



ЧЛАНЦИ



Драган М. ПОПОВИЋ, Центар за хемију, ИХТМ, Универзитет у Београду, (email: dpopovic@chem.bg.ac.rs)

ИЗ САЈБЕР ПРОСТОРА - НОБЕЛОВА НАГРАДА ЗА ХЕМИЈУ 2013.



“Нобелова награда за хемију за 2013. годину је додељена тројници натурализованих америчких научника из области теоријске и рачунарске хемије. Награђени су:

- проф. Мартин Карплус (Martin Karplus) са Универзитета у Стразбуру, Француска и Универзитета Харвард, САД,
- проф. Мајкл Левиџ (Michael Levitt) са Универзитета Стенфорд, Лос Анђелес, САД и
- проф. Ариех Воршел (Arieh Warshel) са Универзитета Јужна Калифорнија (USC), Лос Анђелес, САД

и то за развој multi-scale модела за комплексне хемијске системе” каже се, између остало, у саопштењу Нобеловој комисији за доделу овогодишњих награда. Тројица научника су добила Нобелову награду за развој компјутерских модела за симулирање хемијских процеса, чиме је понуђен револуционаран и универзалан алат истраживачима у хемији, дизајнерима нових лекова и инжењерима у различитим областима истраживања. Добитници су прекознали то име што су “пренели извођење експеримента у сајбер простор,” каже се даље у саопштењу.

Седамдесетих година прошлог века, Карплус, Воршел и Левит (види Сliku 1.) су поставили основу за



Слика 1. Тројица Нобеловаца – Карплус, Воршел и Левит у друштву Стучебрукова (први слева, шефа групе у којој је аутор текста предходно радио), на паузи између предавања на конференцији.

моћне компјутерске програме, који се данас користе да би се разумели и предвидели хемијски процеси у ма-

кромолекулским системима, као што су ензими, трансмембрански протеински комплекси, ДНК, липиди,

полисахариди и други природни или синтетички полимери, или нано-материјали. Ови програми омогућавају детаљно испитивање механизма рада ензима, као и енергетике и кинетике процеса. Могуће је испитивати интеракције између природног супстрата и ензима, или инхибитора (односно лека) и ензима, као и израчунавање њихових енергија везивања. На основу ових прорачуна могуће је идентификовати тип интеракција које су одговорне за везивање малих органских молекула за активно место ензима и предвидети структуру нових једињења, као потенцијалних лекова, што је основа за drug design. Међусобне интеракције између два протеина, ензима и ДНК, или ензима и липида су такође успешно испитиване овим методама. Поред тога је могуће симулирати процес увијања протеина (protein folding) до своје природне конформације, као и предвидети тродимензионалну (терцијалну) структуру протеина.

