

ТЕОРЕТИЧНИТЕ МОДЕЛИ В ХИМИЯТА И НОБЕЛОВАТА НАГРАДА ЗА ХИМИЯ ЗА 2013 ГОДИНА

История на теоретичните модели в химията

Историята на използването на теоретични модели в химията има своите корени в средата на XX век, когато са извършени две революционни открития: принципите на организация на структурата на белтъците и на нуклеиновите киселини. Пионер в развитието на теоретичните модели и методи е Лайнъс Полинг, получил Нобелова награда за химия през 1954 г. за неговите изследвания върху природата на химичната връзка. Книгата му „Природа на химичната връзка“, издадена през 1939 г., е една от най-четените и оказала влияние в областта на химията. Полинговият метод на валентните връзки е описан в издадената от него през 1935 г. книга „Увод в квантовата механика“ (заедно с Е. Уилсън). Методът на валентните връзки обаче не дава адекватно описание на химичното свързване в сложни молекули. По-точен е въвежданият от Роберт Мъликен през 1927 г. метод на молекулните орбитали, доразвит по-късно от други учени. Роберт Мъликен получава Нобелова награда за химия през 1966 г. Полинг не е само теоретик. На основата на кристалографски изследвания върху малки пептиди, които са изграждащи блокове на протеини, той предлага α -спиралата като важен структурен елемент.

По-късно акцентът на химическите изследвания е пренесен от структурата към функцията. Вместо въпроса „каково е това?“ се задава въпросът „как работи това?“ Да се отговори на втория въпрос е много по-трудно. Основната причина е, че съвременните експериментални методи (изотопно белязани атоми или фемтосекундна спектроскопия) могат да дадат някаква информация за механизма на реакциите, но не могат да обяснят докрай твърде сложни процеси, каквито са биохимичните например. Проблемът е в това, че едно от най-важните понятия в теорията на химичните реакции е преходното състояние – такава конфигурация от атоми, която е междинна между реагентите и продуктите и има минимално възможна енергия. Това състояние не може да бъде забелязано експериментално. На помощ идва теоретичната химия, която съществено допринася за разбирането на механизма на химичните реакции.

През 1981 г. Нобеловата награда е разделена между Кеничи Фукуи и Роалд Хофман за техните теории, развити независимо един от друг, относно механизма на химичните реакции. Фукуи създава теорията на граничните орбитали през

Проф. дхн **Венелин Енчев**,
Институт по органична химия
с Център по фитохимия – БАН

1952 г., а през 1965 г. Хофман заедно с Удуърд формулират правила за запазване на орбиталната симетрия при стереохимията на химични реакции. Започвайки през 1956 г., в продължение на 10 години, Рудолф Маркус създава обобщена теория на реакции с пренос на електрони в химични системи и през 1992 г. получава Нобелова награда.

През 1998 г. Джон Попъл и Валтер Кон си разделят Нобеловата награда за тяхната работа в областта на теоретичната химия. Кон, който е теоретик физик, получава наградата за развитието на теорията на функционала на плътността, а Попъл, който е математик, но професор по химия, е награден за развитието на изчислителни методи в квантовата химия. Попъл създава компютърни програми, основани на класическата квантова теория, както и на теорията на функционала на плътността.

„Днес компютърът е толкова важен инструмент за химиците, колкото и епруветката“ – се казва в съобщението на Шведската кралска академия при обявяването на Нобеловата награда за химия за 2013 г. Тя е присъдена на трима американски учени – Мартин Карплус (*Martin Karplus*), Майкъл Левит (*Michael Levitt*) и Ари Уоршъл (*Arieh Warshel*) (Фигура 1). Според Нобеловия комитет те получават престижната награда за развитието на теоретични модели на сложни химични системи [1]. Тези компютърни модели помагат да се разберат и предвидят химически процеси, понеже химическите реакции протичат с много висока скорост, а такива модели дават възможност да се улавят малки стъпки от химическия процес.

