

## Zárójelentés

### A cukrokkal és glikozidokkal kapcsolatos eredmények

2002-ben a tervek szerint elkészült egy nagy terjedelmű összefoglaló közlemény kézírata Galaktóz-NAc - szerin dimer, MannózNAc-szerin dimer konformációs terének feltérképezéséről. A közlemény 2002 augusztusában a Chemistry A European Journal vezető európai folyóiratban jelent meg, ami nagy elismerésnek számít.

A munka lényege a következőkben foglalható össze: „Az *N*-acetil-*O*-(2-acetamido-2-deoxi- $\alpha$ -D-galactopiranozil)-L-szeril-*N'*-metilamid (**1**) és e molekula 11 analógjának ( $\beta$ -galaktóz, valamint  $\alpha$ - és  $\beta$ -mannóz, glükóz és L-treonin) relatív energiáit határoztuk meg, hogy ezzel magyarázatot kapjunk arra, hogy a természetben miért **1** fordul elő leggyakrabban a glikoproteinekben, mint a szénhidrátot és a fehérjét összekapcsoló egység. A szerin diamid *O*-glikozid modelljeinek legstabilabb rotamerjeit Monte-Carlo kereséssel kombinált molekulamechanikai számítással (MM2\*) határoztuk meg. Ezt követően a rotamerek geometriáját *ab initio* szinten (HF/6-31G(d)) további optimaltunk. A legstabilabb HF szerkezetek energiáit B3LYP/6-31+G(d) szinten is meghatároztuk. A legkedvezőbb kölcsönhatás **1**-ben figyelhető meg. E molekula legstabilabb rotamerjeiben a monoszacharidhoz AcNH...O=C-NHMe típusú hidrogénhidas kötéssel kapcsolódik a szénhidrát antenna. A három másik analóg jóval kevésbé stabilabb az MM2\* számítások szerint, és ez a különbség még nagyobb az *ab initio* energiák esetében. A három másik analógnál az energiák 4-6 kcal/mol-lal magasabbak a HF/6-31G(d) számítások szerint. A B3LYP/6-31+G(d)//HF/6-31G(d) számítások alapján pedig 3-5 kcal/mol-lal stabilabb az **1**-es molekula a többi analógnál. A  $\Delta H_{298}$  és  $\Delta G_{298}$  értékekhez tartozó zéruspont és termikus energia korrekciók viszonylag kicsik ( $< 0,4$  kcal/mol), viszont a  $T\Delta S_{298}$  kifejezés értéke akár 2,6 kcal/mol is lehet. Az entrópia tag az  $\alpha$  anomert stabilizálja a  $\beta$ -hoz képest, valamint a ManNAc részt tartalmazó molekulákat a GalNAc részt tartalmazó molekulákhoz képest. A legnagyobb stabilizációs hatás az egyik ManNAc részt tartalmazó  $\alpha$ -anomerben figyelhető meg.” G. I. Csonka et al. Chemistry A European J. (lásd közlemények listája). 2002-ben jelent meg egy szorosán kapcsolódó, a cukor molekulák DFT számításaihoz szükséges legkisebb, de már elegendően pontos bázissal kapcsolatos közlemény. Ez az egyszerűsített közleményem jelentős visszhangot váltott ki, ezt a munkámat eddig 21-szer idézték, ami a THEOCHEM cikkek között meglehetősen magasnak számít. Eredményeimet az irodalomban más kutatók jól hasznosítják elsősorban cukorszármazékok modellezésekor.

A 2004-es munkatervben Oligoszacharidok fehérjékhez való kötődése, gyenge kölcsönhatások, 1 publikáció szerepel. A munka ebben az irányban halad, azonban 2004-re világossá vált, hogy a szükséges módszerek még nincsenek kifejlesztve. Az eredeti tervben HF módszert terveztem, de bár ez a módszer jó lehet a oligoszacharidok vagy aminosavszacharid dimerek konformációs tere elemeinek kiszámításához, de gyenge kölcsönhatások esetében nem ad jó eredményt a van der Waals erők hiánya miatt. A sűrűségfunkcionál módszerek (DFT) valamivel jobb lehetnek, mint a HF módszer, de itt is problémák vannak a gyenge kölcsönhatások leírásával. Másrészről az OTKA költségvetés kétszeri csökkentése is csökkentette az elvégezhető munkát pl. 2004-ben, nem tudtam kifizetni a szükséges fehérje-oligoszacharid adatbázis kialakításának munkabérét, és ez így nem készült el, ez pedig alapfeltétele az oligoszacharidok fehérjékhez való kötődéséről szóló cikknek.

