14. Komplexní systémy obsahují znaky holismu, ovšem ty vyjdou najevo jen když uvažujeme struktury a interakce jednotlivých složek těchto systémů

Buttazzo 2008

Co jsme se doposud pokoušeli identifikovat v chemikově souboru informací, byl v podstatě popis. A každý popis je z formálního hlediska sekvencí symbolů, ty jsou vybírány z nějaké abecedy, která má nejméně dva prvky, třeba 0 a 1. Už považujeme za samozřejmost, že chemická a fyzikální realita jsou převoditelné na sekvence symbolů. Rovněž teorie jako soubor formulí je sekvencí symbolů, kterým přiřazujeme logickou pravděpodobnostní hodnotu. Pak jsou tu logická pravidla operací s těmito symboly (inference); za předpokladu, že použité teorie jsou logicky konsistentní (a o tom se stále přesvědčujeme praxí), daří se nám odvozovat logicky bezesporné závěry. Ty za těchto okolností jsou rovněž interpretovatelné jako predikce (ověřované pozorováním a experimentem). Takové modelování poznávacích procesů je uvažováno jako kognistivistické: symboly jsou přiřaditelné pojmům, pojmy chápeme jako reprezentace konkrétních nebo obecných prvků objektivní reality a vztahů mezi nimi (Burian 2008), jsou formálně považovány za pozorovatelné pravděpodobnostní veličiny, které mohou nabývat různých hodnot a definují stavový prostor systému. Jsou tedy dvě paradigmata: Popsaný kognitivismus, a konekcionismus, který modeluje poznávací proces jak dynamický vzorec interakcí ve složité síti sestávající z poměrně jednoduchých prvků a jejich vztahů (může to být neuronová síť).

Naše myšlení operuje převážně se symboly, prohledává je a rozbaluje jejich obsahy. Je schopné neustálé konfrontace s celým obsahem zainteresovaných symbolů – jeho operace tedy můžeme označit jako holistické. Pstružina (2008) a před ním Drobník (1998) v nich nacházejí výrazné rysy fraktálnosti lidského myšlení (Drobník: „Lidské myšlení má povahu fraktálů“).

Poznatky získávané aplikacemi principů, modelů a teorií vyjadřují v koncentrované formě informace získané v empirickém stadiu výzkumu. Kromě této informace ovšem tyto závěry obsahují i další „novou“ informaci, která je získána díky vhledu a myšlení vědce při aplikacích teorií. Informační funkce teorie tedy spočívá v poskytování nového typu informace, který představuje syntézu dosavadní tvůrčí činnosti vědce a znamená odstranění neurčitosti i získání uspořádanosti našeho vědění. To je kvalitativně jiné než na základě empirických faktů a myšlenkových operací nad nimi. V určitých etapách dospívá bádání k nadhledu na řešené problémy a dostává také novou formu: hledá možnosti alternativních způsobů řešení s cílem postupně dospívat k optimálním souhrnům, a to může být spojeno i s nasazením aproximativních metod.

Naše mysl zpracovává informace na mnoha úrovních. Tou nejpřístupnější je úroveň uvažování, manipulace se symboly, rozhodování na základě pravidel pro zpracování symbolů a pro vyvozování závěrů na tomto základě. Je pochopitelné, že první pokusy o svěření této činnosti, s počátku jen jejích částí, počítačům, musely vycházet ze snahy vypracovat soubory pravidel určujících, jak bude výstup adekvátní předpokladům. To bylo v podstatě zadáním klasické umělé inteligenci, AI. Systémy je možno rozkládat na soubory jednotlivých pravidel a ta postupně zpracovávat. Pro řešení úzce vymezené oblasti lidského uvažování a problémů s omezeným počtem přesně definovaných parametrů byly procesy této fáze vývoje AI (označované „Top-Down“) úspěšné. Ve vědách a samozřejmě také v chemii je třeba řešit problematiku univerzální, také případy s neurčitě definovaným prostředím a s nepředpokládanými změnami. Postupně byla pravidla upravována, doplňována, systémy byly učeny přiměřeným způsobem „se učit“. Vývoj v těchto oblastech lidské činnosti přenesl pro práci s neurčitostí do doplňovaných souborů teorii pravděpodobnosti, fuzzy logiku, neuronové sítě, kvantovou topologii, genetické algoritmy, konekcionistické systémy, a z druhé strany například kvantové počítače pro simulaci chemických reakcí nebo počítače na bázi DNA.

14.1 Chemie a umělé vědomí

Před několika málo desetiletími chemik, stejně jako vědci jiných oborů, byl vtažen do oblasti interdisciplinárních pohledů na řešený problém. Nejde o to co je mu nejbližší a bez čeho by se už neobešel – fyzika, matematika, kvantová mechanika, počítačová chemie, pomezní discipliny bioanorganická a bioorganická chemie, chemie materiálů a ovšem metody strukturní analýzy – chemik se postupně seznámil a využívá „humanitních" disciplin, které všechny jemu potřebné jsme shrnuli pod pojmenování **umělá inteligence** (AI). Netradičním využitím počítačů je tvorba programů na bázi umělé inteligence pro chemické účely: charakterizují je složité logické operace, manipulace s „neostrými" hodnotami a informacemi, procedury řešení úloh a procesy rozhodování. Svou dosavadní kapacitou tedy počítače zesilují kreativitu chemika nejen tím, že ho odlehčují od nádenických úkonů, ale především svou schopností kombinatorických a logických řešení problémů („problem solving") a rozhodování s možností navádět chemika na nové problémy. Pro chemika se stalo nezbytností a potřebou užívání interdisciplinárních informací a seznamování s pravidly operací s nimi. Počítačový model používaný k simulaci chování různých typů systémů, a jmenovitě chemických systémů (reakcí), je pak **umělá chemie** (AC, Artificial Chemistry).

Umělé vědomí (AC, Artificial consciousness), synonymem je syntetické vědomí, spadá do oblasti umělé inteligence a kognitivních věd. Neurověda předpokládá, že vědomí je mezioperací různých partií mozku a hovoří o neurálních korelacích. Vědci zaujatí myšlenkou umělého vědomí se domnívají, že bude možno sestrojit stroje (systémy počítačů), které takové mezioperace budou schopny provádět. Ve filozofické literatuře se nejčastěji spojuje AC s vytvářením přístupů k problémům; ty jsou buď funkční, nebo fenomenologické. Pokud pak hledáme v bohaté literatuře vztah umělého vědomí a umělé inteligence, bývá AI označována jako strojové nebo syntetické myšlení, schopné reprodukovat relevantní znaky vědomí bez biologických komponent. Sanz (2005) uvažuje o třech motivacích vývoje AC:

implementaci a konstrukci strojů podobných lidskému konání (nazývá je kognitivními roboty), porozumění podstatě a povaze vědomí (to mají za úkol kognitivní vědy), a sestrojení a implementaci efektivních kontrolních systémů.

Burian (2008) z Laboratoře inteligentních systémů uvádí zasvěcenou studii o umělém vědomí a informace z ní stojí za převzetí: Metodami klasické umělé inteligence („Top-Down") jsou úspěšně napodobovány některé úzce vymezené oblasti lidského uvažování s omezeným počtem parametrů – takové jsou třeba expertní systémy. Tyto metody selhávají, máme-li řešit problematiku univerzální, v nejasně definovaném prostředí a s neočekávanými změnami. Modifikace pravidel a další adaptace nás k řešení přibližují – uveďme teorii pravděpodobnosti nebo fuzzy logiku, ale řešení je třeba hledat jinde. V umělých konekcionistických systémech může být počet komunikujících agentů až v tisících, přesto v umělých neuronových sítích jde o zjednodušené modely biologického neuronu, zanedbávající vlivy prostředí. Žádná struktura nemůže obsáhnout a pochopit sama sebe, to platí o napodobení fungování lidského mozku. Burian o tom říká, že „hotovou" takovou strukturu pravděpodobně napodobit nemůžeme, je však možno naprojektovat umělý evoluční proces, dokonalejší než byl výchozí stav. Větší konekcionistické systémy i umělá evoluce byly dosud modelovány; vědomí ovšem v takových systémech předpokládat nemůžeme. Až rozvoj sebemodifikujícího hardware, založeného například na technologii FPGA (Field Programmable Gate Arrays) nabízí média vhodná pro aplikaci metod inspirovaných biologickou evolucí („evolvable hardware") a vzniká projekt umělého mozku (artificial brain). Spojuje tři biologické inspirace: Genetické algoritmy řeší evolučně vývoj

nové struktury a představují ji neuronové sítě. Ty jsou projektovány na úrovni hardwaru pomocí celulárních automatů. A uplatňuje se technologie sebemodifikujících FPGA. (De Garis už v roce 2002 plánoval vyvinout umělý mozek s 10 miliardami neuronů a tento počet by měl s přibývajícími roky enormně stoupat.) Souběžně probíhá vývoj vysoce komplexních struktur také v oblasti kvantových počítačů, počítačů na bázi DNA a v široké oblasti nanotechnologií.

Navážeme na současný stav aplikací strojové inteligence v oblastech klasické umělé inteligence (řešení úloh, expertní systémy) a výpočtové inteligence (neuronové sítě, systémy založené na evoluci a systémy na bázi umělého života).

14.2 Umělá inteligence

Začneme u pojmu **umělá inteligence**. Jejím cílem bylo od jejích počátků vytváření počítačů, které „myslí“. Charniak a McDermott formulovali jednu z řady definicí AI takto: Umělá inteligence se zabývá studiem schopností duševna (mental faculties) s využitím počítačových modelů. Soudobou AI si můžeme představit jako koherentní soustavu idejí a metod zabývajících se vším, co patří ke konstrukci a využití počítačů. Umělá inteligence se tedy zabývá vytvářením mechanizovatelné („computerizing“) logiky obecného usuzování (originální výraz commonsense reasoning můžeme porovnat s jistou obezřetností s okřídleným „selským rozumem“). Všeobecné znalosti představují náš model okolního světa v celku a v jeho částech. Tou jednou částí je i chemie.

Systém je chemicky „inteligentní“, když využívá chemické myšlení, když přejímá individuální pozorování poznaných chemických reakcí, vyvozuje z informací o nich a z dat závěry, na jejichž základě je schopen předjímat a řešit další (nové, dosud nepoznané, nebo tazateli neznámé) problémy chemické reaktivity. Je syntézou a zobecněným vyhodnocením názorů a stanovisek velké komunity erudovaných chemiků (expertů) na základní problémy chemie. Když je svěřen výkonnému počítači, spadá do kategorie umělé inteligence.

Umělá inteligence je empirická věda která se zabývá zkoumáním a chápáním podstaty inteligentních projevů. Nástrojem bádání je abstrakce a modelování inteligentních projevů mimo medium lidské mysli. (zpravidla pomocí počítače). Inteligentními projevy (podle Feigenbauma) rozumíme např.: učení, řešení problémů, porozumění jazyku, uvažování. Marvin Minsky, jehož definice je považována za tu nejobecnější a nejuznávanější, definuje umělou inteligenci jako vědu, která se zabývá tím, jak přinutit stroje aby vykazovaly takové chování, které by v případě člověka vykazovalo potřebu uplatnění inteligence.(Pěchouček 2010)

Umělá inteligence je jako součást **poznávacích věd** (cog-sci) chápána většinou jako věda, která do sebe zahrnuje aspekty kognitivní psychologie, neurologie, filosofie duševna, ethologie, logiky, evolučních věd, sociologie a jiných. Umělá inteligence jako název není zdaleka ideálním pojmem, ale zastřešuje případná pojmenování jako je strojová inteligence, výpočetní psychologie nebo automatizované uvažování a rozhodování.

Jak je toto téma aktuální, můžeme posoudit z opakovaně vydávané učebnice Russell, Norvig (poslední vydání 2011) *Artificial Intelligence: A Modern Approach* (AIMA); Z jejích kapitol se pak dozvíme, co je úkolem AIMA:

Jde o řešení problémů, znalost a porozumění problému, nejisté znalosti a porozumění, učení, komunikaci, chápání, percepci, robotiku a konání.

Umělá inteligence má v chemii a v biologii, ale i v dalších příbuzných oborech široké využití. Jen ve zkratce: zahrnuje umělé neuronové sítě, samoorganizující schemata, struktury rostoucích buněk, buněčné automaty, evoluční algoritmy, genetické algoritmy, genetické programování, optimalizace shlukování částic, expertní systémy, klasifikační systémy, fuzzy logiku, a je třeba dodat aplikace AI v kvantové chemii a v chemometrii.

Chemometrii znáte jako vědní disciplinu, jejíž náplní je dolování informací z chemických systémů využíváním dat o nich. Mezioborový záběr chemometrie je směrován do řešení popisných a prediktivních problémů především v experimentálních vědách. Při popisném zaměření jsou vlastnosti obsažené v chemických systémech modelovány se soustředěním na jejich porozumění a identifikaci. Při aplikacích na predikce jsou vlastnosti chemických systémů modelovány s cílem předpovídat jejich nové vlastnosti a chování. Patricia Ciosek (2007) uvedla tuto sestavu:

chemometrie ⇒ matematika + statistika + umělá inteligence

Umělá inteligence není jen o vytváření strojového myšlení, je především výkonným nástrojem pro řešení problémů. Mnohé vědecké problémy jsou jen obtížně řešitelné konvenčními metodami, zato prostředky umělé inteligence jsou snadno zvládnutelné. Bezprostředně návazný na synthonový model chemie (z předchozích stran) je evoluční model, ve kterém Lenaerts a Bersini (2008) propojili logickou strukturu konstituční chemie a její kinetiku se sítí topologického vývoje chemických reakcí. V syntaxi modelu je vyjádřen vhled do podrobností reálné chemie, které jsou v běžném posuzování skryté. A pak je tu druhý motiv – studium sítí fyzikálních vlastností komplexních chemických reakcí vyžaduje rozsáhlé modely, ve kterých jsou vytvářeny realistické charakteristiky biochemických procesů. (Autoři vysvětlují teorii a algoritmy evolučního modelu a uvádějí příklady aplikací. Práce je přínosnou extenzí struktury sítí chemických reakcí.)

Náš pokus o holistický nadhled na sumu fakt, principů a teorií chemie, který nám umožňuje posun „reálu“ do „umělé chemie“, v níž nám její pestré specializace umožňují drolit komplexitu do dílčích problémů, vnímat diverzitu až po „chemii jedné molekuly“ a v sítích nacházet samoorganizaci chemických systémů, by mohl naši rozpravu o metodě chemie uzavřít. (Z následujícího svodného grafu vyberu pro bližší rozbor pouze některé…).

Ovšem stále máme na mysli Buttazzoovu maximu a s ní požadavek co nejhlubšího porozumění významným jednotlivinám, které byly předtím probírány na úrovni odpovídající rozkladu v daném kontextu..

Je pravděpodobné, že jste se setkali s názorem, že lidské myšlení je v podstatě zpracováváním symbolů. Newell a Simon (1963) předpokládali, že „manipulace se symboly“ je operací společnou člověku i počítači. Vycházeli z toho, že lidské myšlení je druhem manipulace se symboly (protože systém symbolů je nezbytnou podmínkou pro inteligenci), a že stroj může být inteligentní (protože systém symbolů je postačující podmínkou pro inteligenci). Rozdíly vidí v druhu a úrovni symbolů, které bezprostředně korespondují s objekty reálného světa, a mnohem složitějšími „symboly“ uplatněnými v počítači jako neuronové sítě.

Pak je nasnadě otázka, jestli lidské myšlení není druhem počítačového zpracování informací. Odpověď na ni zajímá především kognitivní vědy, zabývající se podstatou a povahou lidského myšlení a metodami řešení problémů (problem solving). (Zamýšleli se nad ní už dávno Hobbes, Leibnitz, Hume, Kant, ačkoliv o počítačích a jejich kapacitě a možnostech nemohli mít potuchy.) V krátkosti se dá říct, že když by byl lidský mozek svým způsobem počítačem, mohl by počítač mít inteligenci a vědomí (a v počítačové teorii mysli, označované „computationalism“, takový názor můžete nalézt).

V následující svodce čtete, co dnes do umělé inteligence spadá a s čím souvisí:

fuzzy logika

modelování nejistého
vyjadřování pravděpodobného

optimalizační metody

multidimenzionální statistika
genetické algoritmy

UMĚLÁ INTELIGENCE

expertní systémy

učící se stroje
překladače
neuronové sítě
optické a hlasové rozpoznávání
počítačová chemie

UMĚLÁ INTELIGENCE V CHEMII

optimalizace a aproximace

neuronové sítě
genetické algoritmy
expertní systémy
učící se stroje
překladače
rozpoznávání

⇒

adaptabilní struktury
schopnost modelování složitých systémů
procesory pro neúplná data
paralelní počítače

NEURONOVÉ SÍTĚ V CHEMII

genetické algoritmy

⇓

hledání možností alternativních řešení s cílem dospět k optimálnímu ⇒

⇓

optimalizace

procedury simulující biologický vývoj

přirozené	⇒	umělé
chromosom		řetězce, EPI
gen		tvar, charakter
alela		ohodnocení tvaru
umístění		uspořádání stringu
genotyp		struktura, populace
fenotyp		soubory parametrů
		alternativní řešení
		dekódování struktur

UMĚLÁ CHEMIE

neuronové sítě v umělé chemii

kalibrace zařízení, senzory
vývoj nových měřicích metod
dynamické procesy v monitorování
signálové procesory
klasifikace tvarů molekul
QSAR, QSPR

SELEKCE

Podstatný prostředek evoluce

výběr chemických individuí na základě striktních kritérií
kritérium ≡ vyhodnocení funkce vybrané řešitelem
další systémy (generace) jsou víc a víc adaptované

Genetické operátory (GA) v chemii

čtení křivek (IR,..)
multikomponentové kalibrace
stanovení konfigurace i složitých molekulárních systémů
složení kompozitních materiálů
optimalizace molekulární struktury
skládání proteinů (3D)
interakce protein – ligand

Expertní systémy (ES) v chemii

DENDRAL, META**DENDRAL, CONGEN, MYCIN…**
krystalografická data
interpretace map elektronové hustoty
počítači podporované syntézy (CAS), databáze
modelování molekul a reakcí chemickými grafy:
molekulové modelování HTML a VRML

Kvantově chemické metody umožňují chemikům počítat vlastnosti molekul „z prvních principů“, bez předchozího získávání podkladů experimenty. Je to důležité například v katalýze a při konstruování nových materiálů, například biomimetických materiálů a supramolekulárních systémů. V periodicích Physical Review Letters, New Scientist a Chemistry World bylo (1912) publikováno sdělení o rychlé proceduře, propojující kvantovou chemii s umělou inteligencí. V algoritmu jsou opěrné příklady, kterých počítač používá k predikcím molekulárních vlastností s kvalitní přesností. Kalifornský tým ve spolupráci s Technickou univerzitou v Berlíně se zaměřil zejména na výpočty atomizačních energií více jak 7.000 molekul a využívá jich k uplatnění učícího se modelu pro výpočty dalších systémů.

O aplikacích umělé inteligence v chemii psal už v roce 1974 Chu. Uváděl různé techniky rozpoznávání obrazců, učících strojů, analýzy klastrů, algoritmů využitelných pro studium farmakologické aktivity léků atp. Mohl to být impuls pro široké rozvíjení a aplikace zmíněných metod, kterého jsme v současné době svědky.

Nový simulátor umělé chemie, založený na standardních fyzikálních a chemických pravidlech, předložili Ducharme, Egli a Legault (2008). Koncepce vazby a vnitřní energie jsou v modelu škálovány, chemické reakce jsou bezprostředně s výpočty vizualizované. Zahrnutí energií je v simulacích kontrolováno s cílem získat informace o reakčních rychlostech. Testované reakce prokázaly, že spojení zjednodušeného modelu umělé chemie s energetickou stránkou reakcí je přínosné i pro nacházení nových specifických typů reakcí a sloučenin, imitujících reálné molekuly.

14.3 Expertní systémy

Snad nejznámější teorií umělé inteligence jsou **expertní systémy**. Zatímco většina informačních systémů potřebuje k výpočtům přesný postup řešení (algoritmy), pro úlohy, pro které postup řešení není k dispozici, si expertní systém na základě poskytnutých informací najde řešení sám. Systémy, které využívají vložených znalostí, jsou označovány jako znalostní systémy, a jejich speciálním případem jsou expertní systémy. Znalosti jim dodávají odborní poradci – experti.

Expertních systémů využívají chemici k přístupu, zpracování a aplikacím dat a specializovaných poznatků z různých disciplin souvisících s chemií.
Expertní systémy v chemickém výzkumu umožňují vysvětlení obecného vědeckého základu a principů výpočtů v rámci expertních systémů a poskytují informace využitelné v efektivním provádění výzkumu a vyhodnocování získaných výsledků. Osvětlují základní principy, vymezení použitelnosti metody, a informují o počítačovém software které je blízké lidskému způsobu myšlení. Poskytují návod pro plánování a monitorování experimentů, uspořádání dat a jejich interpretaci, chemickou charakterizaci, řešení problémů a volbu metod k ukládání chemických dat. Poskytuje návody na formulování požadavků, strategie postupů a efektivní implementaci expertních systémů.

Expertní systémy v chemii využívají různé technologie umělé inteligence včetně nelineární statistiky, úpravy rozkolísaných dat, umělých neuronových sítí, genetických algoritmů a fuzzy logiky i nových aplikací chemoinformatiky, teorie systémů a dalších metod. Expertní systémy pomáhají při plánování chemických syntéz s pomocí počítačů, při reprezentaci struktur, hledání struktur, substruktur a superstruktur, hodnocení aromaticity a stereochemie, predikce metabolismu a biodegradace, v kombinovaných predikcích i ve vyhodnocení a validaci znalostních systémů.

Ve struktuře a způsobu práce běžně užívaných systémů usuzování, rozhodování a hodnocení a expertních systémů nacházíme zásadní rozdíly:

„Klasický systém“ disponuje určitou množinou dat a podle přesně stanoveného algoritmu (a vloženého programu) transformuje různými prostředky vstupní data na výstupní.

Znalostní systém tvoří tři složky:

Báze fakt je shodná s množinou dat klasického systému (zpravidla je uložena na pevných discích nebo jiných externích paměťových systémech);

Bázi poznatků tvoří struktury dat, představující znalosti oborníků – specialistů (bývá uložena ve vnitřní paměti počítače; v průběhu řešení může měnit bázi fakt);

Inferenční mechanismus je vlastní program s odvozovacím algoritmem. Ten s využitím báze znalostí modifikuje iterativně bázi fakt, až dospěje k požadovanému řešení úlohy.

Algoritmické řešení úloh je vám blízké z praxe. Do koncepce tohoto výběru zapadá např. hledání reakčních center v molekulách reaktantů.
Příklad algoritmu RECENT (

1. Postupnou fragmentací strukturního vzorce dospět k substrukturám na úrovni $n = 1$.
2. Substrukturám na úrovni $n = 1$ přiřadit odpovídající atomové vektory (AV).
3. U obou atomů jednotlivých atomových vektorů určit jejich valenční stavy (VS).

Počítač řeší úlohu generování substruktur např. pomocí algoritmu GEN*:*

1. Urči počet vazeb *n* celistvé molekuly před fragmentací.
2. Vyhledej a uspořádej soubor struktur s *n* vazbami (celistvých molekul i jejich fragmentů), kterým příslušejí stejné soubory vazeb v tzv. strukturních rodech SF (Structure Families) na úrovni *n*.
3. Z úrovně *n* přejdi na úroveň (*n* – 1) odstraněním marginálních vrcholů a hran (= vazeb) z příslušnéhoo SF.
4. Opakuj postup od kroku 2 postupným zmenšováním *n*, vždy o 1. Jakmile *n* = 1, skonči.

