

Некоторые вопросы химической эволюции, решаемые средствами молекулярного моделирования

В.А. Дементьев

Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН

Постановка задачи

Проблемы добиологической и ранней биологической эволюции мира органических молекул исследуются, в основном, биофизическими методами. Обзор полученных в этих исследованиях результатов можно найти, например, в фундаментальном труде М.В. Волькенштейна [1]. Там же приводятся данные, которые могут быть проинтерпретированы в рамках общих моделей физики молекул. Обращает на себя внимание тот факт, что все накопленные таким образом данные получили пока лишь качественное объяснение, что предлагаемые и обсуждаемые теории носят характер пусть обоснованных, но предположений. Это связано с принципиальной сложностью самого явления эволюции органического вещества, требующего описания в рамках весьма сложных физических моделей. Такие модели не допускают количественной проработки, а натуральный химический эксперимент, который мог бы подтвердить предполагаемые механизмы длительной эволюции, практически невозможно даже поставить.

В настоящее время положение может и должно измениться в связи с прогрессом в физической теории сложных молекулярных систем. Построена последовательная количественная квантовая теория элементарного акта химического превращения, а также процессов миграции энергии в молекулярных пространствах, процессов создания и передачи химической информации с помощью механизмов изомер-изомерных переходов в крупных органических молекулах [2]. Теория доведена до стадии конструирования хорошо параметризованных моделей и вычислительных алгоритмов, что позволяет отвечать количественно на очень непростые вопросы – каковы физические условия прохождения предполагаемой реакции, какие промежуточные ненаблюдаемые в эксперименте продукты участвуют в процессе, какова кинетика этого процесса. Ясно, что возможность ставить такие вопросы и отвечать на них в ходе компьютерных вычислительных экспериментов ведет к резкому расширению уже имеющихся возможностей и средств молекулярного моделирования.

Вот реальная ситуация, случившаяся недавно на конференции по молекулярному моделированию. Прослушав доклад о распознавании экспертной системой пространственной структуры сложного природного органического соединения, академик Э.М. Галимов задал вопрос – может ли такая система прояснить историю возникновения данного вещества в природных условиях. Был дан ответ – нет, не может, поскольку физические приборы собирают, а экспертная система интерпретирует сигналы, связанные лишь с нынешним фиксированным состоянием молекулы. Сегодня же появилась возможность не ставить на этом точку. Экспертная система может выдать информацию о структурных взаимоотношениях всех фрагментов распознанного соединения.

Исследователь может предположить историю создания сложной молекулы из этих фрагментов. А с помощью оценки вероятностей всех промежуточных реакций методами [2] теперь можно проверить правдоподобность всех сделанных предположений и отобрать наиболее реалистичные пути частной эволюции, приводящей к синтезу данного вещества в природных условиях.

Имеется заметное ограничение на возможности широкого использования теории [2] в решении вопросов, подобных этому. Теория выдает количественные результаты лишь после построения хорошо параметризованных моделей молекул, участвующих в исследуемом химическом превращении, и после проведения довольно сложных вычислений. При этом необходимо промоделировать многочисленные электронные, колебательные и вибронные состояния всех исходных, промежуточных и конечных молекулярных структур. Это большая творческая работа, не сводящаяся к использованию стандартных сервисных программ.

В данной работе ставится задача построения методики упрощенной диагностики химических превращений, и приводятся примеры ее использования при решении некоторых вопросов добиологической и ранней биологической. Разрабатываемая методика, с одной стороны, полностью опирается на последовательные квантовые положения теории [2] и, тем самым, позволяет получать весьма правдоподобные результаты. С другой стороны, она требует значительно меньшей вычислительной работы. Конечно, создание моделей участвующих в химическом превращении соединений является принципиально творческим актом, не сводимым к вычислениям. Но и в этом пункте предлагаемая методика существенно упрощает и облегчает работу исследователя, поскольку в ней нужно построить лишь колебательные модели соединений, а не весь квантовый ряд моделей. Что же касается вычислений, то они проводятся автоматически с

помощью сервисных программ, построенных специально для этой цели в рамках работ по Программе Президиума РАН № 24.

Упрощенная методика диагностики химических превращений, основанная на последовательных квантовых представлениях

В процессе разработки данной методики использованы следующие положения последовательной квантовой теории [2].

1. Акт химического превращения состоит в переходе молекулярной системы из одного стационарного состояния I в новое стационарное состояние II. Переход связан с выделением кванта энергии. Никакие промежуточные состояния между I и II не рассматриваются.
2. Наиболее вероятен такой переход между I и II, когда имеется резонанс между этими состояниями. Тогда состояние системы является вырожденным, то есть ее полная волновая функция есть смесь волновых функций обоих состояний. Система периодически переходит из состояния I в II и назад в I, пока спонтанная или вынужденная потеря определенного кванта энергии не закрепит систему в новом состоянии I* с конфигурацией состояния I (переход не состоялся), либо в новом состоянии II* с конфигурацией состояния II (переход состоялся). В возбужденном состоянии со смешанной волновой функцией система совершает периодические квантовые биения между конфигурациями I и II. Эти биения можно наблюдать непосредственно в явлении, называемом «спектроскопия изолированной молекулы», либо опосредованно в фемтосекундной спектроскопии.
3. Частота квантовых биений, а с ней вероятность и скорость химического превращения определяется особенностями колебательных состояний системы в конфигурациях I и II, а не электронными состояниями. Последние определяют необходимые условия превращения через электронные энергии двух конфигураций системы. Колебательные же состояния определяют достаточные условия превращения через интеграл перекрывания колебательных волновых функций двух конфигураций системы.
4. Химическое превращение всегда осуществляется локально, в соответствии с фундаментальным принципом близкодействия, на котором основаны все природные закономерности. Элементарный акт химического превращения состоит в изменении местоположений нескольких ядер атомов, которые в своих перемещениях находят для себя новые локальные потенциальные ямы и

закрепляются в них. Электронные плотности молекулы при этом приспособляются к новой ядерной конфигурации, давая, после потери энергии системой, новое электронно-колебательное состояние молекулярной системы.

