



Doktori (PhD) értekezés

Autokatalitikus reakcióhálóok bioinspirált rendszerekben

Lantos Emese

Témavezető: Dr. Tóth Ágota, egyetemi tanár

Kémia Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar
Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

Szeged, 2023

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések és mennyiségek jelölésének jegyzéke	3
2. Bevezetés	5
3. Irodalmi áttekintés	10
3.1. Autokatalízis	10
3.2. Az élet megjelenése	17
3.3. A rendszerkémia	20
3.3.1. Termodinamikai és kinetikai kontroll	20
3.3.2. Önszerveződés	20
3.3.3. Reakciójálók	22
3.4. Oszcillátorok tervezése, kémiai oszcilláció	26
3.4.1. A kémiai oszcilláció szükséges feltételei	26
3.4.2. A kémiai oszcillátorok csoportosítása	27
3.4.3. A kémiai oszcillátorok felfedezése	28
3.4.4. A kémiai oszcillátorok alkalmazása	33
3.5. Az iminek	36
4. Célkitűzés	40
5. Kísérleti rész	41
5.1. Üstreaktorban végzett kísérletek	42
5.2. Folytonosan kevert tankreaktorban végzett kísérletek	44
6. Modellezés	48
6.1. A hidrogenáz autokatalitikus enzimreakció	48
6.2. Az iminhidrolízis	54
6.2.1. Iminhidrolízis zárt rendszerben	54
6.2.2. Iminhidrolízis nyílt rendszerben	57
7. Eredmények	59
7.1. Autokatalízis a hidrogenáz enzimreakcióban	59
7.2. Schiff-bázisok hidrolízise	64
7.2.1. Kísérletek üstreaktorban	65
7.2.2. Kísérletek folytonosan kevert tankreaktorban	68
7.2.3. Iminhidrolízis modellezése zárt rendszerben	71
7.2.4. Iminhidrolízis kétváltozós modellezése zárt rendszerben	72
7.2.5. Iminhidrolízis modellezése nyílt rendszerben	75

7.2.6. Az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló dinamikai viselkedésének elemzése	78
8. Összefoglalás	91
9. Summary	95
Irodalomjegyzék	99
Függelék	110
F.1. A Belouszov-Zsabotyinszkij reakció receptje	110
F.2. A Schiff-bázisok ¹ H NMR spektrumjai	111
F.3. A Schiff-bázisok ¹³ C NMR spektrumjai	112
F.4. A pH-mérő kalibrálása különböző etanol-víz aránynál	113
F.5. A perisztaltikus pumpánál használt csövek kalibrációs görbéje	114
F.6. A hidrogenáz enzimreakció vizsgálatánál használt paraméterfájl	115
F.7. Az iminhidrolízis vizsgálatánál használt .ode fájl	116
F.8. Az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló viselkedése más paraméterbázisnál	118
Köszönetnyilvánítás	119
Közlemények listája	120
K.1. Az értekezés témakörében megjelent közlemények	120
K.2. Az értekezés témaköréhez nem kapcsolódó közlemények	120

1. Rövidítések és mennyiségek jelölésének jegyzéke

AHV: *Alkaline hydrothermal vent*, hidrotermális kürtő

ATP: Adenozin-trifoszfát

BZ-reakció: Belouszov-Zsabotyinszkij reakció

c_i : Az i -edik komponens koncentráció [M]

CIMA-reakció: Klorit-jodid-malonsav reakciója

CSTR: *Continuously-stirred tank reactor*, folytonosan kevert tankreaktor

CT-reakció: Klorit-tetratonát reakció

δ : A hidrogenáz enzim és a benzil-viologén diffúziós együtthatóinak aránya, $\delta = \frac{D_M}{D_E}$

D_i : Az i -edik komponens diffúziós együtthatója [$\text{m}^2 \text{s}^{-1}$]

e_i : Az i -edik enzimforma dimenziómentes koncentrációja a hidrogenáz–benzil-viologén rendszerben

GTP: Guanozin-trifoszfát

κ_i : Az i -edik reakció dimenziómentes sebességi együtthatója a hidrogenáz–benzil-viologén rendszerben

k_0 : Térsebesség [s^{-1}]

λ_i : A Jakobi-mátrix sajátértéke

LbL: *Layer-by-layer*, rétegről rétegre történő felhordás

m : A benzil-viologén dimenziómentes koncentrációja a hidrogenáz–benzil-viologén rendszerben

m_r : A redukált benzil-viologén dimenziómentes koncentrációja a hidrogenáz–benzil-viologén rendszerben

MSGL-reakció: Metilén-glikol-szulfít-glükonolakton reakció

n : Az autokatalizátor kitevője a $\frac{dc_i}{dt} = k \cdot c^n + f$ összefüggés értelmében

ξ : Dimenziómentes helykoordináta a hidrogenáz–benzil-viologén rendszerben

U : Mért elektródpotenciál [mV]

pH_0 : Kezdeti pH

pH_{stac} : A stacionárius állapotot jellemző pH

Q : Összesített áramlási sebesség [ml min^{-1}]

Q_i : A protonált enzimforma aránya a hidrogenáz–benzil-viologén rendszerben

Q_{-i} : A deprotonált enzimforma aránya a hidrogenáz–benzil-viologén rendszerben

q: Egyedi csőhöz rendelhető áramlási sebesség [ml min^{-1}]

R: A hidrogenáz enzim és a benzil-viologén teljes koncentrációjának aránya, $R = \frac{M_T}{E_T}$

R_c: A hidrogenáz enzim és a benzil-viologén teljes koncentrációjának kritikus aránya

S-görbe: Sigmoid görbe

τ : Dimenziómentes időkoordináta

TCEP: Trisz(2-karboxi-etil)-foszfin-hidroklorid

t_{ind} : Indukciós idő a Schiff-bázisok hidrolíziséhez kapcsolódó pH vs. t görbéken [s]

u: Dimenziómentes frontsebesség a hidrogenáz–benzil-viologén rendszerben

v: Reakciófront terjedési sebessége [mm min^{-1}]

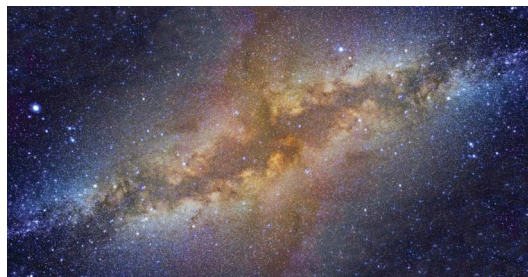
χ : Dimenziómentes koncentráció a hidrogenáz–benzil-viologén rendszerben

ζ : az iminek viszkozitásából származó bemérési bizonytalanság

2. Bevezetés

Az általunk ismert világ komplex rendszerek összehangolt működésének, azok egymásra gyakorolt hatásának eredménye. Ezek nem vizsgálhatók egymástól függetlenül, pontos feltérképezésükhöz több tudományterület együttműködése szükséges. Gondoljunk csak a Naprendszerben végbemenő folyamatokra, vagy az egyre inkább kritikussá váló globális felmelegedésre!

A Tejútrendszer (1. ábra) részét képező Naprendszert olyan bolygók és üstökösök alkotják, melyeket a Nap gravitációs mezeje tart össze. Az égitestek nem függetlenek egymástól, azok együttes vizsgálatával a Naprendszer korai állapotáról, összetételéről és az abban lejátszódó folyamatokról kaphatunk információt. Egy új kutatás során az üstökösökből eltávozó gázok összetételét, pontosabban a szén-dioxid és szén-monoxid arányát elemezték a kutatók [1]. Vizsgálataik alapján megállapították, hogy a Nap közelében csak ritkán vagy sosem járt üstökösök sokkal több szén-dioxidot termelnek, mint azok, amelyek számtalanszor megfordultak ezen csillag körül. Eredményeik azonban teljesen ellentmondtak az eddigi elméleteknek, miszerint az ún. „érintetlen” üstökösök kómái nagyobb mennyiségben tartalmaznak szén-monoxidot. E látszólagos ambivalencia feloldására szolgál a kozmikus sugárzás figyelembe vétele, amely sokkal nagyobb mértékben érinti a Naptól távol található üstökösöket és csökkenti a gázcsóvájukban fellelhető szén-monoxid mennyiségét [1].



1. ábra. A Tejútrendszer [2].

Ez a kutatási projekt jól érzékelteti, hogy mekkora jelentőséggel bír az üstökös környezetének, jelen esetben a kozmikus sugárzásnak a figyelembe vétele. Ennek segítségével ugyanis egy eddigi látszólagos ellentmondás is megmagyarázhatóvá válik és az eredmények hozzájárulhatnak a Naprendszer dinamikájának és ősi kémiai összetételének megismeréséhez. Fontos kihangsúlyozni az asztrofizikusok és a mérnökök összehangolt munkáját, hiszen ez az együttes tudásbázis tette lehetővé a sikeres kísérleteket és az eredmények megfelelő értelmezését.

Napjaink egyik legégetőbb problémája a globális felmelegedés, mely mindannyiunk életét közvetlenül vagy közvetetten befolyásolja. Az üvegházhatás valójában elengedhetetlen a földi élethez, hiszen ez biztosítja az ökoszisztéma fennmaradásához szükséges klímát. Természetes üvegházhatás nélkül a hőmérséklet -6°C körül alakulna, ellenben a létrejövő 15°C -

kal [3]. A jelenséget az 1800-as években vizsgálta először két kutató, Claude Pouillet és Joseph Fourier, egymástól függetlenül [4]. A Föld felszínére érkező sugárzás egy részét a légkör átengedi, amely felmelegíti a földfelszínt, miközben az ózonréteg biztosítja a káros UV-sugárzás kiszűrését. A felszín az elnyelt hőt infravörös sugárzás formájában emittálja, amelynek egy adott hányadát csapdázzák a légkör üvegházhatású gázai, mint például a metán, a szén-dioxid vagy a vízgőz. Egészen addig, míg e két ellentétes irányú folyamat egyensúlyban volt egymással, az élővilág számára optimális hőmérséklet mutatkozott a Földön, ám az elmúlt időszakban az emberi tevékenység hatására szignifikánsan nőtt az üvegházhatású gázok mennyisége a légkörben, mely az átlaghőmérséklet nagymértékű emelkedését idézte elő. Ez számos, nagyon összetett probléma melegágya: tengerszint-emelkedés, szélsőséges időjárási viszonyok (2. ábra), ivóvíz-ellátottság és annak hozzáférhetősége, mezőgazdasági termelés megvalósíthatósága és élelmiszer-ellátásbeli nehézségek [3]. A felsorolásból is látható, hogy ezen problémák kezelése már nemcsak a természettudományokat, hanem a társadalomtudományokat is igényli, hiszen ezek együttes eszköztára jelenthet csak megoldást a globális felmelegedésre.



2. ábra. A globális felmelegedés hatásai [5].

Akár a világvégű jelenségeit, akár a globális felmelegedés hatásait vizsgáljuk, láthatjuk, hogy mennyire fontos ezek összetett rendszerként történő kezelése és a különböző tudományterületek összehangolt munkája. Ennek fontosságát is jelzi, hogy az elmúlt években számos, multidiszciplináris kutatómunkán alapuló tudományágat kezdtek el megkülönböztetni: a *systems biology-t* [6], azaz rendszerbiológiát, a *systems astrobiology-t* [7], vagyis rendszer-asztrobiológiát, valamint a *systems chemistry-t*. A *systems chemistry* elnevezés magyar névenként még nem honosodott meg, így a rendszerbiológia analógiájára az elkövetkezendőkben rendszerkémia néven fogok rá utalni. A fentebb említett diszciplínák közös vonása, hogy az összetett rendszerben megjelenő új tulajdonságokat az alkotóegységek, részecskék, valamint a rendszer és környezete közötti kölcsönhatásokból származtatják.

A rendszerkémia valójában nem tekinthető teljesen új tudományágnak, hiszen az ezzel kapcsolatos kísérletek és vizsgálatok már évtizedek óta zajlanak. Definíciója szerint a kémia azon területe, amely az egymással kölcsönhatásba lépő molekulák hálózatának és rendszerszintű tulajdonságainak vizsgálatával foglalkozik [8]. Önálló diszciplínaként tör-

tendő említésére először 2005-ben, egy tudományos publikációban került sor [9]. A szóban forgó közlemény szerint a rendszerkémi megközelítés fő motivációja az, hogy a „*kinetikai, számítási és teoretikus módszerek együttes alkalmazása dinamikailag összetett rendszerek részletesebb megismerését teheti lehetővé*” [9]. Egy évvel később Velencében megtartották az első rendszerkémi témájú konferenciát, ahol lefektették ezen diszciplína pontosabb definícióját a prebiotikus, a szupramolekuláris kémia, az elméleti biológia és a komplex rendszerek figyelembevételével [8].

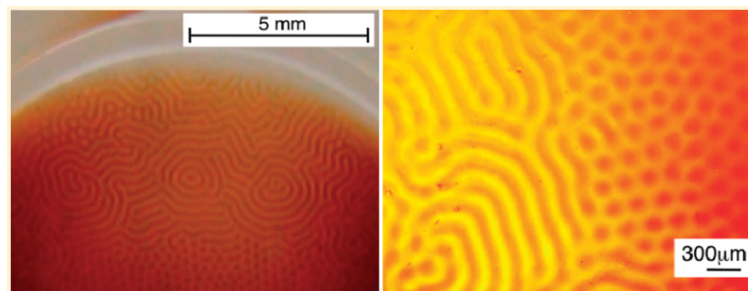
A rendszerkémia igazi áttörését, valamint potenciális eszköztára iránti igényt valószínűleg névadó rokona, a rendszerbiológia hívta életre. Ennek céljai közé tartozik biológiai és bioinspirált rendszerek tervezése, kontrollálása, javítása és viselkedésének előrejelzése. Legnagyobb kihívását azonban a felülről lefelé történő megközelítés, vagyis a globális szervezet egyes reakcióhálóinak azonosítása és a köztük fellépő kapcsolatok vizsgálata jelenti, amelyben nagy segítséget nyújthat a rendszerkémia [10]. Ezen tudományág egyidejűleg kutatja több változó együttes módosításának hatását és a megjelenő új tulajdonságokat a molekulákon belüli intra-, valamint a közöttük fellépő intermolekuláris kölcsönhatásoknak tulajdonítja [10, 11]. A rendszerkémia számos kihívás elé állítja a kutatókat többek között új analitikai eszközök fejlesztésével, a mögöttes kémiai folyamatok megértésével, valamint a szabályszerűségek lefektetésével.

A rendszerbiológia mellett nagyon fontos említést tenni a nemlineáris dinamikáról egyaránt, melynek több évtizedes tudásanyagára számottevően támaszkodik a rendszerkémia. A nemlineáris dinamika elnevezése két forrásból származik: nemlineárisnak akkor nevezünk egy rendszert, ha annak valamely vizsgált tulajdonsága nem lineárisan változik egy adott paraméter függvényében, a dinamika szó pedig az időben változó rendszerre utal [12, 13]. Ezen tudományág önmagában véve is interdiszciplinárisnak tekinthető, hiszen nagymértékben alapoz a matematikára, a fizikára, a kémiára és a biológiára is. A nemlineáris dinamika tárgykörébe sorolhatók a tér- és időbeli periodicitást mutató jelenségek – mint például a mintázatképződés és oszcilláció –, valamint a kaotikus rendszerek egyaránt [12]. Az elkövetkezőkben a teljesség igénye nélkül, néhány példán keresztül szemléltetem ezen diszciplína sokszínűségét. Térbeli periodicitást mutatnak a különböző mintázatok, mint például a sivatagi homokdűnék hosszanti barázdái, a kagylóhéjak felszíni vájatai, az állatok szemet gyönyörködtető kültakarója (3. ábra) vagy akár egyes élőlények összehangolt viselkedésének eredményeként kialakuló struktúrák.



3. ábra. Az állati kültakaró változatossága: (a): bohóchal, (b): nyílméregbéka, (c): óriáspanda [14].

Az élőlények kültakarójának mintázatával Alan Turing brit matematikus – akit az Enigma feltörése és a mesterséges intelligencia alapjainak lefektetése tett híressé – foglalkozott először. Csupán egyetlen, de annál meghatározóbb tanulmányt publikált a kémia és a biológia területén, *The Chemical Basis of Morphogenesis* címmel [15]. Elmélete szerint a biológiában megjelenő aszimmetria nem tudna megvalósulni, hiszen minden perturbáció után olyan folyamatok indukálódnának, melyek a lokálisan kialakuló aszimmetriát megszüntetnék. Bevezetett egy speciális jelzőmolekulát, a morfogént, és erre alapozva alkotta meg modelljét. Ennek értelmében a biológiai mintázat- és alakképződés diffundáló és egymással reakcióba lépő anyagokhoz rendelhető [12, 16]. A jelzőmolekulák minőségüket tekintve kétfélék lehetnek: aktivátorok, amelyek pozitív visszacsatolást valósítanak meg autokatalízis révén, és inhibitorok, melyek az autokatalízis elnyomásáért felelősek. Turing ezzel nemcsak elsőként vizsgálta a reakció-diffúzió rendszereket, hanem meghonosította a matematikai modellezés eszköztárát a biológiában is. Fontos megemlíteni, hogy szervetlen kémiai rendszerben először 1990-ben sikerült Turing-mintázatot (4. ábra) előállítani, amelynek alapja a klorit-jodid-malonsav reakciója (CIMA-reakció) volt keményítő hozzáadásával [17].

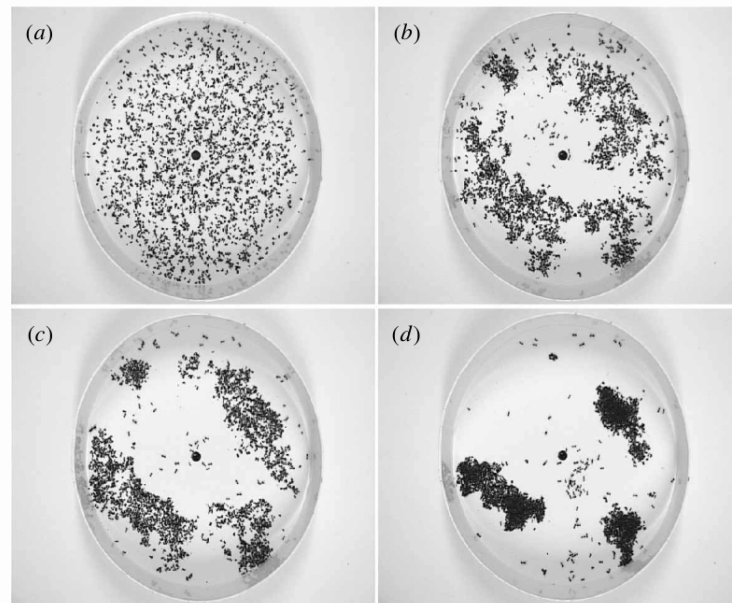


4. ábra. A CIMA-reakció során kialakuló Turing mintázat [18].

Mintázatképződés egyes fajok kollektív tevékenységének eredményeként is létrejöhet. Az állatok viselkedésének következtében kialakuló tér- és időbeli mintázatok nem genetikailag kódoltak, hanem a populáció tagjai között megvalósuló, összehangolt, komplex munka eredményei. Ez olyan problémák megoldását teszi lehetővé, mely a populáció egyes képviselőinek önállóan lehetetlen lenne [19]. Az első ilyen, széles körben ismert térbeli struktúrák a több méter magas hangyavárak. Ezek építéskor egyfajta „alaprajzként” szolgál a környezet, hiszen annak heterogenitásai alapjaiban befolyásolják a várak szerkezetét. Vannak olyan hangyafajok, amelyek a levegő páratartalmától és hőmérsékletétől is függővé teszik a fészkek szerkezetét, valamint a peterakás pontos helyét is.

A másik, szintén hangyákhoz köthető, mintázatképződéssel járó viselkedés egyes fajok temetkezési szokásainál mutatkozik meg. A még élő példányok elhullott társaik tetemét kihordják a fészkek bejárata elé és meghatározott alakzatban helyezik el őket. Deneubourg és mtsai [20] számos kísérlet során megfigyelték, ha a tetemeket véletlenszerűen szórták szét a bejárat közelében, akkor a dolgozó rovarok néhány óra múlva ezeket csoportokba rendezték. Az idő előrehaladtával egyes aggregációk nőttek, mások eltűntek, egészen addig, míg ki

nem alakult egy állandósult állapot a csoportok számában és méretében (5. ábra). Ennek oka az, hogy a hangyák érzékelik a tetemek lokális sűrűségét és ettől függően vesznek fel egy újabbat, vagy teszik le a magukkal cipeltet aktuális pozíciójukban.



5. ábra. A hangyák temetkezése során létrejövő mintázatok: (a): kezdeti, véletlenszerű elrendezés; (b): 3 óra utáni; (c): 6 óra utáni; (d): 36 óra utáni állapot [19].

Mintázatképződésnek tekinthető a növényi sejtekben megfigyelhető kalciumion-hullámok tovaterjedése is. Bár sokáig úgy hitték, hogy a növények „nem éreznek”, ezen feltevés az utóbbi időben megdőlt [21]. A lúdfű, valamint a közönséges dohány levélhámsejtjeit ugyanis kutatók egy speciális feltét segítségével különböző erősségű nyomással ingerelték. Abban az esetben, amikor a sejtre nyomást helyeztek, egy kalciumion-csúcs jelent meg, amelyet egy lassan terjedő, szintén Ca^{2+} -ionokból álló hullám követett. A nyomás megszűnésekor viszont a korábbinál sokkal gyorsabban terjedő hullám indukálódott a sejtben. Ezek alapján kijelenthető, hogy a növény képes különbséget tenni a folyamatos érintés és az elengedés között.

Doktori munkám során lehetőségem nyílt a nemlineáris dinamika rendkívül színes eszköztárának felhasználásával olyan biológiailag releváns rendszerek mind kísérleti, mind modellezéssel történő vizsgálatára, amelyek komplexitásukból és multidiszciplinaritásukból adódóan a rendszerkémia tárgykörébe sorolhatók.

3. Irodalmi áttekintés

Munkám egyik alapkövét az **autokatalízis** képezte, így e jelenség beható, részletes ismerete elengedhetetlen feladatomban volt. Az irodalom tanulmányozása közben azonban egyértelművé vált, hogy az autokatalízis valójában az **élet megjelenésének** kérdéskörét is teljes egészében átszövi. Ezen, tudóstársadalom nagy részét lázban tartó kérdéskör bármely aspektusát is kutatjuk, az autokatalízis minden esetben megjelenik. A minket körülvevő rendszerek összetettsége megteremtette az igényt egy új, tudományterületeket összekapcsoló diszciplína definiálására, amely a **rendszerkémia** lett. Ennek fejlődéséhez óriási mértékben járult hozzá a **nemlináris dinamika** ismeretköre is. A már korábbi megfigyelések, jelenségek közül számos besorolható lett a rendszerkémia tárgykörébe is, köztük az **oszcilláció** vizsgálata, valamint oszcillátorok tervezése egyaránt. E periodikus viselkedést mutató rendszerek egyik alapfeltételét képezik az autokatalitikus reakciók, méghozzá a pozitív visszacsatolás biztosításával.

3.1. Autokatalízis

Az autokatalízis definíciójának [22–26] megfogalmazása óta igen széles körben tanulmányozták a kutatók ezen folyamatokat. Általánosan elfogadott megfogalmazás szerint autokatalitikusnak tekintünk egy reakciót, ha legalább az egyik termék katalizálja önmaga képződését. Ezen egyszerűséget mutató definíción azonban ma már túlmutatnak a rendszerek, hiszen rendkívül összetettek, sokszínűek és csoportosításuk is többféle szempont alapján valószínűleg meg. Annak ellenére, hogy szerves autokatalitikus reakciókra számtalan példát találhatunk, a szerves reaktánsokkal működő, valamint a bonyolultabb mechanizmussal bíró rendszerek vizsgálata csak az utóbbi években lendült fel. Ha az autokatalizátor koncentrációját ábrázoljuk az idő függvényében, akkor e folyamatok egyik első ismertetőjele lehet a szigmoid (*S*) görbe létrejötte. Ezen görbe három, a reakció különböző fázisához rendelhető részre osztható fel [26]: a kezdeti indukciós periódusra, amikor a kiindulási anyagok csak kis része alakult át terméké, az exponenciális szakaszra, ahol a reakciósebesség növekedése történik meg, végül pedig a telítési tartományra, ahol a folyamat teljesen lejártszódot. Az *S*-görbe kirajzolódása az autokatalitikus reakciók nem szükséges és nem elégséges feltétele. Más reakciótípus [27, 28] esetén is kirajzolódhat szigmoid görbe, ezzel szemben egyes esetekben az autokatalitikus lépéssel párhuzamos direkt, azaz nemkatalitikus lépés – amely minden folyamatban részt vesz valamelykor arányban – dominálhat, ezáltal a jellegzetes görbetípus sem tűnik fel [23, 26].

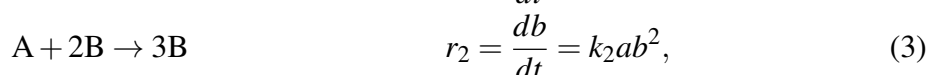
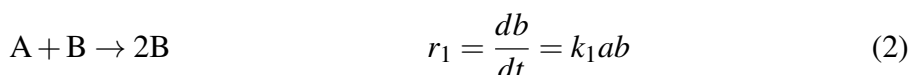
Az autokatalízis legegyszerűbb matematikai reprezentációja a következő [23, 26]:

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot c^n + f \quad k > 0; \quad n > 0; \quad \|k \cdot c^n\| \gg \|f\|, \quad (1)$$

ahol a c az autokatalizátor koncentrációja, k a reakció sebességi együtthatója és f az egyéb, kémiai környezetből származó reakciók hozzájárulását jelöli. Autokatalízis abban az esetben valósul meg, ha a k -ra, n -re és f -re vonatkozó egyenlőtlenségek teljesülnek: a reakció végbe megy, azaz rendelkezik valamekkora sebességi együtthatóval, az autokatalizátor koncentrációjának kitevője nullánál nagyobb és az autokatalitikus reakció hozzájárulása jelentősebb, mint az egyéb környezetből származó folyamatoké.

Az első csoportosítási szempont az (1) egyenletben megjelenő n hatványkitevő, ami alapján megbecsülhető a folyamat hatékonysága, „erőssége” [23, 24, 26, 29]. Ezek közül néhány, a biológusok által kiemelt fontosságúként kezelt érték a következő: ha $0 < n \leq 0,5$, akkor a folyamat parabolikus, ha $0,5 < n \leq 1$, akkor exponenciális, míg hiperbolikus abban az esetben, ha $n > 1$. Amennyiben a differenciálegyenleteket megoldjuk az n megfelelő értékének behelyettesítésével, akkor az ábrázolás után kapott görbék alakja is árulkodó lesz a folyamat erősségét illetően. A parabolikus és a gyenge/erős exponenciális folyamat elnevezéseket von Kiedrowski használta elsők között egy 1993-ban megjelent tankönyvben [30], melyben mesterséges, önszaporozásra képes rendszerek kezelésmódjával foglalkozott.

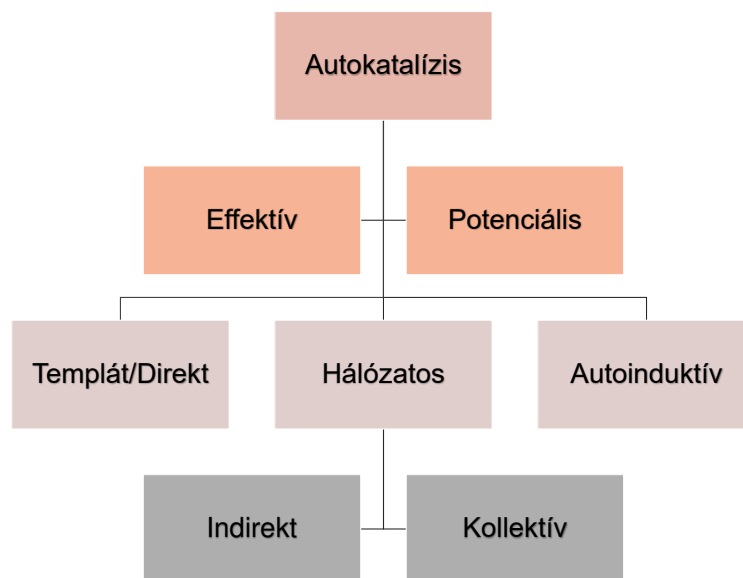
Ugyanezen elméleti megfontolás alapján a nemlineáris dinamikában két típust tartanak számon, amely a reakció nemlinearitásából származtatható. Adott a következő két reakció [26, 31]:



ahol az a és b az A és B komponensek koncentrációját, az r_1 és r_2 a reakciósebességeket, míg a k_1 és k_2 az adott reakciók sebességi együtthatóját jelölik. A (2) egyenlet alapján a reakció négyzetes autokatalízist mutat, míg a (3) egyenlet köbös autokatalízisről árulkodik. Ezen kategorizálás az előzőekben ismertetett n hatványkitevővel mutat analógiát.

A második rendszerezési mód a reakció mechanizmusa szerint alakul, melyhez két összefoglaló közlemény szolgált alapul [23, 26]. A csoportosítás eredménye a 6. ábrán látható összegezve. Aszerint, hogy a direkt lépés dominál-e a rendszerben, vagy az autokatalitikus, megkülönböztetünk potenciális vagy effektív folyamatokat. Templát, vagy más néven direkt reakciók során a részecskék közvetlen reakcióba lépnek egymással. A következő nagy csoportot a bonyolultabb mechanizmussal rendelkező, több reakciót magába foglaló hálózatos autokatalízis alkotja, melyre a köztitermék stabilitása, kimutathatósága és izolálhatósága

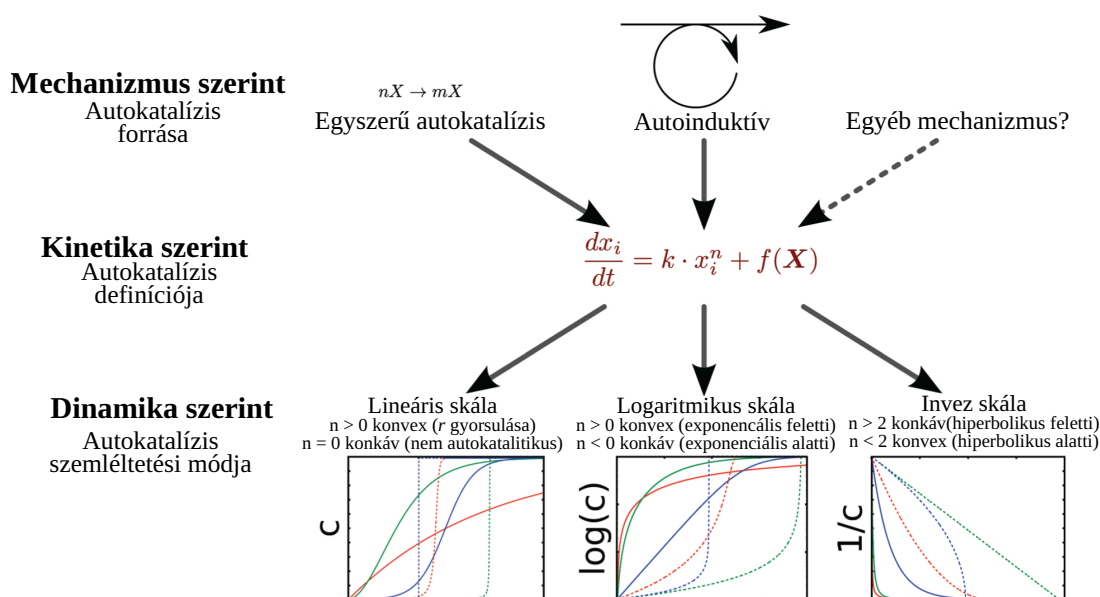
jellemző [26]. Ennek alcsoportját képezik az indirekt reakciók, melyek során a reaktánsok és termékek nem reagálnak közvetlenül egymással, hanem több különböző részreakción keresztül játszódik le az autokatalízis. A kollektív reakcióhálóknál egyik komponens sem befolyásolja önmaga képződését, hanem más részecskékre fejtik ki hatásukat, ám a teljes folyamat összességében autokatalitikusnak tekinthető. Az autoinduktív rendszerek jellemzője, hogy a reakció terméke növeli a katalizátor aktivitását.



6. ábra. Az autokatalitikus reakciók csoportosítása a reakció mechanizmusa szerint.

Speciális csoportot képeznek a keresztkatalitikus reakcióutak, ezen belül a hiperciklusok, amely fontosságára a későbbiekben térek ki. A keresztkatalízis során két reakció kapcsolódik össze, amelynek eredményeként legalább az egyik folyamat terméke katalizálja a másik reakciót [24, 28, 29].

Az eddigiekben ismertetett fogalmakat a 7. ábrán foglaltam össze kiegészítve az autokatalízis szemléltetésére használható görbetípusokkal. A mechanizmus a 6. ábrán bemutatott kategóriáknak megfelelően többféleképpen alakulhat. A kinetikából származóan beszélhetünk négyzetes vagy köbös folyamatokról, de vizsgálhatjuk és kategorizálhatjuk a lejátszódó autokatalízist az n értékének megfelelően. Autokatalitikus folyamatok szemléltethetőek az autokatalizátor koncentrációjának vagy annak logaritmusának időbeli változásaként is, továbbá lehetőségünk van inverz skála használatára egyaránt. Munkám során rendkívül fontos szerepet töltött be a szigmoid görbe logaritmizálása, hiszen ennek eredményeként kapott egyenes meredeksége szolgáltatta a korábbiakban is említett n hatványkitevőt.



7. ábra. Az autokatalízis csoportosítható mechanizmus, kinetika és a szemléltetési mód szerint. Az autokatalízis szemléltetési módjait illusztráló grafikonokon a görbék a következő kitevőjű folyamathoz rendelhetőek: —: $n = 0$ nincs autokatalízis; —: $n = 0,5$; —: $n = 1$; - - -: $n = 1,5$; - - -: $n = 2$; - - -: $n = 3$ [23].

A harmadik csoportosítási módnak a reakcióban résztvevő molekulák, részecskék anyagi minőségét választottam. Ezek alapján különbséget tehetünk szerves és szervesetlen autokatalitikus folyamat között. Az 1. és 2. táblázatban gyűjtöttem össze a teljesség igénye nélkül néhány szerves és szervesetlen autokatalitikus folyamatot. Ezeken felül számos más példa található a [26, 32, 33] összefoglaló közleményekben. Az említett táblázatok alapján is szembevetendő, hogy az autokatalitikus reakciók viszonylag kiterjedt alcsoportját adják a hidrogén- vagy hidroxidionra nézve autokatalitikus reakciók attól függetlenül, hogy szerves vagy szervesetlen részecskék részvételével megy-e végbe a folyamat.

1. táblázat. Néhány példa szerves autokatalitikus reakcióra. A táblázat alapjául a [26] hivatkozás szolgál.

Reakció	Autokatalizátor	Ref.
Metilén-glikol és szulfitionok közötti reakció	OH^-	[34]
Acetoacetát származékok fragmentációja	Szulfonsav	[35]
Glükóz mutarotációja fotokatalízis hatására	Glükóz	[36]
$(\text{COOCH}_3)_2 + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons (\text{COOH})_2 + 2\text{CH}_3\text{OH}$	Oxálsav	[37]
Formóz reakció	Glikolaldehid	[38]

2. táblázat. Néhány példa szervesetlen autokatalitikus reakcióra. A táblázat alapjául a [26] hivatkozás szolgál.

Reakció	Autokatalizátor	Ref.
$\text{IO}_3^- + 5\text{I}^- + 3\text{H}_3\text{AsO}_3 \rightarrow 6\text{I}^- + 3\text{H}_2\text{AsO}_4^{2-} + 3\text{H}^+$	H^+, I^-	[39]
$2\text{Co(II)EDTA}^{2-} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{Co(III)EDTA}^- + 2\text{OH}^-$	OH^-	[40]
$7\text{ClO}_2^- + 2\text{S}_4\text{O}_6^{2-} + 6\text{H}_2\text{O} \rightarrow 7\text{Cl}^- + 8\text{SO}_4^{2-} + 12\text{H}^+$	H^+	[41]
$2\text{MnO}_4^- + 6\text{H}_3\text{O}^+ + 5\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 \rightarrow 2\text{Mn}^{2+} + 14\text{H}_2\text{O} + 10\text{CO}_2$	Mn^{2+}	[42]
$\text{BrO}_3^- + 4\text{Ce}^{3+} + 5\text{H}^+ \rightarrow \text{HOBr} + 4\text{Ce}^{4+} + 2\text{H}_2\text{O}$	BrO_3^-	[43]
$2\text{NO}_3^- + 4\text{NH}_2\text{OH} + 2\text{H}^+ \rightarrow 3\text{N}_2\text{O} + 7\text{H}_2\text{O}$	HNO_2	[44]
$\text{H}_2\text{PtCl}_6/\text{Al}_2\text{O}_3 + 2\text{H}_2 \rightarrow 1/n \text{Pt(0)}/\text{Al}_2\text{O}_3 + 6\text{HCl}$	Pt(O)	[45]
Mo klaszterek képződése	Mo klaszter	[46]

Az autokatalitikus jellemvonást mutató rendszerek egy különleges csoportját képezik az enzimek segítségével végbemenő folyamatok. Ezek közül kettőt részletezek a továbbiakban: az ureáz-karbamid reakciót, valamint a doktori munkám egyik részét képező hidrogenáz–benzil-viologén frontképződést mutató reakciót.

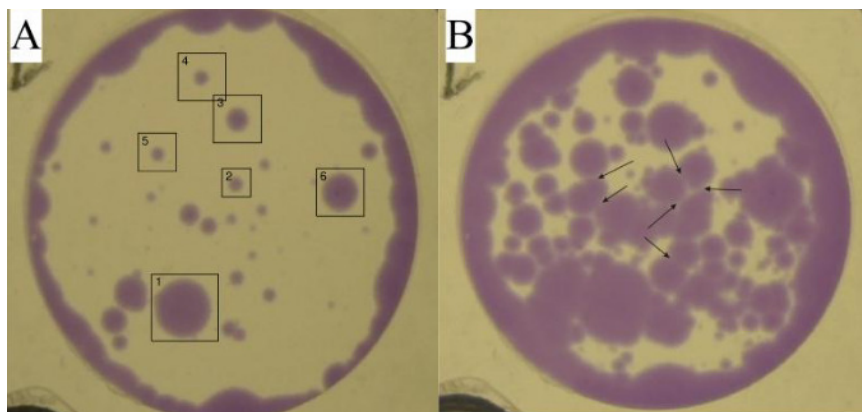
Az ureáz enzimek a természetben nagymértékben elterjedt vegyületek, amelyek a karbamid szén-dioxidra és ammóniává való bomlását katalizálják. Az utóbbi években egyre jelentősebb szerepet töltenek be a biomineralizációs folyamatokban is, amelynek során élő szervezetek hoznak létre szervesetlen ásványokat és kristályokat. A különböző baktériumtörzsek, gombák és növények által termelt ureáz enzimek szabályozottan képesek előállítani a kalcium-karbonát olyan polimorf módosulatát, amely előnyös tulajdonságai révén felhasználható az építőiparban és a műemlék-restauráció során [47]. A katalitikus sajátosságukat az aktív centrumban fellelhető fémionoknak, esetükben a Ni(II)-ionoknak köszönhetik, amelyek a karbamid és a víz megkötése révén biztosítják a hidrolízis végbemenetelét [48, 49]. A reakció során kezdetben közti terméként izocianát, ill. ammónia képződik, majd ezt követi a szén-dioxid és egy újabb ammóniamolekula létrejötte. A karbamid vizes oldatban nagy stabilitással bír és hidrolízise rendkívül lassú folyamat nem katalizált reakcióúton, amely pH = 2–12 között nem mutatott változást. Bár ezen reakciót vizsgálták kísérleti úton is, valójában a természetben a karbamid lebontása mindig enzimkatalizált módon valósul meg [50, 51].

A karbamid-ureáz reakció zárt rendszerben órareakcióként viselkedik. A kezdeti pH-t 4-re állítva, egy adott indukciós periódust követően a pH gyors növekedésnek indul, egészen addig, amíg annak értéke el nem éri a pH = 10-et. Mindeközben a reakciósebesség erős pH-függést mutat: értéke pH = 7-nél maximumon halad át, majd pH = 10-nél nullára csökken. Elmondható, hogy a reakciósebesség a pH függvényében egy haranggörbét ír le [52]. Az ureáz-karbamid reakció a hidroxidionra nézve autokatalitikus. Ezen jellemvonás a hidrolízis

során bekövetkező pH-változáshoz köthető. A képződő ammónia ugyanis növeli a hidroxidionok mennyiségét a rendszerben, amely pedig katalizálja a közttermékként megjelenő izocianátok ammóniává és szén-dioxiddá való bomlását [49, 53].

A hidrogenáz enzimek, hasonlóan az ureázhoz, a metalloenzimek csoportjába sorolhatók, azaz katalitikus képességüket az aktív centrumban elhelyezkedő fémnek köszönhetik. Mivel a Föld légköre kezdetben hidrogéngázban igencsak gazdag volt, ezért valószínűsíthető, hogy ezen metalloenzimek e korai időben alakultak ki, biztosítva a sejtek metabolizmusát [54]. A hidrogenázok a hidrogén protonokká és elektronokká történő átalakítását, valamint ennek visszaalakulását is katalizálják. Az élő szervezetben igen fontos szerepet töltenek be, hiszen egyrészt a hidrogén bontásakor felszabaduló energiával látják el a sejteket, elektronokat biztosítanak a sejtben végbemenő folyamatokhoz, ill. redukáló ágenseket távolítanak el a molekuláris hidrogén előállításával. Attól függően, hogy az aktív centrumban milyen fém helyezkedik el, három fő típust különböztetünk meg, amelyek további alcsoportra oszthatók: [Fe-Fe], [Ni-Fe] és [Fe] központú hidrogenázokat. Az első kettő csoport esetében a fématomok között kéntartalmú híd lelhető fel, ill. a Fe-atomokat kisebb ligandumok (CO, CN⁻) kötik az enzimhez, míg az utolsó csoportnál a Fe egyedülálló koordinációs szférával rendelkezik. Egyes elképzelések szerint a hidrogenáz enzimek a jövőben akár felhasználhatóak lehetnek az energiatárolásban hidrogén-alapú üzemanyagcellák formájában [55, 56].

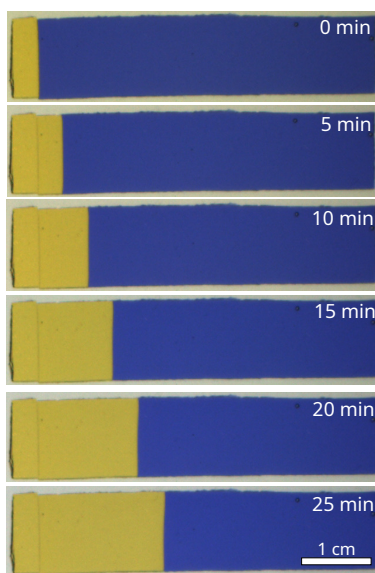
Munkám szempontjából a legfontosabb csoportot a [Ni-Fe] centrumú hidrogenázok jelentették, hiszen ebbe a kategóriába sorolható a *Thiocapsa roseopersicinából* izolált, *HynSL* enzim is. Ezen biokatalizátor kettő, különböző molekulatömeggel bíró alegységgel rendelkezik: egy kisebb, 32 kDa tömegű, valamint egy nagyobb, 64 kDa tömegű alegységgel, mindemellett aktív és inaktív formában is létezhet. A fématomok a kisebb alegységben három Fe-S klaszterbe, míg a nagyobb alegységben egy Ni-Fe aktív centrumba rendeződnek [57, 58]. A hidrogenáz enzimhez anaerob körülmények között egy elektronakceptor molekulát, benzil-viologént adva – melynek redukált színe lila – állandó sebességgel terjedő reakciófrontok indulnak el (8. ábra) [59].



8. ábra. A kísérletek során vizuálisan is jól nyomon követhető a front terjedése (A). A frontok között fehér színű határvonal húzódik (B) [60].

Az előzőleg említett frontok, valamint azok rokonjelenségei, a hullámok, olyan térbeli kémiai mintázatok közé sorolhatók, melyek egy autokatalitikus reakció, valamint egy transzportfolyamat (diffúzió, migráció, konvekció) kölcsönhatásának eredményeként jönnek létre. Ezen két jelenséget a legtöbbször egymás szinonímájaként emlegeti a szakirodalom, valójában azonban nagymértékben különböznek egymástól [12]. A kémiai front egy vékony határvonal, mely két különböző stacionárius állapotot választ el egymástól – a front előtt a reaktánsállapot, míg mögötte a termékállapot található. Az autokatalízist mutató reakció a két állapotot elválasztó vékony határrétegben játszódik le. Ezzel szemben a gerjeszthető reakcióhoz köthető hullám két oldalán ugyanazon stabil stacionárius állapot lelhető fel, mely csak a hullám tovaterjedésekor billenthető ki stabilitásából [12].

A hidrogenáz–benzil-viologén rendszer mellett említést kell tenni a hidrogénionra nézve autokatalízist mutató klorit-tetrationát (CT) reakcióról is, melynek során bekövetkező frontképződést sikeresen vizsgálta kutatócsoportunk az elmúlt években [61–63]. A reakciót agaróz gélben lejátszva kizárható a konvekció hatása, így csak a diffúzió érvényesül. A front indítását az autokatalizátor – jelen esetben kénsav – rácseppentésével valósítottuk meg. Ezt követően adott időközönként felvételt készítettünk a gél felett elhelyezett kamerával (9. ábra), majd a kalibráció eredményeként kapott méretekkel felhasználásával megállapítottuk a front terjedési sebességét. Abban az esetben, ha a gélben aminocsoportokat tartalmazó szilika nanogömböket diszpergáltunk, a részecskéket nem tartalmazó gélben mért értékhez képest csökkent a frontsebesség, hiszen az aminocsoportok megkötötték a reakció autokatalizátoraként szolgáló hidrogénionokat [64, 65].



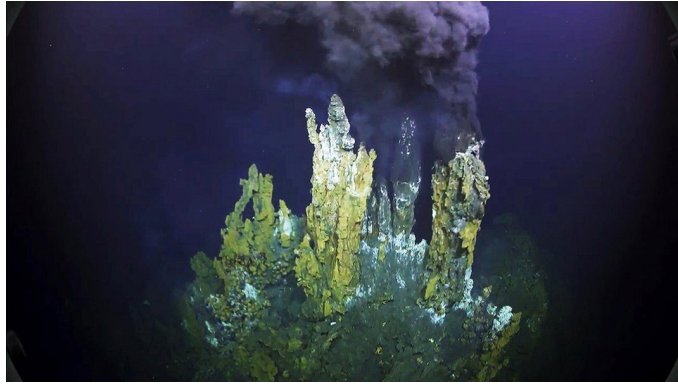
9. ábra. A klorit-tetrationát reakcióban tapasztalt fronterjedés agaróz gélközegben aminocsoportokkal funkcionizált szilika nanogömbök jelenlétében. A termékállapotot az indikátor citromsárga, míg a reaktánsállapotot annak kék színe jelzi [65].

3.2. Az élet megjelenése

Az élet megjelenésének kérdésköre már hosszú ideje foglalkoztatja nemcsak a kutatókat, hanem az egész emberiséget. Habár nagy valószínűséggel teljes mértékben sosem fogjuk tudni meghatározni az összes végbement folyamatot és azok pontos sorrendjét, az utóbbi néhány évtizedben rendkívüli mértékben fellendültek az élet megjelenésének vizsgálatára vonatkozó kutatások, projektek. Az autokatalízis szerepe szinte minden esetben megkerülhetetlen. A következőkben az élet megjelenéséhez kapcsolódó kérdések közül említék néhányat röviden.

Az első felmerülő kérdés a történelmi vagy nem történelmi aspektus [66,67]. A történelmi megközelítés értelmében a kutatóknak azonosítani kellene lépésről-lépésre a lejátszódó folyamatokat, a sorrend pontos feltérképezésének azonban igen kicsi a valószínűsége. Mindemellett a környezet és a rendszer teljes prebiotikus összetételének ismerete is szükséges lenne. Ezzel szemben a nem történelmi szemlélet szerint elegendő csak a potenciális reakciók azonosítása és vizsgálata, így az utóbbi években a kutatók erre az aspektusra fektettek hangsúlyt.

