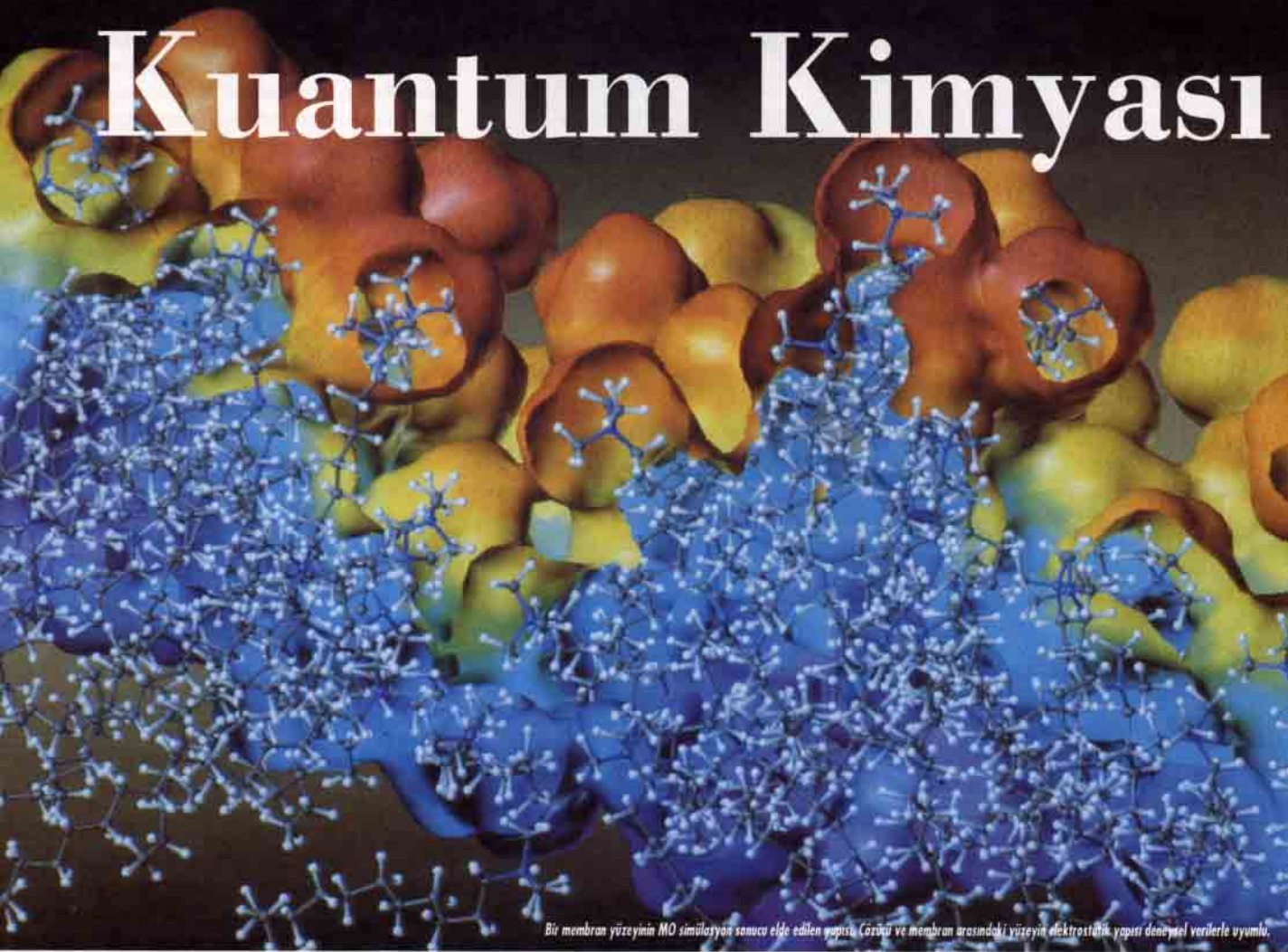


# Kuantum Kimyası



Bir membran yüzeyinin MO simülasyon sonucu elde edilen yapısı. Çözünü ve membran arasındaki yüzeyin elektrostatik yapısı deneysel verilerle uyumlu.

*Belki de bir gün gelecek ve laboratuvarlarda yapılan deneylerin yerini bilgisayarlarda gerçekleştirilen deneyler alacak. Modern bilgisayarların hesaplama güçleri ve görüntüleme olanakları ile kuantum kimyasının yöntemlerini kullanarak moleküler düzeyde pek çok sorunun cevabını almak olası. Bu "sayısal deneyler" temel kimyasal olayları anlamada yeni ufuklar açmakta...*

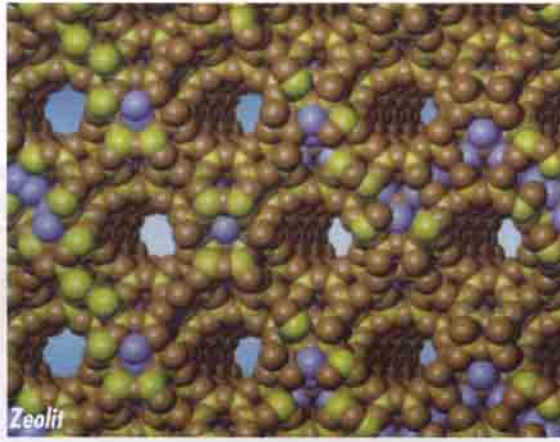
Ersin Yurtsever  
ODTÜ Kimya Bölümü

**1920** 'LERDE yaşanan fiziksel altın yıllarının, kimya bilimini de büyük ölçüde etkilemesi beklenen bir gelişme olmasına rağmen, bu etkileşmenin yaygınlaşması oldukça zaman almıştır. Atomların ve moleküllerin dünyasında klasik Newton mekaniğinin yerine kuantum mekaniğinin geçerli olduğunun anlaşılması, başlangıçta açıkçası kimyacılar arasında fazla yankı yaratmadı. Bunun temelinde yepyeni bir dünya görüşüne gösterilen dirençten daha çok, moleküler problemlere uygulamada ortaya çıkan sorunlar yatmaktaydı. Kuantum mekaniğinin ilk çözdüğü atomik problem hidrojen atomu veya onun gibi bir çekirdek ve bir elektrondan oluşan iyonların (örneğin  $He^+$ ,  $Li^{+2}$ ,  $Be^{+3}$  gibi) tayfının açıklanması oldu. Bu atomların sadece belirli dalga boylarındaki ışığı soğurabilmelerini bir türlü açıklayamayan bilim adamları deneme yanılma yöntemi ile buldukları bazı formüller ile bu soğurulabilen ışıkların enerjilerini hesaplayabiliyorlardı. Kuan-

tum mekaniğinin bu problemi çözmedeki başarısı, insanları hemen hemen bu ölçüde zor olan başka bir probleme yöneltti. En küçük moleküllerden biri olan  $H_2$  son derece kararlı bir yapı oluşturduğu halde, buna benzer olan  $He_2$  hiçbir deneyde gözlenememekteydi. Bu yapıdaki farklılıkları doğru olarak belirleyen yine kuantum mekaniği oldu; aslında bu iki molekül için de kuantum mekaniğinin temel denklemlerine çözüm bulunamamakta ise de bazı matematiksel yaklaşımlarla nitel olarak doğru sonuçlar elde edilebilmektedir. Bununla beraber kimyacıların esas ilgi alanı olan çok atomlu moleküllerde hesap yapabilmek için epeyce bir süre beklemek gerekti. Bu alanda ilk örnekleri, kuantum mekaniğinin temellerinin atılmasından aşağı yukarı 25 sene sonra bir Alman bilim adamı olan Hückel'in çalışmalarında görüyoruz. Hückel ilk yapıtlarında karbon ve hidrojenlerden oluşan bazı organik moleküllerin (biz bunlara aromatik moleküller diyoruz) kararlılıklarını incelemiştir.