К этим положениям мы добавили следующее утверждение, справедливость которого специально исследована и проиллюстрирована в рамках данной работы.

Между строгой квантовой картиной колебательного состояния молекулярной системы и классической картиной колебаний ядер имеется глубокое содержательное соответствие, которое может быть выражено качественно и количественно. Это соответствие проявляется не только для высоко возбужденных колебательных состояний молекул (в согласии с общим квантово-механическим принципом соответствия), но четко прослеживается, начиная с самых низших колебательных состояний.

Имеющееся у нас доказательство справедливости этого утверждения должно составлять содержание специальной публикации, выходящей за рамки Программы № 24.

Отметим лишь те моменты этого соответствия, которые прямо используются в упрощенной диагностике химических превращений.

Строгая согласованность всех внутренних молекулярных движений. Как в классической, так и в квантовой модели стационарного состояния молекулы сохраняются энергия, импульс и момент импульса системы частиц. Это означает, что в любом эксперименте, связанном с зондированием молекулярного пространства, невозможно обнаруживать произвольное сочетание положений и импульсов ядер в пределах вероятных областей их существования. Нативный вероятностный характер поведения ядер проявится в таком эксперименте весьма определенным образом. Если в случайном зондировании какое-то из ядер обнаружено в определенной случайной точке пространства, то остальные ядра в данном эксперименте проявят себя уже не в случайных положениях, а в строго определенных. Вероятностный характер жизни ядерной системы молекулы проявляется лишь в том, что в двух последовательных зондированиях молекулы будут найдены разные случайные положения всей системы ядер. Ядра в различные моменты времени совершают согласованные переходы из одной конфигурации в другую, допустимую конкретным видом колебательной волновой функции в данном стационарном состоянии. Квантовая природа системы ядер не позволяет описать траектории таких перемещений, но сами движения ядер в квантовой модели молекулы не отменяются. Поэтому классическая картина колебаний ядерной системы правильно передает жизнь

этой системы до тех пор, пока мы не утверждаем, что нам известны конкретные траектории ядер. Отдельные же характеристики таких допустимых перемещений всех ядер молекулы нами могут быть очень хорошо предсказаны теорией, а также зафиксированы в подходящем макроскопическом эксперименте.

Характеристики допустимых перемещений всех ядер молекулы одинаково хорошо описываются и квантовой, и классической моделью молекулы. Требуется лишь наложить те ограничения на движения ядер, которые вытекают из законов сохранения энергии, импульса и момента импульса молекулы в ее стационарном состоянии. Практически можно представлять себе ясную классическую картину нормальных колебаний ядер молекулы, если дополнить эту картину дискретным характером энергетического колебательного спектра молекулы, а также зависимостью квантовых амплитуд колебаний от степени возбуждения системы.

С учетом всех приведенных выше соображений упрощенная диагностика химических превращений в изолированной молекулярной системе строится следующим образом.

Для исследования процессов распространения колебательной энергии по протяженной молекулярной среде создается колебательная модель этой среды. Это делается в рамках теории колебаний молекул [3] и разработанных нами программ визуального моделирования. На выходе программ получается наглядная и, в то же время, количественная картина миграции колебательной энергии вдоль молекулярного пространства.

Для исследования механизмов реакций разложения, присоединения и изомеризации создаются две колебательные модели, описывающие колебания системы в двух стационарных состояниях. Состояние I моделируется колебаниями в конфигурации «до прохождения реакции». Состояние II моделируется колебаниями в конфигурации «после прохождения реакции». Программы визуального моделирования дают наглядную картину колебаний системы в состояниях I и II. Задавая различные возбуждения, можно наблюдать перемещения тех атомов, которые непосредственно участвуют в элементарном акте реакции, то есть в реакционном центре молекулярной системы. Это сразу позволяет увидеть, есть ли у системы возможность одновременно приблизить нужные атомы к тем областям молекулярного пространства, где они попадут в новые для них потенциальные ямы. Пользуясь значениями квантовых амплитуд смещений всех ядер системы, программы подсчитывают значение нормы вектора расстояний между теми ядрами, которые должны достаточно сблизиться для осуществления исследуемой реакции. Таким

образом, компьютерный эксперимент по наблюдению колебаний молекул является не только качественным, но и полуколичественным.

Отнесение проводимого эксперимента к категории полуколичественных связано с тем, что сближение атомов является необходимым, но не достаточным условием осуществления реакции. Таким достаточным условием является отличная от нуля величина интеграла перекрывания колебательных волновых функций двух стационарных состояний.

Вычисление таких многомерных интегралов представляет собой сложную задачу, которая не может быть решена систематическими стандартными методами. Однако при необходимости дать более определенный ответ на вопрос, может ли произойти данная реакция при данных условиях возбуждения молекулярной системы, мы предлагаем пользоваться упрощенным способом [4]. Он сводится к вычислению вектора расстояния между состояниями I и II в пространстве нормальных координат исследуемой молекулярной системы. Оценка этого вектора проводится уже с помощью наших сервисных программ на базе приготовленных моделей состояний I и II.

В результате таких простых вычислительных экспериментов можно сравнительно просто и быстро провести диагностику предполагаемой химической реакции и ответить на вопрос, возможна ли такая реакция в заданных физических условиях. Если же проводится исследование ряда структурно родственных молекулярных систем, то можно получить и полуколичественную относительную оценку вероятностей прохождения заданной реакции в сходных по структуре органических соединениях.

Некоторое усложнение моделей требуется для учета влияния окружающей среды, в которую помещена исследуемая система, однако это не представляет собой принципиальной трудности для программ визуального моделирования колебаний молекул.

Конечно, создание моделей колебательных состояний сложных органических соединений является творческим процессом. Здесь никакие программы не могут заменить исследователя. Но наличие возможностей визуального моделирования молекул и коллекции готовых колебательных моделей с надежными параметрами весьма облегчают исследование элементарного акта химического превращения. Это и позволяет говорить о появлении упрощенной диагностики реакций. О такой диагностике в научной литературе давно шла речь, но предлагавшиеся ранее методики были неработоспособными, поскольку они строились на чисто классических представлениях, что принципиально недопустимо при исследовании поведения микросистем. Предлагаемая здесь диагностика

базируется на сочетании классического анализа колебаний молекул с последовательным квантовым рассмотрением процессов, и она показала свою работоспособность. В данной работе в качестве иллюстраций предлагаются такие результаты, которые имеют отношение к прояснению непростых вопросов эволюции мира органических молекул.

