

Pécsi Tudományegyetem

Természettudományi Kar

Fizikai Intézet

**Guanin-tetramerek számítógépes modellezése: extra kölcsönhatás jelenléte
a számítási módszer függvényében**



Témavezető: Dr. Paragi Gábor
egyetemi docens

Készítette: Minorics Nóra Dalma
Fizikus MSc

Pécs, 2024

Tartalomjegyzék

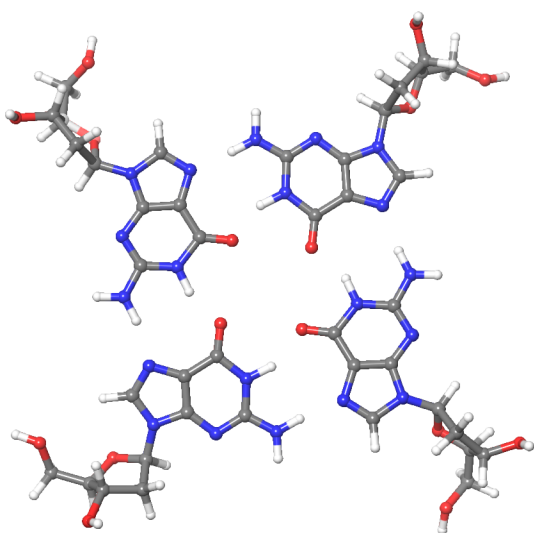
1. Bevezetés	3
2. Biológiai rendszer ismertetése	5
2.0.1. Guanin tetrád	5
2.0.2. Guanin-kvadruplex	6
2.0.3. Guanin-kvadruplexek jelentősége	7
2.1. Kooperativitás	9
3. Molekulamechanika	11
3.1. Módszer bemutatása	11
3.2. Amber erőterek	13
3.2.1. DNS-ekhez tervezett erőterek	14
3.2.2. GAFF	17
3.3. Polarizálható erőterek	19
3.3.1. AMOEBA erőtér	19
3.3.2. ReaxFF erőtér	23
3.3.3. Drude erőtér	25
3.4. Molekulamechanikai eredmények összefoglalása	27
4. Szemi-empirikus módszerek	29
4.1. Módszerek bemutatása	29
4.2. Szemi-empirikus eredmények	32
5. Kvantummechanikai eredmények	38
6. Összefoglaló	41
I. függelék: Saját eredmények	48

1. fejezet

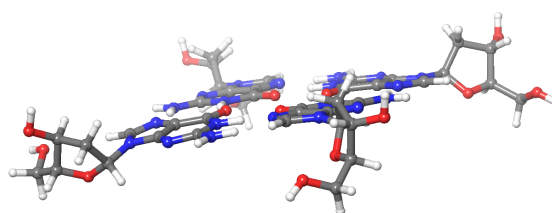
Bevezetés

Dolgozatomban egy nem hagyományos nukleinsav-struktúra, nevezetesen a guanin-kvadruplex esetében vizsgálom, hogy miként lehet ezt az extra kölcsönhatással bíró rendszert számítógépes szimulációval modellezni. A kvadruplex számos biológiai és farmakológiai jelentőséggel bíró struktúra, így szerkezeti sajátosságának mélyebb megértése fontos lehet különféle kutatási területeken.

A kvadruplex alapját egymással hidrogén-híd kötésben álló négy guanin bázist tartalmazó nukleotid alkotja. A guanin bázisok egy síkban helyezkednek el és nyolc hidrogénkötés tartja össze őket. A hidrogénkötések irányát megvizsgálva azt látjuk, hogy a donor-akceptor viszony bármely két szomszédos monomer között azonos. Korábbi kvantummechanikai szintű számítások kimutatták [9], hogy ez a szimmetria fontos szerepet játszik a guanin tetrád extra stabilitásában, amely alapvető tulajdonsága a guanin-kvadruplexeknek.



1. ábra. G-tetrád felülnézetből



2. ábra. G-tetrád oldalnézetből

Ezen felül azt is megmutatták, hogy a rendszer extra kölcsönhatási energiával bír, azaz kooperatív jelleggel rendelkezik. A kooperativitás azt jelenti, hogy a monomerek közötti összehatott kölcsönhatási energia nagyobb, mint az egyes lehetséges dimer kölcsönhatások energiájá-

nak összege. Ezt az extra kölcsönhatást a szinergia nevű mérőszám segítségével lehet számszerűsíteni, amely megmutatja a kooperatív hatások mértékét a rendszerben. Kvantummechanikai (QM) számítások szerint ennek a rendszernek a szinergiája $-20,9 \text{ kcal/mol}$ [9], ami azt jelenti, hogy a rendszer annyira stabil, mintha a nyolc meglévő hidrogénkötésen felül legalább további három is segítené a szerkezet fenntartását.

Ezen eredmények alapján a guanin tetrádok kiváló alapot nyújtanak olyan rendszerek vizsgálatára, amelyek extra kölcsönhatásokat mutatnak. Az ilyen rendszerek vizsgálata molekula-mechanikai (MM) és szemi-empirikus (SE) módszerekkel különösen fontos, hiszen a kvantummechanikai számítások nagyobb rendszerek esetén túlzottan számításigényesek.

Az MM olyan számítási eljárás, amely figyelmen kívül hagyja az atomok elektronszerkezetét, és az atomokat tömeggel és parciális töltéssel rendelkező, golyószerű részecskéként kezeli. Az atomok közti elsőrendű kötéseket harmonikus rugókkal jellemzi. Az MM különféle erőtereket alkalmaz, amelyek egy adott paraméterkészlet választását jelentik. Ezek az erőterek különböző típusú biológiai vagy kémiai rendszerekhez vannak optimalizálva, például fehérjékhez vagy nukleinsavakhoz, de léteznek általánosan alkalmazható erőterek is. A polarizálható erőterek különösen érdekesek, mivel képesek figyelembe venni a molekulák elektronfelhőinek dinamikus változásait a környezetükben lévő töltések és dipólusok hatására.

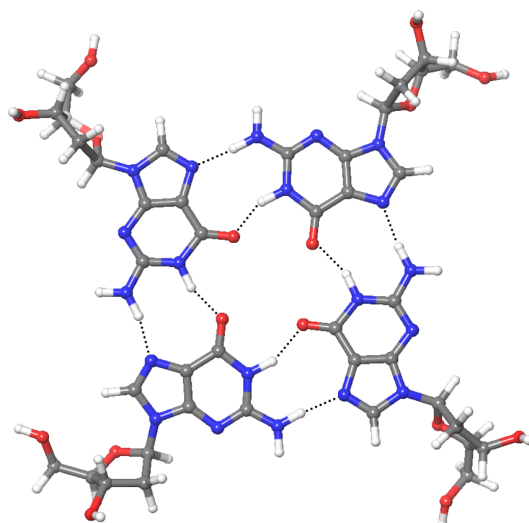
Az SE módszerek a kvantummechanika alapelveit használják, de jelentősen leegyszerűsítik a számításokat empirikus adatok bevonásával. Ezek a módszerek erőforrás tekintetében átmenetet képeznek a teljesen kvantummechanikai számítás és az MM megközelítés között. Noha a Schrödinger-egyenletet oldják meg, az SE módszerek kihagyják vagy egyszerűsítik azokat a bonyolult kvantummechanikai integrálokat, amelyek számításigényesek lennének, és helyettük kísérleti adatok vagy pontosabb QM számítások alapján meghatározott paramétereket alkalmaznak. Ezek már foglalkoznak az atomok elektronszerkezetével is, azzal a különbséggel, hogy a zárt elektronhéjak egyszerűbb leírást kapnak, míg a vegyértékelektronok részletesebb tárgyalásban részesülnek.

A kutatásomban azt vizsgálom, hogy a guanin tetrádokra jellemző kooperativitást milyen mértékben képesek leírni a különféle számítási módszerek. Az MM számításoknál specifikusan nukleinsavakra fejlesztett erőtereket, mint például az OL21 és bsc1, valamint általános erőtereket, mint a gaff2 használók. Emellett polarizálható erőterekkel, mint az AMOEBA, Drude és ReaxFF, is végzek vizsgálatokat. Továbbá, szemi-empirikus módszereket is alkalmazok (AM1, RM1, PM6, PM6-DH2, PM6-DH+, PM6-D3H4, PM7), hogy kiderüljön, ezek közül a módszerek közül melyek, milyen mértékben képesek az extra kölcsönhatás megjelenítésére.

2. fejezet

Biológiai rendszer ismertetése

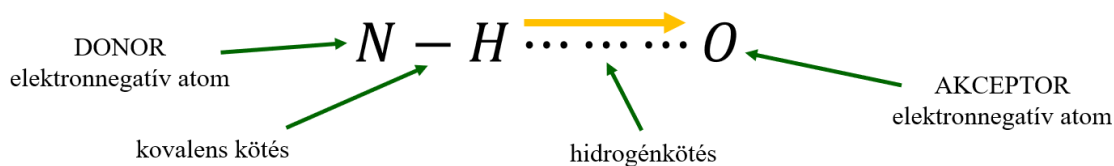
2.0.1. Guanin tetrád



3. ábra. Guanin tetrád a szerkezetet stabilizáló 8 hidrogénkötéssel

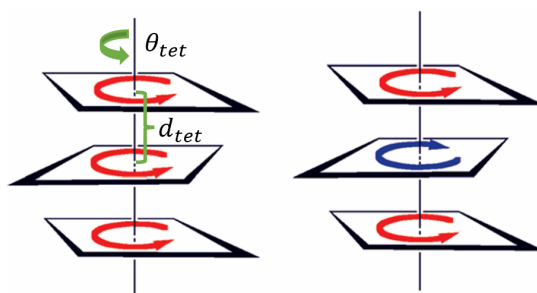
A guanin molekulák a szokásos G-C párképződés mellett képesek olyan stabil hidrogénkötés-hálózatot kialakítani, amelyet guanin tetrádnak (G_4) nevezünk. Ebben a szerkezetben négy guanin molekula egy síkban zárt gyűrűt alkotva helyezkedik el, és mindegyik molekula két hidrogénkötéssel kapcsolódik a mellette lévőhöz. Két monomer közti hidrogénkötés irányultsága azonos, melyet a kötések donor-akceptor viszonyával lehet definiálni. Egy hidrogénkötésben a donor alatt egy elektronegatív atomot értünk, amihez kovalens kötéssel kapcsolódik egy hidrogén. Ennek a hidrogénnek az akceptora egy másik szomszédos molekula elektronegatív atomja (tipikusan N vagy O), mely egy nemkötő elektronpárral rendelkező atom.

A hidrogénkötés energiája általában $5 - 7 \text{ kcal/mol}$ között változik [3], ami azt jelenti, hogy jóval gyengébb a kovalens kötésekhez képest. Ennek ellenére a hidrogénkötések rendkívül fontosak a biológiai rendszerekben, különösen a makromolekulák, például a fehérjék és a nukleinsavak térszerkezetének kialakításában.



4. ábra. Hidrogénkötés irányultsága

A guanin tetrádok egymásra rétegződhetnek, kétféle elrendezést kialakítva: paralel vagy antiparalel módon. Paralel elrendezés akkor jön létre, ha a hidrogénkötések irányultsága azonos a két egymás felett elhelyezkedő tetrádban, míg antiparalel elrendezés esetén az irányultság ellentétes. Az ilyen rétegzett tetrádrendszereket további két paraméterrel jellemezhetjük: az emelkedéssel (d_{tet}), amely a két tetrád síkja közötti távolságot adja meg, és az elfordulással (Θ_{tet}), amely a tetrádok síkjainak egymáshoz képesti elfordulását jelzi. Ha $\Theta_{tet} = 0^\circ$, akkor a tetrádok oxigénatomjai pontosan egymás fölött helyezkednek el, és a két sík közötti távolság minimális.

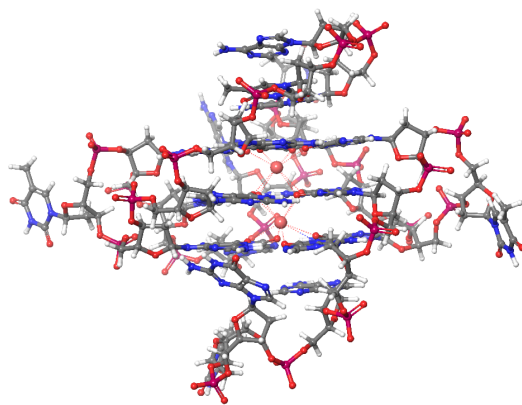


5. ábra. Paralel és antiparalel tetrádrendszerek [9]

Az emelkedés értéke jellemzően $d_{tet} = 3,0 - 3,6$ közti, míg a relatív elfordulás $\Theta_{tet} = 0^\circ - 90^\circ$ közé eső értékeket vesznek fel [15]. A 2-tetrádos rendszerek lehetséges geometriái rendkívül eltérőek lehetnek attól függően, hogy a tetrádok paralel vagy antiparalel módon helyezkednek el.

2.0.2. Guanin-kvadruplex

Guanin kvadruplexnek nevezzük azt a háromdimenziós szerkezetet, ami több guanin tetrádot foglal magában oly módon, hogy a tetrád rétegeit alkotó guanin bázisok egy szálon vagy szálaikon (lehet ez DNS illetve RNS is) helyezkednek el. Ezen szálak felcsavarodása lehetővé teszi az egymás felett elhelyezkedő tetrádok kialakulását. A kvadruplexek különböző formákban fordulhatnak elő, a szálak számától függően lehetnek uni-, bi- vagy tetramolekulárisak. Az uni-molekuláris kvadruplexek egyetlen szálból épülnek fel, míg a bimolekulárisak kettőből. Ezen rendszerek esetében az egy vagy két szál hurkokat alakít ki, melyek kulcsszerepet játszanak a szerkezet kialakításában.



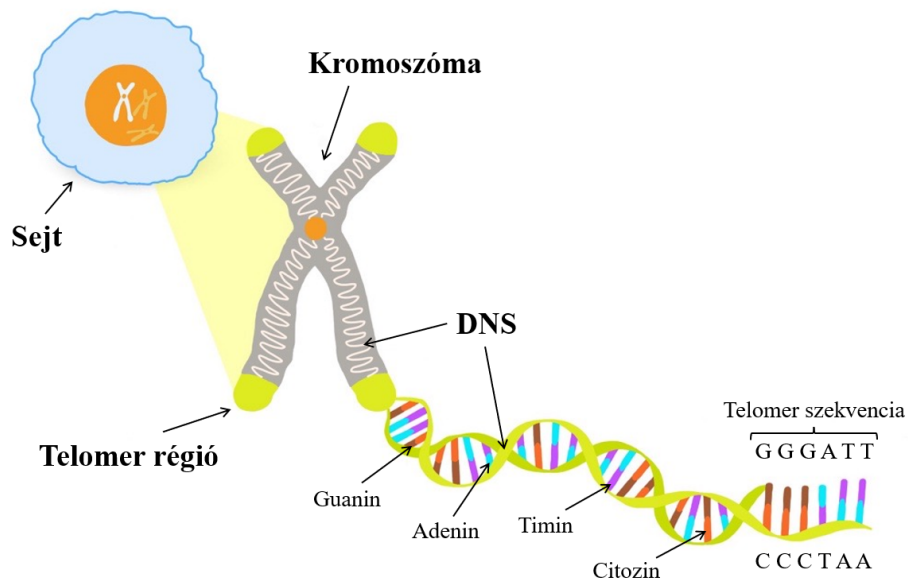
6. ábra. 3-szintes guanin-kvadruplex ionokkal

Egy G-kvadruplex guaninban gazdag központja legalább két tetrádból áll, amiket általában egy jobb-kezes spirális csavar szerkezet jellemez. A tetrádokat a nukleotidok cukor-foszfát gerince kapcsolja össze. Egy ilyen rendszer kötési energiája 3 fő részből áll: a guaninokat összekapcsoló hidrogénkötések a tetrádban, a $\pi - \pi$ kölcsönhatások a tetrádok között és a tetrádok belsejében kialakuló elektrosztatikus kölcsönhatás ionokkal.

