

有機分子キラリティー選択のモデル——対称性の動的な破れ——

齋藤幸夫 <慶應義塾大学理工学部 223-8522 横浜市港北区日吉 3-14-1 e-mail: yukio@rk.phys.keio.ac.jp>

日向裕幸 <慶應義塾大学理工学部 223-8522 横浜市港北区日吉 3-14-1 e-mail: hyuga@rk.phys.keio.ac.jp>

有機分子には分子式は同じでも、その立体構造が右手と左手のように互いに鏡像関係にある異性体が存在する。普通の化学合成では両者が半分ずつできる。しかし、生命体では一方の異性体しか存在していない。これは、生命の起源とも関連した謎である。最近、異性体の一方の過剰率が増幅される不斉自己触媒反応が初めて実験的に見つけられ、話題となっている。我々はこのようなキラル対称性の破れを理解するために、簡単なモデルを提案し、理論解析と数値シミュレーションを行った。その結果、キラル分子の非線形な自己触媒反応と分解反応が重要であることを見出した。

1. はじめに

生命体が、炭素を含む有機化合物からできていることは、よく知られている。¹⁾ ケクレ (1858) は炭素の原子価は 4 価であることを示し、ファント・ホフやル・ベル (1874) は炭素が四面体という立体構造を持つことを示した。炭素原子の周りに結合している 4 個の原子や原子団がすべて異なるときには二つの立体構造が可能となり、それらは左手と右手のように、互いに鏡像関係にあって重ね合わせることができない。このような構造は「キラル (chiral) である」とか「キラリティー (chirality, 不斉性) を持つ」といわれる。そして、この中心にある炭素は不斉炭素原子と呼ばれる。また、二つの構造は「互いに鏡像異性体 (エナンチオマー, enantiomer) の関係にある」という。逆に、キラルでない分子は、「アキラル (achiral) である」という。(実は、キラルな構造が可能なのは炭素原子の周りだけでなく、窒素、珪素、硫黄原子などもキラルの中心になることができる。) キラル中心における二つの立体構造を指定するため、一般には *R*, *S* 表示法が用いられる。糖やアミノ酸の配置を指定するときには、*D*, *L* 表示法が用いられる。

このような不斉炭素原子を含む異性体では、立体構造の違いを反映して、物理化学的な性質が違ってくる。その最初の例がパスツール (1848) の発見した旋光性で、直線偏光した光が酒石酸の結晶を通過すると、その偏光面が右に回転する立体構造と左に回転する立体構造とに分けられた。

さて、生物は多くの有機物の集合体で、例えば遺伝に関わる核酸、構造や機能に関わるたんぱく質や炭水化物などから成り立っている。たんぱく質は 20 種のアミノ酸がペプチド結合でつながったものであるが、不斉炭素原子を持つ 19 種のアミノ酸はみな *L* 型である。また、炭水化物は糖質とも呼ばれ、さまざまな単糖類を基本に作られているが、それらはみな *D* 型である。核酸 DNA の糖部分であるデオキシリボースも、RNA のリボースも *D* 型である。このような立体構造の偏り、不斉性は、すべての生物に対して成り立っている。一方、化学工業で有機物を合成すると、左手型と右手型が 50% ずつに混ざったラセミ体 (racemic

modification) と呼ばれるものが作られるのが普通である。しかし、生物は不斉であるため、左手型と右手型に対し異なる反応を示す。有名なものはサリドマイドで、右手型は鎮痛、催眠効果を持つ医薬品となるが、左手型は奇形を促す効果があり、社会問題となった。医薬食品などの分野で左、右の有機分子を作り分けることができる分子触媒を開発した研究で野依らは、2001 年のノーベル化学賞を得た。⁵⁾

ところで、生物はなぜ不斉性を持つのか、それがいつどのようにして生じたのかは、作り分けとはまた別の問題である。これに関しては、生命の起源とも関係して精力的な研究がなされ、多くの仮説が唱えられてきた。²⁾ パスツールは地球が太陽の周りを一方向に回転していることと関連づけようとした。円偏光の左右の向きが生命発生の時期に一方向に偏っていたのではないかとする説もある。 β 崩壊や弱い中性カレントでのパリティの破れが増幅されるという説もある。^{3,4)} また、水晶のような右手型と左手型という対称性の破れた結晶形を持つ結晶の表面によって、一方の分子構造が選ばれるという説もある。しかし、最初の水晶の向きをどう選んだかの謎は解決されない。いずれにせよ、これらの原因で鏡像体の一方が過剰になるとしても、その差はごく僅かであり、鏡像体過剰率 (e.e., enantiomeric excess) が増幅される機構が必要である。