Согласованность внутримолекулярных движений есть важный фактор химической эволюции

На семинаре по молекулярным основам эволюции живого вещества [5], было высказано предположение, что Природа знает общий закон, по которому действуют движущие силы эволюции. Если это так, то мы имеем объективную возможность выявить внутренние причины, понуждающие органический мир к развитию, а также конкретные физические и химические механизмы, определяющие направление и скорость этого движения.

Позволим себе заметить, и это было сказано нами на семинаре [5], что частично этот закон уже выявлен. В монографии [6] уже сказано, что сущность эволюции заключена во всё возрастающем упорядочении вещества. Механизм же упорядочения состоит в последовательном ограничении степеней свободы природных объектов.

Предлагаем, как тезис для обсуждения, следующее дополнение к данной формулировке. Это дополнение носит описательный характер и основано на тех качественных и количественных результатах, которые уже накоплены в работах по молекулярному моделированию. В частности, упомянутая в предыдущем разделе и проиллюстрированная ниже строгая согласованность молекулярных движений наглядно и предметно показывает проявления искомого закона движущих сил Эволюции.

Эволюция вещества как ансамбля микрочастиц состоит в такой перестройке характера движений частиц, которая приводит к постепенному приобретению ансамблем наследуемых новых свойств. Эти новые свойства отличаются большей сложностью. Но главное, что отличает эволюцию от движений в рамках стагнации либо революции, это приобретение ансамблем новых возможностей для дальнейшего усложнения, благоприятствующего дальнейшей эволюции.

В этом положении нет тавтологии. В биофизике, в отличие от физики, уже принято говорить не только о казуальности, управляющей химическими движениями вещества, но и о финализме, предполагающем цели движения и отбор средств достижения этих целей. Целью жизни как природного феномена является сама жизнь, ее самовоспроизведение.

Целью эволюции является эволюция, то есть такое развитие механизмов и форм жизни, которое обеспечивает появление всё более сложных свойств живого вещества, обеспечивающих наилучшие средства достижения целей живого вещества. На том ограниченном отрезке времени, который отпущен Природой живому веществу в пределах Солнечной системы, цель жизни и ее эволюции состоит в появлении и развитии разума. Это единственный способ, которым Природа может познать самоё себя. В данной области Вселенной живое и мыслящее вещество обречено, в конце концов, на гибель [6]. Но это не трагедия. В какой-то другой области Вселенной эволюция вещества с неизбежностью приведет к возникновению и развитию жизни в тех же фундаментальных химических формах. И Природа будет непрерывно познавать себя и свои возможности. То есть, эволюция ради эволюции это содержательный природный процесс.

Возвращаясь к физическому рассмотрению явлений в ансамбле микрочастиц, мы замечаем, что любой такой ансамбль даже на любой примитивной стадии развития склонен к эволюции и снабжен Природой средствами реализации какой-то эволюции. Мы замечаем также, что некоторые общие признаки и закономерности эволюции присущи любому ансамблю на любом этапе его эволюционной истории. Поясним это наглядными примерами и по пути постараемся выявить данные признаки и закономерности.

Самый примитивный ансамбль это множество протонов и электронов, движущихся в неограниченном пространстве. Любая частица, располагая персонально четырьмя степенями механической свободы (x , y , z и спин), может оказаться где угодно и двигаться куда угодно. Это даже не свобода, а сплошной хаос, вольница, в терминах художественной литературы. Самые слабые и наименее гибкие силы Природы это гравитационные силы (не знают отталкивания, только притяжение). Они способны собрать этот ансамбль в компактное образование, сжать. Каждая частица ансамбля теряет часть своей свободы, теперь она не может находиться где угодно, хотя формально сохраняет свои четыре степени механической свободы. Принеся эту жертву всему ансамблю, частица приобретает реальную возможность столкнуться с другой частицей, обладая огромной скоростью теплового движения. Случается катастрофический акт ядерного горения. Две частицы с их степенями свободы погибают, а возникает новая, более сложная ядерная частица. В данной микро-катастрофе мы наблюдаем смерть, гибель одной формы вещества, а также, одновременно, рождение новой формы вещества, наделенной новыми эволюционными возможностями. Протон, случайно поймав в сферу своего влияния электрон, был способен к образованию единственной более сложной частицы – атома водорода. (Да, это самое распространенное сложное вещество во

Вселенной, способное эволюционировать лишь от атома до молекулы водорода). А вот новые, более сложные ядра, возникающие в пожаре гравитационного коллапса, уже способны эволюционировать до многочисленных изотопных форм известных и неизвестных еще химических элементов. Обратим внимание на то, что даже в таких примитивных актах деструкции-конструкции Природа действует весьма экономно, бережно обращаясь с ценными эволюционными возможностями вещества. В процессе ядерного горения новые тяжелые ядра появляются не в результате столкновения одновременно десятков протонов. Ядерные реакции синтеза тяжелых ядер проходят в результате бомбардировки уже сложившихся многозарядных ядер сложными же ядрами. Это убедительно показано в тех экспериментах, которые проводятся на ускорителях многозарядных ионов.

Рассмотрим еще один простой пример. Это совсем маленький ансамбль из четырех микрочастиц. Два протона и два электрона. Совершенно невероятно, чтобы эти четыре частицы, находившиеся первоначально в четырех различных галактиках, случайно собрались одновременно в нашей Галактике, вблизи нашего Солнца и вблизи планеты Земля, случайно обладая при таком сложном столкновении подходящими скоростями. Такую картину можно представить лишь умозрительно, она совершенно не адекватна природным процессам. Но теоретики упорно продолжают развивать модели таких невероятных явлений. Даже на конференциях, проводимых в рамках Программы № 24, приходилось слышать рассуждения о том, какова вероятность самопроизвольной сборки полипептидной цепи из набора нескольких десятков молекул аминокислот, случайно нашедших друг друга в Космосе. Нет смысла оценивать количественно высокую степень «комбинаторной сложности» белка. Природа такими событиями не интересуется, и нам не поручает познавать Её сложность путем таких оценок.

