

Zanimivo simetrijo, za katero je najbolj značilna sučnost, ima kremen. Njegovi kristali namreč nimajo nobene ravnine simetrije, imajo pa tri dvoštevne osi, ki so pravokotne na glavno trištevno os in se sekajo pod kotom 60 stopinj. Posledica take kombinacije osi je pojav kristalnih likov z desno ali levo orientacijo. Zato pravimo, da so kristali enantiomorfni, kar izhaja iz grškega *enantio* in pomeni nasproten. Polovica kremenovih kristalov ima tako levo orientacijo, druga polovica pa desno. Najvišje možno število

enakih ploskev je 6, ki opredeljujejo lik trapezoidra. Enako simetrijo ima še cinabarit.

Tudi v tej skupini obstajajo hemimorfni minerali in med njimi je turmalin. Hemimorfizem je pri turmalinu nekoliko manj izrazit, ker se terminaciji pogosto le malo razlikujeta. Najvišje možno število enakih ploskev je 6, kar ustreza liku ditrigonalne piramide.

(Nadaljevanje prihodnjič.)

Nobelove nagrade za leto 2013 • Nobelova nagrade za kemijo 2013

Nobelova nagrade za kemijo 2013: Razvoj večnivojskih modelov za simulacije kompleksnih molekulskih sistemov

Janez Mavri

V tem prispevku bi rad opisal svoj pogled na Nobelovo nagrado za kemijo. Dobitniki Nobelove nagrade za kemijo v letu 2013 so Martin Karplus, Michael Levitt in Ari-

eh Warshel. Nagrada je bila podeljena za razvoj večnivojskih modelov za simulacije kompleksnih molekulskih sistemov.



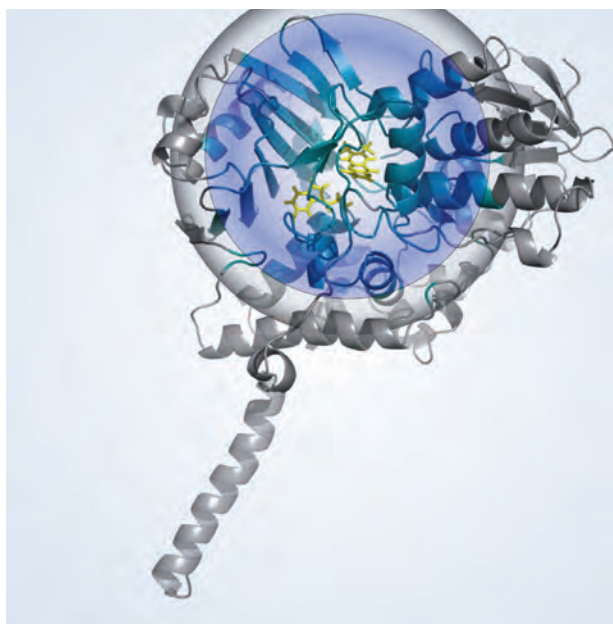
Slika 1: Nobelovi nagrajenci za kemijo 2013: Martin Karplus, Michael Levitt in Arieh Warshel.

Vir: www.nobelprize.org/nobelprizes/chemistry.

Skoraj prepričan sem, da se večini bralcev naslov zdi tako zapleten, da bi najraje takoj prenehali z branjem. Poskusimo kljub vsemu razumeti, kaj bi naslov pomenil in za kaj bi bile (bio)molekularne simulacije uporabne. Za motivacijo naj najprej poudarim, da je razumevanje bioloških procesov na ravni atomov oziroma molekul ključnega pomena za medicino in vede o življenju nasploh in da njihovo razumevanje pomeni ključ do razvoja novih zdravil in zdravljenja.