Chemik s určitou erudicí a s nacvičeným chemickým myšlením nosí v hlavě jakýsi prázdný expertní systém. Ten jsme charakterizovali jeho strukturou:
Obsahuje jistý základ vědomostí („databázi“) a k jejich využívání má uložena pravidla. Ta určují, jak s danými informacemi a poznatky zacházet (mechanismus tvoření závěrů). Pravidla mohou mít i povahu heuristik, založených na empirii nebo na opodstatněných předpokladech – to podle povahy řešeného problému a náročnosti na výsledky. Úkolem jedné části expertního systému, kterou můžeme nazvat interpretem pravidel, je zpracovávat logické důsledky, které plynou z pravidel. Od programu expertního systému se požaduje, aby si v průběhu konsultace mohl tazatel kdykoliv vyžádat vysvětlení dosahu a jasnosti informací – stejně jako při komunikaci mezi dvěma osobami.

Jako ukázku skladby, funkce a efektivnosti expertního systému si uvedeme z J∅rgensenova programového souboru CAMEO (Computer Assisted Mechanistic Evaluation of Organic Reactions) excerptum z modulu HYDRIDE; označení napovídá, že řeší pro chemika možnosti redukcí hydridy. Postupuje od percepce potenciálních reakčních center a jejich filicity: centra jsou fuzzy ohodnocena pořadníkem reaktivity (1 až 6 v tabulkách), s rostoucím číslem klesá reaktivita. Z literatury byla převzata z více jak 500 popsaných reakcí data o reakčních rychlostech, reakčních časech a teplotách, rozpouštědlech, a postulované reakční mechanismy. Z uvedeného plyne, že systém vychází ze systematické analýzy mnoha poznaných a zhodnocených reakcí („databáze“).
Rozhodovací proces si přiblížíme ukázkou vyhodnocení redukcí hydridy:

- *Objektem* ~ problémovou úlohou je vytvoření sémantického modelu umožňujícího předpověď redukčního činidla z množiny hydridů, které by bylo schopno redukovat zadaný substrát, s nápovědí přibližných podmínek suponované reakce.
- *Cílem* je námět, jak formulovat ideu syntézy produktu charakterizovaného nižším oxidačním stavem než měl edukt.
- *Úkolem* je vyhledat efektivní operátory, které umožní splnění úlohy. Řešení má mít obecný charakter, aby bylo převoditelné do algoritmizovaného tvaru.

1. *Vstupní informace* obsahují vyhledání a určení potenciálních reakčních center v eduktech,
ohodnocení relativně reaktivních reakčních center,
zamítnutí (odložení) méně reaktivních reakčních center na základě porovnání reakčních podmínek.

Reakční soustavu představují edukty, rozpouštědlo, katalyzátor, a reakční produkty; reakční podmínky = teplota, reakční doba, stechiometrie.
Řešení úlohy zahajuje taxativní výčet reagentů (specifikace v daném příkladu vyžaduje hydridy).
Množina substrátů výčtem: Nenasycené systémy X=Y (sloučeniny s C=O, C=S, C=N, C≡N, C=C, neuhlíkaté elektrofily (P-atomy v $PHal_3$, Si-atomy v $SiAlH_4$, N-atomy azidů,..), nasycené elektrofily,…; z banky se převezme pokud možno úplná množina potenciálních substrátů).
Lokalizace interakcí reaktantů na specifikovaná reakční centra: percepce reakčních center,
pořadník reakčních center,
selekce reakčních center.
Reakční centra substrátů jsou charakterizována valenčními stavy a jejich konverzemi; z nich plyne D-A povaha a nukleofilní / elektrofilní projevy.

Například hydridy se roztřídí podle filicity na *nukleofilní* ($LiAlH_4$, $NaBH_4$ a jejich deriváty) a na *elektrofilní* (AlH_3, B_2H_6 a jejich deriváty).
Předpokladem souhry reakčních center reaktantů je filicita, proto se shromáždí parametry dostupné výpočty (operační parametry jsou uvedeny v předchozích statích).

2. *Transformační operátory* umožňují formulování návrhů reakčních mechanismů možných a pravděpodobných cest od eduktů k produktům a uspořádání vyžadovaných manipulací.

Předpokladem řešení úlohy v obecné poloze, ve které má prognostickou funkci, je znalost operátorů: v našem případě grafů reakčních mechanismů pro iontové (polární), s přenosem elektronu *ET*, jiné.

2.2 Z experimentálních poznatků vyvozené upřesnění reakčních mechanismů nabízí do souboru 1,2-adicí na X=Y (X≡Y) systémy, 1,4-adice na konjugované systémy, odnětí protonu, intramolekulární adice H^- na násobné vazby, *ET* (i nepřesně) definované např. mezi Si-Si a dalšími heterovazbami použitím B_2H_6 atp.

Analýza reakčních mechanismů poskytuje výpovědi o volbě podmínek: ty jsou vymezeny např. v intervalech teplot < 0, < 50, < 100,.. °C ; do analýzy vstupuje stechiometrie a její variace (nadbytek reagentu atp.); prostředí vyjádřené údaji p*H* v intervalech daných např. lingvistickými hodnotami.

3. *Cíle* je dosaženo ve dvou úrovních:

Aplikací optimálního modelu reakčního mechanismu na daný substrát jsou generovány struktury reakčních produktů; ke každému mechanismu jsou přiřazeny podmínky: to je konkrétní výsledek.

Vyhodnocením parametrizovaných projevů reakčních center lze dospět k sestavení tabelovaných množin systémů s relativním bodovým ohodnocením šancí konkrétních eduktů: to je obecný výsledek s užitnou predikční hodnotou informace určené experimentálnímu chemikovi.

JØrgensen W.F ., Paderes J.M., *J.Org.Chem*. 1995, *60*,490

Jak postupuje chemik, který s hydridy experimentálně pracuje, má s nimi zkušenosti a získal znalosti o jejich vlastnostech a reakcích, a je jako expert požádán o koncisní uvedení tazatele do problematiky. Expertovo vyjádření může mít podobu algoritmu:

Jestliže (*když*) vycházíme z hustot náboje v hydridech kovů Li, Na, Al a nekovu B, (*pak*) je atomu vodíku předurčena role $|H^-$, nukleofilu – redukovadla – báze, a atomům Li, Na, Al, B úloha elektrofilů.

Když posuzujeme hydridy uvažované podmnožiny (z taxativního výčtu) jako nukleofilní reagenty, *pak* jejich protějšky – substráty – musejí disponovat elektrofilními reakčními centry.

Když máme definovat (taxativně vymezit) množinu substrátů pro partnerství s hydridy daného setu, *pak* vyhledáme v příslušných informačních zdrojích precedentní případy.

Když jsme poznali jako substráty pro redukce hydridy konkrétní sloučeniny (aldehyd(y), keton(y), derivát(y) karboxylových kyselin atd.), pak můžeme poznatek zobecnit: většinu karbonylových sloučenin lze redukovat hydridy uvažované podmnožiny.

Když je elektrofilním centrem ataku $|H^-$ atom uhlíku karbonylu C=O, *pak* úvahou z analogie připustíme, že jím bude i atom uhlíku v thiokarbonylu C=S, v C=N,…; také v C=C, C≡C při aktivaci π-vazby vhodnými substituenty.

Když je podmínkou ataku hydridy elektrofilní reakční centrum substrátu, *pak* je můžeme hledat i v systémech se σ-vazbami (C→X, Si→X, P→X,..).

Když je předpokladem interakce reakčních center substrátu a reagentu vztah D-A, tj. Nu-E, Red-Ox, B-A, L-CA), *pak* očekáváme lokalizaci interakcí $|H^- \ldots C^{\delta+}$ a $^{\delta-}Z \ldots M^{\delta+}$.

Když je filicita (zhodnocená jako lokální měkkost *s* , atp.) elektrofilního reakčního centra substrátu a nukleofilního reakčního centra hydridu relevantní a upřednostněna, *pak* klasifikujeme hydrid jako nukleofilní.

Když je významnější filicita donorního centra substrátu (tj. atomů O, S, N, P atd.) versus elektrofilní reakční centrum hydridu (atomů B, Al,..), *pak* klasifikujeme hydrid jako elektrofilní.

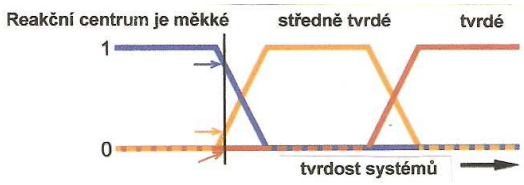
Když je rozhodujícím krokem v EPI nukleofilní atak reakčního centra substrátu, *pak* použijeme jako transformační operátor model mechanismu nukleofilní adice nebo nukleofilní substituce (případně v modifikaci *ET*)…. .

A řešení průběhu a výsledku analýzovaných reakcí by expert přiblížil tazateli podobným sledem argumentů i stejným způsobem formulací. Na jednoduchém příkladu je naznačen jeden ze způsobů sdělování zkušeností a znalostí experta. Forma, používající ze sémanického hlediska spojky *když – pak* (*if –then*), a z hlediska tvoření závěrů (= inference) implikace („*když p q*“ , v níž *p je antecedent* a *q konsekvent*), má svou funkci při vyvozování přijatelných, plausibilních a pravděpodobných závěrů. V tomto kvalitativním uvažování můžeme doložit míru, stupeň pravděpodobnosti výroků jakýmsi pořadníkem, relativní škálou účinnosti hodnocených faktorů. I když se příklad objasnění redukcí hydridy pomyslnému tazateli týkal jednoho konkrétního a úzkého okruhu chemických reakcí, stylizace a forma výpovědí v sobě obsahovaly obecně platné poznatky – a vlastně z nich vycházely. Je to rastr, nebo osnova, na nichž lze modelovat výpovědi o chemickém chování každého systému, vloženého do programu pro expertní systémy.

14.4 Fuzzy logika

V řeči chemiků jsou považovány za srozumitelné výrazy zředěný roztok, vysoká selektivita nukleofilu, dlouhá reakční doba apod. Jde o neurčitá, nepřesná, neostrá určení tam, kde usuzování a rozhodování mohou být úspěšné pouze na základě vysoké přesnosti nebo exaktně specifikované informace.

Při slovním rozlišování reaktivity srovnávacích substrátů k dané množině reagentů se můžeme i obejít bez dat o rozložení náboje, polarity vazeb, polarizovatelnosti, rychlostních a rovnovážných konstant; funkce měkkosti reakčního centra byla v původním pravidlu symbiózy hodnocena lingvistickými proměnnými (nízká-střední-vysoká; systém se jeví jako měkký~středně tvrdý-tvrdý apod.). V chemii je mnoho dalších situací (při hodnocení spekter, chromatogramů apod.), v nichž se při zpracování vágních a nejistých tvrzení, neúplných a nepřesných pozorování uplatní představy a aparát tak zvané **fuzzy teorie** (fuzzy se zpravidla nepřekládá).



(Upraveno podle MORMEGIL 2010)

Z logiky víme, že kromě deduktivního vyvozování důsledků na základě přímého i nepřímého poznání studuje logika postupy pravděpodobnostního usuzování: patří k nim usuzování reduktivní, induktivní, úsudek z analogie a

v **pravděpodobnostním usuzování** (approximate reasoning, AR) slouží k reprezentaci a ke zpracování neurčitého vědění také **fuzzy logika**. Operace se symboly v umělé inteligenci (AI) jsou obohaceny o operace s lingvistickými proměnnými. Na rozdíl od klasické logiky, založené na booleovské dvouhodnotové logice (+,-; ano-ne; P-N,...) je fuzzy logika (FL) vícehodnotová (zcela P, částečně P, spíš N, určitě N,...). Jistý druh propozice je zpracováván jako elastický projev proměnné. Proměnná je ve fuzzy logice buď lingvistická, nebo fuzzy, nebo v klasické formě (predikátové logiky).

Fuzzy logika se zabývá reprezentací a operacemi s neurčitým věděním. Využívání symbolů umělé inteligence vede k operacím s lingvistickými proměnnými. Na rozdíl od klasické logiky založené na dvouhodnotové Booleově logice je fuzzy logika vícehodnotová. Na základě fuzzy logiky se teorie „approximate reasoning“ rozvinula mj. v expertní systémy. M.Otto, *Anal. Chim. Acta* 1990, 235, 169

Vyvozovací pravidla FL připomínají pravidla deduktivního vyvozování závěrů v klasické logice. Na bázi FL je rozvíjena teorie pravděpodobnostního usuzování a ta je

úspěšně aplikována v expertních systémech, speciálně pak v ES založených na pravidlech (rule-based expert systems).

Teorie pravděpodobnostního usuzování je v chemii aplikovatelná také na reprezentaci a manipulace s neúplným věděním. Názorný příklad najdeme třeba v přístupu k hodnocení zdrojů kyselosti protonizovatelných kyselin: setkávají se, kombinují a střetají faktory jako polarizovatelnost (P), dipolární F/I efekty substituentů (F) a π-elektronová delokalizovatelnost (R) substituentů; v různých systémech obecného typu X-O-H (alkoholů, fenolů, karboxylových kyselin a minerálních kyselin) nabývají jednotlivé faktory různou váhu.

Další oblasti využití fuzzy logiky se nabízejí při identifikaci spekter, chromatogramů, v neostrém shlukování (fuzzy clustering), při optimalizaci mnohonásobných kritérií, ve fuzzy modelování a v operačním výzkumu. Tedy v chemometrii a expertních systémech. Užitečné jsou kombinace fuzzy teorie a neuronových sítí, nabízející cennou alternativu operací se symboly v technikách umělé inteligence.

Model vytvořený na matematickém fundamentu, je v podstatě založen na pravděpodobnostním usuzování. Modelem prolíná a posouvá jej do teorie chemické reaktivity parametrizace výstupů a kvantifikace jejich řešení.

A k pojmenování uvedl Kaluža (2006) podstatnou poznámku: Fuzzy logika přes svůj název (v pokusech o překlady neostrá, mlhavá, rozmazaná…) je logikou přesnou. Vlastnost fuzzy znamenaná víceznačnost, stupeň příslušnosti.

Co spadá do aplikací fuzzy logiky v chemii: Využití fenoménu nejistoty ve fyzikálních vědách, vytvoření nového paradigmatu cestou od klasické matematiky k fuzzy matematice, fuzzy klasické struktury v kvantových systémech, fuzzy vyjadřování velikosti a tvaru molekulárních struktur, lingvistické proměnné v problému molekulárního rozpoznávání, využití fuzzy grafů ve výzkumu chemické struktury, fuzzy logika v počítačem podpořeném vyhodnocování struktury, metody fuzzy hierarchické klasifikace v chemii ad.

Fuzzy logika je podobor matematické logiky odvozený od teorie fuzzy množin. Podobnost dvojice funkcí může být vyjádřena určením kartézského součinu množiny objekt-funkce s tím, že tento součin množin je **fuzzy množina *S***. Víme, že neostrost nad *S* se zavede do dichotomické situace tím, že o některém prvku *x* v *S* platí $0 < M(x) < 1$. Pak lze sestrojit kartézský součin neostrých množin s dvojicemi funkcí členů $M(x)$, uplatňující se na uspořádaných dvojicích prvků množin. Míru podobnosti lze tedy vystihnout i v režimu fuzzy množin a fuzzy logiky. Míra $C(F_a, F_b) \approx 0$ tzv. marginálnímu členu. Protože každá funkce může být spjata korespondencí 1:1 s přesně definovanou kolekcí molekulových orbitalů, molekul, stavů, reakčních sérií ap., platí to i o míře *C* a o vytvoření uspořádání nad množinou funkcí. Důsledek – uspořádání množiny funkcí *F* indukuje analogické uspořádání množiny objektů *S*:

$F = \{f_1, f_2, ...\}$ a $S = \{s_1, s_2, ...\}$;
$K = [F \leftrightarrow S \,||\, \{f_1 \leftrightarrow A_1, f_2 \leftrightarrow A_2, ...\}]$;

je-li vyvozeno pravidlo uspořádání *R* v *F*, pak $R[F] = \{F_1 < F_2 < ...\}$, a to indukuje $R[S] = \{s_1 < s_2 < ...\}$.

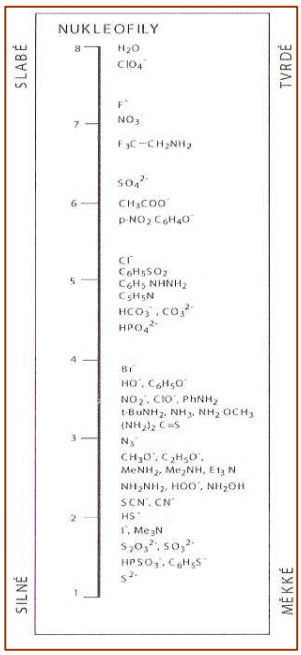
Jednu z prvních monografií o fuzzy logice v chemii vydalo nakladatelství Elsevier (1997) . Vydavatelem byl Rouvray a spoluautory významní pracovníci v této oblasti: autor teorie neostrých množin (1965) Zadeh, dále Klir, Mislow, Amann, Mezey, Brickman, Jun Xu, Bangow a Dumitrescu. S jejich jmény je spojen další rozvoj discipliny. Využití spojení fuzzy logiky a neuronových sítí v chemii popsali např. Otto a kol. (1992).

V předchozích statích jsme se zabývali myšlenkou, jejíž racionální jádro se opírá o **fuzzy podobnost**. Mezey považuje podobnost za fuzzy ekvivalenci. Máme-li fungující matematický model, který nás přivede přes zákonitosti konverzí valenčních stavů atomů

k postižení pravděpodobných sekvencí kroků reorganizace valenčních elektronů na daných reakčních centrech reaktantů a k ocenění míry filicity reakčních center substrátu a reagentu výpočty jejich tvrdostí, pak nám týž matematický model umožní vstoupit do pole More O´Ferrallových diagramů s „fuzzy přesností“. Ta však postačuje k odhadu intervalu hodnot β_{LG} (nebo jiného parametru na příslušné souřadnici). Aparát chemické podobnosti (Chemical Similarity) nám nabídne v referenčních seriích fuzzy hodnotu rychlostní konstanty *k* modelované reakční soustavy (nebo jiný užitečný parametr reaktivity) a přes Brønstedův vztah $\log k = \beta \log K + c$ se nabízí možnost odhadu fuzzy hodnoty rovnovážné konstanty, blízké reálné hodnotě. Přes ni ($-\Delta G^0 = 2{,}303RT \log K$) pak můžeme vyslovit výrok o pravděpodobné uskutečnitelnosti suponované reakce za standardních podmínek.

Fuzzy parametry mohou být vyjadřovány také v nenumerických, lingvistických stupnicích.

Příklad:



Nukleofily jsou v lingvistické stupnici hodnoceny jako silné, průměrné a slabé. Informace je orientační, určení obecně platné hodnoty není možné, protože vždy jde o součinnost mnoha stránek konkrétních reakčních systémů. Ve stejném smyslu jsou tu nukleofilům přisouzeny tvrdost a měkkost. Bazicity uvedených aniontů odečteme z hodnot pK_a jejich konjugovaných kyselin.

K fuzzy interpretaci chemických systémů patří také metoda označená jako molekulové lego.

Obal elektronové hustoty představuje aktuální molekulární formaci a tak elektronové hustoty poskytují vhodný prostředek k analýze tvaru (podoby) molekul. O všem, o tvaru, velikosti vazebných poměrů a konformačních situacích molekul se dozvídáme z elektronové hustoty.

Konvenční techniky *ab initio* výpočtů mají jistá omezení ve velikosti molekul, například peptidů (do 100 atomů). Uplatňují se ovšem techniky založené na nábojích atomů; MEDLA (Molecular Electron Density Lego Assembler) umožnuje konstruování distribuce elektronové hustoty v kvalitě *ab initio* metod i pro velké molekuly (polypeptidy apod.).

Metodou MEDLA se počítají hustoty m-fragmentů rozparcelované molekuly v matici hustoty molekuly

$$P_{ij} = \sum_{k=1}^{m} P_{ij}^{k} \quad ; \quad \rho(r) = \sum_{k=1}^{m} \rho^{k}(r)$$

Tyto hustoty fragmentů se kombinují, až se dospěje k aproximované elektronové hustotě jiné molekuly výběrem a uspořádáním, rekombinacemi fragmentů, kde se polohy jader kryjí s cílovou molekulou.

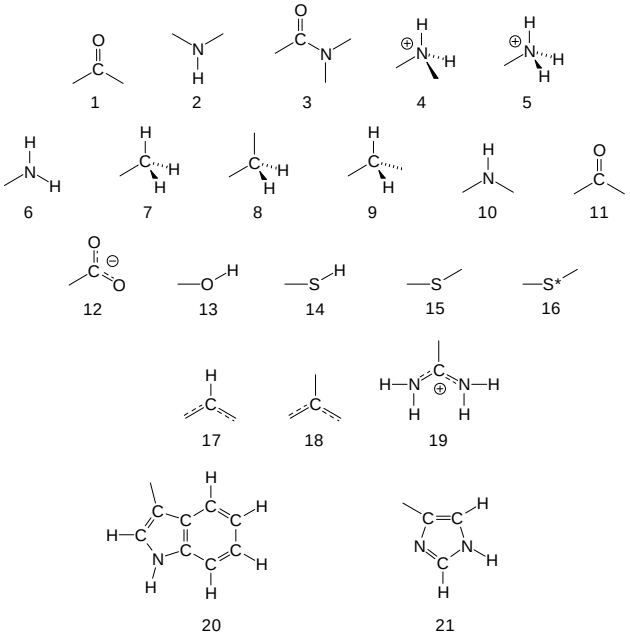
Příklad 21 typů molekulárních fragmentů z databáze MEDLA polypeptidů odpovídá chemikově intuici:

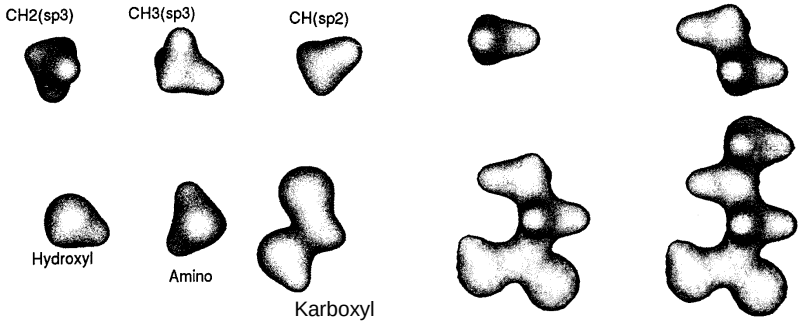
Princip, který vystihuje poznatek o přenositelnosti distribuce elektronových hustot molekulárních fragmentů, je již zmíněný princip transferability.

