

dc_719_13

Kiterjedt biokémiai rendszerek számítógépes modellezése

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

FERENCZY GYÖRGY

BUDAPEST, 2013

dc_719_13

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	5
1. Előszó	6
2. Elektrosztatikus és polarizációs kölcsönhatások molekula mechanikai erőterekben	8
2.1. Bevezetés	8
2.2. Multipólusokból származtatott töltések [F9]	10
2.3. Effektív multipólusok [F29].....	11
2.3.1. Elektrosztatikus kölcsönhatási energia effektív multipólusokkal	15
2.3.2. Elektrosztatika és polarizáció együttes tárgyalása effektív multipólusokkal [F44]	27
2.3.3. Effektív multipólusok tulajdonságai és alkalmazásai [F9,F14,F27,F37,F38,F42,F47,F50,F59,F60].....	35
2.4. Összefoglalás	37
3. Vegyes kvantum mechanikai/molekula mechanikai módszerek fejlesztése.....	38
3.1. Bevezetés	38
3.1.1. Közelítő eljárás molekulapályák átfedésének kezelésére.....	40
3.2. Félempirikus módszerek [F11,F16]	40
3.3. Ortogonális molekulapályák alkalmazása [F59].....	42
3.3.1. A Huzinaga egyenlet QM/MM modellben [F59].....	42
3.3.2. QM/MM típusú számítások a Huzinaga egyenlettel	43
3.4. Nem ortogonális molekulapályák alkalmazása [F51,F60].....	50
3.4.1. A lokális bázis egyenlet [F51]	50
3.4.2. QM/MM típusú számítások a lokális bázis egyenlettel [F60].....	52
3.4.3. Lokalizált, nem ortogonális pályák QM/QM rendszerekben [F60]	56
3.5. Összefoglalás	59
4. Gyógyszerjelölt molekulák szerkezetének, kötődési termodinamikájának és farmakokinetikai tulajdonságainak kapcsolata	61
4.1. Bevezetés	61
4.2. Ligandum-fehérje kötődés szerkezeti vizsgálata [F58].....	63
4.2.1. A H-hídkötés szerepe	63
4.2.2. A deszolvatáció szerepe	64
4.2.3. A H-hídkötés és a deszolvatáció méretfüggése; a” forró pont” szerepe	65
4.3. Ligandum-fehérje kötődés termodinamikai vizsgálata [F54,F55,F58].....	67
4.3.1. A kötődési termodinamika ligandum méret függése	67

4.3.2.	Kötődési termodinamika és intermolekuláris kölcsönhatások	73
4.3.3.	Ligandum hatékonyság és entalpikus hatékonyság.....	74
4.4.	A kötődési termodinamika gyógyszerkutatási jelentősége [F54,F55,F58,F61].....	76
4.5.	Összefoglalás	79
5.	Az eredmények összefoglalása	81
6.	Függelék.....	84
6.1.	Effektív multipólusok származtatása [F29]	84
6.2.	Indukált töltések származtatása [F44].....	87
6.3.	Erők számítása a Huzinaga egyenlet és a lokális bázis egyenlet alkalmazása esetén [F59,F60]	91
7.	Köszönetnyilvánítás	94
8.	Közleményeim jegyzéke	95
9.	Irodalomjegyzék	100

Rövidítések jegyzéke

ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion
AFM	Atomic force microscopy
BSSE	Basis set superposition error
CEM	Cumulative effective multipole
DMA	Distributed multipole analysis
EE	Enthalpic efficiency
EM	Effective multipole
ESP	Electrostatic potential
EC	Effective charge
FBDD	Fragment-based drug discovery
HA	Heavy atom
HF	Hartree-Fock
HFR	Hartree-Fock-Roothaan
HIV	Human immunodeficiency virus
LE	Ligand efficiency
LELP	Ligand-efficiency-dependent lipophilicity
LLE	Ligand-lipophilicity efficiency
LSCF	Local self-consistent field
MD	Molecular dynamics
MM	Molecular mechanics
MW	Molecular weight
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap
PDB	Protein Data Bank
QM/MM	Quantum mechanics/molecular mechanics
QSAR	Quantitative structure-activity relationship
RM	Reference multipole
SIHE	Size independent enthalpic efficiency
SILE	Size-independent ligand efficiency
SLMO	Strictly localized molecular orbital