2004-ben így módosított, kevésbé költséges kutatásokat végeztünk munkatársaimmal.

Fluorozott cellobióz és maltóz energiahiperfelületeinek feltérképezése, HF, BLYP és kombinált MM-QM módszerrel. Ennek a cikknek az a célja, hogy a hidrogén kötések hatását kiküszöbölve jobb modellt kapjunk olyan analógok térszerkezetére vonatkozóan, amelyekben a hidrogén atomot valamilyen csoport helyettesíti. A cukorváz konformációját a glikozides

kötés mentén található két torziós szög jellemzi, amit phi-vel és psi-vel jelölnek. Ezek a szögek határozzák meg az oligoszaharidok másodlagos szerkezetét, ami viszont fontos a biológiai aktivitás szempontjából. Az F-cellobióz energia felület jól használható a kedvezményezett oligoszaharid konformációk előrejelzésre kristályokban (ez eléggé érdekes, hiszen a számítások gáz fázisban történtek, további részleteket lásd az eredeti közleményben), az F-maltóz energia felület viszont csak azokban az esetekben ad jó előrejelzést, mikor nem alakulnak ki hidrogén hidak a két cukor egység között. 1 közlemény: Tetrahedron Asymmetry, 2005 elején jelent meg.

#### A zéruspont rezgési energiával kapcsolatos eredmények

Mivel a tanulmányozott molekulák nagyok és szükséges a korrelációs energia megfelelően gyors számítása, ezért tovább folytattuk az előző OTKA-ban megkezdett cikksorozatunkat (J. Phys. Chem. A). A szabadentalpia számításokhoz szükséges gyors és hatékony zérus-pont rezgési energiaszámításra adtunk megoldásokat. Legutóbbi 2005-ös cikkünkben 4 lehetséges módot tekintünk át az anharmonicitás figyelembe vételére, ebből kettő ismert az irodalomból, a másik kettő általunk kifejlesztett új módszer. (Ez a közleményünk a 2005 július-szeptember időszak három leggyakrabban lekért JCPA cikk egyike, forrás ACS).

#### Sűrűség funkcionál módszerek tesztelése és fejlesztése

Doktoránsom, Ruzsinszky Adrienn, John Perdew és Jianmin Tao segítségével teszteltük egzakt fizikai feltételek alapján kifejlesztett sűrűség funkcionálok (LSDA, Perdew, Burke and Ernzerhof (PBE), és Tao, Perdew, Staroverov, és Scuseria (TPSS) meta-GGA) szerves molekulákkal kapcsolatos teljesítményét. Kizárólag a képződéshőkre ill. a reakciókhoz és konformációs terek számításához is szükséges energiákkal foglalkoztunk. Főbb eredményeink (*Int. J. Quant. Chem.*, **2005**, *101*, 506, különszám):

1. A TPSS funkcionál szisztematikus hibája kicsi és a bázis megfelelő kiválasztásával [6-311G(d,p)] tovább csökkenthető, így a korábbi sűrűségfunkcionál módszerekhez képest különlegesen nagy pontossággal számítható ki a G3-3 részadatbázis H, C, N, O és F atomot tartalmazó 50 szerves molekulájának standard képződési entalpiája. A 6-311G(d,p) bázis a TPSS módszer tendenciájában túl erősen (átlagosan 4 kcal/mol-lal) kötő tulajdonságát képes ellensúlyozni. A TPSS/6-311G(d,p) modell átlagos hibája zérushoz közeli kis érték, és a hibák szórása is kicsi, 2,7 kcal/mol körüli érték. Ha a G2/97 adatbázisról áttérünk a G3-3 adatbázisra TPSS/6-311G(d,p) modell átlagos hibája 3,2-ről 2,2 kcal/mol-ra csökken.
2. Megállapítható, hogy az LSDA és a PBE funkcionál szisztematikusán túlbecsüli, a PKZB meta-GGA funkcionál szisztematikusán alábecsüli az atomizációs energiát. Megállapítottuk, hogy az általunk tanulmányozott molekulák esetében a korábban kifejlesztett nem empirikus funkcionálok hibája nagyrészt a szabad atomok energiájának hibájából ered.
3. Megállapítható, hogy a kísérleti képződéshőre a legkisebb négyzetes eltérés minimalizálásával végzett atomi energia optimalálás rendkívüli mértékben javította az egyes módszerek teljesítményét. Különösen nagy javulás következik be az LSDA funkcionál esetében az általunk vizsgált 50 nagyobb molekula esetében: az átlagos abszolút hiba 217,7-ről 4,4 kcal/mol-ra csökken, ami durván fele a korrigálatlan B3LYP módszer átlagos hibájának ugyanerre az 50 molekulára. A PBE funkcionál esetében az átlagos abszolút hiba 32,2-ről 2,2 kcal/mol-ra csökken. A TPSS/6-311G(d,p) modell