Vita tárgyát képezi az élet kialakulásának pontos helyszíne, körülményei is. Egyaránt születtek elképzelések hidrotermális kúrtókkal (AHV, 10. ábra), üledéken úszó habtutajokkal, vulkanikus csobbanómedencékkel és gejzírekkel kapcsolatban is [68]. A következőkben a hidrotermális rendszerek ismertetésére térek ki, amely az egyik legvalószínűbb forgatókönyv az abiogenezisre. Mike Russell szerint [69] az élő-élettelen átmenet nem valósulhatott meg az ún. „őslevesben”, hiszen ehhez bármilyen jelen lévő alkotóegységből, bármekkora energia segítségével, véletlenszerűen kellett volna létrejönnie a termékeknek, valamint a megfelelő energia folyamatos biztosítása is szükséges lett volna. Az élő-élettelen átmenet kialakulásához dinamikus fenntartott, egyensúlytól távoli állapot szükségeltetett, amelyhez nagyon jó környezetet biztosítottak a hidrotermális kúrtók. Az AHV képződményekben számos olyan folyamatot azonosítottak, amelyek relevánsak lehetnek az élő-élettelen átmenetben, vagy pedig hasonlóságot mutatnak a biológiai rendszerekkel [70]. Az egyensúlytól távoli állapotért az iszaprétegben fellelhető membránok felelősek, amelyek két oldala között pH-gradiens alakul ki, hasonlóan a prebiotikus földi körülményekhez, amikor is 4 pH-egységnyi különbség jött létre a szénsavas óceánvíz és az alkáli csapadékok között. Az AHV-ben fellelhető zöld rozsdá nagy mennyiségben tartalmaz nikkelt, kobaltot és molibdént, amelyek nyomelemként elengedhetetlenek a fehérjék működéséhez. Végül, de nem utolsósorban, a hidrotermális kúrtók elmélete alapján az egyedüli szénforrás a metán, ill. a formiát, ami autotróf anyagcsere kialakulását feltételezi, alátámasztva ezzel azt az elképzelést, miszerint a glükoneogenezis megelőzte a glikolízist [71].



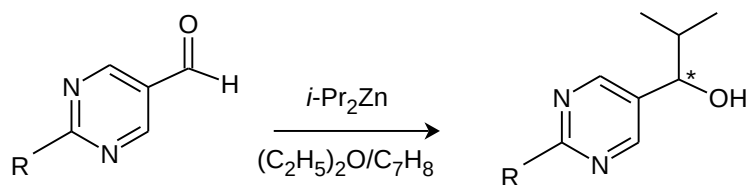
10. ábra. Hidrotermális kúrtő az óceánban [72].

A következő felmerülő kérdés az élettelen és élő rendszerek stabilitásának definiálásával kapcsolatos [67, 73–75]. Egy élettelen rendszer akkor tekinthető stabilnak, ha minél alacsonyabb energiaállapotban van, ebből adódóan minél kevésbé reakcióképes. Ezekben az esetekben a termodinamika a meghatározó. Egyes rendszerek állhatnak kinetikai kontroll alatt is, ám ezen jelenség statikus kinetikai kontrollnak tekinthető. Az előzőekkel ellentétben, élő rendszerek esetében másfajta definíció vált szükségessé. Addy Pross és Vladimir Khodorkovsky vezette be [76] a dinamikus kinetikai stabilitás fogalmát, amely értelmében azon élő rendszerek ellenállóbbak, amelyek nagy számban tudnak sokszorozódni, ezáltal pedig nagyobb arányban képesek ellenállni a környezeti hatásoknak. A későbbiekben Pross ezt a definíciót felhasználva próbálta magyarázni az élettelen-élő átalakulást: hipotézise értelmében az első, kinetikailag leginstabilabb képviselőt egy önsokszorozásra képes egység jelentette, mely önmaga reprodukálása lévén vált egyre stabilabbá, miközben olyan tulajdonságokat sajátított el az evolúció révén, amelyek egyre hatékonyabbá tették önreprodukcióját. Addy Pross feltevése nem egyetlen részecskére, egységre vonatkozik, hanem egy teljes populációra értelmezhető. A termodinamikától eltérően nem számszerűsíthető, csak kvalitatív formában alkalmazható.

Donna G. Blackmond úgy véli, hogy az élet kialakulásának egyértelmű jele a biológiailag fontos szerepet betöltő molekulák homokiralitásának megjelenése [77, 78]. A D-cukrok és L-aminosavak természetbeli egyeduralma igen érdekes, hiszen csakugyan mint a laboratóriumban, úgy a természetben is kezdetben racém elegyet kellett hogy képezzenek létrejöttük során. Valójában nem tudjuk, hogy a cukrokban vagy aminosavakban alakult-e ki hamarabb ezen jelenség, valamint hogy a folyamat determinisztikus vagy sztochasztikus volt-e [66]. Az előbbi a parciális töltések miatti különböző energiaállapotokhoz [79, 80] köthető, mely az enantiomerek között megjelenő egyik ritka különlegesség, míg az utóbbi egyik talán legjelentősebb képviselője Frank modellje, melyet a későbbiekben ismertettek. A homokiralitás megjelenése két, egymástól elkülönülő fázisra bontható fel [77]: a szimmetriatörésre, amelynek eredményeképpen kis enantiomerfelesleg jött létre, majd az önerősítésre (autoamplifikációra), amely biztosította az egyik enantiomer természetbeli egyeduralmát. A szimmetriatör-

rés, azaz a kismértékű enantiomerfelesleg létrejöhetett külső forrásból, valamint kémiai és fizikai folyamatok eredményeként, és valójában ez szükséges, de nem elégséges feltétele a homokiralitás térhódításának. Az erősítő folyamat az, amely a homokiralitás kérdéskörének kulcsát képezi.

Frank matematikai modelljének (1953) két alappillére a következő: mindkettő enantiomernek képesnek kell lennie önsokszorozásra, valamint mindkettőnek meg kell tudni akadályoznia a másik képződését [81, 82]. Ezen kettő kritérium közül az utóbbi a döntő az enantiomerfelesleg létrehozásában, amit Frank csak kölcsönös antagonizmusként definiált. Az önsokszorozódás két lehetséges úton képes megvalósulni: autoinduktív, vagy direkt autokatalitikus módon, ám csak ez utóbbi jöhet számításba a homokiralitás kapcsán. Eredeti publikációja végén megjegyezte, hogy valószínűleg kísérletileg sosem lehet majd alátámasztani modelljét, mely kijelentését végül negyven évvel később megcáfolták [82]. Az első olyan reakció, amely megfelelt a Frank által lefektetett kritériumoknak, a pirimidil-aldehidek dialkil-cink alkilezése (11. ábra), azaz a Soai-reakció volt [83], amely mechanizmusára azóta már számos magyarázat született [82, 84]. A későbbiekben a Soai-reakciót felhasználva kimutatták, hogy reverzibilis körülmények [85] között nem tudott létrejönni homokiralitás, sőt mi több, valószínűsítik, hogy kialakulása nem egyetlen reakció, hanem lépések sorozatának eredménye [86].



11. ábra. A Soai-reakció. A kísérlet során királis alkohol keletkezik, ahol a feleslegben lévő enantiomer mennyisége véletlenszerűen alakul [87].

A homokiralitás egy másik, érdekes kérdést is felvet. Vajon e folyamat abiotikus vagy biotikus körülmények között ment végbe [66]? Egyes elméletek szerint a szimmetriatörés az élet megjelenése előtt [88] alakult ki és ez okozott kis enantiomerfelesleget. Ezzel szemben mások szerint az önerősítés biotikus körülmények között ment végbe [89]. Az előbbi elképzelés valójában sokkal nagyobb kompatibilitást mutat a biológiával, ami megköveteli, hogy a makromolekulák királis monomerekből kellett, hogy felépüljenek, biológiai funkciójuk ellátásnak érdekében.

Végezetül említést kell tenni arról, hogy a metabolizmus vagy a replikáció volt-e először? Egyes kutatók szigorú sorrendet állítanak fel közöttük: Leslie Orgel, Kauffmann modelljére alapozva, a metabolizmust teszi első helyre [90], míg Robert Shapiro úgy véli, hogy a reprodukció megelőzte a metabolizmust [91]. Ezzel szemben, más feltevések szerint a kettő nem zárja ki egymást; az is elképzelhető, hogy párhuzamosan alakultak ki, játszódtak le. Mindkettő folyamatban az autokatalízis döntő szerepet töltött be, ám annak típusa nagy-

mértékben eltért. Míg a metabolizmust inkább autokatalitikus ciklusok – pl. hiperciklusok – tudták létrehozni, addig a replikációban az önsokszorozás játszott döntő szerepet. Hiperciklusok mindig több autokatalitikus reakció szinkronizációjának eredményeképpen látnak napvilágot [24, 92]. Az alapfeltevés szerint mindig a legerősebb autokatalízis tudja kiszorítani a többit és annak terméke tud nagy mennyiségben felhalmozódni, ám a legújabb eredmények szerint sok esetben figyelembe kell venni egyéb paraméterek hatását is. Ezek lehetnek az áramlási sebesség, a hőmérséklet, ill. a koncentrációban fellépő fluktuációk, amelyek megteremthetik egy kevésbé erős autokatalízis dominanciáját is [92].

3.3. A rendszerkémia

Mint ahogyan arra már a korábbiakban kitértem, a minket körülvevő rendszerek csak több tudományterület összehangolt munkájával vizsgálhatók. Ennek eredményeként alakult ki egy új kémiai tudományterület, a *systems chemistry*, vagyis a rendszerkémia. E terület fontosságát és naprakészségét jelzi, hogy 2016-ban a kémiai Nobel-díjat megosztva, 1/3 arányban ítélték oda Jean-Pierre Sauvage-nak, Sir J. Fraser Stoddartnak és Bernard L. Feringának a rendszerkémia tárgykörébe sorolható molekuláris gépek tervezésért [93]. A következőkben a rendszerkémiához kapcsolódó néhány jellemző kérdéskört, vizsgálandó rendszert, ill. módszert mutatok be röviden. Ezek közül néhányat már a korábbiakban is érintettem, hiszen ezen jelenségek egy része már a rendszerkémia, mint külön diszciplína definiálása előtt is számos kutatás alapját képezték.

3.3.1. Termodinamikai és kinetikai kontroll

A **termodinamikai** és **kinetikai kontroll** a „dinamikus kombinatorikai könyvtáron” keresztül szemléltethető, és ily módon hasonlóan is definiálható, mint ahogyan azt Pross tette a biológiai rendszerekkel kapcsolatos elmélkedése során [73]. A dinamikus kombinatorikai rendszerek oligomerjei bizonyos építőkövekből tevődnek össze, amelyek közötti kölcsönhatások reverzibilisek és az építőkövek kicserélődhetnek bizonyos folyamatok során. Termodinamikai kontroll esetén az oligomerek szabadentalpiája a döntő a könyvtár összetételének eloszlásakor. Minden olyan folyamat, amely a szabadentalpiát képes módosítani, befolyásolhatja az eloszlást. Ezzel szemben a kinetikai kontroll egyensúlytól távol lép fel és egyfajta látszólagos stabilitást mutat, amely néhány kinetikailag kontrollált reakció kapcsolatából származik [94].

3.3.2. Önszerveződés

Biológiai rendszerekben az **önszerveződés** egyensúlytól távol valósul meg, amelyhez folyamatos energiabetáplálás szükséges. Enélkül a sejt elpusztulna, hiszen elérné egyensúlyi állapotát. A folyamatos energiabetáplálást speciális molekulákkal, pl. guanozin-trifoszfáttal

(GTP) vagy adenzin-trifoszfáttal (ATP) valósítják meg a sejtek, amelyek kötéseiben tárolt kémiai energia a mitokondriumban szabadul fel, ezért az ATP és a GTP molekulákat üzemanyagként is szokás emlegetni. Az energiadisszipációra azért van szükség, mert így biztosítható a mechanikai és dinamikai tulajdonságok, funkciók szétválasztása az élő szervezetben, valamint az, hogy nemcsak a termodinamikailag kedvezményezett struktúrák alakulnak ki, hanem a kinetikailag vezéreltek is [11, 95]. Az élő szervezetben az élettartamot, a regenerációt vagy akár a merevséget az üzemanyagok koncentrációja és a reakciósebesség határozza meg. Ezen megfigyeléseket felhasználva számos mesterséges struktúrát alakítottak már ki kutatók nagy sikerrel, azonban ezek átmenetileg kerültek csak egyensúlytól távoli állapotba, szemben az élő struktúrák élethosszig tartó viselkedésével.

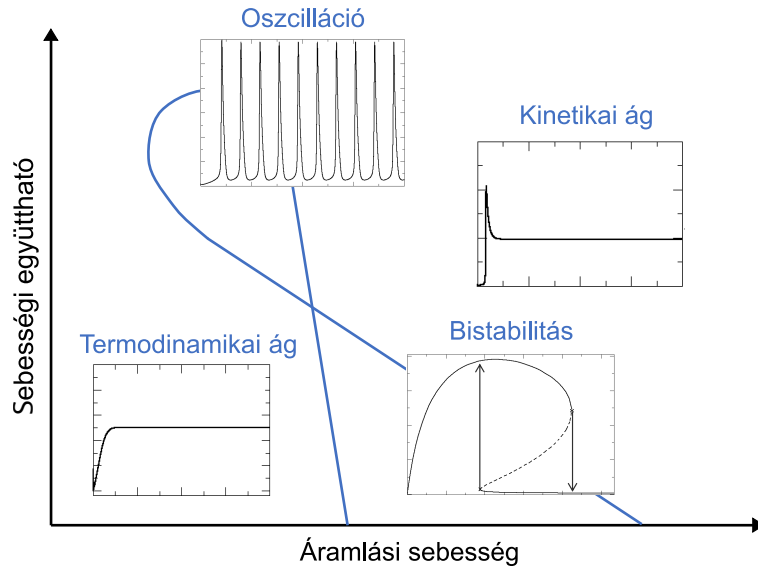
Jan van Esch és mtsai [95] egy olyan biológiai ihletésű rendszert hoztak létre, melynek alapkövei a következők voltak: egy olyan molekula, amely asszociációra és disszociációra képes attól függően, hogy kapcsolódik-e hozzá a taszítást eredményező töltéshordozó; egy speciális reakció, amely a molekula és a töltéshordozó eltávolítását végző ún. aktiváló komponens között teremt kapcsolatot; egy deaktiválási reakció, amely visszaadja a molekula számára az eredeti töltéshordozót, valamint a különböző kémiai útvonalakat biztosító reakcióciklus, amely az üzemanyag-fogyasztásból tartja fenn magát. Ezen alapelveket felhasználva, munkájuk során anionos, karboxilcsoportokkal rendelkező komponensek alkilezési reakcióját vették alapul, melyben eltávolítható a negatív töltés. Az így keletkező észterek önszerveződés révén géleket képeznek, hiszen a töltéshordozók eltávolításának eredményeként csökken az elektrosztatikus taszítás és ezáltal mikroszkóppal is megfigyelhető polimerszálak jöhetnek létre. Deaktiválási reakcióként az észter vizes közegben végbemenő hidrolízise szolgál, melynek során egy karboxilcsoporttal rendelkező részecske és egy alkoholmolekula képződik. A hidrolízis azonban növeli a negatív töltéstöbbletet, amely az elektrosztatikus taszítás miatt a szálak széteséséhez vezet.

Az előzőhöz hasonló rendszer a Xu és mtsai [96] által NMR-spektroszkópiával és reológiával igazolt, enzimreakció által vezérelt hidrogélképződés is. Ezek nagy előnye, hogy biokompatibilisek, élő rendszerekben lebonthatók, a sejteket körülvevő ún. extracelluláris térhez nagy hasonlóságot mutatnak, így felhasználhatóak a sebészetben és a gyógyszerhatóanyag-szállításban is. A folyamat vizsgálatához egy olyan prekuzort választottak, amelyet egy fluorofór csoporttal láttak el, és az önszerveződés az enzimreakció hatására ment végbe. Az ily módon létrehozott makromolekuláris struktúrák vizsgálata azonban nehézségeket is hordoz magában, hiszen a gélbe különböző más, sejten belüli anyagok, részecskék is beépülhetnek, amelyek torzítják a szálak szerkezetét, megnehezítve ezzel a precíz kiértékelést és a minták összehasonlítását. Xu és munkatársai ezért egy új prekuzor molekulát szintetizáltak, amelynek köszönhetően a nanoszálak sokkal nagyobb fluoreszcenciát mutattak, mint a környezetük.

3.3.3. Reakcióháló

A rendszerkémia egyik legfontosabb területe az élet megjelenésének vizsgálata, amelyre a legcélravezetőbb eszköz a **reakcióháló** tervezése, létrehozása és tanulmányozása. Ezek megfelelő mintarendszerek lehetnek ahhoz, hogy önszerveződést mutassanak és a sejtek olyan alapvető funkcióit képesek legyenek modellezni, mint a sokszorozódás, a környezettől való elhatárolódás és a metabolizmus. Az élet tehát *bottom-up* módszerrel is modellezhető, molekulák szintjéről kiindulva, amelyek az önszerveződés, majd az azt követő elhatárolódás után vezikulákhoz, replikátorokhoz hasonló szerkezeteket alakíthatnak ki. Ha a vezikulák ezzel párhuzamosan sokszorozódást is mutatnak, akkor a létrejövő struktúra szelektivitásra és a reaktivitása változtatására is képes lehet [11].

A mesterségesen létrehozott reakcióháló viselkedésében fontos szerepet tölthet be a **bistabilitás, hiszterézis és oszcilláció**, amelyek ugyan szigorúan véve a **nemlineáris dinamika** tárgykörébe sorolhatók, de mégis vitathatatlan a szerepük a biológiai folyamatokban egyaránt. Nyílt rendszerek különböző dinamikai viselkedést mutathatnak, ha az áramlási sebesség függvényében vizsgáljuk valamely reaktáns koncentrációját (legtöbbször az autokatalizátorét), vagy a rendszer valamely reakciójának sebességi együtthatóját. Nyílt reakciók, reakcióháló folytonosan kevert tankreaktorban (continuously-stirred tank reactor, CSTR) vizsgálhatók, amelybe a bemeneti csatlakozókon keresztül, perisztaltikus pumpa vagy fecskendőpumpa segítségével történik a reaktánsoldatok betáplálása, majd a kimeneti csatlakozón át az elegy távozása. Az elkövetkezendőkben a nyílt rendszerek jellemző viselkedési formáit a 12. ábra segítségével mutatom be, ahol kirajzolódik az ún. keresztábrák (vagy *X*-diagram) egy adott sebességi együttható és az áramlási sebesség paramétersíkjában. Ezen az ábrán négy különböző tartomány figyelhető meg. Kis áramlási sebességnél, ahol nagy a tartózkodási idő a reaktorban, azaz elegendő idő áll rendelkezésre a kémiai reakció lejátszódására, kapjuk a termékállapotnak megfelelő termodinamikai ágat. Ezzel szemben, az áramlási sebesség növelésével párhuzamosan csökken a tartózkodási idő a reaktorban, nem játszódik le teljes mértékben a vizsgált reakció, azaz nagyobb áramlási sebességnél a reaktánsállapotnak megfelelő kinetikai ág figyelhető meg. A kettő között helyezkedhet el a bistabil tartomány, amelyre egy adott paraméternél – esetünkben áramlási sebességnél – két stabil, stacionárius állapot mutatkozhat meg a paraméter változtatásának irányától függően. Azt a jelenséget, melynek során a rendszer viselkedése függ egy adott paraméter változtatásának irányától, hiszterézisnek nevezzük, mely a bistabil zónában jön létre. Abban az esetben, ha a rendszer képes oszcillációra, az mindig a bistabil tartománnyal szemben jelentkezik. Az oszcilláció során a vizsgált komponens koncentrációja két szélső érték között változik periodikusan [12].



12. ábra. A keresztmetszet egy adott sebességi együttható és áramlási sebesség paramétersíkjában. Kis áramlási sebességnél jön létre a termodinamikai ág, míg az áramlási sebesség növelésével a kinetikai ág alakul ki. A kettő között található a bistabil tartomány, abban az esetben pedig, ha a rendszer képes oszcillációra, az mindig a bistabil tartománnyal átellenben keresendő.

Egy reakcióháló dinamikai sokszínűsége jól szemléltethető a rendszerben létrejövő bifurkációk segítségével. Bifurkációnak nevezzük azon változást, amely minőségi módosuláshoz vezet egy rendszer esetében. A bifurkációk típusait a következőkben a kétváltozós rendszeren mutatom be, melynek alapjául szintén a [12]-vel jelölt hivatkozás szolgál. Ha kétváltozós rendszerben A-val és B-vel jelöljük a két változót, akkor a rendszer állapotának időbeli változása a következőképpen írható fel:

$$\frac{dA}{dt} = f(A, B) \quad \frac{dB}{dt} = g(A, B). \quad (4)$$

A stacionárius pontban (A_{sp} és B_{sp}) a (4) összefüggések értéke nulla. Abban az esetben, ha perturbáljuk a rendszert és a perturbációkat a -val és b -vel jelöljük, akkor ezek időbeli változása a következőképpen fejezhető ki:

$$\frac{da}{dt} = \frac{dA}{dt} = f(A, B) \quad \frac{db}{dt} = \frac{dB}{dt} = g(A, B). \quad (5)$$

Felírva a perturbációk időbeli változását, majd Taylor-sor kifejtést alkalmazva levezethető a kétváltozós rendszer Jakobi-mátrixának sajátértéke és sajátvektora, azaz

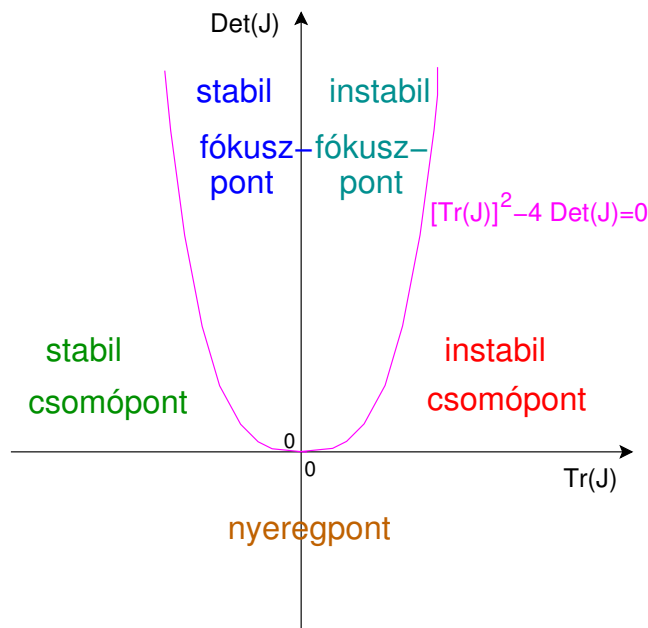
$$\lambda \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \left(\frac{\partial f}{\partial A} \right) \Big|_{sp} & \left(\frac{\partial f}{\partial B} \right) \Big|_{sp} \\ \left(\frac{\partial g}{\partial A} \right) \Big|_{sp} & \left(\frac{\partial g}{\partial B} \right) \Big|_{sp} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix}, \quad (6)$$

melyben J jelöli a Jakobi-mátrixot, λ a sajátértéket és $\begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix}$ a sajátvektort definiálja. Abban az esetben, ha stabil stacionárius állapot jön létre a reakcióhálóban, a perturbációk értéke nulla, ez esetben beszélhetünk ún. triviális megoldásról. Nemtriviális megoldás esetén a Jakobi-mátrix determinánsa nulla, melyből kifejezhető a két sajátérték és a két, hozzájuk tartozó sajátvektor egyaránt:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{Tr}(J) \pm \sqrt{\text{Tr}(J)^2 - 4\text{Det}(J)}}{2} \quad (7)$$

$$\begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix} = c_1 \mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 \mathbf{v}_2 e^{\lambda_2 t}, \quad (8)$$

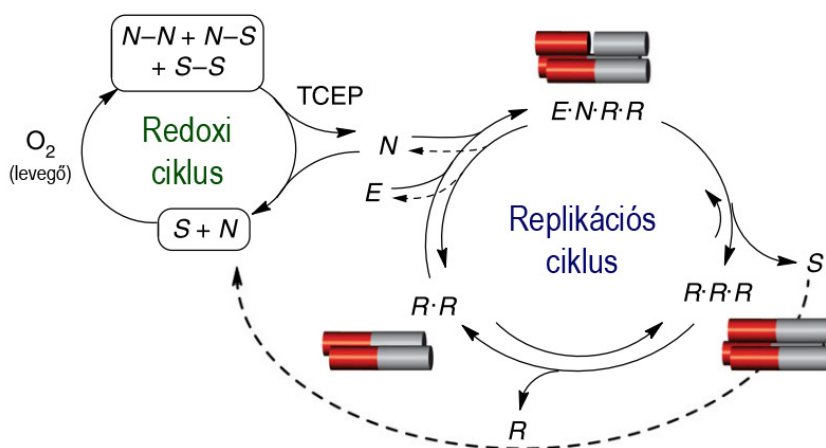
ahol c_1 és c_2 a kezdeti állapottól függő konstansok, \mathbf{v}_1 és \mathbf{v}_2 pedig a vektorokat jelölik. A λ valós vagy komplex természete határozza meg, hogy az adott stacionárius állapot fókuszpont vagy csomópont/nyeregpont. Ha mindkét sajátérték komplex, akkor fókuszpontról beszélhetünk. Ennek két típusa különböztethető meg, melyek között a komplex szám valós részének előjele tesz különbséget: ha mindkét előjel negatív, akkor stabil, ha mindkettő pozitív, akkor instabil a fókuszpont. Ezzel szemben, ha mindkét sajátérték valós szám, akkor csomópont vagy nyeregpont jöhet létre. Akkor, ha két λ előjele megegyezik, a stacionárius pont csomópont, míg ellenkező előjel esetén nyeregpont jelenik meg a rendszerben. A nyeregpont minden esetben instabil, ám a csomópont lehet stabil vagy instabil, a sajátérték valós részének előjelétől függően. A stacionárius pont fentebb ismertetett típusai jól szemléltethetők a 13. ábrán, ahol kétváltozós rendszer esetén az x -tengelyen a Jakobi-mátrix spúrja, míg az y -tengelynek annak determinánsa van feltüntetve a stabilitásviszonyok alakulásával.



13. ábra. A kétváltozós rendszer Jakobi-mátrixának determinánsa annak spúrjának függvényében [12].

Abban az esetben, ha a csomópontból nyeregpont lesz, azaz a determináns nullává válik, nyereg-csomó bifurkáció megy végbe. Ezzel szemben, ha a pozitív determinánsú Jakobi-mátrix spúrja nulla értéket vesz fel, akkor Hopf-bifurkáció lép fel. Ennek két típusa különböztethető meg a bifurkációhoz rendelhető határciklus minősége alapján: ha az instabil stacionárius pontban megjelenik egy stabil határciklus, akkor szuperkritikus a Hopf-bifurkáció, míg a stabil fókuszpont mellett megjelenő instabil határciklus esetén a Hopf-bifurkáció szubkritikusként definiálható. Az instabil határciklus a kétváltozós rendszer valamely paraméterének változtatásával stabillá válhat. Az instabil-stabil átmenethez rendelhető pontban duplahurok bifurkáció megy végbe.

Ha a korábbiakban említett reakcióháló nemlineáris dinamikai viselkedését vizsgáljuk, lehetőségek tárháza nyílik meg előttünk mind a biológiai struktúrák viselkedésének értelmezésében, mind a modellezésében. Ashkenasy és mtsai [97] egy olyan hálózatot terveztek, amely bistabilitást képes mutatni bizonyos paraméterek mellett. A mechanizmust a 14. ábra szemlélteti.



14. ábra. A folyamatosan táplált redoxi ciklusban szabad tiolmolekulák képződnek diszulfidvegyületekből, amelyek elősegítik a replikációs ciklus működését [97].

A rendszer alapja egy olyan replikátor (R), mely egy elektrofilként viselkedő tioészter (E) vegyületből és egy nukleofil, tioltartalmú ágensből (N) reverzibilis módon képződik. Az így létrejövő reakcióháló két stabil stacionárius állapotot mutat attól függően, hogy hogyan alakul ezen három komponens kezdeti koncentrációeloszlása. A dinamikát két, egymástól eltérő sebességű reakció befolyásolja: a nem feltekeredett R szétesése E-re és N-re, melyhez nem szükséges templátmolekula, valamint R lassú interkonverziója, amely egy jól definiált trimer szerkezetet alakít ki templátsegített reakcióban. A végbemenő folyamathoz rendelt, az egyensúlyi állandóval analóg, látszólagos állandó segítségével összehasonlíthatóvá válnak a különböző körülmények között rögzített megfigyelések, valamint megkülönböztethető a bistabil tartományhoz rendelhető két stabil stacionárius állapot. Annak érdekében, hogy

a rendszer bistabilitása létrejön, egy hajtóerőt biztosító „motor” is szükséges, amely a trisz(2-karboxi-etil)-foszfin-hidroklorid (TCEP) redoxi ciklus lett. Ennek feladata a rendszerben megmaradó diszulfid-vegyületek tiolmolekulává történő alakítása. A redoxireakció szükségességét az is bizonyítja, hogy ugyanazokat a körülményeket alkalmazva a hálózat nem mutat bistabilitást TCEP hozzáadása nélkül.

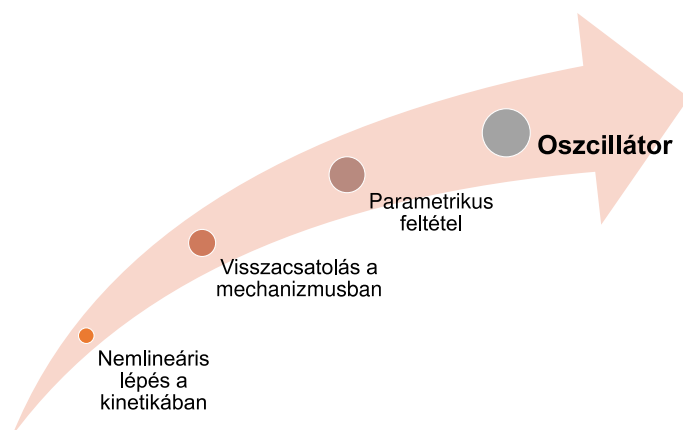
3.4. Oszcillátorok tervezése, kémiai oszcilláció

A fentebb említett jelenségek mellett a rendszerkémia tárgykörébe sorolható az oszcilláció vizsgálata, valamint a periodikus viselkedést mutató rendszerek tervezése is egyaránt. Mivel doktori munkám igen fontos részét képezte az oszcilláció jelensége egy adott reakcióhálóban, az oszcillációt mutató paramétertér feltérképezése, ill. a periodikus viselkedés jellemzőinek kvantitatív vizsgálata, ezért a következő részben ezen nemlineáris dinamikai jelenségre térek ki részletesebben.

3.4.1. A kémiai oszcilláció szükséges feltételei

A kémiai reakciók lejátszódása során a termékek koncentrációja monoton nő, a reaktánsoké csökken, miközben a közttermékek koncentrációja maximum egy szélső értéken halad keresztül [98]. Oszcillációt mutató reakciók során azonban azt tapasztaljuk, hogy a közttermékek koncentrációja periodicitást mutat, azaz oszcillál két szélső érték között. Ez egyfajta önszerveződésnek tekinthető, melynek eredményeként időbeli vagy térbeli struktúra alakul ki. Előbbiről akkor beszélünk, ha a koncentrációeloszlás időben változik, míg az utóbbi esetben térbeli koordináták szerint mutat periodicitást.

A kémiai oszcillátorok tervezéséhez és működéséhez három fontos kinetikai kritériumnak kell teljesülnie a termodinamikai feltétel, azaz az egyensúlytól távoli állapot mellett: a mechanizmusban megmutatkozó nemlineáris lépésnek, visszacsatolási reakcióknak, ill. az ún. parametrikus feltételnek (15. ábra) [12,98].



15. ábra. Az oszcilláció megvalósulásához szükséges kinetikai feltételek.

Csillapítatlan oszcilláció csak nyílt rendszerben valósítható meg folyamatos reaktánsbetáplálás, valamint termékelvezés mellett. Erre a célra folytonosan kevert tankreaktor alkalmazható, melyben megmutatkozó dinamikai jelenségeket a korábbiakban már ismertettem. Csillapított oszcilláció zárt rendszerben is vizsgálható, reaktorként ebben az esetben üstreaktor szolgál [12, 98]. Mivel az előzőekben a mechanizmus nemlinearitására már részletesebben kitértem, ezért a visszacsatolási reakciókkal kezdem a feltételek ismertetését. A kémiai oszcillátorok működésének alapja a pozitív és negatív visszacsatolás egyidejű jelenléte. Előbbi autokatalitikus lépéssel, vagy autoinhibícióval biztosítható, mely a reakció bruttó sebességét növeli, míg a negatív visszacsatolás termékkinhibícióval, termékelvonással valósítható meg és a reakciósebesség csökkenését idézi elő. Mindemellett a parametrikus feltételnek is teljesülnie kell, amelynek értelmében a kémiai rendszer csak egy nagyon szűk paramétertartományban (koncentráció, térsebesség) képes mutatni ezt a viselkedést [12, 98].

3.4.2. A kémiai oszcillátorok csoportosítása

A kémiai oszcillátorok túlnyomó többsége erős szervesetlen oxidálószerekkel és toxikus fémionokkal működik. Az elmúlt néhány évben azonban egyre inkább előtérbe kerültek a biológiailag fontos szerepet betöltő molekulák, enzimek, valamint a biokompatibilis körülmények. A 3. táblázatban ismertetem a legfontosabb oszcillátorcsoportokat, amelyek kategorizálása a közös reaktáns alapján történhet [12].

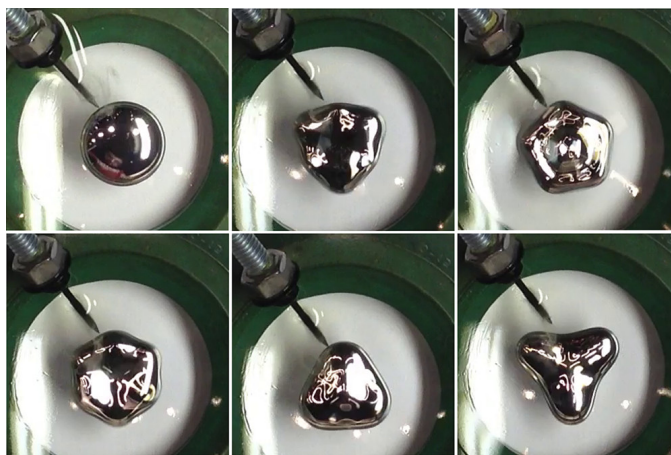
3. táblázat. A legnagyobb számotartott oszcillátorcsaládok példával illusztrálva. A táblázat alapjául a [12] hivatkozás szolgál.

Csoport	Közös komp.	Példa	Ref.
bromát oszcillátorok	BrO_3^-	BZ-reakció	[99]
klorit oszcillátorok	ClO_2^-	$\text{ClO}_2^- - \text{I}^- - \text{IO}_3^-$	[100]
hidrogén-peroxid oszcillátorok	H_2O_2	Briggs-Rauscher reakció	[101]
pH-oszcillátorok	H^+ vagy OH^-	$\text{H}_2\text{O}_2 - \text{H}_2\text{SO}_4 - \text{SO}_3^{2-} - \text{CO}_3^{2-}$	[102]
mangán(II)-oszcillátorok	Mn^{2+}	Guyard-reakció	[103]
enzimalapú oszcillátorok	enzim	urea-ureáz- CaCl_2	[104]

3.4.3. A kémiai oszcillátorok felfedezése

Bár az oszcillációt mutató reakciók részletes vizsgálata csak a múlt század közepe után lendült fel és nyert teret, valójában ennél sokkal messzebbre nyúlik vissza ezen jelenségek iránti érdeklődés. Egyes feljegyzések szerint Robert Boyle a 17. században periodikus lumineszcens felvillanásokat figyelt meg a foszfor oxidálási reakciója során. Ebben az időben a kinetika, valamint a nemlineáris dinamika, mint külön tudományágak ismeretlenek voltak és a kutatók különösebben nem foglalkoztak e periodikus viselkedés további vizsgálatával [99]. Az igazi előrelépést a 20. század jelentette, amelynek első évtizedeiben kezdtek el a tudósok egymás után beszámolni megfigyeléseikről és egyre gyarapodott a periodikus viselkedést mutató kémiai reakciók listája. Valójában még évtizedeknek kellett eltelni ahhoz, hogy tényleges tudományos magyarázatot adjanak az oszcillációs viselkedésre. A kezdeti kétkedés és tanácstalanság fő oka a termodinamika 2. főtétele volt, amelynek értelmében minden reakció a maximális rendezetlenség irányába tart - ennek pedig az oszcillációs reakciók látszólag nem feleltek meg. Az áttörést végül a nyílt rendszerek számbavétele – ahol anyag- és energiaátmenet is megvalósulhat a rendszer és környezete között –, valamint az irreverzibilis termodinamika fogalomrendszerének bevezetése jelentette. Ezen megközelítési módhoz vitathatatlan mértékben járult hozzá Prigogine, Nicolis, Portnow és Bertalanffy munkássága [105, 106].

Boyle megfigyelését követően először két, heterogén kémiai reakciók esetében fedeztek fel oszcillációt, amely az ún. „vasideg” és „higanyszív” voltak [99, 107, 108]. Ez utóbbi pulzálása során megfigyelhető geometriákat a 16. ábra szemlélteti.

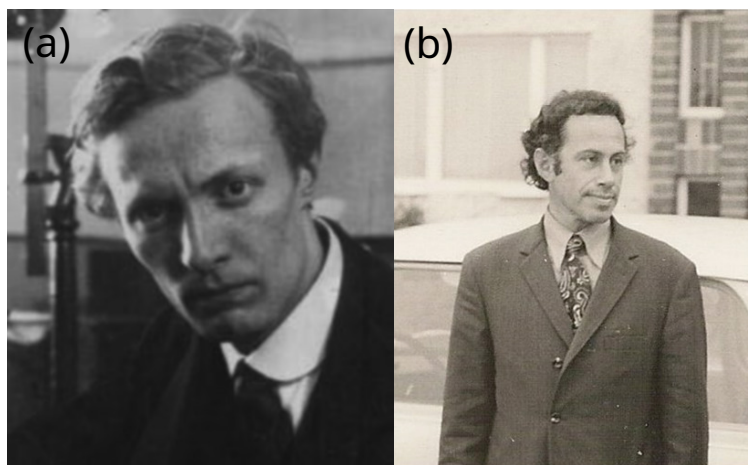


16. ábra. A „higanyszív” pulzálása során megjelenő geometriák [109].

Heterogén reakciók révén ezek azonban újabb akadályt gördítettek a fejlődés útjába, hiszen a kutatók évtizedeken keresztül meg voltak arról győződve, hogy homogén rendszerekben nem idézhető elő periodikus viselkedés. Minden egyes újabb, homogén körülmények között felbukkanó, oszcillációt mutató folyamatot vagy kísérleti hibának vagy pedig szennyeződésnek tulajdonítottak [99]. A legelső, figyelemfelkeltő reakció a hidrogén-

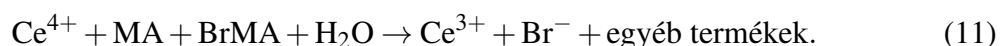
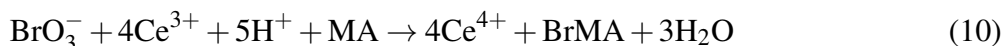
peroxid katalitikus bomlása volt a jódsav-jód redoxrendszer hatására, melynek során a jód koncentrációja és a gázfejlődés sebessége is periodicitást mutatott [106, 110].

A következő jelentős lépést a Belouszov-Zsabotyinszkij (BZ) reakció felfedezése és vizsgálata jelentette, mely két orosz kutató nevéhez kötődik. 1950-ben Boris P. Belouszov (17. (a) ábra) a citromsavciklus tanulmányozása kapcsán vizsgálta a citromsav oxidációját kálium-bromáttal a katalizátorként szolgáló Ce(III) mellett [106, 111]. Meglepő módon ahelyett, hogy az eredetileg színtelen oldat besárgult volna a Ce(III) oxidálódása miatt Ce(IV)-é, periodikus színváltozást tapasztalt körülbelül egy órán keresztül. Ennek értelmében megállapította, hogy az általa vizsgált modellreakció oszcillációt mutat, mely a Ce(III)-Ce(IV) átalakulásnak köszönhető. Eredményeit azonban nem tudta a tudományos közönség elé tárni, hiszen akkor még mereven tartotta magát az a hit, miszerint tapasztalatai ellentmondanak a termodinamika 2. főtételeének. Az igazi áttörést egy fiatal kutató, Anatolij Zsabotyinszkij (17. (b) ábra) hozta el, aki 1961-ben kezdte el vizsgálni Belouszov kísérletét [12, 106, 111]. Ő volt az első, aki megpróbálta azonosítani a mechanizmust alkotó legfontosabb reakciókat, amelyek segítségével megmagyarázható a rendszer viselkedése. Módosította az eredeti receptet a citromsav malonsavval történő helyettesítésével, valamint kísérleti eredményein alapulva kimutatta, hogy nemcsak cérium, hanem más fémionok (Mn(II), ferroin) is használhatók a reakció katalizátorként.



17. ábra. Boris P. Belouszov (a) és Anatolij Zsabotyinszkij (b), a BZ-reakció felfedezői [111].

A BZ-reakció három részfolyamata az FKN-mechanizmus szerint a következőképpen alakul [12]:



Abban az esetben, ha a bromidionok koncentrációja nagy, a (9) részfolyamat a domináns, azaz a bromátionok több lépésben redukálódnak és végezetül brómmalonsav termelődik. A (9) folyamat lecsökkenti a bromidion koncentrációját, amelynek következtében az (10) részfolyamat lejátszódására kerül sor. Annak érdekében, hogy a ciklus újra végbe tudjon menni, a katalizátor redukálódására és bromidionok képződésére van szükség, melyet a (11) reakció biztosít.

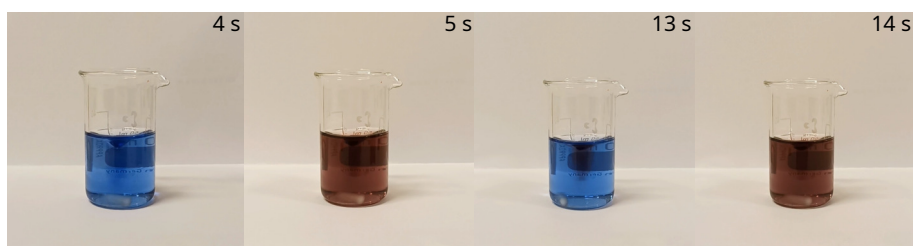
A BZ-reakció összetételétől függően mind térbeli, mind időbeli periodicitást képes mutatni, melyet a 18. és 19. ábra szemléltet.



18. ábra. A BZ-reakció adott összetételénél térbeli oszcillációt mutat a spirálokkal, ill. céltábla mintázattal. A narancssárga szín a ferroinhoz, a kék ennek oxidált formájához, a ferriinhez rendelhető. A kísérlet kivitelezéskor alkalmazott recept az *F. 1.* fejezetben található.

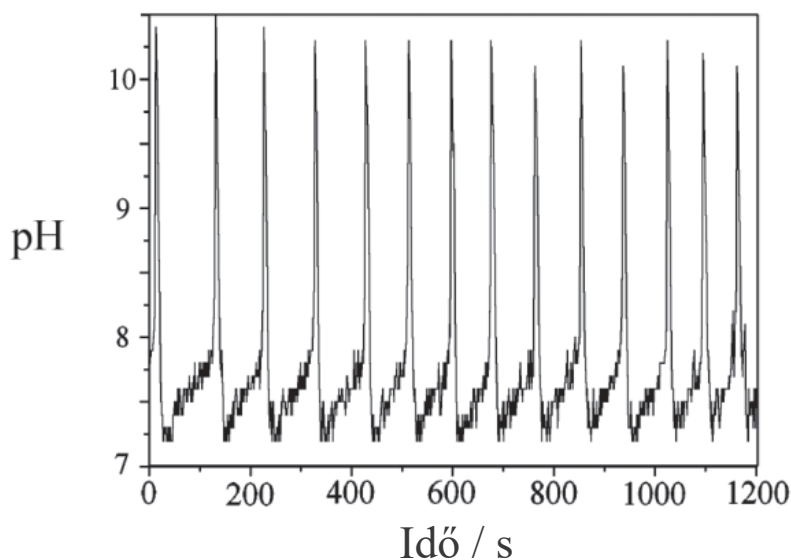
A 18. ábrán látható, hogy adott reaktánsösszetételénél a BZ-reakció térbeli oszcillációt mutat, mintázatot alakít ki. Ebben az esetben ferroin indikátort alkalmaztam a kísérlet kivitelezéséhez, amelyhez a narancssárga szín rendelhető, míg a ferriin szolgáltatja a kék színt. A kísérlet során megfigyelhető a létrejövő céltáblamintázat, valamint a jellegzetes spirálok is. Mindezek mellett buborékképződést is tapasztaltam, amely a keletkező szén-dioxidnak tulajdonítható.

A 19. ábra az időbeli oszcillációt mutatja, amely a ferroin katalizátor periodikus színváltozásának köszönhető. Az előzőeknek megfelelő módon, a barnás szín köthető a ferroinhez, míg a kék a ferriinhez. Folyamatos keverés mellett az oszcilláció akár több órán keresztül is fennmarad.



19. ábra. A BZ-reakció másik összetételnél időbeli oszcillációt mutat. A barnás szín a ferriinhoz, a kék ennek oxidált formájához, a ferriinhez rendelhető. A kísérlet kivitelezésekor alkalmazott recept az *F. I.* fejezetben található.

A BZ-reakciót követően számtalan olyan oszcillátor látott napvilágot, amely szervetlen reaktánsokat, toxikus fémionokat foglalt magába. Az áttörést a metilén-glikol-szulfid-glükonolakton (MSGL) rendszer hozta el, mely az első, nagyrészt szerves reaktánsokkal működő oszcillátor volt. A folyamat során a pozitív visszacsatolást a hidroxidionok biztosítják, a negatív visszacsatolásért pedig a glükonolakton hidrolízise során képződő glükonsav protonjai a felelősek, melyek együttesen a pH-ban megmutatkozó oszcillációhoz vezetnek [34, 112]. A reakció során ~ 3 pH-egységnek megfelelő amplitúdójú periodicitást figyeltek meg, melyet a 20. ábra szemléltet.



20. ábra. A MSGL-rendszerben megfigyelt oszcilláció $[GL]_0 = 8 \cdot 10^{-3}$ M, $[CH_2(OH)_2]_0 = 6,7 \cdot 10^{-3}$ M, $[SO_3^{2-}]_0 = 5 \cdot 10^{-3}$ M, $[HSO_3^-]_0 = 0,05$ M koncentrációnál és $k_0 = 5,76 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ térébességénél [112].

A MSGL-rendszert követően egyre inkább fellendült a szerves reakciókkal működő, biológiailag releváns reakcióháló vizsgálat, melyek rendkívül fontos szerepet tölthetnek be az élő szervezetekben. A komplex dinamika eredményeként létrejövő jelenségek – legyen az mintázatképződés, bifurkáció, oszcilláció – igen jól ismertek, ám ezen rendszerek tervezésének alapelvei még sok kérdést tartogatnak számunkra [113]. Huck és mtsai [114] egy olyan hálózatot vizsgáltak mikrofluidikai reaktorban, melynek központi részecskéje a fehérjék vékonybélben történő emésztéséért felelős tripszin enzim. A tripszin prekursorából, a hasnyálmirigyben termelődő tripszinogénből autokatalitikus módon képződik. A negatív visszacsatolást egy inhibitor molekula, a 4-[2-amino-etil]-benzolszulfonil-fluorid hozzáadásával biztosították, mely irreverzibilis módon köti meg a tripszint és késlelteti annak termelődését. Ez utóbbi reakció valójában két részlépésre bontható fel, így biztosítva az elvonó reakció sebességének hangolhatóságát. A folyamat során a tripszin, az inhibitor köztitermék, ill. az inhibitor koncentrációja is oszcillációt mutatott.

Speciális csoportot képeznek az ún. génszabályozó reakcióhálókat egyszerűségük és modulálhatóságuk miatt. Az összes többi oszcillátorhoz hasonlóan három alapreakcióból építhetők fel: az aktiválásból, a gátlásból, ill. az eltávolításból. Rondelez és mtsai [115] által vizsgált reakcióhálóban az aktiválási reakció a DNS-molekula egy szálának duplikálásán és bevágásán alapul egy oligomer hozzáadásának segítségével. A folyamat során biztosított magas hőmérsékletnek és egy szálkiszorító apolimeráz enzim hozzáadásának köszönhetően elősegíthető a DNS-szál termelődése. A második reakciót egy olyan, ún. nem illeszkedő oligomer hozzáadásával biztosítják, amely elnyomja az aktiválási folyamatot úgy, hogy bár képes bázispárok kialakítására, a termék nem a kívánt DNS-szál lesz. Végezetül az eltávolítás során az aktiválási reakció oligomerjeit egy exonukleáz inaktív monomerekké bontja. A kísérletet fluoreszcenciás úton követték nyomon és figyelték meg mind az oligomerek, mind az inhibitor koncentrációjában bekövetkező oszcillációt.

