítéssel CSTR (*Continuous Stirred-Tank Reactor*). Egy ilyen reaktor természetben előforduló analógja lehet egy olyan tó, amelybe egy vagy több helyen vízfolyások érkeznek, máshol pedig vízfolyások indulnak belőle. A CSTR-számolásoknál az oldatbetáplálás és -kifolyás teljes térfogati sebessége azonos, így a reaktor teljes térfogata nem változik. Ebben a konkrét esetben a betáplálásában csak a reaktáns (A)

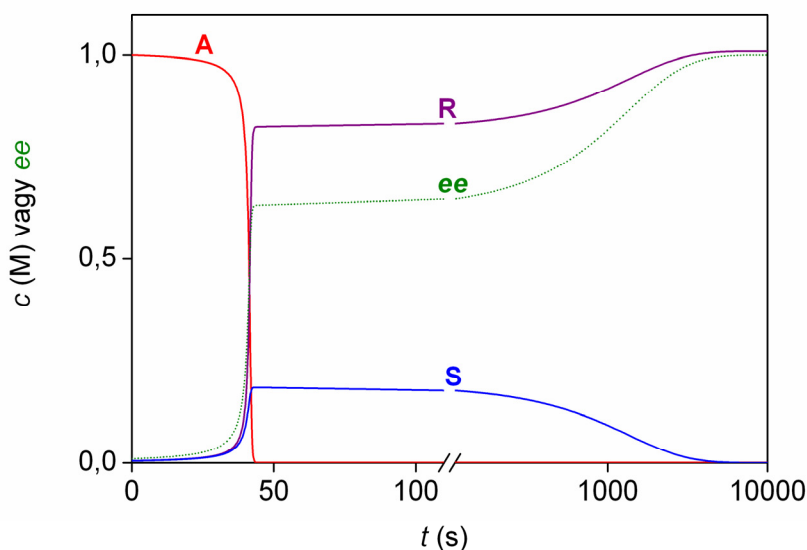
van jelen. A reaktor térfogata továbbra is V , a betáplálás térfogati sebessége v_{flow} , a tápáramban fenntartott, időtől nem függő reaktánskoncentráció pedig $[A]_{\text{feed}}$. A királis erősítés jelenségét célszerű a teljes koncentrációváltozásoktól függetlenül vizsgálni, ami legkönnyebben az $[A]_{\text{feed}} = [A]_0 + [R]_0 + [S]_0$ kezdeti feltétellel tehető meg. Ilyen állapotot egy bizonyos működési idő után bármilyen kezdeti feltételekből kiindulva elér a reaktor, vagyis benne az oldott anyagok mennyisége állandósul. A modellről igazolható, hogy a paraméterek és kezdeti feltételek bármely értéke esetén stacionárius végállapothoz vezet. A folyamatok kinetikáját leíró differenciálegyenlet-rendszer a következőképpen alakul:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_a[A][R]^2 - k_a[A][S]^2 + k_r[R]^3 + k_r[S]^3 + \frac{v_{\text{flow}}}{V}([A]_{\text{feed}} - [A]) \quad (\text{E4.5})$$

$$\frac{d[R]}{dt} = k_a[A][R]^2 - k_r[R]^3 - \frac{v_{\text{flow}}}{V}[R] \quad (\text{E4.6})$$

$$\frac{d[S]}{dt} = k_a[A][S]^2 - k_r[S]^3 - \frac{v_{\text{flow}}}{V}[S] \quad (\text{E4.7})$$

Az A4.6. ábrán láthatók a modellszámolások eredményei. A rendszer egyetlen szabad paramétere a v_{flow} áramlási sebesség. Ha ennek kicsi az értéke, akkor a reaktor stacionárius állapotának beállításához hosszabb idő szükséges, és az enantiomerfelesleg értéke kisebb lesz. Ennek nyilvánvaló oka az, hogy a visszairányuló reakció jelentős szerepet játszik. Ha v_{flow} túl nagy, akkor a keletkező R és S szinte azonnal eltávozik a reaktorból, amelyben gyakorlatilag csak a kiindulási anyag található meg. Az A4.6. ábra olyan esetet mutat, ahol a v_{flow} értéke megfelelő ahhoz, hogy gyakorlatilag homokirális állapot ($ee = 1$) jöjjön létre. Ez az állapot fenn is marad addig, amíg a betáplálás és elvezetés körülményei változatlanok. Meg kell még jegyezni, hogy az áramlás hatása matematikai szempontból ekvivalens egy olyan kémiai reakcióval, amely elsőrendű koncentrációfüggéssel, v_{flow}/V sebességi állandóval az A kiindulási anyag keletkezéséhez vezet az R vagy S termékből. Így aztán aligha meglepő, hogy az enantiomerfelesleg szempontjából a rendszer ugyanúgy viselkedik, mint Saito és Hyuga eredeti, a termodinamika második főtételét megsértő termék-visszaforgatásos modelljében.¹⁰³



A4.6. ábra. A koncentrációk és az enantiomerfelesleg időfüggése a Saito és Hyuga által javasolt modell¹⁰³ CSTR-ben megvalósított változatában. Paraméterek: $k_a = 5 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$; $k_r = 10^{-3} \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$; $v_{\text{flow}}/V = 10^{-3} \text{ s}^{-1}$; $[A]_{\text{feed}} = 1,01 \text{ M}$; $[A]_0 = 1 \text{ M}$; $[R]_0 = 0,00505 \text{ M}$; $[S]_0 = 0,00495 \text{ M}$.

4.2.2. Fotokémiai folyamatok

Az elnyelt fény energiát biztosíthat termodinamikailag egyébként nem megengedett kémiai reakciókhoz. A fotokémiai reakciókra, ahogy azt már mások is észrevételezték,¹⁰⁶ a hagyományos mikroszkopikus reverzibilitás nem érvényes. Itt a Saito-Hyuga modell¹⁰³ egy olyan változatát elemezzük majd, amelyben a fotoreakció a termék kiindulási anyaggá való visszaalakulását okozza. Nézőpont kérdése, hogy egy ilyen rendszer nyílt-e vagy sem. Anyagsere nem történik a környezettel, csak fotonok áramlanak be és nyelődnek el, így akár zártnak is minősíthetnénk. A szokásos értelmezés szerint viszont nem zárt, mert a rendszer és a környezet között a munkán és hőn kívül egyéb energiacsere is lehetséges. Az itt vizsgált speciális esetben mindkét besorolás (nyílt és zárt) mellett lehet érvelni, de a kérdésnek valójában nincs nagy gyakorlati jelentősége, ha a feltételeket pontosan értjük. A fotonok a fotokémia törvényei miatt számomra ebben a példában inkább számítanak részecskének, vagyis anyagnak, így a nyílt megjelölést érzem indokoltabbnak. A kinetikai modell leírásához több előfeltételezést is bevezettem pusztán azért, hogy az egyébként viszonylag nagy

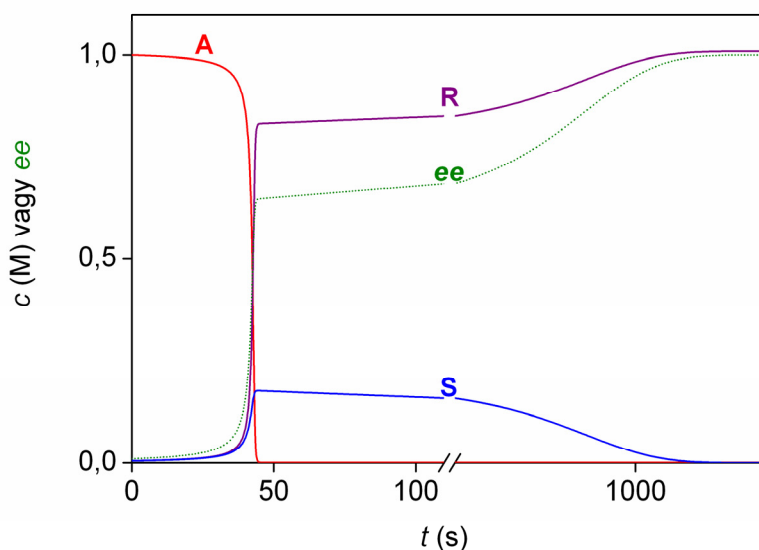
számban megjelenő szabadon választható paraméterek számát csökkentsem, s a királis erősítés jelentőségére koncentráljak. A feltételezések szerint csak az R és S molekuláknak van elnyelése, a moláris abszorpciós együtthatójuk ε . A beeső fény monokromatikus, fotonárama Φ_p (a fotokémiai mennyiségek megnevezésében következetesen a IUPAC ajánlásait²¹⁸ követem). A további paraméterek a reaktortérfogat (V), a fotokémiai kvantumhasznosítási együttható (Φ) és a fényelnyelés úthossza (l). A reakciók kinetikáját leíró differenciálegyenlet-rendszer a következő:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_a[A][R]^2 - k_a[A][S]^2 + k_r[R]^3 + k_r[S]^3 + \frac{\Phi_p \Phi}{V} (1 - 10^{-\varepsilon l([R]+[S])}) \quad (E4.8)$$

$$\frac{d[R]}{dt} = k_a[A][R]^2 - k_r[R]^3 - \frac{[R]}{[R]+[S]} \frac{\Phi_p \Phi}{V} (1 - 10^{-\varepsilon l([R]+[S])}) \quad (E4.9)$$

$$\frac{d[S]}{dt} = k_a[A][S]^2 - k_r[S]^3 - \frac{[S]}{[R]+[S]} \frac{\Phi_p \Phi}{V} (1 - 10^{-\varepsilon l([R]+[S])}) \quad (E4.10)$$

A kinetikai görbék csak a $\Phi_p \Phi / V (= X)$ és εl összetett paraméterek értékétől függenek. Ezek értékét önkényesen választottam meg úgy, hogy a rendszerben nagy enantiomerfelesleg keletkezése legyen tapasztalható. Ezen paraméterek jelentős növelése vagy csökkentése általában nem kedvező a homokirális állapot kialakulása szempontjából. Nagyon nagy X - és εl -értékek esetében R és S gyakorlatilag nem keletkezik a gyors fotokémiai bomlás miatt. Nagyon kicsi paraméterértékek esetében viszont a fotokémiai reakció nem játszik jelentős szerepet. A szimulációk eredményét az A4.7. ábra mutatja be, amelyen a görbék meglehetősen emlékeztetnek a korábban az A4.6. ábrán bemutatottakra. Ennek oka az, hogy a paraméterek megválasztása miatt $\varepsilon l([R] + [S]) \ll 1$ teljesül, vagyis a fotokémiai reakció ($R \rightarrow A$ vagy $S \rightarrow A$) közel elsőrendű a reaktánsokra nézve, a közelítő elsőrendű sebességi állandó értéke pedig $\ln 10 \times \varepsilon l X$. Nem mehetek el szó nélkül azonban amellett, hogy a gyakorlatilag teljes homokiralitást eredményező paraméterértékek nem reálisak a természetben lezajló folyamatok szempontjából. Az X paraméter megválasztásából a Föld egyenlítői részén lévő (a fénysugarak merőlegesen érik a felszínt) igen sekély tócsában ($l = 1$ cm) nagyon hatékony fotokémiai reakció esetében ($\Phi = 1$) $E_p = X / \Phi = 10 \text{ mol m}^{-2} \text{ s}^{-1}$ fotonirradiancia következik.



A4.7. ábra. A koncentrációk és az enantiomerfelesleg a Saito és Hyuga által javasolt modell¹⁰³ fotokémiai változatában. Paraméterek: $k_a = 5 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$; $k_r = 10^{-3} \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$; $\Phi_p \Phi/V = 1 \text{ M s}^{-1}$; $\epsilon I = 0,001 \text{ M}^{-1}$; $[A]_0 = 1 \text{ M}$; $[R]_0 = 0,00505 \text{ M}$; $[S]_0 = 0,00495 \text{ M}$.

Manapság a földfelszínen szokásos irradiancia értéke kb. $7 \cdot 10^{-3} \text{ mol m}^{-2} \text{ s}^{-1}$ a teljes elektromágneses spektrumra vonatkoztatva,²¹⁹ vagyis bő három nagyságrenddel kisebb. A szimulációban feltételezett ϵI érték ($0,001 \text{ M}^{-1}$) igen kicsinek számít, valós rendszerekben 10 és 10^4 M^{-1} közötti értékek jóval gyakoribbak. Ha realisabb paraméterértékeket használunk, akkor az enantiomerfelesleg-értékek jóval kisebbek lesznek: $X = 10^{-4} \text{ M s}^{-1}$ és $\epsilon I = 10 \text{ M}^{-1}$ esetében stacionárius állapotban az ee értéke $0,50$, vagyis kisebb annál, amit a modell külön energiabetáplálás nélkül is elér. Nagy általánosságban megállapítható, hogy a fotonirradiancia szokásos földfelszíni értéke túlságosan kicsi ahhoz, hogy ilyen mechanizmus a valóságban is működhessen. A k_a és k_r paraméterek értékeit kisebbre választva nagyobb ee érték kapható stacionárius állapotban, de ekkor a valós rendszerekben a nappal-éjjel ciklusok problémája is fellép, ahol az ee nappali növekedését az éjszakai csökkenés gyakorlatilag megszüntetné. Ilyen szempontból az sem különösebben kedvező, hogy a Föld forgási sebessége már történelmi korok alatt is kimutathatóan csökkent,²²⁰ vagyis az élet keletkezésekor valószínűleg jóval rövidebb volt egy nappal. Matematikai szempontból $\Phi \gg 1$ is megoldás lehetne, de ez csak akkor lehetséges, ha a fotokémiai reakcióban a fény

pusztán a katalizátor szerepét tölti be, s maga a reakció termodinamikailag megengedett. Ez viszont ellentmondásban van azzal, hogy az itt vizsgált rendszerekben energiabetáplálásra van szükség.

4.2.3. Energiahordozó segédreagensek

Energiahordozó segédreagenst felhasználó modellek esetében a kiindulási anyag visszaalakulása egy önként végbemenő, nagy termodinamikai hajtóerejű reakcióval csatolódik. Az élő rendszerekben ez nagyon gyakran tapasztalt jelenség: az ATP egyfajta energiatároló-molekulaként működik, amelynek hidrolízise sok, egyébként nem kedvezményezett reakcióhoz biztosít energiát. Az itt vizsgált esetben az R és S molekulákból A-t visszaalakító lépést olyan lépéssel csatoltam, amely egyúttal egy P segédreagenst Q végtermékké alakít. Ezt fel lehet fogni zárt rendszerként is, későbbi elemzésünk szempontjából viszont a rendszer részének csak A, R és S-t tekintem, P és Q a környezetben lesznek. A koncentrációváltozásokat leíró differenciálegyenlet-rendszer következő:

$$\begin{aligned} \frac{d[A]}{dt} = & -k_a[A][R]^2 - k_a[A][S]^2 + k_r[R]^3 + k_r[S]^3 + \\ & + k_p([R] + [S])[P] - 2k_Q[A][Q] \end{aligned} \quad (E4.11)$$

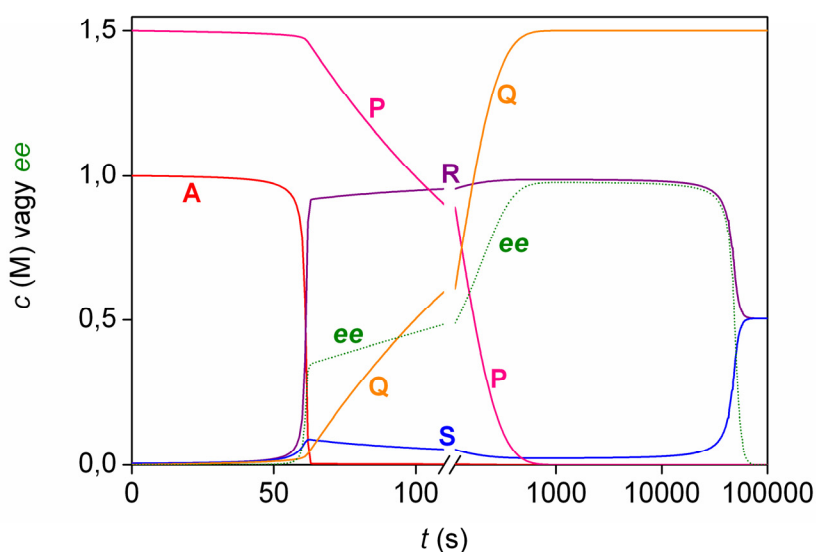
$$\frac{d[R]}{dt} = k_a[A][R]^2 - k_r[R]^3 - k_p[R][P] + k_Q[A][Q] \quad (E4.12)$$

$$\frac{d[S]}{dt} = k_a[A][S]^2 - k_r[S]^3 - k_p[R][S] + k_Q[A][Q] \quad (E4.13)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = -k_p([R] + [S])[P] + 2k_Q[A][Q] \quad (E4.14)$$

$$\frac{d[Q]}{dt} = k_p([R] + [S])[P] - 2k_Q[A][Q] \quad (E4.15)$$

Az A4.8. ábra tanúsága szerint gyakorlatilag homokirális állapot jön létre a korábbi stratégiáknál tapasztalttal összemérhető idő alatt.



A4.8. ábra. A koncentrációk és az enantiomerfelesleg időfüggése a Saito és Hyuga által javasolt modell¹⁰³ energiahordozó segédreagenssel kiegészített változatában.

Paraméterek: $k_a = 5 \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$; $k_r = 10^{-3} \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$; $k_p = 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; $k_Q = 10^{-10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; $[A]_0 = 1 \text{ M}$; $[R]_0 = 0,00505 \text{ M}$; $[S]_0 = 0,00495 \text{ M}$; $[P]_0 = 1,5 \text{ M}$; $[S]_0 = 0$.

A korábbiakhoz hasonlóan a k_p és k_Q paraméterek értékét úgy választottam meg, hogy nagy enantiomerfelesleg képződését eredményezzék. Ezen paraméterek értéke nagyságrendekkel változtatható anélkül, hogy a jelenség megszűnne. A homokirális állapot az A4.8. ábrán bemutatott kinetikai görbén akkor kezd el megszűnni, amikor a P anyag gyakorlatilag elfogy a rendszerből. A P reaktáns nagyobb kezdeti koncentrációja a homokirális állapot fennállásának idejét megnöveli. Valódi nyílt rendszerben P beáramlása korlátlan ideig stabil homokirális állapotot hozhat létre. A matematikai leírás P nagy és Q kicsi koncentrációi esetén ismét emlékeztet a Saito és Hyuga által eredetileg javasolt modellre, mert ilyenkor a segédreagens hatása egy olyan pszeudoelsőrendű folyamatnak felel meg, amelynek sebességi állandója $k_p[P]$.

4.2.4. nyílt rendszerek termodinamika analízise

Az előző fejezetben bemutatotthoz hasonló termodinamikai analízis nyílt rendszerekben is elvégezhető. Nyílt rendszerekben a rendszer szabadentalpiájának időbeli deriváltja pozitív is lehet akkor, ha az energia-beáramlás sebessége ezt ellensúlyozza.

A CSTR esetében az áramlás fenntartásához szükséges minimális szabadentalpia-betáplálás annak észrevétele után becsülhető, hogy az áramlás egyedüli, makroszkopikus változásokat okozó következménye az R és S molekulák eltűnése és az A molekulák megjelenése. Így a folyamat fenntartásához minimálisan szükséges energia-befektetés:

$$\begin{aligned} \frac{dG_V(\text{in})}{dt} = (\mu_A^* - \mu_R^*)([R] + [S]) \frac{v_{\text{flow}}}{V} + \\ + ([R] + [S]) \ln[A] - [R] \ln[R] - [S] \ln[S] RT \frac{v_{\text{flow}}}{V} \end{aligned} \quad (\text{E4.16})$$

Meg kell jegyezni, hogy az áramlás fenntartására ténylegesen fordított energia, amely származhat például gravitációs kölcsönhatásból, a valóságban ennél sokkal nagyobb lehet.

A fotokémiai esetben az elnyelt fotonok energiájának elégnek kell lennie az $R \rightarrow A$ átalakulás igényének fedezéséhez (21 kJ mol^{-1} , ebben a példában a sugárzás hullámhosszának ebből számolt maximuma $5,7 \mu\text{m}$). Így a minimális energia-bevitel:

$$\frac{dG_V(\text{in})}{dt} = -\Delta G^* \frac{\Phi_P \Phi}{V} (1 - 10^{-\epsilon I ([R] + [S])}) \quad (\text{E4.17})$$

A harmadik esetben a szabadentalpia-bevitel sebessége a P-t és Q-t tartalmazó alrendszer vizsgálatából számolható ki:

$$\frac{dG_V(\text{in})}{dt} = (\mu_P^* - \mu_Q^*) \frac{d[Q]}{dt} - \frac{d[Q]}{dt} \ln[Q] - \frac{d[P]}{dt} \ln[P] \quad (\text{E4.18})$$

A $\mu_P^* - \mu_Q^*$ különbséget az A4.8. ábrán feltételezett sebességi állandók 67 kJ mol^{-1} -nek rögzítik. A bemutatott egyenleteken alapuló részletes számításokkal igazolható, hogy az energiabetáplálás sebessége mindhárom nyílt rendszer esetében bármely időpontban meghaladja a rendszer szabadentalpia-változásának sebességét. Így termodinamikai szempontból ezek a modellek kifogástalanok.

4.3. A mikroszkopikus reverzibilitás²⁰⁴

A mikroszkopikus reverzibilitás a reakciókinetikában meglehetősen általánosan elfogadott elvnek számít.^{110,111,221} Sajnos jelentését elég gyakran pontatlanul fogalmazzák meg, és ez már önmagában sok félreértés forrása. Ebben a dolgozatban a mikroszkopikus reverzibilitás következő megfogalmazását használom: ha egy elemi reakció egyik irányban egy bizonyos atommagmozgás-sorozat révén megy végbe, akkor a visszairányú reakció számára nyitva kell legyen az az út, amely éppen az eredeti atommagmozgás-sorozat megfordítása.

A mikroszkopikus reverzibilitással leggyakrabban összemosott elvet részletes egyensúly elvének nevezik. Ennek lényege az, hogy kémiai rendszerben a valódi egyensúly állapotában minden egyes reakció oda- és visszairányú sebességének meg kell egyeznie. Kézenfekvőnek tűnik, hogy ez az elv következik a mikroszkopikus reverzibilitásból, de nem azonos vele. (Sajnos manapság tankönyvekben is elég gyakori jelenség az az általam igen kifogásolhatónak tartott gyakorlat, hogy egy természeti törvény és a következményei közötti különbséget összemossák a szerzők. A termodinamika első főtétele például nagyon gyakran megfogalmazzák úgy, hogy elsőfajú *perpetuum mobile* nem készíthető, noha ez csupán egy következménye a termodinamika pontosan megfogalmazott első főtételenek, ami ráadásul önmagában ebből a megállapításból nem is lenne levezethető.) Annyi azonban világos, hogy ha egy elv következményét kísérlet vagy megfigyelés cáfolja meg, az magát az elvet is megcáfolja. Ezért esetünkben nagyon is indokolt a mikroszkopikus reverzibilitás elvét és a részletes egyensúly elvét egyszerre vizsgálni.

A mikroszkopikus reverzibilitás elvének alátámasztására több gondolatmenetet is fel szokás idézni.¹⁰⁶ Az egyik ilyen a termodinamika második főtételeből való levezethetőség. Egy másik lehetséges érv az atommagok és elektronok mozgását leíró egyenleteknek az idő megfordításával szemben mutatott szimmetriájára hivatkozik. Ez a newtoni mechanika szempontjából vizsgálva feltétlenül igaz is, de a kvantummechanikai leírásnál már jóval zavarosabb a helyzet, hiszen a Schrödinger-egyenlet szokásos alkalmazásánál eleve figyelmen kívül hagyják az időt, és csak stacionárius állapotokat vizsgálnak. Az pedig külön furcsaság, hogy az első szokásos érvben hivatkozott második főtétel éppen az időbeli megfordítással szembeni szimmetriát törli meg, mert az izolált rendszer entrópiájáról tesz olyan megállapítást, hogy időben egy irányba változik („az entrópia az idő nyila”).²²²

Az 2.2. alfejezetben már volt róla szó, hogy a részletes egyensúly elvének nagy szerepe van a termék-visszaforratásos mechanizmusok körül kialakult vitában.¹⁰³⁻¹⁰⁹ Ezért a részletes egyensúly elve és a termodinamika második főtétele közötti kapcsolat tisztázását fontos elvi kérdésnek tartom, noha kevés gyakorlati haszonnal kecsegtet.

Tekintsünk egy általános kémiai reakciórendszert, amelyben a folyamatok sztöchiometriáját a következő egyenletek adják meg:

$$\sum_{j=1}^n \nu_{ij} A_j = 0 \quad (i = 1, 2, \dots, m) \quad (\text{E4.19})$$

A reakciók teljes száma m , az anyagfélések teljes száma n , A_j a j -dik anyagot jelöli, míg ν_{ij} az A_j anyagfélenség sztöchiometriai együtthatója az i -edik reakcióban. A szokásos konvenciók szerint ν_{ij} termékekre pozitív, reaktánsokra negatív, míg értéke nulla olyan anyagfélésekre, amelyek az i -edik reakcióban nem jelennek meg. Az E4.19. egyenleteket nyilvánvalóan meg lehet adni úgy, hogy ugyanazt a reakciót nem soroljuk fel egynél többször. Az egyes lépések visszafelé irányuló folyamatait figyelembe veszem, de nem úgy, hogy a listában kötelezően felsorolom az E4.19. egyenleteket megfordítását, hanem a szokásos konvenciókkal valamelyest ellentétben a reakciósebességet előjeles mennyiségként értelmezem. Pozitív előjel az odafelé, negatív előjel a visszafelé irányuló reakciót jelenti majd. A reakciókinetika egyik alapvető feltevése, hogy bármely kémiai reakciórendszer megadható elemi reakciók sorozataként. Célszerű ezért az összes E4.19.-ben szereplő egyenletet úgy megadni, hogy csak elemi reakciók forduljanak elő.

Az E4.19. egyenlet i -edik lépésének előjeles sebességét jelölje v_i (a sztöchiometriai együtthatók szokásos jele a görög ν , a reakciósebességé pedig a latin v , ezek azonban nagyon könnyen összekeverhetők, ezért a latin betűt másféle betűtípussal szedem ebben az alfejezetben). Néha szükség lesz arra, hogy az oda (v_{iF}) és visszafelé (v_{iR}) irányuló reakció sebességét megkülönböztessem. Ez lehetséges, mert minden lépés elemi reakció, s egy elemi lépés megfordítása is elemi reakció. A sebességekre így biztosan teljesül a következő összefüggés:

$$v_i = v_{iF} - v_{iR} \quad (\text{E4.20})$$

A v_i , v_{iF} és v_{iR} változók a koncentrációk folytonos függvényei, a tényleges függéseket a megfelelő sebességi egyenletek adják meg. Így az A_j anyagféleség koncentrációjának időbeli deriváltja a következőképpen adható meg:

$$\frac{d[A_j]}{dt} = \sum_{i=1}^m v_{ij} v_i \quad (j = 1, 2, \dots, n) \quad (\text{E4.21})$$

Ebben a képletben $[A_j]$ az A_j anyagféleség koncentrációját jelöli.

A termodinamika definiálja egy kémiai folyamat reakcióhányadosát (Q), ezt a definíciót az E4.19. reakciórendszerre alkalmazva kapjuk a következő képletet:

$$Q_i = \prod_{j=1}^n a_j^{v_{ij}} \quad (i = 1, 2, \dots, m) \quad (\text{E4.22})$$

Itt a_j az A_j anyagféleség aktivitását jelenti. Az aktivitások a koncentrációk folytonos függvényei, így Q_i is a koncentrációk folytonos függvénye. A reakcióhányados értéke a kémiai egyensúly állapotában megegyezik az egyensúlyi állandóval, amelyet itt K_i jelöl majd K_i nem függ a koncentrációktól vagy az aktivitásoktól.

A termodinamika második főtételeiből a korábban már bemutatott módszerrel (E4.2. egyenlet) a következő összefüggést lehet levezetni:

$$\sum_{i=1}^m v_i \ln \frac{Q_i}{K_i} \leq 0 \quad (\text{E4.23})$$

Két fontos ok miatt van szükség annak feltételezésére, hogy az E4.19. kémiai egyenletrendszer elemi reakciókból áll. Egyrészt a reakciósebesség szokásos definíciója valójában csak ilyen folyamatokra alkalmazható, mert másként a termékek keletkezésének és a reaktánsok fogyásának sebessége között nem feltétlenül teremtené egyértelmű kapcsolatot a reakció sztöchiometriája. Másrészt ha nem elemi reakciókat is szerepeltethetnénk, akkor az is előfordulhatna, hogy egy vagy több köztitermék kimarad a termodinamikai analízisből, s az érvényét vesztené.

Az elemi reakciók egyik leggyakrabban felhasznált tulajdonsága az, hogy eleget tesznek a kinetikai tömeghatás törvényének, vagyis sebességük megadható a következő képlettel:

$$v_i = \prod_{j=1}^n [A_j]^{\rho_j} \quad (\text{E4.24})$$

A képletben $\rho_j = -v_j$ minden $v_j < 0$ -ra és $\rho_j = 0$ minden más esetben. A kinetikai tömeghatás törvénye azonban a saját gondolatmenet szempontjából lényegtelen, sehol nem szükséges a teljesülése.

A részletes egyensúly elve szerint valódi egyensúlyban minden reakcióra érvényes a következő egyenlet:

$$v_{iF} = v_{iR} \quad (\text{E4.25})$$

Bármilyen kiindulási reaktánskoncentráció esetében létezik egyértelmű egyensúlyi állapot, ebből következően teljesülnie kell a következő összefüggésnek is:

$$Q_i K_i^{-1} = v_{iR} v_{iF}^{-1} \quad (\text{E4.26})$$

Ha $v_{iR} v_{iF}^{-1} \geq 1$, akkor $v_{iF} - v_{iR} \leq 0$, s ebből következően:

$$v_i \ln \frac{Q_i}{K_i} = (v_{iF} - v_{iR}) \ln \frac{v_{iR}}{v_{iF}} \leq 0 \quad (\text{E4.27})$$

Ugyanerre az egyenlőtlenségre jutunk $v_{iR} v_{iF}^{-1} \leq 1$, vagyis $v_{iF} - v_{iR} \geq 0$ esetében is. Ezért az E4.23. egyenlőtlenségben a bal oldalon összeadandó tagok egyike sem lehet pozitív, így maga az összeg sem lehet nullánál nagyobb. Vagyis a részletes egyensúly elve automatikusan biztosítja azt is, hogy a rendszer nem sérti meg a termodinamika második főtételét.

A kérdés megfordítása jóval érdekesebb probléma. Azt már a mikroszkopikus reverzibilitás első megfogalmazásakor is kijelentették, hogy nem következik a termodinamika második főtételéből, noha ezt több későbbi kutató is magától értetődőnek tartotta. Először tegyük fel, hogy létezik egyensúlyi állapotban olyan reakció (a k -adik), amelyre $v_k \neq 0$. Az általánosság megsértése nélkül azt is feltehetjük, hogy $v_k > 0$, hiszen ez csak a termék- és reaktánsoldal felcserélésének a kérdése az elemi reakciókban. Ha a k -adik reakció lineárisan független a többitől, akkor annak az újonnan definiált rendszernek is létezik egyensúlyi állapota, amelyben a reakciók és az egyensúlyi állandók értékei azonosak az eredetivel, kivéve a k -adik reakció egyensúlyi állandóját, amelyre $K_k^\delta = K_k + \delta$ teljesül. Jelölje a k -adik reakció sebességét ebben az

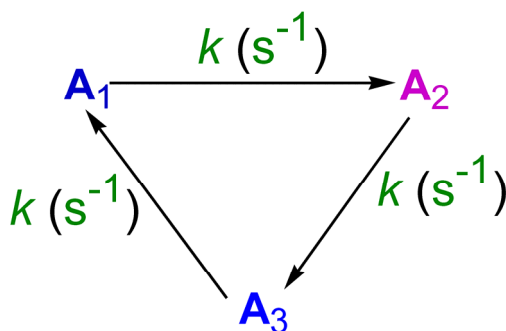
állapotban $v_{k,\delta}$. Más reakciók sebessége sem lesz feltétlenül azonos az eredeti v_i értékekkel, de ennek $Q_i = K_i$ ($i \neq k$) miatt nincs jelentősége. Mivel Q_k és v_k is a koncentrációk folytonos függvénye, léteznie kell olyan, kellően kicsiny δ -nak, amelyre $v_{k,\delta}$ még mindig pozitív. $Q_i = K_i$ -ből következően $\ln(Q_i/K_i) = 0$ igaz a k -adik reakció kivételével mindegyikre. Így viszont az E4.23. egyenletben felírt termodinamikai korlát nem teljesül, mert a benne lévő összeg egyetlen nem nulla tagot tartalmaz, amely pozitív:

$$\sum_{i=1}^m v_i \ln \frac{Q_i}{K_i} = v_{k,\delta} \ln \frac{K_k + \delta}{K_k} > 0 \quad (\text{E4.28})$$

Ebből az indirekt gondolamenetből az következik, hogy egyensúlyban $v_k = 0$ teljesül minden olyan folyamatra, amely lineárisan független a többitől.

Itt egy személyes jellegű közbevetésnek is helye van. Az előző bekezdésben ismertetett gondolatmenetet egy ideig bizonyítéknak gondoltam arra, hogy a részletes egyensúly elve szükségszerűen következik a termodinamika második főtételeből, mivel a reakciórendszer egyes tagjaira vonatkozó lineáris függetlenség jelentőségét nem ismertem fel. Ez a tévedés csak egy későbbi ellenőrzés során vált számomra nyilvánvalóvá. Ezután is a kapcsolat bebizonyítására törekedtem, néhány alkalommal egy-egy, később szintén hibásnak talált gondolatmenet ideiglenesen meg is tévesztett. Ez igen szépen példázza az önellenőrzés jelentőségét a tudományban. Végül több hónapos sikertelenség után fordult meg a fejemben először az a gondolat, hogy a bizonyítani kívánt állítás esetleg nem is igaz. Az állítás cáfolása meglehetősen könnyűnek bizonyult, egyszerű ellenpéldát lehetett adni rá, vagyis találni egy olyan rendszert, amelyben a részletes egyensúly elve nem teljesül, de a termodinamika második főtétele mégis összhangban van. A következő bekezdések ezt az ellenpéldát ismertetik.

Az ellenpélda a matematikai kinetikában háromszög-reakciónak¹¹¹ nevezett rendszeren alapul, s az A4.9. ábra mutatja be. Az eddig használt általános jelölések ebben a rendszerben $n = m = 3$, $v_{11} = v_{22} = v_{33} = -1$, $v_{12} = v_{23} = v_{31} = 1$, $v_{13} = v_{21} = v_{32} = 0$, $v_{1F} = k[A_1]$, $v_{2F} = k[A_2]$, $v_{3F} = k[A_3]$, $v_{1R} = v_{2R} = v_{3R} = 0$ és $K_1 = K_2 = K_3 = 1$. Az egyszerűség kedvéért a korábbi fejezetekhez hasonlóan felteszem, hogy ideális az oldat, vagyis az aktivitások koncentrációkkal helyettesíthetők a következő egyenletek szerint:



A4.9. ábra. A meg nem fordítható folyamatokból álló háromszög-reakció.

$$a_1 = [A_1]/c_0, \quad a_2 = [A_2]/c_0, \quad a_3 = [A_3]/c_0 \quad (\text{E4.29})$$

A c_0 standard koncentráció megválasztása nem befolyásolja a számításokat, mert a teljes anyagmennyiség a háromszög-reakcióban nem változhat. Az E4.23. egyenlőtlenség bal oldala ebben a rendszerben a következő alakot veszi fel:

$$\sum_{i=1}^3 \nu_i \ln \frac{Q_i}{K_i} = k[A_1] \ln \frac{[A_2]}{[A_1]} + k[A_2] \ln \frac{[A_3]}{[A_2]} + k[A_3] \ln \frac{[A_1]}{[A_3]} \quad (\text{E4.30})$$

Átrendezés után az $\alpha = [A_1]/[A_3]$ és $\beta = [A_2]/[A_3]$ új, pozitív értékű változók bevezetésével összefüggésünk a következő alakra hozható:

$$\sum_{i=1}^3 \nu_i \ln \frac{Q_i}{K_i} = k[A_3] [(1 - \alpha) \ln \alpha + (\alpha - \beta) \ln \beta] \quad (\text{E4.31})$$

A következőkben bizonyítom, hogy bármely pozitív valós α és β számpárra igaz a következő egyenlőtlenség:

$$(1 - \alpha) \ln \alpha + (\alpha - \beta) \ln \beta \leq 0 \quad (\text{E4.32})$$

Hat eset különböztethető meg:

$$1. \quad 0 < \alpha \leq \beta \leq 1$$

Ekkor $0 \leq -\ln \beta \leq -\ln \alpha$ és $0 \leq \beta - \alpha \leq 1 - \alpha$. Tehát $-\ln \beta (\beta - \alpha) \leq -\ln \alpha (1 - \alpha)$, amely átrendezhető az E4.23. egyenlet formájába.

2. $0 < \alpha \leq 1 \leq \beta$

Ekkor $\ln \alpha \leq 0 \leq \ln \beta$ és $\alpha - \beta \leq 0 \leq 1 - \alpha$. Tehát $(1 - \alpha) \ln \alpha \leq 0$ és $(\alpha - \beta) \ln \beta \leq 0$, amelyek összege adja az E4.23. egyenletet.

