

## KAM SE UBÍRÁ POČÍTAČOVÁ CHEMIE - ZAOSTŘENO NA MODELOVÁNÍ VĚTŠÍCH MOLEKUL

JAROSLAV KOČA

*Katedra organické chemie a Laboratoř struktury a dynamiky biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, e-mail: jkoca@chemi.muni.cz*

Došlo dne 12.III.1997

### Úvod

Tento článek není napsán jako review. Není proto opatřen rozsáhlým počtem citací, které by danou, dnes už značně širokou oblast, pokrývaly. V tomto smyslu odkazujeme na časopiseckou či knižní literaturu uvedenou dále. Tato stať je spíše zamyšlením, jehož obsah asi nejlépe vystihuje titul, zamyšlením, které je zajisté poplatné názoru pisatele. Předkládané sdělení se vyhýbá detailům. Jeho snahou je dotknout se metodicky důležitých problémů. Důvodem k sepsání pojednání je i současná situace na chemickém softwarovém trhu, která se vyznačuje tím, že nabízí celou řadu uživatelsky příjemných produktů. Ty umožňují provádět modelování molekul na zdánlivě vysoké a seriózní úrovni rychle zvládnutelným způsobem. Bohužel je asi pravda, že nic jiného nezhoršilo počítačové chemii renomé více, než právě takovýto software. Možnost velmi pohodlně ho využívat způsobila, že je nespecificky aplikován často značně nekvalifikovaně a lehkomyšlně, a výsledky pak mohou být daleko od skutečnosti. Proto jedním z úkolů tohoto textu je upozornit na možná úskalí a problémy spojené s aplikací počítačové chemie. Nepůjde o diskusi praktických zkušeností s konkrétním software, ale o úskalí metodická, na konkrétním software víceméně nezávislá.

Máme-li hovořit o počítačové chemii, měli bychom se nejprve pokusit tento obor definovat. Už to samo nebude snadné. V literatuře najdeme nejméně tři termíny, které mají co činit s naším tématem. Jsou to: Computer Chemistry, Computational Chemistry a Molecular Modeling.

Computer Chemistry (počítačovou chemii) chápe Ugi<sup>1</sup> jako opravdu obecný nástroj, který zahrnuje nejen řešení

chemických problémů pomocí počítače, ale zejména rozvíjení postupů molekulární logiky, zákonů molekulárního světa vyjádřených, spíše než klasickými prostředky infinitesimální matematiky, nástroji matematiky diskrétní (např. teorie grafů).

Computational Chemistry (Výpočetní chemie) je bezpochyby nejširší oblastí v rámci našeho tématu, či lépe řečeno terminologicky nejfrekvencovanější. Ani ona nemá přesnou definici. Jeden z klasiků výpočetní chemie, R. P. Schleyer, nabízí charakteristiku<sup>2</sup>: „...snaha modelovat všechny aspekty reálné chemie co možná nejpřesněji tak, že se dává přednost výpočtům před experimenty“. Dlužno dodat, že termín výpočetní chemie byl použit už předtím, aniž by byl blíže definován<sup>3</sup>. Je nutné si uvědomit, že výpočetní chemie není totožná s teoretickou chemií. Zatímco teoretická chemie je orientována na hledání teorií k vysvětlení či předpovědi experimentálních dat, výpočetní chemie aplikuje tyto teorie v konkrétních počítačových programech a ty pak umožňují modelovat reálné molekuly či molekulární systémy. Nebude asi příliš nadsazené říci, že obě disciplíny se vzájemně nejen doplňují, ale i potřebují.

Molekulové modelování je disciplínou, jež je dobře charakterizována už jedním z prvních pokusů o exaktní definici<sup>4</sup>: „...molekulová mechanika, což je empirický výpočet konformační energie, kombinovaná s počítačovou grafikou“. Prozíravou zůstala zejména druhá část definice - nedílnou součástí molekulového modelování je grafické zpracování informace. První část definice bychom měli doplnit a říci<sup>5</sup>: „Molekulové modelování je generování, manipulace a/nebo reprezentace realistických molekulových struktur a příslušných fyzikálně chemických vlastností“. Jde zde především o přívlastek realistický, protože vytvořit a na obrazovce počítače zobrazit model molekuly, jejíž délky vazeb a vazebné úhly se liší od reality o 20 či více procent, není problém.

Ze širokého spektra pojmů byly k úvodní diskusi vybrány tři výše uvedené, mnoho dalších jistě zbývá. K nim patří studium vztahů struktura - aktivita (QSAR), počítačem podporované návrhy molekul (Computer Aided Molecular Design), počítačová grafika, chemické databáze, jejich struktura a prohledávání, počítačové návrhy orga-

nických syntéz a kombinatorická chemie i řada technologických aplikací. To vše jsou oblasti, které mohou (ale nemusí) být podřízeny obecnějšímu termínu počítačová chemie.

O tom, že počítačová chemie má dnes již pevné místo v chemii jako takové, svědčí široké spektrum odborných časopisů, které se na tuto problematiku buď částečně nebo úplně specializují. Patří k nim: Journal of Chemical Information and Computer Sciences (vychází už 37 let), International Journal of Quantum Chemistry (30), Journal of Molecular Structure (30), Computers and Chemistry (21), Journal of Computational Chemistry (17), Theochem (16), Journal of Molecular Graphics (14), Journal of Computer-Aided Molecular Design (10), Journal of Molecular Modeling (3), Electronic Journal of Theoretical Chemistry (2) a řada dalších. Dva posledně jmenované představují novou generaci časopisů publikovaných elektronicky. Doba od zaslání článku do redakce k jeho vystavení v definitivní podobě na příslušném serveru trvá zpravidla několik málo týdnů, ale může být zkrácena pouze na několik dnů.

Předchozí oddíl snad ukázal šíři tématu i to, že je nemožné v jednom sdělení detailně diskutovat všechny směry. Proto se v následujícím zaměříme pouze na výpočetní chemii a to na její klíčové aspekty (z pohledu autora). Na tomto místě je třeba také poznamenat, že aplikace výpočetní chemie jsou často principiálně odlišné pro malé molekuly, molekuly střední velikosti a velké systémy, např. biopolymery. U malých molekul si můžeme dovolit použít velmi přesné metody výpočtu, zatímco u molekul větších jsme odkázáni na metody semiempirické či empirické. Zaměření tohoto článku odpovídá z větší části modelování středních a velkých systémů. Vhodnost té které metody pro molekuly určité velikosti je diskutována přímo v textu tam, kde je příslušná metoda zmíněna.

## První krok - generování 3-D obrazu molekuly

Reálná geometrie molekuly je dána pozicemi jednotlivých atomů v trojrozměrném prostoru. Jeden ze základních problémů, který provázel molekulové modelování v nejranějších stádiích jeho vývoje, byl převod molekuly ze dvou dimenzí (vzorec na papíře) do reálného světa tří rozměrů. Dnes je tento problém vcelku uspokojivě vyřešen a jeho řešení je obsaženo v každém softwarovém balíku. Postup vychází z rentgenostrukturních, eventuálně vysoce přesných teoretických (*ab-initio* kvantově chemických) dat

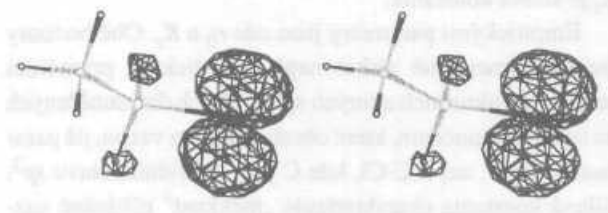
o geometrii malých molekul. Tato data se průměrují pro každý atomový typ (např.  $sp^3$  uhlík) či pro větší fragmenty (např. karbonyl, aminoskupinu apod.). Při generování 3-D souřadnic se pak celková geometrie skládá z geometrií menších fragmentů získaných výše uvedeným způsobem. Takto získané 3-D souřadnice nemusí vůbec být definitivní (postup je velmi necitlivý např. ke konformačním stavům), a tak při generování 3-D souřadnic je třeba značně obezřetnosti zejména u konformačně bohatých molekul. Budiž také poznamenáno, že výše uvedený postup se hodí pouze pro malé a střední molekuly (do velikosti peptidů, nukleotidů či oligosacharidů) a nemůže být použit např. pro biopolymery. Tam je nutné používat speciální metody daleko více závislé na experimentálních datech a na hledání analogie s nimi (homology modeling). Zájemce o tuto zajímavou oblast odkazujeme na literaturu<sup>6</sup>.

