

# KVANTUMKÉMIAI MÓDSZEREK

KAPUY EDE

BME Fizikai Intézet  
Kvantumelméleti Kutató Csoport, Budapest

A kvantumelméletnek a kémiában és a biológiában való alkalmazását kvantumkémianak, illetve kvantumbiológiának nevezik. A kvantumelmélet alkalmazásának két oldala van. Egyrészt segítséget nyújt a mikroszkópos szintű jelenségek megértéséhez, másrészt lehetővé teszi, hogy fizikai és kémiai állandókat pusztán elméleti úton meghatározzunk. Az utóbbi aspektus a nagykapacitású elektronikus számítógépek megjelenése után került előtérbe, mi a továbbiakban kizárólag ezzel foglalkozunk.

Atommagokból és elektronokból álló mikroszkópos rendszerek állapotát egy  $\Psi$  hullámfüggvény írja le, amely a részecskék koordinátáinak és az időnek függvénye. Ha ezt a függvényt ismerjük, kiszámíthatjuk a rendszer fizikai és kémiai állandóit. A rendszer lehetséges energiaállapotait leíró  $\Psi_\kappa$  hullámfüggvényeket a

$$\hat{H}\Psi_\kappa = E_\kappa\Psi_\kappa$$

ún. időtől független Schrödinger-egyenlet megoldásával határozhatjuk meg, amelyben  $E_0, E_1, \dots, E_\kappa, \dots$ , a rendszer  $0, 1, \dots, \kappa, \dots$ , állapotainak energiái. Ha az elektronok és az atommagok mozgását Born és Oppenheimer szerint szétválasztjuk, minden  $E_\kappa$  energia a magok koordinátáinak függvénye, és azt a potenciáletteret írja le, amelyben, az adott állapotban, a magok mozognak. Ennek minimumai felelnek meg a stabilis magelrendeződéseknek. Az egyenlet megoldása, vagyis a  $\Psi_\kappa$  hullámfüggvények és az  $E_\kappa$  energiák meghatározása közelítő módszerekkel történhet. A közelítő módszerek közül kiemelkednek az ún. ab inició módszerek, amelyeket az jellemez, hogy a rendszer összes elektronját figyelembe veszik és az atomi állandókon kívül nem használnak fel tapasztalati adatokat. A legfontosabb ab inició módszerek alapja az ún. függetlenrészecske- vagy Hartree–Fock-modell, amely egy  $N$ -elektronból álló rendszer hullámfüggvényét determináns alakjában veszi fel:

$$\Psi_{\text{HF}} = (N!)^{-\frac{1}{2}} \det \begin{vmatrix} \psi_1(1) & \psi_1(2) & \dots & \psi_1(N) \\ \psi_2(1) & \psi_2(2) & \dots & \psi_2(N) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \psi_N(1) & \psi_N(2) & \dots & \psi_N(N) \end{vmatrix}$$

A determináns elemei olyan  $\psi_i$  függvények, amelyek egyetlen elektron koordinátáitól függenek. Ezeket a függvényeket úgy határozzuk meg, hogy a  $\Psi_{\text{HF}}$  hullámfüggvénnyel számított  $E_{\text{HF}}$  energia minimális legyen, ami akkor következik be, ha a  $\psi_i$ -k eleget tesznek az ún. Hartree—Fock-egyenleteknek. Az utóbbiak egyelektron-egyenletek, ezért megoldásuk jóval egyszerűbb, mint a fenti Schrödinger-egyenleté. A  $\psi_i$  egyelektron-függvényeket rendszerint ismert  $\varphi_\mu$  elemi függvények, ún. bázisfüggvények szerint sorba fejtik

$$\psi_i = \sum_{\mu} c_{i\mu} \varphi_{\mu},$$

és a  $c_{i\mu}$  együtthatókat határozzák meg (Hartree—Fock—Roothaan-módszer). Általában minél több bázisfüggvényt alkalmazunk, annál pontosabb eredményt nyerhetünk, de a bázis növelésével nő a számítási munka mennyisége is.