Итак, скорее всего, два готовых атома водорода случайно достигли Земли, стартовав из двух разных созвездий либо галактик. В одном единственном акте столкновения двух уже сравнительно сложных частиц при случайном благоприятном сочетании их скоростей два атома водорода готовы проявить свою склонность к дальнейшей эволюции. Оба атома при этом жертвуют своей возможностью в дальнейшем оказаться в каких-то других галактиках, а также своей собственной идентичностью. Они приобретают новые, более богатые эволюционные свойства, возможность участвовать в дальнейшем в более радикальном усложнении вещества. Теперь молекула водорода имеет потенциальную возможность вступать в необозримое количество различных типов химических превращений ради дальнейшей химической эволюции околоземного вещества. Заметим

также, что при возникновении новой молекулы водорода из двух готовых атомов происходит выделение меньшей порции энтропии в окружающее пространство, чем в случае случайной сборки молекулы из четырех элементарных частиц. Суммарное выделение энтропии в двух процессах одинаково, но в реалистическом постепенном процессе мощность энтропийного воздействия Природы на самоё себя значительно ниже. Природа поступает экономно и в этом плане.

Теперь о роли согласованности, упорядоченности внутримолекулярных движений в механизмах химической эволюции. Вот как выглядит количественная картина этих движений в квантовой модели молекулы водорода. Изменение расстояния между протонами по сравнению с «равновесным» описывается единственной внутренней обобщенной координатой q . Плотности вероятности обнаружения некоторого значения q показаны на рисунке 1.

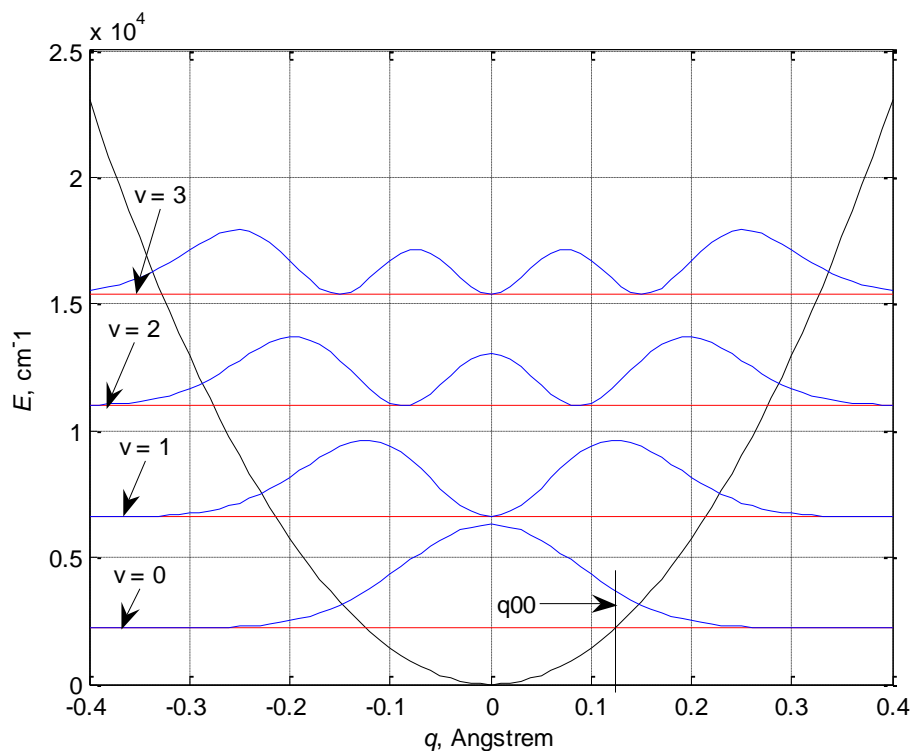


Рис. 1. Уровни колебательной энергии молекулы водорода и соответствующие плотности вероятности колебательной координаты q . Символом q_{00} обозначена классическая амплитуда колебаний в состоянии с квантовым числом $v = 0$. Видно, что квантовые возможности смещения ядер из положения равновесия заметно превосходят классические. При этом характер поведения системы за пределами потенциальной ямы очень слабо зависит от значения колебательного квантового числа v . Это обстоятельство заметно упрощает диагностику возможности перехода ядер из одной потенциальной ямы в другую в предполагаемом процессе химического превращения.

Эту картину в качественном варианте можно найти в любом руководстве по квантовой механике. Здесь она специально представлена в количественном варианте, когда изображенные на рисунке уровни колебательной энергии в единицах см^{-1} согласуются со спектральным экспериментом. Что же касается экспериментов по зондированию протонов, то прогноз его результатов показан на рисунке 2.

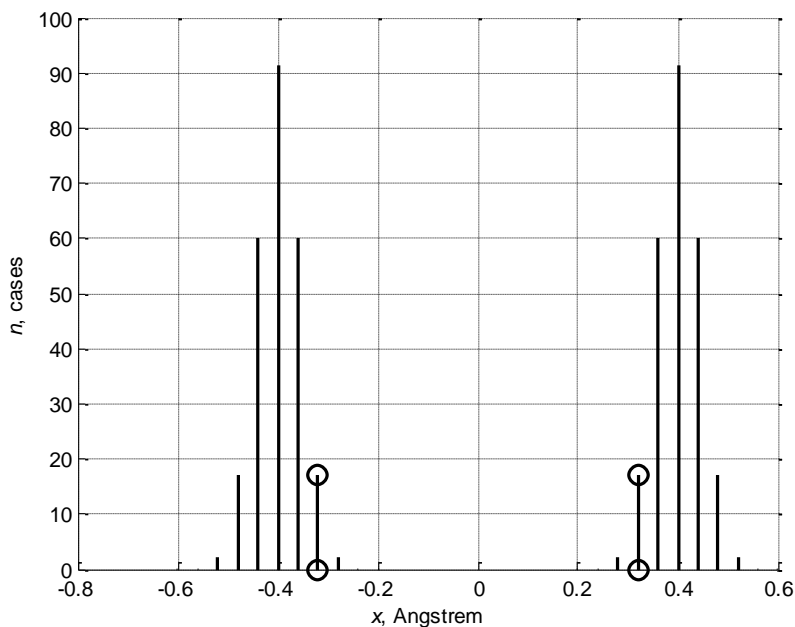


Рис. 2. Гистограмма случаев обнаружения протонов на оси молекулы водорода при зондировании пространства некими микрочастицами в предполагаемом эксперименте с использованием схемы совпадений. Температура $T = 0$ К.