A G-kvadruplexek így rendkívül stabil szerkezetek mind kinematikai, mind termodinamikai szempontból és sokféle módon állhatnak elő. Ezen szerkezetek stabilitását tovább növelik a tetrád középrészének közelében elhelyezkedő kationok, melyek jelenlétükkel csökkentik a tetrádok belsejében lévő oxigén-atomok negatív töltéséből fakadó elektrosztatikus taszítást [6]. Ilyen kation például a káliumion (K^+) és a nátriumion (Na^+). A kationok elhelyezkedése a méretüktől függ: a kisebb Na^+ elfér a tetrád síkjában, míg a nagyobb K^+ inkább két egymás felett elhelyezkedő tetrád között helyezkedik el, mindkettő az ismertetett struktúrák közepén. Fontos megjegyezni, hogy a kationok mozgása nem statikus a kvadruplexek belsejében, ahogy azt NMR-kísérletek is kimutatták; dinamikus kationcsere zajlik az oldószer és a kvadruplex belseje között, ami további alkalmazási lehetőségeket nyit meg, például ionvezető csatornákként [38].

2.0.3. Guanin-kvadruplexek jelentősége

A G-kvadruplexek egyik leggyakoribb előfordulása a kromoszómák telomer régióiban van. A telomerek a kromoszómák végein található ismétlődő szekvenciák, amelyek az örökítőanyag stabilitásának fenntartásában, illetve a sejtosztódás szabályozásában játszanak létfontosságú szerepet. Az emberi telomerek esetében az ismétlődő szekvencia "TTAGGG", amely számos guanin bázist tartalmaz. Minden sejtosztódás során a telomer szek-



7. ábra. Telomer régió helye és felépítése

venciák rövidülnek, mivel a DNS-polimeráz nem képes teljes mértékben lemásolni ezeket a régiókat. A telomeráz enzim felelős a telomerek meghosszabbításáért [6], és főként a szaporodó sejtekben aktív. Az enzim gátlása az egyik lehetséges módja a rákos sejtek szaporodásának megállítására, mivel ezek a sejtek túlzottan aktív telomerázzal rendelkeznek, amely lehetővé teszi a korlátlan osztódást.

A kvadruplexek kialakulása gátolhatja a telomeráz működését, mivel ezek a struktúrák blokkolják a telomer szekvenciák hozzáférhetőségét [6]. Így a G-kvadruplexek potenciális célpon-
tok lehetnek a rákterápiában, mivel ezek stabilizálásával meggátolható a telomeráz enzim mű-
ködése, ezáltal korlátozva a rákos sejtek szaporodását.

Kutatások kimutatták, hogy a rákos sejtek DNS-e átlagosan négyszer több G-kvadruplexet tartalmaz, mint az egészséges sejteké. Például tüdőrák esetében 3,7-szer, emlőrák esetében 5,4-szer, májrák esetében pedig 3,6-szer több kvadruplexet találtak. Ezeket a szerkezeteket fluo-
reszcens jelöléssel, például NBTE (tripodal cationic fluorescent probe) segítségével mutatták ki, amely alkalmas lehet a rákos sejtek azonosítására.[18]

Ezen felül mesterségesen előállított bázisokból, például xantinból vagy húgysavból is ki-
alakíthatók guanin-szerű kvadruplexek [22]. Ezek a szintetikus kvadruplexek különböző tulaj-
donságokkal rendelkeznek, és potenciálisan új biotechnológiai alkalmazásokra is alkalmasak
lehetnek, például specifikus ligandumokhoz való kötődésben vagy alternatív szerkezeti stabili-
tásban.

A G-kvadruplex struktúrák a rák mellett szerepet játszanak az öregedési folyamatokban, va-
lamint neurológiai betegségekben is. Így ezen szerkezetek jobb megértése és célzott szabályo-
zása ígéretes lehetőséget kínál a gyógyszertervezésben. [28]

2.1. Kooperativitás

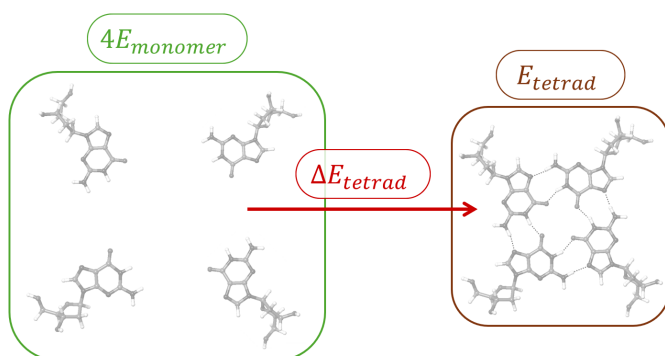
Kvantummechanikai számítások kimutatták, hogy a guanin tetrádoknál megfigyelhető egy extra kölcsönhatás, mely hozzájárul a rendszer stabilitásához. Azt találták, hogy egy guanin tetrádban a monomerek közti kölcsönhatás erősebb, mint a lehetséges dimerek (G_2) közti kölcsönhatási energiák összege [9]. Ennek a többletkölcsönhatásnak köszönhetően a guanin tetrádokat kooperatív rendszereknek nevezhetjük. Az extra kölcsönhatás mértékét szinergiaként értelmezik, amely a kölcsönhatás erejének kvantitatív jellemzésére szolgál.

A guanin tetrádban a monomerek közötti kölcsönhatási energia a következő egyenlettel számolható:

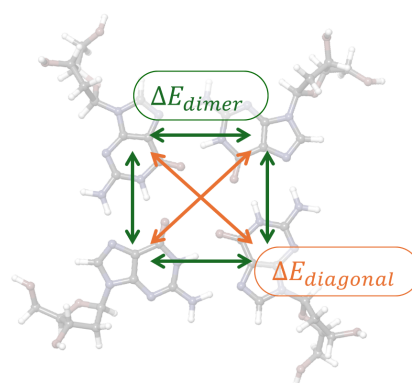
$$\Delta E_{tetrad} = E_{tetrad} - 4E_{monomer} \quad (1)$$

Az összes párkölcsönhatás összege (ΔE_{sum}) a szomszédos és átlósan elhelyezkedő guanin monomerek dimereinek kölcsönhatási energiáiból adódik, amit a következő egyenlet ír le:

$$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} \quad (2)$$



8. ábra. Tetrád kölcsönhatási energiája

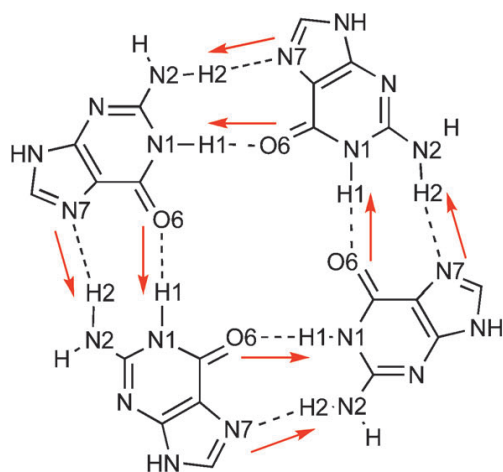


9. ábra. Szomszédos és átlósan elhelyezkedő monomerpárok kölcsönhatási energiája

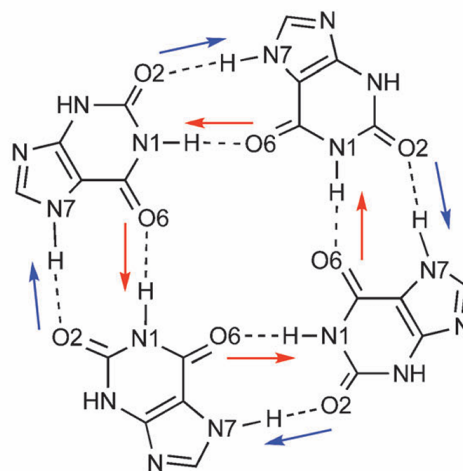
Ezután a tetrád teljes kölcsönhatási energiájából levonva a párkölcsönhatások összegét, megkapjuk a szinergiát:

$$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} \quad (3)$$

Korábbi kutatások során azt is megállapították, hogy ez a fajta kooperativitás nem figyelhető meg a guaninhoz hasonló szerkezetű xantin tetrádokban (X_4), annak ellenére, hogy ezek is 8 hidrogénkötést tartalmaznak, mint a guanin tetrádok. Továbbá, az energiaminimumhoz tartozó geometriai szerkezetek sem a guanin, sem a xantin tetrádok esetében nem teljesen síkák. Az egyik legfontosabb különbség a két rendszer között a monomerek közötti hidrogénkötések irányultságában rejlik: a G_4 rendszerben a szomszédos monomerek közötti hidrogénkötések iránya azonos, míg az X_4 esetében ellentétes.



10. ábra. Guanin tetrád [9]



11. ábra. Xantin tetrád [9]

A guanin tetrádokra jellemző extra kölcsönhatás elsősorban elektronszerkezeti okokra vezethető vissza [9]. A kvantummechanikai számítások kimutatták, hogy vákuumban a G_4 tetrád szinergiája körülbelül $-20,9 \text{ kcal/mol}$. Azonban, ha ezt a rendszert vizes közegbe helyezzük, az extra kölcsönhatás jelentősen csökken, és a szinergia értéke mindössze $1,3 \text{ kcal/mol}$ lesz. Érdekes módon a guanin tetrádok közötti kooperativitás több tetrád jelenléte esetén is megmarad, sőt tovább növelhető, ha a rendszert kationokkal is bővítjük, amelyek stabilizáló hatással bírnak.

A tetrádok kialakulási folyamatának vizsgálata során kiderült, hogy a kooperativitás már a korai fázisban megjelenik. Már három monomer hozzáadása esetén is érzékelhető ez az extra kölcsönhatás, és a rendszer növekedésével a kooperativitás egyre erősebbé válik.

További kutatások hasonló kooperativitást mutató analóg rendszerek felé is irányultak. Például, amikor a guanin tetrádok hidrogénkötéseit halogénkötésekre (X-kötésekre) cserélték, a rendszer hasonló kooperatív viselkedést mutatott [34]. A halogénkötések felfedezése több mint 150 évre nyúlik vissza, de az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb figyelmet kaptak a kémiai és biológiai kutatásokban [21].

Kvantummechanikai számítások alapján a halogénnel módosított G-tetrád ($X - G_4$) rendszerek szinergiája bróm és jód jelenlétében még a hidrogénkötéses rendszerénél is magasabb értékeket mutatott. Például a $Br - G_4$ szinergia $-23,5 \text{ kcal/mol}$, míg az $I - G_4$ esetében ez az érték $-24,9 \text{ kcal/mol}$ volt, amely magasabb stabilitást jelzett, mint a hagyományos hidrogénkötéses rendszerek esetében [34].

Mind a hidrogénkötések, mind a halogénkötések stabilitása több tényező kombinációján alapul, ideértve az elektrosztatikus vonzást, a diszperziós erőket, a polarizációt és a töltésszeparációt. Mindkét kötéstípus hasonló szerkezeti jellemzőkkel bír, és a kvantummechanikai számítások azt is kimutatták, hogy mindkét esetben jelentős a kötések kovalenses karaktere, amely a vegyértékelektronok donor-akceptor viszonyából ered [33].

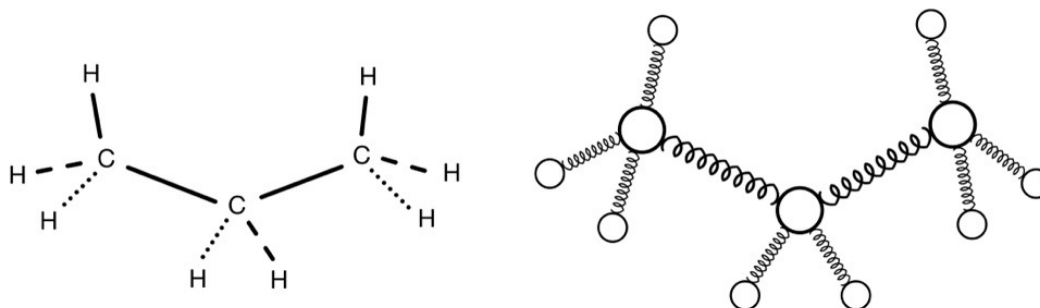
3. fejezet

Molekulamechanika

3.1. Módszer bemutatása

A molekulamechanika (MM) egy olyan számítógépes szimulációs technika, amelyet széles körben alkalmaznak a fizika, kémia, biológia, anyagtudomány és gyógyszerkutatás területén, hogy modellezzék a molekulák szerkezetét, dinamikáját és kölcsönhatásait. Segítségével megérthetjük az atomok és molekulák viselkedését, valamint előrejelezhetjük a komplex rendszerek különféle fizikai és kémiai tulajdonságait.

Míg a molekuláris rendszerek pontos leírását a kvantummechanika biztosítja, a sokatomos rendszerek kvantumos szintű modellezése gyakran rendkívül költséges és időigényes. A molekulamechanika ennek áthidalására született meg: a klasszikus mechanika alapelveit alkalmazza az atomok mozgásának és kölcsönhatásainak leírására. Ebben a megközelítésben az atomok elektronszerkezetét nem vesszük figyelembe, helyette az atomok és molekulák egyetlen parciális töltéssel rendelkeznek, amely az elektronok és magok össztöltését képviseli. Az atomokat továbbá tömeg és van der Waals kölcsönhatásokkal leírt méret jellemzi. Az MM-ben az atomok közötti elsőrendű kötések és a kölcsönhatások harmonikus rugók formájában jelennek meg, ami lehetővé teszi a különféle molekuláris elrendeződések egyszerű számítását.



12. ábra. Molekulamechanikai modell

Egy adott molekula elektronszerkezetének energiáját különböző magelrendeződés esetén a potenciális energia felülettel (PES) jellemezzük, amely az atomok elrendeződéséhez rendelt

energiát ábrázolja [6]. Egy adott PES alakját a molekula szerkezeti paraméterei határozzák meg, mint például a kötéshossz, a kötési szögek, és a torziós szögek. Az MM egyik alapvető célja a molekulák szerkezeti stabilitásának és energetikai viselkedésének megértése ezen paraméterek alapján.

A rendszer egy geometriai elrendeződéséhez tartozó energiáját két komponensre bonthatjuk az MM számolás során: az egyik komponens a kötésekkel kapcsolatos tulajdonságokat foglalja magában, míg a másik az egyéb kölcsönhatásokat:

$$E = E_{bonded} + E_{non-bonded} \quad (1)$$

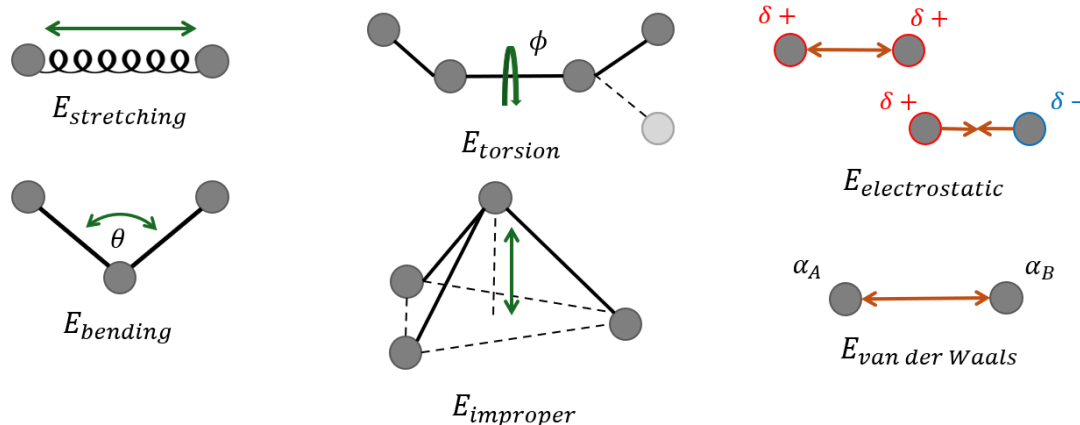
A kötéssel kapcsolatos energia az alábbi tagokból tevődik össze:

$$E_{bonded} = E_{stretching} + E_{bending} + E_{torsion} + E_{improper} \quad (2)$$

Az első tag a kötések jellemző harmonikus rugók megnyúlását írja le, a második a két kötés által bezárt szög változását jellemzi. A harmadik tag egy kötéstengely körüli elfordulást ír le, a negyedik pedig, egy atom egy síkból való kiemelkedését jellemzi.