Postup skládání molekulárních celků z elektronových hustot jejich fragmentů vychází z metodologie DFT. Volbu adjustují kvantitativní výpočty indexů podobnosti R_{AB} a S_{AB} (Meyer, Richards)

$$S_{AB} = B_{AB} / (T_A T_B)^{1/2}$$

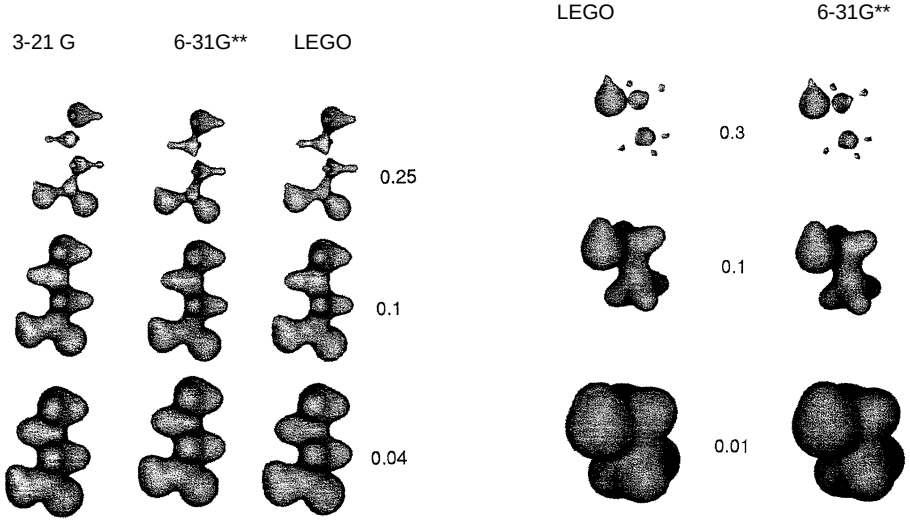
pro podobnost tvaru na základě van der Waalsových povrchů a povrchů; shodné elektronové hustoty, isodensity. (B_{AB} je počet bodů spadajících do povrchů obou molekul a T_A, T_B je počet bodů z povrchu molekuly A příp. B); v uvedené metodě je fragment definován jako podmnožina atomových jader molekuly spjatá s podílem elektronové hustoty připadajícím k těmto jádrům parcelací analogickou Mullikenově populační analýze . Jak se konstruují molekulové hustoty β-alaninu ze šesti základních fragmentů se stejnou hustotou, ilustrují ve vizuální podobě tato vyobrazení:





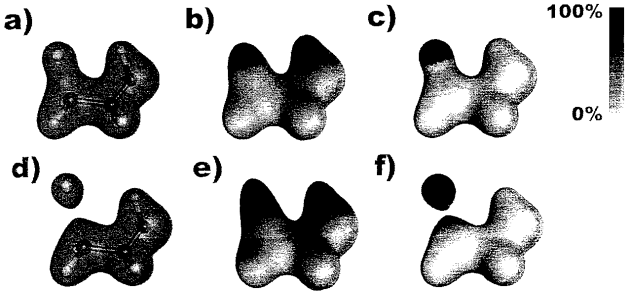
Molekulové lego pro výpočty rozložení elektronových hustot v molekulách: ukázka fragmentů a jejich skládání do modelu molekuly β-alaninu.

A aproximované povrchy stejné hustoty β-alaninu sestavené programem LEGO pro tři hodnoty korespondentní s výpočty 6-31G** a 3-21G* jsou na tomto vyobrazení



Ještě jedno vizuální srovnání výstupů programu LEGO s vypočtenými povrchy izodenzity ethanolu stojí za zmínku, obrázek doplním tabulkou; srovnávající vypočtené indexy podobnosti S_{AB} dvojic molekul: hodnoty vykazují kvalitu výpočtů povrchů molekul generovaných programem LEGO ve srovnání s výsledky *ab initio* výpočtů:

Na metody MEDLA a ADMA (Adjustable Density Matrix Assembler), založené na fragmentaci fuzzy hodnot a na reprezentaci jejich matic hustoty, navazuje metoda nelineární transformace aproximované elektronové hustoty DMT (Density Matrix Transform), umožňující generování distorzních elektronových hustot. Výpočty zahrnují rozdíly konformací uložených v databazích s konformacemi studovaných systémů. Deformace se týkají především změn délek vazeb (bond stretching) a změn dihedrálních úhlů. Nabízí se vizualizované srovnání výstupů programu LEGO a metody DMT, zpodobené pro ethanol v obrysech povrchu isodensity molekuly MIDCO (Molecular Isodensity Contour), na schematu (obrázek).



IDCO povrchy elektronových hustot vychýlených konformací ethanolu při natažení vazby mezi H9 a C2 o 0,5 Å (a-c) a 1,0 Å A (d-f). Prahová hodnota pro všechny isodensní povrchy je položena na 0,05 au. Výpočty 6-31G** uvedeny za a) a d), metodou DMT za c) a f), uprostřed metodou WAT (Weighted Affine Transformation), kombinující všechny možné variace čtyř atomových jader za b) a e).

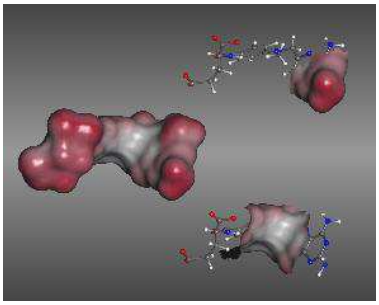
Metoda DMT zpracovává deformace molekul až po zánik vazby, protože sleduje pokles elektronové hustoty i na větší vzdálenosti. K verifikaci výsledků použili autoři Carbóův index R_{AB} a Hodgkinsův-Richardsův index S_{AB} pro srovnání různých deformací s přímými kvantově chemickými výpočty. Vyobrazení reprodukuje MIDCO povrchy elektronových hustot původní konformace ethanolu a) a konformace dosažené prodloužením vazby mezi H9 a C2 atomy o 0,01 A, b).(3-21G/6-31G**).

Tabulka

	S_{AB} (%)
ethan	96,3
ethanol	96,7
octová kyselina	96,0
propanol	97,1
propanová kyselina	95,7
ethylamin	97,7
β-alanin	96,7
but-2-en	96,9
cyklohexan	99,1
β-alanin	96,6

Ještě doplněk o nové strategii fuzzy logiky pro biomolekulární rozpoznávání.

Koncepce molekulární podobnosti a komplementarity, které se uplatňují v oblasti molekulárního rozpoznávání (molecular recognition), mají při obtížnosti při sestavování algoritmů pro počítače své přednosti m.j. ve využívání trojrozměrných modelů znázorňujících povrchy molekul. Exner (2003) uplatnil významné rozvinutí známých postupů překrýváním (plátováním) povrchů majících podobné molekulární vlastnosti. Postup lze využívat k reprezentaci lokálních znaků, které metodám výpočtů podobnosti a komplementarity unikají. Exner využil tohoto znázornění molekul jako prvního kroku sestavení algoritmu pro řešení komplexů, jejichž komponenty jsou předem známy, a také k identifikaci potenciálních aktivních míst, na která se mohou vázat molekuly s neurčenými reakčními centry.



Využívání expertních systémů v chemii se rozprostírá od plánování syntéz s pomocí počítače, reprezentace struktur, substruktur a superstruktur, chemie osudů protonu, aromaticitu a stereochemii,

predikce toxicity, metabolismu, předvídání biodegradace ad. k mnoha dalším aplikacím založeným na znalostní bázi. Na využívání ES v ostatních oborech lidské činnosti jen odkazuji na bohatou literaturu.

14.5 V informatice znamená optimalizace hledání odpovědi na otázku „které řešení je nejlepší“ pro studovaný problém.

Optimalizace se zabývá určením optimálního řešení daného matematicky definovaného problému.

Téma proto začneme netradičním čtením: úryvkem z variačního počtu. Úkolem variačního počtu je stanovení funkcí, pro které omezený integrál, závislý na nich a na jejich derivacích až do určitého řádu, nabývá extrémních hodnot. V nejjednodušším případě se má dvěma body $M_1(x_1, y_1)$, $M_2(x_2, y_2)$ v rovině ***xy*** vést křivka $y = \boldsymbol{y}(x)$, pro kterou integrál

$$J = \int_{x_1}^{x_2} f(x,y,y') \, dx$$ je **minimum** nebo **maximum**.

Hledaná funkce (čára, křivka) je extremála. Jiné křivky, které probíhají mezi body M_1, M_2 v okolí extremály, vzniknou změnou – variací funkce. Pro ně má integrál hodnoty *y* větší nebo menší než 1. Pořadnice variovaných linií $Y(x) = y + \delta y$ se liší od pořadnic extremály y o přírůstek δy .

Matematici a přírodovědci jsou přesvědčení, že přírodní jevy a děje je možno popsat jako **optimalizační procesy**. Známý je Eulerův výrok „Na světě se nestává nic, pro co by nebylo možno nalézt smysl nějakého maxima nebo minima“, a Leibnitz hovořil v podobném smyslu o přírodních zákonech, které lze vyjádřit extremálními principy.

Ještě k matematické definici: jak zní definice extrému funkce:

Minimum: $\exists\Omega\forall(x) \in \Omega(x*): f(x) \geq f(x*)$

Maximum: $\exists\Omega\forall(x) \in \Omega(x*): f(x) \leq f(x*)$

kde $\Omega(x*)$ je vícerozměrné okolí bodu x^* .

I chemik se zabývá matematickou optimalizací, tedy **minimalizací reálných funkcí**, tj. úlohami typu:

$$\min_{x \in M} f(x) \quad \text{kde} \quad f : R^n \to R, \quad M \subseteq R^n$$

Dodejme praktickou poznámku: Není nezbytné zabývat se také maximalizací, lze ji totiž převést na minimalizaci užitím vztahu

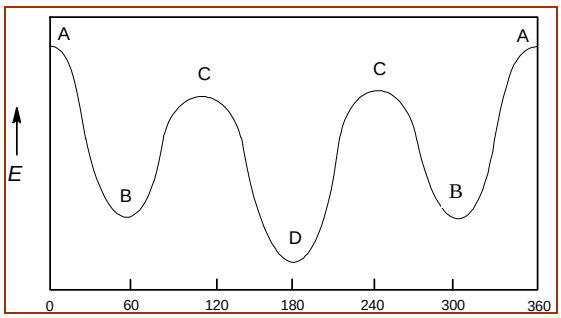
$$\max_{x \in M} f(x) = -\min_{x \in M}\left(-f(x)\right)$$

(Upraveno podle Svobodová-Vařeková 2011.)

S optimalizačními problémy se setkáváme ve všech oborech, ve fyzice , v chemii, v umělé inteligenci při hledání optimální trajektorie robota apod. Optimalizační problémy se řeší analyticky, nebo optimalizačními algoritmy. Optimalizační algoritmy převedou daný problém na matematický, jehož optimalizace vede k nalezení argumentů tzv. účelové funkce, což je cílem optimalizace. Optimalizační algoritmy hledají minimum zadané funkce.

Kde jste se s nimi setkali v chemii:

Například v konformační analýze. Obligátním příkladem pro objasnění konformace acyklických sloučenin je molekula butanu. Během rotace obou polovin molekuly kolem vazby C2-C3 projde molekula nekonečným množstvím konformací, které se od sebe liší vzájemnou polohou methylové skupiny a dvou atomů vodíků na uhlících C2 a C3. Obvykle si všímáme jen čtyř energeticky významných konformerů A, B, C a D, které jsou svým způsobem od ostatních konformací odlišeny.



úhel otočení ϕ (°)

Energetický diagram konformací butanu. Destabilizační energie interakcí jsou: H H (zákrytová) 4,2 kJ.mol^{-1}; H CH_3 (zákryt.) 5,8 kJ.mol^{-1}; CH_3 CH_3 (zákryt.) 10,5 kJ.mol^{-1} a CH_3 CH_3 (gauche) 3,8 kJ.mol^{-1}.

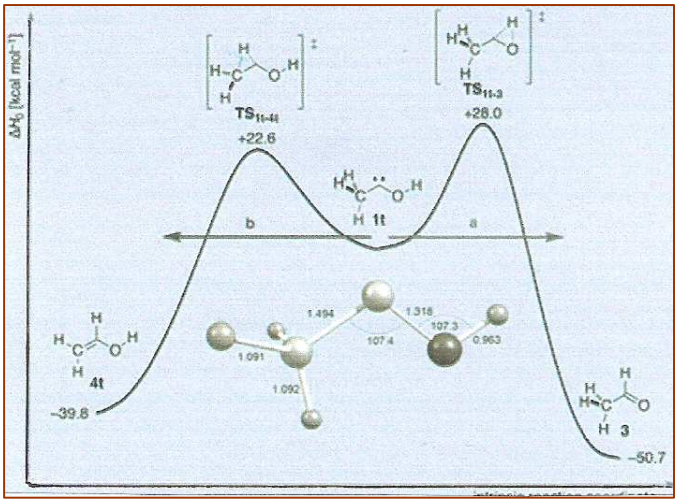
Energetickou výhodnost či nevýhodnost postavení substituentů určuje odpuzování nebo přitahování v molekule, které nejsou vzájemně spojeny vazbami, tzn. jedná se o nevazebné interakce**.** Tyto interakce udržují vyšší energetický stav molekuly (Pitzerovo napětí**)**, a jsou původci energetických bariér, které můžeme graficky zobrazit jako závislost obsahu energie na úhlu otáčení.

Pouze minima na energetické křivce mohou představovat samostatně realizovatelné stavy, tím stabilnější, čím menší je příspěvek potenciální energie. Rotační bariéry mezi jednotlivými extrémními polohami jsou následující:mezi A a D 21 kJ.mol^{-1}, mezi A a C 4 kJ.mol^{-1}, mezi B a C 15kJ.mol^{-1}.

Co je optimální: čím je konformace stabilnější, tím nižší má potenciální energii. A obráceně čím je potenciální energie menší, tím je systém stabilnější.

Vzpomeňte si na aktivační energii, vystihující potenciální bariéru oddělující dvě **minima potenciální energie** pro edukty a reakční produkty. Odpovídající rychlost reakce je přiměřená vzhledem k počtu molekul majících stejnou nebo vyšší energii než je hodnota aktivační energie.

Záznamů průběhů energetických změn při chemických reakcích jste potkali v předchozích tématech mnoho. Pro zajímavost uvedu příklad, ve kterém kvantově mechanické tunelování vede k nezvyklé molekule: Při známé transformaci vinylalkoholu na stabilnější acetaldehyd se podařilo Allenovi (2011) v podmínkách ultrachlazené kryogenní argonové matice vytvořit podmínky optimalizace fází transformace a vypočítat energii, při které atom vodíku tuneluje při bariéře 30 kcal.mol^{-1} na raritní formaci karbenu. (Chemistry World News 2011.)



Optimalizace rovnovážných geometrií popisuje Schlegel (2011) v podstatě jako vyhledání souřadnic, které mohou mít významný vliv na správnost řešení. Energie PES je úzce spjata s délkami vazeb, valenčními úhly a torzemi vazeb. Transformace gradientů (např. Hessianových) vyžaduje transformační matice.

Pro velké molekulární systémy jsou výhodné metody hybridních energií jako QM/MM8-18 a ONIOM 10, které kombinují různé úrovně teorií v jednom výpočtu. Teorie vyšších úrovní se používají k modelování menších chemicky podstatných oblastí a teorie na nižších úrovních se používají k výpočtům širšího okolí, obrázek). Kovalentní vazby uplatňující se při propojování dvou regionů se řeší využitím atomových nebo hybridních orbitalů.

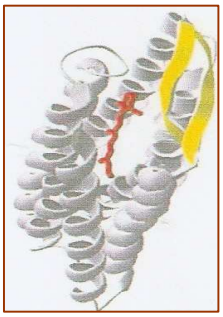
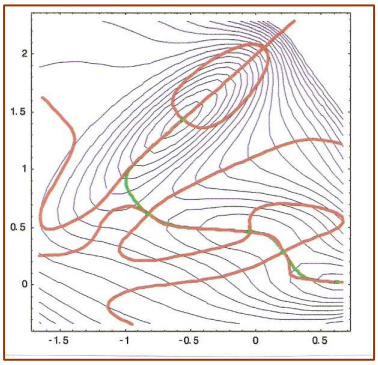


Schéma QM/MM výpočtu bakteriorhodopsinu (ONIOM(PM3:Amber) s α helixy (jsou znázorněny ve formátu ribonu), a retinálního chromoforu (znázorněného v podobě trubice). (Schlegel 2011).

Optimalizace geometrií je hlavním krokem všech teoretických studií molekulárních struktur a reaktivity.

Hlavním problémem **optimalizace transitního stavu** je přiblížit se dostatečně ke kvadratické oblasti. Bylo vyvinuto několik metod a jedním výhodným přístupem je hledání interakcí povrchů eduktů a produktů modelováním molekulární mechanikou nebo VB metodami. Schlegel (2011) uplatnil optimalizaci geometrie minim a *PES*, o které platí, že je hlavním krokem všech teoretických studií molekulárních struktur a reaktivity. O nich můžete nalézt několik přehledných článků o metodách jako jsou například techniky QM/MM výpočtů apod. a to i pro velké (např. bioorganické) molekuly.



Bývá také uplatněna strategie putování údolími pro nalezení nejmělčí cesty, jak jsme ji poznali na několika vyobrazeních v předchozích tématech. Alternativou je postup „walking up valleys“ využitím gradientových extremál. Gradient je eigenvector Hessianu na křivce gradientové extremály; na toto téma byla vypracována řada algoritmů. Příklad jednoho z řešení uvádí vyobrazení.

Extremály gradientu (červeně) a nejstrměji klesající reakční cesty (zeleně) na Millerově-Brownově povrchu (Miller-Brown, Theor.Chim.Acta 1979.)

Optimalizační metody se zpravidla dělí do tří skupin:

deterministické – je třeba znát předběžné předpoklady, dávají pouze jedno jediné řešení
- horolezecký algoritmus
- metoda větví a mezí
- simplexová metoda
- lineární programování
- matematická analýza

stochastické – založeny na náhodě
- simulované žíhání
- Monte Carlo
- slepé prohledávání
- stochastická optimalizace
- stochastické tunelování
- „greedy“ - hladový algoritmus

smíšené
- genetické algoritmy
- matematické programování
- evoluční strategie

Pojem optimalizace zahrnuje širokou škálu úloh, jejichž podstata se dá sdělit takto: Jsou dány jisté omezující podmínky, kterými je popsán obor přípustných řešení úloh. Pak je dána účelová funkce – ta přiřazuje jednotlivým řešením jejich hodnotu a vzhledem k ní pak hledáme optimální, minimální nebo maximální řešení.

Podoblasti optimalizačních úloh, podle charakteru oboru přípustných řešení, jsou spojité nebo diskrétní, a podle charakteru účelové funkce (a omezujících podmínek) jsou lineární či kvadratické. Diskrétním oblastem se říká také kombinatorické a tak se můžete setkat i s pojmem *kombinatorická optimalizace*. V ní platí zásada „volíme to nejlepší, co se nabízí“. Jde o *hladový algoritmus* z předchozího přehledu. Předpokládá volbu uspořádání na objektech z výběru a snadno si domyslíte, že průběh a výsledek algoritmu závisí právě na tomto zvoleném uspořádání. Formulace základních kombinatorických optimalizačních problémů popsal Kvasnička (2000).

Ještě k pojmu *simulované žíhání***:** je optimalizační metodou k hledání extrémů funkcí. Při náhodném prohledávání definičního oboru se snižováním daného parametru vybírají body, které jsou pravděpodobnějšími extrémy

(Metoda simulovaného žíhání je inspirována žíháním oceli, kdy dojde k její rekrystalizaci a krystalová mřížka se stává pravidelnější a tím se ocel zkvalitňuje.)

Postup zjišťování stabilních struktur klastrů je analogický. Atomy se náhodně rozloží do prostoru a ohřejí se na relativně vysokou teplotu, kdy se svým chováním podobají ideálnímu plynu a jejich interakce jsou zanedbatelné. Konfigurace jsou přijímány úměrně s jejich pravděpodobnostmi. Na konci žíhání, kdy je teplota blízká absolutní nule, dostáváme stabilní konfiguraci a minimum interakční energie atomů, které tvoří klastr. Dostatečně pomalé chlazení zaručí nalezení globálního minima energie.

O metodě simulovaného žíhání uvádí ve svém pojednání Kvasnička (2000), že patří k těm stochastickým optimalizačním algoritmům, které mají základ ve fyzice – na rozdíl od jiných stochastických optimalizačních algoritmů, jejichž základ je ve většině případů v biologii. Autor rozvádí podrobně matematické modelové výpočty a vztah metody simulovaného žíhání ke statistické fyzice.

Metodu metaheuristické optimalizace vyvozování pravidel klasifikace nazval Alatas (2012) **novou chemií**.

Při účelově zvoleném posouzení chemických reakcí ty obsahují objekty, stavy, procesy a děje, které autor označuje jako „výpočetní metoda *en bloc*“. Jím navržená robustní metoda, která vystačí s menším počtem parametrů, je určena k rozvoji inspirace při hledání nových typů reakcí. Metodu nazval algoritmem optimalizace reakcí v umělé chemii (ACROA, Artificial Chemical Reaction Optimization Algorithm).

. Alatas (2012) popsal „novou chemii“ založenou na metaheuristické optimalizační metodě vytváření klasifikačních pravidel: Řešený problém je obvykle modelován v možnostech daných klasickými algoritmy. To předpokládá pracovat s řadou předpokladů (zaokrouhlování proměnných, uplatnění změn tvrdosti reaktantů v průběhu interakcí atp.) a modifikací, které nebývá snadné v řadě situací vyhodnotit. Mnohé problémy optimalizace vyžadují různé typy proměnných, objektivních i vykonstruovaných funkcí. V systému ACROA jsou molekuly kódovány podle daného schematu pro optimalizace, uzpůsobeného řešenému problému (kódy jsou binární, reálné, v podobě řetězců – stringů apod.). Schemata kódování jsou směrodatná pro vyvozování operačních pravidel. ACROA začíná množinou jednotných výchozích reaktantů, pro které jsou k dispozici schemata reakcí. Algoritmus končí, je-li kritérium konce podobné stavu, kdy už nelze očekávat další reakce. Nový algoritmus byl inspirován – stejně jako jiné efektivní ideje – biologickými, fyzikálními i sociálními procesy, a je to možno i obrátit – že nové technologie nebývají simulacemi pouze přírodních a ekologických jevů.

Ještě jednou: optimalizace se zabývá určením optimálního řešení daného, matematicky definovaného problému. Postup:

Vyhledání optimálních kritérií problému
nalezení metody řešení problému
matematický popis řešení problému pomocí funkce
nalezení minima funkce.

14.6 Neuronové sítě

Psychologie myšlení se zabývá schopnostmi a činnostmi člověka uvedenými jako představivost, usuzování, rozhodování. Lze je považovat za mentální schopnosti, jejichž studium je dnes už vyhrazeno nejen psychologii. Mentální schopnosti s pomocí počítačových modelů studuje také obor známý jako **neuronové sítě** *(*neural network, NN). Ty jako hrubá replika biologických systémů jsou schopny v rámci postačující přesnosti řešit některé chemické problémy. Se svou dosavadní kapacitou tedy počítače zesilují kreativitu chemika nejen tím, že ho odlehčují od nádenických úkonů, ale především svou schopností kombinatorických a logických řešení problémů a rozhodování s možností navádět chemika

na nové problémy. Setkáváme se s nezbytností a potřebou interdisciplinárních informací a pravidel operací s nimi.

Ukázali jsme si, že grafy reakčních mechanismů se osvědčují jako názorná a praktická pomůcka především při hledání analogií v množině reakcí. Už víme, jak:

Výchozí axiom, že organické reakce jsou ovlivněny mnoha faktory, je naplňován tak, že každý z faktorů se posuzuje jako separátní ohodnocená souřadnice v mnohorozměrném prostoru. V tomto smyslu je chemická reakce eventualitou, možností v takovém mnohorozměrném prostoru. Množina chemických reakcí je promítnuta sebeorganizujícím a samoučícím systémem neuronové sítě do dvourozměrné mapy: v ní je reakce reprezentována bodem (uzlem, neuronem): jejich spojení jsou ohodnocena reálnými čísly – váhami. Neuronové sítě mohou fungovat jako univerzální aproximátor i v tom, že modelují podobné vzory. Protože reakcí, byť podobných, je obrovské množství, jsou prostředky neuronových sítí mapovány zpravidla jen užší okruhy reakcí.

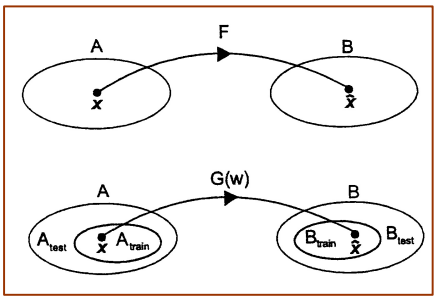
Reakce jsou si také podobné, probíhají-li za podobných podmínek. V množinách poznaných reakcí organických sloučenin byla nalezena podobnost rovněž ve shlucích parametrizovaných podle počtu zúčastněných reakčních center.