## Energie versus geometrie - základní vztah výpočetní chemie

Základním vztahem, od něhož se odvíjejí snad všechny další aplikace, je relace mezi energií molekuly či molekulárního systému na straně jedné a jejich geometrií na straně druhé. Zatímco geometrie je relativně dobře definována v rámci Bornovy-Oppenheimerovy aproximace<sup>7</sup> jako pevná pozice jader, charakterizace energie už ani zdaleka není v počítačové chemii tak jednoznačná. Energií může být chápána sterická energie produkovaná empirickými výpočty, ale také entalpie, elektronická energie či volná energie zahrnující entropii. S jistou dávkou zjednodušení lze říci, že existují dvě základní kategorie metod výpočtu energie - metody teoretické a metody empirické. Ty se liší nejen svým ideovým základem (teorie či experimentální data), ale také tím, jak zacházejí se dvěma základními komponentami molekuly - atomovými jádry a elektronovým obalem.

Teoretické metody výpočtu energie molekulárního systému jsou dnes synonymem pro metody založené na kvantové mechanice, které jsou dovedeny do stadia praktické aplikace v chemii jako metody kvantově chemické. Tyto metody nám kromě energie a geometrie molekuly poskytují více či méně přesnou informaci o tvaru a energiích molekulových orbitalů (pokud jsou založeny na teorii molekulových orbitalů). Zejména informace o HOMO (energeticky nejvyšším obsazeném) a LUMO (energeticky nejnižším neobsazeném) orbitalu je pro chemika důležitá a dobře interpretovatelná. Užitečné jsou i další informace

odvoditelné z elektronové situace: dipólový a multipólový moment, rozložení náboje (včetně poněkud diskutabilních parciálních nábojů na jednotlivých atomech), NMR, IČ a Ramanovy spektrální charakteristiky aj. Příklad zobrazení molekulového orbitalu je na obr. 1, kde je zobrazen HOMO orbital aniontu  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}^-$ .



**Obr. 1. Stereo zobrazení HOMO orbitalu aniontu  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}^-$ .** Z něho je jednoznačně patrné, že nositelem nukleofility molekuly je atom síry. Čtenáři, který není nadán schopností „číst“ stereo obrázky přímo, doporučujeme použití stereobrylí

Tento orbital je nositelem nukleofility molekuly. Z obrázku je dobře patrné, že nukleofilním centrem je v tomto případě atom síry, což je v souladu s představou chemika.

Výpočetní chemie používá dvě základní kategorie kvantově chemických metod, *ab-initio* a semiempirické. *Ab-initio* metody jsou schopné reprodukovat experimentální data bez použití empirických parametrů. Kvalita výsledků je závislá na velikosti báze (srv. např. <sup>8,9</sup>), tj. přesnosti aproximativního vystižení vlnové funkce, a na použité úrovni teorie. Obecně platí, že čím větší je počet funkcí báze, tím delší je výpočetní čas. Obecně ale nemusí platit, že čím větší je báze, tím lepší bude shoda výsledků s experimentem<sup>9</sup>. Je tomu tak proto, že při použití menší báze může dojít k náhodnému zrušení chyb s opačnými znaménky a „opticky“ pak výsledky vypadají lépe. Kvalita výsledků je do značné míry funkcí použité úrovně teorie. Ta je v zásadě dvojitá. Je to model, který nezahrnuje elektronovou korelaci, podle Hartreeho a Focka, HF, a modely elektronovou korelaci zahrnující. Z nich dnes samozřejmě nejvíce používaná je Mollerova-Plessetova formulace poruchové teorie se zahrnutím příspěvků do druhého řádu, MP2, která pro malé systémy přechází do rutinního použití tam, kde to má význam. Zahrnutí elektronové korelace znamená, že při výpočtu celkové energie se bere v úvahu energetický přírůstek vzešlý ze vzájemných korelovaných interakcí mezi jednotlivými elektrony. Úroveň HF je vhodná k získání předpovědí pro mnohé systémy. Poskytne obvykle dobrou informaci o geometrii stabilních molekul v základních stavech. Obecně ale platí, že úroveň HF je nedostačující. Platí to zejména pro modelování většiny tranzitních stavů, zá-

niků a vzniků vazeb, supramolekulárních komplexů a slabých interakcí obecně. Zde je nutné použít časově značně náročnější úroveň MP2. Zájemcům o praktické aspekty výpočtů *ab-initio* doporučujeme literaturu<sup>10</sup>.

Kvantová chemie *ab-initio* není ani zdaleka uzavřenou oblastí. Jedním ze směrů, v současné době velmi živě studovaným, jsou výpočty zahrnující „těžké“ prvky. Tento směr se potýká se třemi základními problémy: (i) počet elektronů a tím i orbitalů značně narůstá (např. při modelování stejné malé molekuly obsahující buď Ti nebo Hf naroste výpočetní čas ve druhém případě více než 200 krát), (ii) vliv elektronových korelací je obecně podstatně silnější než je tomu u lehkých atomů a (iii) relativistické efekty mohou nabývat značného významu. Např. pro molekulu AuH zkracují relativistické efekty délku vazby o 15 % a zvyšují vazebnou energii o 60 % (cit. <sup>12</sup>). Více se čtenář dozví v literatuře<sup>11,13</sup>.

Důležitým směrem, kterým se také ubírá současná kvantová chemie *ab-initio*, je další zpřesňování metod a jejich aplikace na velmi malé systémy. V této kategorii jsou v poslední době vyvíjeny zejména multireferenční verze metod zahrnující dynamickou korelační energii. K nim patří multireferenční poruchová teorie nebo multireferenční metody „coupled clusters“<sup>14</sup>.

Základním omezením metod *ab-initio*, zvláště těch, které používají velké báze a vysokou úroveň teorie, je značná časová náročnost a požadavky na paměť počítače. To v praxi znamená, že tyto metody jsou dnes prakticky aplikovatelné pouze na velmi malé systémy (pouze několik těžkých, tj. nevodíkových atomů). Tento nedostatek částečně odstraňují tzv. semiempirické kvantově chemické metody. Ty explicitně zahrnují pouze valenční elektrony (na rozdíl od *ab-initio*, které zahrnují všechny elektrony). Příspěvek všech dalších elektronů stejně jako hodnoty některých integrálů potřebných při výpočtu finálních molekulových orbitalů jsou substituovány empirickými parametry. Ty jsou získány buď experimentálními hodnotami nebo vysoce přesnými metodami *ab-initio*. V současné době jsou nejvíce používanými semiempirickými metodami AM1 (cit. <sup>15</sup>) a PM3 (cit. <sup>16</sup>). Semiempirické metody jsou kompromisem mezi rychlostí a přesností výpočtu. Jsou-li použity kvalifikovaným způsobem, mohou poskytnout velmi hodnotné výsledky srovnatelné s kvalitními experimentálními daty.

Při diskusi teoretických metod výpočtu energie by jistě bylo chybou neuvést metodu, která, zdá se, nabývá stále více na důležitosti. Je to teorie funkcionálu hustoty, „Density Functional Theory“, DFT. Přístup je založen na teorii

publikované Hohenbergerem a Kohnem<sup>17</sup>, která byla a je stále rozpracovávána. Podle této teorie je celková elektronická energie systému funkcí elektronové hustoty  $p$ . Ta se získá ze struktury molekulových orbitalů. DFT si získává popularitu ve srovnání s ostatními kvantově chemickými metodami zejména příznivým poměrem kvalita výsledků/výpočetní čas. K tomu přispívá fakt, že metody DFT zahrnují elektronovou korelaci. Funkcionály se obvykle rozdělují do dvou mezních skupin - lokální a nelokální. Lokální je funkcionál, v němž elektronová hustota  $p$  vystupuje jako jednoduchá funkce na rozdíl od nelokálního funkcionálu, kde vystupuje první nebo vyšší derivace funkce  $p$ . Kromě těchto dvou základních skupin se dnes používají také funkcionály hybridní. Elektronová hustota  $p$  se získává z lineárních kombinací atomových orbitalů, kterými mohou být běžně používané gaussovske funkce či Slaterovy orbitály, ale také tzv. planární vlny získané numericky. Ty pak umožňují studium relativně velkých systémů, zejména jsou-li periodické. Pro zájemce o hlubší studium této zajímavé oblasti uvádíme literaturu<sup>18</sup>.

Empirické metody výpočtu energie jsou založeny na představě, které se říká silové pole (Force Field) nebo také molekulová mechanika. Ta vychází z toho, že výsledná energie molekuly je součtem dílčích komponent, termů, např.:

$$E_{\text{tot}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{dih}} + E_{\text{elst}} + E_{\text{cros}}, \quad (1)$$

kde

$E_{\text{tot}}$  je celková energie molekuly,

$E_{\text{stretch}}$  je příspěvek energetických změn způsobených změnami délek vazeb („natahování“ či „smršťování“),

$E_{\text{bend}}$  je podíl modifikace vazebných úhlů,

$E_{\text{vdW}}$  je příspěvek van der Waalsovských interakcí, extrémně důležitý např. v supramolekulách,

$E_{\text{dih}}$  je příspěvek energie vyplývající ze změn dihedrálních úhlů,

$E_{\text{elst}}$  je součet příspěvků interakcí parciálních nábojů nebo např. interakcí dipólů vazeb.