3. $1 \leq \alpha \leq \beta$

Ekkor $0 < \ln \alpha < \ln \beta$, $\alpha - \beta < 0$ és $1 - \alpha < 0$. Tehát $(1 - \alpha) \ln \alpha < 0$ és $(\alpha - \beta) \ln \beta < 0$, amelyek összege adja az E4.23. egyenletet.

4. $0 < \beta \leq \alpha \leq 1$

Ekkor $\ln \beta \leq \ln \alpha \leq 0$, $0 \leq \alpha - \beta$ és $0 \leq 1 - \alpha$. Tehát $(1 - \alpha) \ln \alpha \leq 0$ és $(\alpha - \beta) \ln \beta \leq 0$, amelyek összege adja az E4.23. egyenletet.

5. $0 < \beta \leq 1 \leq \alpha$

Ekkor $\ln \beta \leq 0 \leq \ln \alpha$ és $1 - \alpha \leq 0 \leq \alpha - \beta$. Tehát $(1 - \alpha) \ln \alpha \leq 0$ és $(\alpha - \beta) \ln \beta \leq 0$, amelyek összege adja az E4.23. egyenletet.

6. $1 \leq \beta \leq \alpha$

Ekkor $0 \leq \ln \beta \leq \ln \alpha$ és $0 \leq \alpha - \beta \leq \alpha - 1$. Tehát $\ln \beta (\alpha - \beta) \leq \ln \alpha (\alpha - 1)$, amely átrendezhető az E4.23. egyenlet formájába.

Ez a hat eset α és β egymással és 1-gyel való összehasonlítását illetően minden lehetőséget magában foglalt, így összességében az állítást igazoltuk. Szinte biztos, hogy az itt ismertetettnél elegánsabban is bizonyítható az E4.23. egyenlet. Összefoglalásként elmondható, hogy a részletes egyensúly elve elégséges, de nem szükséges feltétele a termodinamika második főtételével való összhangnak.

A mikroszkopikus reverzibilitás elvének magyarázatára és alátámasztására gyakran hozzák fel azt az érvet, hogy a reakcióban definiálható potenciálfelületen (vagyis az elektronenergiát az atommag-koordináták függvényében megadó összefüggésben) egy adott pont energiája nem függ attól, hogy milyen trajektórián mozog a rendszer. Néha ezt szemléletes analógiával úgy is megfogalmazzák, hogy egy hegyen át megtalált legrövidebb út visszafelé is a legrövidebb út.¹⁰⁵ Ezzel az érvel az alapvető baj, hogy a potenciálfelületek szokásos bevezetésénél a Born-Oppenheimer közelítést és a stacionárius állapot feltételezését (az időtől független Schrödinger-egyenletet) is használják. Egyik sem vezethető vissza korábban megismert törvényekre, s érvényességük a potenciálfelület nyeregponjtait jelentő átmeneti állapotok vizsgálatánál már nem olyan magától értetődő, mint a minimumokat jelentő stabil szerkezeteknél. A reakciók bemutatására gyakran használt, potenciálfelületen való

mozgást elképzelő szemléletes kép éppen az említett előfeltételezéseken múlik, így érvényességi körük is hasonló.

Kísérleti információk is azt mutatják, hogy a kémiai reakciók dinamikájának potenciálfelületen keresztüli elképzelésének korlátai vannak. A gázreakciók kinetikájában viszonylag nagy számban ismeretesek olyan folyamatok, amelyek a hőmérséklet emelkedésével lassulnak, noha nincs ok nem elemi reakcióknak feltételezni őket.²²³ Erre elvételre ugyan, de az oldatreakciók között is ismert példa.²²⁴ Egy 2011-ben publikált, részletes elméleti és kísérleti adatokra egyszerre támaszkodó munkában még nyilvánvalóbbá tették az elméleti hiányosságokat, példaként a metilhidroxikarbén ($\text{CH}_3\text{-C-OH}$) lehetséges reakcióit vizsgálták 11 K hőmérsékleten.²²⁵ A metilhidroxikarbén acetaldehiddé alakulásának számolt aktiválási szabadentalpiája 117 kJ mol^{-1} , a vinil-alkohollá alakulása pedig 95 kJ mol^{-1} -nak bizonyult. Ennek ellenére a kísérletekben csak acetaldehid képződését tapasztalták 66 perces felezési idővel. A jelenség magyarázata a kvantummechanikai alagúthatás, de ezt pusztán a hagyományos módon meghatározott potenciálfelületből nem lehet megjósolni. A cikket kísérő kommentárjában²²⁶ egy szerzőktől független szakértő is a Born-Oppenheimer közelítés feladásának szükségességét látta az eredményekben, ami a potenciálfelületeken való mozgás szemléletes, de minden bizonnyal túlságosan leegyszerűsített elképzelésének korlátaira utal.

dc_255_11

5. A királis erősítés és az abszolút aszimmetrikus szintézis sztochasztikus modelljei

A fejezetben szereplő sztochasztikus modelleket az egyszerűbb példáktól az összetettebbek felé haladva ismertetem. Ez a sorrend általában nem azonos a róluk szóló publikációk megjelenésének időrendjével, de logikai szempontból sokkal jobban megfelel az értekezés céljának.

5.1. A racemizáció sztochasztikus leírása^{200,212}

A racemizációs folyamatok a kémiai mechanizmustól függetlenül mindig szimmetrikus binomiális eloszlással jellemezhető termékelegyet adnak. Legyen N a királis molekulák teljes száma. Annak a valószínűsége, hogy az R enantiomerből éppen r molekula képződik, egyszerű képlettel adható meg:

$$P(r) = \binom{N}{r} 0,5^N \quad (\text{E5.1})$$

Ez az eloszlás bevezető statisztika-tankönyvekben is megtalálható,²²⁷ általában az érmedobás példáján szemléltetve. Az R molekulák számára ($0 \leq r \leq N$) és móltörtjére ($0 \leq x_R = r / N \leq 1$) vonatkozó várható értékek:

$$\langle r \rangle = 0,5N \quad \langle x_R \rangle = 0,5 \quad (\text{E5.2})$$

Az r és x_R változók szórása a következő:

$$\sigma_r = 0,5\sqrt{N} \quad \sigma_{x_R} = \frac{0,5}{\sqrt{N}} \quad (\text{E5.3})$$

Az enantiomerfeleslegre vonatkozó várható érték már általában nem található meg statisztikai zsebkönyvekben, de egy kicsit bonyolultabb képlettel megadható:

$$\langle ee \rangle = \frac{1}{N} \prod_{i=1}^l \frac{2i+1}{2i} = \frac{(2l+1)!}{l!l!2^{2l}N} = \binom{2l}{l} \frac{2l+1}{2^{2l}N} \approx \sqrt{\frac{2}{\pi N}} \quad (\text{E5.4})$$

A képletben szereplő l definíciója N paritásától függ:

$$l = \begin{cases} 0,5N - 1 & \text{páros } N \text{ esetében} \\ 0,5(N - 1) & \text{páratlan } N \text{ esetében} \end{cases} \quad (\text{E5.5})$$

Az enantiomerfelesleg szórását a következő képlettel lehet megadni:

$$\sigma_{ee} = \sqrt{\frac{1}{N} - \frac{1}{N^2} \binom{2l}{l} \binom{2l}{l} \frac{(2l+1)^2}{2^{4l}}} \quad (\text{E5.6})$$

Kellően nagy N esetén a szimmetrikus binomiális eloszlás közelíthető a normális eloszlással. Így a korábbi irodalomban már bevezették az $ee_{1/2}$ -del jelölt értéket, amely azt az enantiomerfelesleget jelenti, amelynél nagyobb pontosan 50 %-os valószínűséggel keletkezik. Ennek becslésére az irodalom a következő képletet használja:¹¹³

$$ee_{1/2} = \frac{0,6743}{\sqrt{N}} \quad (\text{E5.7})$$

Azt is gyakran írják a szakirodalomban, hogy racém elegyekben nagyon valószínűtlen, hogy a két enantiomerból pontosan ugyanannyi molekula legyen.^{115,116} Ez N páratlan értékeire eleve lehetetlen, míg páros N értékekre a valószínűséget az $r = 0,5N$ helyettesítéssel az E5.1. egyenletből lehet kiszámolni.

A paritássértés-energiával kapcsolatos elméleti megfontolások azt mutatták, hogy egyazon molekula két enantiomerjének energiája között is felléphet egy csekély különbség.¹² Ennek a hatásnak a leírására vezettem be az ε paraméter ($\varepsilon \leq 0,5$), amely lényegében azt fejezi ki, hogy 0,5-nél mennyivel nagyobb a valószínűsége annak, hogy az enantiomerpár tagjai közül a kedvezményezett keletkezik (a dolgozat további részeiben ez mindig az R enantiomer lesz). A paraméter értéke kapcsolatba hozható az enantiomerek közötti energiakülönbséggel (ΔE) a hőmérséklet (T) és a gázállandó (R) felhasználásával:

$$\varepsilon = \frac{\Delta E}{4RT} \quad (\text{E5.8})$$

Az ilyen, csekély aszimmetriát mutató rendszerben is binomiális eloszlás írja le a végállapotot, de szimmetriája megszűnik:

$$P(r, s) = \binom{r+s}{r} (0,5 + \varepsilon)^r (0,5 - \varepsilon)^s \quad (\text{E5.9})$$

A különböző várható értékekre és szórásokra a következő képletek adhatók meg:

$$\langle r \rangle = (0,5 + \varepsilon)N \quad \langle x_R \rangle = 0,5 + \varepsilon \quad (\text{E5.10})$$

$$\sigma_r = \sqrt{N(0,5 + \varepsilon)(0,5 - \varepsilon)} \quad \sigma_{x_R} = \sqrt{\frac{(0,5 + \varepsilon)(0,5 - \varepsilon)}{N}} \quad (\text{E5.11})$$

Kiszámolható annak a valószínűsége is, hogy a kedvezményezett enantiomer keletkezik nagyobb mennyiségben (W):

$$\begin{aligned} W &= 0,5 + 0,5 \times \sum_{i=0}^l (P(N-r, r) - P(r, N-r)) = \\ &= 0,5 + 0,5 \times \sum_{i=0}^l (-1)^i \varepsilon^{2i+1} \frac{2^{2i-2l+1} (2l+1)!}{(2i+1)! i! (l-i)!} \cong 0,5 + 2\varepsilon \sqrt{\frac{N}{2\pi}} \end{aligned} \quad (\text{E5.12})$$

Az egyenlet utolsó része olyan közelítés, amelynek háttérében a faktoriálisok közelítésére használt Stirling-formula van és W 0,6-nél kisebb értékeire igen jól működik. Az E5.9.–E5.12. képletek a szimmetrikus binomiális eloszlásra jellemző összefüggéseket adják $\varepsilon = 0$ esetében. Az $\varepsilon \neq 0$ esetben ee várható értékére és szórására nem sikerült analitikus képletet levezetnem, de azt megmutattam, hogy a várható érték nem lehet kisebb az $\varepsilon = 0$ esetben az E5.6. egyenlet által megadottnál:

$$\langle ee \rangle \geq \langle ee \rangle_{\varepsilon=0} \quad (\text{E5.13})$$

5.2. Sztochasztikus térképezés

A folytonos függvényeket használó determinisztikus kinetikai megközelítés azért működik az esetek nagy részében minden gyakorlati célra kifogástalanul, mert a szokásos kémiai rendszerekben a molekulák száma óriási. Sztochasztikus gondolatmenetekre általában akkor van szükség, ha valamelyik csekély számban jelen lévő részecskéknek is nagy hatása van a folyamatra. Ez így persze nem kvantitatív kijelentés. A CDS megközelítés elvileg minden esetben jobb leírását adja a valóságnak,

mint a determinisztikus, de gyakran a kísérletek értelmezése szempontjából a lényegesen kisebb matematikai nehézségekkel járó determinisztikus leírás is megfelel. Ebben a fejezetben arra keresem a választ, milyen feltételek szükségesek ahhoz, hogy a sztochasztikus kinetikai megközelítés használata szükségeszerű legyen. Az eljárást sztochasztikus térképezésnek nevezem: lényegében egy kémiai modell paraméterterének azon részletét azonosítja, ahol a determinisztikus leírás már nem kielégítő. Két viszonylag egyszerű, királis anyagokat nem tartalmazó példát használok: az elsőrendű reakcióhálózatokat és a Michaelis–Menten-mechanizmust.

5.2.1. Elsőrendű reakcióhálózat²¹¹

Az elsőrendű reakciórendszerek egy igen általános leírásában n különböző részecske ($A_1, A_2, \dots, A_n$) szerepel, amelyek mindegyike átalakulhat bármelyik másikká. Így bármely, a részecskékből készíthető pároshoz kémiai reakciót rendelünk:



Az E5.14. egyenletben k_{ij} annak az elsőrendű folyamatnak az elsőrendű sebességi állandója (mértékegység: s^{-1}), amelyben az A_i részecske A_j -vé alakul. A teljesség kedvéért célszerű a változást nem jelentő folyamatok ($A_i \rightarrow A_i$) sebességi állandóját is definiálni $k_{ii} = 0$ formájában. A hálózatban így legfeljebb $n(n - 1)$ különböző sebességi állandó van, de ezek közül néhánynak az értéke lehet nulla. A sebességi állandók többnyire nem függetlenek egymástól, mert kémiai (leggyakrabban termodinamikai) megfontolások miatt különböző kényszerfeltételeknek kell eleget tenniük. Az itt bemutatott általános kezelésmód nem függ ezektől a kényszerfeltételektől, vagyis azok hiányában és jelenlétében pontosan ugyanúgy alkalmazható. A sebességi állandókat célszerű mátrixformában megadni, az így létrehozott mátrixot $\underline{k}$ -val jelölöm:

$$\underline{k} = \begin{pmatrix} 0 & k_{12} & \cdots & k_{1n} \\ k_{21} & 0 & \cdots & k_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{n1} & k_{n2} & \cdots & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{E5.15})$$

Az E5.14. egyenlet minden egyes folyamatában 1:1 sztöchiometria érvényesül, így az anyagmegmaradás miatt a koncentrációk összege állandó lesz a rendszerben. Koncentrációkat használó determinisztikus számolásoknál a matematikai leírás

egyszerűsítésére szokás dimenziómentes koncentrációkat bevezetni. Ez itt is hasznos: az A_i részecske dimenziómentes koncentrációja (Π_i) a részecskék állandó koncentrációösszegével való osztással képezhető:

$$\Pi_i = \frac{[A_i]}{\sum_{j=1}^n [A_j]_0} \quad (\text{E5.16})$$

Ha az E5.14. egyenletek nem 1:1 sztöchiometriát mutatnak, akkor ezt a tényt a dimenziómentes koncentrációk definíciójában is tükröztetni kell. Ennek jelölése jelentősen bonyolítaná a következő fejezetben az egyenletek felírását, ugyanakkor lényegi elemmel nem gazdagítaná az elemzést, ezért ettől az általánosítástól eltekintek.

Habár itt elsősorban a kiválasztott modell sztochasztikus kinetikai leírásának a lehetőségeit keresem, a determinisztikus megoldás felírása is lényeges, mert a sztochasztikus esetben is lehet majd rá támaszkodni. A dimenziómentes koncentrációkra vonatkozó differenciálegyenletek alakja:

$$\frac{d\Pi_i}{dt} = -\left(\sum_{j=1}^n k_{ij}\right)\Pi_i + \left(\sum_{j=1}^n k_{ji}\Pi_j\right) \quad (\text{E5.17})$$

Ez homogén, elsőrendű, lineáris, közönséges differenciálegyenlet-rendszert, amelynek megoldása jól ismert a matematikában, mátrixformalizmussal könnyen fel is írható. Ehhez a $\underline{k}$ mátrixot diagonális elemekkel kiegészítve érdemes a következő $\underline{\underline{kk}}$ mátrixot definiálni:

$$\underline{\underline{kk}} = \begin{pmatrix} -\sum_{j=1}^n k_{1j} & k_{12} & \cdots & k_{1n} \\ k_{21} & -\sum_{j=1}^n k_{2j} & \cdots & k_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{n1} & k_{n2} & \cdots & -\sum_{j=1}^n k_{nj} \end{pmatrix} \quad (\text{E5.18})$$

A $\underline{\underline{kk}}$ mátrix használata jelentősen leegyszerűsíti az E5.17. egyenletrendszer felírását a dimenziómentes koncentrációkból készített oszlopvektor ($\underline{\Pi}$) használatával:

$$\frac{d\underline{\Pi}}{dt} = \underline{kk}^T \underline{\Pi} \quad (\text{E5.19})$$

A felső indexbe tett T itt transzponálást jelent. Magát a megoldást a mátrixexponenciális függvény (expm) használatával igen tömören meg lehet adni:

$$\underline{\Pi}(t) = \expm(\underline{kk}^T t) \underline{\Pi}(0) \quad (\text{E5.20})$$

A $\underline{\Pi}(0)$ vektor a kezdeti feltételeket jelenti itt, vagyis a dimenziómentes koncentrációk értékét $t = 0$ időpontban. Az egyedi Π_i függvényeket a $\underline{kk}$ mátrix sajátértékeinek felhasználásával lehet megadni. Legyen m a $\underline{kk}$ mátrix különböző sajátértékeinek száma, $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m$ maguk a sajátértékek, $l_1, l_2, \dots, l_m$ pedig a sajátértékek multiplicitása ugyanabban a sorrendben megadva. Így a multiplicitásokra a következő egyenlet érvényes:

$$n = \sum_{i=1}^m l_i \quad (\text{E5.21})$$

A $\underline{kk}$ mátrix minden sorösszege nulla, így a mátrix szinguláris, vagyis legalább egy sajátértéke nulla. Az E5.20. egyenletben is megadott megoldást egyedi Π_i függvényekként a következőképpen lehet felírni:

$$\Pi_i(t) = \sum_{j=1}^m \sum_{l_j}^{l_j} C_{i,j} t^{j-1} e^{\lambda_j t} \quad (\text{E5.22})$$

A sajátértékek között lehetnek komplex számok is. A $\underline{kk}$ mátrix minden eleme valós, ezért a komplex sajátértékek csakis komplex konjugáltjukkal párban fordulhatnak elő. Ilyen esetekben mindig lehetséges a megoldások megadása olyan formában, amely csak valós szinusz- és koszinuszfüggvényeket használ, vagyis nincs szükség komplex függvénytanra. A $C_{i,j}$ állandók értékét a kezdeti feltételek ismeretében lehet kiszámolni.

Az E5.14. reakcióhálózat CDS megközelítésű leírásában először az állapotok számát kell tisztázni. Egy adott állapotban a_i jelentse az A_i részecskék számát, N pedig a molekulák teljes számát (ez a megadott sztöchiometria mellett időtől független állandó). Az anyagmegmaradás miatt az a_i értékek összege éppen N lesz bármely állapotban:

$$N = \sum_{i=1}^n a_i \quad (\text{E5.23})$$

Az állapotok számát (M) kombinatorikai gondolatmenettel lehet megadni: ez valójában az E5.23. diofantoszi egyenlet nemnegatív egész számokból álló megoldásainak száma. Ilyen típusú problémák megoldása a matematikai szakirodalomból ismert,²²⁸ M -et egyetlen binomiális együtthatóval meg lehet adni:

$$M = \binom{N+n-1}{n-1} = \frac{(N+n-1)!}{(n-1)!N!} \quad (\text{E5.24})$$

Ahogy már korábban is szó volt róla, a CDS módszer használatánál gyakran szükséges rendezőfüggvényt keresni. Az E5.14. reakcióhálózathoz a következő rendezőfüggvény adható meg:

$$f(a_1, a_2, \dots, a_n) = 1 + \sum_{i=2}^n \sum_{j=1}^{a_i} \binom{N-j+i-1 - \sum_{h=i+1}^n a_h}{i-2} \quad (\text{E5.25})$$

A reakciórendszer CDS megközelítésű alapegyenlete a következőképp írható fel:

$$\begin{aligned} \frac{dP(a_1, a_2, \dots, a_n)}{dt} = & - \left(\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n a_i k_{ji} \right) P(a_1, a_2, \dots, a_n) + \\ & + \left(\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n (a_i + 1) k_{ji} P(a_1, a_2, \dots, a_i + 1, \dots, a_j - 1, \dots, a_n) \right) \end{aligned} \quad (\text{E5.26})$$

Ez az egyenlet – hasonlóan az E5.17. egyenlethez – homogén, elsőrendű, lineáris, közönséges differenciálegyenlet-rendszer. A rendezőfüggvény felhasználásával mátrixformában is meg lehet adni a 2.3. fejezetben elmondottak szerint az $\underline{\Omega}$ mátrix definiálásával. Ha csak egyetlen molekula van a rendszerben ($N = 1$), az E5.26. egyenlet lényegében azonos lesz E5.17. egyenlettel, csak az ismeretlenként dimenziómentes koncentrációk helyett állapotvalószínűségek szerepelnek. Így a determinisztikus és a sztochasztikus megközelítés közötti kapcsolat nyilvánvalóan látható.

A CDS-módszernél a $P(a_1, a_2, \dots, a_n)$ időfüggő állapotvalószínűségek a rendszerről minden információt megadnak. Ennek ellenére gyakran nagyon hasznos olyan időfüggő mennyiségeket definiálni, amelyek a kémiai tapasztalatokkal sokkal szemléletesebben

összevethetők. Egy ilyen mennyiség az A_i molekulák számának várható értéke, amelynek definíciója:

$$\langle a_i \rangle = \sum_{\min d \text{ az } M \text{ állapot}} a_i P(a_1, a_2, \dots, a_n) \quad (\text{E5.27})$$

Az A_i molekulák számának négyzetére vonatkozó várható érték is lényeges mennyiség:

$$s_{i,i} = \sum_{\min d \text{ az } M \text{ állapot}} a_i^2 P(a_1, a_2, \dots, a_n) \quad (\text{E5.28})$$

Az A_i molekulák számának szórása pedig így definiálható:

$$\sigma_i = \sqrt{s_{i,i} - \langle a_i \rangle^2} \quad (\text{E5.29})$$

Annak a valószínűsége, hogy a rendszerben adott időpontban pontosan egy előre megadott számú (L) A_i molekula van, úgy adható meg, hogy az összes olyan állapot valószínűségét összegezzük, amelyben $a_i = L$ teljesül:

$$P_i(L) = \sum_{\min \text{ den } a_i = N \text{ állapot}} P(a_1, a_2, \dots, a_i = L, \dots, a_n) \quad (\text{E5.30})$$

Sok gyakorlati esetben elegendő a felsorolt mennyiségek némelyikének meghatározása, s nincs szükség a $P(a_1, a_2, \dots, a_n)$ függvények teljes készletéből álló megoldásra. A molekulaszámokra vonatkozó várható értékek a determinisztikus megoldás segítségével könnyen megadhatók:

$$\langle a_i \rangle = \Pi_i N \quad (\text{E5.31})$$

A szórás meghatározásához még egy mennyiséget kell definiálni, amely egy molekulapáros molekulaszámainak szorzatához rendelhető várható értékkel azonos:

$$s_{i,j} = s_{j,i} = \sum_{\min d \text{ az } M \text{ állapot}} a_i a_j P(a_1, a_2, \dots, a_n) \quad (\text{E5.32})$$

Az E5.26. egyenletből a következő differenciálegyenletek következnek:

$$\frac{ds_{i,i}}{dt} = (-2s_{i,i} + N\Pi_i) \sum_{j=1}^n k_{ij} + \sum_{j=1}^n (2s_{i,j} + \Pi_j) k_{ji} \quad (\text{E5.33})$$

$$\begin{aligned} \frac{ds_{i,j}}{dt} = & -s_{i,j}k_{ji} - s_{j,i}k_{ij} - \Pi_i k_{ij} - \Pi_j k_{ji} + s_{i,i}k_{ij} + s_{j,j}k_{ji} + \\ & + \sum_{h=1, h \neq j, h \neq i}^n (s_{j,h}k_{hj} + s_{i,h}k_{hi} - s_{h,j}k_{jh} - s_{h,i}k_{ih}) \end{aligned} \quad (\text{E5.34})$$

Az E5.33. és E5.34. differenciálegyenletek segítségével $s_{i,i}$ és $s_{i,j}$ időfüggése megadható az egyedi állapotvalószínűségek meghatározása nélkül, vagyis $\langle a_i \rangle$ és szórása is kiszámolható.

Elsőrendű reakcióhálózatban használható az általam 'függetlenmolekulamegközelítésnek' nevezett módszer, amely azon alapul, hogy az ilyen rendszerekben soha nem kell két molekula egymással való kölcsönhatásával számolni. Ennek a módszernek a lényege, hogy egyetlen kiszemelt molekula történetét leírhatjuk úgy, hogy a többi molekulát figyelmen kívül hagyjuk. Az egyes molekulafajták egymásba alakulásai valószínűségi értelemben egymástól független események, ezért a végső valószínűségeket az egyedi molekulákra kapott függvények szorzataként adhatjuk meg. Különösen kedvező ez az eljárás abban a gyakorlatban nem is ritka esetben, amikor a kezdeti állapotban csak egyetlen molekulaféleség volt jelen. Ilyen körülmények között a $P(a_1, a_2, \dots, a_n)$ függvényt könnyen meg lehet adni a Π_i függvényekből:

$$P(a_1, a_2, \dots, a_n) = \frac{N!}{\prod_{i=1}^n a_i!} \prod_{i=1}^n \Pi_i^{a_i} \quad (\text{E5.35})$$

A $P_i(L)$ valószínűség is igen egyszerű formában adható meg ebben az esetben:

$$P_i(L) = \binom{N}{L} \Pi_i^L (1 - \Pi_i)^{N-L} \quad (\text{E5.36})$$

Az A_i molekulafajtára definiálható valószínűségi eloszlás tehát binomiális eloszlás. Ez $\langle a_i \rangle$ szórásának megadását leegyszerűsíti:

$$\sigma_i = \sqrt{\Pi_i (1 - \Pi_i) N} \quad (\text{E5.37})$$

A gyakorlatban végzett mérések során az egyes komponensekre történő analízisnél ritkán lehetséges, hogy a módszer minden egyes molekulát detektáljon. A mérési módszert ezért általában valamiféle detektálási hatékonysággal (p) lehet jellemezni,

amely lényegében annak a valószínűsége, hogy egy kiszemelt molekula hatással van a mért jelre. Ha a mérési eljárás során mintavétel történik (tehát a teljes térfogatnak csak egy részét analizáljuk), ennek a hatása is beépíthető p értékebe. Ilyen körülmények között annak a valószínűsége, hogy pontosan L darab A_i molekulát detektálunk:

$$D_i(L) = \sum_{j=L}^N \binom{j}{L} p^L (1-p)^{j-L} P_i(L) \quad (\text{E5.38})$$

Abban az esetben, ha kezdetben csak egyetlen molekulaféleség van jelen, az előbbi képlet jelentősen leegyszerűsödik, lényegében binomiális eloszlást ír le:

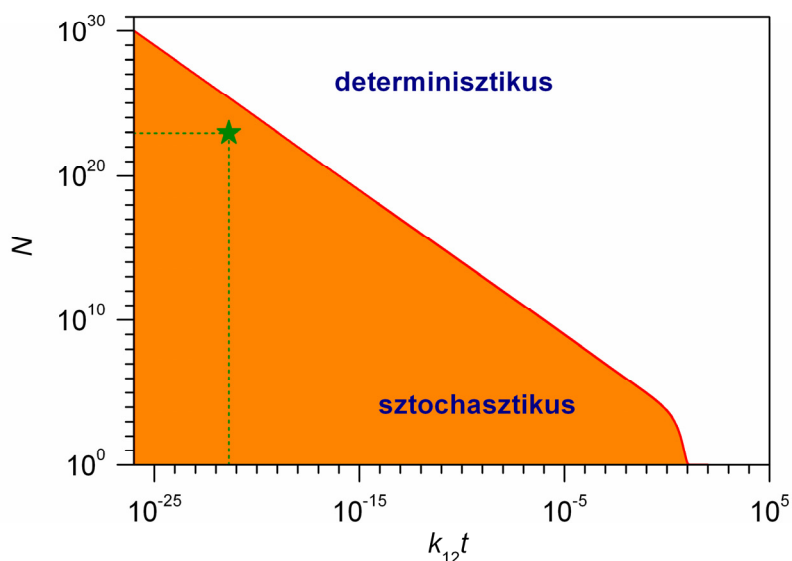
$$D_i(L) = \binom{N}{L} p^L \Pi_i^L (1 - p\Pi_i)^{N-L} \quad (\text{E5.39})$$

A D_i várható értéke és szórása az E5.31. és E5.37. egyenletekkel számolható Π_i helyére $p\Pi_i$ -t írva. A fejezet további részében lévő bekezdések konkrét elsőrendű reakcióhálózatok sztochasztikus térképeit ismertetik.

A meg nem fordítható elsőrendű bomlás az általános sémának az a konkrét esete, amelyben $n = 2$, $k_{21} > 0$ és $k_{12} = 0$ teljesül. Ez az egyszerű elsőrendű reakció klasszikus példája, amelyet a bevezető reakciókinetika-tankönyvek tárgyalnak. Sok esetben bonyolultabb reakciók leírása is egyszerűsíthető erre az esetre a reagáló anyagokat egy kivételével nagy feleslegben használva a meghatározó reaktánshoz képest. A radioaktív bomlást is elsőrendű kinetika írja le, ebben az esetben a folyamat sztochasztikus jellegét tankönyvek is gyakran megemlítik. Maga a leírás jól ismert, és gyakran irodalmi hivatkozások megadása nélkül is használják a szakcikkek.²²⁹

A sztochasztikus térképezés a paramétertér azon részét azonosítja, amelyben a sztochasztikus kinetikai megfontolások használata elkerülhetetlen. Ez nemcsak a paraméterek értékétől függ, hanem a vizsgált tulajdonságtól is. Az általam követett konvenció szerint a determinisztikus megközelítés már nem használható, ha egy mennyiség sztochasztikus kinetikai leírásából következő szórása meghaladja értékének 1%-át (tehát a relatív szórás 0,01-nél nagyobb). Természetesen az 1%-os küszöb választása önkényes, leginkább a kinetikában gyakran használatos koncentráció-meghatározási módszerek sajátosságaihoz igazodik.

Meg nem fordítható, elsőrendű reakció esetében a termékmolekulák (A_2) száma által meghatározott sztochasztikus tartomány a következő egyenlőtlenséggel adható meg:



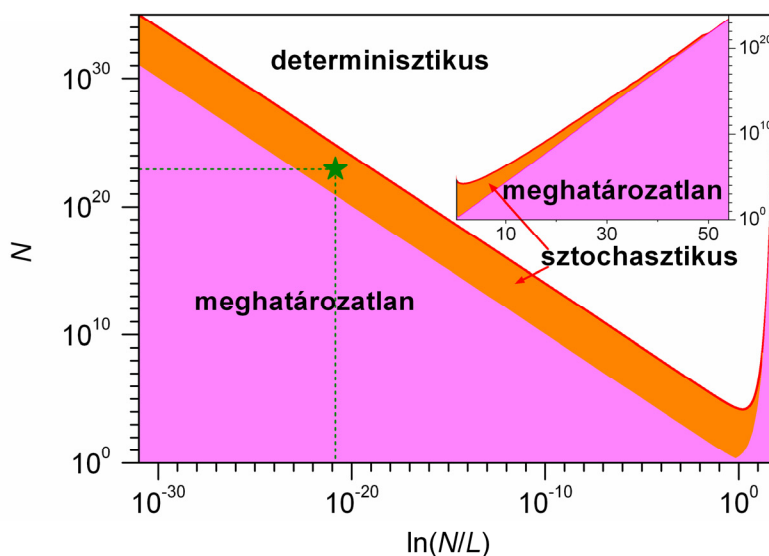
A5.1. ábra. A meg nem fordítható elsőrendű reakció sztochasztikus térképe a keletkezett molekulák száma alapján. Csillag: a ^{209}Bi felezési idejének meghatározásánál használt körülmények.²²⁹

$$0,01 \geq \sqrt{\frac{e^{-k_{12}t}}{(1 - e^{-k_{12}t})N}} \quad (\text{E5.40})$$

A térképet az A5.1. ábra mutatja be. A térkép készítéséhez érdemes paraméterkombinációt használni ($k_{12}t$) és nem külön-külön a két paramétert, mert maga a térkép csak ettől a mennyiségtől függ, így a grafikus ábrázolás egyszerűbb. A térkép egy olyan pontot is megjelöl, amelyre közvetlenül mért adat van abból a kísérletsorból, amelyben a bizmut 209-es tömegszámú izotópjának radioaktivitását kimutatták és felezési idejét meghatározták.²²⁹

Az elsőrendű folyamatokkal kapcsolatos gyakori probléma $k_{12}t$ érték meghatározása ismert L és N értékekből (tehát a bomlási állandó meghatározása ismert idejű kísérlet után, vagy a minta korának meghatározása ismert bomlási állandó esetében). Ennek várható értékét a következő képlet adja meg:

$$\langle k_{12}t \rangle = \ln \frac{N+1}{L+1} \quad (\text{E5.41})$$



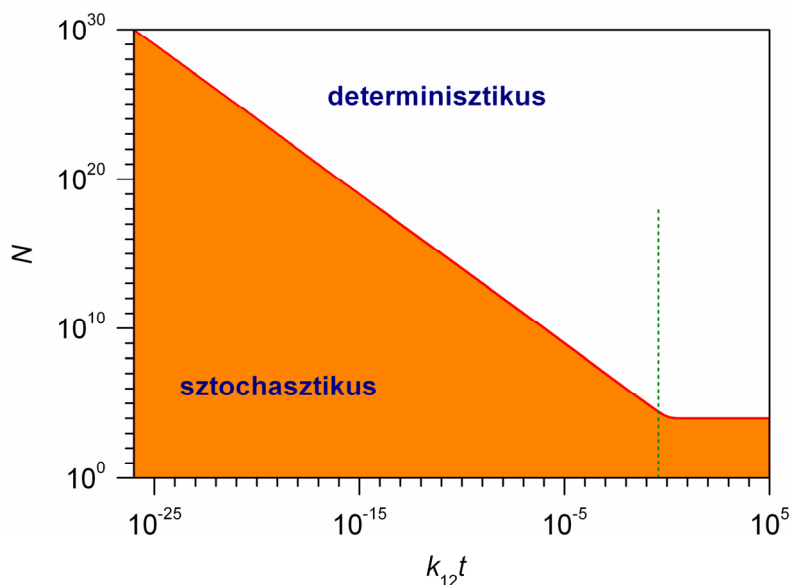
A5.2. ábra. A meg nem fordítható elsőrendű reakció sztochasztikus térképe a felezési idő meghatározása alapján. Csillag: a ^{209}Bi felezési idejének meghatározásánál használt körülmények.²²⁹

A szórást a következőképpen lehet számolni:

$$\sigma_{k_{12}t} = \ln \left(1 + \sqrt{\frac{N-L}{(L+1)(N+2)}} \right) \quad (\text{E5.42})$$

Az 5.41. és 5.42. összefüggések által meghatározott sztochasztikus térképet az A5.2. ábra mutatja be. A 'meghatározatlan' megjelölésű tartományban nem lehet megbecsülni az adatokból $k_{12}t$ értékét, mert vagy nem alakult még át molekula a folyamat kezdetén, vagy az összes molekula átalakult a reakció végére.