Principy reakčních mechanismů jsou platné v širokých třídách chemických reakcí a k vyvození reakčních produktů pomocí modelů reakčních mechanismů postačuje v podstatě znalost eduktů a podmínek, odpovídajících určitým typům mechanismů.

V úvodním tématu byla zmíněna funkce neuronových sítí. Neuronová síť je v podstatě souborem ohodnocených jednoduchých prvků, které vykonávají jednoduché operace. Pokud dostanou v zadání správné vzory učení se, jsou univerzálním prostředkem regresní analýzy.

Problém jejich konstrukcí je v nastavení parametrů sítě (např. hodnot váh, nebo počtu neuronů). Pokud je to splněno, odpovídá optimalizaci, v níž proměnnými jsou funkce a chybu odpovědí sítě můžeme minimalizovat. Objekt (vzor) může být vyjádřen vektorem různorodých dat, z nichž třeba jen část je významná pro klasifikaci. Existují sítě pro redukovaná data např. s klasifikátorem KNN, který hodnotí testovaný objekt na základě nejbližších K objektů. Také tu můžete hledat paralelu s faktorem vzdálenosti v modelu chemické podobnosti a s principem nejmenší reakční vzdálenosti v grafovém modelu chemie. (Pospíchal, 2000).

Pospíchal zavádí obecnou formulaci klasifikačního problému užitím pojmu zobrazení – funkce definovaná nad dvěma množinami A a B . Přístup je vhodný pro interpretaci neuronových sítí jako klasifikátoru nebo prediktoru. Funkce $F(x)$ je definována nad množinou A, a přiřazuje každému prvku $x \in A$ obraz-funkční hodnotu z množiny B, $F : A \rightarrow B$. $G(x,w)$ je funkce, jejíž argumenty patří do konečné tréninkové podmnožiny $A_{tren} = \{x_1, x_2, .., x_r\} \subset A$; (w je parametr zobrazení G, pak $G(w) : A_{tren} \rightarrow B_{tren}$) :



Schematické znázornění zobrazení $F : A \rightarrow B$. Zúžením tohoto zobrazení na podmnožinu A_{tren} dostaneme nové modelové zobrazení $G(w)$; funkční tvar tohoto zobrazení je určen parametrem (parametry) w.

Formálně je neuronová síť definována jako orientovaný graf G = (V,E) obsahující N vrcholů (neuronů) a M hran (spojů, synapsí). Množina neuronů V je rozložena na disjunkní podmožiny

$V = V_I \cup V_H \cup V_O$; V_I obsahuje N_I vstupních neuronů (onput), V_H obsahuje N_H skrytých neuronů (hidden), a V_O obsahuje N_O výstupních neuronů (output), které sousedí jen s přicházejícími hranami.

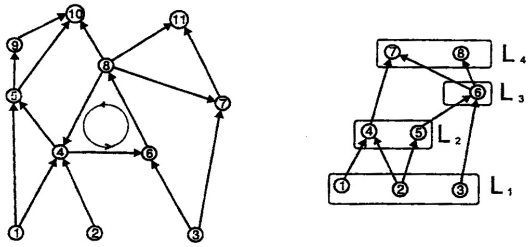


Diagram vlevo představuje orientovaný graf s jedním cyklem, určení neuronové sítě obsahující cykly je obtížnější než u sítě bez cyklů. Diagram vpravo znázorňuje možnost rozkladu vrcholů (neuronů) acyklického orientovaného grafu na vrstvy.(Pospíchal) :

V acyklických neuronových sítích, ve kterých nejsou orientované cykly (srv. graf vlevo), mohou být neurony uspořádány do vrstev (graf vpravo),

$V = L_1 \cup L_2 \cup L_3 \cup \ldots \cup L_t$,

když $L_1 = V_1$ je vstupní vrstva (obsahující pouze vstupní neurony), L_2, L_3,.. L_{t-1} jsou skryté vrstvy a L_t je výstupní vrstva. Vrstva L_i (pro $1 \le i \le t$) je určena jednoduchým způsobem:

$L_i = \{v \in V ; d(v) = i + 1\}$

vzdálenost $d(v)$ se rovná délce nejdelší cesty, spojující daný neuron se vstupním neuronem; pak musí platit $d(v) = 0$ pro $v \in V_i$. Neuronová síť určená acyklickým grafem je volena obvykle tak, že neurony ze dvou sousedních vrstev jsou pospojované všemi možnými spoji. Platí to pro neuronové sítě představované acyklickými grafy. Komplexní rozbor uvádí Pospíchal (v: Evolučné algoritmy, Vydavatelstvo STU Bratislava 2000) .

Při stochastické optimalizaci neuronových sítí jsou využívány evoluční algoritmy. Ovšem algoritmy inspirované teorií neuronových sítí slouží nejen k predikci a klasifikaci chemických systémů, ale i k řešení optimalizačních problémů. Pokud se sestaví síť, na jejím základě je pak možno definovat optimalizovanou funkci tak, aby optimální stav sítě odpovídal nejvýhodnějšímu řešení. Někdy je účelné použít rychlé simulované žíhání, které je založené na přidání šumu k hodnotám funkce navrhovaných řešení.

Aplikace neuronových sítí na řešení chemických problémů jsou už rozsáhlé; z pohledu zájemců o ústřední problém chemie, kterým je chemická reaktivita, si uživatelé na neuronových sítích nejvíc cení jejich predikční schopnosti. Aplikace jsou skutečně široké (pro korelace struktury se spektrálními projevy, zpracování parametrů QSAR pro předpovědi biologické aktivity, sekvencí aminokyselin v proteinech ad.) a pro uvedený matematický model jsou cenné především při predikcích chemické reaktivity. Tímto pro nás aktuálním problémem se zabývala kromě dalších řešitelů škola profesora Kvasničky (m.j. 1992 ad.). Exaktní přístupy založené na principech kvantové mechaniky jsou pochopitelně primární, ovšem uplatňují se i další přístupy a k nim patří expertní systémy vytvářené z daných pravidel reaktivity. Neuronová síť nepotřebuje žádná pravidla, učí se z příkladů. (Jen neumí vysvětlit důvody svého rozhodování.)

V literatuře může čtenář nalézt řadu příkladů aplikací neuronových sítí: na elektrofilní aromatickou substituci (Elrod, Maggiora, Trenary 1991) s porovnáním výsledků s predikcemi dříve zmíněného expertního systému CAMEO, na reogioselektivitu Markovnikovovy adice halogenvodíků na alkeny (Elrod ad. 1990), na Dielsovy-Alderovy cykloadice nesymetrických dienů a dienofilů, na výsledek eliminací podle Zajcevova pravidla, přičemž výsledky byly srovnávány s modifikovanými BE maticemi Dugundjiho a Ugiho. Kvasnička (1991) aplikoval neuronové sítě na predikce *meta*- produktů nitrací monosubstituovaných benzenů. Pokud jde o využití neuronový sítí ke klasifikačním účelům, Luce ad. (1990) verifikovali sjednocení kondenzačních reakcí na aldolovou, Claisenovu, Michaelovu a enaminovou se společným motivem C=O skupiny. To jsou jen ukázky starších prací. Je třeba zmínit také bioaplikace – třeba zjišťování sekundární struktury proteinů z primárních struktur.

Na otázku, vyslovenou názvem článku Zupana a Gasteigera *Neural Networks: A new method for solving chemical problems or just a passing phase?* považujeme za objektivní odpověď: metody neuronových sítí představují plodný teoretický základ pro implementaci systémů s tzv. výpočtovou inteligencí. Je více možností, jak nejlépe reprezentovat

chemickou informaci, aby neuronové sítě poskytly solidní predikce. Jednu z těch možností přestavuje Kvasničkova grafově teoretická metoda.

Je popsána řada aplikací neuronových sítí (NN) v chemoinformatice při řešení různých problémů; proto existuje několik různých architektur NN a strategií učení. Gastheovsi ad. (2011) tipuje, že až 90% problémů popsaných v literatuře využívá jednovrstvé sítě a strategie back-propagation learning. Aplikace NN potkáváme v organické chemii, analytické chemii, biochemii a ve farmaceutické chemii, také v chemickém inženýrství a chemickém průmyslu.

Spolu se strukturní analýzou se stala jednou z nejdůležitějších metod analýzy látek hmotnostní spektrometrie při studiu termodynamických vlastností iontů nebo reakčních mechanismů s iontovými meziprodukty. O metodě elektrosprejové ionizace referuje zasvěceně Roithová (2012) a uvádí příklad studia reakčního mechanismu spojování naftolů na BINOL s katalýzou Cu^{2+} ionty. Roky zafixovaný model s tvorbou radikálových částic byl opraven – v roztoku se tvoří komplexy dvou atomů mědi a naftoly se spojují teprve po navázání na tyto komplexy. Pro chemiky je to návod na optimalizaci výtěžků reakce. (BINOL je 1,1´-binaftalen-2,2´-diol.)

Metody umělé inteligence jsou využívány rovněž pro počítačové řešení přípravy a reakcí nových anorganických materiálů. Metoda popsaná Kiselyovou (2010) je způsobilá předpovídat stovky nových sloučenin i komplikovaných systémů, které dosud nebyly popsány. Predikce jsou řešeny interakcemi pyramidálních neuronových sítí, učících se expertních systémů a databází vlastností anorganických sloučenin. Procedura nejen simuluje proces vytváření nových anorganických materiálů, ale rozšiřuje možnosti chemika využívat výkonné prostředky analýzy multidimenzionálních dat.

Praktický návod na využívání umělé inteligence v chemii a biologii publikoval Carwright (2008, CRC Press).

14.7 Evoluční a genetické stochastické optimalizační algoritmy slouží k řešení pracovních úloh chemiků

Úkolem umělé inteligence je hledání a zdokonalování takových metod prohledávání stavového prostoru, které by zaručily nalezení optimálního či alespoň suboptimálního řešení v přijatelném čase.

K takovým metodám patří genetické algoritmy. Řadí se sice mezi stochastické metody prohledávání stavového prostoru, ale využívají také vlastností deterministických metod. Z obou skupin se snaží převzít ty nejlepší vlastnosti – od stochastických metod stejnoměrné prohledání všech oblastí stavového prostoru („exploration“) a od deterministických metod zase zaměření úsilí prohledávání do slibných oblastí („exploitation“). Mezi těmito dvěma zřejmě protichůdnými požadavky pak GA ustavují kompromis pomocí svých parametrů. Jsou schopny poskytnout relativně kvalitní řešení v přijatelně krátkém čase (vzhledem k obtížnosti problému). (Pošík 2001). To vysvětluje pozornost, která je jim věnována po celém světě, i úsilí vědců porozumět jejich zákonitostem a jevům, které jsou touto metodou řešeny.

Genetický algoritmus (GA) je v postatě heuristický postup, kterým se snažíme aplikací principů evoluční biologie nalézt řešení složitých problémů, pro které nemáme použitelný exaktní algoritmus. Genetické algoritmy, resp. všechny postupy patřící mezi tzv.**evoluční algoritmy** používají techniky napodobující evoluční procesy známé z biologie – dědičnost, mutace, přirozený výběr a křížení – pro „šlechtění“ řešení zadané úlohy.

Genetické algoritmy představují univerzální stochastický optimalizační (také prohledávací) postup, který je schopen v daném vymezeném prostoru přípustných řešení zadaného problému nalézt globální optimum (případně se k němu přiblížit). V GA je uplatněn Darwinem formulovaný princip „přežití nejsilnějších a nejpřizpůsobilejších jedinců“ . Algoritmus operuje s množinou možných řešení, označovaných jako „populace“ a každé potenciální řešení je představováno uspořádanou množinou parametrů (hodnot), které charakterizují jeho vlastnosti. Prvky množiny se nazývají „geny“ binárního, celočíselného, symbolového nebo kombinovaného typu.

Sekaj (2009) přibližuje princip GA touto zkratkou: GA pracují s populací většího počtu řešení, při čemž vznikají uplatněním genetických operací „křížení“ a „mutací“ řešení úspěšnější a méně úspěšná. Do dalšího zpracování postupují pochopitelně jen ta úspěšná.

Protože genetické algoritmy jsou formou přepisu genetické informace, která hledá inspiraci v živé přírodě, používají se v této metodě termíny, které obohacují chemikovu sémiotiku o pojmy z genetiky. Princip práce genetického algoritmu je v postupné tvorbě generací různých řešení daného problému. Při řešení se uchovává tzv. populace, jejíž každý jedinec představuje jedno řešení daného problému. Jak se v populaci uskutečňuje evoluce, řešení se postupně zlepšují. Tradičně je řešení reprezentováno binárními čísly, řetězci nul a jedniček, ovšem používají se i jiné reprezentace (strom, pole, matice, …). Na začátku simulace (v první generaci) je populace složena z naprosto náhodných členů. V přechodu do nové generace je pro každého jedince spočtena tzv. *fitnes* funkce, která vyjadřuje kvalitu řešení reprezentovaného tímto jedincem. Podle této kvality jsou stochasticky vybráni jedinci, kteří jsou modifikováni (pomocí mutací a křížení), čímž vznikne nová populace. Tento postup se iteracemi opakuje, takže se kvalita řešení v populaci postupně vylepšuje. Algoritmus se obvykle zastaví při dosažení postačující kvality řešení, případně po předem dané době. (Podle Wikipedia). (Fitnes je kritérium efektivity, obvykle se nepřekládá.)

Pro jedince se používá označení fenotyp a pro jeho reprezentaci se používá termín genotyp, genom nebo chromozom. Chromosom se dělí na jednotlivé geny, které jsou lineárně uspořádány. To znamená, že *i*-tý gen chromosomů stejného typu reprezentuje stejnou charakteristiku. Gen nabývá různých hodnot, kterým se říká alely.

Individua mohou být zakódována (geneticky popsána) různým způsobem. Výběr způsobu popisu může být důležitý pro úspěch či neúspěch řešení konkrétní úlohy. Jedním z jednoduchých způsobů může být například binární řetězec dané délky.

Abstrakcí je metrický prostor, ve kterém operujeme například s kódy ANCOD ve všech jejich možných kombinacích (prostor jsme nazvali genotypovým prostorem).

Genotypový prostor, *G*, je obsazen typovými reakčními mechanismy, TRM. Za předpokladu, a to splnitelného, že každý genotyp je svázán s množinou vlastností a stránek (těmi jsou sekvence EP, řády měnících se vazeb, topologie děje, molekularita mechanismu, a další, o kterých už také víte) utvářejících genotyp, obsazuje model další, fenotypový prostor, *F*, pokrytý množinou jednotlivých reakčních mechanismů, RM. Každý prvek je v ANCOD spojen s množinou reálných čísel, $(V_i^1, V_j^2, \ldots) \subset V$, jde tedy o homomorfismus , $G \rightarrow F \rightarrow V$, když V je vektor reálného prostoru. Tak se už na chemické úrovni model sbližuje s Fischerovým-Eigenovým modelem evoluční dynamiky našeho světa.

Optimalizační úlohy řešené genetickými algoritmy jsou skutečně rozmanité. A postupy také. Uvedu čistě ilustrativní postup řešení genetického algoritmu, který lze aplikovat s drobnými úpravami např. na řešení extremálních úloh.

Předpokládejme funkci dvou proměnných $f(x,y)$. Hledáme maximum funkce na množině $D = (x,y)|x,y \in \langle -100,100 \rangle$. Předpokládáme, že požadovaná přesnost je 4 místa za desetinnou čárkou. Potom je nezbytné rozdělit interval alespoň na: (100-(-100)) x 10 000 = 2 000 000 stejných dílů. To znamená použít binární vektor délky 42 bitů (21 bitů pro proměnnou *x*, a stejný počet pro proměnnou *y*). Tím je vyřešena otázka zakódování jedinců, které je možné kdykoliv převést na hodnoty proměnných *x* a *y*.

Jako ohodnocující funkce lze použít vlastní funkci $f(x,y)$, která je nezáporná a má dostatečnou rozlišovací schopnost. Protože cílem je najít její maximum, není nutné ji ani nijak modifikovat (jinak by bylo nutné provést její transformaci). K ohodnocení individuí je nutné pouze dekódovat hodnoty proměnných x a y a pro každé individuum spočítat hodnoty funkce $f(x,y)$.
Dále už může algoritmus pokračovat základními genetickými operátory křížení a mutace uvedenými výše. Je samozřejmě také nutné zvolit velikost počáteční populace (např. N=100) a pravděpodobnosti křížení (např. 0,9) a mutací (např. 0,01).

Evoluční algoritmy (EA) se staly v moderní informatice základními nástroji pro hledání řešení v mimořádně složitých situacích, kdy standardní deterministické metody selhávají. Podle Kvasničky (2000) patří evoluční algoritmy k základním prostředkům moderní numerické matematiky při řešení optimalizačních úloh. (Chemik nepřehlédne, že) se používají při hledání globálního minima, obklopeného množstvím lokálních minim. Obecně je možno chápat evoluční algoritmy jako abstrakce a formalizaci Darwinovy evoluční teorie. Poskytují univerzální algoritmus k simulaci evoluce, kdy je potřeba modifikovat pouze způsob určení fitness chromosomu pomocí příslušného řetězce symbolů.
V praxi se používá umělá evoluce mimo dalších aplikací například na hledání nových typů sloučenin pro možné uplatnění ve farmaceutickém průmyslu.

Aktivní mechanismus k odstartování účinku léku spočívá ve spuštění reakce molekulou, která interaguje s receptorem na jeho aktivních místech. Komplikace s sebou nese skutečnost, že ona aktivní centra musejí mít určitá prostorová rozmístění a umíte si představit, že organických molekul je mnoho a že způsobů, jakými se mohou jednotlivé molekuly „deformovat“ kolem vazeb v prostoru, je faktoriálově mnohonásobně víc. Dlouhé řetězce aminokyselin se dají svinout do klubka, ze kterého pouze trčí aktivní skupiny na příhodných místech.

Evoluční algoritmus (EA) je podmnožinou evolučních výpočtů, považovaný za metaheuristický optimalizační algoritmus. EA vychází z biologické evoluce: tu charakterizují reprodukce, mutace, rekombinace a selekce. Do řešení vstupují individuální jednotky obsažené v populaci, funkce označovaná fitnes určuje okolí, systém. K evoluci populace dochází opakovanou aplikací uvedených operátorů. Evoluční algoritmy spadají do umělé evoluce (AE). Evoluční algoritmy nabízejí aproximativní řešení prakticky všech problémů v oborech jako jsou biologie, umění, inženýrské vědy, ekonomie, marketing, genetika, operační výzkum, robotika, společenské vědy, fyzika, politika a také chemie. V některých reálných aplikacích bývá potíž se složitostí výpočtů. Lze ji překonat aproximací fitnes.

Evolučních algoritmů můžete v literatuře nalézt několik druhů. Všechny ovšem mají jedno společné: je-li populace individuí vystavena okolním vlivům, ty způsobí přirozenou selekci („přežití nejschopnějších“) a to je podnět ke změně fitness v populaci. Navážeme na komentář ke genetickým algoritmům upřesněním: Působením nejzpůsobilejších kandidátů na další populaci dojde k rekombinaci a/nebo mutaci. Rekombinace je operátor uplatněný na dva nebo i více selektovaných kandidátů, mutace je chápána jako působení na jednoho kandidáta. Proces může být iterativní. Základem evolučních systémů jsou dva činitelé: (i) Variační operátory (rekombinace a mutace) vyvolávají nezbytnou diverzitu a tedy usměrňují procesy k novému, a (ii) selekce se uplatňuje jako síla posouvající vývoj kupředu. Mnohé složky těchto evolučních procesů jsou stochastické. I individua nedosahující maximální fitness mohou koexistovat, přežívat a uplatnit se jako „rodiče“.

Obecné schéma evolučního algoritmu v pseudo-kódované úpravě je na následující straně. Nechám na čtenáři, aby si „překládal“ uváděné termíny do dvojjazyčného slovníku se vším, co jsme dosud uváděli v chemickém jazyku (a místy v jazyku a sémiotice matematiky). Souznění a shoda ve výstavbě metodologie chemie s jednotlivými formáty umělé inteligence jsou zákonité.

```
BEGIN
  INITIALISE population with random candidate solutions;
  EVALUATE each candidate;
  REPEAT UNTIL ( TERMINATION CONDITION is satisfied ) DO
    1 SELECT parents;
    2 RECOMBINE pairs of parents;
    3 MUTATE the resulting offspring;
    4 EVALUATE new candidates;
    5 SELECT individuals for the next generation;
  OD
END
```

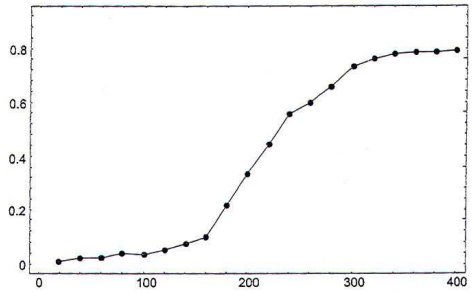
Obecné schéma evolučního algoritmu v pseudokódu

Evoluce je totiž struktura organizované změny, ke které dochází v samovývoji systémů. Z časového hlediska rozlišuje Kvasnička (2002) šest typů evoluce:

Síť chemických reakcí propojených do cyklu, které vytvářejí určitý druh stability;
Podle Kaufmanna mají komplikované systémy tendenci k samoorganizaci a organizovaná stuktura může vzniknout spontánně;
autoreplikace;
učení genetické informace mutacemi, křížením a přežíváním nejschopnějších jedinců;
změny způsobené spoluúčastí na vytváření svého prostředí výběrem místa výskytu a vnitro- i mezidruhovými vztahy;
evoluce myšlenek v síti mozku člověka;
evoluce způsobů a cílů evoluce – vyhledávání strategií a zpětněvazebných mechanismů

Kaufmann (1995) se zabýval procesy samoorganizace v souvislosti s teoriemi vzniku života na Zemi. Samoorganizované sítě jsou v jeho představě způsobené komplexním propojením lokálních reakcí, které umožňuje modelování vzniku života z hypercyků reakcí monomerních aminokyselin s dalšími složkami v „prebiotické polévce“, kterými snad vznikaly biopolymery. Tyto představy přibližuje Kvasnička jednoduchým modelem: „Představme si, že máme soubor vrcholů, které náhodně spojíme s určitou pravděpodobností hranami. Pokud budeme zobrazovat poměr počtu vrcholů největšího souvislého grafu (tedy takového, v němž se dá po hranách cestovat mezi libovolnými dvěma vrcholy) k počtu všech vrcholů v závislosti na počtu vrcholů, dojdeme k vyobrazení, které připomíná náhlou změnu struktury (jakou je třeba přeměna ledu ve vodu).

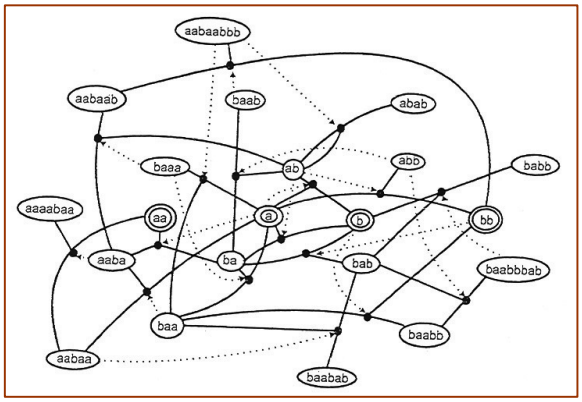
Znázornění poměru počtu vrcholů souvislého podgrafu s maximálním počtem vrcholů k celkovému počtu vrcholů.