A nem kötésekkel kapcsolatos komponens az elektrosztatikus és a van der Waals kölcsönhatásokból adódó tagokat foglalja magában:

$$E_{non-bonded} = E_{electrostatic} + E_{vdW} \quad (3)$$



13. ábra. Molekulamechanikai energiatagok szemléltetése

Az atomok közötti kölcsönhatások erősségét, a parciális töltéseket és egyéb paramétereket egy ún. erőter (force field, FF) írja le, amely az adott rendszerben érvényes energiafüggvényeket és a kölcsönhatásokat meghatározó egyenleteket tartalmazza. Számos különböző erőter létezik, melyeket kifejezetten különböző típusú molekulákhoz fejlesztettek ki, mint például fehérjékhez, nukleinsavakhoz vagy kisebb szerves molekulákhoz. Az erőterek megfelelő paraméterezése elengedhetetlen a pontos számításokhoz, amit általában kísérleti adatokkal vagy

kvantummechanikai számításokkal határoznak meg.

A molekulamechanika egyik legnagyobb előnye a kvantummechanikai módszerekkel szemben az egyszerűsége és hatékonysága. Míg a kvantummechanikai számítások praktikusán néhány száz atomos rendszerekre korlátozódnak, a molekulamechanika segítségével akár több 10 000 atomos rendszerek is kezelhetők, ami különösen fontos például a fehérjék vagy más biomolekulák vizsgálatánál. A molekulamechanikai szimulációk viszonylag gyorsak és hatékonyak, így ideálisak nagyméretű molekuláris rendszerek geometriai vizsgálatához, dinamikai szimulációkhoz és más molekuláris tulajdonságok becsléséhez.

Azonban a molekulamechanikának is vannak korlátai. Az MM az atomok egyensúlyi geometriai elrendeződésén alapul és nem írja le megfelelően a kémiai reakciók során bekövetkező elektronátalakulásokat [10]. Az elektronok explicit figyelembe vétele nélkül a dipólusmomentumok és az elektronfelhők eloszlása sem modellezhető, ami korlátozza a molekulák kémiai reakcióképességének leírását.

Bár a molekulamechanika jelentős előrelépést hozott a nagyméretű rendszerek modellezésében, sok esetben szükség van arra, hogy a kvantummechanikai elméleteket kombinálják az MM módszerével. Az úgynevezett hibrid kvantummechanika/molekulamechanika (QM/MM) technikák lehetővé teszik, hogy egy rendszer elektronikus részeit kvantummechanikai szinten, míg a környező nagyobb részeket molekulamechanikai szinten kezeljék. Ez különösen fontos például enzimek aktív centrumának vagy katalitikus reakciók leírásánál, ahol a kémiai reakciók és elektronátalakulások részletes figyelembe vétele szükséges.

A molekuladinamika (MD) a molekulamechanika egy speciális alkalmazása, amely során egy rendszer időbeli fejlődését szimulálják a Newton-féle mozgásegyenletek megoldásával. Az MD-szimulációk lehetővé teszik a rendszer dinamikai viselkedésének és időbeli változásainak megértését, például fehérjék feltekeredésének vagy ligandumok kötődésének vizsgálatát.

A molekulamechanika és kapcsolódó technikák folyamatos fejlesztése új lehetőségeket nyit meg a tudományos kutatás különböző területein. Az erőterek finomítása, a kvantummechanikai módszerekkel való integráció, valamint az új számítási algoritmusok lehetővé teszik a még nagyobb és összetettebb rendszerek gyors és pontos modellezését. A mesterséges intelligencia és gépi tanulás alkalmazása is ígéretes irány, amely segíthet az erőterek optimalizálásában, új kölcsönhatási modellek létrehozásában, és a molekuláris szimulációk gyorsításában. [11, 26]

3.2. Amber erőterek

Az AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) az egyik legismertebb és legszélesebb körben alkalmazott erőtér-család a molekuláris szimulációk területén. Eredetileg Peter Kollman és kutatócsoportja fejlesztette ki az 1980-as években, és azóta folyamatosan fejlődött, hogy különböző biológiai rendszereket és szerves molekulákat egyaránt hatékonyan tudjon kezelni. Az AMBER erőterek széles skálán alkalmazhatóak, beleértve a fehérjéket, nukleinsavakat (DNS, RNS), szénhidrátokat, lipideket, valamint általános szerves vegyületeket.

Az AMBER család részét képezi a General AMBER Force Field (GAFF) is, amelyet kifejezetten szerves kis molekulákra optimalizáltak, így lehetővé teszi ligandumok és egyéb szerves molekulák szimulációját biológiai rendszerek környezetében.

Az AMBER erőter-család nemcsak az erőtereket jelenti, hanem magát az AMBER szoftver-csomagot is, amely ezeket az erőtereket használja molekuláris dinamikai szimulációk során.

Az AMBER erőterek potenciális energiafüggvénye a következő formában írható le [7]:

$$E_{total} = \sum_{bonds} k_b(r - r_0)^2 + \sum_{angles} k_\theta(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{dihedrals} V_n[1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right] \quad (4)$$

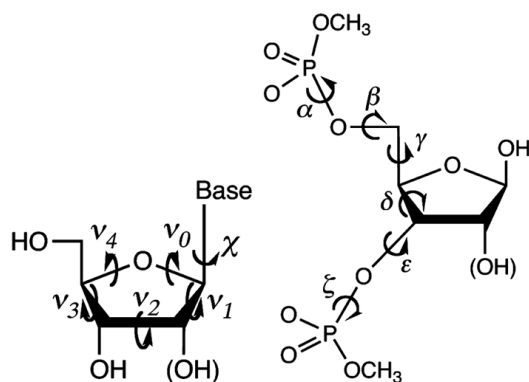
Ebben az egyenletben a $k_b, r_0, k_\theta, \theta_0, V_n, \gamma, A_{ij}, B_{ij}$ tagok mind különböző paraméterek. Itt a r_0 és θ_0 tagok az egyensúlyi geometriákhoz tartozó paraméterek, k_b, k_θ és V_n erőállandók, γ a kötéstengely körüli elfordulás szöge. Az A_{ij}, B_{ij} és q paraméterek írják le a nem kötésekből eredő potenciálokat és parciális töltéseket. Az egyenlet első tagja a rugók megnyúlásából származó energiát fejezi ki, melyben felfedezhetjük a jól ismert Hooke-törvényből származtatott potenciális energiát (k_b magába foglalja az 1/2-es szorzót). A második tag hasonló harmonikus közelítéssel a kötések által bezárt szögekből származó kölcsönhatásokat írja le, a harmadik a kötések tengelyén való, adott γ szöggel való elfordulás esetén előforduló energiaviszonyokat jellemzi. A negyedik tag összevonva tartalmazza a van der Waals kölcsönhatásokból származó energiát és az elektrosztatikus energiát.

Az AMBER erőterek egyik kulcsfontosságú jellemzője az atomok parciális töltéseinek precíz meghatározása. Ezt a RESP (Restrained Electrostatic Potential) módszerrel végzik, amely kvantummechanikai szinten számított elektrosztatikus potenciálhoz illeszti az atomi töltéseket [32]. Ez a módszer lehetővé teszi a molekuláris elektroneloszlás finomabb modellezését [2], azonban nagy rendszerek esetén számításigényes lehet. A parciális töltések fontos szerepet játszanak a biomolekulák (pl. fehérjék, nukleinsavak) pontos szimulációjában, mivel jelentős hatással vannak az elektrosztatikus kölcsönhatásokra és a solvatációs energiákra.

3.2.1. DNS-ekhez tervezett erőterek

Az AMBER erőterek fejlődésével lehetővé vált a DNS és RNS molekulák pontos szimulációja, akár mikroszekundumos időtartamú molekuladinamikai vizsgálatok során. Az eredeti parm94 erőteret továbbfejlesztették parm98 és parm99 változatokra, majd két jelentős irányzat alakult ki, amelyek kifejezetten DNS modellezésére optimalizáltak [8].

Az egyik irány vezetője az Orozco csoport és a nevét a Barcelona Supercomputing Center-ről kapta (bsc). A bsc0 2007-ben lett publikálva és a parm99 kiegészítése az α és γ kötési szögek továbbfejlesztésével. 2015-ben megjelent a bsc1, mely alapja a bsc0 és új módon írja le a glikozidos elfordulási szöget (χ) és az ϵ, ζ kötési szögeket. A kutatások másik irányát több



14. ábra. Különböző torziós szögek elhelyezkedése [4]

cseh kutatócsoport alkotja és ennek az elnevezése tartalmazza az "OL" tagot, ami arra a városra utal, ahol a paramétereket meghatározták ezen erőterek esetében, e város neve pedig Olomouc. A fejlesztések alapját itt is a parm99-es erőter adta és hasonló módon az ϵ , ζ kötési szögeket és a glikozidos elfordulási szöget (χ_{OL4}) pontosították. Továbbá a β kötési szöget is módosították, a Z-DNS jobb leírásának érdekében. Az OL15-ös paramétercsoport: parm99 + bsc0 + χ_{OL4} + ϵ/ζ_{OL1} + β_{OL1} . Az eredeti 1995-ös erőterhez viszonyítva az OL15 tartalmazza a teljes egydimenziós paraméterezését a DNS-gerinc potenciáljának meghatározásához. A legújabb, OL21 erőter továbbfejlesztette az α és γ torziós szögek paraméterezését, javítva a rendszer stabilitását hosszabb szimulációk során is.

Saját munkám során egy humán DNS G-kvadruplex struktúrának egy kivágott szeletét alkalmaztam. Az eredeti szerkezet egy NMR által meghatározott paralel G-kvadruplex, amelynek PDB azonosítója 1XAV. A Schrödinger Maestro szoftver segítségével kivágtam egy guanin tetrád réteget, amely a guanin bázisokon kívül a kapcsolódó cukormolekulákat is tartalmazta. A guanin tetrád végeit hidrogénatomokkal zártam le, hogy megőrizsem a molekuláris egységet, és semlegesítsem a rendszert, így kiküszöbölve a nem kívánt elektrosztatikus kölcsönhatásokat, amelyek zavarhatnák a tetrád szinergiájának vizsgálatát.

Az AMBER szoftvercsomagban a LEaP segítségével paramétereztem a rendszert az OL21 és bsc1 erőterekkel. A geometriai optimalizációt követően kiszámítottam a különböző monomerek, dimerek és a teljes tetrád energiáit. Ezek segítségével és a (1), (2) és (3)-es összefüggések felhasználásával meghatároztam a rendszer szinergiáját.

Az OL21 és bsc1 erőterek eredményeit az alábbi táblázatok mutatják be, összehasonlítva a tetrádok közötti energia-komponenseket és kölcsönhatásokat.

1. táblázat. bsc1-el számolt energiaértékek

bsc1	Szerkezetet alkotó monomerek saját, független energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-78,312	-76,225	-77,007	-77,694	-377,37	-68,132
Dimer ₍₁₋₂₎	-78,312	-76,225	-	-	-170,59	-16,053
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-76,225	-77,007	-	-169,10	-15,868
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-77,007	-77,694	-171,29	-16,589
Dimer ₍₄₋₁₎	-78,312	-	-	-77,694	-172,17	-16,164
Diagonál ₍₁₋₃₎	-78,312	-	-77,007	-	-156,94	-1,621
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-76,225	-	-77,694	-155,74	-1,821
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -68,116 \text{ kcal/mol}$						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -0,016 \text{ kcal/mol}$						

2. táblázat. OL21-el számolt energiaértékek

OL21	Szerkezetet alkotó monomerek saját, független energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-80,145	-78,995	-79,552	-79,852	-388,80	-70,296
Dimer ₍₁₋₂₎	-80,145	-78,995	-	-	-174,81	-15,670
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-78,995	-79,552	-	-174,06	-15,513
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-79,552	-79,852	-175,75	-16,346
Dimer ₍₄₋₁₎	-80,145	-	-	-79,852	-175,84	-15,843
Diagonál ₍₁₋₃₎	-80,145	-	-79,552	-	-164,47	-4,773
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-78,995	-	-79,852	-160,95	-2,103
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -70,248 \text{ kcal/mol}$						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -0,048 \text{ kcal/mol}$						

A kapott eredmények alapján elmondható, hogy sem az OL21, sem a bsc1-es erőter nem tudja megfelelően jellemezni a rendszerünket, hiszen egyik sem tudja kimutatni az extra kölcsönhatás jelenlétét. Mindkét erőter hasonló interakciós energiákat határoz meg, a tetrad esetében $-68-70 \text{ kcal/mol}$ -t, dimerek esetében $-15-16 \text{ kcal/mol}$. Jelentősebb különbség csak a diagonális párok interakciós energiája között figyelhető meg, ugyanis bsc1 esetén ezek értéke $-1,6$ és $-1,8 \text{ kcal/mol}$, OL21 esetén viszont ezek $-2,1$ és $-4,8 \text{ kcal/mol}$ -nak adódtak, ami a bsc1-es értékek 1,5-3 -szorososa.

3.2.2. GAFF

A GAFF (General AMBER Force Field) az AMBER általános erőtere, amelyet kifejezetten szerves molekulák és gyógyszerészeti vegyületek modellezésére fejlesztettek ki. A GAFF különösen hasznos, mivel rendelkezik paraméterekkel minden olyan molekulához, amely H, C, N, O, S, P és halogén (F, Cl, Br, I) elemekből áll [32]. Ezzel széles körben alkalmazható különféle rendszerekben, beleértve a fehérjéket, nukleinsavakat és kisebb szerves molekulákat is, így ideális választás a gyógyszerkutatásban és más biofizikai szimulációkban.

Bár a GAFF egyszerű egyenleteket használ, amelyek korlátozott számú atomtípust fednek le, a benne lévő paraméterek meghatározásához empirikus és heurisztikus modelleket is alkalmaz. Az atomok parciális töltéseit a RESP módszerrel illesztik a kvantummechanikai számítások alapján kapott elektrosztatikus potenciálhoz. Ez biztosítja, hogy a molekuláris szimulációkban pontosan visszaadják az elektronikus kölcsönhatásokat.

A GAFF pontosságát számos rendszer esetében ellenőrizték, és a szimulációval kapott energiaminimummal rendelkező geometriákat összehasonlították röntgenkristallográfiás mérésekkel. Az összehasonlítás során a négyzetes közepes eltérés (RMSD) mindössze $0,26 \text{ Å}$ volt [32], ami azt jelenti, hogy a GAFF kiválóan alkalmas szerkezeti tulajdonságok és geometriai paraméterek reprodukálására. Ez a magas pontosság nagyban növeli a GAFF alkalmazási lehetőségeit a gyógyszerkutatásban, különösen a ligandumkötési vizsgálatokban és a molekuláris dokkolási szimulációkban.