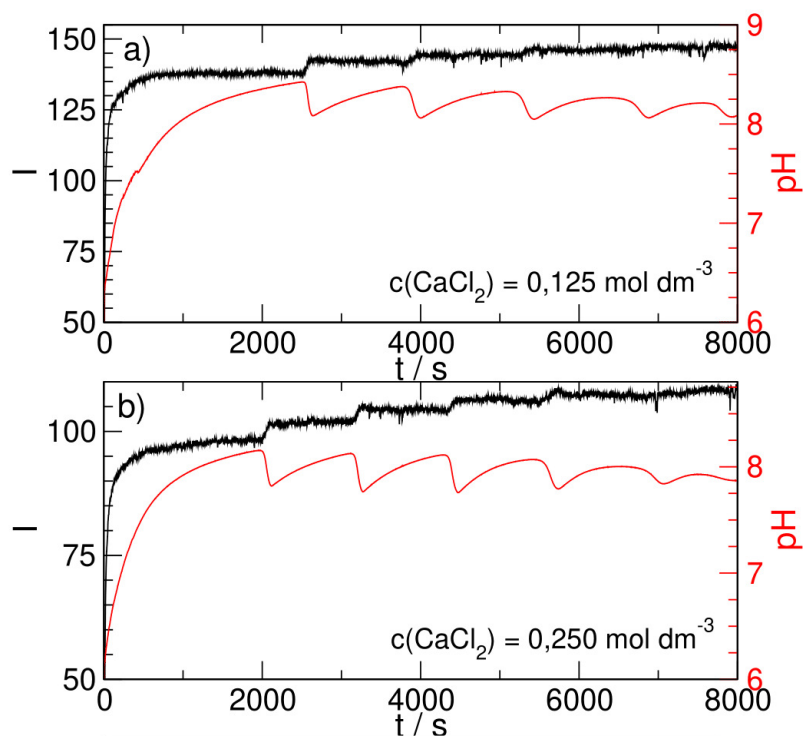
A korábbiakban ismertetett reakcióhálóktól eltérő módon – ahol enzimen, valamint DNS-molekulán alapuló dinamikus hálókat vizsgáltak – Semenov és csapata [113] olyan biológiailag releváns rendszerrel foglalkozott, amely kisebb szerves molekulákra épül. Ezen részecskék az élet keletkezésének szempontjából is fontos szerepet tölthettek be, valamint a metabolizmus fejlődésében is részt vehettek. A kiindulási elegy cisztamint, valamint L-alanin-etil-tioésztert kis mennyiségben tartalmaz. Ez utóbbi részecske hidrolízis során alanint és etántiolt termel. Az etántiol tiolát-diszulfid cserén keresztül reagál a cisztaminnal, melynek eredményeként ciszteamin képződik. Az autokatalízis ehhez a komponenshez rendelhető: a ciszteamin reagál tioészterrel tiolát-tioészter cserével és egy molekulán belüli átrendeződéssel, ami két tiolt – etántiolt és L-alanin-merkaptó-etil-amidot – eredményez. E két komponens következő lépésként a cisztaminnal tiolát-diszulfid csere eredményeként két ciszteamint eredményez. A rendszerhez azonban maleimidet adva elvonhatóak a szabad tiolok, hiszen a maleimid ezekkel gyorsan elreagál, míg az akrilamid hozzáadása egy jóval lassabb reakciót eredményez.

Az előző reakcióháléhoz hasonló rendszer a szintén tiol-alapú reakcióháló, melyben a dihidropirimidin biciklusos származékának koncentrációja mutat időbeli periodicitást [116]. A kísérlet alapjaként a tiurónium-sók és tioészterek közötti analógia szolgál, mely lehetővé teszi a guanidinek tiol-alapú szintézisét. A guanidinek tiurónium-sóból és cisztaminból történő szintézise során megfigyelték, hogy időben igen jelentős gyorsulást mutat, amely autokatalitikus nukleofil láncreakcióval magyarázható. A képződő guanidinek mindemellett kaszkádciklizációs reakcióra is képesek. Az előzőekben ismertetett autokatalitikus reakciót két negatív visszacsatolást biztosító reakcióval kombinálták: első lépésként beépítették a tiolok és a maleimid vagy $K_3[Fe(CN)_6]$ közötti, míg második lépésként a tiolok és az akrilamid közti reakciót a hálózatba.

3.4.4. A kémiai oszcillátorok alkalmazása

A kémiai oszcillátorok számos csatolt rendszerben sikerrel alkalmazhatóak, hiszen egyes komponenseik önszerveződése, azaz koncentrációjának tér- vagy időbeli periodicitása a hozzájuk kapcsolt rendszerben fizikai-kémiai változásokat indukálhat és esetlegesen szabályozhat. Kombinált rendszerek kialakításához legnagyobb számban pH-oszcillátorokat alkalmaznak köszönhetően a vízzoldhatóságuknak – mely biokompatibilitást biztosít –, a rendkívül változatos amplitúdójuknak, valamint könnyű felhasználhatóságuknak [33]. A sav-bázis reakciók továbbá számos esetben határozhatják meg a csatolt rendszerek geometriáját és duzzadási sajátságait. Ezen oszcillátorcsalád két csoportra, az ún. elsődleges és a közvetlen csatolásra osztható. Az előbbi esetében a kapcsolt rendszer nincs jelentős hatással az oszcillátorra, míg az utóbbi esetben akár annak amplitúdóját is befolyásolhatja. A következőkben néhány példán keresztül mutatom be az oszcillátorok alkalmazhatóságának sokszínűségét.

Kutatócsoportunkban a korábbi években nagy fokú figyelem irányult a már korábbiakban bemutatott karbamid-ureáz enzimreakcióra, amely a hidroxidionra nézve mutat autokatalízist. A karbamidból és nátrium-hidrogén-foszfátot is tartalmazó ureáz enzimből álló rendszerhez ugyanis $CaCl_2$ -ot adva, bizonyos körülmények között nemcsak a pH mutatott oszcillációt, hanem azzal párhuzamosan periodikus csapadékképződés is megvalósult [104]. Az oszcilláció magyarázata a lejátszódó folyamatok részletes vizsgálatával fedhető fel. Az ureáz enzim működése során katalizálja a karbamid ammóniává és szén-dioxiddá történő bomlását, amely növeli a pH-t. Egy adott értéken azonban leválik a kalcium-foszfát csapadék, amely hidrogénionok felszabadítása révén csökkenti a pH-t. A periodikus csapadékképződés tehát két folyamat, az ammóniatermelés és a foszfátionok csapadékba vitele közötti kompetíció eredménye. A párhuzamosan végbemenő periodikus csapadékképződést és pH-változást a 21. ábra szemlélteti két különböző kalcium-klorid koncentráció esetében.



21. ábra. Az ureáz-karbamid rendszerben megfigyelt pH-oszcilláció és az azzal párhuzamos lépcsőzetes csapadékképződés [karbamid] = 0,5 M; [HCl] = 0,5 mM és [ureáz] = $30 \text{ u} \cdot \text{cm}^{-3}$ összetételű reaktánskeletében különböző koncentrációjú CaCl_2 jelenlétében [117].

A következő esetben egy komplexképződést eredményező folyamatot kombináltak egy pH-oszcillátorral [33]: az EDTA protonált/deprotonált aránya igen erős hidrogénion-függést mutat, azaz a pH változtatásával módosítható az általa megkötött Ca^{2+} -ion mennyisége. A CaEDTA-rendszer csatolása a $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-} - \text{Fe}(\text{CN})_6^{2-}$ rendszerrel – melynek komponensei nem reagálnak a másik reakció reaktánsaival – a Ca^{2+} -ionok koncentrációjának két szélső érték közötti periodikus változását mutatta. Ugyanezen pH-oszcillátor társítása az $\text{Al}(\text{OH})_3 \rightleftharpoons \text{Al}^{3+} + 3\text{OH}^-$ reakcióval szintén repetitív csapadékképződést idézett elő [33, 118].

Quemener és mtsai [33, 119] szintetikus membránok póruseloszlását tudták manipulálni a fentebb említett pH-oszcillátor segítségével. A kísérlet során alumínium-trioxid membránt vontak be poli(metil-metakrilát) láncokkal, amely egy pH-szenzitív polimer. Ehhez a $\text{BrO}_3^- - \text{SO}_3^{2-} - \text{Fe}(\text{CN})_6^{2-}$ -rendszert csatolva, az amplitúdóval párhuzamosan tágultak és húzódtak össze a polimerláncok, előidézve ezzel a membrán pórusméretének változását. Ezen pórusos szerkezetek nemcsak a membránszűrés során tölthetnek be fontos szerepet, hanem egyes hidrogél-alapú képviselőik szabályozott hatóanyag-leadásra is sikerrel alkalmazhatóak. Kutatók [120] NIPA-MAA-alapú membránt és felületén kötött kataláz és glükóz-oxidáz enzimet tartalmazó poliakrilamid részecskék által alkotott, két cellából álló rendszerben egy héten keresztül tudták kimutatni a gonadotropin-felszabadító hormon pulzáló leadását. Ezen

jelenség a pH-ban megmutatkozó oszcillációval mutatott szinkronizációt.

A SO_3^{2-} - $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ - IO_3^- oszcillátor alkalmazásával DNS-molekula mozgását tudták megfigyelni [33, 121, 122]. Ehhez a makromolekulákat immobilizálták annak érdekében, hogy a nyílt rendszerben, folytonosan kevert tankreaktorban történő megfigyelésnél az áramlás hatására ne sodródjanak el. A fluoreszcensen jelölt, tiol-csoportokkal módosított molekulák megkötése egy üvegalapú, ultravékony aranyfilmmel bevont szilárd felületen ment végbe. A fluorofór csoportok és az aranyréteg közötti energiaátmenetet felhasználva tudták a kutatók pontosan detektálni a molekula térszerkezeti változásait. Az oszcillátor szerepe a konformáció módosulásában lelhető fel.

Említést kell tenni a BZ-reakció csatolt rendszerként történő alkalmazásáról is, hiszen ezen oszcillátorcsalád az egyik legtöbbet kutatott és legjobban ismert képviselője a nemlineáris dinamika tudományterületének. Ichijo és mtsai [123, 124] a BZ-reakcióban $(\text{Ru}(\text{bipy})_3)$ -t alkalmaztak katalizátorként és ezt kovalens kötéssel rögzítették egy speciális polimerhez. A polimer térhálósodást követően gélt képezett, amelyet a BZ-reakció reaktánsait tartalmazó oldatba helyezve periodikus duzzadást és zsugorodást mutatott. Ennek oka a katalizátor oxidációs állapotában történő periodikus változás: oxidált állapotban ugyanis víz hatol be a térhálóba ezzel térfogatnövekedést eredményezve, míg a redukált formánál az előzőekkel ellentétes folyamat megy végbe.

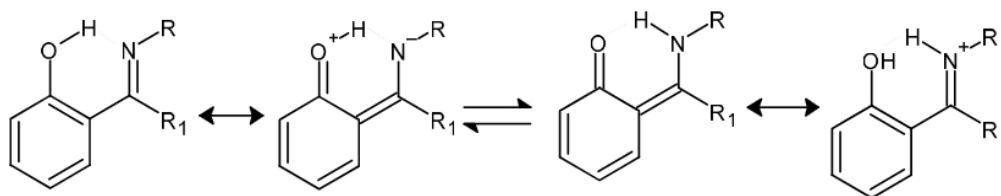
Az N-izopropilakrilamidból (NIPAAM) és az akrilsavból (AA) álló térhálós kopolimer duzzadása nagymértékű pH-függést mutat [125]. A hidrogél $\text{pK}_a \approx 4$ értékét meghaladó pH esetén a polimer deprotonálódik és az ellentétes töltésű ionok áramlása jelentős ozmotikus nyomást hoz létre, ami a rendszer duzzadásához vezet. Abban az esetben, ha a pH ennél az értéknél kisebb, a gél zsugorodik, ami a polimerláncok semleges formájához rendelhető. Ez a rendszer igen jól kombinálható a bistabilitást mutató klorit-tetrationát reakcióval, amelyhez két, különböző pH-val rendelkező, stabil stacionárius állapot rendelhető. A CT-reakció egy folytonosan kevert tankreaktorban ment végbe, amelybe felülről rögzítve elhelyezték az előzetesen elkészített hidrogélt. A polimer kémhatástól függő, különböző morfológiáit kamera segítségével rögzítették.

Az első jelentős szerves oszcillátor, azaz a metilén-glikol–szulfit–glükonolakton rendszer amplitúdója $\text{pH} = 7-9,4$ közé tehető [112], így hatékonyan kombinálható az olajsavval, melynek pK_a értéke ebbe a tartományba esik. Grzybowski és mtsai [33, 126] kimutatták, hogy az olajsav kettős rétegű vezikulákat, azaz lipidekhez hasonló képződményeket alkot alacsonyabb pH-n, vagyis az oszcillátor egyik szélső értékén, ezzel szemben lúgos pH-n micellákba rendeződik. Az oszcillátor csatolt rendszerként történő alkalmazása tehát az olajsavmolekulák önszerveződési sajátságait befolyásolta.

3.5. Az iminek

Az iminek olyan szerves molekulák, amelyek szén-nitrogén kettős kötést tartalmaznak és általában egy karbonilvegyület és ammónia, vagy amin kondenzációs reakciójának eredményeként jönnek létre. Azon iminek mutatnak nagyobb stabilitást, amelyek a nitrogénhez kapcsolódó szubsztituensként benzolgyűrűt tartalmazó amin és karbonilvegyület reakciója során keletkeznek [127]. Az iminek egyik alcsoportját képezik a Schiff-bázisok. Ezek fő ismertetőjele, hogy a nitrogénhez valamilyen hidrogéntől különböző szubsztituens kapcsolódik, így a következő, általános képlettel írható le: $R_2C=NR'$ ($R' \neq H$). Nevüket a német származású kémikusról, Hugo Schiffről kapták, aki elsőként vizsgálta az iminképződést eredményező kondenzációs reakciót [128].

Azon Schiff-bázisok esetében, amelyek benzolgyűrűt tartalmaznak a szén-nitrogén kettős kötést alkotó szénatomhoz kapcsolódva, valamint a gyűrű *orto* pozíciójában hidroxilcsoport is fellelhető, intramolekuláris hidrogénhíddal stabilizált mezomer határszerkezetek (22. ábra) biztosítják a molekula nagyobb termodinamikai stabilitását [128–130].

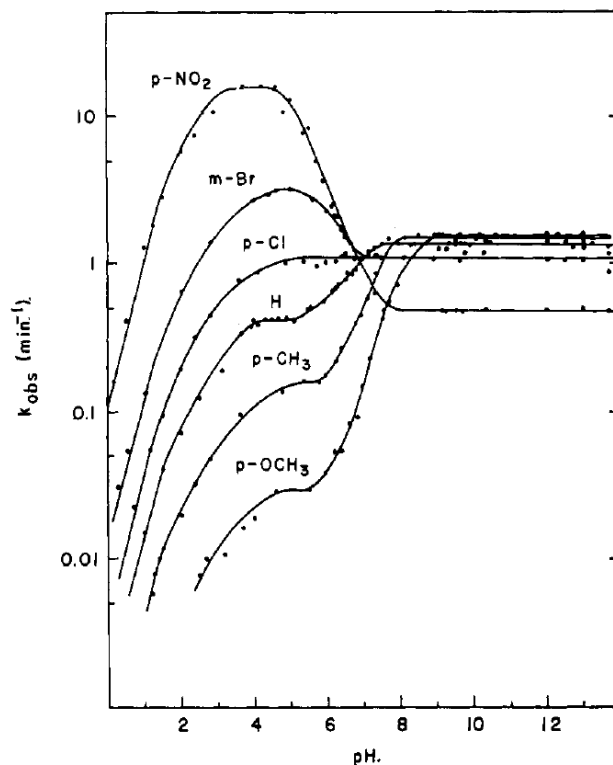


22. ábra. Intramolekuláris rezonanciastabilizált hidrogénhidas szerkezet az *orto*-helyzetű hidroxilcsoport jelenlétében [128, 129].

Az iminek esetén három, egyensúlyra vezető reakciótípust különböztetünk meg: a hidrolízist, az amincserét, valamint a metatézist. Az első esetben víz hatására az imin aminra, ill. aldehidre bomlik el. Az amincsere során egy másik amin hozzáadásával transziminálódás játszódik le, azaz az eredeti molekula átalakul. Hasonló jelenség megy végbe a metatézis esetében is, amikor egy másik iminvegyület jelenlétében az eredeti molekula átrendeződik. Ezen reakciók reverzibilitása lehetővé teszi az iminek szupramolekuláris kémiában történő kiemelt alkalmazhatóságát [131].

A fent ismertetett reakciók közül részletesebben a hidrolízist fejtem ki. A folyamat során első lépésben köztitermékként egy karbinolamin képződik, majd a második lépés eredményeként keletkezik az aldehid és az amin. Semleges és lúgos pH-n az első, míg savas pH-n a második reakció a sebességmeghatározó [132, 133]. Mindemellett, már évtizedekkel korábban kimutatták, hogy a hidrolízis etanol-víz oldószerkeletben savkatalizált folyamat [134]. Alifás aminokból álló Schiff-bázisok hidrolízisének sebességi együtthatóját vizsgálva azt tapasztalták, hogy bizonyos oldallánc esetén erős pH-függés jön létre (23. ábra). A 23. ábra alapján megállapítható, hogy azon iminek esetében, amelyek -H, -p-CH₃ és -p-OCH₃ oldallánccal rendelkeznek, a hidrolízis sebességmeghatározó lépése gyorsul a pH növelésével.

Ezen megfigyelés kulcsfontosságú volt, hiszen felvetette az autokatalízis lehetőségét, amely doktori tanulmányaim alapját képezte.



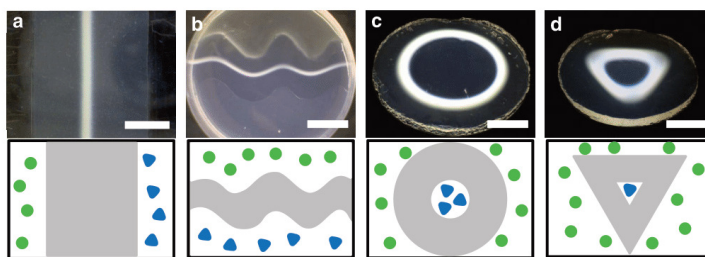
23. ábra. A hidrolízis sebességmeghatározó lépését jellemző sebességi együttható pH-függése különböző oldalláncú Schiff-bázisok esetében [133].

A következőkben röviden kitérek az iminek rendkívül széles körű alkalmazhatóságára. A Schiff bázisok L-típusú ligandumként viselkednek és átmenetifém-ionokkal (Co(II), Ni(II), Cu(II), Ag(I), Au(I)) nagy stabilitással bíró komplexet képeznek, amelyet sikerrel alkalmaz az orvostudomány [128]. Az 5-nitro-szalicilaldehidből, a 4-amino-vaajsavból, az 5-amino-pentánsavból és 6-amino-hexánsavból szintetizált iminek esetében azok antibakteriális – *Escherichia coli* és *Staphylococcus aureus* baktériumok ellen – és antifungális – *Candida albicans* gomba ellen – hatását tesztelték *in-vitro* agarlyuk diffúziós módszerrel. A kutatóknak mindhárom célmolekula esetében sikerült bizonyítani azok antibakteriális és antifungális hatását az alkalmazott koncentrációtartományon belül [130]. Az abakavir nevű hatóanyagot, mely szintén az iminek közé sorolható, HIV-fertőzöttek kezelésére alkalmazzák. Saraswat és mtsai [135] sikeresen módosították az eredeti molekulát, felerősítve ezzel annak antivirális hatását. A módosított részecskéket HIV-1 sejtvonalon tesztelték és a hatékonyságukat az EC₅₀ értékük – a hatóanyag azon koncentrációja, amely 50%-os védelmet biztosít a fertőzés ellen – alapján osztályozták.

A Schiff-bázisok orvosi, gyógyászati alkalmazáson kívül igen nagy számban használhatók bizonyos hordozókon történő funkcionális vékonyrétegek kialakítására. Közkedvelt

molekulának számítanak nagy reakciósebességüknek és enyhe reakciókörülményeiknek köszönhetően. A vékonyrétegek kialakításának egyik leggyakrabban alkalmazott módszere a *layer-by-layer* (LbL), azaz a rétegről rétegre történő felhordás technikája. Ennek értelmében a célmolekulákat egymást követően adszorbeáltatják a felületen, ám közöttük öblítési lépéseket iktatnak be. Az adszorpció során megvalósuló megkötődést elektrosztatikus kölcsönhatás, hidrogénhíd, kovalens kötés, koordinatív kötés stb. biztosíthatják. Az *in-situ* szintetizált Schiff-bázisok jellemző kötésrendszerüknek köszönhetően nagy stabilitást garantálnak a vékonyrétegeknek és – egyedülálló módon – utókezelést sem igényelnek. Mind szerves, mind pedig szervetlen közegben kialakíthatók és beépítésükkel számos reaktív oldallánccal felruházható a vékonyréteg, előidézve ezzel további rétegek hozzáadását vagy speciális alkalmazhatóságot. A fentebb ismertetett technikával nemcsak vékonyrétegek, hanem kapszulák, nanocsövek és nanogömbök is létrehozhatóak [136]. Az LbL módszerrel előállított hordozók vagy kapszulák igen sok előnyös tulajdonsággal bírnak: a falvastagság szabályozható, számos természetes/mesterséges kolloid rendszer felhasználható és a rétegek sorrendje szabadon módosítható [137]. A hatóanyag-leadás során a kapszulázott célmolekulákat a leadás helyére szállítják és kontrollált módon leadják, elkerülve ezzel az emésztőszervrendszert és a nem kívánt mellékhatásokat. Az *in-situ* létrehozott, Schiff-bázis-alapú szerkezetek nemcsak antitumor hatású hatóanyagokat képesek célba juttatni, hanem ún. glükózra érzékeny, szabályozott inzulinfelszabadító rendszerekben is sikerrel alkalmazhatóak [136].

Hidrazid, valamint egy aldehid savkatalizált reakciójának eredményeként létrejövő trihidrazon molekula a kritikus aggregációs koncentrációja felett, önszerveződés során rostokat, majd azt követően átlátszatlan szupramolekuláris hálózatokat alkot (24. ábra). Ezen reakció felhasználható reakció-diffúziós rendszerekben hidrogél-alapú struktúrák kialakítására, majd ezek funkcionálisítására [138]. A reaktánsokat, azaz a hidrazidot, valamint az aldehidet egy előre kialakított gélbe juttatva szupramolekuláris szerkezetek alakíthatók ki a reaktánsok gélben történő diffúziós frontjainak metszetében. Különböző fluoreszcensen jelölt aldehidek beépítésével nemcsak konfokális mikroszkóppal, hanem akár szabad szemmel is látható fluoreszcenciás különbség mutatkozik meg.



24. ábra. Gélmátrixban létrehozott különböző szupramolekuláris struktúrák a reaktánsok befevcskendezésének helyétől függően. ●: a hidrazid bejuttatási helye ▲: az aldehid bejuttatási helye, szürkével pedig a gélfázis van jelölve [138].

A (dimetil-amino)-benzaldehyd és a hidrazin-monohidroklorid reakciójának eredményeként a pH-tól függően kinetikai vagy termodinamikai kontroll alatt álló, iminalapú gél jöhet létre [139]. Az előbbi metastabil, narancssárga színű gél kialakulásához alacsony pH-ra van szükség; létrejötte után a gél 5 órán keresztül stabil, azt követően összeomlik és egy narancssárga színű csapadékot képez. Ezzel szemben, magas pH-n egy citromsárga színű, stabil gél hozható létre, amely napokig megtartja alakját. E két állapot mellett megkülönböztethető egy harmadik, szintén citromsárga forma, mely egy kis idő elteltével metastabil narancssárga géllé alakul át. Ezen, kémhatástól függő átalakulások szabályozhatóak, ha a rendszert egy autokatalitikus enzimreakcióval, a karbamid-ureáz reakcióval kombinálják.

4. Célkitűzés

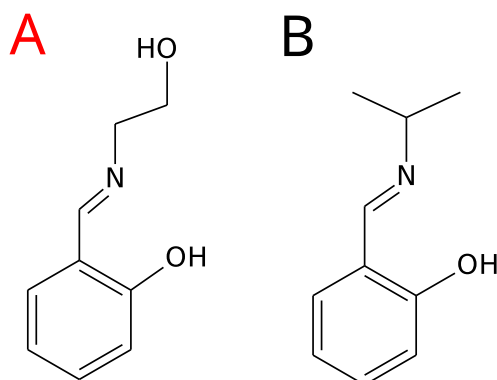
Kutatócsoportunkban hosszú évek óta foglalkoznak nemlineáris dinamikai jelenségek vizsgálatával. Ide sorolhatók a mintázatképződéssel és frontterjedéssel járó reakciók, valamint az autokatalízist és oszcillációt mutató rendszerek is egyaránt. A hidrogenáz enzim viselkedésének modellezése hosszú múltra tekint vissza kutatócsoportunkban, amelyhez alapul szolgáló kísérleteket egy, a csoportunkkal kooperációban álló biológus csoport végezte el. Ezek során *HynSL* enzimhez anaerob körülmények között, vékonyrétegben egy elektronakceptor molekulát, benzil-viologént adva szabad szemmel is jól látható, koncentrikusan terjedő reakciófront jelent meg, amely reakcióhálóban megmutatkozó autokatalízishez köthető. Célként tűztük ki a hidrogenáz–benzil-viologén frontreakcióra megalkotott modell segítségével a frontterjedés szimulálását és a kapott eredmények kísérletekkel történő összevetését, a különböző reaktánsösszetételnél megmutatkozó front tulajdonságainak tanulmányozását, valamint a hidrogenáz enzim pH-tól függő katalitikus sajátságainak feltárását.

Ezt követően a Schiff-bázisok hidrolízisének kísérleti vizsgálatára helyeztük a hangsúlyt, amelynek sebességéről már évtizedekkel korábban kimutatták, hogy igen erős pH-függést mutat. Az üstreaktorban (zárt rendszerben) végrehajtott kísérletek során a kiindulási pH módosításával és az egyedi kísérletekhez tartozó indukciós idők meghatározásával az autokatalízis erősségét szolgáltató n hatványkitevő megadását tűztük ki célul. A bistabil tartomány keresése érdekében folytonosan kevert tankreaktorban (nyílt rendszerben) kivitelezett kísérletek végrehajtását is elterveztük. Az elkövetkezendőkben az üstreaktorra zárt rendszerként, míg a folytonosan kevert tankreaktorra nyílt rendszerként fogok hivatkozni.

Következő lépésként zárt rendszerben, a kísérleti görbékre történő illesztéssel és a komponensek, valamint részreakciók megadásával a Schiff-bázisok hidrolízisét leíró modell megalkotására helyeztük a hangsúlyt. Ezt követően törekedtünk a 7 reakciót és 8 komponens magába foglaló modellt gyors előgyensúlyok, valamint az anyagmérleg figyelembe vételével egyszerűsíteni, amely segítségével szemléletesebben bemutatható a reakcióhálóban megjelenő autokatalízis. Végül, de nem utolsó sorban a modellt nyílt rendszerben vizsgálva és egy megfelelő általános, elsőrendű elvonó lépést hozzáadva, a reakcióháló dinamikai viselkedését – bistabilitás, különböző bifurkációk és oszcilláció – kívántuk feltérképezni.

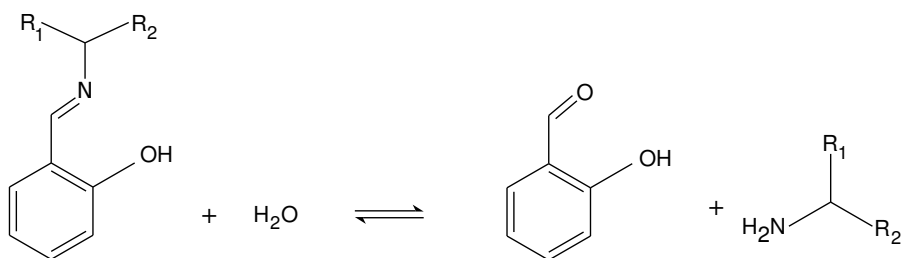
5. Kísérleti rész

A doktori munkám alapját képező reakcióhálóok közül az iminhidrolízissel kapcsolatban végeztünk kísérleteket. Kezdetben üstreaktorban vizsgáltuk a lejátszódó folyamatot, ezt követték a folytonosan kevert tankreaktorban kivitelezett mérések. A kísérletekhez két különböző Schiff-bázis állt rendelkezésünkre, amelyek szerkezeti képlete a 25. ábrán tekinthető meg.



25. ábra. A kísérletekhez rendelkezésünkre álló iminek szerkezeti képletei.

A 25. ábrán látható, „A”- és „B”-jelű iminek citromsárgás színűek és folyékony halmazállapottal bírnak. Míg az „A” imin viszkozus, addig a „B” könnyen folyó vegyület, így ez utóbbi szükséges térfogatának kimérése is egyszerűbb. A vegyületek szintézisét kezdetben Prof. Jan van Esch (Delft University of Technology, NL) kutatócsoportjának tagjai végezték, ám a későbbiekben az egyszerűbb kivitelezhetőség érdekében Dr. Frank Éva és Dr. Mótyán Gergő állították elő a szükséges mennyiséget. A kapott termékek tisztaságát ¹H NMR-rel és ¹³C NMR-rel ellenőrizték, melyhez tartozó spektrumok az F. 2. és az F. 3. alfejezetekben találhatóak meg. Az általunk vizsgált Schiff-bázisok hidrolízisének bruttó reakciója a 26. ábrának megfelelően írható fel, melynek eredményeként egy aldehid, valamint egy amin képződik.

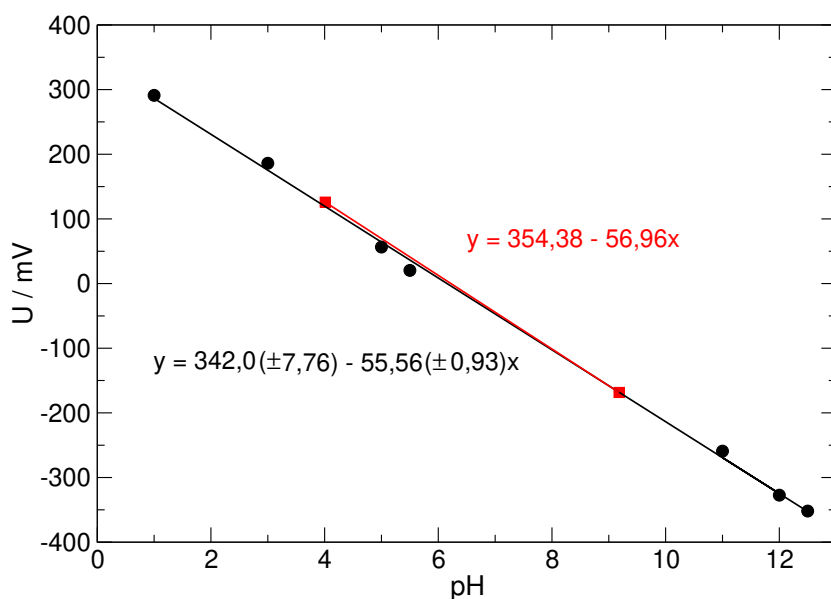


26. ábra. Az iminhidrolízis bruttó reakciója. „A” imin: R₁: -H és R₂: -CH₂OH; „B” imin: R₁: -CH₃ és R₂: -CH₃ [140].

5.1. Üstreaktorban végzett kísérletek

Az iminhidrolízis vizsgálatára irányuló mérések során üstreaktorként egy főzőpohár szolgált, amelyet egy mágneses keverőre (Velp Scientifica, 400 rpm) helyeztem és elláttam egy pH-elektróddal (VWR 662-1395). Az elektródot egy A/D átalakító segítségével csatlakoztattam a számítógéphez, ezzel lehetővé téve az adatok digitális rögzítését.

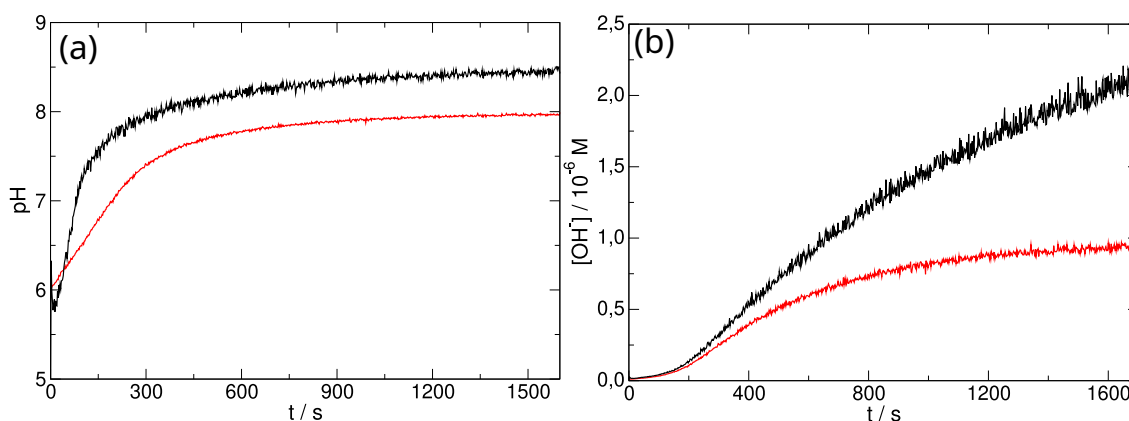
A kísérletekhez kezdetben a folyékony halmazállapotú vegyületek megfelelő mennyiségét a sűrűség ismeretében automata pipettával mértem ki és készítettem el a törzsoldatot. Így azonban a hidrolízis kezdeti szakaszát nem tudtam megfigyelni, hiszen az még az oldatkészítés során lezajlott. Ennek elkerülése érdekében az imint 10 cm^3 abszolút etanolban (Molar) oldottam fel, miközben a reaktort megtöltöttem 85 cm^3 ioncserélt vízzel, valamint a későbbiekben a kiindulási pH állítására szolgáló sósavmennyiséget (VWR) is hozzáadtam. A homogenitás fenntartása érdekében elindítottam a kevertetést, valamint a pH rögzítését, majd egy adott időpillanatban hozzáöntöttem az etanolban oldott imint. Következő lépésként az etanolos részt tartalmazó főzőpoharat átmostam 5 cm^3 ioncserélt vízzel és ezt a részletet is hozzáadtam az üstreaktorhoz. Ily módon lehetőség nyílt a hidrolízis kezdeti szakaszának megfigyelésére is. A kísérletek során a Schiff-bázisra nézve 1 mM koncentrációjú elegyeket vizsgáltam 100 cm^3 össztérfogatban. Mivel a folyamat teljes egészében a pH mérésén alapult, figyelembe kellett venni az oldószerkeletben $10 \text{ V/V}\%$ arányban jelen lévő etanolt is. Ennek érdekében a pH-mérő (Thermo Orion 420) kalibrálását $10 \text{ V/V}\%$ etanolt tartalmazó, különböző pH-értékkel rendelkező oldatsorozat alkalmazásával végeztem el és a kapott kalibrációs egyenest összevettem a kétpontos kalibráció eredményével, amelyhez oldószerként csak ioncserélt vizet tartalmazó puffereket használtam (27. ábra).



27. ábra. A mért elektródpotenciál különböző kiindulási pH-értékkel rendelkező oldatban $10 \text{ V/V}\%$ etanoltartalomnál (●), valamint tiszta, ioncserélt vizes pufferoldatban (■) [140].

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a 10 V/V% etanoltartalmú oldószerkelegben ugyanúgy alkalmazható a pH-mérés, mint tiszta, ioncserélt vizes oldatok esetében, hiszen a két egyenes teljesen egybeesik.

A kísérleti protokoll kidolgozása és a megfelelő kalibráció elvégzése után a rendelkezésre álló két iminnel végeztem próbakísérleteket, amelyeket a 28. ábrán tüntettem fel. Látható, hogy az idő előrehaladtával a pH nő, majd állandósul (28. (a) ábra). Ezt követően a mérési adatokat átszámolva hidroxidion-koncentrációba, majd azt ábrázolva az idő függvényében, kirajzolódik a szigmoid jelleg (28. (b) ábra). Ahogyan arra az *Irodalmi áttekintés* c. fejezetben is kitértem, autokatalitikus folyamatoknál az S-görbe akkor jelenhet meg, ha az autokatalizátor koncentrációját ábrázoljuk az idő függvényében, így a kapott eredmények előrevetítették a hidroxidionok autokatalizátorként betöltött szerepét.



28. ábra. Az „A”-val és „B”-vel jelölt Schiff-bázisok hidrolízise alatt rögzített pH-értékek (a) és hidroxidion-koncentrációk (b) az idő függvényében a próbakísérletek során [141].

Előzetes ismereteink és próbakísérleteink alapján tehát feltételeztük, hogy a vizsgált Schiff-bázisok hidrolízise autokatalízist mutathat, autokatalizátorként pedig a hidroxidionok szolgálhatnak, vagyis a kiindulási pH módosításával ezen részecske elvonhatóvá válik. Ilyen módon a folyamat erősségének vizsgálatára is lehetőségünk nyílt. Ebből adódóan a mérések során változtattam a reaktánskelegy kiindulási pH-ját, melyet ismert koncentrációjú sósav hozzáadásával állítottam be. Ezt az oldatot 36 m/m%-os tömény sav (VWR) hígításával készítettem el és pontos koncentrációját NaOH-oldattal (Fluka) történő sav-bázis titrálással állapítottam meg fenolftalein indikátor alkalmazása mellett. A későbbiekben az előzetesen ismertetett elvi lépések szerint más etanol-víz oldószeraránynál is vizsgáltuk a hidrolízist, amelyekhez tartozó kalibrációs görbéket az *F. 4.* fejezetben mellékeltem.

5.2. Folytonosan kevert tankreaktorban végzett kísérletek

A kísérleteim következő lépéseként áttértem nyílt rendszerre, azaz folytonosan kevert tankreaktorban végeztem méréseket. A poli(metil-metakrilát)-ból készült, több szelvényből felépíthető – ily módon szabályozható térfogattal rendelkező – reaktor két bemeneti és egy kimeneti csatlakozóval rendelkezett, amelyen keresztül megvalósítható volt a reaktánsok betáplálása és a termék elvezetése. A CSTR tetején elhelyezkedő, tömítőgyűrűvel ellátott nyíláson át csatlakoztattam a pH-érzékeny üvegelektrod (VWR, 662-1395) a rendszerhez, melynek segítségével a hidroxidion-koncentráció időben nyomon követhető volt. A homogenitást a kísérletek során mágneses keverő alkalmazásával biztosítottam (Velp Scientifica, 400 rpm). A reaktánsok és a termékek áramoltatásához perisztaltikus pumpát (Gilson Miniplus 3) használtam, amely fokozatának változtatásával tudtam módosítani az áramlási sebességet. Ennek pontos ismeretéhez azonban első lépésként kalibrálni kellett a speciális, ellenálló anyagból készült (Viton) csöveket. A kalibrálás során a pumpa megfelelő fokozatain mértem az időegység alatt áthaladó ioncserélt víz tömegét, majd a hőmérséklet és a sűrűség ismeretében átváltottam ezen értékeket térfogategységre. A térfogatot elosztva az időegységgel, megkaptam a pumpa adott fokozatához rendelhető áramlási sebességet, majd a különböző fokozatokhoz tartozó értékekre egyenest illesztve a kalibrációs görbe is rendelkezésemre állt. A kísérletek során alkalmazott, különböző átmérőjű csövek mindegyike esetében elvégeztem a fentebb említett munkafolyamatot. A kalibrációs görbék az *F. 5.* fejezetben találhatóak.

A CSTR egy igen fontos paramétere a térébesség, melyet k_0 -lal jelölünk. Ennek megadásához először szükséges a következő összefüggés figyelembe vétele:

$$q_1 + q_2 = Q, \quad (12)$$

ahol q_1 és q_2 a bemeneti csatlakozókhoz rögzített, egyedi csövekhez rendelhető áramlási sebesség, míg Q azok összege, vagyis az összesített áramlási sebesség. A reaktor térfogatának (V) ismeretében felírható a következő hányados:

$$\frac{Q}{V} = k_0. \quad (13)$$

A (12) összefüggés segítségével a reaktortérfogat és az összesített áramlási sebesség (Q) hányadosaként megadható a térébesség (k_0), melynek reciproka szolgáltatja a molekulák reaktorbeli tartózkodási idejét. Ezen mennyiség a kísérletek kivitelezésekor tölt be igen fontos szerepet: a tartózkodási idő háromszorosának letelte után tekinthető ugyanis stacionáriusnak egy állapot a CSTR-ben.

Mivel az üvegelektrodot többféle mélységben lehet csatlakoztatni a reaktorhoz, szükségessé vált az elektród egy adott pozíciójában a reaktor térfogatának pontos meghatározása. Ebben az esetben csak egyetlen bemeneti csatlakozóra volt szükség a kimeneti mellett, így a

másik lezárásra került. A szabadon maradt csatlakozóhoz rögzítettem a már kalibrált csövek egyikét és a reaktort az elérhető legnagyobb áramlási sebesség mellett felöltöttem 0,01 M koncentrációjú sósavval. A pH folyamatos monitorozása közben a betáplálásért felelős csövet a sósavoldatból ioncserélt vízbe helyeztem, amely a reaktorban mérhető pH folyamatos növekedéséhez vezetett. A reaktorbeli hidrogénion-koncentrációra a következő összefüggés írható fel:

$$\frac{d[\text{H}^+]}{dt} = k_0([\text{H}^+]_0 - [\text{H}^+]), \quad (14)$$

ahol a k_0 a korábbiakban ismertetett térésebesség, a $[\text{H}^+]_0$ a betáplálási, míg $[\text{H}^+]$ a reaktorbeli hidrogénion-koncentrációnak feleltethető meg.

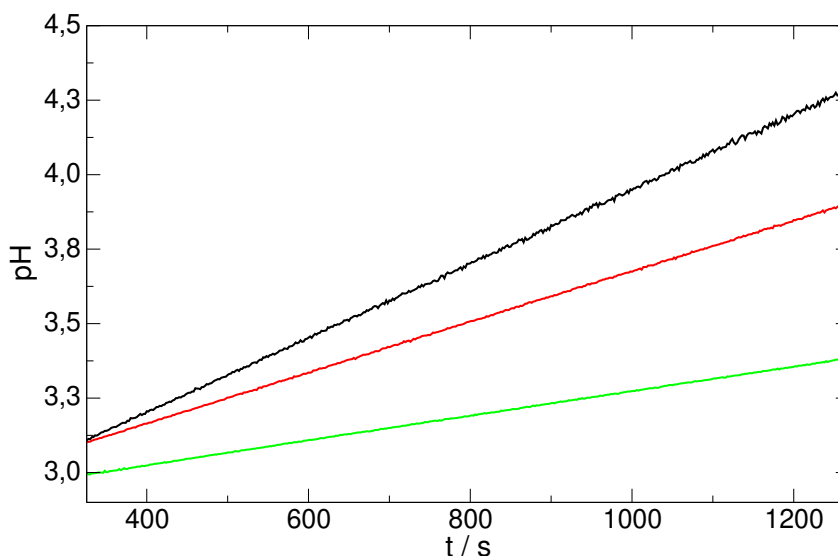
A protonkoncentráció időbeli változása az elsőrendű sebességi egyenlet integrált formájának segítségével is megadható:

$$[\text{H}^+] = [\text{H}^+]_0 e^{-k_0 t}. \quad (15)$$

A (15) összefüggés és a pH-t definiáló egyenlet együttese szolgáltatja a következő formulát:

$$\text{pH} = \text{pH}_0 + \frac{k_0}{\ln 10} t. \quad (16)$$

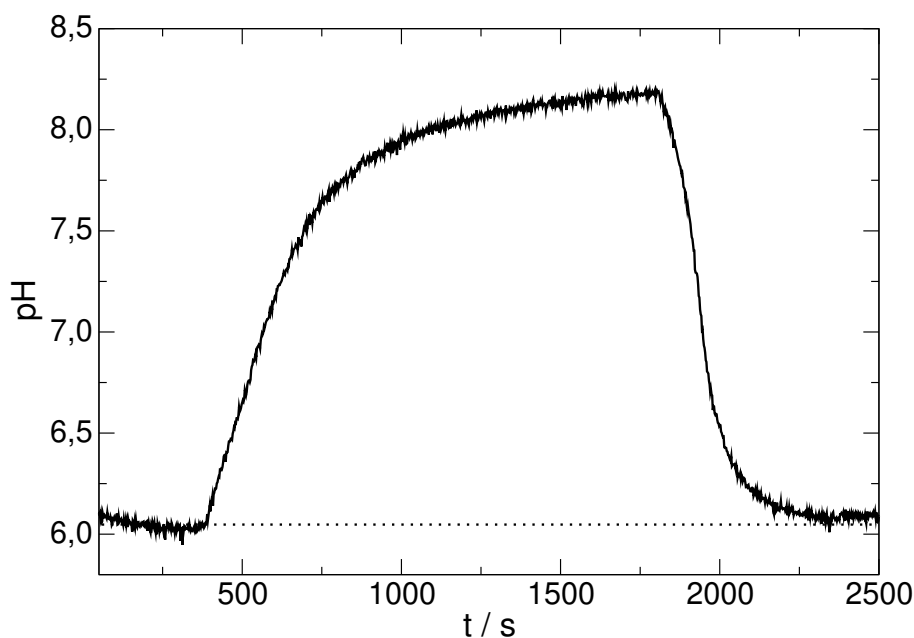
A (16) egyenlet értelmében, az idő függvényében ábrázolva a mért pH-t, a kapott egyenes meredeksége adja k_0 -t, amelyből kifejezhető a reaktor térfogata. A kalibráció során különböző áramlási sebességek mellett ugyanazon csövet használva $39,4 \pm 0,1 \text{ cm}^3$ -nek adódott a reaktortérfogat (29. ábra).



29. ábra. A térfogatmeghatározás során mért pH az idő függvényében a pumpa különböző fordulatszámánál ugyanazon cső használata során. —: 45 rpm; —: 30 rpm; —: 15 rpm.

A térfogat meghatározása után áttértem a CSTR-ben végrehajtott próbamérésekre. Mind az előkísérletek, mind az ezt követő méréseket az „A”-jelű Schiff-bázis esetében mutatom be. A két bemeneti csatlakozó közül az egyiket tápláltam be az abszolút etanolban feloldott imint, míg a másik csatlakozón keresztül a sósavoldat adagolása történt. A homogenitást folyamatos keverés segítségével biztosítottam, a termékoldat fokozatos elvezetését pedig a kivezető csatlakozón keresztül valósítottam meg. A rendelkezésre álló csövek átmérőjéből adódóan a CSTR-ben végrehajtott kísérletek során el kellett térnem a korábbi, üstreaktorban alkalmazott 10–90 V/V% etanol-víz oldószeraránytól és 14–86 V/V% etanol-víz aránnyal dolgoztam. Az előkísérletekhez kezdetben olyan imin törzsoldatokat készítettem, melyek reaktorba való beáramlást követő, térsebességgel súlyozott koncentrációja 0,56 mM-nak (c_k) adódott. A tesztelés során változtattam az áramlási sebességet a pumpa fokozatának módosításával: vagy a nagyobb értékektől a kisebbek felé haladva, majd onnan ismét növelve a fokozatot, vagy pedig ezzel ellentétesen. A stacionárius állapotot jellemző pH, azaz a pH_{stac} megállapításához azon regisztrált pH-értékek átlagát vettem alapul, amelyeket a pumpa fokozatának állítását megelőző 12 s alatt rögzítettem.

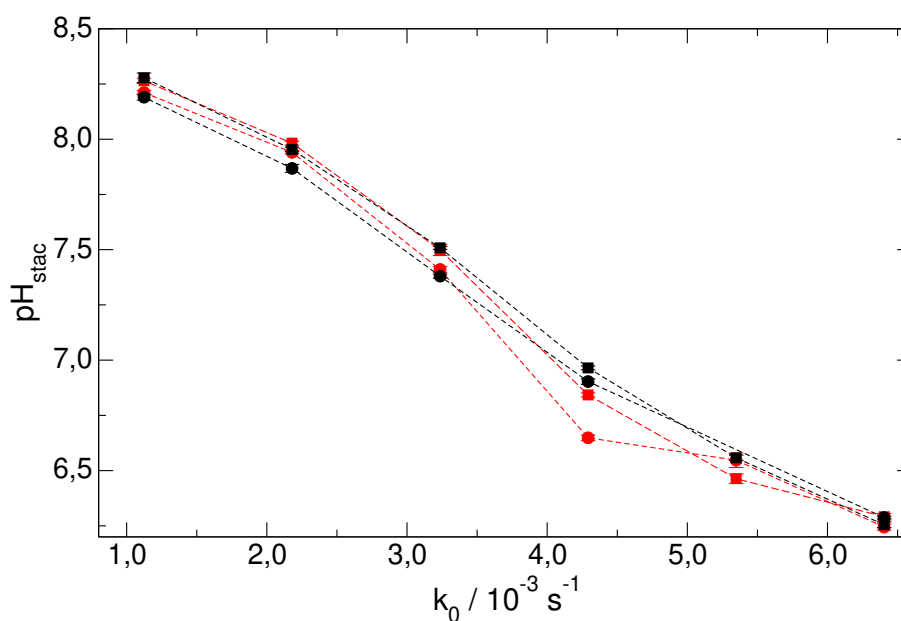
Következő lépésként a stacionárius állapot stabilitásának vizsgálatát tűztük ki célul. Ennek érdekében adott áramlási sebességgel juttattam be a reaktánsokat a CSTR-be, majd a tartózkodási idő háromszorosának letelte után leállítottam a perisztaltikus pumpát. Megvártam míg folyamatos keverés mellett állandósul a pH, majd ezt követően újra a korábbiak megfelelő sebességgel kezdtem el áramoltatni a Schiff-bázist és a sósavat, végezetül összevettem az ugyanahhoz a k_0 -hoz tartozó pH-értékeket. Az eredményeket a 30. ábra összegzi.



