

HAJTÓERŐK A SZERKEZETI KÉMIÁBAN¹

DRIVING FORCES IN STRUCTURAL CHEMISTRY

Hargittai István

az MTA rendes tagja

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

istvan.hargittai@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Az új eszközök, felfedezések és gondolatok együtt alakítják a szerkezeti kémiát, amely alapul szolgál a szerves és szervetlen kémia fejlődéséhez, és messzemenő következményekkel jár olyan területek számára, mint a gyógyítás és megelőzés, valamint az anyagtudomány és technológia. A fejlődési irányokban a rendezetlenség kutatása ugyanolyan fontos, mint a rendezettségé, valamint az ismétlődő és az egyedi tulajdonságok figyelembevétele.

ABSTRACT

The new tools, discoveries, and concepts together shape structural chemistry which provides the foundation for progress in organic and inorganic chemistry with far-reaching consequences in medicine as in materials science and technology. Recent research trends reflect equal importance of order and disorder as well as the collective properties and individual ones.

Kulcsszavak: szerkezeti kémia, szerkezeti biológia, röntgenkristallográfia, kromatográfia, számítógépes kutatás, kémiai kötés, geometria, rendezettség és rendezetlenség, ismétlődő és egyedi tulajdonságok

Keywords: structural chemistry, structural biology, X-ray crystallography, chromatography, computation, bonding, geometry, order and disorder, repeating and individual properties

¹Dolgozatomat Lengyel Sándor (1914–1990), az egykori MTA Kémiai-Szerkezeti Kutatólaboratórium alapító igazgatója és Varsányi György (1921–2010), az MTA Anyag- és Molekulaszerkezeti Munkabizottság alapító elnöke emlékének ajánlom. Kevés olyan kis tudományterület művelői közül választott olyan sok akadémikust a VII. Osztály, mint a szerkezeti kémia művelői közül. Ebben mindkettőjüknek hosszú távú hatásuk volt, de ők maguk nem voltak az MTA tagjai. Ennek a dolgozatnak az anyaga elhangzott az MTA KTO 2022. november 30-i előadójánál a szerző *Szerkezeti kémia és biológia – eszközök és gondolatok* című előadásában..

BEVEZETÉS

A szerkezeti kémia az anyag és a molekulák alkotórészeinek elrendeződését és eloszlását írja le. Nem önálló tudomány, hanem a szerves és szervetlen kémiát szolgálja, és segíti az orvostudomány, az anyagtudomány és a technológia fejlődését. Tipikus folyamat, hogy amikor a szerkezeti kémiai innovációk és vívmányok megérnek, már elhagyják ezt a sokszor külön diszciplínaként tekintett területet, és az imént említett területek részévé válnak. Van tehát bizonyos átmeneti jellege is a szerkezeti kémiának.

A továbbiakban három kérdésre összpontosítok. Felteszem azt a kérdést, hogy az új eszközöknek vagy az új gondolatoknak van-e meghatározó szerepük a szerkezeti kémiában. Rámutatok arra, hogy a terület fejlődésével egyre inkább képes az élet és a természet megismerése szempontjából oly fontos, kevésbé rendezett szerkezetek felderítésére. Végül kitérek arra, hogy a szerkezetekre vonatkozó kutatásban mennyire kell az általánosan megfigyelhető trendeken túl az egyedi jellegzetességekre is figyelni.

ESZKÖZÖK ÉS GONDOLATOK

Az eszközök és gondolatok egymás mellé állítása a tudomány fejlődésében részünkről nem eredeti megközelítés. A kétféle hangsúly kontrasztját Freeman Dyson (2012) emelte ki, amikor a tudomány általános fejlődését vizsgálta. Ehhez Thomas Kuhn (1962) „paradigma” szemlélete és Peter Galison (1997) eszközközpontúsága szolgáltatta az alapanyagot. Thomas Kuhn könyve általános filozófiai munka, míg Galison a mikrofizika szempontjából követte az analógból a digitálisba történő átmenetet. Dyson briliánsan szűri ki a két munkából azt, ami a tudomány fejlődése szempontjából, bár ellentétként nyilvánul meg, mégis közös nevező bennük. Korábban, a biológiai nagymolekulák szerkezetfelderítése kapcsán már foglalkoztam az eszközök és gondolatok együttes jelentőségével (Hargittai, 2020). Akkor a gondolatok fontosságát hangsúlyoztam, de abban az írásban is felvettem az eszközök jelentőségét.