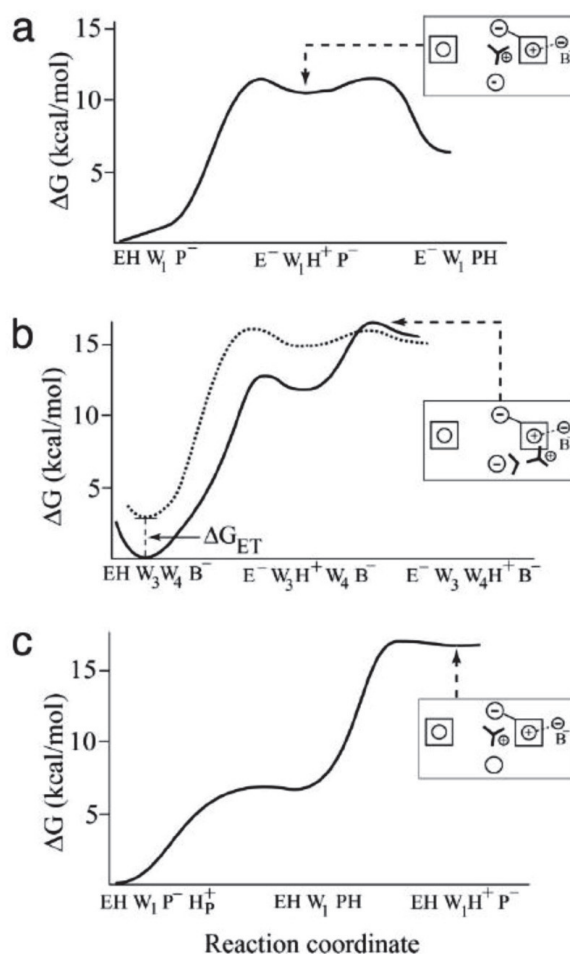
Тако су овим методама проучаване структурне промене протеина изазване наглим повећањем температуре; конформационе промене протеина изазване продором вируса кроз ћелијску мембрану, или променом рН вредности медијума. Такође су моделоване енергетика депротоновања титратибилних група протеина, или промене оксидо-редукционог стања металних центара и других редокс-активних кофактора, изражене преко промене pK_a и E^0 вредности; као и механизам преноса протона, јона (K^+ , Na^+ , Cl^-) или малих молекула кроз полупропустљиву митохондријску или ћелијску мембрану.

Методи моделовања које су развили добитници Нобелове награде омогућавају проучавање и разумевање важних биолошких и биохемијских процеса на молекулском нивоу у ћелијама живих организима, а тиме је генерално и суштински учињен напредак у модерној хемији и биохемији.

Данас је у хемији готово незамисливо да се механизми функционисања биолошких система, претпостављени на основу резултата експерименталних мерења, не проверавају и изучавају и компјутерским симулацијама. Са друге стране, резултати компјутерских симулација и прорачуна траже своју експерименталну потврду, чиме је успостављена чврста симбиоза између традиционалног и новог рачунарског приступа хемијским и биохемијским проблемима.

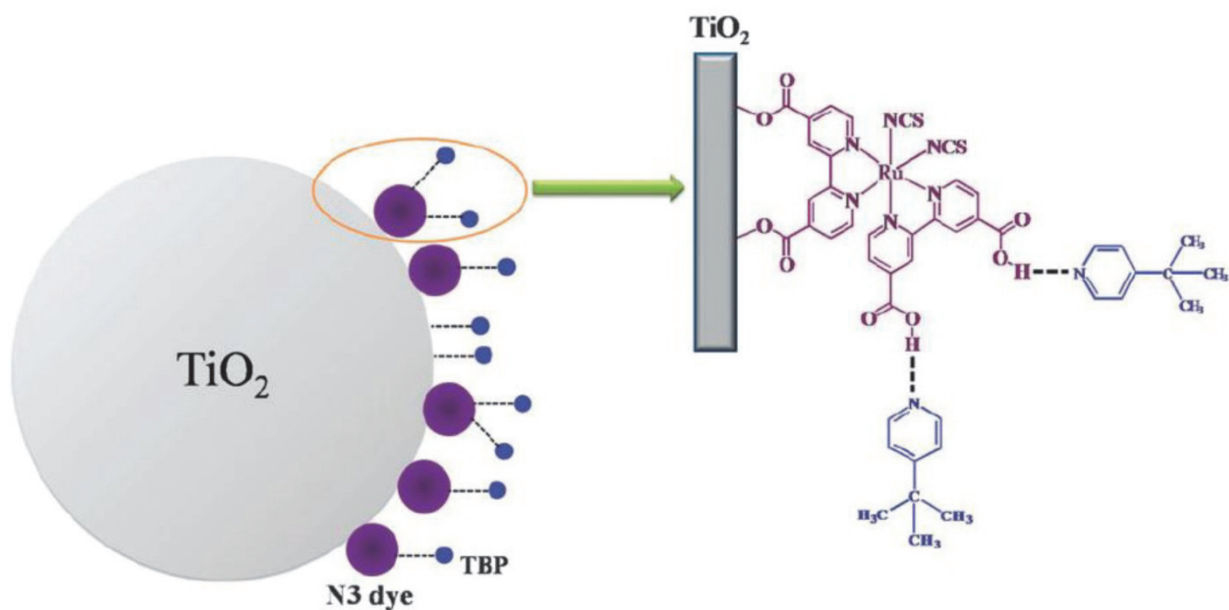
Захваљујући поменутиим компјутерским моделима, чији почеци датирају још из раних 70-тих година прошлог века хемичари широм света су сада у могућности да симулирају јако сложене експерименте на својим рачунарима. У образложењу одлуке Шведске Академије Наука (Royal Swedish Academy of Sciences) се каже, да је понуђени алат универзалан и од помоћи како истраживачима у области фармације за дизајнирања нових лекова и биоактивних супстанци, тако и истраживачима у области еколошки прихватљивих процеса да створе чистије изворе енергије или истраживачима у области нових материјала да креирају паметне (смарт) производе. Бројни научници и истраживачи су до данас успешно користили ове методе како у академ-

