# De flyttade experimenten till cyberrymden

*Kemiska reaktioner sker blixtsnabbt. Elektroner hoppar mellan än den ena, än den andra atomen. Detta är inget vi människor kan se. Årets Nobelpristagare i kemi har gjort det möjligt att kartlägga kemins outgrundliga vägar med hjälp av datorer. Detaljerade kunskaper om kemiska processer, gör det möjligt att optimera bland annat solceller, katalysatorer och läkemedel.*

Kemister världen över riggar och genomför numera dagligen experiment i sina datorer. Med hjälp av de metoder som Martin Karplus, Michael Levitt och Arieh Warshel började utveckla under 1970-talet, utforskar kemister varje litet steg i komplexa kemiska skeenden; förlopp som annars är helt osynliga för ögat.

För att du som läsare ska få en uppfattning om vilken nytta mänskligheten kan ha av detta, ska vi börja med ett exempel. Du ska få ta på dig en labbrock och anta en utmaning: att skapa konstgjord fotosyntes. Den kemiska reaktion som sker i blommors gröna blad, fyller atmosfären med syre och är en grund för liv på jorden. Men den är också intressant ur ett miljötekniskt perspektiv. Kan du härma den, skulle du kunna effektivisera solceller. När vattenmolekyler spjälkas bildas, förutom syre, även väte som skulle kunna driva våra bilar. Det finns alltså anledning för dig att engagera dig i detta projekt. Lyckas du, kan du bidra till att lösa problemen med växthuseffekten.

**Bild 1**. Idag experimenterar kemister lika mycket i sina datorer som i laboratoriet. Datorernas teoretiska resultat bekräftas genom verkliga experiment som kan ge nya ledtrådar till hur atomvärlden fungerar. Teori och praktik korsbefruktar på så vis varandra.

Nobelpriset® är av Nobelstiftelsen registrerat varumärke.

## En bild säger mer än tusen ord – men berättar inte allt

Som ett första steg kommer du förmodligen att plocka upp en tredimensionell bild av de proteiner som sköter fotosyntesen. Sådana bilder finns i stora databaser på internet, tillgängliga för alla. Du kan vrida och vända på bilden i din dator. Den avslöjar gigantiska proteinmolekyler, som består av tiotusentals atomer. Någonstans i mitten ligger det lilla rum som kallas för reaktionscentrum. Det är där som vattenmolekylerna spjälkas. Egentligen är det bara några få atomer som är direkt inblandade i själva reaktionen. Du ser bland annat fyra manganjoner, en kalciumjon och en rad syreatomer. Bilden visar klart och tydligt hur atomer och joner ligger orienterade i förhållande till varandra, men detta säger ingenting om vad dessa atomer och joner gör. Det är det som du behöver ta reda på. På något vis måste elektroner transporteras bort från vattnet och fyra protoner behöver omhändertas. Hur går det till?

Detaljerna i händelseförloppet är i princip omöjliga att kartlägga med hjälp av traditionell kemi. Många saker sker inom loppet av någon bråkdels millisekund; ett tempo som utesluter de flesta former av provrörsexperiment. Det är också svårt att gissa sig till reaktionsförloppet utifrån den bild du har i datorn. Den är tagen när proteinerna ligger i vila. När solen träffar de gröna bladen, fylls proteinerna med energi och hela atomstrukturen förändras. För att förstå den kemiska reaktionen, måste du veta hur det energifyllda tillståndet ser ut. Det är här som du tar hjälp av de datorprogram som 2013 års Nobelpristagare i kemi har lagt grunden till.

## Teori och praktik korsbefruktar varandra

Med hjälp av dessa program kan du låta datorn räkna fram olika troliga reaktionsvägar. Det kallas för att simulera eller modellera. På så vis kan du få en idé om vilken roll olika atomer spelar i olika steg av den kemiska reaktionen. När du har en trolig reaktionsväg, är det lättare att genomföra verkliga experiment som kan bekräfta om datorn har haft rätt. Dessa experiment ger sedan nya ledtrådar, som kan leda till än bättre simuleringar. Teori och praktik korsbefruktar varandra. Numera tillbringar därför kemister minst lika mycket tid framför sina datorer, som de gör bland provrören och e-kolvarna i laboratoriet. Vad är det då som är så speciellt med de datorprogram som nu belönas med Nobelpriset i kemi?