V rovnici se případně mohou vyskytnout  $E_{\text{cros}}$  členy, které zahrnují společný příspěvek několika základních termů k celkové energii a popisují např., jak se změní energie molekuly, když dojde současně k modifikaci vazebného úhlu a změně délky vazby.

Každý z termů rovnice (7) je vyjádřen matematickým vztahem, v němž se vyskytují parametry získané buď empiricky nebo vysoce přesnými kvantově chemickými výpočty. Jako příklad uvádíme rovnici (2), která může být použita pro vyjádření termu  $E_{\text{stretch}}$ .

$$E_{\text{stretch}} = \sum_{\text{vazby}} K_r (r - r_0)^2, \quad (2)$$

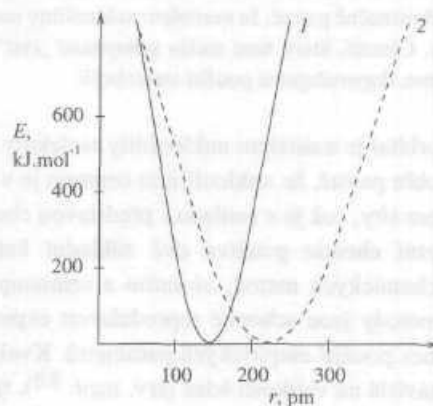
kde:

$r$  je délka příslušné vazby v počítané molekule,

$r_0$  je „ideální“ (klidová) délka příslušné vazby,

$K_r$  je silová konstanta.

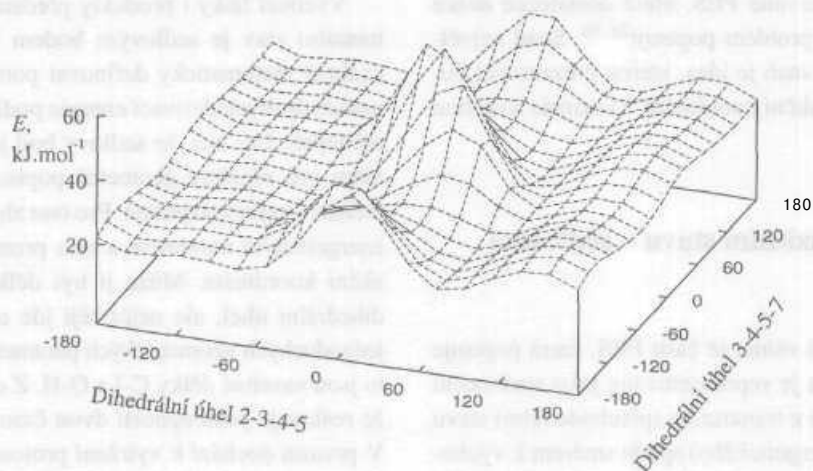
Empirickými parametry jsou zde  $r_0$  a  $K_r$ . Obě hodnoty lze experimentálně získat např. statistickým průměrem rentgenostrukturních a jiných spektrálních dat naměřených na souboru sloučenin, které obsahují danou vazbu, již parametrizujeme, např. C-Cl, kde C je v hybridním stavu  $sp^3$ . Silová konstanta charakterizuje „měkkost“ příslušné vazby, jak je to patrné z obr. 2.



Obr. 2. Závislost energie systému na délce vazby pro dvojice C-F (plná čára) a C-I (čárkovaná). Z grafu je patrné, že vazba C-I je „měkčí“ (její energetický příspěvek neroste tak prudce s její modifikací)

Na něm je také vidět, že potenciálová funkce (2) popisuje dobře chování vazby pouze v blízkém okolí skutečné vazebné délky a nemůže např. vůbec postihnout zánik vazby. Proto je molekulová mechanika vhodná zejména ke studiu konformačních změn. Pro analýzu energetického průběhu chemických reakcí je nutná speciální parametrizace tranzitních stavů či použití speciálních potenciálových funkcí, které jsou však výpočetně podstatně náročnější než výpočet podle rovnice (2).

Nevýhodou molekulové mechaniky ve srovnání s kvantově chemickými metodami je nutnost dobré parametrizace, což může být citlivá a časově náročná procedura. Proto je spektrum typů sloučenin, na něž lze použít molekulovou mechaniku, podstatně užší, než je tomu u metod kvantově chemických. Na druhé straně je nutné poznamenat, že metodami molekulové mechaniky lze počítat podstatně



Obr. 3. Konformační PES koncově blokovaného alaninu<sup>26</sup> vypočítaná molekulově mechanickým programem PMMX<sup>26</sup>. Energie je fakticky závislá pouze na hodnotách dvou dihedrálních úhlů

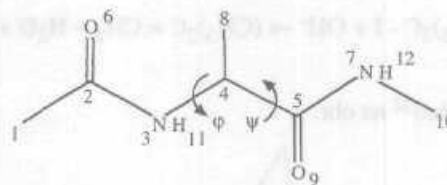
větší molekuly. Pro některé, např. biopolymery jako celek, je molekulová mechanika zatím jediná schůdná metoda.

Zevrubný přehled nejfrekventovanějších silových polí a jejich parametrizací nalezne čtenář v literatuře<sup>19</sup>. Patří k nim např. MM3 (cit. <sup>20</sup>), vhodné zvláště pro malé organické molekuly, OPLS (cit. <sup>21</sup>) k simulaci v roztocích, či AMBER (cit. <sup>22</sup>) a CHARMM (cit. <sup>23</sup>), která jsou používána zejména pro simulace biopolymerů.

Při studiu středně velkých molekul a zejména velkých systémů se v poslední době stále častěji uplatňují kombinované metody QM/MM, které jsou „hybridem“ molekulové mechaniky (MM) a kvantově chemických metod (QM). Tyto metody jsou v současné době velmi intenzivně studovány<sup>24</sup>. Jednou z oblastí, kde se mohou úspěšně uplatnit, je modelování reakcí bílkovin<sup>25</sup>.

## Hyperplochy potenciální energie - most mezi teoretickou a experimentální chemií

Jestliže energie versus geometrie je základním vztahem výpočetní chemie, pak máme co činit s funkcí, která tento vztah popisuje. V rámci Bornovy-Oppenheimerovy aproximace<sup>7</sup> se této funkci říká plocha potenciální energie nebo také hyperplocha pro vysokou dimenzionalitu prostoru, v němž je definována (geometrie molekuly je obecně popsána  $3N - 6$  souřadnicemi, kde  $N$  je počet atomů). Anglickému termínu „Potential Energy (hyper) Surface“, PES, by možná lépe odpovídal termín „povrch“, z hlediska matematického se ale zdá být lepší plocha. Problémy spojené



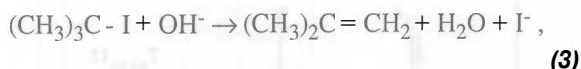
s PES jsou dvojího druhu - jak je vůbec získat a jak s nimi zacházet. Jednodušší je situace u konformačních změn, kde počet proměnných, které fakticky ovlivňují konformační chování, je omezen pouze na ty dihedrální úhly, které jsou pro něj důležité, tedy zejména volně rotovatelné jednoduché vazby. Pokud je taková vazba jediná nebo jsou dvě, můžeme tuto funkci dokonce znázornit (obr. 3).