Vzniklá závislost má nelineární sigmoidní tvar; když počet vrcholů přesáhne určitou hranici, relativní velikost největšího souvislého grafu se prudce zvýší. To je způsobené tím, že i když pravděpodobnost výskytu hrany mezi dvěma vrcholy je stále stejná, počet možných hran roste kvadraticky zároveň s lineárním zvýšením počtu vrcholů. Při určitém množství vrcholů je pak jejich většina spojena do jednoho celku. Tento příklad může sloužit jako analogie pro síť chemických sloučenin (vrcholů) spojených reakcemi (hranami), kdy od určité velikosti bude koncentrace určité sloučeniny závislá na koncentraci většiny ostatních sloučenin“. (Kvasnička, Pospíchal, Tiňo 2000.)

Pohybujeme se v představě podobného modelu: Je definován soubor objektů (aim daných VSA, substruktur, fragmentů, molekul,..) a souprava pravidel – transformací, kterými je určen způsob interakcí objektů spolu s návodem (ritualizací) aplikací pravidel, která definují dynamiku „populace“ nových objektů. Víme, že objekty mohou být kódy (SAV), čísla (stringy), znaky, chemické symboly, binární a znakové řetězy (ANCOD apod.)., a ovšem číselné hodnoty parametrů reaktivity (ρ(*r*), μ, χ, q, *IP* a *EA*, η a f(*r*), ..). Transformacemi (interakcemi, reakcemi) mohou být jednoduché aritmetické operace, vektory konverzí VS ($\mathbf{v}_R$), maticové a grafové operace, spojování řetězců apod. Dynamika se může řídit sekvencemi EP a EPI, epizodami pusch-pull, vztahy donor-akceptor. Je to hrubá analogie modelování vzniku života, jen vstupy jsou relevantní zadání modelu.

Charakteristický příklad z modelování evoluce podle Kaufmanna (1995) uvádí typ, ve kterém síť chemických reakcí propojených do cyklu s určitým druhem stability a stále komplikovanější systémy mají tendenci ke spontánní samoorganizaci. V grafu jsou reakce představovány svými edukty nebo produkty (směr závisí na koncentraci složek), monomery **a** a dimery **b** jsou jejich „zásobárnami“. (Kaufmann je situuje až do prebiotické fáze vývoje života), kondenzace vedou ke stále větším polymerům, kříží se,tečkované linie znázorňují katalýzu reakcí. Dittrich formuloval soubor pravidel – reakcí určujících intrakce „molekul“ a modelujících dynamiku „populace molekul“.

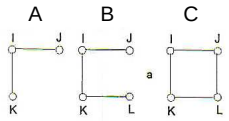


Model je obecný, „molekulami“ – vrcholy grafu mohou být čísla, lambda výrazy, znakové řetězce, kódy apod. Reakcemi mohou být aritmetické operace, operace s maticemi, s grafy, spojování do booleovských sítí, ale také přepojování obvodů v procesorech. Dynamika se může řídit diferenciálními rovnicemi, simulacemi kolizí nebo buněčným automatem. Jsou tak modelovány nejen evoluční procesy zahrnující RNA, DNA, i sociální chování jedinců a populací, logické zpracování informací v automatickém řízení procesů, optimalizace algoritmů pro genetické programování, a třeba také programování pomocí molekul reálných sloučenin. (Pospíchal 2000.)

Při stopování evolučních procesů v přírodě jsme našli a ritualizovali zákonitosti výstavby elektronových obalů atomů přirozené řady prvků. Dospěli jsme k poznatku, že periodicitu podobnosti v evoluci atomárních struktur nevystihuje spirála, ale obraz spontánního vytváření uspořádanosti samoorganizací po trajektorii se sobě podobnými „body“ na atraktoru, které představují reálné fyzikální systémy. Ty se v určitých cyklech, vyjádřených Pauliho výstavbovým principem, opakují v základním chování (VSA), ovšem v dalším vývoji jader a elektronových obalů jsou odlišitelné především narůstající složitostí. V této etapě sledování evolučních procesů ve světě atomů a molekul nás zajímá periodicita podobnosti valenčních stavů aim. Mohli jsme vystihnout zákonitosti uspořádání valenčních elektronů atomů separovaných z vazebných poměrů v molekulách (aim) až do valenčních stavů se zmrazenými AO.

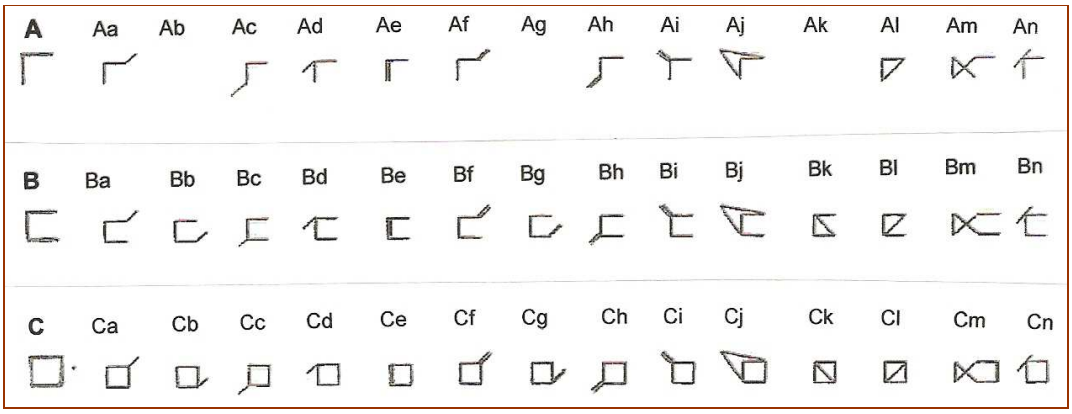
Všimneme si algoritmu pro syntetizovatelnost molekul při procházení chemického prostoru. Procházení chemického prostoru je technika umožňující identifikovat v prostoru všech chemických sloučenin cestu, která obsahuje kandidáty na reakční produkty. Co je třeba považovat za jeden ze silných momentů matematického modelu pokrytí (části) chemického prostoru reakcí na základě modelování reakčních mechanismů je to, že deduktivním vyvozováním možných reakcí, vycházejícím z využití automaticky generovaných konverzí valenčních stavů atomů daného reakčního centra, jsou modelovány i „neběžné“ situace, náměty, pro jejichž možnost realizace je třeba použít kvantově chemické výpočty a vytvořit reakční podmínky.

V repertoáru modelu jsou operace s grafy molekul (GR) a s grafy reakčních mechanismů (G_{RM}). Z banky G_{RM} jsou generovány vývojové řady reakcí, sítě mající předpoklady k samoorganizaci dané části chemického prostoru. V návaznosti na dříve uváděné poznatky o využívání teorie grafů v modelování reakčních mechanismů a reakčních cyklů si uvádíme tři vzory a od nich (jako příklad) odvozené základní typy grafů G_{RM} substitučních reakcí.
Ty jsou v síťových grafech rozvíjeny připojováním dalších vrcholů a hran.



Za povšimnutí stojí podobnost v provázanosti modelů (po naplnění chemickým obsahem podobnost reakcí) a reakční vzdálenost mezi nimi.

V celoplošných schematech odpovídá přiřazování malých písmem (B_{iab} apod.) do signatur pokynům uvedeným v komentáři k tabulce uvádějící tři vzory G_{RM}. Plné hrany sítě spojují vždy dva sousední grafy G_{RM}, mezi kterými je rozdíl jedné hrany (případně multihrany). Čárkované hrany naznačují souvislost G_{RM} při vypuštění některých mezičlánků tahu.



Komentář k bloku základních typů reakčních mechanismů G_{RM}, odvozených od vzorů A, B, C ; jsou vytvářeny podle těchto hledisek:

Doplněk signatury

a Zavádí partnerský katalyzátor pro odstoupení atomu J (LG); nebo v grafu MG_E je systém J-M´, který přechází v J=M´.

b Zavádí partnera (katalyzátor) pro atom L reagentu, aby usnadnil jeho uvolnění z vazby K-L; nebo je v MG_E seskupení K-L-M (přecházející v L=M apod.)

c V MG_E je substruktura L-K-L a odnětím atomu L se reakční centrum reagentu RCR^k aktivuje; nebo je reagent K modifikován pro reakci složkou L-M + C ; nebo se uplatní dva reagenty, K^1 a na něm poté jiný reagent K^2.

d V MG_E je seskupení J-I-J nebo v průběhu reakce dochází ke změně projevu atomu I (z akceptoru na donor nebo obráceně, nebo vzniká ion-radikál přecházející přenosem elektronu v neutrální atom.

e Atomy K a I mohou v dalším EP vytvářet násobnou vazbu (například při substitucích C=O → C=S atp.).

f Seskupení v MG_E J-M´ se stabilizuje (krokem asociace) na systém J=M´ a poté přechází opět (krokem disociace) v J-M´.

g Atom L reagentu se stabilizuje na systém L=M (L≡M); nebo se krokem asociace spojí s další složkou a krokem disociace se opět uvolní.

h Dochází k podpoře uvolnění RCR^k v reagentu K-L interakcí (virtuálního) atomu X→K (X se poté uvolní); nebo MG_E obsahuje systém K=L a K≡L .

i Na atomech I=M se prosadí předehra pro EP $1A^{ik}$ (atomy M jsou C,O,S,N,P ad.);rovněž pro uplatnění efektu sousední skupiny (NGP); multihrana I=M je typická pro substituce na karbonylu, pro vinylové a aromatické substituce.

j Charakteristický typ G_{RM} pro tříčlenné heterocykly (epoxidy, aziridiny ad., J = O,N,S a případně další heteroatomy) a pro jejich obdoby.

k Typ vhodný pro řešení intramolekulárních interakcí atomu I s oběma reakčními centry reagentu (K i L); předpokládá změnu projevu atomu I z donoru na akceptor či opačně.

l Graf s takto doplněnou hranou je vhodný pro převod LG^j na atom K reagentu, který mění svůj projev donoru v akceptor či obráceně.

m Typický graf pro intramolekulární přesmyky provázející substituční a adiční reakce.
n EPI SAV při reakcích s přenosem elektronu (*ET*) má čtyři elementární pocesy (EP), soustřeďující se na atom RCS^i.

Známými aktéry scénáře jsou atomový vektor AV(I,J), EPI SAV, topologie substrátů, rodina mechanismů FRM, EPI ED, grafy mechanismů G_{RM}, topologie reagentů a složek, typ (povaha) reagentů. Scénář předepisuje jednotlivé operace nad nimi tak, jak jsou uvedeny v komentáři k nomogramu:

Evoluční algoritmus

VSTUP: Aktuální AV (I,J)

OPERACE:

1. Provedou se konverze AV (I,J) na CAV (I,X) epizodami EPI SAV pro elektrofilní, radikálové a nukleofilní děje: Získá se nabídka všech (tříkrokových) EPI SAV jako potenciálních příležitostí změn daného AV (I,J), tj. jak atomů I, tak také atomů J.
2. Každá EPI SAV se konfrontuje s topologií substruktury substrátu: Ze základních vzorů se zvolí optimální trojice. (Poznámka: Ve schematu jsou uvedeny pouze vzory, ostatní – od nich odvozené – se získají z tabelovaných souprav.)
3. Každá EPI SAV se konfrontuje s rozložením elektronových hustot v (sub)struktuře substrátu (bere se SAV a jeho okolí): Z trojice základního vzoru, určeného operací 2., se zvolí optimální EPI SAV, odpovídající zadanému substrátu (zpravidla dvě, jedna pro heterolýzu a druhá pro radikálové děje).
4. Přiřazením optimálního vzoru rozložení nábojů v substruktuře, zahrnujícím vlivy substituentů, se zpětně zúží volba epizod a v postupu vpřed se zacílí na nejvhodnější FRM : Je navržena jak molekularita (v sekvencích DA či AD), tak také povaha ($_{E,R,N,REDOX}$) děje.

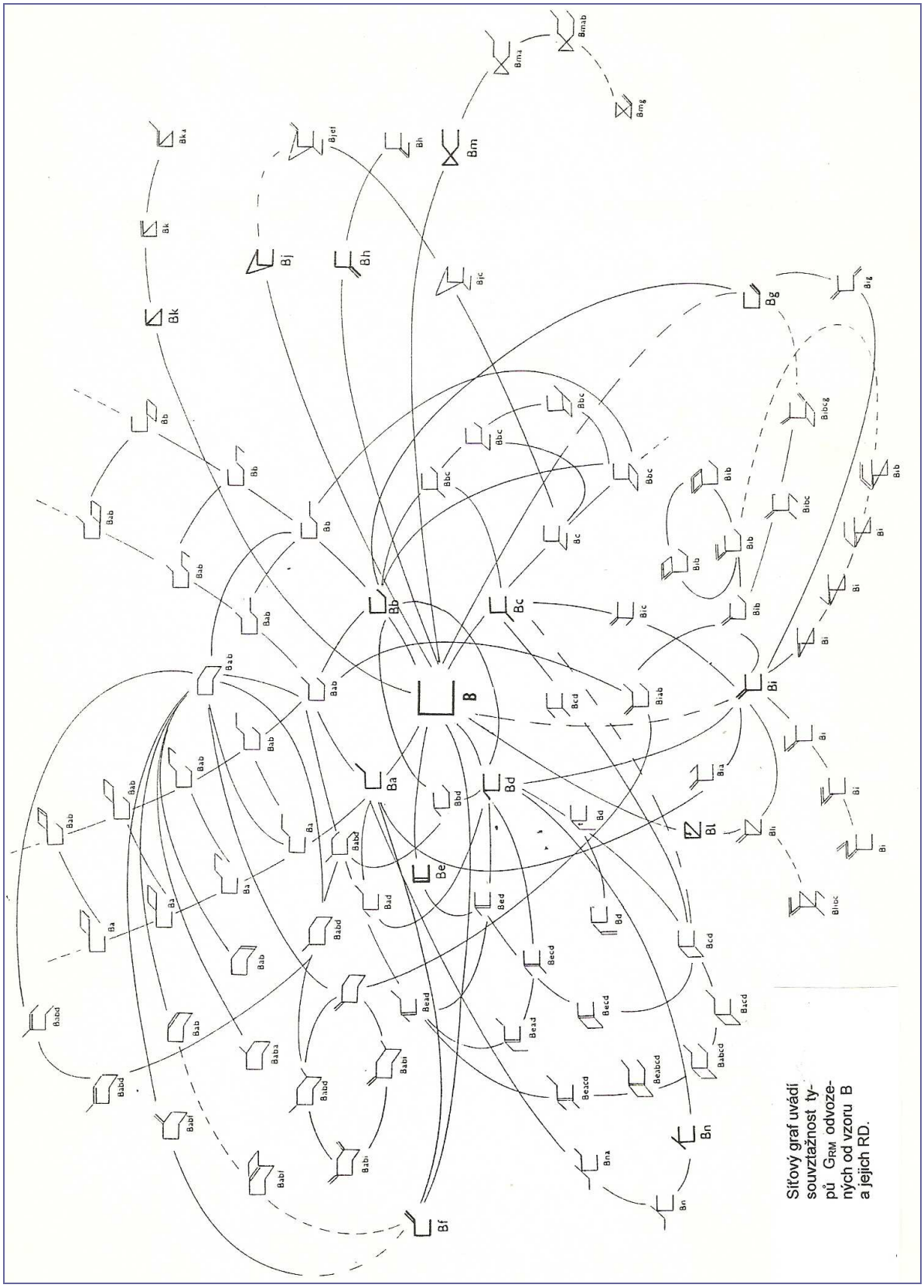
KONEC

Od vytipované rodiny mechanismů FRM se postupuje buď k EPI ED s cílem zvolit vhodný graf reakčního mechanismu a jeho zprostředkováním topologii a typ (povahu) reagentu (i dalších složek soustavy), FRM $\rightarrow$ EPI ED $\rightarrow$ G_{RM} $\rightarrow$ TOPOLOGIE REAGENTU $\rightarrow$ TYP REAGENTŮ nebo se postupuje v podprostoru

TYP REAGENTŮ $\rightarrow$ TOPOLOGIE REAGENTU $\rightarrow$ G_{RM} $\rightarrow$ TRM .

V uvedeném sledu operací je smyslem především dosáhnout co nejpravděpodobnějšího zobrazení modelu řešené reakce na některý ze vzorů TRM. Taková informace je vstupem do určitého rámce.

Generované matematicky přípustné větve můžeme považovat za hypotetické děje, u kterých se možnost může stát skutečností spoluúčastí relevantních podmínek: může to být elektromagnetické záření, všechny druhy katalýzy, autokatalýza, rozpouštědlo, teplota, sorpce na nebo v mikroporézním nosiči – nebo nic z toho, a pak by to mohla být slepá větev. Kde všude v přírodě se setkáváme s uplatněním principu nadbytečnosti… Nebuďme však skeptičtí, vždycky se najdou neklidní experimentátoři, kteří si nabídnutý námět spočítají (nebo nechají spočítat), třeba všespásnou DFT, a když získají nadějné výpovědi, dokáží změnit slibnou možnost v hmatatelnou skutečnost. Ovšem mnohá matematicky možná řešení jsou i bezproblémovými chemicky přípustnými realizacemi. Samozřejmě – vždyť celá ritualizace je transskripcí modelu kopírujícího *a priori* chemickou realitu


B
Síťový graf uvádí souvztažnost typů G_{RM} odvozených od vzoru B a jejich RD.

14.8 Umělá chemie je počítačový model používaný k simulaci různých typů chemických systémů

Stále hlubší a důkladnější poznávání principů chemických reakcí vedlo Dittricha (2001) k formulování základních myšlenek **umělé chemie** (AC, Artificial Chemistry, je také označována algoritmizovaná chemie). Umělá chemie je definována souborem objektů, přeneseně pojmenovaných *molekuly*, a soustavou pravidel – reakcí, které určují způsoby interakcí „molekul". Formulování popisu aplikace těchto pravidel reflektuje dynamiku „populace molekul". Tyto systémy umožňují nejen modelování chemických reakcí, ale třeba i chování robota vybaveného symbolicky formulovaným ekvivalentem difuze. Co je výhodné, je určitá volnost v rozmístění objektů (nemusejí být na mřížce) a v počtu objektů (nemusí být konečný). Objekty v tomto modelu jsou například čísla, lambda výrazy, binární a znakové řetězce (třeba ANCOD ad.), i jiné znakové struktury. Reakce jsou modelovány jednoduchými aritmetickými operacemi, lambda výpočty, maticovými operacemi, slučováním řetězců, spojováním do booleovských sítí, nebo přepojováním obvodů v procesorech. Dynamika modelovaných procesů se může řídit explicitními simulacemi kolizí, ale i obyčejnými diferenciálními rovnicemi, a rovněž buněčným automatem.

Z praktických aplikací můžeme zatím uvést logické zpracování informace při automatickém řízení procesů, optimalizaci algoritmů v souvislosti s genetickým programováním a, co nás především zajímá, výpočty a programování pomocí reálných molekul. Jedním z prakticky využitelných příkladů uplatnění konstruktivní umělé chemie je typogenetika (Hofstädter 1979), která modeluje vznik enzýmů na základě genetické informace v buněčném jádře, a zpětně konstruuje nové kopie řetězců DNA a RNA právě pomocí zkonstruovaných enzymů.

Kvasnička V., Pospíchal J., Tiňo P.: *Evolučné algoritmy*. STU Bratislava 2000
http://ls11-www.informatik.unii-dortmund.de/achem/
Hofstädter D.R.: *Gödel, Escher, Bach: An Eternal Golden Brad. NY 1979*

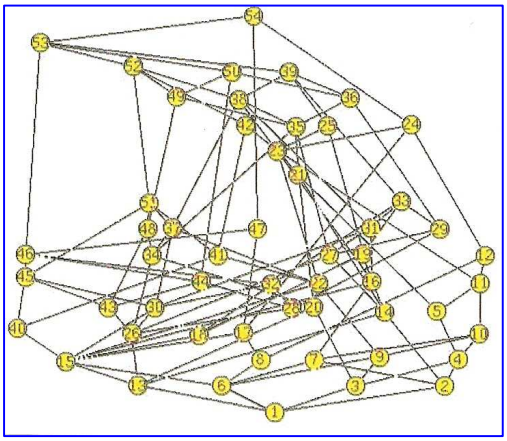
Umělá chemie, inspirovaná koncepcí umělého života (AL, Artificial Life) se pochopitelně v mnoha směrech podobá chemickým reakcím. Formální definice AC je uváděna trojicí $\{S,R,A\}$, je-li S množina možných molekul (obsah tohoto termínu v kontextu AC bude komentován), R je množina n-operací na molekulách v S a A je algoritmus pro aplikaci pravidel R na podmnožinu $P \subset S$. Umělá chemie je důležitá pro protobiologii – je významnou spojkou mezi chemickým a biologickým prostorem.

Pokud bude čtenář hledat informace o umělé chemii, setká se se jmény Fontana a Buss (položili základy AlChemy modelu), japonských a německých teoretiků Ikegami, Suzuki, Tominaga, Banzhaf, Dittrich, Ziegler, na jejichž práce navázaly zejména praktickými aplikacemi desítky dalších autorů. Informaci doplním vyhledávanými zdroji: Artificial chemistries – a review(pdf file), (http://www.comp.nius.edu.sg/-cs6211/papers/artchemreview.pdf), ARTIFICIAL CHEMISTRY webpage (http://www.minet.uni-jena.de/~biosys/twiki/bin/view.pl/ACHEM/WebHome) of P. Dittrich´s workgroup, the protobiology.org website (http://protobiology.org), TimHutton´sPapers &Talks(http://www.sq3.org.uk/wiki.pl?Papers) ad.

Banzhaf (2010) vystihl podstatnou stránku umělé chemie takto: je v souběhu uspořádání dynamického systému a ve zpracování výsledků miliard interakcí, které probíhají a jsou testovány. Pokud testované objekty mají kombinatorickou strukturu, AC je uzpůsobena k pozorování dynamiky sestavovaných systémů. V tomto ohledu je obecným fenoménem právě schopnost konstruování obrazu toho, jak se struktura systému mění v čase. Mnohé přirozené, i vyvářené systémy poskytují částečné, omezené charakteristiky, a to je dáno požadavkem stabilizace jevů formou sítí. Ty jsou informačně důležité, ovšem jsou jen vymezenou cestou vzhledem k obrovské komplexnosti systémů. AS s kapacitou vytváření obrazů celků jsou obvykle založeny na kombinatorickém prostoru.

V Banzhafem uváděném příkladu jsou uvažovány bitové řetězce (stringy) běžné délky například u makromolekul. Pro ně je dáno pravidlo partikulární reakce řešení tvorbou dvourozměrných

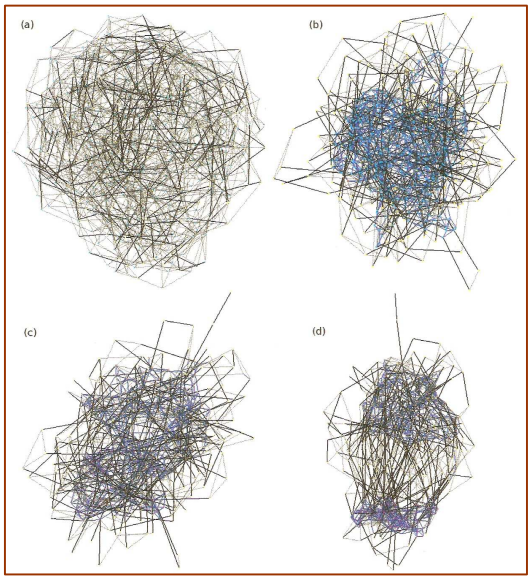
operátorů z uvedených řetězců a operací násobení mezi maticemi a bity řetězců. Jsou uplatněny různé algoritmy pro reprezentaci prostoru a pro růst komplexity systému. Existují různé ekvivalentní cesty pro popis chování systému, zejména pro malé soubory tohoto typu. Přístup aplikací rychlostních rovnic, reakčních tabulek reprezentujících skrytou dynamiku a simulace jednotlivých molekul vedou ke stejnému kvantitativnímu chování.