Самое замечательное в таком эксперименте будет обнаружено, если рассеяние зондирующих частиц на протонах будут регистрировать два детектора, включенных в схему совпадений. Окажется, что два протона путешествуют по дозволенным областям пространства строго согласованным образом, что их координаты всегда связаны соотношением $x_1 = -x_2$ (два таких согласованных кармана гистограммы маркированы кружками). Иначе и быть не может, поскольку при любых движениях ядер молекулы ее центр масс обязан оставаться на месте. На эту особенность существования ядер атомов в молекуле впервые обратил внимание Л.А. Грибов [3, стр. 66].

Для настоящей работы важны два обстоятельства, отображенные на рисунке 2. Во-первых, даже уже на таком низком уровне организации химического объекта проявляется изложенная в книге [6] идея об упорядочении развивающейся системы путем наложения ограничений на ее степени свободы. Здесь два протона потеряли возможность двигаться где угодно. Из их шести пространственных степеней свободы какие-то пропали. Появилась колебательная степень свободы, отображаемая обобщенной нормальной

координатой q . Однако мы видим, что на неформальном уровне рассмотрения это никакая не свобода, а обязанность двигаться строго синхронно. На уровне содержательного рассмотрения явлений координату q можно было бы назвать степенью ограничений на возможные движения пары протонов, а не колебательной степенью свободы. Во-вторых, видно, что каждый из протонов имеет лишь ограниченные возможности, порядка 0.1 \AA , оказаться в некоем «чужом» пространстве, где он мог бы встретить новый притягивающий центр и закрепиться в новой потенциальной яме. Это новые эволюционные возможности. И они не ограничиваются характером движения пары протонов. Есть еще пара электронов, движения которых тоже строго согласованы. В тот момент, когда левый протон сдвинулся влево на 0.1 \AA , а правый вправо на столько же, оба электрона собираются где-то в пространстве между двумя протонами. Иначе не возникнет сила, возвращающая протонов назад. Возникает повышенная плотность электронного облака в районе центра масс системы. Если в этот момент поблизости окажется ядро или положительный ион кислорода, то он будет притянут к области повышенной электронной плотности и может закрепиться в новой для него потенциальной яме. Химия называет это реакцией окисления. Возникшая новая молекула H_2O есть продукт горения, деструкции вещества. Но она есть также новый объект химической эволюции, обладающий более богатыми эволюционными возможностями, чем исходные объекты. Без воды невозможно представить себе эволюционную историю органического и живого вещества. С другой стороны, при всех своих богатых возможностях как-то изменять свое положение в рамках пространства $\pm 0.1 \text{ \AA}$ протон молекулы водорода не сможет закрепиться в новой потенциальной яме, если она уже насыщена другими частицами. Такой запрет известен как принцип Паули, который тоже является следствием ограничений на возможности согласованных движений в ансамбле микрочастиц. То есть возможности дальнейшей эволюции системы ограничены и, скорее, детерминированы, канализированы, чем случайны.

Отмеченные здесь особенности эволюции можно проследить в любом ансамбле микрочастиц, на любом этапе сложной эволюции химического мира. Приведенные простые примеры иллюстрируют сложность постановки и решения любых проблем химической и биологической эволюции. Эта сложность связана с необходимостью учета всей эволюционной предыстории химических объектов, которые участвуют в исследуемом локальном этапе эволюции. И можно отметить, что наша предыдущая работа по данной Программе [7], посвященная алгоритмической имитации процесса добиологического возникновения генетического кода, удовлетворяет этому требованию.

Видно также, насколько богатый материал, касающийся физической стороны химической эволюции, дают даже такие примитивные работы по молекулярному моделированию, как построение квантовой картины ядерных движений в молекуле водорода.

Теперь перейдем к обсуждению результатов конкретных работ по молекулярному моделированию, связанных с тематикой Программы № 24..

Наблюдение распространения механического возмущения вдоль молекулярного пространства

Химия имеет дело с объектами, погруженными в плотную окружающую среду. При любой температуре $T > 0$ каждая молекула подвергается механическим ударам в результате теплового движения. Недавно появилась возможность детально проследить за судьбой такого отдельного механического возмущения либо серии последовательных возмущений в молекулярной модели практически неограниченной сложности. Проведен ряд компьютерных экспериментов с моделями различной структуры [8]. Для данной работы важны следующие результаты.

В анизотропных молекулярных пространствах локальное механическое возмущение распространяется по некоторым выделенным каналам в форме нерегулярных колебательных волн. Однако, эти волны не случайны. Их всегда можно представить суммой нормальных колебаний, присущих данной молекулярной среде. То есть внутренняя природа бегущих возмущений опять-таки определяется строго согласованными ядерными движениями. Как следствие этого, энергия возмущения не только рассеивается по всему молекулярному пространству, но иногда может концентрироваться в ограниченных областях. При подходящих структурных особенностях это может приводить к инициации локальных структурных превращений. Изучение таких превращений является предметом механохимии. Важно, что этот универсальный механизм объясняет такое распространенное явление, как самодеструкция длинных полимерных цепей. А это имеет прямое отношение к процессам в живом веществе и к механизмам эволюции. Тепловое разрушение структур биополимеров ведет, с одной стороны, к старению живого вещества, к порче хорошо настроенной химической машины живого организма. С другой стороны, это может приводить к мутациям.