Лауреатите

Проф. Мартин Карплус е роден през 1930 г. във Виена, Австрия, и работи в Харвардския университет и в университета в Страсбург. Роденият през 1947 г. в Претория, Южна Африка, проф. Майкъл Левит, гражданин на САЩ, Великобритания и Израел, работи като биофизик и преподавател по структурна биология в Медицинския институт към Станфордския университет. 73-годишният проф. Ари Уоршъл, роден в кибуца Зде Нахум, е граж-

данин на САЩ и Израел и е изследовател в Университета на Южна Калифорния, Лос Анжелис.



Мартин Карплус. Photo: Harvard University



Майкъл Левит. Photo: S. Fisch



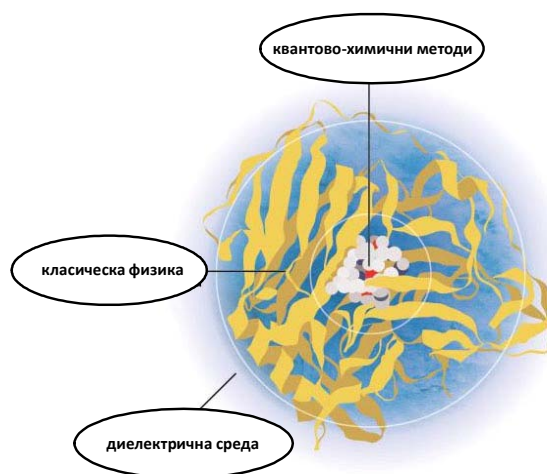
Ари Уоршъл. Photo: Wikimedia Commons

Фигура 1. Нобеловите лауреати по химия за 2013 г.

Работата, за която през 2013 г. е присъдена Нобеловата награда за химия, е посветена на методите за моделиране на големи и сложни химични системи и реакции, с помощта както на класичес-

ката, така и на квантово-механичната теория. Днес вече този подход се приема като нещо, което се разбира от само себе си, но именно той е основната заслуга на лауреатите. Докато квантово-химичните модели са насочени към описание на електроните и ядрата на атомите, класическите модели разглеждат атомите и групите от атоми като цяло и затова те имат по-малко степени на свобода и могат много по-бързо да се обработват с помощта на компютър. Освен това, физичните принципи, които са в основата на класическите модели, са много по-прости и това води до ускоряване на изчисленията. При този подход, при разглеждане на централната част на системата се използва квантово-химично описание, а останалата част на системата се описва от класическа гледна точка и физически осмислено тези две части се свързват една с друга. За да се опише и обкръжението на системата като цяло, тя се поставя в диелектрична среда.

Пример за такава система е показаната на Фигура 2 полимедна оксидаза във водна среда. Разделянето на системата на концентрични сфери илюстрира три области: централната част се моделира посредством квантова механика, окръжаващите я атоми на белтъка и разтворителя – с методите на класическата механика, а най-отдалечената област не включва явно описание на атомите, а само осреднени параметри на средата (диелектрична константа).



Фигура 2. Полимедна оксидаза във водна среда.

Как започва всичко?

Описаното теоретично моделиране се основава на четири групи от работи. Централната част на системата (Фигура 2) се описва с квантово-химични методи, за развитието на които Валтер Кон и Джон Попъл получават Нобелова награда през 1998 г. Квантовата механика, на която пък се ос-

новава квантовата химия, е донесла пет Нобелови награди на своите създатели за периода от 1918 до 1933 година – Макс Планк през 1918 г., Нилс Бор през 1922 г., Луи де Бройл през 1929 г., Вернер Хайзенберг през 1932 г. и Ервин Шрьодингер заедно с Пол Дирак през 1933 г.

Описанието на останалата част от системата има също предистория. Необходимо е било да се въведе потенциал на междумолекулното взаимодействие при такъв род модели. Това е било направено още през 1946 г. от три независими групи от учени – Уестхаймер и Майер [2], Хил [3] и Инголд и съавт. [4], които използват за основа потенциала на Кулон и потенциала на Ван-дер-Ваалс. Ян Дидерик Ван-дер-Ваалс също става Нобелов лауреат по физика през 1910 г. До най-големи успехи достига групата на Франк Уестхаймер. Появата на компютрите дава нов тласък на работата в тази област. Норман Алинджър разработва програма за оптимизация на структурата на молекули при използването на тези класически потенциали. Подходът получава названието *молекулна механика* [5] и започва да се прилага за изследване на системи от органични молекули.

