

·2013 年诺贝尔奖评论专题·

从 2013 年诺贝尔化学奖浅析理论和计算化学发展前景

胡浩

香港大学化学系,香港

摘要 2013 年诺贝尔化学奖授予 Martin Karplus、Michael Levitt 和 Arieh Warshel, 以表彰他们对“发展复杂化学体系的多尺度模型”的贡献。3 位获奖者的研究建立在理论与计算化学的发展基础之上,而 2013 年诺贝尔化学奖授予理论化学研究对理论化学工作者而言具有特殊意义,据此本文做了全面阐述。

关键词 2013 年诺贝尔化学奖; 复杂化学模型; 理论化学

中图分类号 O6-1

文献标志码 A

doi 10.3981/j.isnn.1000-7857.2013.34.002

Computer Simulation of Complex Systems: the 2013 Nobel Prize in Chemistry

HU Hao

Department of Chemistry, The University of Hong Kong, Hong Kong

Abstract The 2013 Nobel Prize in Chemistry is awarded to three scientists (Martin Karplus, Michael Levitt and Arieh Warshel) for the development of multiscale models of complex chemical systems. Their work is based on the development of theoretical and computational chemistry, and the 2013 Nobel Prize in Chemistry is awarded to theoretical chemistry worker has special significance. In this paper, we discuss their works in detail.

Keywords The 2013 Nobel Prize in Chemistry; complex chemical systems; theoretical chemistry

2013 年诺贝尔化学奖授予 Martin Karplus、Michael Levitt 和 Arieh Warshel, 以表彰他们对“发展复杂化学体系的多尺度模型”的贡献。3 位科学家在 20 世纪 70 年代的研究工作为发展用于定量研究复杂系统中化学过程的理论模拟方法奠定了基础。

Martin Karplus 是美国和奥地利公民。他 1930 年出生在奥地利维也纳一个犹太家庭,1938 年德奥合并后全家移居美国。1950 年在哈佛大学取得学士学位,1953 年于加州理工学院取得博士学位(导师:Linus Pauling)。先后任教于伊利诺伊大学和哥伦比亚大学。现任哈佛大学化学系荣誉退休研究教授和法国斯特拉斯堡大学教授。

Michael Levitt 是美国、英国和以色列公民。他 1947 年出生于南非比勒陀利亚一个犹太家庭,15 岁时全家移居英国。

1967 年在伦敦国王学院取得学士学位,1968 年回以色列服兵役,1971 年从英国剑桥大学获得博士学位。曾在以色列魏茨曼科学研究所工作,现任美国斯坦福大学医学院教授。

Arieh Warshel 是美国和以色列公民。1940 年生于以色列,曾在以色列国防军服役至上尉。1966 年在以色列理工学院获得学士学位,1969 年在魏茨曼科学研究所获得博士学位(导师:Shneior Lifson)。先后在魏茨曼科学研究所和英国剑桥大学分子生物学实验室工作。现任美国南加州大学化学系教授。

电子结构理论、化学动力学和统计热力学是现代理论化学的 3 大基石,而理论核心为量子力学与统计力学。电子结构、动力学、统计力学等研究为深刻理解化学问题提供了坚实的微观物理基础。理论化学的许多成果,包括分子轨道理

收稿日期:2013-11-21;修回日期:2013-11-25

作者简介:胡浩,教授,研究方向为生物体系的化学反应,电子信箱:haohu@hku.hk

论和价键理论、过渡态理论、电子转移反应、前线轨道理论以及密度泛函理论等等,往往以革命性的方式推动整个化学学科的跳跃发展。得力于计算机技术突飞猛进的发展,理论和计算化学正逐步发展成一个定量的化学研究工具,尤其是在复杂体系的研究中,往往能够提供实验难以达到的、具有极高时间和空间分辨率的细节。

作为与日常生活息息相关的学科,化学的主要研究方向之一是认识在给定条件下特定分子或物质的反应性能。这通常涉及两个密切相关的问题:(1)在给定的外界条件下分子将如何反应?而对于各个可能的反应过程,反应速率和平衡程度如何?(2)物质的物理和化学性质怎样随环境变化而改变?这种改变又如何更进一步影响反应过程?