## De tog det bästa av två världar

När forskare tidigare ville modellera molekyler i sina datorer kunde de välja att antingen använda program baserade på Newtons klassiska fysikaliska teorier, eller program baserade på kvantfysik. Båda hade sina styrkor och svagheter. De klassiska programmen kunde räkna på stora kemiska molekyler. De visade visserligen enbart molekylerna i ett vilande tillstånd, men kemister fick en bra bild av hur atomerna låg ordnade inuti molekylerna. Däremot gick dessa program aldrig att använda för att simulera kemiska reaktioner. Under en reaktion fylls molekylerna med energi; de blir exciterade. Sådana tillstånd har klassisk fysik ingen förståelse för. Det var en stor begränsning.

När forskarna ville simulera kemiska reaktioner, behövde de istället använda sig av kvantfysiken; den dualistiska teori där en elektron kan vara både en partikel och en våg; där Schrödingers berömda katt i lådan kan vara både levande och död. Styrkan med kvantfysiken är att den är fördomsfri. Risken att forskare ska bygga in sina egna förutfattade meningar i modellen är minimerad. Därför blir dessa simuleringar verklighetstrogna. Svagheten är att beräkningarna kräver enorm datorkraft. Datorn måste ta hänsyn till varenda liten elektron och varenda liten atomkärna som finns i molekylerna. Det går att likna vid antalet pixlar i en digital bild. Många pixlar ger en hög upplösning, men kräver samtidigt mer datorkapacitet. Kvantfysikaliska beräkningar ger en detaljrik beskrivning av ett kemiskt förlopp, men ställer stora krav på datorn. På 1970-talet innebar detta att

forskarna bara kunde räkna på små molekyler. De blev också tvungna att låta simuleringarna ske i vakuum. I verkligheten sker kemiska reaktioner oftast i någon form av lösning. Men om forskarna skulle ha bett datorn att ta hänsyn till lösningsmedlet, skulle de ha behövt vänta i decennier på resultaten.

Så såg situationen ut. Den klassiska fysiken och kvantfysiken var som två fundamentalt olika och delvis rivaliserande världar. Men 2013 års Nobelpristagare i kemi har öppnat en dörr mellan dessa världar. I deras datormodeller samarbetar Newton och hans äpple med Schrödinger och hans katt.

## Kvantkemin får samarbeta med den klassiska fysiken

**Bild 2.** Newton och Schrödingers katt. Tidigare var den klassiska fysiken och kvantkemin två rivaliserande världar. 2013 års Nobelpristagare i kemi har öppnat en dörr mellan dem och fått till ett fruktbart samarbete.

Det första steget mot detta samarbete togs i början av 1970-talet på Martin Karplus laboratorium vid Harvarduniversitetet i Cambridge, USA. Martin Karplus var djupt rotad i kvantvärlden. Hans forskargrupp tog fram datorprogram som med hjälp av kvantfysik simulerade kemiska reaktioner. Under sin karriär hade han också utvecklat den så kallade Karplusekvationen som används inom kärnmagnetisk resonans (NMR); en metod som är välkänd bland kemister och som bygger på molekylers kvantkemiska egenskaper.

Till detta laboratorium kom en nydisputerad Arieh Warshel år 1970. Doktorsutbildningen hade han fått vid Weizmanninstitutet i Rehovot, Israel. Där fanns en kraftfull dator, Golem, uppkallad efter en människolik robot i en judisk legend. Med hjälp av Golem hade Arieh Warshel, tillsammans med Michael Levitt, tagit fram ett nyskapande datorprogram baserat på klassiska teorier. Programmet gjorde det möjligt att modellera vilka molekyler som helst, till och med riktigt stora biologiska molekyler.

När Arieh Warshel for till Martin Karplus på Harvarduniversitetet, tog han med sig sitt klassiska datorprogram. Med det som grund, började han tillsammans med Karplus arbeta på en ny form av program som räknade på olika vis för olika elektroner. I de flesta molekyler kretsar varje elektron kring en bestämd atomkärna. Men i en del molekyler kan vissa elektroner färdas fritt mellan flera atomkärnor. Sådana fria elektroner finns bland annat i retinal, en molekyl som ligger inbäddad i ögats näthinna. Karplus hade länge varit intresserad av retinal, eftersom molekylens kvantkemiska egenskaper påverkar en biologisk funktion. När ljus träffar näthinnan fylls de fria elektronerna i retinal med energi, vilket ändrar molekylens form. Detta är första steget i vårt seende.