Bir kimyacıyı ilgilendiren en temel sorular, maddelerin kararlılıklarının açıklanmasına yönelik olanlardır. Neden bazı moleküller doğada tabii halde bulunmaktayken bazılarının yapılabilmesi için çok uzun ve güç işlemler gerekiyor? Bir tepkimeyi gerçekleştirebilmek için hangi koşullara gerek vardır? Bu tarz sorulara teorik yöntemlerle yanıt verebilmek çok kişinin rüyası. Belki bu noktada bir parantez açıp kimya ile fizik arasındaki sınırdan veya arakesit bölgeden bahsetmek gerekir. Aslında günümüzde kimyanın nerede bittiğinin ve fiziğin nerede başladığının belirlenmesi pek kolay değil. Bu ortak kesit bölgede araştırma yapan bilim adamları kimya veya fizik eğitimi görmüş olabilecekleri gibi biraz da yaşadıkları ülke koşullarına ve geleneklerine bağlı olarak kimya veya fizik bölümlerinde çalışabilirler. Kimyasal fizik olarak da adlandırılan bu sahanın birincil amacı atomlar veya moleküller düzeyindeki olayların deneysel veya teorik yöntemlerle incelenmesidir. Kimyasal fiziğin doğuşu ve moleküller yapıdan makro özelliklerin çıkarılabileceğinin gösterilmesi ile, klasik kimyada da yeni bir çığır açıldı. Bu yazıda gerek kuantum mekaniğinin kimyadaki uygulamalarından (kuantum kimyası) ve gerekse de kuantum kimyasının istatistiksel mekanikle birleştirilerek karmaşık sistemlere uygulanmasından bahsedilecektir.

Hükel'in yaptıklarından sonra, kuantum kimyasının yoğun olarak ortaya çıkışı 1950'lerin başlarına rastlar. İki atomlu moleküllerin neden bir kısmının kararlı (örneğin  $H_2$ ,  $N_2$  veya  $F_2$ ),  $He_2$  gibi diğerlerinin kararsız olduğunu anlamaya yönelik çalışmalar, kuantum mekaniğinin temel denklemi olan Schrödinger denkleminin moleküllerdeki çözümleri için değişik matematiksel yöntemlerin geliştirilmesi gerektiğini gösterdi. Schrödinger denklemi, atomların ve moleküllerin yapılarını tanımlayan bir dalga denklemi olup, sadece bazı model sistemlerde tam olarak çözülebilmektedir. Kimyasal problemler içerisinde yalnız hidrojen atomu için çözüm bulunabilmektedir ve bu çözüm de relativistik etkileşimlerin olmadığı bir ortam içindir. Çok basit atomlarda bile sorun çıkaran bu denklem molekül büyüdükçe çok daha karmaşık bir hale bürünmektedir. Örnek olarak oldukça küçük bir molekül olan benzeni ( $C_6H_6$ ) ele alalım. Kuantum kimyasının büyük

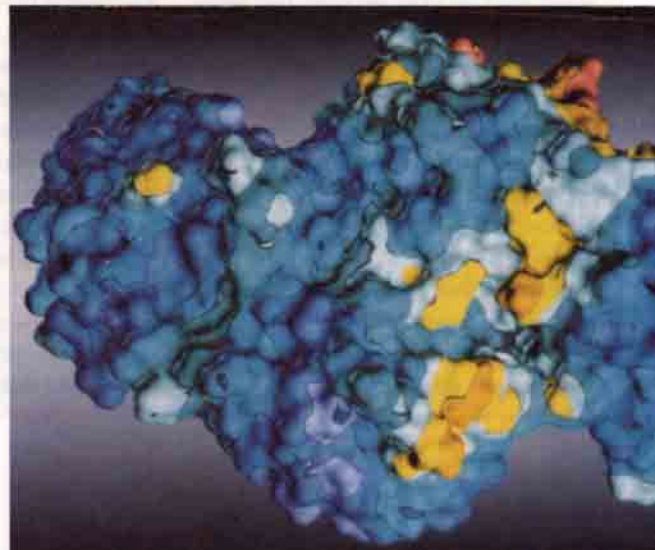


bir bölümünde, çekirdeğin içinde geçen olaylarla ilgilenilmez. Çekirdek içi parçacıkların arasındaki etkileşimler, yapıları ve kararlılıkları kimyasal reaksiyonların gerçekleştiği enerji bölgesinin çok dışında kaldığı için, moleküler kimyacılar için çekirdek, ağırlığı olan ve belirli bir elektrik yük taşıyan bir nokta parçacıktır. O zaman bu molekülün içinde 12 adet çekirdek ve 42 de ( her karbon için 6 ve her hidrojen için 1 olmak üzere) elektrondan oluşan 54 temel parçacık bulunur. Benzen molekülünün hareketini açıklamak için de, her parçacığa ait 3 koordinat gerekeceğinden toplam  $3 \times 54 = 162$  boyutlu bir kısmi diferansiyel denklemin sonuçlarını bulmak durumundayız. Bu problemin çözümlerinin (bulunabilselerdi) sıfır basınçta ve sıcaklıkta ve herhangi bir dış etkenin (çözücü veya diğer benzen moleküllerinin veya herhangi bir elektromanyetik alanın) olmadığı durumları açıklayacağını ve bu hallerde bile elde edilen sonuçların zamana bağlı değişimleri açıklamak için yeterli olmayacağını söylemek, belki de kimyacıların uzun süre bu yeni teorilere pek sempatik bakmamalarını açıklayabilir. Bununla beraber bilim adamlarının temel olayları anlamak konusunda gösterdiği inatçılık, bu son derece karmaşık gözükken problem içerisinde önemli olan noktaları yakalamamızı ve bunlardan elde edilen bilgiler ışığında sonuca adım adım ulaşmamızı sağladı.

Kimyasal fiziğin bugünkü konumuna gelmesinde iki önemli unsur vardır ki, bunlar olmasaydı hâlâ atom veya molekül içi olaylar ile makro düzeydeki kimya arasındaki bağlantıyı bulamamış

olacaktık. Bu unsurlar lazer ve bilgisayar teknolojilerindeki, hemen hemen hiçbir teknolojik alanda benzerine rastlanmayan hızlı gelişmelerdir. Bundan 10-15 sene öncesinde süper güçte olduğu düşünülen lazerler 1 Gigawatt ( $10^9$  watt) civarında iken, bugün  $10^{18}$  watt'lık lazerlerin tartışıldığı bir ortamdayız. 1980'lere göre bir milyar kere daha kuvvetli olan yoğun ışın demetlerinin kullanılması ile daha önceden gerçekleştirilemeyen pek çok deney yapılmakta ve atomların, moleküllerin veya yığınların (cluster) yapısı hakkında oldukça duyarlı yeni bilgiler elde etmekteyiz. Kimyasal fizik, deney ile teorinin birbirini hem desteklediği ve hem de birbirlerine öncülük ettiği alanlardan biridir. Bu deneysel sonuçlar, teorisyenleri gittikçe daha etkili yöntemler bulmaya doğru adeta zorlamaktadır.