フランク (F. C. Frank, 1953)⁶⁾ は、アキラルな原料分子からキラルな生成物を作り出される化学反応が開いた系で進行するとき、線形的な自己触媒反応とエナンチオマーな相手を抑制する反応があれば、e.e. が増大されることを提案した。しかしこのような自己触媒反応を示す化学物質は、1995 年になって初めて碓合 (Soai) らによって見出された。⁷⁾ 碓合反応は閉じた系で鏡像体過剰率が増幅されるというものであった。我々はこの碓合反応に触発されて、閉じた系での自己触媒型化学反応の簡単なモデルを提案し、そこでどのような対称性の破れが生じるかを分子場近似やモンテカルロ・シミュレーションを用いて調べている。⁹⁻¹¹⁾

2. 均一系の化学反応のモデル

破合反応は、閉じた容器の中のアキラルな原料物質に、僅かに鏡像体過剰率のあるキラル生成物を微量加えて反応を進めると、最終生成物の鏡像体過剰率が増幅するというものであった。そこで、以下のような均一系での化学反応式のモデルを考えた。⁹⁾ ここでの主たる興味は、僅かな初期のキラル対称性の破れ、つまり過剰率が如何に増幅されるかである。

さて、アキラルな原料物質 **A** と **B** とが反応して、キラルな生成物 (**R**)-**C** や (**S**)-**C** とができるとする。ここで、反応は閉じた系で行われると想定し、原料が尽きたところで反応は終了する。しかし解析を簡単にするため、原料 **B** は十分大量にあって、その濃度は反応中ずっと一定に保たれているとする。したがって、化学反応は原料物質 **A** の濃度 a や (**R**)-**C** と (**S**)-**C** の濃度 r, s のみによっている。しかも閉じた一様な系では、保存則 $a + r + s = a_0 + r_0 + s_0 = c_0 = \text{一定}$ が成り立つ。このとき、自己触媒効果を含んだ化学反応式を記せば、

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= (k_0 + k_1 r + k_2 r^2) (c_0 - r - s) - \lambda r, \\ \frac{ds}{dt} &= (k_0 + k_1 s + k_2 s^2) (c_0 - r - s) - \lambda s \end{aligned} \quad (1)$$

となるであろう。ここで、 k_0 は自己触媒効果のないときの速度係数であり、 k_1 は一次の自己触媒反応の速度係数、 k_2 は二次のものである。また、 λ は分解反応の速度係数である。キラル対称性の破れは、鏡像体過剰率(e.e.)

$$\phi = \frac{r-s}{r+s} \quad (2)$$

がゼロであるか(ラセミ体)、それともゼロでないか(不斉)によって特徴づけられる。

以下、対称性の破れがどのようなときに増幅されるかを、段階を追って調べていく。まず、分解はないものとしよう($\lambda=0$)。そのため、反応が進行すると r や s は増え続ける。一方、閉じた系であるため、原料物質 **A** がなくなったところで反応が終了する。したがって、 $r-s$ 相図上の直線 $r+s=c_0$ は固定点の集まり、固定線、となる。

それでは、生成反応における自己触媒効果を徐々に上げていったときに、キラル対称性の破れがどこで起きるかを調べよう。まず、自己触媒効果のないとき($k_1=k_2=0$)、上の式(1)は簡単に解ける。例えば、差は $r-s=r_0-s_0$ のように一定のままである(図1(a))。ここで r_0, s_0 は r, s の初期値である。一方、反応が進行すると r や s は増えるので、過剰率は減少するはずである。実際、厳密に解くと

$$\begin{aligned} \phi &= \frac{r_0 - s_0}{c_0 + (r_0 + s_0 - c_0)e^{-2k_0 t}} \\ &\rightarrow \frac{r_0 - s_0}{c_0} < \phi_0, \quad \text{as } t \rightarrow \infty \end{aligned} \quad (3)$$

