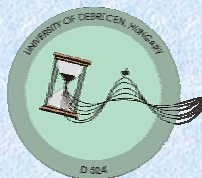


# A biológiai kiralitás eredetének sztochasztikus kinetikai modelljei



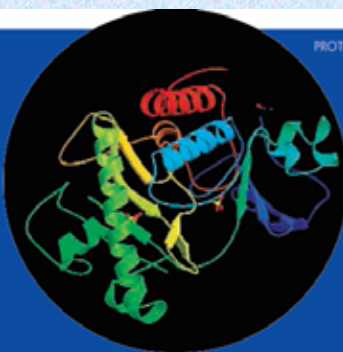
**Lente Gábor**

Debreceni Egyetem, Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszék

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem  
Matematikai Modellalkotás Szeminárium, 2010. szeptember 28.

## What is the origin of homochirality in nature?

Most biomolecules can be synthesized in mirror-image shapes. Yet in organisms, amino acids are always left-handed, and sugars are always right-handed. The origins of this preference remain a mystery.

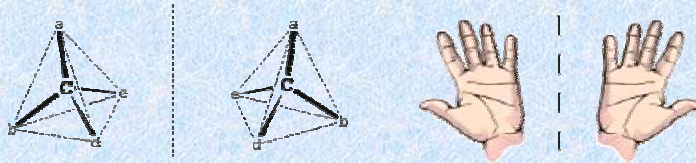


## Can we predict how proteins will fold?

Out of a near infinite of possible ways to fold, a protein picks one in just tens of microseconds. The same task takes 30 years of computer time.

## Kiralitás és homokiralitás

Királisnak nevezzük azokat a testeket, térbeli szerkezeteket, amelyek saját tükörképükkel nem hozhatók fedésbe



### Biológiai kiralitás

aminosavak (**L**-enantiomer)  $\Rightarrow$  **fehérjék**

cukrok (**D**-enantiomer)  $\Rightarrow$  **poliszacharidok és nukleinsavak**

Következetesebb jelölésrendszer: **R** és **S**

## Kiralitás és homokiralitás



Tükörképi párok  $\Leftrightarrow$  ENANTIOMEREK

**energetikai szempontból pontosan azonosak**



A biológiai kiralitás oka csakis kinetikai lehet, vagyis a reakciók sebességi viszonyaival függ össze



## Contergan



**(R)-enantiomer**  
**teratogén hatású**



**(S)-enantiomer**  
**hatékony szedatívum**

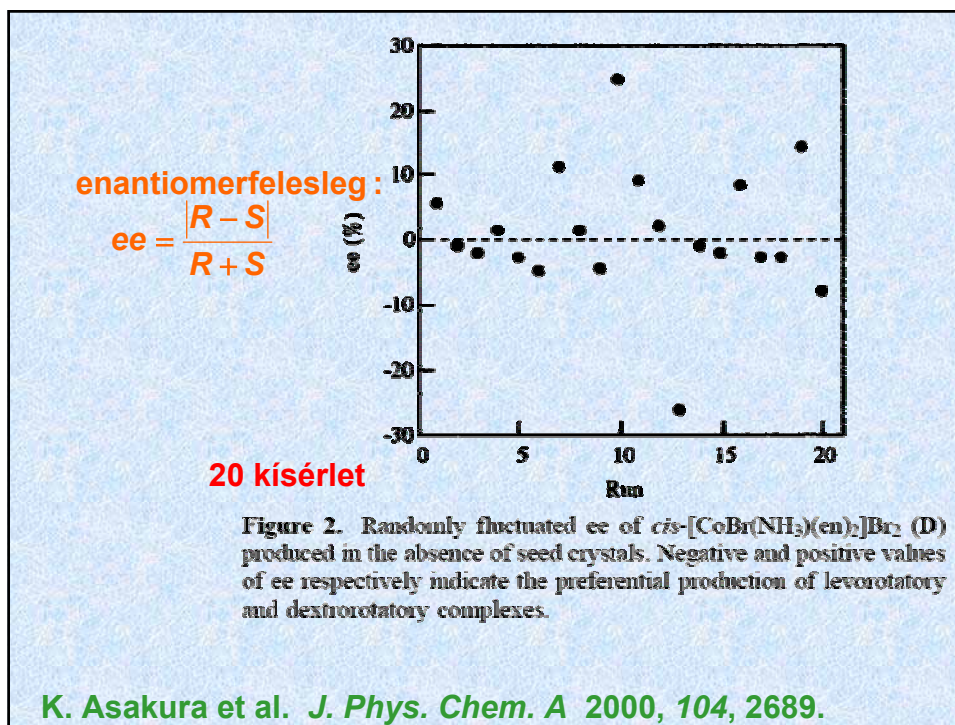
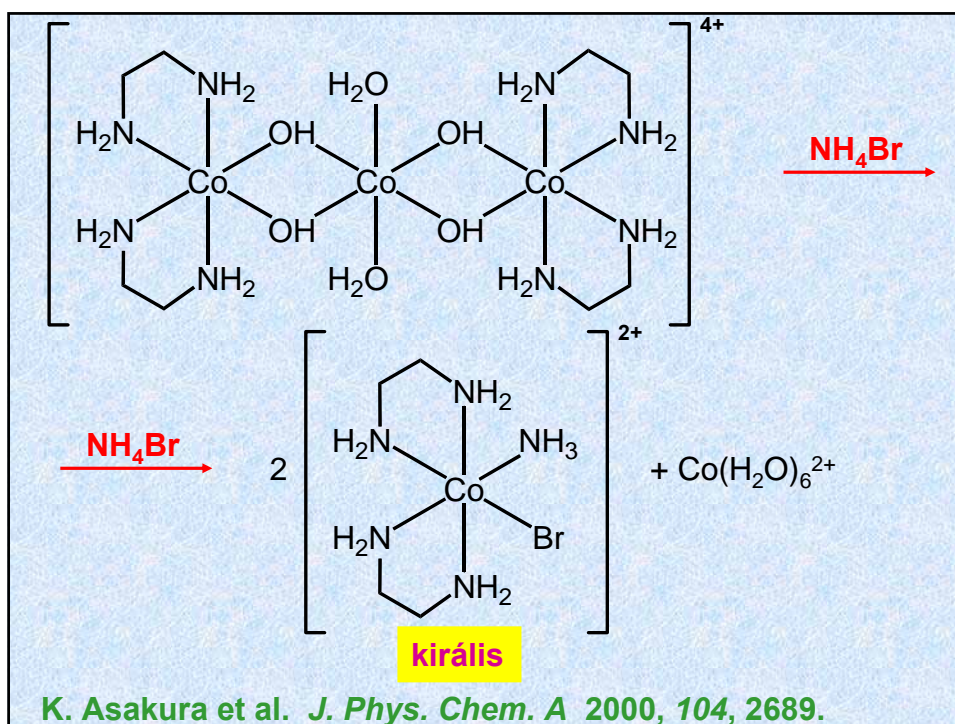
a szervezetben nagyon gyorsan racemizálódik

### **Abszolút aszimmetrikus reakció:**

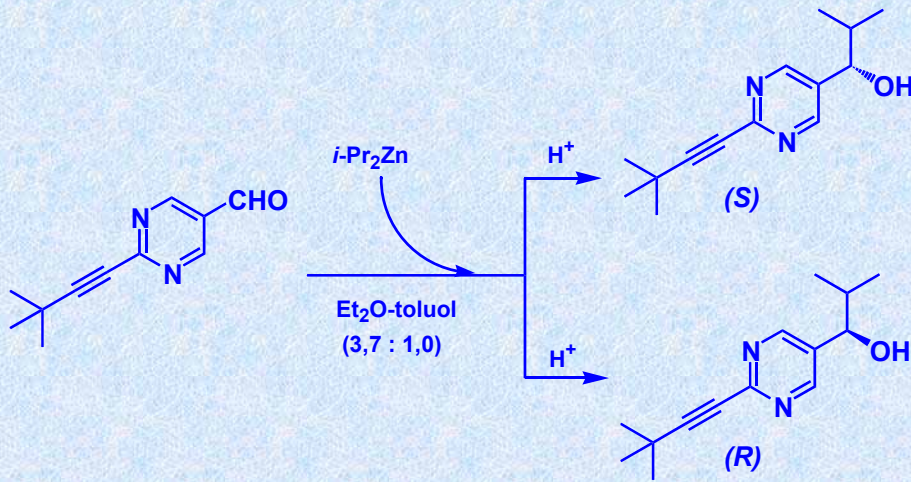
jelentős enantiomerfelesleg kialakulása akirális  
reaktánsokból aszimmetrikus külső hatások nélkül

