

Kemi i computeren

Ved hjælp af computermødeler kan den moderne kemiker simulere og studere kemiske reaktioner. Grunden til, at det kan lade sig gøre, skyldes banebrydende arbejde af årets tre nobelpristagere i kemi.

Forfatter



Carsten
R. Kjaer
Aktuel Natur-
videnskab
red@aktuelnaturviden-
skab.dk

Det er en gammel sandhed, at når man stirrer på detaljerne kan helheden let forsvinde ud af syne, mens man omvendt kan glemme de betydende detaljer, når man har opmærksomheden rettet mod det store overblik. Man kan med en vis ret sige, at den problemstilling har en del med årets nobelpris i kemi at gøre. Det handler om computermødeler til at studere kemiske reaktioner – eller mere principielt om at få kvantemekanik og klassisk fysik til at spille sammen i studiet af kemiske reaktioner.

Klassisk eller kvantemekanisk

Kemiske reaktioner foregår generelt ufatteligt hurtigt. Og de molekyler, der indgår i reaktionerne, kan være kæmpestore og indeholde tusindvis af atomer. At redegøre i detaljer for, hvad der foregår i en kemisk reaktion, er således en enorm udfordring. Da de første computermødeler til at regne på kemiske reaktioner blev udviklet i 1960'erne, var de enten baseret på kvantemekanik eller klassisk "Newtonsk" fysik. Programmer baseret på klassisk fysik kunne regne på store molekyler, der var i hvile. Det gav kemikerne en god ide om, hvordan atomerne sad placeret i molekylet. Men disse programmer kunne ikke bruges til at simulere kemiske reaktioner. Under en kemisk proces fyldes molekylerne med energi, hvorved hele den atomare struktur forandres. Klassisk fysik "forstår" simpelthen ikke disse energirige tilstande, hvilket er en alvorlig begrænsning.

Pristagerne

Martin Karplus, 83, er amerikansk og østrigsk statsborger. Pensioneret fra Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA.

Michael Levitt, 66, er amerikansk, britisk og israelsk statsborger. Professor i cancerforskning ved Stanford University School of Medicine, Standford, Californien, USA.

Arieh Warshel, 73, er amerikansk og israelsk statsborger. Distinguished professor ved University of Southern California, Los Angeles, Californien, USA.

Hvis man vil simulere en kemisk reaktion må man derfor ty til kvantefysikken, som netop beskriver atomernes opførsel på det grundlæggende plan. Styrken af kvantefysikken er, at den kan give meget realistiske simuleringer. Men bagsiden af medaljen er, at det kræver enorm regnekraft at regne på blot få atomer. Computeren må nemlig bogstaveligt talt regne på hver eneste elektron og atomkerne i molekylet. Derfor kunne man kun simulere meget simple reaktioner med de første programmer.

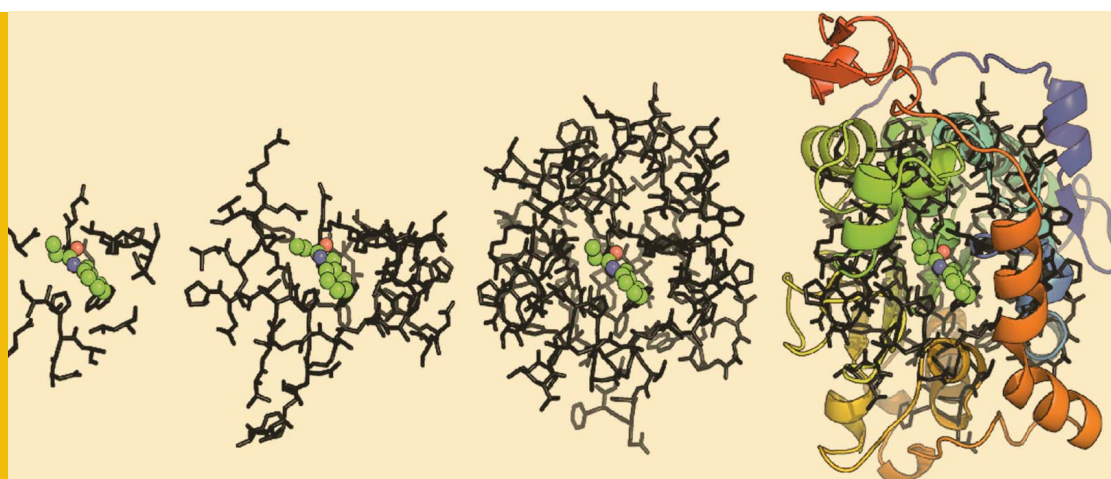
En bro mellem to verdener

Man stod altså med den grundlæggende udfordring, at man måtte vælge imellem det store "fastfrosne" billede eller simuleringer af meget simple detaljer. Løsningen ville ideelt set være at kunne gøre begge ting på en gang – dvs. bygge en bro mellem den newtonske fysik og kvantemekanikken.

Og det er netop var årets tre nobelpristagere i kemi, Martin Karplus, Michael Levitt og Arieh Warshel har gjort. Dermed har de lagt grunden for, at man i dag kan simulere meget komplekse kemiske reaktioner i computeren.