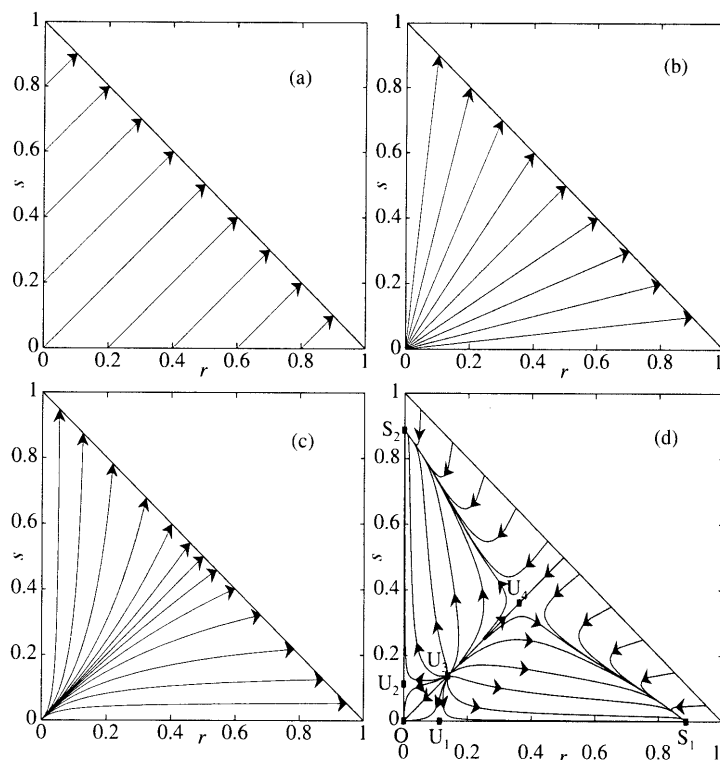


図1 $c_0=1$ での $r-s$ 相図上の流れ図。(a) 非自己触媒反応、(b) 一次の自己触媒反応、(c) 二次の自己触媒反応、(d) (c) に分解反応を加えた。(J. Phys. Soc. Jpn 73 (2004) 33 より転載。)

のようになり、時間とともに初期の ϕ_0 より減少する。

次に、一次の自己触媒反応だけのとき($k_1 \neq 0, k_0=k_2=0$)を考える。このときは $dr/ds=r/s$ が成り立つので、再び簡単に積分でき、 $r/s=r_0/s_0$ 一定となる(図1(b))。したがって、過剰率は初期値のまま変化しない。

$$\phi = \frac{r-s}{r+s} = \frac{r_0-s_0}{r_0+s_0} = \phi_0. \quad (4)$$

このように、線形の自己触媒効果だけではキラル対称性が破れないこと自体は、既にフランクにより50年前に指摘されている。⁶⁾

フランクは対称性の破れを引き起こすために、開放系で (**R**)-**C** と (**S**)-**C** の間の相互抑制効果を取り入れている。しかし破合反応は閉じた系で対称性が破れることを示しており、これを考慮して別の効果を取り入れよう。それが、二次の自己触媒効果である。二次反応だけあったとき($k_2 \neq 0, k_0=k_1=0$)、やはり r と s の間の一つの関係は $dr/ds=r^2/s^2$ より簡単に計算できて、 $1/r-1/s=1/r_0-1/s_0$ 一定となる。したがって、その流れは原点を通る直角双曲線群となる(図1(c))。図からも分かるとおり、流れは対角線 $r=s$ から遠ざかるように進んでいくので、過剰率の絶対値 $|\phi|$ は時間とともに増加する。特に、無限に時間の経った後、固定線 $r+s=c_0$ に達したときは

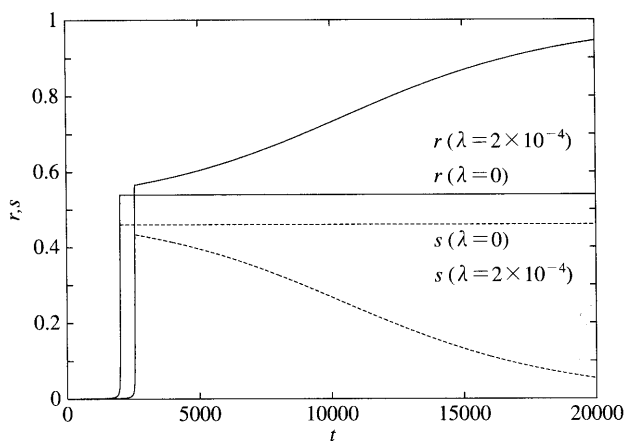


図2 二次の自己触媒反応で、分解反応のないとき ($\lambda=0$) とあるとき ($\lambda=2 \times 10^{-4}$) の鏡像異性体濃度 r (実線) と s (破線) の時間変化。 $c_0=1$ とした。(J. Phys. Soc. Jpn. 73 (2004) 33 より転載。)

$$\phi_{\infty} = \frac{\sqrt{c_0^2 \phi_0^2 + r_0^2 (1 - \phi_0)^2} - r_0 (1 - \phi_0)}{c_0 \phi_0} \quad (5)$$