ске тако и у индустријске сврхе. Обим и разноврсност multi-scale приступа моделовању различитих биолошких и хемијских система је илустрован примерима приказаним на сликама 2 до 4.

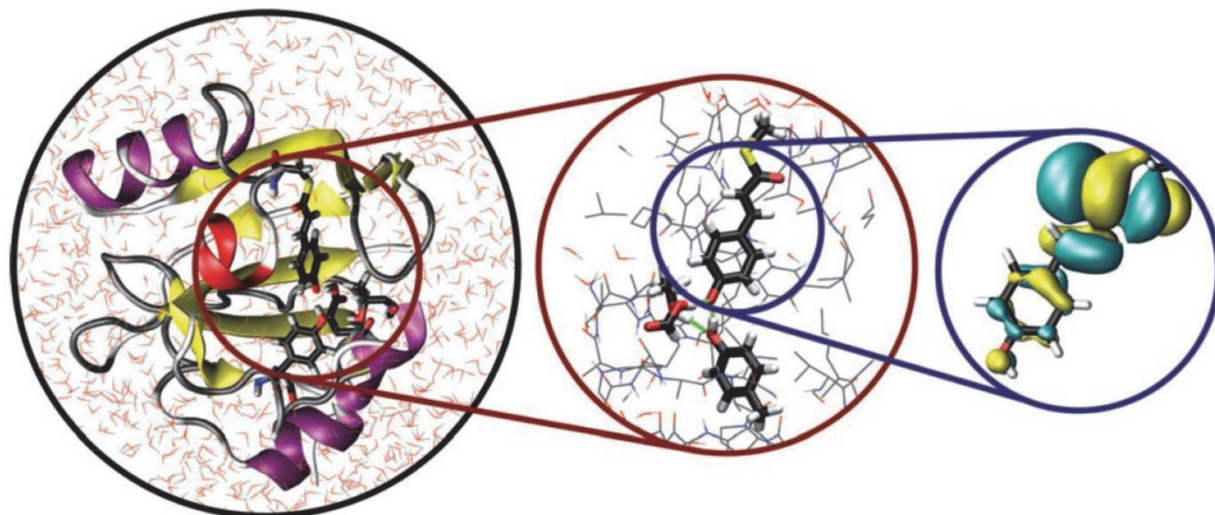


Слика 2. Енергетски профили реакција преноса протона између две титратибилне групе, посредством молекула воде у хидрофобној шупљини између два хема у цитохром ц оксидази, при различитом оксидационом стању металних центара. Примењени Empirical valence bond (EVB) метод омогућава израчунавања Гибсових слободних енергија интермедијерних стања (проучавање термодинамике процеса), као и енергије стања прелазних комплекса и брзине хемијских реакција (проучавање кинетике процеса).