A szerkezeti kémia tárgyát tekintve, visszamehetünk a demokritoszi atom koncepciójához. Ha a korszerű szerkezeti kémiát tekintjük, akkor Johannes Keplerhez fordulunk, aki felismerte a kristályok *belső* szerkezetének fontosságát, és azt a jég esetében gömbök szabályos elrendezésével szemléltette. John Dalton atomelmélete, majd a Jacobus H. van 't Hoff és mások a sztereo-kémiát megalapozó munkája jelenti a következő mérföldkövet, és gyorsan eljutunk a huszadik század hatalmas felfedezéseihez, amelyek a ma szerkezeti kémiáját sok mindenben meghatározzák. Az elmúlt egy és negyed évszázad fejlődésére három eszköz gyakorolta a legnagyobb hatást: a röntgenkrisztallográfia, a kromatográfia és a számítástechnika.

A röntgenkrisztallográfiát tekinthetjük a fizikai eszközök szimbolikus képviselőjének is, amennyiben az elektrondiffrakcióra, a neutrodiffrakcióra és a különféle spektroszkópiákra gondolunk. A röntgenkrisztallográfia a legegyszerűbb kristály és molekulaszervezetek meghatározásától indult el az életfolyamatokat meghatározó biológiai nagymolekulák szerkezetének meghatározása felé. A DNS-molekula kettős hélix szerkezete a tudomány egyik legnépszerűbb ikonja lett. A kettős hélix közvetlenül segíti a DNS örökítési funkciójának megértését. Ez a közvetlen kapcsolat a szerkezet vizuális megjelenése és a funkció megértése között nem magától értődő. Például a hemoglobin és a fotoszintézis reakcióközpontjának hasonlóan kettes szimmetriájú szerkezete nem sugallja funkciójukat. Egyébként, a hemoglobin szerkezetfelderítésében először került sor az izomorf helyettesítés alkalmazására a fehérjekrisztallográfiában. Ennek története azt is mutatja, hogy ilyen horderejű áttörést csak sok kutató ötletdús és sok éven át tartó újító munkája eredményezhet, bár a végső megvalósítás ebben az esetben is egyetlen kutató, Max Perutz nevéhez fűződik (Hargittai, 2022a). A röntgenkrisztallográfia 1912-ben indult el, és azon nyomban óriási elismeréseket, gyors egymás után két Nobel-díjat gyűjtött be. A következő évtizedekben a módszer fejlesztőit és az egyre nagyobb, bonyolultabb szerkezetek megoldóit is részesítették a legmagasabb elismerésekben.

A kromatográfia elismerése és térhódítása messze nem volt ilyen átütő. Úttörője, a botanikus Mihail Cvet, Varsóban dolgozott, ami akkor az Orosz Birodalom része volt. Növényi levelekből készített egy kivonatot, amelyet átszűrte egy porított krétával megtöltött kis átmérőjű üvegcsövön. Meglepődve látta, hogy a szűrlemben mint egy spektrumban jelentkezett a zöld klorofill, a sárga karotenoid, a vörös és a narancssárga színek. A gyengébben adszorbeálódott komponensek gyorsabban haladtak keresztül az oszlopon, mint az erősebben adszorbeálódók. Az eredményt Cvet kromatogramnak nevezte. Cvet eljárása természetesen szintelen komponensek elválasztására is alkalmas volt. Cvet életében nem kapott elismerést felfedezéséért (Altova–Hargittai, 2022). Sokáig kellett várni arra, hogy kifejezetten új kromatográfiai eljárásért valaki Nobel-díjat kapjon, de más, Nobel-díjjal elismert felfedezésekben a felfedezők szerint a kromatográfia meghatározó szerepet játszott. Itt természetesen nem a kromatográfia mindennapos analitikai kémiai alkalmazására utalunk, hanem úttörő szerkezeti kutatásokban játszott meghatározó szerepére. Erre jó példák voltak Erwin Chargaff (1950) felfedezései: a DNS szervezetspecifikussága és a DNS-beli, szervezettől független bázisekvivalencia. És erre volt példa Frederick Sanger (1958) Nobel-díjjal elismert felfedezése, a fehérjék szekvenálási módszerének kidolgozása.