になる。ここで初期の過剰率 ϕ_0 は $s_0(1 + \phi_0) = r_0(1 - \phi_0)$ の関係を満たしている。上の関係式より、 $|c_0 \phi_0|$ が一定のとき、初期の r_0 や s_0 を小さくしてやればやるほど、漸近的な過剰率の大きさ ϕ_{∞} は 1 に近づくことが分かる。しかし、 r_0 や s_0 が有限では ϕ が完全に過剰率が 1 になることはない。そこで次に分解反応を考慮してみよう。

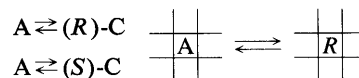
二次の自己触媒反応 ($k_2 \neq 0, k_0 = k_1 = 0$) と分解反応 ($\lambda \neq 0$) があって、 λ が小さいときの r - s 相図空間の流れ図は、図 1(d) のようになる。最大の特徴は、 $r + s = c_0$ がもはや固定線ではなくなり、新たに 7 つの固定点が出現することである。そのうち原点 $O: (r, s) = (0, 0)$ は安定であるが、生成物が生じないつまらない固定点である。そのほかの $r = s$ 上の固定点 U_3, U_4 は不安定であり、 r 軸および s 軸上にそれぞれ一つずつ安定、不安定の固定点が発生する。軸上にあるこれらの安定固定点 S_1, S_2 が、キラル対称性の完全に破れた完全不斉な解となる。ただしその時間変化を調べると、図 2 のようになる。最初の対称性の破れ ϕ_0 が小さいと、流れはまず急速に不安定固定点 U_4 に近づき、その後ゆっくりと S_1 または S_2 に近づいていく。このように完全不斉を達成するには分解過程が律速となるので、 $1/\lambda$ 程度の時間がかかる。

3. 不均一系の反応拡散モデルと揺らぎ

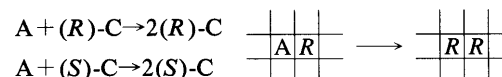
前節では常に全空間で一様に化学反応が進行していくと想定した解析を行った。しかし、よく攪拌でもしていない限り空間不均一が発生するだろう。そこで、どのようにしてキラル対称性の破れが空間内を伝播していくかを調べてみた。¹⁰⁾ この問題を簡単に扱うために、二次元空間を正方格子状に分けた格子モデルを提案した。各格子点を、A 分子、

(R)-C 分子、(S)-C 分子、そしてそれらを溶かしている溶媒分子のいずれかが占拠しているが、二重占拠は禁止されるとする。そして、以下に示すように、A, (R)-C, (S)-C の分子種間を確率的に相互移行するモンテカルロ・シミュレーションを実行することで、様々の化学反応をモデル化した。

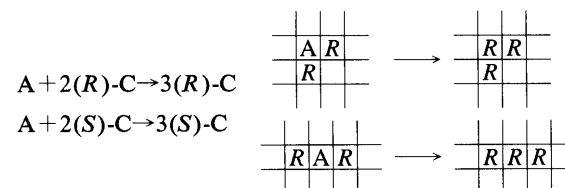
まず、非自己触媒型の反応としては、一つの格子点上の A 分子を割合 k_0 で (R)-C や (S)-C 分子に変化させ、逆に割合 λ で生成物 (R)-C や (S)-C 分子が A 分子に戻る（これをここでは分解反応と呼んでいる）。



もし、A 分子の隣りの四つのサイトのうち、どこか一つ以上に (R)-C 分子がいれば、一次の自己触媒効果として A 分子から (R)-C 分子への変化の割合を k_1 だけ増やす。もし隣に (S)-C 分子が一つ以上あれば、(S)-C 分子への変化率を k_1 だけ増やす。



さらに四つの隣接サイトのうちの二つ以上に (R)-C 分子がいれば、A 分子から (R)-C 分子への変化の割合を更に k_2 増やす。二つ以上の (S)-C 分子がいたときも同様に (S)-C 分子への変化率を更に k_2 増加する。