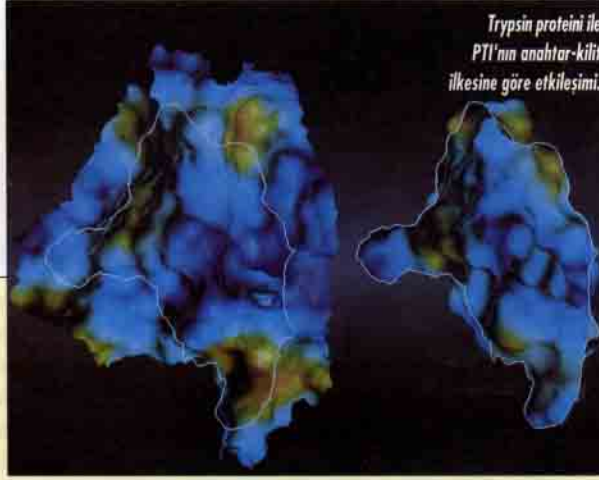
Biraz önce benzen örneğinde bahsedilen sayısal güçlükler teorisyenlerin karşısındaki en önemli engel olmuştur. Bununla beraber teknolojideki ikinci büyük gelişme olarak gösterdiğimiz bilgisayarlardaki gelişme ise son derece ilginç bir alanı ortaya çıkarmıştır ki bunlara sayısal deneyler demektediriz. Sayısal deney adı, üzerinde durulan problemlerin ancak bilgisayarlar yardımı ile çözülebilecek karmaşıklıkta olmasından kaynaklanıyor. Önce bilgisayar teknolojisindeki gelişmeyi kısaca özetleyelim. 1960'lı yıllarda 32-48 Kb ( bugün cepte taşınan elektronik telefon rehberlerinin en ucuzları bu kapasitededir) civarında bellekleri olan ve hızları şimdiki terminolojide kullandığımız birimlerle ifade edilemeyecek kadar yavaş olan bilgisayarlardan, 1970'lerde 1 MB ( $10^6$  byte) belleklere, 1980'lerde 10 MB bellek ve 1 Mflop (saniyede bir milyon işlem) hızlara ve 1990'larda ise 1 GB ( $10^9$  byte) bellek ve 1-10 Gflop hızlara ulaşıldı.



Bu senelerde ise Terrabyte ve Terraflor (10<sup>12</sup>) hızlar söz konusu. Masaüstüne koyabileceğiniz bir iş istasyonu ile rahatlıkla 100 Mflop gücünde bir bilgisayarınız olabilir. Bu gelişmelerin sonucu şu oldu: Bugün bundan on sene önce çözdüğünüz bir problemde yüz milyon defa daha karmaşık bir problemi çözebilirsiniz. Teknolojinin bu olanakları ile silahlanan bilim adamları, önceden çözülebileceği hayal bile edilemeyen problemlere el atabilmektedir.

Her ne kadar Schrödinger denkleminin sadece hidrojen atomu için (veya bazı model problemler) çözüldüğünü söyleysek de, yaklaşık çözümlerinden hiç

bahsetmedik. 1950'lerden itibaren moleküler sistemlerde kuantum kimyasal hesapları yaklaşık olarak yapmanın mümkün olduğu ve bu hesaplarla da önemli bazı deneysel bulguların desteklenebileceği ve açıklamalar getirilebileceği bilinmekte idi. Doğal olarak her yeni nesil bilgisayar daha doğru yaklaşık yöntemlere yol açtı. Bu yöntemlerle kimyacılar artık şu problemlere çözüm getirebiliyorlar: Bir molekülün şekli nedir? Bir dizi mole-



# Kuantum Kimyası, İlaç Tasarımı ve Bilgisayar

Erdem Büyükbıngöl  
A.Ü. Eczacılık Fakültesi,

Teorik kimyanın en zevkli yönlerinden biri de, bilgisayar kullanmaktır. Milyonlarca kombinasyonun olası olduğu moleküllerin, iç-etkileşmelerinden tutun da, birbirleriyle olan ve çeşitli ortamlarda farklılıklar gösteren reaksiyonlarını, orbital düzeyindeki enerjilerini bilgisayar kullanarak ortaya çıkarmak, matematiksel formülasyonlarla açıklamaya çalışma uğraşı araştırmacıya zevk verir. Bu uğraş, aynı zamanda, insanı sonsuz döngülerde hayal alemleri içine götüren ve bilgisayar ekranı içinde grafiksel gösterime dayalı olarak bizleri yorumlarımızla başbaşa bırakan etkileyici bir sistemdir. Eğer bu sistemin, yeni bir ilacın tasarlanması gibi insan sağlığına yönelik kullanıldığını ele alırsak, grafiksel görüntülerle ortaya çıkan çeşitli faktörlerin, araştırmacıda değişik yorumlama boyutları oluşturması açısından da ilginç bir ortam hazırladığını söyleyebiliriz. Kimya biliminin, içinde bulunduğumuz evrenin ve yaşantımızın temeli olduğunu kabul edebiliriz. İşte, varlığımızın en önemli kaynağını oluşturan bu bilimin bir dalı olan kuantum kimyası, atomlar, moleküller arasındaki etkileyici ilişkileri inceleyen ve bunların spesifik davranış biçimlerini ayırtmamızı sağlayan bir bilim dalı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu spesifik davranışların en belirleyici olanını ilaç tasarımıyla görmekteyiz. Bilgisayar ekranı aracılığı ile, yeni bir ilacın keşfedilmesi, insanı büyüleyici ortamlara sürükleyen, bir araştırma sistemidir. Kuantum kimyası da, bu sistemin bir yöntemidir. Kendi kendimize şu soruları sordüğümüzü varsayalım.

Bir ilaç molekülünü oluşturan ve bu molekülün spesifik bir etki göstermesini sağlayan enerji sistemi nereden kaynaklanmaktadır? Atomları bir arada tutan gücün varlığını matematiksel olarak nasıl formüle edebiliriz? İlaç molekülünün fizikokimyasal özelliklerini tanımlayan matematiksel modeller var mıdır? Elektronların molekül içinde belirli akım yolları ne şekildedir ve elektronların ya da diğer atomik parçacıkların, molekül içinde yoğunlaştığı yörelerin, o ilaç molekülünün gösterdiği biyolojik aktiviteye katkıları nedir?

Kuantum kimyası ve bilgisayar grafikleri, ilgilendiğimiz bu biyolojik ortamdaki normal ya da anormal fonksiyonların nasıl geliştiği hakkında bize yardımcı olmakta ve yol göstermektedir. İnsanın bir olayı öğrenmesi, kavraması, algılaması, hatırlaması ve onu çeşitli şekillerde dile getirmesi, beyinsel faaliyetler içinde bir seri biyokimyasal reaksiyonların sonucunda sentezlenen proteinlere bağlı olarak gelişmektedir. Yalnızca beynimiz mi biyokimyasal bir ağ ile donatılmıştır? Hayır, vücudumuzda yer alan her organ milyonlarca, milyarlarca biyokimyasal reaksiyonların dev-ağını oluşturmaktadır. Sibernetik bir yaklaşımla söylersek, çok çeşitli moleküllerin (proteinler, enzimler, karbohidratlar, lipidler) birbirlerini algılamada ve tanımda belli bir bilinç oluşturmaları ve bizim farkına dahi varamadığımız bir düzenlilikte işlevlerini görmesi, bu dev biyokimyasal reaksiyon ağı sayesinde mümkün olabilmektedir. İlaçların etkisini göstermesi, moleküler bilinç sonunda, biyokimyasal reaksiyon ürünleri tarafından ilaç molekülünün algılanması ile olasıdır.