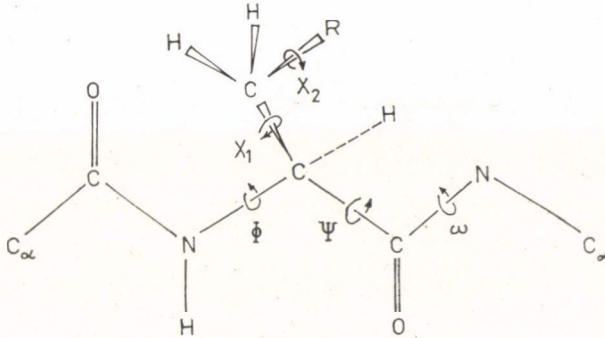
A Hartree—Fock-módszerrel nyert hullámfüggvény természetesen csak közelítőleg írja le a rendszer állapotát, mivel az elektronoknak csak „átlagos” kölcsönhatását veszi figyelembe. Pontosabb leíráshoz figyelembe kell venni az elektronok „pillanatnyi” kölcsönhatását is (elektronkorreláció) [3].

A Hartree—Fock-módszer alkalmazásához szükséges számítási munka rohamosan nő a rendszer elektronjainak  $N$  számával. Ezért nagyobb rendszerek tárgyalására olyan közelítő módszereket alkalmaznak, amelyek nem vesznek figyelembe minden elektront, illetve az atomi állandókon kívül más mért adatot is felhasználnak (ún. félempirikus módszerek). Legismertebbek ezek közül a csupán a vegyértékelektronokat figyelembe vevő Extended Hückel, CNDO, INDO, MINDO és PCILO módszerek [3, 6]. A nem ab inició módszerek kevesebb számítási munkát igényelnek, de csak kellő kritikával alkalmazhatók, mivel az eredmények kevésbé megbízhatóak.

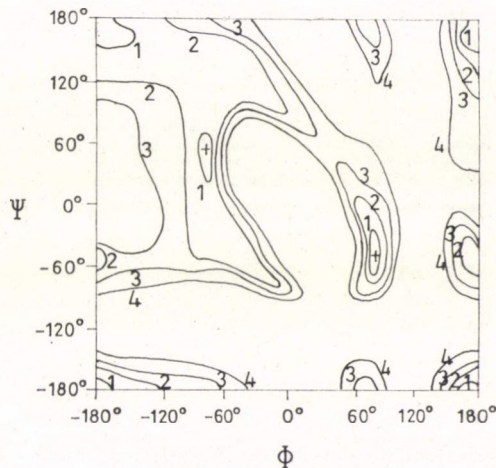
A kvantumkémiai módszerek alkalmazását a gépidőigényesség korlátozza. A korlát azonban nem merev, mivel a számítástechnikai eszközök fejlődésével egyre nagyobb részecskeszámú rendszerek irányába tolódik el. Ma már több olyan módszerrel rendelkezünk, amelyekkel a biológiát és az orvostudományokat érdeklő molekulák is tárgyalhatók elméletileg. Ily módon olyan információkat nyerhetünk, amelyek hasznos, sokszor nélkülözhetetlen kiegészítői a fizikai és kémiai kísérleti módszerekkel nyerhető adatoknak. Az alábbiakban, nem törekedve teljességre, bemutatjuk az alkalmazások jellegzetesebb példáit.

A szabad (izolált) molekula tárgyalása felvilágosítást nyújt a molekula alakjáról (geometriájáról vagy konformációjáról), amelyet akkor vesz fel, ha csak belső erők hatnak rá. Szobahőmérsékleten az atommagok kinetikus energiája alacsony, tehát az  $E_{\text{x}}$  potenciálfelületen nagy valószínűséggel a minimumok közelében tartózkodnak. Meghatározván tehát  $E_{\text{x}}$ -t, mint a magkoordináták függvényét, kijelölhetjük azokat a tartományokat a minimumok köze-

lében, amelyben az atommagok tartózkodnak, vagyis megadhatjuk a molekula legvalószínűbb konformációját.  $E_x$ -t mint a magkoordináták függvényét szintvonalas térképekhez hasonlóan ábrázolhatjuk (ún. konformáció-térképek).