传统上对这两个问题的解答需要通过试管中的实验手段获得。但是,很多时候受经济因素和具体技术困难的约束,有些实验难以实现。而且,即使常规实验手段对于小数目的实验对象非常有效,要从实验中归纳出一个有用的化学规律也需要对大量的相似化合物进行系统性实验。这类实验往往效率低下、耗费高,对结果的分析往往需要敏锐的化学洞察力才能自上而下从错综复杂的因果关系中发掘出主导因素。在这种情况下,如果有一个在物理作用本质上自下而上的微观模型,则有可能更加经济有效地通过理论分析或计算的方式达到研究目标。理论和计算的研究结果也往往能更有效地帮助理解乃至发现普适的化学规律。

从理论和计算化学的角度而言,研究气相化学反应如何发生以及快慢程度显然可以从单个分子或分子簇着手,而研究不同环境下如凝聚相中的反应则需要涉及众多分子构成的复杂体系。由于理论手段和计算资源的限制,过去对这2个问题的研究往往采用不同的理论模型,各自为战。例如,高精度计算的电子结构理论和量子动力学方法适用于简单小分子系统,而一些统计理论或模型则适用于大分子聚集体。怎样充分利用这2种方法的优势成为理论化学的一大挑战,这对于研究像酶催化这样复杂体系的化学过程是不可或缺的。

结合两种方法的优势并不是一种简单的方法组合,相反它需要观念上的更新。由于化学反应通常涉及化学键的形成或断裂,因此,对其理论探索必须对电子的运动进行量子力学描述。基于此认识,过去理论化学更专注于电子结构方法的发展,而环境或溶剂对化学反应的影响基本上通过平均场近似和隐式溶剂模型加以刻画。尽管平均场近似在均相体系中取得了巨大成功,但对于复杂的化学系统如酶和异质/相环境中的反应其应用往往得不到理想的结果。这类在统计上简化的量子力学模型存在2个严重缺陷。一是没有考虑系统的构象变化对反应的统计效应。当然,对于简单分子或分子簇的反应可以确定具有明显化学意义的反应路径,构象变化(粗略来看,即熵效应)对反应的影响不大。与之对比,多原子复杂体系往往具有一个天文数目的可能反应路径对反应

产生重要影响。二是反应部位和周围分子原子之间相互作用非常复杂且快速变化,简单的平均场和连续介质模型不再有效。

3位诺贝尔化学奖获奖者在20世纪70年代的一系列的研究工作给复杂的化学系统的理论和计算研究奠定了基础。1977年,McCammon、Gelin和Karplus一起在《自然》杂志上发表了一篇题为“折叠蛋白质的动力学”的论文。在这篇论文中他们报道了对由58个氨基酸构成的牛胰蛋白酶抑制剂的8.8 ps分子动力学模拟^[1]。当时,X射线晶体学方法正开始为许多研究人员,尤其是结构生物学家提供前所未有的蛋白质和DNA原子结构。不过,晶体学方法只能提供代表性的静态分子结构,而这一分子动力学模拟结果则第一次给出了蛋白质构象实时变化的生动画面。这项工作理论和计算化学中的意义是:(1)它表明可以基于原子间相互作用的经典分子力学力场可以用来模拟复杂分子如蛋白质的构象动力学;(2)建立了一个普适的分子动力学计算程序,并使之成为模拟蛋白质等复杂分子行为有效方法。在Karplus和其合作者的大力推动下,基于经典力学的分子动力学模拟逐渐发展成化学和生物分子领域一个有力的研究工具。

更重要的突破来自1976年Warshel和Levitt于《分子生物学杂志》发表的一项题为“酶反应的理论研究:介电,静电和立体效应对溶菌酶催化反应中碳离子的稳定作用”的工作。这一工作大胆地将当时不同的先进理论和计算方法进行有机地结合:(1)利用量子力学模拟相对较小的活性部位中成键断键过程的电子运动;(2)采用分子力学模拟活性部位周围非常复杂的酶环境的贡献;(3)使用一个诱导偶极子模型描述溶剂水分子的影响^[2]。除了这些方法上的大胆创新外,这一工作还强调了自由能概念的重要性,奠定了“静电稳定”的酶催化模型的理论研究基础。由于采用的每个理论手段在当时都是最前沿的方法,把它们有机地联合来解决单个方法无能为力的问题是真正革命性的、有远见的创举。这一量子力学和分子力学(QM/MM)结合的方法直到20世纪80年代后得益于丰富的计算资源才得到广泛的应用,20世纪90年代对此杂化方法的研究和应用开始繁荣。即使到今天,发展更准确、更高效的杂化量子力学和分子力学方法仍然是理论和计算化学中一个活跃的领域。