30. ábra. Stabilitásvizsgálat $k_0 = 0,0085 \text{ s}^{-1}$ térsebességnél.

A 30. grafikon alapján megállapítható, hogy $k_0 = 0,0085 \text{ s}^{-1}$ esetében stabil a stacionárius állapot, hiszen az áramlás újraindítása után is ugyanarra a pH-értékre áll be a rendszer azonos áramlási sebesség mellett.

A stabilitásvizsgálatot követően módosítottunk a kísérletek kivitelezésén. Ennek értelmében nem folyamatosan változtattam az áramlási sebességet, hanem a kívánt k_0 -értékeknél feltöltöttem a reaktort, majd a stabilitásvizsgálatnak megfelelő lépéseket végeztem el, összevetve az első és második áramoltatásnál megmutatkozó pH-értékeket. A kísérlet reprodukálhatóságának ellenőrzése céljából összevettem két olyan mérés azonos k_0 -értékeinél jelentkező stacionáris állapot pH-ját, amelynél a reaktorbeli imin- és sósavkoncentráció is megegyezett, valamint az oldatkészítés is külön-külön történt az egyes kísérletekhez. A 31. ábra alapján látható, hogy a párhuzamos kísérletek során a görbék nem teljesen fednek át egymással, a legnagyobb eltérés pedig a $k_0 = 4 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ érték közelében adódik. Az elkövetkezendő kísérletek során tehát figyelembe kellett venni, hogy az egyes pontok $\sim 0,3 \text{ pH}$ -értéknek megfelelő hibával terheltek. A továbbiakban a nyílt rendszerben kivitelezett mérésekhez ez utóbbi protokollt alkalmaztam.



31. ábra. A pH_{stac} a k_0 függvényében. A feketével és pirossal ábrázolt görbék párhuzamos méréseket jelölnek ($c(\text{imin})_k = 0,56 \text{ mM}$; $c(\text{HCl})_k = 0,1 \text{ mM}$). ●: az első stacionárius állapot mindkét koncentráció esetén, ■: az áramlás újraindítása után létrejövő állapotot jellemző pH_{stac} mindkét koncentrációnál.

6. Modellezés

A kísérletek kivitelezése mellett munkám igen fontos részét képezte a modellezés. A hidrogenáz autokatalitikus enzimreakciót modellezés szintjén vizsgáltam, hiszen a kísérleti eredményeket egy, a csoportunkkal kooperációban álló kutatócsoport bocsájtotta rendelkezésünkre. Ezzel szemben, az iminhidrolízist a már előzőekben is említett módon, kísérleti körülmények között is tanulmányoztam és az abból származó adatokra alapozva alkottuk meg a későbbiekben a modellünket és vizsgáltuk a reakcióhálót nyílt körülmények között is.

6.1. A hidrogenáz autokatalitikus enzimreakció

A hidrogenáz enzimek az élő szervezetben a következő reakciót katalizálják:



Ha ezen rendszert egy megfelelő elektronakceptor-molekulával látjuk el, akkor a (17) reakció a következőképpen egészül ki:



ahol az M az elektronakceptor szerepét tölti be. A kísérletek során *Thiocapsa roseopersicina*-ból izolált, *HynSL* enzimhez benzil-viologént adva elektronakceptorként, szabad szemmel is jól látható lila reakciófrontokat tudtak megfigyelni [142]. A vizuális követhetőség annak köszönhető, hogy csak és kizárólag az elektronakceptor redukált formája színes.

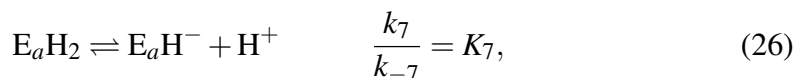
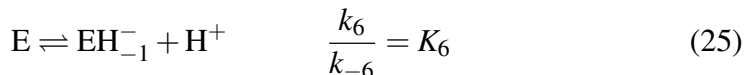
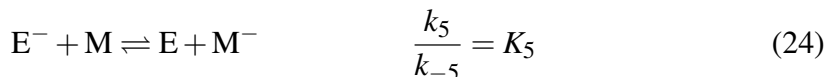
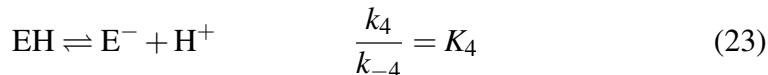
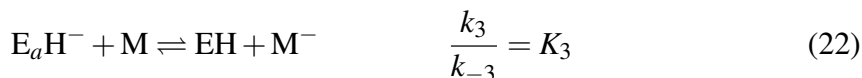
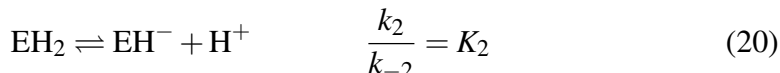
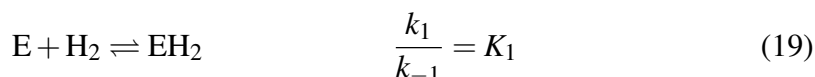
A modell megalkotásához számos olyan információt vettünk figyelembe, amely vagy a kísérleti körülményekből származott, vagy pedig a szakirodalomban volt fellelhető:

- A megfigyelések szerint kémiai front a termékoldat vagy az aktivált hidrogenáz befecskendezésével iniciálható, azaz az autokatalízis valószínűsíthetően egy vagy két enzimformához köthető. Az eredmények azt sugallták, hogy prion típusú az autokatalízis, azaz a folyamat során az enzim két konformerje lép egymással kölcsönhatásba [59].
- A fronterjedés sebessége arányosságot mutatott a teljes enzimkoncentráció négyzetgyökével, amely a négyzetes autokatalízis egyik indikátora [59, 142, 143].
- Mivel a kísérletek pufferált közegben, állandó hidrogénkoncentráció mellett mentek végbe, ezért ezeket konstans értékre állítottuk a modellben [60].
- Az enzimreakcióban valójában kettő autokatalitikus lépés figyelhető meg: az egyik az enzimcikluson kívül, az enzim aktiválási szakasza során jelentkezik – biztosítva ezzel a hidrogén kötőhelyeit elfoglaló, oxigéntartalmú részecskék eltávolítását –, a másik a

katalitikus cikluson belül jön létre és gondoskodik a frontsebesség enzimm koncentrációtól való függéséről. A reakció-diffúzió front kialakulásáért ez utóbbi felelős, így a modellreakcióban csak ezt vettük figyelembe [144, 145].

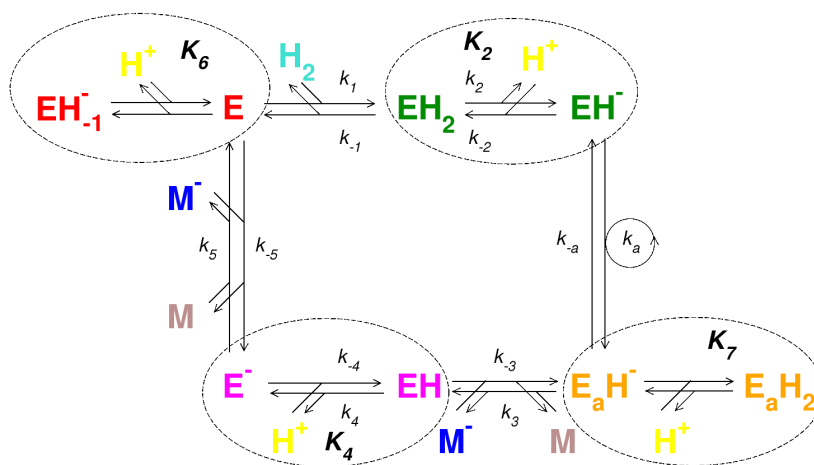
- A nem autokatalitikus lépést elhanyagoltuk, hiszen a folyamat kis sebességgel megy végbe [142].
- Annak érdekében, hogy a pH-függést alátámasszuk, két további, cikluson kívüli protonálódási lépést is bevezettünk, amely csökkentette az elegyben fellelhető aktív enzimm koncentrációt [146].

A modell felállításához a redoxireakciók és protonálódási/deprotonálódási folyamatok eredményeként létrejövő, lehető legkevesebb enzimm formát vettük figyelembe. Az így kapott modell részlépései a következőképpen alakultak [147]:



ahol E a szabad enzimm forma, EH_2 ennek teljesen redukált, míg EH^- ennek deprotonált formája. $E_a H^-$ -szal az enzimm autokatalitikus konformerjét jelöltük, amelynek protonált formáját az $E_a H_2$ reprezentálja a modellben. Abban az esetben, ha csak részlegesen redukálódik az enzimm, a létrejövő részecskét EH-val jelöljük, míg ennek deprotonált formájának az E^- felel meg. Nem feledkezhetünk meg a szabad enzimm deprotonált variánsáról sem, amelyhez az EH_{-1}^- jelölés tartozik. A fent felsorolt reakciókban szerepel az elektronakceptor molekula is M-mel reprezentálva, valamint ennek redukált formája M^- szimbólummal jelölve. A feltüntetett reakciókból álló háló sematikus rajzát a 32. ábra mutatja be.

A (19) egyenlet a szabad enzim teljes redukcióját, míg a (20) reakció a teljesen redukált forma deprotonálódását írja le. A (21) összefüggés az autokatalitikus lépés, amelynek során konformációváltozás eredményeként létrejön az autokatalizátor. A deprotonált E_aH^- forma a (22) folyamatban redukálja az elektronakceptort, amely ennek eredményeként lila színt ölt. Figyelembe vettük ezen kívül a részlegesen redukált forma, a szabad enzim és a teljesen redukált autokatalitikus konformer deprotonálódását is egyaránt – a (23), a (25) és a (26) reakciók –, valamint számoltunk a deprotonált enzim és elektronakceptor molekula közötti folyamattal is ((24) reakció).



32. ábra. *Thiocapsa roseopersicinából* izolált, *HynSL* enzim által katalizált folyamat sematikus rajza az elektronakceptorként szolgáló benzil-viologén jelenlétében. E a szabad enzim, EH_{-1}^- ennek deprotonált variánsa, EH_2 a teljesen redukált enzim, EH^- ennek deprotonált formája, E_aH^- az autokatalitikus enzimkonformer, E_aH_2 ennek protonált formája, EH a részlegesen redukált enzim, míg E^- ennek deprotonált formája, M az elektronakceptor, míg M^- az elektronakceptor deprotonált formája [147].

Az egyedi reakciókból származó, adott részecskékre vonatkozó differenciálegyenleteket [147] a következő összefüggés figyelembe vételével írtuk fel:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_i \nabla^2 c_i + f(c_i). \quad (27)$$

A (27) egyenletben a $D_i \nabla^2 c_i$ a diffúziós tag, D_i az i -edik komponens diffúziós együtthatója, c_i annak koncentrációját reprezentálja, míg $f(c_i)$ a kinetikából származó tag. Mivel a térbeli koordináták közül csak egyet, az x -szel jelöltet vettünk figyelembe, ezért a (27) összefüggés

a következőképpen alakult:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = D_i \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} + f(c_i). \quad (28)$$

A bruttó reakcióra felírható egy általános egyensúlyi állandó, mely a következő összefüggésekkel fejezhető ki:

$$\Delta_r G^\circ = -RT \ln K = -zF(E_{M/M^-}^\circ - E_{H^+/H_2}^\circ) = -zFE_{M/M^-}^\circ, \quad (29)$$

ahol $z = 2$, F a Faraday-állandó, R az egyetemes gázállandó, T a hőmérséklet, a standard elektródpotenciál pedig $E_{M/M^-}^\circ = 0,374$ V [148]. A teljes reakciójára definiálható egyensúlyi állandó a következőképpen alakul:

$$K = \frac{k_1 k_a k_3 k_5}{k_{-1} k_{-a} k_{-3} k_{-5}} K_2 K_4 \quad (30)$$

A (30) egyenlet kapcsolatot teremt a sebességi együtthatók között, azok nem kezelhetők ugyanis egymástól függetlenül. A modellezés során alkalmazott paraméterbázist a 4. táblázat szemlélteti.

4. táblázat. A hidrogénáz–benzil-viologén rendszer vizsgálata során alkalmazott paraméterek [147].

Együttható	Érték
k_1	$7,83 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$
k_{-1}	$3,54 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$
k_a	$2 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
k_{-a}	$10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
k_3	$157 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
k_{-3}	$60 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
k_5	$60 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
K_2	10^{-3}
K_4	10^{-8}
K_6	10^{-6}
K_7	10^{-3}

A különböző enzimformákhoz rendelhető diffúziós együtthatókat (D_E) egyenlőnek tekintettük egymással és ugyanígy jártunk el az elektronakceptor-molekula semleges és redukált formájának (D_M) esetén is. Mivel a méretét tekintve az enzim messze meghaladja az elektronakceptort, ezért feltételeztük, hogy diffúziós koefficiense a méretkülönbségből adó-

dóan kisebb értéket vesz fel. Bevezettünk egy δ -val jelölt viszonyszámot:

$$\frac{D_M}{D_E} = \delta = 3. \quad (31)$$

A (31) összefüggés D_M és D_E egymáshoz viszonyított arányát adja meg.

A továbbiakban a protonálódási egyensúlyokat gyors előegyensúlyként kezeltük, melynek köszönhetően bevezethettük az alábbi E_i teljes koncentrációkat:

$$E_1 = [E] + [EH^-] \quad (32)$$

$$E_2 = [EH_2] + [EH^-] \quad (33)$$

$$E_3 = [E_aH^-] + [E_aH_2] \quad (34)$$

$$E_4 = [EH] + [E^-]. \quad (35)$$

Ezeket felül a további koncentrációjelöléseket alkalmaztuk:

$$M = [M] \quad (36)$$

$$M_r = [M^-]. \quad (37)$$

Végezetül bevezetésre kerültek az enzim protonált és deprotonált formájának arányát szolgáltatató összefüggések is:

$$Q_i = \frac{[H^+]}{([H^+] + K_i)} \quad (38)$$

$$Q_{-i} = \frac{K_i}{([H^+] + K_i)}, \quad (39)$$

ahol Q_i a protonált formára, Q_{-i} a deprotonált formára vonatkozik, K_i pedig az i -edik reakció egyensúlyi állandóját jelöli. A fentebb ismertetett (32) – (38) összefüggések alkalmazásával a következő egyenleteket kaptuk:

$$\frac{\partial E_1}{\partial t} = D_E \frac{\partial^2 E_1}{\partial x^2} - k_1 Q_6 E_1 + k_{-1} Q_2 E_2 + k_5 M Q_{-4} E_4 - k_{-5} M_r Q_6 E_1 \quad (40)$$

$$\frac{\partial E_2}{\partial t} = D_E \frac{\partial^2 E_2}{\partial x^2} + k_1 Q_6 E_1 - k_{-1} Q_2 E_2 - k_a Q_{-2} E_2 Q_{-7} E_3 + k_{-a} (Q_{-7} E_3)^2 \quad (41)$$

$$\frac{\partial E_3}{\partial t} = D_E \frac{\partial^2 E_3}{\partial x^2} + k_a Q_{-2} E_2 Q_{-7} E_3 - k_{-a} (Q_{-7} E_3)^2 - k_3 M Q_{-7} E_3 + k_{-3} M_r Q_4 E_4 \quad (42)$$

$$\frac{\partial E_4}{\partial t} = D_E \frac{\partial^2 E_4}{\partial x^2} + k_3 M Q_{-7} E_3 - k_{-3} M_r Q_4 E_4 - k_5 M Q_{-4} E_4 + k_{-5} M_r Q_6 E_1 \quad (43)$$

$$\frac{\partial M_r}{\partial t} = D_M \frac{\partial^2 M_r}{\partial x^2} + k_3 M Q_{-7} E_3 - k_{-3} M_r Q_4 E_4 + k_5 M Q_{-4} E_4 - k_{-5} M_r Q_6 E_1. \quad (44)$$

A dimenziómentesítés érdekében definiáltunk dimenziómentes koncentrációkat (e_i , m és m_r) – melyeket az egyes komponensek koncentrációinak teljes enzimkoncentrációra (E_T)

és akceptor-koncentrációra (M_T) történő vonatkoztatásából kaptunk (5. táblázat) –, valamint κ_i -vel jelölt dimenziómentes sebességi együtthatókat (6. táblázat).

5. táblázat. A modellben fellelhető részecskék koncentrációi, a dimenziómentesített koncentrációk és az azokat definiáló összefüggések [147].

Vonatkoztatott koncentráció	Dm. koncentráció	Összefüggés
E_i	e_i	$e_i = \frac{E_i}{E_T}$
M	m	$m = \frac{M}{M_T}$
M_r	m_r	$m_r = \frac{M_r}{M_T}$

6. táblázat. A modell sebességi együtthatói, a dimenziómentesített sebességi együtthatók és az azokat definiáló összefüggések [147].

Sebességi együttható	Dm. sebességi együttható	Összefüggés
k_1	κ_1	$\kappa_1 = \frac{k_1 Q_6}{k_a E_T}$
k_{-1}	κ_{-1}	$\kappa_{-1} = \frac{k_{-1} Q_2}{k_a E_T}$
k_3	κ_3	$\kappa_3 = \frac{k_3 Q_{-7}}{k_a}$
k_{-3}	κ_{-3}	$\kappa_{-3} = \frac{k_{-3} Q_4}{k_a}$
k_a	κ_a	$\kappa_a = Q_{-2} Q_{-7}$
k_{-a}	κ_{-a}	$\kappa_{-a} = \frac{k_{-a} Q_{-7}^2}{k_a}$
k_5	κ_5	$\kappa_5 = \frac{k_5 Q_{-4}}{k_a}$
k_{-5}	κ_{-5}	$\kappa_{-5} = \frac{k_{-5} Q_6}{k_a}$

Ezt követően a (40) – (44) egyenletekbe behelyettesítettük a dimenziómentes mennyiségeket, melynek eredményeként az alábbi összefüggéseket kaptuk:

$$\frac{\partial e_1}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 e_1}{\partial \xi^2} - \kappa_1 e_1 + \kappa_{-1} e_2 + \kappa_5 m e_4 R - \kappa_{-5} m_r e_1 R \quad (45)$$

$$\frac{\partial e_2}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 e_2}{\partial \xi^2} + \kappa_1 e_1 - \kappa_{-1} e_2 - \kappa_a e_2 e_3 + \kappa_{-a} e_3^2 \quad (46)$$

$$\frac{\partial e_3}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 e_3}{\partial \xi^2} + \kappa_a e_2 e_3 - \kappa_{-a} e_3^2 - \kappa_3 m e_3 R + \kappa_{-3} m_r e_4 R \quad (47)$$

$$\frac{\partial e_4}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 e_4}{\partial \xi^2} + \kappa_3 m e_3 R - \kappa_{-3} m_r e_4 R - \kappa_5 m e_4 R + \kappa_{-5} m_r e_1 R \quad (48)$$

$$\frac{\partial m_r}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 m_r}{\partial \xi^2} + \kappa_3 m e_3 R - \kappa_{-3} m_r e_4 R + \kappa_5 m e_4 R - \kappa_{-5} m_r e_1 R, \quad (49)$$

ahol az R az enzim és elektronakceptor teljes koncentrációjának arányát ($R = M_T/E_T$), az e_1 a szabad enzimet, az e_2 a hidrogén által teljesen redukált formáját, az e_3 autokatalitikus konformerét, az e_4 pedig a részlegesen redukált részecskét jelöli. A dimenziómentes hely- és időkoordináták a következőképpen alakultak:

$$\xi = x \left(\frac{k_a E_T}{D_E} \right)^{1/2} \quad (50)$$

$$\tau = k_a E_T t. \quad (51)$$

Az egyenletrendszer megoldásához *CVODE* programcsomagot használtunk BDF integrálórutinnal. Zéró fluxus peremfeltétel mellett, 1,0 rácstávolsággal, [0, 12000] intervallumban végeztük a futtatásokat 10^{-11} relatív és 10^{-15} abszolút hiba mellett. A modellezésnél használt paraméterfájl az *F. 6.* fejezetben található.

A kísérlettel való összevethetőség érdekében vizsgáltuk a front terjedési sebességét is. Ehhez a modellfuttatások alapján a front pozíciójának változását követtük nyomon. A frontpozíció ahhoz a dimenziómentes térbeli koordináta-hoz rendelhető, melynél az autokatalizátor képződési sebessége eléri maximális értékét. A frontpozíciót ábrázolva a térbeli koordináta függvényében, a kapott pontokra illesztett egyenes meredeksége szolgáltatja a front terjedési sebességét. Ezt követően a dimenziómentes térbeli koordináta függvényében ábrázoltuk az egyes komponensek dimenziómentes koncentrációit adott R -arányoknál és monitoroztuk a megjelenő front tulajdonságait. Mindemellett monitoroztuk a hidrogenáz enzim aktivitását is a pH függvényében, melyhez az addig konstanst értéken tartott hidrogenion-koncentrációt változtattuk.

6.2. Az iminhidrolízis

6.2.1. Iminhidrolízis zárt rendszerben

Az iminhidrolízis modelljének alapját a zárt rendszerben, üstreaktorban végzett kísérletek adták. Az egyes sebességi együtthatók és egyensúlyi állandók illesztéssel történő meghatározásához a kapott kísérleti görbéket használtuk fel a *Copasi* programcsomagban. Első lépésként az általunk feltételezett, kezdeti mechanizmus elemi reakcióit adtuk meg a programban, amely automatikusan megalkotta az adott részecskékre vonatkozó közösleges differenciálegyenleteket. Ezt követően, a kísérleti görbéket – melyeket előzetes átalakítottunk $[\text{OH}^-]$ vs. t összefüggésekké – a programban kiindulási adatsorként adtuk meg és Levenberg-Marquardt módszerrel elvégeztük az illesztést. Néhány paramétert állandó értéként adtuk meg: a k_{-1} , k_{-3} és k_{-4} esetében diffúziókontrolláltak tekintettük a reakciókat ($5 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ vagy $1 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), a K_w és K_7 egyensúlyi állandókat pedig irodalmi adatokból származtattuk [149]. Bevezetésre került egy ζ -vel jelölt együttható is (0,3-1,5 közötti értékkel), amely az iminek viszkozitásából származó bemérési bizonytalanságot foglalta ma-

gába. Az illesztések során a kiindulási reakciómechanizmust bővítettük egyéb reakciókkal egészen addig, amíg megfelelő nem lett az illesztés. A végső modell hét elemi lépésből és nyolc különböző részecskéből épül fel [140]. A Schiff bázis (S) gyenge bázisként viselkedik, protonálódása pedig a



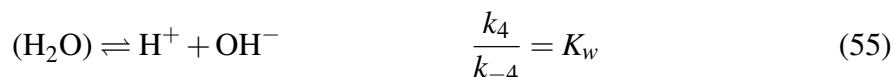
reakció szerint megy végbe. Ezt követően a protonált Schiff-bázis (SH^+) aminná (B) és aldehiddé (Ox) alakul a



egyenletnek megfelelően. Figyelembe kell venni, hogy az amin gyenge bázisként viselkedik, mely a következőképpen írható le:



Az (54) reakcióban feltüntetett BH^+ az amin protonált formájához rendelhető. Mivel a kezdeti reaktánsanyag csak kismértékben savas, így nem kerülhető el a víz autoprotolízisének figyelembe vétele a



reakció szerint. Az autokatalitikus folyamatokban minden esetben végbemeleg az autokatalitikus reakcióúttal párhuzamos nemkatalizált, azaz direkt lépés is, mely az általunk vizsgált reakcióhálóban



egyenletnek megfelelően alakul. A vizsgált iminek speciális, intramolekuláris hidrogénhidjának köszönhetően beépítésre került az ún. hidroxidion-függő lépés is:



Az (57) reakció termékei között megjelenik az ún. fenolát is (Ox^-), amely az iminek hidrolízise során képződő szalicilaldehid deprotonált formája. Ebből adódóan figyelembe kell venni a fenolát protonálódási egyensúlyát is:



Annak érdekében, hogy a rendszer reakcióhálóként történő létezését és kooperatív viselkedését alátámasszuk, a nyolcváltozós modellt kétváltozósá alakítottuk úgy, hogy az (52), az (54), az (55) és az (58) reakciót gyors előegyensúlyként kezeltük, így bevezethettük az iminre (S_T), az aminra (B_T) és az aldehidre vonatkozó (Ox_T) teljes koncentrációkat. A Schiff-bázisra vonatkozó teljes koncentráció, azaz $S_T = [S] + [SH^+]$ felhasználásával a S_T időbeli változása kifejezhető:

$$\frac{dS_T}{dt} = \frac{d[S]}{dt} + \frac{d[SH^+]}{dt} = -k_2[SH^+][OH^-] - k_5[SH^+] - k_6[S][OH^-]. \quad (59)$$

Ha a Schiff bázishoz rendelhető protonálódási egyensúlyi állandót, $K_1 = \frac{[SH^+][OH^-]}{[S]}$ összefüggést behelyettesítjük az $[S] = S_T - [SH^+]$, valamint $[SH^+] = S_T - [S]$ egyenletekbe, akkor az S_T időbeli változása felírható a következőképpen:

$$\frac{dS_T}{dt} = -S_T \frac{K_1 k_2 [OH^-] + K_1 k_5 + k_6 [OH^-]^2}{K_1 + [OH^-]}. \quad (60)$$

A fentiekben ismertetet gondolatmenetet alkalmazva, a teljes aminkoncentrációt szolgáló egyenlet, a $B_T = [B] + [BH^+]$ ismeretében a B_T időbeli változása, mely a $\frac{dB_T}{dt}$ ellentettje, az alábbi formában adható meg:

$$\frac{dB_T}{dt} = \frac{d[B]}{dt} + \frac{d[BH^+]}{dt} = k_2[SH^+][OH^-] + k_5[SH^+] + k_6[S][OH^-]. \quad (61)$$

Végül a szalicilaldehid képződésére is alkalmaztuk a gyors egyensúlyi közelítést. Ehhez figyelembe kellett venni, hogy a teljes aldehidkoncentrációt a szabad aldehid- és fenolát-koncentráció összege szolgáltatja, azaz $Ox_T = [Ox] + [Ox^-]$. A sztöchiometriából adódóan $\frac{dOx_T}{dt} = -\frac{dS_T}{dt}$, valamint a szalicilaldehid deprotonálódási egyensúlyi állandójából levezethető az $[Ox^-] = Ox_T \frac{[OH^-]}{K_7 + [OH^-]}$ összefüggés is, amely felhasználható az egyszerűsítéshez. A fentiek figyelembe vételével a következő összefüggéshez juthatunk:

$$B_T = Ox_T = S_{T,0} - S_T, \quad (62)$$

ahol az $S_{T,0}$ a kezdeti teljes iminkoncentrációt jelöli. A (62) egyenlet abban az esetben alkalmazható, ha a kiindulási imin nem tartalmaz bomlásterméket.

A protonált imin, a protonált amin, a hidrogénion és a fenolát koncentrációjának időbeli változásának segítségével megadható a hidroxidionok időbeli változása is egyaránt:

$$\frac{d[OH^-]}{dt} = \frac{d[SH^+]}{dt} + \frac{d[BH^+]}{dt} + \frac{d[H^+]}{dt} - \frac{d[Ox^-]}{dt}. \quad (63)$$

A (63) egyenlet figyelembe vételével a $\frac{d[SH^+]}{dt}$, $\frac{d[BH^+]}{dt}$, $\frac{d[H^+]}{dt}$ és $\frac{d[Ox^-]}{dt}$ összefüggések a

következő formában írhatók fel:

$$\frac{d[\text{SH}^+]}{dt} = \frac{d}{dt} \left(S_T \frac{K_1}{K_1 + [\text{OH}^-]} \right) = \frac{K_1}{K_1 + [\text{OH}^-]} \frac{dS_T}{dt} - \frac{K_1 S_T}{(K_1 + [\text{OH}^-])^2} \frac{d[\text{OH}^-]}{dt} \quad (64)$$

$$\frac{d[\text{BH}^+]}{dt} = \frac{d}{dt} \left(B_T \frac{K_3}{K_3 + [\text{OH}^-]} \right) = -\frac{K_3}{K_3 + [\text{OH}^-]} \frac{dS_T}{dt} - \frac{K_3 (S_{T,0} - S_T)}{(K_3 + [\text{OH}^-])^2} \frac{d[\text{OH}^-]}{dt} \quad (65)$$

$$\frac{d[\text{H}^+]}{dt} = \frac{d}{dt} \frac{K_w}{[\text{OH}^-]} = -\frac{K_w}{([\text{OH}^-])^2} \frac{d[\text{OH}^-]}{dt} \quad (66)$$

$$\frac{d[\text{Ox}^-]}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{Ox_T [\text{OH}^-]}{K_7 + [\text{OH}^-]} \right) = -\frac{[\text{OH}^-]}{K_7 + [\text{OH}^-]} \frac{dS_T}{dt} + \frac{K_7 (S_{T,0} - S_T)}{(K_7 + [\text{OH}^-])^2} \frac{d[\text{OH}^-]}{dt}. \quad (67)$$

A teljes koncentrációk és gyors előegyensúlyok felhasználásával tehát két változóra, a korábban bemutatott teljes iminkoncentrációra ((60) összefüggés) és a (64), a (65), a (66), valamint a (67) egyenlet (63) összefüggésbe való behelyettesítésével kapott hidroxidionkoncentrációra redukálható a modell, melyeket a 7. 2. 4. fejezetben mutatok be részletesen.

6.2.2. Iminhidrolízis nyílt rendszerben

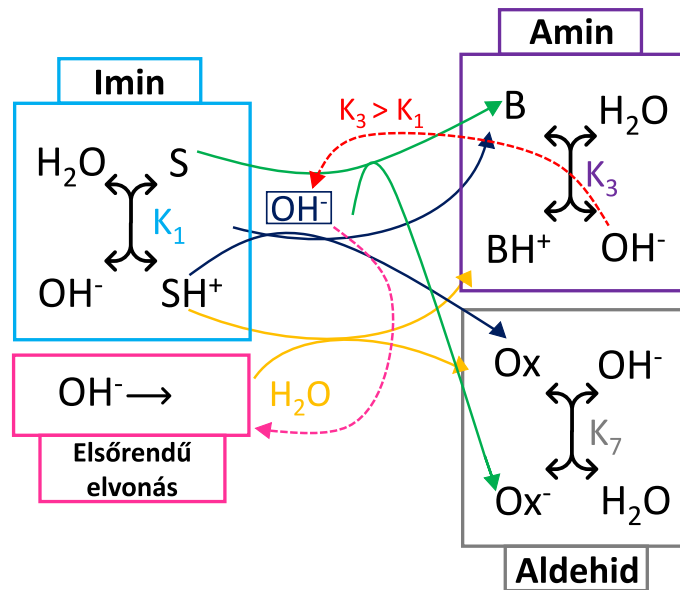
Az eredeti nyolcváltozós modellt kiegészítettük egy általános, elsőrendű elvonó lépéssel, valamint áttértünk nyílt rendszerre. Ennek megfelelően az elvonó lépés a következőképpen alakult:



A nyílt rendszer a k_0 -lal jelölt térsebességgel jellemezhető, mely az összes részecske koncentrációjának időbeli változását leíró differenciálegyenletben megjelenik. Ezt a hidroxidion példáján mutatom be:

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{OH}^-]}{dt} = & k_1[\text{S}] - k_{-1}[\text{SH}^+][\text{OH}^-] - k_2[\text{SH}^+][\text{OH}^-] \\ & + k_3[\text{B}] - k_{-3}[\text{BH}^-][\text{OH}^-] + k_4 - k_{-4}[\text{H}^+][\text{OH}^-] \\ & - k_6[\text{S}][\text{OH}^-] + k_7[\text{Ox}^-] - k_{-7}[\text{Ox}][\text{OH}^-] + k_0([\text{OH}^-]_0 - [\text{OH}^-]). \end{aligned} \quad (69)$$

Az elsőrendű elvonással kiegészített iminhidrolízis alapmodelljének sematikus ábrája a következőképpen alakult:



33. ábra. Az iminhidrolízis elsőrendű elvonással kiegészített és nyílt rendszerre kiterjesztett modelljének sematikus rajza. Az S a Schiff-bázist, SH^+ ennek protonált formáját, B az amin, BH^+ ennek protonált formáját, Ox az aldehidet, Ox^- pedig a fenolátot jelöli.

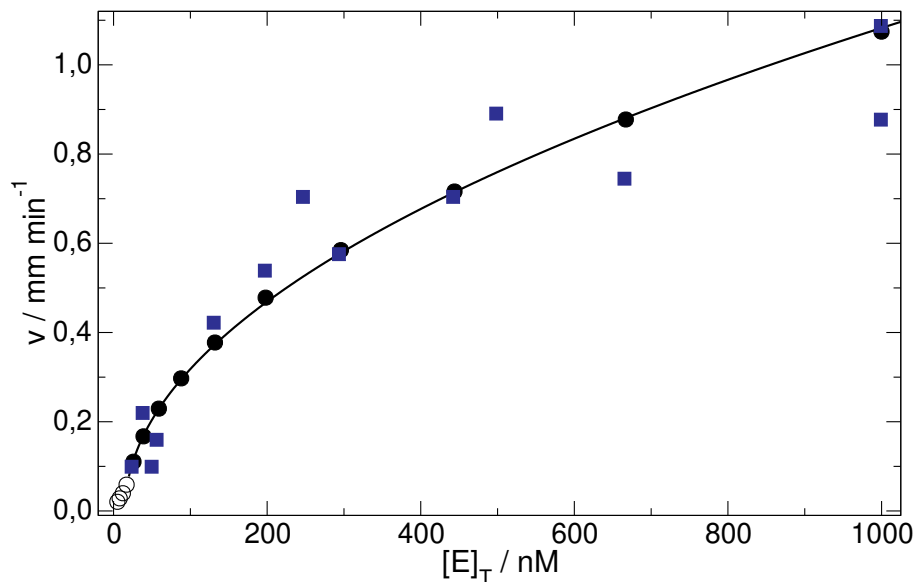
Mivel a *Copasi* programcsomag nyílt rendszerben végzett modellezéshez nem használható egyszerűen, a további futtatásokat az *XPPAUT-AUTO* programcsomagban hajtottuk végre. Az *XPPAUT* egy paraméterfájlt olvas be, amely tartalmazza a paraméterként megadott változókat, az adott részecskére vonatkozó differenciálegyenleteket, a kiindulási koncentrációkat, a számolás lépésközét, ill. a relatív és abszolút toleranciákat. Az alkalmazott paraméterfájlt az F. 7. fejezet tartalmazza. Az *AUTO* program segítségével a továbbiakban a reakcióháló dinamikai sajátosságait vizsgáltuk.

7. Eredmények

7.1. Autokatalízis a hidrogenáz enzimreakcióban

A front olyan térbeli mintázat, mely előtt az általában instabil reaktánsállapot, míg az mögött a stabil termékállapot található [12]. Ha a hidrogenáz–benzil-viologén rendszerben elhanyagoljuk a direkt reakciót és csak az autokatalitikus lépéssel számolunk, akkor a reakció során a két stacionárius állapot a következőképpen alakul: a reaktánsállapot, melyre az autokatalitikus konformer hiánya és a nagyobb mennyiségben jelen lévő nemredukált elektronakceptor a jellemző, ezzel szemben a redukált elektronakceptor számottevő koncentrációja indikálja a termékállapotot.

A hidrogenáz–benzil-viologén rendszer vizsgálatának alapjául a kutatócsoportunkkal kooperációban álló biológus csoport korábbi mérési eredményei szolgáltak. A kísérleteket nátrium-foszfát pufferrel biztosított $\text{pH} = 7$ értéken, $24\text{ }^\circ\text{C}$ -on hajtották végre egy speciális reaktorban, folyamatos hidrogéngázzal történő átöblítés mellett. Időben nyomon követték a radiálisan terjedő front helyzetét, melyből meghatározták a front terjedési sebességét különböző teljes enzimkoncentrációknál [142]. A kísérletnek megfelelően, a szimulációk során $E_T = 5 \cdot 10^{-7}\text{ M}$ és $M_T = 5,5 \cdot 10^{-2}\text{ M}$ kiindulási koncentrációértékekkel dolgoztunk, mely $R = 1,1 \cdot 10^5$ arányt eredményezett, a hidrogénion-koncentrációt pedig $\text{pH} = 7$ -nek megfelelő értékre állítottuk. A front terjedési sebességének vizsgálatánál a szimulációk során homogén rendszerből indultunk ki és perturbáltuk a rendszer a frontinicializálás érdekében. A kísérleti és a modellezésből származó eredményeket a 34. ábrán vettem össze.



34. ábra. A frontsebesség a teljes enzimkoncentráció függvényében a kísérletek és a szimulációk esetén. ○: stabil reaktánsállapot a modellezés során; ●: instabil reaktánsállapot; ■: kísérletből származó eredmények [147].

Látható, hogy a teljes enzimkoncentráció növelésével a frontsebesség négyzetgyökös függést mutat, mind a kísérletek, mind a modellezés esetében. Ezek pontos összehasonlításának érdekében megvizsgáltuk a mérések és szimulációk során kapott pontokra illesztett négyzetgyökös függvény tengelymetszet-értékeit. A szimulációk eredményeként a következőképpen alakult a frontsebesség a teljes enzimkoncentráció függvényében:

$$v/\text{mm min}^{-1} = (3,45 \pm 0,01) \times 10^{-2} \sqrt{E_T/(\text{nM}) - (15,0 \pm 0,9)}. \quad (70)$$

A (70) összefüggés alapján a tengelymetszet $15,0 \pm 0,9$ nM teljes enzimkoncentrációt eredményezett, mely jól megközelítette a kísérletek során kapott 18 nM mennyiséget. Eredményeink alapján elmondható, hogy a megalkotott modell jól illusztrálja a kísérleti eredményeket.

A front terjedése során az autokatalitikus lépés vékony határrétegben játszódik le, miközben az instabil reaktánsállapotból stabil termékállapot keletkezik. A frontalak vizsgálatokor kiindulásként két stacionárius állapot, a reaktáns- és termékállapot lelhető fel, melyek térben elkülönülnek egymástól. A rendszer termékállapota minden esetben stabil, a reaktánsállapot azonban az összetételtől és sebességi együtthatóitól függően lehet stabil és instabil egyaránt. Ennek nyomon követése érdekében lineáris stabilitásvizsgálatot végeztünk, azaz a rendszer stacionárius állapotaihoz rendelhető Jakobi-mátrix sajátértékeinek előjeleit vizsgáltuk. A stabilitást meghatározó

$$\lambda_1 = \frac{\kappa_1 \kappa_a - \kappa_3 R (\kappa_1 + \kappa_{-1})}{\kappa_1 + \kappa_{-1}} \quad (71)$$

összefüggéssel leírható sajátérték pozitív és negatív előjelűnek is adódhat. A stabilitásbeli változás abban a pontban következik be, amikor $\lambda_1 = 0$. Ezt behelyettesítve a (71) egyenletbe, adódik a következő egyenlet, mely megadja azt a kritikus R -értéket (R_c), melyben a sajátérték előjelet vált:

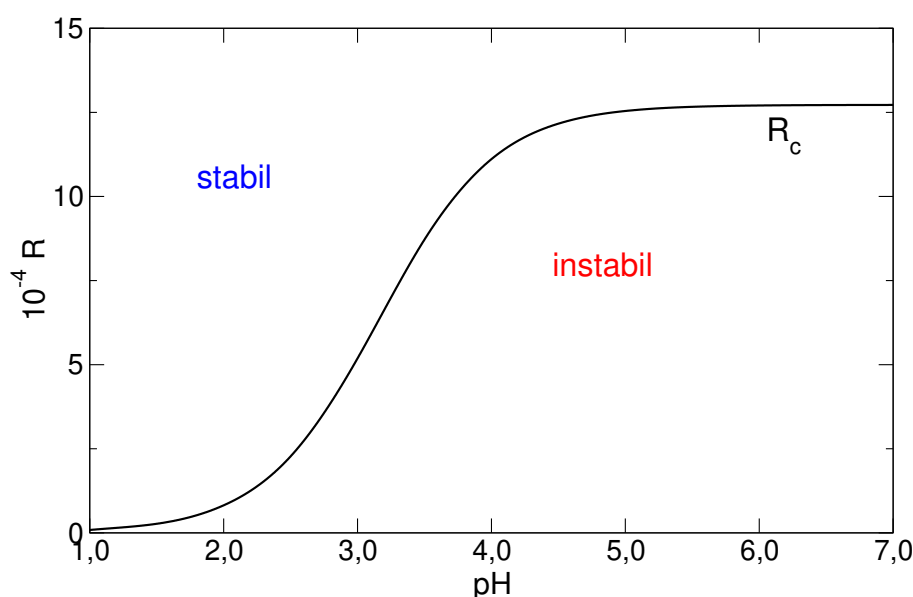
$$R_c = \frac{\kappa_1 \kappa_a}{\kappa_3 (\kappa_1 + \kappa_{-1})}. \quad (72)$$

A (72) egyenletbe behelyettesítve a dimenziómentes paramétereket szolgáló összefüggéseket (6. táblázat) kapjuk a

$$R_c = \frac{K_2 k_a k_1}{k_3 (k_1 ([\text{H}^+] + K_2) + k_{-1} ([\text{H}^+] + K_6))} \quad (73)$$

kifejezést. A (72) és (73) egyenlet által definiált kritikus R -érték felett a reaktánsállapot stabil, kísérleti úton sem tapasztalható frontképződés/terjedés, míg az R_c -érték alatt instabilnak tekinthető a stacionárius állapot. A korábbiakban a 34. ábrán üres karikákkal azon reaktánsösszetételek jelöltük, melyek a fentiek alapján stabilak. Kísérleti úton ezeknél nem jelenik meg a front, ám modellezés útján ezek is vizsgálhatók. A (73) összefüggés magában hor-

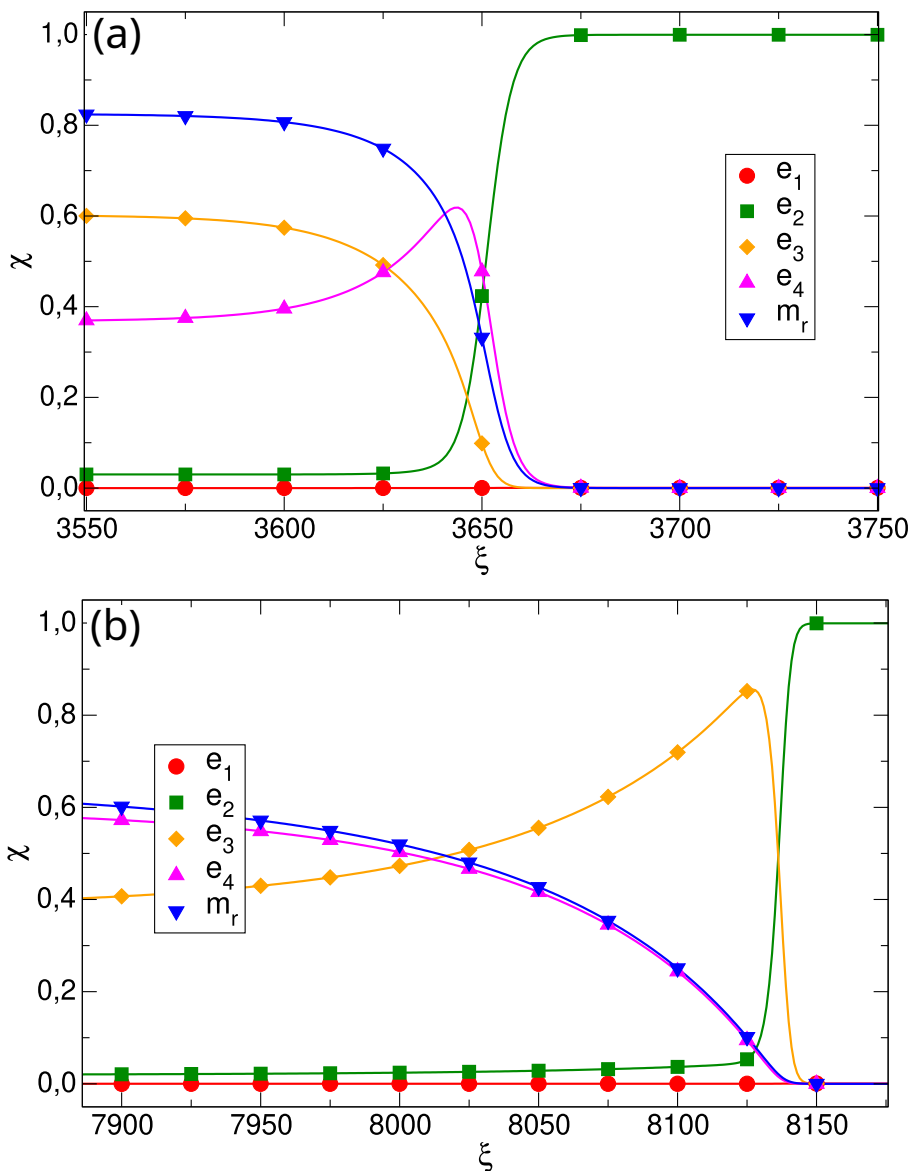
dozza a hidrogénion-koncentrációtól való függést, így elmondható hogy az R_c pH-függést mutat. Ezen összefüggés lehetőséget teremtett a különböző pH-értékekhez tartozó R_c tanulmányozására, melyet a 35. ábra mutat be.



35. ábra. Az R -arány a pH függvényében. A folytonos görbe az R_c -t jelöli, mely felett stabil, alatt pedig instabil a stacionárius állapot [147].

A kritikus koncentrációarányt fekete görbével jelöltük, mely alatt instabil, felette pedig stabil a reaktánsállapot. A pH növelésével kezdetben az R_c -arány kismértékben, majd a nagyobb pH felé haladva szignifikánsan nő, egy adott ponton túl pedig állandósul. A $\text{pH} < 2$ értékek esetén a stabil R_c -értéke megközelítőleg 0, ezzel szemben $\text{pH} > 5$ -nél még 100000-szeres elektronakceptor feleslegnél is instabil a stacionárius állapot.

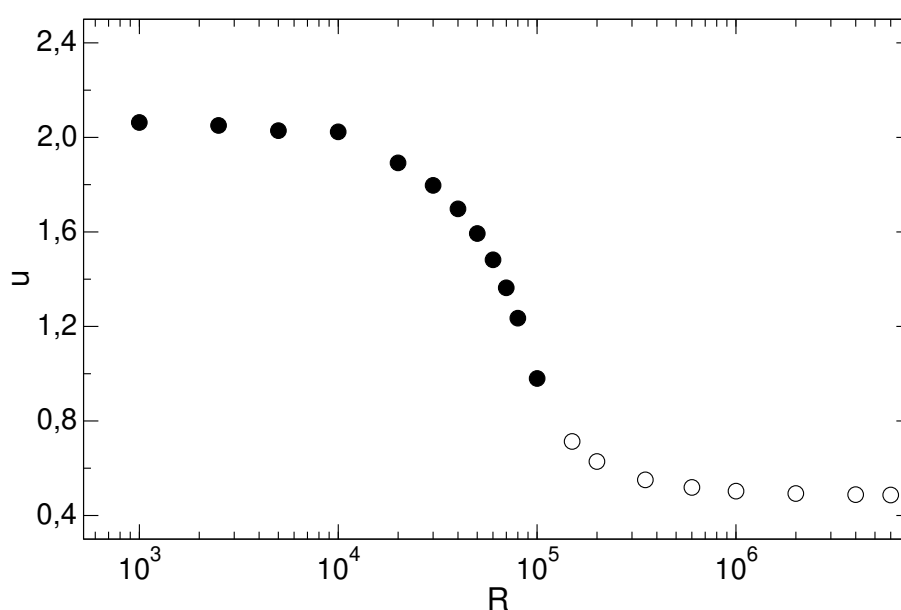
Mivel megállapítható, hogy a stabilitást számottevő mértékben befolyásolja a teljes elektronakceptor- és teljes enzimkoncentráció egymáshoz viszonyított aránya, a következőkben az egyes részecskék stacionárius koncentrációit különböző R -értékeknél vizsgáltuk a dimenziómentes helykoordináta függvényében (36. ábra). A front minden esetben balról jobbra terjed a χ dimenziómentes koordináta függvényében. A rendszer vizsgálatakor két, egymástól jelentős mértékben eltérő frontalak figyelhető meg attól függően, hogy a reaktánsok koncentrációinak aránya hogyan alakul. Abban az esetben, ha jelentős feleslegben van az elektronakceptor (36. ábra (a)), akkor a kialakuló front éles és az elektronakceptor redukciója, valamint az autokatalitikus lépés térben és időben is egyszerre megy végbe. Látható, hogy az autokatalizátor dimenziómentes koncentrációja (sárgával jelölve) a dimenziómentes térkoordináta mentén jobbra haladva egyszerre csökken az elektronakceptor redukált formájának dimenziómentes koncentrációjával (kékkel jelölve).