A következő elemzésre érdemes eset a megfordítható, elsőrendű reakció. Itt már két sebességi állandó szerepel a paraméterek között. Az elsőrendű racemizáció kinetikai leírására kiemelten fontos, ezért csak azzal az esettel foglalkozom, ahol a két molekula termodinamikai stabilitása azonos. Az általános modellben ez $n = 2$ és $k_{12} = k_{21} > 0$ paramétereknek felel meg. A végállapot leírását az 5.1. fejezetben szereplő E5.1.–E5.6. egyenletek adják meg. A termék (A_2) molekulaszámára vonatkozó sztochasztikus térkép a következő egyenlőtlenségre építhető:



A5.3. ábra. A megfordítható elsőrendű reakció sztochasztikus térképe a termékmolekulák száma alapján $k_{12} = k_{21}$ esetében. Szaggatott vonal: az aminosav-racemizációs módszer helye a térképen Kalaháriból származó strucctojások publikált kormeghatározásánál.²³⁰

$$0,01 \geq \sqrt{\frac{1 + e^{-2k_{12}t}}{(1 - e^{-2k_{12}t})N}} \quad (\text{E5.43})$$

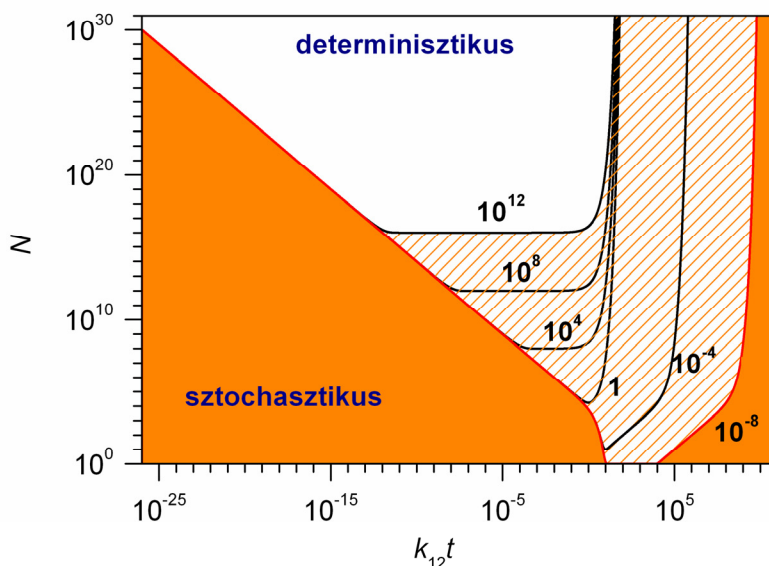
Az egyenlőtlenség alapján szerkesztett sztochasztikus térképet mutatja be az A5.3. ábra. A korábbi két térképhez hasonlóan kísérleti adat ebben is szerepel, ez aminosav-racemizációs vizsgálatokból származik.²³⁰ Ennél a módszernél a természetben gyakorlatilag csak L-enantiomerként jelen lévő aminosavak lassú természetes racemizációját használják fel biológiai eredetű minták korának meghatározására. Az ábrán is bejelölt konkrét esetben a Kalaháriban talált strucctojások elemzésénél két különböző radiokarbon-alapú mérés közötti ellentmondás feloldására használták ezt az eljárást az izoleucin racemizációjával.²³⁰ Sajnos a mintaméretéről nem publikáltak világos adatot, ezért az ábrán nem pont, hanem vonal jelzi a kísérlet lehetséges elhelyezkedését. Hasonló elven selyem kormeghatározása is lehetséges.²³¹

A következő eset a két egymást követő, nem megfordítható elsőrendű reakció, amely az általános modellben a következő paraméterértékekkel jellemezhető: $n = 3$,

$k_{12} > 0$, $k_{23} > 0$ és $k_{21} = k_{31} = k_{32} = k_{13} = 0$. Ennek szokásos példája a radioaktív bomlási sorok esete. A sztochasztikus térkép megalkotásához itt a köztitermék, vagyis A_2 molekulaszámának használata célszerű. Ez alapján a következő egyenlőtlenség határozza meg a térkép sztochasztikus tartományát:

$$0,01 \geq \sqrt{\frac{k_{23} - k_{12} - k_{12}e^{-k_{12}t} + k_{21}e^{-k_{23}t}}{(k_{12}e^{-k_{12}t} - k_{12}e^{-k_{23}t})N}} \quad (\text{E5.44})$$

A térkép az A5.4. ábrán látható. Az x tengelyen továbbra is $k_{12}t$ szerepel, az y tengelyen pedig N . A térkép itt azonban már egy újabb paramétertől is függ, ez a k_{23} és k_{12} sebességi állandók aránya. Az A5.4. ábrán 10^{-8} és 10^{12} között hat különböző arányra vonatkoztatva látható a determinisztikus és sztochasztikus terület közötti határvonal. Radioaktív bomlási sorokból (például $^{238}\text{U} \rightarrow ^{234}\text{Th} \rightarrow ^{234}\text{Pa}$ az urán-238 bomlási sorából, $k_{23}k_{12}^{-1} = 6,7 \cdot 10^{10}$) ezen a térképen is lehetne kísérleti példákat bemutatni, de így az eleve is kissé bonyolultabb ábra még összetettebbé válna.



A5.4. ábra. Két egymást követő, nem megfordítható elsőrendű reakció sztochasztikus térképe a köztitermék-molekulák száma alapján. A vonalakra írt számok k_{23} és k_{12} sebességi állandók arányát jelentik, a csíkokkal kitöltött tartományban a térkép használatánál ezt is figyelembe kell venni.

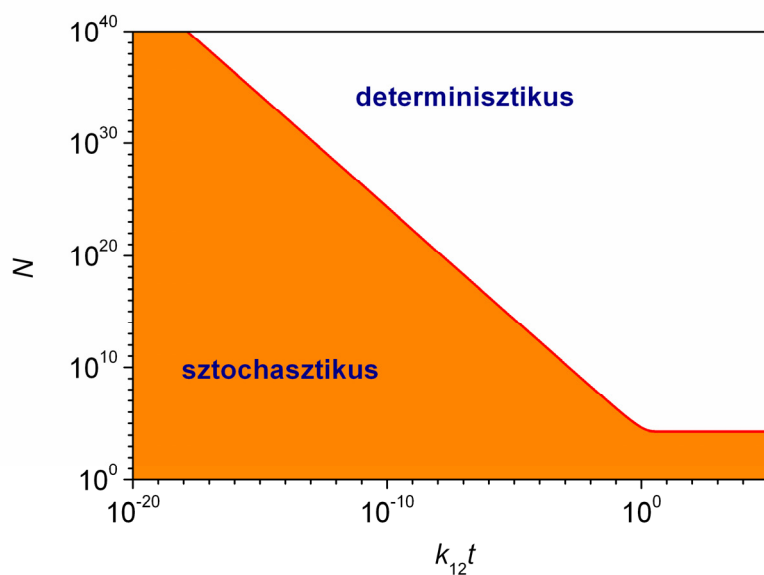
Végül az egyirányú háromszög-reakciót vizsgálom olyan esetre, amikor minden sebességi állandó értéke azonos. Ez az A4.9. ábrán (47. oldal) már bemutatott mechanizmussal azonos, amelynek paraméterértékei: $n = 3$, $k_{12} = k_{23} = k_{31} (= k) > 0$ és $k_{21} = k_{32} = k_{13} = 0$. Ahogy a 4.3. fejezetben kimutattam, ez a séma nem sérti meg a termodinamika második főtételeit. Ilyen körülmények között a Π függvényekben koszinuszos és szinuszos tagok is megjelennek:

$$\Pi_1 = \frac{1}{3} + \frac{2}{3} e^{-\frac{3}{2}kt} \cos\left(\frac{\sqrt{3}}{2}kt\right) \quad (\text{E5.45})$$

$$\Pi_2 = \frac{1}{3} - \frac{1}{3} e^{-\frac{3}{2}kt} \cos\left(\frac{\sqrt{3}}{2}kt\right) + \frac{\sqrt{3}}{3} e^{-\frac{3}{2}kt} \sin\left(\frac{\sqrt{3}}{2}kt\right) \quad (\text{E5.46})$$

$$\Pi_3 = \frac{1}{3} - \frac{1}{3} e^{-\frac{3}{2}kt} \cos\left(\frac{\sqrt{3}}{2}kt\right) - \frac{\sqrt{3}}{3} e^{-\frac{3}{2}kt} \sin\left(\frac{\sqrt{3}}{2}kt\right) \quad (\text{E5.47})$$

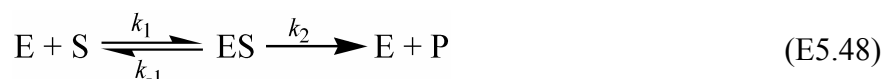
Az A5.5. ábra az A_3 részecskék száma alapján meghatározott sztochasztikus térképet mutat be. A térkép meglepően hasonlít a megfordítható, elsőrendű reakcióéra (A5.3. ábra).



A5.5. ábra. Az egyirányú háromszög-reakció sztochasztikus térképe az A_3 molekulák száma alapján $k_{12} = k_{23} = k_{31} = k$ esetében.

5.2.2. A Michaelis–Menten-mechanizmus²¹⁰

A Michaelis–Menten-mechanizmus az enzimkinetikában igen hasznos reakciósémának bizonyult, nagyon sok enzim működését értelmezni lehet vele.²³²⁻²³⁶ Legegyszerűbb formájában egy enzim (E) és egy szubsztrát (S) megfordítható reakcióban adduktumot képez (ES), amelyből aztán meg nem fordítható reakcióban keletkezik a termék (P), s közben az enzim kezdeti formája alakul vissza:



A szokásos kísérleti körülmények között a szubsztrátot az enzimmél jóval nagyobb koncentrációban használják, s az is gyakori, hogy az enzim-szubsztrát adduktum nagyságrendekkel gyorsabban keletkezik, mint ahogy a P termék képződése észlelhetővé válik. Ennek következményeként az E5.48. rendszerben csak két paraméter értékét lehet meghatározni: a k_2 elsőrendű sebességi állandót és egy paraméterkombinációt, amely a $K_M = (k_2 + k_{-1})k_1^{-1}$ képlettel adható meg, s szokásos neve Michaelis-állandó. A Michaelis–Menten-egyenlet olyan differenciálegyenlet, amely a két meghatározható paramétert felhasználva megadja a termék képződésének sebességét:

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2[E]_0[S]}{K_M + [S]} \quad (E5.49)$$

Az enzimreakciók sokszor az E5.48. egyenletben bemutatottnál lényegesen bonyolultabb mechanizmust követnek, de a Michaelis–Menten-egyenlet gyakran ilyen körülmények között is hasznos.

A kísérleti tapasztalat szerint a Michaelis–Menten-mechanizmus egyetlen enzimmolekula aktivitásának leírására is használható.^{80,83,84,191,236} Ilyen esetekben az irodalomban szinte kizárólagos a következő termékmolekula keletkezésének idejét (τ) felhasználó módszer használata a kiértékelésre, amely analóg az E5.49. egyenlettel:

$$\frac{1}{\langle \tau \rangle} = \frac{k_2[S]}{K_M + [S]} \quad (E5.50)$$

Az E5.50 egyenletet gyakran egymolekulás Michaelis–Menten-egyenlet néven említik.^{85,186}

A következőkben a Michaelis–Menten-mechanizmus teljes CDS megközelítésű leírását adom meg, ez alapján sztochasztikus térképek szerkeszthetők és értelmezhetők. A CDS megközelítésben használt állapotok a szabad enzim-molekulák (e) és az adduktumban nem kötött szubsztrát-molekulák (s) számának megadásával egyértelműen azonosíthatók, mert az anyagmegmaradás törvényéből következően az enzim-szubsztrát adduktum-molekulák száma ekkor $es = e_0 - e$, a képződött termék-molekulák száma pedig $p = s_0 - s - e_0 + e$. A lehetséges állapotok száma (M) a következő:

$$M = (s_0 - 0,5e_0 + 1)(e_0 + 1) \quad (\text{E5.51})$$

Ez a képletet a szokásos $s_0 \geq e_0$ feltételekre érvényes. Ha $s_0 < e_0$, hasonló képlet használható az s_0 és e_0 értékeinek felcserélésével. Ugyanez igaz az elkövetkezőkben szereplő minden megfontolásra. A mechanizmus alapegyenlete a következő formában írható fel:

$$\begin{aligned} \frac{dP_{e,s}(t)}{dt} = & - \left[\frac{k_1}{N_A V} es + (k_{-1} + k_2)(e_0 - e) \right] P_{e,s}(t) \\ & + \frac{k_1}{N_A V} (e+1)(s+1)P_{e+1,s+1}(t) + \\ & + k_{-1}(e_0 - e + 1)P_{e-1,s-1}(t) + k_2(e_0 - e + 1)P_{e-1,s}(t) \end{aligned} \quad (\text{E5.52})$$

Ez az egyenlet a hagyományos determinisztikus sebességi állandókat használja (tehát k_1 szokásos mértékegysége $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$), ezért jelenik meg benne a térfogat (V) és az Avogadro-állandó (N_A). Az egyenlet mátrixmódszerrel való megoldásához szükséges rendezőfüggvényt a következőképpen lehet megadni:

$$f(e,s) = \begin{cases} (s_0 - s - e_0 + e + 1)(e_0 + 1) - e & \text{ha } e \leq s \\ (s_0 - s - e_0 + e + 1)(e_0 + 1) - 0,5(e - s - 1)(e - s) - e & \text{ha } e > s \end{cases} \quad (\text{E5.53})$$

Viszonylag kis állapotszámokra a mátrixexponenciális függvényt használó megoldási módszer jól alkalmazható. Az ES és P molekulák számának várható értéke és szórása fontos mennyiségek a kísérletekkel való összehasonlítás szempontjából, definíciójukat a következő egyenletek adják meg:

$$\langle \text{ES} \rangle(t) = \sum_{\text{mind az } M \text{ állapot}} (e_0 - e) P_{e,s}(t) \quad (\text{E5.54})$$

$$\sigma_{\text{ES}}(t) = \sqrt{\sum_{\text{mind az } M \text{ állapot}} [(e_0 - e)^2 P_{e,s}(t)] - [\langle \text{ES} \rangle(t)]^2} \quad (\text{E5.55})$$

$$\langle \text{P} \rangle(t) = \sum_{\text{mind az } M \text{ állapot}} (s_0 - s - e_0 + e) P_{e,s}(t) \quad (\text{E5.56})$$

$$\sigma_P(t) = \sqrt{\sum_{\text{mind az } M \text{ állapot}} [(s_0 - s - e_0 + e)^2 P_{e,s}(t)] - [\langle \text{P} \rangle(t)]^2} \quad (\text{E5.57})$$

Közvetlen módszerrel az E5.52. alapegyenlet csak viszonylag kis részecskeszámok esetén oldható meg, ezért célszerű olyan módszert keresni, amely kémiai indokolható egyszerűsítés árán ugyan, de nagyobb molekulaszámra is használható. Hasonló célra a determinisztikus kinetikában elterjedten alkalmazzák a *steady-state* és az előegyensúlyi közelítés módszerét. Ez igaz a Michaelis–Menten-egyenlet szokásos levezetésére is, amely ES-re tesz *steady-state* feltételezést. Matematikai szempontból mindkét eljárás lényege az, hogy egy részecske koncentrációját (vagyis a determinisztikus differenciálegyenlet-rendszer egy változóját) kifejezi a többi függvényeként, így csökkenti a differenciálegyenletek számát. Ez az eljárás akkor hasznos, ha a kísérleti adatok időfelbontása vagy koncentrációbeli érzékenysége nem elegendő ahhoz, hogy a teljes és a közelítéssel modell között különbséget tegyen. Az eljárás sztochasztikus megfelelőjének kidolgozása szükségessé vált a Michaelis–Menten-mechanizmus kezelésében. Ehhez hasonlóan Rao és Arkin már közölt a szakirodalomban, de ők a determinisztikus Michaelis–Menten-egyenletet használták egyszerűsítés céljaira.¹⁸⁴ Mivel az E5.48. séma másodrendű reakciót is tartalmaz, a sztochasztikus várható értékek nem azonosak a determinisztikus koncentrációkkal, így ez nem tekinthető kifogástalan eljárásnak. Egy másik, *kvázi-steady-state* modellredukciót tanulmányozó munkában szintén használtak hasonló közelítést, s a Michaelis–Menten-mechanizmus az alkalmazási példák között szerepelt.²³⁷ Egyik korábbi munkában^{184,237} sincs nyoma viszont annak, hogy az ES adduktum molekulaszámának kifejezésére sztochasztikus részecskeeloszlást használtak

volna. Ezért az itt ismertetett módszert ezeknél jobban megalapozottnak gondolom elméleti szempontból.

Ahogy már volt róla szó, a determinisztikus *steady-state* közelítés csökkenti azon koncentrációk számát, amelyeknek az időfüggését számolni kell. A sztochasztikus megfelelő az állapotok számának csökkentésén keresztül egyszerűsíti a feladatot, tehát kevesebb valószínűség időfüggéséről kell információt szerezni. A közelítés bevezetése azon a feltételezésen alapul, hogy a $P_{e,s}(t)$ függvény megadható egy időtől függő R függvény és egy az állapotra jellemző, de időfüggetlen S mennyiség szorzataként:

$$P_{e,s}(t) = R_{s_0-s+e-e_0}(t) S_{e_0-e, s_0-s+e-e_0} \quad (\text{E5.58})$$

Az E5.58. egyenlet lényegében azt állítja, hogy a megadott számú ES adduktum keletkezési valószínűsége a kezdeti enzimmolekulák számából és a még át nem alakult szubsztrátmolekulák számából meghatározható. Lényegében ugyanezt a feltételezést teszik a Michaelis–Menten-egyenlet determinisztikus eszközökkel történő levezetése során is.

Az E5.58. egyenlet figyelembe vételével az E5.52 egyenlet lényegesen egyszerűbb alakra hozható:

$$\frac{dR_p(t)}{dt} = k_2 \langle \text{ES} \rangle_{p-1} R_{p-1}(t) - k_2 \langle \text{ES} \rangle_p R_p(t) \quad (\text{E5.59})$$

Az egyenletben szereplő új, $\langle \text{ES} \rangle_p$ -vel jelölt mennyiség az ES molekulák számára vonatkozó *steady-state* várható érték, amelyet a következőképpen lehet definiálni:

$$\langle \text{ES} \rangle_p = \sum_{i=0}^{\alpha} i S_{i,p} \quad \text{ahol} \quad \alpha = \min(e_0, s_0 - p) \quad (\text{E5.60})$$

Az E5.59. differenciálegyenlet-rendszer szerkezete lényegesen egyszerűbb, mint a kiindulási E5.52. alapegyenleté. Az $\langle \text{ES} \rangle_p$ értékek és a k_2 sebességi állandó ismeretében az E5.59. egyenletekben szereplő R_p függvények akár egymás után számolva, rekurziós eljárással is meghatározhatók.

A statisztikus termodinamikában definiált állapotösszeg felhasználásával $S_{i,p}$ viszonylag könnyen megadható:

$$S_{i,p} = \frac{\binom{e_0}{i} \frac{(s_0 - p)!}{(s_0 - p - i)!} (V N_A K_M)^{-i}}{\sum_{i=0}^{\alpha} \binom{e_0}{i} \frac{(s_0 - p)!}{(s_0 - p - i)!} (V N_A K_M)^{-i}} \quad (\text{E5.61})$$

Az $\langle ES \rangle_p$ várható érték és szórása ebből kiszámolható:

$$\begin{aligned} \langle ES \rangle_p &= \frac{\sum_{i=1}^{\alpha} i \binom{e_0}{i} \frac{(s_0 - p)!}{(s_0 - p - i)!} (V N_A K_M)^{-i}}{\sum_{i=0}^{\alpha} \binom{e_0}{i} \frac{(s_0 - p)!}{(s_0 - p - i)!} (V N_A K_M)^{-i}} = \\ &= \alpha \frac{{}_1F_1(-\alpha + 1, |e_0 - s_0 + p| + 1, -K_M N_A V)}{{}_1F_1(-\alpha, |e_0 - s_0 + p| + 1, -K_M N_A V)} \end{aligned} \quad (\text{E5.62})$$

$$\sigma_{ES,p} = \sqrt{\frac{\langle ES \rangle_p K_M}{V N_A} - (e_0 - \langle ES \rangle_p)(s_0 - p - \langle ES \rangle_p)} \quad (\text{E5.63})$$

Az E5.62. egyenlet az ${}_1F_1$ módon jelölt konfluens hipergeometrikus függvényt használja. Az E5.62. egyenlet lényegében az $E + S \rightleftharpoons ES$ egyensúly sztochasztikus leírását adják $1/K_M$ értékű egyensúlyi állandóval. Ezt a megoldás (noha sajnálatosan zavaró sajtóhibákkal) megtalálható a korábbi sztochasztikus szakirodalomban is, de nem a Michaelis–Menten-mechanizmushoz kapcsolódva.¹⁴⁶

Ahogy már szó volt róla, E5.59. egyenlet megoldása számítástechnikai szempontból jóval kevésbé időigényes, mint az E5.53. egyenleté, s így sokkal nagyobb részecskeszámoknál is lehetséges. A termékmolekulák számának várható értéke és szórása a következőképpen adható meg:

$$\langle ES \rangle(t) = \sum_{i=0}^{s_0} \langle ES \rangle_i R_i(t) \quad (\text{E5.64})$$

$$\sigma_{ES}(t) = \sqrt{\sum_{i=0}^{s_0} [(\sigma_{ES,i}^2 + [\langle ES \rangle_i]^2) R_i(t)] - [\langle ES \rangle(t)]^2} \quad (\text{E5.65})$$

$$\langle P \rangle(t) = \sum_{i=0}^{s_0} i R_i(t) \quad (\text{E5.66})$$

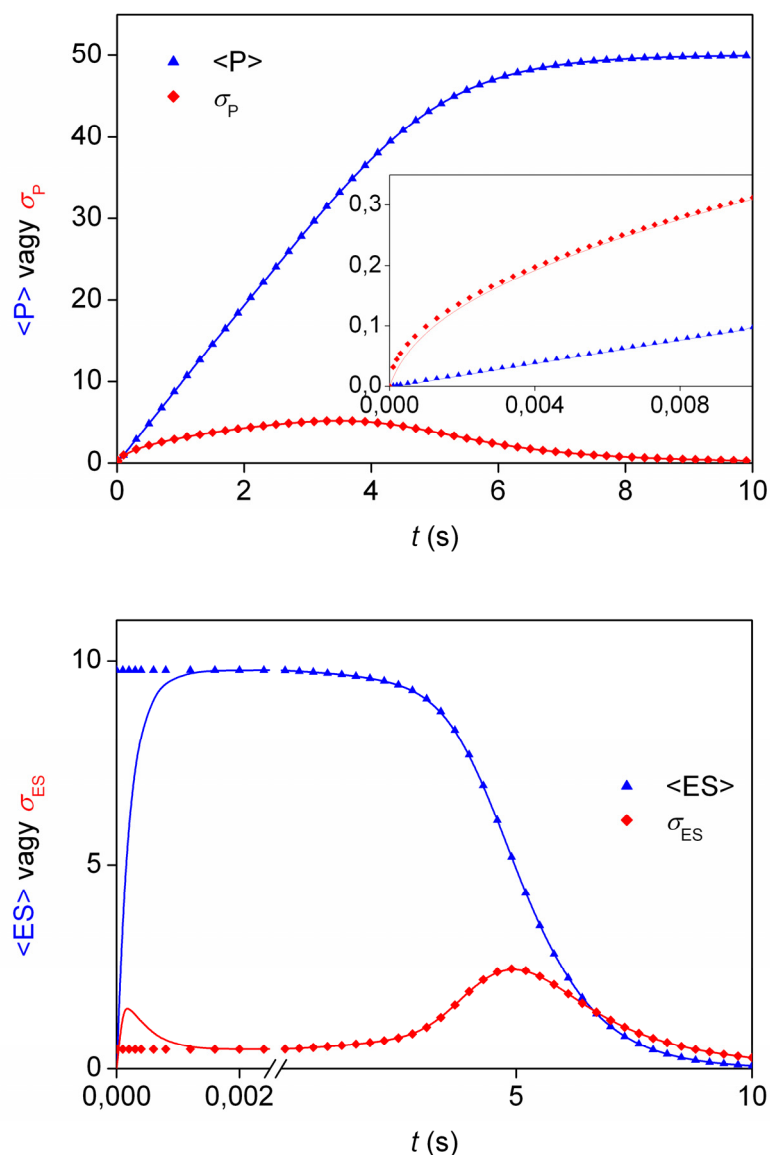
$$\sigma_P(t) = \sqrt{\sum_{i=0}^{s_0} i^2 R_i(t) - \left(\sum_{i=0}^{s_0} i R_i(t) \right)^2} \quad (\text{E5.67})$$

A sztochasztikus *steady-state* közelítés a Michaelis–Menten-mechanizmusban nagyszerűen működik, erről tanúskodik az A5.6. ábra, ahol a közelítést alkalmazó (különálló pontok), illetve a közelítésektől mentes alapegyenlet megoldásaiból (folytonos vonalak) következő várható értékek és szórások összehasonlítása látható olyan kis molekulaszám esetében, ahol még mindkét számításra lehetőség van ésszerű eljárásidő mellett. A *steady-state* módszer használata természetesen információvesztést jelent, ami ebben az esetben azt jelenti, hogy a közelítéssel a reakció kezdeti szakaszában nem lehet helyesen megadni az ES adduktum molekuláinak a számát, ahogy az az A5.6. ábrán is látható. A kezdeti időszakasz hosszát a következő képlettel lehet megbecsülni:

$$t_d = \frac{1}{k_\Psi} \ln \frac{20k_\Psi N_A V + k_1 \langle ES \rangle_0}{k_\Psi N_A V + k_1 \langle ES \rangle_0} \quad k_\Psi = k_1 \frac{e_0 + s_0 - 2\langle ES \rangle_0}{N_A V} + k_{-1} \quad (\text{E5.68})$$

Az ebben a kezdeti szakaszban történő események nagyon gyakran kísérleti szempontból elérhetetlenek a követési módszer időfelbontásának korlátai miatt. Ez a jelenség párhuzamba állítható a gyors változók kiküszöbölésének sztochasztikus kinetikai módszerével.

Ezen kezdeti időszakasz jellemzésének kivételével azonban a *steady-state* közelítéssel elért megoldás igen jól visszaadja a teljes alapegyenlet megoldását. Ezt a jelenséget a paraméterek több más értéke mellett is teszteltem. Ahhoz, hogy a két megoldási mód között észrevehető különbség legyen, általában arra volt szükség, hogy k_2 értéke meghaladja a k_{-1} sebességi állandót. Ez érthető, hiszen ilyen körülmények között a P végtermék gyorsabban keletkezik az ES adduktumból, mint ahogy a szubsztrát változás nélkül disszociálna belőle, így az ES adduktum képződési egyensúlya már nem gyors a második reakcióhoz képest.



A5.6. ábra. A sztochasztikus Michaelis–Menten-mechanizmus teljes és közelítő megoldásának összehasonlítása. Paraméterek: $k_1 N_A^{-1} V^{-1} = k_{-1} = 100 \text{ s}^{-1}$, $k_2 = 100 \text{ s}^{-1}$, $e_0 = 10$, $s_0 = 50$. Pontok: *steady-state* közelítés; folytonos vonalak: teljes megoldás.

A fejezet hátralévő részében a Michaelis–Menten-mechanizmus sztochasztikus térképeit ismertetem. Ezek szerkesztéséhez a már korábban is használt definíciót használom, vagyis a sztochasztikus megközelítés használatát abban a tartományban tekintem elkerülhetetlennek, ahol a meghatározni kívánt változó várható értékének szórása meghaladja az érték 1 %-át.

A5.7. ábra. A Michaelis–Menten-mechanizmus sztochasztikus térképe a keletkező termékmolekulák számára vonatkoztatva. Az **A**,⁸⁴ **B**,⁸³ **C**⁸⁰ pontok az irodalomban fellelhető kísérleti eredmények helyzetét jelzik.

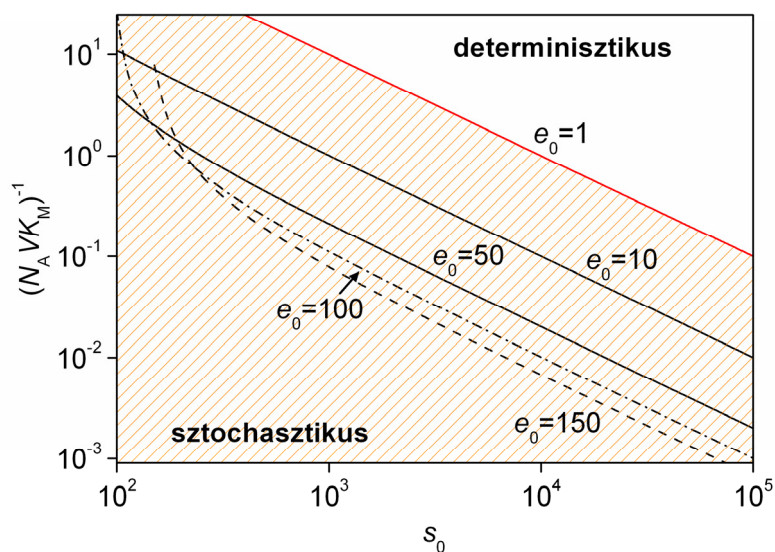
Ha az y tengelyen a molekulák számát választanánk változóként, az a térfogatfüggést még nem szüntetné meg, de elveszne a térkép egy értékes vonása: az y tengely dimenziómentes jellege. Meg kell még jegyezni, hogy az A5.7. ábrán $s_0 = 1$ (vagyis egyetlen szubsztrátmolekula jelenléte) a legkisebb értelmes térfogatot szabja meg, amelynek értéke $V_{\min} = ([S]_0 N_A)^{-1}$.

A térképen – a korábbi példákhoz hasonlóan – az irodalomban fellelhető kísérleti adatok is szerepelnek.^{80,83,84} Ezeket az adatokat kivétel nélkül a nagy térfogat határesetének körülményei között mérték, vagyis a jelen lévő szubsztrátmolekulák száma igen nagy volt. A három különböző forrásból származó kísérleti pontok jól láthatóan a sztochasztikus tartományba esnek, vagyis ezen adatokat nem lehet értelmesen determinisztikus módszerrel feldolgozni. Igen sajnálatos, hogy a mérések részletesebb elemzése az itt levezetett módszerekkel nem lehetséges. Ennek elsődleges oka az, hogy a publikációk^{80,83,84} igen szűken csak azon kísérleti adatok ismertetésére korlátozódnak, amelyet értelmezni is tudtak a szerzők az egymolekulás Michaelis–Menten-egyenlettel. Minden jel szerint már a kísérletek tervezése is úgy történt, hogy a generált adatok a korlátozott teljesítőképességű kiértékelési módszer sajátosságainak megfelelőjenek.

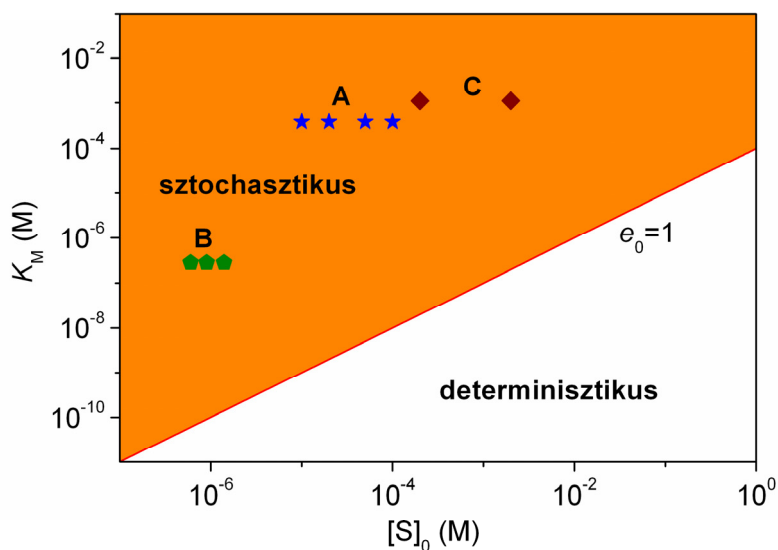
Az enzimaktivitás mennyiségének is gyakran nagy jelentősége van orvosi alkalmazásokban, várható értékét az itt bemutatott mechanizmusban az enzim-szubsztrát adduktummolekulák számának várható értékéből és a k_2 sebességi állandóból lehet meghatározni:

$$v = k_2 \langle ES \rangle_0 \quad (\text{E5.69})$$

Az A5.8. ábra az enzimaktivitások segítségével szerkesztett sztochasztikus térképet mutatja, míg az A5.9. ábra ugyanezen térképet ábrázolja más változókkal. Az első térképen a változók $N_A V / K_M$ és $s_0 (= [S]_0 N_A V)$. A sztochasztikus és determinisztikus tartományt elválasztó vonal elhelyezkedése függ az e_0 értékétől, ezért az A5.8. ábra több lehetséges kezdeti enzim-molekula-számot is figyelembe vesz. A másik ábrázolásmód a tengelyeken K_M és $[S]_0$ értékét mutatja, s talán szemléletesebbnek tűnhet, de ebben az esetben a legkisebb értelmes térfogat jelenségéről nem szabad megfeledkezni. A korábbi térképen bemutatott kísérleti pontok^{80,83,84} ezen az ábrán is szerepelnek, jól láthatóan mind a sztochasztikus tartományban vannak.



A5.8. ábra. A Michaelis–Menten-mechanizmus sztochasztikus térképe az enzimaktivitásra vonatkoztatva. A piros vonal egy enzim molekula esetére vonatkozik, a többi határvonalhoz tartozó e_0 értéket az ábrán feltüntettem.



A5.9. ábra. A Michaelis–Menten-mechanizmus sztochasztikus térképe az enzimaktivitásra vonatkoztatva. Az **A**,⁸⁴ **B**⁸³ és **C**⁸⁰ pontok az irodalomban fellelhető kísérleti eredmények helyzetét jelzik.

A térképekből le lehet vonni azt a következtetést, hogy még egyetlen enzim molekula működésének kinetikai leírásában is vannak olyan mennyiségek, amelyeket a determinisztikus modellel sikeresen meg lehet adni. Ugyanakkor néhány más tulajdonság még sok enzim molekula jelenlétében is csak a sztochasztikus módszerrel értelmezhető.

Ahogy már említettem, az irodalomban közölt egymolekulás, kísérleti enzimkinetikai tanulmányok nagy része a τ várakozási időt használja a kvantitatív kiértékeléshez. Egyetlen enzim molekula esetében ez a mennyiség az E5.50. egyenlet szerint egyszerűen megadható. A képlet közvetlen analógiája az E5.49. determinisztikus egyenlet azt sugallhatja, hogy több enzim molekula esetében az E5.50. egyenlet a jobb oldalt e_0 -al megszorozva általánosítható. A bemutatott sztochasztikus számítások alapján azonban kijelenthető, hogy az analógián alapuló feltevés nem állja meg a helyét. A pontos összefüggés alakja több enzim molekula esetében:

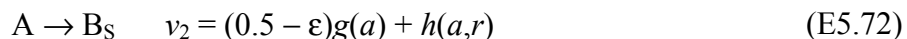
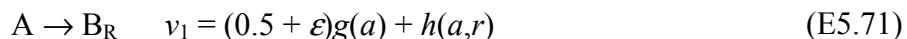
$$\langle \tau \rangle = \frac{1}{k_2 \langle ES \rangle_0} \quad (\text{E5.70})$$

A várakozásnak megfelelően ez a képlet az E5.50. egyenletté egyszerűsödik $e_0 = 1$ esetében, mert $\langle ES \rangle_0 = s_0(N_A V K_M)^{-1} [1 + s_0 (N_A V K_M)^{-1}]^{-1}$ és $[S]_0 = s_0(N_A V)^{-1}$ teljesülnek. Ha $e_0 > 1$, akkor viszont hasonló egyszerűsítés nem végezhető.

5.3. Autokatalízis sztochasztikus megközelítésben^{198,199,206}

Az egyik legegyszerűbb enantioszelektív autokatalízist tartalmazó mechanizmusban egy akirális A kiindulási molekula B királis terméké alakul, esetleg reagensek és katalizátorok hatására. A B molekula enantiomerjeit B_R és B_S jelöli. Az abszolút aszimmetrikus szintézis értelmezéséhez legalább két, egymástól független reakcióútra van szükség: az egyik közvetlen és katalizátort nem igényel, ennek sebessége csak az A molekula koncentrációjától függ. A sztochasztikus sebességi egyenletet megadó függvényt $g(a)$ jelöli. A másik reakcióút szelektív autokatalízist mutat a termékre nézve, így sebessége az A molekula és a képződő enantiomer mennyiségétől is függ. A sztochasztikus sebességi egyenletet megadó függvényt ebben az esetben $h(a,r)$ és $h(a,s)$ jelöli, ez azonnal mutatja a szükséges szimmetriatulajdonságot is. Az 5.1. fejezetben bemutatott binomiális eloszláshoz hasonlóan a közvetlen reakcióút sebességében itt is figyelembe lehet venni egy csekély aszimmetriát, amelyet az ε paraméter jellemez.

Kémiai reakciókkal és sztochasztikus sebességi egyenletekkel felírva a teljes modell a következő:



A levezetésben a az A molekulák számát, r a B_R molekulák számát, s pedig a B_S molekulák számát jelöli. A kezdeti időpontban ($t = 0$) az A molekulák száma N , B pedig nincs jelen, tehát nincsen királis anyag. Az anyagmegmaradás biztosítja, hogy egy állapot megadásához elegendő a B_R és B_S molekulák számát megadni: (r, s) azt az állapotot jelenti, amelyben a B_R molekulák száma éppen r , a B_S molekuláké pedig éppen s , ebből következően a jelen lévő A molekulák száma $a = N - r - s$. A lehetséges állapotok száma (M) egyszerűen felírható:

$$M = \frac{(N+1)(N+2)}{2} \quad (\text{E5.73})$$

A mátrixmódszert használó CDS megközelítésű sztochasztikus megoldáshoz szükséges rendezőfüggvény egy lehetséges alakja:

$$f(r, s) = \frac{(r+s)(r+s+1)}{2} + r + 1 \quad (\text{E5.74})$$

A folyamatot leíró alapegyenlet:

$$\begin{aligned} \frac{dP(r, s, t)}{dt} = & -P(r, s, t)[g(a) + h(a, r) + h(a, s)] + \\ & + P(r-1, s, t)[(0.5 + \varepsilon)g(a+1) + h(a+1, r-1)] + \\ & + P(r, s-1, t)[(0.5 - \varepsilon)g(a+1) + h(a+1, s-1)] \end{aligned} \quad (\text{E5.75})$$

Esetenként a B molekulák teljes száma ($b = r + s = N - a$) is hasznos változó lehet a rendszerben végzett számításoknál. A $(0, 0)$ kezdeti állapot $t = 0$ esetében biztosan fennáll, így $P(0, 0, 0) = 1$ érvényes és $P(r, s, 0) = 0$ teljesül bármely más állapotra. Ha csak a végállapot enantiomer-eloszlását kívánjuk meghatározni, akkor az időfüggés megadására, és így a P függvények meghatározására nincsen szükség. Ilyen esetben általában is hasznos módszert jelent az állapotokra jellemző időfüggetlen változók

bevezetése: $Q(r,s)$ annak a valószínűsége, hogy a rendszer átmegy az (r,s) állapoton bármikor a reakció során. Nyilván $Q(0,0) = 1$ érvényes, mert a $(0,0)$ állapot a biztosan ismert kezdeti állapot.