По паралелен път тръгват Джордж Немети и Харолд Шерага [6]. Въдхновени от идеите на Уестхаймер и Алинджър, те разработват опростена версия на потенциалите на взаимодействие и ги използват при оптимизация на структури на белтъци. По същото време за създаване на между- и вътрешномолекулни потенциали започват да се използват и квантово-химични методи. Тук лидерството е на Шнеир Лифсон и Ари Уоршъл, които разработват метода на съгласуваното силово поле [7]. Левит и Лифсон са първите, които използват този метод за минимизация на енергията на белтъци [8].

Предимството на методите, използващи класически потенциали, е относителната лекота при изчисляването на енергията и възможността за изследване на големи системи. Техният недостатък е необходимостта да се разглеждат само малки промени в структурата на взаимодействащите молекули и затова тези методи не се използват за изследване на химични реакции, т.е. процеси на разрушаване на едни молекули и образуване на други. Квантово-химичните методи, които пък са подходящи за такива изследвания, изискват много изчислителни ресурси и се използват за изследване на неголеми молекули.

Ако се приеме, че задачата за създаване на потенциална функция за описание на обкръжението е решена, то остава да се реши въпросът с описанието на конформацията на това обкръжение. Отново има два пътя за решаването на този проблем – първият е използван от Алинджър в неговите молекулно-механични методи и се състоял в минимизиране на енергията на системата и създаване

на една характерна конформация. Вторият е бил предложен от Немети и Шерага и се състоял в използване на методите на статистическата механика, такива като молекулна динамика или метода Монте Карло [9] за създаване на много конфигурации с правилни статистически тегла.

Разработената от лауреатите теория показва как точно и ефективно да се оценява промяната на енергията в реални системи, където значителна промяна на геометрията или промяна на електронното състояние в неголяма част от изследваната система е свързана със слаба промяна в обкръжението. Един от начините за решаване на този проблем е създаване на ефективна компютърна програма, основана на уравнението на Шрьодингер, която може да работи със системи с различна големина. Перспективен е методът на Кар-Паринелло [10], но и той изисква големи компютърни ресурси, когато става дума за изчисления на биомолекулни и супрамолекулни системи с необходимата точност. Друг начин е съчетание на класически подход за моделиране на обкръжението, основано на работите на Уестхаймер [2], Алинджър [5] и Немети и Шерага [6] с квантово-химични подходи за моделиране на централната област, където се извършва химичната реакция.

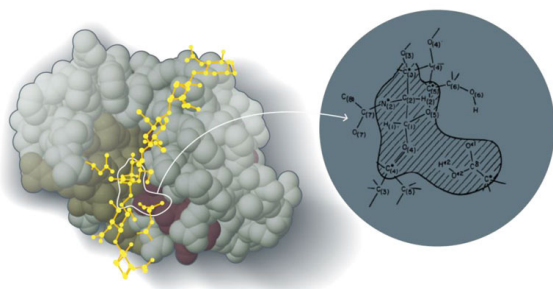
Приносът на лауреатите

Първата стъпка по пътя за създаване на такава моделиране е била направена, когато Ари Уоршъл посещава Мартин Карплус в Харвард в началото на 70-те години. Уоршъл е имал подготовка в областта на между- и вътрешномолекулните потенциали. Карплус притежавал опит в квантово-химичните изчисления. Те заедно създават програма, с която са успели отлично да изчисляват π -електрони и вибрационни спектри на ред плоски молекули [11]. В основата на програмата е класическото разглеждане на σ -електроните и ядрата, а за π -електроните са използвали квантово-химичния метод на Паризер-Пар-Попл.