A kémia számítógépesítése az általános számítógépesítés része volt, és, mint sok más eszköz, jórészt beépült a kémiai kutatásokba. Lehet komplex kutatások része, de bizonyos kísérleti munkákat közvetlenül is helyettesít. A tudományos fokozatért dolgozó fiatal kutatók körében sokkal népszerűbb, mint a hasonló célú

laboratóriumi kísérletezés. A terület jóval korábban elismert lett, mint azt John Pople és Walter Kohn 1998-as Nobel-díja jelezte volna. Nemcsak kutatási eszközként van meghatározó szerepe, de episztemológiai vonatkozásban is, mert, ahogy Neumann János némi túlzással megjegyezte, amíg nem tudunk valamit kiszámítani, addig nem is érthetjük meg.

Ami a gondolatokat illeti, kiemelhetjük a kémiai kötés természetére vonatkozókat, az anyag részecske/hullám kettős természetének felismerését, vagy elsősorban a biológiai nagymolekulák szerkezetfelderítésében hasznosnak bizonyult és adatbányászatnak is nevezett ismeretfelhalmozást, ami a szerkezeti adatok meghatározását és bankosítását jelenti. Lehetne azt mondani, hogy a szerkezeti kémia huszadik századi fejlődését inkább az eszközök, mintsem a gondolatok határozták meg? Mielőtt azonban elhamarkodottan válaszolnánk erre a kérdésre, tegyük fel azt a kérdést, hogy az új eszközök megjelenésében milyen szerepük volt a gondolatoknak? Nem tudjuk, hogy Cvet milyen meggondolásokkal építette fel kísérletét, és egyáltalán mit várt tőle. Viszont pontosan tudjuk, hogy milyen gondolatok vezettek az első röntgendiffrakciós kísérletekre.

Paul Peter Ewald elméleti fizikus 1912-ben a Münchener Egyetemen készített doktori disszertációjában vetette fel a következő kérdést: várható-e interferencia-jelenség abban az esetben, amikor elektromágneses hullámok rezonátorok szabályos rendszerén keresztül terjednek? Ewald elképzelése szerint egy kristály képezhet ilyen rendszert, és elektromágneses hullámként először a fényre gondolt, de problémát okozott, hogy a rezonátorok egymástól való távolságát a fény hullámhosszához nagyságrendekkel kisebbnek feltételezték. Ewald Max Laue-val konzultált, aki Arnold Sommerfeld Elméleti Fizika Intézetének munkatársa volt. Laue azt kérdezte Ewaldtól, hogy elmélete érvényes lenne-e a fénynél sokkal rövidebb hullámhosszú sugárzásra. Ewald biztosította Laue-t, hogy az elmélet egyetemes érvényességű. Laue ekkor megkért két fiatal fizikust, Walter Friedrichet és Paul Knippinget, hogy végezzék el a kísérletet, bocsássanak röntgensugarat kristályra. Laue értelmezte az eredményt, amit 1912 júniusában publikáltak. Angliában William Henry Bragg és William Lawrence Bragg azonnal megértette, hogy a kísérlet alkalmas a kristályt felépítő „rezonátorok” közötti távolságok, vagyis a kristály szerkezetének meghatározására. Elindították a szükséges elméleti és kísérleti munkát, és létrejött a röntgenkristallográfia (lásd például Ewald, 1962). Laue-nak 1914-ben, a két Braggnek 1915-ben ítéltek oda a fizikai Nobel-díjat.