Warshel和Levitt的杂化量子力学和分子力学方法可以用图1示意。一般而言,选择一个小的反应位点,并使用量子力学进行准确的描述,而剩余部分用较简单的分子力学处理。这一杂化方法在很多体系尤其是酶和溶液反应中行之有效的关键在于这些体系中涉及成、断键的分子轨道往往局限在一个小的空间区域中,而其他很大的区域中分子轨道的价键状态改变很小,以致可以用分子力学描述。甚至连量子力学的反应位点和分子力学的环境之间的作用都可以用静电力和范德华相互作用来模拟。体系中一小部分结构被选用量子力学刻画,而剩余部分使用分子力学处理。

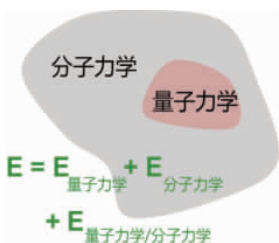


图 1 杂化量子力学和分子力学示意图

事实上,杂化量子力学和分子力学方法可以放进一系列采用不同程度近似的适用于研究不同尺度的复杂体系的理

论方法之中(如图 2)。其中,每一种方法都可以被看作通过从前一个方法的近似,降低理论复杂性和精度而提高计算效率。将不同的方法排列对比可以帮助认识每一方法的近似性,从而提供了一个可以系统改进精度的理论框架。例如,杂化量子力学和分子力学方法可以看成是线性标度量子力学方法的近似,而后者是对全体系量子化学方法的近似。因此,杂化量子力学和分子力学方法成功的关键之一在于准确和均衡地描述量子力学和分子力学子系统之间的相互作用或边界效应、相互的电子极化和电荷转移效应,以及 Pauli 相互作用等等。



图 2 处理不同尺度分子体系的系列理论化学方法

如前所述,3 位获奖者的研究是建立在理论与计算化学的发展基础之上。除了杂化量子力学和分子力学方法之外,对复杂化学和生物体系的模拟计算研究还依赖于有效的热力学平均,即基于统计力学的相空间抽样方法如分子动力学与蒙特卡洛方法。统计力学是连接单个原子、分子微观属性和由其构成的宏观系统的物理化学性质之间的纽带。因此,多自由度系统的相空间采样是准确计算多原子复杂化学系统热力学性质的关键。分子动力学与蒙特卡洛 2 种方法最初只用于模拟简单液体和固体系统。由于抽样效率和技术上的优势,前者逐渐演化成为生物分子模拟的主导手段。现代蒙特卡洛方法最早由 Stanislaw Ulam 提出,并用于“曼哈顿计划”中的相关计算。知名的 Metropolis 抽样方案是在 1953 年提出的。分子动力学是由 Alder 和 Wainwright 在 20 世纪 50 年代末,以及 Rahman^[4]在 60 年代开发的。Berendsen 对现代分子动力学模拟技术,尤其是对针对化学和生物体系的模拟方法做出了巨大贡献^[4]。采样技术的优劣固然影响分子动力学的表现,而模型或力场的好坏则直接影响模拟结果的可信度。今天,已经开发出针对各种蛋白质和核酸的分子力场,可以在定量或半定量水平描述很多重要的动力学过程,如蛋白质构象变化、酶催化等。此外,由于水分子直接或间接地参与许多化学和生化过程,发展水分子力场模型仍然是理论与计算化学中的一个重要方向:从 Stillinger 和 Rahman 在 20 世纪 70 年代开发简单的力场模型,到今天广泛用于生物分子体系模拟的 SPC 和 TIP3P 模型。理论与计算化学家利用这些水分子力场对液态水的许多独特的性质以及水溶液中许多重要生物过程如蛋白质折叠提供了前所未有的、原子水平上的阐释。采样技术的效率和模型力场的准确度是确保复杂化学和生物体系的模拟计算研究结果可靠性的 2 大支柱。