### **Királis autokatalízis:**

kémiai reakció, amelyben a királis termék egyik  
enantiomere gyorsítja saját keletkezését (de a  
másik enantiomerét nem)

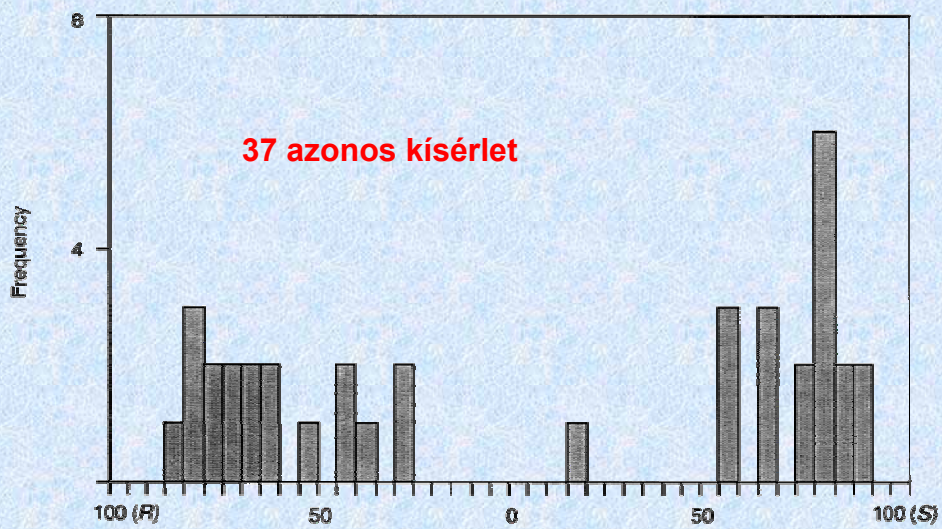


## A Soai-reakció



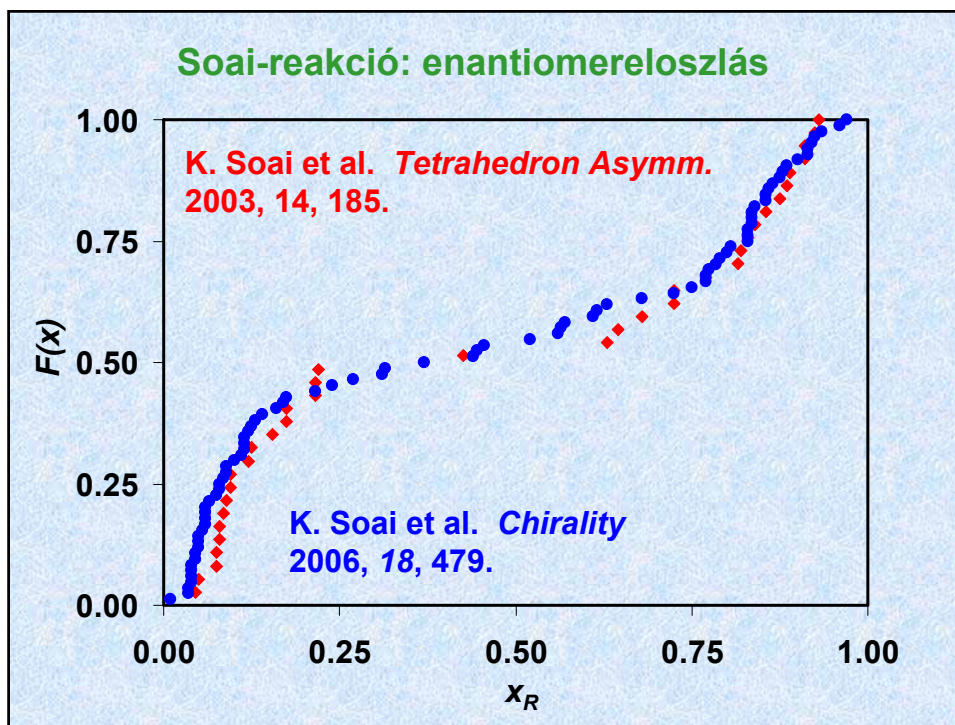
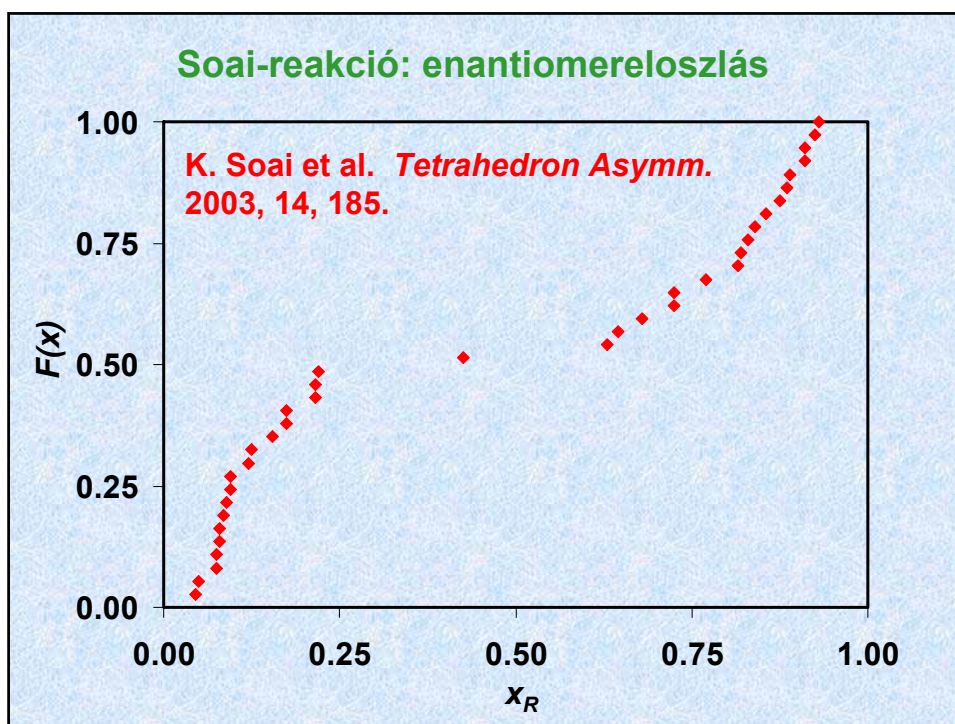
K. Soai et al. *Tetrahedron Asymm.* 2003, 14, 185.

K. Soai et al. / *Tetrahedron: Asymmetry* 14 (2003) 185-188



37 azonos kísérlet

K. Soai et al. *Tetrahedron Asymm.* 2003, 14, 185.



## Determinisztikus kinetika

$$\frac{d\mathbf{c}}{dt} = f(\mathbf{c})$$

$\mathbf{c}$ : a rendszerben előforduló összes anyagfajta koncentrációját tartalmazó vektor, az idő függvénye

Egyértelműen meghatározott kiindulási állapot



Egyértelműen meghatározott állapot bármely időpillanatban

### Reprodukálhatatlanság:

lényeges, de nem kellő mértékben szabályozott külső tényezők ingadozásának hatására, a kísérletező számára *látszólag* azonos körülmények között mért különböző eredmények

### Sztochasztikus jelleg:

természeti törvény(ek) következményeként *pontosan* azonos körülmények között különböző eredmények

## letters to nature

### Experimental detection of $\alpha$ -particles from the radioactive decay of natural bismuth

Pierre de Marcillac, Noël Coron, Gérard Dambier, Jacques Leblanc  
& Jean-Pierre Moalic

*Institut d'Astrophysique Spatiale, CNRS & Université Paris Sud, UMR 8617,  
Bât. 121, 91405 Orsay Cedex, France*

**$^{209}\text{Bi}$**

*Nature*, 2003, 422, 876.