Obrázek 3 představuje konformační PES koncově blokovaného alaninu vypočítanou molekulově mechanickým programem PMMX<sup>26</sup>. Tato PES byla získána<sup>27</sup> tak, že byla vytvořena „pravidelná mřížka“ hodnot obou dihedrálních úhlů a byla vypočítána energie v každém bodě této mřížky. Odtud je také název principiálně nejjednodušší metodiky získávání PES - „grid“. Je zřejmé, že počet bodů mřížky je exponenciálně závislý na počtu geometrických parametrů popisujících systém a na velikosti kroku mřížky. Tak např. pro dvě volně rotovatelné vazby a krok mřížky 10 stupňů je počet bodů mřížky  $36 \times 36 = 1296$ , ale pro pět vazeb a stejný krok už je to více než 60 milionů bodů, tedy hodnota na horní hranici výkonných počítačů. Protože chemika zajímá i konformační chování molekul s více než pěti volně rotovatelnými vazbami, nemluvě o studiu chemických reakcí, kde počet geometrických parametrů je podstatně vyšší, je jasné, že mřížka nebude cestou získání PES reálných chemických systémů. Snahy se proto zaměřují na získání těch

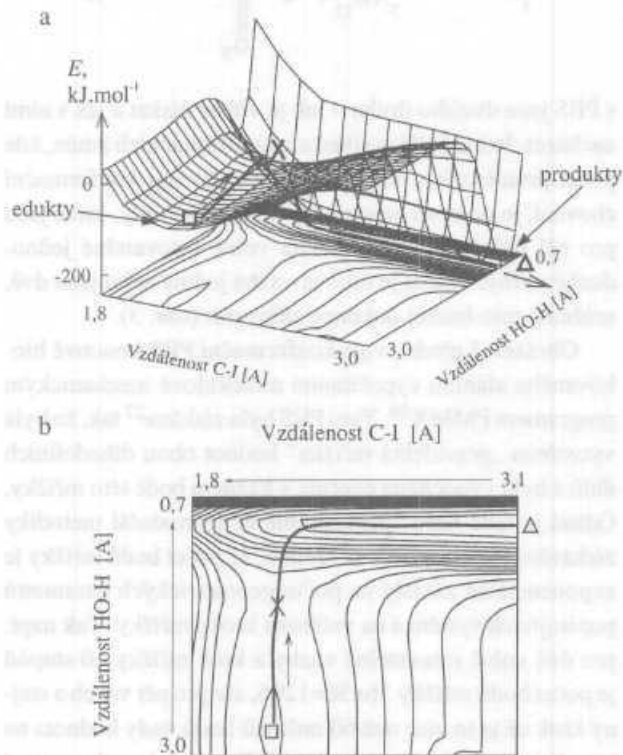
části značně komplikované PES, které dostatečně dobře studovaný chemický problém popisují<sup>28+30</sup>. Snad největším úspěchem těchto snah je idea, kterou prezentoval Fukui<sup>31</sup> jako „vnitřní reakční koordinátu“ (Intrinsic Reaction Coordinate).

## Vše začíná v tranzitním stavu - sedlovém bodě PES

Fukuiho přístup si všímá té části PES, která popisuje chemickou reakci. Ta je reprezentována jako sjednocení dvou cest. Jedna vede z tranzitního (přechodového) stavu cestou největšího (energetického) spádu směrem k výchozím látkám, druhá směrem k produktům reakce tak, jak je to pro eliminační reakci (1)



znázorněno<sup>32</sup> na obr. 4.



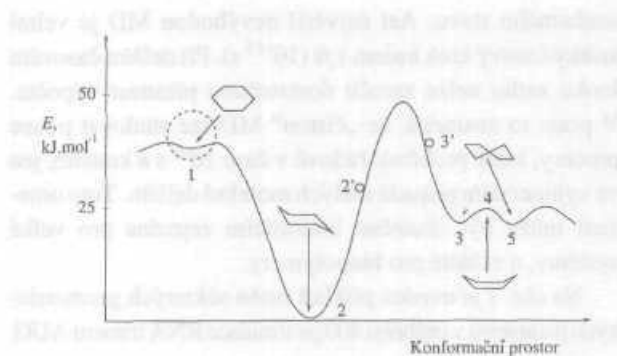
Obr. 4. Otisk chemické reakce na PES<sup>32</sup>. Reakce je kompozicí dvou cest. Jedna vede od eduktů (□) k tranzitnímu stavu (X), v němž ještě existuje stará vazba C-I a zároveň znatelně vzniká nová vazba HO-H. Druhá cesta vede od tranzitního stavu k produktům (Δ). Při tomto procesu radikálně zaniká vazba C-I

Výchozí látky i produkty představují minima na PES, tranzitní stav je sedlovým bodem PES, který lze zcela exaktně matematicky definovat pomocí vlastních hodnot matice druhých derivací energie podle geometrických proměnných. Lze říci, že sedlový bod je energetickým minimem pro všechny geometrii popisující ortogonální proměnné s výjimkou jediné. Pro onu zbývající je sedlový bod energetickým maximem a tuto proměnnou nazýváme reakční koordináta. Může jí být délka vazby, vazebný či dihedrální úhel, ale nejčastěji jde o kombinaci několika jednoduchých geometrických parametrů. U reakce na obr. 4 to jsou vazebné délky C-I a O-H. Z obrázku také vyplývá, že reakce je posloupností dvou časově následných kroků. V prvním dochází k vytržení protonu za vzniku vody, ve druhém potom k odštěpení I<sup>-</sup>. Přitom celá reakce je dovedena až k tranzitnímu stavu prvním krokem.

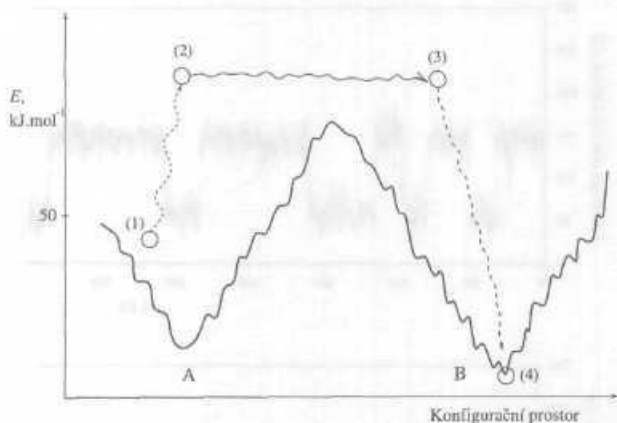
Zatímco z hlediska experimentálního chemika je zájem většinou soustředěn na výchozí či koncové energetické minimum, zájem počítačového chemika je obrácen do značné míry k tranzitnímu stavu, jehož znalost je pro něho daleko cennější. Je totiž daleko snazší nalézt vhodné cesty z tranzitního stavu do sousedních energetických minim než cesty opačné. Proto patří vyhledávání tranzitních stavů k současným fundamentálním problémům výpočetní chemie a je zcela jistě ještě daleko od uspokojivého řešení.

## Co je to optimalizace geometrie

Je velmi pravděpodobné, že trojrozměrný model molekuly generovaný postupem popsaným v jednom z předchozích paragrafů nebude naprosto přesný, tj. nebude mít minimální energii. Proto ho bude třeba optimalizovat. V praxi to znamená měnit postupně jeho geometrii tak, abychom dospěli k minimální energii, tj. abychom minimalizovali všechna pnutí v molekule či molekulárním systému. Tento na první pohled „nevinný“ úkol je jedním z dalších principiálních problémů výpočetní chemie. Je tomu tak proto, že jde o hledání globálního minima a obecně všech nízkoenergetických minim funkce mnoha proměnných, dříve diskutované PES. V literatuře je popsána řada technik sloužících tomuto cíli. Lze je rozdělit do dvou základních skupin - metody nevyužívající derivace a metody založené na prvních nebo druhých derivacích energie podle souřadnic (tedy podle geometrie). Do první skupiny patří metody, které jsou obvykle snáze implementovatelné na počítačích, ale jejich konvergence nebývá příliš dobrá. Hodí se zejména



**Obr. 5. Energetická charakteristika konformačního chování cyklohexanu.** Kromě učebnicových konformerů, židličky (2), a zkřížené vaničky (3,5), se může v některých silových polích vyskytnout také energetické minimum, v němž je molekula v planární geometrii. Dobře známá vaničková geometrie (4) je tranzitním stavem při konformačním přechodu mezi dvěma zkříženými vaničkovými konformery. Jestliže nyní při modelování budeme startovat z nějaké geometrie blízké bodu (1) schematicky znázorněno kruhem kolem bodu (1)), dovedou nás obvyklé gradientově metody optimalizace geometrie do minima (1). Podobně start v bodě 2' resp. 3' nás dovede do minima 2 resp. 3



**Obr. 6. Schematické znázornění počítačového postupu nazývaného simulované žíhání.** Nejprve je simulováno pomalé zahřívání molekuly (fáze 1 mezi body 1 a 2), po němž následuje uvolnění všech pnutí v molekule (fáze 2 mezi body 2 a 3) a nakonec je systém pomalu ochlazován (fáze 3 mezi body 3 a 4)

na na hledání minim takových funkcí, kde proměnné jsou v zásadě nekorelované. Pro efektivitu metod derivace využívajících je důležité, zda gradient či druhé derivace jsou vyjádřeny analyticky nebo se musí vyčísřit nějakou numerickou metodou. V druhém případě výpočetní náročnost výrazně vzrůstá. Zejména výrazné je to u metod využívajících druhé derivace, tedy pracujících se zakřivením ener-

getické funkce. V současné době se nejvíce osvědčilo kombinované použití nějaké gradientové metody, která dovede minimalizační proces do blízkosti minima, s metodami využívajícími druhé derivace, které dobře konvergují v blízkosti stacionárních bodů. Metody využívající derivace druhého řádu nelze zatím příliš úspěšně použít na velmi velké systémy (biopolymery) z důvodu značných paměťových i časových nároků. Pro hlubší informace může čtenář nahlédnout do literatury<sup>33</sup>. Na jednom příkladě se pokusíme ilustrovat, o jaký problém se jedná a jaká úskalí může přinést nekvalifikovanému uživateli softwarových balíků. Uvažujme molekulu cyklohexanu. Její konformační chování má v některých empirických silových polích energetickou charakteristiku znázorněnou na obr. 5.

