

МЕТОДОЛОГИЈА НА НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА

МОДЕЛИ

Марина Стефова
324-9934
marinaiv@pmf.ukim.mk

Зоран Здравковски
324-9926
zoran@pmf.ukim.mk

ПМФ, Институт за хемија
Постдипломски студии 2016



ЗОШТО?

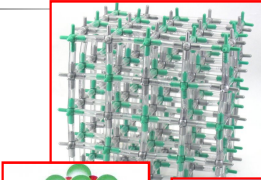
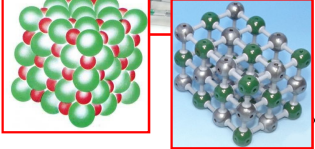
- Да си ги објасниме/претставиме појавите за себе, а да им ги објасниме и на други
- *If you can't explain your physics to a barmaid it is probably not very good physics*
Ernest Rutherford



МОДЕЛИ

- физички
- математички
- концептуални

$$\tilde{V} = \frac{2\pi^2 \mu e^4}{ch^3} Z^2 \left(\frac{1}{n_2^2} - \frac{1}{n_1^2} \right)$$

Концептуални

- Обично по аналогија или метафора од секојдневниот живот
 - растителните **клетки** (ќелии) заради сличноста со низа на соби (ќелии) во манастир
 - електрична **струја** по аналогија на течење на вода
 - електроните во атомите биле во атомот подредени во **лушпи** (shells)



ЗАЕДНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

- Моделот содржи само **подмножество** од својствата (карактеристиките) на реалниот систем/проблем
- ⇒ **МОДЕЛОТ НЕ Е ПОТПОЛНА ЗАМЕНА ЗА СИСТЕМОТ/ПРОБЛЕМОТ!**
- мало подмножество (вклучува **најбитните** својства) – **едноставен** модел
- колку поголемо подмножество – толку **покомплициран** модел



БЕЗ ОГЛЕД НА БРОЈОТ НА КАРАКТЕРИСТИКИ

- моделот ја претставува **сржта** на проблемот
- мора да е базиран врз **нашето познавање** на третираниот проблем/систем
- мора да биде **логичен**
- треба да биде **интуитивно прифатлив**
- **најважно** е да биде **корисен**





A theory has only the alternative of being wrong.
A model has a third possibility - it might be right
but irrelevant.

Manfred Eigen (1927-)
германски хемичар
Нобелова по хемија 1967





ПРЕДНОСТИ НА МОДЕЛИТЕ

- може да се третираат случаи кои, инаку, се **нерешливи**
- дури и да не е така, работата може да се заврши **полесно, побрзо, поевтино** или на некој друг **поприфатлив** начин





ОГРАНИЧЕНОСТ НА МОДЕЛИТЕ

- никогаш не е сигурно дека навистина се вклучени **сите** битни својства на разгледуваниот систем/проблем
- колку е поедноставен моделот, поверојатно е дека заклучоците извлечени од него ќе бидат со **повеќе слабости** (а може да бидат и сосема **погрешни**)
- комплицираните модели се **тешки** за користење



КАКОВ МОДЕЛ?

- зависи, како и секогаш, од познавањето на системот
- зависи од потребите
- **променлив** е:
 - хронолошки
 - во даден момент



ПРИМЕРИ ЗА МОДЕЛИ



АТОМ



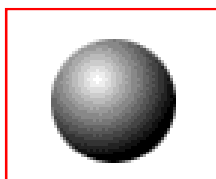
АТОМ

- првите (антички) претстави – **Демокрит**
- **концептуален** модел
- не е наука, ама е **прв!**



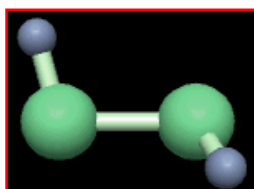
НА ПОЧЕТОК НА 20-ТИОТ ВЕК

- сè уште, атомот е **неделива** честичка
- според моделот – атомот е **топче**

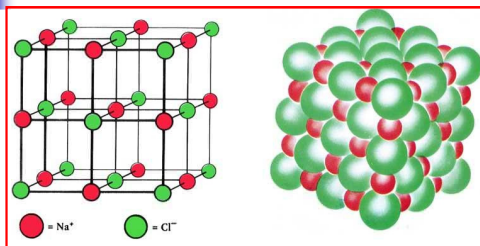


ТОЧНО? КОРИСНО? (1)