$$t_{1/2} = 1,9 \times 10^{19} \text{ év}$$

$$\lambda = 1,2 \times 10^{-27} \text{ s}^{-1}$$

## Determinisztikus leírás

$$\frac{dn_{\text{Bi}}}{dt} = -\lambda n_{\text{Bi}}$$

Elsőrendű reakció

kezdeti állapot:  $N$  db bizmutmag

$$n_{\text{Bi}} = N e^{-\lambda t}$$



## Sztochasztikus leírás

1 kiszemelt bizmutmag  $t$  idő után

még nem bomlott el:  $e^{-\lambda t}$

elbomlott:  $1 - e^{-\lambda t}$  *exponenciális eloszlás*

$N$  db bizmutmag közül  $t$  idő után

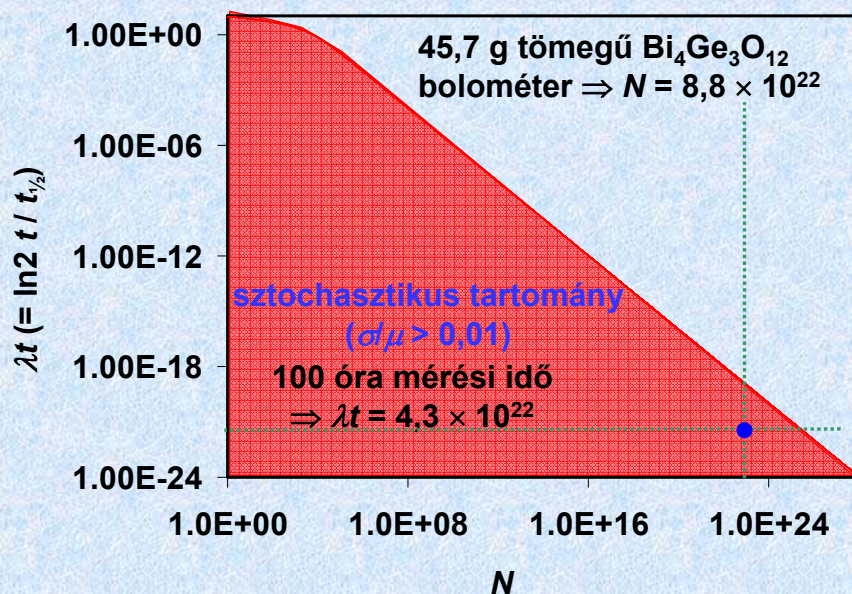
pontosan  $m$  bomlott el:  $\binom{N}{m} (1 - e^{-\lambda t})^m (e^{-\lambda t})^{N-m}$

*binomiális eloszlás*

Várható érték:  $\mu = N(1 - e^{-\lambda t})$

Szórás:  $\sigma = \sqrt{N(1 - e^{-\lambda t})e^{-\lambda t}}$

## Elsőrendű modell sztochasztikus tartománya



## Egy egyszerű királis autokatalitikus modell



$$v_1 = k_u[A]$$

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_u[A] - k_c[A]([B_R] + [B_S])$$



$$v_2 = k_c[A][B_R]$$

$$\frac{d[B_R]}{dt} = 0,5k_u[A] + k_c[A][B_R]$$



$$v_3 = k_c[A][B_S]$$

$$\frac{d[B_S]}{dt} = 0,5k_u[A] + k_c[A][B_S]$$

analitikusan megoldható

## Egy egyszerű királis autokatalitikus modell



$$v_1 = k_u[A]$$



$$v_2 = k_c[A][B_R]$$

$$\lambda = k_u + k_c[A]_0 + k_c[B_R]_0 + k_c[B_S]_0$$



$$v_3 = k_c[A][B_S]$$

$$[B_R] = \lambda \left( \frac{k_u}{2k_c} + [B_R]_0 \right) \frac{1}{\lambda - k_c[A]_0 + k_c[A]_0 e^{-\lambda t}} - \frac{k_u}{2k_c}$$



analitikusan megoldható

$$k_u = 10^{-15} \text{ s}^{-1} \quad k_c = 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1} \quad V = 10 \text{ cm}^3$$

kezdeti állapot:

$$[A]_0 = 0,200 \text{ M}$$

$$[B_R]_0 = 0$$

$$[B_S]_0 = 0$$

1 molekula átalakulása  
után:

$$[A]_0 = 0,200 \text{ M}$$

$$[B_R]_0 = 1,66 \times 10^{-22} \text{ M}$$

$$[B_S]_0 = 0$$

végállapot:

$$[B_R]_\infty = 0,100 \text{ M}$$

$$[B_S]_\infty = 0,100 \text{ M}$$

végállapot:

$$[B_R]_\infty = 0,1943 \text{ M}$$

$$[B_S]_\infty = 0,0057 \text{ M}$$



## Sztochasztikus kinetika

P. Érdi and J. Tóth

Mathematical models of chemical reactions

Theory and applications of deterministic and  
stochastic models

Manchester University Press, 1989.

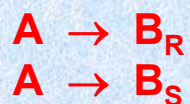
Tóth János, Érdi Péter

A formális reakciókinetika modelljei, problémái és  
alkalmazásai

A kémia legújabb eredményei 227-350. oldal

Akadémiai Kiadó, Budapest, 1978.

## Sztochasztikus kinetika



diszkrét állapot - folytonos idő

$n$ : az A molekulák száma reakció előtt

$(r,s)$  állapot: pontosan  $r$  darab  $B_R$  és  $s$  darab  $B_S$  molekula van jelen,  $(n - r - s)$  darab A molekula maradt

$P(r,s,t)$ : annak a valószínűsége, hogy a rendszer  $t$  időpillanatban éppen az  $(r,s)$  állapotban van



$$\frac{dP(r,s,t)}{dt} = -(\kappa_u + \kappa_c r + \kappa_c s)(n - r - s)P(r,s,t) +$$

$$+ \{\kappa_u / 2 + \kappa_c (r - 1)\}(n - r - s + 1)P(r - 1, s, t) +$$

$$+ \{\kappa_u / 2 + \kappa_c (s - 1)\}(n - r - s + 1)P(r, s - 1, t)$$

Lineáris, elsőrendű, homogén, állandó együtthatós differenciálegyenlet-rendszer

$$\frac{d\underline{P}(t)}{dt} = \underline{M} \times \underline{P}(t) \Rightarrow \underline{P}(t) = \underline{P}(0)\exp(\underline{M} \times t)$$

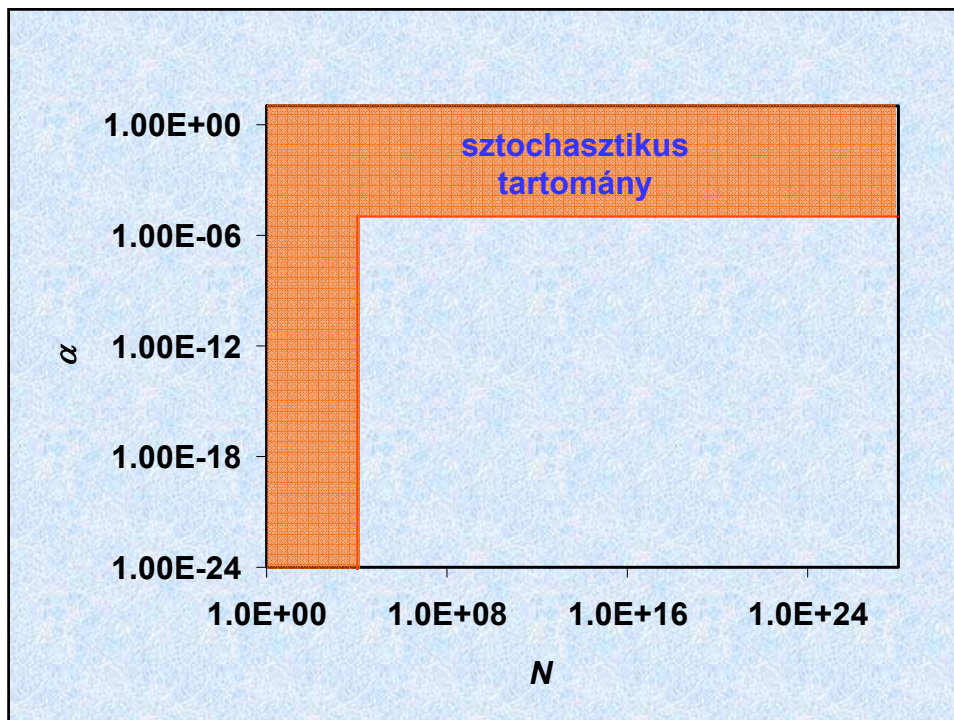
az állapotok száma:

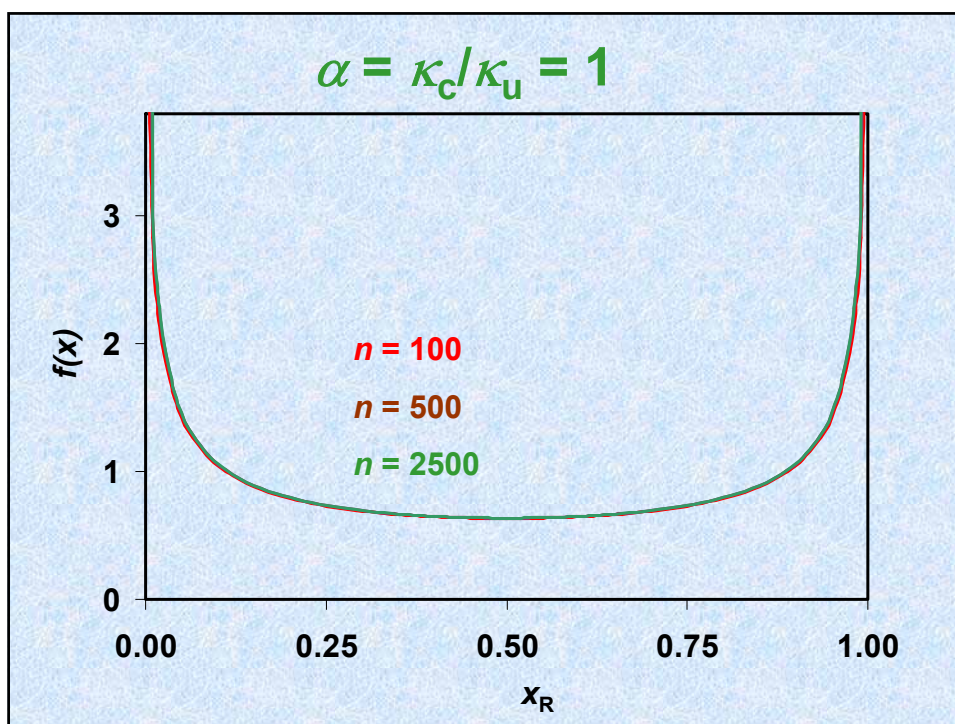
$$M = \frac{(n+1)(n+2)}{2}$$

rendezőfüggvény:

$$f(r,s) = \frac{(r+s)(r+s+1)}{2} + r + 1$$

$Q(r,s)$ : annak a valószínűsége, hogy a rendszer a reakció során bármikor áthalad az  $(r,s)$  állapoton





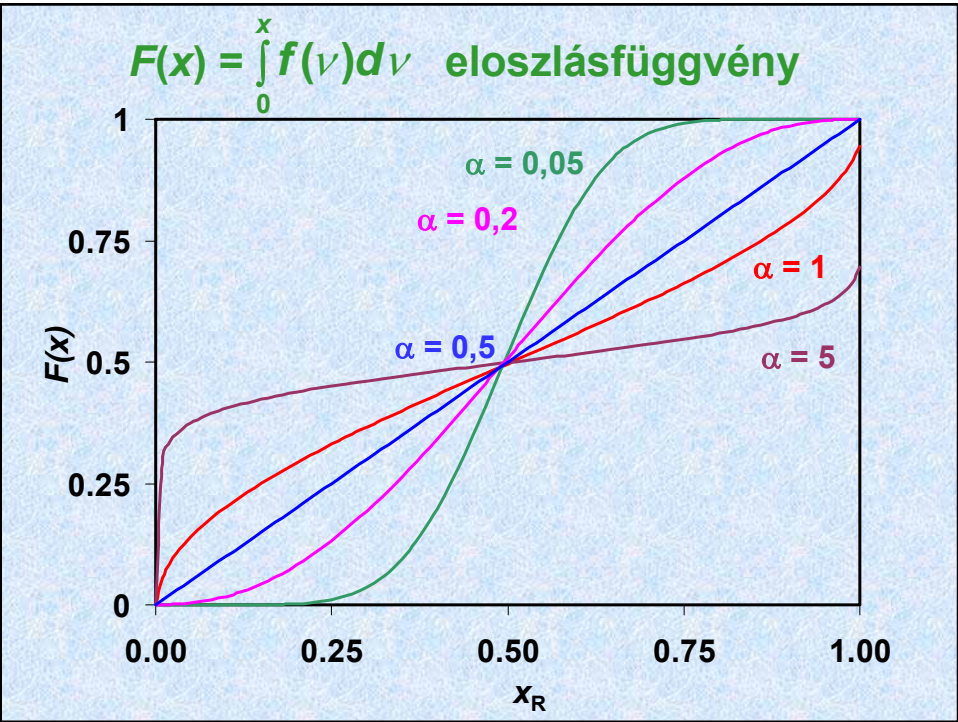
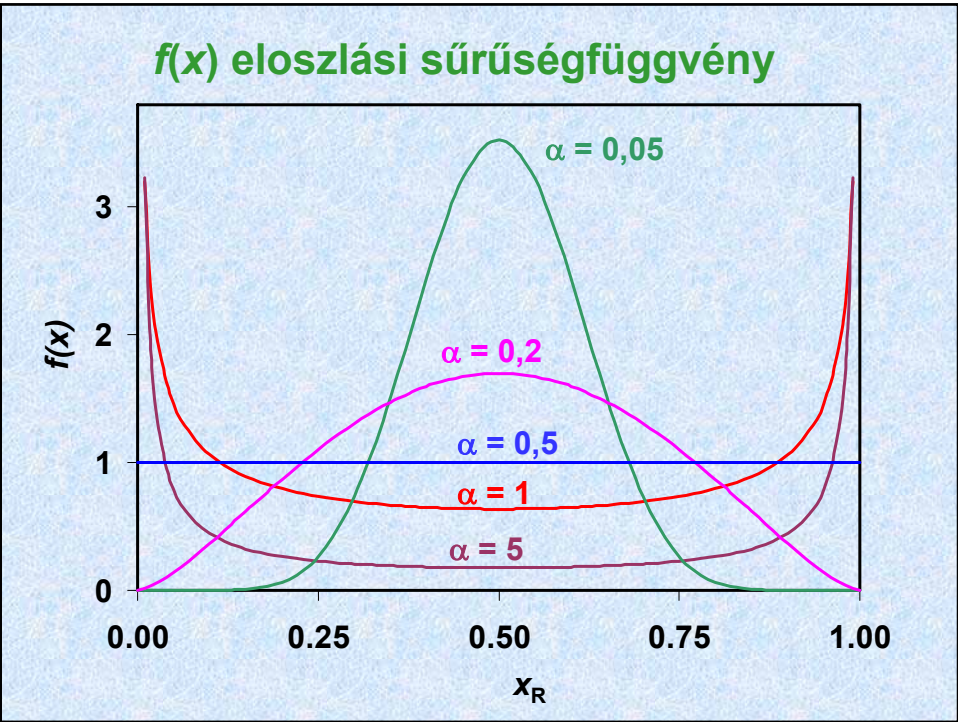
## Elsőrendű autokatalízis

Diszkrét-folytonos átmenet nagyon nagy  
részecskeszámra:

$$f(x_R) = \lim_{n \rightarrow \infty, x_r = r/n} nQ(r, \delta) = \frac{\Gamma\left(\frac{1}{\alpha}\right)}{\Gamma\left(\frac{1}{2\alpha}\right)\Gamma\left(\frac{1}{2\alpha}\right)} x_R^{(1/2\alpha)-1} (1-x_R)^{(1/2\alpha)-1}$$