36. ábra. Az $R = 3,5 \cdot 10^5$ (a) és $R = 2,5 \cdot 10^3$ arányoknál kapott frontprofilok. Dimenziómentes \bullet : szabad enzimm koncentráció (e_1); \blacksquare : teljesen redukált enzimm koncentráció (e_2); \blacklozenge : autokatalitikus konformer koncentráció (e_3); \blacktriangle : részlegesen oxidált enzimm koncentráció (e_4); \blacktriangledown : redukált elektronakceptor- koncentráció (m_r) [147].

Ezzel szemben, kisebb R -arányoknál a kialakuló front sokkal diffúzabb, elmosódottabb alakot ölt (36. ábra (b)). Ennek oka az elektronakceptor-redukció tér- és időbeli szeparációjában keresendő. Követve az autokatalizátor dimenziómentes koncentrációjához rendelhető sárga görbe alakulását a dimenziómentes térkoordináta függvényében megállapítható, hogy az autokatalitikus lépés térben távolabb játszódik le, mint az elektronakceptor redukciója. Az m_r koncentráció egyenesen csökken χ növelésével, míg az e_3 dimenziómentes koncentráció egy lokális maximumot követően csökken drasztikus mértékben.

A következőkben tanulmányoztuk a dimenziómentes frontsebesség (u) és az R -arány közötti kapcsolatot is, hiszen az előzőekben bemutatott eredményeink lehetővé tették a dimenziómentes frontsebesség (u) definiálását a front pozíciójának időbeli változása során. A frontpozíció megadható az autokatalizátor képződési sebességének maximumához rendelhető dimenziómentes térkoordináta, azaz χ -érték szerint. Az u -t ábráztuk a hozzá rendelhető teljes elektronakceptor- és teljes enzimkoncentráció arányának függvényében úgy, hogy külön jelöltük a stabil és az instabil értékeket (37. ábra). Azokban a tartományokban, ahol $R > 10^6$ vagy $R < 10^4$, a dimenziómentes frontsebesség független az R -tól. Az R növelésével az u csökkenni kezd, majd a stacionárius állapot stabilá válik. Az u változása a teljes enzim és elektronakceptor-koncentráció arányának függvényében csak modellezés útján kivitelezhető, hiszen stabil reaktánsállapotból nem inicializálható front kísérleti úton.

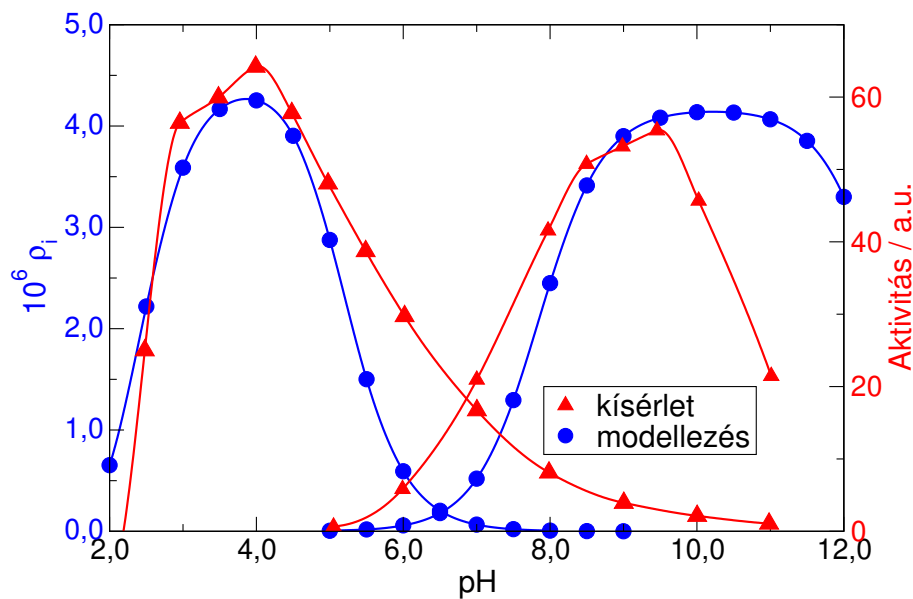


37. ábra. A dimenziómentes frontsebesség az R -arány függvényében. ○: stabil stacionárius állapot; ●: instabil stacionárius állapot [147].

Végezetül az enzimaktivitás pH-függésének meghatározására tértünk át, ugyanis a hidrogenáz pH-tól függően képes katalizálni a hidrogén oxidációját és a hidrogénionok redukcióját egyaránt [60]. Ehhez egy, már meglévő kutatás [146] kísérleti eredményeit használtuk fel, melyet összevetettünk a modellünk által szolgáltatott eredményekkel. A kísérletek során 1 U aktivitásnak $1 \mu\text{mol min}^{-1}$ hidrogéntermelést vagy hidrogénfelvételt feleltettek meg, előbbit gázkromatográfiás módszerrel, utóbbit spektrofotometriásan követték nyomon különböző pH-tartományban. A hidrogéntermelés végbemeneteléséhez az enzimhez redukált metil-viologént adtak, melyet fém cinkkel kivitelezett redukcióval hoztak létre.

A szimulációk során a kísérlettel történő összevethetőség érdekében a p_i -val jelölt értékre támaszkodtunk, mely a pH-tartománytól függően kétféleképpen definiálható: a pH = 2–9 tartományban a redukált elektronakceptor fogyási sebességének kezdeti értékeként adható

meg $m_r = 1$ mellett – azaz abban az esetben, amikor oxidált elektronakceptor nincs jelen a rendszerben –, míg pH = 5–12 intervallumban a redukált elektronakceptor kezdeti képződési sebességeként definiálható $m_r = 0$ esetében. Előbbi esetben a hidrogénionok redukciója fogyasztja a redukált elektronakceptor mennyiségét, míg az utóbbi folyamat során a hidrogén oxidációja növeli a redukált elektronakceptor mennyiségét. Mint ahogyan az a 38. ábra alapján is látható, az általunk alkalmazott modell nemcsak a frontsebesség enzimm koncentrációtól való függését adja vissza jól, hanem a hidrogenáz enzim pH-függő aktivitása esetében is jó egyezést mutat a kísérleti eredményekkel. Mind a kísérletek, mind a szimulációk során az enzim katalitikus aktivitása haranggörbe szerint változik.



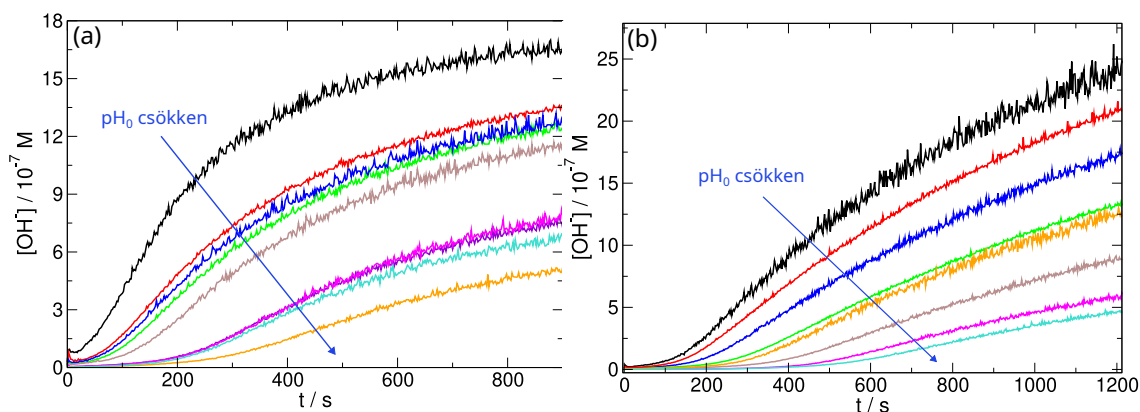
38. ábra. A hidrogenáz enzim aktivitásának pH-függése haranggörbe szerint alakul mind a hidrogén oxidálásának megfelelő tartományban, mind a hidrogénionok redukálásához rendelhető pH-tartományban. ●: a modellezés eredményei, ▲: a kísérletből származó eredmények [147].

7.2. Schiff-bázisok hidrolízise

Az iminhidrolízist kezdetben üstreaktorban vizsgáltam a kiindulási pH (pH_0) szisztematikus módosítása mellett különböző összetételű oldószerarányánál. Ezt követően folytonosan kevert tankreaktorban végeztem méréseket a reakcióháló dinamikai viselkedésének feltárása érdekében. A zárt rendszerben kivitelezett kísérletek eredményeit felhasználva a későbbiekben megalkottuk az iminhidrolízis modelljét, majd ezt terjesztettük ki nyílt rendszerré és építettünk be egy általános, elsőrendű elvonó lépést is.

7.2.1. Kísérletek üstreaktorban

A *Kísérleti rész* c. fejezetben leírt végső protokoll alkalmazásával üstreaktorban vizsgáltuk a Schiff-bázisok hidrolízisét. Mindkét vegyület esetében az autokatalízis igazolását és annak beható tanulmányozását tűztük ki célként a pH_0 módosításának segítségével. A kiindulási pH-t a hozzáadott sósav mennyiségének szisztematikus változtatásával állítottam be, majd időben nyomon követve a pH-t, ábrázoltam a hidroxidion-koncentrációt az idő függvényében. A két vizsgált Schiff-bázis esetén kapott görbék a 39. ábrán tekinthetők meg. Látható, hogy a fekete görbétől a türkiz színig haladva egyre kisebb a kiindulási pH, azaz egyre nagyobb mennyiségben vannak jelen hidrogénionok, a rögzített görbék pedig egyre laposabbnak, elnyúltabbnak bizonyulnak. Mindemellett a kezdeti pH csökkentése együtt jár a hidrolízis lejtészdódása után kialakuló végső pH csökkenésével is.



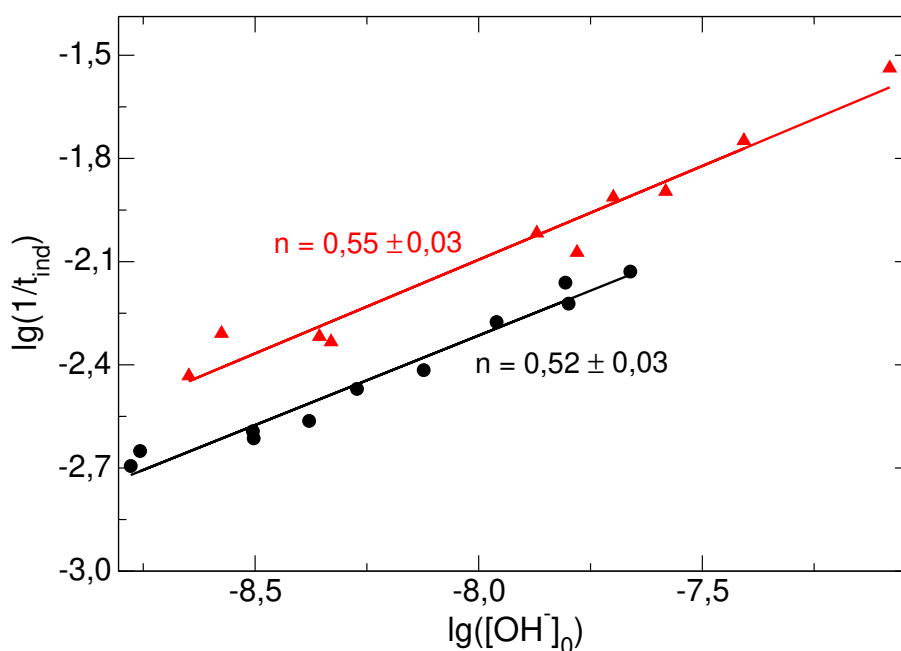
39. ábra. A hidroxidion-koncentráció változása az idő függvényében az „A” (a) és „B” (b) imin esetében. (a): pH_0 a fekete görbétől a narancssárga irányába csökken: —: 6,92; —: 6,59; —: 6,42; —: 6,30; —: 6,22; —: 5,67; —: 5,64; —: 5,43; —: 5,35. (b): pH_0 a fekete görbétől a türkiz irányába csökken: —: 6,34; —: 6,19; —: 6,04; —: 5,88; —: 5,73; —: 5,62; —: 5,24; —: 5,22 [140].

A 39. ábra (a) részén feltüntettem 2 olyan mérést, melyek a kísérletek reprodukálhatóságát támasztják alá. Az „A” imin esetében lilával ($\text{pH}_0 = 5,67$) és rózsaszínnel ($\text{pH}_0 = 5,64$) reprezentált kísérleteket szinte azonos kezdeti pH-ról indítva az $[\text{OH}^-]$ vs. t görbék teljesen átfednek egymással a hidrolízis kezdeti és végső szakaszában is.

Az eredmények kiértékeléséhez minden mért görbe esetén megállapítottam az indukciós időt (t_{ind}), melynek reciproka a kezdeti reakciósebességgel analóg mennyiség. A t_{ind} meghatározásához a szigmoid görbe inflexiós pontját határoló két különböző meredekségű egyenes metszéspontját vettem alapul. Az első egyenest arra a tartományra illesztettem, amelynél még nem következik be a hidroxidionok jelentős termelődése, így azok kis koncentrációban vannak jelen a reaktánskegelyben. A másik egyenest az inflexiós pontot követő tartományra illesztettem, amikor az előzőekben említett részecske koncentrációja a hidrolízisnek köszönhetően meredek növekedésnek indul. Az egyes mérésekhez tartozó kiindulási pH-nak a két

oldat összeöntését követő 12. másodpercben rögzített pH-t tekintetem, mert ekkor az oldat már teljesen homogenizálódott, valamint a hidrolízis sem játszódott még le számottevő mértékben.

Ha a különböző pH_0 -hoz tartozó görbék indukciós idejének reciprokának logaritmusát ábrázoljuk a kiindulási hidroxidion-koncentráció logaritmusának függvényében és a kapott pontokra egyenest illesztünk, akkor a kapott egyenes meredeksége szolgáltatja az autokatalízis rendjét, vagyis a n hatványkitevőt, mellyel a folyamat erőssége jellemezhető (40. ábra). Az eredmények alapján megállapítható, hogy az általunk vizsgált Schiff-bázisok hidrolízise a gyengébb, parabolikus jellegű autokatalízisnek feleltethető meg, hiszen mindkét vegyület esetében $n \approx 0,5$ körüli értéknek adódik.

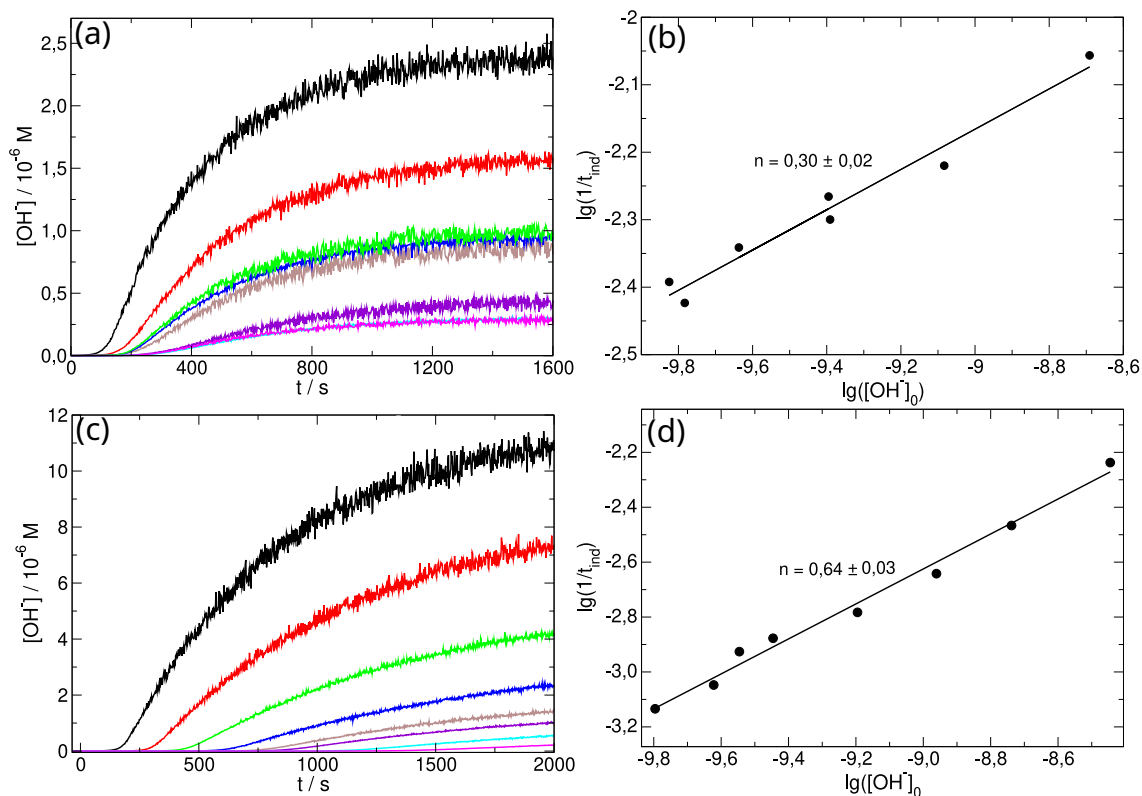


40. ábra. A különböző pH_0 -értékhez rendelhető görbék esetén meghatározott indukciós idők reciprokának logaritmusai a kiindulási hidroxidion-koncentráció logaritmusának függvényében az „A”- (▲) és „B”- jelű (●) iminek esetében [140].

A további kísérletek során áttértem az oldószerarány szisztematikus módosítására, hiszen felmerült annak a lehetősége, hogy a direkt, nemkatalizált lépés hozzájárulása visszaszorítható az oldószerkeletben lévő etanol mennyiségének növelésével, amely az autokatalitikus reakcióútnak kedvezhet.

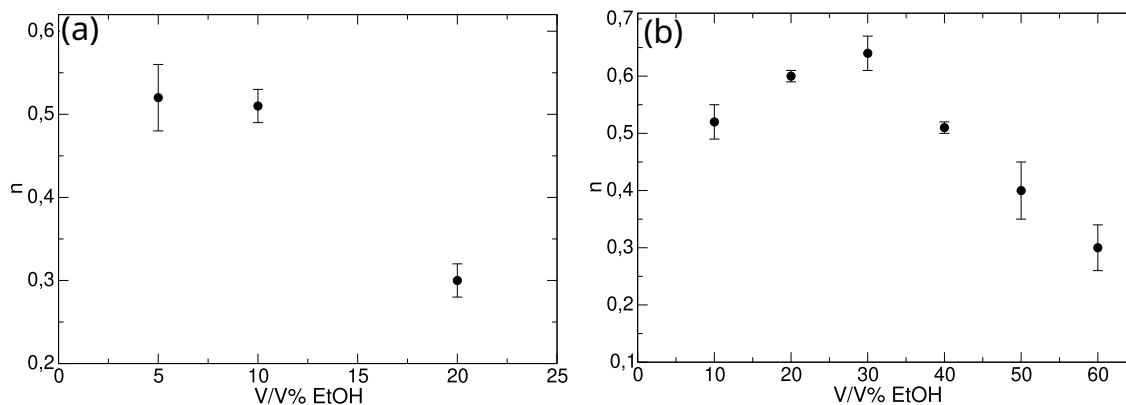
A különböző összetételű oldószerek alkalmazása mellett szisztematikusán változtattam a kiindulási pH-t a kísérletek során és a korábbiakhoz hasonló módon meghatároztam az $[OH^-]$ vs. t görbékhez rendelhető indukciós időket. Ezek reciprokának logaritmusát ábrázolva a kiindulási hidroxidion-koncentráció logaritmusának függvényében, majd a kapott pontokra egyenest illesztve, annak meredeksége szolgáltatja az autokatalízis adott etanolmennyiség melletti hatványkitevőjét (n). Az „A”-jelű imin esetében 5–20 V/V%, míg a

„B”-iminnél 10–60 V/V% közötti etanolaránynál végeztem méréseket. Mindkét Schiff-bázis esetében 1-1 példán szemléltetem a különböző pH_0 -ról indított hidrolízis során rögzített görbékét (41. ábra (a)-(c)), valamint a görbékhez rendelhető, n hatványkitevő meghatározásához szükséges $\lg(1/t_{ind})$ vs. $\lg([\text{OH}^-]_0)$ grafikonokat (41. ábra (b)-(d)).



41. ábra. Az „A” imin esetében, 20 V/V% etanolaránynál rögzített görbék különböző kiindulási pH -ról (—: 5,31; —: 4,92; —: 4,62; —: 4,61; —: 4,60; —: 4,36; —: 4,22; —: 4,18) inicializálva a folyamatot (a) és a hozzájuk tartozó indukciós idők reciprokának logaritmusa a kiindulási hidroxidion-koncentráció függvényében (b). A „B” imin esetében, 30 V/V% etanolaránynál rögzített görbék különböző kiindulási pH -ról (—: 5,55; —: 5,26; —: 5,04; —: 4,81; —: 4,55; —: 4,45; —: 4,38; —: 4,20) inicializálva a folyamatot (c) és a hozzájuk tartozó indukciós idők reciprokának logaritmusa a kiindulási hidroxidion-koncentráció függvényében (d).

A különböző oldószerarányoknál meghatározott n kitevők ábrázolhatóak az etanol térfogatarányának függvényében (42. ábra), mely jól illusztrálja a két molekula és az oldószér közötti kölcsönhatás különbségét. Mindkét Schiff-bázis esetében abban a térfogataránytartományban végeztünk kísérleteket, amelyen belül az n monoton csökkenése megmutatkozott, hiszen valószínűsíthető, hogy az etanoltartalom ezeken felüli növelése az autokatalízis kitevőjének további csökkenéséhez vezet.

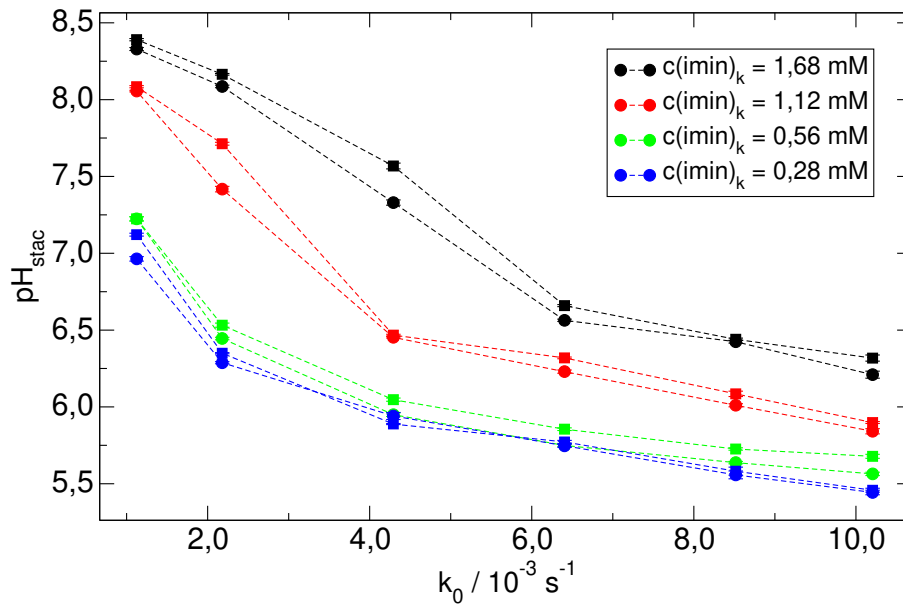


42. ábra. Az autokatalízis hatványkitevője az oldószer etanolmennyiségének függvényében az „A” (a) és „B” (b) Schiff-bázis esetében.

Az „A” imint illetően az etanolmennyiség növelése csökkenti az autokatalízis hatványkitevőjét, míg a „B” vegyületnél ezen érték egy maximumon – 30 V/V% etanoltartalom – áthaladva változik. Az előbbi imin esetében 20, utóbbinál pedig 60 V/V%-ot meghaladó etanoltartalom felett már nem végeztem kísérleteket, hiszen monoton csökkenést véltünk felfedezni az n értékében. Az eltérés az etanolmolekula és az iminek közötti kölcsönhatásból származtatható. A „B”-jelű Schiff bázis esetén bekövetkezhet, hogy a növekvő etanolkoncentráció elősegíti az intramolekuláris hidrogénhid kialakulását, ezáltal dominánsabbá válik az autokatalitikus reakcióút a nemkatalizált reakcióval szemben. Az „A” iminnél azonban az oldallánchoz kapcsolódó hidroxilcsoport miatt az etanol nem tudja elősegíteni a parciális pozitív töltés létrejöttét a nitrogéne. Összességében elmondható, hogy az etanoltartalom változtatásával a „B” iminnél sem tudtuk szignifikánsan növelni az autokatalízis rendjét.

7.2.2. Kísérletek folytonosan kevert tankreaktorban

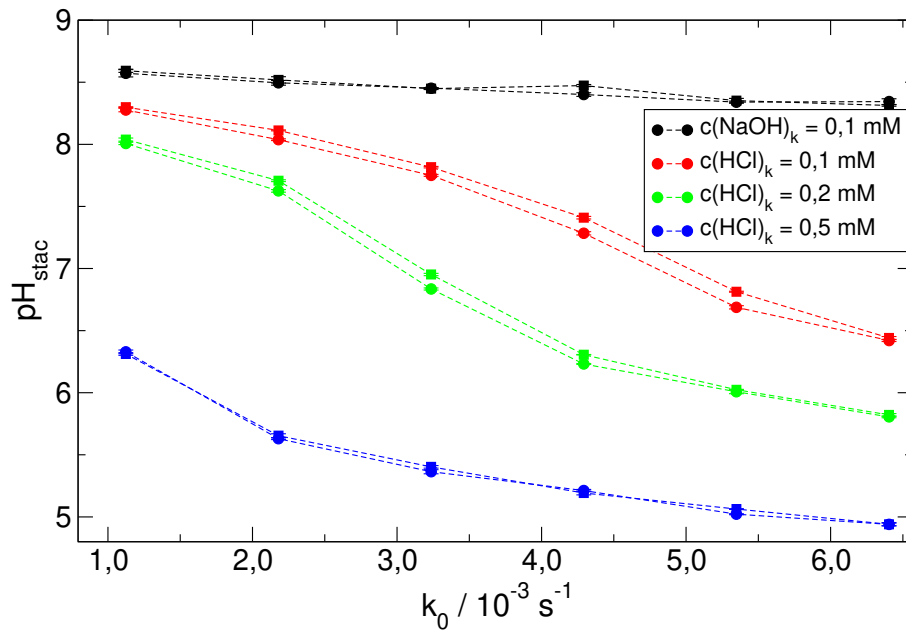
A CSTR-ben végzett kísérletek protokolljának kidolgozása után az esetleges bistabil tartomány keresését tűztük ki célként, melynek érdekében mind az imin térsebességgel korrigált koncentrációját, mind pedig a párhuzamosan betáplált sav térsebességgel korrigált koncentrációját szisztematikusan változtattam. Első lépésként olyan méréseket végeztem, melyeknél a savkoncentráció megegyezett, ám az iminek koncentrációja különbözött (43. ábra). A kísérletek eredményei alapján megállapítható, hogy a görbék lefutása koncentrációtól függetlenül megegyezik. Kisebb k_0 esetében, ahol nagy a molekulák tartózkodási ideje a reaktorban – azaz elég idő áll rendelkezésre a hidrolízishez – alakul ki a termékállapot, amelyet a nagyobb hidroxidion-koncentráció jellemez. A k_0 növelésével – elérve a reaktánsállapotot – folyamatosan csökken a keletkező hidroxidionok mennyisége, hiszen ezzel párhuzamosan egyre kevesebb ideig tartózkodnak a molekulák a CSTR-ben mielőtt kiáramlanának, vagyis nem megy végbe teljesen a hidrolízis.



43. ábra. Különböző, térsébséggel korrigált iminkoncentrációk esetén létrejövő pH_{stac} -értékek a k_0 függvényében az áramoltatás leállítás előtt (●), majd az újraindítás után (■).

A 43. ábra jól szemlélteti, hogy a termékállapot elérésekor a nagyobb Schiff-bázis koncentráció vezet nagyobb stationárius pH-értékekhez, valamint a reaktánsállapothoz rendelhető pH_{stac} is változik, hiszen az iminek maguk is lúgos kémhatással bírnak. A legkisebb különbség a 0,56 és a 0,28 mM-os Schiff-bázis koncentrációkhoz rendelhető, ahol ábrázolva a pH_{stac} -t a térsébség függvényében, a párhuzamos kísérletek a mérési módszer hibáján belül egybeesnek. A tesztelt koncentrációk közül a pirossal jelölt értékre esett a választásunk az elkövetkezendő kísérletekhez, hiszen az közelítette meg legjobban az üstreaktoros kísérletek során alkalmazott iminkoncentrációt, valamint a kísérlet elegendő mértékű pH-változást és hidroxidion-termelést eredményezett. Mivel a legnagyobb stationárius pH-beli különbség a $k_0 = 2 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ érték körül mutatkozott, ezért a 43. ábrán bemutatott térsébségtartománytól eltérő módon, $k_0 = 1 \cdot 10^{-3} - 6,5 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ közötti értékeknél vizsgáltam a hidrolízist nyílt rendszerben.

A fent említett megfontolások alapján választott 1,12 mM-os iminkoncentráció esetében, az eddig állandó értéken tartott sósav koncentrációját kezdtem el szisztematikusan módosítani, valamint vizsgáltam a rendszer viselkedését adott mennyiségű nátrium-hidroxid hozzáadásának hatására is. A kapott eredményeket a 44. grafikonon foglaltam össze a korábbiaknak megfelelő módon, azaz a pH_{stac} -értékeket ábrázolva a k_0 függvényében.

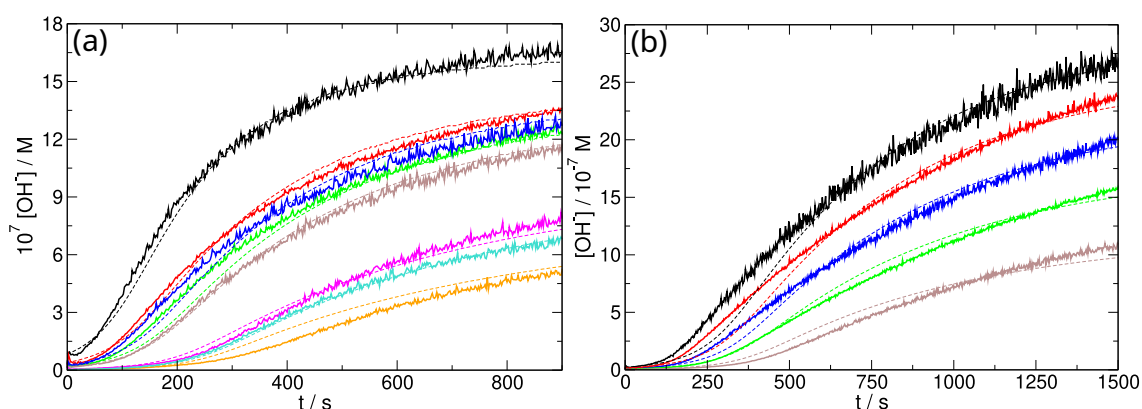


44. ábra. A pH_{stac} a k_0 függvényében különböző térsébséggel korrigált sósav-, ill. nátrium-hidroxid-koncentrációnál, az áramoltatás leállítás előtt (●), majd az újraindítás után (■).

A 44. ábra alapján elmondható, hogy nátrium-hidroxid hozzáadásával a rendszer a k_0 növelésével sem éri el a reaktánsállapotot, végig a termékállapotra jellemző pH_{stac} -értékek mutatkoznak a reaktorban (feketével jelölt értékek). Ezzel analóg eredményeket tapasztaltam akkor, ha 0,5 mM reaktorbeli koncentráció kialakulását eredményező sósav törzsoldatot áramoltattam a reaktorba, hiszen ebben az esetben nem megy végbe a hidrolízis, vagyis a rendszer a reaktánsállapotban marad (kézzel jelölt értékek). Kisebb koncentrációjú sósav áramoltatásának hatására kirajzolódik a termékállapotból reaktánsállapotba történő átmenet a k_0 növelésével (pirossal és zölddel jelölt pontok). A $2 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ tartományban az áramlás leállítása előtt és újraindítása után mért párhuzamos pH_{stac} -ban szembetűnőbb a különbség. Ezen eltérés összemérhető a 31. ábrán is bemutatott szórással, valamint a mért értékek megközelítik a semleges pH-t is, amely mérési hibához vezethet. A nyílt rendszerben kivitelezett mérések alapján nem tudtuk minden kétséget kizáróan kimutatni a bistabilitást az alkalmazott kísérleti körülmények között a reakcióhálóban, hiszen a stacionárius pH-ban megmutatózó különbségek javarészt a kísérleti hiba nagyságrendjébe esnek. A kísérletek során tapasztaltak megértését és magyarázatát segítette a modellezés, melyre a 7. 2. 5. fejezetben térek ki részletesen.

7.2.3. Iminhidrolízis modellezése zárt rendszerben

A végső modell 7 elemi reakcióból és 8 részecskéből épült fel, melynek segítségével mindkét Schiff-bázis egyes reakcióihoz rendelhető sebességi együtthatót és egyensúlyi állandót meghatároztam az illesztés során. A 45. ábra összegzi a kísérletekből származó adat-sorokat és a modellezés során kapott görbéket. Az „A”-jelű Schiff bázis esetén 8, különböző pH_0 -ról inicializált kísérlet 3736 adatpontja adta az illesztés alapját, míg ezzel szemben a másik molekulára vonatkozóan 5 kísérletet vettünk alapul, 3820 ponttal. Az „A” iminnél a modell szélesebb pH-tartományban is jó illeszkedést mutat, ezzel szemben a „B”-jelű molekulánál a modell szűkebb pH-tartományban alkalmazható. Az illesztés jóságának megállapításához az egyes sebességi együtthatók és egyensúlyi állandók szórását vettük alapul.



45. ábra. Az „A” (a) és „B” imin (b) különböző pH_0 -értékről indított kísérleti görbéire történő illesztés. A folytonos görbék a kísérleti adatsorokat, a szaggatottak pedig az illesztés eredményét reprezentálják. (a): pH_0 a fekete görbétől a narancssárga irányába csökken: —: 6,92; —: 6,59; —: 6,42; —: 6,30; —: 6,22; —: 5,64; —: 5,43; —: 5,35. (b): pH_0 a fekete görbétől a kék irányába csökken: —: 6,34; —: 6,19; —: 6,04; —: 5,88; —: 5,62 [140].

A 45. ábrán vettem össze a legjobb illesztés eredményeként kapott szimulációs görbéket a kísérleti adatsorral. Az „A” imin esetében megállapítható, hogy az *S*-görbületet a nagyobb pH_0 -hoz tartozó kísérleti görbékénél adja vissza legjobban a modellezés. A végső hidroxidion-koncentrációt legpontosabban a barnával és zölddel jelölt kísérleti görbékénél közelíti a szimuláció. Ezzel szemben a „B” iminnél a végső hidroxidion-koncentrációt a legnagyobb kiindulási pH-ról inicializált kísérleti görbénél szolgáltatja legpontosabban a modellezés, a szigmoid jelleg követése pedig kékkel és zölddel jelölt görbékénél valósul meg legjobban. A két különböző molekula esetében illesztéssel meghatározott együtthatókat és azok szórásait a 7. táblázatban összegeztem.

7. táblázat. A kísérleti görbékre történő illesztésből származó paraméterek a szórásaikkal [140].

Együtthatók	„A” imin	„B” imin
K_1	$(9,4 \pm 3,0) \cdot 10^{-9} \text{ M}$	$(4,4 \pm 2,9) \cdot 10^{-9} \text{ M}$
K_3	$(3,0 \pm 1,1) \cdot 10^{-5} \text{ M}$	$(1,8 \pm 1,3) \cdot 10^{-4} \text{ M}$
k_2	$(6,5 \pm 1,0) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$(5,8 \pm 2,0) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
k_5	$(1,36 \pm 0,01) \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$	$(9,1 \pm 0,1) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$
k_6	$(1,26 \pm 0,09) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$(2,3 \pm 0,4) \cdot 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
k_{-7}	$(4,3 \pm 1,5) \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$(3,2 \pm 2,1) \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$

A reakcióháló (52), (54) és (55) reverzibilis lépéseinek visszafele irányuló reakciói során ellentétes töltésű részecskék reagálnak egymással, így esetükben feltételeztük a diffúziókontrolláltságot. Az illesztés eredményeként a pK_3 -értékek a következőképpen alakultak: $pK_3 = 4,5 \pm 0,2$ az „A”-jelűre nézve, míg $pK_3 = 3,7 \pm 0,3$ a „B” iminre vonatkoztatva. Ez alapján elmondható, hogy bár az általunk felállított modell az iminhidrolízis egyszerű sémája, az „A” vegyület esetében adódó pK_3 teljesen megegyezik az irodalomban fellelhető 4,5-ös értékkel [149]. A „B”-jelű Schiff-bázis esetén az illesztés nagyobb szórásokat eredményez, de ennek pK_3 értéke szintén jól korrelál az irodalomban meghatározott $pK_3 = 3,4$ -el [149]. Megállapítható, hogy a k_2 és a k_6 sebességi együtthatók értékei összemérhetőek, azok egy nagyságrendbe esnek. Mivel a protonált Schiff-bázis nagy mennyiségben van jelen a mintában, így az SH^+ forma hidrolízise, azaz a direkt, nemkatalizált lépés jelentősen csökkenti az autokatalitikus lépés hozzájárulását. Mindkét imin esetében a hidroxidion-függő lépés sebességi együtthatója, azaz a k_6 nagyságrendekkel nagyobbak bizonyul, mint a nemkatalizált, azaz direkt reakcióhoz rendelhető k_5 . További hasonlóság fedezhető fel a különböző iminekhez tartozó, k_2 -vel k_{-7} -tel jelölt sebesség együtthatók esetében, amelyek szinte megegyeznek egymással.

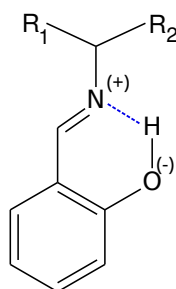
7.2.4. Iminhidrolízis kétváltozós modellezése zárt rendszerben

A reakcióhálót alkotó lépések ((52)-(58) összefüggés) egyike sem autokatalitikus, az autokatalízis a hálózatot alkotó lépések együttesének eredménye. Ezt legjobban a kétváltozós modell (74) és (75) összefüggései szemléltetik:

$$\frac{dS_T}{dt} = -S_T \frac{K_1 k_5 + K_1 k_2 [\text{OH}^-] + k_6 ([\text{OH}^-])^2}{K_1 + [\text{OH}^-]} \quad (74)$$

$$\frac{d[\text{OH}^-]}{dt} = \frac{\left(\frac{(K_1 - K_3)[\text{OH}^-]}{(K_1 + [\text{OH}^-])(K_3 + [\text{OH}^-])} + \frac{[\text{OH}^-]}{K_7 + [\text{OH}^-]} \right) \frac{dS_T}{dt}}{1 + \frac{K_1 S_T}{(K_1 + [\text{OH}^-])^2} + \frac{K_3 (S_{T,0} - S_T)}{(K_3 + [\text{OH}^-])^2} + \frac{K_w}{([\text{OH}^-])^2} + \frac{K_7 (S_{T,0} - S_T)}{(K_7 + [\text{OH}^-])^2}}. \quad (75)$$

A $\frac{dS_T}{dt}$ hányados minden esetben negatív, hiszen az S_T szorzótényező mindig pozitív. Ha az iminből képződő amin erősebb bázis, mint az imin, vagyis a $K_3 > K_1$, a $\frac{d[\text{OH}^-]}{dt}$ pozitív értéket vesz fel, amely a hidroxidion termékként történő megjelenését idézi elő. Mindemellett elengedhetetlen fontosságú a hidroxidion-függő lépés is, melyet k_6 sebességi együtthatóval jelöltünk. Ez a reakció, valamint a hozzá szervesen kapcsolódó (58) egyensúlyi lépés a korábbi, iminhidrolízist tanulmányozó szakirodalmi modellekben [132, 133] nem jelent meg. Az általunk vizsgált, „A”- és „B”-jelű iminek esetében az (57) és az (58) reakció beépítése a molekulák szerkezetéből adódóan vált szükségessé, biztosítva ezzel az autokatalízist. Ennek oka az *orto* helyzetben elhelyezkedő hidroxilcsoport, mely intramolekuláris hidrogénhidat (46. ábra) alakít ki a molekulán belül, ezzel parciális töltést eredményezve a nitrogénatomon.

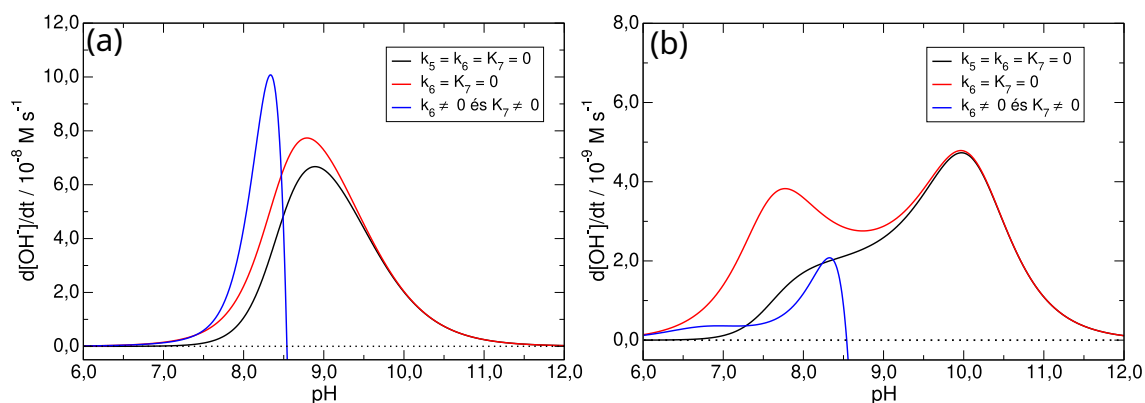


46. ábra. Az általunk vizsgált Schiff-bázisok esetén létrejövő intramolekuláris hidrogénhid (kékkel jelölve), mely parciális töltések kialakulásához vezet. Az „A” imin esetén R_1 : -H, R_2 : -CH₂OH; „B” imin esetén R_1 : -CH₃, R_2 : -CH₃.

A 46. ábrán jelölt részleges pozitív töltés lehetővé teszi a negatív töltésű hidroxidion és a Schiff-bázis között végbemenő reakció lezajlását az (57) egyenletnek megfelelően. Ehhez kapcsolódóan szükséges az (58) reakció beépítése is, amely a létrejövő fenolát protonálódási egyensúlyi reakciója.

A Schiff-bázisok hidrolízise során végbemenő folyamatok jelentős pH-függést mutatnak. Savasabb pH-n az imin protonált állapotban, imíniumionként van jelen, amely iminné alakul át. A pH növelésével átlépünk a autokatalitikus tartományba, ahol az imíniumion reakciója során ammóniumiont eredményez, valamint a hidroxidion-koncentráció időbeli változása is pozitív értéknek adódik. Továbbhaladva a lúgos tartományba, az ammóniumionok amint képeznek reakciójuk során. Elmondható, hogy az autokatalízis Schiff-bázisok esetén is egy igen szűk pH-intervallumban jöhet létre, ugyanis túl savas vagy lúgos pH-értékek esetén más reakciók válnak dominánssá.

A fent ismertetett jelenség vizsgálatához az illesztésből származó sebességi együtthatók és egyensúlyi állandók alkalmazásával, a kívánt pH-értékekből számolt hidroxidion-koncentrációt behelyettesítettem a kétváltozós modell különböző formáiba és minden esetben ábrázoltam a $\frac{d[\text{OH}^-]}{dt}$ hányadost a hozzá tartozó pH függvényében (47. ábra). A folyamat során módosítottam a modellt az azt felépítő lépések sebességi együtthatójának vagy egyensúlyi állandójának elhanyagolásával, mely lehetővé tette az egyes reakciók hatásának értelmezését is egyaránt.



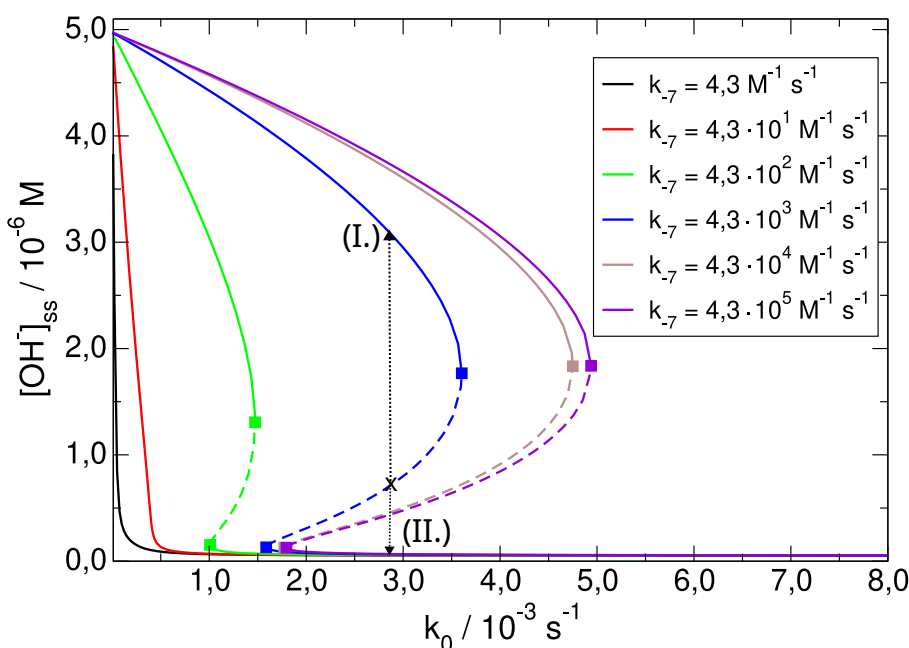
47. ábra. A hidroxidion-termelés a pH függvényében különböző lépésekből álló modellekkel vizsgálva $S_T = 1$ mM, $B_T = O_{xT} = 0$ mM összetételű reakcióelegy (a) és 55%-os konverzióknak megfelelő $S_T = 0,446$ mM, $B_T = O_{xT} = 0,554$ mM összetétel esetén (b). A fekete görbék (—) szolgáltató modell az (56), az (57) és az (58) lépést, a kék görbék (—) eredményező modell az (57) és az (58) lépést hanyagolja el, míg a pirossal jelölt (—) összefüggés a teljes, 7 lépésből álló modellt figyelembe veszi [140].

A 47. ábra alapján megállapítható, hogy nagy különbséget eredményez a mindhárom, különböző lépésekből álló modellel kapott görbék esetén a kiindulási reakcióelegy összetétele, vagyis annak figyelembe vétele, hogy a Schiff-bázis egy része elbomlott-e a nem megfelelő tárolás következtében – ezzel termék (esetünkben szalicilaldehidet és etanolamint/izopropilamint) eredményezve a kiindulási elegyben. A tiszta mintaösszetételhez képest a termelődő hidroxidion-koncentráció egy nagyságrenddel kisebb érték, valamint a haranggörbékhez rendelhető, pH = 7–8 között megjelenő maximum érték mellett egy második csúcs is feltűnik két modell, a pirossal és feketével jelölt esetében. A tiszta iminnek megfelelő reaktánsre (47. (a) ábra) vonatkozóan, az (52)-(55) lépéseket magába foglaló, feketével jelölt modellel termelhető a legkisebb mennyiségű hidroxidion, míg ennek mennyisége nő az (56), az (57) és az (58) reakció figyelembe vételével (kék és piros görbék). Ezzel párhuzamosan az OH^- -termelés maximuma a kisebb pH-értékek felé tolódik el az újabb és újabb reakciók beépítésével. A teljes modellen alapuló kék görbék esetén megfigyelhető, hogy a termelődő hidroxidionok mennyisége egy adott pH felett meredeken csökken, hiszen ebben a pH-tartományban az ammóniumion-amin átalakulás válik dominánssá.