A GAFF összesen 35 alapvető atomtípust ismer, amelyek a molekulák atomjainak típusa, hibridizációja, aromás tulajdonságai és egyéb kémiai jellemzőik alapján vannak definiálva [32]. A GAFF emellett 22 speciális atomtípust ismer, amelyek további finomítást biztosítanak különböző molekulák modellezésében. A fluor, klór, bróm és jód mind egy-egy speciális atomtípust kapnak, amelyek megfelelően kezelik ezeknek az elemeknek az egyedi kölcsönhatásait.

A GAFF első változata 2004-ben jelent meg, amelyet 2015-ben követett a második generációs GAFF2. A GAFF2 jelentős frissítéseket hozott a kötési paraméterek terén, így jobban reprodukálhatók a magasabb szintű kvantummechanikai számításokból származó geometriák, rezgésspektrumok és potenciális energiafelületek. A kötési paraméterek mellett a GAFF2 frissítette a nem-kötési kölcsönhatások paramétereit is, így pontosabban adja vissza az ab initio számításokkal kapott kölcsönhatási energiákat, különösen a van der Waals és az elektroszta-

kus kölcsönhatások terén.

A GAFF2 használata egyre elterjedtebb a szimulációs közösségben, és a szakirodalom számos pozitív visszajelzést adott a teljesítményéről, különösen a kvantummechanikai és röntgenkrisztallográfiás adatokkal való jó egyezése kapcsán. Ez a fejlesztés lehetővé tette, hogy a GAFF2-t használó szimulációk még pontosabb képet adjanak a molekuláris rendszerekről. A következő táblázatban bemutatom a GAFF2-vel kapott eredményeket a gunanin tetrádra vonatkozóan.

3. táblázat. GAFF2-vel számolt energiaértékek

GAFF2	Szerkezetet alkotó monomerek saját, független energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-94,99	-94,08	-94,07	-94,13	-434,25	-56,98
Dimer ₍₁₋₂₎	-94,99	-94,08	-	-	-202,08	-13,01
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-94,08	-94,07	-	-201,50	-13,35
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-94,07	-94,13	-201,53	-13,33
Dimer ₍₄₋₁₎	-94,99	-	-	-94,13	-202,39	-13,27
Diagonál ₍₁₋₃₎	-94,99	-	-94,07	-	-190,99	-1,93
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-94,08	-	-94,13	-190,29	-2,08
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -56,97 \text{ kcal/mol}$						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -0,01 \text{ kcal/mol}$						

Ahogy az a táblázat is mutatja, a GAFF2 sem képes a rendszerünk megfelelő jellemzésére. Ez esetben sincs kimutatható szinergia, továbbá a kölcsönhatási energiák is kevesebbnek adódtak, mint a kimondottan nukleinsavakra tervezett erőterekkel való számolások során. Ez főként a tetrád kölcsönhatási energiája esetén van így, a szomszédos párkölcsönhatások energiái szinte visszaadják a kb. -14 kcal/mol -os értéket, melyet két hidrogénkötés esetén várnánk.

3.3. Polarizálható erőterek

Az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb igény mutatkozott a hagyományos, fix töltéseken alapuló erőterek továbbfejlesztésére olyan módszerek kidolgozásával, amelyek lehetővé teszik a molekulák közti polarizációs hatások figyelembevételét. A polarizálható erőterek nagy előrelépést jelentenek a molekuláris kölcsönhatások pontosabb modellezésében, különösen olyan rendszerek esetén, ahol az elektrosztatikus kölcsönhatások dominálnak. A polarizálhatóság figyelembevétele számos biológiai és farmakológiai alkalmazás során jelentős pontosságjavulást eredményezhet.

3.3.1. AMOEBA erőtér

Az AMOEBA (Atomic Multipole Optimized Energies for Biomolecular Applications) erőtér a polarizálható erőterek egyik példája, amely különösen alkalmas a fehérje-ligandum kötések és az elektrosztatikus kölcsönhatások finomhangolására. Az erőteret Jay W. Ponder és munkatársai fejlesztették ki azzal a céllal, hogy javítsák a molekuláris modellezés során előállított szerkezetek és termodinamikai jellemzők pontosságát. Az AMOEBA nagy pontossággal modellezi a kis molekulák és biomolekulák polarizációs tulajdonságait, valamint a hidrogénkötések és más intermolekuláris kölcsönhatások irányfüggését.

Az AMOEBA a következő módon írja le az atomok közti kölcsönhatásokat:

$$U = U_{bond} + U_{angle} + U_{b\Theta} + U_{oop} + U_{torsion} + U_{vdW} + U_{ele}^{perm} + U_{ele}^{ind} \quad (5)$$

Ahol az első öt tag a kovalens módon kapcsolódó atomok közt létrejövő energiaviszonyokat jellemzi, míg az utolsó három a nem kötésekkel kapcsolatos van der Waals és elektrosztatikus kölcsönhatásokat határozza meg. Az AMOEBA több szempontból is eltér a klasszikus erőterektől. [23] Itt használatos egy teljesen új energiatag, a $U_{b\Theta}$, mely energetikailag jellemzi, hogy a kötéhossz és a kötések által bezárt szögek milyen összefüggésben vannak egymással. Emellett a Wilson-Decius-Cross dekompozíció használata a síkból való kitérések jellemzésére (U_{oop} , ahol oop = out of plane) és a szokásostól eltérő 14 – 7-es alakú energia kifejezés használata a van der Waals kölcsönhatásokat leíró tagban. A legjelentősebb különbség azonban, hogy a fix parciális töltések helyett polarizálható multipólusokat alkalmaz az atomok esetében. Az állandó dipólusok és kvadrupólusok lehetővé teszik a molekuláris elektrosztatikus potenciálok pontos reprodukálását, valamint az irányhatások finomhangolását a hidrogénkötések és más kölcsönhatások esetében is. A fejlesztés során célkitűzésként a kémiai pontosságot 0,5 kcal/mol értékre állították be, ami különösen fontos a fehérje-ligandum kötések modellezésénél. Az AMOEBA erőtér részletes matematikai leírását a [23] és [24]-es hivatkozások taglalják.

Az AMOEBA erőtér a különböző kovalens kötésben lévő atomokra vonatkozó energiakom-

ponenseket a következőképpen definiálja:

$$U_{bond} = K_b(b - b_0)^2 \left[1 - 2,55(b - b_0) + \frac{7}{12} \cdot 2,55(b - b_0)^2 \right] \quad (6)$$

$$U_{angle} = K_{\Theta}(\Theta - \Theta_0)^2 [1 - 0,014(\Theta - \Theta_0) + 5,6 \cdot 10^{-5}(\Theta - \Theta_0)^2 - 7,0 \cdot 10^{-7}(\Theta - \Theta_0)^3 + 2,2 \cdot 10^{-8}(\Theta - \Theta_0)^4] \quad (7)$$

$$U_{b\Theta} = K_{b\Theta} [(b - b_0) + (b' - b'_0)] (\Theta - \Theta_0) \quad (8)$$

$$U_{oop} = K_{\chi} \chi^2 \quad (9)$$

Itt a b és b_0 kötőhosszak -ben, a Θ és Θ_0 a kötőhosszak fokban, az energiák $kcal/mol$ -ban vannak kifejezve. A K_b , K_{Θ} és K_{χ} erőállandók mértékegységei pedig ezekből kifejezve adódnak. A χ szög alatt a guanint és a pentózt összekötő kötés körüli elfordulási szöget értjük, melynek neve glikozidos torziós szög. A torziós kölcsönhatásokat leíró tag, amely alakilag megegyezik a hagyományos erőterek által használt összefüggéssel:

$$U_{torsion} = \sum_n K_{n\phi} [1 + \cos(n\phi \pm \delta)] \quad (10)$$

A rövid és a nagy hatótávolságú kölcsönhatások közti átmenet jobb leírásának érdekében a torziós paraméterek meghatározása a kötésben nem részt vevő paraméterek kiszámítása után történik. A van der Waals kölcsönhatások leírásánál az általánosan használt 6 – 12 Lennard-Jones függvény helyett, az AMOEBA egy módosított 14 – 7-es függvényt használ, így az atomok közötti tasztítás kissé gyengébbnek adódik. A van der Waals kölcsönhatásokat leíró tag így a következő alakú:

$$U_{vdW}(ij) = \epsilon_{ij} \left(\frac{1,07}{\rho_{ij} + 0,07} \right)^7 \left(\frac{1,12}{\rho_{ij}^7 + 0,12} - 2 \right) \quad (11)$$

Mely tagban az ϵ_{ij} a potenciálgödör mélységét fejezi ki és $kcal/mol$ mértékegységgel rendelkezik.

$$\epsilon_{ij} = \frac{4\epsilon_{ii}\epsilon_{jj}}{(\epsilon_{ii}^{1/2} + \epsilon_{jj}^{1/2})^2} \quad (12)$$

$\rho_{ij} = R_{ij}/R_{ij}^0$, ahol a R_{ij} és R_{ij}^0 hosszak -ben vannak kifejezve. R_{ij}^0 mennyiség az i -edik és j -edik atom közti energiaminimummal rendelkező távolságot írja le.

$$R_{ij}^0 = \frac{(R_{ii}^0)^3 + (R_{jj}^0)^3}{(R_{ii}^0)^2 + (R_{jj}^0)^2} \quad (13)$$

Az AMOEBA-nál ez elektrosztatikus kölcsönhatások állandó és indukált multipólusokat is tartalmaznak. Minden állandó atomi multipólus rendelkezik monopól, dipól és kvadrupól tagokkal

is:

$$M_i = [q_i, \mu_{ix}, \mu_{iy}, \mu_{iz}, Q_{ixx}, Q_{ixy}, Q_{ixz}, \dots, Q_{izz}]^t \quad (14)$$

Itt q_i az i -edik atom közepén elhelyezkedő ponttöltést fejez ki, μ és Q pedig a dipól és a kvadrupólusokat írják le, mindkettőt Descartes-koordináta reprezentációban. t itt transzponáltat jelöl (azért kisbetűvel jelöljük, mert a T egy mátrixot fog jelölni). Az állandó elektrosztatikus kölcsönhatás két atom távolságának a függvényében:

$$U_{elec}^{perm}(r_{ij}) = M_i^t T_{ij} M_j \quad (15)$$

Ahol T_{ij} a dipólus-dipólus kölcsönhatási tenzor:

$$T_{ij} = \begin{bmatrix} 1 & \frac{\partial}{\partial x_j} & \frac{\partial}{\partial y_j} & \frac{\partial}{\partial z_j} & L \\ \frac{\partial}{\partial x_i} & \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} & \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial y_j} & \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial z_j} & L \\ \frac{\partial}{\partial y_i} & \frac{\partial^2}{\partial y_i \partial x_j} & \frac{\partial^2}{\partial y_i \partial y_j} & \frac{\partial^2}{\partial y_i \partial z_j} & L \\ \frac{\partial}{\partial z_i} & \frac{\partial^2}{\partial z_i \partial x_j} & \frac{\partial^2}{\partial z_i \partial y_j} & \frac{\partial^2}{\partial z_i \partial z_j} & L \\ M & M & M & M & O \end{bmatrix} \left(\frac{1}{r_{ij}} \right) \quad (16)$$

Az AMOEBA felhasználja a Thole-féle csillapított interakciós modellt, mely szerint minden atomhoz tartozik egy indukált dipólus is mely hozzájárul a polarizáció jobb leírásához [23]. Ezek az indukált dipólusok a külső elektrosztatikus tértől és az atomok polarizálhatóságától függően jönnek létre, a külső elektrosztatikus teret pedig az indukált dipólusok és a permanens multipólusok szuperpozíciója adja. Egy indukált dipólus által keltett elektrosztatikus tér befolyásolja a környezetében lévő polarizálható atomokat, melyek indukált dipólusa így megváltozik. Ez a folyamat addig folytatódik míg a rendszer el nem ér valamilyen statikus állapotot. Egy kulcsfontosságú része a modellnek, hogy az egymáshoz közeli polarizációs interakciók esetében egy csillapítást alkalmaz, így elkerülve a polarizációs katasztrófát, mely általában a polarizációs modellnek egy nagy gyengesége. A csillapítást egy mintavételezési függvény írja le, amely a következő alakú:

$$\rho = \frac{3a}{4\pi} e^{-au^3} \quad (17)$$

Ahol u az effektív távolság, amit az i -edik és j -edik atom távolsága, és maguk az atomok polarizálhatósága (α_i, α_j) határozza meg.

$$u = \frac{r_{ij}}{(\alpha_i \alpha_j)^{1/6}} \quad (18)$$

Az a egy mértékegység nélküli konstans, amely a mintavételezés részletességét jellemzi. Az AMOEBA erőterét általánosan használt állandó $a = 0,390$, amely egy erősebb csillapításhoz vezet, mint a Thole által javasolt eredeti érték ($a = 0,572$) [24].

Saját számolásaim során a Tinker számolóprogramot használtam az AMOEBA-s számolásaimhoz. A Tinker minimize programjával történt ezután a geometria optimalizálása. Az analyze program segítségével pedig az energiaértékek meghatározása. Ezekhez az amoeba-

bio18.prm paramétercsomagot használtam, mely tartalmazza a nukleinsavak paraméterkészletét is. Ilyen még az amoebanuc17.prm is, mely kimondottan nukleinsavakhoz van [35], de a korábbi eggyel újabb csomag és sokkal több atomtípust tartalmaz, ezért választottam saját számolásaimhoz azt.

4. táblázat. AMOEBA-val számolt interakciós energiák

AMOEBA	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-19,3354
Dimer ₍₁₋₂₎	-3,5513
Dimer ₍₂₋₃₎	-3,4677
Dimer ₍₃₋₄₎	-3,1380
Dimer ₍₄₋₁₎	-4,0937
Diagonál ₍₁₋₃₎	8,9408
Diagonál ₍₂₋₄₎	8,7952
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = 3,4853 \text{ kcal/mol}$	
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -22,8207 \text{ kcal/mol}$	

Az általam használt rendszer esetében nem volt olyan AMOEBA paraméterkészlet, mely teljes mértékben paraméterezni tudta volna a guanin tetrádot. A cukormolekula végeit, ahol lánc esetében kapcsolódna a foszfát vázhoz, hidrogénekkal zártam le és ezen atomok esetében hiányoztak a torziós és multipole paraméterek. A szerkezet minimalizálásához és energiaszámoláshoz nélkülözhetők a multipole paraméterek, de a torziósok nem. Így azokat saját magam pótoltam oly módon, hogy a Schrödinger Maestro programjának segítségével kivágtam egy monomerből azt az 5 db atom négyest, amelyekre hiányoztak a torziós adatok és a megfelelő atomok közötti kötésre frekvenciás szkennelést végezve (Gaussian szoftver) meghatároztam a különböző elfordulási értékekhez tartozó energiaértékeket, mindezt 0 – 360° között 10°-onként. Majd ezen értékekből felhasználva az AMOEBA-s torziós potenciáltagot leíró összefüggést

$$V(\phi) = \sum_n k_n (1 + \cos(n\phi - \delta_n)), \quad (19)$$

melyre alkalmazva least-square fitting-et kapjuk az alábbi kifejezést:

$$V(\phi) = k_1 \cos(\phi - \delta_1) + k_2 \cos(2\phi - \delta_2) + k_3 \cos(3\phi - \delta_3). \quad (20)$$

Felhasználva a 20-as összefüggést és a python beépített *curve_fit* függvényét a k_1 , k_2 és k_3 -as amplitúdók és a hozzájuk tartozó δ_1 , δ_2 és δ_3 fázisszögek meghatározhatóak. Ezzel a módszerrel tudtam a hiányzó torziós paramétereket pótolni, majd megkezdeni a számolásokat a tetrádra vonatkozóan.