1. ábra. Polipeptid lánc részlete. A konformációt a beírt  $\Phi$ ,  $\Psi$ ,  $\omega$ ,  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ , ... szögek rögzítik. A kiindulási helyzet ( $0^\circ$ ) cisz-planáris konformáció, pozitív szög az óramutató járásával megegyező, negatív szög az óramutató járásával ellentétes forgatásnak felel meg. Az ábra síkjában fekvő peptidlánc konformációja transz-planáris ( $\Phi = \Psi = 180^\circ$ )

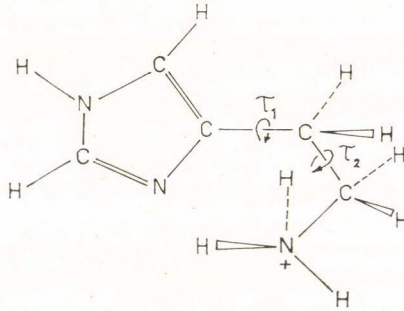


2. ábra. Elméletileg számított konformációs „térkép” alanin-savmaradékot tartalmazó dipeptid-modellre. A modell-molekula energiáját mint a  $\Phi$  és  $\Psi$  szögek függvényét ( $\chi_1 = 0$ ) szintvonalas térképpel ábrázoltuk. Az energia zéruspontját annak minimális értékével vettük azonosnak, amelyet a térképen keresztrel (+) jelöltünk. A szintvonalak az azonos energiájú pontokat kötik össze, és az alábbi energiáknak felelnek meg: 1 = 4,2 kJ/mol, 2 = 12,6 kJ/mol, 3 = 16,7 kJ/mol, 4 = 25,1 kJ/mol

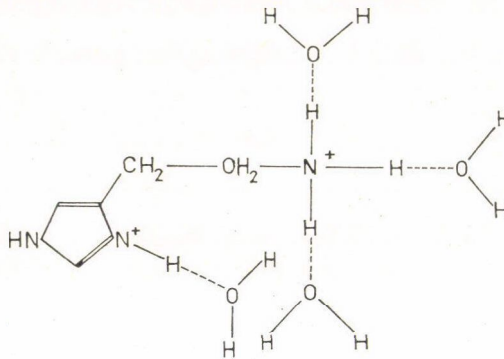
Az 1. ábrán feltüntetettük a peptidlánc egy részletét, amelynek konformációját a  $\Phi$ ,  $\Psi$ ,  $\omega$ ,  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ , ... szögekkel adhatjuk meg. A  $C_x$  jelű atomokat metil csoportokkal helyettesítve, egyébként csak az ábrán feltüntetett atomokat véve figyelembe, alanin savmaradék esetén a 2. ábrán feltüntetett konfor-

mációs térképet kapjuk. Noha a modell csak a közvetlen, ún. rövid hatótávolságú kölcsönhatásokat veszi figyelembe, a kísérletekkel összhangban álló eredményeket szolgáltat [8].

A modell ebben a formában vákuumban lévő izolált molekulákat ír le, elhanyagolja azoknak a környezettel (pl. oldószermolekulákkal) való kölcsönhatását. Az *oldószer hatására* azonban a konformáció is megváltozik, ami el-