7.2.5. Iminhidrolízis modellezése nyílt rendszerben

A nyílt rendszerben kivitelezett modellezés során kezdetben az „A”-jelű imin illesztéssel meghatározott sebességi együtthatóin és egyensúlyi állandóin alapuló paraméterbázist alkalmaztuk, hiszen ez lehetőséget teremtett a kísérleti tapasztalatok értelmezésére és magyarázatára. Ezt követően egy másik paraméterbázisra helyeztük a hangsúlyt, melynek segítségével az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló dinamikáját térképeztük fel.

Az illesztés során kapott paraméterbázis esetén elsőként a fenolát protonálódási egyensúlyának visszafele irányuló reakciójához rendelhető sebességi együtthatóját (k_{-7}) változtattuk úgy, hogy a futtatások során a nemkatalizált lépést elhanyagoltuk ($k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$) és minden esetben ábrázoltuk a stacionárius hidroxidion-koncentrációt ($[\text{OH}^-]_{ss}$) a tέρsebesség függvényében (48. ábra). Ennek oka, hogy a reakcióhálóban az autokatalízis szempontjából kulcsfontosságú szerepet tölt be az (57) és az ehhez szervesen kapcsolódó (58) folyamat, valamint az egyensúlyi folyamatok visszafele irányuló reakcióinak esetében – az ellentétes töltések hiánya miatt – a k_{-7} -el jellemezhető lépést kivéve minden esetben diffúziókontrolláltak bizonyultak a reakciók.

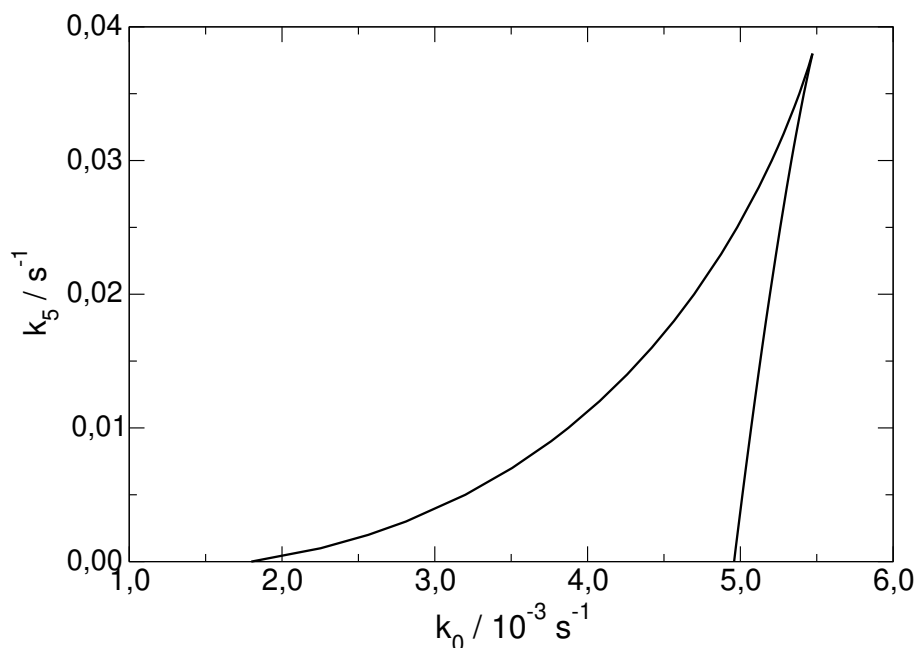


48. ábra. Az $[\text{OH}^-]_{ss}$ a k_0 függvényében különböző k_{-7} -értékek esetén. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 9,4 \cdot 10^{-9} \text{ M}$, $K_3 = 3,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $K_7 = 2,3 \cdot 10^{-6} \text{ M}$, $k_2 = 6,5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$ és $k_6 = 1,26 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. —: stabil stac. áll.; - - -: instabil stac. áll.; ■: nyereg-somó bifurkáció.

Látható, hogy a k_{-7} hozzájárulásának növelésével, a kezdetben teljes tέρsebesség-tartományon stabil stacionárius állapot mellett megjelenik az instabil stacionárius állapot. A rendszerben végbemenő változást a sötétkéssel jelölt görbén mutatom be. Kis tέρsebesség értékénél, azaz a termodinamikai ág mentén nagy a stacionárius hidroxidion-koncentráció. Ezen

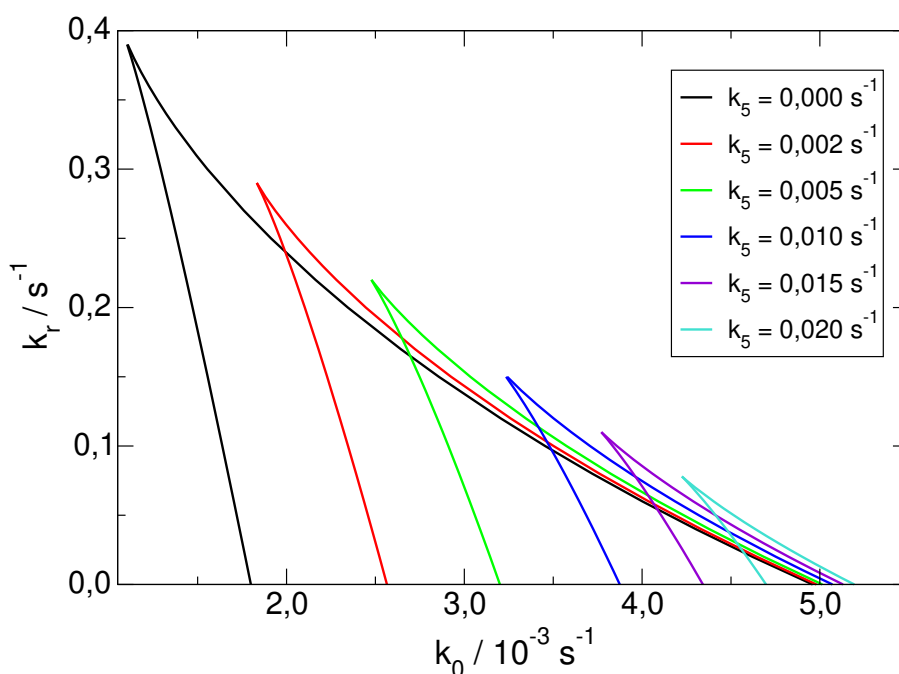
ágon továbbhaladva, k_0 növelésével továbbra is stabil a stacionárius állapot, majd egy adott ponton (■-gel jelölve) túl instabillá válik. Az instabil stacionárius állapotokat tartalmazó zónában egy k_0 -értéknél (x-szel jelölve) kísérleti úton két stabil, stacionárius állapot (I. és II. állapot) mutatkozhat meg a k_0 változtatásának irányától függően, ezen tartomány tehát a bistabil zóna, melynek határát a ■-gel jelölt értékek, vagyis a nyereg-csomó bifurkációs pontok jelzik. Továbbhaladva a kék görbén, ismét stabil stacionárius állapot jelenik meg a reakcióhálóban, melyeket kisebb $[\text{OH}^-]_{ss}$ jellemez, elérve ezzel a kinetikai ágat.

A reakcióháló dinamikájában kulcsfontosságú szerepet tölt be a nemkatalizált lépés, mely az autokatalitikus reakcióúttal párhuzamosan zajlik le, ezért vizsgáltuk ennek hatását is különböző térsébségeknél. Ennek érdekében az eredeti, illesztésen alapuló paraméterbázist módosítottuk, azaz $k_{-7} = 4,3 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ értékkel dolgoztunk. A 49. ábra alapján elmondható, hogy minél nagyobb a direkt lépés sebességi együtthatójának értéke, annál inkább csökken a bistabil tartomány kiterjedése. Abban az esetben, ha teljesen elhanyagoljuk a nemkatalizált lépést a reakcióhálóban, a bistabilitás a $k_0 = 1,8 \cdot 10^{-3} - 5 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ tartományban terjed ki. Ha $k_5 = 0,02 \text{ s}^{-1}$, a bistabil tartomány az eredetihez képest töredékére zsugorodik. A 49. ábrán is látható, hogy az általunk vizsgált „A” imin esetén $k_5 = 1,36 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$, amely a bistabil tartományba esne, ám ezen viselkedés nem lép fel a k_{-7} sebességi együtthatóval jelölt lépés kis sebességéből adódóan.



49. ábra. A k_5 a k_0 függvényében a nyereg-csomó bifurkációs pontokhoz rendelhetően. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 9,4 \cdot 10^{-9} \text{ M}$, $K_3 = 3,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $K_7 = 2,3 \cdot 10^{-6} \text{ M}$, $k_2 = 6,5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ és $k_6 = 1,26 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Ezt követően az eddig vizsgált rendszerbe beépítettük a korábbiakban említett elsőrendű általános elvonó lépést. Ennek segítségével ugyanis biztosítható a negatív visszacsatolás a reakcióhálóban, mely az oszcillációs viselkedés egyik feltétele az autokatalízis, mint pozitív visszacsatolás mellett. Az elvonó lépés hatásának vizsgálata során kapott eredményeket az 50. ábrán szemléltetem. Látható, hogy abban az esetben, ha a nemkatalizált lépés elhanyagoljuk – vagyis $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$ – kapjuk a legnagyobb kiterjedésű bistabil tartományt, melynek mérete a direkt lépés hozzájárulásának növelésével folyamatosan csökken. A tartomány mérete mellett annak pozíciójára is szignifikáns hatást fejt ki a k_5 -tel jelölt sebességi együttható. Ennek növelésével ugyanis a tartomány egyre inkább a nagyobb k_r irányába tolódik el, a bistabil zóna $k_r \approx 0,0 \text{ s}^{-1}$ -nél megmutatkozó szélességének csökkenésével. Az 50. ábra alapján elmondható, hogy minél jelentősebb a nemkatalizált lépés hozzájárulása a reakcióhálóban, annál kisebb elvonó lépéssel egészíthető ki a rendszer a bistabilitás fenntartása mellett.



50. ábra. A bistabil tartomány kiterjedése a k_r vs. k_0 paramétersíkon különböző k_5 -értékek mellett. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 9,4 \cdot 10^{-9} \text{ M}$, $K_3 = 3,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $K_7 = 2,3 \cdot 10^{-6} \text{ M}$, $k_2 = 6,5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ és $k_6 = 1,26 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

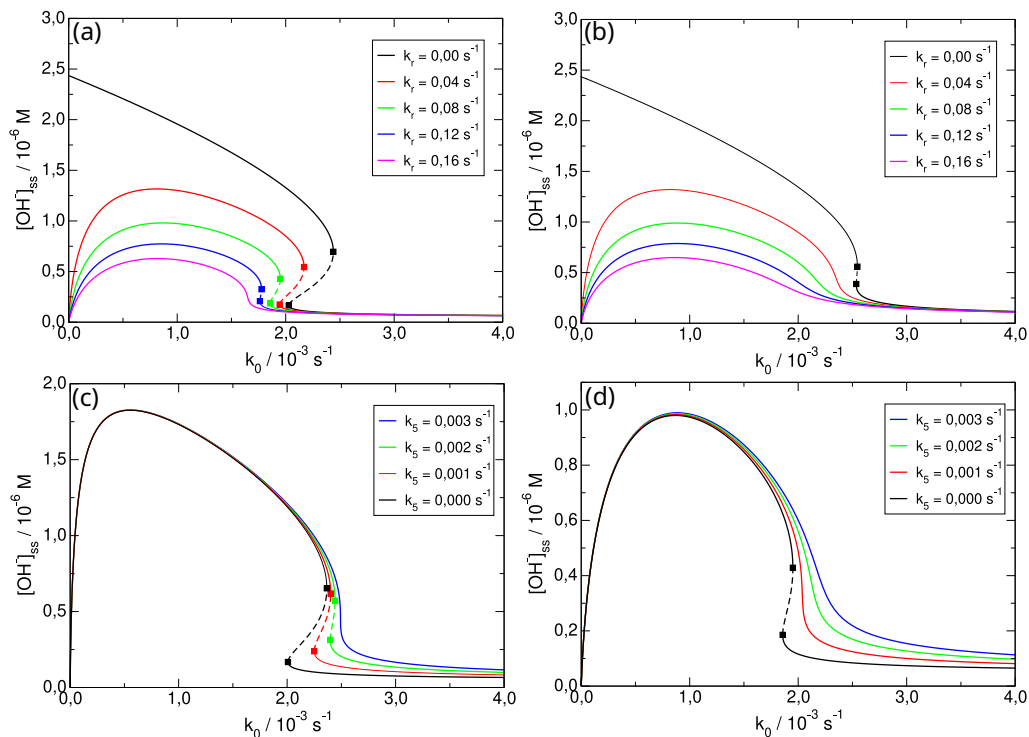
7.2.6. Az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló dinamikai viselkedésének elemzése

A rendszerben rejlő dinamikai sokszínűséget a paraméterbázis állandóinak módosításával mutatom be, amelyet a 8. táblázatban összegeztem.

8. táblázat. Az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló dinamikai viselkedésének bemutatását szolgáló kiindulási paraméterbázis az egyes paraméterek változtatásának tartományával [150].

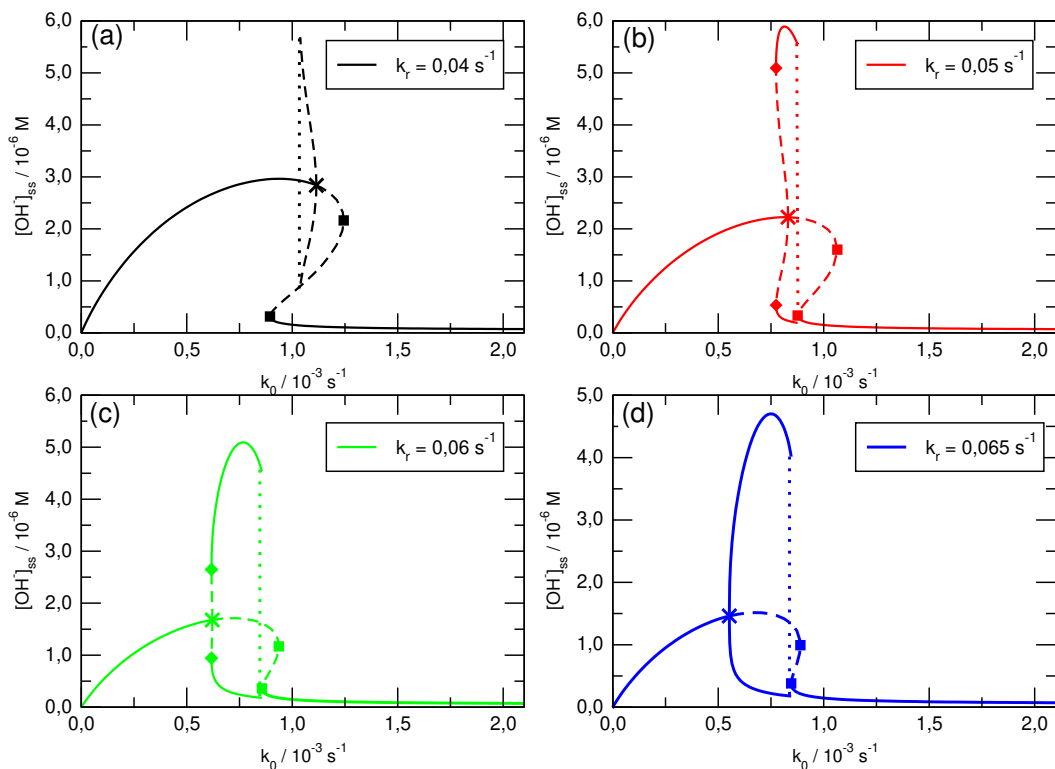
Együttható	Vizsgált érték, tartomány
K_1	$8,0 \cdot 10^{-11} - 8,0 \cdot 10^{-8} \text{ M}$
K_3	$2,7 \cdot 10^{-5} - 2,7 \cdot 10^{-2} \text{ M}$
K_w	$1,0 \cdot 10^{-14} \text{ M}$
K_7	$7,0 \cdot 10^{-7} - 1,0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$
k_2	$1,2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
k_5	$0,0 - 0,02 \text{ s}^{-1}$
k_6	$1,2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
$k_d = k_{-1} = k_{-3} = k_{-4} = k_{-7}$	$5,0 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$

A 8. táblázatban alapján látható, hogy a dinamikai viselkedés pontos feltérképezése érdekében módosítottuk az egyes folyamatokhoz rendelhető egyensúlyi állandókat, a sebességi együtthatókat – a direkt és az elvonó lépést kivéve – pedig állandó értéken tartottuk. A reverzibilis folyamatok visszafele irányuló reakcióit – k_{-7} -el kiegészítve – minden esetben diffúziókontrolláltak tekintettük $k_d = 5 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ mellett. Tapasztalataim alapján elmondható, hogy minél nagyobb a nemkatalizált lépés hozzájárulása, annál kisebb erősségű elvonó lépéssel látható el a reakcióháló a bistabilitás megmaradása mellett, vagy fordított esetben, minél nagyobb k_r , annál kisebb a megengedett k_5 értéke. A megfigyeléseket alátámasztó grafikonokat az *F. 8.* fejezetben tüntettem fel. Mindemellett fontos kiemelni, hogy melyik lépés van hatással a rendszer termodinamikai és melyik a kinetikai ágára. Ennek céljából rögzítettem k_5 -öt, és különböző k_r mellett végeztem futtatásokat, majd ugyanígy jártam el a k_r rögzítésével és nemkatalizált lépés hozzájárulásának szisztematikus módosításával. A kapott eredményeket az 51. ábrán összegeztem.



51. ábra. Az $[\text{OH}^-]_{ss}$ a k_0 függvényében k_5 és k_r változtatásával. (a): $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$ (b): $k_5 = 0,0003 \text{ s}^{-1}$; (c): $k_r = 0,01 \text{ s}^{-1}$; (d): $k_r = 0,08 \text{ s}^{-1}$. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-9} \text{ M}$, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ és $K_7 = 7 \cdot 10^{-7} \text{ M}$. —: stabil stac. áll.; - - -: instabil stac. áll.; ■: nyereg-csomó bifurkáció [150].

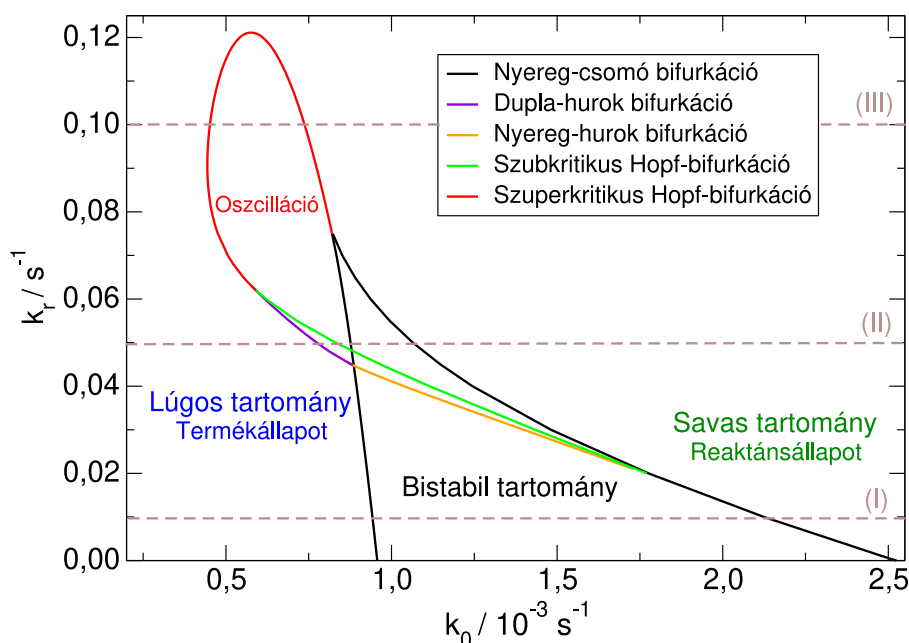
Az 51. ábrán összefoglalt grafikonok alapján elmondható, hogy a nemkatalizált lépés a nagy térsebességnél megmutatkozó kinetikai ágat befolyásolja számottevő mértékben. Ezzel szemben az elvonó lépés a nagyobb tartózkodási időnél megjelenő termodinamikai ágra fejt ki szignifikáns hatást. Minél nagyobb k_r hozzájárulása, annál inkább csökken a kis térsebességnél, azaz nagy tartózkodási időnél jelentkező stacionárius hidroxidion-koncentráció. Ezen ionok elvonása valójában kettéválasztja az OH^- -ionhoz és a többi ionhoz rendelhető időskálát egymástól, melynek eredményeként a termodinamikai ág az ún. Hopf-bifurkáción keresztül destabilizálódik. Attól függően, hogy a Hopf-bifurkációnál milyen határciklus alakul ki a rendszerben, két típusát különböztetjük meg [12]: a szubkritikus és szuperkritikus Hopf-bifurkációt. Annak érdekében, hogy ezen bifurkáció reakcióhálóban létrejövő típusát meghatározzuk, ábrázoltam a stacionárius hidroxidion-koncentrációt a térsebesség függvényében a direkt reakció elhanyagolásával, különböző erősségű elvonó lépések mellett. A Hopf-bifurkációs pontból ezt követően egy határciklus indítottam el, hogy meggyőződhessék annak stabilitásáról (52. ábra).



52. ábra. Az $[\text{OH}^-]_{ss}$ a k_0 függvényében különböző k_r értékek mellett: (a): $k_r = 0,04 \text{ s}^{-1}$; (b): $k_r = 0,05 \text{ s}^{-1}$; (c): $k_r = 0,06 \text{ s}^{-1}$ és (d): $k_r = 0,065 \text{ s}^{-1}$. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-8} \text{ M}$, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ és $K_7 = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$. —: stabil stac. áll.; - - -: instabil stac. áll.; \cdots : nyereg-hurok bifurkáció; \blacksquare : nyereg-csomó bifurkáció; \blacklozenge : dupla-hurok bifurkáció [150].

Az 52. ábrán feltüntetett grafikonok tanulmányozása során megállapítható, hogy az elvonó lépés hozzájárulásának növekedésével a nyereg-csomó bifurkációs pontból alakul ki a kezdetben szubkritikus Hopf-bifurkációs pont a termodinamikai ág végén. A stabil stacionárius pont körül megjelenő instabil határciklus egy nyereg-hurok bifurkációval szűnik meg, melyet a pontozott vonalak jelölnek. Az 52. ábra (a) részén az is megfigyelhető, hogy a bistabil tartomány egy olyan zónának a részét képezi, melynek szélét a nyereg-csomó és Hopf-bifurkációs pontok határolják. Az elvonó lépés hozzájárulásának növelésével (52. ábra (b)-(c)) mind a Hopf-, mind a nyereg-hurok bifurkációs pontok a kisebb térsebesség irányába tolódnak, miközben a bistabil tartomány folyamatosan zsugorodik. Megfelelő nagyságú elvonó lépésnél, a nyereg-hurok bifurkációból dupla-hurok bifurkáció alakul ki, mely eredményeként megjelenik egy stabil határciklus. Ezen határciklus a kisebb térsebesség irányába tolódva behatol a monostabil tartományba és összeütközve a Hopf-ponttal, létrehozza a szuperkritikus Hopf-bifurkációt (52. ábra (d)). Fontos kihangsúlyozni, hogy a k_r növelésével megjelenő stabil határciklus megteremti az oscillációt a rendszerben.

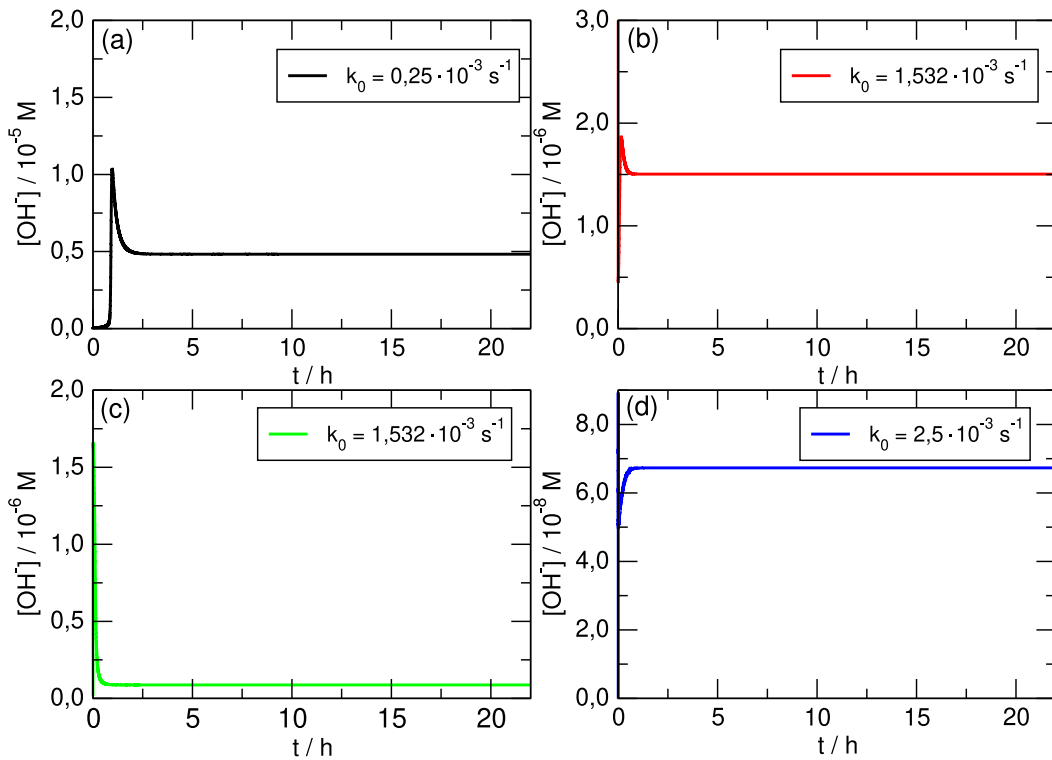
Az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló igen komplex, mely összetett dinamikát, ebből adódóan pedig sokszínű fázisdiagramot eredményez. Az előzőekben bemutatott bifurkációk és további dinamikai sajátságok a rendszer $k_r - k_0$ fázisdiagramján szemléltethetők, melyet az 53. grafikon illusztrál.



53. ábra. Az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló fázisdiagramja a $k_r - k_0$ paramétersíkon a nemkatalizált lépés elhanyagolása mellett. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-8}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3}$ M és $k_5 = 0,0$ s⁻¹ [150].

Az 53. ábrán feltüntettem az eddigiekben már ismertett termékállapotot, melyre a reakció sztöchiometriájának ismeretében a lúgos kémhatás jellemző, valamint a kisebb pH jellemezte reaktánsállapotot. A $k_0 \approx 1,0 - 2,5 \cdot 10^{-3}$ s⁻¹ zónájában, az elvonó lépés hozzájárulásának növelésével kezdetben bistabilitás jön létre a reakcióhálóban, majd elérjük a többszörös stacionárius állapotok tartományát, amely magába foglalja az előző bistabil tartományt. Ezt követően, megfelelően nagy k_r -értékek mellett, a stabil határciklus megjelenésének köszönhetően eljutunk az oszcillációt mutató zónába. Az 53. ábrán mindezek mellett fellelhető a szubkritikus és szuperkritikus Hopf-bifurkáció egyaránt. A dupla-hurok bifurkáció azon pontokat jelöli, ahol a Hopf-bifurkáció pontjából eredő instabil-stabil határciklus átmenete valósul meg, míg a nyereg-hurok bifurkáció a határciklus megszűnését okozza.

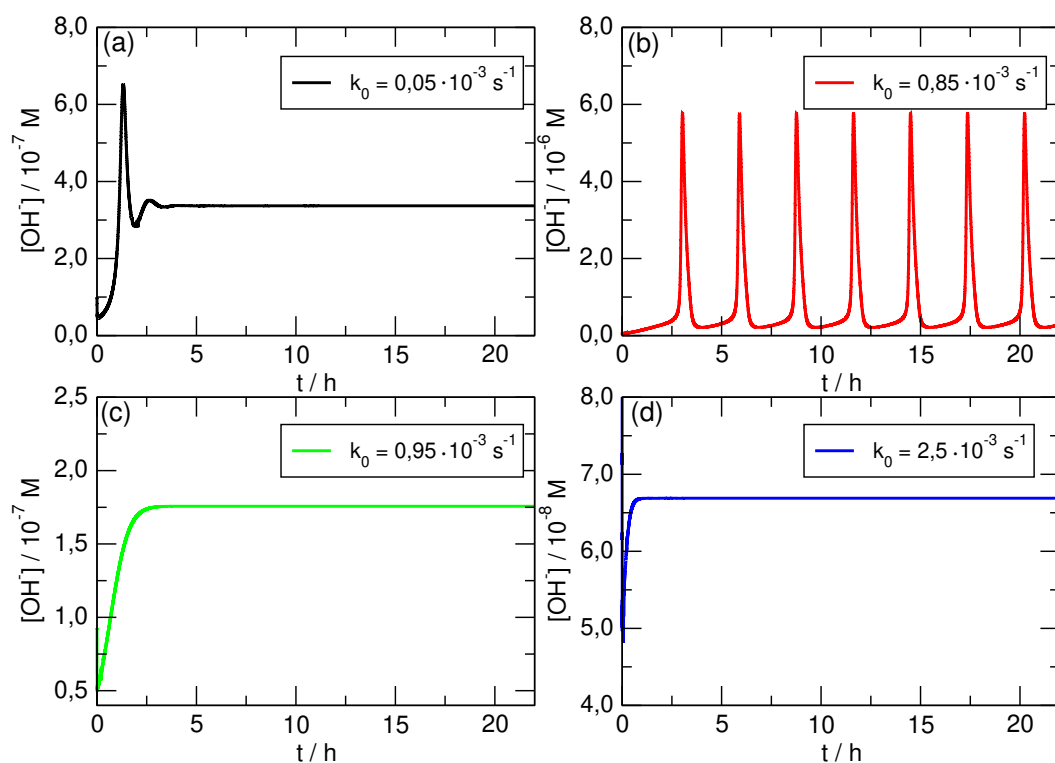
A következőkben, az 53. ábrán, a római számokkal jelölt metszetek mentén mutatom be szemléletesen a rendszer viselkedését adott k_r - és k_0 -értékeknél a hidroxidion-koncentrációt ábrázolva az idő függvényében. Legelőször az I.-vel jelölt metszet mentén tapasztaltakat prezentálom az 54. ábra segítségével.



54. ábra. Az $[\text{OH}^-]$ változása az idő függvényében különböző k_0 -nál az I. metszet mentén. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-8} \text{ M}$, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$ és $k_r = 0,01 \text{ s}^{-1}$.

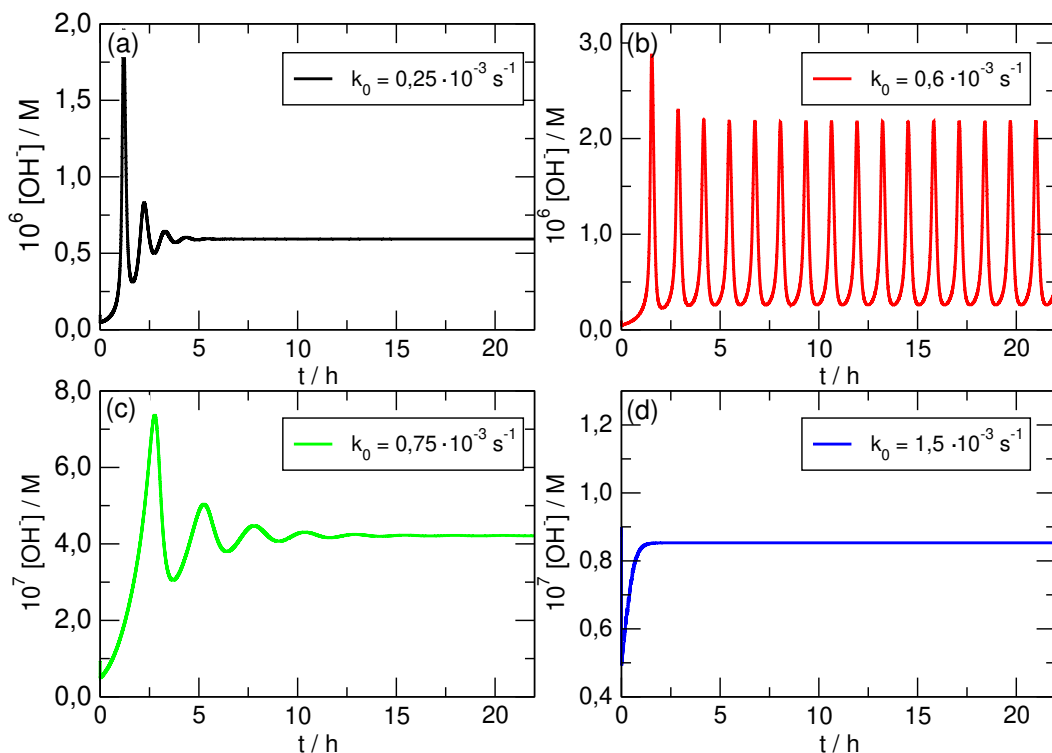
Kis térsebességnél, nagyobb tartózkodási időnél a reakcióháló a termékállapotot mutatja, melyre a nagyobb hidroxidion-koncentráció jellemző (54. ábra (a)). Ezzel szemben, nagy k_0 -értéknél a kisebb hidroxidion-koncentrációval jellemezhető reaktánsállapot alakul ki a rendszerben (54. ábra (d)). A $k_r = 0,01 \text{ s}^{-1}$ -nek megfelelő metszetben, a reaktáns- és termékállapot között a bistabil tartomány helyezkedik el, melyet két stabil stacionárius állapot jellemez. Az, hogy ezen kettő közül melyik alakul ki, a térsebesség változtatásának irányától, vagy a kezdeti koncentrációtól függ (54. ábra (b)-(c)).

Az elvonó lépés hozzájárulásának növelésével elérjük a II.-kal jelölt metszetet, melyhez a $k_r = 0,05 \text{ s}^{-1}$ elvonó lépés rendelhető (55. ábra). Ebben az esetben is fellelhető a termék- és reaktánsállapot (55. ábra (a)-(d)), viszont itt a bistabil zóna már abban a tartományban helyezkedik el, amelyet a nyereg-csomó és Hopf-bifurkációs pontok határolnak. Fontos kihangsúlyozni, hogy az elvonó lépés hozzájárulásának növelésével elérjük az oszcillációt mutató tartományt, melynek a dupla-hurok, szuperkritikus Hopf- és nyereg-csomó bifurkációs pontok szabnak határt (55. ábra (b)).



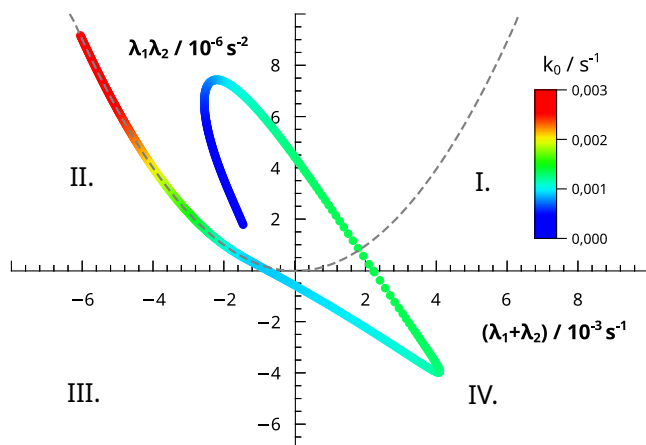
55. ábra. Az $[\text{OH}^-]$ változása az idő függvényében különböző k_0 -nál a II. metszet mentén. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-8} \text{ M}$, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$ és $k_r = 0,05 \text{ s}^{-1}$.

A III.-mal jelölt metszet mentén tapasztalt jelenségeket az 56. ábra hivatott összefoglalni. A korábbiakhoz hasonló módon megkülönböztethető a reaktáns- és termékállapot, valamint az oszcilláció tartománya. A szuperkritikus Hopf-bifurkációs pontok által határolt zónán kívül, kis k_0 -nál a termék-, míg nagy k_0 -nál a reaktánsállapotot mutatja a reakcióháló. Közelítve az oszcillációs zónát, megfigyelhető a csillapított oszcilláció jelensége is (56. ábra (a)-(c)), amelyen keresztül a rendszer eléri a kívánt stabil állapotot. Az oszcilláció zónájától távolodva megszűnik a csillapított periodicitás jelensége és a korábbiakban tapasztalt lefutás szerint éri el a rendszer a reaktáns- vagy termékállapotot (56. ábra (d)).



56. ábra. Az $[\text{OH}^-]$ változása az idő függvényében különböző k_0 -nál a III. metszet mentén. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-8}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3}$ M, $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$ és $k_r = 0,1 \text{ s}^{-1}$.

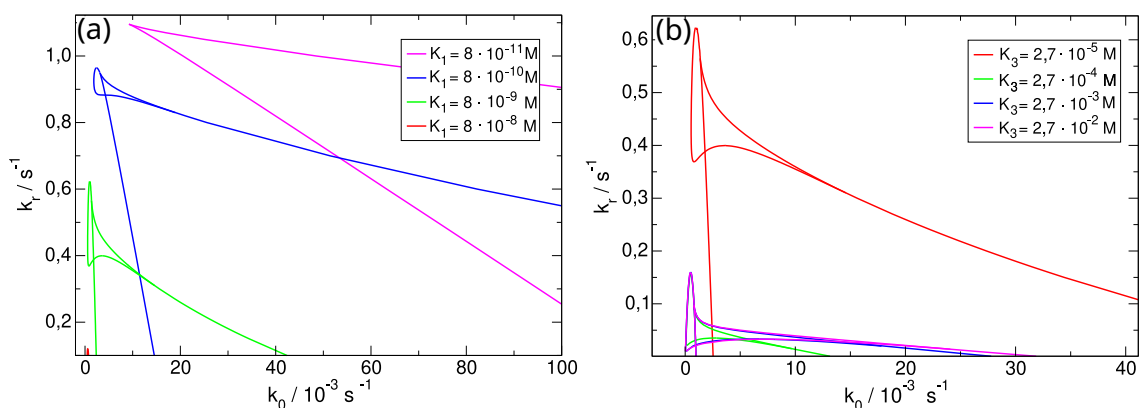
Az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló dinamikáját a nyolc sajátérték közül mindössze kettő befolyásolja, hiszen a maradék hat az általunk vizsgált teljes paramétertartományban negatív előjellel rendelkezik. Ebből adódóan az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló kezelhető a kétváltozós rendszerrel analóg módon, ha az x -tengelyen a két legnagyobb sajátérték összegét, míg az y -tengelyen azok szorzatát ábrázoljuk (57. ábra).



57. ábra. Az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló kezelése a kétváltozós rendszerrel analóg módon. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-8}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3}$ M, $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$ és $k_r = 0,04 \text{ s}^{-1}$ [150].

Ezen grafikonon az egyes stacionárius pontokhoz rendelhető térsebesség értékeket is feltüntettem a jelölt színskálán, mely nyomon követésével mutatom be a rendszerben megmutatózó stacionárius pontok típusát egy adott elvonó lépés mellett. A nagyobb térsebesség irányából a kisebb felé haladva (II. síknegyed) kezdetben stabil fókuszpont valósul meg a reakcióhálóban, majd egy adott ponton túl stabil csomópont alakul ki. A k_0 csökkentésével elérjük a görbe és az x -tengely metszéspontját, mely az eddigiekben ■-gel jelölt nyereg-csomó bifurkációnak feleltethető meg. A reakcióhálóban ezt követően adott térsebesség-tartományban nyeregpontok valósulnak meg egészen a második nyereg-csomó bifurkációs pont eléréséig (III. és IV. síknegyed). Átlépve az I. síknegyedbe, instabil csomópont, majd instabil fókuszpont jelenik meg. A térsebesség további csökkentésével az y -tengely és a vizsgált görbe metszéspontjába jutunk el, azaz a Hopf-bifurkációs pontba. Ezen pontot elhagyván a reakcióhálóban ismét stabil fókuszpontok jelennek meg (I. síknegyed).

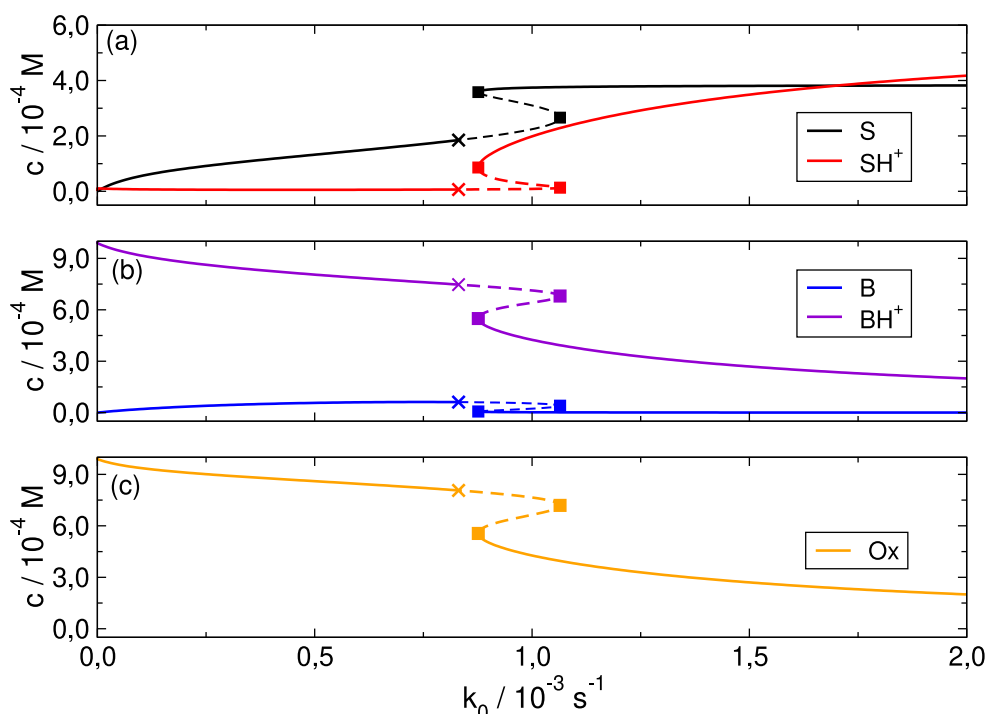
Mivel az (58) egyensúlyi reakció visszafele irányuló lépése – melyet k_{-7} -el jelöltünk – csak nagyobb pH-n játszik kiemelt szerepet, a K_7 egyensúlyi állandó változtatására nem mutatott nagy érzékenységet a reakcióháló. Ezzel szemben a K_1 és a K_3 egyensúlyi állandóval jelölt folyamat kulcsfontosságú az autokatalízis létrejöttében, ezáltal a kialakuló dinamikai sokszínűségben is, ugyanis a hidroxidionok termékként csak abban az esetben mutatkoznak meg, ha az iminből képződő amin erősebb bázis, mint az imin. Ezen egyensúlyi állandók hatását a vizsgált reakcióhálóra az 58. ábrán mutatom be.



58. ábra. Az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló fázisdiagramja a $k_r - k_0$ paramétersíkban különböző K_1 (a) és K_3 (b) mellett a másik egyensúlyi állandó rögzítésével. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-8}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3}$ M és $k_5 = 0,0$ s $^{-1}$ [150].

Látható, hogy a K_1 növelésével zsugorodik a bistabil tartomány. Ezzel párhuzamosan ugyanakkor megjelenik, majd egyre kiterjedtebbé válik az oszcillációt mutató zóna (58. ábra (a)). Az (54) reakcióhoz rendelhető egyensúlyi állandó, azaz K_3 változtatása szignifikáns hatást a bistabil tartomány méretére fejt ki. A K_3 növelésével jelentősen zsugorodik a bistabil zóna kiterjedése, ám ezzel együtt nem tűnik el az oszcillációt eredményező tartomány (58. ábra (b)). Összegzésképp elmondható, hogy a két egyensúlyi állandó közötti különbség növelésével egyszerűsödik a rendszer dinamikai viselkedése.

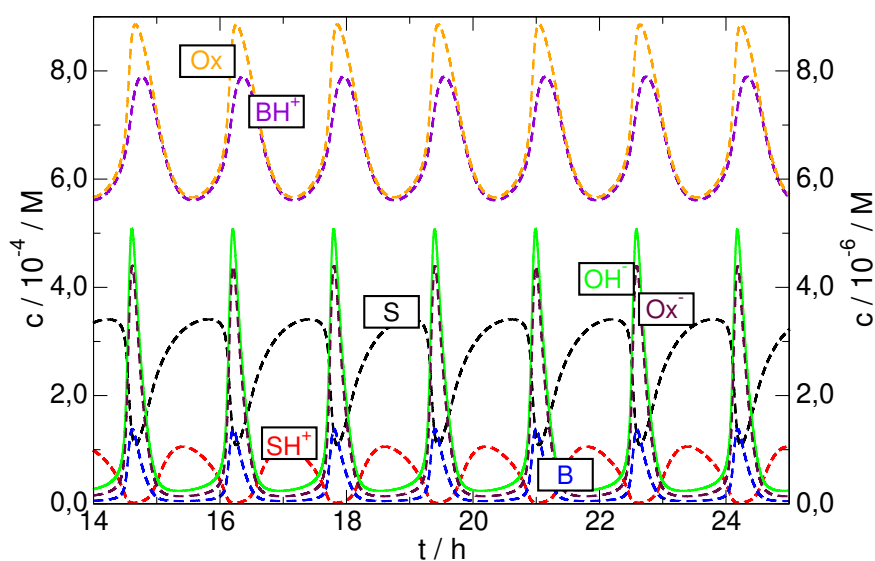
A két ág, azaz a termodinamikai és a kinetikai ág között az általunk vizsgált reakcióháló esetében kis pH-különbség van, amely az imin aminná és aldehiddé való bomlásának eredménye. A sztöchiometria alakulásának nyomon követése érdekében ábrázoltam az egyes komponensek koncentrációjának változását a térésebesség függvényében a szimulációk eredményét pedig az 59. ábrán tüntettem fel. Látható, hogy a termodinamikai és kinetikai ág közötti átmenetben az imin-amin átalakulás konverziója 30%-ról 90%-ra változik, amely igen jelentős ilyen kis koncentrációtartományban. Ebben a pH-tartományban a Schiff-bázis jelentős hányada deprotonált formában van jelen, míg az amin protonált formában található (59. ábra (a)-(b)). A sztöchiometria értelmében a hidrolízis során az aminnal megegyező mennyiségű oxovegyület is keletkezik (59. ábra (c)). Ez utóbbi ábrán az oxovegyület deprotonált formáját, azaz a fenolátot nem tüntettem fel, annak rendkívül kis koncentrációja miatt.



59. ábra. Az egyes komponensek stacionárius koncentrációi a k_0 függvényében. Az S a Schiff-bázist, az SH^+ ennek protonált formáját (a), a B az amint, a BH^+ a protonált amint (b), míg az Ox az oxovegyületet (b) jelöli. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-8}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3}$ M, $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$ és $k_r = 0,05 \text{ s}^{-1}$ [150].

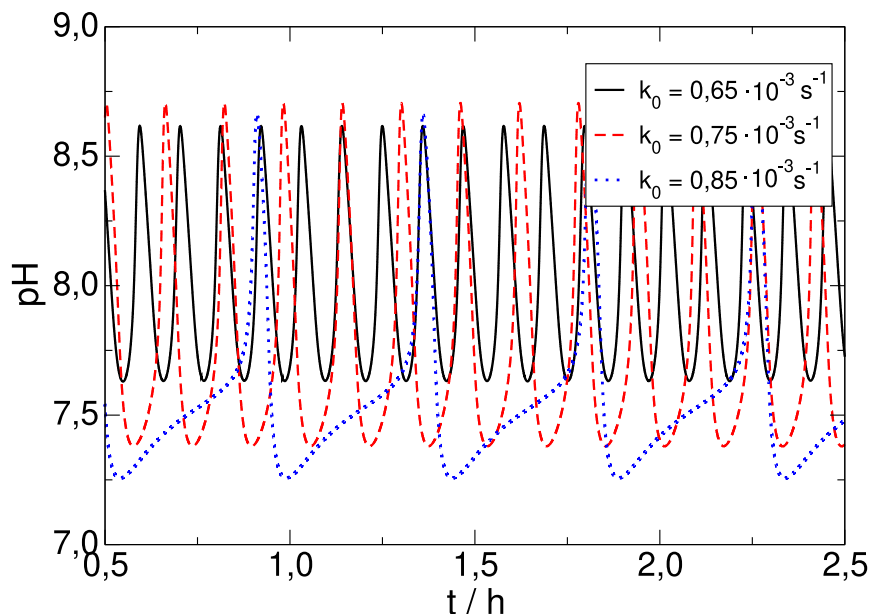
A Schiff-bázis és az amin megfelelő formáinak (protonált vagy deprotonált) aránya garantálja, hogy a reakcióhálóban a hidroxidionok termékként jelenjenek meg, ezáltal létrehozva a pozitív visszacsatolást. Az (52)-vel és az (54)-gyel jelölt sav-bázis egyensúlyi lépcsők együttes kapcsolata biztosítja hogy az imin-amin átalakulás ne eredményezzen nagy pH-változás és így a teljes folyamat fiziológiás pH közelében játszódhasson le.