Béta-eloszlás

*Lente, G. J. Phys. Chem. A, 2004, 108, 9475.*



## Magasabb rendű autokatalízis



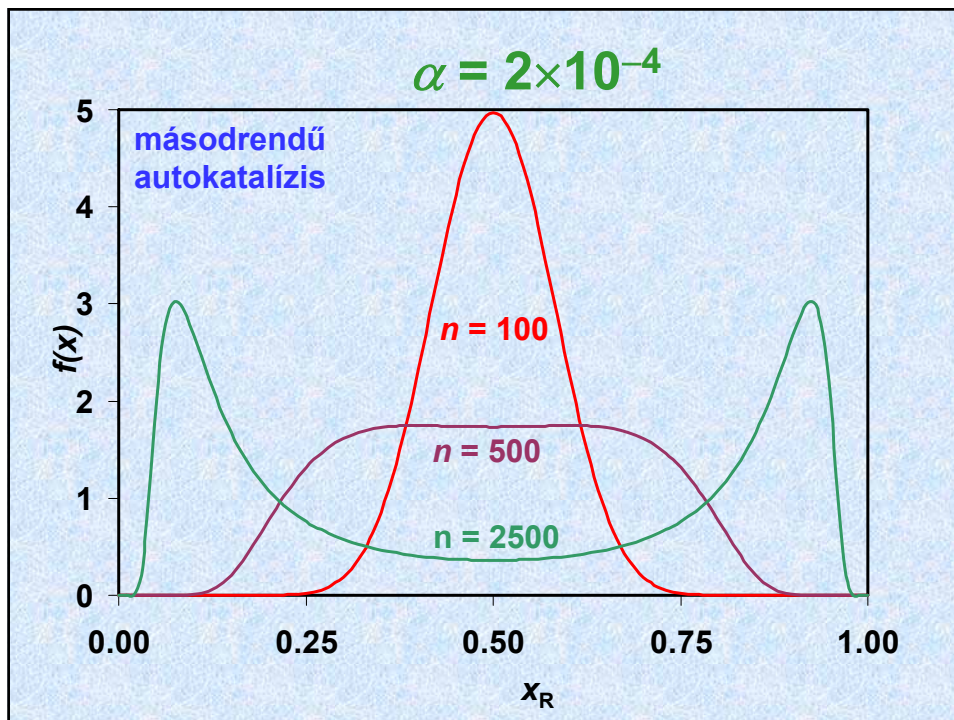
$$v_1 = 0,5\kappa_u a + \kappa_c a r^\xi$$



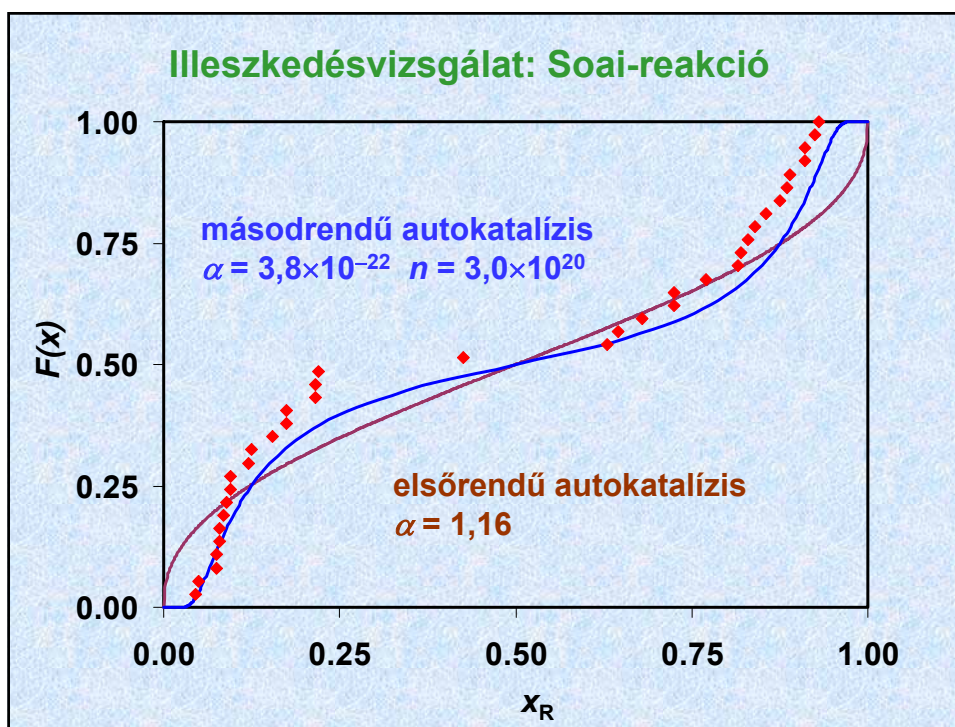
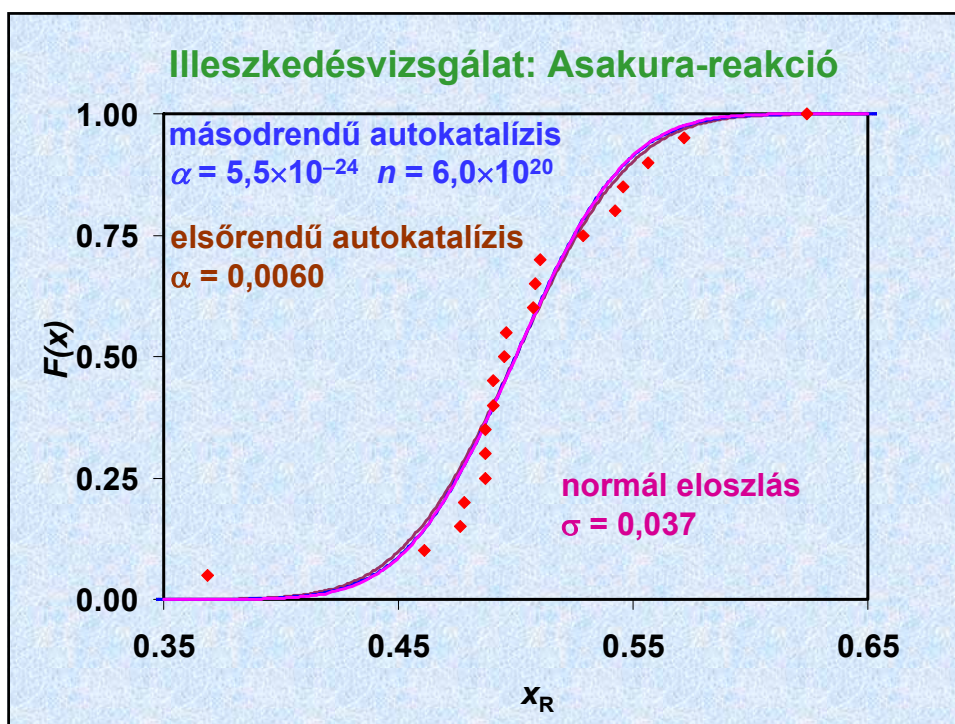
$$v_2 = 0,5\kappa_u a + \kappa_c a s^\xi$$

$$\alpha = \kappa_c / \kappa_u = 1$$

ahol  $\xi > 1$







## A Frank-modell

VOL. 11 (1953)

BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA

### ON SPONTANEOUS ASYMMETRIC SYNTHESIS

by

F. C. FRANK

*The H. H. Wills Physical Laboratory, University of Bristol (England)*

I am informed by my colleague Professor W. MOORE that there is still widely believed to be a problem of explaining the original "asymmetric synthesis" giving rise to the general optical activity of the chemical substances of living matter. I have long supposed that this was no problem on the basis of a supposition that the initial production of life is a rare event. We may take as the defining property of a living entity the ability to reproduce its own kind. Omitting such simple entities as flames, which

**F. C. Frank, *Biochim. Biophys. Acta* 1953, 11, 459.**

## A Frank-modell

**A:** nem királis molekula

**B<sub>R</sub>** és **B<sub>S</sub>**: királis tükörképi molekulapár

**C:** nem királis bomlástermék

reakcióindítás:



királis autokatalízis:



kölcsönös antagonizmus:



## Az enantiomerfelesleg definíciója

	hagyományos	módosított
determinisztikus	$ee = \frac{[B_R] - [B_S]}{[B_R] + [B_S]}$	$E = \frac{[B_R] - [B_S]}{[A]_0}$
sztochasztikus (várható érték)	$ee = \sum_{i=1}^n ee_i P_i$	$E = \sum_{i=1}^n E_i P_i$