A röntgenkristallográfia mint eszköz sokban meghatározta a huszadik század szerkezeti kémiáját, és ezen túl is, tudományos fejlődését. De lehetetlen nem látni a gondolati forrást az eszköz mögött. Polányi Mihály korunk egyik legnagyobb és legmeglepőbb felfedezésének nevezte a röntgensugár kristályon történő diffrakcióját. Szerinte Laue felfedezése összemérhető jelentőségű Kopernikusz, Max Planck és Albert Einstein innovációjával (Polányi, 1958, 277.).

RENDEZETT ÉS RENDEZETLEN SZERKEZETEK

A kristályok szerkezetkutatása kihasználja azt a körülményt, hogy a „végtelenhez” közelítő számban ismétlődnek azonos helyzetben levő azonos részecskék. A szerkezet szabályossága és ismétlődése – a periodikusság – az alapja a felderítésének. A röntgenkrisztallográfia ennek a körülménynek köszönhető káprázatos sikerét, de egyúttal ez lett a továbblépést lassító tényező is. Hamar kiderült, hogy fontos szerkezetekre a szabályosság és a periodikusság kritériuma összességében nem teljesül, de ezeket sokáig el lehetett hanyagolni, mert bőven akadt izgalmas kutatásokra lehetőség a szabályos és periodikus rendszerekben.

Azonban már az eredeti felfedezést követő egy évtized múltán jelentkeztek igények kevésbé rendezett rendszerek szerkezetének felderítésére. Példa volt erre a szálás anyagok szerkezete iránti érdeklődés, amely többek között a fémfeldolgozás és a textilipari alkalmazások oldaláról is felvetődött. Aztán az 1930-as években sikerült először fehérjéről röntgendiffrakciós felvételt készíteni, ami reményt adott a fehérjék szerkezetfelderítésére, bár ez sokáig valóban csak remény maradt. Korábban szentségtörésnek tekintett elhanyagolásokat és feltételezéseket alkalmazva Linus Pauling írta le az 1950-es évek elején az alfa-hélix szerkezetet, majd James Watson és Francis Crick tett javaslatot a DNS kettős hélix szerkezetére 1953-ban. Kibontakozott az igény, majd a lehetőség a röntgenkrisztallográfia sikerei által túlságosan szűken értelmezett szerkezetfogalom kibővítésére, amit az „általánosított krisztallográfia” fogalmával jellemeztek. A végső áttörést az úgynevezett kvázikristályok felfedezése jelentette, ami azt is eredményezte, hogy ma már nemcsak a szabályos és periodikus, hanem a szabályos, de nem periodikus szerkezetek is a krisztallográfia körébe tartoznak.

Közben sor került a kémia trónfosztására is fontos területeken, nevezetesen a biológiai nagymolekulák szerkezetfelderítése sokak szerint már nem szerkezeti kémia, hanem szerkezeti biológia. Ha egyáltalán lehet egyes tudományágak taktikai és stratégiai megfontolásairól beszélni, a kémia térvesszést, a biológia térnyerést könyvelhetett el. Az általános tudományos fejlődés szempontjából ennek nincs különösebb jelentősége, de az egyes területek lehetőségei és ennek megfelelően fejlődése szempontjából van. Gondoljunk például a tehetséges és ambiciózus doktoránsok témaválasztására vagy a kutatási támogatások elosztására.

A probléma mélyebb eredetű a szerkezeti kémiánál, és két kiváló kémikus/sztereo-kémikus párbeszédében kaphatunk legalább részleges magyarázatot a térvessztés, illetve térnyerés okaira. A nemzetközi hírű szerves kémikus Albert Eschenmoser azt tudakolta a Nobel-díjas sztereo-kémikus Vladimir Prelogtól, hogy a vezető kémikusok miért hanyagolták el olyan fontos anyagok kutatását, mint a DNS. Prelog félig komoly válasza az volt, hogy a nukleinsavakat szennyezett keverékeknek tekintették, amelyeket nem vizsgálhattak a szokásos

kémiai módszerekkel (Hargittai, 2003). A kémikusok késlekedése a nagy biológiai molekulák kutatásában hozzájárult ahhoz, hogy a szerkezeti kémiát sok helyen, köztük nemzetközileg vezető kutatóhelyeken is szerkezeti biológiának nevezzék át.