Křivka vykazuje tři různá minima. Dvě z nich (2, 3) jsou dobře známé konformace, židličková a zkřížená vaničková. Třetí, mělké minimum (1), je často artefaktem výpočetní metody a představuje planární konformaci. Jestliže nyní při modelování budeme startovat z nějaké geometrie blízké bodu (1) (schematicky znázorněno kruhem kolem bodu (1)), dovedou nás obvyklé gradientově metody optimalizace geometrie do minima (1). Vyjdeme-li z geometrie 2' jako startovní, dostaneme správnou židličkovou konformaci. Začneme-li optimalizovat geometrii v bodě 3', skončíme ve zkřížené vaničkové konformaci, která je za normální teploty jen velmi málo zastoupena. Za povšimnutí stojí, že vaničková geometrie (4) je tranzitním stavem konformační interkonverze mezi dvěma zkříženými vaničkovými konformacemi.

Ještě komplikovanější je situace u větších molekul, zejména biopolymerů, zvláště proteinů. Energetická funkce těchto molekul obsahuje značné množství lokálních minim (viz. obr. 6) a pravděpodobnost, že při běžně provedené minimalizaci energie skončíme velmi daleko od některého z hledaných stavů (A) nebo (B), je velmi vysoká. Proto byly vyvinuty speciální metody, které pravděpodobnost nalezení „správného“ minima zvyšují. Jednou z nich je tzv. simulované žíhání, *simulated annealing*<sup>34</sup>.

Při něm je simulováno pomalé zahřívání molekuly (fáze 1 mezi body 1 a 2 v obr. 6.), po němž následuje uvolnění všech pnutí v molekule (fáze 2 mezi body 2 a 3) a nakonec je systém pomalu ochlazován (fáze 3 mezi body 3 a 4). Tento postup s velkou pravděpodobností dovede systém do globálního nebo jiného „rozumného“ minima. Simulované žíhání se ukázalo být velmi efektivní pro malé a středně velké molekuly. Pro biopolymery, zejména proteiny, však dosud neexistuje účinná počítačová metoda, která by s jistotou dovedla polymer z víceméně náhodné startovní geo-

metrie do finální nativní podoby (protein folding problem). Pro výpočetní chemii je také tato úloha velkou výzvou.

Výše uvedené problémy snad dostatečně ilustrují závažnost optimalizace geometrie ve vztahu k aplikovatelnosti a serióznosti výsledků získaných modelováním.

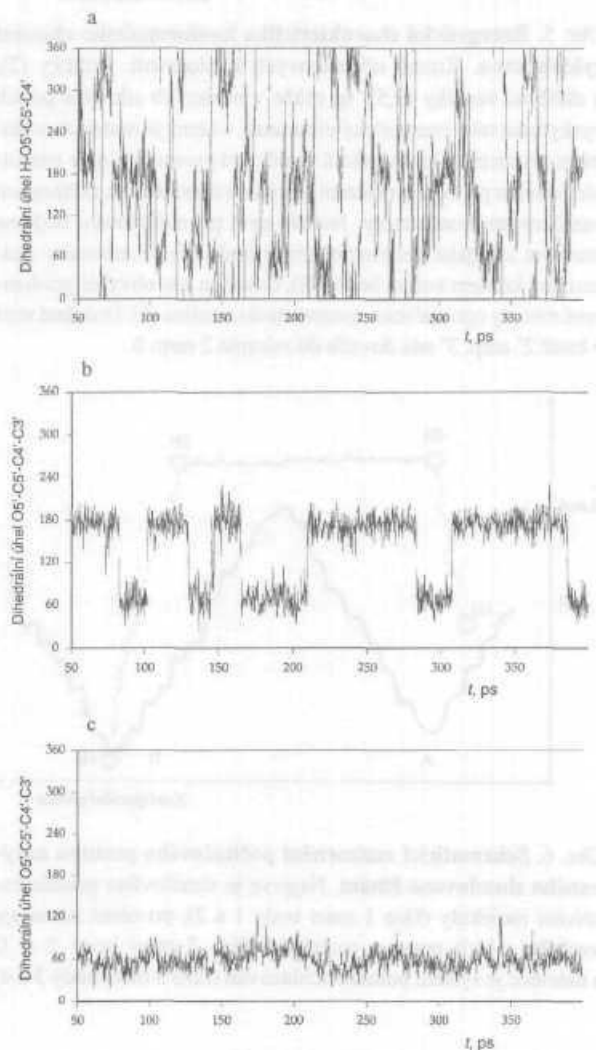
## Simulační metody - přechod k měřitelným veličinám komplikovanějších systémů

Předchozí oddíly ukázaly, co je jádrem znalosti poskytované výpočetní chemií o chemickém systému. Pokud je známa PES dostatečně přesně se všemi důležitými minimy a tranzitními stavy, pak mohou být použity standardní postupy statistické mechaniky k odvození partiční funkce, z níž pak mohou být počítány termodynamické veličiny. Tato úvaha je bohužel možná pouze pro systémy, kde entropický člen je zanedbatelný nebo víceméně konstantní (protože PES vyjadřuje potenciální, nikoliv volnou energii) a pro malé molekuly a jejich malé soubory v plynné fázi. Pokud chceme studovat „reálnější“ systémy kapalin, roztoků apod., či procesy, jako je adsorpce na povrchu, nebo pokud nás zajímá chování biomakromolekul, pak s výše uvedenými postupy nevystačíme. Je to proto, že komplikovanější systémy vykazují extrémně mnoho energetických minim, často velmi blízkých, tak mnoho, že je nelze známými metodikami nejen zpracovat, ale ani získat. Proto přesný popis PES je nahrazen některou ze simulačních metod. Jejich základní ideou je generovat velké množství (cca  $10^5$  a více) reprezentativních konfigurací, které mají obvykle tu vlastnost, že se jedna od druhé příliš neliší. To nevylučuje fakt, že tyto konfigurace se globálně mohou velmi lišit, protože je jich generováno velké množství. Simulační metody poskytují jednak strukturní, jednak termodynamické charakteristiky studovaného systému. Nejvíce používanými metodami jsou molekulová dynamika, MD a Monte Carlo, MC.

Molekulová dynamika MD se snaží popsat reálné pohyby molekuly či molekulárního systému, takto generovat „ensemble“ stavů a z něho pak počítat vlastnosti. Na výpočet pozicí a rychlostí jednotlivých atomů v čase jsou aplikovány Newtonovy pohybové rovnice klasické mechaniky a pomocí nich se získá vždy další pozice a rychlost každého atomu na základě předchozí. Tak je produkována posloupnost jednotlivých stavů, která se nazývá trajektorie. U MD je trajektorie posloupnost stavů v čase. MD je metoda přísně deterministická, což znamená, že jakýkoli stav systému v budoucnu se principiálně dá najít z jeho

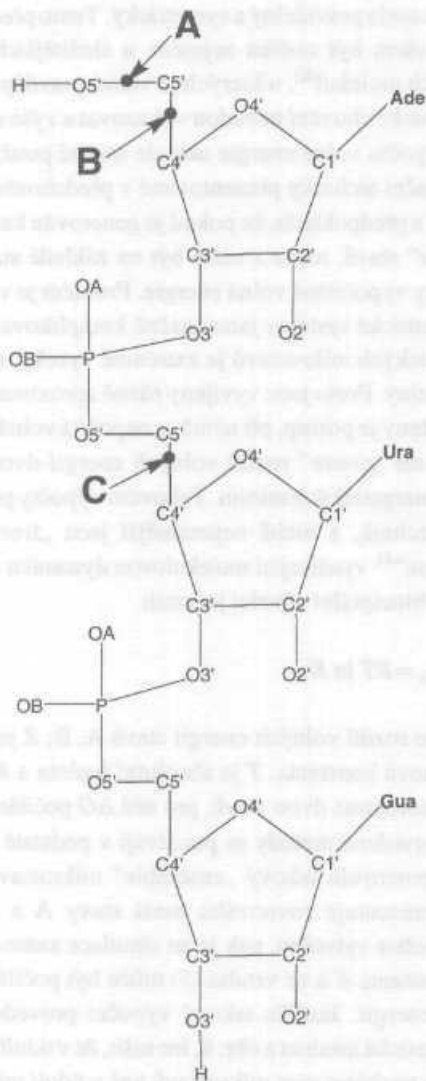
současného stavu. Asi největší nevýhodou MD je velmi krátký časový krok kolem  $1/s$  ( $10^{-15}$  s). Při delším časovém kroku zatím nelze zaručit dostatečnou přesnost výpočtu. V praxi to znamená, že „čistou“ MD lze studovat pouze procesy, které probíhají řádově v čase  $10^{-9}$  s a kratším, jen ve výjimečném případě malých molekul delším. Toto omezení může být skutečně limitujícím zejména pro velké systémy, a zvláště pro biopolymery.