## Zárt rendszer – számolás

differenciálegyenlet-rendszer

$$\frac{dP(a, r, s, t)}{dt} =$$

$$= -\{2ak_u + ark_c + ask_c + rsk_d\}P(a, r, s, t) +$$

$$+ \{(a+1)k_u + (a+1)(r-1)k_c\}P(a+1, r-1, s, t) +$$

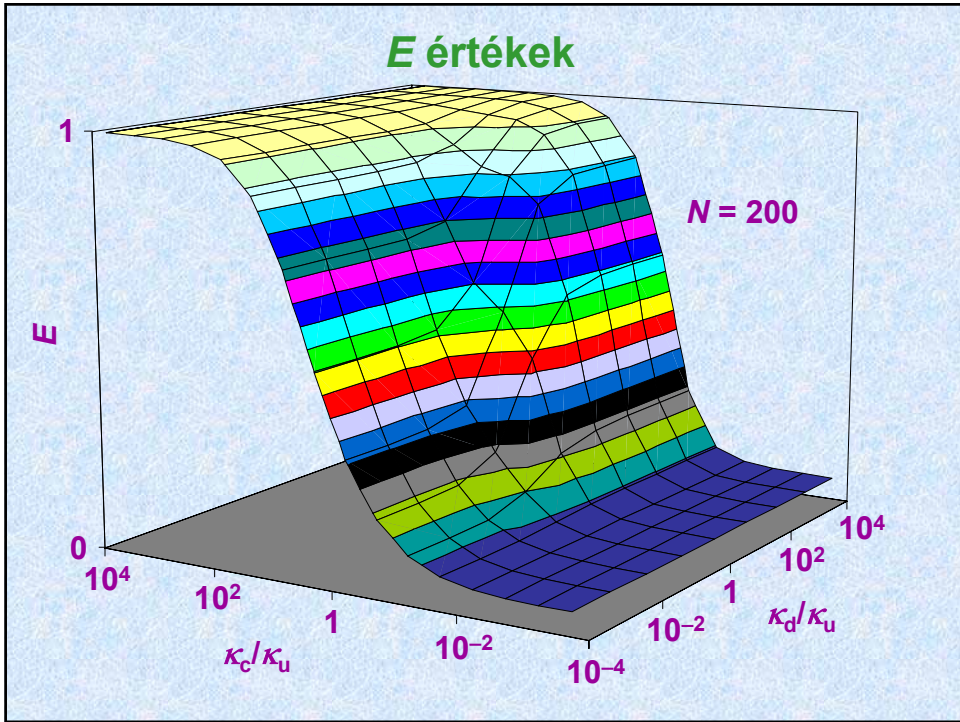
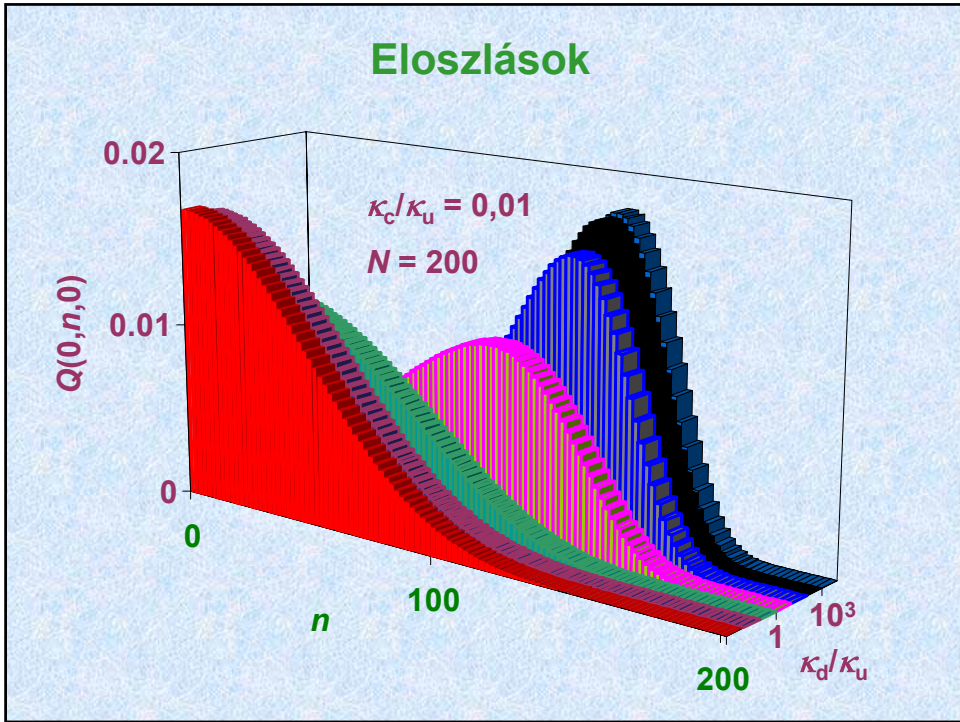
$$+ \{(a+1)k_u + (a+1)(s-1)k_c\}P(a, r, s-1, t) +$$

$$+ \{(r+1)(s-1)k_d\}P(a, r+1, s+1, t)$$

$$ee(t = \infty) = 1$$

$$E(t = \infty) \leq 1$$

Végállapot: csak C és B<sub>R</sub> vagy B<sub>S</sub>



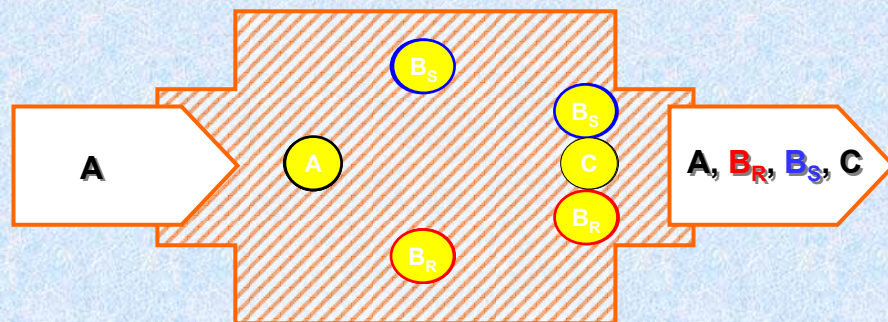
## Átfolyásos rendszer (CSTR)

A-t betápláljuk, A, B, C keverékét elvezetjük

$$E \leq ee \leq 1$$

Állandó részecskeszám

Átfolyási reakció:  $B_R$ ,  $B_S$  vagy C cseréje A-ra ( $\kappa_f$ )



## Átfolyásos rendszer – *stacionárius állapot*

az egyes állapotok valószínűsége független az időtől,  
a *stacionárius állapot* független a kezdeti feltételektől

Algebrai egyenletrendszer:  $nn$  lineáris egyenlet

$$0 = -\{2a\kappa_u + ark_c + ask_c + rsk_d + (N - a)\kappa_f\}P(a, r, s) +$$

$$+ \{(a + 1)\kappa_u + (a + 1)(r - 1)\kappa_c\}P(a + 1, r - 1, s) + \quad \underline{0 = M \times P_\infty}$$

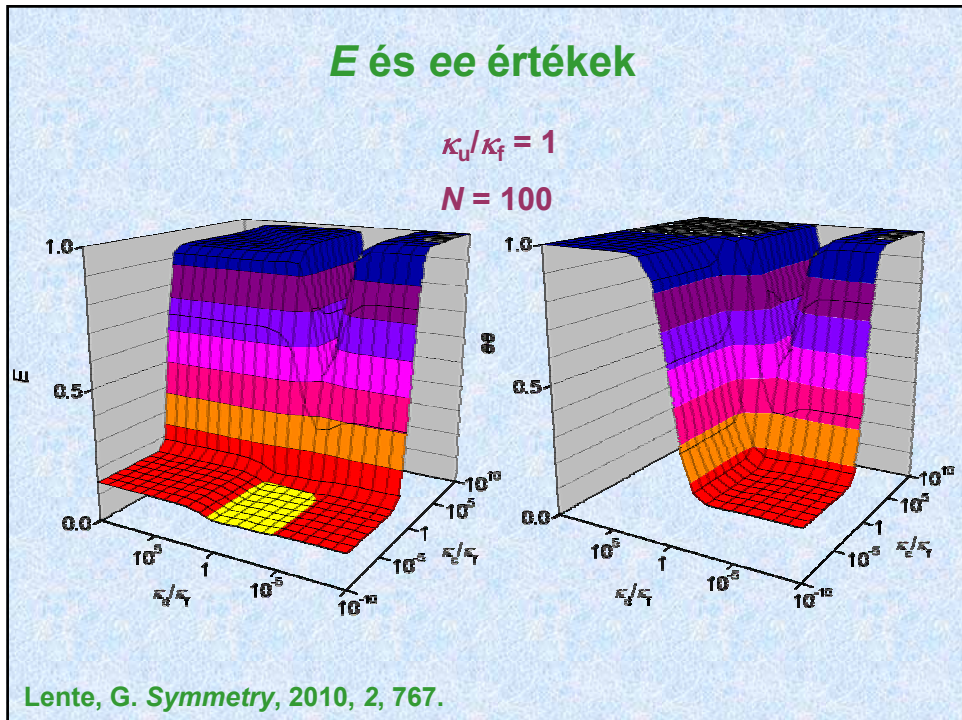
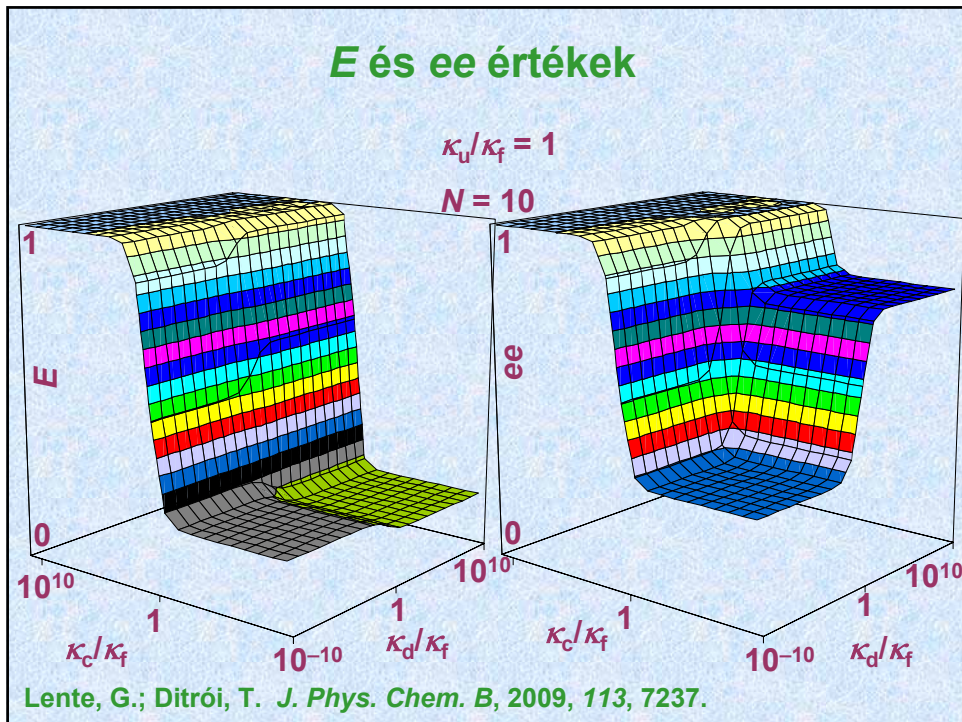
$$+ \{(a + 1)\kappa_u + (a + 1)(s - 1)\kappa_c\}P(a, r, s - 1) + \quad \text{Állapotok száma:}$$