Ahogy a szerkezetvizsgálatokban is előnyt jelentett a szabályos és periodikus rendszerekből átlépni az általánosabban jellemezhető rendszerek világába, ugyanúgy fontos hozadék volt, hogy eltekintsenek az abszolút tisztaság követelményétől olyan esetekben, amikor bizonytalan összetételű keverékek tartalmazhattak addig ismeretlen új szerkezeteket. Ragyogó példa volt erre Oláh György karbokation felfedezése egy vitatott mechanizmusú reakció esetében.

ISMÉTLŐDŐ ÉS EGYEDI TULAJDONSÁGOK

Wigner Jenő szerette idézni doktori munkájának mentorát, Polányi Mihályt, aki szerint a tudományos felfedezések a jelenségekben megfigyelt koherencia és szabályosságok megfigyelése nyomán születnek (Wigner, 1963). Ez természetesen csak addig érvényes, amíg „megfelelő szinten” kezeljük a megfigyeléseket. Ha túlságosan könnyen általánosítunk, és keresztülsiklunk fontos eltéréseken, csak azért, hogy általánosíthassunk, akkor kihagyhatunk más, ugyancsak meghatározó felfedezéseket. Erwin Chargaff figyelmeztetett arra, hogy az általánosítás a tudományban szükséges és egyben kockázatos: a végleges következtetés illúzióját kelti, miközben természeténél fogva ideiglenes; előremutató, de visszatartó hatása is lehet; kiterjeszti, de egyúttal szűkítheti ismereteinket (Hargittai, 2022b). Éppen ezért, ha nem a megfelelő szinten keressük a harmóniát, a rendet, a szabályosságot, könnyen hamis következtetésekre juthatunk. Chargaff példának hozta fel, hogy amikor egy nukleinsav sok száz bázisából csak egyetlen hiányzik, a neki megfelelő fehérjének nemcsak az összetétele, de a geometriája is megváltozik, esetleg messzemenő biológiai következményekkel (mutáció). Még eklatánsabb példa, amikor mindössze két bázis sorrendje cserélődik fel hasonló következményekkel, pedig ebben az esetben az összetétel változatlan marad. Chargaff figyelmeztetése különleges előrelátásról tanúskodott, mivel abban az időben (1950) még nem tudták meghatározni a szekvenciát, de még az sem volt általánosan elfogadott, hogy a nukleinsavak az örökítés hordozói.

Ahogy a fizikától a kémián keresztül haladunk a biológia felé, úgy nyer egyre nagyobb jelentőséget az egyedi az általánossal szemben. Donald Caspar a víruskutatásban szerzett ismertséget, de tanítása szélesebb körben is fontos. Ő vezette be a szerkezeti biológia elnevezést. Caspar sem tagadta az általánosítás fontosságát, így például az ikosaéderes szimmetria jelenlétét a vírusok széles osztályaiban. Azonban azt hangsúlyozta, hogy a biológiai érdekesség mindig az egyedi tulajdonságokban rejlik (Hargittai, 2022c; Hargittai–Hargittai, 2000). Jó

lenne – és észszerű – Caspart követve meghúzni a választóvonalat a szerkezeti kémia és a szerkezeti biológia között, ami a jelenlegi helyzethez képest előnyös lenne a szerkezeti kémia számára. A tudomány szociológiája azonban nem így működik, de azért többről van szó, mint egyszerű szemantikai kérdésről. Az induló kutatói életpályáknál a témaválasztást a tudományterületek elnevezése is befolyásolja; a támogatások odaítélését végző testületek döntéseit valószínűleg még inkább.

Köszönöm Görög Sándor, Hargittai Magdolna és Venetianer Pál segítő megjegyzéseit.