Az 53. ábrán feltüntetett módon, nagyobb elvonó lépéseknél megjelenik az oszcilláció a reakcióhálóban. Az oszcilláció tartományát határoló szuperkritikus Hopf-bifurkációs és dupla-hurok bifurkációs pontokon kívül kezdetben csillapított oszcilláció jelenik meg, majd a térébesség növelésével/csökkentésével ez is megszűnik. A hidroxidionok mellett a többi komponens koncentrációja is periodicitást mutat, melyet a 60. ábrán mutatok be. Ez alapján elmondható, hogy a hidroxidion-koncentrációban kialakuló maximum megjelenését szorosan követi az iminkoncentráció csökkenése és az aldehid koncentrációjának növekedése, majd ez utóbbi gyors protonálódását követően a BH^+ forma koncentrációja is eléri a maximum értékét. A hidroxidion-koncentrációval együtt változik az oxovegyület és annak protonált formájának koncentrációja. Az ábrán a hidrogénion-koncentrációt nem tüntettem fel annak kis értéke miatt.



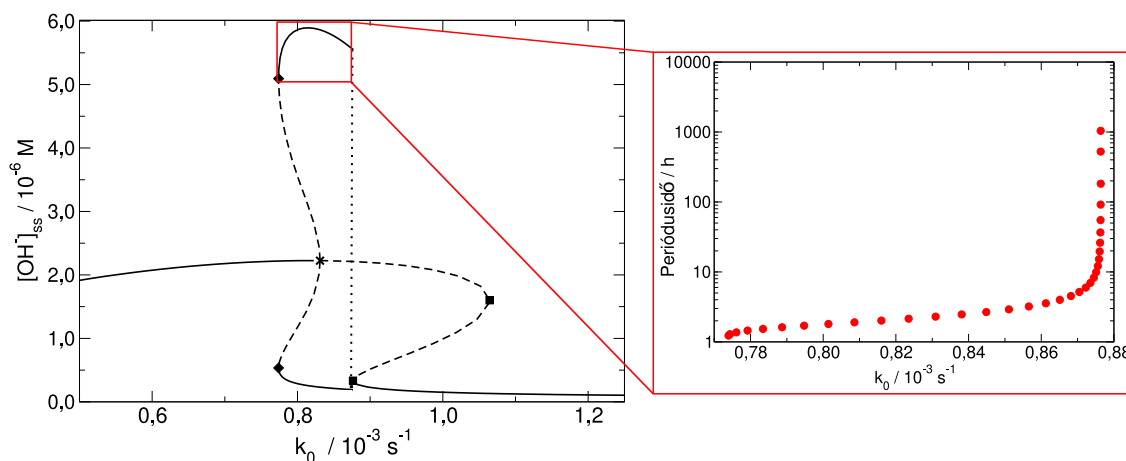
60. ábra. A reakcióháló alkotó komponensek koncentrációjának időbeli változása. A bal oldali x -tengelyhez az S, SH^+ , B, BH^+ és az Ox koncentrációja tartozik, míg a jobb oldali x -tengelyen az OH^- és Ox^- koncentrációja került feltüntetésre. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-8}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3}$ M, $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$, $k_r = 0,06 \text{ s}^{-1}$ és $k_0 = 0,75 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Az oszcilláció beható tanulmányozása érdekében vizsgáltuk a térébesség amplitúdóra és periódusidőre kifejtett hatását, melynek eredményét a 61. ábrán foglaltam össze. Ez alapján elmondható, hogy a térébesség növelése nem fejt ki szignifikáns hatást az oszcilláció amplitúdójára, azonban növeli a periódusidőt. Egy adott határon túl a görbék periódusideje kiszélesedik a kisebb pH-tartományban és egy lokális maximum is megjelenik a globális maximumok mellett. Az elvonó lépés ugyanis csökkenti a hidroxidionok koncentrációját a rendszerben, miközben a beáramoltatás csak lassan képes visszaállítani a kinetikai ágban megfigyelt imin-amin arányt, amely így a periódusidő kiszélesedéséhez vezet.



61. ábra. A pH változása az idő függvényében különböző térsebesség alkalmazása mellett. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-8}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3}$ M, $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$ és $k_r = 0,06 \text{ s}^{-1}$.

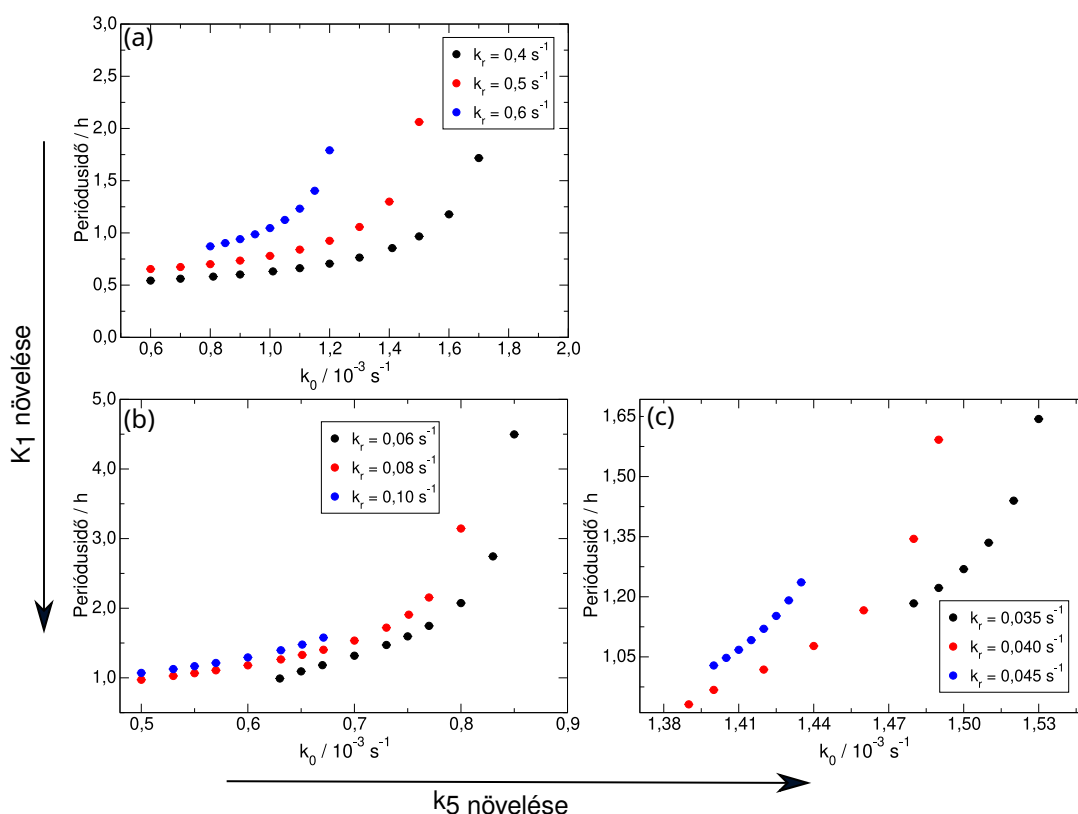
A térsebesség periódusidőre kifejtett szignifikáns hatása azzal magyarázható, hogy a határciklus a fázistérben a kinetikai ághoz közelebb eső nyereghez tart. Minden olyan paraméter, mely ezen távolságot képes befolyásolni, módosítja az oszcilláció periódusidejét. Ezen jelenséget részletesen mutatja be a 62. ábra.



62. ábra. Az $[\text{OH}^-]_{ss}$ a k_0 függvényében a szuperkritikus Hopf-bifurkáció és az ahhoz rendelhető instabil, majd stabil határciklus feltűntetésével. A stabil határciklus a kinetikai ághoz közelebbi nyeregpontba tart, miközben az oszcilláció periódusideje nő. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-8}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3}$ M, $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$ és $k_r = 0,06 \text{ s}^{-1}$ [150].

Abban az esetben, ha egy adott k_r -nél vizsgáljuk a rendszer viselkedését és ábrázoljuk a stacionárius hidroxidion-koncentrációt, felvilágosítást nyerhetünk a Hopf-bifurkáció pozíciójáról. A Hopf-bifurkációhoz tartozó határciklus kezdetben instabil, majd egy dupla-hurok bifurkáción keresztül stabillá válik. A stabil határciklus tartományában ábrázolva az oszcilláció periódusidejét a térsebesség függvényében, azt tapasztaljuk, hogy k_0 növelésével exponenciálisan nő a periódusidő egészen addig, amíg ez végtelen nagy értéket nem vesz fel a nyereg-hurok bifurkációnak köszönhetően, mely az oszcillációs zóna határát képezi.

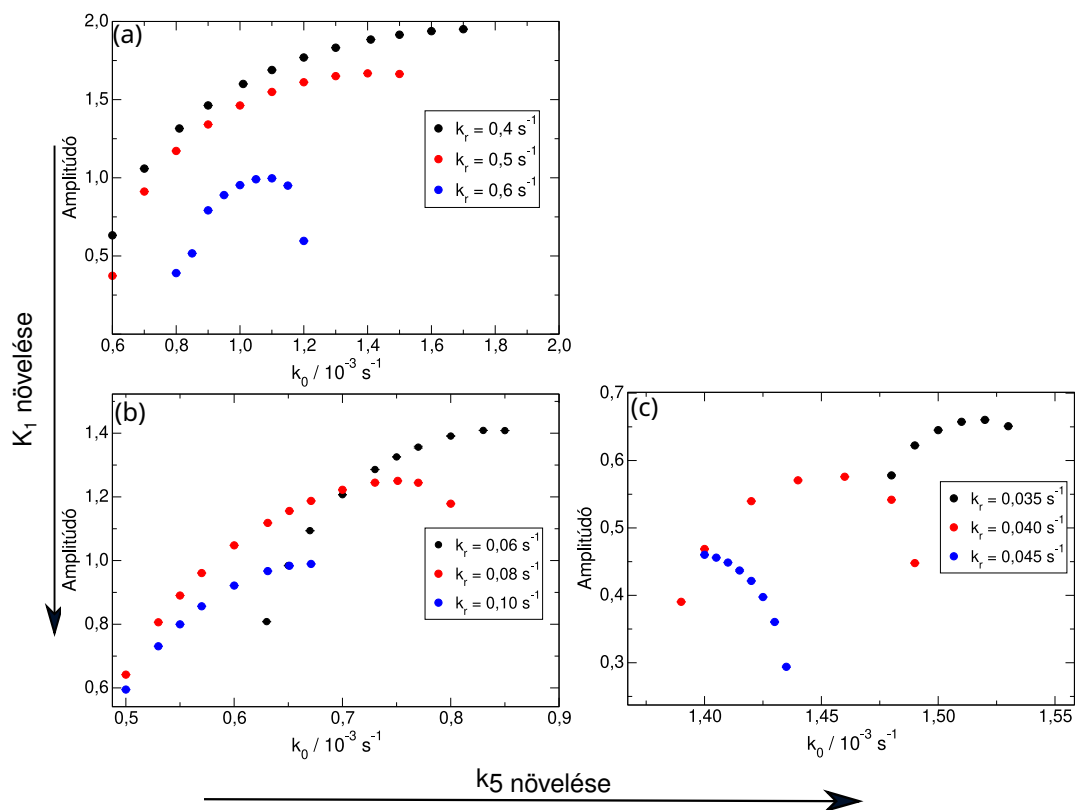
Az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló esetében megmutatózó oszcillációt kvantitatív módon is jellemeztük az amplitúdó és a periódusidő alapján. Az amplitúdót a pH-értékek lokális minimum és maximum értékének különbsége alapján definiáltuk, míg a periódusidőt az egymást követő két lokális maximumhoz rendelhető idő különbségéből származtattuk. Módosítottuk az elvonó lépés hozzájárulását, az iminhez rendelhető protonálódási egyensúlyi állandót és a direkt lépés sebességi együtthatóját, melyek a korábbiakban ismertetett információknak megfelelően befolyásolhatják a határciklus nyereg-hurok bifurkációtól vett távolságát. A periódusidő kapcsán tapasztaltakat a 63. ábrán, míg az amplitúdóhoz kapcsolódó megfigyeléseinket a 64. ábrán összegeztem.



63. ábra. A periódusidő a k_0 függvényében különböző k_r -értékek mellett változó paraméterbázis alkalmazásával. Az alkalmazott paraméterbázisok: (a): $K_1 = 8 \cdot 10^{-9} \text{ M}$, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$; (b): $K_1 = 8 \cdot 10^{-8} \text{ M}$, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, $k_5 = 0,0 \text{ s}^{-1}$ és (c): $K_1 = 8 \cdot 10^{-8} \text{ M}$, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5} \text{ M}$, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$, $k_5 = 0,01 \text{ s}^{-1}$ [150].

A periódusidő esetében az tapasztalható, hogy K_1 növelésével a periódusidőben növekedés jön létre és az oszcillációs tartomány eltolódik a kisebb térébességek irányába. Ezzel párhuzamosan a k_r növelése egy adott térébesség értéknél a periódusidőt kismértékben növeli, ám szűkül a paraméterter azon tartománya, ahol oszcilláció figyelhető meg (63. ábra (a)-(b)). Ezzel szemben, a k_5 növelése a periodikus viselkedést a nagyobb k_0 -értékek felé tolja el (63. ábra (b)-(c)).

Az amplitúdó esetében az értékeket pH-egységben ábrázoltam a könnyebb áttekinthetőség érdekében, az eredményeket pedig a 64. ábrán foglaltam össze.



64. ábra. Az amplitúdó (pH-egységben) a k_0 függvényében különböző k_r -értékek mellett változó paraméterbázis alkalmazásával. Az alkalmazott paraméterbázisok: (a): $K_1 = 8 \cdot 10^{-9}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3}$ M, $k_5 = 0,0$ s $^{-1}$; (b): $K_1 = 8 \cdot 10^{-8}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3}$ M, $k_5 = 0,0$ s $^{-1}$ és (c): $K_1 = 8 \cdot 10^{-8}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 1 \cdot 10^{-3}$ M, $k_5 = 0,01$ s $^{-1}$ [150].

A Schiff-bázishoz rendelhető K_1 növelése az amplitúdó növeléséhez vezet. Ezzel elmentéses hatást fejt ki a k_r növelése, mely szignifikánsabban csökkenti az oszcilláció amplitúdóját és jelentősen beszűkíti az oszcillációs tartományt eltolva azt a kisebb térébességek irányába. A k_5 -öt növelve azt tapasztaljuk, hogy az amplitúdó kisebb értékeket vesz fel, mint abban az esetben, ha ettől a lépéstől eltekintünk a reakcióhálóban.

8. Összefoglalás

Doktori tanulmányaim során olyan rendszerek vizsgálatával foglalkoztam, melyek azon túl, hogy biológiai szempontból relevánsak, nemlineáris dinamikai viselkedést – autokatalízis és/vagy frontképződést és/vagy oszcillációt – is mutatnak. Mindezek mellett nemcsak kísérletek tervezését, sikeres kivitelezését és a végeredmények kiértékelését valósítottam meg, hanem elsajátítottam a modellezés alapjait is különböző szoftverek használata során.

Először a *Thiocapsa roseopersicinából* kivont *Hyns* hidrogenáz enzim tanulmányozását tűztük ki célul, amely a hidrogén oxidálását, valamint a hidrogénionok redukálását katalizálja az élő szervezetekben. A kutatócsoportunkkal együttműködésben álló biológus csoport vékonyrétegben kivitelezett kísérletei során ugyanis megfigyelte, hogy az izolált hidrogenáz enzimhez egy elektronakceptor molekulát – jelen esetben benzil-viologént adva – lila színű reakciófrontok indukálódtak és terjedtek tova köszönhetően az autokatalízis és a diffúzió kölcsönhatásának. A lila szín megjelenése az elektronakceptor molekula redukált formájának tulajdonítható, hiszen ezen részecskét leszámítva a rendszer összes többi komponense szintelen.

A hidrogenáz–benzil-viologén frontreakció kísérleti eredményeken alapuló modellezése csoportunkban hosszú múltra tekint vissza, munkám során pedig ezen modell segítségével vizsgáltuk és magyaráztuk a reakcióhálóban megmutatkozó jelenségeket. Első lépésként a modell segítségével meghatároztuk a frontsebesség teljes enzimkoncentrációtól való függését. A kísérletileg tapasztalt négyzetgyökös összefüggést számításaink alátámasztották. A kísérleti adatok alapján a front létrehozásához szükséges enzimkoncentráció minimum értéke 18 nM-nak adódott, amellyel jó egyezést mutatott a szimulációkból származó $15,0 \pm 0,9$ nM érték.

A front – a stabil termékállapotot és a stabil/instabil reaktásállapotot elválasztva egymástól – csak abban az esetben tud indukálódni a reakcióhálóban, ha a reaktásállapot instabil. Ehhez kapcsolódóan definiáltunk egy R koncentrációarányt – a teljes elektronakceptor- és teljes enzimkoncentráció hányadosát – amelynek R_c -vel jelölt értékénél következik be a stabilitásbeli átmenet. Mivel R_c függ a pH-tól, a stabilitás változása szabályozható a pH-val: kis pH-értékek esetében az R_c megközelítőleg 0, majd a pH növelésével az R_c is növekedést mutat, pH > 5 felett pedig 100000-szeres elektronakceptor-koncentrációnál is még instabil a reaktásállapot. Az R értéke mindezeket túl szignifikáns hatást fejt ki az indukálódó front tulajdonságaira. Attól függően, hogy milyen koncentrációarányt alkalmaztunk a szimulációk során, mind éles, mind pedig diffúzabb, elmosódottabb front is megfigyelhető volt. Ha R értéke nagy, az autokatalitikus lépés és az elektronakceptor redukciója térben és időben egyszerre zajlik le, vagyis a front éles határvonalként halad végig a vizsgált tartományon. Az R csökkentésével azonban a front diffúzabb alakot ölt, köszönhetően az autokatalitikus lépés és a benzil-viologén redukció tér- és időbeli szeparációjának. Megállapítottuk, hogy kis koncentrációarány-tartományban a dimenziómentes frontsebesség, azaz u nagy és független

az R -tól, R növelésével egy adott ponton túl az u szignifikánsan csökken, majd az elektronakceptor koncentrációjának további növelésével az u kicsi és R -tól ismét független. Ennek oka az, hogy az elektronakceptor koncentrációjának növelésével egyre inkább elvonható a reakció autokatalizátoraként szolgáló enzimkonformer, amely a frontsebesség csökkenéséhez vezet.

A hidrogenáz enzim a pH-tól függően mind a hidrogén oxidálását, mind a hidrogénionok redukálását katalizálja az élő szervezetekben. Ennek feltérképezése céljából definiáltunk egy, a hidrogenáz aktivitásának megfeleltethető mennyiséget, mely pH = 2–9 tartományban a redukált elektronakceptor fogyási sebességének kezdeti értékeként, míg pH = 5–12 között a redukált elektronakceptor kezdeti képződési sebességként adható meg. A szimulációk eredményei jó egyezést mutattak a kísérletek során tapasztaltakkal: a hidrogenáz enzim aktivitása haranggörbe szerint változik a pH növelésével.

Ezt követően áttértünk a Schiff-bázisok hidrolízisének kísérleti vizsgálatára, majd a folyamat modellezésére. Ezen vegyülettípus esetén már évtizedekkel korábban felmerült az autokatalízis lehetősége, hiszen egyes vegyületeknél megfigyelték, hogy a hidrolízis sebességmeghatározó lépése gyorsult a pH növekedésével. A Schiff-bázisok hidrolíziséről általánosságban elmondható, hogy a folyamat során egy aldehid és egy oxovegyület képződik, mely az elegy pH-jának növekedéséhez vezet. Kiindulási lépésként a folyamatot két imin esetében vizsgáltam üstreaktorban, azaz zárt rendszerben, időben nyomon követve a pH változását. Az imin etanolban történő feloldását követően hozzáadtam az adott mennyiségű ioncserélt vizet ezzel inicializálva a hidrolízist. Az elegy kiindulási pH-jának sósav hozzáadásával történő szisztematikus változtatása után minden esetben ábrázoltam a hidroxidionkoncentrációt az idő függvényében. Ennek eredményeként megfigyeltük, hogy minél kisebb az oldat kiindulási pH-ja, a görbék annál laposabbá és elnyúltabbá váltak. A megfigyelt jelenség miérettje abban keresendő, hogy az autokatalizátor szerepét betöltő hidroxidionok elvonhatóak a hozzáadott hidrogénionok segítségével, mely az indukciós idő növekedéséhez és a végső pH csökkenéséhez vezet. Az autokatalízis jellegének megállapítása céljából meghatároztuk az adott kísérleti görbék indukciós idejét, melynek reciproka analóg mennyiség a kezdeti reakciósebességgel. Ezen mennyiség logaritmusát ábrázolva az autokatalizátor kiindulási koncentrációjának logaritmusának függvényében, a kapott pontokra illesztett egyenes meredeksége szolgáltatja az autokatalízis erősségét megadó hatványkitevőt. Mindkettő tanulmányozott Schiff-bázis esetén a hatványkitevő 0,5 körüli értéknek adódott, vagyis megállapítható, hogy parabolikus autokatalízis jelentkezik a reakcióhálóban. A hatványkitevő esetleges növelésének – mégpedig az autokatalízis erősítésének – céljából változtattuk az alkalmazott etanol–víz oldószerarányt a nemkatalizált lépés visszaszorításának érdekében. Az egyik imin esetében az etanoltartalom növelése a hatványkitevő csökkenéséhez vezetett, míg a másik Schiff-bázisnál a hatványkitevő maximális, $\sim 0,65$ -ös értéket ért el 30 V/V% etanolaránynál. A két Schiff-bázis között megmutatkozó eltérés magyarázható a molekulaszerkezeti különbségeikkel: az utóbbi esetén ugyanis a növekvő etanolkoncentráció

elősegítheti az intramolekuláris hidrogénhíd létrejöttét, így dominánsabbá téve az autokatalitikus reakciót, ezzel szemben, az először említett Schiff-bázis hidroxilcsoportja miatt nem képes a növekvő etanoltartalom hozzájárulni a nitrogénatomon a parciális pozitív töltés kialakításához.

A bistabil tartomány feltérképezésének céljából folytonosan kevert tankreaktorban is végeztem kísérleteket az imin- és sósavkoncentráció szisztematikus változtatásával. Az egyes térsébség-értékeknél megmutatkozó stacionárius pH-beli különbségek egybeestek a kísérleti hibával, így nem mutatható ki bistabilitás a rendszerben a vizsgált tartományban.

A kísérleti eredmények alátámasztása és magyarázata érdekében modelleztük az iminhidrolízisen alapuló reakciót üstreaktorban és folytonosan kevert tankreaktorban. Az üstreaktorra megalkotott modell 7 elemi reakcióból és 8 komponensből tevődött össze. Ennek alkalmazásával a 10 V/V% etanoltartalomnál rögzített, különböző kiindulási pH-ról inicializált kísérleti görbékre együttesen végeztünk illesztést Levenberg-Marquardt módszerével mindkét Schiff-bázis esetén, és meghatároztuk az egyes reakciókhoz rendelhető egyensúlyi állandókat és sebességi együtthatókat. Mindkét Schiff-bázis esetében a hidroxidion-függő lépés sebességi együtthatója nagyságrendekkel meghaladta a nemkatalizált lépéshez rendelhető együtthatót és mindkét esetben a hidrolízis során képződő amin illesztésből származó bázikus disszociációs állandója jó egyezést mutatott az irodalmi adattal.

Az eredeti modellt gyors előegyensúlyok alkalmazásával és az anyagmérleg figyelembe vételével kétváltozósra (S_T , $[OH^-]$) redukáltuk, ennek segítségével ugyanis a reakciót könnyebben kezelhetjük. A kétváltozós modell alapján elmondható, hogy az autokatalízisnek két feltétele van: a hidroxidionnak terméként kell szerepelnie, valamint a hidroxidion-függő lépésnek is meg kell jelennie a reakciótérben. Az előbbi feltétel abban az esetben teljesül, ha az iminből képződő amin erősebb bázis, mint az imin, míg az utóbbihoz a Schiff-bázisban létrejövő, speciális helyzetű intramolekuláris hidrogénhíd szükséges.

Folytonosan kevert tankreaktorban kimutattuk, hogy az illesztéssel meghatározott paraméterek alkalmazása mellett nincs bistabilitás a rendszerben – ezzel alátámasztva a kísérleti eredményeinket – mivel túlzottan jelentős a direkt lépés hozzájárulása és lassú a k_{-7} sebességi együtthatóval jellemezhető reakció. A folytonosan kevert tankreaktorban megalkotott modellt kiegészítve egy általános, elsőrendű elvonó lépéssel bemutattuk az iminhidrolízisen alapuló reakciótérben rejlő dinamikai sokszínűséget. A szimulációk alapján kimutattuk, hogy a bistabilitás megjelenésében kulcsfontosságú szerepet tölt be a nemkatalizált lépés és az elvonó reakció sebességi együtthatójának értéke, hiszen minél nagyobb akár az egyik, akár a másik együttható, annál kisebb a bistabil tartomány kiterjedése. Az elvonó lépés nagy hozzájárulása esetén csak kis sebességi együtthatóval jellemezhető nemkatalizált lépés megengedett a reakciótérben, míg nagy hozzájárulással bíró nemkatalizált reakció esetén nem alkalmazható jelentős elvonó lépés. A nemkatalizált lépés számottevő mértékben a kinetikai ágat befolyásolja, míg az elvonó lépés inkább a termodinamikai ágra fejt ki jelentősebb hatást, biztosítva ezzel a hidroxidionhoz és a többi komponenshez tartozó időskálák

szeparálását. Az elvonó lépés hozzájárulásának növelésével a termodinamikai ág a Hopf-bifurkáción keresztül stabilizálódik, amelynek két fajtája különböztethető meg: a szubkritikus és a szuperkritikus Hopf-bifurkáció. Az instabil határciklus nyereg-hurok bifurkáción keresztül szűnik meg. Abban az esetben, ha növeljük az elvonó lépést, a nyereg-hurok bifurkáció dupla-hurok bifurkációvá alakul, miközben az instabil-stabil határciklus változás végbemegy. A rendszerben rejlő bistabilitás és bifurkációk sokszínűségét az elvonó lépés sebességi együtthatója – térsebesség paramétersíkhhoz tartozó fázisdiagramon összegeztük, amely mindezek mellett az oszcillációt mutató tartományt is magába foglalja.

A reakcióháló dinamikai viselkedését a nyolc sajátérték közül csak kettő befolyásolja, így a háló kezelhető a kétváltozós rendszerrel analóg módon, azaz a két sajátérték összege a kétváltozós Jakobi-mátrix spúrjának, míg szorzata a determinánsnak feleltethető meg és így jól szemléltethetők a térsebesség változtatásának hatására megmutatkozó stacionárius állapotok. Megállapítottuk, hogy az imin protonálódásához rendelhető egyensúlyi állandó növelése a bistabil tartomány zsugorodásához, ám az oszcillációs zóna megjelenéséhez vezet, ezzel szemben a hidrolízis során képződő amin protonálódási egyensúlyi állandójának növelése nem fejt ki jelentős hatást az oszcillációs zóna méretére, viszont a bistabil tartomány kiterjedését szignifikánsan csökkenti. Ezen két egyensúlyi állandó közötti különbség növelése a dinamikai viselkedés egyszerűsödéséhez vezet.

Végezetül az oszcilláció kvantitatív jellemzése érdekében tanulmányoztuk az egyes paraméterek hatását ezen viselkedés amplitúdójára és periódusidejére. A térsebesség növelése az amplitúdót nem módosítja jelentős mértékben, ám a periódusidőt nagymértékben befolyásolja, többszörös növekedést idézve elő. Ennek oka, hogy az elvonó lépés csökkenti a rendszerben fellelhető hidroxidionok koncentrációját, az áramlás pedig csak viszonylag lassan tudja ezek mennyiségét pótolni. A periódusidőt minden olyan paraméter képes befolyásolni, mely a határciklus és a kinetikai ághoz közelebb elhelyezkedő nyereg közötti távolságot módosítja. A Schiff-bázis protonálódási egyensúlyi állandójának növelése a periódusidő kismértékű növekedését okozza, mindemellett eltolja az oszcillációs tartományt a kisebb térsebességek irányába. A direkt lépés növelése ezzel szemben az oszcillációs zónát a nagyobb térsebesség irányába tereli, jelentősen beszűkítve annak kiterjedését. Az amplitúdó esetén megállapítottuk, hogy a Schiff-bázis protonálódási egyensúlyi állandójának növelése az amplitúdó kismértékű növekedését eredményezi.

Munkám során olyan rendszerkémi szempontból releváns reakcióhálókat tanulmányoztam, melyek több, egymással összefüggő elemi reakcióból építhetők fel. A hidrogenáz–benzil-viologén rendszerben a megalkotott modell felhasználásával alátámasztottuk és magyaráztuk a kísérleti tapasztalatokat. Két Schiff-bázis esetében kimutattuk, hogy az autokatalízis nem egyetlen reakcióhoz rendelhető, hanem a reakcióháló kooperatív viselkedéséből származtatható. Az iminek hidrolízisen alapuló modell általánosításával a későbbiekben olyan reakcióhálókat tervezhetők, melyek akár szabályozott hatóanyag-leadó rendszerekben vagy szenzorikában is felhasználhatóak lehetnek.

9. Summary

During my doctoral studies, I investigated systems which, in addition to being biologically relevant, showed nonlinear dynamic behaviour: autocatalysis and/or front propagation and/or oscillation. Moreover, I not only planned and carried out experiments, but also could acquire the basics of modelling by using different softwares.

As a first step, our main aim was to study the *Hyns* enzyme – extracted from *Thiocapsa roseopersicina* – catalysing the oxidation of hydrogen and the reduction of hydrogen ions in living systems. A biology research group in cooperation with our group observed that if they added an electron acceptor molecule – in this case benzyl viologen – to the hydrogenase enzyme, purple reaction fronts were initiated and propagated through the medium, which can be attributed to the interaction between the autocatalysis and the diffusion. The appearance of the purple colour is linked to the reduced form of the electron acceptor, because all the other components are colourless.

The modelling process based on the hydrogenase-benzyl viologen front reaction has a long history in our group and during my work we investigated and explained the observed phenomena in this reaction network. We aimed to prove the experimentally observed square-root relation between the total enzyme concentration and the rate of front propagation. Based on the experimental data, the minimum enzyme concentration required to initiate a front was found to be 18 nM, which was in good agreement with the value of $15 \pm 0,9$ nM derived from simulations.

The front – separating the stable product state and the stable/unstable reactant state – can be initiated and propagate if the reactant state is unstable. In connection with this observation, we defined R , the ratio of the total electron acceptor concentration and the enzyme concentration, at the value of which, marked with R_c , the stability change occurs. Since R_c depends on pH, the change in stability can be controlled by the pH: at low pH values, R_c is approximately 0, while if $\text{pH} > 5$, the reactant state is unstable even at 100000 times electron acceptor concentration. Beyond all, R has a significant impact on the characteristics of the front. Depending on the concentration ratio applied during the modelling, a sharp and a diffuse type of front can also be observed. If the value of R is large, the autocatalytic step and the reduction of the electron acceptor take place simultaneously in space and time, so the front propagates through the medium as a sharp line. By decreasing the concentration ratio, the front takes a more diffuse shape, which is owing to the temporal and spatial separation of the autocatalytic reaction and the reduction of the benzyl viologen. Then, we have analysed the interaction between the concentration ratio and the dimensionless rate of front propagation. According to our results, in low R -ranges the dimensionless rate of front propagation (u) is high and independent of R , then u starts to decrease significantly with increasing R , and in high R -ranges it becomes low and independent of R again.

The hydrogenase enzyme is responsible for catalysing the oxidation of the hydrogen and

also the reduction of the hydrogen ions depending on the pH. To study this phenomenon, we defined a value corresponding to the activity of the enzyme, which can be given differently depending on the pH range: if $\text{pH} = 2\text{--}9$, it is the initial rate of the consumption of the reduced electron acceptor, while it can be defined as the generation rate of the reduced electron acceptor, when $\text{pH} = 5\text{--}12$. The results of the modelling show excellent agreement with the experiments: the activity of the hydrogenase enzyme varies according to a bell-curve as pH increases.

During the next phase of my work, we started to investigate experimentally the hydrolysis of Schiff bases and then to model the process. The possibility of autocatalysis for imines arose decades ago because scientists observed that the rate determining step of the reaction accelerated with increasing pH in case of some special molecules. Generally, during the hydrolysis of imines an amine and an aldehyde are produced, which lead to the increase of pH. As a first step, I examined the hydrolysis of two Schiff bases by monitoring the temporal change of pH in a closed, batch reactor. After dissolving the imine in ethanol, I added the appropriate amount of deionized water to initialize the hydrolysis. The initial pH was systematically modified by adding hydrochloric acid and in all cases I plotted the hydroxide ion concentration as a function of time. We observed that the lower the initial pH of the mixture was, the more prolonged and flattered the curves became. The explanation of this observation is that the hydroxide ions – acting as the autocatalysts of the reaction – can be eliminated by the hydrogen ions, which leads to decrease of the final pH and the growth of the induction time. To define the type of the autocatalysis, we determined the induction time of each experimental curves because the reciprocal value of the induction time is analogous with the initial rate of the reaction. By fitting the logarithm of the reciprocal value of induction time as the function of the logarithm of the initial hydroxide ion concentration, the slope of the fitted line provided the exponent of the autocatalysis. The exponent is around 0.5 in both cases, which means that parabolic autocatalysis shows up in the reaction network. To increase the value of the exponent, *i.e.* enhance the autocatalysis, we modified the ratio of the ethanol/water solvent to confine the non-catalysed step. For one imine, the increase of the ethanol content led to the decrease of the exponent, while in the other case, the exponent reached a maximum value about 0.65 at 30 V/V% ethanol ratio. The discrepancy of the two Schiff bases can be explained with the difference between their molecular structures: in the latter case the increasing concentration of ethanol may ensure the emergence of the intramolecular hydrogen bond, making the autocatalytic pathway more dominant, while regarding to the first imine, the increasing ethanol content is not able to contribute to the formation of the partial positive charge on the nitrogen atom because of the hydroxyl group.

For mapping the bistable range in open system, experiments were conducted in a continuously-stirred tank reactor with the systematic change of the imine and hydrochloric acid concentrations. In summary, the differences between the steady state pH values at given flow rates are due to the experimental error in the studied ranges.

Then, to support and explain the experimental results, we put emphasis on the modelling of the imine hydrolysis in batch reactor and CSTR. The batch reactor model included 7 elementary reactions and 8 different species. By using this model in case of both imines, we fitted jointly the experimental curves recorded at 10 V/V% ethanol content, initiated from different initial pH with Levenberg-Marguardt's method and determined the rate and equilibrium constants of the different reactions. In both cases the rate constant of hydroxide ion-dependent reaction exceeds by orders of magnitude the rate constant corresponding to the non-catalysed reaction, and in both cases the base equilibrium constant attributed to the amine is in good agreement with the literature data.

By considering fast equilibria and mass balance, we constructed a two-variable (S_T , $[\text{OH}^-]$) model, which ensured the easier handling of the reaction network. According to the two-variable model, two conditions must be considered in connection with the autocatalysis: the hydroxide ion must act as a product and also the hydroxide ion-dependent step must appear. The first condition can be fulfilled if the amine generated during the hydrolysis is stronger base than the imine, while the second condition requires the appearance of an intramolecular hydrogen bond within the molecular structure.

In CSTR, we detected that bistability was not able to emerge in the system by using the fitted parameters, because the contribution of the direct step is significant and the reaction characterised by the k_{-7} rate constant is slow. Complementing the CSTR model with a general, first-order removal step, the dynamic diversity of the network based on imine hydrolysis is demonstrated. According to the simulations the rate constants of the non-catalysed and removal reactions have a key role in the appearance of bistability, since the larger either one or the other coefficient, the smaller the extent of the bistable region is. In case of a remarkable contribution of the removal reaction, only a non-catalysed step with low rate coefficient is allowed in the system, whereas in case of strong non-catalysed reaction, a significant removal step is not applicable. The non-catalysed step has considerable impact on the kinetic branch, while the removal step affects the thermodynamic branch ensuring the separation of the temporal scales attached to the hydroxide and other ions. Increasing the contribution of the removal reaction the thermodynamic branch is stabilised *via* Hopf bifurcation, which can be divided into two categories: subcritical and supercritical Hopf bifurcation. The unstable limit cycle vanishes in a saddle-loop bifurcation. If we increase the contribution of the removal reaction, the saddle-loop bifurcation transforms into a double-loop bifurcation, while the stable-unstable transition of the limit cycle occurs. The bistability and the diversity of the bifurcations are summarised on the phase diagram attached to the rate constant of the removal step – flow rate parameter plane including the oscillatory region.

The dynamics of the reaction network is governed by 2 out of 8 eigenvalues, therefore the network can be handled analogously with the two-variable systems *i.e.* the sum of the 2 eigenvalues can be treated as the trace of the Jacobian matrix and the product of the two eigenvalues as the determinant, and thus the steady states can be illustrated by changing the

flow rate. The increasing value of the equilibrium constant attached to the protonation of the Schiff base leads to the shrinkage of the bistable zone and the appearance of the oscillatory range, on the contrary, by increasing the protonation equilibrium constant of the amine, the size of the zone showing oscillation remains more or less the same, but it decreases the excess of the bistable range. By increasing the difference between these two equilibrium constants the dynamics of the network becomes simpler.

Finally, for the quantitative characterisation of the oscillation, we studied the impact of some parameters on this periodic behaviour. The growth of the flow rate does not influence the amplitude significantly, but it increases the period several times. The removal reaction is responsible for removing the hydroxide ions which can be hardly replenished by the flow. Therefore, the period can be influenced by all the parameter which is able to modify the distance between the limit cycle and the saddle situated closer to the kinetic branch. The increasing value of the protonation equilibrium constant of the Schiff base slightly increases the period, while also shifts the oscillatory range in the direction of the smaller flow rates. On the contrary, the increased contribution of the non-catalysed reaction leads to the shift of the oscillatory zone in the direction of larger flow rates, while also shrinks the extent of it. The amplitude of the oscillation can be increased with the increasing value of the protonation equilibrium constant.

During my work, I studied reaction networks relevant in system chemistry, that can be build up from several elementary reactions linked to each other. With the help of the created model, we managed to support and explain the experimental observation in the hydrogenase-benzyl viologen system. In case of two Schiff bases we showed that the autocatalysis is not attributed to a single reaction, but it can be derived from the cooperative behaviour of the network. With the generalisation of the model based on imine hydrolysis, systems can be designed that may be used in controlled drug delivery or sensory because of their unique properties.

Irodalomjegyzék

- [1] O. H. Pinto, M. Womack, Y. Fernandez, J. Bauer, *A Survey of CO, CO₂, and H₂O in comets and centaurs*, Planet. Sci. J., **3**, 1-25 (2022)
- [2] <https://www.britannica.com/place/Milky-Way-Galaxy>¹
- [3] J. Houghton, *Global warming*, Rep. Prog. Phys., **68**, 1343-1403 (2005)
- [4] F. B. Mudge, *The development of the 'greenhouse' theory of global climate change from Victorian times*, Weather, **52**, 13-17 (1997)
- [5] <https://climate.nasa.gov/effects/>¹
- [6] H-Y. Chuang, M. Hofree, T. Ideker, *A decade of systems biology*, Annu. Rev. Cell Dev. Biol., **26**, 721-744 (2010)
- [7] J. Chela-Flores, *Systems astrobiology for a reliable biomarker on exo-worlds*, Int. J. Astrobiol., **12**, 8-16 (2013)
- [8] J. W. Sadownik, S. Otto, *Encyclopedia of Astrobiology*, Springer Berlin, Heidelberg (2014)
- [9] M. Kindermann, I. Stahl, M. Reimold, W. M. Pankau, G. von Kiedrowski, *Systems chemistry: kinetic and computational analysis of a nearly exponential organic replicator*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **44**, 6750-6755 (2005)
- [10] R. F. Ludlow, S. Otto, *Systems chemistry*, Chem. Soc. Rev., **37**, 101-108 (2008)
- [11] G. Ashkenasy, T. M. Hermanns, S. Otto, A. F. Taylor, *Systems chemistry*, Chem. Soc. Rev., **46**, 2543-2554 (2017)
- [12] Csörgeiné K. K., Gáspár V., Horváth D., Orbán M., Szalai I., Tóth Á., *Nemlineáris dinamika: Önszerveződés kémiai és biológiai rendszerekben*, Jegyzet (2013)
- [13] P. W. Atkins, *Fizikai kémia III: Változás*, Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest (2002)
- [14] A képek forrásai¹:
<https://www.americanoceans.org/facts/can-you-eat-clownfish/>
<https://www.galapagospet.com/animals/poison-dart-frog/>
<https://www.worldwildlife.org/species/giant-panda>
- [15] A. M. Turing, *The chemical basis of morphogenesis*, Phil. Trans. R. Soc. Lond. B., **237**, 37-72 (1952)

¹Valamennyi internetes forráshely 2023. 10. 11-én elérhető volt.

- [16] Editorial, *Turing patterns, 70 years later*, Nat. Comput. Sci., **2**, 463-464 (2022)
- [17] V. Castets, E. Dulos, J. Boissonade, P. De Kepper, *Experimental evidence of a sustained standing Turing-type nonequilibrium chemical pattern*, Phys. Rev. Lett., **64**, 2953-2956 (1990)
- [18] K. Asakura, R. Konishi, T. Nakatani, T. Nakano, M. Kamata, *Turing pattern formation by the CIMA reaction in a chemical system consisting of quaternary alkyl ammonium cationic groups*, J. Phys. Chem. B, **115**, 3959-3963 (2011)
- [19] G. Theraulaz, J. Gautrais, S. Camazine, J.-L. Deneubourg, *The formation of spatial patterns in social insects: from simple behaviours to complex structures*, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, **361**, 1263-1282 (2003)
- [20] G. Theraulaz, E. Bonabeau, S. C. Nicolis, R. V. Solé, V. Fourcassié, S. Blanco, R. Fournier, J.-L. Joly, P. Fernández, A. Grimal, P. Dalle, J.-L. Deneubourg, *Spatial patterns in ant colonies*, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, **99**, 9645-9649 (2002)
- [21] A. H. Howell, C. Völkner, P. McGreevy, K. H. Jensen, R. Waadt, S. Gilroy, H.-H. Kunz, W. F. Peters, M. Knoblauch, *Pavement cells distinguish touch from letting go*, Nature Plants, **9**, 877-882 (2023)
- [22] W. Ostwald, *Über autokatalyse*, Berichte über die Verhandlungen der Königlich Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig, Mathematisch-Physische Classe, **42**, 189-191 (1890)
- [23] R. Plasson, A. Brandenburg, L. Jullien, H. Bersini, *Autocatalyses*, J. Phys. Chem. A., **115**, 8073-8085 (2011)
- [24] A. J. Bissette, S. P. Fletcher, *Mechanisms of autocatalysis*, Angew. Chem. Int. Ed., **52**, 12800-12826 (2013)
- [25] W. Hordijk, *Autocatalytic confusion clarified*, J. Theor. Biol., **435**, 22-28 (2017)
- [26] A. I. Hanopolskyi, V. A. Smaliak, A. I. Novichkov, S. N. Semenov, *Autocatalysis: Kinetics, mechanisms and design*, ChemSystemsChem., **3**, e2000026 (2021)
- [27] A. K. Horváth, I. Nagypál, *Classification of clock reactions*, ChemPhysChem., **16**, 588-594 (2015)
- [28] A. K. Horváth, *Correct classification and identification of autocatalysis*, Phys. Chem. Chem. Phys., **23**, 7178-7189 (2021)
- [29] Z. Dadon, N. Wagner, G. Ashkenasy, *The road to non-enzymatic molecular networks*, Angew. Chem. Int. Ed., **47**, 6128-6136 (2008)

- [30] G. von Kiedrowski, *Minimal replicator theory I: parabolic versus exponential growth*, Bioorganic Chemistry Frontiers, 113-146, Springer-Verlag, Berlin (1993)
- [31] <https://www.kfki.hu/~cheminfo/hun/eloado/gaspar/ch1/bevezet.html>¹
- [32] K. Ichimura, *Nonlinear organic reactions to proliferate acidic and basic molecules and their applications*, Chem. Rec., **2**, 46-55 (2001)
- [33] B. Dúzs, I. Lagzi, I. Szalai, *Functional rhythmic chemical systems governed by pH-driven kinetic feedback*, ChemSystemsChem., e202200032 (2022)
- [34] K. Kovács, R. McIlwaine, K. Ganon, A. F. Taylor, S. K. Scott, *Complex behavior in the formaldehyde-sulfite reaction*, J. Phys. Chem. A., **109**, 283-288 (2005)
- [35] K. Arimitsu, K. Kudo, K. Ichimura, *Autocatalytic fragmentation of acetoacetate derivatives as acid amplifiers to proliferate acid molecules*, J. Am. Chem. Soc., **120**, 283-288 (1998)
- [36] A. S. Hill, R. S. Shallenberger, *Autocatalytic mutarotation of D-glucose in pyridine*, Carbohydr. Res., **11**, 541-545 (1969)
- [37] Y. Xu, Q. Chen, Y. Zhao, J. Lv, Z. Li, X. Ma, *Autocatalytic kinetic study of dimethyl oxalate consecutive hydrolysis*, Ind. Eng. Chem. Res., **53**, 4207-4214 (2014)
- [38] A. N. Simonov, O. P. Pestunova, L. G. Matvienko, V. N. Parmon, *The nature of autocatalysis in the Butlerov reaction*, Kinet. Catal., **48**, 245-254 (2007)
- [39] J. Harrison, K. Showalter, *Propagating acidity fronts in the iodate-arsenous acid reaction*, J. Phys. Chem., **90**, 225-226 (1986)
- [40] H. He, K. Kustin, I. Nagypál, G. Peintler, *A family of magnetic field dependent chemical waves*, Inorg. Chem., **33**, 2077-2078 (1994)
- [41] Á. Tóth, D. Horváth, A. Siska, *Velocity of propagation in reaction-diffusion fronts of the chlorite-tetrathionate reaction*, J. Chem. Soc., Faraday Trans., **93**, 73-76 (1997)
- [42] H. Basset, I. Sanderson, *Observations upon the mechanism of permanganate reduction and the induced oxidation of chlorion*, J. Chem. Soc., 207-211 (1936)
- [43] R. C. Thompson, *Reduction of bromine(V) by cerium(III), manganese(II), and neptunium(V) in aqueous sulfuric acid*, J. Am. Chem. Soc., **93**, 7315 (1971)
- [44] J. R. Pembridge, G. Stedman, *Kinetics, mechanism, and stoichiometry of the oxidation of hydroxylamine by nitric acid*, J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1657-1663 (1979)

- [45] J. E. Mondloch, X. Yan, R. G. Finke, *Monitoring supported-nanocluster heterogeneous catalyst formation: product and kinetic evidence for a 2-step, nucleation and autocatalytic growth mechanism of Pt(0)_n formation from H₂PtCl₆ on Al₂O₃ or TiO₂*, J. Am. Chem. Soc., **131**, 6389-6396 (2009)
- [46] H. N. Miras, C. Mathis, W. Xuan, D-L. Long, R. Pow, L. Cronin, *Spontaneous formation of autocatalytic sets with self-replicating inorganic metal oxide clusters*, Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, **117**, 10699-10705 (2020)
- [47] B. Krajewska, *Urease-aided calcium carbonate mineralization for engineering applications: A review*, J. Adv. Res., **13**, 59-67 (2018)
- [48] B. Krajewska, *Ureasases I. Functional, catalytic and kinetic properties: A review*, J. Mol. Catal. B. Enzym., **59**, 9-21 (2009)
- [49] S. Panja, D. J. Adams, *Urea-urease reaction in controlling properties of supramolecular hydrogels: pros and cons*, Eur. J. Chem., **27**, 8928-8939 (2021)
- [50] W. H. R. Shawn, J. J. Bordeaux, *The decomposition of urea in aqueous media*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4729-4733 (1955)
- [51] R. C. Warner, *The kinetics of the hydrolysis of urea and of arginine*, J. Biol. Chem., **142**, 705-723 (1942)
- [52] G. Hu, J. A. Pojman, S. K. Scott, M. M. Wrobel, A. F. Taylor, *Base-catalyzed feedback in the urea-urease reaction*, J. Phys. Chem. B., **114**, 14059-14063 (2010)
- [53] E. Jee, T. Bánsági, A. F. Taylor, J. A. Pojman, *Temporal control of gelation and polymerization fronts driven by an autocatalytic enzyme reaction*, Angew. Chem. Int. Ed., **128**, 2167-2171 (2016)
- [54] P. M. Vignais, B. Billoud, *Occurrence, classification, and biological function of hydrogenases: An overview*, Chem. Rev., **107**, 4206-4272 (2007)
- [55] W. Lubitz, H. Ogata, O. Rüdiger, E. Reijerse, *Hydrogenases*, Chem. Rev., **114**, 4081-4148 (2014)
- [56] A. Petrenko, M. Stein, *Rates and routes of electron transfer of [NiFe]-hydrogenase in an enzymatic fuel cell*, J. Phys. Chem. B, **119**, 13870-13882 (2015)
- [57] K. Kovács, Cs. Bagyinka, *Structural properties, functional states and physiological roles of hydrogenase in photosynthetic bacteria*, FEMS Microbiol. Lett., **87**, 407-412 (1990)