A Q függvények használata elvileg minden rendszerben célravezető lehet, ahol nincsen megfordítható lépés. Erre a későbbi fejezetekben vissza is térünk majd. Általánosságban, a 2.3. fejezetben megadott, infinitézimális átmeneti valószínűségeket tartalmazó $\underline{Q}$ mátrix elemeit felhasználva a $\underline{Q}$ vektor és a $\underline{P}$ függvények kapcsolatát a következőképpen lehet megadni:

$$Q(i) = \lim_{t \rightarrow \infty} P(i, t) + \int_0^{\infty} \left[\sum_{j=1}^M Q(i, j) \right] P(i, t) dt \quad (\text{E5.76})$$

Az enantiomerfelesleg értéke helyett gyakran célszerű az egyik enantiomer móltörtjét használni a számolásokban, mert ennél nincsen szükség a feleslegben lévő enantiomer külön megjelölésére. Ebben az esetben B_R -t választom erre a célra, magát a móltörtöt pedig x_R -rel jelölöm. Az x_R változó várható értékét és szórását a következő egyenletekkel lehet felírni:

$$\langle x_R \rangle = \sum_{i=0}^b \frac{i}{b} Q(i, b-i) \quad (\text{E5.77})$$

$$\sigma_{x_R} = \sqrt{\sum_{i=0}^b \left(\frac{i^2}{b^2} Q(i, b-i) \right) - \langle x_R \rangle (b)^2} \quad (\text{E5.78})$$

A $Q(r,s)$ értékeket rekurzióval lehet megadni $Q(0,0)$ -ból kiindulva. A végső eloszlás csak a h és g függvények hányadosától függ, amelyet $\zeta(a,r) = h(a,r)/g(a)$ jelöl. A rekurzióra alkalmas egyenlet alakja:

$$\begin{aligned} Q(r,s) = & \frac{[(0,5+\varepsilon) + \zeta(a+1,r-1)]}{1 + \zeta(a+1,r-1) + \zeta(a+1,s-1)} Q(r-1,s) + \\ & + \frac{[(0,5-\varepsilon) + \zeta(a+1,s-1)]}{1 + \zeta(a+1,r-1) + \zeta(a+1,s-1)} Q(r,s-1) \end{aligned} \quad (\text{E5.79})$$

Az autokatalízist elsőrendűnek nevezzük, ha az autokatalitikus és nem katalitikus reakciósebességek aránya egyenesen arányos a B_R molekulák számával,

vagyis $\zeta(a,r) = h(a,r)/g(a) = \alpha r$ függetlenül az a értékétől. Ilyen esetekben teljes indukcióval bizonyítható, hogy a Q értékek a következő képlettel számolhatók ki:

$$Q(r,s) = \binom{r+s}{r} \frac{\prod_{j=0}^{r-1} (0.5 + \varepsilon + \alpha j) \prod_{j=0}^{s-1} (0.5 - \varepsilon + \alpha j)}{\prod_{j=0}^{r+s-1} (1 + \alpha j)} \quad (\text{E5.80})$$

Az x_R móltört várható értéke és szórása is megadható, az előbbi állandó, az utóbbi pedig csak b értékétől függ:

$$\langle x_R \rangle = 0,5 + \varepsilon \quad (\text{E5.81})$$

$$\sigma_{x_R} = \sqrt{(0,5 + \varepsilon)(0,5 - \varepsilon) \frac{b^{-1} + \alpha}{1 + \alpha}} \quad (\text{E5.82})$$

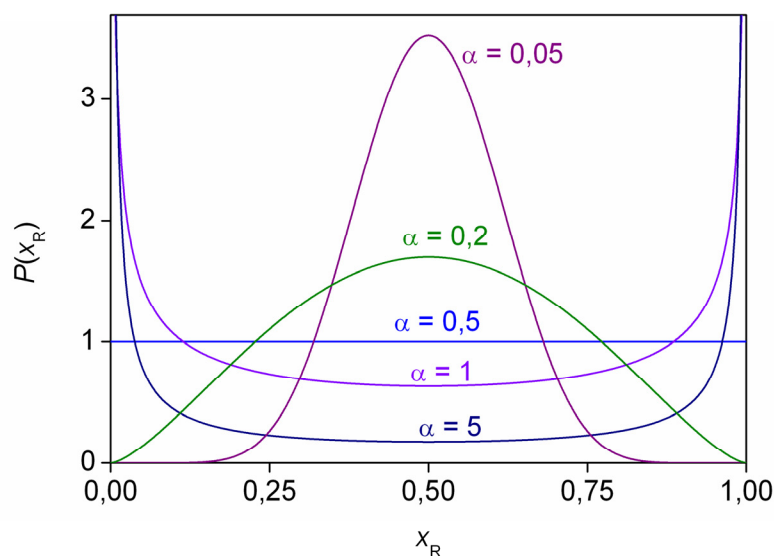
Végezetül azt is bizonyítani lehet, hogy az eloszlás b nagy értékeire a statisztikában bétaeloszlás néven ismert folytonos eloszláshoz tart. A bétaeloszlás paraméterei $(0,5 + \varepsilon)\alpha^{-1}$ és $(0,5 - \varepsilon)\alpha^{-1}$, alakja pedig a következő:

$$P(x_R) = \frac{\Gamma(\alpha^{-1})}{\Gamma((0,5 + \varepsilon)\alpha^{-1})\Gamma((0,5 - \varepsilon)\alpha^{-1})} x_R^{(0,5 + \varepsilon)\alpha^{-1}-1} (1 - x_R)^{(0,5 - \varepsilon)\alpha^{-1}-1} \quad (\text{E5.83})$$

$$D(x_R) = \frac{B\left(x_R, \frac{0,5 + \varepsilon}{\alpha}, \frac{0,5 - \varepsilon}{\alpha}\right)}{B\left(\frac{0,5 + \varepsilon}{\alpha}, \frac{0,5 - \varepsilon}{\alpha}\right)} \quad (\text{E5.84})$$

Ezekben a képletekben $P(x_R)$ eloszlási sűrűségfüggvényt, $D(x_R)$ pedig eloszlásfüggvényt jelöl. A további jelölések közül $\Gamma(q)$ a gammafüggvényt, $B(x,p,q)$ a nem teljes bétafüggvényt, $B(p,q)$ pedig a bétafüggvényt jelenti.

Ha $\varepsilon = 0$ (vagyis nincsen kedvezményezett enantiomer), az eloszlás szimmetrikus bétaeloszlásra egyszerűsödik. Az A5.10. ábra erre mutat be néhány példát az α paraméter különböző értékei esetében.



A5.10. ábra. Az elsőrendű enantioszelektív autokatalízisból az egyik enantiomerre következő bétaeloszlás sűrűségfüggvénye az α paraméter néhány értékére.

Hasonlóan a binomiális eloszlás vizsgálatánál követett eljáráshoz, ebben az esetben is definiálhatjuk a W mennyiséget, amely annak a valószínűségét mutatja meg, hogy B_R (vagyis a kedvezményezett) enantiomer keletkezik feleslegben B_S -hez képest. Ennek a mennyiségnek a definíciója és egy lehetséges egyszerűsített kiszámolási módja:

$$W = \sum_{i=0}^l (Q(N-i, i) - Q(i, N-i)) = 2\varepsilon \sum_{i=0}^l \frac{Q(i, i)}{1 + 2\zeta(N-2i, i)} \quad (\text{E5.85})$$

Az E5.85. egyenletben l jelentése megegyezik az E5.5. egyenletben már definiálttal. Az enantiomerfelesleg várható értékére a következő egyenlet teljesül:

$$\begin{aligned} \langle ee \rangle &= \sum_{i=0}^l \frac{N-2i}{N} (Q(N-i, i) + Q(i, N-i)) \\ &= 1 - \sum_{i=0}^l \frac{2i}{N} (Q(N-i, i) + Q(i, N-i)) \end{aligned} \quad (\text{E5.86})$$

A szakirodalomban egy kutatócsoport később ebben a rendszerben $\varepsilon = 0$, $g(a) = \kappa_a a$, $h(a, s) = \kappa_s a s$ esetében megadta a megoldást olyan körülmények között is, amikor a B_R és B_S molekulák kezdeti száma nem nulla:

$$Q(r,s) = \binom{N-r_0+s_0}{r-r_0} \frac{\prod_{j=r_0}^{r-1} (0.5 + \alpha j) \prod_{j=s_0}^{s-1} (0.5 + \alpha j)}{\prod_{j=r_0+s_0}^{r+s-1} (1 + \alpha j)} \quad (\text{E5.87})$$

Az enantiomerfelesleg várható értéke és szórása a végállapotban a következő képlettel írható le:

$$\langle ee \rangle = \frac{1(N + \alpha^{-1})(r_0 - s_0)}{N(r_0 + s_0 + \alpha^{-1})} \quad (\text{E5.88})$$

$$\sigma_{ee} = \frac{2}{N(r_0 + s_0 + \alpha^{-1})} \sqrt{\frac{(N + \alpha^{-1})(N - r_0 - s_0)(r_0 + 0.5\alpha^{-1})(s_0 + 0.5\alpha^{-1})}{r_0 + s_0 + \alpha^{-1} + 1}} \quad (\text{E5.89})$$

A magasabb rendű autokatalízis lehetőségei közül a $\zeta(a,j) = h(a,j)/g(a) = \alpha j^\xi$ esetet kell kiemelni, amelynél ξ az autokatalízisre vonatkozó rendűség. Az E5.79. egyenletben adott rekurzív definíciót ilyen esetben nem sikerült explicit képletté alakítani. A csak egy enantiomert tartalmazó állapotok Q értéke, tehát $Q(r,0)$ vagy $Q(0,s)$ viszont könnyen megadható:

$$Q(r,0) = \frac{\prod_{j=0}^{r-1} (0.5 + \alpha j^\xi)}{\prod_{j=0}^{r-1} (1 + \alpha j^\xi)} \quad (\text{E5.90})$$

Megmutatható, hogy $\xi > 1$ esetében a következő összefüggés érvényes:

$$f(0) = f(1) = \lim_{k \rightarrow \infty} kQ(k,0) = \lim_{k \rightarrow \infty} kQ(0,k) = \infty \quad (\text{E5.91})$$

Ebből következően magasabb rendű autokatalízisnél kellően nagy kiindulási molekulaszám esetén a végállapotban mindenképpen az egyik enantiomer halmozódik fel nagy feleslegben a másikhoz képest. Viszont az ehhez az állapothoz való konvergencia nagyon lassú is lehet, így numerikus számításokra van szükség a tényleges modellek végállapotának meghatározásához. Erre a célra a determinisztikus folytatás módszerét dolgoztam ki, amely lényegében a sztochasztikus és determinisztikus megközelítésmód célszerű kombinálása: kis molekulaszámok esetében

sztochasztikus egyenletek, nagyobb molekulaszámoknál pedig determinisztikus differenciálegyenletek használatán alapul.

A módszer lényege, hogy először egy még kezelhetően kicsi b_0 (pl. 1000 vagy 10000) értékre a CDS megközelítésből következő $Q(r,s)$ értékeket kiszámoljuk a rekurzív képlet segítségével. Így egy diszkrét eloszlásfüggvény kapható:

$$D\left(\frac{r}{b_0}\right) = \sum_{i=0}^r Q(i, b_0 - i) \quad (\text{E5.92})$$

Ezek után az R enantiomer móltörtjét a következő, determinisztikus differenciálegyenlet numerikus integrálásával számoljuk ki b reálisan nagy végértékére:

$$\frac{dx_R}{db} = \frac{0,5 + \varepsilon + \zeta(n-b, r)}{[1 + \zeta(n-b, r) + \zeta(n-b, b-r)](b+1)} - \frac{x_R}{b+1} \quad (\text{E5.93})$$

Az E5.93 egyenlettel $x_{R,i}$ minden lehetséges értékére kiszámoljuk az R enantiomer móltörtjének végső értékét, amit $xx_{R,i}$ jelöl. A végállapotban érvényes eloszlást így $D(xx_{R,i})$ adja majd meg.

A W függvény értékeire explicit képletet találni magasabb rendű autokatalízisnél nem sikerült, de lehetségesnek bizonyult néhány felső korlátot megadása:

$$W < 2\varepsilon + \frac{2\varepsilon}{\sqrt{\pi}} \int_0^l \frac{di}{i^{0,5} + 2\alpha i^{\xi+0,5}} \quad (\text{E5.94})$$

Ezen kívül azt is meg lehet mutatni, hogy $Q(b,0)$ és $Q(0,b)$ hányadosára érvényes a következő egyenlőtlenség:

$$\frac{Q(b,0)}{Q(0,b)} < e^{4\varepsilon(0,5-\varepsilon)^{-1} + 2(\xi-1)\varepsilon\alpha^{-1}} \quad (\text{E5.95})$$

A végtermék enantiomerfeleslegének eloszlásán kívül a CDS megközelítés természetesen bármely más sajátság értelmezésére alkalmas. Habár közvetlen kinetikai adatokat a Soai- vagy az Asakura-reakcióban mindeddig nem publikáltak abszolút aszimmetrikus körülmények között, mégis célszerűnek tűnik az időfüggés jellemzésére, vagyis a $P(r,s,t)$ függvények számolására is erőfeszítéseket tenni. Először feltételezzük, hogy ez a függvény felírható a $P(r,s,t) = Q(r,s)R(a,t)$ formában. Így a differenciálegyenlet-rendszer a következőképpen alakul át $\varepsilon = 0$ esetén:

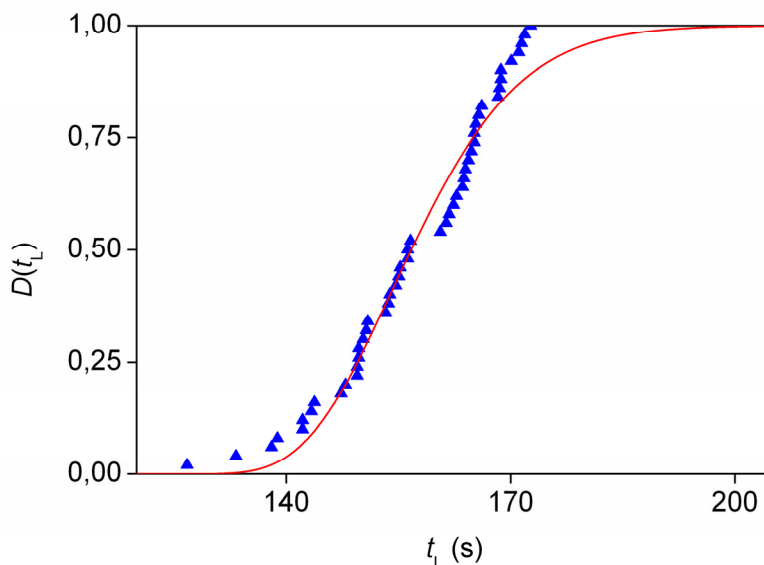
$$\begin{aligned} Q(r,s) \frac{dR(a,t)}{dt} = & -Q(r,s)R(a,t)[g(a) + h(a,r) + h(a,s)] \\ & + Q(r-1,s)R(a+1,t)[0,5g(a+1) + h(a+1,r-1)] + \\ & + Q(r,s-1)R(a+1,t)[0,5g(a+1) + h(a+1,s-1)] \end{aligned} \quad (\text{E5.96})$$

Elsőrendű autokatalízis esetében $h(a,r) = \arg(a)$ és $h(a,s) = \arg(a)$. Ezeket az összefüggéseket az E5.96. egyenletbe behelyettesítve a következő összefüggés adódik:

$$\frac{dR(a,t)}{dt} = -g(a)[1 + \alpha(n-a)]R(a,t) + g(a+1)[1 + \alpha(n-a-1)]R(a+1,t) \quad (\text{E5.97})$$

Az E5.97 egyenlet éppen az $A \rightarrow B$ autokatalitikus reakció CDS megközelítésű alapegyenlete a B enantiomerjeinek megkülönböztetése nélkül. Így aztán elsőrendű autokatalízis esetében a modell királis és autokatalitikus része elválasztható. Ugyanez nem tehető meg magasabb rendű autokatalízisnél.

Már volt róla szó, hogy az abszolút aszimmetrikus reakciókban nem publikáltak közvetlen kinetikai adatokat, azonban a királis és az autokatalitikus rész imént említett elválaszthatósága arra utal, hogy királis anyagot nem tartalmazó autokatalitikus rendszer leírása is érdekes lehet. Ilyen két rendszer esetében is ismeretes,^{77,78} ezeket a irodalmi összefoglaló 2.1.4. alfejezete mutatta be (12. oldal). Ezekben az órareakció jellegű folyamatokban a reakcióidő véletlen ingadozásokat mutat, amelyek eloszlását számos paraméter függvényében tanulmányozták. Az E5.97. egyenletben megadott CDS megközelítést használó alapegyenletek alkalmasak a fluktuációkat tartalmazó kísérleti adatok értelmezésére. Ezt az A5.11. ábra mutatja be, amely a kísérletileg a kloritron és jodidion közötti reakcióban meghatározott Landolt-idők eloszlásfüggvényét⁷⁸ és az E5.95 alapegyenletből következő, legjobban illeszkedő elméleti görbét hasonlítja össze. Érdemes külön is kiemelni, hogy ehhez a számításhoz nem szükséges térbeli inhomogenitások feltételezése. Az ábra elméleti görbéjének rajzolásához a lehető legegyszerűbb, $g(a) = \kappa_a a$ sebességi egyenlet és elsőrendű autokatalízis feltételezése elegendő volt. Noha a reakció mechanizmusa valójában sokkal bonyolultabb, az E5.95. ábrán bemutatott egyszerű értelmezés szerint a CDS megközelítés alapján a legszembetűnőbb sztochasztikus sajátság, azaz a reakcióidő véletlen ingadozása akár a legegyszerűbb modellel is értelmezhető.



A5.11. ábra. A klorition és jodidion közötti reakcióban⁷⁸ a Landolt-idő fluktuációja és ennek értelmezése CDS megközelítésű sztochasztikus kinetikai modellel.

5.4. Sztochasztikus jelleg vagy reprodukálhatatlanság?¹⁹⁹

A véletlenszerű ingadozások értelmezése során szükségszerű választ keresni egy nagyon lényeges kérdésre. A kísérleti kémiában az ilyen jellegzetességeket többnyire reprodukálhatósági problémaként értelmezik. A reprodukálhatósági problémák oka az, hogy a kísérletek során egy lényeges, de fel nem ismert külső tényezőnek nagy hatása van a reakcióra, s ezt nem szabályozzák kellő mértékben. Tehát a reprodukálhatatlanság lényege az, hogy a külső körülmények a kísérletező számára ugyan azonosnak látszanak a megismételt kísérletekben, de valójában mégsem azok. Ezzel szemben a sztochasztikus jelleg azt jelenti, hogy *teljesen azonos* külső körülmények között végzett kísérletek is különböző eredményre vezetnek a rendszer megkerülhetetlen belső sajátságai miatt. Ezért módszert dolgoztam ki a két jelenség kísérleti alapú megkülönböztetésére. A módszer azon alapszik, hogy a sztochasztikus jelleget mutató kísérletekben a látszat ellenére az ingadozások olyan értelemben nem teljesen véletlenszerűek, hogy tulajdonságaik egyes elemei megjósolhatók. A kiralitással kapcsolatos, abszolút aszimmetrikus reakciók esetében négy általános kritériumot javasoltam a két jelenség közötti különbség kimutatására:

1. Egy reakció királis autokatalitikus jellegét bizonyítani kell az enantiomertiszta termék reakció előtti hozzáadásával. Egy ilyen kísérletben az indukcióhoz használt enantiomernek kell feleslegben keletkeznie.

2. A királis induktor nélküli (vagyis abszolút aszimmetrikus) kísérleteket legalább ötvenszer meg kell ismételni. A termékelegyenben mért enantiomer-eloszlásnak szimmetrikusnak kell lennie olyan értelemben, hogy a különböző enantiomerek azonos enantiomerfeleslegének azonos valószínűséggel kell keletkeznie. Másképp megfogalmazva: az x_R értékek eloszlásának meg kell egyeznie az $1 - x_R (= x_S)$ értékek eloszlásával. Ilyen kérdés eldöntésére alkalmas például a Wilcoxon-teszt néven ismert statisztikai eljárás.

3. Abszolút aszimmetrikus reakciók kinetikájában is sztochasztikus ingadozásoknak kell fellépnie, ezt kísérletileg is ki kell mutatni.

4. A kísérleti eredményekben kapott eloszlásnak térfogatfüggőnek kell lennie akkor is, ha egyébként minden egyéb körülmény azonos (beleértve a kezdeti koncentrációkat is).

Az 1. és 2. pontban javasolt tesztekhez szükséges adatok már megtalálhatók a szakirodalomban, ezek elemzésével a 6. fejezet foglalkozik majd. A 3. és 4. pontban leírt jelenségeket abszolút aszimmetrikus reakciókban még nem tesztelték, de az 5.3. fejezet végén említett autokatalitikus reakciók^{77,78} (például a kloriton–jodidion) esetében igazoltnak tekinthetők.

5.5. A paritásértés-energia hatásának elemzése^{200,201}

A biológiai kiralitás eredetével kapcsolatos egyik lényeges kérdés a *de facto* vagy *de lege* eredet eldöntése.¹² A tudomány jelenlegi állása inkább a *de facto* nézetet támasztja alá, mert nem ismert olyan ok, ami az L-aminosavakat vagy D-szénhidrátokat kitüntetné tükörképi párjukkal szemben. A paritásértés-energia felfedezése valamelyest változtatott a helyzeten, mert ennek következménye az, hogy egy királis molekula két enantiomerjének teljes energiája mégsem egészen pontosan azonos. Ezt az energiakülönbséget azonban kísérletileg még nem sikerült kimutatni, s a jelek szerint nem is következetesen a természetben előforduló enantiomereket részesíti előnyben.

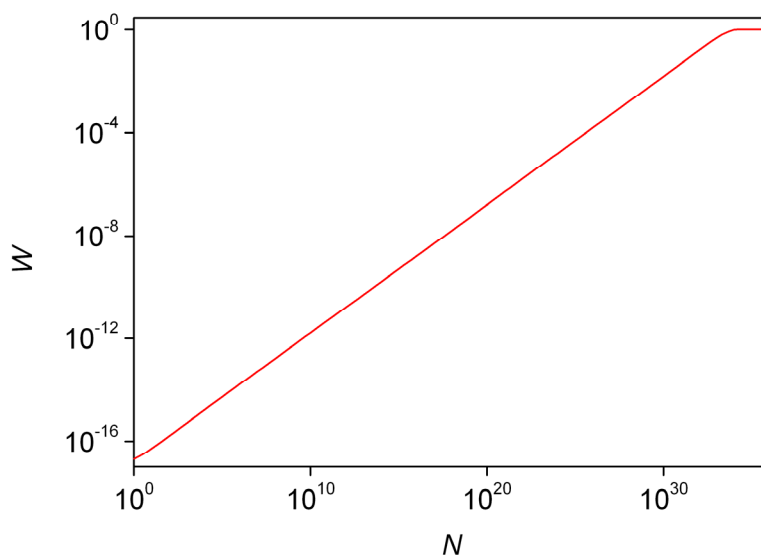
^{12,135,136,143} Az eddigi gondolatmenetek ezért gyakran figyelembe vették az enantiomerek közötti csekély aszimmetria lehetőségét az ε paraméter értékén keresztül, amely az E5.8. egyenletnek megfelelően kapcsolatba hozható a paritásértés-energiával. A ΔE_{PV} -

re szokásosan megadott 10^{-13} J mol⁻¹ körüli nagyságrend alapján ε értékét 10^{-17} -nek lehet becsülni szobahőmérsékleten.¹² Hasonló eredményre jutottak abban a munkában is, amelyben a Soai-reakció királis termékének paritásértés-energiáját becsülték meg kvantummechanikai számolásokkal.⁵⁷

A paritásértés-energia termodinamikai következményeinek elemzéséhez a korábbi E5.12. egyenletben bevezetett W mennyiséget célszerű használni, s ennek teljes részecskeszámtól (N) való függését mutatja be az A5.12. ábra. Az ábrán mindkét mennyiség logaritmikus skálán szerepel, s a hosszú szakaszon $\frac{1}{2}$ meredekségű lineáris kapcsolat háttérében a következő, korábban már részben említett közelítő egyenlet áll:

$$R(N) \cong 4\varepsilon \sqrt{\frac{N}{2\pi}} \quad (\text{E5.98})$$

Az A5.12. ábráról és az E5.98. egyenletből egyaránt látható, hogy a stabilabb R enantiomer keletkezésének valószínűsége egyensúlyban a paritásértés-energia becsült értékei mellett alig nagyobb 50 %-nál. A teljes valószínűség 50,6 % (vagyis $W = 0,012$) értéket 1 Mmol (= 10^6 mol) teljes anyagmennyiség esetében ér csak el. 1 Mmol a legkisebb moláris tömegű királis aminosavból, az alaninból $8,9 \times 10^4$ kg tömegű lenne.



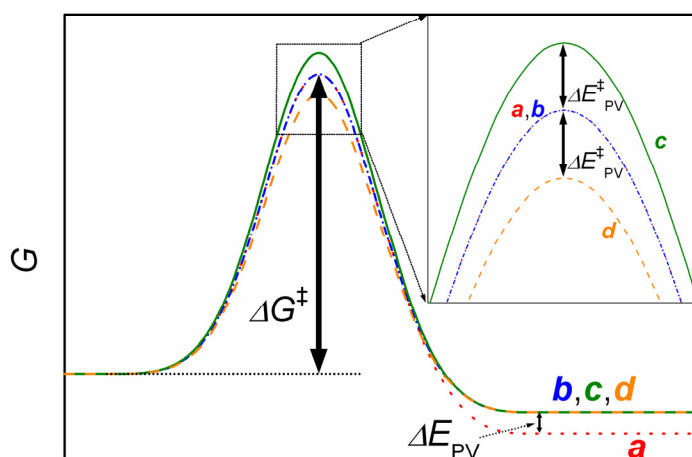
A5.12. ábra. A stabilabb enantiomer keletkezésének binomiális eloszlásból következő többletvalószínűsége $\varepsilon = 10^{-17}$ esetében.

Ahhoz, hogy a stabilabb enantiomer nagy valószínűséggel (pl. 75 %) legyen feleslegben, már 1,8 Gmol molekula szükséges. Ezen számolások eredménye arra mutat rá, hogy a természetes fluktuációk nagysága szokásos anyagmennyiségek esetén jelentősen meghaladja a paritásértés-energiáét. Erre a tényre később más közlemények is rámutattak,^{120,121} s következménye az, hogy a ΔE_{PV} nem lehet a *de lege* mechanizmusok lényegi oka.

Az előző bekezdésben bemutatott gondolatmenettel szemben ellenérvként azt szokás felhozni, hogy a *de lege* módon kialakuló biológiai kiralitás meghatározó eleme kinetikai és nem termodinamikai jellegű volt. Ez az érv viszont figyelmen kívül hagy egy megfigyelt jelenséget: a természetes aminosavak ismert spontán racemizációs reakcióját.²³⁸ Ez a reakció a természetben igazoltan előfordul, szokásos időskálája néhány tízezer év, vagyis a geológiai és evolúciós időskálán gyorsnak számít. Ahogy az 5.2.1. fejezetben már megemlítettem, ezt a jelenséget megfelelő körülmények között kormeghatározásra is fel lehet használni.^{230,231,239}

Már az eddigi eredményekből is következne az, hogy a paritásértés-energiának még királis erősítéssel mechanizmusokban sem lehetne hatása 1 Gmol-t meg nem haladó anyagmennyiségek esetében, hiszen ha egy folyamat kezdetén a kedvezményezett enantiomer csak 50 %-os valószínűséggel keletkezik feleslegben, akkor ez a valószínűség az erősítés végére sem változhat. Ennek ellenére a királis erősítést tartalmazó mechanizmusok ilyen jellegű elemzésének elvégzése is szükségesnek bizonyult.

A paritásértés-energia eddigi elemzései termodinamikai célokat szolgáltak. A királis erősítés modelljeiben viszont a kinetikai következményekkel is számolni kell. Ennek legegyszerűbb útja az átmeneti állapotok elméletének használata és egy reakció energiaprofilján a tükörképi utak közötti különbségek keresése. Egy lehetséges értelmezést mutat be az A5.13. ábra, amely az energiakülönbségeket aránytalanul felnagyítja a teljes energiához képest. A végállapotban a két enantiomer közötti energiakülönbség a szokásos paritásértés-energia (ΔE_{PV}). Az R enantiomer energiája a kisebb, az ehhez vezető energiaprofil **a** jelöli. Ehhez a görbéhez viszonyítva háromféle lehetőség van a másik enantiomer keletkezésének energiaprofiljára. Előfordulhat, hogy az átmeneti állapot nem királis (**b** görbe), így a két átmeneti állapot energiája azonos. Ha az átmeneti állapot királis, akkor energiája valószínűleg eltér az **a** reakcióúton tapasztalttól, jelölje ezt az energiakülönbséget $\Delta E_{PV}^{\ddagger}$.



A5.13. ábra. A paritássértés-energia lehetséges hatása egy királis termék kialakulásával járó reakció energiaprofiljára.

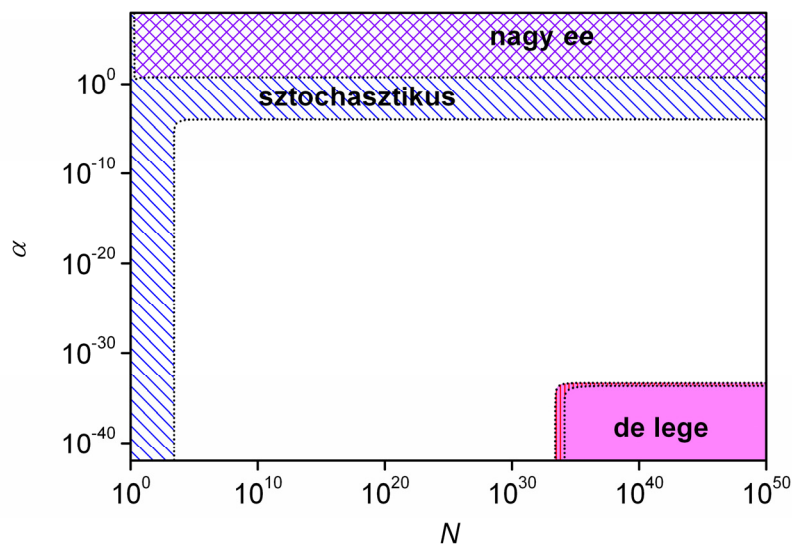
Azonban $\Delta E_{PV}^{\ddagger}$ értéke nem feltétlenül azonos ΔE_{PV} -vel. Az *S* enantiomer kialakulásához vezető út átmeneti állapotának energiája lehet nagyobb (*c* görbe) vagy kisebb is (*d* görbe), mint az *a* görbén. Erősítés csak akkor képzelhető el, ha a reakció gyakorlatilag megfordíthatatlan, hiszen megfordítható folyamat esetében mindig a termodinamikai egyensúly állapota állna be, vagyis a két enantiomer mennyisége közti különbség igen csekély lenne.

Az A5.13. ábrán látható *b* esetben a királis reakciópár sebességi állandója azonos annak ellenére, hogy termékük energiája különbözik valamelyest. Erősítési szempontból nézve tehát ez nem aszimmetrikus eset. A *c* görbe esetében az *R* enantiomer keletkezésének sebességi állandója nagyobb, míg a *d* esetben az *S* enantiomeré. Kvantitatívabb kezelésmódban feltételezhető, hogy a kisebb energiájú átmeneti állapothoz tartozó sebességi állandó értéke $(0,5 + \varepsilon)k$, míg a másiké $(0,5 - \varepsilon)k$. Megmutatható, hogy a termodinamikai esettel analóg módon ε és $\Delta E_{PV}^{\ddagger}$ között a következő kapcsolat van:

$$\varepsilon = \frac{\Delta E_{PV}^{\ddagger}}{4RT} \quad (\text{E5.99})$$

Nem ésszerűtlen az a feltetelezés, hogy $\Delta E_{PV}^\ddagger$ hasonló nagyságrendű, mint ΔE_{PV} , tehát értéke 10^{-13} J mol⁻¹ körül van, amiből $\varepsilon \approx 10^{-17}$ következik, vagyis ε értéke kinetikai és egyensúlyi célokra ugyanaz.

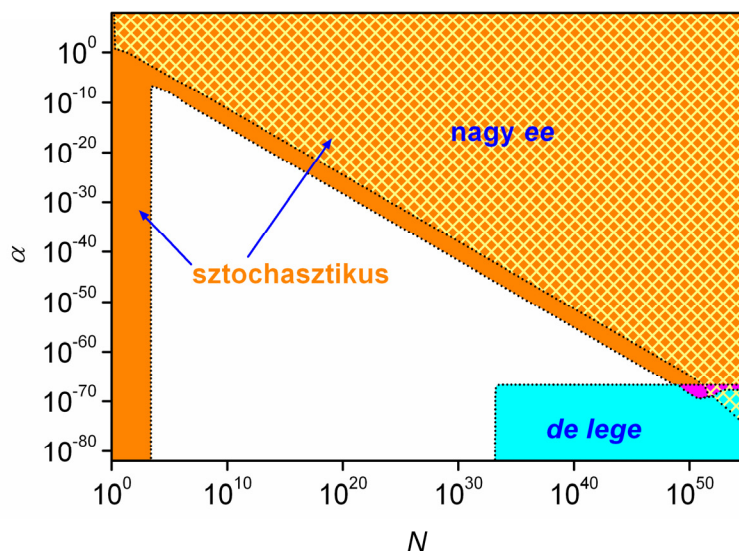
Ilyen nagyságú ε erősítési mechanizmusokra gyakorolt hatásának szemléltetése sztochasztikus térképeken lehetséges. Ezek szerkesztéséhez felhasználhatók az 5.3. alfejezetben már levezetett összefüggések. Az elsőrendű autokatalízis esetében a végállapotra vonatkozó sztochasztikus térképet az A5.14. ábra mutatja be. A 'nagy ee' tartomány azt a részt jelenti, ahol az enantiomerfelesleg várható értéke a végállapotban meghaladja a 0,9-et, vagyis homokirálishoz közeli elegy képződése valószínű (mindegy, melyik enantiomer van feleslegben). Az ábra a sztochasztikus tartományt már korábban is használt értelemben mutatja, vagyis itt az x_R móltört relatív szórása 1 %-nál nagyobb. Végül a 'de lege' tartomány a paramétertér azon része, ahol a kedvezményezett (vagyis R) enantiomer 0,9-nél nagyobb valószínűséggel van feleslegben. A térképen szintén szerepel az a terület, ahol az R enantiomerfeleslege szignifikáns, vagyis a móltörtjének várható értéke és a 0,5 közötti különbség meghaladja a móltört szórását. Ez a tartomány gyakorlatilag azonosnak bizonyult a *de lege* tartománnyal, ezért a későbbi térképeken nem szerepel majd.



A5.14. ábra. Elsőrendű enantioszelektív autokatalízist tartalmazó mechanizmus végállapotra vonatkozó sztochasztikus térképe a paritásértés-energia figyelembe vételével.

Az A5.14. ábrán a *de lege* résznek és a nagy *ee* résznek nincsen metszete. Ez annyit jelent, hogy amikor nagy enantiomerfelesleg keletkezik a reakcióban (nagy α -értékek esetén), akkor a B_R és B_S enantiomerek közül ez egyik véletlenszerűen kerül feleslegbe, s $\Delta E_{PV}^\ddagger$ -nek gyakorlatilag nincsen hatása a folyamatra.

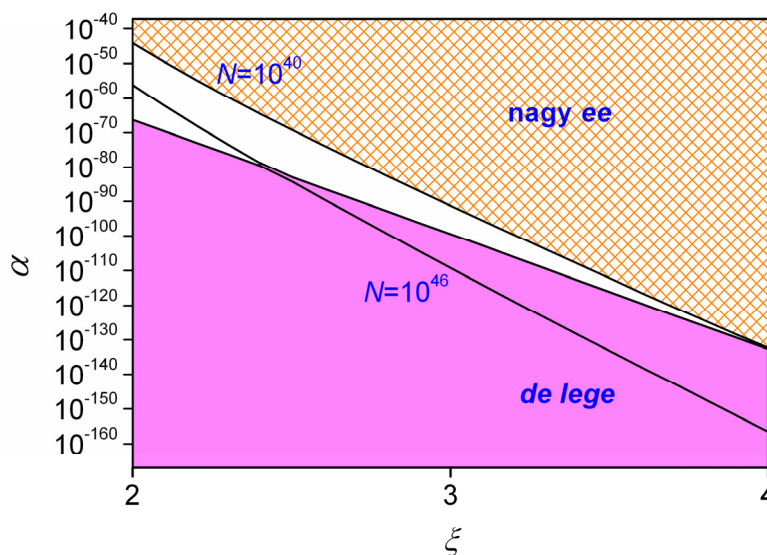
A másodrendű autokatalízist ($\xi = 2$) tartalmazó mechanizmus sztochasztikus térképét az A5.15. ábra mutatja be. Az ábra elkészítéséhez az A5.14. ábrával összehasonlítva sokkal időigényesebb numerikus számolásokra volt szükség, s maga az A5.15. ábra is összetettebb. Itt a *de lege* és a nagy *ee* területeknek van közös része, de csak 10^{50} -nál nagyobb kezdeti molekulaszám (N) esetében. Ez az anyagmennyiség a földi élet kiralitásának keletkezése szempontjából túlságosan nagy: 10^{50} molekula alanin tömege nagyjából a Föld teljes tömegével lenne egyenlő. Az ábrán az is látható, hogy a sztochasztikus tartomány – ellentétben a korábbi esettel – nem foglalja magában a teljes nagy *ee* tartományt. A jobb alsó sarokban $\alpha < 2 \cdot 10^{-67}$ esetén nem várhatók jelentős ingadozások a végállapotban, akármilyen nagy legyen a kiindulási molekulák száma. Ennél nagyobb α értékekhez mindig található elég nagy N ahhoz, hogy a pont a sztochasztikus tartományba essen.