2013 年诺贝尔化学奖授予理论化学研究对理论化学工

作者而言具有特殊的意义。化学在传统上被认为是实验学科,而理论化学常常被当作对实验结果提供解释的配角。不过,这一认识随着计算机技术的迅猛发展与广泛应用得以彻底改观。可以说,当代自然科学呈现实验、理论和计算三足鼎立之势,而计算也被认为是另一类“实验”。尤其当研究体系越来越复杂,过去在局域的小空间的非常清晰的价键作用图像开始褪去,而作用强度相对较弱的非共价多体相互作用在这些体系中开始发挥越来越重要的作用时。在这种复杂体系的性质研究中计算模拟研究开始发挥实验无法完成的主导作用^[5-7]。

理论与计算化学的研究大致可以分为 2 类:理论计算方法的发展和把这些理论计算方法应用到重要的化学、生物化学等复杂问题中去。对理论与计算化学工作者而言,显然这 2 个方向的研究都极其重要。从发展理论和计算方法的角度而言,近几次获诺贝尔奖的研究都给出一个鲜明的信号,那就是必须开发对研究复杂化学过程实际有用的理论和计算方法。这种对新的理论和计算方法的实用性的强调,体现在近几次获得诺贝尔奖的理论化学研究:Rudolph A. Marcus、Walter Kohn 和 John Pople,还有今年的 3 位诺贝尔奖得主。

从应用角度而言,大规模的计算资源和大量黑箱计算程序的出现使得越来越多的研究者可以应用理论和计算方法解决特定的化学问题。愈发广泛的应用一方面说明理论和计算化学的重要性和影响在扩大;另一方面,实际应用中的问题反馈可以进一步推动理论和计算化学的发展。然而,这样爆发式大规模的应用同样也给理论和计算化学的发展带来一些弊端。后果之一就是黑箱计算程序使得很多应用理论和计算化学手段的研究者缺乏必要的理论背景知识,无法判断结果的可靠性。例如,van Gunsteren 博士近来撰文,专门讨论这些弊端^[8]。他列举的例子包括一篇发表在《自然》杂志中被

多次引用的论文。该论文的“好”结果实际上是来源于对模拟计算条件的一些错误设置。不幸的是,这些问题在当今的研究环境下变得越来越严峻。包括在《美国化学学会会报》等知名杂志上发表的论文中也经常出现由于基本计算模型上的缺陷而导致的一些“令人惊讶”的结果^[9]。这种在严格理论方法学和具体应用之间的矛盾可能会在相当长一段时间内存在^[10]。对以严格为本的理论和计算化学的研究者而言,如何把理论本身内在的严谨性在应用中加以推广也是一个很大的挑战。

2013年诺贝尔化学奖也给中国的理论和计算化学研究检讨自己的成就和调整未来的发展方向带来了一次新的契机。事实上,理论与计算化学为中国的化学发展作出了非常重要的贡献。在过去的半个世纪,唐敖庆教授和他的合作者在很多方面,包括电子结构理论和聚合物统计理论等都作出了突出的贡献。更为可贵的是,近二三十年来逐渐形成了一个健康研究环境氛围。有很多小组的研究工作,尤其是在高精度的电子结构理论、线性标度量子化学方法、密度泛函理论、反应动力学和光化学等领域达到国际水平。对于2013年诺贝尔化学奖相关领域的研究,国内着手的也很早。例如,施蕴渝教授的研究小组在国内率先开展生物大分子系统的分子力学模拟,并于20世纪90年代初开始发展了杂化的量子力学和分子力学方法。如今,在生物分子模拟的开发和应用方面,活跃着许多年轻有朝气的研究组。

然而,也应该看到,在发展理论与计算化学方法方面,中国学者仍然处于相对落后的地位。重要表现之一是侧重新方法发展的研究人员的数量非常少,影响力尚待提升。这就导致理论化学整体研究领域仍然偏窄,亮点数目偏少。自然,这也对培养下一代新人,尤其是拓宽他们的视野造成了一定压力。解决问题的关键在于能够长期维护一个在学术上健康开放、多元化的生态发展环境。只有这样,才能期望未来的中国理论化学家在国际舞台占有重要一席。