Na obr. 7 je uveden příklad změn některých geometrických parametrů v průběhu 400 ps simulace RNA trimeru AUG.



**Obr. 7. Hodnoty některých geometrických parametrů RNA trimeru AUG v průběhu 400 ps trajektorie běhu molekulové dynamiky<sup>35</sup>. Molekula AUG byla solvatována 729 molekulami vody. Zatímco okrajové hydroxylové skupiny vykazují značnou mobilitu (a), páteřová část molekuly zůstává v průběhu simulace relativně stabilní (c). Koncové objemnější skupiny (b) jsou podle očekávání více mobilní než páteř, ale konformačně stabilnější než OH skupiny**





Simulace byla provedena ve vodném prostředí se zahrnutím 739 molekul solventu<sup>35</sup>. Z obrázku je dobře patrné jak rozdílné jsou časy konformačních změn probíhajících na jednotlivých částech molekuly. Zatímco páteřová část molekuly zůstává v průběhu simulace relativně stabilní, okrajové hydroxylové skupiny vykazují značnou mobilitu. Zájemcům o hlubší informace o molekulové dynamice lze doporučit dobře zpracovaný přehled<sup>36</sup>.

Metody Monte Carlo využívající generátory pseudonáhodných čísel k napodobení reálné situace, používáme obvykle tehdy, kdy známe základní zákony platné pro chování elementárních částí systému (např. jedné molekuly), ale jejich rozšíření na celý systém je buď značně komplikované nebo z technických důvodů nemožné. Makroskopické chování systému pak simulujeme mnoha

počítačem generovanými náhodnými pokusy na jeho mikročástech a ze statistiky usuzujeme na makroskopický projev. Monte Carlo je v tomto případě v podstatě synonymem náhodného prohledávání. Při generování MC trajektorie, či lépe řečeno řetězce stavů, je často používáno Metropolisovo kritérium<sup>37</sup>, podle něhož následující mikrostav systému je akceptován s pravděpodobností  $P$  vyjádřenou

$$P = \min \left\{ 1, e^{-\frac{E_2 - E_1}{k_B T}} \right\}, \quad (4)$$

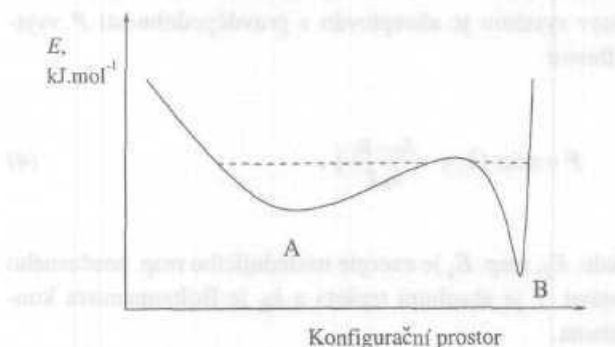
kde:  $E_2$ , resp.  $E_1$  je energie následujícího resp. současného stavu,  $T$  je absolutní teplota a  $k_B$  je Boltzmannova konstanta.

Vztah (4) fakticky znamená, že pokud je energie nového stavu nižší než energie stavu současného nebo stejná, je nový stav akceptován automaticky, pokud je tomu naopak, je nový stav akceptován v závislosti na hodnotě počítačem generovaného pseudonáhodného čísla. Přestože MC řetězce mají řadu podobných vlastností jako trajektorie MD, principiálně jsou zcela odlišné. Dobře je to vidět na vlivu absolutní teploty. Ta podstatným způsobem určuje, jak velké energetické bariéry v konformačním či konformačním prostoru mohou být v průběhu simulace překonány. Vysoká teplota použitá při simulaci MC (např. 1 000 K) zaručí, že simulace pokryje i ty části konformačního či konformačního prostoru, které jsou odděleně relativně vysokými bariérami (např. 80 kJ.mol<sup>-1</sup>), ovšem ne nutně všechny. Vysoká teplota u simulace MD sice zaručí principiálně totéž, ale se značným rizikem, že v průběhu simulace dojde k nevratné deformaci molekuly (např. roztržení vazby, denaturaci proteinu apod.). To patří k nevýhodám simulace MD. Naopak její předností proti MC je skutečnost, že každý nový stav je odvozen od předchozího „hladkým pohybem“ jednotlivých atomů odvozených z fyzikálních principů, na rozdíl od MC, kde pohyby jsou generovány náhodně. Zájemce o další informace o metodách Monte Carlo odkazujeme na literaturu<sup>36</sup>.

Pro standardní simulace Monte Carlo a molekulovou dynamiku se jako metoda výpočtu energie používá molekulová mechanika. Zcela speciální oblastí, v současné době se dynamicky rozvíjející, jsou metody kvantové (molekulové) dynamiky<sup>38</sup> a kvantové simulace Monte Carlo<sup>39</sup>. Tyto metody používají kvantově chemické metody výpočtu energie.

## Volná energie a solvatace - dvě výzvy do blízké budoucnosti

Uvažujeme situaci dvou stavů systému, která je znázorněna na obr. 8.



Obr. 8. Schematické znázornění průběhu křivky potenciální energie pro dva stavy (A, B), pro než bude potenciální energie výrazně odlišná od volné energie. Pro další vysvětlení srv. text

Na něm lze ilustrovat, že pokud budeme brát v úvahu pouze potenciální energii (či analogickou entalpii, sterickou energii apod.), bude podle boltzmannovské statistiky jistě populován více stav B než stav A. Pokud budeme ale sledovat skutečné zastoupení stavů A a B nějakou experimentální metodou, zjistíme srovnatelné nebo dokonce vyšší zastoupení stavu A. Je to způsobeno podstatně vyšší hodnotou entropického členu stavu A a celkově tedy jeho nižší volnou energií. Hodnota volné energie je opticky úměrná objemu oblastí pod čárkovanou čarou v obr. 8. Ta představuje hranici mikrostavů fakticky přispívajících k volné energii daného stavu. Výška této hranice je cca  $2-4 k T$  (tj. cca  $5-10 \text{ kJ.mol}^{-1}$  pro teplotu  $300 \text{ K}$ ). Čím větší objem (nebo lépe řečeno povrch) daná oblast má, tím víc mikrostavů v ní lze očekávat. I z tohoto hypotetického příkladu je patrné, že pro realistické modelování zejména komplikovanějších systémů nevystačíme pouze s výpočtem potenciální energie či jejích analogů, ale musíme se pokusit počítat volnou energii, tedy vzít v úvahu také entropický člen.

Problém výpočtu volné energie není jednoduchý a i přes svou důležitost není dosud plně zvládnut. Existují principiálně dvě kategorie metod výpočtu volné energie - analýza normálních vibrací a simulační metody. První kategorie poskytuje informace pouze o vnitřní dynamice, která může být dobře reprezentována malými harmonickými pohyby kolem každého lokálního minima PES. Řečeno jinak, předpokládá se, že tvar energetické křivky kolem lokálního

minimaje zcela pravidelný a symetrický. Tento předpoklad by měl ovšem být ověřen zejména u složitějších a více flexibilních molekul<sup>40</sup>, u kterých je velmi pravděpodobné, že harmonické chování nebudou vykazovat a výše uvedený postup výpočtu volné energie nebude možné použít.

Simulační techniky prezentované v předchozím oddíle vycházejí z předpokladu, že pokud je generován kanonický „ensemble“ stavů, může z něho být na základě statistické mechaniky vypočítána volná energie. Problém je v tom, že reálné chemické systémy jsou značně komplikované a počet realistických mikrostavů je extrémně vysoký, simulací nedosažitelný. Proto jsou vyvíjeny různé aproximace. Nejvíce rozšířený je postup, při němž se nepočítá volná energie samotná, ale „pouze“ rozdíl volných energií dvou stavů, obvykle energetických minim. Takovéto výpočty používají několik technik, z nichž nejznámější jsou „free energy perturbation“<sup>41</sup> využívající molekulovou dynamiku a Monte Carlo<sup>42</sup>. Principiální rovnicí je vztah

$$\Delta G_{A-B} = RT \ln K, \quad (5)$$

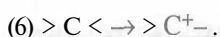
kde:  $\Delta G$  je rozdíl volných energií stavů A, B;  $R$  je univerzální plynová konstanta,  $T$  je absolutní teplota a  $K$  je rovnovážná konstanta dvou stavů, pro něž  $\Delta G$  počítáme.