Ukázka mřížky čtyřbitové matice násobení AC (Banzhaf). Čísla označují různé organizace $\boldsymbol{O} = \langle O,R \rangle$, je-li množina prvků $\boldsymbol{O}$ uzavřená a sebeudržující. $\boldsymbol{O}$ je podmnožinou S, ($O \subseteq S$). To platí, když $\forall\, x_1,\ldots,x_n \in \boldsymbol{O}$, $R(x_1,\ldots,x_n) = y$, $y \in \boldsymbol{O}$ (vlastnost uzavření) a $\forall\, x \in \boldsymbol{O}$, $\exists\, y_i,\ldots,y_n \in \boldsymbol{O}$ takové, že $R(y_i,\ldots y_n) = x$ (vlastnost sebeudržování).

Umělá chemie je prostředkem zejména ke konstruování virtuálních systémů, u kterých se předpokládá chování podobné živým systémům. Využití má například při modelování přirozených biochemických systémů, při specielních systémech molekulárního modelování a jako modelovací nástroj pro molekulární výpočty.

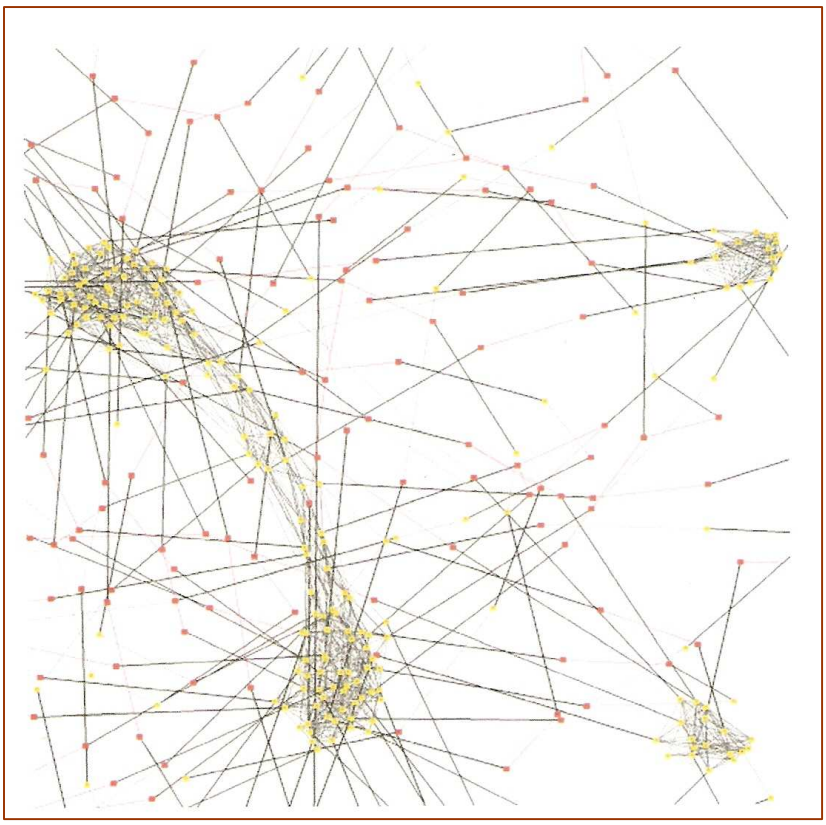
Suzuki navrhl (2004) model umělé chemie, ve kterém je prostor reprezentován molekulární sítí. V tomto **systému NAC** (network artificial chemistry) jsou vrcholy grafu abstraktními reprezentacemi molekul nebo atomových klastrů a hrany představují srážky a vzniky a zániky vazeb mezi nimi. Podle řešeného systému jsou vytvářeny různé druhy hran. Slabé hrany jsou opakovaně zapojovány podle daných pravidel, a silné hrany mohou být upraveny katalýzou aktivními vrcholy. Například v biologických systémech mohou být v NAC aktualizovány hydrofobní klastry nebo participace na součinnosti v klastrech případně umožňují replikaci templátové informace v kódech molekulárních řetězců.



Dvojrozměrné zobrazení (a) výchozího NAC grafu, následují NAC grafy po (b) 100 , (c) 190 , (d) po 200 krocích. Červené vrcholy jsou centrosomy, světle modré jsou hydrofilní, žluté vrcholy jsou hydrofobní, silné černé orientované hrany jsou kovalentní orientované (od donoru k akceptoru), silné modré orientované hrany jsou vodíkové vazby a tence tečkované černé neorientované hrany jsou pro van der Waalsovy síly. V (c) a (d) odlišené barvy (fialová a oranžová) mají naznačit rozdílná ohodnocení **type0** hydrofilních vrcholů. Grafy obsahují (a) 0 , (b) 2,320 , (c) 7.198 a (d) 7.362 záznamů vrcholů. Standardní software aiSee umožňuje vizualizaci grafů a jejich uspořádání. (Suzuki 2007.)

Metodou statistické mechaniky jsou NAC hrany opakovaně replikovány použitím pasivních a aktivních „rewiring“ pravidel. Aktivní opakování se uplatní pouze při katalýze aktivními vrcholy nebo klastry (například biologickými proteiny), zatímco pasivní repetice opakovaně vytvářejí a ruší nejslabší (= vdW) hrany (vazby) a tak jsou vytvářeny prostorové pohyby a srážky mezi molekulami.

NAC je výzkumný program reprezentující především biomolekulární aktivity formou matematických grafů. Pracuje s prostorovými informacemi kterými jsou koordináty, tvary molekul, úhly a na těchto podkladech umí navrhovat hodnotná schemata, odpovídající logice interakcí mezi dvojicemi vrcholů.



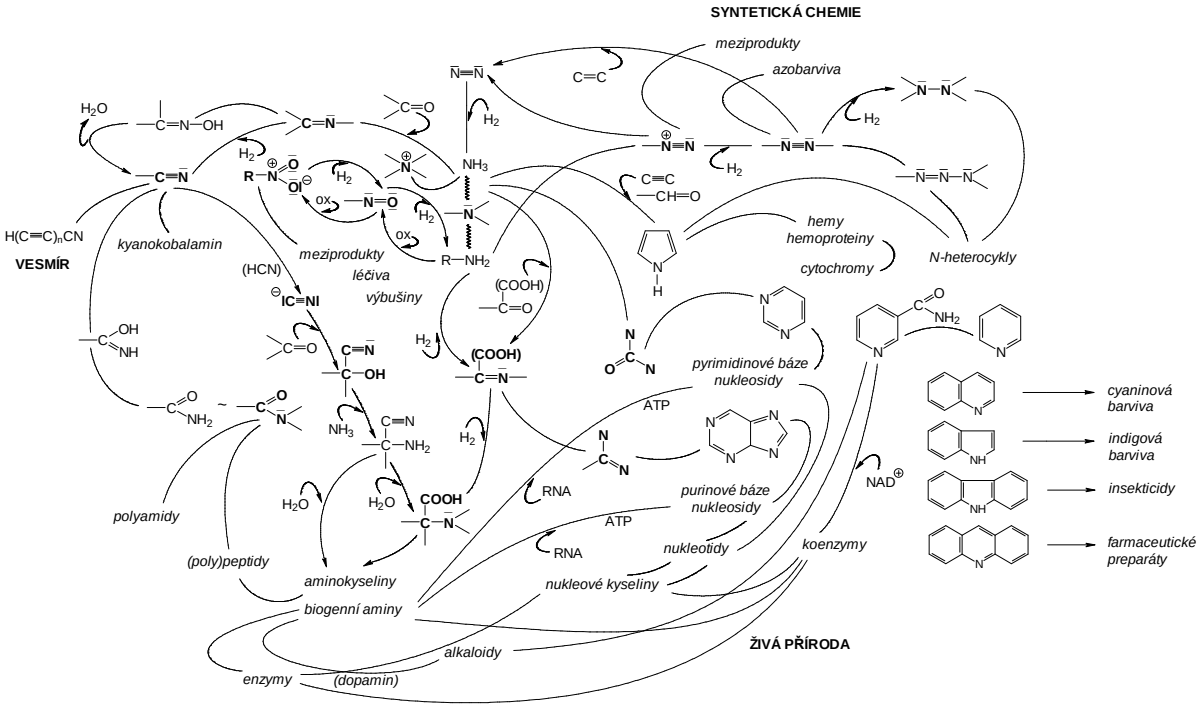
Je zobrazena část NAC sítě po statisících kroků opakovaných zapojení („rewiring“). Žluté vrcholy jsou ohodnoceny hydrofilními složkami, červené vrcholy hydrofobními jednotkami.

Nová metoda umělé chemie NAC, která reprezentuje prostorovou stavbu a molekulární interakce čistě na konstrukci grafů, uplatňuje vrcholy jako abstraktní reprezentace atomových klastrů či biomolekul. Pro napodobení tří typů vrcholů, jsou kovalentní, iontové a van der Waalsovy. Metody statistické mechaniky jsou pokryty hranami na základě pravidel opakovaných zapojení („rewiring“), aktivních pro katalyticky aktivní vrcholy, a pasivních, které vytvářejí nebo oslabují (vdW síly) a korigují prostorový pohyb a srážky mezi molekulami. Uvedené zobrazení sítě NAC (mimochodem prohlášené za graf roku 2006, autorem je Suzuki) po statisících časových kroků dospívá do konečné fáze zapojení. V grafu žluté vrcholy znázorňují hydrofilní a červené vrcholy hydrofobní reakční centra. Velký soubor hydrofilních souprav je rozdělen ve dvě velké podmnožiny.

Pro rozvoj umělé chemie jsou v tomto směru přínosné studie H. Suzukiho (2004 a dále). Jeho snahou je vytvořit most mezi biomolekulárními systémy a chemií. V typické AChem (Artificial Chemistry) sestavil model biologického systému na molekulární úrovni, odlišný od modelů molekulární dynamiky, jehož jednou z předností je minimalizace výpočetních časů. V **síti umělé chemie** (NAC, Network Artificial Chemistry) uplatňuje principy sebeorganizace.Ty jsou charakteristické nejen pro malé i velké molekulární systémy, ale také pro biomolekulární systémy, a metody statistické mechaniky využívá pro formulování pravidel statistického mechanického zapojování vazebných energií, teploty, velikosti (obsahu) vrcholů, fyzikální vzdálenosti včetně realistického napodobení molekulárních pohybů při reakcích v rozpouštědlech. K tomu jen předchozí ukázka dvourozměrných grafů NAC řešících vztahy (interakce) hydrofilních a hydrofobních

reakčních soustav. Ty jsou pro většinu interakcí biologicky aktivních systémů často rozhodující (třeba pro lipidové dvojvrstvy) a strukturování mřížky přepisuje ony rozhodující vztahy mezi atomy kyslíku a vodíku interagujících struktur. NAC reprezentuje biomolekulární aktivity na bázi matematických grafů. Pokud jde o prostorové informace (souřadnice, tvary molekul nebo úhly mezi atomy), má model NAC některé klady a také samozřejmě některé nedostatky, (například neřešená prostorová uspořádání molekul vody při kolizích s reaktanty). V celku je NAC podle referovaných zkušeností Suzukiho a jeho spolupracovníků, publikovaných v desítkách sdělení, flexibilním a názorným schématem, sledujícím logicky interakce mezi dvojicemi vrcholů. Když píši o logické struktuře chemie a jejích matematických modelech, shledáte, že NAC jsou s nimi (a pochopitelně) izomorfní, jen rozsah a dosah NAC je jejich žádoucí extenzí v chemickém prostoru.

Ve 13. tématu jste se setkali s několika příklady sítí, ve kterých se prolínaly interakce reprezentované ohodnocenými hranami mezi vrcholy a nebyly odlišovány anorganické, organické a bioorganické systémy. Toto hledisko najdete i v evolučních cyklech, třeba tomto:



Komplexní systémy nesou holistické znaky, které vyjdou najevo jen když uvažujeme struktury a interakce složek v systémech (Buttazzo 2008).

Ve 13. tématu jste četli o reakčních sítích Benköho Toy modelu. Studie je nazvána *Explicit Collision Simulation of Chemical Reactions in a Graph Based Artificial Chemistry* (Benkö, Flamm, Stadler 2011) a Toy Model patří v procedurách umělé chemie, zpracovávající molekuly jako grafy na bázi EHT teorie, k často citovaným pracím z této oblasti.

Jak autor uvádí, na chemickou reakci pohlížíme jako na epizodu v existenci agregátu atomů. Umělá chemie simuluje molekuly maticemi, řetězci (stringy), Turringovými stroji, grafy nebo λ kalkuly. Na základě Toy modelu jsou rozvíjeny zajímavé algebraické teorie, třeba teorie chemické organizovatelnosti. Jednoduchá reprezentace molekul grafy je doplněna výpočty energií. Reakce jsou řešeny předem danými pravidly operujícími tvorbou, zánikem a přesuny vazeb. Toy Model obsahuje termodynamické i kinetické výpočty a autory uváděné příklady jsou dokladem funkčnosti modelu.

Úryvek hesel ze slovníku

Umělá chemie

Definice: AC je systém vytvořený „man-made“, který napodobuje reálný chemický systém. AC definujeme trojicí (*S,R,A*), ve které *S* je množina všech molekul, *R* je množina pravidel interakcí mezi molekulami, *A* je algoritmus popisující reakční soubor a způsob, kterým jsou pravidla aplikována na molekuly zahrnuté v tomto souboru.

Množina molekul *S*

Množina molekul $S = \{s_1,\ldots, s_i,\ldots,s_n\}$, ve které *n* může být „nekonečné“, popisuje všechny zúčastněné molekuly v AC. „Molekuly“ mohou představovat abstraktní symboly, sekvence popisující charakter entit, lambda kalkuly, binární stringy, čísla, údaje o strukturách uspořádané do grafu-stromu, výroky. Molekuly jsou reprezentovány buď strukturou, nebo svou funkcí (podle reakčních pravidel *R*). Popis molekul a jejich struktur je v AC prvním krokem stejně jako svůj rozbor začíná chemik ve své mysli a jak jsme postupovali i my v rozpravě o metodologii chemie.

Množina pravidel *R*

Množina reakčních pravidel R popisuje interakce mezi molekulami $s_i \in S$. Pravidlo $r \in R$ je možno psát podle chemické notace ve tvaru $s_1 + s_2 + \ldots + s_n \rightarrow s'_1 + s'_2 + \ldots + s'_m$. Reakční pravidlo určuje *n* složek (objektů, molekul) eduktů, které mohou reagovat a posléze být nahrazeny *m* komponentami produktů. Znak *n* se v AC považuje za řád reakce. (Znak „+“ není operátor, jen odděluje složky na obou stranách reakce.) Pravidlo lze aplikovat za daných podmínek, na straně eduktů je nutné znát parametry jako jsou sousedství, rychlostní konstanty, pravděpodobnost realizace reakce, energetickou bilanci – má-li být simulace reálné chemie pokud možno optimální.

Algoritmus *A* a dynamika reakcí

Algoritmus *A* určuje způsob, jakým jsou pravidla *R* aplikována na soubory molekul *P*; ty se v AC nazývají reaktor, „soup“ (přeneseně z AL – umělého života, kde se tak označuje prebiotický bujón), reakční zařízení nebo populace. Algoritmus *A* závisí na reprezentaci *P*; v nejjednodušším případě, kdy se neuvažuje prostorová stavba *P*, může být populace vyjádřena explicitně jako multimnožina nebo implicitně jako vektor koncentrace. Modelovány mohou být jednotlivé molekuly i jejich „balíky“; jsou-li všechny molekuly v eduktech jednoho typu a reprezentovány číslem, frekvencí nebo koncentrací, simulace je snazší.

Stochastické interakce molekul se uplatní při simulaci jednotlivé molekuly a populaci představuje multimnožina *P*.

(Poznámka: „populace“ je v AC technický termín a je odezvou evolučních výpočtů v systémech AL.)

Lambda kalkul (AlChemy)

V souvislosti s komentářem k množině *S* byl zmíněn λ-kalkul. Je to způsob definování mapování implicitní funkce struktura -funkce. (Pro konstruktivní umělou chemii definoval lambda-funkci Fontana 2… .). Množina molekul (tzv. model universe) jsou normalizované λ-výrazy. Je zavedena abeceda $A = \{\lambda, .., (,)\} \cup V$, když $V = \{x_1, x_2,\ldots\}$ je nekonečná množina s proměnnými názvy. Množina λ výrazů *S* je definována pro $x \in V$, $s_1 \in S$, $s_2 \in S$; $x \in S$ je variabilní název, $\lambda x.s_2 \in S$ je abstrakce, $(s_2)s_1 \in S$ je aplikace. .Abstrakce $\lambda x.s_2$ je definice funkce, *x* je parametr v entitě s_2. Výraz $(s_2)s_1$ je interpretován jako aplikace s_2 na s_1.

Nejjednodušší způsob definování reakčního schematu pro dvě molekuly s_1 a s_2 je $s_1 + s_2 \rightarrow s_1 + s_2 + \mathrm{nF}((s_1)s_2)$; procedura nF („normal Form“) redukuje term argumentu na normální formu.

K dynamice reakcí: Fontana při modelování reakcí zjistil, že diverzita populace se rychle redukuje, často se dospívá k jediné „přežívající“ sebereplikující species. Pro modelování komplikovanějších sítí zavedl filtrovací podmínky.

Definice zákonů kterými se řídí reakce

Interakce reaktantů mohou být definovány dvěma způsoby. Explicitní definice: Interakce jsou nezávislé na molekulární struktuře. Molekuly jsou uváděny abstraktními zaměnitelnými symboly a celkový poočet možných prvků v AC zůstává stálý. Reakční pravidla jsou dána explicitně a uvedena v soupisu. Implicitně: Definice interakcí reaktantů jsou formulována na základě jejich struktury. Počet možných molekul může být „nekonečný“, protože v tomto přístupu nejsou dána definovaná schemata interakcí.

V předchozích tématech jsme postupně rozvíjeli koncepci matematického modelu chemie od Paulingem kodifikovaných obsazování elektronových obalů atomů přirozené řady prvků jako základu konstrukcí valenčních stavů atomů (VS, VSA), jejich zákonitých konverzí (CVSA), samoorganizace elementárních procesů (EP) do epizod EPI k jejich návazným sekvencím modelujícím pasáže i uzavřené celky reakcí v chemických sítích. Obraz těchto postupných změn interakcí atomů, iontů, radikálů, fragmentů, substruktur jsme našli v grafech chemických reakcí.

Podobnou formalizaci chemických procesů publikoval Gordon-Smith (2005) v modelu nazvaném *SimSoup: Artificial chemistry Meets Pauling*.(Soup v tomto kontextu naráží na prebiotický bujón v praoceánu, protože model je projektem hledání negenetických mechanismů evoluce, specielně evoluce chemických sítí v souvislosti s původem života na Zemi. Autor zvolil přístup umělé chemie a simulační program vytvořil pro výzkum dynamického chování chemických sítí.

Simulátor SimSoup je kompozicí chemických sítí, dynamiky sítí, detekce cest (stop) a cyklů, monitorování chování proměnných v grafických záznamech dat a „Manhattan Plot“, řešící variabilitu složení reagujících složek v čase v tzv. reaktoru; tak je označena kompletní soustava molekul nejrůznějších druhů, ve které reakce probíhají. Rozdíl mezi simulátorem SimSoup a vpředu popisovaným matematickým modelem je ve výchozím principu: zatímco pro SimSoup jsou vstupními entitami molekuly, model vypracovaný na metodách nenumerické matematiky a teorie grafů je posunut na (pro současnost) nejnižší etáž, k valenčním elektronům, k jejich přenosům (*ET*), přesunům při zániku a vzniku vazeb, umožňujících samoorganizaci atomů v molekule (aim) podmiňující chemické změny.

Vynikajícího potenciálu teorie grafů využila řada teoretiků, kteří se soustřeďují na počítačové projektování chemických reakcí a řešení okolností jejich průběhu v chemii, biochemii i v živých systémech. Vrcholy síťových grafů mohou být reakční centra, molekuly, agregáty, řetězce znaků, abstraktní reprezentace atomových klastrů, a také reakce, katalýzované děje. Hrany mohou být ohodnoceny jako vazby, pravidly, řešením termodynamických a kinetických parametrů apod.

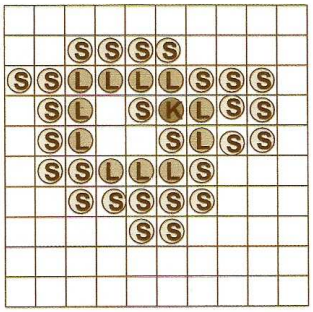
Pereira (2005) soudí, že **systém počítačové umělé inteligence** (LAC) byl vyvíjen „kopírováním“ základních biochemických principů. (Vždy jsou v této souvislosti jmenováni Schrödinger, von Neumann, Turing a jeho stroje, Hofstädter, Maturama).

Připojím zmínku o **teorii autopoiese**, sebeutvářejícího se systému (Maturama, Varela 1973). Autopoiesis je principem organizace živých systémů (organizací jsou označovány vztahy mezi složkami, které určují třídu identity, jde tedy o popis abstraktních vztahů mezi složkami; naproti tomu strukturou se rozumí popis vztahů mezi jednotlivými složkami systému). Podle této teorie je život vlastností systému, který je charakterizován sítí organizované produkce složek, navzájem propojených. Varieta výpočetní přístupů AC řeší základní aspekty živých systémů. Pereira se snaží vyvíjet umělou chemii inspirovanou základními principy chemie a biochemie, LAC (Life-artificial chemistry) je paralelou funkcí biologických molekul a strategií buněčného metabolismu. Teorie autopoiese je původně formulována nezávisle na termodynamických kritériích, v LAC jsou uplatněna jako zásadní moment.

Koncepce méně známé (a ne všemi odborníky přijímané) teorie autopoiese sleduje tři zásadní motivy modelu sestávajícího z 2-D mřížky. *Molekuly*: Každá strana mřížky může být obsazena jedním z těchto atomů – substrátu *S* , katalyzátoru *K*, a monomeru *L* . Atomy vytvářejí vazby a tak se na mřížce formují molekulární struktury.

Reakce: Při účinném přiblížení molekuly reagují podle následujících pravidel: $K + 2S \rightarrow K + L$ krok je označován jako kompozice a vede ke vzniku monomeru; $L\text{-}L + L \rightarrow \ldots L\text{-}L\text{-}L$ konkatenace, spojování, je tvorba vazby mezi dvěma monomery ne víc jak jednou vazbou. $L + L \rightarrow L\text{-}L$ $L \rightarrow 2S$ desintegrace, rozklad monomeru.