3. ábra. A hisztamin-kation konformációja

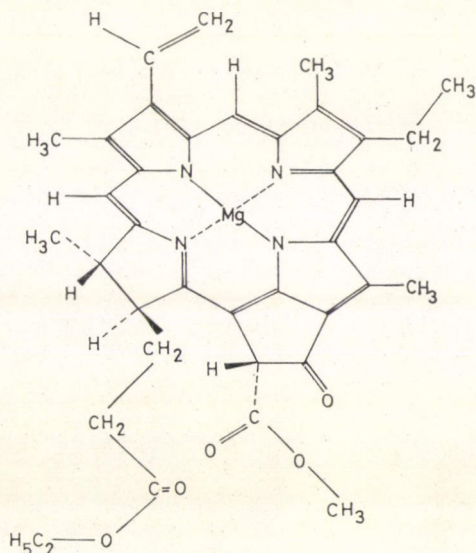


4. ábra. Vízmolekulák kötődési helyei a hisztamin-kationban

méleti számításokkal is kimutatható. A hisztamin kation konformációját a  $\tau_1$  és  $\tau_2$  szögekkel rögzíthetjük (3. ábra). Elméleti számítások szerint izolált állapotban legstabilisabb konformációja: *gauche*,  $\tau_1 = 30^\circ$  és  $\tau_2 = -60^\circ$  szögekkel. A hidratáció hatása elméleti számításokkal jól követhető. A hisztamin kationhoz négy  $H_2O$  kapcsolódik hidrogénkötéssel (4. ábra). Ezeket a molekula részeként figyelembe véve a számítások azt mutatják, hogy a konformáció a víz hatására lényegesen megváltozik: *gauche* ( $\tau_1 = \pm 60^\circ$ ,  $\tau_2 = \pm 60^\circ$ ) és *transz* ( $\tau_1 = \pm 30^\circ$ ,  $\tau_2 = \pm 180^\circ$ ) minimumokat kapunk, az utóbbiak tartománya nagyobb, ezért oldatban *transz* a legvalószínűbb konformáció, megegyezően a kísérleti eredményekkel [9].

Jelenleg a *fotoszintézisben* szerepet játszó klorofill-származékok a legnagyobb molekulák, amelyekre ab inió szintű vizsgálatokat végeztek. Ezek közül az 5. ábrán feltüntetett etil-klorofillid-*a* tartalmazza a legtöbb elektront:  $N = 340$ . A vizsgálatok hasznos felvilágosítást nyújtottak a fény elnyelésében szerepet játszó molekulapályák energiájáról és töltéeloszlásáról [1].

A kvantumkémiai módszerek végtelen nagy rendszerekre is alkalmazhatók, ha azok periodikusan ismétlődő egységekből épülnek fel. Ilyenek a biopolimerek (proteinek, DNS), amelyeknek *elektromos vezetési tulajdonságai* már



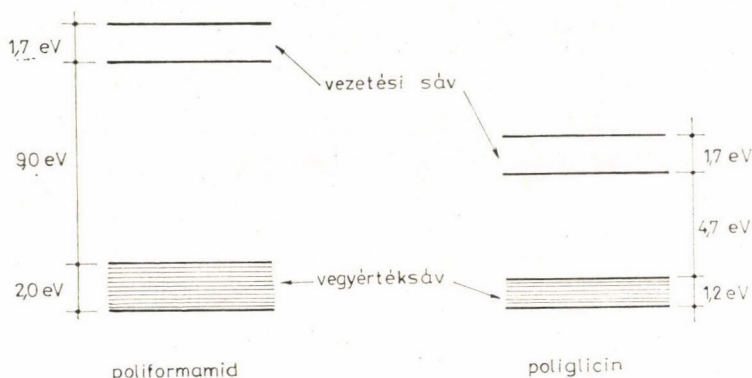
5. ábra. Az etil-klorofillid-*a* molekula szerkezete

régóta foglalkoztatják a kutatókat [13]. Az evvel kapcsolatos elméleti és kísérleti vizsgálatok már több mint 20 éve megindultak. A proteinek legegyszerűbb kétdimenziós modelljeiként szolgáló poliformamidra és poliglicinre végzett elméleti számítások a betöltött vegyértéksávok szélességére 2,0 eV és 1,2 eV, az üres vezetési sávok szélességére 1,7 eV és 1,7 eV, a két sávot elválasztó energiahézagra 9,0 eV és 4,7 eV értékeket adtak (lásd 6. ábra) [2, 4, 12]. A modell szerint a protein szigetelő, mivel túl nagy energiát kellene befektetni ahhoz, hogy a betöltött vegyértéksávból elektronokat vihessünk át az üres vezetési sávba.