Тази работа става първата, в която е показано, че е възможно създаване на хибридни методи, включващи предимствата на класическите и квантовите методи при описание на сложни химични системи. В дадения случай разглеждането е било ограничено до плоски молекули, в които от съображения за симетрия по естествен начин е направено разделяне между π -електроните, разглеждани класически, и σ -електроните, разглеждани квантово-химически, но по-късно е показано, че методът може да бъде прилаган не само за плоски молекули. По-късно Карплус и Уоршъл показват [12], че има обща схема на разделяне на електроните на такива, които ще се включат в класически модел, и такива, които ще бъдат описани квантово-химично в явен вид. Освен това са били създадени схеми за обмен на енергия между класи-

ческата и квантово-химичната подсистема, а също и между тях двете и диелектричното обкръжение.

На Фигура 3 е показан ензимът лизозим, който хидролизира основната съставка на бактериалната клетъчна стена – полизахарида пептидогликан. За да се покаже как лизозимът разцепва гликозидна верига, е необходимо с помощта на квантовата химия да се моделира само активния център на молекулата на ензима, а в същото време другата нейна част може да бъде разгледана с използването на молекулна механика или като непрекъсната среда.



Фигура 3. Лизозим разгражда гликозидна верига. Фигурата е адаптирана по [12].

Работата, получила през 2013 г. признанието на Нобеловия комитет, става отправна точка както за по-нататъшен теоретичен анализ и създаване на по-точни модели, така и за приложни изследвания. Предложените методи са били приложени за изследване не само на сложни процеси в органичната химия и биохимията, но и в хетерогенния катализ и теоретични пресмятания на спектри на молекули, разтворени в течности. Но по-важното е, че тази работа полага началото на плодотворно сътрудничество между теоретици и експериментатори, което прави възможно решаването на много нерешими преди това задачи.

Литература

1. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/

2. Westheimer, F.H., Mayer, J.E. The theory of the racemization of optically active derivatives of diphenyl. // *J. Chem. Phys.* 1946, 14, 733.
3. Hill, T.L. On steric effects. // *J. Chem. Phys.* 1946, 14, 465.
4. Drostovsky, J., Hughes, E.D., Ingold, C.K. Mechanism of substitution at a saturated carbon atom. Part XXXII. The role of steric hindrance, magnitude of steric effects, range of occurrence of steric and polar effects, and place of the Wagner rearrangement in nucleophilic substitution and elimination. // *J. Chem. Soc.* 1946, 173.
5. Allinger, N.L., Miller, M.A., Chow, L.W., Ford, R.A., Graham, J.C. The calculated electronic spectra and structures of some cyclic conjugated hydrocarbons. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1965, 87, 3430.
6. Nemethy, G., Scheraga, H. Theoretical determination of sterically allowed conformations of a polypeptide chain by a computer method. // *Biopolymers* 1965, 4, 155.
7. Lifson, S., Warshel, A. Consistent force field for calculations of conformations, vibrational spectra and enthalpies of cycloalkane and n-alkane molecules. // *J. Chem. Phys.* 1968, 49, 5116.
8. Levitt, M., Lifson, S. Refinement of protein conformations using a macromolecular energy minimization procedure. // *J. Mol. Biol.* 1969, 46, 269.
9. *Understanding Molecular Simulations* by D. Frenkel and B. Smit, Academic Press, San Diego, USA, 1996.
10. Car, R., Parinello, M. Unified approach for molecular dynamics and Density Functional Theory. // *Phys. Rev. Lett.* 1985, 55, 2471.
11. Warshel, A., Karplus, M. Calculation of ground and excited state potential surfaces of conjugated molecules. I. Formulation and parametrization. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1972, 94, 5612.
12. Warshel, A., Levitt, M. Theoretical studies of enzymic reactions: dielectric, electrostatic and steric stabilization of the carbonium ion in the reaction of lysozyme. // *J. Mol. Biol.* 1976, 103, 227.

Списание „НАУКА“ се публикува от началото на 2011 г. в сайта на НАЦИОНАЛНАТА МРЕЖА ОТ ВИРТУАЛНИ БИБЛИОТЕКИ на адрес: <http://www.bvu-bg.eu/nmvb/index.php?Clip=nauka>
Сайтът се поддържа от д-р Галина Иванова от Русенския университет, на която редакцията изказва благодарност!