$$+ \{(r + 1)(s - 1)\kappa_d\}P(a, r + 1, s + 1, t) + \quad nn = \binom{N+3}{3} = \frac{(N+3)(N+2)(N+1)}{6}$$

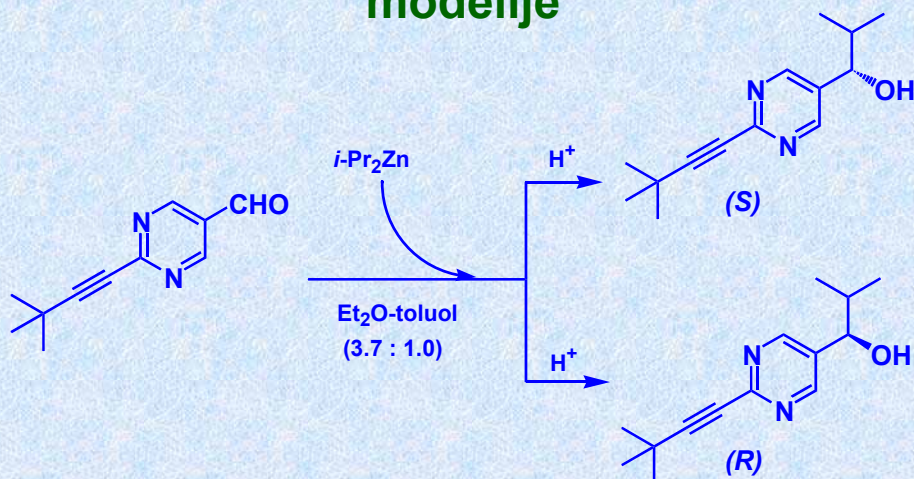
$$+ (r + 1)\kappa_f P(a - 1, r + 1, s) + \quad \text{Rendezőfüggvény:}$$

$$+ (s + 1)\kappa_f P(a - 1, r, s + 1) + \quad f(a, r, s) = \frac{a^3}{6} + \frac{aN(a+N)}{2} - a^2 + 2aN + \frac{11a}{6} +$$

$$+ (N - a - r - a + 1)\kappa_f P(a - 1, r, s) \quad + \frac{r^2}{2} + r(N - a) + \frac{3r}{2} + s + 1$$



## A Soai-reakció sztochasztikus modellje



## A Soai-reakció kinetikai modellje

Reaction		Reaction	
1 $c + z \rightarrow \text{czr}$	$k_1 \cdot c \cdot z$	9 $\text{dr2} + c \rightarrow \text{tr2}$	$k_3 \cdot \text{dr2} \cdot c$
2 $c + z \rightarrow \text{czs}$	$k_1 \cdot c \cdot z$	10 $\text{tr2} \rightarrow \text{dr2} + c$	$k_{3b} \cdot \text{tr2}$
3 $\text{czr} + \text{czr} \rightarrow \text{dr2}$	$2k_2 \cdot (\text{czr})^2$	11 $\text{ds2} + c \rightarrow \text{ts2}$	$k_3 \cdot \text{ds2} \cdot c$
4 $\text{dr2} \rightarrow 2 \text{czr}$	$k_{2b} \cdot \text{dr2}$	12 $\text{ts2} \rightarrow \text{ds2} + c$	$k_{3b} \cdot \text{ts2}$
5 $\text{czs} + \text{czs} \rightarrow \text{ds2}$	$2k_2 \cdot (\text{czs})^2$	13 $\text{drs} + c \rightarrow \text{trs}$	$k_3 \cdot \text{drs} \cdot c$
6 $\text{ds2} \rightarrow 2 \text{czs}$	$k_{2b} \cdot \text{ds2}$	14 $\text{trs} \rightarrow \text{drs} + c$	$k_{3b} \cdot \text{trs}$
7 $\text{czr} + \text{czs} \rightarrow \text{drs}$	$\alpha \cdot k_2 \cdot \text{czs} \cdot \text{czr}$	15 $\text{tr2} + z \rightarrow \text{dr2} + \text{czr}$	$k_4 \cdot \text{tr2} \cdot z$
8 $\text{drs} \rightarrow \text{czr} + \text{czs}$	$k_{2b} \cdot \text{drs}$	16 $\text{ts2} + z \rightarrow \text{ds2} + \text{czs}$	$k_4 \cdot \text{ts2} \cdot z$
		17 $\text{trs} + z \rightarrow \text{drs} + \text{czr}$	$k_4 \cdot \text{trs} \cdot z$
		18 $\text{trs} + z \rightarrow \text{drs} + \text{czs}$	$k_4 \cdot \text{trs} \cdot z$

T. Buhse *Tetrahedron Asymm.* 2003, 14, 1055.

## Az állapotok száma

**Anyagmegmaradás:**

$$c_0 = c + czr + czs + 2 \cdot (dr2 + ds2 + drs) + 3 \cdot (tr2 + ts2 + trs)$$

$$z_0 = z + czr + czs + 2 \cdot (dr2 + ds2 + drs + tr2 + ts2 + trs)$$

**Az állapotok száma:**

Ezen egyenletrendszer megoldásainak száma (minden ismeretlen nemnegatív egész szám)

## Az állapotok száma

$n = c_0 = z_0$	$M$	$n = c_0 = z_0$	$M$
8	555	100	2269076292
9	915	200	$\sim 4,17 \times 10^{11}$
10	1461	1000	$\sim 1,23 \times 10^{17}$

**Ha  $n$  osztható 6 - tal :**

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

8	555	100	2269076292
9	915	200	$\sim 4,17 \times 10^{11}$
10	1461	1000	$\sim 1,23 \times 10^{17}$



## Az állapotok száma

$n = c_0 = z_0$	$M$		$n = c_0 = z_0$	$M$
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	$\sim 4,17 \times 10^{11}$
10	1461		1000	$\sim 1,23 \times 10^{17}$