Еще более важен результат, связанный с анализом роли слабых связей между элементами молекулярных структур в судьбе тепловых механических ударов. Выяснилось, что такие связи (водородные и Ван-дер-Ваальсовы) практически не передают энергию

механического удара в систему сильных химических связей. Отсюда выведены два следствия, касающихся эволюции добиологического и живого вещества.

Прочность супрамолекулярных структур. Академик А.И. Коновалов считает, что супрамолекулы являются мостиком между живой и неживой материей. Известна высокая устойчивость этих образований, поддерживающая их длительную эффективную функциональность. Устойчивость объясняется обнаруженной нами слабой проводимостью энергии тепловых ударов системой слабых связей, соединяющих разные части супрамолекулярной структуры. То есть участки пространства сильных связей, где и сосредоточена химическая функциональность, хорошо защищены от взаимного влияния тех тепловых возмущений, которым подвергаются эти участки независимо друг от друга. Удар же непосредственно по одной из систем сильных связей хорошо распространяется по этой системе, локализуется в ней, а поэтому может привести к ее повреждению не хуже, чем в обычной протяженной молекуле.

В ходе химической эволюции Природа изобрела супрамолекулы, обладающие высокой химической эффективностью и способностью к самосборке. Мы не проследили за историей такой эволюции, это отдельная сложная задача. Но методами молекулярного моделирования прояснили одну из причин высокой устойчивости этих химических систем, имеющих особую ценность для живого вещества и его эволюционной истории. Напомним, что ДНК является супрамолекулярной системой.

Компартментация как условие протекания ферментативной реакции.

Субстрат, попавший в полость активного центра фермента, образует с этой полостью супрамолекулярную систему. По данным биофизики, роль фермента на раннем этапе реакции состоит в распознавании специфического субстрата (избирательность) и в его однозначной ориентации относительно стенок полости (каталитическая функция). В большинстве ферментов эта полость довольно глубока. В ряде ферментов она находится в теле глобулы, под ее поверхностью, так что субстрат должен проникнуть в активный центр фермента с помощью конформационной подвижности поверхностных слоев третичной структуры белка. В полости субстрат взаимодействует со стенками, образуя временные слабые связи ради оптимальной ориентации молекул. Критерий оптимальности состоит в требовании минимального расстояния небольшого числа атомов от их будущих новых потенциальных ям, в которых они должны будут закрепиться в результате катализируемой таким образом реакции.

Заметим, что здесь создаются условия протекания реакции в почти полной изоляции от окружающей среды, в которую погружен фермент. Эти условия были проанализированы в компьютерных экспериментах по распространению механических ударов в системе слабых связей. Как было сказано выше, слабые связи практически неспособны передавать энергию механических возмущений в систему химических связей молекул.

Следовательно, ни субстрат, ни продукты ферментативной реакции в таких условиях не способны испытывать воздействия тепловых ударов со стороны окружения и массивного тела самого фермента. Отсюда следуют выводы, которые до сих пор в биофизике не были отмечены.

1. Ферментативная реакция проходит в строго стандартных условиях, близких к полной изоляции реагентов. Поэтому результаты реакции получаются стандартизованными. Теперь не может вызывать удивления тот факт, что при ферментативном синтезе крупных биологических молекул никогда не наблюдается ожидаемое разнообразие изомерных форм. Природа вообще экономна в демонстрации изомеров – требуются различные пути синтеза для получения различных изомеров сложного соединения. В ферментативных реакциях условия синтеза всегда строго одинаковы. Эти условия не могут быть нарушены вариациями интенсивности теплового движения в живом веществе.
2. Фермент проявляет новую, ранее неотмеченную функцию. Глубокая полость, где размещается активный центр, создает условия компартментации для субстрата и продукта. Таким образом, эволюция живого вещества привела к появлению компартментации практически на всех уровнях организации организма как химической машины. Все жизненно важные химические процессы в организме проходят в сравнительно строгих условиях изоляции друг от друга. Этому служат внешняя оболочка организма или клетки, мембраны клеточных органелл и, наконец, А на молекулярном уровне это тело фермента, временно прячущее реагенты.
3. Для молекулярного моделирования важно, что при исследовании механизма конкретной ферментативной реакции можно строить более простую модель, чем при учете воздействия окружающей среды. Ферментативная реакция протекает в «вакууме». Следовательно, создаются условия для прямого прогнозирования вероятности протекания реакции методами последовательной квантовой теории [2] без опасений, что учет окружающей среды серьезно повлияет на прогноз. Можно считать, что здесь физической теории химических процессов крупно повезло.

Последнее обстоятельство позволяет дать ясную интерпретацию результатам работ [9, 10] по изучению изотопного фракционирования в продуктах биологического происхождения. В работе [9] обнаружены и обсуждаются такие особенности изотопного фракционирования в продуктах ферментативных реакций, которые нашли свое объяснение лишь с помощью предположения, что в процессе такой реакции вещество многократно переходит из начальной формы в конечную, и назад. Это явление было названо микрообратимостью и противопоставлено известной необратимости биосинтеза в целом. Но ведь это предположение буквально совпадает с недавно выявленным в теории [2] механизмом элементарного акта любого химического превращения. Механизм этот, как было сказано выше, состоит в квантовых биениях молекулярной системы между стационарными состояниями «до реакции» и «после реакции». Следовательно, теперь можно считать, что особенности изотопного фракционирования прямо отражают физику химического превращения. Дискуссия, вызванная предположением о микрообратимости процессов в ферменте продолжается в научной периодике до последнего времени. Это было отмечено в работе [10, стр. 1211]. С учетом всего, сказанного выше, можно считать эту дискуссию завершенной. Современная квантовая теория акта химического превращения, примененная к проблеме механизма ферментативной реакции, подтверждает справедливость предположения о микрообратимости этого процесса.

Заметим также, что субстрат до попадания в полость фермента находится в тепловом равновесии с окружающей средой организма. В полости реагенты оказываются в условиях изоляции. Они не могут потерять свою полную энергию, пока не произойдет излучения кванта энергии при закреплении состояния «после реакции». В процессе квантовых биений молекулярная система продолжает находиться в температурном равновесии с окружением. Поэтому можно сказать, что оправдано утверждение [9, 10], что условия ферментативной реакции близки к условиям термодинамического равновесия.