1. Előszó

Munkám kiterjedt, elsősorban biokémiai rendszerek tulajdonságainak számítógépes leírásával foglalkozik. A „kiterjedt” szó olyan molekulahalmazokra utal, amelyek mérete jelentősen meghaladja azoknak a rendszereknek a méretét, amelyek tulajdonságai a számítógépes kémia eszköztárával rutinszerűen, nagy pontossággal meghatározhatók. Mind a kvantumkémiai, mind a klasszikus erőtereket alkalmazó módszerek, akárcsak a számítógépek teljesítménye nagyarányú fejlődésen ment keresztül az elmúlt időszakban, és így az itt bemutatott munka kezdete óta is. Ez a fejlődés egyrészt jelentősen megnövelte a nagy pontosságú számításokkal kezelhető rendszerek méretét és lehetővé teszi jó minőségű, elektron korrelációt is (részben) figyelembe vevő hullámfüggvény előállítását több tíz elektronos rendszerekre [1]. A fejlődés további eredményeként, esetenként a kísérlettel vetekedő pontossággal határozhatjuk meg például biomolekulák vizes rendszere különböző állapotainak és átalakulásainak jellemzőit [2]. A számítások jelentősége abban is rejlik, hogy a kísérlet számára nem, vagy nehezen hozzáférhető részletekről tudnak felvilágosítást adni. Példaként említhetjük egy ligandum-fehérje kötés mechanizmusának [3], vagy molekulák erő hatására történő megnyúlásának [4] számítógépes szimulációit. Ugyanakkor a számítógépes molekulamodellezés biokémiai rendszerekre való prediktív alkalmazása, és így gyógyszerkutatási felhasználása továbbra is olyan tudományos probléma, amely egyrészt módszerfejlesztést kíván, másrészt a meglévő módszerek körültekintő, távolról sem rutinszerű alkalmazását.¹

Munkám erősen kötődik gyógyszerkutatási feladatokhoz. 1988 és 2012 között – kisebb megszakításokkal – gyógyszergyári kutatóként dolgoztam, és követhettem a számítógépes kémia gyógyszerkutatásban játszott szerepének változását. Az időszak elején a korábbi szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata kiegészült a befolyásolni kívánt fehérje (célféhrje) atomi felbontású szerkezetét is felhasználó számítógépes modellezéssel. A tipikusan több ezer, vagy akár több tízezer atomot tartalmazó rendszerekre (ligandum-fehérje-víz) végzett számítások módszertani fejlesztésében elért eredményekről számolok be a 2. és 3. fejezetekben. Először a klasszikus molekula mechanikai potenciálok javításával kapcsolatos eredményeket mutatom be. Bár a klasszikus potenciálok előnyös számításigényük révén alkalmasak nagyméretű rendszerek tulajdonságainak vizsgálatára, a kedvező számításigény és a pontosság ellentétes irányba ható követelményinek kielégítése a potenciálok további optimalizálását kívánja. Ennek egyik területe az elektrosztatikus és polarizációs kölcsönhatások leírásának javítása, ami a 2. fejezet tárgya. Ezt követik a vegyes kvantum mechanikai/molekula mechanikai módszerek fejlesztésének eredményei. Ezeknek a vizsgálatoknak a kiindulópontja az a felismerés, hogy a korlátozott méretű rendszerek kémiai reakcióinak leírására is alkalmas kvantumkémia és a nagy rendszereket is kezelni képes molekula mechanika együttes alkalmazása lehetővé teszi - többek között – kiterjedt biokémiai rendszerek tulajdonságainak és reakcióinak számításos vizsgálatát. A két eltérő módszer együttes alkalmazásának módszertani fejlesztését tárgyalja a 3. fejezet.