Výše uvedené metody se používají v podstatě k tomu, aby byl generován takový „ensemble“ mikrostavů, který dobře reprezentuje rovnováhu mezi stavy A a B. Je-li takový soubor vytvořen, pak je ze simulace známa rovnovážná konstanta  $K$  a ze vztahu (5) může být počítán rozdíl volných energií. Jestliže takový výpočet provedeme pro dvě energetická minima z obr. 8, lze tušit, že v údolí minima A se bude nacházet více mikrostavů než v údolí minima B. Rovnovážná konstanta bude posunuta ve prospěch stavu A a ten tedy bude mít nižší volnou energii než B, řečeno jinak  $\Delta G_{A-B}$  bude záporné číslo.

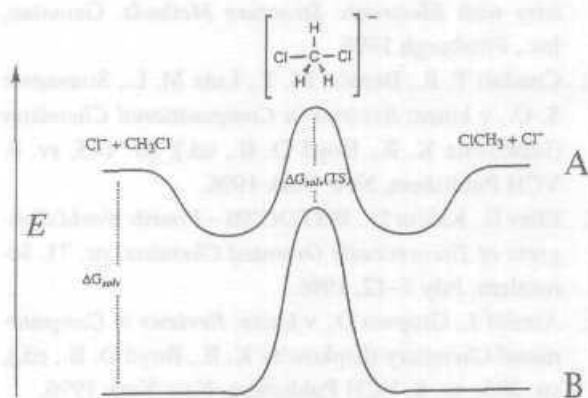
Obvyklým problémem výše uvedených postupů je pokrytí dostatečně dobře celý stavový prostor obou konfigurací, v tomto případě konfigurací A a B. MD to dokáže uspokojivě tehdy, když energetický rozdíl obou stavů není příliš velký (menší než cca  $2 k T$ , tj. asi  $5 \text{ kJ.mol}^{-1}$  při  $300 \text{ K}$ ) a tyto stavy nejsou odděleny příliš velkou energetickou bariérou (menší než cca  $5 k T$ , tj. asi  $13 \text{ kJ.mol}^{-1}$  při  $300 \text{ K}$ ). Tam, kde tyto podmínky nejsou splněny, „free energy perturbation“ metoda může selhat<sup>43</sup> a lepší vyhlídky na úspěch má MC. Tam je ovšem zase problémem příliš pomalá konvergence. I když důvod k optimismu nabízí vylepšená MC metoda publikovaná C. Stillm a spolupracovníky<sup>42</sup>, stoprocentně použitelné řešení výpočtu volné

energie po ruce není, a to zejména pro takové dva stavy, jejichž rozdíl volných energií je vyšší než cca 20 a více  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Pro zájemce o hlubší informace o výpočtu volné energie doporučujeme např.<sup>44</sup>.

Stejně komplikovaným a pro modelování a simulaci reálných systémů důležitým fenoménem jako volná energie je solvatace. Ta se může projevit výrazným ovlivněním hodnot energií, což v konečném důsledku vede k termodynamickému i kinetickému efektu. Některé procesy není možné bez zahrnutí solvatace počítačově studovat vůbec, např. generování karbokationtu, které je prvním krokem řady reakcí probíhajících monomolekulárním mechanismem



Vliv solvatace je dobře patrný na výsledcích získaných rozsáhlým studiem  $S_N2$  reakce<sup>45</sup>



**Obr. 9. Reakční koordináta  $S_N2$  reakce  $\text{Cl}^- + \text{CH}_3\text{Cl} \rightarrow \text{ClCH}_3 + \text{Cl}^-$  v plynné fázi (A) a ve vodném prostředí (B).** Solvatační energie výchozích látek či produktů je jiná než solvatační energie tranzitního stavu ( $\Delta G_{\text{solv}}(T,S)$ ), což vede ke změně aktivační bariéry reakce

Z obrázku je patrné, že solvatace má různý vliv na energii jak výchozích látek a produktů, tak tranzitního stavu. Mění tedy jak termodynamiku a kinetiku reakce, tak celý průběh reakční koordináty. Výpočetní chemie používá dva základní přístupy k simulaci solvatačních procesů a výpočtům solvatačních energií - explicitní zahrnutí solventu a model kontinua.

Simulace pomocí explicitního zahrnutí solventu, nejčastěji vody, jsou z principiálního hlediska dobře pochopitelné.

Solvent je přítomen v podobě jednotlivých molekul, které obklopují solvatanou látku v jedné neúplné, úplné nebo více solvatačních vrstvách. Výhodou takto prováděných simulací je možnost sledovat skutečné chování molekul solventu na povrchu solvatané látky a korelovat ho s měřitelnými nebo fenomenálně známými charakteristikami, jako jsou např. hydrofilita či hydrofobicita. Problém je v tom, že už pro středně velké systémy velikosti oligonukleotidů či peptidů je nutné do simulací zahrnout alespoň několik set, pro biopolymery několik tisíc molekul solventu, takže výpočet je přinejmenším časově velmi náročný, ne-li zcela neproveditelný. Pro velkou dimenzionalitu problému je pak takřka nemožné provádět minimalizaci energie díky extrémně velkému počtu energetických minim.

Alternativní přístup k řešení problému solvatace ve výpočetní chemii spočívá v tom, že jednotlivé molekuly solventu jsou nahrazeny spojeným mediem v prostoru, majícím jistou dielektrickou konstantu<sup>46</sup>. Tento model, tzv. kontinuum, musí být vytvořen tak, aby v prostoru reprezentoval jakýsi průměr přes možné konfigurace a rozložení solventu kolem solvatané látky. Z tohoto pohledu může jít o poněkud hrubou aproximaci, u níž je obtížné nebo principiálně nemožné počítat řadu charakteristik, které je možné odvodit při explicitním zahrnutí solventu, např. určení entalpické a entropické části volné energie. Je zřejmé, že každá z výše uvedených metod zahrnutí solventu do modelování a simulací má své výhody a nevýhody. V současné výpočetní chemii je oběma věnována značná pozornost. Zájemce o hlubší a detailnější informace odkazujeme na literaturu<sup>45,36</sup>.

## Závěr

Co se snažil předchozí text ukázat? Že počítačová či výpočetní chemie a molekulové modelování jsou dnes dobře etablované chemické disciplíny se širokou publikační základnou a řadou praktických úspěchů. Jedním z jejich nejzákladnějších cílů je návrh molekul s předem určenými vlastnostmi. Cílem tohoto zamyšlení nebylo diskutovat tento obecný cíl, ale dotknout se základních postupů, které jsou ke splnění tohoto cíle potřebné. K jeho dosažení je nutné použít řadu prostředků ať už hmotných (počítačový hardware a jiná speciální technická zařízení, např. prostředky pro trojrozměrné vidění) či nehmotných (software). K dosažení onoho cíle je také potřeba vyčíslit řadu fyzikálně chemických charakteristik či provést simulaci chování sys-

tému za různých podmínek. Výpočetní chemie a molekulové modelování operují dnes zejména ve dvou strategických směrech. Jsou to vědy o chemii živých soustav a materiálové vědy. I vzhledem k místu, které oba směry zaujímají v současné vědě jako takové, se nemusíme o budoucnost výpočetní chemie obávat. Možná je vhodné se při zamyšlení nad tím, co bude následovat, podívat do nedaleké minulosti. Uplynulých deset let přineslo dramatické změny ne v základu používaných teoretických metod, ale v úrovni jejich aplikace a interpretace. Výrazně se zvýšila procesorová kapacita. Výpočetní chemie se tak stěhuje z velkých výpočetních středisek na pracovní stoly jednotlivých pracovníků. Kvalitní výpočty lze dnes provádět nejen na pracovních stanicích ale také na levných procesorech např. Pentium Pro 200. Za mnohé vdčíme počítačové grafice, která dnes dokáže vizualizovat základní fyzikálně chemické charakteristiky a tím umožňuje jejich kvalitativně nové chápání. Ve stejném duchu, jeden ze směrů, od něhož můžeme očekávat mnohá příjemná překvapení v budoucnu, je virtuální realita a její aplikace v chemii. Ta nám totiž pravděpodobně umožní nejen odkrývat intimní místa malých molekul a zejména (bio)polymerů, ale také se těmito molekulami nebo jejich substráty na krátkou dobu stát a na „vlastní kůži“ tak zakusit např. „pocit“, který má malá molekula při průchodu kanálem v buněčné membráně.