В неферментативных реакциях химическое превращение происходит в условиях воздействия окружающей среды. Конечно, и там происходят квантовые биения. Однако тепловое движение сбивает ход биений механическими ударами, заставляя систему совершить вынужденный переход в новое состояние, когда переход реализуется (или в прежнее состояние, когда реакция не состоялась). Под воздействием окружения время существования молекулярной системы в состоянии квантовых биений существенно сокращается, тем самым реализуются совершенно иные условия изотопного фракционирования.

В работах по изучению изотопного фракционирования в продуктах ферментативных реакций не всегда наблюдаются данные, говорящие о протекании реакции в условиях полной термодинамической изоляции. Этот факт становится понятным, если учесть, что некоторые ферментативные реакции проходят с участием кофакторов. Если кофактор является частью тела фермента, то он тем самым связывает реагирующую систему и с телом белка, и с окружением белка. И там, и там происходит тепловое движение, которое сбивает в какой-то мере квантовые биения в системе и уменьшает время этих биений. Реакция в такой системе протекает в условиях меньшей изоляции, что сказывается на результатах изотопного фракционирования.

Эффекты одновременного возбуждения многих нормальных колебаний в крупной органической молекуле

Известно, что в молекуле реализуются одновременно все нормальные колебания. Даже при $T = 0$ возбуждены все нормальные колебания при значениях квантовых чисел $\nu = 0$. Этому соответствует значительная колебательная энергия крупной органической молекулы. В веществе в условиях термодинамического равновесия при $T > 0$ колебательные уровни энергии ансамбля молекул заселены в соответствии с распределением Больцмана. Однако, молекулярная физика до сих пор не интересовалась конкретной картиной внутримолекулярных движений в молекуле, где различные нормальные колебания возбуждены до различных значений колебательных квантовых чисел $\nu > 0$.

С помощью специально разработанных компьютерных программ мы провели ряд экспериментов, показавших, что происходит в молекуле при сложении нескольких нормальных колебаний с высокими значениями ν . Оказалось, что результаты наблюдений позволяют количественно объяснить ряд биофизических явлений и предположить важность этих явлений в эволюционной истории живого вещества.

Механика суммарных колебаний в молекулярной среде.

Результат сложения нормальных колебаний в молекулярном объекте существенно зависит от симметрии объекта. Вся физика твердого тела базируется на факте наличия трансляционной симметрии в кристаллах. Там нормальные колебания среды организуются в форме стоячих волн. Получаются движения, периодические во времени и в пространстве. Это явление сравнительно легко поддается анализу и позволяет прогнозировать такие физические проявления вещества, как теплоемкость. В

биополимерах симметрия отсутствует. Поэтому никакие стоячие волны в живом веществе наблюдаться не могут. Поэтому результат суммирования многих нормальных колебаний в сложной органической молекуле можно проанализировать лишь численными методами. Предсказать физические и химические следствия одновременного возбуждения нескольких колебаний до высоких значений квантовых чисел ν также можно только средствами молекулярного моделирования. Наш опыт показывает, что это дает интересные результаты, ведущие к важным для биофизики заключениям.

Известно, что при сложении колебаний с произвольным соотношением частот получается результирующее непериодическое колебание. В сложной органической молекуле складываются многочисленные нормальные колебания, частоты которых лежат в очень широком диапазоне, причем отношения частот бывают совершенно произвольными. В результате, получаются движения, непериодические во времени и в пространстве. Для нас важно, что амплитуды этих движений очень прихотливо зависят от времени. В естественных колебательных координатах можно наблюдать такие моменты, когда даже при сравнительно низких возбуждениях отдельных нормальных колебаний определенные колебательные координаты вдруг приобретают большие энергии. В декартовых координатах тогда наблюдаются резкие сближения некоторых атомов в молекуле. Это дает возможность понять, диагностировать и прогнозировать явления, связанные с химическими превращениями в крупных органических молекулах.

Построена и эксплуатируется сервисная программа, позволяющая выбрать из списка всех нормальных колебаний некоторые колебания, задать значения их колебательных квантовых чисел $\nu > 0$ и наблюдать результирующие колебания. Этот инструмент удобен для упрощенной диагностики реакций. Имеется возможность непосредственно наблюдать, насколько близко участвующие в реакции атомы подходят к их новым положениям и насколько часто это случается. В фотохимической реакции можно выяснить, какие именно колебания в молекуле и насколько должны быть возбуждены излучением, чтобы реакция прошла с заметным квантовым выходом.

Для биофизики, в частности, для физики ферментативных реакций можно сделать такой вывод. Субстрат перед попаданием в полость фермента находится в тепловом равновесии со средой. Значит, в молекуле возбуждены какие-то нормальные колебания с $\nu > 0$. Вероятности этих возбуждений следуют распределению Больцмана при данной температуре. Это обеспечивает молекуле заметный запас полной колебательной энергии, поскольку молекула располагает множеством нулевых вкладов в энергию ($E_0 = 1/2\nu \text{ см}^{-1}$

для одного нулевого колебания) и несколькими вкладами повышенной энергии ($E_v = v(v + 1/2) \text{ см}^{-1}$ для каждого возбужденного колебания). Попадая в полость фермента, молекула не может потерять эту энергию, но не может и приобрести добавочную механическую энергию теплового движения из-за слабых связей с телом фермента. Следовательно, этот первоначальный запас колебательной энергии молекулы и есть та энергия, которая может частично потратиться на активацию реакции. И чем крупнее молекула субстрата, тем больше этот запас энергии. Этим и объясняется частично тот факт, что биохимические реакции протекают при очень низких температурах. Полное объяснение этого факта включает еще представление о туннельном механизме реакций и о роли снижения резонансных уровней ангармоническим характером колебаний молекул.