S praktičnega gledišča so kompleksni biomolekulski sistemi povezani z velikim številom atomov, ki lahko tudi vstopajo v kemijske reakcije. Razumevanje takšnih procesov na molekularni ravni je danes ključni izziv ved o življenju. Še vedno nimamo jasnih odgovorov na vprašanja, kot so: kako se zvijajo proteini, kaj nadzoruje selektivnost ionskega kanala in kako encimi katalizirajo reakcije. Ne zadostno razumevanje teh procesov na molekularni ravni biomedicini onemogoča bistveni napredek pri izzivih, kot so zdravljenje Creutzfeldt-Jakobove bolezni, okužb, ki jih povzročajo sevi bakterij, obstojnih na antibiotike, degeneracije živcev in depresije.

Biomolekularni sistemi so veliki, kompleksni, polarni in poleg tega se še izdatno gibljejo. Molekularne zvrsti v biomolekularnih sistemih vključujejo proteine, nukleinske kisline, amfifilne molekule bioloških membran, vodo, ione in številne manjše molekule. Za razumevanja njihovega delovanja moramo razumeti medatomske interakcijske energije. Te lahko dokaj uspešno opišemo z molekulsko mehaniko, kar poenostavlja pomeni, da so atomi kroglice, povezane s harmonskimi vzmetmi, na katerih so električni naboji. Samo ena konfiguracija tipično ne zadošča za opis lastnosti hidriranega proteina in napraviti moramo termično povprečenje, tako da premikamo atome z numeričnim reševanjem enačb gibanja. Postopek se imenuje simulacija molekulske dinamike. Termično povprečenje lahko napravimo tudi s stohastično metodo Monte Carlo. Za izračune interakcijskih (prostih) energij in določitev strukture tak opis običajno zadošča in je uporaben za študij vezave zaviralcev (inhibitorjev). Velika večina zdravilnih učinkovin so namreč ligandi, ki se vežejo na biološko makromolekulo in



Slika 2: QM/MM-opis monoamino oksidaze A z označenimi regijami in serotoninom kot substratom. Encim razgrajuje serotonin in v manjši meri ostale biogene amine. Rumeno označeni atomi opisujejo kvantne atome, modro označen je gibljiv ostanek encima, v območju sive sfere pa so atomi, fiksirani na začetne eksperimentalne položaje. Molekule vode so odstranjene zaradi preglednosti (Miha Purg, osebna komunikacija).

spremenijo njeno funkcijo. Molekulska mehanika lahko bistveno izboljšamo z vključevanjem eksperimentalnih strukturnih podatkov v simulacijo. Simulacija lahko tudi dopolni manjkajoče eksperimentalne podatke. Brez uporabe molekularnih simulacij ni moderne strukturne biologije, saj je število eksperimentalnih NMR– ali rentgenskih podatkov preskromno za določitev strukture biološke makromolekule s spodobno resolucijo.

Proteini so ključne biološke makromolekule, sestavljene iz niza aninokislinskih ostankov. Še posebej zanimivi proteini so encimi, saj katalizirajo kemijske reakcije, tako da potekajo mnogo hitreje in nadzorovano glede na reakcije v vodni raztopini. Napoved mehanizma in hitrosti kemijske reakcije v encimskem aktivnem mestu s prvih principov je še poseben izziv, saj cepitve vezi zahtevajo kvantno obravnavo, v kateri moramo gibanje elektronov opisati z zahtevnimi izračuni, povezano z reševanjem Schroedingerjeve enačbe. Trenutno hidratiranega proteina z na primer sto tisoč atomi na kvantni ravni ne zmorejo simulirati niti najzmogljivejši računalniki na svetu in kljub nenehnemu napredku bo položaj zelo verjetno ostal enak tudi v naslednjih desetletjih. Izhod predstavlja hkratna uporaba kvantnega opisa reaktivnega dela encima z opisom ostanka sistema na ravni molekulske mehanike. Metodo imenujemo QM/MM in je primer večnivojskega modela, ki omogoča obravnavo encimskih reakcij.