Počítače jsou stále kvalitnější a výkonnější, počítačový software pokrývá širší aplikační oblasti, to ovšem nic nemění na skutečnosti, že problémy řeší lidé. Nikdo ze série nositelů Nobelovy ceny, kteří měli, byť někdy hodně vzdáleně, něco společného s počítačovou chemií (Pauling, Mulliken, Hoffmann, Fukui, Lipscomb, Marcus), nezískal toto ocenění a slávu za výpočty jako takové, i když provedené na nejvyšší známé úrovni teorie. Všichni získali pocty za to, že posunuli díky svým modelům úroveň metod a chemického vědění. A to bude o počítačové chemii platit jistě i do budoucna.

*Autor by rád poděkoval Mgr. Evě Fadrné, Mgr. Michalovi Kutému a Mgr. Zdeňku Křížovi za pomoc při přípravě grafického materiálu. Prof. M. Kratochvílovi a dr. L. Matyskovi patří dík za pročetí rukopisu a kritické připomínky k němu. Poděkování patří také neznámému recenzentovi za podnětné návrhy, které přispěly ke zlepšení rukopisu.*

#### LITERATURA

1. Ugi I., Bauer J., Bley K., Dengler A., Dietz A., Fontain E., Gruber B., Herges R., Knauer M., Reitsam K.,

- Stein N.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **32**, 201 (1993); Ugi I., Bauer J., Blomberger K., Brandt J., Dietz A., Fontain E., Gruber B., v. Scholley-Pfab A., Senff A., Stein N.: *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* **34**, 3 (1994).
2. Schleyer P. v. R.: *Workshop on Molecular Mechanics*. Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, prosinec 1985.
3. Srv. např. Clementi E.: *J. Phys. Chem.* **84**, 2122 (1980).
4. Trost B. M.: *Science* **227**, 908 (1985).
5. Hopfinger A. J.: *J. Med. Chem.* **28**, 1133 (1985).
6. Srov. např. Holtje H. D., Folkers G.: *Molecular Modeling. Basic Principles and Applications*. VCH, New York 1996.
7. Born M., Oppenheimer R.: *Ann. Phys.* **84**, 457 (1927).
8. Davidson E. R., Feller D.: *Chem. Rev.* **86**, 681 (1986).
9. Feller D., Davidson E. R., v knize: *Reviews in Computational Chemistry* (Lipkowitz K. B., Boyd D. B., ed.), str. 1, sv. 1. VCH Publishers, New York 1990.
10. Srv. např. Foresman J. B., Frisch A.: *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Gaussian, Inc., Pittsburgh 1996.
11. Cundari T. R., Benson M. T., Lutz M. L., Sommerer S. O., v knize: *Reviews in Computational Chemistry* (Lipkowitz K. B., Boyd D. B., ed.), str. 145, sv. 8. VCH Publishers, New York 1996.
12. Eliav E., Kaldor U.: *WATOC'96 – Fourth World Congress of Theoretically Oriented Chemists*, str. 71. Jerusalem, July 7-12, 1996.
13. Almlöf J., Gropwn O., v knize: *Reviews in Computational Chemistry* (Lipkowitz K. B., Boyd D. B., ed.), str. 203, sv. 8. VCH Publishers, New York 1996.
14. Bartlett R. J., Stanton J. F., v knize: *Reviews in Computational Chemistry* (Lipkowitz K. B., Boyd D. B., ed.), str. 65, sv. 5. VCH Publishers, New York 1994.
15. Dewar M. J. S., Zoebisch E. G., Healy E. F., Stewart J. J. P.: *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3902 (1985).
16. Stewart J. J. P., v knize: *Reviews in Computational Chemistry* (Lipkowitz K. B., Boyd D. B., ed.), str. 45, sv. 1. VCH Publishers, New York 1990.
17. Hohenberg P., Kohn W.: *Phys. Rev.* **136B**, 864 (1964).
18. Nalewajski R. F. (Ed.): *Density Functional Theory I-IV*. Topics in Current Chemistry, Vol. 180-183. Springer Verlag, Vídeň 1996.
19. Osawa E., Lipkowitz K., B., v knize: *Reviews in Computational Chemistry* (Lipkowitz K. B., Boyd D. B., ed.), str. 355, sv. 6. VCH Publishers, New York 1995.

20. MM3(92,94), QCPE, Creative Arts Building 181, Indiana University, IN 47405.
21. Jorgensen W. L.: *J. Phys. Chem.* *90*, 1276 (1986).
22. Pearlman D. A., Case D. A., Caldwell J. C., Seibel G. L., Singh U. C., Weiner P. K., Kollman P. A.: *AMBER, Molecular Dynamics Simulation Package*. University of California, San Francisco 1991, 1994.
23. Brooks B. R., Bruccoleri R. E., Olafson B. D., States D. J., Swaminathan S., Karplus M.: *J. Comp. Chem.* *4*, 187(1983).
24. Gao J., v knize: *Reviews in Computational Chemistry* (Lipkowitz K. B., Boyd D. B., ed.), str. 119, sv. 7. VCH Publishers, New York 1996.
25. Warshel A.: *Computer Modeling of Chemical Reactions in Enzymes and Solutions*. John Wiley & Sons Inc., New York 1991.
26. Koča J., Carlsen P. H. J.: *J. Mol. Struct.* *291*, 271 (1993).
27. Kříž Z., Koča J.: Nепублиkované výsledky.
28. Koča J.: *Theor. Chim. Acta* *80*, 29 (1991).
29. Koča J.: *Theor. Chim. Acta* *80*, 51 (1991).
30. Koča J.: *J. Mol. Struct. (Theochem)* *308*, 13 (1994).
31. Fukui K.: *J. Phys. Chem.* *74*, 4161 (1970).
32. Kutý M., Koča J.: Nепублиkované výsledky.
33. Schlick T., v knize: *Reviews in Computational Chemistry* (Lipkowitz K. B., Boyd D. B., ed.), str. 1, sv. 3. VCH Publishers, New York 1992.
34. Kirkpatrick S., Gellat C. D., Vecchi M. P.: *Science* *220*, 671 (1983);  
Wilson S. R., Cui W., Moscuwitz J. W., Schmidt K. E.: *J. Comput. Chem.* *12*, 342 (1991).
35. Fadrná E., Koča J.: Nепублиkované výsledky.
36. Leach A. R.: *Molecular Modeling. Principles and Applications*. Addison Wesley Longman Ltd., Essex 1996.
37. Metropolis N., Rosenbluth M. N., Teller A., Teller E.: *J. Chem. Phys.* *21*, 1087 (1953).
38. Srv. např. Bornemann F. A., Nettesheim P., Schutte C.: *J. Chem. Phys.* *105*, 1074 (1996).
39. Srv. např. Tuzun R. E., Noid D. W., Sumpter B. G.: *J. Chem. Phys.* *705*, 5494 (1996).
40. Burkert U., Allinger N. L.: *Molecular Mechanics*. ACS Monograph 177, ACS, Washington D.C. 1982.
41. Lybrand T. P., v knize: *Reviews in Computational Chemistry* (Lipkowitz K. B., Boyd D. B., ed.), str. 295, sv. 1. VCH Publishers, New York 1990.
42. Srv. např. Senderowitz H., Guarnieri F., Still W. C.: *J. Am. Chem. Soc.* *117*, 8211 (1995).
43. Guarnieri F., Still W. C.: *J. Comput. Chem.* *15*, 1302 (1994).
44. Kollman P. A.: *Chem. Rev.* *93*, 2395 (1993).
45. Srv. např. Cramer C., Truhlar D.G., v knize: *Reviews in Computational Chemistry* (Lipkowitz K. B., Boyd D. B., ed.), str. 1, sv. 6. VCH Publishers, New York 1995.
46. Srv. např. Rivail J. L., Rinaldi D., Ruiz-López M. F., v knize: *Theoretical and Computational Models for Organic Chemistry* (Formosinho S. J., Czismadia I. G., Arnaut L. G., ed.). Kluwer, Dordrecht 1991.

**J. Koča** (*Department of Organic Chemistry and Laboratory of Biomolecular Structure and Dynamics, Faculty of Science, Masaryk University, Brno*): **Where Does Computer Chemistry Move - Focused on Larger Molecules Modelling**

Current trends in computer and computational chemistry are briefly discussed. Basic methods are mentioned and their advantages and pitfalls are considered. Fundamental problems for the near future are also pointed out.