A 6-os táblázat alapján elmondható, hogy maga a szinergiára meghatározott $-22,82$ kcal/mol-os érték nagyságrendileg visszaadja a szakirodalomban kapott értéket, a részenergiákból azonban látszik, hogy esélyesen ez csak a véletlen műve, hiszen a tetrad és dimerek kölcsönhatási energiáit rendkívül kis értéknek határozza meg. Az utóbbi esetében a számolt kölcsönhatási energia értéke egy hidrogénkötés energiáját is alig fedezi, a várt kettőtől így rendkívül elmarad. Emellett a diagonál párok közti kölcsönhatási energia egy elég erős tasztítást határoz meg, ami akár lehet annak az eredménye, hogy ez az erőter túlbecsüli a tetrad belsejében található oxigén-atomok közti elektrosztatikus tasztítást. Azonban ilyen erős tasztító kölcsönhatást más erőter esetében nem tapasztaltunk.

3.3.2. ReaxFF erőter

A ReaxFF szintén egy polarizálható erőter, melyet reaktív rendszerek jellemzésére fejlesztettek ki. Emiatt ez különbözik a hagyományos erőterektől (Amber-erőterek, CHARMM) ugyanis ezek nem képesek jellemezni az atomok és molekulák kémiai reaktivitását. A ReaxFF 2001-ben vált elérhetővé, ám ekkor csak a H és C atomokból álló rendszerek jellemzésére volt képes [30]. Később több változtatás is történt, így az erőter matematikai leírásmódja 2008-ban érte el végleges formát és azóta már majdnem 50 különféle elemből álló rendszerekhez is tartalmaz az erőter paramétereket [27].

A ReaxFF felhasználja a kötéshossz és kötés rendje közti és a kötésrend és kötés energiája közti összefüggéseket, hogy pontosan leírja, mely atomok között van, nincs, alakulhat ki vagy szűnhet meg kovalens kötés. Egy kötés rendje alatt azt a számot értjük, ahány elektronpár alakítja ki a kötést. Ez a szám továbbá egyenesen arányos az adott kötés stabilitásával is. A ReaxFF esetében a Bond Order (BO) alatt nem a hagyományos kötésrend definícióját értjük, mely csak egész értékeket vehet fel, hanem az alábbi kifejezéssel jellemezzük, mely függvénye a két atom közti távolságnak (r_{ij}):

$$\begin{aligned} BO_{ij} &= BO_{ij}^{\sigma} + BO_{ij}^{\pi} + BO_{ij}^{\pi\pi} \\ &= \exp \left[p_{bo1} \left(\frac{r_{ij}}{r_0^{\sigma}} \right)^{p_{bo2}} \right] + \exp \left[p_{bo3} \left(\frac{r_{ij}}{r_0^{\pi}} \right)^{p_{bo4}} \right] + \exp \left[p_{bo5} \left(\frac{r_{ij}}{r_0^{\pi\pi}} \right)^{p_{bo6}} \right] \end{aligned} \quad (21)$$

Itt BO_{ij} jellemzi a i -edik és j -edik atom közti kötésrendet, melyek r_{ij} távolságra vannak egymástól. Az r_0 -as tagok a különböző kötéstípusokhoz (σ , π és $\pi\pi$) tartozó egyensúlyi kötéshosszak értékei, a p_{ob} tagok pedig empirikus paraméterek. Mivel BO_{ij} az atomok közti távolságától függ, ezért folytonos függvény. Ennek fontos szerepe van az energia meghatározásánál, hiszen így a $BO_{ij}(r_{ij})$ függvény folytonosan differenciálható. Továbbá a függvény folytonossága biztosítja még a gördülékeny átmenetet a különböző erősségű σ , π és $\pi\pi$ kötéstípusok között.

Az energia általános alakja a ReaxFF esetében a következő alakú [27]:

$$E_{system} = E_{bond} + E_{over} + E_{angle} + E_{torsion} + E_{vdWaals} + E_{Coulomb} + E_{specific} \quad (22)$$

Az E_{bond} folytonos függvénye a kötéshossznak, mely jellemzi a kötések erősségét és az energiát, mely két atom közötti kötéshez szükséges. Ezen tag, illetve az E_{angle} és az $E_{torsion}$ tagok esetében fontos, hogy a kötésrend csökkenésével ezek is változzanak, illetve ha a kötésrend eléri a 0-t, ezen energiák le is nullázódnak. Az atomok túlzott koordinációja ellen szükséges az E_{over} energiatag, mely megakadályozza, hogy az egyes atomok a vegyértékszámuknál több kötést alakítsanak ki (pl. a H atom több mint egyet, vagy a C több mint négyet). Az $E_{Coulomb}$ és $E_{vdWaals}$ tagok nem függenek a kötésrendtől, így ezek külön számíthatók ki. Továbbá ezen tagok minden atompár között meg vannak határozva, még a kovalens kötésben lévők esetén is. A Coulomb-tagot jellemző energia a szokásos alakú, azonban a van der Waals kölcsönhatások leírásához ennél az erőterénél a távolság-függő Morse-potenciált használják. Ez jobb közelítést ad, mint a kvantumharmonikus oszcillátor, mert magában foglalja a kötésszakadás hatásait, például a kötetlen állapotok meglétét. Az $E_{specific}$ tag pedig az adott rendszerre jellemző sajátos hatásokat írja le, melyek lehetnek nem-kötő elektronpárokkal, konjugációval, hidrogénkötésekkel kapcsolatos korrekciók.

A ReaxFF erőter az EEM (Electronegativity Equalization Method) modellt alkalmazza az atomok töltéseinek dinamikus meghatározására, lehetővé téve így a rendszer polarizációjának kezelését. Az EEM alapelve, hogy a rendszer elektroneloszlása addig változik, amíg minden atom effektív elektronegativitása ki nem egyenlítődik. [1] Az effektív elektronegativitás (χ_i^{eff}) az atom alapvető elektronegativitásától (χ_i^0), az atom kémiai keménységétől (η_i) és töltésétől (q_i) függ:

$$\chi_i^{eff} = \chi_i^0 + \eta_i q_i \quad (23)$$

Az EEM energiakifejezése tartalmazza a Coulomb-kölcsönhatásokat és a töltések keménységétől függő hozzájárulásait:

$$E = \sum_i \chi_i^0 q_i + \frac{1}{2} \sum_i \eta_i q_i^2 + \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{R_{ij}} \quad (24)$$

Az energia minimalizálásával, figyelembevétel a töltésmegmaradást ($\sum_i q_i = Q_{total}$), a rendszer dinamikusan alkalmazkodik a polarizációs hatásokhoz, így képes modellezni a reaktív és elektrosztatikus kölcsönhatásokat [20, 1].

A ReaxFF fejlesztése során a készítőik célja, hogy a képződéshőre 4 kcal/mol , kötéshossz esetén 0,01, kötésszögek esetén 2° -nál kisebb eltérést kapjunk az irodalmi értékekhez képest [30].

Saját ReaxFF-es számolásaimhoz az Amber molekuladinamikai szoftvert használtam. Ezzel QM/MM-es számolásokon belül a teljes rendszerre egy maszkolást és ReaxFF-es erőterfájlt felhasználva lehetséges számításokat végezni.

A 5-ös táblázat alapján ez az erőter sem képes megjeleníteni az extra kölcsönhatást. Ez várható volt, hiszen a ReaxFF erőter elsősorban a kovalens kötések kialakulásának és felszakadásának leírására alkalmas. A hidrogénkötéseket azonban hiába kezeli explicit módon az erőter,

5. táblázat. ReaxFF-el számolt energiaértékek

ReaxFF	Szerkezetet alkotó monomerek saját, független energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-3603,653	-3610,283	-3609,894	-3610,055	-14897,559	-463,674
Dimer ₍₁₋₂₎	-3603,653	-3610,283	-	-	-7329,560	-115,624
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-3610,283	-3609,894	-	-7335,254	-115,077
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-3609,894	-3610,055	-7335,034	-115,085
Dimer ₍₄₋₁₎	-3603,653	-	-	-3610,055	-7329,279	-115,571
Diagonál ₍₁₋₃₎	-3603,653	-	-3609,894	-	-7214,812	-1,265
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-3610,283	-	-3610,055	-7221,563	-1,225
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -463,847 \text{ kcal/mol}$						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = 0,173 \text{ kcal/mol}$						

nem képes jellemezni az elektrosztatikai okok miatt létrejövő plusz kölcsönhatást a tetrádban. Érdekes módon a diagonál-párok kölcsönhatási energiájától eltekintve az erőter a tetrád és a dimer-párok kölcsönhatási energiáit is rendkívül túlbecsüli. Egy dimer-kölcsönhatási energiájára nagyobb értéket határoz meg, mint amit a tetrád kölcsönhatási energiája esetén várnánk. Továbbá tudjuk, hogy ezen érték valószerűtlen, hiszen a szomszédos monomereket két hidrogénkötés tartja össze, melyek energiája együttesen -14 kcal/mol körüli érték kellene, hogy legyen [36].

3.3.3. Drude erőter

A Drude-erőter egy olyan molekulaszimulációs technika, mely a rendszer polarizálhatóságát Drude-oszcillátorok alkalmazásával írja le. Így ez egy fejlettebb módszer a hagyományos additív erőterekhez képest, mivel képes figyelembe venni a dinamikus elektrosztatikai kölcsönhatásokat.

A Drude-oszcillátorok lényege, hogy a rendszer elektrosztatikus szabadsági fokának jellemzése céljából az atomot egy rugós modellel írja le. Ennek során az atomot egy pozitív atommag és egy negatív töltésű részecske alkotja, melyeket egy harmonikus rugó kapcsol össze. A pozitív mag nagyobb tömege miatt fix helyzetűnek tekinthető, míg az elhanyagolható tömegű negatív részecske mobilis, így az általuk létrehozott dipólus képes irányultságában alkalmazkodni a környezet $\vec{E}$ teréhez.

Ennek a matematikai leírásához szükség van az izotróp polarizációt leíró α -ra, mely az atom teljes töltéseloszlását (q) jellemzi, figyelembevéve a magot és a hozzá kapcsolódó Drude-oszcillátort. Az atommaghoz (q_A) és a Drude-oszcillátorához rendelt töltés (q_D) összege adja

az atom ösztöltését: $q = q_A + q_D$. Ekkor a polarizálhatóságot a

$$\alpha = \frac{q_D^2}{k_D} \quad (25)$$

összefüggés írja le. Ahol k_D a Drude-oszcillátor rugóállandója, melyet $1000 \frac{\text{kcal}}{\text{mol}^2}$ -nak tekint a módszer, minden Drude-atompárra vonatkozólag (a számolások egyszerűsítése és gyorsítása céljából) [16].

A környező $\vec{E}$ határa létrejön egy eltolás $\vec{d}$ a Drude-oszcillátor és az atommag között:

$$\vec{d} = \frac{q_D \vec{E}}{k_D} \quad (26)$$

Amely kifejezésből meghatározható az adott atomhoz tartozó indukált dipólus:

$$\vec{\mu} = \frac{q_D^2 \vec{E}}{k_D} = q_D \vec{d} = \alpha \vec{E} \quad (27)$$

A Drude-oszcillátoros leírásmódját az atomoknak a rendszert leíró potenciális energia kifejezés bővítésével lehet figyelembe venni. Az elektrosztatikus kölcsönhatásokat leíró energiatag tartalmazza a következő kifejezést [16]:

$$U_{self}(\vec{d}) = \frac{1}{2} k_D \vec{d}^2 \quad (28)$$

Pontosabban ennek a kifejezésnek egy anizotróp alakját, melyben a k_D -t egy $\vec{K}^{(D)}$ tenzorral helyettesítik. A Drude polarizációs modell esetén is használnak csillapítást a polarizációs katasztrófa elkerülésének érdekében, így a Coulomb-tag tartalmazza a következő összefüggést: [17]

$$S_{ij}(r_{ij}) = 1 - \left(1 + \frac{(a_i + a_j)r_{ij}}{2(\alpha_i \alpha_j)^{1/6}} \right) e^{-(a_i + a_j)r_{ij}/2(\alpha_i \alpha_j)^{1/6}} \quad (29)$$

Itt r_{ij} az i -edik és j -edik atomok közti távolság, α_i és α_j az egyes atomokhoz tartozó polarizáció, illetve a_i és a_j az adott atomokhoz tartozó Thole paraméter. Ezen összefüggés egyenértékű az AMOEBA esetében használt 17-es kifejezéssel [16].

Saját Drude-oszcillátoros számolásaimhoz az OPLS5 erőteret alkalmaztam. Az OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations) erőterek rendkívül népszerűek és széles körben alkalmazhatóak. Az OPLS-AA egy általános erőter, hasonlóan a GAFF-hoz. Az új OPLS5 viszont egy komolyabb erőter, mely képes kezelni a polarizációt Drude-oszcillátorok alkalmazásával és jobb leírást biztosít a fém-szerves rendszerek vizsgálatok is [31].

Az OPLS5 energiakifejezése [31]:

$$E = E_{OPLS} + \sum_{Drudes} K_D (r - r_{eq})^2 + \sum_{metal\ complexes} [E_{FLucCT} + E_{AOM} + E_{Morse}] \quad (30)$$

Itt az első tag megegyezik az GAFF által használt kifejezéssel ((4)-es összefüggés). Az egyetlen különbség, hogy az OPLS5 esetében a Coulomb-tag több töltésre van számolva, hiszen itt figyelembe kell venni, hogy az atomok pozitív magból és negatív részecskéből állnak, melyek egymással és a többi környező töltéssel is kölcsönhatnak elektrosztatikusan.

Az OPLS5 erőterrel való számolások a Schrödinger molekulamodellezési szoftverének segítségével történtek. A kapott eredmények alapján látszik, hogy ezen erőter sem tudja megjeleníteni a rendszerben lévő extra kölcsönhatást. A tetrad kölcsönhatási energiáját ez az erőter kissé alulbecsüli, de a dimer és diagonál párok kölcsönhatási energiaértékeire nagyságrendileg jó eredményeket ad.

6. táblázat. OPLS5-el (mely felhasználja a Drude modellt) számolt interakciós energiák

OPLS5 (Drude)	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-58,564
Dimer ₍₁₋₂₎	-13,498
Dimer ₍₂₋₃₎	-13,189
Dimer ₍₃₋₄₎	-14,000
Dimer ₍₄₋₁₎	-13,743
Diagonál ₍₁₋₃₎	-1,630
Diagonál ₍₂₋₄₎	-1,583
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -57,643$ kcal/mol	
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -0,921$ kcal/mol	

3.4. Molekulamechanikai eredmények összefoglalása

A 7-es táblázatban összefoglalva láthatóak a különböző erőterekkel kapott eredmények. Itt a bsc1 és az OL21-es kimondottan nukleinsavakra kifejlesztett erőter, a GAFF2 pedig egy általános erőter. Az AMOEBA, ReaxFF és OPLS5/Drude erőterek viszont már képesek a polarizációt is kezelni különböző modellek segítségével.

A táblázat alapján megállapítható, hogy a polarizációt nem kezelő erőterek képtelenek megjeleníteni az extra kölcsönhatást, azonban a párok közti kölcsönhatási energiák értékeit nagyságrendileg azonosnak határozzák meg. Ezek az értékek megegyeznek az általunk elvárattal is, hiszen szomszédos párok esetén ez az érték kb. 2 hidrogénkötés energiája, míg a diagonális párok esetében egy gyenge kölcsönhatás.