化学推动着人类社会的物质文明。展望未来,化学工作者还将面对物质性质这一与生活息息相关的永恒主题。如果说日趋严峻的能源、环境等问题是时代对化学家的强烈召唤,那么化学则要求其理论工作者向前迈出第一步:提供更有效的理性设计方案,帮助特性材料、药物等的绿色研发和可持续发展,真正起到指导性的作用。从这个角度来看,理论化学不但需要进一步发展对于各种特殊分子性质,如光电磁性质的准确计算方法,还要努力挑战对复杂体系作用过程的研究。因此,系统地发展用于研究复杂体系的多时间与空间尺度、多分辨率的有效数值模拟方法(如线性标度量子化学方法),在很长一段时间仍然是理论和计算化学的一个重要方向。此外,虽然杂化的量子力学和分子力学方法对具有明显局域化反应位点的体系非常有效,但此方法对很多反应位

点离散化的过程如表面反应却无能为力。理论化学中更具挑战性的课题是阐明生命中包括酶催化、信号转导在内的各种复杂的过程。从这一方向而言,理论化学需要揭示一个小空间的化学事件怎样与整个蛋白质或核酸分子的大尺度构象运动相关,又如何把这种空间构象变化效应长距离传递到别的生物大分子上进一步影响细胞水平上的生物学。为此,理论化学需要完成从化学反应到生物效应的跨越。而这种生物效应往往涉及其组成个体分子的构象变化和相关的分子间的识别组装作用。可以断言,统计力学理论将在这一研究中扮演极其重要的角色。对大体系的态密度的统计分析可以帮助理解生命过程中各种矢量调控过程的物理机制,同样也可能帮助认识自然界中各种重要的组装过程。

展望未来,理论和计算化学研究方兴未艾。衷心期望中国理论与计算化学界能长期维持一个健康的发展环境,百花齐放,在一两代后成为新的国际学术中心之一。

致谢 感谢多年来与理论和计算化学领域许多专家的讨论,尤其与方维海、邵久书、杨金龙、徐昕、高毅勤和蒋鸿等老师的讨论使我获益匪浅。

参考文献(References)

- [1] McCammon J A, Gelin B R, Kaplun M. Dynamics of folded proteins[J]. *Nature*, 1977, 267: 585-590.
- [2] Warshel A, Levitt M. Theoretical studies of enzymic reactions: Dielectric, electrostatic and steric stabilization of the carbonium ion in the reaction of lysozyme[J]. *Journal of Molecular Biology*, 1976, 103(2): 227-249.
- [3] Alder B J, Wainwright T E. Studies in molecular dynamics. I. General method[J]. *Journal of Chemical Physics*, 1959, 31: 459.
- [4] Rahman A. Correlations in the motion of atoms in liquid argon[J]. *Physical Review A*, 1964, 136: 405-411.
- [5] Jensen M O, Jogini V, Borhani D W, et al. Mechanism of voltage gating in potassium channels[J]. *Science*, 2012, 336(6078): 229-233.
- [6] Lindorff-Larsen K, Piana S, Dror RO, et al. How fast -folding proteins fold[J]. *Science*, 2011, 334 (6055): 517-520.
- [7] Zhao G, Peñilla J R, Yufenyuy E L, et al. Mature hiv-1 capsid structure by cryo-electron microscopy and all-atom molecular dynamics[J]. *Nature*, 2013, 497(7451): 643-646.
- [8] van Gunsteren W F. The seven sins in academic behavior in the natural sciences[J]. *Angewandte Chemie, International Edition*, 2013, 52(1): 118-122.
- [9] Matsumoto M, Saito S, Ohmine I. Molecular dynamics simulation of the ice nucleation and growth process leading to water freezing[J]. *Nature*, 2002, 416(6879): 409-413.
- [10] Long R, English N J, Prezhdo O V. Photo-induced charge separation across the graphene-TiO₂ interface is faster than energy losses: A time-domain ab Initio analysis [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(34): 14238-14248.

(编辑 祝叶华)