このようにして、化学反応における自己触媒効果を近接効果の形で取り込む。

まず、最初すべての格子点が A 分子で占められている場合 ($c_0=1$) を考える。非自己触媒反応 ($k_0 \neq 0$) がないと最初のキラル生成物が発生しないので、以下のシミュレーションでは常に $k_0 = \lambda = 10^{-3}$ と設定する。

自己触媒反応が何もないと、A 分子、(R)-C 分子、(S)-C 分子は空間にほぼ一様に分布し、その数は全体の 1/3 ずつであった。これは (1) 式で $k_1 = k_2 = 0$ のときの最終的な定常状態に一致する。次に一次の自己触媒効果を加えて、 $k_1 = 100k_0, k_2 = 0$ とした。この場合も、(1) 式からはキラル対称性が保存されることが予想され、シミュレーションで確認された。そこで、今度は二次の自己触媒効果を加えると ($k_2 = 100k_0, k_1 = 0$)、 10^6 モンテカルロ・ステップで図 3 のような A 分子、(R)-C 分子、(S)-C 分子の空間配置が実現した。つまり、A 分子は (R)-C 分子と (S)-C 分子に変わったが、両者は自己増殖するため近くにかたまって領域を作り、両者の領域は競合する。どちらかが勝つと鏡像体過剰

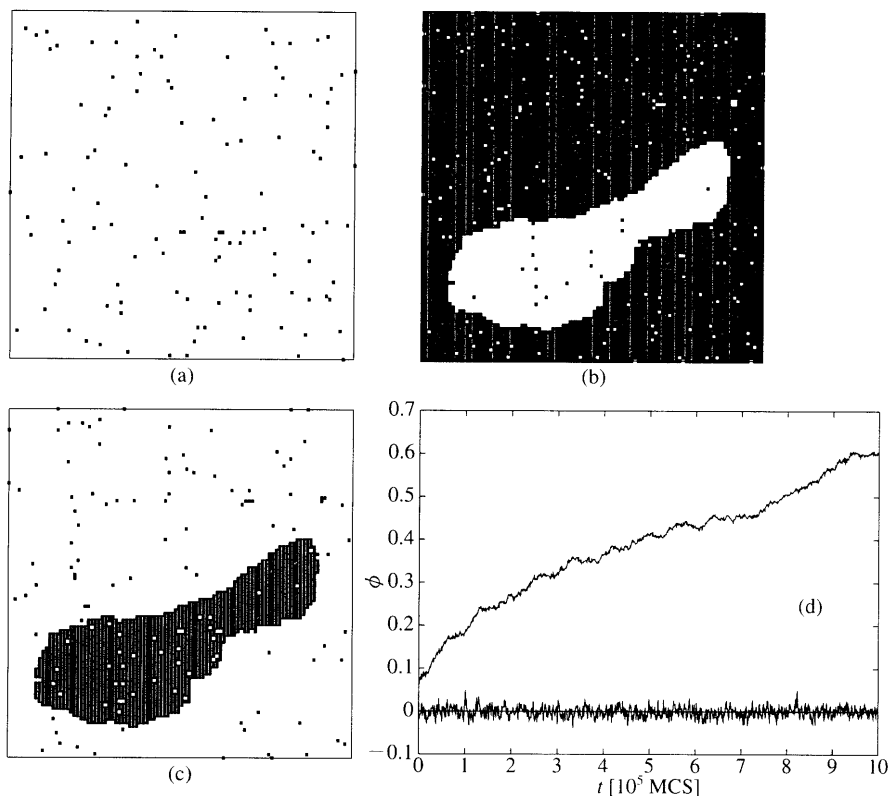


図3 全濃度が $c_0=1$ で、二次の自己触媒反応を含む化学反応系($k_0=\lambda=k_2/100$, $k_1=0$)を 10^6 モンテカルロ・ステップまでシミュレーションしたときの(a) A, (b) (R)-C, および(c) (S)-C分子の空間配置の様子。(d) 鏡像体過剰率 ϕ の時間変化。(J. Phys. Soc. Jpn. 73 (2004) 1685より転載。)