átlagos abszolút hibája alig változik, 2,2-ről 2,0 kcal/mol-ra csökken, jelezve, hogy a TPSS korrekció nélkül is konzisztens atomi és molekula energiákat ad.

4. Kimutattuk, hogy a korábban elvégzett hasonló tesztek esetében, amelyek az atomizációs energiából számított standard képződéshőket használták minősítésre, a szabad atomok energiája és a molekulák energiája közötti szisztematikus inkompatibilitás okozza a DFT rossz teljesítményét. Ha ezt kiküszöböljük, realisabb képet kapunk a közelítő DFT funkcionálok teljesítő képességéről.

Ez a munkánk kevesebb mint két v alatt 13 idézetet kapott.

Jól működő, nem empirikus DFT kifejlesztése azért fontos, mert az empirikusan egy adott célra parametrizált DFT más területen megbízhatatlan és nem teljesít alapvető fizikai feltételeket sem. Biomolekulák, mint oligoszaharidok, glikoproteinek esetében sem lehet a módszereket állandóan átparametrizálni. Ezzel kapcsolatban egy felkérésre írt cikkben vettünk részt John Perdew meghívásának eleget téve. Az ajánlott metodika szerint az egzakt tulajdonságokat megtartva, egymásra építve kell a funkcionálok kifejlesztetni. Például az általánosított gradiens közelítés (GGA) épít az lokális spin sűrűség (LSD) közelítésre, megtartva annak egzakt tulajdonságait és kiegészítve azt az elektronsűrűség gradiensének lehetőségeivel. A meta-GGA a gradiens mellé beemeli a lokális kinetikus energiát vagy az elektron sűrűség Laplace értékét is a funkcionál argumentumai közé. Ez az első három lépcsőfoka az egzakt feltételek alapján konstruált funkcionáloknak. További ajánlott lépcsőfokok: hiper-gradiens (egzakt cserélődés) általánosított RPA (betöltött pályák) közelítés. Az egyes lépcsők egy re drágábbak, de egyre pontosabbnak kell lenniük. A felhasználó dönthet, melyik fok elégíti ki igényeit. 1 közlemény *J Chem. Phys.* 2005. Ez a legidézettebb közleményünk, 25 idézetet kapott valamivel több mint 1 év alatt.

Meghatároztuk a sűrűség funkcionál módszerek kötési energia görbékkel kapcsolatos hibáinak természetét kétatomos zárthéjú és gyökös kovalens molekulák és van der Waals kötést tartalmazó nemesgáz alkáli-földfémek esetében. Meghatároztuk víz dimerek és trimerek segítségével az a sűrűség funkcionál – bázis kombinációt, amelyik a lehető legpontosabban visszaadja a Dahlke és Truhlar (*J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 15677) által javasolt teszt oligomerek gyenge kölcsönhatási energiáját (hidrogén-hidas szerkezet). Megadtuk azt is milyen egyszerűsítések hajthatók végre a bázissal kapcsolatban.

Az önkölcsönhatási hiba Perdew és Zunger féle korrekciója jelentősen javítja a kémiai reakciók számított energia gátjait, de ugyanakkor elrontja a képződés hőket, a molekulák geometriáját, a rezgési frekvenciákat. Megállapítottuk, hogy ezeknek a jelenségeknek az oka egyfajta túlkompensáció. Egy lehetséges módot mutattunk arra, hogyan lehet, a Perdew és Zunger féle korrekciót leskálázni, jelentősen javítva a számítások eredményeit.