Pri simulacijah lahko del molekularnega sistema še dodatno poenostavimo, na primer da je cel aminokislinski ostanek opisan kot ena točka. Ta je lahko celo omejena na diskretne položaje na kubični mreži, lahko pa tudi žrtvujemo atomsko ločljivost za opise delov sistema, ki nas manj zanimajo. Biomolekularne simulacije zahtevajo izjemno računalniško moč in njihov razvoj je bil vedno tesno povezan z razvojem računalniške strojne opreme. V sedemdesetih letih, ko so nagrajenci naredili prve biomolekular-

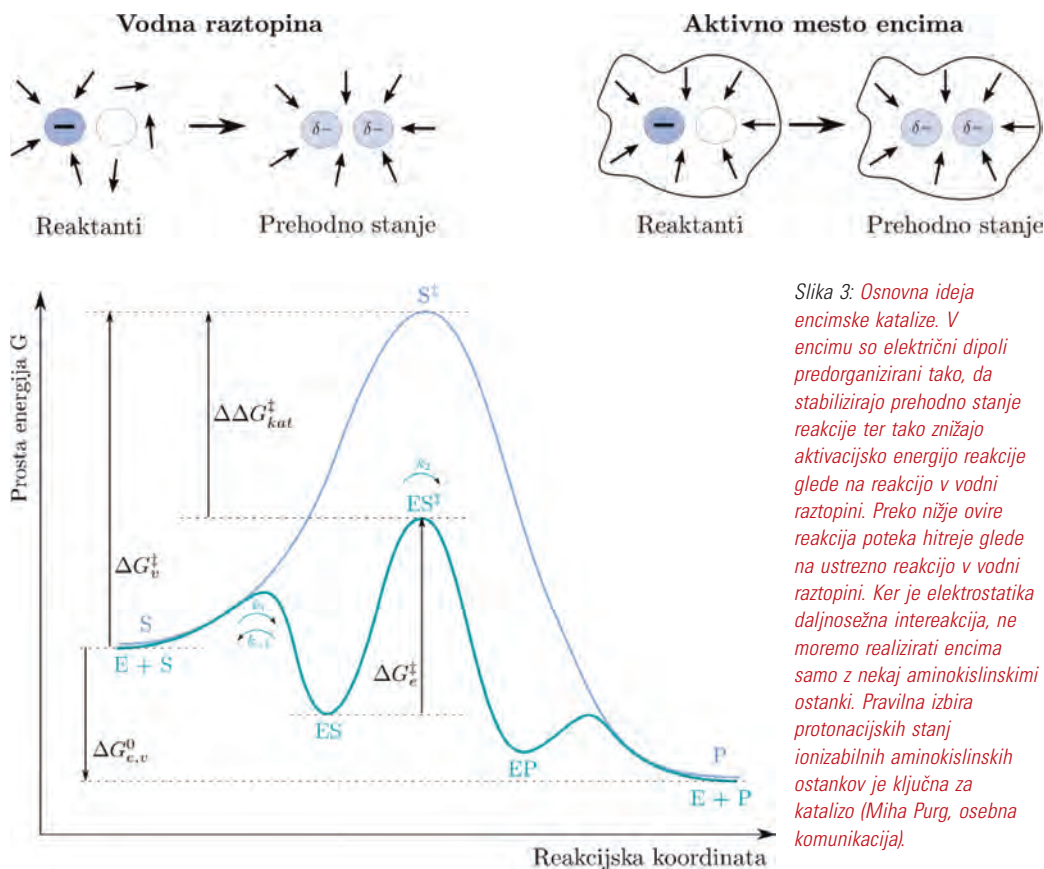
ne simulacije, je bila računska moč veliko manjša, kot je procesorska moč današnjega pametnega telefona. Kolega Deni Bačić je pred kratkim v našem laboratoriju uspešno izvedel simulacijo molekulske dinamike na iPhonu zadnje generacije. Biomolekularne simulacije so danes sestavni del eksperimenta in eksperimentalna strukturna biologija bi bila brez njih izjemno otežena.

Letošnji nagrajenci so ključno prispevali k razvoju simulacijskih metod in njihovi uporabi v biomedicinski pomembnih sistemih.