Szent-Györgyi azonban posztulálja, hogy létezik a sejtben egy elektromosan vezető protein, amely a légzési lánc részét alkotja. Elgondolása szerint ez a protein csak akkor vezet, ha töltésátviteli komplexet képez elektronakceptor-vegyületekkel, mint például a metilglioxál. Az akceptor ugyanis elektronokat von el a betöltött vegyértéksávból, az így létrejött lyukak miatt a rend-

szer vezetővé válik. Ha azonban valami miatt a komplex felbomlik, a protein elveszti vezetőképességét, vagyis nem továbbítja már az elektronokat a légzési láncban, aminek az a következménye, hogy a sejt egy primitívebb állapotba kerül, amelyben osztódását már semmi nem korlátozza. Ez a hipotézis a rák ún. elektronelmélete [14]. Kazein esetén a vezetőképesség metilglioxál hozzáadására történő növekedését kísérletileg is igazolták [7].

A biológiai folyamatokban nagy szerepet játszanak a *nagy molekulák ún. gyenge kölcsönhatásai* (elektrosztatikus, polarizációs, diszperziós). Ezek elméletileg jól modellezhetők és kvantitatíve is számolhatók. A racionális gyógyszer-

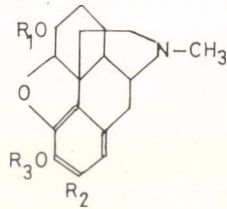


6. ábra. Poliformamid és poliglicin elméleti számításokkal meghatározott sáv szerkezete

tervezéshez elengedhetetlen a hatóanyag-receptor kölcsönhatásnak és a receptorhely topográfiájának ismerete. Tanulmányozva ismert szerkezetű hatóanyagok aktivitását, a *receptorhely „feltérképezhető”*. Példaként bemutatjuk az ópiumos narkotikumok (szerkezetük a 7. ábrán látható) receptorának térképét (lásd a 8. ábrán), amelyet részletes vizsgálatok alapján határoztak meg. A feltérképezést ebben az esetben megkönnyítette, hogy a fenti vegyületcsoport váza viszonylag merev, feltételezhető, hogy jelentősen nem deformálódik a receptorhoz való kötődés esetén. Az elektroneloszlást kiszámítva meghatározták a fenti molekuláknak a receptorhelyhez való kötődésének erősségét, amelyet arányosnak találtak a kísérletileg megállapított hatékonysággal [11].

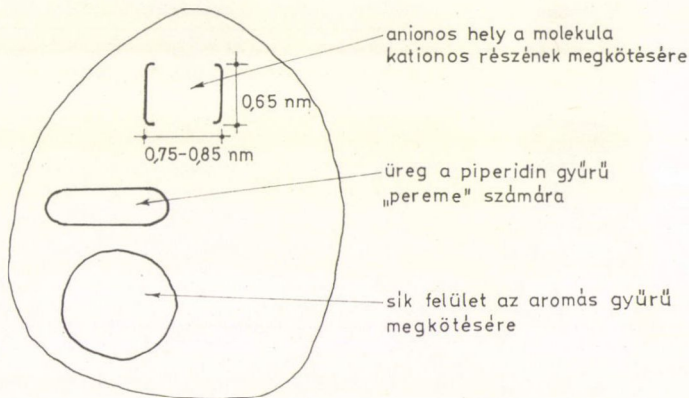
Felhasználják a kvantumkémiai módszerekkel számított paramétereket (atomok töltése a molekulában, ionizációs energiák, gerjesztési energiák stb.) *kvantitatív szerkezet-hatékonysági összefüggések* megállapítására. Ez a módszer szintén a racionális gyógyszertervezés eszköze. Nem vizsgálja a hatás mechanizmusát (receptor-szerkezet, kötődési folyamat), hanem a molekuláris paraméterek és a kísérletileg észlelt hatékonyság között keres összefüggést statisztikai módszerekkel.