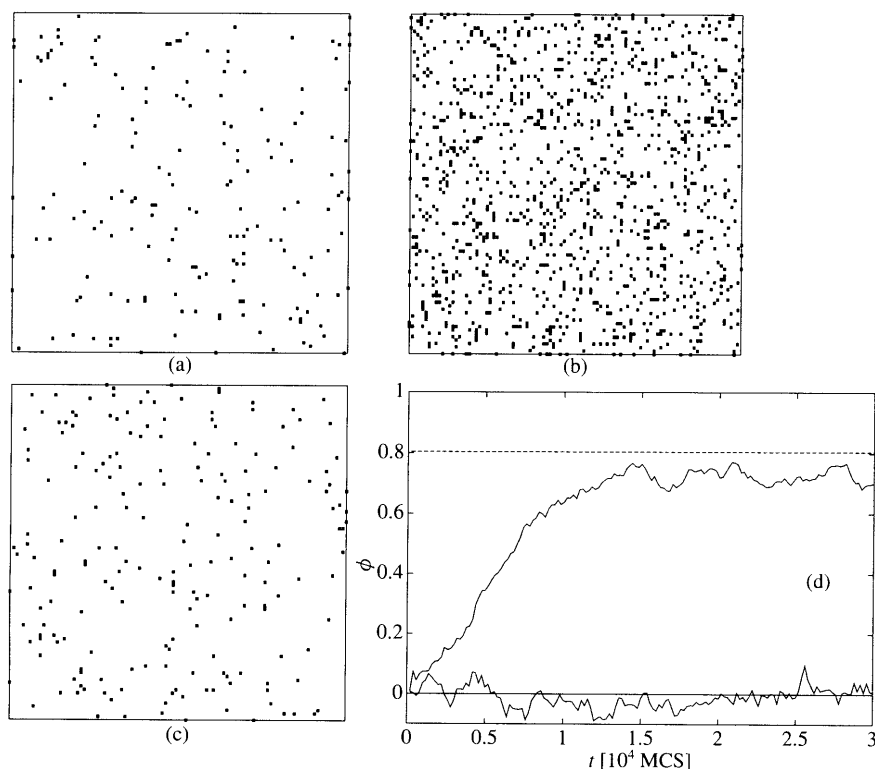


図4 全濃度 $c_0=0.15$ の反応拡散系を 3×10^4 モンテカルロ・ステップの間シミュレーションしたときの(a) A, (b) (R)-C, および(c) (S)-C分子の配置の様子と、(d) そのときの鏡像体過剰率 ϕ の時間変化。(J. Phys. Soc. Jpn. 73 (2004) 1685より転載。)

率 ϕ はゼロと異なる有限値を持つけれど、まだこの時間では ϕ は変化しており(図3(d)), 最終的安定値にはなかなか達しない。これはスピノーダル分解のようなドメインの競合と事情が似ている。

ここまでは、すべての格子点が最初A分子で占有されているという、 $c_0=1$ の状況であった。しかし多くの場合、化学反応は溶液中で進行することが予想される。そこで格子点を占める分子として、A分子、(R)-C分子、(S)-C分子のほかに、反応には直接関わらない不活性な溶媒分子を入れて考える。このとき、 c_0 は活性分子の平均密度である。さて、キラル対称性が破れるためには、キラル分子が原料物質A分子のそばに二つ以上いることが必要であった。しかし、溶媒分子で希釈してしまうとそのような確率は減少する。特に、 c_0 がパーコレーションの臨界密度以下に下がってしまうと、活性分子が近接する可能性はなくなり、 $k_2=100k_0$ に設定しても対称性の破れは消滅する。例えば、正方格子の場合のパーコレーション濃度は $c_p \approx 0.6$ であり、 $c_0=0.15$ とするとA分子、(R)-C分子、(S)-C分子が同じ割合でしか存在できなかった。これは $k_1=k_2=0$ の場合と同じである。そこで、対称性の破れを引き起こすためには、分子の移動が重要となる。

ここでは物質移動は拡散によって、シミュレーションを行った。各モンテカルロ・ステップで、ランダムに選んだ格子点を溶媒分子が占拠していたならば、その分子を隣の格子点上の分子と交換する。その結果、図4に見られるように、 $c_0=0.15$ という低濃度でありながらも(R)-C分子の数が(S)-C分子の数より多くなることが確かめられた。鏡像体過剰率 ϕ も、図4(d)にあるように、ゼロとは異なる有限値になる。このような k_0 , λ , k_2 が有限な系では過剰率は

$$\frac{d\phi}{dt} = [3k_2(c_0 - a)^2(1 - \phi^2) - 2k_0] \frac{a}{c_0 - a} \phi \quad (6)$$