A5.15. ábra. Másodrendű enantioszelektív autokatalízist tartalmazó mechanizmus végállapotra vonatkozó sztochasztikus térképe a paritásértés-energia figyelembe vételével.

Az A5.15. ábra alapján elképzelhetőnek tűnik, hogy 2-nél is magasabb rendű ($\xi > 2$) autokatalízis esetében előfordulhatna, hogy a *de lege* és a nagy *ee* tartományok közös része már jóval kisebb N értéknél kezdődne. Az 5.16. ábrán látható sztochasztikus térkép ezért az α paraméter határértékeit mutatja be az autokatalízis rendűségének (ξ) függvényében. Ez az ábra természetesen N értékétől is függ. A *de lege* tartomány esetében az a legnagyobb α érték látható, amelyhez még található a tartományba eső N érték. A nagy *ee* tartomány esetében a határértékek jelentősen függenek N -től, ezért az 5.16. ábra elég nagy $N = 10^{40}$ értéket használ elsődlegesen. Ezen N esetében a *de lege* és a nagy *ee* tartományoknak nincs metszete még negyedrendű autokatalízis esetében sem. A tendenciák érzékeltetéséhez az ábra egy nagyobb N -hez (10^{46}) tartozó határvonalat is mutatja. Ekkor $\xi > 2,5$ esetében már van a *de lege* és a nagy *ee* részeknek metszete. Azonban 10^{46} alaninmolekula tömege még mindig a teljes földi bioszféráéval lenne egyenlő.

Az E5.85. egyenlet szerint W -re $\alpha = 0$ esetében várhatók a legnagyobb értékek. Ez az autokatalízis teljes hiányát jelenti. Ilyen esetben a többletvalószínűség számítására a binomiális eloszlásból következő E5.12. egyenlet használható, amely szerint W értéke $N_W = 6,6 \cdot 10^{33}$ esetében éri el a 0,9-et.

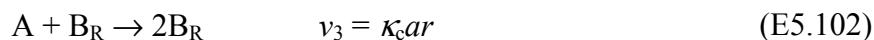
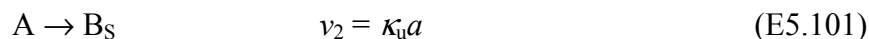
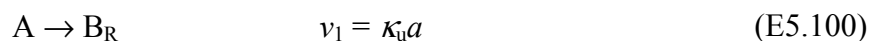


A5.16. ábra. A nagy *ee* és a *de lege* tartományok az (α, ξ) paramétertérben két különböző N érték esetén.

A gondolatmenet befejezéséhez hasznos elképzelni egy olyan szélső esetet, amelyben az N_W érték eléréséig nincs jelentős autokatalízis, majd hirtelen dominánssá válik, és csak B_R keletkezik. Ebben a hipotetikus példában még $6 \cdot 10^{34}$ B_R molekula képződésére van szükség ahhoz, hogy az ee 0,9-et érjen el. Ez az anyagmennyiség még mindig 100 Gmol. Következésképp ξ és α értékeitől függetlenül a *de lege* és a nagy ee tartományoknak nem lehet közös része akkor, ha a kezdeti molekulák száma 100 Gmol-nál kisebb. Összességében tehát levonható a következtetés, hogy földi körülmények között a paritásértés-energia semmiképpen nem lehet a biológiai kiralitást *de lege* módon meghatározó ok.

5.6. A Frank-mechanizmus sztochasztikus leírása²⁰³

A Frank-modell általam tanulmányozott alakját a következő egyenletek írják le:



Az E5.100. és E5.101., valamint az E5.102. és E5.103. egyenletek szimmetrikus reakciópárok, ezért sebességi állandójuk azonos. Az E5.100. és E5.101. lépésekben a királis B molekula keletkezik a nem királis A kiindulási anyagból. Az E5.102. és E5.103. lépések sztöchiometriája ugyanilyen, de sebességi egyenletük elsőrendű enantioszelektív autokatalízist mutat. Az E5.104. lépésben a B molekula két különböző enantiomerje reagál egymással és a nem királis C termék képződik, ezt nevezik kölcsönös antagonizmusnak. Frank eredeti javaslatában csak az E5.102.–E5.104. lépések szerepeltek.⁸⁷ Pusztán ezen a három reakción alapulva azonban csak akkor lehet bármiféle reakciót értelmezni, ha B_R és B_S már a kezdeti állapotban jelen van. Az itt kitűzött célokra az ilyen kezdeti feltételek nem alkalmasak, hiszen az abszolút

aszimmetrikus szintézis lényege éppen az, hogy kezdetben nincs jelen királis anyag. Ennek az elvi problémának az elkerülésére a modellt az E5.100. és E5.101. lépésekkel (királis molekulák képződése autokatalízis nélkül) bővítettem, erre más példa is volt már a szakirodalomban.⁹⁰

Egy kisebb módosítást is végrehajtottam Frank eredeti javaslatához⁸⁷ képest: az E5.104. lépés termékeként az itt tárgyalt modellben két akirális C molekula keletkezik, míg az eredeti Frank-modellben csak egyetlen molekula volt a termék. Ez a modell lényegén semmit nem változtat, de a sztochasztikus megközelítés kombinatorikus megfontolásait jelentősen leegyszerűsíti, hiszen így egyetlen reakció sem változtatja meg a molekulák teljes számát, s ezzel az anyagmegmaradás törvényének figyelembe vétele könnyebbé válik.

Habár ismeretes irodalmi példa nyílt rendszerű sztochasztikus kinetikai számolásokra, a CDS módszer ilyen jellegű használatára nem sikerült előzményt találnom. A CSTR reaktor sztochasztikus leírása meglehetősen egyszerűnek bizonyult. Az áramlás hatása lényegében azonos egy olyan, elsőrendű kémiai reakció hatásával, amelyben a reaktorban lévő anyagfészeségek a betáplált elegyben lévő anyagfészeségekre cserélődnek. Egyetlen kisebb, megoldást igénylő probléma marad: a reaktor térfogatát változtatlanul kell tartani. Determinisztikus számolásokban ezt a be- és kiáramlás sebességének egyenlővé választásával lehet megtenni. A CDS megközelítésben az áramlással egyenértékű kémiai reakció sztöchiometriájának célszerű megválasztásával lehet ugyanezt elérni. Az anyagmegmaradás törvénye garantálja, hogy a reaktorban jelen lévő molekulák számának egy meghatározott lineáris kombinációja nem változik a folyamat során. A vizsgált konkrét modellben az E5.104. egyenlet éppen azért feltételezi két molekula C keletkezését, hogy ez a számolás leegyszerűsödjön. Ilyen körülmények között az áramlás hatása pontosan olyan, mintha a $B \rightarrow A$ és $C \rightarrow A$ elsőrendű folyamatok zajlanának κ_f ($\kappa_f = r_{\text{flow}}/V$) sebességi állandóval. Az $A \rightarrow A$ lehetséges „áramlásreakciót” figyelmen kívül lehet hagyni, mert nem eredményez változást.

Az eddigi szokásokat megtartva a CDS megközelítésű leírásban $P(a,r,s,t)$ jelöli annak a valószínűségét, hogy egy adott t időpontban a reaktorban pontosan a molekula A, r molekula B_R és s molekula B_S van jelen. Kezdetben csak N darab A molekula van jelen, így $P(N,0,0,0) = 1$. A C molekulák számát nem kell megadni az állapot

azonosításához, mert az anyagmegmaradásból következően $c = N - a - r - s$ mindig teljesül. Az állapotok száma:

$$M = \binom{N+3}{3} = \frac{(N+3)(N+2)(N+1)}{6} \quad (\text{E5.105})$$

Rendezőfüggvényként a következő használható:

$$\begin{aligned} f(a, r, s) = & \frac{a^3}{6} + \frac{aN(a+N)}{2} - a^2 + 2aN + \frac{11a}{6} + \\ & + \frac{r^2}{2} + r(N-a) + \frac{3r}{2} + s + 1 \end{aligned} \quad (\text{E5.106})$$

A CDS megközelítésű leírás alapegyenlete a következő alakot ölti:

$$\begin{aligned} \frac{dP(a, r, s, t)}{dt} = & -\{2a\kappa_u + ark_c + ask_c + rsk_d + (N-a)\kappa_f\}P(a, r, s, t) + \\ & + \{(a+1)\kappa_u + (a+1)(r-1)\kappa_c\}P(a+1, r-1, s, t) + \\ & + \{(a+1)\kappa_u + (a+1)(s-1)\kappa_c\}P(a+1, r, s-1, t) + \\ & + \{(r+1)(s+1)\kappa_d\}P(a, r+1, s+1, t) + (r+1)\kappa_f P(a-1, r+1, s, t) + \\ & + (s+1)\kappa_f P(a-1, r, s+1, t) + (N-a-r-s+1)\kappa_f P(a-1, r, s, t) \end{aligned} \quad (\text{E5.107})$$

Megmutatható, hogy az E5.107. egyenlet megoldása az r és s változók felcserélésére szimmetrikus:

$$P(a, r, s, t) = P(a, s, r, t) \quad (\text{E5.108})$$

Ez a szimmetriatulajdonság korántsem annyira megától értetődő, amennyire első ránézésére látszik, és eltérő kezdeti feltételek esetében nem is teljesül. A szimmetriatulajdonság felhasználásával az állapotok száma egy közel 2-es faktorral csökkenthető, egy ilyen trükk jelentősen gyorsítja a numerikus számításokat. A legtöbb bemutatott eredmény a zárt rendszer végállapotára vagy a nyílt, betáplálást és elvezetést is tartalmazó rendszer stacionárius (időtől már nem függő) állapotára vonatkozik.

A reaktor néhány kémiai jelentős tulajdonságát fontos külön is kiemelni. A legfontosabb ezek közül az enantiomerfelesleg, amelyet egy adott állapotra a következő egyenlet definiál:

$$ee(a, r, s) = \frac{|r - s|}{r + s} \quad (\text{E5.109})$$

Adott időpillanatban az enantiomerfelesleg várható értéke a következő képlettel számolható ki:

$$ee(t) = \sum_{\text{mind az } M \text{ állapot}} ee(a, r, s) P(a, r, s, t) \quad (\text{E5.110})$$

Ezen hagyományos enantiomerfelesleg használata félrevezető lehet, ezért célszerű definiálni a hozammal korrigált enantiomerfelesleget (E) is, amely lényegében a már definiált ee és a királis termék hozamának szorzata:

$$E(a, r, s) = \frac{|r - s|}{N} \quad (\text{E5.111})$$

$$E(t) = \sum_{\text{mind az } M \text{ állapot}} E(a, r, s) P(a, r, s, t) \quad (\text{E5.112})$$

Végül ezen mennyiségek stacionárius értéke (vagy zárt rendszerben végső értéke) a következőképpen határozható meg:

$$ee = \lim_{t \rightarrow \infty} ee(t) \quad (\text{E5.113})$$

$$E = \lim_{t \rightarrow \infty} E(t) \quad (\text{E5.114})$$

5.6.1. Zárt rendszer

A Frank-modell zárt rendszerű és kölcsönös antagonizmust nem tartalmazó változata ($\kappa_d = 0$, $\kappa_f = 0$) azonos az 5.3. fejezetben már ismertetett egyszerű autokatalitikus modellel, ezért a továbbiakban csak a $\kappa_d > 0$ esettel érdemes foglalkozni. Zárt rendszerben korlátozott számú végállapot lehetséges, amelyekben további változás már nem történhet. A rendszer reakciói nem fordíthatók meg, így a reakció során egy állapot nem fordulhat elő kétszer. Ilyen körülmények között a B_R és B_S molekulák végállapoti eloszlása a legfontosabb tulajdonság, amely a korábban már bemutatott Q függvények

módszerével megadható (5.3. fejezet, 78. oldal) az egyedi $P(a,r,s,t)$ függvények meghatározása nélkül is. A két függvény közötti kapcsolatot ebben az esetben a következő egyenlet adja meg:

$$Q(a,r,s) = \lim_{t \rightarrow \infty} P(a,r,s,t) + \int_0^\infty (2a\kappa_u + ar\kappa_c + as\kappa_c + rs\kappa_d)P(a,r,s,t)dt \quad (\text{E5.115})$$

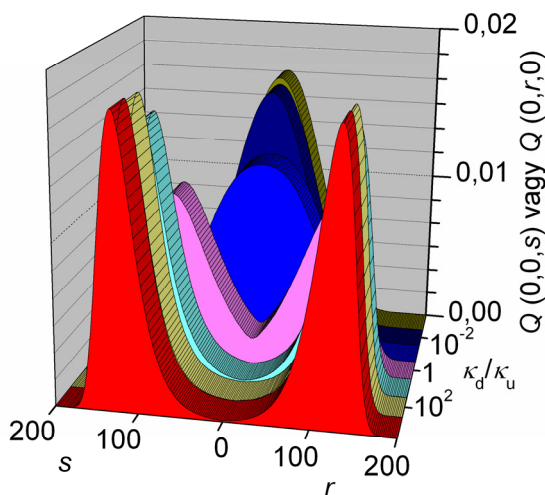
A leírásban $Q(n,0,0) = 1$ teljesül, mert $(n,0,0)$ a biztosan ismert kezdeti állapot. A végállapotban nem lehet A molekula, és a B_R és B_S molekulák sem lehetnek egyszerre jelen a rendszerben. Ezért zárt rendszerben $ee = 1 - Q(0,0,0) \cong 1$ teljesül. A hozammal korrigált enantiomerfelesleg értékét a következő képlettel lehet kiszámolni:

$$E = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N 2iQ(0,i,0) \quad (\text{E5.116})$$

Az E5.107. és E5.115. egyenletekből $Q(a,r,s)$ kiszámolásához a szokásos rekurziós elven adható képlet:

$$\begin{aligned} Q(a,r,s) = & \frac{\{(a+1)\kappa_u + (a+1)(r-1)\kappa_c\}Q(a+1,r-1,s,t)}{2(a+1)\kappa_u + (a+1)(r+s-1)\kappa_c + (r-1)s\kappa_d} + \\ & + \frac{\{(a+1)\kappa_u + (a+1)(s-1)\kappa_c\}Q(a+1,r,s-1)}{2(a+1)\kappa_u + (a+1)(r+s-1)\kappa_c + r(s-1)\kappa_d} \\ & + \frac{(r+1)(s+1)\kappa_d Q(a,r+1,s+1)}{2a\kappa_u + a(r+s+2)\kappa_c + (r+1)(s+1)\kappa_d} \end{aligned} \quad (\text{E5.117})$$

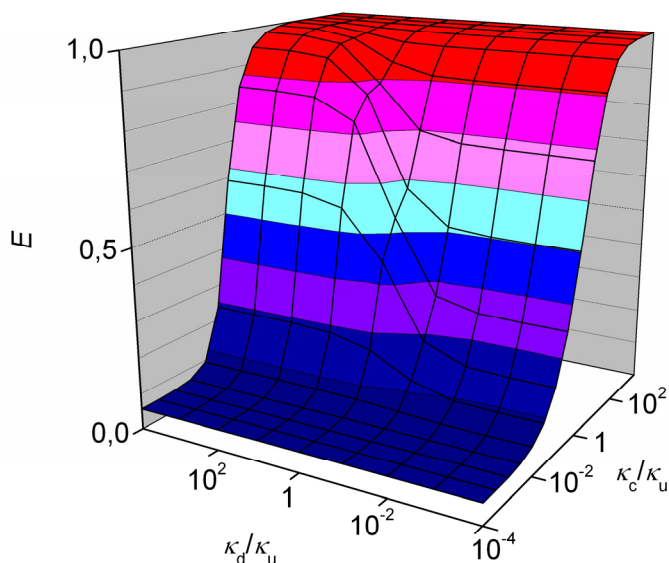
A számolási sorrend megfelelő megválasztásával $Q(a,r,s)$ értékei néhány ezer molekulára számolhatók. Az E5.107. egyenlet a sztochasztikus sebességi állandókban homogén, így a paraméterek az egyik κ értékével skálázhatók. Erre a célra κ_u -t érdemes használni. A kezdeti feltételek ismeretében belátható, hogy $\kappa_u = 0$ esetében semmilyen reakció nem zajlana le, tehát a reaktor mindig csak az A molekulát tartalmazná, így csak $\kappa_u > 0$ számít érdekesnek. Az A5.19. ábra valószínűségi eloszlásokat mutat be $N = 200$ kiindulási molekulára több különböző κ_d/κ_u érték esetén, és a $\kappa_c/\kappa_u = 0,01$ értéket állandónak tartva. A κ_d/κ_u arány kicsi értékeinél ($\leq 10^{-2}$) a kapott eloszlások a kölcsönös antagonizmus nélküli (A5.10. ábra, 80. oldal) esetre emlékeztetnek. Ilyen körülmények között gyakorlatilag az összes A elfogy mielőtt C keletkezne, és a kölcsönös antagonizmus szerepe a B_R vagy B_S egyikének teljesen elfogyasztása az



A5.17. ábra. Az enantiomerek eloszlása a Frank-modell zárt változatában $\kappa_c/\kappa_u = 0,01$ értékére.

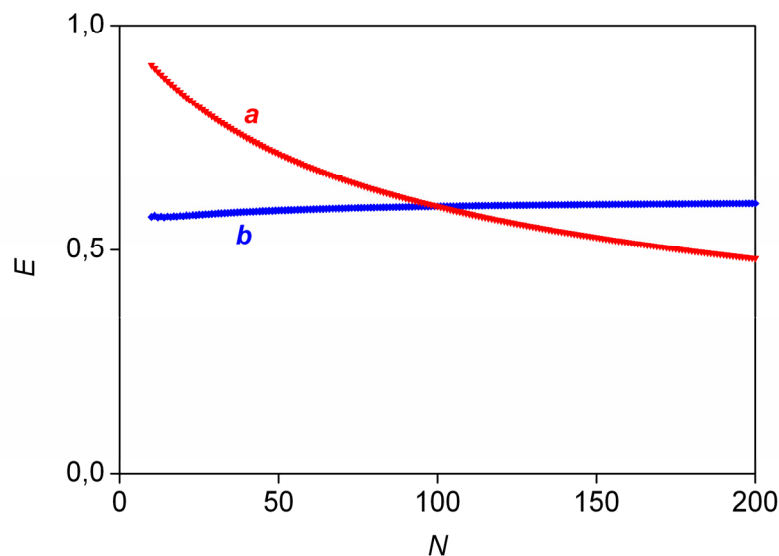
autokatalitikus reakció lezajlása után, az $r - s$ különbség megváltoztatása nélkül. Ilyen esetekben a két enantiomer hosszabb ideig van egyszerre jelen a reaktorban. Nagyobb κ_d/κ_u értékeknél a teljes eloszláson eredetileg $r = 0$ -nál jelentkező maximum egy szimmetrikus párra hasad, ezek helyzete és magassága 10^1 -nél nagyobb κ_d/κ_u értékeknél már nem változik. Ilyen paraméterértékeknél B_R és B_S csak nagyon rövid ideig lehetnek egyszerre jelen a teljes reakció időskálájához képest.

Az A5.18. ábrán a hozammal korrigált enantiomerfelesleg várható értéke látható a κ_d/κ_u és κ_c/κ_u arányok függvényében háromdimenziós ábrán. Az ábráról leolvasható, hogy E értékét mindenek előtt a κ_c/κ_u arány határozza meg, míg a κ_d/κ_u arány szerepe csak másodlagos: a κ_c/κ_u arány egy szűk tartományában κ_d/κ_u növekedése az E értékének növekedését okozza. Az A5.18. ábrából az is nyilvánvaló, hogy a hagyományos enantiomerfelesleg (ee) kizárólagos használata igen félrevezető lehet ebben a rendszerben. Az ee értéke gyakorlatilag mindig 1, mert a végállapotok nem tartalmazhatják a B_R és B_S molekulákat együtt. Az ee 1-hez nagyon közeli értékei ellenére az E értékeket meglehetősen kicsik a paramétertér nagy részében. Ezekben az esetekben a reaktorban igen csekély mennyiségű királis anyag keletkezik.



A5.18. ábra. A hozammal korrigált enantiomerfeleség a Frank-modell zárt változatában $N = 200$ molekulára.

Az A5.19. ábra a hozammal korrigált enantiomerfeleség várható értékének változását mutatja be a molekulák kezdeti számának növelésével. A molekulaszám-növelés két különböző módon képzelhető el. Az egyik állandó koncentrációk mellett a térfogat növelése (az A5.19. ábrán az *a* görbe). Ebben az esetben a másodrendű sztochasztikus sebességi állandók értéke is változik a molekulaszám növekedése mellett (E2.12. egyenlet, 22. oldal). A hozammal korrigált enantiomerfeleség várható értéke a részecskeszám ilyen típusú növelésével csökken. Ez nem meglepő, mert a folyamat determinisztikus leírása nulla enantiomerfeleséget jósol a végállapotban, s Kurtz tétele szerint¹⁶⁵ a CDS megközelítésű sztochasztikus modellből számolt mennyiségek a térfogat növelésével a determinisztikus leíráshoz tartanak. A molekulaszám-növelés másik módja a térfogat állandó értéken tartása, s így a koncentrációk növelése (az A5.19. ábrán a *b* görbe). Ebben az esetben E értéke kissé növekszik N növelésével, ami úgy értelmezhető, hogy a másodrendű reakciók, mindenek előtt az E5.102. és E5.103. autokatalitikus lépések relatív jelentősége nagyobb koncentrációk esetén nagyobb lesz az elsőrendű lépéshez képest.



A5.19. ábra. A hozammal korrigált enantiomerfelesleg a Frank-modell zárt változatában a kezdeti molekulaszám függvényeként. Paraméterértékek: $\kappa_c/\kappa_u = 1$ (**a**), $100N^{-1}$ (**b**); $\kappa_d/\kappa_u = 1$ (**a**), $100N^{-1}$ (**b**).

5.6.2. CSTR számítások

A Frank-modell nyílt és zárt rendszerű CDS megközelítésű leírása jelentősen különbözik. CSTR-ben nincsenek végállapotok, mert bármelyik állapotból lehetséges valamilyen változás, ha kémiai reakciók révén esetleg nem is, akkor az áramlás miatt feltétlenül. CSTR-ben a stacionárius állapotoknak hasonló szerepe van, mint a végállapotoknak zárt rendszerben. Így az $S(a,r,s)$ stacionárius valószínűségek a következőképp definiálhatók:

$$S(a,r,s) = \lim_{t \rightarrow \infty} P(a,r,s,t) \quad (\text{E5.118})$$

A stacionárius valószínűségeket egyszerűen ki lehet számolni: az E5.107. differenciálegyenlet-rendszerben a bal oldalra, vagyis a differenciálhányadosok helyére mindenhol nullát kell írni:

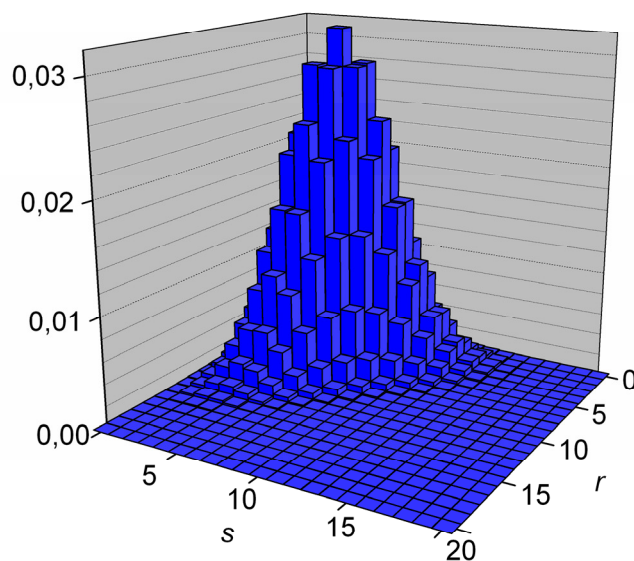
$$\begin{aligned}
0 = & -\{2a\kappa_u + ar\kappa_c + as\kappa_c + rs\kappa_d + (n-a)\kappa_f\}S(a, r, s) + \\
& + \{(a+1)\kappa_u + (a+1)(r-1)\kappa_c\}S(a+1, r-1, s) + \\
& + \{(a+1)\kappa_u + (a+1)(s-1)\kappa_c\}S(a+1, r, s-1) + \\
& + \{(r+1)(s+1)\kappa_d\}S(a, r+1, s+1, t) + (r+1)\kappa_f S(a-1, r+1, s) + \\
& + (s+1)\kappa_f S(a-1, r, s+1) + (n-a-r-a+1)\kappa_f S(a-1, r, s)
\end{aligned} \tag{E5.119}$$

Így az eredeti, M egyenletből álló lineáris differenciálegyenlet-rendszer M egyenletből álló homogén, lineáris egyenletrendszerre alakul. Ezen egyenletrendszer bármelyik egyenlete megkapható a maradék $M - 1$ egyenlet összeadásával, tehát egyértelmű megoldást nem lehet adni. Egy további egyenlet írható fel azonban pusztán annak következményeként, hogy minden lehetséges állapotot felsoroltam. Ez az egyenlet azt mondja ki, hogy az összes stacionárius valószínűséget összeadva eredményül egyet kapunk:

$$\sum_{\text{mind az } M \text{ állapot}} S(a, r, s) = 1 \tag{E5.120}$$

Az E5.119. és E5.120. egyenletrendszernek már egyértelmű megoldása van, ebből következően a stacionárius valószínűségek függetlenek a kezdeti feltételektől. Ennek mélyebb jelentése, hogy az áramlás kellően hosszú idő elteltével minden, a kezdeti feltételekből származó információt eltöröl. Habár az E5.119.–E5.120. egyenletrendszer már csak egy egyszerű lineáris egyenletrendszer (még nem is differenciálegyenletek vannak benne), a megoldás már mérsékelt nagy részecskeszámok esetében is igen számításigényes. Itt is rendezőfüggvényre van szükség, majd a kapott egyenletrendszer megoldására. Eliminációs megoldási módszerrel egy szokásos személyi számítógépen az $N = 20$ ($M = 1771$) eset még éppen kezelhető volt. Nagyobb molekulaszámok esetére kidolgoztam egy iterációs eljárást, amely $N = 100$ ($M = 176851$) esetében még használható volt. Az eliminációs módszer numerikus pontosságát lényegében a számítógépes számábrázolás határozta meg (kb. $\pm 10^{-15}$ %). Az iterációs módszernél viszont a számítási idő határozta meg a megoldás pontosságot, amely végeredményben nagyjából ± 1 % volt.

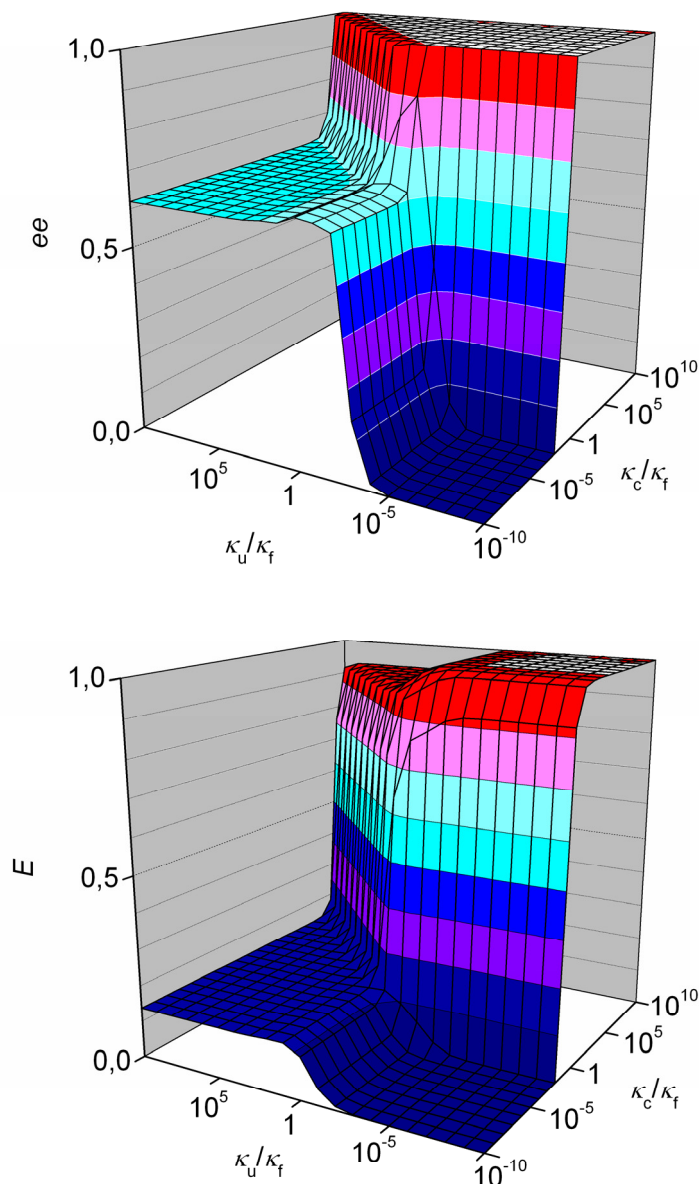
Az A5.20. ábra többdimenziós eloszlást mutat be $n = 20$ esetében. Az ábra elején jobbra található háromszögben a valószínűségek értéke 0, mert $r + s > 20$ lehetetlen.



A5.20. ábra. Az enantiomerek eloszlása a Frank-modell CSTR-ben megvalósított változatában. Paraméterértékek: $\kappa_u/\kappa_f = 10$; $\kappa_c/\kappa_f = 0,1$; $\kappa_d/\kappa_f = 0,1$; $N = 20$.

A szimmetriasajátságok olyan módon jelennek meg az A5.20 ábrán, hogy az $r = s$ sík az eloszlás tükörsíkja. Az eloszlás maximuma a racém állapotok körül van, ez alapján csekély enantiomerfelesleg keletkezése várható ilyen paraméterértékeknél.

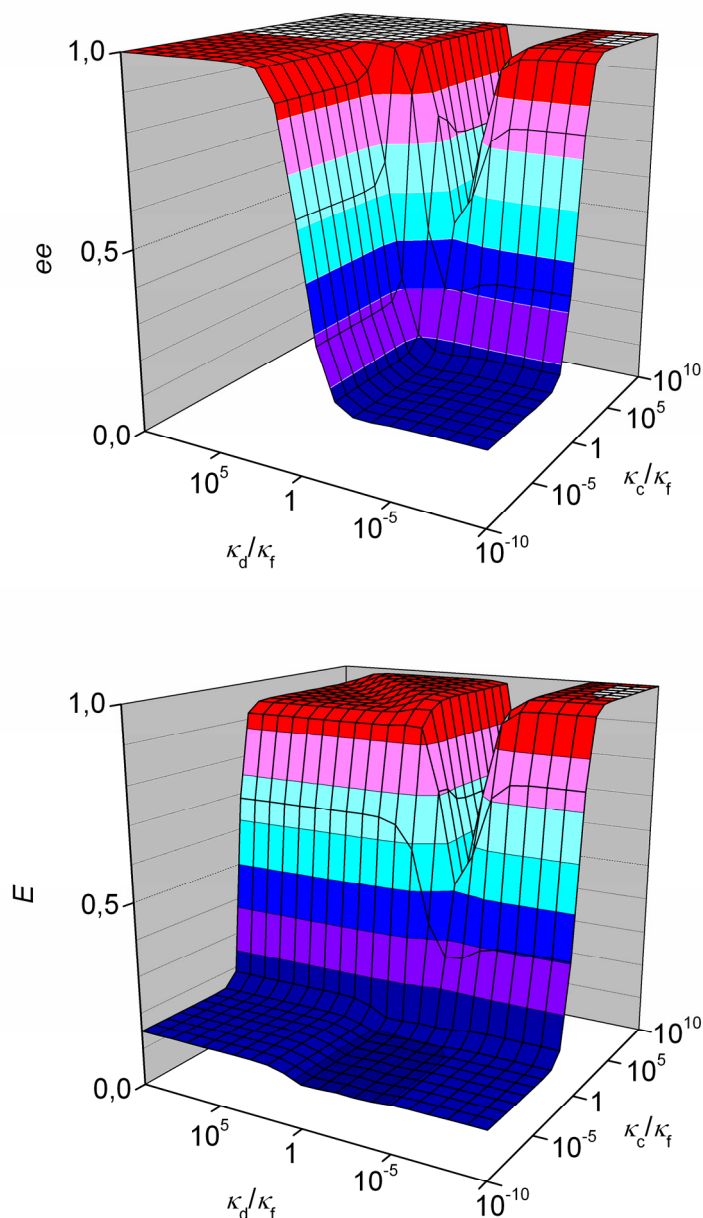
Az A5.21. ábra E és ee értékeit mutatja be a κ_u/κ_f és κ_c/κ_f arányok függvényében a κ_d/κ_f és N paraméterek rögzítése mellett. Ellentétben az zárt rendszerrel, CSTR-ben a sebességi állandók skálázására κ_f felel meg leginkább. Ennek értéke nem lehet nulla, mert az a zárt rendszert jelentené. Az A5.22. ábra hasonló függéseket mutat be, de itt a κ_d/κ_f és κ_c/κ_f a független változók és κ_u/κ_f értéke állandó. Mindkét ábra jobb oldali, előtérben lévő része újabb bizonyítékát adja annak, hogy mennyire félrevezető csupán az ee mennyiségre koncentrálni a Frank-modell elemzésekor, mert ezeken a részeken kicsi hozammal korrigált enantiomerfeleslegek mellett nagyok a hagyományos enantiomerfelesleg értékei. Ahogy az várható, viszonylag nagy κ_c értékek (vagyis hatékony autokatalízis) szükséges ahhoz, hogy stacionárius állapotban E vagy ee nagy legyen. A kölcsönös antagonizmus szerepe már jóval ellentmondásosabb. A κ_d paraméter kicsi értékei esetén – eltérően a zárt rendszertől – az E5.104. reakció egyáltalán nincs hatással a reaktorra, akár el is lehetne hagyni a modellből.



A5.21. ábra. A hagyományos és a hozammal korrigált enantiomerfelesleg várható értéke a Frank-modell CSTR-ben megvalósított változatában. Paraméterértékek:

$$\kappa_d/\kappa_f = 1; N = 100.$$

Az A5.22. ábra legmeglepőbb sajátága a $\kappa_d/\kappa_f = 10^{-4}$ és $\kappa_c/\kappa_f > 1$ körül kialakuló „szakadék”. Ebben a tartományban tanulságos a κ_d/κ_f arány változtatásának hatását megvizsgálni állandó κ_c/κ_f érték (pl. 10^6) mellett. A κ_d/κ_f arány kicsi értékei esetében az E5.104. reakció hatása elhanyagolható, közepes értékeknél azonban ez a folyamat képes elfogyasztani a B_R és B_S molekulák egy részét, aminek végeredményben negatív



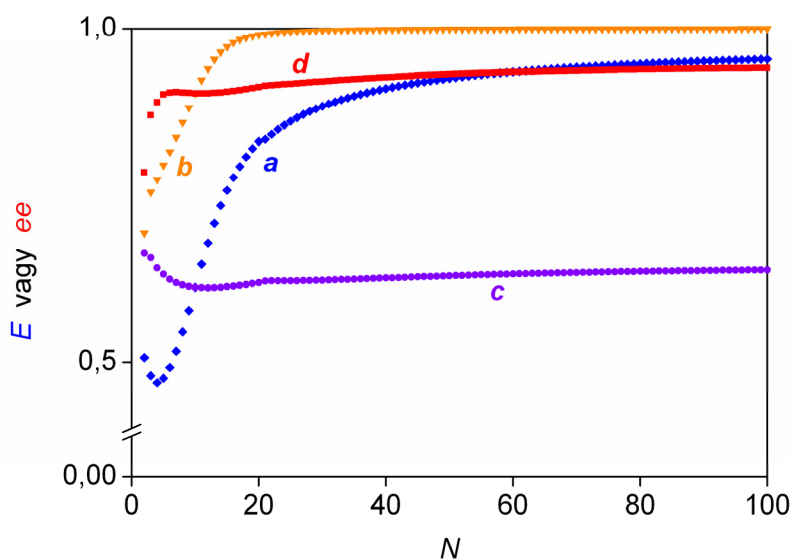
A5.22. ábra. A hagyományos és a hozammal korrigált enantiomerfelesleg várható értéke a Frank-modell CSTR-ben megvalósított változatában. Paraméterértékek:

$$\kappa_u/\kappa_f = 1; N = 100.$$

hatása van E és ee értéke szempontjából, mert az autokatalizátort kivonjuk a rendszerből, de a κ_d/κ_f arány még nem elég nagy ahhoz, hogy a B_R és B_S molekulák ne lehessenek egyszerre jelen. Még nagyobb κ_d/κ_f értékeknél viszont a B_R és B_S jelenléte kölcsönösen kizárja a másikat, ami ismét nagyobb ee értékeknek kedvez és valamivel

kisebb, de még mindig növekvő E értékeknek. A két enantiomerfelesleg (ee és E) különböző, mert a reaktor valamennyi C molekulát is tartalmaz.