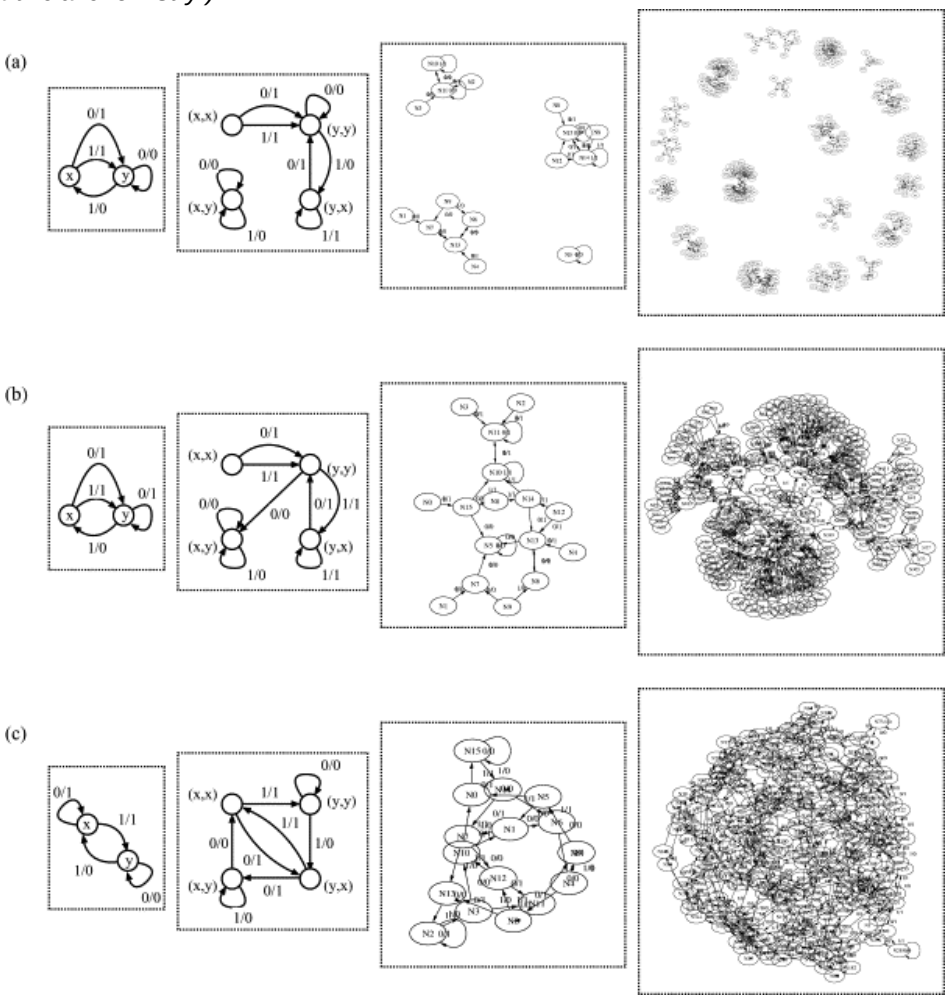
Dynamika : Na místa mřížky se aplikují reakční pravidla podobně jako v buněčném automatu. Vyobrazení znázorňuje autopoietickou entitu jako v umělé chemii. Membránu představuje řetězec *L* monomerů a obsahuje jeden nebo několik katalyzátorů *K*. Membránou může difundovat pouze substrát *S*. Substrát uvnitř je katalyzátorem *K* převáděn ve volné monomery. Je-li membrána narušena rozpadem monomeru *L*, může být rychle reparována volným monomerem „plovoucím“ uvnitř buňky. (Příklad podle Varela, Maturana, Uribe, 2008.).



Teorii chemické organizace (COT, Chemical Organization Theory) reprezentuje abstraktní model reakční sítě, úzce spjatý s autopoiezí díky společnému znaku – organizaci (Veloz, Reynaert, Rojas-Camaggi 2010). Autopoietický systém jsme si charakterizovali, v terminologii COT rozumíme organizacemi speciální uzavřené a samonosné reakční sítě (Peter, Dittrich 2011): každý fixní bod může být mapován do

organizace, tím se získá množina organizací sítí, ústřední objekt COT (bohužel je často příliš komplikovaný pro výpočty). Může být realizován matematickou strukturou organizace. Získá se tak možnost tvorby efektivnějších algoritmů a klasifikace reakčních sítí na té úrovni, na které je vytvořena množina organizací. Veloz ad. uvádějí důsledky tohoto teorému pro autopoietické systémy.

Koncepčním rozlišením formálních systémů výpočtů od abstraktních modelů chemie se zabýval Salzberg (2010) a dospěl ke stanovisku, že mostem mezi nimi může být **konstruktivní umělá chemie** v prostoru orientovaných grafů struktur. Vycházel z teorie počítačové vědy, která abstrahuje od fyzikálního zařízení. V jím navrženém systému FSM (finite-state machine) představují „machine“ graf přechodového stavu a vstupní řetězec (serie binárních číslic), jejichž separace je dána zvoleným formalismem. V procesu vytváření modelu reakce je toto oddělení smazáno reflexivním procesem: grafy interagují s jejich vlastní topologickou strukturou, výsledkem je generování reakčních produktu. Vlastnost reflexivity považuje autor za klíčový moment modelů chemie, které vytvářejí sobě podobné topologie, nové reakční cesty a diverzitu. (Salzberg to vyjádřil v názvu publikace “*A graph-based reflexive artificial chemistry.)*



Ukázka expandovaných fázových prostorů tří různých grafů se dvěma vrcholy. Vizualizace byly v prvních dvou sloupcích provedeny „ručně“, ve třetím a čtvrtém sloupci je generoval program „GraphViz“. (Podle Salzberga.)

Připomeňme si: Dedukce začíná formulací teoretických poznatků získaných většinou studiem abstraktních systémů a přes jejich testování v realitě se získají nové znalosti a zkušenosti. Indukce vychází právě z této konkrétní zkušenosti a jejím opakovaným pozorováním (měřením, počítáním) se dospěje k formulaci obecných koncepcí, teorií a generalizací, které vysvětlují minulé zkušenosti a předpovídají budoucí chování systému.

Pro takto formulovaný Kolbův experimentální systém pak identifikujeme především

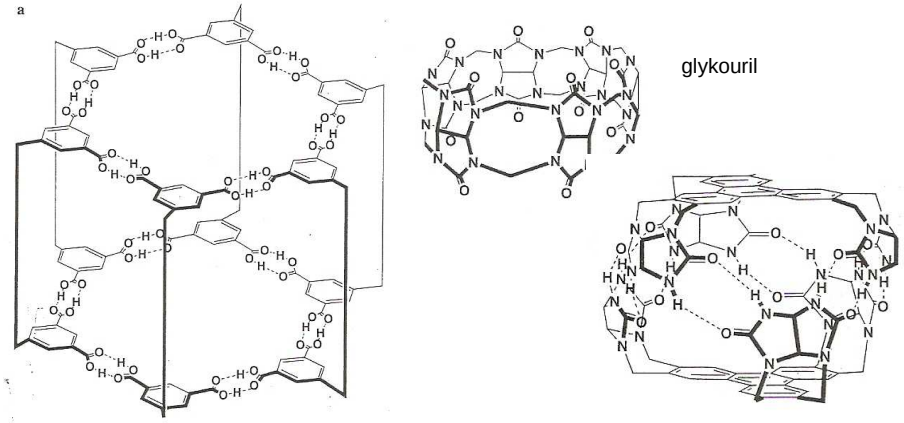
- účel systému, tj. cíl, resp. cílové chování systému
- strukturu systému, tj. prvky systému a vazby mezi nimi
- vlastnosti prvků systému podstatné pro celkové chování systému
- vlastnosti vazeb mezi prvky systému důležité pro jeho celkové chování
- okolí systému, tj. vymezení prvků, které už nepatří do systému, ale které významným způsobem ovlivňují jeho chování
- případné subsystémy, pokud zkoumání systému jako celku je příliš složité a je třeba a je možno systém rozdělit na menší relativně samostatné subsystémy uvnitř systému.

Přijetím **principu systémového přístupu** nahlížíme na předmět našeho zájmu jako na systém a zvažujeme všechny jeho děje a části ve významných souvislostech. Systémový přístup (viz Vlček) vychází **z partnerství definice systému a člověka** (uživatele této definice, v informatice „agenta"). Úlohy pro systém a metody jejich řešení hledá a používá člověk podle svého zájmu, úrovně a schopností. V systémovém přístupu jde spíše o způsob myšlení (nahlížení na systém) usměrněný konceptem a definicí systému.

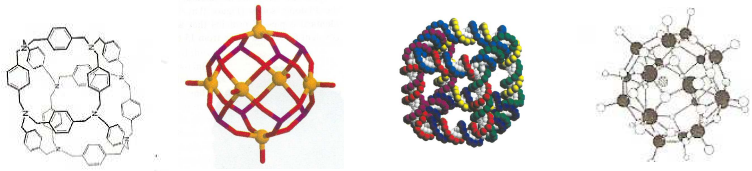
14.9 Zásadní změnu dosud platné filozofie představuje přechod od „chemie jedné molekuly" ke komplexním seskupením.

Celek lze rozložit na části, jak to dělá soudobá chemická metodologie, ovšem s vědomím, že tím jeho funkce jako sehraného orchestru zaniká. Celek je přece víc než výsledek sumace jednotlivin (říkají holisté). Ovšem cesta poznání složitého vede přece jen přes „chemii jedné molekuly" (Meger 1993). A setkáváme se s novým fenoménem: na pozadí studia té „chemie jedné molekuly" se rozvíjí koncepce **chemického kolektivismu,** která nás má přiblížit k propracování teorie samosdružování interagujících iontů, atomů, molekul, supramolekul, peptidů, buněk, a tak k poznávání a porozumění chování velkých a složitých agregátů. Studium chemických reakcí v kavitách, micelách, bublinách, filmech, laminátech, mikroemulzích a makromolekulách předpokládá zásadní změnu dosud platné filozofie: přechod od chemie, kterou vyznáváme a praktikujeme už samým záznamem chemických strukturních vzorců jedné molekuly v chemických rovnicích, ke komplexním seskupením (až 10^4 molekul a většího počtu reaktantů než, jako dosud, dvou či tří). Takové procesy ovšem nejsou realizovány stochastickými modely.

Zakapslování molekulárních hostů (třeba iontů kovů, molekul apod.) do kryptandů nebo karcerandů bylo mnohokrát uskutečněno řadou pracovišť. Jiný příklad najdeme v literatuře s uzavřením hostujících molekul v kalix[4]resorcinarenech nebo kalix[6]arenech nekovalentními vazbami. Obrázek vlevo (a) naznačuje propojení dvou kalixarenů přemostěním atomy síry. Rebek se spolupracovníky popsali molekulární kapsli znázorněnou na obrázku vpravo: Podjednotky kapsle, z nichž každá obahuje šest asymetrických jednotek, představuje glykoluril (b) a jejich zkroucení způsobují methylenové spojky na aromatické jádro. Formace je stabilizována dvanácti N–H…O vodíkovými vazbami:



Byly popsány kapsle, ve kterých poznáte platonskou krychli a oktaedr, třeba cyklofanovou krychli (1) nebo polyoxovanadát $[(VO_6)(RPO_3)_8]^+$, R = tBu, OSiMe, sestávající z VO_3 pyramid a fosfonátových ligandů (2); atomy vanadu jsou v rozích oktaedru, atomy fosforu v rozích krychle.Na obrázku (3) je uvedena krychle sestávající z komponent DNA:



1 2 3 4

Na obrázku 3 je znázorněna krychle sestávající z komponent DNA. Nukleové kyseliny RNA a DNA jsou vzrušujícími biomolekulami, které si příroda optimalizovala biliony let. Jsou dnes také funkčními biomolekulami aplikovanými v nanotechnologii a v chemii materiálů. Interakcemi s enzymy (například polymerázami nebo lipázami) dochází k replikaci DNA, ke kovalentní ligaci nebo ke specifickému štěpení na nanoprostředky pro tvarování a manipulace se strukturami DNA.
V posledních letech jsou nukleové kyseliny používány ke konstruování důmyslných dvourozměrných a trojrozměrných nanostruktur se zvolenými sestavami, tvary a geometriemi. Chemici s těmito DNA cihlami a trigonálními útvary dospěli k nanoobvodům, nanopočítačům a nanostrojům. Přitom je využito daru DNA uchovávat informace k duplikacím funkcí těchto zařízení..

Dihedrální symetrii má řada supramolekul, např. polyoxyvanadáty (4) apod.

Příklady si pouze připomínáme, že dělení chemie na anorganickou, organickou, biologickou, biochemii ad. má jen didaktickou funkci. A jak bychom v našem rozebírání umělé chemie a umělého života mohli vystihnout souvislosti – nejspíš takto:

biologie ⇔ biochemie ⇔ umělá chemie ⇔ umělý život ⇔ umělá inteligence

Vybavuji si v této souvislosti Diderotovu myšlenku v Prospektu encyklopedie: *„Chemie je napodobitelka a sokyně přírody: její předmět je skoro tak rozsáhlý jako předmět přírody samé. Odvážil bych se téměř říci, že tento díl fyziky je mezi jiným tím, čím je básnictví mezi ostatními druhy písemnictví“.* Chemie je skutečně napodobitelka přírody…

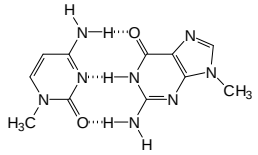
Samoorganizací se vytvářejí značně komplikované struktury lokálními interakcemi nezávislých entit bez kontroly zvnějšku. Typickými příklady jsou tvorba micel nebo morfogeneze fágů. Přechod od populací molekul k samostatným populacím, vytvářejícím agregáty, které můžeme označit jako živé, se uskutečňuje procesy chemické evoluce a samosdružování. S efektem samosdružování se chemici setkávají i ve strategii vytváření struktur v supramolekulární chemii a v nanochemii.

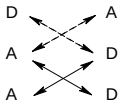
Biochemickou komplexitu řeší řada teoretiků dvěma směry, jedním je koncepce **samosdružování**, druhou pak **teorie evoluce**. To mohou být také dva přístupy k rozlišování dvou různých přístupů k teorii umělé chemie. Nové metodologie samosdružování v chemii koordinačních sloučenin umožňují vytváření řady nových architektur, a často i jednostupňovými reakcemi. Také v této oblasti se nechávají chemici inspirovat bioprocesy včetně vytváření vyšších struktur využívajících kovy.

Při simulaci samosdružování se pracuje s fyzikálním prostorem, v němž jsou entity lokalizovány. Ovšem to platí jen v případech, kdy prostor interakcí je totožný s prostorem pohybu. Získaný model je popsán schematy operujícími s termy (*S; R; A*), ve kterých jsou oddělena reakční pravidla *R* od algoritmu *A* (popisujícího reakční prostor). V úvahu je třeba brát závislost na pohybu (rychlosti) nebo relativní orientaci interagujících složek v prostoru.

K syntetickým samosdružujícím se systémům dospívá chemie zejména využíváním vodíkových vazeb, interakcemi založenými na skládání aromatických kruhů (π-π

interakcemi) a uplatněním vazeb mezi ligandy a kovy. Stabilita samosdružujících formací je dána přitažlivými a odpudivými sekundárními interakcemi. Ke stabilizaci přispívají elektrostatické přitažlivé funkce mezi kladně a záporně polarizovanými atomy v H-vazbách, destabilizace se přisuzuje elektrostatickému odpuzování mezi dvěma shodně (++ nebo --) polarizovanými atomy.

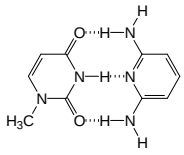


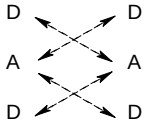


C.G

AAD.DDA

$K_{ass} \approx 10^4$ l.mol^{-1}





U.DAP

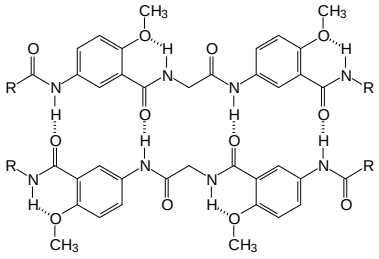
ADA.DAD

$K_{ass} \approx 10^4$ l.mol^{-1}

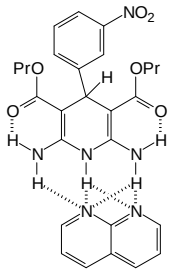
Přitažlivé (plné šipky) a odpudivé (přerušované šipky) sekundární interakce odpovědné za 10,7 kcal.mol^{-1} rozdíl v termodynamické stabilitě dimerů 1-methylcytosin-9-methylguaninu (C-G) a 1-methyluracil-2,6-diaminopyridinu (U-DAP).

Jsou uvedeny přitažlivé a odpudivé síly sekundární interakce odpovědné za rozdíl 10 kcal.mol^{-1} v termodynamické stabilitě dimerů C-G a U-DAP. Simulacemi Monte Carlo a molekulovou dynamikou se dospělo k poznatku, že dimer 1-methylcytosin-9-methylguanin, zde C.G, v uspořádání (AAD, DDA) má o 10,7 kcal.mol^{-1} nižší energii než 1-methyl-uracil-2,6-diaminopyridin, U.DAP v uspořádání (ADA, DAD). Experimentální data souhlasí. Vznik C.G dimeru umožňují dvě přitažlivé a dvě repulsní sekundární interakce; při vzniku dimeru U.DAP jsou všechny sekundární interakce odpudivé (každá má 2 až 3 kcal.mol^{-1}). Model predikuje maximální asociační konstanty pro komplex (AAA, DDD) se čtyřmi přitažlivými sekundárními interakcemi. Pravidlo říká, že volná energie dimerací vyžaduje jen dva příspěvky: 1,88 kcal.mol^{-1} pro každou H-vazbu a ±0,7 kcal.mol^{-1} pro každou přitažlivou nebo repulsní sekundární interakci.

Mnohé funkční skupiny organických molekul, ve fenolech, aminech, imidech, *trans*-amidech, sulfonamidech, fosfoamidech, oxamidech, karboxylových kyselinách, močovině a v jejích derivátech,.. vytvářejí H-vazbami homodimery. Příklady heterodimerů jsou třeba shora uvedené C.G a U.DAP. Součinným uplatněním vodíkových vazeb, kooperačním efektem, se samozřejmě stabilita komplexů zvyšuje, a často překvapivě. Příkladem modulu 1-H-vazby je multidentátový zipový komplex uvedený již na 65. straně.

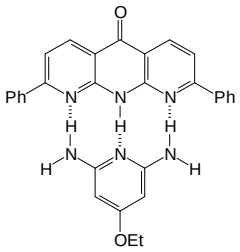


Jako příklady modulu 2-H-vazby byly na straně 66. uvedeny (zde doplněny komentářem) tyto komplexy:



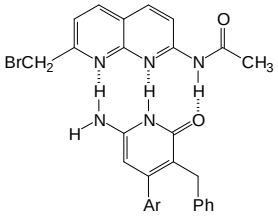
DDD.AA

$K_{ass} = 3.10^3$ l.mol^{-1}



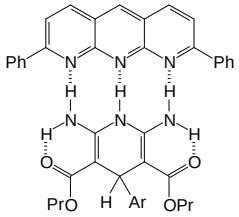
ADA.DAD

$K_{ass} = 78$ l.mol^{-1}



AAD.DDA

$K_{ass} = 1{,}7.10^4$ l.mol^{-1}

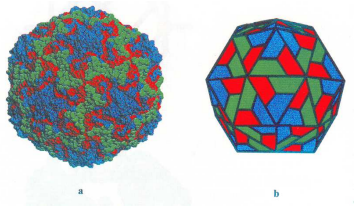


AAA.DDD

$K_{ass} > 10^5$ l.mol^{-1}

Příklady dimeru DDD.AA stabilizovaného „dvojvidličkovou“ H-vazbou a skupina různých 3-H-vázaných dimerů (ADA.DAD, AAD.DDA, a AAA.DDD) s jejich odpovídajícími konstantami stability.

Samosdružování je principem vytváření i dalších nových funkčních materiálů , organogelů. Ovšem i v této oblasti je vývoj postupně řízen principy supramolekulární chemie. Jak jste si všimli, v biomimetických procesech se samozřejmě uplatňují kovalentní i nekovalentní vazby. Nastoupený vývoj se soustřeďuje mj. na nové typy intermolekulárních sil.

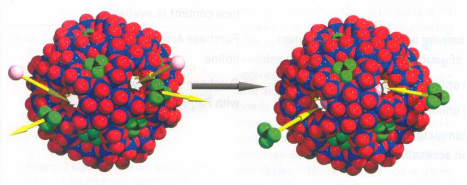


Sférické viry jsou ikosaedrické molekulární kontejnery, které mají blízko k platónským tělesům. Sestávají z identických kopií proteinů samosdružených nekovalentními vazbami, jejich velikost se udává 15 až 900 nm, zakapslují řetězce RNA. Na obrázku (a) je ikosaedrický sférický rhinovirus (způsobující rýmu), a jeho rentgenografická struktura. (b) Schematické znázornění rhinoviru s typickou triangulací (červené, modré, zelené plošky představují aminokyseliny).

Simulaci samoorganizujících procesů ve velkém měřítku usnadňuje mřížkový molekulární automat (LMA, lattice molecular automaton) Mayera, Köhlera a Rasmussena (2008). Autory k této myšlence vedlo pokušení nahlédnout do hnací síly, která je odpovědná za zahájení a proces vývoje komplexních hierarchických struktur, a také co je k tomu zapotřebí. LMA je synchronní deterministický buněčný automat s diskrétními prostorem, časem, hmotou a energií. Matematický model je jednoduchý. Fyzikální prostor reprezentuje dvourozměrná trojúhelníková síť. Program modeluje také kinetiku a potenciální energii (tu pouze pro intermolekulární potenciály). Automat byl testován například na modelování polymerů 1998 proteinů, jejich skládání a na RNA struktury.

V mnoha biologických procesech probíhajících v živých buňkách se uplatňuje **molekulární rozpoznávání** (Molecular recognition) při vyhledávání specifických substrátů enzýmy nebo při vzniku terciárních struktur DNA, a **samosdružování.** To se ostatně prosadilo už v prvních fázích evoluce, kdy byly k dispozici relativně jednoduché molekulární stavební bloky, držené pohromadě především kovalentními vazbami, částečně doplněnými iontovými vazbami. K mezimolekulárním nekovalentním interakcím poskytují svá donorní a akceptorní reakční centra.

Gronin (2006) považuje toto vykročení od struktur v nanodimenzích k jejich funkcím za otevření dveří do nových oblastí chemie. Příklad: Simulace fungování kalciových kanálů ve fyziologických procesech může přispět k vysvětlení patologických procesů. A nikdo neupře těmto samosdružujícím se nanokapslím i jejich estetický rozměr. Krása v chemii…



Prostorové znázornění nanostruktury Millerových buněk s uzavíratelnými póry, kterými mohou dovnitř vcházet ionty Ca^{2+} a které se poté opět uzavřou. To imituje funkce kanálů v membránách biologických buněk. Millerovy buňky jsou sférické polyoxomolybdátové nanoklastry, každá buňka má 20 Mo_9O_9 pórů vázaných nekovalentně na protonovanou močovinu, která funguje jako v rátný. Velký počet iontů Ca^{2+} v sousedství nebo na povrchu silně nabitých kapslí snižuje elektrochemický gradient na membráně. Jako v živé buňce.

Umělý život (artificial life - zkráceně AL) je interdisciplinární obor, který vyrůstá z oborů teoretické biologie, počítačových věd, matematiky a filozofie. Studuje především umělé systémy a modely s vlastnostmi charakteristickými pro živé systémy, a to především:

- samoorganizaci, spontánní generování řádu a kooperace
- sebereprodukci a metabolizaci
- učení, adaptaci, účelovost chování a evoluci.

Základní pracovní hypotézou AL je téze, že esenciální podstata základních principů života může být vyjádřena relativně jednoduchými modely. Jinými slovy, zatímco klasická teoretická

biologie studuje život "tak jak existuje", AL je studiem biologie možného (života "jaký by mohl být") (Bedau, 1992). (Myšlenka je převzata z práce Kvapilík, Říha 2010.)

V této souvislosti ocituji jeden zásadní problém: „Pouhý výčet kvantitativních parametrů neznamená sám o sobě, že bychom vytvářeli umělé vědomí. Je to podmínka nutná nikoliv však postačující. Skutečným klíčem k umělému vědomí jsou uvedené biologické inspirace. Inspirace sférou, ze které už vědomé struktury vzešly. Není možné se domnívat, že zopakujeme znovu ten samý proces, jaký probíhal na bázi DNA a proteinů. Ostatně vedle evolvable hardware můžeme očekávat vývoj vysoce komplexních struktur i v oblasti kvantových počítačů, DNA computingu či v širokém spektru nanotechnologií. Spolu s fyzikálním základem se bude lišit i vnitřní organizace takových nebiologických struktur a tím i to, co bychom mohli nazývat jejich vědomím. Toto vědomí bude nutně neantropomorfní a nebiologické. To však neznamená, že nemůže mít s lidským a biologickým vědomím některé shodné rysy, že bude naprosto a zcela cizí.) (Burian, Etika umělého vědomí. 2011.)