Karplus och Warshel lyckades så småningom modellera retinal. Men de började med liknande molekyler, som hade en enklare struktur. De konstruerade ett program där datorn räknade på fria elektroner med hjälp av kvantfysik, medan alla andra elektroner och alla atomkärnor behandlades med enklare klassiska teorier. 1972 publicerade de sina resultat. Det var första gången som någon hade lyckats få till stånd ett kemiskt relevant samarbete mellan klassisk fysik och kvantfysik. Programmet var banbrytande, men hade en begränsning. Det gick enbart att använda på molekyler som hade en spegelsymmetri.

## Ett universellt program för beräkningar av livets kemi

Efter två år på Harvarduniversitetet strålade Arieh Warshel återigen samman med Michael Levitt. Den senare hade nu disputerat vid Cambridgeuniversitetet i Storbritannien; ett världscentrum för studier av biologiska molekyler som DNA, RNA och proteiner. Levitt hade använt sitt klassiska datorprogram för att få en bättre bild av hur biologiska molekyler ser ut. Begränsningen var dock samma som tidigare: det gick bara att titta på molekyler i vila.

Nu siktade Levitt och Warshel högt. De ville utveckla ett program som gick att använda för att studera kroppens enzymer; proteiner som styr och underlättar kemiska reaktioner. Redan som ung student hade Warshel blivit nyfiken på hur enzymer fungerar. Det är samspelet mellan enzymer som möjliggör liv. De kontrollerar nästan all den kemi som sker i en levande varelse. Den som vill förstå sig på liv, måste därför förstå sig på enzymer.

För att kunna simulera enzymatiska reaktioner, krävdes att Levitt och Warshel fick samarbetet mellan den klassiska fysiken och kvantfysiken att fungera ännu smidigare. Det tog dem flera år att övervinna alla hinder. Till en början arbetade de återigen vid Weizmanninstitutet i Rehovot, men när Levitt efter ett par år blev klar med sin postdoktorala utbildning flyttade han tillbaka till Cambridge och Warshel följde med. År 1976 nådde de sitt mål. De publicerade då den första datormodellen av en enzymatisk reaktion. Programmet var revolutionerande eftersom det gick att använda på vilken molekyl som helst. Storleken var därmed inte längre någon begränsning vid simuleringar av kemiska reaktioner.

## Fokus på händelsernas centrum

När kemister idag modellerar kemiska skeenden lägger de kraften där det behövs. De gör krävande kvantfysikaliska beräkningar på de elektroner och atomkärnor som direkt påverkar det kemiska förloppet. På så vis får de bästa möjliga upplösning i händelsernas centrum. Övriga delar av molekylerna får datorn modellera med enklare klassiska ekvationer.

För att inte ödsla onödigt mycket datorkraft har Michael Levitt och Arieh Warshell dessutom gjort ännu en förenkling av beräkningarna. Datorn måste inte alltid ta hänsyn till varje enskild atom i de mindre intressanta delarna av molekylen. De har visat att det går att slå ihop flera atomer i de klassiska beräkningarna i simuleringar.

I moderna beräkningar lägger forskare ofta också ett tredje lager till sina simuleringar. I områden som är riktigt avlägsna den kemiska händelsen får datorn, lite förenklat, slå ihop atomer och molekyler till en enda homogen massa. I forskarvärlden kallas detta för ett dielektriskt medium.