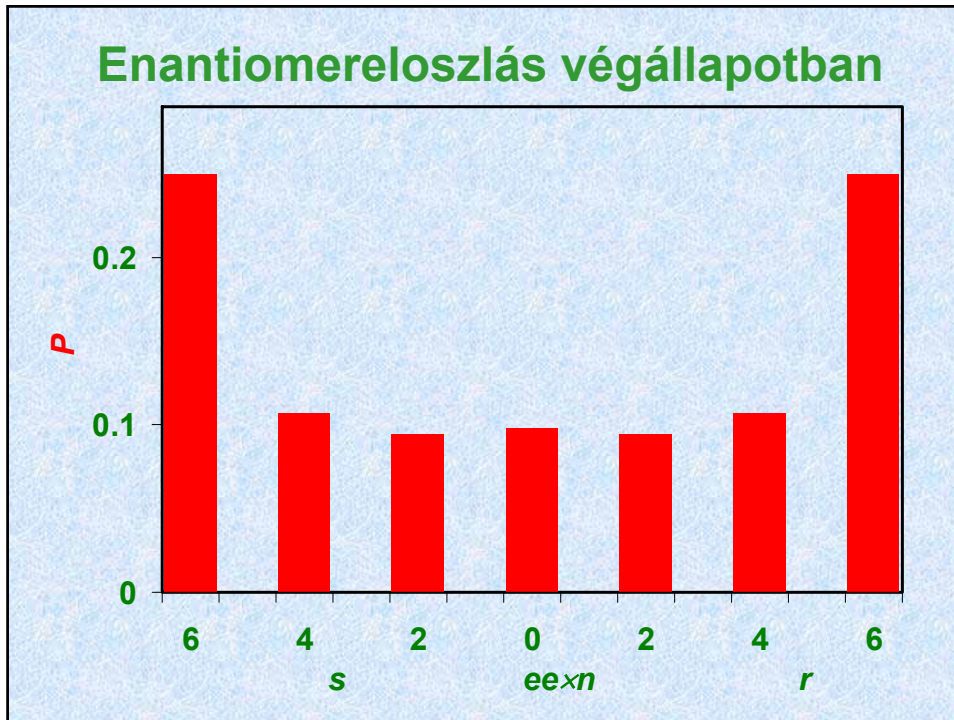
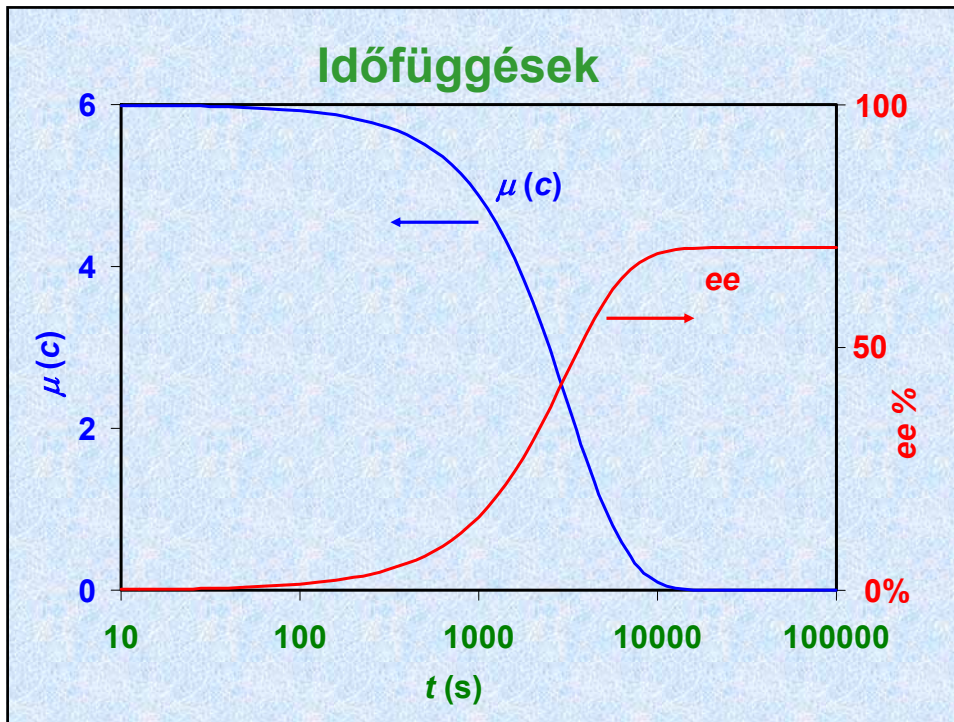
## Rendezőfüggvény

„Nyers erő”:

az értelmezési tartomány és az értékkészlet teljes felsorolása (182 állapot)

**Mátrixformalizmus:**

teljes megoldás mátrixexponenciális függvénnyel





## Gyorsító trükk

Új változó:

$$mr = czr + 2dr2 \quad (\text{hasonlóan } ms = czs + 2ds2)$$

$$dr2 = \frac{\sum_{i=1}^{[m_r/2]} i \left( \frac{k_2 N_A V}{k_{2b}} \right)^i \frac{m_r!}{i!(m_r - 2i)!2^i}}{1 + \sum_{i=1}^{[m_r/2]} \left( \frac{k_2 N_A V}{k_{2b}} \right)^i \frac{m_r!}{i!(m_r - 2i)!2^i}} \quad \text{czr} = mr - 2dr2$$

Stochastic Approach to Chemical Kinetics  
 Author(s): Donald A. McQuarrie  
 Source: *Journal of Applied Probability*, Vol. 4, No. 3 (Dec., 1967), pp. 413-478  
 Published by: Applied Probability Trust  
 Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/3212214>

$$K(\alpha - 2\gamma) \frac{{}_1F_1(-\frac{1}{2}\alpha - \gamma + 1; \frac{3}{2}; -\frac{1}{2}K)}{{}_1F_1(-\frac{1}{2}\alpha - \gamma; \frac{1}{2}; -\frac{1}{2}K)}, \quad \alpha \text{ even}$$

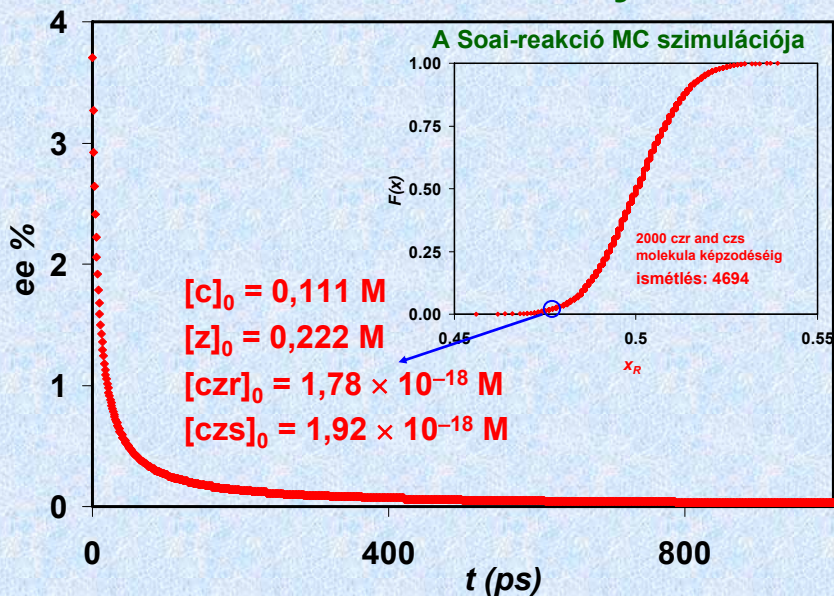
$$\frac{1}{2}K(\alpha - 1 + 2\gamma) \frac{{}_1F_1[-\frac{1}{2}(\alpha - 1) - \gamma + 1; \frac{3}{2}; -\frac{1}{2}K]}{{}_1F_1[-\frac{1}{2}(\alpha - 1) - \gamma; \frac{3}{2}; -\frac{1}{2}K]}, \quad \alpha \text{ odd}$$



## Determinisztikus folytatás

- Determinisztikus differenciálegyenlet-rendszer
- A kezdeti érték az MC szimuláció végeredménye
- **Nem jósol kimutatható enantiomerfelesleget makroszkopikus nagyságú anyagmennyiségekre!!!**
- Ez a következtetés nem változik, ha bármely paraméter 2-3 nagyságrenddel változik

## Determinisztikus folytatás



## **Összefoglalás**

- **Sztochasztikus kinetika: ritka, de esetenként feltétlenül szükséges a kémiában**
- **A biológiai kiralitás kialakulásában a királis autokatalízis szerepe**
- **Kísérletileg mért és elméletileg levezettet eloszlások összehasonlításának jelentősége**