Dr. Martin Karplus je profesor kemije na Harvardski univerzi v Združenih državah Amerike in Univerzi v Strasbourgu v Franciji. Njegova raziskovalna zanimanja so bila v začetku usmerjena v natančne simulacije majhnih sistemov. Raziskovalci s področja biomolekularne NMR–spektroskopije danes rutinsko uporabljajo Karplusovo enačbo, ki pri sistemih z interno rotacijo povezuje dihedralni kot s sklopitveno konstanto. Kasneje je dr. Karplus začel svojo smer razvoja metodologije za biomolekularne simulacije in z razvojem programskega paketa CHARMM.

Dr. Michael Levitt je profesor na Medicinski fakulteti na Univerzi Stanford v Združenih državah Amerike. Skupaj z dr. Warshlom sta naredila prvo molekularno simulacijo zvijanja proteina. Po uvedbi prvega pristopa QM/MM, ki sta ga naredila skupaj z dr. Warshlom, je delo dr. Levitta usmerjeno v napovedi strukture proteinov in nukleinskih kislin v smislu razumevanja njihove funkcije in načrtovanja zdravil, ki spremenijo funkcijo makromolekul po vezavi.

Dr. Arie Warshel je profesor biofizike in teoretske kemije na Univerzi v Južni Kaliforniji v Združenih državah Amerike. Dr. Warshel je opravil pionirsko delo na področju biomolekularnih simulacij. Skupaj z dr. Levittom sta leta 1976 razvila prvo hibridno metodo QM/MM. Reaktivni podsistem sta opisala z metodo empirične valenčne vezi, ki omogoča dolge simulacije in konvergirane rezultate. Metodologijo v skoraj nespreme-



Slika 3: Osnovna ideja encimske katalize. V encimu so električni dipoli predorganizirani tako, da stabilizirajo prehodno stanje reakcije ter tako znižajo aktivacijsko energijo reakcije glede na reakcijo v vodni raztopini. Preko nižje ovire reakcija poteka hitreje glede na ustrežno reakcijo v vodni raztopini. Ker je elektrostatika daljnosežna interakcija, ne moremo realizirati encima samo z nekaj aminokislinskimi ostanki. Pravilna izbira protonacijskih stanj ionizabilnih aminokislinskih ostankov je ključna za katalizo (Miha Purg, osebna komunikacija).

njeni obliki uporabljajo še danes. Študije dr. Warshla na področju katalitske aktivnosti encimov kažejo, da je encimska aktivnost v celoti pogojena s predorganizirano elektrostatiko. To pomeni, da je v encimskem aktivnem mestu porazdelitev električnega naboja razporejena tako, da bolje stabilizira prehodno stanje kot reaktante, ovira za reakcijo se zmanjša in reakcija teče hitreje. Laboratorij za računalniške bioznanosti in bioinformatiko, ki ga vodim, sodeluje z Ariehom Warshlom vrsto let. V letu 2004 sem se učil encimologije pri dr. Warshlu kot Fulbrightov štipendist, za kar sem še danes hvaležen ameriškim davkoplačevalcem. Delala sva na reakcijah kaskade arahidonske kisline. V zadnjih letih se je sodelovanje še poglobilo in obsega objave ter redna srečanja med člani naše in Warshlove raziskoval-

ne skupine. V decembru leta 2013 sem se z njim in dr. Levittom pogovarjal na sprejemu na Univerzi v Uppsali. Dr. Warshel je leta 2007 obiskal Kemijski inštitut, kjer je imel vabljen predavanje. V našem laboratoriju uporabljamo Warshlovo metodologijo empirične valenčne vezi, ki velja za najbolj perspektivno na področju računske encimologije, poleg tega pa tudi njegov programski paket MOLARIS za preučevanje delovanja in inhibicije flavoencimov monoamin oksidaz, ki imajo pomembno vlogo v farmakologiji osrednjega živčnega sistema in so povezane s procesom degeneracije osrednjega živčnega sistema. Pri raziskovanju monoaminergičnih sistemov tesno sodelujemo z dr. Robertom Vianellom z Inštituta Rudjer Bošković na Hrvaškem in dr. Lynn Kamerlin z Univerze v Uppsali na Švedskem. Smer ni izbrana na-