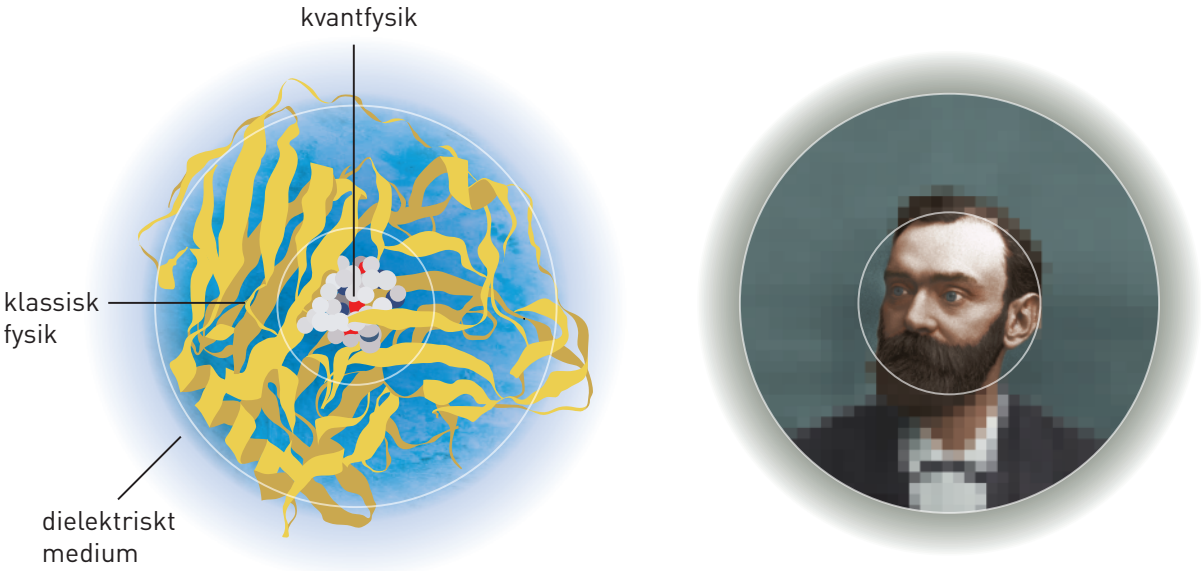


**Bild 3.** När forskare idag modellerar molekylära processer, använder de datorkraften där den behövs. I händelsernas centrum räknar de med kvantfysik, lite längre ut med klassisk fysik och i de yttersta lagren slår de ihop atomer och molekyler till en enda homogen massa. Dessa förenklingar gör det möjligt att räkna på riktigt stora kemiska system.

## Framtiden får avgöra hur långt simuleringarna kan ta oss

Att forskare numera kan använda datorer för att genomföra experiment har lett till en mycket djupare förståelse för hur kemiska processer går till. Styrkan i de metoder som Martin Karplus, Michael Levitt och Arieh Warshel har utvecklat är att de är universella. De kan användas för att studera all slags kemi; från livets molekyler till kemiska processer inom industrin. Forskare kan optimera solceller, bilars katalysatorer eller blivande läkemedel, för att ta några exempel.

Utvecklingen stannar dock inte här. I en av sina publikationer skriver Michael Levitt om sina drömmars mål: att kunna simulera en hel organism på molekylnivå. Det är en kittlande tanke. De datormodeller som 2013 års Nobelpristagare har tagit fram är kraftfulla verktyg. Exakt hur långt de kan ta våra kunskaper får framtiden avgöra.

## LÄNKAR OCH LÄSTIPS

Mer information om årets priser, bland annat en vetenskaplig bakgrundsartikel på engelska, finns på Kungl. Vetenskapsakademiens webbplats, *http://kva.se* och på *http://nobelprize.org*. Där kan man också se presskonferensen som webb-TV. Mer information om utställningar och aktiviteter kring Nobelprisen och Ekonomipriset finns på *www.nobelmuseet.se*.

### *Artiklar*

**Levitt, M.** (2001) The birth of computational structural biology, *Nature structural biology* 8:392–393.

**Karplus, M.** (2006) Spinach on the Ceiling: A Theoretical Chemist's Return to Biology, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 35: 1–47.

**Johnson, P.** (2012) Warshel Fêted by Royal Society of Chemistry, *http://128.125.126.117/news/stories/1298/warshel-fted-by-royal-society-of-chemistry/*

## PRISTAGARNA

### *MARTIN KARPLUS*

Amerikansk och österrikisk medborgare. Född 1930 (83 år) i Wien, Österrike. Fil.dr 1953 vid California Institute of Technology, CA, USA. Professeur Conventionné, Université de Strasbourg, Frankrike och Theodore William Richards Professor of Chemistry, emeritus, Harvard University, Cambridge, MA, USA.

*http://chemistry.harvard.edu/people/martin-karplus*

*http://www-isis.u-strasbg.fr/biop/start*

### *MICHAEL LEVITT*

Amerikansk, brittisk och israelisk medborgare. Född 1947 (66 år) i Pretoria, Sydafrika. Fil.dr 1971 vid University of Cambridge, Storbritannien. Robert W. and Vivian K. Cahill Professor in Cancer Research, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA.

*http://med.stanford.edu/profiles/Michael_Levitt*

### *ARIEH WARSHEL*

Amerikansk och israelisk medborgare. Född 1940 (72 år) i Kibbutz Sde-Nahum, Israel. Fil.dr 1969 vid Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel. Distinguished Professor, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.

*http://chem.usc.edu/faculty/Warshel.html*

Vetenskapsredaktörer: Gunnar Karlström och Sven Lidin, Nobelkommittén för kemi
Text: Ann Fernholm
Illustrationer där inget annat anges: ©Johan Jarnestad/Kungl. Vetenskapsakademien
Redaktör: Perina Stjernlöf
©Kungl. Vetenskapsakademien