- **Точно?**
 - тогаш мислеле – **да!**
 - денес знаеме – **не!**
- **Корисно?**
 - и тогаш и сега – **да!**



ТОЧНО? КОРИСНО? (2)

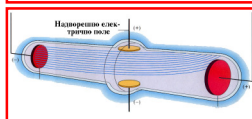
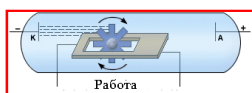
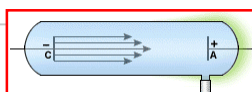


Точно – **НЕ!** Корисно – **ДА!**



КАТОДНИ ЗРАЦИ

- Во евакуирани цевки, зраци што потекнуваат од катодата
- може да вршат работа
- се отклонуваат во електрично поле
- ⇒ негативно наелектризирани корпускули!



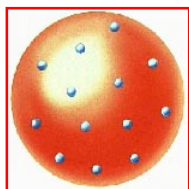
ТОМСОНОВ МОДЕЛ

- Joseph John Thomson:



- атомот НЕ е неделив

- подобрен модел (пудинг со сливи):



ТОМСОНОВ МОДЕЛ

■ ТАКА ЛИ Е?

■ НЕ Е!

■ КОРИСНО?

■ **било** корисно – моделот ги објаснил катодните зраци!

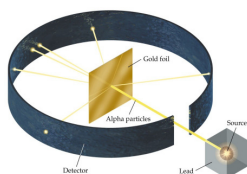
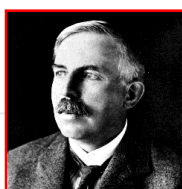


НОВИ ЕКСПЕРИМЕНТИ

■ Rutherford:

❖ α зраци низ Au фолија

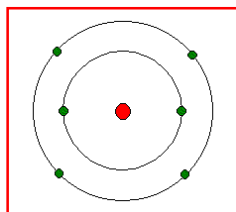
⇒ моделот на Томсон **не чини!**



ПОДОБРЕН МОДЕЛ (1)

■ Rutherford:

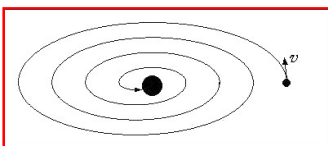
- Електроните **кружат** околу јадрото
- **планетарен модел**



ПОДОБРЕН МОДЕЛ (2)

■ Точно?

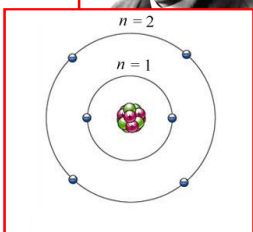
- **не:**
- електронот би требало да паѓа во јадрото!



ПО-ПОДОБРЕН МОДЕЛ – БОРОВ АТОМ (1)

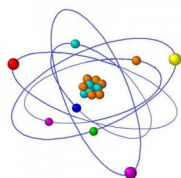
■ Niels Bohr:

- електроните се движат по **квантирани** кружни **стационарни** орбити



ПО-ПОДОБРЕН МОДЕЛ – БОРОВ АТОМ (2)

- Кружните орбити не се во една рамнина



МАТЕМАТИЧКА ФОРМУЛАЦИЈА

- Радиуси на орбитите:

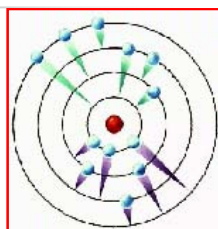
$$r = n^2 \frac{h^2}{4\pi^2 m e^2 Z}$$



БОРОВ АТОМ (3)

- Корисно?

- секако:
 - го објаснил спектарот на водородот
 - емисиониот (горе) и
 - апсорпциониот (долу)



БОРОВ АТОМ (4)

- Точно?

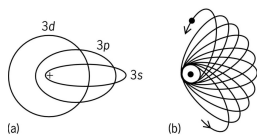
- се покажало дека **не е** точно:
- моделот не можел да ги објасни спектрите на други атоми
- моделот не можел да го објасни расцепувањето на спектралните линии (Земановиот ефект)



УШТЕ ПО-ПОДОБЕН МОДЕЛ

■ Sommerfeld:

- електроните може да се движат по **квантирани** елиптични **стационарни** орбити
- нов квантен број (l)



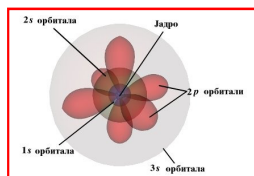
КВАНТНА МЕХАНИКА (1)

- за објектите како електроните, законите на класичната физика **не важат**
- **сите претходни модели не чинат**
- моделот мора **откорен** да се измени!