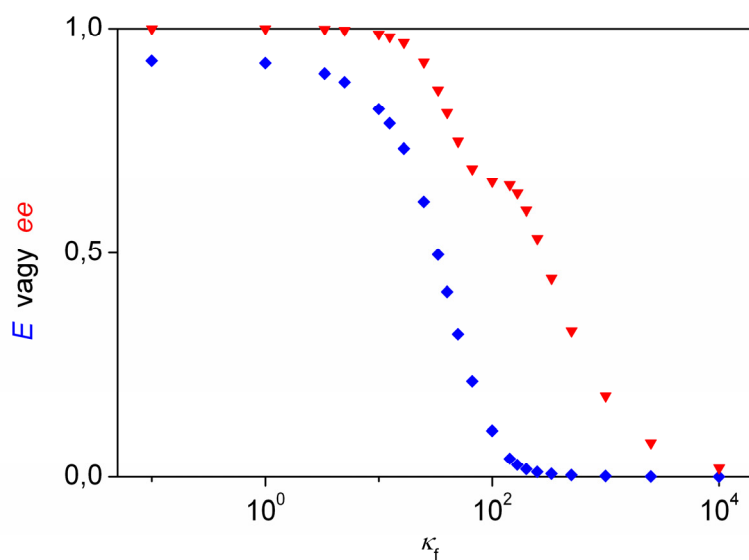
Az A5.23. ábra E és ee értékét mutatja be N függvényében állandó koncentrációjú és térfogatú részecskenövelés esetében. Az állandó térfogatú növelés esetében E és ee is 1-hez tart, mert az enantioszelektív autokatalízis másodrendű reakciójának jelentősége növekszik. Az állandó koncentrációjú részecskenövelés hatására viszont az E és ee érték $N = 30$ fölött közel állandóvá válik. Az A5.19. ábrával való összehasonlítás azt is bebizonyítja, hogy a CDS modellre nyílt rendszerben már nem alkalmazható Kurtz tétele.¹⁶⁵ Az értékek közel állandóvá válása más szempontból is érdekes: kicsi N értékeknél megállapított jelenségek így ésszerűen extrapolálhatók akár nagyon nagy molekulaszámra is. Az A5.23. ábrán $N = 20$ és $N = 21$ között látható törésszerű jellemző valószínűleg abból származik, hogy $N = 20$ -ra még eliminációs módszert, $N = 21$ -re pedig iterációs módszert használtam a lineáris egyenletrendszer megoldása során. Ahogy korábban már rámutattam, a két módszer pontossága különböző.



A5.23. ábra. A hagyományos és a hozammal korrigált enantiomerfelesleg várható értéke a Frank-modell CSTR-ben megvalósított változatában a kezdeti molekulaszám függvényeként. Paraméterértékek: $\kappa_u/\kappa_f = 1$; $\kappa_c/\kappa_f = 1$ (**a**, **b**), $10N^{-1}$ (**c**, **d**); $\kappa_d/\kappa_f = 1$ (**a**, **b**), $10N^{-1}$ (**c**, **d**)

Az A5.24. ábra a betáplálási sebesség hatását mutatja be az E és ee mennyiségek értékére. Mindkettő csökken κ_f növelésével. Ez a jelenség azzal lehet kapcsolatban, hogy az áramlás lényegében eltávolítja a reaktorból a királis molekulákat (B_R -t és B_S -t) és helyükre nem királisakat (A -t) juttat. Így aztán az aszimmetrikus állapotok szempontjából az áramlás fenntartása kedvezőtlen. Az A5.24. ábra azt a következtetést sugallja, hogy a Frank-modellben a legnagyobb enantiomerfelesleget zárt rendszerben lehet elérni.

A Frank-modellel kapcsolatos vizsgálatok a CSTR reaktorok CDS megközelítésű leírásán túlmenően két fontos következtetéshez vezettek. Az egyik az, hogy az erősítési modellekben a kölcsönös antagonizmus szerep megkérdőjelezhető. Ez talán érthető is, hiszen egy ilyen típusú lépés eltávolítja a királis anyagot a rendszerből. A második fontos következtetés az enantiomerfelesleg kizárólagos használatának veszélyeire mutat rá. Ennek a hátterében az van, hogy a paraméter értéke akkor is kiszámolható és nagy valószínűséggel lesz egyhez közeli, ha igen kevés királis anyagot termel egy reakció.



A5.24. ábra. A hagyományos és a hozammal korrigált enantiomerfelesleg várható értéke a Frank-modell CSTR-ben megvalósított változatában a sztochasztikus áramlási paraméter függvényeként. Paraméterértékek: $\kappa_u = 1$; $\kappa_c = 1$; $\kappa_d = 1$; $N = 100$.

dc_255_11

6. Abszolút aszimmetrikus reakciók kísérleti tapasztalatainak értelmezése

A tudományos elméletek felállításának célja leggyakrabban valamiféle kísérleti tapasztalat vagy megfigyelt jelenség értelmezése. Ezért az előző fejezetben részletesen bemutatott modellek és a Soai- illetve az Asakura-reakciókban tett megfigyelések összehasonlítását igen lényeges elemnek tartom.

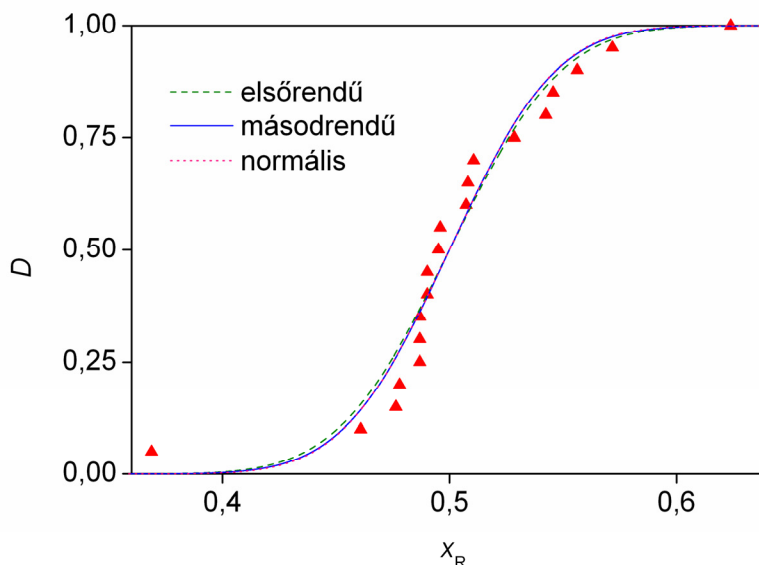
6.1. Az Asakura-reakció^{199,206}

Az Asakura-reakcióban kísérletileg mért enantiomerfelesleg-eloszlás értelmezésére az 5.3. fejezetben bemutatott egyszerű autokatalitikus modellt használtam. Az eredményeket az A6.1. ábra mutatja be, amelyen a pontok jelentik a mért értékeket, a folytonos görbék pedig az elméletileg számolt eloszlásokat. A kísérleti adatsorban a molekulák száma $N = 6,0 \cdot 10^{20}$ volt, az ismételéseké pedig 20. A Wilcoxon-teszt azt mutatta, hogy az adatsorban nincsen szignifikáns aszimmetria, tehát az 5.4. fejezetben javasolt kritériumok szerint a jelenséget okozhatja a sztochasztikus jelleg. A legjobban illeszkedő, elsőrendű ($\alpha = 0,0060$) és másodrendű ($\alpha = 5,5 \cdot 10^{-24}$) autokatalízist feltételező eloszlás igen jól illeszkedik a mért adatokra. A kísérleti eredményeket az ábrába is berajzolt normális eloszlás ($\sigma = 0,037$) is jól értelmezi, amelynek sűrűség- és eloszlásfüggvénye a következő:

$$P(x_R) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x_R - \mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (\text{E6.1})$$

$$D(x_R) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{x_R} e^{-\frac{(\tau - \mu)^2}{2\sigma^2}} d\tau \quad (\text{E6.2})$$

Az, hogy az adatokat az elsőrendű, a másodrendű autokatalízis és a normális eloszlás is jól értelmezi, könnyen meg is érthető, mert az enantiomerfeleslegek értéke meglehetősen kicsi. Kicsi fluktuációk általában normálisához közeli eloszlást adnak, bármilyen reakciósorozat is okozza őket. Így a kísérletileg mért eloszlásból a reakció kémiai mechanizmusára nem vonható le megalapozott következtetés.



A6.1. ábra. Az Asakura-reakcióban kísérletileg mért⁶⁰ (pontok) és elméletileg jósolható (vonalak) enantiomer-eloszlások összehasonlítása.

Az A6.1. ábrán a kísérleti és elméleti adatok összehasonlítását az eloszlásfüggvény segítségével mutatja be. Ez lényegesen szerencsésebb, mint például az A2.1. ábrán (8. oldal) szereplő hisztogramok használata ugyanerre a célra, mert így a statisztikai szempontból még mindig nem túlságosan nagy számú kísérlet önkényes kategóriákba sorolására nincsen szükség. Ezt a sajátosságot a kísérleti adatok további elemzésénél is szem előtt tartom.

6.2. A Soai-reakció

A Soai-reakcióban több adatsort is közöltek az enantiomerfelesleg eloszlására,^{34,35} s ezek lényegesen több pontot is tartalmaznak, a tapasztalt enantiomerfeleslegek pedig lényegesen nagyobbak, mint az Asakura-reakció esetében, így sokkal részletesebb statisztikai elemzésre van lehetőség. Az A2.1. ábrán (8. oldal) látható Gridnev20 jelű adatsor összesen 20 kísérleti pontra támaszkodik,⁵⁴ s az enantiomerfeleslegek viszonylag csekélyek, ezért az értelmezési kísérletek elsősorban a másik két, Soai37³⁴ és Soai84³⁵ jelzésű adatsorra koncentráltak. Ezeket kissé eltérő kísérleti körülmények között mérték, ezért egyetlen nagyobb eloszlássá való egyesítésük nem indokolt.

6.2.1. Modell nélküli megállapítások¹⁹⁹

Az 5.4. fejezetben kimondott általános kritériumoknak megfelelően mind a Soai37, mind a Soai84 eloszlás szimmetriája tesztelhető a Wilcoxon-teszttel. A Soai37 eloszlásban nincsen szignifikáns aszimmetria, ugyanez viszont nem mondható el a Soai84 eloszlásról. Ezeket a következtetéseket Pályi Gyula munkatársaival más statisztikai módszerek használatával is megerősítette.¹²² Az idézett munkában azt is kimutatták, hogy a Soai37 és Soai84 eloszlások nem különböznek szignifikánsan.¹²² Ez első megközelítésben ugyancsak meglepő, ellentmondani látszik annak, hogy az egyik eloszlás szimmetrikus, a másik pedig nem. A probléma feloldása a kísérletek jelentősen különböző számában rejlik: lényegében arról lehet szó, hogy kis hatásokat csak több mért pont segítségével lehet megbízhatóan kimutatni. Pályi és munkatársai lényegi kémiai mechanizmus háttere nélküli elméleti eloszlási függvényt is javasoltak a kísérleti adatok leírására: ez egy két bétaeloszlásból összetett képlet, amelynek sűrűség- és eloszlásfüggvénye a következőképpen adható meg:¹²⁶

$$P(x_R) = w \frac{\Gamma(a+b)}{\Gamma(a)\Gamma(b)} x_R^{b-1} (1-x_R)^{a-1} + (1-w) \frac{\Gamma(c+d)}{\Gamma(c)\Gamma(d)} x_R^{d-1} (1-x_R)^{c-1} \quad (\text{E6.3})$$

$$D(x_R) = w \frac{B(x_R, a, b)}{B(a, b)} + (1-w) \frac{B(x_R, c, d)}{B(c, d)} \quad (\text{E6.4})$$

Az eloszlásnak elég sok paramétere van, a publikált közlemény szerint $a = 2$, $b = 10$, $c = 5$, $d = 1$ és $w = 0,382$ választása jól értelmezi a kísérleti adatokat.¹²⁶ Ezt az eloszlást a következő fejezetekben összehasonlítási célokra használom majd.

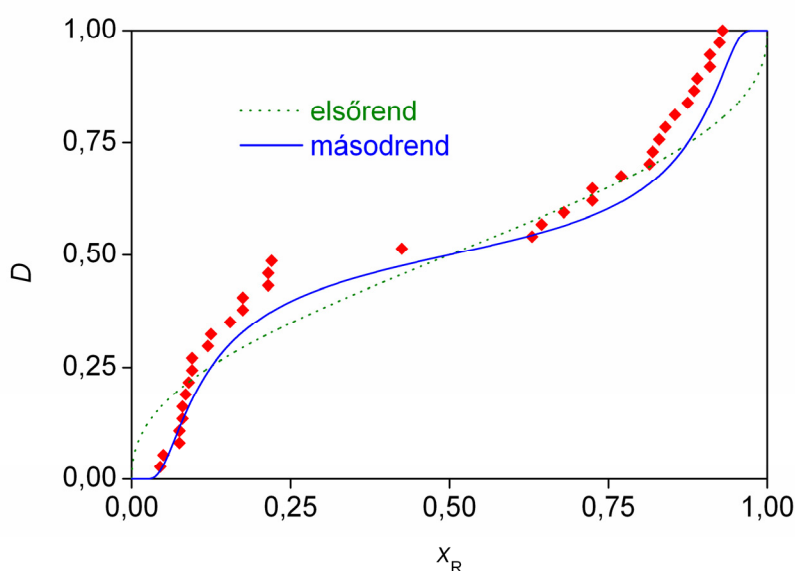
6.2.2. Egyszerűsített autokatalitikus modellek^{198-199,206,208}

A Soai-reakcióban tapasztalt enantiomerfelesleg-eloszlás értelmezéséhez első közelítésben a már ismertetett, egyszerű autokatalitikus modellt használtam:

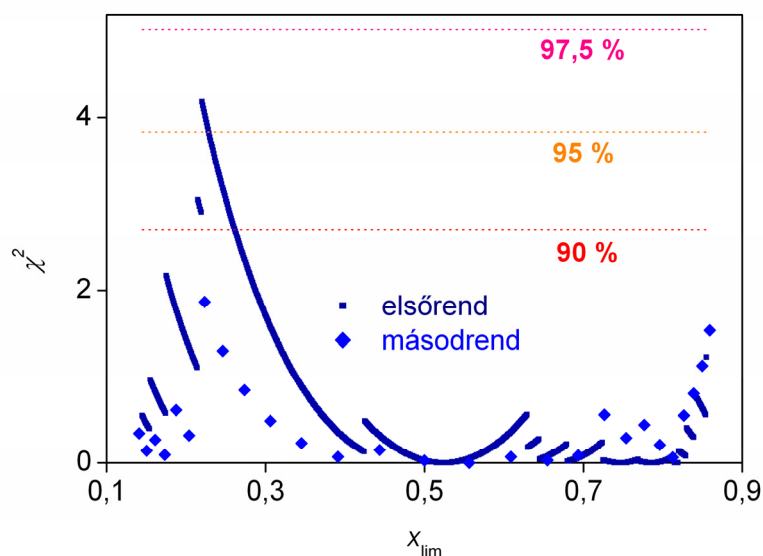


Királis molekulát nem tartalmazó kezdeti állapotból a modellből következő eloszlásokat az 5.3 fejezet ismertette. Az ott megadott képletek és eljárások segítségével a Soai37

eloszlás közvetlenül elemezhető. Az A2.2. ábra mutatja be a kísérleti pontokra legjobban illeszkedő elméleti eloszlásokat elsőrendű és másodrendű autokatalízis feltételezésével (az utóbbi esetben a kezdeti molekulaszám azonos a kísérleti értékkel, $N = 3,0 \cdot 10^{20}$). Az ábrán a pontok a kísérleti eloszlást mutatják be, míg a folytonos vonalak a másodrendű ($\alpha = 3,8 \cdot 10^{-22}$), illetve elsőrendű autokatalízis esetében a legjobb illeszkedést ($\alpha = 1,16$) adó elméleti görbét. Ránézésre az elsőrendű autokatalízis kissé jobban illeszkedő eloszlást ad. Az illeszkedés jóságát statisztikai tesztekkel is vizsgálni lehet. A Kolmogorov-Szmirnov teszt²⁴⁰ szerint mind az elsőrendű, mind a másodrendű illeszkedés elfogadható 95%-os konfidenciaszinten. A χ^2 -teszt²⁴⁰ már kicsit informatívabbnak bizonyult. A problémában diszkrét kísérleti pontokat és folytonos elméleti eloszlást kell összehasonlítani. A szokásos statisztikai eljárásnál ehhez a kísérleti pontokból olyan kategóriákat kell létrehozni, amelyek mindegyike legalább tíz pontot tartalmaz. Az összesen 37 mért pontból legfeljebb három ilyen kategória alkotható, de ezek megalkotása – hasonlóan a hisztogramok szerkesztéséhez – eléggé önkényes. Ennek elkerüléséhez a tesztet sok különböző csoportba sorolással is végrehajtottam. Minden esetben csak két csoportot hoztam létre, az elsőben a kapott x_R érték kisebb volt egy előre megadott x_{lim} -nél, a másodikban pedig a maradék pontok szerepeltek.



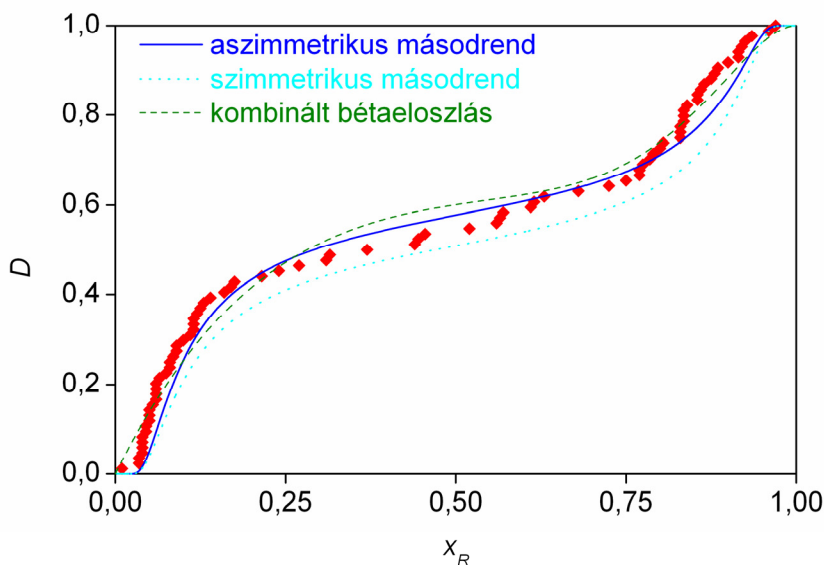
A6.2. ábra. A Soai-reakcióban a Soai37 kísérletben mért³⁴ (pontok) és elméletileg jósolható (vonalak) enantiomer-eloszlások összehasonlítása.



A6.3. ábra. A Soai-reakcióban a Soai37 kísérletben mért³⁴ és az elméletileg jósolható enantiomer-eloszlások illeszkedésnek vizsgálata χ^2 -próbával.

A χ^2 statisztika értékeit ezután az x_{lim} értékek teljes tartományára meghatároztam. Az A6.3. ábra ezen tesztek eredményét mutatja be az elsőrendű és a másodrendű katalízis esetére. A kritikus χ^2 értékek 2,71 (90 %), 3,84 (95 %) és 5,02 (97,5 %). Az elsőrendű autokatalízis illeszkedése nem felel meg a 90 és 95 % konfidenciaszinten, ha az x_{lim} értéke 0,22 közelében van. A másodrendű autokatalízis minden konfidenciaszint és x_{lim} esetében elfogadható. Ez ismét arra utal, hogy a másodrendű autokatalízis jobban értelmezi a kísérleti tapasztalatokat.

A Soai84 adatsor³⁵ értelmezése már csak úgy lehetséges, ha külső aszimmetriaforrást feltételezünk. Ennek egy kézenfekvő módja az 5.3. fejezetben ismertetett ε paraméter használata. A korábbiakban a képletek azt feltételezik, hogy az R enantiomer keletkezése valószínűbb. Ezzel szemben a Soai84 adatsorban az S enantiomer tűnik valamelyest kedvezményezettebbnek, ezért az összehasonlításnál vagy a korábban levezetett képletekben R-t és S-t fel kell cserélni, vagy ε értékére negatív számokat is megengedni. Az A6.4. ábrán látható, hogy másodrendű autokatalízis $\alpha = 3,6 \cdot 10^{-22}$ és $\varepsilon = -6,6 \cdot 10^{-11}$ paraméterekkel az aszimmetrikus eloszlás viszonylag jó értelmezését adja. Az ábra feltünteti az E6.3. és E6.4. egyenletekben bemutatott, Pályi Gyula és munkatársai által javasolt kombinált bétaeloszlást is.¹²⁶



A6.4. ábra. A Soai-reakcióban a Soai84 kísérletben mért³⁵ (pontok) és elméletileg jósolható (vonalak) enantiomer-eloszlások összehasonlítása.

Az A6.4. ábrán látható jó illeszkedés eléréséhez szükséges ε érték a paritásértés-energiára vonatkozó elméleti becslésekből következőnél több nagyságrenddel nagyobb. Ilyen számításokat a Soai-reakció termékére is végeztek, s ezek tanúsága szerint ΔE_{PV} ebben az esetben nem lehet 10^{-14} J mol⁻¹-nél nagyobb.⁵⁷

A Soai84 eloszlás³⁵ más lehetséges értelmezése királis induktorként működő molekulák kezdeti jelenlétének feltételezésén alapul. Ezek az induktormolekulák a környezetből származhatnak, amely biológiai okokból közel homokirális, tehát a szennyezések csak az egyik enantiomer keletkezésének kedveznek majd. A következő, hosszabb gondolatmenetben az induktormolekulákra azt a feltételezést teszem, hogy számuk kísérletről kísérletre véletlen ingadozásokat mutat, de jelenlétük mindig az S enantiomer képződésének kedvez. Ez az elképzelés kvalitatívan szemlélve megalapozottnak tűnik, mert a gyakorlatban igen nehéz molekuláris mennyiségekben is kizárni a királis szennyezőket. A Soai-reakcióról egyébként jól ismert kísérleti információ, hogy királis szennyezők jelenlétére nagyon érzékeny: ez nemcsak a molekuláris kiralitást⁵⁵⁻⁵⁶ jelenti, hanem az izotópkiralitás⁴⁵⁻⁴⁶ vagy cirkulárisan poláros fény⁴³ hatását is.

Az ilyen külső hatások leírására több paramétert is használni kellene, ami ebben az egyszerű modellben indokolatlan bonyolításnak tűnik. Ezért a királis külső hatások

létét tovább érdemes modellezni azzal, hogy ezek a termék néhány S enantiomerjének kezdeti megjelenését okozzák. Az elemzés valamennyire általánossá tehető a B_S molekulák kezdeti számának diszkrét kezdeti eloszlással való megadása révén. Ebben a leírásban $T(s)$ jelöli majd annak a valószínűségét, hogy kezdetben s darab B_S molekula van jelen. Az elemzésben kétféle eloszlást vizsgálunk meg. Az első a geometriai eloszlás, amelyet a következő egyenlet ír le:

$$T(s) = p(1 - p)^s \quad (E6.7)$$

A második a széles körben használt Poisson-eloszlás:

$$T(s) = \frac{p^s}{s!} e^{-p} \quad (E6.8)$$

Az így létrejövő rendszer CDS megközelítésű alapegyenlete:

$$\begin{aligned} \frac{dP(r, s, t)}{dt} = & -P(r, s, t) \left[k_u a + \frac{k_c}{(N_A V)^\xi} a(r^\xi + s^\xi) \right] \\ & + P(r-1, s, t) \left[0,5k_u(a+1) + \frac{k_c}{(N_A V)^\xi} a(r-1)^\xi \right] + \\ & + P(r, s-1, t) \left[0,5k_u(a+1) + \frac{k_c}{(N_A V)^\xi} a(s-1)^\xi \right] \end{aligned} \quad (E6.9)$$

Az E6.9. egyenlet a már tárgyalt E5.75. egyenletrendszer egyszerűsített változata $\varepsilon = 0$ esetre. Csak a végső eloszlásra van szükség, ezért a Q függvények használata logikus stratégia. Ebben az esetben a kezdeti feltétel $Q(0,0) = T(0)$. A korábbiakhoz hasonlóan a végeloszlást a két sebességi állandó nem befolyásolja külön-külön, csak az arányukon keresztül, amelyet a szokásokat megőrizve α -val jelölök:

$$\alpha = \frac{k_c}{k_u (N_A V)^\xi} \quad (E6.10)$$

A $Q(r,s)$ -re $s = 0$ esetén vonatkozó rekurzív képlet a következő:

$$Q(r,0) = \frac{0,5 + \alpha(r-1)^\xi}{1 + \alpha(r-1)^\xi + \alpha s^\xi} Q(r-1,0) \quad (E6.11)$$

Az $r \neq 0$ és $s \neq 0$ esetében két korábban kiszámolt Q értékre van szükség:

$$Q(r, s) = \frac{0.5 + \alpha(r-1)^\xi}{1 + \alpha(r-1)^\xi + \alpha s^\xi} Q(r-1, s) + \frac{0.5 + \alpha(s-1)^\xi}{1 + \alpha r^\xi + \alpha(s-1)^\xi} Q(r, s-1) \quad (\text{E6.12})$$

Végül $r = 0$ esetében az eloszlás számolásakor a kezdeti eloszlásból származó valószínűséget is figyelembe kell venni:

$$Q(0, s) = \frac{0.5 + \alpha(s-1)^\xi}{1 + \alpha r^\xi + \alpha(s-1)^\xi} Q(r, s-1) + T(s) \quad (\text{E6.13})$$

A rekurzív módszerrel a Q függvények értékei néhány ezerig gond nélkül számolhatók, azonban kémiaailag is értelmes részecskeszámokig (pl. 10^{18} molekula) már nem. Ezért a determinisztikus folytatás módszerét használtam úgy, hogy a sztochasztikus Q függvények értékét 10000 molekuláig vettem figyelembe. A determinisztikus folytatást elég volt a B molekulák teljes számának (b) segítségével megfogalmazni. Az enantiomerfeleslegre vonatkozó differenciálegyenlet a következő alakra írható:

$$\frac{dee}{db} = \frac{-ee + 2\alpha rs \frac{r^\xi - s^\xi}{b}}{b + \alpha b(r^\xi + s^\xi)} \quad (\text{E6.14})$$

Itt is az eddig szokásos két esetét különböztetem meg, ezek az elsőrendű ($\xi = 1$) és a másodrendű ($\xi = 2$) autokatalízis. Elsőrendű autokatalízis esetében az E6.14. differenciálegyenlet igen egyszerű alakot vesz fel:

$$\frac{dee}{db} = \frac{-ee}{b + \alpha b^2} \quad (\text{E6.15})$$

Ez egy szeparábilis, közönséges differenciálegyenlet, amely analitikusan megoldható, s így az enantiomerfelesleg végértéke a sztochasztikus számolásokból következő ee_0 és b_0 kezdeti értékek függvényében a következő képlettel adható meg:

$$ee_{final} = \lim_{b \rightarrow \infty} ee = \frac{\alpha b_0 ee_0}{\alpha b_0 + 1} \quad (\text{E6.16})$$

Másodrendű autokatalízis ($\xi = 2$) esetében már jóval bonyolultabb a helyzet. Ekkor az E6.14. egyenlet a következőképpen írható át:

$$\frac{dee}{db} = \frac{0,5\alpha b^2(1-ee^2)-1}{1+0,5\alpha b^2(1+ee^2)} \times \frac{ee}{b} \quad (\text{E6.17})$$

Ezt a differenciálegyenletet negyedrendű Runge-Kutta módszerrel numerikusan oldottam meg. A végső eloszlást mindkét esetben a determinisztikus folytatás első említésénél már ismertetett módszerrel határoztam meg (5.3. fejezet, 82. oldal).

A kísérleti adatokra legjobban illeszkedő elméleti eloszlás megtalálásához a Soai84 eloszlás³⁵ 84 kísérleti pontjából álló, $A(ee_i)$ -vel jelölt függvényt képeztem úgy, hogy a kísérleti ee értékeket sorba állítottam (első a legnagyobb S ee érték, utolsó a legnagyobb R ee érték) és az eloszlásfüggvény értékeit $A(ee_i) = i/84$ -ben határoztam meg. Egy elméleti eloszlással való összehasonlításhoz ortogonális módszerrel definiáltam a reziduumösszeget (sq):

$$sq = \sum_{i=1}^{84} \min_{ee=0-1} [(A(ee_i) - D(ee))^2] \quad (\text{E6.18})$$

A p és α paraméterek optimalizálásához az sq értékét minimalizáltam simplex módszerrel.

Az eredményeket a T6.1. táblázat tünteti fel. Itt az összevethetőség kedvéért megtalálhatók a legjobb szimmetrikus illeszkedés adatai is (ez például geometrikus eloszlásnál $p = 1$ rögzítésével kapható).

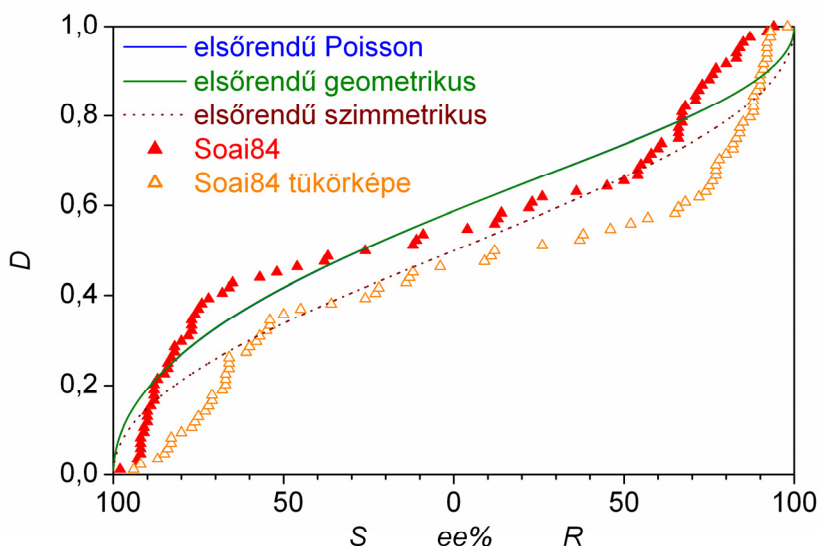
T6.1. táblázat. Optimalizált paraméterértékek (p , α) és reziduumösszegek (sq) a bemutatott modellekben.

Modell	p	α	sq
Elsőrendű geometrikus	$0,75 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,05$	0,2105
Elsőrendű Poisson	$0,30 \pm 0,03$	$1,05 \pm 0,05$	0,2121
Elsőrendű szimmetrikus	–	$1,04 \pm 0,08$	0,4615
Másodrendű geometrikus	$0,044 \pm 0,003$	$(4,1 \pm 0,1) \cdot 10^{-21}$	0,0754
Másodrendű Poisson	21 ± 1	$(4,2 \pm 0,1) \cdot 10^{-21}$	0,0766
Másodrendű szimmetrikus	–	$(4,2 \pm 0,2) \cdot 10^{-21}$	0,3201

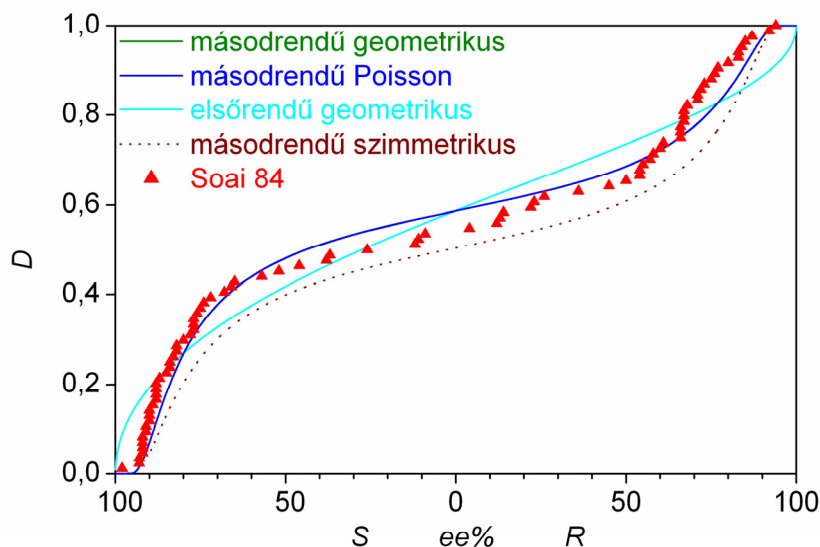
A legjobb illeszkedésű szimmetrikus eloszlás nem teljesen azonos az A6.2. ábrán már bemutatottal, mert korábban a 37 pontból álló, nem szignifikánsan aszimmetrikus kísérleti pontsorra történt az illesztés.

Az illeszkedések jóságát az A6.5. és A6.6. ábra mutatja be. A A6.5. ábrán a kísérletileg mért eloszlás tükörképe is megtalálható, hogy a görbe aszimmetriáját látványossá tegye. A két feltételezett kezdeti eloszlás elég különböző. A geometrikus eloszlásnál a legvalószínűbb állapot az, hogy nem kerül be a folyamat kezdetén királis molekula, a királis molekulákat már tartalmazó állapotok valószínűsége pedig monoton módon, de viszonylag lassan csökken. A Poisson-eloszlásban a valószínűségek ezzel szemben egy bizonyos királis induktormolekula-szám értékénél maximumot mutatnak.

Az A6.5. ábra elsőrendű autokatalízisnél mutatja be a legjobb illeszkedéseket. Ahogy várható, a szimmetrikus eset ránézésre sem ad jó illeszkedést. A Poisson- és a geometrikus eloszlású kezdeti feltételekből nyert végső eloszlásgörbék viszont gyakorlatilag megkülönböztethetetlenek. Ez a T6.1. táblázatban lévő nagyon hasonló sq értékkel is összhangban van. Ugyanez a hatás érvényes a másodrendű autokatalízis esetére is, vagyis a legjobban illeszkedő Poisson- és geometrikus eloszlású kiindulási állapot gyakorlatilag ugyanazt a végállapotot eredményezi.



A6.5. ábra. A Soai-reakcióban a Soai84 kísérletben mért³⁵ (pontok) és elméletileg jósolható (vonalak) enantiomer-eloszlások összehasonlítása elsőrendű autokatalízis esetében. Paraméterértékek a T6.1. táblázatban.



A6.6. ábra. A Soai-reakcióban a Soai84 kísérletben mért³⁵ (pontok) és elméletileg jósolható (vonalak) enantiomer-eloszlások összehasonlítása másodrendű autokatalízis esetében. Paraméterértékek a T6.1. táblázatban.

Az A6.6. ábrán a másodrendű autokatalízist feltételezve számolt görbék illeszkedése viszont lényegesen jobb az elsőrendű autokatalízis esetében tapasztaltnál. Ennek megítélését az ábrán az is segíti, hogy az A6.5. ábrán szereplő legjobb elsőrendű görbe is szerepel rajta. A T2.1. táblázatból látható, hogy a reziduumösszegek (sq értékek) is kisebbek a másodrendű autokatalízisnél. Ez összhangban van a szimmetrikus Soai37 adatsor³⁴ elemzésénél a rendűsége levont következtetéssel.

A induktormolekulák illesztésből következő szükséges kezdeti számát érdemes külön is megvizsgálni. A kezdeti állapotokat eloszlások definiálják, így a kezdeti induktormolekula-számot az eloszlás várható értékével célszerű jellemezni ($s_0 = p$ a Poisson-eloszlásra és $s_0 = p^{-1} - 1$ a geometrikus eloszlásra). Ez a várható érték elsőrendű autokatalízis esetében a Poisson-modellre 0,30, a geometrikus modellre pedig 0,33. Ez nagyjából azt jelenti, hogy a tapasztalt aszimmetriát már az is okozhatja, ha minden harmadik kísérletben egy induktormolekula kerül a rendszerbe. Másodrendű autokatalízis esetében ugyanez a várható érték a Poisson-modellben 21, a geometrikus modellben 22, tehát az induktormolekulák kezdeti száma itt sem haladja meg a néhány tizedet. Első ránézésre talán meglepő lehet, hogy az elsőrendű esetben jóval kisebb a szükséges induktormolekulák száma, hiszen az elsőrendű autokatalízis kevésbé erősíti

az enantiomerfelesleg értékét. Ez azonban hibás logika: az illesztés adott végállapotra történt, s az autokatalízis hatékonysága nemcsak a rendűségtől (ξ), hanem a közvetlen és az autokatalitikus út sebességi állandójának arányát megadó paramétertől (α) is függ. A legjobb illeszkedést adó másodrendű autokatalitikus esetekben ezen α értéke sokkal kisebb, mint az elsőrendűben, így a másodrendű autokatalízist tartalmazó modellben a királis erősítés gyengébb.

6.2.3. Kémiai mechanizmuson alapuló modellek^{207,213}

A Soai-reakcióban kísérletileg megfigyelt enantiomer-eloszlás értelmezésére adott eddigi modellek mind meglehetősen egyszerűek voltak kémiai szempontból. Egy ilyen folyamat mechanizmusa szinte bizonyosan jóval bonyolultabb, és elemi lépések sorozatát tartalmazza. Ezért arra is tettem kísérletet, hogy nagyobb, kémiai szempontból elfogadhatóbb mechanizmusok CDS megközelítésű sztochasztikus kezelésére dolgozzak ki módszert.