Теперь становится ясно, почему эволюция живого вещества на самой ранней стадии пошла в сторону отбора крупных жизненно важных молекул. Такие молекулы имеют многочисленные уровни колебательной энергии, что облегчает возникновение квантовых биений между различными формами реагирующей молекулярной системы. Такие молекулы могут легко запасать тепловую энергию в термодинамическом равновесии с окружением и затем тратить часть этой энергии на активацию химического превращения. Кроме того, такие молекулы конформационно чрезвычайно подвижны, что облегчает их адаптацию к условиям протекания реакций. В частности, в сложном акте ферментативной реакции молекулярная система должна проникнуть в полость фермента, там пространственно сориентироваться, а после реакции продукт и фермент должны понять, что они теперь чужие. Без конформационной подвижности, без электрон-конформационного взаимодействия по Волькенштейну такая приспособляемость была бы совершенно неосуществима.

Выводы и перспективы

1. Методы визуального молекулярного моделирования успешно проявили себя как инструмент исследования эволюционных следов развития сложных органических соединений
2. Дальнейшие поиски таких следов предполагают исследование возможности распознавания соединений на ранних этапах развития жизненно важных молекул. За этим следует выяснять возможность образования супрамолекулярных конструкций с участием данных кандидатов. Затем выяснять возможность протекания в этих конструкциях реакций, способных привести к появлению соединений с более перспективными эволюционными свойствами.

3. В данной работе основное внимание было уделено исследованию возможности диагностировать химические превращения, опираясь на последовательную квантовую теорию таких превращений, но более простыми средствами, чем прямая оценка вероятности реакций. Созданы и протестированы сервисные программы для визуальной диагностики химических реакций. Результаты тестирования показали качественное и полуколичественное согласие упрощенной диагностики с полным квантовым расчетом вероятности химического превращения. На этапах распознавания молекулами друг друга, приводящего к возможности структурной перестройки, мы не сосредоточивались. Известны коммерческие сервисные программы, например «Сибилл», позволяющие визуально исследовать процессы докинга органических молекул. Объединение возможностей программ типа «Сибилл» с нашими программами упрощенной и полной диагностики химических превращений может дать в руки исследователей химической эволюции мощный рабочий инструмент.
4. Располагая новыми программными средствами, можно найти ответ на вопрос, **как в предбиологическом химическом мире могли самостоятельно найти друг друга полипептиды и полинуклеотиды, чтобы сформировать систему передачи структурной информации в будущее.** Но эту работу надо организовать как с участием специалистов по молекулярному моделированию, так и биохимиков и биофизиков. Такие возможности у исполнителей Программы есть.
5. В работе сделана попытка дать критерий эволюции на молекулярном уровне, а также прояснить некоторые черты того закона Природы, который направляет органическое вещество в сторону эволюционного развития. Для продвижения научной мысли в этом направлении необходимо выработать адекватный способ описания процесса химической эволюции. Для этого требуется найти подходящую систему координат, движение в которой изображается многомерным вектором. Каждый компонент этого вектора должен быть определен через пару признаков, дополняющих друг друга в соответствии с принципом Бора.
6. Одна из таких пар установлена в данной работе. Вектор состояния химического мира движется в сторону эволюции, если в процессе развития возникают новые устойчивые соединения, одновременно приобретающие более ценные эволюционные возможности и теряющие другие свойства. Этот признак позволяет, например, решить, является ли эволюцией следующий процесс. При многократном циклическом нагревании-высушивании и охлаждении-увлажнении набора мономеров, склонных к поликонденсации, некоторые формы полимеров

выживают, а многие навсегда уходят с химической сцены. Если выживший полимер не теряет свойств распадаться на мономеры, то это эволюция, но, по Бору, это слабая, Дарвиновская, эволюция. Это известный сценарий выживания выживающих. Иными словами, это сценарий вымирания вымирающих. Если же этот процесс случайно дает такие устойчивые полимеры, которые приобрели свойства помогать другим веществам развиваться, тогда по Бору, это часть продуктивной эволюции химического мира.

7. Из реального опыта молекулярного моделирования и из приведенных выше иллюстраций видно, что физических представлений вполне достаточно для выявления причин химической эволюции.
8. Физика способна предсказать некоторые шаги химической эволюции. Например, можно предсказать существование некоторого предела химической эволюции. Так, в процессе химической эволюции молекуле было дозволено приобрести два далеко разнесенных в пространстве реакционных центра, которые не мешают друг другу (линейные биологически важные молекулы на одном конце цепи могут проявлять свойства кислоты, а на другом конце – основания). Однако крупная органическая молекула не может быть по всей поверхности усеяна разнородными реакционными центрами. На это есть чисто физические ограничения, сходные с принципом Паули – такие близко расположенные центры мешали бы друг другу. Отсюда можно предположить, что физические свойства микрочастиц не только способны двигать эволюционный процесс вперед, к усложнению и наращиванию эволюционных возможностей вещества, но и способны положить предел этому движению.

Литература

1. М.В. Волькенштейн. Биофизика. М. «Наука», Физматгиз, 1988.
2. Л.А. Грибов, В.И. Баранов. Теория и методы расчета молекулярных процессов: спектры, химические превращения и молекулярная логика. М. КомКнига/URSS, 2006.
3. Л.А. Грибов. Колебания молекул. М. ЛКИ/URSS, 2008.
4. Л.А. Грибов, В.А. Дементьев, И.В. Михайлов. Матрицы смежности и графы химических превращений. Журнал структурной химии, 2008, т. 49, № 2, с. 211-214.
5. Семинар «Биомолекулы и супрамолекулярные системы в предбиологической эволюции». Казань, 17-18 июня 2010.

6. Э.М. Галимов. Феномен жизни. Между равновесием и нелинейностью. Происхождение и принципы эволюции. М. URSS, 2001.
7. В.А. Дементьев, Компьютерное моделирование процесса возникновения генетического кода. В сборнике «Проблемы происхождения и эволюции биосферы». Под редакцией академика Э.М. Галимова. М. Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2008.
8. Л.А. Грибов, В.А. Дементьев. Волновые движения в молекулярных наноструктурах: результаты компьютерных экспериментов. Журнал структурной химии, 2010, т. 51, № 2, 331-336
9. E.M. Galimov. The Biological Fractionation of Isotopes. N.-Y., Academic press. 1985.
10. E.M. Galimov. Isotope organic geochemistry. Organic geochemistry, v. 37, 2006, pp. 1200-1262.