İlacın bir reseptör tarafından algılanabilmesi ve buna bağlı olarak da moleküler bilincin oluşması, bileşiğin yapısında yer alan atomların ve/veya atomik grupların 3-boyutlu uzaydaki pozisyonlarına, stereo yapısına ve birbirleri ile -molekül-içi etkileşimlerine bağlı olarak değişim göstermektedir. Araştırmacı, kuantum kimyası yöntemlerini kullanarak, ilaç-reseptör (etki yörenesi) etkileşiminin haritasını çıkartabilir. Bu harita, o ilaca özgü olarak, molekülün reseptör ile birleşme noktalarını ve reaktivitesini göstermektedir. Aynı biyolojik sisteme yönelik yüzlerce molekülün üzerinde yapılan kuantum hesapları, araştırmacıya artık, hastalığın oluşmasından sorumlu biyolojik sistemin etki mekanizması hakkında ayrıntılı bilgi verebilmektedir. Bu bilgi ortaya çıktıktan sonra, optimum etkiyi (terapötik gücü yüksek, toksisitesi düşük) gösteren molekülün sentezlenmesi ve uzun yılları kapsayacak canlı ortamlarda test edilerek klinik kullanıma geçilmesi süreci, başlayabilecektir.

Diğer taraftan karşımıza çıkan çarpıcı örneklerden biri de, lipid ve proteinlerden yapılan hücre membranının, içinde ilaç moleküllerinin de bulunduğu çok çeşitli etmenlere karşı gösterdiği davranış biçimlerinin, kuantum kimyasının moleküler dinamik yöntemleri ile incelenmesidir. Böylelikle, etkisini göstermek için reseptörle kompleks yapacak bir ilaç molekülü karşısında hücre membranının gösterdiği ve/veya gösterebileceği tepkiler hesaplanabilmektedir. Buradan hareketle, ilacın daha etkin olabilmesi yönünde gerek mekanistik ve gerekse dinamik boyutlarda moleküler yolağın belirlenmesi gerçekleştirilebilmektedir.

İşte size kuantum kimyasının uğraş alanı içinde giren konulardan bir kaç. Yanıtlamak elbette bir ekip çalışmasının bilgi gücüne ve yorumlama gücüne kalmaktadır. Dolayısıyla, ilaç tasarımı kuantum kimyacı, bu ekibin vazgeçilmez bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır.

İşte size kuantum kimyasının uğraş alanı içinde giren konulardan bir kaç. Yanıtlamak elbette bir ekip çalışmasının bilgi gücüne ve yorumlama gücüne kalmaktadır. Dolayısıyla, ilaç tasarımı kuantum kimyacı, bu ekibin vazgeçilmez bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır.

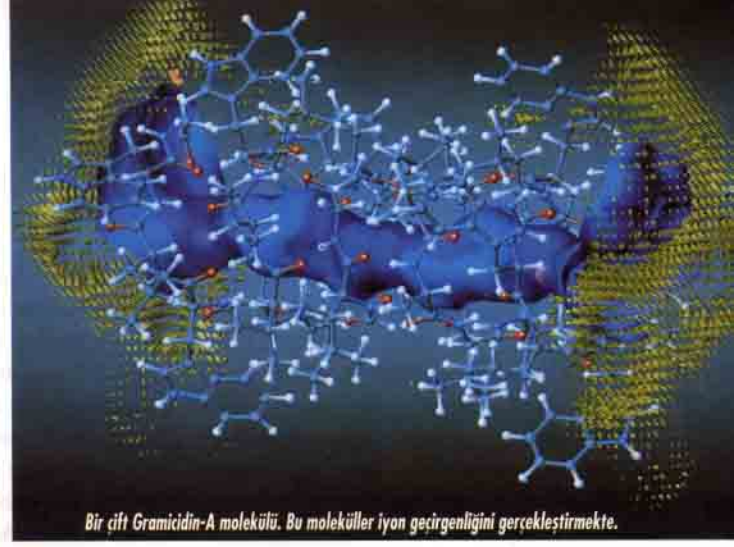
kül içerisinde en kararlı olanı hangisidir? Birkaç değişik reaksiyon mekanizmasından hangisi en olası olanıdır? Molekül içerisindeki yük dağılımı nedir? Molekülün içindeki bazı atomların veya grupların titreşim veya dönme gibi hareketleri ne kadar kolaydır? Hangi bağlar daha kuvvetlidir veya hangilerini en kolay kırabiliriz? Bütün bu sorulara hidrojen molekülü gibi küçük sistemlerden, proteinler veya polimerler gibi çok büyük moleküllere kadar uzanan bir spektrumda değişik duyarlılıkta cevaplar vermek olası. Tabii molekül büyüdükçe ya hesap zamanı ya da kullanılan yaklaşık yöntemlerdeki hatalar artacak. Örneğin 2-3 atomlu bir molekülün dönme seviyeleri gibi çok küçük enerjileri (mikrodalga boyutunda) hesaplamak mümkün olduğu halde, bir proteinin sadece en kararlı geometrik yapısını bulabiliyoruz. Çözüm teknikleri olarak ise kullandığımız üç ana yöntem var: Kuantum kimyasal hesapların sonuçlarını dolaylı olarak içeren klasik mekanik yöntemler kullanmak, kuantum kimyasal denklemleri yarı-deneysel olarak adlandırılan değiştirilmiş şekilleriyle çözmek ve son olarak da sadece matematiksel bazı yaklaşımlar kullanarak çözümler aramak ( bunlara ab-initio deniyor, Latince doğrudan, başlangıçtan anlamında). Doğal olarak bu üç yöntemin ortaya çıkardığı bilgilerin sağlamlığı ve gerektirdiği bilgisayar zamanı birbiriyle orantılı. Örneğin bir su molekülünün hesabı ilk yöntemde bir saniyeden çok daha az bir zamanda gerçekleştiriliyorsa, aynı bilgisayarda yarı-deneysel bir hesap 3-5 saniyede biter ama ab-initio olanı, kullanılan yaklaşıma bağlı olarak 1 dakikadan 24 saate kadar değişebilir. Bu son verilen örnek milyarlarca integralin hesabını, bilgisayarda etkin olarak saklanmasını ve milyonlar boyutundaki matrisler üzerinden işlem yapılmasını gerektirmektedir. Tabii böyle işlemlerden sonra bulunan sonuçların doğruluğu da bir saniyelik hesaplardan farklı olmakta. Bütün bu güçlükler rağmen sonucu bulduğunuz zaman bile işler bitmiyor. Hâlâ çözüm bekleyen çok önemli sorular var. Bunlardan bir tanesi çözücü etkileri. Kuantum kimyasının temel yaklaşım yöntemleri gaz fazındaki moleküllere uygulanmakta. Buna karşın kimyasal olayların büyük bir ço-

ğunluğu çözücü içerisinde gerçekleşiyor. Bu soruya henüz pratik bir çözüm getirilebilmiş değil, her ne kadar simülasyonlar yavaş yavaş bazı bilgileri ortaya çıkarmaya başlamış olsa da. İkinci bir problem de kimyasal olaylarda zaman faktörü. Biraz önce değinilen bütün sorular statik yapıda, yani sadece enerji ve türevlerinin özellikleri ile açıklanabilir nitelikte. Halbuki bir kimyasal olayın gerçekleşmesi için geçen zaman son derece önemli bir faktör. Bu tarz dinamik hesaplar henüz sadece çok küçük moleküller ve çok kısa süreler için yapılmakta, eğer büyük bir molekülün dinamiğini veya uzun süreli bir olayı anlamak istiyorsanız gene klasik mekanik yöntemlere dönmek zorundasınız. Bu temel soruların yanında, kullanılan yöntemleri daha sağlıklı hale getirmek için insanlar büyük bir uğraş vermekte.