A továbbiakban a Buhse által 2003-ban javasolt kémiai mechanizmus⁹⁷ alapján kíséreltem meg értelmezni a Soai-reakcióban tapasztalt enantiomer-eloszlást. Eredetileg ezt a szerző előzetes modellnek szánta, egy későbbi cikkben továbbfejlesztett változatot is publikált.¹⁰² A mostani értelmezés céljaira az eredeti mechanizmus alkalmasabb, mert a reakciók és a részecskék száma még viszonylag csekély és a kezelhetőség határain belül van annak ellenére is, hogy a dimer és trimer részecskék megjelenése egyfajta komplexitást kölcsönöz a modellnek. Valószínűleg ugyanezen okból használták ezt a mechanizmust egy korábbi munkában, ahol oszcillációs szimmetriasértést tapasztaltak a Soai-reakció modelljében.⁹²

Az említett Buhse-modellt⁹⁷ csekély mértékben módosítani kellett az értelmezni kívánt kísérletek körülményeinek figyelembe vételére. Az elemi reakciókat a T6.2. táblázat mutatja be. A mechanizmusban négy különböző típusú lépés található. Az első (κ_1) a termék cink-alkoxid irreverzibilis képződése a kiindulási dialkil-cink vegyületből és az aldehidből. Az eredeti modellben⁹⁷ a szabad alkoholt is figyelembe vették, mert a cél a királis erősítés értelmezése volt, ahol a termék már kezdetben is jelen van. A jelen munkában erre nincs szükség, mert az abszolút aszimmetrikus szintézis körülményei között a termék kezdetben nincs jelen: csak a lényegi reakció lejátszódása után, a savas feldolgozáskor keletkezik a cink-alkoxidból. A második reakció (κ_2 és κ_{2b}) a cink-alkoxid megfordítható dimerizációja.

T6.2. táblázat. A Soai-reakció Buhse által javasolt modellje az abszolút aszimmetrikus szintézis körülményeire módosítva.

	Reakció	Sebességi egyenlet
1	$c + z \rightarrow czr$	$v = \kappa_1 \cdot c \cdot z$
2	$c + z \rightarrow czs$	$v = \kappa_1 \cdot c \cdot z$
3	$czr + czr \rightarrow dr2$	$v = \kappa_2 \cdot czr \cdot (czr - 1)$
4	$dr2 \rightarrow 2 \text{ } czr$	$v = \kappa_{2b} \cdot dr2$
5	$czs + czs \rightarrow ds2$	$v = \kappa_2 \cdot czs \cdot (czs - 1)$
6	$ds2 \rightarrow 2 \text{ } czs$	$v = \kappa_{2b} \cdot ds2$
7	$czr + czs \rightarrow drs$	$v = \alpha \cdot \kappa_2 \cdot czs \cdot czr$
8	$drs \rightarrow czr + czs$	$v = \kappa_{2b} \cdot drs$
9	$dr2 + c \rightarrow tr2$	$v = \kappa_3 \cdot dr2 \cdot c$
10	$tr2 \rightarrow dr2 + c$	$v = \kappa_{3b} \cdot tr2$
11	$ds2 + c \rightarrow ts2$	$v = \kappa_3 \cdot ds2 \cdot c$
12	$ts2 \rightarrow ds2 + c$	$v = \kappa_{3b} \cdot ts2$
13	$drs + c \rightarrow trs$	$v = \kappa_3 \cdot drs \cdot c$
14	$trs \rightarrow drs + c$	$v = \kappa_{3b} \cdot trs$
15	$tr2 + z \rightarrow dr2 + czr$	$v = \kappa_4 \cdot tr2 \cdot z$
16	$ts2 + z \rightarrow ds2 + czs$	$v = \kappa_4 \cdot ts2 \cdot z$
17	$trs + z \rightarrow drs + czr$	$v = \kappa_4 \cdot trs \cdot z$
18	$trs + z \rightarrow drs + czs$	$v = \kappa_4 \cdot trs \cdot z$

Használt rövidítések (zárójelben a Buhse által használt rövidítések):

c: aldehid (CHO); z: cink-dialkil (Zn); czr és czs: a termék cink-alkoxid enantiomerjei (COZn); dr2, ds2: a cink-alkoxid homokirális dimerjei ((COZn)₂) ; drs: a cink-alkoxid heterokirális dimerje ((COZn)₂); tr2, ts2: a homokirális dimerek és az aldehid által képzett adduktum enantiomerjei ((COZn)₂ – CHO); trs: a heterokirális dimer és az aldehid által képzett adduktum ((COZn)₂ – CHO)

A harmadik folyamat (κ_3 és κ_{3b}) szintén megfordítható, ebben a cink-alkoxid dimerje az aldehiddel reagál. Az utolsó, negyedik folyamat (κ_4) nem megfordítható: lényegében ez az enantioszelektív autokatalízist mutató lépés, amelyben a cink-alkoxid keletkezik. Az eredeti modellben⁹⁷ egy mellékreakciót szintén figyelembe vett a szerző, amely a szabad alkohol és az aldehid között játszódik le. Abszolút aszimmetrikus körülmények között szabad alkohol csak a feldolgozás után keletkezik, ezért ezt a lépést nem kell figyelembe venni.

A T6.2. táblázatban bemutatott modell a sztereoizomerek megkülönböztetése után 10 kémiai részecskét és 18 reakciót tartalmaz, a paraméterek száma viszont szimmetriaokokból csak hét. Ezek egy kivételével sebességi állandók, a hetedik (α) pedig Buhse eredeti javaslatát követve két sebességi állandó hányadosa, amely az enantioszelektív autokatalízis hatékonyságát jellemzi. A kezdeti részecskeszámot jelölő N nem paraméter, hanem a kísérleti leírásokból kiolvasható kezdeti feltétel.

A paraméterek értékét a T6.3. táblázat három különböző készletben adja meg. Az első olyan tesztkörülményekre vonatkozik, ahol a számolási eljárást könnyen ki lehetett próbálni és fejleszteni. A második a Buhse által eredetileg javasolt értékek⁹⁷ reakciókörülményekre, a harmadik pedig a kísérletileg kapott eloszlást jól értelmező, általam megállapított készlet.

T6.3. táblázat. A módosított Buhse-modellben felhasznált paraméterértékek.

	Tesztkörülmények	Reakciókörülmények ^a	Optimált értékek
N	6	$6,0 \cdot 10^{19}$	$6,0 \cdot 10^{19}$
α	0,45	0,45	$1 \cdot 10^{-5}$
κ_1 (s ⁻¹)	$1,0 \cdot 10^{-5}$	$1,9 \cdot 10^{-26}$	$1,3 \cdot 10^{-38}$
κ_2 (s ⁻¹)	800	$1,5 \cdot 10^{-18}$	$1,5 \cdot 10^{-18}$
κ_{2b} (s ⁻¹)	110	110	110
κ_3 (s ⁻¹)	100	$1,9 \cdot 10^{-19}$	$1,9 \cdot 10^{-19}$
κ_{3b} (s ⁻¹)	100	100	100
κ_4 (s ⁻¹)	$8,0 \cdot 10^3$	$1,5 \cdot 10^{-17}$	$1,5 \cdot 10^{-15}$

^a A részecskeszámok és a térfogat ($V = 0,90 \text{ cm}^3$) a Soai-csoport által alkalmazott kísérleti körülményekkel azonosak.

A T6.2. táblázatban megadott mechanizmus esetében a lehetséges állapotok számának kiszámolása sem könnyű feladat. A mechanizmus vizsgálata alapján két anyag-megmaradási egyenlet írható fel: az egyik lényegében a cinkatomokra, a másik a folyamatban részt vevő szerves molekulákra:

$$c_0 = c + c_zr + c_zs + 2(dr^2 + ds^2 + drs) + 3(tr^2 + ts^2 + trs) \quad (\text{E6.19})$$

$$z_0 = z + c_zr + c_zs + 2(dr^2 + ds^2 + drs + tr^2 + ts^2 + trs) \quad (\text{E6.20})$$

A következőkben különbséget teszünk majd az egyes részecskék álló szedésű betűtípussal jelzett neve és ugyanezen részecske dőlt betűtípussal megadott molekulaszáma között, tehát a c_zr molekulák darabszámát c_zr jelöli majd. Az állapotok teljes száma lényegében az E6.19.–E6.20. diofantoszi egyenletrendszer megoldásainak a száma. A T6.4. táblázat egy számítógépes programmal generált értékkészletet mutat be. Az egyszerű tárgyalhatóság kedvéért csak arra az esetre szorítkoztam, amikor a c és z molekulák kezdeti száma egyenlő, vagyis $c_0 = z_0 (= N)$, noha maga a kidolgozott számítógépes eljárás tetszőleges kiindulás feltételek mellett alkalmazható.

T6.4. táblázat. A Buhse-mechanizmusban lehetséges állapotok száma a kiindulási molekulaszám függvényében.

$N = c_0 = z_0$	M	$N = c_0 = z_0$	M
0	1	11	2268
1	3	12	3439
2	9	13	5097
3	22	14	7413
4	48	15	10592
5	96	20	50967
6	182	25	188082
7	324	50	16388559
8	555	100	2269076292
9	915	200	$\sim 4,17 \cdot 10^{11}$
10	1461	1000	$\sim 1,23 \cdot 10^{17}$

A viszonylag kicsi N értékekből is levonható az a következtetés, hogy az állapotok száma rohamosan növekszik a kiindulási molekulaszám növekedésével. Az ismeretlenek száma 10, a megmaradási egyenleteké pedig kettő; így sejthető, hogy az állapotok száma a kiindulási molekulaszám nyolcadfokú polinomával adható meg. Numerikus számolásaim szerint ez valóban igaz, például ha N osztható hattal, akkor az állapotok számát a következő polinom adja meg:

$$M(n) = \frac{1}{216 \cdot 8!} N^8 + \frac{1}{3 \cdot 8!} n^7 + \frac{1085}{108 \cdot 8!} N^6 + \frac{329}{2 \cdot 8!} N^5 + \frac{42868}{27 \cdot 8!} N^4 + \\ + \frac{27454}{3 \cdot 8!} N^3 + \frac{91220}{3 \cdot 8!} N^2 + \frac{53328}{8!} N + 1 \quad (\text{E6.21})$$

Az E6.19.–E6.20. egyenletekben lévő együtthatók miatt a polinom tényleges alakja az N hattal való osztásánál kapott maradéktól függően hatféle lehet (az egyenletekben 2 és 3 fordul elő egész számok együtthatójaként, ezek legkisebb közös többszöröse 6). Ilyen típusú következtetések a diofantoszi egyenletek matematikai szakirodalmából is ismeretesek.²²⁸ Az idézett munkában²²⁸ szereplő 2.1. tételt (Theorem 2.1) közvetlenül is alkalmazhatjuk a jelen problémában, mert $c_0 = z_0 (= n)$ esetében az E6.19.–E6.20. egyenletrendszer megoldásainak száma megegyezik az E6.19. egyenlet megoldásainak számával, hiszen az E6.20. egyenlet átrendezése z -re egyetlen meghatározott, nemnegatív egész számot ad a többi változó minden olyan értékére, amely kielégíti az E6.19. egyenletet. Ugyanezen gondolatmenettel az is belátható, hogy N ugyanezen nyolcadfokú polinomjai adják majd az állapotok számát $c_0 \leq z_0$ esetében is (itt $N = c_0$ felhasználásával). Ezek a körülmények a Soai-reakcióban szokásosnak számítanak, mert mindig a cink-dialkilt használták feleslegben a kísérleti tanulmányokban. A $c_0 > z_0$ körülmények jóval összetettebbek, itt nem is foglalkozom velük. Az E6.21. egyenlet alapján végzett számítás azt mutatja, hogy a publikált kísérleti információk körülményei között $N = 6,0 \cdot 10^{19}$, így az állapotok száma $M = 1,93 \cdot 10^{151}$. E szám nagyságának érzékeltetéséhez alkalmas az a gondolatmenet, hogy ha a teljes ismert univerzum térfogatában (kb. 10^{80} m^3) akarnánk az állapotokra vonatkozó információt elhelyezni, mintegy 10^{71} bit/m^3 információsűrűségre lenne szükség, míg a manapság ismert legjobb számítógépes információátvitel esetében sem haladja meg ez az érték a 10^{20} bit/m^3 -t. Így a CDS megközelítés alapegyenletének közvetlen megoldása lehetetlen. Azonban jóval kisebb molekulaszámok tanulmányozásának is lehet értelme. A későbbiekben a nagyobb rendszerek kezelési lehetőségeivel is foglalkozom, de a

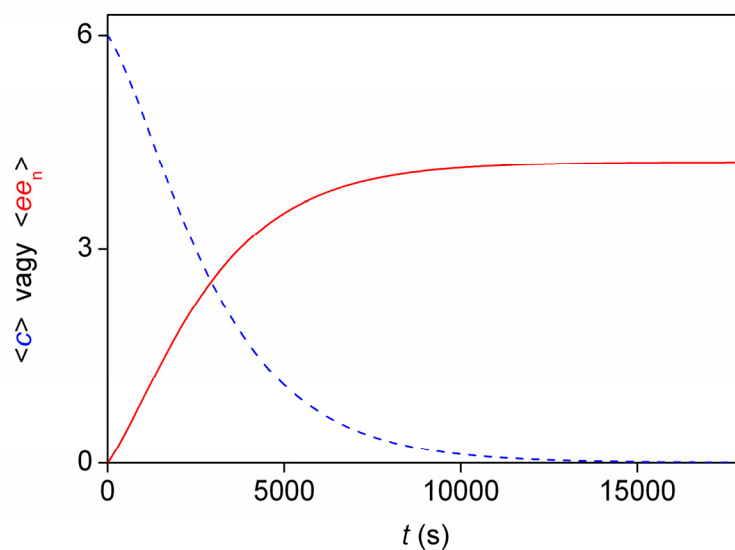
most következő néhány bekezdésben a rendszert 6 kiindulási molekulára vizsgálom. Ilyen esetben az állapotok száma $M = 182$, amely még egy szokásos személyi számítógép teljesítménye számára is megvalósítható mátrixműveleteket jelent.

A mátrixműveletekhez természetesen szükség van rendezőfüggvényre is. Ezt ebben az esetben nyers számítástechnikai erővel adtam meg, vagyis a 182 állapot teljes felsorolásával, és mindegyikhez egy egész szám rendelésével. Az ehhez kidolgozott számítógépes eljárás általános, vagyis bármely N értékre működik, azonban N növelésével igen hamar a számítógépek számítási kapacitása és véges memóriája korlátozza az eljárás használatát.

A megoldást a 2.3. fejezetben ismertetteknek megfelelően az $\underline{Q}$ mátrix generálásával, majd mátrixexponenciális függvények használatával végezte a kifejlesztett eljárás. A kód elvileg ugyancsak tetszőlegesen nagy N értékre használható, de a gyakorlatban a memóriaméret súlyos korlátozó tényezőt jelent. A megoldások bemutatásához a korábbi esetekhez hasonlóan elsősorban nem az állapotvalószínűségeket, hanem az ezekből származtatott, közvetlenebb kémiai tartalmú mennyiségeket használtam. Az egyes molekulák számának várható értéke lényegében ugyanazt a szerepet játssza, mint determinisztikus számításokban a koncentráció. Példaként az A6.7. ábra a c molekulák számának várható értékét adja meg az idő függvényében. Ez a változás monoton csökkenés, ami aligha váratlan, hiszen a kiindulási anyagról van szó. Ezen kívül definiáltam egy ee_n jelű, transzformált enantiomerfelesleget. A hagyományos enantiomerfelesleg (ee) az R és S enantiomerek számának különbsége a molekulák számának összegével osztva. A jelenlegi rendszerben figyelembe kell venni, hogy az asszociáció miatt egy adott konfigurációjú királis molekula többféle részecskében is jelen van, így a definíció a következő alakot ölti:

$$ee = \frac{|c_{zr} + 2dr^2 + 2tr^2 - c_{zs} - 2ds^2 - 2ts^2|}{c_{zr} + c_{zs} + 2dr^2 + 2tr^2 + 2drs + 2ds^2 + 2ts^2 + 2trs} \quad (\text{E6.22})$$

Mint arra a Frank-modell elemzésénél már rámutattam (5.6. fejezet, 95. oldal), néhány esetben hasznosabb módosított enantiomerfelesleg-értékeket használni. Ebben a rendszerben ezért a nem teljes konverzió figyelembe vételére, illetve az ee -skála molekulaszámokkal való összevethetőségének megteremtésére a következő definíciót használtam (ee_n):

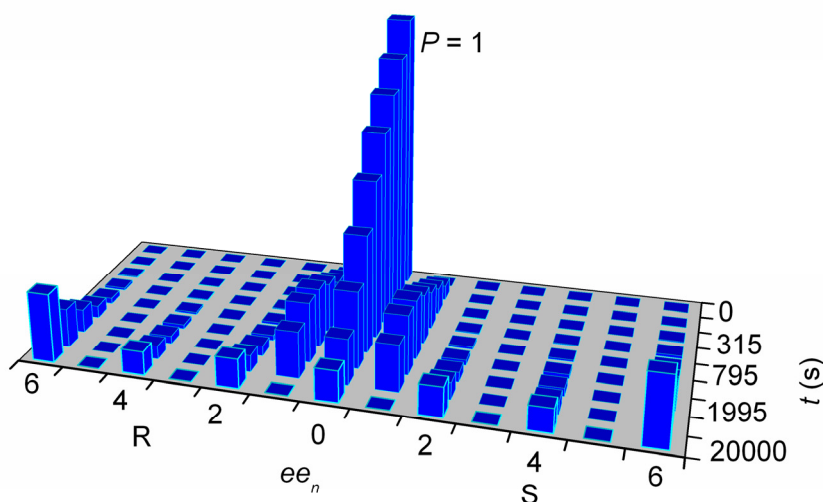


A6.7. ábra. A Soai-reakció Buhse-modelljében a kiindulási aldehid (c) és a módosított enantiomerfelesleg várható értéke tesztkörülmények között. Paraméterértékek a T6.3. táblázatban.

$$ee_n = |c_z r + 2dr^2 + 2tr^2 - c_z s - 2ds^2 - 2ts^2| \quad (\text{E6.23})$$

Az A6.7. ábra a tesztkörülmények között c várható értékével együtt ee_n várható értékének ($\langle ee_n \rangle$) időfüggését is bemutatja. Az adatok szerint a Soai-reakció Buhse-modelljében az ee_n értékek növekednek. A maximális lehetséges érték 6, így a tesztkörülmények között a folyamat végére elért 4-hez közeli érték nagy enantiomerfeleslegek kialakulását valószínűsíti. Azt is érdemes megfigyelni, hogy tesztkörülmények között a reakcióidő nagyjából 4 óra. Az A6.7. ábrán bemutatott görbék lefutásában nincsen az autokatalitikus folyamatokra jellemző indukciós periódus. Ezt minden bizonnyal az okozza, hogy a tesztkörülmények között igen kicsi a kezdeti molekulaszám, s maga a jelenség feltehetően nagyobb molekulaszámok esetében más lesz.

A változók várható értékén kívül azok statisztikai eloszlása is lényeges információ, ezt mutatja be az idő függvényében az A6.8. ábra. A 20000 s-os görbével megadott végső eloszlásban a legvalószínűbb végállapot homokirális, azonban kisebb enantiomerfelesleget képviselő állapotok kialakulási valószínűsége sem sokkal kisebb.

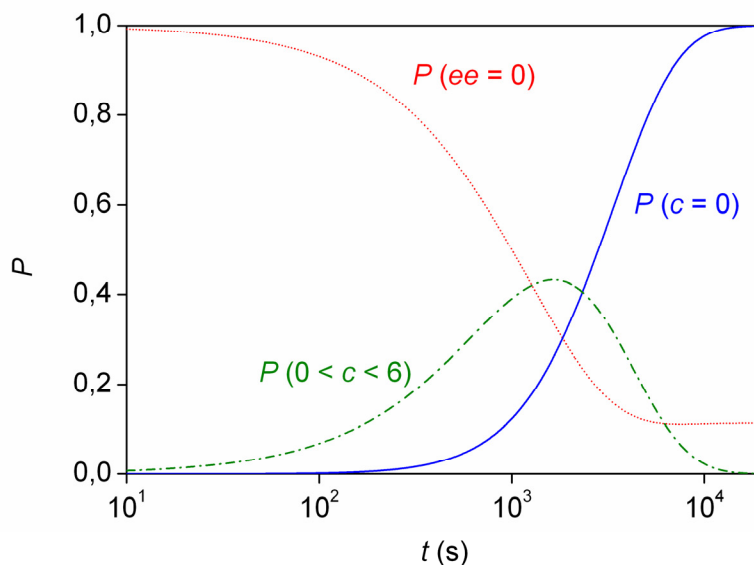


A6.8. ábra. A Soai-reakció Buhse-modelljében a módosított enantiomerfelesleg eloszlása az idő függvényében tesztkörülmények között. Paraméterértékek a T6.3. táblázatban.

A végső eloszlás nem azonos a racemizációnál várt binomiális eloszlással, így az A6.8. ábra adatai a királis erősítés jelenségét bizonyítják az adott rendszerben.

Sztochasztikus számításoknál természetesen lehetőség van egyedi állapotvalószínűségek megadására is. Noha ezek sokszor kémiaailag nem különösebben hasznosak, néhány összetettebb valószínűség figyelemmel kísérése azonban érdekes lehet. Az A6.9. ábra három ilyen összetett állapotvalószínűség időfüggését mutatja be. P ($ee = 0$) a racém állapotok valószínűségének összegét ábrázolja, P ($c = 0$) a rendszer végállapotba kerülésének valószínűsége, míg P ($0 < c < 6$) annak a valószínűségét adja meg, hogy a rendszerben a reaktánsmolekulák száma kisebb a kiindulásinál, de nagyobb a végállapotokban tapasztalhatóknál.

Az A6.9. ábrán bemutatott görbék jól egyeznek az intuitívan várhatókkal. A 0 enantiomerfelesleg kezdeti valószínűsége nagy, hiszen a kezdeti állapotban éppen $ee = 0$ teljesül. Ez a mennyiség aztán folyamatosan csökken, de nem éri el a nulla értéket, hiszen a racém végállapot kialakulásának valószínűsége nem nulla (ez az A6.8 ábrából is látható). A végállapot kialakulásának valószínűsége kezdetben nulla, és a reakció végére 1 lesz; ez a determinisztikus számításokban a termék koncentrációjára jellemző tulajdonság.



A6.9. ábra. A Soai-reakció Buhse-modelljében egyes összetett valószínűségek időfüggése tesztkörülmények között. $P(ee = 0)$: racém állapotok valószínűsége; $P(c = 0)$: végállapotok valószínűsége; $P(0 < c < 6)$: köztes állapotok valószínűsége.

Paraméterértékek: T6.3. táblázat.

A $P(0 < c < 6)$ valószínűsége is hasonló analógia teljesül, csak ez a determinisztikus köztitermék-koncentrációkkal mutat párhuzamot. Azt azonban érdemes megfigyelni, hogy ez a valószínűség soha nem haladja meg az 50 %-ot. Eszerint minden időpillanatban 50 %-nál nagyobb a valószínűsége annak, hogy a rendszer vagy kiindulási, vagy végállapotában van: ez minden bizonnyal a folyamat autokatalitikus jellegének sztochasztikus tükröződése.

Ezek a megfigyelések tehát igazolják, hogy a Buhse-mechanizmus képes lehet az abszolút aszimmetrikus jelleg értelmezésére. Nagyobb, a valósághoz közelebb álló számolásokat viszont így nem lehet végezni, a számítógépes memória már ismertett korlátai miatt. Az egyetlen járható út a kémiai alapokon nyugvó egyszerűsítési eljárások bevezetése a modellszámítások gyorsítása céljából. Ilyen egyszerűsítésre a reakciókinetikában a *steady-state* közelítés néven ismert technika ad egy lehetőséget. Ahogy azt a 5.2.2. fejezetben (68. oldal) is szerepelt, ennek segítségével egyszerűsített sebességi egyenletet lehet levezetni, és így a változók, vagyis a CDS megközelítésben elsősorban az állapotok számát csökkenteni. A T6.2. táblázatban bemutatott mechanizmusban a tíz részecskéből hat köztitermék. Ezekre használható a *steady-state*

feltételezés, amelynek lényege, hogy a részecskék koncentrációjának változási sebességét nullának rögzítjük. Szó szerint véve ez persze képtelenség, mert így nem játszódhatna le reakció, de abból a szempontból indokolt, hogy a köztermékek képződési vagy bomlási sebességére gyakran igaz, hogy nagyságrendekkel kisebb a kiindulási anyagok vagy a termékek koncentrációváltozásának sebességétől (nem szabad feledni, hogy a sebességek abszolút értékét kell összehasonlítani, és nem a koncentrációra normalizált értéket!). Így néhány differenciálegyenletből lényegében kihagyható az időfüggés, vagyis a bal oldalon néhány koncentráció megadható olyan formában, amely csak a többi koncentrációtól függ expliciten, az időtől nem. Az ennek megfelelő matematikai egyenletek a jelen rendszerben:

$$\frac{ddr2}{dt} = \frac{dds2}{dt} = \frac{ddrs}{dt} = \frac{dtr2}{dt} = \frac{dts2}{dt} = \frac{dtrs}{dt} = 0 \quad (\text{E6.24})$$

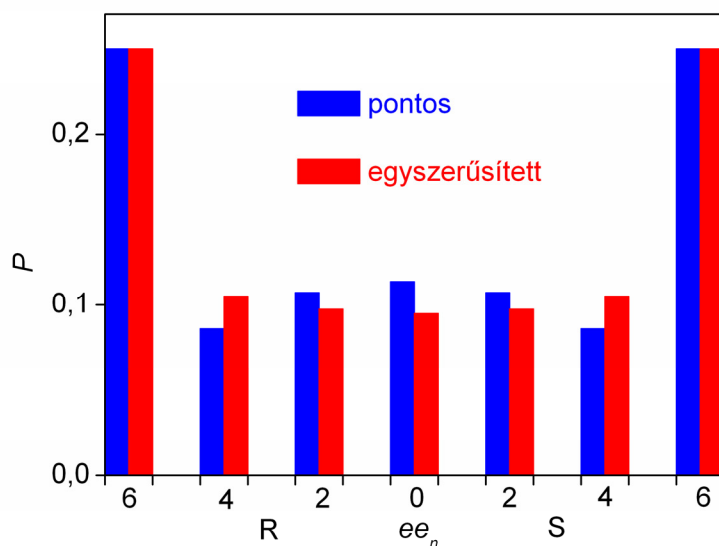
Egy ilyen feltételezés után csak a c , z , c_{zr} és c_{zs} változók időfüggésével kell foglalkozni. Az A6.7. ábrán látható, hogy c várható értéke az idő monoton függvénye. Ez a megfigyelés a Q -függvények módszerének használatára ad lehetőséget. Ahogy az 5.3. fejezetben (78. oldal) már ismertettem, a Q függvények azt a valószínűséget adják meg, hogy egy adott állapoton a reakció során bármikor átmegy a rendszer. A *steady-state* feltételezéseken alapulva definiálható a következő Λ aszimmetriafüggvény:

$$\Lambda(z, c_{zr}, c_{zs}) = \frac{\frac{dc_{zr}}{dt}}{\frac{dc_{zs}}{dt}} = \frac{\kappa_1 + \frac{\kappa_2 \kappa_3 \kappa_4 c_{zr}(c_{zr} - 1) + \alpha \kappa_2 \kappa_3 \kappa_4 c_{zr} \cdot c_{zs}}{\kappa_{2b}(\kappa_{3b} + \kappa_4 z)}}{\kappa_1 + \frac{\kappa_2 \kappa_3 \kappa_4 c_{zs}(c_{zs} - 1) + \alpha \kappa_2 \kappa_3 \kappa_4 c_{zr} \cdot c_{zs}}{\kappa_{2b}(\kappa_{3b} + \kappa_4 z)}} \quad (\text{E6.25})$$

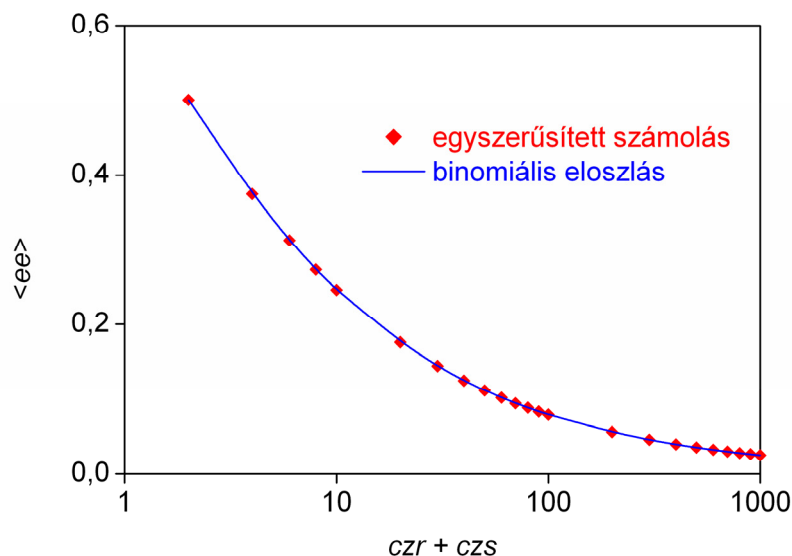
Az E6.25. egyenlet mutatja a várható alaptulajdonságokat, így a szimmetriatulajdonságot is, vagyis $\Lambda = 1$ bármilyen olyan esetre, amikor $c_{zs} = c_{zr}$. A talán kicsit meglepő $c_{zs}(c_{zs} - 1)$ tag a c_{zs} molekulára nézve másodrendű tagok helyére kerül. Ez ismert sztochasztikus jelenség: a reakciósebesség szigorúan véve a molekulák közötti ütközések gyakoriságával arányos, s ez kis molekulaszámok esetében nem pontosan c_{zs} négyzetét jelenti. Nagyobb molekulaszámoknál természetesen c_{zs}^2 is használható lényegi hiba nélkül. Az E6.25. egyenletben definiált Λ függvény segítségével a Q függvények módszerének rekurzív képlete a következő formába írható:

$$Q(czr, czs) = Q(czr - 1, czs) \frac{A(z_0 - czr - czs, czr - 1, czs)}{1 + A(z_0 - czr - czs, czr - 1, czs)} + Q(czr, czs - 1) \frac{1}{1 + A(z_0 - czr - czs, czr - 1, czs)} \quad (\text{E6.26})$$

A kezdeti állapotban nincsen királis molekula jelen ($czr = 0$, $czs = 0$), ezért $Q(0,0) = 1$ teljesül. Ezen kezdeti értékből kiindulva Q további értékei számolhatók egyre növekvő molekulaszámokra. Ezt az egyszerűsített számolásmódot először a tesztkörülmények között végeztem el, hogy a részletes számolások eredményével való összehasonlítás révén meggyőződhessenek az egyszerűsített módszer használhatóságáról. Az A6.10. ábrán a két különböző módszerrel kapott végső eloszlások láthatók. A két módszer közti egyezés elfogadható, különösen ha azt is figyelembe vesszük, hogy a tesztkörülmények a *steady-state* közelítés használatához kimondottan nem kedveznek, ilyen szempontból a reakciókörülmények lényegesen jobbak. Az egyszerűsített számolási módszer előnye, hogy nem szükséges a teljes modellből következő hatalmas állapotszámmal dolgozni, s ennek megfelelően a rendezőfüggvényre sincs szükség.

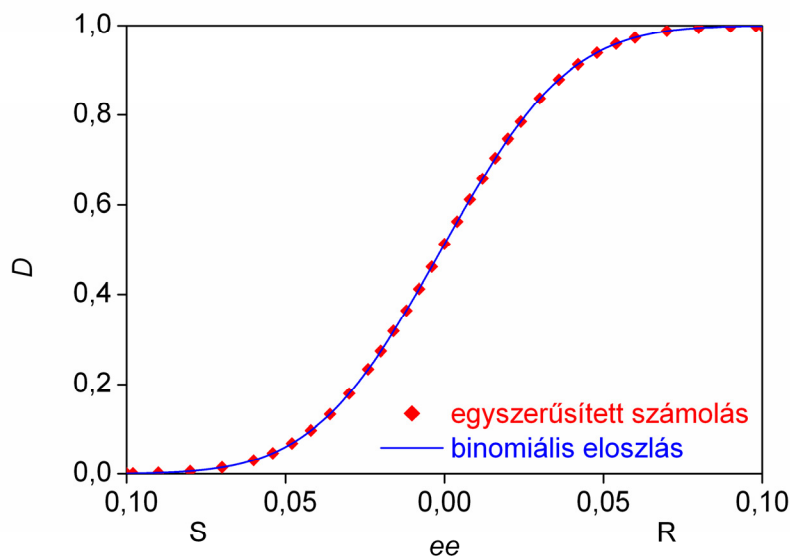


A6.10. ábra. A Soai-reakció Buhse-modelljében a teljes részletességű és az egyszerűsített számítási módszerrel kapott végső enantiomer-eloszlások összehasonlítása tesztkörülmények között. Paraméterértékek a T6.3. táblázatban.



A6.11. ábra. A Soai-reakció Buhse-modelljében az egyszerűsített számítási módszerrel kapott enantiomfeleslegek a keletkezett termékmolekulák számának függvényében reakciókörülmények között. Paraméterértékek a T6.3. táblázatban.

Az A.6.11. ábra mutatja be az 1000 molekuláig végzett számítások eredményét reakciókörülmények között. A pontok a sztochasztikus számítások végeredményét adják meg, míg a folytonos vonal azt az enantiomerfelesleg-értéket, ami az adott termékmolekula-számnál a jól ismert binomiális eloszlásból következne (E5.1. egyenlet az 51. oldalon). A sztochasztikus számítások eredménye elsőre talán meglepő módon pontosan illeszkedik a binomiális eloszlásból következőre. Mindebből az a következtetés vonható le, hogy a reakciókörülmények között a mechanizmus egyáltalán nem jósol abszolút aszimmetrikus reakciót a folyamat kezdetén. Ugyanezt megerősíti az 1000 termékmolekula kialakulására kiszámolható enantiomer-eloszlás összevetése egy ugyanennyi molekulára vonatkozó binomiális eloszlással, amit az A6.12. ábra mutat be. Itt a pontok az egyszerűsített eljárás eredményét, a vonal pedig a binomiális eloszlást jelenti. Tehát a Buhse-modellben reakciókörülmények között számolható termékeloszlás megkülönböztethetetlen a binomiális eloszlástól. Habár tesztkörülmények között a mechanizmus alkalmas a királis erősítés jelenségének kifejlődésére, a reakciókörülmények paraméterkészleténél ez nem történik meg.



A6.12. ábra. A Soai-reakció Buhse-modelljében az egyszerűsített számítási módszerrel 1000 molekula keletkezése után kapott enantiomer-eloszlások reakciókörülmények között. Paraméterértékek a T6.3. táblázatban.

A paraméterek ilyen értéke mellett a mechanizmus alapján nem értelmezhető az abszolút aszimmetrikus szintézis jelensége. Ez a következtetés akkor sem változik, ha egy-egy paraméterértéket néhány nagyságrenddel változtatni próbálunk. A Buhse-moddellel csak igen jelentősen más paraméterkészlet segítségével lehet a megfigyelt jelenségeket értelmezni.

A paraméterek optimalizálásához a végső állapotra ismert eloszlással kell összevetni a modellből következő elméleti görbéket. Ilyen számítások elvégzéséhez egészen más módszert kellett keresni. E módszer kidolgozásához négy alapgondolat is szükséges volt: a Monte Carlo szimulációk használata, a szimulációk gyorsítása a *steady-state* közelítés CDS megfelelőjével, a determinisztikus folytatás technikájának használata, illetve a végeloszlás szimmetrizálása.

A CDS megközelítésű sztochasztikus kinetikai modellekben a fő számítástechnikai probléma az állapotok hatalmas nagy száma. Ugyanakkor a valós folyamatokban az óriási állapottér csak igen csekély része valósul meg ténylegesen is, noha egyetlen állapot előfordulási valószínűsége sem nulla. Ilyen jellegű feladatokat a tudományban már meglehetősen régen oldanak meg Monte Carlo szimulációk segítségével. A reakciókinetikában mindaddig ritka vendég volt ez a módszer, pedig

alkalmazása nem különösebben bonyolult.¹⁹³⁻¹⁹⁶ Lényege az, hogy egy véletlenszám-generátor segítségével az ismert mechanizmus alapján egyes kísérletet lefolyására szimulációkat végez: egy állapotból a sajátságainak megfelelő véletlen döntéssel csupán egyetlen további állapotba lép tovább. A végállapotok valószínűségéről úgy lehet tájékozódni, ha a szimulációkat meglehetősen sokszor megismétlik, s az így eredményként kapott gyakoriságból következtetnek a valószínűségekre. Ilyen tekintetben tehát a Monte Carlo technika igen számolásigényes, de a jelenlegi feladatban az egyébként kezelhetetlen memóriaproblémákat megoldja, hiszen az összes lehetséges állapot jellemzőinek egyidejű tárolása helyett mindig elég csak egyetlen állapot jellemzőivel foglalkozni. Más megközelítésben azt lehet mondani, hogy a Monte Carlo szimuláció az állapottér nagy részére semmiféle információt nem ad, viszont éppen azokra az állapotokra ad hasznos eredményeket, amelyek a legnagyobb valószínűséggel fordulnak elő.