Са убрзаним развојем нових, бржих и ефикаснијих рачунара, рад тројице Нобеловаца је добио још више на значају. Наиме, неки прорачуни за које је некада требало по више дана, сада могу да се заврше за пар минута. То заправо прави огромну разлику, јер сада могу да се раде много компликованији прорачуни на много сложенијим системима. Када је реч о молекулској динамици, време симулације је значајно повећано – од наносекунде до милисекунде, а на суперкомпјутерским кластерима МД трајекторије досежу и до једне секунде. Некада су велики и сложени биолошки системи изучавани тако што је моделована динамика у сфери од 15 Å око активног места или везивног џепа (binding



Слика 3. Испитивање ефекта везивања терц-бутилпиридина на модификоване површине (интерфејс) титан-диоксидних (TiO_2) гранула са везаном 'N3' бојом. Формира се соларна ћелија.



Слика 4. Пример „мулти-скејл“ моделовања применом хибридне методе за изучавање биолошког система. Део система се моделује применом квантне механике, док се остатак система моделује применом молекулске механике.

rocket) протеина, док је остатак протеина био фиксиран у почетној конформацији, или је једноставно замењен усредњеним (average) електростатичким потенцијалом који делује на део макромолекула који је од интереса. Данас је могуће, без битнијег упрошћавања система, радити прорачуне који експлицитно укључују све атоме јако великих система, као што су трансмембрански комплекси протеина, укључујући и експлицитни модел липидне мембране и молекуле медијума, тј. воде и јона, који окружују испитивани систем.

Тројица лауреата су у својим компјутерским моделима, дизајнираним да предвиђају хемијске реакције, такође комбиновали класичну физику са квантном физиком (два до тада супростављена света). Примера реакција у којима се стварају и раскидају хемијске везе

има много. Такве су реакције супстанци 'у епрувети', или реакције у биолошким системима: Ензим хидролизује пептидну везу другог или истог протеина и такав протеин преведе у биолошки активни облик, или приликом оксидативне фосфоризације када се формира електрохемијски потенцијал на ћелијским мембранама и градиент протона кроз мембране органа; када вирус продира у ћелију домаћина; или када долази до ћелијске деобе, итд... Са друге стране ови процеси, пре свега они у биолошким системима катализовани (убрзани) од стране ензима, могу да се одвијају у делићу микросекунде, чиме надмашују конвенционалне алгоритме који покушавају да мапирају динамику процеса корак по корак. Укључивањем квантне физике и комбиновањем са класичним компјутерским моделом, број

могућих стања (комбинација) се енормно повећава, јер она сада дозвољавају могућност да се атоми нађу у различитим квантним стањима у било ком тренутку у току процеса. Такође је потребно да се израчунају и молекулске орбитале за део система који се третира на квантно-механичком нивоу. Све ово захтева огромну компјутерску снагу да би се сви подаци обрадили.

Тројица Нобеловаца су такође били међу зачетницима Монте Карло симулација динамике процеса ДНК и протеина, која, као и неке друге методе уводи одређена упрошћавања и физички оправдане апроксимације, да би уопште могли да се студирају сложени процеси и системи. Једна од апроксимативних метода је и Empirical Valence Bond (EVB) метод, на чијем је развоју и параметризацији за примену на ензимима радио Воршел са сарадницима. Овај метод омогућава моделовање раскидања постојећих и формирања нових хемијских веза и омогућава проучавање хемијских реакција у протеинима. Он је први комбиновао EVB метод са Монте Карло молекулом динамиком, да би израчунао енергетски профил хемијске реакције катализоване ензимом. Поред термодинамичких величина тј. слободне енергије реакције, ентропије и сл., модел омогућава процену активационе енергије прелазног стања и брзине хемијске реакције, дакле проучавање и кинетичких параметера. Multi-scale симулацијама је могуће израчунавање потенцијалне енергије и проучавање равни потенцијалне енергије хемијских реакција које се у протеинима одигравају (protein landscape).