Gözükün o ki, gelişen teknolojiler kuantum kimyasının araçlarını gittikçe daha karmaşık sistemlere yöneltmekte. Şimdiye kadar temel soruları çözmekte kullanılan bu araçlarla, daha pratik sorunların tartışıldığı sahalara geçmek ve biyokimya, polimerler, sıvı kristaller, ilaçlar, yeni malzemeler gibi sahalarda teorik ("sayısal") olarak yeni bilgiler sunmak olası gözükmektedir.

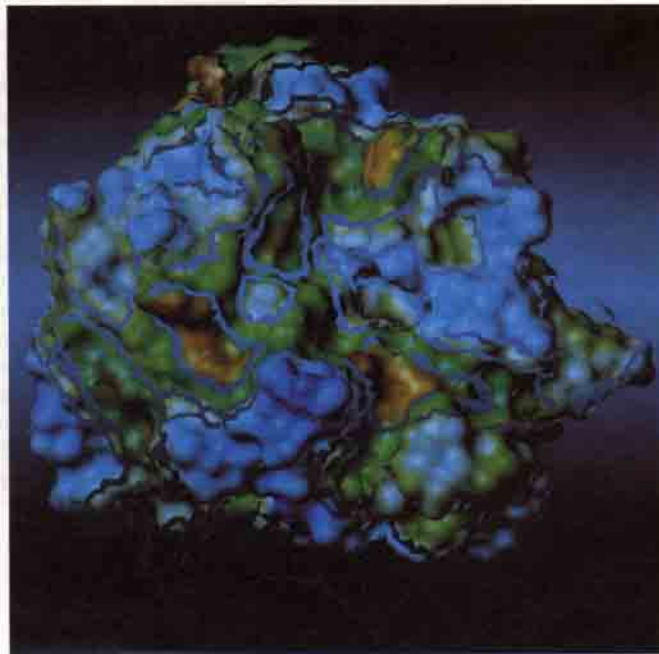
## Moleküler Modelleme

Liselerden başlayarak kimya derslerinde anlatılmaya çalışılan molekül formülü kavramı artık yeni boyutlara ulaşmış durumda. O günlerde ilk öğrendiğimiz ka-



Bir çift Gramicidin-A molekülü. Bu moleküller iyon geçirgenliğini gerçekleştirmekte.

palı formüller idi. Hepimiz suyun formülünün  $H_2O$  olduğunu ve bunun da iki hidrojen atomu ile bir oksijen atomunu gösterdiğini biliyorduk. Ama bu atomların ne şekilde bir molekül oluşturduklarını (yani bağları) bu kapalı formülde göstermiyorduk. Bu bilgiyi de vermek istediğimiz zaman açık formülden yani molekülün şeklinden bahsedebiliriz. Tabii kuantum mekaniğinin ortaya çıkışıyla birlikte, biz moleküllerin sıfır derecenin üzerindeki her sıcaklıkta hareket ettiklerini ve bu nedenle sabit şekillerinin olmadığını biliyoruz ama gene de bu nispeten doğru olmayan açıklama hoşumuza gider (doğru olan soru, molekülün en kararlı halinin hangi geometrik yapıda olduğudur). Böylelikle her moleküle bir şekil tanımlayarak, gözlem yapmanın zor olduğu moleküller dünyadaki olayları, yaşadığımız ve gözlemlediğimiz dünyadaki olaylarla özdeşleştirmekteyiz. Molekülün şeklinin tanımlanmasına tekrar dönersek, örneğin bir su molekülünün şeklini çizmek zor değildir çünkü 3 nokta bir düzlem tanımlar ve eğer hidrojenlerin oksijene bağlandığını, H-O-H açısının  $105^\circ$  civarında olduğunu bilerseniz, kağıt üzerinde şekli kolaylıkla gösterebilirsiniz. Ama biraz daha zor problemler olan metan  $CH_4$  veya etan  $C_2H_6$  için işler zorlaşmakta. Bu durumlarda üç boyutlu gösterimler söz konusu olmakta. Hele 2-3 000 atomu içeren bir molekülün yapısını anlamak veya anlatmak için bu tarz kapalı formüllerini kullanmak çok yararlı olmuyor. Son 10 senenin önemli bir gelişmesi bu tarz karmaşık yapıların görüntülenebilmesi için geliştirilen yazılımlar. Moleküler modelleme olarak adlandırılan bu sahada pek çok sempozyumlar düzenlenmekte, uluslararası dergiler ve kitaplar çıkmakta ve pek çok tez çalışmasına konu olmaktadır.



Biz ODTÜ Kimya Bölümü laboratuvarlarında Silicon Graphics iş istasyonlarında çalışan böyle bir modelleme programını kullanmaktayız. Almanya'da Darmstadt Teknik Üniversitesi'nde Prof. J. Brickmann'ın grubu tarafından hazırlanan MOLCAD adlı yazılım ile hazırlanan bazı görüntülerden örnekler veriyoruz. Bu yazılımlar ile çok büyük moleküllerin içindeki atomların Röntgen ışınları ile elde edilmiş veya kuantum kimyasal yollarla belirlenmiş koordinatları kullanılarak 3-boyutlu görüntüleri elde edilmektedir. Bu görüntüler değişik açılardan incelenmek amacı ile gerçek zamanda bilgisayar ekrana

nında döndürülebilmektedir. Genelde bu tarz yazılımlarda kullanılan birkaç değişik gösterim vardır. Bunlardan en basiti tel örgü tipi olup ekran üzerinde en az bilgiyi içermeleri dolayısı ile hem hazırlanması en kolay olanıdır hem de hareket ettirmeye en yatkın olan gösterimdir. Eğer biraz daha detaylı bir görüntü istenirse diğer gösterimler de denenebilir. Her ne kadar bu şekiller daha güzel görüntü vermekteyseler de molekülleri döndürerek her açıdan incelemek gerektiğinde, eğer bilgisayarınız pahalı grafik kartlarını içermiyorsa, işlemleriniz yavaş olur. Molekülün uzaydaki konumunun yanısıra bazı özel-

liklerinin renk ayrımları ile detaylı olarak incelenmesi de hem yapısal hem işlevsel özellikler açısından çok önemlidir. Burada en çok kullanılan, molekülün yüzeyi üzerinde farklı elektron yoğunluklarından kaynaklanan elektrostatik yük dağılımıdır. Böylelikle üç boyutlu gösterime, renk farklılıklarını da dördüncü boyut olarak eklemekteyiz. Tabii kullandığınız bilgisayarların ve yazılımların özelliklerine göre renk yoğunlukları, yüzeyin yapısı (texture) veya ışıklandırma gibi başka özellikler de yeni boyutlar olarak eklenebilir. Bunların sonucunda bir resimde hem molekülün şekli ve hem de işlevi hakkında

## İlaç ve Malzeme Geliştirmede Yeni Araçlar Modelleme ve Simülasyon

Jürgen Brickmann, Horst Vollhardt  
Darmstadt Teknik Üniversitesi  
Fizikokimya Enstitüsü