A Buhse-mechanizmus kezelésére először írt, általános Monte Carlo szimulációs algoritmus nagyon lassan működött és legfeljebb néhány tíz termékmolekula keletkezéséig volt használható. Ennek oka az volt, hogy a szimuláció által tett lépések óriási hányada (legalább 99 %-a) a dimerizációs egyensúly odafelé és visszafelé irányuló lépései voltak. A jelenség kémiai háttere az, hogy a dimerizációs egyensúly a többi lépésnél lényegesen gyorsabb, így a szimuláció a számolási idő 99 %-ban két állapot között mozog oda-vissza, vagyis lényegi előrelépés nélkül működik. A probléma enyhítéséhez a Michaelis–Menten-mechanizmusban már kipróbált technika (5.2.2. alfejezet, 69. oldal), a *steady-state* közelítés CDS megközelítésű megfelelőjének használata alkalmasnak bizonyult. Ebben az esetben a *c_{zr}* és *dr₂* molekulák számának külön használata helyett egyetlen változóvá egyesítjük a kettőt:

$$m = c_{zr} + 2dr_2 \quad (\text{E6.27})$$

Az *m* új változó tehát a *c_{zr}* és *dr₂* molekulák számának cinkatomokra súlyozott összege. Ha egy állapotban egy lépés valószínűségének megállapításához a *c_{zr}* vagy *dr₂* molekulák egyedi számára van szükség, akkor ez a korábbiakhoz hasonlóan, a kettő közötti egyensúly feltételezésével számítható ki a következő képlet segítségével:

$$dr2 = \frac{\sum_{i=0}^{\lfloor m/2 \rfloor} i \frac{m!}{(m-2i)!i!2^i} \left(\frac{k_2}{k_{-2}N_A V} \right)^i}{\sum_{i=0}^{\lfloor m/2 \rfloor} \frac{m!}{(m-2i)!i!2^i} \left(\frac{k_2}{k_{-2}N_A V} \right)^i} \quad czr = m - 2dr2 \quad (E6.28)$$

Ebben a képletben ! a faktoriális, $\lfloor m/2 \rfloor$ pedig az egészrészfüggvényt jelenti, N_A az Avogadro-állandó, V pedig a rendszer teljes térfogata. Lényegében ugyanez a képlet megtalálható a szakirodalomban a $2A \rightleftharpoons B$ egyensúly sztochasztikus tárgyalásánál.¹⁴⁶ Ezzel a gyorsítási eljárással a Monte Carlo szimulációkat kb. 10000 termékmolekula keletkezéséig ésszerű számolási idő alatt el lehetett végezni.

Ennél lényegesen több, 10^{19} termékmolekula (0,1 mmol) számolásáig még így sem alkalmas a Monte Carlo módszer. Lehetőség nyílt viszont így a determinisztikus folytatás módszerének használatára, hiszen 10000 fölötti molekulaszámoknál a folytonos koncentráció-idő függvények használata már meglehetősen jó közelítés. A 10000 molekula nem elvi határ ebben az esetben, pusztán azért alkalmaztam, mert ennél egy nagyságrenddel nagyobb érték már a hozzáférhető számítástechnikai körülmények között elviselhetetlenül hosszú számolási időt jelentett volna. A determinisztikus folytatás módszerénél a teljes reakciómechanizmus differenciálegyenlet-rendszerének integrálása nem adott megbízható eredményeket. Ennek oka minden bizonnyal az, hogy az eljárásidő szempontjából lehetetlenül kicsi lépésközt kellett volna alkalmazni a numerikus számolásokban (ezt a jelenséget a szakirodalom *Stiff* típusú differenciálegyenlet-rendszerek néven jól ismerni). Ezért a már korábban sztochasztikus környezetben bemutatott aszimmetriafüggvény módszerét használtam, amelyben csak a kiindulási anyagok és végtermékek koncentrációja jelenik meg, így lehetővé teszi egyszerűsített determinisztikus differenciálegyenlet-rendszer megadását. Mivel az időfüggés lényegtelen, ezért érdemes független változóként az egyik reaktáns koncentrációját választani:

$$\frac{dczr}{dc} = -\frac{A}{1+A} \quad (E6.29)$$

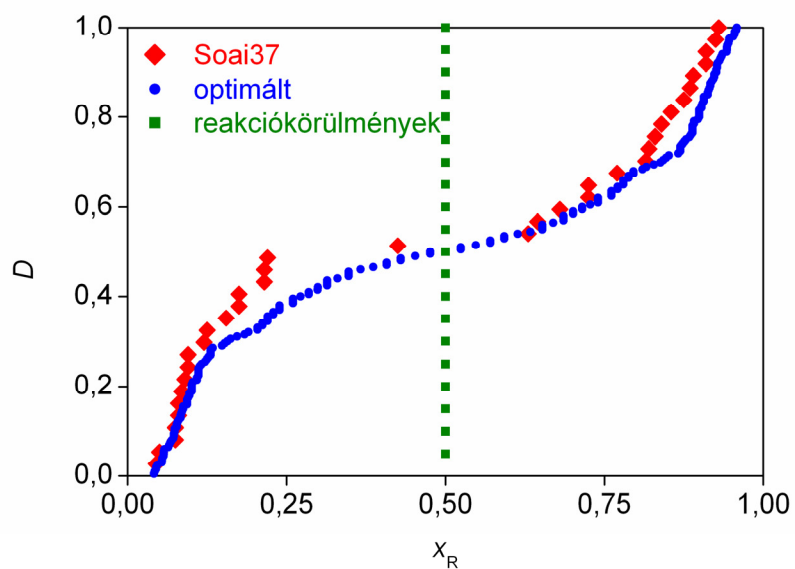
$$\frac{dczs}{dc} = -\frac{1}{1+A} \quad (E6.30)$$

$$\frac{dz}{dc} = 1 \quad (\text{E6.31})$$

Ezt az egyszerűsített differenciálegyenlet-rendszert oldotta meg numerikusan negyedrendű Runge-Kutta módszerrel a kidolgozott eljárás, amely kezdeti feltételeknek a Monte Carlo szimuláció eredményeit használta.

A módszerrel már lehetőség volt az eljárást sok különböző paraméterkészlettel megismételve olyan körülmények keresésére, amelyeknél a modell által jósolt végeleszlás közel van a kísérletileg mérthez. A folyamat gyorsítására még egy technikát használtunk, ez a végeleszlás szimmetrizálása. A modell által jósolt végeleszlásnak ugyanis szimmetrikusnak kell lennie, vagyis ugyanaz az enantiomerfelesleg az R és S enantiomerból ugyanakkora valószínűséggel kell hogy keletkezzen. A Monte Carlo szimulációk eredménye ugyan tart ehhez az állapothoz kellően nagy ismétlésszám esetén, maga a tulajdonság mégisincs garantálva. Ezért jó ötletnek tűnt a függetlenül ismert szimmetriatulajdonságok rákényszerítése a végső eloszlásra, amit egyszerűen meg lehet valósítani: egy szimuláció végén a kapott enantiomerfelesleg értékét két külön szimulációként kell figyelembe venni, amelyek közül az egyik az R, a másik az S enantiomert képezte feleslegben.

A paraméterértékek változtatása lényegében próbálgatásos módszerrel történt. A T6.3. táblázatban bemutatott „optimált” paraméterkészlet szerencsésnek bizonyult, meglehetősen jól értelmezte a publikált kísérleti adatokat, ahogy az A6.13. ábrán is látható. Az egyes pontokhoz tartozó átlagos eltérés az illesztett értéktől 4,3 %, a korrelációs együttható pedig $R^2 = 0,9692$. A κ_1 sebességi állandó értékét igen kicsire kellett választani, a κ_4 értékét pedig nagyra, így aztán az autokatalitikus reakcióút hozzájárulása termékképződéshez a folyamat kezdetén is jelentős lehet. Az α paraméter kicsi értéke igen hatékony enantioszelektív autokatalízist jelent. A hat paraméter teljes valódi optimalizálása nem volt lehetséges, mert a kísérleti adatokhoz képest a paraméterek száma túl nagy volt: több különböző paraméterkészlet is nagyon hasonló eredményt adott, vagyis az optimalizálási feladat ilyen szempontból erősen alulhatározott. A modell további fejlesztéséhez feltétlenül jelentős új adatkészletre van szükség: ez nemcsak több ismétlést jelent, hanem új típusú, például időfüggő mennyiségek mérését is.



A6.13. ábra. A Soai-reakció Buhse-modelljében számolt elméleti enantiomer-eloszlás összehasonlítása a kísérleti adatokkal.³⁴ Paraméterértékek a T6.3. táblázatban.

7. Összefoglalás és kitekintés

Az értekezésben bemutatott eredményeim két nagy területen vezettek lényegi következtetésekre. A determinisztikus számolások megmutatták, hogy a kinetikai modellek esetében a termodinamikai törvényekkel való összeférhetőség vizsgálata feltétlenül szükséges, emellett stratégiát nyújt nyílt rendszerű modellek szisztematikus felépítéséhez. További eredményeim egyértelműen igazolják, hogy a biológiai kiralitás eredetének értelmezésénél megkerülhetetlen a sztochasztikus megközelítésű kinetika használata. Már meglepően egyszerű modellekkel is lehetséges összetettnek tűnő jelenségek értelmezése, s a számítások során fellépő nehézségek matematikai tájékozottsággal és találékonysággal leküzdhetők.

Az 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.

dc_255_11

8. Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt feleségemnek, Dr. Ösz Katalinnak tartozom köszönettel. Amellett, hogy már több mint egy évtizede türelmes és szerető társam az életben, az értekezés területén végzett munkám kezdetén olyan bátorítást kaptam tőle, amely nélkül az első sikeres számolási eredmények publikációjával soha nem próbálkoztam volna meg.

Köszönöm Dr. Fábián Istvánnak, hogy hallgató koromban témavezetőm volt, s elsajátíthattam tőle a tudományos gondolkodás alapjait. Azóta is folyamatosan támogat, legyen akár publikációkról, akár tanulmányutakról, akár szerkesztői munkáról, akár a kutatómunkához szükséges műszeres háttér megteremtéséről szó.

Dóka Éva és Ditrói Tamás egyetemi, illetve középiskolás diákként közvetlenül is részt vállaltak az elméleti kutatásokban. Mindkettőjüknek köszönöm a szorgalmat és a kitartást, amellyel az eredmények létrejöttéhez hozzájárultak.

Dr. Tóth János, Zékány László és Dr. Póta György számos konzultáció során volt nagy segítségemre elsősorban akkor, amikor matematikai ismereteim korlátai akadályozták kutatásaim továbbhaladását. Dr. Bányai Istvánnak köszönöm, hogy tudományos, tudománypolitikai és publikációs stratégiai kérdésekben mindig kész tanácsot adni. Végül, de nem utolsósorban, köszönöm Dr. Pályi Gyulának, hogy a Soai-reakció fontosságára felhívta figyelmemet.

dc_255_11

9. Irodalomjegyzék

1. D. Kennedy, C. Norman *Science* **2005**, 309, 86-86.
2. *Progress in Biological Chirality*. G. Pályi, C. Zucchi, L. Caglioti Eds.; Elsevier: Oxford, UK, 2004.
3. J. V. Höltje *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1998**, 62, 181-203.
4. H. Lam, D. C. Oh, F. Cava, C. N. Takacs, J. Clardy, M. A. de Pedro, M. K. Waldor *Science* **2009**, 325, 1552-1555.
5. I. Kolodkin-Gal, D. Romero, S. Cao, J. Clardy, R. Kolter, R. Losick *Science* **2010**, 328, 627-629.
6. J. E. Hein, D. G. Blackmond *Acc. Chem. Res.* **2012**, DOI: 10.1021/ar200316n (elektronikus publikálás: 2012. február 22.)
7. K. Soai, T. Shibata, H. Morioka *Nature* **1995**, 378, 767-768.
8. H. Nishino, A. Kosaka, G. A. Hembury, F. Aoki, K. Miyauchi, H. Shitomi, H. Onuki, Y. Inoue *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11618-11627.
9. M. Sakamoto, S. Kobaru, T. Mino, T. Fujita *Chem. Commun.* **2004**, 1002-1003.
10. G. Bredig, P. Mangold, T. G. Williams *Z. Angew. Chem.* **1923**, 36, 456-458.
11. K. Mislow *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2003**, 68, 849-864.
12. M. Quack *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4619-4630.
13. *Amplification of Chirality*. K. Soai Ed. Topics in Current Chemistry Ser. Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg, 2010.
14. *Physical origin of homochirality in life. Proceedings*. D. B. Cline Ed. AIP Conference Proceedings Ser. No. 379, American Institute of Physics: New York, NY, USA, 1997.
15. *On Chirality and the Universal Asymmetry: Reflections on Image and Mirror Image*. G. H. Wagnière. Verlag Helvetica Acta: Zürich, Switzerland and Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2007.
16. *Amino Acids and the Asymmetry of Life: Caught in the Act of Formation*. U. Meierhenrich. Advances in Astrobiology and Biogeophysics Ser. Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg, Germany, 2008.
17. *The Origin of Chirality in the Molecules of Life: A Revision from Awareness to the Current Theories and Perspectives of this Unsolved Problem*. A. Guijarro, M. Yus. Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2009.

18. *Mirror-Image Asymmetry: An Introduction to the Origin and Consequences of Chirality*. J. P. Riehl. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2010.
19. L. Keszthelyi *Magyar tudomány* **1977**, 22(84), 782-783.
20. L. Keszthelyi *Magyar tudomány* **1977**, 22(84), 755-761.
21. K. Kovács, J. Soós *Természet világa* **1977**, 108, 298-301.
22. L. Keszthelyi *Fizikai szemle* **1986**, 36, 73-77.
23. A. Benkő *Korunk* **1987**, 46, 415-419.
24. L. Keszthelyi *Természet világa* **1994**, 125, 342-347.
25. L. Keszthelyi *Magyar tudomány* **1997**, 42(104), 15-21.
26. L. Markó *Természet világa* **1999**, 130, 2-6.
27. L. Markó *Természet világa* **1999**, 130, 54-59.
28. A. Szabó-Nagy, L. Keszthelyi *Fizikai szemle* **2000**, 50, 73-76.
29. G. Pályi, K. Pál, C. Zucchi *Magyar Kémikusok Lapja* **2002**, 57, 20-26.
30. G. Pályi, K. Micskei, L. Bencze, C. Zucchi *Magyar Kémikusok Lapja* **2003**, 58, 218-223.
31. G. Pályi, K. Micskei, L. Zékány, C. Zucchi, L. Caglioti *Magyar Kémikusok Lapja* **2005**, 60, 17-24.
32. F. Roncaglia *Magyar Kémikusok Lapja* **2010**, 65, 368-369.
33. K. Soai, T. Shibata, Y. Kowata Production of Optically Active Pyrimidylalkyl Alcohol by Spontaneous Asymmetric Synthesis. Japan Kokai Tokkyo Koho JP 1997 9-268179. Application date: February 1 and April 18, 1996.
34. K. Soai, I. Sato, T. Shibata, S. Komiya, M. Hayashi, Y. Matsueda, H. Imamura, T. Hayase, H. Morioka, H. Tabira, J. Yamamoto, Y. Kowata *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, 14, 185-188.
35. T. Kawasaki, K. Suzuki, M. Shimizu, K. Ishikawa, K. Soai *Chirality* **2006**, 18, 479-482.
36. I. D. Gridnev, J. M. Serafimov, J. M. Brown *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4884-4887.
37. T. Kawasaki, M. Shimizu, K. Suzuki, I. Sato, K. Soai *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, 15, 3699-3701.
38. F. Lutz, T. Kawasaki, K. Soai *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, 17, 486-490.
39. T. Kawasaki, K. Suzuki, E. Licandro, A. Bossi, S. Maiorana, K. Soai *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, 17, 2050-2053.

40. T. Kawasaki, T. Omine, K. Suzuki, H. Sato, A. Yamagishi, K. Soai *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1073-1075.
41. M. Busch, M. Schlageter, D. Weingand, T. Gehring *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8251-8258.
42. T. Kawasaki, T. Sasagawa, K. Shiozawa, M. Uchida, K. Suzuki, K. Soai *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2361-2363.
43. T. Kawasaki, M. Sato, S. Ishiguro, T. Saito, Y. Morishita, I. Sato, H. Nishino, Y. Inoue, K. Soai *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3274-3275.
44. B. Barabás, L. Caglioti, K. Micskei, C. Zucchi, G. Pályi *Orig. Life Evol. Biosph.* **2008**, *38*, 317-327.
45. T. Kawasaki, M. Shimizu, D. Nashiyama; M. Ito, H. Ozawa, K. Soai *Chem. Commun.* **2009**, 4396-4398.
46. T. Kawasaki, Y. Matsamura, T. Tsutsumi, K. Suzuki, M. Ito, K. Soai *Science* **2009**, *324*, 492-495.
47. F. Lutz, T. Igarashi, T. Kawasaki, K. Soai *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12206-12207.
48. M. Quaranta, T. Gehring, B. Odell, J. M. Brown, D. G. Blackmond *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15104-15107.
49. I. Sato, D. Omiya, H. Igarashi, K. Kato, Y. Ogi, K. Tsukiyama, K. Soai *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 975-979.
50. T. Shibata, K. Iwahashi, T. Kawasaki, K. Soai *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, *14*, 1759-1762.
51. K. Soai, T. Kawasaki *Chem. Today* **2009**, *27*(6, Suppl.), 3-7.
52. K. Suzuki, K. Hatase, D. Nishiyama, T. Kawasaki, K. Soai *J. Syst. Chem.* **2010**, *1*, 5.
53. T. Gehring, M. Busch, M. Schlageter, D. Weingand *Chirality* **2010**, *22*, E173-E182.
54. I. D. Gridnev, J. M. Serafimov, H. Quiney, J. M. Brown *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3811-3819.
55. D. A. Singleton, L. K. Vo *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10010-10011.
56. D. A. Singleton, L. K. Vo *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4337-4339.
57. F. Faglioni, P. Lazzeretti, G. Pályi *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *435*, 346-349.
58. G. Ercolani, L. Schiaffino *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3147-3156.
59. G. Ercolani, L. Schiaffino *Org. Chem.* **2011**, *76*, 2619-2626.

60. K. Asakura, A. Ikumo, K. Kurihara, S. Osanai, D. K. Kondepudi *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 2689-2694.
61. K. Asakura, S. Osanai, D. K. Kondepudi *Chirality* **1998**, *10*, 343-348.
62. K. Asakura, K. Inoue, S. Osanai, D. K. Kondepudi *J. Coord. Chem.* **1998**, *46*, 159-164.
63. K. Asakura, S. Osanai, D. K. Kondepudi *Chirality* **2001**, *13*, 435-440.
64. M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, S. Wei, I. M. Martynova *Chirality* **2007**, *19*, 816-825.
65. L. Pasteur *Ann. Chem. Phys. (3rd Ser.)* **1848**, *24*, 442-459.
66. J. Gal *Chirality* **2008**, *20*, 5-19.
67. D. K. Kondepudi, R. J. Kaufman, N. Singh *Science* **1990**, *250*, 975-976.
68. D. K. Kondepudi, M. Culha *Chirality* **1998**, *10*, 238-245.
69. D. K. Kondepudi, K. Asakura *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 946-954.
70. T. Matsuura, H. Koshima *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2005**, *6*, 7-24.
71. C. Viedma *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 065504.
72. I. D. Gridnev *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 148-153.
73. L. Pérez-García, B. David, D. B. Amabilino *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 941-967.
74. J. M. McBride, J. C. Tully *Nature* **2008**, *452*, 161-162.
75. D. G. Blackmond, M. Klussmann *Chem. Commun.*, **2007**, 3990-3996.
76. R. Tamura, S. Iwama, H. Takahashi *Symmetry* **2010**, *2*, 112-135.
77. I. Nagypál, I. R. Epstein *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 6285-6292.
78. I. Nagypál, I. R. Epstein *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 6925-6928.
79. K. Svoboda, P. P. Mitra, S. M. Block *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 11782-11786.
80. H. P. Lu, L. Xun, X. S. Xie *Science* **1998**, *282*, 1877-1882.
81. A. M. van Oijen, P. C. Blainey, D. J. Crampton, C. C. Richardson, T. Ellenberger, X. S. Xie *Science* **2003**, *301*, 1235-1239.
82. N. M. Antikainen, R. D. Smiley, S. J. Benkovic, G. G. Hammes *Biochem.* **2005**, *44*, 16835-16843.
- 83 K. Velonia, O. Flomenbom, D. Loos, S. Masuo, M. Cotlet, Y. Engelborghs, J. Hofkens, A. E. Rowan, J. Klafter, R. J. M. Nolte, F. C. de Schryver *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 560-564.

84. B. P. English, W. Min, A. M. van Oijen, K. T. Lee, G. Luo, H. Sun, B. Cherayil, S. C. Kou, X. S. Xie *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 87-94.
85. D. M. Rissin, H. H. Gorris, D. R. Walt *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5349-5353.
86. N. K. Lee, H. R. Koh, K. Y. Han, J. Lee, S. K. Kim *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4683-4685.
87. F. C. Frank *Biochim. Biophys. Acta* **1953**, 11, 459-463.
88. I. Ország, M. T. Beck *Magyar Kémiai Folyóirat* **1980**, 86, 248-252.
89. I. Gutman, G. Peintler, I. Nagypál *React. Kinet. Catal. Lett.* **1994**, 53, 353-361.
90. J. M. Cruz, P. Parmananda, T. Buhse *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 1673-1676.
91. J. Rivera Islas, D. Lavabre, J. M. Grevy, R. Hernández Lamonedá, H. Rojas Cabrera, J. C. Micheau, T. Buhse *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, 101, 5732-5736.
92. K. Micskei, G. Rábai, E. Gál, L. Caglioti, G. Pályi *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 9196-9200.
93. D. Hochberg, M. P. Zorzano *Chem Phys. Lett.* **2006**, 431, 185-189.
94. D. Hochberg, M. P. Zorzano *Phys. Rev. E* **2007**, 76, 021109.
95. D. Hochberg *Phys. Rev. Lett.* **2009**, 102, 248101.
96. D. Hochberg *Phys. Rev. E* **2010**, 81, 016106.
97. T. Buhse *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, 14, 1055-1061.
98. D. G. Blackmond *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 5732-5736.
99. K. Micskei, G. Póta, L. Caglioti, G. Pályi *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 5982-5984.
100. D. G. Blackmond *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, 17, 584-589.
101. H. W. Hatch, F. H. Stillinger, P. G. Debenedetti *J. Chem. Phys.* **2010**, 133, 224502.
102. J. C. Micheau, J. M. Cruz, C. Coudret, T. Buhse *ChemPhysChem* **2010**, 11, 3417-3419.
103. Y. Saito, H. Hyuga *J. Phys. Soc. Japan* **2004**, 73, 33-35.
104. R. Plasson, H. Bersini, A. Commeyras *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 16733-16738.
105. D. G. Blackmond, O. K. Matar *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 5098-5104.
106. D. G. Blackmond *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2648-2654.
107. D. G. Blackmond *Chirality* **2009**, 21, 359-362.
108. R. Plasson *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 9550-9552.
109. D. G. Blackmond *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 9553-9555.
110. R. C. Tolman *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1925**, 11, 436-439.

111. L. Onsager *Phys. Rev.* **1931**, 37, 405-426.
112. D. Colquhoun, K. A. Dowsland, M. Beato, A. J. R. Plested *Biophys. J.* **2004**, 86, 3510-3518.
113. W. Mills *Chem. Ind. (London)* **1932**, 51, 750-759.
114. A. J. F. Siegert *Phys. Rev.* **1949**, 76, 1708-1714.
115. L. Caglioti, C. Zucchi, G. Pályi *Chemistry Today* **2005**, 23(5), 38-43.
116. L. Caglioti, C. Hajdu, O. Holczknecht, L. Zékány, C. Zucchi, K. Micskei, G. Pályi *Viva Origino* **2006**, 34, 62-80.
117. B. Barabás, L. Caglioti, F. Faglioni, N. Florini, P. Lazzaretti, M. Maioli, K. Micskei, G. Rábai, F. Taddei, C. Zucchi, G. Pályi *AIP Conference Proceedings* **2008**, 963B, 1150-1152.
118. L. Caglioti, G. Pályi *Chemistry Today* **2008**, 26(3), 41-42.
119. L. Caglioti, B. Barabás, F. Faglioni, N. Florini, P. Lazzaretti, M. Maioli, K. Micskei, G. Rábai, F. Taddei, C. Zucchi, G. Pályi *Chemistry Today* **2008**, 26(5), 30-32.
120. W. Fuß *Chirality* **2009**, 21, 299-304.
121. W. Fuß *Coll. Surf. B: Biointerf.* **2009**, 74, 498-503.
122. B. Barabás, L. Caglioti, C. Zucchi, M. Maioli, E. Gál, K. Micskei, G. Pályi *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 11506-11510.
123. J. Shao, L. Liu *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 9570-9572.
124. Y. Saito, T. Sugimori, H. Hyuga *J. Phys. Soc. Japan* **2007**, 76, 044802.
125. T. Sugimori, H. Hyuga, Y. Saito *J. Phys. Soc. Japan* **2008**, 77, 064606.
126. B. Barabás, L. Caglioti, K. Micskei, G. Pályi *Bull. Chem. Soc. Japan* **2009**, 82, 1372-1376.
127. Y. Yamagata *J. Theor. Biol.* **1966**, 11, 495-498.
128. S. F. Mason, G. E. Tranter *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 117-119.
129. G. E. Tranter *Nature* **1985**, 318, 172-173.
130. G. E. Tranter *Chem. Phys. Lett.* **1985**, 120, 93-96.
131. G. E. Tranter *Chem. Phys. Lett.* **1985**, 115, 286-290.
132. D. K. Kondepudi, G. W. Nelson *Nature* **1985**, 314, 438-441.
133. A. Szabó-Nagy, L. Keszthelyi *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, 96, 4252-4255.
134. W. A. Bonner *Chirality* **2000**, 12, 114-126.
135. R. Berger, M. Quack *ChemPhysChem* **2000**, 1, 57-60.
136. J. K. Laerdahl, R. Wesendrup, P. Schwerdtfeger *ChemPhysChem*, **2000**, 1, 60-62.

137. J. K. Laerdahl, P. Schwerdtfeger, H. M. Quiney *Phys. Rev. Lett.* **2000**, *84*, 3811-3814.
138. R. Wesendrup, J. K. Laerdahl, R. N. Compton, P. Schwerdtfeger *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 6668-6673.
139. J. Crassous, C. Chardonnet, T. Saue, P. Schwerdtfeger *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2218-2224.
140. A. J. MacDermott, G. O. Hyde, A. J. Cohen *Orig. Life Evol. Biosph.* **2009**, *39*, 439-457.
141. S. Chandrasekhar *Chirality* **2008**, *20*, 84-95.
142. M. Quack, J. Stohner, M. Willeke *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2008**, *59*, 741-769.
143. A. J. MacDermott, T. Fu, G. O. Hyde, R. Nakatsuka, A. P. Coleman *Orig. Life Evol. Biosph.* **2009**, *39*, 407-437.
144. R. Bast, A. Koers, A. S. Gomes, M. Iliaš, L. Visscher, P. Schwerdtfeger, T. Saue *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011** *13*, 864-876.
145. M. Delbrück *J. Chem. Phys.* **1940**, *8*, 120-124.
146. D. A. McQuarrie *J. Appl. Prob.* **1967**, *4*, 413-478.
147. P. Érdi, J. Tóth *React. Kinet. Catal. Lett.* **1976**, *4*, 81-85.
148. *Mathematical Models of Chemical Reactions*, pp. 91-161. P. Érdi, J. Tóth. Manchester University Press: Manchester, U.K., 1989.
149. P. Érdi, L. Ropolyi *Biol. Cyber.* **1979**, *32*, 41-45.
150. Q. Zheng, J. Ross *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 3644-3648.
151. D. T. Gillespie *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2007**, *58*, 35-55.
152. P. Érdi, T. Sipos, J. Tóth *Magyar Kémiai Folyóirat* **1973**, *79*, 97-108.
153. *A kémiai reakciók termodinamikájának sztochasztikus formulázásáról*. P. Érdi, J. Tóth. A kémia újabb eredményei Ser. No. 31, pp. 177-298, Akadémiai Kiadó: Budapest, 1976.
154. J. Tóth, P. Érdi *Magyar Kémiai Folyóirat* **1977**, *83*, 47-49.
155. P. Érdi, J. Tóth *Magyar Kémiai Folyóirat* **1977**, *83*, 50-51.
156. P. Érdi, L. Ropolyi *Magyar Kémiai Folyóirat* **1978**, *84*, 272-274.
157. *A formális reakciókinetika modelljei, problémái és alkalmazásai*. J. Tóth, P. Érdi. A kémia újabb eredményei Ser. No. 41, pp. 226-352, Akadémiai Kiadó: Budapest, 1978.
158. *A sztochasztikus kinetikai modellek nélkülözhetetlensége*. J. Tóth, P. Érdi. Nemlineáris dinamika és egzotikus kinetikai jelenségek kémiai rendszerekben. G. Bazsa Ed. pp. 117-143. Egyetemi Jegyzet: Debrecen-Budapest-Gödöllő, 1992.

159. A. Rényi *MTA Alkalmazott Matematikai Intézet Közleményei* **1953**, 2, 83-101. (A 158-as irodalmi hivatkozásból átvéve.)
160. *A sztochasztikus reakciókinetika néhány kérdéséről*. V. Hárs. Eötvös Loránd Tudományegyetem, szakdolgozat: Budapest, 1976. (A 158-as irodalmi hivatkozásból átvéve.)
161. *Az összetett kémiai reakció sztochasztikus modelljei és azok alkalmazásai*. P. Érdi. MTA kandidátusi értekezés: Budapest, 1979. (A 158-As irodalmi hivatkozásból átvéve.)
162. J. Tóth *MTA SZTAKI Tanulmányok* **1981**, 129, 1-163. (A 158-as irodalmi hivatkozásból átvéve.)
163. J. Tóth, P. Érdi, L. T. Török *Alkalmazott Matematikai Lapok* **1983**, 9, 175-195. (A 158-as irodalmi hivatkozásból átvéve.)
164. *Sztochasztikus reakciókinetika alkalmazásokkal*. Á. Busai. Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, szakdolgozat: Budapest, 2011.
165. T. G. Kurtz *J. Chem. Phys.* **1972**, 57, 2976-2978.
166. M. A. Leontovich *J. Experim. Theor. Phys.* **1935**, 5, 211-231.
167. I. M. Krieger, P. J. Gans *J. Chem. Phys.* **1960**, 32, 247-250.
168. P. J. Gans *J. Chem. Phys.* **1960**, 33, 691-694.
169. I. G. Darvey, P. J. Staff *J. Chem. Phys.* **1966**, 44, 990-997.
170. K. Ishida *J. Phys. Chem.* **1966**, 70, 3806-3811.
171. K. Ishida *J. Phys. Chem.* **1968**, 72, 92-96.
172. M. Solc *Z. Phys. Chem.* **1972**, 79, 278-287.
173. M. Solc *Acta Chim. Hung. Mod. Chem.* **1999**, 136, 647-661.
174. M. Solc *Acta Chim. Hung. Mod. Chem.* **2000**, 137, 547-560.
175. M. Solc *Z. Phys. Chem.* **2002**, 216, 869-893.
176. C. Gadgil, C. H. Lee, H. G. Othmer *Bull. Math. Biol.* **2005**, 67, 901-946.
177. B. Barabás, J. Tóth, G. Pályi *J. Math Chem.* **2010**, 48, 457-489.
178. P. J. Staff *J. Theor. Biol.* **1970**, 27, 221-232.
179. P. Arányi, J. Tóth *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **1977**, 12, 375-388.
180. L. Edman, Z. Foldes-Papp, S. Wennmalm, R. Rigler *Chem. Phys.* **1999**, 247, 11-22.
181. X. S. Xie *Single Molecules* **2011**, 2, 229-236.
182. A. Ishijima, T. Yanagida *Trends Biochem. Sci.* **2001**, 26, 438-444.
183. H. Qian, E. L. Elson *Biophys. Chem.* **2002**, 101-102, 565-576.

184. C. V. Rao, A. P. Arkin *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 4999-5010.
185. T. E. Turner, S. Schnell, K. Burrage *Comput. Biol. Chem.* **2004**, *28*, 165-178.
186. S. C. Kou, B. J. Cherayil, W. Min, B. P. English, X. S. Xie *J. Phys. Chem. B* **109**, 19068-19081.
187. M. Basu, P. K. Mohanty **2009**, *arXiv:0901.2844*.
188. J. R. Moffitt, Y. R. Chemla, C. Bustamante *Meth. Enzymol.* **2010**, *475*, 221-257.
189. P. Z. Shi, H. Qian *Front. Comp. Sys. Biol. Comp. Biol.* **2010**, *15*, 175-201.
190. M. Yi, Q. Liu *Physica A* **2010**, *389*, 3791-3803.
191. K. R. Sanft, D. T. Gillespie, L. R. Petzold *IET Syst. Biol.* **2011**, *5*, 58-69.
192. D. T. Gillespie *J. Phys. Chem.* **1977**, *81*, 2340-2362.
193. T. Sipos, J. Tóth, P. Érdi *React. Kinet. Catal. Lett.* **1974**, *1*, 113-117.
194. T. Sipos, J. Tóth, P. Érdi *React. Kinet. Catal. Lett.* **1974**, *1*, 209-211.
195. L. Botár, T. Vidóczy *React. Kinet. Catal. Lett.* **1979**, *12*, 485-489.
196. M. Frankowicz, M. Moreau, P. P. Szczesny, J. Tóth, L. Vicente *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 1891-1895.
197. *Statisztikus mechanika vegyészeknek.* A. Baranyai, R. Schiller. Akadémiai Kiadó: Budapest, 2003.
198. G. Lente *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9475-9478.
199. G. Lente *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 11058-11063.
200. G. Lente *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12711-12713.
201. G. Lente *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 6134-6141.
202. G. Lente *React. Kinet. Catal. Lett.* **2008**, *95*, 13-19.
203. G. Lente, T. Ditrói *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 7237-7242.
204. G. Lente *J. Math. Chem.* **2010**, *47*, 1106-1111.
205. G. Lente *Chirality* **2010**, *22*, 907-913.
206. G. Lente *Symmetry* **2010**, *2*, 767-798.
207. É. Dóka, G. Lente *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17878-17881.
208. G. Lente *Tetrahedron: Assym.* **2011**, *22*, 1595-1599.
209. G. Lente *Magyar Kémikusok Lapja*, **2011**, *66*, 41-42.
210. É. Dóka, G. Lente *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 054111.
211. G. Lente *közlésre összeállítva*.
212. *Absolute asymmetric reactions and the origin of biological chirality.* G. Lente. Origins: Genesis, Evolution and Diversity of Life. J. Seckbach, R. Gordon Eds. Dordrecht, Springer: nyomdában.

213. *Stochastic modelling of the Soai reaction*. G. Lente. The Soai Reaction and Related Topic. G. Pályi, C. Zucchi, L. Caglioti Eds.. (Italian) National Academy of Sciences, Literature and Arts: *közlésre elfogadva*.
214. *L’Affinite*. De Donder T. Gauthier-Villars: Paris, 1927.
215. *Chemical Thermodynamics*. I. Prigogine, R. Defay R. (translated by D.H. Everett.) Longmans, Green & Co.: 1957.
216. *Thermodynamics of Irreversible Processes*. 3rd ed. I. Prigogine. John Wiley & Sons: 1967.
217. W. L. Holstein, M. Boudart *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 9991–9994.
218. J. W. Verhoeven *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2223-2286.
219. American Society for Testing and Materials (ASTM) Terrestrial Reference Spectra at <http://rredc.nrel.gov/solar/spectra/am1.5/> (utolsó elérés: 2012. február 13.)
220. F. R. Stephenson *Astron. Geophys.* **2003**, *44*, 2.22-2.27.
221. R. L. Burwell Jr., R. G. Pearson *J. Phys. Chem.* **1996**, *70*, 300-302.
222. J. L. Lebowitz *Phys. Today* **September 1993**, 32-38.
223. N. M. Donahue *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4593-4604.
224. E. A. Mader, A. S. Larsen, J. M. Mayer *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8066-8067.
225. P. R. Schreiner, H. P. Reisenauer, D. Ley, D. Gerbig, C. H. Wu, W. D. Allen *Science* **2011**, *332*, 1300-1303.
226. B. K. Carpenter *Science* **2011**, *332*, 1269-1270.
227. *Matematikai statisztika*. 2nd Ed. O. Lukács. Bolyai-könyvek Ser. Műszaki Könyvkiadó: Budapest, 1996.
228. W. Dahmen, C. A. Micchelli *Trans. Am. Math. Soc.* **1988**, *308*, 509-532.
229. P. de Marcillac, N. Coron, G. Dambier, J. Leblanc, J. P. Moalic *Nature* **2003**, *422*, 876-878.
230. A. S. Brooks, P. E. Hare, J. E. Kokis, G. H. Miller, R. D. Ernst, F. Wendorf *Science* **1990**, *248*, 60-64.
231. M. Moini, K. Klauenberg, M. Ballard *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 7577-7581.
232. L. Michaelis, M. L. Menten *Biochem. Z.* **1913**, *49*, 333-369.
233. G. E. Briggs, J. B. Haldane *Biochem. J.* **1925**, *19*, 338-339.
234. S. J. Benkovic, S. Hammes-Schiffer *Science* **2003**, *301*, 1196-1202.
235. N. G. Walter *Nature Chem. Biol.* **2006**, *2*, 66-67.
236. A. M. van Oijen *Nature Chem. Biol.* **2008**, *4*, 440-443.
237. E. A. Mastny, E. L. Haseltine, J. B. Rawlings *J. Chem. Phys.* **2007**, *127*.

238. J. L. Bada, S. L. Miller *Biosys.* **1987**, 20, 21-26.
239. G. H. Miller, J. T. Hollin, J. T. Andrews *Nature* **1979**, 281, 539-543.
240. *Mathematical Statistics - An Introduction*. W. R. Pestman. pp. 165-171, 233-237, 284-288. Walter de Gruyter: Berlin, Germany, 1998.