КВАНТНА МЕХАНИКА (2)

- мора да се работи со веројатности
- не може да има **орбити**
- туку **орбитали**

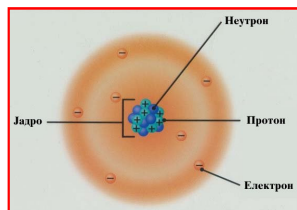


атом на Na



КВАНТНА МЕХАНИКА (3)

- Сепак, веројатноста е најголема во близината на боровските орбити
- горе-долу – пак **топче!**



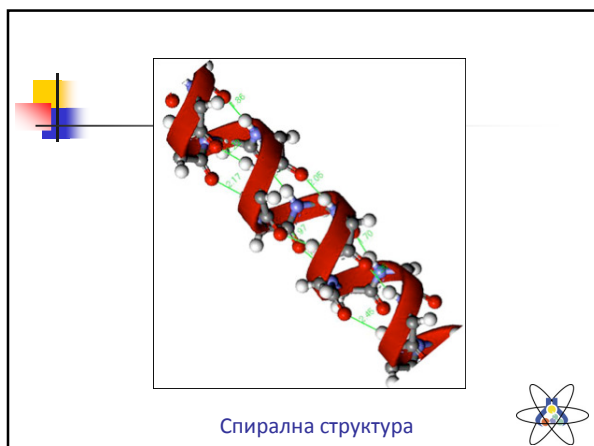
КВАНТНА МЕХАНИКА (4)

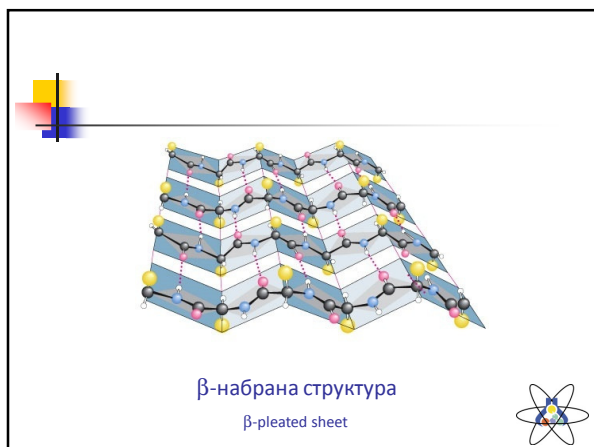
- ИТН., ИТН.
- ова не е курс по **физичка хемија!**
- поентата е во развитокот на **моделите!**

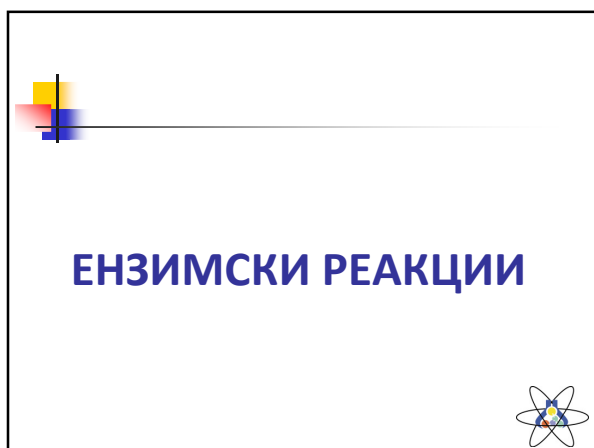


СТРУКТУРА НА ПРОТЕИНИ



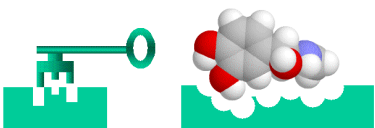






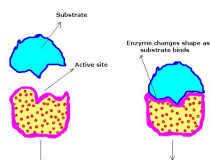
МОДЕЛИ ЗА ЕНЗИМИ (1)

- 1894, Emil Fischer – модел на **клуч и брава**
 - ја објаснува **специфичноста** на ензимите
 - не ја објаснува стабилизацијата на преодната состојба – $\Delta G^\ddagger$



МОДЕЛИ ЗА ЕНЗИМИ (2)

- 1958, Daniel Koshland – **индуцирано прилагодување**
 - ензимите се флексибилни молекули
 - важна е комплементарноста не само на **топологијата** туку и на **електростатичките сили**



КОМПЈУТЕРСКО МОДЕЛИРАЊЕ



КОМПЈУТЕРСКО МОДЕЛИРАЊЕ (1)

- пресметка на енергија, структура, вибрации и други својства на **молекулите**
- пресметка на термодинамички и кинетички параметри на **реакции**
- овозможува да се разгледуваат реакции што се **опасни**, **скапи**, **неизводливи** итн.