Левит је описао свој сан о симулацији процеса у живим организмима на молекулом нивоу као узбудљиви мисаони експеримент. Компјутерски модели које су развили Нобелови лауреати у хемији за 2013. су моћни алати. У којој мери они још могу да унапреде наше знање, показале будућност.

Компјутерски модели су такође радикално изменили начин на који савремени хемичари раде свој посао, примећено је од стране Академије. Данас је компјутер исто тако важан за хемичара као и епрувета или било који други мерни инструмент или лабораторијска посуда.

Карплус (83) ради на Универзитету у Стразбуру у источном делу Француске и Харварду (САД); Левит (66) је на Стенфорду (САД); док је Воршел (72) на Универзитету Јужна Калифорнија. Они ће поделити награду у висини од око милион евра. У складу са традицијом, лауреати ће примити медаље и награде на формалној церемонији у Штокхолму, 10. децембра, на годишњицу смрти Алфреда Нобела (1896), оснивача фондације из које се додељују награде. Прошле године ова награда је додељена Роберту Лефковицу и Брајану Кобилки (САД) за идентификацију класа ћелијских рецептора, као допринос од виталне важности у објашњавању како виши организми функционишу на молекулом нивоу.

КРАТКЕ БИОГРАФИЈЕ ЛАУРЕАТА

Марџин Карплус, рођен је 1930. године у Бечу у Аустрији. Дипломирао је 1950. год. на Харварду, САД.

Докторску дисертацију је радио у групи професора Линуса Паулинга на Калифорнијском Институту за Технологију (California Institute of Technology, Caltech) у Пасадени, САД, где је и докторирао 1953. Од 1953. до 1955. године био је на постдокторским студијама на универзитету Оксфорд у Великој Британији, где сарађује са професором Чарлсом Коулсоном (Charles Coulson). Од 1955. год. држи професорске позиције на Универзитету Илиноји (University of Illinois) у Колумбији, и на Харварду у Кембриџу, обе у Сједињеним Државама. Карплус је тренутно Professeur Conventionné на Универзитету у Стразбуру, Француска, и Theodore William Richards Professor of Chemistry, Емеритус, на Универзитету Харвард, САД. Проф. Карплус је у надзорном одбору неколико међународних научних часописа, као што су, Journal of Molecular Recognition и Journal of Computational Chemistry. Истакнути је члан Националне Академије Наука Сједињених Америчких Држава (National Academy of Sciences).

Његово истраживање је фокусирано на разумевање електронске структуре, геометрије и динамике молекула, који су од интереса у хемији и биологији. Такође се бави и молекулским моделовањем и вибрационом анализом. У његовој лабораторији је развијен и први софтвер за молекулску-механику и молекулску динамику протеина, под именом CHARMM. Касније је, од стране његових бивших доктораната и сарадника, по узору на CHARMM, развијено више сличних програма, као што су AMBER, GROMOS, GROMACS, NAMD, итд.

Мајкл Левит, је рођен 1947. године у Преторији, у Јужноафричкој Републици. Студирао је физику на Краљевском колеџу (King's College) у Лондону, Велика Британија, где је дипломирао 1967. Докторирао је 1972. у области компјутерске биологије на Гонвил и Кајус колеџу (Gonville and Caius College) у Кембриџу, у Великој Британији. Као ступендиста ЕМБО (European Molecular Biology Organization), провео је наредне две године на постдокторском усавршавању у групи Шнајор Лифсона (Shneior Lifson) на Вајцмановом Институту (Weizmann Institute of Science), у Реховоту, у Израелу. Затим се враћа у Велику Британију, где од 1974. до 1979. године као научни сарадник ради у МРЦ Лабораторији за молекуларну биологију, на Кембриџу (Cambridge). Од 1987. Левит је професор Структуралне Биологије на Стенфорду (Stanford University), у Калифорнији, САД. Истакнути је члан Националне Академије Наука САД-а (National Academy of Sciences) и Краљевског друштва хемичара (Royal Society of Chemistry).