IRODALOM

- Altova, E. P. – Hargittai I. (2022): Mikhail S. Tsvet – Pioneer of Chromatography – 150 Years from His Birth. *Structural Chemistry*, 33, 1–3. DOI: 10.1007/s11224-021-01804-z, <https://link.springer.com/article/10.1007/s11224-021-01804-z#citeas>
- Chargaff, E. (1950): Chemical Specificity of Nucleic Acids and Mechanism of Their Enzymatic Degradation. *Experientia*, 6, 201–209. DOI: 10.1007/BF02173653, <http://biology.hunter.cuny.edu/molecularbio/Class%20Materials%20Fall%202013%20Biol203/Papers%20to%20read%20when%20assigned/2.%20Chargaff/Chargaff.pdf>
- Dyson, F. J. (2012): Is Science Mostly Driven by Ideas or by Tools? *Science*, 338, 1426–1427. DOI: 10.1126/science.1232773, https://www.researchgate.net/publication/233915337_Is_Science_Mostly_Driven_by_Ideas_or_by_Tools
- Ewald, P. P. (ed.) (1962): *Fifty Years of X-ray Diffraction: Dedicated to the International Union of Crystallography on the Occasion of the Commemoration Meeting in Munich, July 1962*. Utrecht: A. Oosthoek's Uitgeversmaatschappij N. V. <https://www.iucr.org/pub/50yearsofxray-diffraction>
- Galison, P. L. (1997): *Image and Logic: A Material Culture of Microphysics*. University of Chicago Press, https://worldpece.org/sites/default/files/artifacts/media/pdf/galison_-_1997_-_image_and_logic_a_material_culture_of_microphysic.pdf
- Hargittai I. (2003): *Candid Science III: More Conversations with Famous Chemists*. London: Imperial College Press, Chapter 7: „Albert Eschenmoser”, 96–107.
- Hargittai I. (2020): Biológiai nagymolekulák szerkezete – a gondolatól a felfedezésig. *Magyar Tudomány*, 181, 668–679. DOI: 10.1556/2065.181.2020.5.9, https://mersz.hu/hivatkozas/matud_f41576/#matud_f41576
- Hargittai I. (2022a): On the Origins of Isomorphous Replacement in Protein Crystallography. *Structural Chemistry*, 33, 635–639. DOI: 10.1007/s11224-022-01893-4, https://www.researchgate.net/publication/358667974_On_the_origins_of_isomorphous_replacement_in_protein_crystallography
- Hargittai I. (2022b): Paradigms and Paradoxes: Complementarity in Chemical Structures – A Tribute to Erwin Chargaff. *Structural Chemistry*, 33, 1003–1005. DOI: 10.1007/s11224-022-01915-1, <https://link.springer.com/article/10.1007/s11224-022-01915-1>
- Hargittai I. (2022c): Donald L. D. Caspar (1927–2021) – Pioneer of Virus Structures. *Structural Chemistry*, 33, 993–995. DOI: 10.1007/s11224-022-01938-8, <https://link.springer.com/article/10.1007/s11224-022-01938-8>

- Hargittai I. – Hargittai M. (2000): *In Our Own Image. Personal Symmetry in Discovery*. New York: Kluwer/Plenum, 11. Magyarul: *Szimmetriák a felfedezésben*. (ford. Hajdú F.) Budapest: Vince Kiadó, 2003
- Kuhn, T. (1962): *The Structure of Scientific Revolution*. University of Chicago Press, <https://www.lri.fr/~mbl/Stanford/CS477/papers/Kuhn-SSR-2ndEd.pdf>
- Polanyi, M. (1958): *Personal Knowledge: Towards a Post-Critical Philosophy*. University of Chicago Press. Magyarul: Polányi M. (1994): *Személyes tudás. Úton egy posztkritikai filozófiához I–II*. (ford. Papp Mária) Budapest: Atlantisz Kiadó
- Sanger, F. (1958): *The Chemistry of Insulin. Nobel Lecture, December 11, 1958*. Frederick Sanger – Nobel Lecture (nobelprize.org)
- Wigner, E. P. (1963): City Hall Speech – Stockholm. In: Wigner, E. P. (1967): *Symmetries and Reflections: Scientific Essays*. Bloomington and London: Indiana University Press, 262–263.