Son yıllarda bilim ve teknoloji alanında, teori ve deney arasında üçüncü bir sınıf oluşturuldu: Matematiksel modelleme ve bilgisayar simülasyonları (MODSYM teknolojisi). Teorinin analitik yöntemlerinin yetersiz kaldığı (örneğin doğrusal olmayan dinamik ve kaos araştırmaları alanında) veya teknik zorluklar ya da mali nedenler dolayısıyla deneylerin gerçekleştirilemediği durumlarda simülasyonlar cevap üretebilir. Son birkaç yıl içerisinde MODSYM teknolojisi alanında gerçekleşen büyük ilerleme, ağırlıklı olarak bilgisayar donanım teknolojilerinin gelişiminden etkilenmiştir. Bugün, hızı bir teraflop'a (1 teraflop = 1 trilyon = 1.000.000.000.000 saniyedeki kayan nokta [floating point] işletimi) varan; bellek kapasitesi neredeyse sınırsız, üstün bilgisayarlar üretiliyor. Öte yandan insan ve makine arasında hızlı bir iletişime elveren ve böylelikle etkileşimli simülasyonların temelini oluşturan karmaşık bilgiyi etkileşimli olarak görselleştirme için uygun grafik iş istasyon-

ları da var. MODSYM terimi tam olarak ne anlama gelmektedir? Bu sorunun yanıtı, en azından ilke olarak, oldukça basit. Bir matematiksel model oluşturulduktan sonra gerçek olay, iyi tanımlanmış etkileşimlerle matematiksel bir cismin (noktalar, sabit yapılar, dağılımlar, vb.) sanal dünyasına dönüştürülür. Simülasyon bundan böyle, kuantum mekaniksel ya da klasik ilkeleri temel alabilen hareket denklemlerinin sayısal çözümüdür. Birçok uygulamada, bilim adamı için model cisimlerin sanal gerçekliği ile etkileşim içinde çalışmak uygundur. Bu da, bilgisayar grafiklerini hızlı olarak görselleştirme ve senaryonun etkileşimli değişimlenmesi yoluyla yapılır. Kimya alanında MODSYM teknolojisi sıklıkla, bilgisayar destekli moleküler tasarım (CAMD) ya da bilgisayar destekli moleküler modelleme (CAMP) olarak anılır. Bilgisayar simülasyonları, kimyasal sistemlerin yapısal ve dinamik denge ve dengesizlik özellikleri üzerinde çalışma yapmak için değerli bir araç haline geldi. Sonuçlar, bu gelişimi gözleme ve değerlendirme yoluyla elde edilir; dolayısıyla simülasyon tekniği, ilke olarak, deneysel bir disiplindir. Bilgisayar deneylerinin sonuçları istatistiksel olarak analiz edilir ve böylelikle de sistemi karakterize etmek için bağlı istatistiksel mekanik nicelikler sağlanır. Hesaplanan gözlenebilirler gerçek deneylerle (model senaryonun gerçekliğe karşılık gelmesi durumunda) ve indirgenmiş karmaşaya sahip analitik teori ya da simülasyon sonuçlarıyla (sistemin, aynı kontrol parametrelerinde söz konusu değişikliklere verdiği sistematik tepkiyi araştırmak için model senaryo oluşturulduğu durumda) doğrudan bağlantılandırılabilir.

Kimyasal sistemlerin bilgisayar simülasyonları hem deney hem de teoriye veri sağlar: Deneysel sonuçlar tasvir edilebilir ve mikroskopik düzeyde temelleri anlaşılabilir; ideal hale getirilmiş teoriler, örneğin gözlenen bir etki için farklı potansiyel enerji kavramlarının önemini kavrayabilmek amacıyla, basitleştirilmiş modellerle test edilebilir. Ayrıca, moleküler senaryoları simüle etmek yoluyla hipotez de (en azından yanlış olduğunu göstermek amacıyla) deneysel bir çalışma için gerekli çabayı harcamaksızın kontrol edilebilir. Bu makalede, söz konusu teknolojilerin kimya ve malzeme araştırması alanlarındaki uygulamalarına bazı örnekler verildi. Uygulamalar, yığınlarda (az sayıda atom ya da molekül grubu) faz geçişi çalışmalarından, bir molekülün aktif kısmında bulunan kanserojen nitrozaminlerin tepkime mekanizmasının analizine kadar, çeşitli alanlardadır.

Bilgisayar destekli moleküler tasarım (CAMD) ve bilgisayar destekli moleküler modelleme (CAMP) gerçekte ne anlama gelir? Bu anahtar sözcükler, bir yandan molekül içi ve moleküller arası özelliklerle ve moleküler hareketlerle; bir yandan da girdi bilgisinin grafik olarak temsil edilmesiyle ve etkileşimli değişimlenmesiyle ilgili bir kimya dâhmi karakterize eder. Molekül içi ve moleküller arası kuvvetlerin hesaplanması, moleküler yörünge (MO) teorisi bazında ya da empirik kuvvet alanları ile yapılır. Hareketlerin simülasyonu ve termodinamik özelliklerin değerlendirmesi de, moleküler dinamik (MD) - ya da Monte Carlo (MC) - simülasyon teknikleri yardımıyla gerçekleştirilir. Simülasyon hesaplamaları genelde oldukça zaman alan işlemlerdir ve yerleşmiş bir uygulama olarak, büyük ölçekli bilgisayarlarda yapılır. Modern grafik iş istasyonlarının geliştirilmesi, simülasyon alanında bu genel durumu büyük ölçüde değiştirdi. Bu bilgisayarların sayı işleme kapasitesindeki sürekli artış ile birlikte etkileşimdeki yüksek performans, insan-makine iletişiminde yeni formların ortaya çıkmasını sağladı. Yeni teknoloji, bilgisayarın verdiği tepkinin mevcut görsel çalışması

Glukoz molekülünün etrafındaki su kabuğu. Yeni tatlandırıcı maddeler eldesi, su moleküllerinin glukozun hangi bölgelerinde yoğunlaştığını belirlemesi ile kolaylaşmakta.



detaylı bilgi vermek mümkün olmakta. Bu tarz modeller bilhassa ilaç sanayinde büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Çünkü pek çok ilacın etki mekanizmasında molekülün şekli ve elektrostatik yapısı büyük rol oynamaktadır. Şimdilik bu görüntüleme işlemleri hızlı iş istasyonlarında

yapılmaktadır. Aynı zamanda gerek kuantum kimyasal ve gerekse de klasik mekanik yöntemlerle bağlı olarak çalışan bu programlar sayesinde yeni ilaçların sentezinde, hiç olmazsa olasılığı düşük durumları dışarıda bırakarak, oldukça zaman kazanmak mümkün olmaktadır. Yeni bir ilacın geliştirilmesi için gerekli olan harcamanın yüzlerce milyon dolar boyutlarında olduğu düşünülürse, bu tarz yazılımların önemi çok daha iyi anlaşılabilir.

## Moleküler Simülasyon

Kuantum kimyası genelde gaz fazında ve çok az sayıda molekülden oluşan sistemler için iyi sonuçlar vermektedir. Ama hayatın büyük bir bölümünün sıvı fazda olduğu düşünülürse, bu eksikliğin bir şekilde kapatılması gerektiği ortaya çıkar. Böyle çok molekülden oluşan yapıların anlaşılmasında ise artık moleküler simülasyon yöntemleri denilen ve kuantum mekanizmasını dolaylı olarak kullanan klasik yöntemler kullanılmaktadır ve bu yöntemler son 10-15 sene içerisinde son derece yaygınlaşmıştır. Bu yakla-



Argon Yığınları

ışın olduğu kadar, karmaşık bilginin etkileşimli girdisi için de elverişli. Kimyacı, mikroskopik senaryo içinde gerçek dünyadaymışçasına çalışabilir.