Při hledání nových enzymů, biomimetických katalyzátorů napodobujících enzymy (např. tyrosinazu) i anorganických enzymů se schopnostmi regioselektivity i enantioselektivity, inhibitorů a při plánování nových léčiv je využívaným procesem *in silico* metoda založená na kvantově mechanických výpočtech (Hobza, 2011).

Simulace života „*in silico*“ je *ad absurdum* jakási počítačová alchymie, v jejímž rámci se snaží počítačoví vědci vytvořit softwarového partnera člověka. K tomu, aby bylo možno stvořit umělý život bez ohledu na to, zda je inteligentní, je nutné vědět, co to je život a pokud možno jej definovat. To není snaha o nějaké rigorózní zaškatulkovávání, ale o vytvoření jakéhosi „filtru“, jenž umožní odlišit život od „neživota“. Stejně jako v případě umělé inteligence byla i zde uvedena definice toho, co si máme představit pod pojmem umělý život.

V axiomatické teorii je uplatněna kategorie hodnoty, se kterou operují různé vědní obory. Pro rozvoj živých systémů má proces valorizace a optimalizace zásadní význam. Jsou řešeny všemi školami i jednotlivci, zabývajícími se teorií samoorganizace. Čtenář se setká se jmény Eigen, Schuster, Ebeling, kteří odstartovali bouřlivý rozvoj nové vědní discipliny a otevřeli mnoho otázek, které jsou průběžně řešeny

Jednoduchý model Darwinovy evoluce implementovaný využitím metod umělé chemie nazval Kvasnička (2007) *Molekulárna darwinovská evolúcia in silico*. (Tak jsou pojmenovány simulační programy na počítači v protikladu „*in vivo*“ — „*in silico*“.) Chemostat (chemický reaktor) obsahuje „molekuly“, představované binárními řetězci, schopné replikací s pravděpodobností úměrnou jejich rychlostní konstantě replikace (fitnes;v tomto kontextu jste tento termín pro kritérium efektivity už několikrát četli.) Dynamické vlastnosti chemostatu jsou specifikovány Eigenovým řetězcem diferenciálních rovnic s jediným asymptotickým řešením, který obsahuje replikátoty s maximální fitnes. Ve studii jsou uvedeny Eigenovy replikátory, analytické řešení, algoritmy a zajímavá je metafora chemického reaktoru:
Akt chemické reakce = replikace probíhá ve třech krocích, prvním je

- náhodný výběr replikátoru *M*,
- pro takto vybraný replikátor se uskuteční s pravděpodobností úměrnou rychlostní konstantě k_{ii} vlastní proces replikace a
- vyvozeným novým replikátorem *M´* (bez mutace nebo s mutací) je nahrazen náhodně zvolený replikátor z chemostatu (tzn. že ve všech elementárních krocích se v chemostatu nachází konstantní počet replikátorů.

Replikátory představují simulátory Darwinovy evoluce a z výsledků studie plyne, že se tuto simulaci pomocí chemostatu autorovi podařilo ovládnout. Dále zjednodušený model Darwinovské evoluce na molekulární úrovni (návazně na přechozí varianty) byl opakovaně studován aplikací metod umělé chemie. Základem je opět metafora chemostatu (chemického reaktoru), v němž sekundární struktura

binárních stringů (podobných modelu RNA) určuje instrukce pro replikace. Molekulární fenotyp je interpretován jako počítačový program pro systém umělého života, který rychle zvládne replikaci (Bobrik, Kvasnička, Pospíchal 2012). (Poznámka pro zájemce: sérii dalších informací o této problematice hledejte na uvedených jménech.)

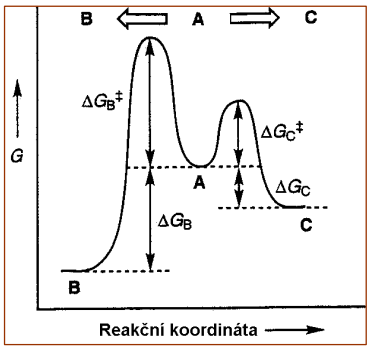
Vracíme se na první stránku tématu 4. k heslu **komplexita**: studium komplexních systémů je multidisciplinární vědní obor ve kterém jsou obsáhlé soubory experimentů kombinovány s predikcemi a popisy s využitím nových částí matematiky a s modelováním. Aplikací přístupů komplexity do supramolekulárních systémů dospívají specialisté k odpovědi na otázku až kam lze dovést chemické samosdružování.

Obor se zabývá třemi pilíři studií: supramolekulární chemií komplexních molekulárních systémů, jejich počítačovým zpracováním a matematickým vyjádřením procesů. Od propracování jednoduché složitosti čistě umělých systémů se dospívá k vytváření stavebních bloků, zdokonalování výpočetních metod a matematických řešení.

Supramolekulární chemie se zabývá výzkumem samoorganizujích se systémů, takových, které jsou schopny spontánně vytvářet definované funkční supramolekulární architektury samosdružováním svých komponent díky molekulární informace uchovávané v kovalentních partiích složek a „čtených" na supramolekulární úrovni specifickými algoritmy pro nekovalentní interakce, které se chovají jako programované chemické systémy. V tom podstatném se tyto systémy podobají procesům, které probíhají v měřítku malých molekul a obojí jsou zahrnuty v pojmu **konstituční dynamické chemie** (CDC, Constitutional Dynamic Chemistry). (J.-M. Lehn).

Koryfej supramolekulární chemie J.-M. Lehn nazval (2009) konstituční dynamickou chemii mostem mezi supramolekulární chemií a adaptivní chemií malých molekul. Charakteristikami supramolekulární chemie jsou uplatnění nekovalentních mezimolekulárních sil a molekulární rozpoznávání (MR, Molecular Recognition), katalýza a transportní procesy. Důležité je nacházení chemických systémů, v nichž se prosazuje samoorganizace, vedoucí k funkčním supramolekulárním architekturám samosdružováním komponent. O chemii (malých) molekul platí, že kovalentní vazby mezi atomy vratně zanikají a vznikají a tak jsou možné rovněž kontinuální reorganizace a výměny stavebních bloků. V CDC se uplatňuje paradigma respektování konstituční statické chemie; v té jsou generovány cílové entity, zatímco CDC je charakterizována dynamickou diverzitou, vedoucí ke změnám a k selekci. Té se přičítá úloha prosazování základních změn. Při programování samoorganizace usiluje systém o úplnou kontrolu nad vstupujícími molekulárními či supramolekulárními jednotkami, sama samoorganizace a selekce operují s dynamickou konstituční diverzitou s cílem adaptovat systém na vnitřní a vnější faktory. Lehn formuluje tyto vztahy: informace a programovatelnost, dynamika a vratnost, konstituce a strukturní diverzita, propojení adaptivní a evoluční chemie.

Syntéza organických (malých) molekul je záležitostí kineticky řízených reakcí, které vedou k nevratné tvorbě (silných) kovalentních vazeb. Reagenty, katalyzátory, rozpouštědla a podmínky se volí obezřetně s ohledem na žádoucí vysoký výtěžek produktu a s cílem stabilizovat přechodový stav reakce. Na náčrtku si připomínáme, že energeticky příhodnější je cesta k jednotlivému produktu **C** než k ostatním možným produktům **B**: **A** se mění v **C** snáze než v **B**.



Profil Gibbsovy energie známe. **A**→**C** je spjata s kinetickým, **A**→**B** s termodynamickým řízením tvorby produktů. Kovalentní chemie je nevratná a tedy řízená kineticky, zatímco dynamická kovalentní chemie a supramolekulární chemie jsou vratné a jsou pod termodynamickým řízením

Je i druhá možnost: kovalentní vazba se může tvořit a zanikat, transformovat vratně s termodynamickým řízením. Je-li ustavení rovnováhy dostatečně rychlé, poskytuje **dynamická kovalentní chemie** cestu k efektivní tvorbě produktů. (V obrázku jsou to relativní stability produktů, ΔG_B srovnáno s ΔG_C, a ne relativní velikosti bariéry *TS*, ΔG_B srovnáno s ΔG_C, co kontroluje poměr produktů.) Chemik volí v eduktech konstituční, elektronové a sterické efekty tak, aby stabilizovaly požadovaný produkt, a užije třeba přebytek jedné složky nebo odstraňuje z reakční směsi kondenzační produkt. Musí tedy detailně rozumět různým přechodovým stavům nacházejícím se na cestě ke všem možným produktům, aby v nevratné reakci dospěl ke kontrolovanému rozdělení produktů.

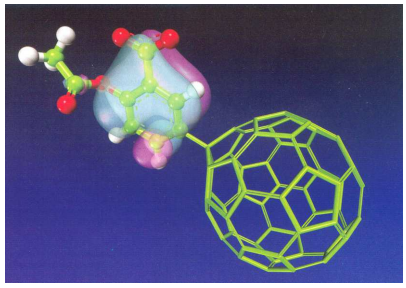
Chování, které označujeme jako kooperace, může existovat a projevovat se už na úrovni molekul, od níž vede cesta ke komplexnějším replikujícím se systémům, které jsou podřízeny chemickým a ne biologickým replikátorům. Z toho byl vyvozen náhled, že biologický trend k větší komplexitě má své kořeny v chemii a že původ evolučního procesu je možno hledat už v kinetickém základu reakcí na molekulární a atomární úrovni.

Supramolekulární chemie se zajímá o nekovalentní interakce v komplexech mezi ionty a molekulami a převažují v ní termodynamicky řízené procesy. Mnohé superstruktury nejsou dostatečně stabilní (zvláště v roztocích); dynamická kovalentní chemie má se supramolekulární chemií společné znaky: vratné vazebné procesy, vznik produktů, které jsou v kontinuální rovnováze, proces korektur nežádoucích kroků, který zajišťuje vyloučení termodynamicky nestabilních produktů V dynamické kovalentní chemii známe řadu reakcí probíhajících pod termodynamickým řízením. .

Jsou sestavovány **biomimetické katalyzátory** napodobující enzýmy (například tyrosinázu, která převádí L-tyrosin v L-DOPA, prekurzor dopaminu, jednoho z nejdůležitějších neurotransmiterů v lidském mozku). Interpretační a predikční funkci tu mají samozřejmě metody DFT a molekulové dynamiky. V literatuře potkáte dnes pojem **anorganický enzym** a dočtete se, že je schopen obsadit definované reakční centrum substrátu a kromě regioselektivity zvládá i enantioselektivitu.

Lekce berou chemici u Přírody. Ta vytváří komplexní molekulární struktury a sestavy, fungující od genové regulace a přenosu signálů k fotosyntéze a biosyntéze proteinů. Chemikům se daří (Schultz 1999) poznávat složité struktury a porozumět molekulárním mechanismům těchto procesů; a kombinací biologického základu a kombinatorické syntézy s prostředky fyzikálních věd jsou tvořiteli nových molekul s funkcemi napodobujícími přírodu, ale také s funkcemi, které příroda nezná a které jsou nové i pro samu chemii, biolékařské vědy a fyziku tuhého stavu (chemii materiálů). Ve zkratce od syntéz antibiotik a genů, nepřírodních aminokyselin zabudovaných do proteinů, k fotorezistům, supervodičům a k magnetorezistům.

V souvislosti s nanotechnologiemi zmiňme vývoj optických a elektrooptických systémů senzorů, plátky Si a Ge arsenidů aplikované v mikroelektronice a pro integrované miniaturizované biosenzory, nebo vývoj ultratenkých Au a Pt elektrod pro amperometrické biosenzory. Možná si říkáte od biologie k biologii, a v podstatě je to tak. V podrobnostech pak můžeme jít dál: biometrické praktiky kopírující supramolekulární principy plasmových membrán založených na sférických vrstvách; jsou vyvinuty bakteriemi v mimořádně náročných podmínkách a nepříznivých ekosystémech, třeba při p*H*<1,při teplotách do 110°C, v koncentrovaných roztocích solí, a navádějí vývoj ke stabilizaci lipidových membrán a jejich využití v makroskopickém měřítku. Na pořadu dne jsou transportéry léčiv do určených orgánů a



vehikula v genové terapii a genovém inženýrství, také diagnostika, vakciny, absorbovatelné systémy pro regeneraci tkání.

Obrázek na předchozí straně: Formulace léku s postupným uvolňováním v organismu lze dosáhnout jeho zavěšením také na fulleren C_{60}.

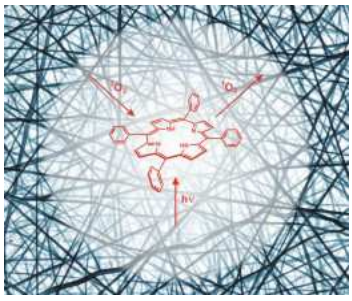
Proteiny najdete na křižovatkách všech biologických procesů včetně přenosu signálů, katalýzy, genové regulace a imunitní odpovědi. Říkáte si, jak tohle dokáží biopolymery sestávající ze dvaceti jednoduchých stavebních bloků. Významným prostředkem při zkoumání sil, které se podílejí na strukturování a skládání proteinů, na biomolekulárním rozpoznávání a katalýze, je cílově zaměřená **mutageneze**. Ta umožňuje nahrazení specifické aminokyseliny v proteinu některou z dalších devatenácti AK, a také některou nepřírodní aminokyselinou, a tak změnit funkci proteinu. Při sestrojení aminokyselin na míru se modifikují acidita, měkkost, nukleofilicita, polarizovatelnost, H-vazby i hydrofobní vlastnosti a konformace proteinu.

Nukleové kyseliny RNA a DNA jsou vzrušujícími biomolekulami, které si příroda optimalizovala biliony let. Vy víte o jejich funkci nositelů genetické informace translací jejich struktur do proteinů. Ony jsou také funkčními biomolekulami aplikovanými v nanotechnologii a v chemii materiálů . Interakcemi DNA s enzýmy (například polymerázami, lipázami ad.) dochází k replikaci, kovalentní ligaci nebo ke specifickému štěpení na nanoprostředky pro tvarování a manipulace se strukturami DNA. V posledních letech jsou nukleové kyseliny používány ke konstruování důmyslných dvou- a trojrozměrných nanostruktur se zvolenými sestavami, tvary a geometriemi. Chemici dospěli s těmi DNA cihlami a trigonálními útvary k nanoobvodům, nanopočítačům a nanostrojům. Přitom je využito daru DNA uchovávat informace k duplikacím funkcí těchto zařízení (Seman 2006).

Strojů na bázi proteinů je dnes známo už dost, ovšem DNA je pro tyto účely přitažlivou komponentou právě pro schopnost molekulárního rozpoznávání a samosdružování. Je možná dvojí koheze nukleotidů: (a) jednotlivá šroubovice drží pohromadě pospolu s jinou jedním zakončením; (b) dvě větvené molekuly jsou spojeny dvakrát. Tak vznikají robustnější 2-D uspořádání stavebních jednotek pro trojrozměrné útvary. Úspěchem v nanotechnologii je právě to samosdružování 3-D krystalů.

Když se setkáte při četbě časopisů, monografií nebo učebnic s termíny agregáty aminokyselin, vazby v umělých dvojvrstvách aniontů, biologické kalixareny, crown ethery, cyklodextriny, v lécích zakapslované enzymy, lipidové makrocykly napodobující molekulární motivy, porfyrinové proteiny a replikační reakce, templáty, transmembrány pro transport iontů kovů ad., jsou to termíny ze supramolekulární chemie. A ještě do ní patří jeden obor: chemie materiálů. Obor poměrně mladý, ale vzhledem ke svým doslova revolučním výsledkům a aplikacím už významný – a je styčným polem chemie, teoretické fyziky, elektroniky, optiky, biomediciny; významné jsou anorganicko-organické hybridní materiály, které jsou výsledkem kombinací vlastností obou stavebních jednotek. A jejich struktuře odpovídají i kombinované vlastnosti nových celků.

Příklad za nesčetné další:



Molekula porfyrinového senzitizátoru, která po excitaci světlem (*hν*) produkuje singletový kyslík ($^1O_2$).(Mosinger, Jirsák, Kubát, Lang, Mosinger 2007.)
Porfyrinové senzitizátory byly inkorporovány do anorganických materiálů typu jílů a do vláken nanotkanin. Jsou účinné již při velmi nízkých koncentracích, protože jedna molekula senzitizátoru může opakovaným přenosem energie produkovat mnoho molekul singletového kyslíku. Tyto materiály vykazují po ozáření viditelným (slunečním) světlem baktericidní účinky.

V tomto nanosvětě je chemie bez hranic. Stejné konstrukční motivy mají anorganické i organické struktury, a smíšené samosebou také, jsou součástmi a jsou funkční v biologických materiálech stejně jako ve stavebních a konstrukčních objektech, jsou

v přírodních i umělých buňkách, zprostředkovávají přenos informací, umožňují biochemikům sáhnout až na DNA.

Chemie přechází do nově otevíraných končin, kde se stýkají chemie, fyzika, matematika, biologická chemie, medicína s chemií materiálů: abyste si, byť jen přes průzor vám blízké chemie, uvědomovali jednotu světa a možnosti jejího poznávání. Ke „*kontrole uspořádání věcí v malém měřítku"* chemických systémů se chemie dostává díky svému propojení s biologií, supramolekulární chemie zasahuje do biomimetiky a struktury buněk, smazává se tradiční dělítko mezi anorganickým a organickým světem, struktury a jejich změny počítá kvantová chemie, a molekulární architekturu umožňují konstruovat matematické obory, topologie a geometrie. Samosdružování stavebních jednotek v biologických i v syntetických systémech je maximálně ekonomické díky informačním procesům spjatým s přenosem entropie: teorie informací obsahuje booleovskou algebru, nevratnou termodynamiku, teorii deterministického chaosu, a dostáváme se do společenských věd, psychologie, umělé inteligence a filozofie. Nanomateriály, které jsou jedním z cílů nanotechnologie, mají využití v mnoha oblastech (v anglickém slangu „biotech", „nanotech", „infotech"). Kruh souvislostí se neuzavírá, naopak, bude se rozevírat do dalších oblastí přírodovědných, technických , biologických oborů a společenských věd.

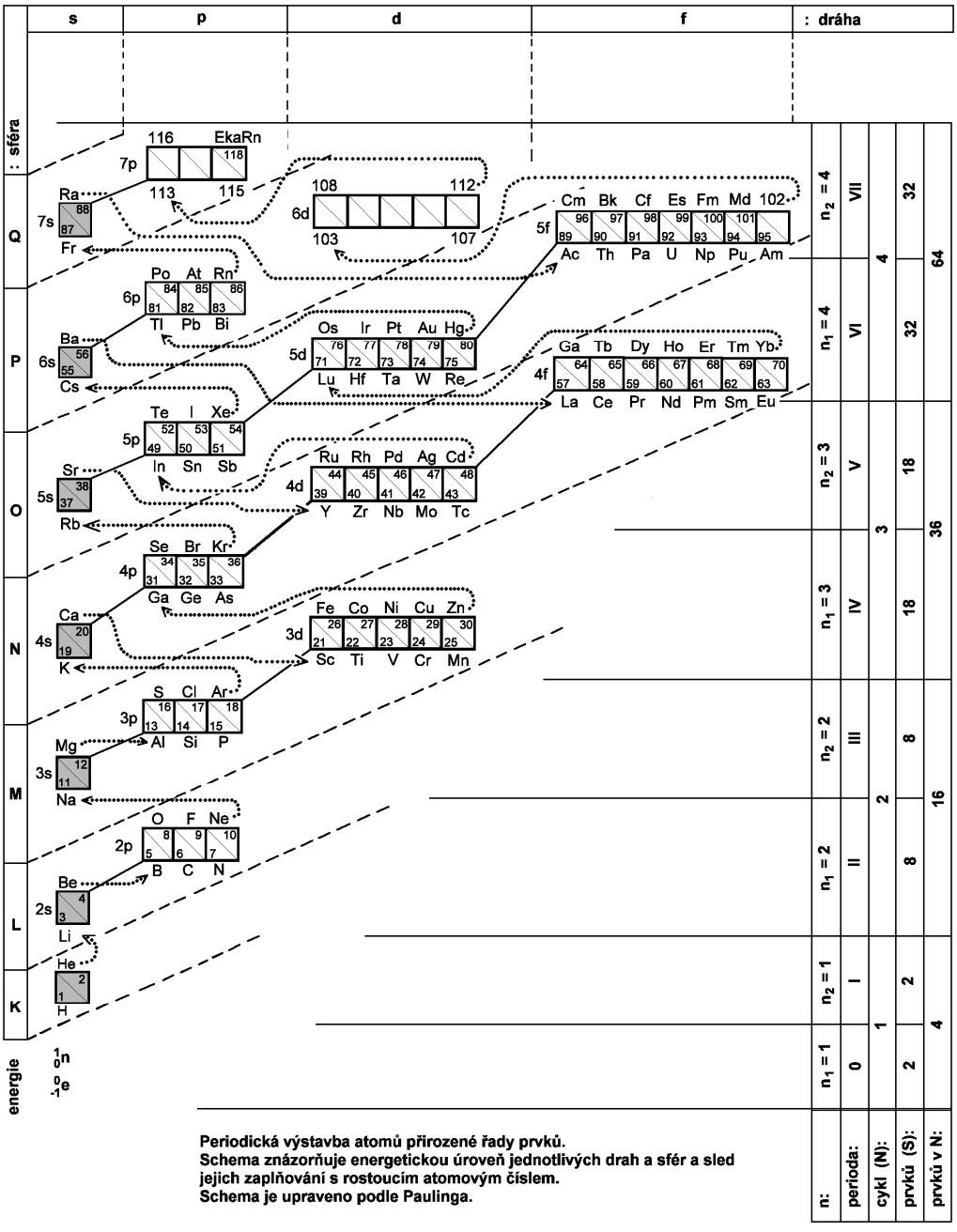
Goethe: Na počátku byl čin.

Mendělejev nemohl ve své době tušit, že jeho čin, geniálně formulovaný periodický zákon prvků a tabulka, kterou nazval „přirozená soustava prvků a její použití k udání vlastností prvků dosud neobjevených", mají svůj počátek v zákonitostech periodické výstavby elektronových obalů atomů přirozené řady prvků. O tabulce, jejíž myšlenku publikoval Pauling, platí Hoffmannova slova:

Propast mezi komplexitou studovaného objektu či jevu a porozuměním jeho entity překlenuje vytváření vhodných modelů, které popisují znaky objektu (jevu) způsobem využívajícím předtím poznané jevy. Každý model je z podstaty své definice neúplný. A je významné, že sestava komplementárních modelů může adekvátně popsat objekt (jev) v jeho celistvosti.

Celistvost uvedené tabulky-modelu hledejme v tom, že ze zákonitostí výstavby elektronových obalů atomů přirozené řady prvků plynou jejich vazebné vztahy, elementární kroky probíhající při reorganizacích valenčních stavů elektronů v průběhu reakcí a kauzálně návazné v epizodách, model atomu v molekule, způsoby donor-akceptorních vztahů a míry vzájemného ovlivňování reakčních center ve vyšších strukturních formacích, energie hraničních orbitalů, jejich interakce a důsledky, rychlosti a rovnováhy látkových přeměn i poměry solvatací, souhry s katalyzátory, vytváření intra- a intermolekulárních vazeb mezi malými molekulami i klastry. Už v obsazování elektronových obalů atomů začíná posléze spojování všech podstatných poznatků o stále širších oblastech jevů a dějů, které je prostředkem k poznávání chemie v její celistvosti.

STAVBA ELEKTRONOVÝCH OBALŮ ATOMŮ



Periodická výstavba atomů přirozené řady prvků.
Schema znázorňuje energetickou úroveň jednotlivých drah a sfér a sled jejich zaplňování s rostoucím atomovým číslem.
Schema je upraveno podle Paulinga.