A polarizálható erőterekkel kapott eredmények rendkívül változatosak. Az AMOEBA erőterrel kapott szinergiaérték nem tűnik megbízható eredménynek, tekintve a részenergiákat, ugyanis azok jelentősen eltérnek az elméletben várt értékektől és a [9]-es cikkben meghatározott értékektől is. A ReaxFF a hagyományos erőterekhez hasonlóan nem képes megjeleníteni

7. táblázat. Molekulamechanikai szinten kapott eredményeket összefoglaló táblázat (az energiaértékek *kcal/mol*-ban vannak kifejezve)

	ΔE_{tetrad}	ΔE_{dimer} átlag	$\Delta E_{diagonal}$ átlag	ΔE_{sum}	ΔE_{syn}
bsc1	-68,132	-16,169	-1,721	-68,116	-0,016
OL21	-70,296	-15,843	-3,438	-70,248	-0,048
gaff2	-56,979	-13,240	-2,005	-56,967	-0,012
AMOEBA	-19,335	-3,563	8,868	3,485	-22,821
ReaxFF	-463,674	-115,340	-1,245	-463,847	0,173
OPLS5 (Drude)	-58,564	-13,607	-1,607	-57,643	-0,921

az extra kölcsönhatást. Érdekes módon azonban bizonyos kölcsönhatási energiákat rendkívül erősnek határoz meg, melynek oka kérdéses. Az OPLS5 a többi erőterhez hasonlóan képtelen megjeleníteni a szinergia értékét. Itt azonban a dimer és diagonál párok kölcsönhatási energiaértékei az elméletben elvárt és korábbi kvantummechanikai (DFT-s) számolások során kapott értékektől alig térnek el. Ezek alapján elmondható, hogy a Drude-modellt felhasználó OPLS5 erőter jellemzi legpontosabban a polarizálható erőterek közül a guanin tetrádot, de az extra kölcsönhatást ez sem képes kimutatni.

4. fejezet

Szemi-empirikus módszerek

4.1. Módszerek bemutatása

A molekulamechanikai (MM) eredmények megbízhatóságának felméréséhez hasznos viszonyítási alapot jelent egy pontos etalon szinergiaérték meghatározása a vizsgált rendszerhez. Az irodalmi áttekintések során említett szinergiaértékek rendszerint "ideális" rendszerekre vonatkoznak, amelyek szigorú szimmetriát és egy síkban elhelyezkedő monomereket feltételeznek. Ezzel szemben a jelen munkában vizsgált guanin tetrád szerkezet valódi, kísérletből származó rendszert reprezentál, amelyben a molekulák nem tökéletesen szimmetrikusak és kissé el is térnek az ideálistól. Ezért szükségessé vált komolyabb, akár kvantummechanikai számítások elvégzése erre a szerkezetre, hogy ezzel a specifikus geometriával is rendelkezésre álljanak etalon szinergiaértékek az összehasonlításhoz. De a komoly számolásokkal járó sűrűségfüggvény elméleten alapuló módszerek előtt nézzünk meg különböző szemi-empirikus módszereket, hiszen ezek kevésbé számolásigényesek.

A szemi-empirikus módszerek a tisztán kvantummechanikai és a molekulamechanikai számítások közötti átmenetet jelentik. Ezek az eljárások azok, melyek legegyszerűbb módon, de tárgyalják az atomok elektronszerkezetét. Téve ezt úgy, hogy a lezárt elektronhéjakra egyszerűbb leírásokat alkalmaznak, míg a vegyértékelektronokat részletesebben tárgyalják, ugyanis ezek határozzák meg az atomok reakcióképességét. A zárt elektronhéjakat csak egy potenciállal és egy összesített töltésértékkel veszik figyelembe, ehhez a kevésbé meghatározó integrálok értékeire közelítéseket alkalmaznak [29]. Ezáltal nagyobb rendszerek esetén is használhatóak ezek a módszerek, melyekre a DFT már kivitelezhetetlen lenne.

A szemi-empirikus módszerek kiindulási alapját az *ab initio* módszerek segítségével meghatározott állapot adja. Később ezen módszerek a számolások során közelítéseket alkalmaznak és empirikus módon meghatározott paramétereket, ezzel gyorsítva a számolásokat. Az empirikus paraméterek úgy vannak meghatározva (kísérleti és elméleti számolások alapján), hogy csökkentsék a közelítésekből adódó pontatlanságokat.

Eredetileg ezen módszerek paraméterezésének célja az volt, hogy az *ab initio* Hartree-

Fock eredményeket reprodukálja minimális báziskészlet használata mellett [29] (amikről tudjuk, hogy maguk sem túl pontosak). Báziskészlet alatt a kvantumkémiai számolásoknál egy olyan függvényrendszert értünk, melynek segítségével sorbafejthetőek az egy molekulában lévő elektronok elektronfüggvénye.

A legkorábbi szemi-empirikus módszerek közé tartozik az MNDO és az AM1 is, melyek mind NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) módszerek. Az AM1 módszert James J. P. Stewart fejlesztette ki az 1980-as években az Austin-i Egyetemen, hogy javítsa a korábbi MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) modell pontosságát, különösen a H-kötések és aktiválási energiák leírásában [5]. Később alakult ki a PM3, mely csak az empirikus, atommag taszítását leíró függvényben tér el az AM1-től. A báziskészlet bővítésével az *spd* alhéjakra kialakulhatott a PM6 és a PM7, melyek szinte a periódusos rendszer összes elemét képesek kezelni. A szemi-empirikus módszerek térnyerését az is mutatja, hogy 2013-ra több mint 32.000 cikk jelent meg a témában [29].

Mára a legelterjedtebb szemi-empirikus módszerek közé tartozik az AM1 (Austin Model 1) és a PM6 (Parametric Method 6). Kezdetben az AM1 csak néhány elemre volt alkalmazható, de később többre is kibővítették (például F, Al, Si, P, S, Cl, Zn, Ge, Br, I, Hg) [7]. A 2000-es évek közepére megszületett az AM1 újraparaméterezett változata, az RM1-es módszer. Ez matematikai leírásmódjában teljesen megegyezik az elődével, előnye azonban, hogy egy nagyobb és változatosabb molekulahalmazon került optimalizálásra (1736 db molekula) [25]. A PM6-nak léteznek módosított változatai (PM6-DH+, PM6-DH2, PM6-D3H4), melyek még pontosabb leírást adnak a diszperziós és hidrogénkötéses interakciókhoz. Ezek fontosak lehetnek nagyobb rendszerek vizsgálata esetében.

Az 1. generációs H-kötés korrekció (-DH1) még csak a H atom és az akceptor atom töltéseit (q_H , q_A), a köztük lévő távolságot r és a $A \cdots H - D$ kötések által bezárt Θ szöget használja fel [13].

$$E_{H-bond} = a \left[\frac{q_A q_H}{r^2} \cos(\Theta) + bc^r \right] \quad (1)$$

Itt az a , b és c konstansok. A második generációs verzió (-DH2) ezen felül két további szöget is felhasznál a kötés leírásának pontosításához. Az egyik a $R - A \cdots H$ kötésszög melyet Φ -vel jelölünk (R pedig az akceptor atomhoz kovalens kötéssel kapcsolódó atomot jelzi). A másik a Ψ torziós szög, mely magát $A \cdots H$ hidrogénkötés tengelyének körüli elfordulását jelenti. Ezek használatával a 2. generációs E_{H-bond} tag [13]:

$$E_{H-bond} = \left[a \frac{q_A q_H}{r^b} + cd^r \right] \cos(\Theta) \cos(\Phi) \cos(\Psi) \quad (2)$$

Az empirikus diszperziós és a 3. generációs hidrogénkötéses korrekciós tag (-DH+) leírását az Amber Manual részleteiben taglalja [7]. Ez alapján diszperzió korrekciós tagban megtalálható egy $\frac{1}{r^6}$ -os tag, amely a közeli-hatótávolságú taszítóerők miatt kis távolságokra csillapítva

van. A diszperziós energiatag a következő alakú:

$$E_{dis} = -s_6 \sum_{ij} f_{damp}(r_{ij}, R_{ij}^0) C_{6,ij} \frac{1}{r_{ij}^6} \quad (3)$$

melyben a s_6 egy konstans, R_{ij}^0 az i -edik és j -edik atom közti egyensúlyi távolság, r_{ij} pedig a tényleges távolság. Az egyensúlyi távolság az atomok van der Waals sugarától függ:

$$R_{ij}^0 = \frac{R_{ii}^{0^3} + R_{jj}^{0^3}}{R_{ii}^{0^2} + R_{jj}^{0^2}} \quad (4)$$

A csillapítást leíró függvény az alábbi alakú:

$$f_{damp}(r_{ij}, R_{ij}^0) = \left[1 + \exp \left(-\alpha \frac{r_{ij}}{s_R R_{ij}^0} - 1 \right) \right]^{-1} \quad (5)$$

A C_6 -os együtthatókat pedig a következő összefüggéssel lehet meghatározni:

$$C_{6,ij} = 2 \frac{(C_{6,ii}^2 C_{6,jj}^2 N_{eff,i} N_{eff,j})^{1/3}}{(C_{6,ii} N_{eff,j}^2)^{1/3} + (C_{6,jj} N_{eff,i}^2)^{1/3}} \quad (6)$$

ahol a jobb oldalon található C_6 és N_{eff} együtthatók szakirodalomból kikereshető állandók.

A hidrogénkötéses korrekciós tag a hidrogénkötést olyan atomok közötti kölcsönhatásként kezeli, amelyek képesek akceptorként vagy donorként viselkedni, függetlenül azok töltésétől. Ennek a kölcsönhatásnak a mértékét egy olyan függvény határozza meg, amely figyelembe veszi a két atom pozícióját és a hidrogénatom optimális helyzetét. A kölcsönhatás megfelelő viselkedését rövid és hosszú távolságok esetén egy csillapító függvény biztosítja.

A hidrogénkötéses korrekciót leíró energiatag [7]:

$$E_{H-bond} = \frac{C_{AB}}{r_{AB}^2} f_{geom} f_{damp} \quad (7)$$

Ahol az egyes tagokat az alábbi összefüggések határozzák meg:

$$f_{geom} = \cos(\Theta_A)^2 \cos(\Phi_A)^2 \cos(\Psi_A)^2 \cos(\Theta_B)^2 \cos(\Phi_B)^2 \cos(\Psi_B)^2 f_{bond} \quad (8)$$

$$f_{bond} = 1 - \frac{1}{1 + \exp[-60(r_{XH}/1, 2 - 1)]} \quad (9)$$

$$f_{damp} = \left(\frac{1}{1 + \exp[-100(r_{AB}/2, 4 - 1)]} \right) \left(1 - \frac{1}{1 + \exp[-10(r_{AB}/7, 0 - 1)]} \right) \quad (10)$$

$$C_{AB} = \frac{C_A + C_B}{2} \quad (11)$$

Itt C_A és C_B hidrogénkorrekciós paraméterek, az f_{geom} tagban található torziós szögek pedig

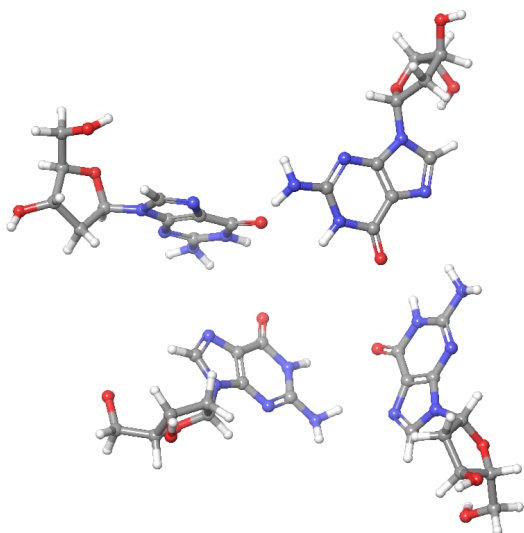
definiálva lettek egy korábbi cikkben [14].

A (-D3H4)-es módszer matematikai leírását a [37]-as forrásban lehet megtalálni. Ezen módszer kb. ötször annyi diszperziós paramétert tartalmaz, mint a korábban taglalt módszerek. Diszperziós paraméterei között már vannak vegyérték-függő paraméterek is, emellett a H-kötéses korrekció esetén is felhasználja a H2-es és H+-os módszerek előnyeit. Továbbá jelentős különbség, hogy ezen módszer folytonosan differenciálható H4 energiapotenciált használ, és igaz ez az első és második deriváltjaira is, így a geometriák optimalizálása problémamentesebb az elődökhöz képest.

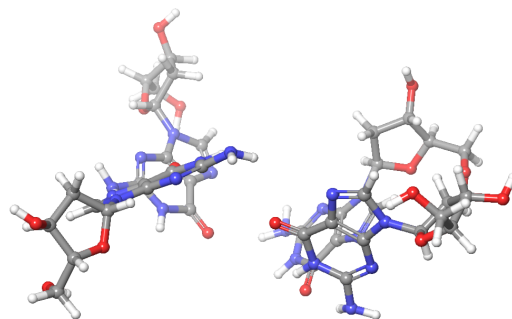
4.2. Szemi-empirikus eredmények

A szemi-empirikus számolásokhoz a Mopac számolóprogramot használtam, melyet kimondottan ezekhez a módszerekhez terveztek, így a legtöbbet számolni is tud. Én ezek közül az MNDO-d, AM1, RM1, PM6, PM6-DH2, PM6-D3H4 és PM7-es szemi-empirikus módszert használtam.

Ezek közül az optimalizáció során az MNDO-d eltért a tetrád planáris alakjától a 15. és 16. ábrákon látható módon, ezért ezzel további számolásokat nem végeztem.



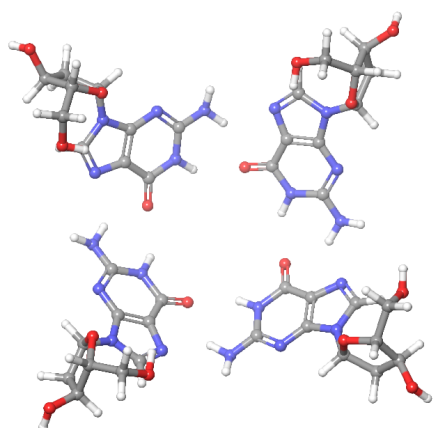
15. ábra. MNDO-d -vel optimalizált tetrád felülnézetből



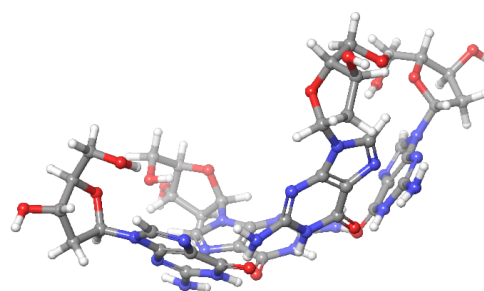
16. ábra. MNDO-d -vel optimalizált tetrád oldalnézetből

Az AM1-es módszer volt az, amellyel az optimalizáció során a tetrád felvett egy edényszerű alakot, ahogyan az a 17. és 18. ábrákon látható. A tálszerű alak ugyan jellemzi az optimális geometriáját a kvantumosan meghatározott tetrádoknak [9] (C_4 szimmetria), ennél a módszernél azonban ez a síktól való eltérés jelentős, mely okozhatja a eredmények pontatlanságát is.