ključno: degeneracija živcev je namreč eden od prednostnih nalog evropskega projekta o človeških možganih (Human Brain Project). Biomolekularne simulacije predstavljajo interdisciplinarno področje, ki se razteza od molekularne fizike do predklinične medicine. Univerza v Ljubljani nezadostno pokriva področja biomolekularnih simulacij tako v raziskovalnem kot v pedagoškem smislu. Ta ustanova je bila v veliki meri za to področje zaprta in si ni prizadevala, da bi povabila k sodelovanju uveljavljene tuje in domače strokovnjake in temeljito prevetrila in prenovila učne programe. Nihče od obstoječih pedagoških kadrov se s tem področjem ne ukvarja v tolikšni meri, da bi to tematiko kritično poučeval. Učni načrti, ki se dotikajo tega področja, so zastareli in kličejo po prenovi.

V tem prispevku moram posebej opozoriti, da je v Sloveniji celotno raziskovalno področje in s tem tudi biomolekularne simulacije prizadelo zmanjšanje sredstev za raziskovalno delo. Pred kratkim smo investirali v novo računalniško gručo za biomolekularne simulacije s sodelovanjem s Centrom odličnosti EN-FIST. Ko bo gruča začela polno delati v novem Preglovm računskem središču, predvidoma v marcu leta 2014, ocenjujem, da bomo imeli dovolj računalniške moči vsaj za naslednji dve leti. Nova računalnica je moderno zasnovana in s 180 kW hladilne moči sodi v sam vrh v Sloveniji. Na srečo so biomolekularne simulacije finančno manjši zalogaj kot na primer sintezna biologija, proteinska kristalografija ali biomolekularni NMR, zavedam pa se, da sodelavci na teh področjih še bistveno bolj občutijo zmanjšanje sredstev. Žalostno dejstvo je, da najboljši mladi strokovnjaki s tega področja odhajajo v tujino, ker zanje v Sloveniji ni sredstev, ne v industriji in ne na akademskem področju. Biomolekularne simulacije so pomembne za slovensko gospodarstvo, saj imamo skupaj z ostalimi raziskavami ved o življenju končnega uporabnika, zelo dobro delujočo domačo farmacevtsko industrijo. Krka in Lek pome-

nita hrbtenico slovenskega gospodarstva in ena od skrivnosti njunega uspeha so sredstva, vložena v raziskave.



Janez Mavri, pisec prispevka.

Slovarček:

Amfifilna molekula. Molekula, katere en del se rad topi v vodi, drugi del pa v olju. Značilni predstavnik je detergent.

Hidratirani protein. Biološka makromolekula, obdana z vodo.

NMR. Nuklearna magnetna resonanca.

QM/MM. Večnivojska obravnava molekularnega sistema, kjer en njegov del opišemo kvantno, ostale pa na nivoju molekulske mehanike.

Monoamino oksidaza A. Encim, ki presnavlja serotonin, noradrenalin in v manjši meri dopamin.

Biogeni amini. Amini, ki nastajajo v telesu.

Arahidonska kislina. Omega-6-maščobna kislina s kemijsko formulo $C_{20}H_{32}O_2$. Prisotna je v fosfolipidih, ki tvorijo celične membrane. Produkti njene presnove so levkotrieni in prostaglandini, ki so ključnega pomena pri vnetnih procesih.

Monoaminergični sistemi. Monoamini so molekule z enoaminsko skupino, nekateri od njih so prenašalci živčnega signala v sinaptični špranji. V to skupino sodijo dopamin, serotonin in noradrenalin.

Literatura:

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

Warshel, A., 1991: *Computer Modelling of Chemical Reactions in Enzymes and Solutions*. New York: John Wiley and Sons.

Purg, M., Repič, M., Mavri, J., 2013: *Računalniško modeliranje S_N2 reakcije z metodo empirične valenčne vezi (EVB)*. Kemija v šoli in družbi, 25: 10-18

Mavri, J., 2013: *Biomolekularne simulacije - pot do novih zdravil*. Delo, 17. 10. 2013.