- [58] K. L. Kovács, G. Tigyí, L. T. Thanh, S. Lakatos, Z. Kiss, Cs. Bagyinka, *Structural rearrangements in active and inactive forms of hydrogenase from Thiocapsa roseopersicina*, J. Biol. Chem., **266**, 947-951 (1991)
- [59] J. Ósz, Cs. Bagyinka, *An autocatalytic step in the reaction cycle of hydrogenase from Thiocapsa roseopersicina can explain the special characteristics of the enzyme reaction*, Biophys. J., **89**, 1984-1989 (2005)
- [60] Pankotai-Bodó Gabriella, *A hidrogenáz enzim autokatalitikus működésének vizsgálata*, Doktori disszertáció (2009)
- [61] É. Pópitý-Tóth, D. Horváth, Á. Tóth, *Horizontally propagating three-dimensional chemo-hydrodynamic patterns in the chlorite-tetrathionate reaction*, Chaos, **22**, 037105 (2012)
- [62] T. Rica, G. Schusztér, D. Horváth, Á. Tóth, *Tuning density fingering by changing stoichiometry in the chlorite-tetrathionate reaction*, Chem. Phys. Lett., **585**, 80-83 (2013)
- [63] G. Schusztér, G. Pótári, D. Horváth, Á. Tóth, *Three-dimensional convection-driven fronts of exothermic chlorite-tetrathionate reaction*, Chaos, **25**, 064501 (2015)
- [64] E. Lantos, N. P. Das, D. Berkesi, D. G. Dobó, Á. Kukovecz, D. Horváth, Á. Tóth, *Interaction between amino-functionalized inorganic nanoshells and acid-autocatalytic reactions*, Phys. Chem. Chem. Phys., **20**, 13365-13369 (2018)
- [65] Lantos Emese, *Autokatalitikus kémiai reakció és szervesetlen nanogömbök kölcsönhatása*, Szakdolgozat (2017)
- [66] K. Ruiz-Mirazo, C. Briones, A. de la Escosura, *Prebiotic systems chemistry: New perspectives for the origins of life*, Chem. Rev., **114**, 285-366 (2014)
- [67] A. Pross, R. Pascal, *The origin of life: what we know, what we can know and what we will never know*, Open Biol., **3**, 120190 (2013)
- [68] E. Camprubí, J. W. de Leeuw, C. H. House, F. Raulin, M. J. Russell, A. Spang, M. R. Tirumalai, F. Westall, *The emergence of life*, Space Sci. Rev., **215**, 56 (2019)
- [69] E. Branscomb, M. J. Russell, *Frankenstein or a submarine alkaline vent: who is responsible for abiogenesis?: Part 1: What is life—that it might create itself?*, BioEssays, **40**, 1700179 (2018)
- [70] E. Branscomb, M. J. Russell, *Frankenstein or a submarine alkaline vent: who is responsible for abiogenesis?: Part 2: As life is now, so it must have been in the beginning*, BioEssays, **40**, 1700182 (2018)

- [71] R. F. Say, G. Fuchs, *Fructose 1,6-bisphosphate aldolase/phosphatase may be an ancestral gluconeogenic enzyme*, *Nature*, **464**, 1077-1081 (2010)
- [72] <https://www.smithsonianmag.com/innovation/scientists-explore-breakthaking-hydrothermal-vents-virtual-reality-180959266/>¹
- [73] A. Pross, *Stability in chemistry and biology: Life as a kinetic state of matter*, *Pure Appl. Chem.*, **77**, 1905-1921 (2005)
- [74] A. Pross, *Seeking the chemical roots of darwinism: bridging between chemistry and biology*, *Chem. Eur. J.*, **15**, 8374-8381 (2009)
- [75] R. Pascal, A. Pross, J. D. Sutherland, *Towards an evolutionary theory of the origin of life based on kinetics and thermodynamics*, *Open Biol.*, **3**, 30156 (2013)
- [76] A. Pross, V. Khodorkovsky, *Extending the concept of kinetic stability: toward a paradigm for life*, *J. Phys. Org. Chem.*, **17**, 312-316 (2004)
- [77] D. G. Blackmond, *The origin of biological homochirality*, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **11**, PMC6396334 (2019)
- [78] D. G. Blackmond, *The origin of biological homochirality*, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **2**, PMC2857173 (2010)
- [79] T. D. Lee, C. N. Yang, *Question of parity conservation in weak interactions*, *Phys. Rev.*, **106**, (1956)
- [80] M. Quack, *How important is parity violation for molecular and biomolecular chirality?*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 4618-4630 (2002)
- [81] F. C. Frank, *On spontaneous asymmetric synthesis*, *Biochim. Biophys. Acta.*, **11**, 459-463 (1953)
- [82] D. G. Blackmond, *Autocatalytic models for the origin of biological homochirality*, *Chem Rev.*, **120**, 4831-4847 (2020)
- [83] K. Soai, T. Hayase, K. Takai, *Catalytic chirally self-replicating molecule. Asymmetric autocatalytic reaction of a zinc alkoxide of chiral 1-ferrocenyl-2-methylpropan-1-ol*, *Tetrahedron Asymmetry*, **6**, 637-638 (1995)
- [84] D. G. Blackmond, C. R. McMillan, S. Ramdeehul, A. Schorm, J. M. Brown, *Origins of asymmetric amplification in autocatalytic alkylzinc additions*, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10103-10104 (2001)

- [85] M. Makush, S. B. Tsogoeva, S. Wei, I. M. Martynova, *Demonstration of spontaneous chiral symmetry breaking in asymmetric Mannich and aldol reactions*, *Chirality*, **123**, 816-825 (2007)
- [86] N. A. Hawbaker, D. G. Blackmond, *Energy threshold for chiral symmetry breaking in molecular self-replication*, *Nat. Chem.*, **11**, 957-962 (2019)
- [87] Lente Gábor, *A biológiai kiralitás eredetét értelmező kémiai reakciók modellezése*, MTA Doktori értekezés (2012)
- [88] G. F. Joyce, G. M. Visser, C. A. van Boeckel, J. H. van Boom, L. E. Orgel, J. van Westrenen, *Chiral selection in poly(C)-directed synthesis of oligo(G)*, *Nature*, **310**, 602-604 (1984)
- [89] J. L. Bada, S. L. Miller, *Racemization and the origin of optically active organic compounds in living organisms*, *BioSystems*, **20**, 21-26 (1987)
- [90] L. E. Orgel, *The implausibility of metabolic cycles on the prebiotic Earth*, *PLoS Biol.*, **6**, e18 (2008)
- [91] R. Shapiro, *Small molecule interactions were central to the origin of life*, *Q. Rev. Biol.*, **81**, 105-125 (2006)
- [92] A. K. Horváth, *Law of mass action type chemical mechanisms for modeling autocatalysis and hypercycles: their role in the evolutionary race*, *Chemphyschem.*, **21**, 1703-1710 (2020)
- [93] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2016/press-release/>¹
- [94] J. Li, P. Nowak, S. Otto, *Dynamic combinatorial libraries: From exploring molecular recognition to systems chemistry*, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 9222-9239 (2013)
- [95] J. Boekhoven, W. E. Hendriksen, G. J. M. Koper, R. Eelkema, J. H. van Esch, *Transient assembly of active materials fueled by a chemical reaction*, *Science*, **349**, 1075-1079 (2015)
- [96] Y. Gao, J. Shi, D. Yuan, B. Xu, *Imaging enzyme-triggered self-assembly of small molecules inside live cells*, *Nat. Commun.*, **3**, 1033 (2012)
- [97] I. Maity, N. Wagner, R. Mukherjee, D. Dev, E. Peacock-Lopez, R. Cohen-Luria, G. Ashkenasy, *A chemically fueled non-enzymatic bistable network*, *Nat. Commun.*, **10**, 4636 (2019)
- [98] Orbán M., *Molekulák önszerveződése időben és térben: periodikus kémiai rendszerek*, Magyar Tudomány, (2009)

- [99] A. M. Zhabotinsky, *A history of chemical oscillations and waves*, *Chaos*, **1**, 379-386 (1991)
- [100] M. Orbán, C. Dateo, P. De Kepper, I. R. Epstein, *Systematic design of chemical oscillators. 11. Chlorite oscillators: new experimental examples, tristability, and preliminary classification*, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5911-5918 (1982)
- [101] R. M. Noyes, S. D. Furrow, *The oscillatory Briggs-Rauscher reaction. 3. A skeleton mechanism for oscillations*, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 45-48 (1982)
- [102] T. C. Draper, E. Poros-Tarczali, J. Pérez-Mercader, *pH oscillating system for molecular computation as a chemical Turing machine*, *ACS Omega*, **7**, 6099-6103 (2022)
- [103] M. Orbán, I. R. Epstein, *Systematic design of chemical oscillators. 59. Minimal permanganate oscillator: the Guyard reaction in a CSTR*, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8543-8544 (1989)
- [104] B. Bohner, T. Bánsági, Á. Tóth, D. Horváth, A. F. Taylor, *Periodic nucleation of calcium phosphate in a stirred biocatalytic reaction*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **59**, 2823-2828 (2020)
- [105] R. M. Noyes, R. J. Fields, *Oscillatory chemical reactions*, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **25**, 95-119 (1974)
- [106] G. Nicolis, J. Portnow, *Chemical oscillations*, *Chem. Rev.*, **73**, 365-384 (1973)
- [107] H. L. Heathcote, *Vorläufiger Bericht über Passivierung, Passivität und Aktivierung des Eisens*, *Z. Phys. Chem.*, **37U**, 368-373 (1901)
- [108] E. S. Hedges, *Periodic physico-chemical phenomena*, *Nature*, **128**, 398-401 (1931)
- [109] D. Stribling, C. R. Brewer, K. A. Goldsby, *Resuscitating the mercury beating heart: an improvement on the classic demo*, *J. Chem. Educ.*, **98**, 662-664 (2021)
- [110] W. C. Bray, *A periodic reaction in homogeneous solution and its relation to catalysis*, *J. Am. Chem. Soc.*, **43**, 1261-1267 (1921)
- [111] K. S. Kiprijanov, *Chaos and beauty in a beaker: The early history of the Belousov-Zhabotinsky reaction*, *Ann. Phys.*, **528**, 233-237 (2016)
- [112] K. Kovács, R. E. McIlwaine, S. K. Scott, A. F. Taylor, *An organic-based pH oscillator*, *J. Phys. Chem. A.*, **111**, 549-551 (2007)
- [113] S. N. Semenov, L. J. Kraft, A. Ainla, M. Zhao, M. Baghbanzadeh, V. E. Campbell, K. Kang, J. M. Fox, G. M. Whitesides, *Autocatalytic, bistable, oscillatory networks of biologically relevant organic reactions*, *Nature*, **537**, 656-660 (2016)

- [114] S. N. Semenov, A. S. Y. Wong, R. M. von der Made, S. G. J. Postma, J. Groen, H. W. H. van Roekel, T. F. A. de Greef, W. T. S. Huck, *Rational design of functional and tunable oscillating enzymatic networks*, Nat. Chem., **7**, 160-165 (2015)
- [115] K. Montagne, R. Plasson, Y. Sakai, T. Fujii, Y. Rondelez, *Programming an in vitro DNA oscillator using a molecular networking strategy*, Mol. Syst. Biol. **7**, 466 (2011)
- [116] A. I. Novichkov, A. I. Hanopolskyi, X. Miao, L. J. W. Shimon, Y. Diskin-Posner, S. N. Semenov, *Autocatalytic and oscillatory reaction networks that form guanidines and products of their cyclization*, Nat. Commun., **12**, 2994 (2021)
- [117] Bohner Bíborka, *Kalciumiontartalmú csapadékok mintázatképződése*, Doktori disszertáció (2017)
- [118] K. Kurin-Csörgei, I. R. Epstein, M. Orbán, *Systematic design of chemical oscillators using complexation and precipitation equilibria*, Nature, **433**, 139-142 (2005)
- [119] M. Benoit, D. Bouyer, P. Sizat, A. Ayrál, D. Cot, B. Rebiere, D. Fournier, J. Lyskawa, P. Woisel, C. Antonelli, D. Quemener, *Self-oscillating membranes with polymer interface synchronized with chemical oscillator to reproduce lifelike pulsatile flow*, Chem. Mater., **33**, 998-1005 (2021)
- [120] G. P. Misa, R. A. Siegel, *New mode of drug delivery: long term autonomous rhythmic hormone release across a hydrogel membrane*, J. Control Release, **81**, 1-6 (2002)
- [121] T. Liedl, F. C. Simmel, *Switching the conformation of a DNA molecule with a chemical oscillator*, Nano Lett., **5**, 1894-1898 (2005)
- [122] T. Liedl, M. Olapinski, F. C. Simmel, *A surface-bound DNA switch driven by a chemical oscillator*, Angew. Chem., Int. Ed., **45**, 5007-5010 (2006)
- [123] R. Yoshida, T. Takahashi, T. Yamaguchi, H. Ichijo, *Self-oscillating gel*, J. Am. Chem. Soc., **118**, 5134-5135 (1996)
- [124] I. R. Epstein, *Coupled chemical oscillators and emergent system properties*, Chem. Commun., **50**, 10758-10767 (2014)
- [125] V. Labrot, P. De Kepper, J. Boissonade, I. Szalai, F. Gauffre, *Wave patterns driven by chemomechanical instabilities in responsive gels*, J. Phys. Chem. B., **109**, 21476-21480 (2005)
- [126] I. Lagzi, D. Wang, B. Kowalczyk, B. A. Grzybowski, *Vesicle-to-micelle oscillations and spatial patterns*, Langmuir, **26**, 13770-13772 (2010)

- [127] S. C. Moldoveanu, *Pyrolysis of organic molecules, applications to health and environmental issues*, Elsevier, 2nd Edition (2018)
- [128] E. Raczuk, B. Dmochowska, J. Samaszko-Fiertek, J. Madaj, *Different Schiff bases—structure, importance and classification*, *Molecules*, **27**, 1-24 (2022)
- [129] I. Król-Starzomska, A. Filarowski, M. Rospenk, A. Koll, S. Melikova, *Proton transfer equilibria in Schiff bases with steric repulsion*, *J. Phys. Chem. A.*, **108**, 2131-2138 (2004)
- [130] Ö. Güngör, P. Gürkan, *Synthesis and characterization of higher amino acid Schiff bases, as monosodium salts and neutral forms. Investigation of the intramolecular hydrogen bonding in all Schiff bases, antibacterial and antifungal activities of neutral forms*, *J. Mol. Struct.*, **1074**, 62-70 (2014)
- [131] M. E. Belowich, J. F. Stoddart, *Dynamic imine chemistry*, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 2003-2024 (2012)
- [132] E. H. Cordes, W. P. Jencks, *On the mechanism of Schiff base formation and hydrolysis*, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 832-837 (1962)
- [133] E. H. Cordes, W. P. Jencks, *The mechanism of hydrolysis of Schiff bases derived from aliphatic amines*, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2843-2848 (1963)
- [134] A. V. Willi, R. E. Robertson, *A kinetic study of the hydrolysis of benzalaniline*, *Can. J. Chem.*, **31** (1953)
- [135] D. Sriram, P. Yogeewari, N. S. Myneedu, V. Saraswat, *Abacavir prodrugs: microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 2127-2129 (2006)
- [136] Y. Jia, J. Li, *Molecular assembly of Schiff base interactions: Construction and application*, *Chem. Rev.*, **115**, 1597-1621 (2015)
- [137] M. M. de Villiers, D. P. Otto, S. J. Strydom, Y. M. Lvov, *Introduction to nanocoatings produced by layer-by-layer (LbL) self-assembly*, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **63**, 701-715 (2011)
- [138] M. Lovrak, W. E. J. Hendriksen, C. Maity, S. Mytnyk, V. van Steijn, R. Eelkema, J. H. van Esch, *Free-standing supramolecular hydrogel objects by reaction-diffusion*, *Nat. Commun.*, **8**, 15317 (2017)
- [139] S. Panja, K. Boháčová, B. Dietrich, D. J. Adams, *Programming properties of transient hydrogels by an enzymatic reaction*, *Nanoscale*, **12**, 12840-12848 (2020)

- [140] E. Lantos, G. Mótyán, É. Frank, R. Eelkema, J. van Esch, D. Horváth, Á. Tóth, *Dynamics of hydroxide-ion-driven reversible autocatalytic networks*, *RCS Adv.*, **13**, 20243-20247 (2023)
- [141] Lantos Emese, *Iminalapú oszcillátorok tervezése: iminek autokatalitikus hidrolízise*, Diplomamunka (2019)
- [142] G. Bodó, R. M. M. Branca, Á. Tóth, D. Horváth, Cs. Bagyinka, *Concentration-dependent front velocity of the autocatalytic hydrogenase reaction*, *Biophys J.*, **96**, 4976-4983 (2009)
- [143] S. K. Scott, K. Showalter, *Simple and complex propagating reaction-diffusion fronts*, *J. Phys. Chem.*, **96**, 8702-8711 (1992)
- [144] J. Ősz, G. Bodó, R. M. M. Branca, Cs. Bagyinka, *Theoretical calculations on hydrogenase kinetics: Explanation of the lag phase and the enzyme concentration dependence of the activity of hydrogenase uptake*, *Biophys. J.*, **89**, 1957-1964 (2005)
- [145] S. Bankó, Zs. Kucsma, G. Lente, Cs. Bagyinka, *The autocatalytic step is an integral part of the hydrogenase cycle*, *Biochim. Biophys. Acta*, **1834**, 658-664 (2013)
- [146] N. A. Zorin, B. Dimon, J. Gagnon, J. Gaillard, P. Carrier, P. M. Vignais, *Inhibition by iodoacetamide and acetylene of the H-D-exchange reaction catalyzed by Thiocapsa roseopersicina hydrogenase*, *Eur. J. Biochem.*, **241**, 675-681 (1992)
- [147] L. Gyevi-Nagy, E. Lantos, T. Gehér-Herczegh, Á. Tóth, Cs. Bagyinka, D. Horváth, *Reaction fronts of the autocatalytic hydrogenase reaction*, *J. Chem. Phys.*, **148**, 165103 (2018)
- [148] P. Wardman, *The reduction potential of benzyl viologen: an important reference compound for oxidant/radical redox couples*, *Free Radic. Res. Commun.*, **14**, 57-67 (1991)
- [149] D. R. Lide, *CRC Handbook of chemistry and physics*, CRC Press, USA (2004)
- [150] E. Lantos, Á. Tóth, D. Horváth, *Oscillatory dynamics in a reaction network based on imine hydrolysis*, *Chaos*, **33**, 103104 (2023)

Függelék

F.1. A Belouszov-Zsabotyinszkij reakció receptje

A BZ-reakciókhoz alkalmazott recepteket a 18. táblázatban foglaltam össze, ahol az 1. térfogattal jelölt oszlop a térbeli, míg a 2. térfogattal jelölt az időbeli oszcillációt mutató reakció bemérési térfogatait tartalmazza.

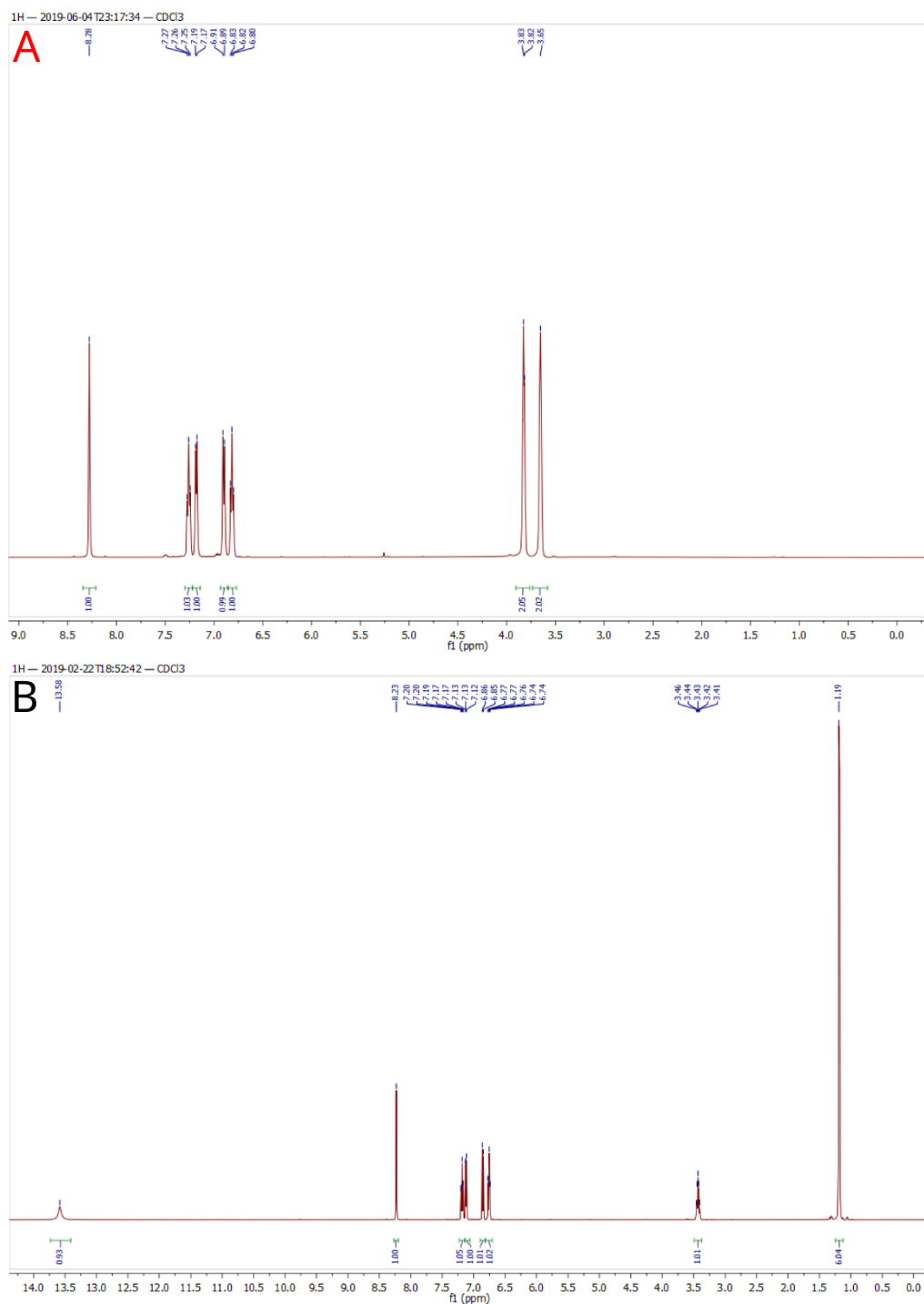
A térbeli mintázatot adó BZ-reakcióhoz először az ioncserélt vizet, nátrium-bromátot és kénsavat mértem össze egy főzőpohárba, majd a maradék reaktánsokat a ferroin kivételével egy másikba. A két főzőpohár tartalmát elszívófulke alatt öntöttem össze, mert a reakció során elemi bróm képződött. Miután újra teljesen elszíntelenedett az elegy, a ferroint is hozzáadtam a pohár tartalmához. Ezt követően a kapott reaktánselegyet kipipettáztam egy száraz Petri-csészébe és sav rácseppentésével indítottam a reakciót.

Az időben oszcilláló reakció reaktánselegyéhez a törzsoldatokat a korábbiaknak megfelelő sorrendben mértem össze azzal a különbséggel, hogy a ferroin hozzáadása előtt a főzőpoharat egy mágneses keverőre helyeztem fehér háttér elé. Ezt követően hozzáadtam a ferroint is a rendszerhez. Folyamatos kevertetés mellett a színváltozás órákon keresztül megfigyelhető anélkül, hogy pótolnánk a reaktánsokat.

F1. táblázat. A térbeli mintázatot kialakító BZ-reakcióhoz használt törzsoldatok koncentrációja és a reaktánselegyhez szükséges törzsoldattérfogatok.

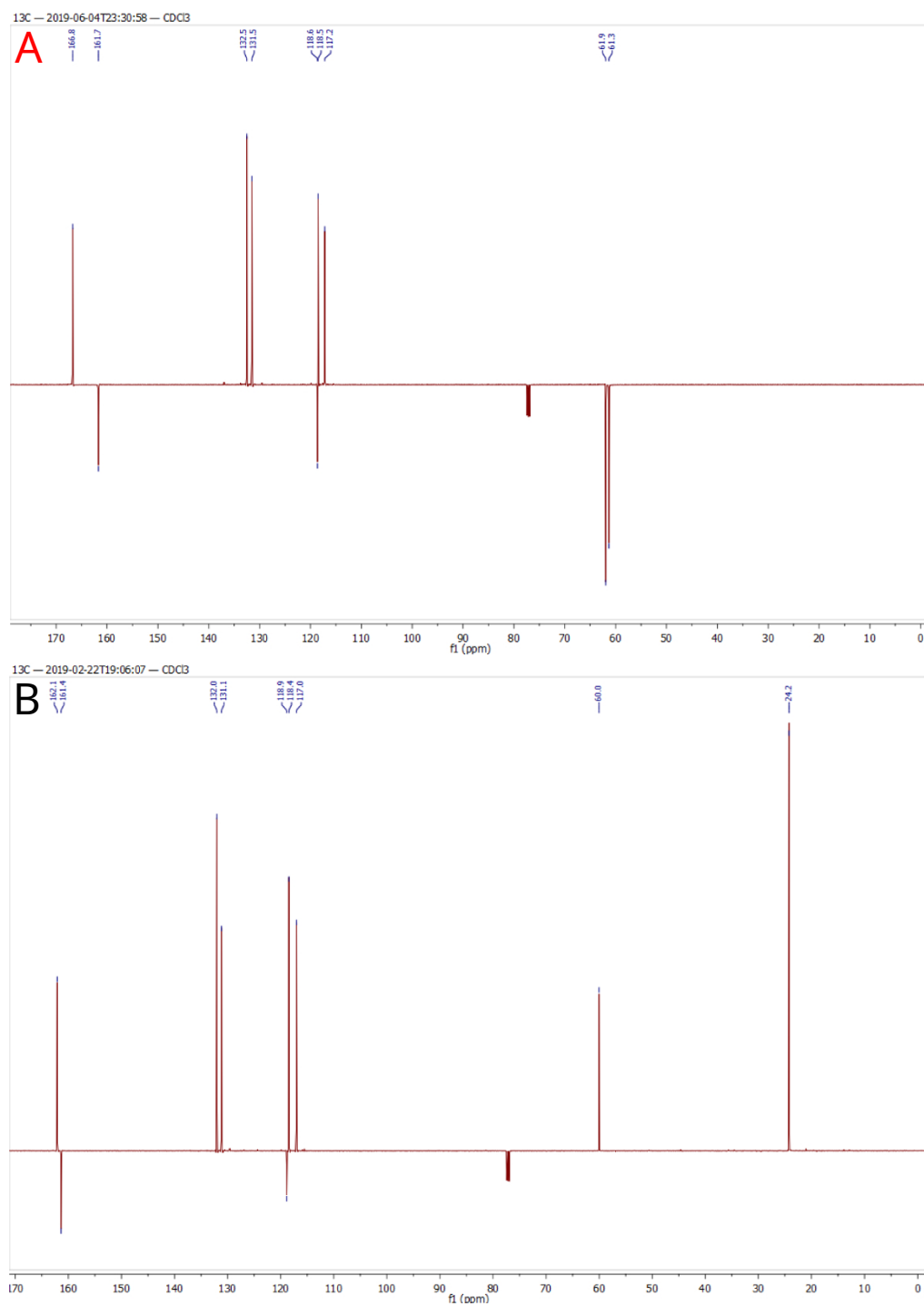
Komponens neve	Koncentráció (M)	1. Térfogat (cm ³)	2. Térfogat (cm ³)
H ₂ O	-	4,1	11,7
NaBrO ₃	2	2,8	9
H ₂ SO ₄	6	1,1	1,6
Malonsav	1	2,8	5
KBr	0,3	5,2	1,7
Ferroin	0,01	4,0	1

F.2. A Schiff-bázisok ^1H NMR spektrumjai



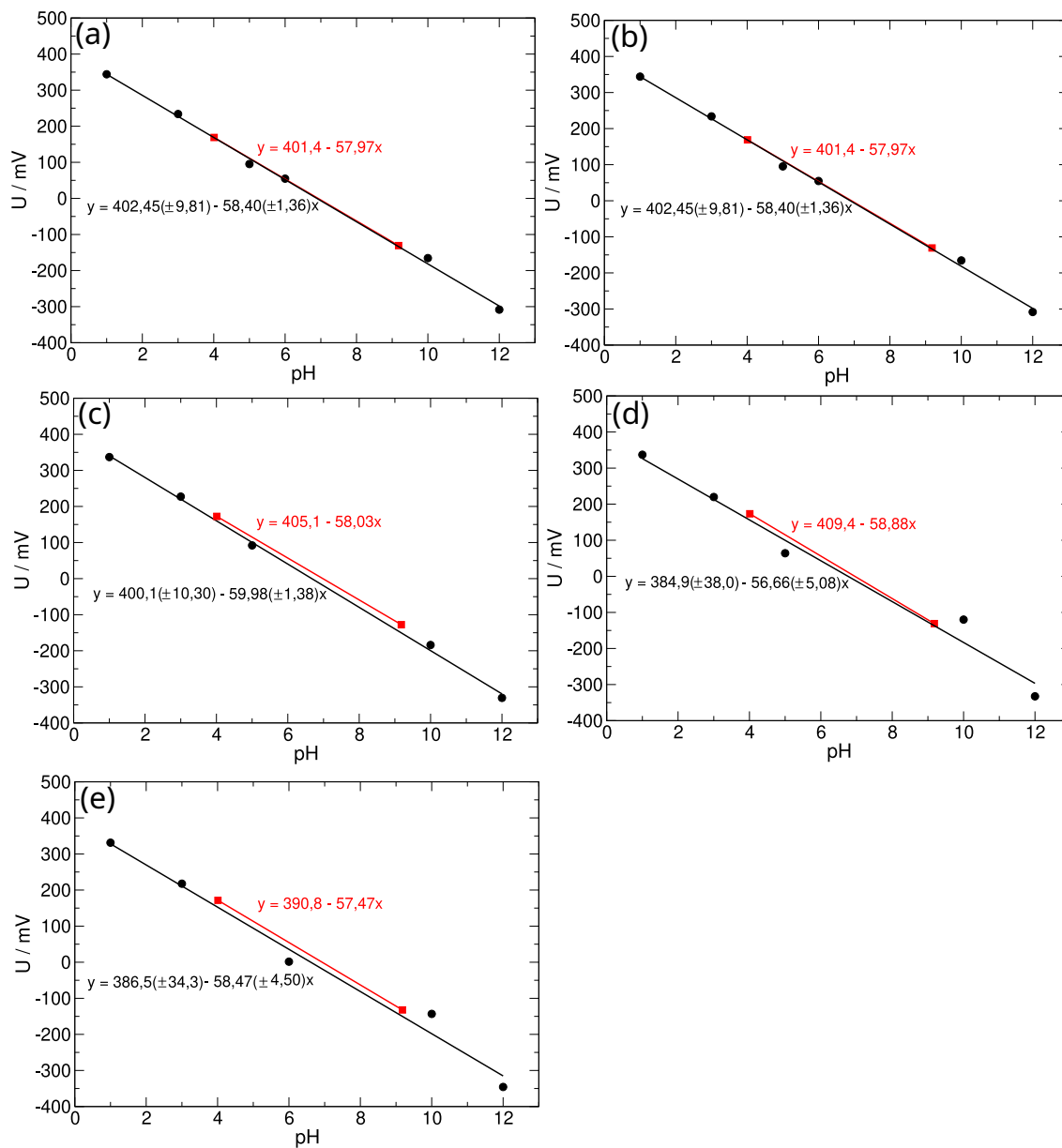
F1. ábra. Az „A” és „B” imin ^1H NMR spektrumjai [140].

F.3. A Schiff-bázisok ^{13}C NMR spektrumjai



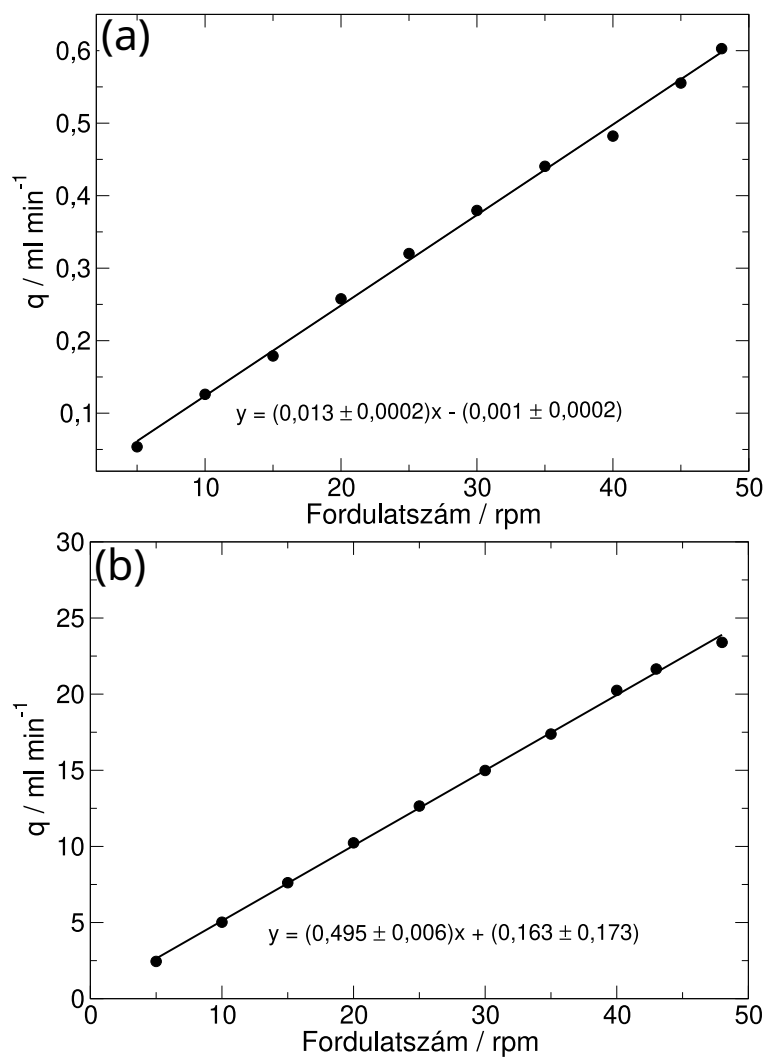
F2. ábra. Az „A” és „B” imin ^{13}C NMR spektrumjai [140].

F.4. A pH-mérő kalibrálása különböző etanol-víz aránynál



F3. ábra. A mért elektródpotenciál különböző kiindulási pH-értékkel rendelkező oldatban 20 V/V% (a), 30 V/V% (b), 40 V/V% (c), 50 V/V% (d) és 60 V/V% (e) etanoltartalomnál (●), valamint tiszta, ioncserélt vizes pufferoldatban (■).

F.5. A perisztaltikus pumpánál használt csövek kalibrációs görbéje



F4. ábra. A 0,5 mm (a) és a 3,0 mm (b) belső átmérőjű Viton csövek kalibrációs görbéje.

F.6. A hidrogenáz enzimreakció vizsgálatánál használt paraméterfájl

```
fbase                               Dmr 3.0e-6
finp x
k1 7.83e4                           t_print 500.0
k1v 3.54e4                          t_end 8000.0
ka 2.0e7                             rtol 1.0e-11
kav 1.0e6                            atol 1.0e-15
k3 157.0                             mxstep 1000000000
k3v 60.0                             hmax 1.0
k5 60.0
K2 1.0e-3                            init 400
K4 1.0e-8
K0 2.234e-13                         e10 1.894859e-09
ET/M 5.0e-7                          e20 8.884280e-09
M0/M 5.5e-2                          e30 3.212111e-07
H2/M 1.0                             e40 1.680094e-07
Hinit 1.0e-7                         m00 8.250504e-04

h 0.0001                             e10 0.878947e-07
De1 1.0e-6                           e20 4.121053e-07
De2 1.0e-6                           e30 0.0
De3 1.0e-6                           e40 0.0
De4 1.0e-6                           m00 0.0
```

F.7. Az iminhidrolízis vizsgálatánál használt .ode fájl

```
# Imine hydrolysis 8 variables

param K1=8.0e-8,K3=2.7e-5,Kw=1.0e-14,K7=1.0e-3,kd=5.0e8
param k2=1.2e4,k5=0.0,k6=1.2e3,k0=4.0e-3,kr=0.0
param st0=0.001,oh0=5.0e-8

k1v=kd
k3v=kd
k4v=kd
k7v=kd
k1o=K1*k1v
k3o=K3*k3v
k4o=k4v*Kw
k7o=K7*k7v

r1=k1o*s-k1v*sh*oh
r2=k2*sh*oh
r3=k3o*b-k3v*bh*oh
r4=k4o-k4v*h*oh
r5=k5*sh
r6=k6*s*oh
r7=k7o*oxm-k7v*ox*oh
re=kr*oh

ds/dt=-r1-r6+k0*(s0-s)
dsh/dt=r1-r2-r5+k0*(sh0-sh)
doh/dt=r1-r2-re+r3+r4-r6+r7+k0*(oh0-oh)
dh/dt=r4+k0*(h0-h)
db/dt=r2-r3+r6+k0*(b0-b)
dbh/dt=r3+r5+k0*(bh0-bh)
dox/dt=r2+r5+r7+k0*(ox0-ox)
doxm/dt=r6-r7+k0*(oxm0-oxm)

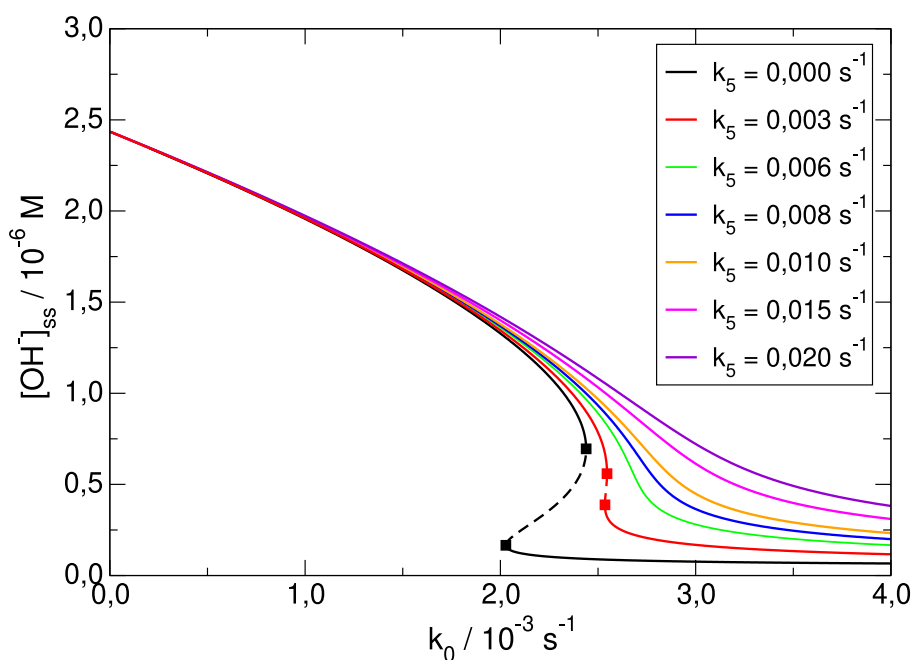
s0=st0*oh0/(K1+oh0)
sh0=st0*K1/(K1+oh0)
h0=Kw/oh0
```

```
b0=0.0
bh0=0.0
ox0=0.0
oxm0=0.0

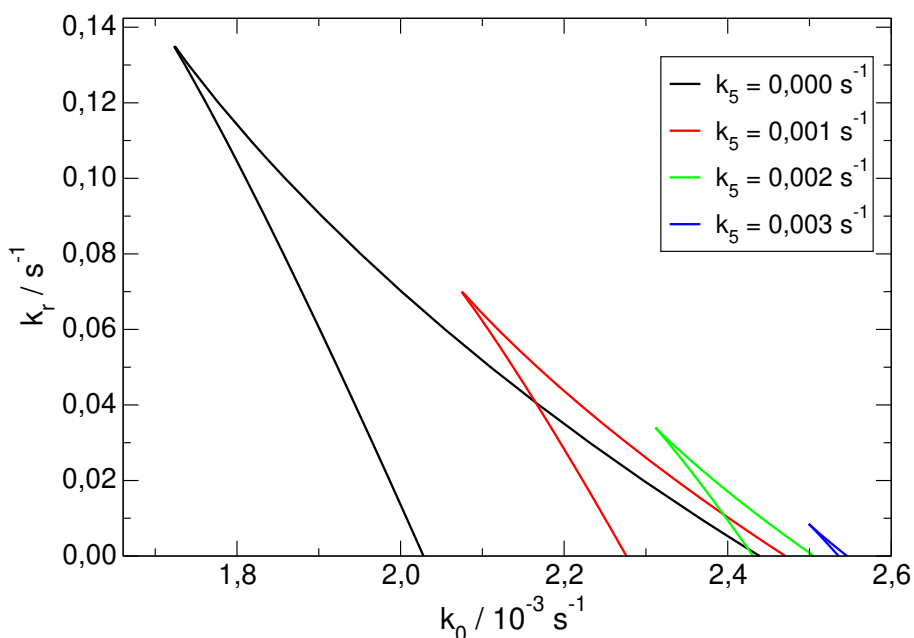
init s=s0,sh=sh0,b=b0,bh=bh0,oh=oh0,h=h0,ox=ox0,oxm=oxm0

@ nplot=5,xp=T,yp=S,xp2=T,yp2=SH,xp3=T,yp3=B,xp4=T,yp4=BH,xp5=T,yp5=OH,xp6=T,
@ xlo=0,xhi=10000,ylo=0.0,yhi=0.001
@ maxstore=10000000,t0=0,total=100000,meth=cvode,atoler=1.0e-14,toler=1.0e-8
@ dsmin=1.0e-8,dsmax=1.0e-6,epss=1.0e-10,epsl=1.0e-10,epsu=1.0e-10
done
```

F.8. Az iminhidrolízisen alapuló reakcióháló viselkedése más paraméterbázisnál



F5. ábra. Az $[\text{OH}^-]_{ss}$ vs. k_0 különböző k_5 mellett, elvonó lépés hiányában. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-9}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 7 \cdot 10^{-7}$ M. —: stabil stac. áll.; - - -: instabil stac. áll.;■: nyereg-csomó bifurkáció [150].



F6. ábra. A bistabil tartomány kiterjedése a $k_r - k_0$ paramétersíkon különböző k_5 mellett. Az alkalmazott paraméterbázis: $K_1 = 8 \cdot 10^{-9}$ M, $K_3 = 2,7 \cdot 10^{-5}$ M, $K_7 = 7 \cdot 10^{-7}$ M [150].

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Dr. Tóth Ágotának** és **Dr. Horváth Dezsőnek**, amiért lehetővé tették doktori tanulmányim elvégzését kutatócsoportjukban. Köszönöm a rengeteg szakmai segítséget, építő beszélgetést és tanácsot, valamint azt, hogy bármikor fordulhattam hozzájuk a kérdéseimmel. Hálás vagyok, hogy mindezek mellett lehetővé tették és támogatták/támogatják a természettudományi szakfordítói képzés elvégzését is.

Köszönettel tartozom **Prof. Jan van Esch-nek**, **Vincent le Sage-nak**, **Dr. Frank Évának** és **Dr. Mótyán Gergőnek** a kísérletek kivitelezéséhez szükséges Schiff-bázisok szintetizálásáért.

Hálás vagyok **Papp Paszkál**, **Papp-Balog Edina** és **Samu-Zahorán Réka** doktorandusz társaimnak, hogy végig ösztönöztek, meghallgattak és bármikor bizalommal fordulhattam hozzájuk. Köszönöm **Dr. Schuszter Gábornak**, hogy néha egyetlen biztató mondatával is ki tudott zökkentetni a pillanatnyi mélypontomból. Köszönöm a kutatócsoport további hallgatóinak – **Ádám Mária Rebekának**, **Farkas Panna Emőkének**, **Pecze Lindának** és **Olasz Márknak** – hogy munkámat nagyon vidám légkörben végezhettem.

Hálásan köszönöm általános- és középiskolai kémia tanáraimnak, **Medgyesi Beátának**, **Nagy Zsoltnak** és **Hajagos-Tóth Veronikának**, amiért igazi pedagógusként már a kezdetekkor megszerettették velem a kémiát és elindítottak ezen az úton.

Szeretném kifejezni hálámat barátaimnak, akikkel a tudományos érdeklődés vagy a sport szeretete sodort össze az évek alatt: **Hajdu Cintióának**, **Ágoston Áronnak**, **Takács Dórának** és **Czene Tamásnak**. Köszönettel tartozom **Fazekas Evelinnek** a bátorításáért és a több, mint húsz éve töretlen, kitartó barátságáért, amelyet nagyon kevesen tudhatnak magukénak.

Hatalmas köszönettel tartozom családomnak, de legfőképpen **Anyukámnak** és keresztapukámnak, **Andrisnak**, amiért mindvégig támogattak és hittek bennem.

Végül, de semmiképpen sem utolsó sorban, rendkívül hálás vagyok páromnak, **Krisztiának**, a biztatásért és a végtelen türelméért, amit az elmúlt években tanúsított. Köszönöm, hogy végig bátorított, hitt bennem és mellettem volt a legnehezebb időszakokban is.

Közlemények listája

K.1. Az értekezés témakörében megjelent közlemények

E. Lantos, Á. Tóth, D. Horváth

Oscillatory dynamics in a reaction network based on imine hydrolysis

Chaos, **33**, 103104 (2023)

<https://doi.org/10.1063/5.0169860>

IF₂₀₂₂ = 2,9 (Q1)

E. Lantos, G. Mótyán, É. Frank, R. Eelkema, J. van Esch, D. Horváth, Á. Tóth

Dynamics of hydroxide-ion-driven reversible autocatalytic networks

RSC Adv., **13**, 20243-20247 (2023)

<https://doi.org/10.1039/D3RA04215D>

IF₂₀₂₂ = 3,9 (Q2)

L. Gyevi-Nagy **E. Lantos**, T. Gehér-Herczegh, Á. Tóth, Cs. Bagyinka, D. Horváth

Reaction fronts of the autocatalytic hydrogenase reaction

J. Chem. Phys., **148**, 165103 (2018)

<https://doi.org/10.1063/1.5022359>

IF₂₀₁₈ = 2,997 (Q1)

Σ IF = 9,797

K.2. Az értekezés témaköréhez nem kapcsolódó közlemények

R. Zahorán, P. Kumar, Á. Deák, **E. Lantos**, D. Horváth, Á. Tóth

From balloon to crystalline structure in the calcium phosphate flow-driven chemical garden

Langmuir, **39**, 5078-5083 (2023)

<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.3c00079>

IF₂₀₂₂ = 3,9 (Q1)

M. Emmanuel, **E. Lantos**, D. Horváth, Á. Tóth

Formation and growth of lithium phosphate chemical gardens

Soft Matter, **18**, 1731-1736 (2022)

<https://doi.org/10.1039/D1SM01808F>

IF₂₀₂₂ = 3,4 (Q1)

Á. Tóth, G. Schuszter, N. P. Das, **E. Lantos**, D. Horváth, A. De Wit, F. Brau
*Effects of radial injection and solution thickness on the dynamics of confined
A plus B -> C chemical fronts*

Phys. Chem. Chem. Phys., **22**, 10278-10285 (2020)

<https://doi.org/10.1039/C9CP06370F>

IF₂₀₂₀ = 3,676 (Q1)

E. Lantos, L. Mérai, Á. Deák, J. Gómez-Pérez, D. Sebők, I. Dékány, Z. Kónya,
L. Janovák

*Preparation of sulfur hydrophobized plasmonic photocatalyst towards durable
superhydrophobic coating material*

J. Mater. Sci. Technol., **41**, 159-167 (2020)

<https://doi.org/10.1016/j.jmst.2019.04.046>

IF₂₀₂₀ = 8,067 (D1)

E. Lantos, N. P. Das, D. S. Berkesi, D. Dobó, Á. Kukovecz, D. Horváth, Á. Tóth
*Interaction between amino-functionalized inorganic nanoshells and
acid-autocatalytic reactions*

Phys. Chem. Chem. Phys., **20**, 13365-13369 (2018)

<https://doi.org/10.1039/c8cp01053f>

IF₂₀₁₈ = 3,567 (Q1)

ΣIF = 22,61