Az AM1-es eredmények azt mutatják, hogy ez a módszer nem tudja a rendszerünket megfelelően jellemezni. A kölcsönhatási energiák kisebbek, mint amit várnánk a kvantumosan kapott



17. ábra. AM1-el optimalizált tetrad felülnézetből



18. ábra. AM1-el optimalizált tetrad oldalnézetből

8. táblázat. AM1-el számolt energiaértékek

AM1	Szerkezetet alkotó monomerek saját, független energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrad ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-82,735	-84,682	-84,665	-84,638	-391,176	-54,457
Dimer ₍₁₋₂₎	-82,735	-84,685	-	-	-178,116	-10,699
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-84,682	-84,665	-	-180,543	-11,197
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-84,665	-84,638	-180,457	-11,155
Dimer ₍₄₋₁₎	-82,735	-	-	-84,638	-179,115	-11,742
Diagonál ₍₁₋₃₎	-82,735	-	-84,665	-	-169,166	-1,767
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-84,682	-	-84,638	-171,206	-1,886
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -48,446 \text{ kcal/mol}$						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -6,011 \text{ kcal/mol}$						

eredmények alapján. Azonban a szinergiát gyengébben, de képes kimutatni az AM1 a legtöbb MM-i erőterrel szemben.

Az RM1-es módszernél az optimalizáció során a geometria alig tért el a síktól. Ugyan a kölcsönhatási energiák itt is alul vannak becsülve, de a szinergiára mégis jó becslést kaptunk, mely kevesebb, mint 4 kcal/mol-al tér el a referenciaként használt DFT-s irodalmi értéktől.

A PM6-os módszerek esetén az optimalizált geometriák szintén alig tértek el a síktól. Ezen módszerekkel számolt szinergiaértékek átlagosan nagyobbak, mint az AM1-essel kapott érték, ami a szemi-empirikus módszerek fejlődését is alátámasztja. Azonban a PM6-os erőternek a diszperziós és hidrogénkötésekre vonatkozó korrekciós tagokat tartalmazó verziói sem szerepelnek jobban a szinergia értékének meghatározásakor. Ezek általánosan -10 kcal/mol alatti értékeket szolgáltatnak, ami alól csak a PM6-DH2-es módszer a kivétel, mely $-13,14 \text{ kcal/mol}$ -t

9. táblázat. RM1-el számolt energiaértékek

RM1	Szerkezetet alkotó monomerek saját, független energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-132,690	-132,850	-132,340	-129,886	-586,321	-58,555
Dimer ₍₁₋₂₎	-132,690	-132,850	-	-	-274,702	-9,162
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-132,850	-132,340	-	-274,328	-9,138
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-132,340	-129,886	-272,723	-10,497
Dimer ₍₄₋₁₎	-132,690	-	-	-129,886	-271,096	-8,521
Diagonál ₍₁₋₃₎	-132,690	-	-132,340	-	-267,118	-2,087
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-132,850	-	-129,886	-264,626	-1,890
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -41,296$ kcal/mol						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -17,259$ kcal/mol						

határoz meg. Ez oly szempontból érdekes, hogy kevesebb paramétert használ a diszperzió és a hidrogénkötések pontos leírásához, mint a PM6-DH+ és PM6-D3H4, ezáltal rosszabb eredményt kéne adnia ezeknél a részletesebb módszereknél.

Összességében elmondható, hogy a PM6-os módszerekkel meghatározott kölcsönhatási energiaértékek nagyságrendileg pontosnak tekinthetők. A plusz korrekciós tagokat tartalmazó módszerek esetében a kölcsönhatási energiák kicsit nagyobbak adódnak, mint a sima PM6-os esetében.

10. táblázat. PM6-al számolt energiaértékek

PM6	Szerkezetet alkotó monomerek saját, független energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-120,217	-120,119	-119,848	-119,926	-545,892	-65,781
Dimer ₍₁₋₂₎	-120,217	-120,119	-	-	-253,383	-13,046
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-120,119	-119,848	-	-253,630	-13,663
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-119,848	-119,926	-252,805	-13,031
Dimer ₍₄₋₁₎	-120,217	-	-	-119,926	-252,695	-12,552
Diagonál ₍₁₋₃₎	-120,217	-	-119,848	-	-242,441	-2,375
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-120,119	-	-119,926	-242,444	-2,400
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -57,067$ kcal/mol						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -8,714$ kcal/mol						

11. táblázat. PM6-DH2-vel számolt energiaértékek

PM6-DH2	Szerkezetet alkotó monomerek saját, független energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-122,319	-121,552	-123,358	-123,208	-581,618	-91,181
Dimer ₍₁₋₂₎	-122,319	-121,552	-	-	-262,260	-18,388
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-121,552	-123,358	-	-264,148	-19,239
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-123,358	-123,208	-264,770	-18,205
Dimer ₍₄₋₁₎	-122,319	-	-	-123,208	-262,494	-16,966
Diagonál ₍₁₋₃₎	-122,319	-	-123,358	-	-248,347	-2,670
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-121,552	-	-123,208	-247,338	-2,579
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -78,047$ kcal/mol						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -13,134$ kcal/mol						

12. táblázat. PM6-DH+-al számolt energiaértékek

PM6-DH+	Szerkezetet alkotó monomerek saját, független energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-126,783	-126,605	-125,422	-125,201	-594,006	-89,995
Dimer ₍₁₋₂₎	-126,783	-126,605	-	-	-271,786	-18,399
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-126,605	-125,422	-	-271,285	-19,258
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-125,422	-125,201	-269,425	-18,802
Dimer ₍₄₋₁₎	-126,783	-	-	-125,201	-269,630	-17,647
Diagonál ₍₁₋₃₎	-126,783	-	-125,422	-	-255,726	-3,521
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-126,605	-	-125,201	-255,156	-3,351
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -80,977$ kcal/mol						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -9,018$ kcal/mol						

13. táblázat. PM6-D3H4-el számolt energiaértékek

PM6-D3H4	Szerkezetet alkotó monomerek saját, független energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-123,615	-123,438	-120,199	-120,347	-571,903	-84,305
Dimer ₍₁₋₂₎	-123,615	-123,438	-	-	-264,760	-17,708
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-123,438	-120,199	-	-262,163	-18,527
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-120,199	-120,347	-258,298	-17,752
Dimer ₍₄₋₁₎	-123,615	-	-	-120,347	-260,915	-16,954
Diagonál ₍₁₋₃₎	-123,615	-	-120,199	-	-246,295	-2,481
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-123,438	-	-120,347	-246,277	-2,492
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -75,913 \text{ kcal/mol}$						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -8,392 \text{ kcal/mol}$						

A PM7-el kapott eredmények alapján kijelenthető, hogy ezen módszer határozza meg a legnagyobb kölcsönhatási energiákat az összes általunk használt szemi-empirikus módszer közül.

14. táblázat. PM7-el számolt energiaértékek

PM7	Szerkezetet alkotó monomerek saját, független energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-118,076	-117,918	-114,944	-114,678	-563,876	-98,260
Dimer ₍₁₋₂₎	-118,076	-117,918	-	-	-256,843	-20,848
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-117,918	-114,944	-	-254,166	-21,304
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-114,944	-114,678	-250,121	-20,499
Dimer ₍₄₋₁₎	-118,076	-	-	-114,678	-252,942	-20,188
Diagonál ₍₁₋₃₎	-118,076	-	-114,944	-	-236,265	-3,244
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-117,918	-	-114,678	-235,372	-2,776
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -88,858 \text{ kcal/mol}$						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -9,401 \text{ kcal/mol}$						

A szemi-empirikus módszerek jobb összehasonlításának érdekében érdemes a 15-ös táblázatot nézni, ahol összefoglalva egy helyen vannak feltüntetve az egyes módszerekkel kapott ΔE_{tetrad} , ΔE_{sum} , ΔE_{syn} és átlagos párkölsönhatási energiaértékek is.

Ez alapján elmondható, hogy a szemi-empirikus módszerek fejlődésével egyre nagyobb kölcsönhatási energiákat határoznak meg az újabb módszerek. A legújabb PM7-es esetében ezen kölcsönhatási energiák nagyobbak, mint a [9]-es cikkben kvantummechanikai szinten meghatározott számok.

A legjobb eredményt az RM1-es módszer szolgáltatja, mely meglepő, hiszen ezen módszer energiakifejezése jóval egyszerűbb, mint a PM6-os módszerek bármelyikéé. Az RM1-es kölcsönhatási energiaértékek ugyan kisebbek, mint amire számítanánk elméletből, de látszik a részértékekből, hogy a módszer által meghatározott szinergiaérték tényleg az általunk vizsgált jelenséget jellemzi, hiszen a kölcsönhatási energiák nagysága egymáshoz viszonyítva megfelelő.

15. táblázat. A különböző szemi-empirikus módszerekkel kapott eredményeket összefoglaló táblázat (az energiaértékek $kcal/mol$ -ban vannak kifejezve)

	ΔE_{tetrad}	ΔE_{dimer} átlag	$\Delta E_{diagonal}$ átlag	ΔE_{sum}	ΔE_{syn}
AM1	-54,457	-11,198	-1,827	-48,446	-6,011
RM1	-58,555	-9,330	-3,032	-41,296	-17,259
PM6	-65,781	-13,073	-2,388	-57,067	-8,714
PM6-DH2	-91,181	-18,200	-2,625	-78,047	-13,134
PM6-DH+	-89,995	-18,527	-3,436	-80,977	-9,018
PM6-D3H4	-84,305	-17,735	-2,487	-75,913	-8,392
PM7	-98,260	-20,710	-6,020	-88,858	-9,401

5. fejezet

Kvantummechanikai eredmények

Az igazán pontos etalon szinergiaérték meghatározásához a rendszerünk esetében érdemes komolyabb kvantummechanikai elméleteket használni. Ilyen a sűrűség funkcionál elmélet (DFT = density functional theory) is, mely segítségével a különböző anyagok elektronszerkezete és energetikája hatékonyan vizsgálható. A módszer kiindulási pontja, hogy egy sok-elektronos rendszer alapállapotú energiája nem az összes elektron hullámfüggvényének függvénye, hanem az elektronsűrűségnek ($\rho(\vec{r})$) egy funkcionálja. Ezáltal jelentősen csökken a számolás komplexitása, mely gyorsabb számolást eredményez.

A DFT alapját a Hohenberg-Kohn-tételek adják, melyek az alapállapotú sűrűség és a magok elrendeződéséből származó külső potenciál és ezáltal az alapállapotú energia közötti egyértelmű kapcsolatot mutatja ki. Gyakorlatban a DFT számítások a Kohn-Sham egyenleteken alapulnak, melyek segédrendszert vezetnek be az elektronsűrűség meghatározásához. Ezek az egyenletek független elektronokból álló rendszert modelleznek, amelynek elektronsűrűsége megegyezik az eredeti sok-elektronos rendszerével [12].

A DFT-ben használt energia funkcionál alakja [12]:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{\text{external}}[\rho] + E_{\text{Coulomb}}[\rho] + E_{\text{XC}}[\rho] \quad (1)$$

Ezen összefüggésben a jobb oldali első tag a nem-kölcsönható rendszer kinetikus energiáját írja le, a $V_{\text{external}}[\rho]$ a magok és elektronok közötti kölcsönhatási energiát tartalmazza, $E_{\text{Coulomb}}[\rho]$ az elektron-elektron kölcsönhatásokat jellemzi és $E_{\text{XC}}[\rho]$ az ún. kicserélődési és korrelációs energiát. Ezen utolsó tag a legnagyobb kihívás, ugyanis ennek pontos formája nem ismert, ezért közelítéseket kell alkalmazni. A legismertebbek ezek közül az LDA (local density approximation) és a GGA (generalized gradient approximation). A rendszer kinetikus energiájának $T_s[\rho]$ meghatározása sem egyszerű feladat. Ezt orvosolja a Kohn-Sham formalizmus azzal, hogy a nem kölcsönható kinetikus energiát ($T_s[\rho]$) explicit módon számítja ki az orbitálokból. A maradék kinetikus energiát ($T[\rho] - T_s[\rho]$) pedig az E_{XC} tag tartalmazza, így a nehézség erre összpontosul [33].

Saját DFT-s számolásaimhoz az MN15-ös funkcionált használtam, mely egy hibrid meta-

NGA (nonseparable gradient approximation) funkcionál. Ez 59 paraméterrel rendelkezik és felhasználási területe igen sokszínű [19]. Szoftverként a Gaussian és Amber programokat használtam. A két programmal kapott értékek közti különbség oka, hogy az Amber esetében fix ciklusszámú optimalizáció zajlott, míg a Gaussian esetében akkor fejeződött be a futás, amikor teljesült az előre definiált konvergenciakritérium.

A kvantummechanikai számolások fontos és elengedhetetlen része egy báziskészlet választása. Ez határozza meg, hogy hogyan írjuk le az atomok és molekulák elektronikus hullámfüggvényeit, így jelentősen befolyásolják a számítások pontosságát is. Saját számolásaimhoz használtam egy egyszerű és gyorsabb készletet a 3-21G-t és egy komplexebb 6-311G**-t, mely már rendelkezik polarizációs és diffúz függvényekkel is.

16. táblázat. MN15-el és 3-21G bázissal számolt energiaértékek (Gaussian)

MN15 3-21G	Szerkezetet alkotó monomerek energiaértékei: [kcal/mol]				Komplex energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád ₍₁₋₂₋₃₋₄₎	-955,965	-955,964	-955,964	-955,964	-3824,091	-148,0134
Dimer ₍₁₋₂₎	-955,965	-955,964	-	-	-1911,974	-28,653
Dimer ₍₂₋₃₎	-	-955,964	-955,964	-	-1911,973	-28,726
Dimer ₍₃₋₄₎	-	-	-955,964	-955,964	-1911,973	-28,707
Dimer ₍₄₋₁₎	-955,965	-	-	-955,964	-1911,973	-28,243
Diagonál ₍₁₋₃₎	-955,965	-	-955,964	-	-1911,932	-2,022
Diagonál ₍₂₋₄₎	-	-955,964	-	-955,964	-1911,931	-2,087
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -118,438 \text{ kcal/mol}$						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -29,575 \text{ kcal/mol}$						

17. táblázat. MN15-el és 6-311G** bázissal számolt energiaértékek (Gaussian)

MN15 6-311G**	Szerkezetet alkotó monomerek energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád (1-2-3-4)	-604128,909	-604126,887	-604127,536	-604128,013	-2416601,904	-90,558
Dimer (1-2)	-604128,909	-604126,887	-	-	-1208273,197	-17,401
Dimer (2-3)	-	-604126,887	-604127,536	-	-1208271,846	-17,423
Dimer (3-4)	-	-	-604127,536	-604128,013	-1208273,206	-17,656
Dimer (4-1)	-604128,909	-	-	-604128,013	-1208274,355	-17,433
Diagonál (1-3)	-604128,909	-	-604127,536	-	-1208258,237	-1,792
Diagonál (2-4)	-	-604126,887	-	-604128,013	-1208256,723	-1,823
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -73,527$ kcal/mol						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -17,031$ kcal/mol						

18. táblázat. MN15-el és 6-311G** bázissal számolt energiaértékek (Amber)

MN15 6-311G**	Szerkezetet alkotó monomerek energiaértékei: [kcal/mol]				Szerkezet energiája: [kcal/mol]	Kölcsönhatási energia: [kcal/mol]
	monomer 1	monomer 2	monomer 3	monomer 4		
Tetrád (1-2-3-4)	-604120,588	-604118,131	-604120,641	-604121,403	-2416562,717	-81,954
Dimer (1-2)	-604120,588	-604118,131	-	-	-1208253,366	-14,647
Dimer (2-3)	-	-604118,131	-604120,641	-	-1208252,775	-14,003
Dimer (3-4)	-	-	-604120,641	-604121,403	-1208256,968	-14,924
Dimer (4-1)	-604120,588	-	-	-604121,403	-1208256,473	-14,482
Diagonál (1-3)	-604120,588	-	-604120,6410	-	-1208242,739	-1,510
Diagonál (2-4)	-	-604118,131	-	-604121,403	-1208240,933	-1,399
$\Delta E_{sum} = 4\Delta E_{dimer} + 2\Delta E_{diagonal} = -60,965$ kcal/mol						
$\Delta E_{syn} = \Delta E_{tetrad} - \Delta E_{sum} = -20,989$ kcal/mol						

6. fejezet

Összefoglaló

A guanin tetrádokban megfigyelhető extra kölcsönhatást rendkívül sokféle módszerrel próbáltam kimutatni. Ezen módszerekkel kapott eredmények elég változatosnak adódtak, ahogyan azt a 19-es táblázat is mutatja. Célom volt, hogy keressek olyan nem-kvantummechanikai szintű módszereket, melyek egyszerűbb modell alkalmazásával, de mégis tudják megfelelően jellemezni a rendszert, amelynek nehézsége a kooperatív jellege.