という式に従うことが示される。λ は材料 A 分子の濃度 a の時間変化を通してしか効いてこない。二次の自己触媒反応速度 k_2 は ϕ を増大させ、対称性を破る働きをしていることが分かる。一方、非自己触媒生成反応速度 k_0 は過剰率を減少させる働きをする。こちらはランダムに (R)-C と (S)-C 分子を同じ割合で作るので、過剰率が下がるわけである。

4. おわりに

キラル対称性の破れが、閉じた系での非常に単純なモデルでも可能なが示された。つまり、非線形な自己触媒反応過程があれば、初期に発生した鏡像体過剰率の僅かな揺らぎが増幅され、キラル対称性が破られる。一方、非自己触媒型または一次の自己触媒型の化学反応では、このような対称性の動的な破れは生じないことも示された。また、希釈系では拡散などの物質輸送がこの相転移を全空間に広めるのに必要であることも示された。生命発生時の海では流れなど、より速い物質輸送が可能だっただろう。

開いた系では、フランクが示したように、一次の自己触媒反応のほかに相互抑制反応が本質的に重要な役割を務めていた。しかし、融合反応実験は、相互抑制効果も示唆されているが、二次の自己触媒反応で上手く解釈されている。⁸⁾ 我々の解析からも、非線形の自己触媒反応さえあれば相互抑制効果は要らないことが確かめられた。ただし、相互抑制効果があれば、一次の自己触媒でもキラリティーの破れがおきる。¹¹⁾

また、我々のモデルには必ず分解過程が含まれていた。この過程を取り除いてしまうと、揺らぎの効果が凍結されてしまうため、平均場の化学反応式で予想されるキラル対称性の破れが起きにくくなる。分解と合成を繰り返すことで、化学反応式での振舞に近づいていく。

今後の課題として、活性物質の全濃度や拡散定数と化学反応速度の速さの違いなど様々のパラメータが、このキラ

ル対称性の破れを引き起こす動的な相転移とどのように関わっているかを研究中である。

参考文献

- 1) 山口良平, 山本行男, 田村 類:『ベーシック有機化学』(化学同人, 1998).
- 2) 根平邦人:『生物界の左と右』(共立出版, 1998).
- 3) S. F. Mason, F. R. S and G. E. Tranter: Proc. R. Soc. Lond. A **397** (1985) 45.
- 4) D. K. Kondepudi and G. W. Nelson: Nature **314** (1985) 438.
- 5) R. Noyori: Angew. Chem. Int. Ed. **41** (2002) 2008.
- 6) F. C. Frank: Biochem. Biophys. Acta **11** (1953) 459.
- 7) K. Soai, T. Shibata, H. Morioka and K. Choji: Nature **378** (1995) 767.
- 8) I. Sato, D. Omiya, H. Igarashi, K. Kato, Y. Ogi, K. Tsukiyama and K. Soai: Tetrahedron Asym. **14** (2003) 975.
- 9) Y. Saito and H. Hyuga: J. Phys. Soc. Jpn. **73** (2004) 33.
- 10) Y. Saito and H. Hyuga: J. Phys. Soc. Jpn. **73** (2004) 1685.
- 11) Y. Saito and H. Hyuga: *Progress in Chemical Physics Research* (Nova Science, New York, 2005), ed. F. Columbus; physics/0408105 に掲載予定.

(2004 年 7 月 12 日原稿受付)

A Model for the Chirality Selection of Organic Molecules: Dynamical Symmetry Breaking

Yukio Saito and Hiroyuki Hyuga

abstract: Organic molecules can have enantiomeric isomers whose chemical compositions are the same but their stereostructures are mirror symmetric with each other as are the right and the left hands. In general chemical productions, these isomers are produced with equal probability. However, in the living matters only one type of isomers exists. This complete chiral symmetry breaking has been recognized to be a great mystery related to the origin of life. Recently, a chemical reaction whose enantiomeric excess is amplified in asymmetric autocatalysis has been found experimentally for the first time. Inspired by this discovery and further adding a kind of back reaction, we propose a simple model to understand the chiral symmetry breaking, and studied it analytically and by numerical simulations. We found that the nonlinear autocatalysis of chiral molecules and their decomposition processes are crucial to achieve the symmetry breaking.