Mevcut üstün bilgisayar teknolojisi ile, bilgisayar simülasyonlarıyla kolay işlenir hale gelen kimyasal sistemler  $10^5$  atoma çıkabiliyor, tamamlanmış simülasyonlar için birkaç nanosaniyelik zaman ölçeklerine ulaşabiliyor.

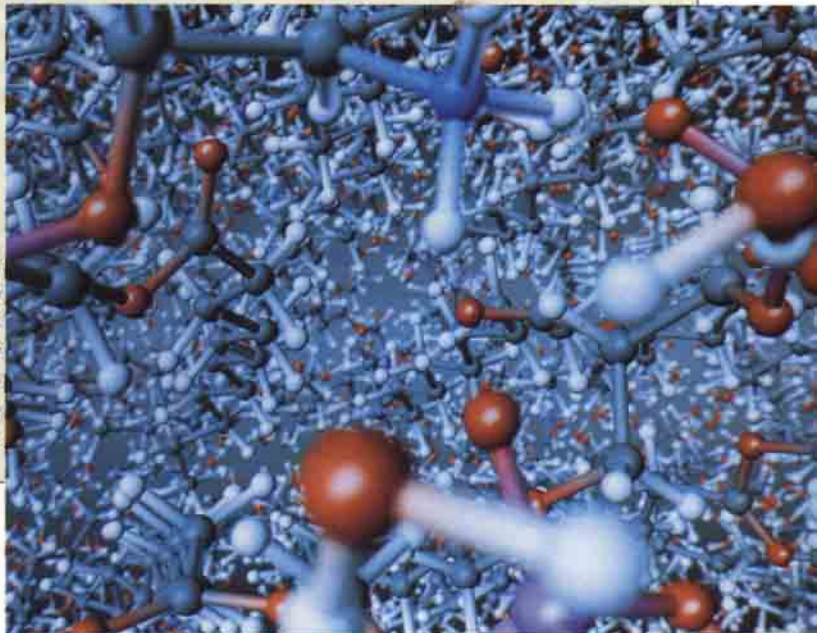
Genellikle moleküllerin kimyasal ve biyolojik aktiviteleri, moleküler yapılarla pek bağlantılı değildir. Kimyacının, daha sonra aktiviteyle bağlantılandırılacak moleküler özellikleri tanımlaması ve nicelemesi için "instrumentarium"a (deneysel ya da teorik) gereksinim vardır. Böylesine bir korelasyon analizi basit ya da mutlak bir şekilde korelasyon göstermeyen en azından iki bilgi grubunun varlığına önemli ölçüde bağlıdır. Gruplar, farklı makinelerden elde edilen deneysel ölçümlerle bütünüyle ya da kısmen ilintilidir; ancak sıklıkla, deneylerin "gerçek dünyası" ile doğanın basitleştirilmiş bir tablosunu temsil eden model senaryolar arasında bir korelasyon aranır. Belli başlı örnekler, moleküllerin yapısal özelliklerinin (ve yapısal nicelik farklarıyla ilintilendirebilen nitelikler) malzeme özellikleri (örneğin katalitik aktivite ya da mekanik kararlılık) ya da biyolojik aktivite (ilaç tasarımı alanında olduğu gibi) ile korelasyon yaptığı niceliksel yapı aktivitesi ilişkileri (QSAR) alanından sağlanabilir. Birçok durumda bu alandaki korelasyonlar yalnızca empirik doğa için söz konusudur; çünkü moleküller arası etkileşimler, yaygın olarak model senaryonun kapsamının dışın-

da tutulur. Bu etkileşimlerin dahil edilmesi yeni mikro veri gruplarının tanımlanmasına elverişli model senaryoların ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar deneyler ile daha yakından ilintilidir ve daha güçlü korelasyonların oluşmasını sağlayabilir.

Kimyacıların moleküler bilgi iletimi ve rasyonel analiz için model senaryolar geliştirme ve uygulama konusunda uzun bir geçmişi vardır. Bu modeller; tahta, metal ya da polimer malzemeden oluşturulur. Modeller, kimyacının özel bir tepkime için gerekli moleküler parçaların belli bir düzenlenmesinin elde edilip edilemeyeceği konusunda tahmin yürütmesini sağlar. Bununla birlikte maddeleştirilmiş modellerin kullanımı, moleküllerin temel etkileşimi konusunda yalnızca üstünkörü bir kavrayış sağlayabilir, örneğin bu modeller, moleküllerin ne şekilde "birbirlerini gördüğü" konusunda zayıf bir ifade sağlarlar. Modern bilgisayar grafiklerinin kullanımı, kimyacının model dünyasını büyük ölçüde genişletmesine olanak verir. Moleküller arası etkileşimleri "moleküler bakış açısından" ifade eden görüntüler oluşturulabilir. Bilgisayar grafiği sunumları, kimyacılar tarafından büyük ölçüde kabul görebilmeleri için kimyada model oluşturmaya ilişkin geleneksel ku-

rallara uymalıdır. Yeni teknolojiyi kullanmak yoluyla kimyacılar, eski fikirleri geliştirme ve mikro dünyanın yapılanma yasalarını göz önünde bulunduran model senaryolar oluşturma konusunda büyük bir fırsat yakalamış olurlar. Bunlar, ya kuantum mekaniksel ilkeleri temel alır ve moleküller arası kuvvet alanlarında açıkça gösterilir; simülasyon verisinin (moleküler dinamik ya da Monte Carlo tipi) istatistiksel analizi ile ilintilendirilir ya da empirik bulguların bir formalizasyonu ile ifade edilir. Tüm bu yaklaşımlar, kimyacının moleküllerin birbirini nasıl "gördüğü" konusunda bir kavrayış sağlamasına yardımcı olur. Bunun için de ön koşul, etkin bir insan-makine etkileşimidir; örneğin "moleküler bakış açısı"nın insanın tanıma kapasitesi ile kolayca analiz edilebileceği bir tabloya dönüştürülmesi gereklidir. Örneklerde, moleküler yüzeyler kavramı bilgiyi gerçek zaman içinde moleküler özelliklerin görsel ifadesine dönüştürme amacıyla kullanıldı. Kabaca söylemek gerekirse, moleküler yüzey, moleküllü bir diğer molekül açısından ifade eden bir yapıdır. Yüzey, üzerinde fiziksel özellikleri çizimlemek amacıyla kullanılabilir. Söz konusu kavramı kullanarak insan-makine etkileşimini çok daha etkin kılan yeni özellikler tanımlanabilir. Şekillerde betimlenen örneklerde de bu açıkça görülebilir.

*İki-düzeyleli membran yüzeyinin simülasyonu sonucunda elde edilen yapı. 30 000 atomik parçacaktan oluşan bu sistemin simülasyonu modern bilgisayarlarda iki seneye yakın sürmüştür.*





homojen sıvılarda ve gerekse de karışımlarda faz geçişleri, difüzyon ve yüzey reaksiyonları sayılabilir. Doğal olarak deneyçiler ve "sayısal deneyçiler" arasındaki iletişim arttıkça bu alanlara hergün yenileri eklenmektedir.