Molekulamechanikai szinten használtam számos klasszikus és komolyabb, polarizálható erőtereket is. Az Amber-erőterek közül a kimondottan nukleinsavakra kifejlesztett bsc1 és OL21-es erőterek a szinergia kimutatására képtelennek bizonyultak, azonban a kölcsönhatási energiaérték terén nagyságrendileg visszaadják a kvantummechanikai szinten meghatározott értékeket. Az Amber általános erőtere, a GAFF2 sem volt képes kimutatni az extra kölcsönhatás jelenlétét, továbbá a kölcsönhatási energiaértékeket is kis mértékben alulbecsüli. Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy a hagyományos erőterek nem képesek a szinergia megfelelő jellemzésére.

A polarizációt használó AMOEBA esetén kapott kölcsönhatási energiaértékek rendkívül kicsik, mely alapján a rendszerünk alig mondható stabilnak. Ehhez képest a véletlenül pontosnak tűnő szinergiaérték nagyságrendileg felülmúlja a kölcsönhatási energiákat. Ez előrelépés a hagyományos erőterekkel szemben, ugyanis azoknál az ΔE_{tetrad} és ΔE_{sum} értékek nagyságrendileg azonosak. Egy másik polarizálható erőtér a ReaxFF, az AMOEBA-val ellentétben rendkívül túlbecsüli a kölcsönhatási energiákat. Ennél az erőtérenél azonban a szinergia szintén 0 körüli értéknek adódik. Az OPLS5-ös erőtér, mely használja a Drude-féle polarizációs modellt, ugyancsak képtelen az extra kölcsönhatás kimutatására. Azonban a polarizálható erőterek közül még ez képes a tetrádunk legpontosabb jellemzésére, hiszen a kölcsönhatási energiákra a referenciához viszonyítva ez adja a legpontosabb eredményeket, a párkölcsönhatási energiák esetén kifejezetten kis eltérés látható.

A szemi-empirikus módszerek a molekulamechanikai eredményekhez képest egységesebb eredményeket szolgáltatnak. Mindegyik közülük képes megjeleníteni valamilyen mértékben a szinergiát, azonban hogy mennyire, az erősen módszerfüggő. A legrosszabb eredményt az AM1-es adta, de ez nem meglepő, hiszen ez a legrégebben kidolgozott módszer és ez rendel-

kezik a legegyszerűbb energiakifejezéssel. A PM6 és korrekciós tagokat tartalmazó verziói hasonló eredményeket produkáltak, közülük az egyetlen kiemelkedő értéket a PM6-DH2-es szolgáltatta. Ennél azonban a meghatározott szinergia nagyságrendileg alulmarad a kvantummechanikai szinten kapott etalon értéktől. A PM6, PM7-es módszereknél megfigyelhető az is, hogy a fejlettebb módszerek egyre nagyobb kölcsönhatási energiákat határoznak meg. Így a PM7-es esetében a kölcsönhatási energiák nagyobbak, mint az etalon értékek. A legnagyobb különbség a $\Delta E_{diagonal}$ értékeknél figyelhető meg, ahol a PM7-es legalább kétszeres nagyságú energiát határoz meg a többi módszer és etalon számokhoz képest. A legjobb eredményt a szemi-empirikus módszerek közül érdekes módon az RM1-es szolgáltatta. Ennek a módszernek az energiakifejezése megegyezik az AM1-esével, azonban teljesen más paraméterkészletet használ, ami esetünkben sokkal jobb eredményeket képes produkálni szinergiára vonatkozóan. A kölcsönhatási energiák értékei azonban itt is láthatóan kisebbek, mint az etalon értékek.

19. táblázat. Összefoglaló táblázat (az energiaértékek $kcal/mol$ -ban vannak kifejezve)

	ΔE_{tetrad}	ΔE_{dimer} átlag	$\Delta E_{diagonal}$ átlag	ΔE_{sum}	ΔE_{syn}
bsc1	-68,132	-16,169	-1,721	-68,116	-0,016
OL21	-70,296	-15,843	-3,438	-70,248	-0,048
gaff2	-56,979	-13,240	-2,005	-56,967	-0,012
AMOEBA	-19,335	-3,563	8,868	3,485	-22,821
ReaxFF	-463,674	-115,340	-1,245	-463,847	0,173
OPLS5 (Drude)	-58,564	-13,607	-1,607	-57,643	-0,921
AM1	-54,457	-11,198	-1,827	-48,446	-6,011
RM1	-58,555	-9,330	-3,032	-41,296	-17,259
PM6	-65,781	-13,073	-2,388	-57,067	-8,714
PM6-DH2	-91,181	-18,200	-2,625	-78,047	-13,134
PM6-DH+	-89,995	-18,527	-3,436	-80,977	-9,018
PM6-D3H4	-84,305	-17,735	-2,487	-75,913	-8,392
PM7	-98,260	-20,710	-6,020	-88,858	-9,401
MN15 (3-21G) Gaussian	-148,013	-28,582	-2,054	-118,438	-29,575
MN15 (6-311G**) Gaussian	-90,558	-17,478	-1,807	-73,527	-17,031
MN15 (6-311G**) Amber	-81,954	-14,514	-2,209	-60,965	-20,989

Molekulamechanikai szinten jelenleg egyik erőter sem bizonyult alkalmasnak a rendszerünk pontos jellemzésére. Polarizálható erőterek alkalmazásakor a kapott eredmények még szokatlanabbak voltak, mint a hagyományos, egyszerűbb erőterek esetében. A szemi-empirikus módszerek ugyan képesek kimutatni az extra kölcsönhatásokat, azonban a számértékeket általánosan alulbecsülik. Konklúzióként megjegyzendő, hogy ezeknél a módszereknél sem feltétlenül a legösszetettebb modellek adják a rendszer legjobb leírását.

Irodalomjegyzék

- [1] Rahnamoun A, Kaymak MC., Manathunga M., Götz AW., van Duin ACT., Merz KM Jr., and Aktulga HM. Reaxff/amber-a framework for hybrid reactive/nonreactive force field molecular dynamics simulations. *J Chem Theory Comput.*, 16(12):7645–7654, 2020.
- [2] Christopher I. Bayly, Piotr Cieplak, and Wendy Cornell et al. A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: the resp model. *The Journal of Physical Chemistry*, 97:10269–10280, 1993.
- [3] A.D. Buckingham, J.E. Del Bene, and S.A.C. McDowell. The hydrogen bond. *Chemical Physics Letters*, 463, 2008.
- [4] Zhang C., Lu C., Jing Z., Wu C., Piquemal JP., Ponder JW., and Ren P. Amoebe polarizable atomic multipole force field for nucleic acids. *J Chem. Theory Comput.*, 14(4):2084–2108, 2018.
- [5] Michael J. S. Dewar, Eve G. Zoebisch, Eamonn F. Healy, and James J. P. Stewart. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. am1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985.
- [6] Matúš Durec. *Predicting supramolecular interactions and properties of systems by methods of computational chemistry*. PhD thesis, Masaryk University, Faculty of Science, 2019.
- [7] P.A. Kollman et al. *Amber 2024 Reference Manual*. 2024.
- [8] Rodrigo Galindo-Murillo, James C. Robertson, Marie Zgarbová, Jiří Šponer, Michal Otyepka, Petr Jurečka, and Thomas E. Cheatham. Assessing the current state of amber force field modifications for dna. *J. Chem. Theory Comput.*, 12:4114–4127, 2016.
- [9] Célia Fonseca Guerra, Hester Zijlstra, Gábor Paragi, and F. Matthias Bickelhaupt. Telomere structure and stability: Covalency in hydrogen bonds, not resonance assistance, causes cooperativity in guanine quartets. *Chem. Eur. J.*, 17:12612–12622, 2011.
- [10] W. J. Hehre. A guide to molecular mechanics and quantum chemical calculations. *Wavefunction*, 2003.

- [11] Nicholas E. Jackson, Brett M. Savoie, Antonia Statt, and Michael A. Webb. Introduction to machine learning for molecular simulation. *J. Chem. Theory Comput.*, 19:4335–4337, 2023.
- [12] Walter Kohn and L Sham. Density functional theory. In *Conference Proceedings-Italian Physical Society*, volume 49, pages 561–572. Editrice Compositori, 1996.
- [13] Martin Korth. Third-generation hydrogen-bonding corrections for semiempirical qm methods and force fields. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 6(12):3808–3816, 2010.
- [14] Martin Korth, Michal Pitoňák, Jan Řezáč, and Pavel Hobza. A transferable h-bonding correction for semiempirical quantum-chemical methods. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 6(1):344–352, 2010.
- [15] Christopher Jacques Lech, Brahim Heddi, and Anh Tuan Phan. Guanine base stacking is g-quadruplex nucleic acids. *Nucleic Acid Research*, 41:2034–2046, 2013.
- [16] Justin A. Lemkul, Jing Huang, Benoît Roux, and Alexander D. Jr. MacKerell. An empirical polarizable force field based on the classical drude oscillator model: Development history and recent applications. *Chemical Reviews*, 116(9):4983–5013, 2016.
- [17] Pedro E. M. Lopes, Jing Huang, Jihyun Shim, Yun Luo, Hui Li, Benoît Roux, and Alexander D. Jr. MacKerell. Polarizable force field for peptides and proteins based on the classical drude oscillator. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 9(12):5430–5449, 2013.
- [18] Liu LY, Liu W, Wang KN, Zhu BC, Xia XY, Ji LN, and Mao ZW. Quantitative detection of g-quadruplex dna in live cells based on photon counts and complex structure discrimination. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59:9719–9726, 2020.
- [19] Narbe Mardirossian and Martin Head-Gordon. How accurate are the minnesota density functionals for noncovalent interactions, isomerization energies, thermochemistry, and barrier heights involving molecules composed of main-group elements? *Journal of Chemical Theory and Computation*, 12(9):4303–4325, 2016.
- [20] Wilfried J. Mortier, Swapan K. Ghosh, and S. Shankar. Electronegativity-equalization method for the calculation of atomic charges in molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 108(15):4315–4320, 1986.
- [21] Politzer P., Lane P., Concha M.C., and et. al. An overview of halogen bonding. *J Mol Model*, 13:305–311, 2007.

- [22] Gábor Paragi, Lajos Kovács, Zoltán Kupihár, János Szolomájer, Botond Penke, Célia Fonseca Guerra, and F Matthias Bickelhaupt. Neutral and positively charged new purine tetramer structures: a computational study of xanthine and uric acid derivatives. *New Journal of Chemistry*, 35:119–126, 2011.
- [23] Jay W. Ponder, Chuanjie Wu, Pengyu Ren, Vijay S. Pande, John D. Chodera, Michael J. Schnieders, Imran Haque, David L. Mobley, Daniel S. Lambrecht, Robert A. Jr. DiStasio, Martin Head-Gordon, Gary N. I. Clark, Margaret E. Johnson, and Teresa Head-Gordon. Current status of the amoeba polarizable force field. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(8):2549–2564, 2010.
- [24] Pengyu Ren and Jay W. Ponder. Polarizable atomic multipole water model for molecular mechanics simulation. *The Journal of Physical Chemistry B*, 107(24):5933–5947, 2003.
- [25] Gerd B. Rocha, Ricardo O. Freire, Alfredo M. Simas, and James J. Stewart. Rm1: A reparameterization of am1 for h, c, n, o, p, s, f, cl, br, and i. *Journal of Computational Chemistry*, 27:1101–1111, 2006.
- [26] Leif Seute, Eric Hartmann, Jan Stühmer, and Fruke Gräter. Grappa – a machine learned molecular mechanics force field. 2024.
- [27] Senftle T., S. Hong, and M. et al. Islam. The reaxff reactive force-field: development, applications and future directions. *npj Computational Materials*, 2, 2016.
- [28] Fang-Yuan Teng, Zong-Zhe Jiang, Man Guo, Xiao-Zhen Tan, Feng Chen, Xu-Guang Xi, and Yong Xu. G-quadruplex dna: a novel target for drug design. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78:6557–6583, 2021.
- [29] Walter Thiel. Semiempirical quantum–chemical methods. *WIREs Comput Mol Sci*, 4:145–157, 2014.
- [30] Adri C. T. van Duin, Siddharth Dasgupta, Francois Lorant, and William A. Godard III. Reaxff: A reactive force field for hydrocarbons. *J. Phys. Chem.*, 105:9396–9409, 2001.
- [31] Damm W., Dajnowicz S., Ghoreishi D., Yu Y., Ganeshan K., and Madin O. et al. Opls5: Addition of polarizability and improved treatment of metals. *This content is a preprint and has not been peer-reviewed*, 2024.
- [32] J. Wang, Wolf R. M., Caldwell J. W., Kollman P. A., and Case D. A. Development and testing of a general amber force field. *Journal of Computational Chemistry*, 25:1157–1174, 2004.
- [33] Lando P. Wolters and F. Matthias Bickelhaupt. *ChemistryOpen*, 1:96–105, 2012.

- [34] Lando P. Wolters, Nicole W. G. Smits, and Célia Fonseca Guerra. Covalency in resonance-assisted halogen bonds demonstrated with cooperativity in n-halo-guanine quartets.
- [35] Changsheng Zhang, Chao Lu, Zhifeng Jing, Chuanjie Wu, Jean-Philip Piquemal, Jay W. Ponder, and Pengyu Ren. Amoeba polarizable atomic multipole force field for nucleic acids. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 14(4):2084–2108, 2018.
- [36] Nyitray László és Pál Gábor. *A biokémia és molekuláris biológia alapjai*. 2013.
- [37] Jan Řezáč and Pavel Hobza. Advanced corrections of hydrogen bonding and dispersion for semiempirical quantum mechanical methods. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8(1):141–151, 2012.
- [38] P. Šket, M. Črnugelj, W. Koźmiński, and J. Plavec. *Org. Biomol. Chem.*, 2:1970–1973, 2004.

I. függelék: Saját eredmények

Dolgozatom fő célja, hogy az általam használt különböző számítási módszerek közül meghatározzam, hogy melyek képesek az extra kölcsönhatást tartalmazó guanin tetrád pontos jellemzésére. A használt számítási módszerek között vannak klasszikus molekulamechanikai erőterek, polarizálható erőterek és sokféle szemi-empirikus módszer:

- Molekulamechanikai erőterek:
 - OL21
 - bsc1
 - GAFF2
 - AMOEBA
 - ReaxFF
 - OPLS5 (Drude-type)
- Szemi-empirikus módszerek:
 - AM1
 - RM1
 - PM6
 - PM6-DH2
 - PM6-DH+
 - PM6-D3H4
 - PM7

A számolásokhoz használt programok:

- Amber
- Tinker
- Mopac
- Gaussian
- Schrödinger

A kapott eredmények azt mutatják, hogy molekulamechanikai szinten nem kimutatható az extra kölcsönhatás jelenléte a tetrádban. A szemi-empirikus módszerek képesek kimutatni a kölcsönhatást, de számértékét általánosan alulbecsülik a pontosabb DFT-s számolásokkal kapott eredményekhez képest.