КОМПЈУТЕРСКО МОДЕЛИРАЊЕ (2)

- молекулска механика
- полумпириски методи
- *ab initio* методи
- методот се избира според потребите и
- ... можностите

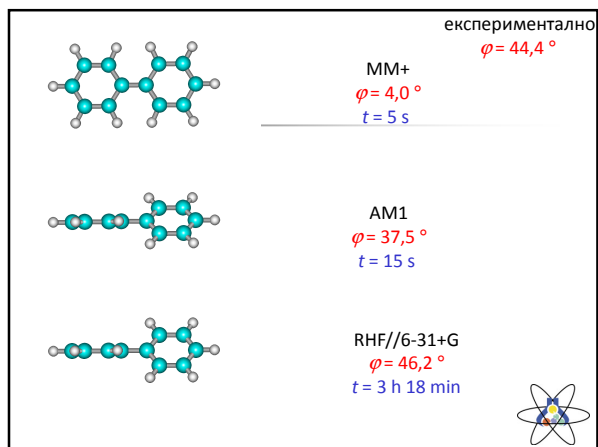


ТЕОРЕТСКИ МОДЕЛИ

- **теоретски хемиски модел** (theoretical model chemistry) е комплетен алгоритам за пресметка на енергијата на било кој молекулски систем
- **едноставни** – вклучуваат еден единствен теоретски метод и базисен сет
- **хибридни** – комбинација од неколку теоретски методи и базисен сет (Нобелова 2013)
 - се постигнува повисока точност за пониска „цена“ (компјутерско време)



Min	HF	MP2	MP3	MP4	QCOSD(T)	...	Full CI
STO-3G							
Split valence 3-21G							
Polarized 6-31G*							
6-311G*							
Diffuse 6-311+G*							
High Ang. Mom. 6-311+G(3df,p)							
...							
∞							Schrödinger Equation





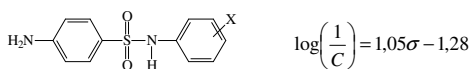
QSAR

- Квантитативни зависимости на структурата и активността (Quantitative Structure-Activity Relationships)
- се корелираат структурни или дескриптори на својства со активността на супстанциите
 - хидрофобност, топологија, електронски својства, стерни ефекти
 - се одредуваат емпириски или се пресметуваат со компјутерски модели



ХАМЕТОВА РАВЕНКА

- влијание на супституентите врз константите на рамнотежа на супституирани бензоеви киселини (ароматични соединенија) – **електронски ефекти**
- инхибиција на бактериски раст со сулфонамиди



- $\Rightarrow$ групи што ги привлекуваат електроните се подобри инхибитори!



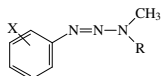
ХАНЧОВА АНАЛИЗА

- биолошка активност на аналози на индолицетна и феноксицетна киселина – регулатори на растителен раст
- **липофилноста**, ја изразил преку распределителниот **коефициент октанол-вода** – **структурни ефекти**



РАЗВОЈ НА ЛЕКОВИ

- Антитуморна и мутагена активност на 1-(X-фенил)-3,3-диалкил триазени



- антитуморна активност намалена 1,2 пати но мутагеноста намалена 400 пати!



CADD - CAMD

- Computer-Assisted Drug Design
- Computer-Assisted Molecular Design



компјутерски модел на интеракцијата на инхибитор на карбонска анхидраза со ензимот



МЕЃУТОА, ...

- фармацевтските куќи често не ги објавуваат алгоритмите
- во сегашниот степен, со сигурност не може да се знае корисноста
- Von Neumann: Give me five parameters and I can fit an elephant to a curve. Give me six and I can make him dance.
 - overfitting (предефинираност) – моделите одлично одговараат на познатите податоци, но се мизерни за претскажување на нови



HAJHAJHAKPAJ:

Can ye make a model of it?

For if ye can, ye understand it,
and if ye canna, ye dinna!

Lord Kelvin