Selv med nutidens computerkraft er det stadig upraktisk at udføre kvantemekaniske beregninger på samtlige atomer i store molekyler som proteiner. Så nobelpristagerne trick har i princippet være at bruge kvantemekaniske beregninger, hvor det giver mest mening og bruge klassisk fysik på resten. For at forstå det, kan vi kigge nærmere på, hvad der foregår i fotosyntesen. Fotosyntesen kan som noget yderst nyttigt spalte vandmolekyler til hydrogen og oxygen ved hjælp af solens energi – noget vi mennesker meget gerne vil kunne efterligne. De proteiner, der styrer reaktionerne, er kæmpestore molekyler med titusindvis af atomer. Et sted midt i det store molekyle findes et såkaldt reaktionscenter – dvs. det sted, hvor vandmolekylerne splittes. Faktisk er det kun få atomer, der er direkte involveret i reaktionen, bl.a. fire mangan-ioner, en calcium-ion og flere oxygenatomer. Det er derfor reaktionerne mellem disse atomer og vandmolekylerne, man først og fremmest





Fra: PLoS ONE 7(12):
e49849. doi:10.1371/journal.
pone.0049849

skal regne på, hvis man vil vide noget om det, der virkelig betyder noget.

Moderne computersimuleringer af kemiske reaktioner foregår altså i flere lag. De tunge kvantemekaniske beregninger forbeholdes de elektroner og atomkerner, der direkte er involveret i den kemiske proces. Atomerne i de andre dele af molekylet modelleres ved hjælp af ligninger fra klassisk fysik. Som et tredje lag kan forskerne simulere større klumper af atomer og molekyler, der befinder sig langt væk fra den kemiske proces, ved at betragte dem som en homogen masse – i forskersprog kaldet et dielektrisk medium.

Frugtbart samarbejde

Nobelpristagerne fælles vej mod hæder og ære startede i begyndelsen af 70'erne. Arieh Warshel og Michael Levitt havde sammen udviklet et banebrydende program baseret på klassisk teori, som kunne regne på selv meget store biologiske molekyler. Warshel tog dette program med sig til Martin Karplus' laboratorium på Harvard. I 1972 kunne de publicere et program, hvor de som de første i verden havde fået kvantemekanik og klassisk fysik til at spille sammen på en kemisk relevant måde. Programmet havde dog den begrænsning, at det kun kunne behandle molekyler med såkaldt spejlsymmetri.

Efter to års arbejde med Karplus, slog Warshel igen pjalterne sammen med Michael Levitt, hvor de satte sig det ambitiøse mål at udvikle et program, der kunne bruges til at studere reaktioner med enzymer.

Det mål nåede de i 1976, hvor de kunne publicere den første computermodel af en enzymatisk reaktion. Deres program var revolutionerende, idet det kunne bruges til at studere alle slags molekyler.

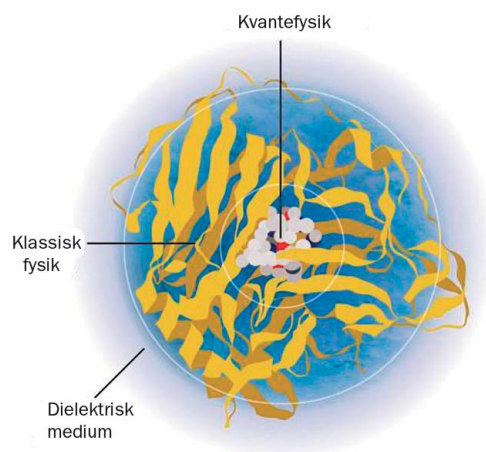
I det hele taget er styrken ved de metoder, nobelpristagerne har udviklet, at de er universelle. De kan bruges til at studere alle former for kemi, uanset om det handler om studier af komplicerede biologiske molekyler, eller industrielle kemiske processer.

En svær fødsel

Som man har set mange eksempler på, mødte nobelprisivindernes ideer modstand på vejen mod anerkendelse. Således fortæller Arieh Warshel i et interview med Reuters, at ingen af hans artikler er blevet publiceret uden i første omgang at være blevet afvist af tidsskrifterne. Og Karplus har beskrevet, hvordan mange af hans kolleger i de tidligere 1970'ere anså hans brug af computere i forskningen som det rene spild af tid.

I dag er der ingen, der stiller spørgsmålstejn ved værdien af de ideer, nobelpristagerne har fostret. Metoder baseret på disse ideer anvender man i dag på de fleste større kemiinstitutter, fortæller Jan H. Jensen, der er professor ved Kemisk Institut ved Københavns universitet. Han arbejder selv med computermodeller, der kombinerer kvantemekanik og klassisk mekanik. Bl.a. arbejder han med Novozymes på at bruge lignende metoder til udvikling af nye enzymer, og han er også i kontakt med Lundbeck med henblik på at bruge metoderne i forbindelse med udvikling af lægemidler.

Jan H. Jensen vurderer, at det næste skridt i udviklingen sandsynligvis bliver metoder, hvor flere og flere atomer beskrives kvantemekanisk for at øge nøjagtigheden af udregningerne. ■



Modeller, der kombinerer kvantemekanik og klassisk fysik kan bruges til at studere komplicerede molekyler som enzymer. Jan H. Jensen har sammen med kolleger studeret, hvordan forskellige dele af et enzym påvirker den kemiske reaktion, som enzymet katalyserer. Det gøres ved at fjerne mere og mere af enzymet (fra højre mod venstre) omkring den kemisk aktive del, som er de farvede kugler i midten.

Moderne computermodeller til at regne på kemiske reaktioner deler populært sagt opgaven op i flere lag. Der, hvor selve reaktionen foregår, regner man på de enkelte elektroner og atomkerner med kvantemekanik. Andre atomer regner man på med klassisk mekanik, og atter andre behandles samlet som et såkaldt dielektrisk medium.