## Kuantum Kaos

İrli koşullarda uzun vadeli tahminlerin yapılamayacağı anlaşılmıştır. "Deterministik kaos" bu tarz denklemlerin yapısına yönelik araştırmalara verilen isim olarak ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmalar ile hemen aynı zamanda ortaya çıkan soru ise bu bağlamda kuantum dünyasında ne gibi değişiklikler olacağı idi. Moleküler düzeyde Newton kanunlarının değil, kuantum mekaniğinin geçerli olduğu ispatlanmış durumda. Ama kuantum mekaniğinin formalizmi ise deterministik değil, probabilistik bir yaklaşım. Heisenberg hiçbir ilişkili çift özelliğin aynı anda tam olarak ölçülemeyeceğini söylemiş; Schrödinger denkleminin çözülebildiği durumlarda bile ölçümler tam değil, birer beklenen yani ortalama değer olarak ifade ediliyor. O zaman kaosa karşılık gelen kuantum kavramı nedir? Uzun süreler bilim dünyası bu konuda bir fikir birliğine varamadı. Kuantum çözümlerde özdeğer spektr

şimda ana parçacıklar (atomlar, atom grupları veya moleküller) arası etkileşimler yaklaşık olarak basit bazı matematiksel fonksiyonlar cinsinden ifade edilmektedir. Örneğin iki su molekülünün arasındaki etkileşme doğal olarak bu moleküllerin birbirlerine göre olan konumlarına bağlıdır. Eğer olası konumların pek çoğunda bu etkileşme hesaplanırsa (genelde kuantum kimyasal yöntemler bu etkileşimler için sağlıklı sonuçlar vermektedir), o zaman bu değerlere uyan bir yaklaşık fonksiyon yazılabilir. Işın bundan sonraki kısmı ise istatistik mekaniğe kalmaktadır. Bu analitik fonksiyonları kullanarak bir sıvının, çözücü içindeki yapısını, bir makromolekülün hem yapısını ve hem de zaman bağlı özelliklerini bulmak olasıdır. Bu amaca yönelik iki ayrı yaklaşım vardır. Tarih olarak daha eski olan Monte Carlo yöntemi rastgele sayıları kullanarak, sistemin zamandan bağımsız özelliklerini hesaplamayı öngörür. İlk defa Manhattan projesi sırasında geliştirilen bu yöntemde, başlangıç olarak alınan tahmini bir yapının, rastgele hareketlerle doğal yapıya doğru gitmesi sözkonusudur. Buna karşılık deterministik bir felsefede olan moleküler dinamik yönteminde yukarıda bahsedilen etkileşim potansiyellerini hisseden parçacıkların hareketleri, Newton denklemleri ile (veya eşdeğer klasik mekanik kanunları ile) çözülür. Monte Carlo'nun statik yapısına rağmen, moleküler dinamik simülasyonları zaman bağlı özellikleri de vermektedir. Newton denklemlerinin çözümünde kullanılan yöntemlerin gelişmesi ile moleküler dinamik daha etkili olarak kullanılmaya başlamıştır. Uygulama sahaları arasında çözülmüş bir madde etrafındaki çözücü yapısı, sıvı kristallerde düzenlilik, membranların geçirgenliği, makromoleküllerin kararlı yapıları ve dinamikleri, yüksek simetri gösteren zeolit gibi maddelerin yapıları, ilaç molekülleri üzerinde oluşan hidrojen bağları, gerek

Son yılların bilime getirdiği bir büyük yenilik doğrusal olmayan (nonlinear) sistemlerin özelliklerinin incelenmesi oldu. Hernekadar daha önceleri karşılaşılan problemlerin ezici bir çoğunluğu doğrusal olmayan karakter içermekte ise de, onları anlamakta karşılaşılan güçlükler nedeni ile doğrusal (lineer) hale getirilip çözülmekte ve uygulanmakta idi. Doğrusal olmayan problemler çözülebildiği zaman ise ortaya çıkan beklenmeyen sonuçlar tesadüflere bağlanarak bir kenara bırakılıyordu (Poincaré gibi bazı matematikçiler hariç). Ama bu karmaşık yapının doğrusal olmayan sistemlerin özelliği olduğu ve beklenmeyen sonuçların da aslında istisnalar değil kural olduğu son yıllarda kabul gören bir kavram haline geldi. Bu bilgilerin ışığı altında klasik mekaniğin deterministik denklemlerinin ister Newton, isterse Hamilton veya Lagrange formalizmi altında olsun, bazı koşullar altında çözümlerinin uzun vadede belirlenemeyeceği, yani kaotik olacağı ortaya çıktı.

Moleküler yapının anlaşılmasında kuantum mekaniğinin uygulamasının zor olduğu problemlerde, klasik mekaniksel yöntemler kullanılmaktadır. Newton'a göre başlangıç koşulları ve etki eden kuvvetler bilindiği takdirde, sistemin hem geçmişteki ve hem de gelecekteki bütün durumlarını hesaplamak olasıdır. Kaos kavramının belirmesi ile bu ifadenin geçersizliği ve hiç olmazsa be-



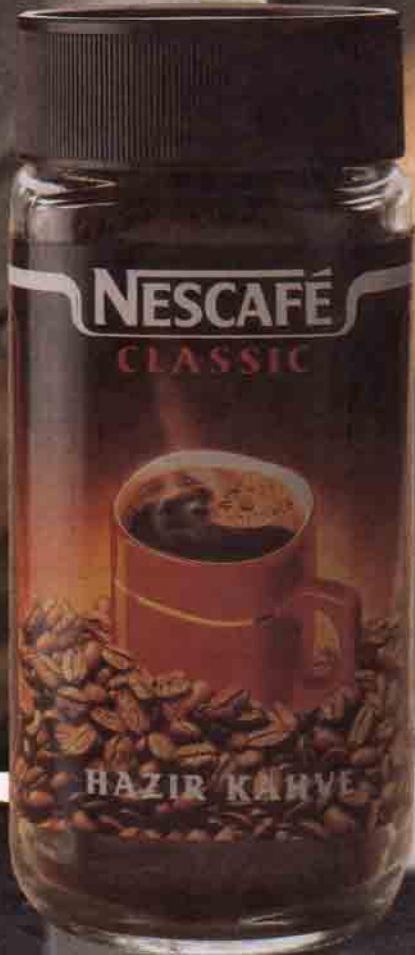
rumunda enerji farkları, hassaslık analizi, tedirginlik yöntemleri ve bilgi entropileri gibi pek çok kavramı kaostan ilintilendirme çabaları bir sonuç vermedi. Her ne kadar bazı deney sonuçları (hidrojen atomunun yüksek enerji seviyelerinin mikrodalga alanı altında

değişimi gibi) kuantum kaos olarak tanımlanmakta ise de, büyük bir grup bilim adamı kuantum kaosun olamayacağını öne sürmekte ve hatta bazı küçük problemlerde ispatını da vermektedir. Bu konuda radikal bir yeni görüş veya matematiksel yöntem çıkmadığı takdirde, kuantum kaos sadece klasik olarak kaos gösteren sistemlerin kuantum dinamiğini inceleyen bir bilim dalı olarak adlandırılacaktır.

### Kaynaklar

Allen, M.P. ve Tildesley, D.J., "Computer Simulation of Liquids", Oxford, 1987  
Clark T., "A Handbook of Computational Chemistry", New York, 1985  
Gutzwiller, M.C. "Chaos in Classical and Quantum Mechanics", New York, 1990  
Hehre, W.J., Radon L., Schleyer P. V., Pople. J.R., "Ab-initio Molecular Orbital Theory", New York, 1986

**Taze bir başlangıç.**



**NESCAFÉ**  
CLASSIC

 Nestlé