Левит је највише познат по симулацијама молекуларне динамике ДНК и протеина, испитивању интеракција међу њима, као и развоју првог софтвера у ове сврхе. Нешто касније је заједно са Воршелом развио и први метод за предвиђање структура макромолекула.

Ариех Воршел је рођен 1940. године у Кибуц Сде Науму (Kibbutz Sde Nahum) у Израелу. Дипломирао је хемију са оценом *summa cum laude* на Технион универзитету (Technion) у Хаифу, у Израелу, током 1966. године. Затим је магистрирао 1967. и докторирао 1969. годи-

не у области физичке хемије, код проф. Шнајор Лифсона (Shneior Lifson) на Вајцмановом Институту (Weizmann Institute of Science) у Израелу. Две године постдокторског искуства је стекао на Харварду, у Америци, после чега се враћа на Вајцманов Институт. Од 1972. до 1976. године ради на Вајцмановом Институту и Лабораторији за молекуларну биологију, на Кембриџу (Cambridge) у Великој Британији. 1976. године постаје професор на Одсеку за хемију на Универзитету Јужна Калифорнија (University of Southern California, USC), где је остао да ради до данас као редовни професор хемије и биохемије.

Воршел је највише познат по својим радовима из области рачунарске биохемије и биофизике, а посебно по пионирским компјутерским симулацијама испитивања функција различитих биолошких система, и за развој онога што је данас познато као рачунарска/компјутерска ензимологија. Зачетник је развоја методе само-усаглашеног (*self-consistent*) рачунања електростатичке енергије у протеинима; радио је на развоју хибридног метода (квантно-механичког/молекуларно-механичког (QM/MM) приступа); увео је коришћење симулација молекуларне динамике за студирање биолошких процеса, као и употребу микроскопских термодинамичких циклуса за рачунање слободних енергија реакција у биолошким системима. Творац је програма ENZYMIХ и POLARIS, који се користе за молекуларно-динамичке симулације на ензимима и рачунања енергетике и кинетике хемијских реакција у њима.

Ариех Воршел је добитник многих награда и признања, укључујући годишњу награду Међународног друштва квантне биологије и фармакологије из 1993., Толманове медаље из 2003., Председничке награде за рачунарску биологију од стране Међународног друштва за квантну биологију и фармакологију из 2006., а 2012. године је награђен са Soft Matter and Biophysical Chemistry Award од стране британског Royal Society of Chemistry. Истакнути је члан Националне Академије Наука САД-а и британског Краљевског друштва хемичара.

ЗА ДАЉЕ ЧИТАЊЕ

Изабране публикације **Мартина Карплуса**:

- Protein Folding: A Perspective from Theory and Experiment, Christopher M. Dobson, Andrej Šali, Martin Karplus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37 (7), 868–893.
- The crystallographic structure of the aldose reductase–IDD52 complex shows direct proton donation from tyrosine 48, Federico Ruiz, Isabelle Hazemann, Andre Mitschler, Andrzej Joachimiak, Thomas Schneider, Martin Karplus, Alberto Podjarny, *Acta Crystallogr. Sect. D* **2004**, 60, 1347–1354.
- Asymmetric Synthesis of Pochonin \mathbf{E} and F, Revision of Their Proposed Structure, and Their Conversion to Potent Hsp90 Inhibitors, Ganesan Karthikeyan, Claudio Zambaldo, Sofia Barluenga,

Vincent Zoete, Martin Karplus, Nicolas Winssinger, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8978–8986.

Поглавља у књигама **Мартина Карплуса**:

- CHARMM: The Energy Function and Its Parameterization, Alexander D. MacKerell, Bernard Brooks, Charles L. Brooks, Lennart Nilsson, Benoit Roux, Youngdo Won, Martin Karplus, *Encyclopedia of Computational Chemistry* **2002**.