A magyar kutatók úttörő szerepet játszottak a kvantumkémiai módszerek biológiai alkalmazásában. Eredményeiket széles körben ismerik és sokat idézik a nemzetközi szakirodalomban. Sajnos a hazai számítástechnikai



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
morfin	-H	-H	-H
kodein	-H	-H	-CH <sub>3</sub>
heroin	-CO-CH <sub>3</sub>	-H	-CO-CH <sub>3</sub>
6-monoacetyl morfin	-CO-CH <sub>3</sub>	-H	-H
2-amino morfin	-H	-NH <sub>2</sub>	-H

7. ábra. Ópiumos narkotikumok szerkezeti képlete



8. ábra. Ópiumos narkotikumok receptorának „térképe”, amelyet a hatóanyagok szerkezetéből vezettek le

kapacitás eddig erősen korlátozott volt, a nagy számítási munkát igénylő biológiai vonatkozású alkalmazásokra, csak külföldi kooperációban nyílt lehetőség. Az MTA új IBM 3031 számítógépe, amennyiben kvantumkémiai számításokra is hozzáférhető lesz, nagy lendületet ad a hazai kutatásoknak.

## FÜGGELÉK

Jelenleg hazánkban az alábbi intézményekben foglalkoznak biológiai problémák tárgyalására is alkalmazható kvantumkémiai módszerek fejlesztésével:

## MTA:

Központi Kémiai Kutató Intézet, Elméleti Kémia Csoport  
Egyetemek:

## BME:

Fizikai Intézet, Kvantumelméleti Kutató Csoport,  
Fizikai Kémia Tanszék,  
Szervetlen Kémia Tanszék

## ELTE:

Általános és Szervetlen Kémia Tanszék,  
Szerves Kémia Tanszék

## JATE

Általános és Fizikai Kémia Tanszék,  
Elméleti Fizika Tanszék

## KLTE:

Elméleti Fizika Tanszék,  
Szerves Kémia Tanszék

## SOTE: Gyógyszer Tanszék

## Ipari Intézmények:

Chinoín Gyógyszerárugyár,  
Kőbányai Gyógyszerárugyár,  
Magyar Vegyipari Egyesülés Mérnöki Iroda  
Műanyagipari Kutató Intézet

## IRODALOM

1. CHRISTOFFERSEN, R. E.: *Int. J. Quant. Chem.* **16**, 573 (1979).
2. DEL RE, G., LADIK J. and BICZÓ, G.: *Phys. Rev.* **155**, 997 (1967).
3. KAPUY, E. és TÖRÖK, F.: *Az atomok és molekulák kvantumelmélete*, Akadémiai Kiadó, Budapest (1975).
4. LADIK, J.: *Int. J. Quant. Chem., Quant. Biol.* **S1**, 5 (1974).
5. LOEW, G., WEINSTEIN, H., SREBRENİK, S. and BERKOWITZ, D.: In *Quantum Biology and Quantum Pharmacology*, Proc. 7th Jerusalem Symp., Eds. Bergman, E. D., and Pullman, B., Reidel, Rordrecht, Holland (1974).
6. NÁRAY-SZABÓ Gábor: *Alkalmazott kvantumkémia*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest (1979).
7. PETHIG, R. and SZENT-GYÖRGYI, A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74**, 226 (1977).
8. PULLMAN, B.: in *Quantum mechanics of molecular conformations*, Ed. Pullman, B., Wiley-Interscience, London (1976).
9. PULLMAN, B.: *Advan. Quant. Chem.* **10**, 251 (1977).
10. RICHARDS, W. G.: *Quantum Pharmacology*, Butterworths, London (1977).
11. SKLENAR, H. and JÄGER, J.: *Int. J. Quant. Chem.* **16**, 467 (1979).
12. SUHAI, S. and LADIK, J.: *Theoret. Chim. Acta (Berl.)* **28**, 27 (1972).
13. SZENT-GYÖRGYI, A.: *Nature* **148**, 157 (1941).
14. SZENT-GYÖRGYI, A.: *Bioelectrics* **4**, 535 (1973); *Acta Biochem. et Biophys. Acad. Sci. Hung.* **8**, 117 (1973).