У фебруару 2010. год. *Journal of Molecular Recognition* је публикувао **Специјалну свеску посвећену Мартину Карплусу**. Ово издање је фокусирано на динамику процеса молекуларног препознавања, показујући различите стратегије како полазећи од статичког модела доћи до динамичког модела. У уводном раду Карплус истиче важност разматрања динамичких аспеката динамике молекуларног препознавања.

Изабране публикације **Мајкла Левита**:

- Ab initio protein structure prediction using a combined hierarchical approach, Ram Samudrala, Yu Xia, Enoch Huang, Michael Levitt, *Proteins Struct. Func. Bioinf.* **1999**, 37 (S3), 194–198.
- Simulating the minimum core for hydrophobic collapse in globular proteins, Jerry Tsai, Mark Gerstein, Michael Levitt, *Protein Sci.* **1997**, 6 (12), 2606–2616.
- Computer graphics in real-time docking with energy calculation and minimization, N. Pattabiraman, M. Levitt, T. E. Ferrin, R. Langridge, *J. Comput. Chem.* **1985**, 6 (5), 432–436.
- Folding of Nucleic Acids, G. E. W. Wolstenholme, Maeve O'Connor, *Ciba Foundation Symposium 7 - Polymerization in Biological Systems* **1972**, 147–171.

Изабране публикације **Ариех Воршела**:

- Incorporation of inter- and intramolecular forces in the calculation of crystal packing and lattice vibrations, E. Huler, A. Warshel, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1974**, 30 (7), 1822–1826.
- Simulations of ion current in realistic models of ion channels: The KcsA potassium channel, A. Burykin, C. N. Schutz, J. Villá and A. Warshel, *Proteins Struct. Func. Bioinf.* **2002**, 47 (3), 265–280.
- Multiscale simulations of protein landscapes: Using coarse-grained models as reference potentials to full explicit models, Benjamin M. Messer, Maite Roca, Zhen T. Chu, Spyridon Vicatos, Alexandra Vardi Kilshtain, Arieh Warshel, *Proteins Struct. Func. Bioinf.* **2010**, 78, 1212–1227.
- The empirical valence bond model: theory and applications, Shina C. L. Kamerlin, Arieh Warshel, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**.
- Towards Quantitative Computer-Aided Studies of Enzymatic Enantioselectivity: The Case of *Candida antarctica* Lipase A, Maria P. Frushicheva, Arieh Warshel, *ChemBioChem*, **2012**, 13, 215–223.
- Are Mixed Explicit/Implicit Solvation Models Reliable for Studying Phosphate Hydrolysis? A

Comparative Study of Continuum, Explicit and Mixed Solvation Models, Shina C. L. Kamerlin, Maciej Haranczyk, Arieh Warshel, *ChemPhysChem* 2009, 10, 1125–1134.

- Associative Versus Dissociative Mechanisms of Phosphate Monoester Hydrolysis: On the Interpretation of Activation Entropies, Shina C. L. Kamerlin, Jan Florián, Arieh Warshel, *ChemPhysChem* 2008, 9, 1767–1773.

Поглавља у књигама **Ариех Воршела:**

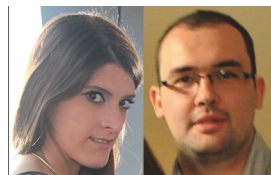
- Computer Simulation of Biological Molecules, Ariel Warshel, *Encyclopedia of Molecular Biology* 2002. The Empirical Valence Bond (EVB) Method, Arieh Warshel, Jan Florián, *Encyclopedia of Computational Chemistry* 2004.

Abstract

NOBEL PRIZE 2013 FOR CHEMISTRY FROM THE CYBER SPACE

Dragan M. POPOVIĆ, Department of Chemistry, Institute for Chemistry, Technology and Metallurgy, University of Belgrade, Njegoševa 12, 11000 Belgrade, Serbia

Nobel Prize 2013 for chemistry is awarded to three American scientists in the field of theoretical and computational chemistry. Awarded are: Prof. Martin Karplus (Université de Strasbourg, France and Harvard University, USA), Prof. Michael Levitt (Stanford University, Los Angeles, USA) and Prof. Arieh Warshel (University of Southern California, Los Angeles, USA) for development of the multi-scale models for the complex chemical systems. A brief overview of contributions, for which they have been awarded, is presented here.



Јована ШЕЈАТ, Хемијски факултет Универзитета у Београду, студент (e-mail: jovanasejat@yahoo.com)

Марко ИЛИЋ, Хемијски факултет Универзитета у Београду, студент (e-mail: marko.hem@gmail.com)

КСАНТАН

УВОД

Ксантан је полисахарид, који представља продукт излучивања бактерија из врсте *Xanthomonas campestris*. Употреба ксантана почиње ране 1960. године, када је група научника из САД, на челу са *Allene Rosalind Jeanes*, из тима за пољопривреду почела да изучава ксантан као биополимер. Одобрен је за употребу код животиња, након исцрпног истраживања токсичности. У комерцијалну употребу улази 1968. године, од када бива употребљиван као комерцијални адитив у прехранбеној индустрији у САД и Европи, са Е бројем Е415.¹

Ксантан гума добила је назив по врсти бактерија из које се изолује, *Xanthomonas campestris*. То је иста она бактерија, која на поврху које има лишће изазива црну трулеж на самом листу (карфиол, броколи, купус, блитва). Ова бактерија ствара љигаву и вискозну супстанцу која се користи као природни згушњивач и стабилизатор у прехранбеној индустрији, као и у козметичкој и фармацеутској индустрији.¹

ДОБИЈАЊЕ КСАНТАНА

Ксантан је комерцијално гледано најзначајнији микробиолошки полисахарид. То је хетерополисахарид, који се састоји од киселинских остатака D-глукозе, D-манозе и D-глукуронске киселине (слика 1), у молском односу 2.8 : 2 : 2. У индустријским постројењима ксантан се производи у аеробним условима, синтезом у којој се користи чиста култура *Xanthomonas campestris*, на одговарајућој хранљивој подлози.² То-

ком биосинтезе ксантана, највећи део шећера из хранљиве подлоге се конвертује у биополимер, док остатак обезбеђује енергију потребну за раст ћелија и полимеризацију молекула (слика 2). Ксантан гума је екстрацелуларни полисахарид наведене врсте бактерија, али и неких других облика микроорганизама. Добија се на хранљивим подлогама које поред наведених шећера, (у највећем броју случајева, глукоза), садрже и амонијум-хлорид, као и мешу аминокиселина и минерала.^{2,4}

ОСОБИНЕ КСАНТАНА

Ксантан је, као натријумова со, бела прашкаста супстанца (у облику ове соли се налази као комерцијални производ (слика 3)). Молекулска маса ксантана је већа од 10^6 Mdal. С обзиром на високу вредност молекулске масе, ксантан је у великој мери растворљив у води (у 1L воде раствара се око 2g, да би се добио гел идеалних особина). Овај биополимер се издваја од свих гелирајућих средстава још по неким особинама, које су доста различите, и поприлично необичне када су у питању биополимери великих молекулских маса, као што је висок степен псеудопластичности, висок вискозитет чак и при малим концентрацијама, стабилност и компатибилност са већином соли метала (при чему додатно гелирају), одлична растворљивост и стабилност у киселим и базним растворима. Такође се одликује великом отпорношћу на деградацију при повишеној температури и различитим рН вредностима.³ У већим количинама, ксантан је лаксатив. Овај нежељени ефекат је, срећом, примећен само при великим количинама,