¹ Megjegyzésre érdemes, hogy a dolgozat megírását követően ítelték oda a 2013. évi kémiai Nobel-díjat a molekula modellezés területén elért eredményekért; “for the development of multiscale models for complex chemical systems” (http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/). A jelen dolgozat témája, és különösen 3. fejezete szorosan kapcsolódik ehhez a területhez.

A gyógyszerkutatás szerkezeti átalakulásának egyik későbbi jellemzője a farmakokinetikai és gyógyszerbiztonsági vizsgálatoknak a kutatás korai fázisában való megjelenése. Ez a számítógépes kémiát is új feladatok elé állította. A gyógyszerjelölt molekuláknak a célfehérjével való kedvező kölcsönhatása mellett előtérbe került a tulajdonságok széleskörű modellezése, magába foglalva többek között a felszívódást, a metabolizmust és a mellékhatásokat is. Ilyen irányú eredményekről számol be a 4. fejezet, amelyben vegyületek szerkezete, fizikai kémiai tulajdonságai, fehérjékhez való kötődésük termodinamikája és gyógyszerre fejleszthetőségük közötti összefüggéseket tárgyalok.

A módszerfejlesztésekhez kapcsolódó matematikai egyenletek javarészt a Függelékben jelennek meg a szöveg olvashatóságának érdekében. Ugyanakkor az adatok hatékony közlését elősegítendő bőségesen illesztettem a szövegbe táblázatokat és ábrákat.

2. Elektrosztatikus és polarizációs kölcsönhatások molekula mechanikai erőterekben

2.1. Bevezetés

A molekula mechanika (MM) az anyag szerkezetének és tulajdonságainak leírását célozza. Alapfeltételezése szerint az anyag atomokból áll és az atomok helyzete meghatározza a rendszer potenciális energiáját. Ilyen módon tehát - szemben a kvantum mechanikával - az elektronok nem jelennek meg explicit módon a rendszer leírásában. A módszer alapötlete szerint az atomok között csak a kémiai kötésekben eredő erők hatnak, és az egyensúlyi kötéshosszak és kötésszögek megváltozásához rendelhető rugóállandók, és az atomokhoz rendelhető tömegek segítségével a rezgési spektrum leírható [6]. A ma tipikusan használt, szerves molekulák és biopolimerek szerkezetének és energiaváltozásainak leírására szolgáló MM erőterek is a kötésben lévő atomokat tömeggel rendelkező pontokként kezelik, amelyek között közelítőleg harmonikus erők hatnak [7]. Megjelennek ugyanakkor a potenciálban kötésben nem lévő atomok közötti kölcsönhatások is, leggyakrabban van der Waals (E^{vdW}) és elektrosztatikus tagok (E^{ele}) [8].

$$E = E^{kötő} + E^{vdW} + E^{ele} \quad (1)$$

Az MM erőterek lehetőséget adnak atomi rendszerek szerkezetének és tulajdonságainak hatékony számítására az egyensúlyi állapot közelében. Akár több tízezer atom nagyszámú konfigurációban történő energia és erőszámítását teszik lehetővé, és ez biztosítja széleskörű alkalmazásukat többek között biokémiai problémák tárgyalásában [9-11].

Az MM erőterek empirikus paramétereket tartalmaznak, amelyek egyrészt körültekintő meghatározást igényelnek, másrészt korlátozzák alkalmazhatóságukat. A paraméterek a kölcsönható atomok típusától függenek, ahol az atom típust egyrészt az atom rendszáma, másrészt a környezete határozza meg. Ez utóbbi általában az atom közvetlen környezetét jelenti, vagyis az egy, vagy néhány kötéssel elválasztott atomokat. Ilyen módon nem túl nagyszámú atomtípussal és paraméterrel változatos szerkezetű atomi rendszerek tulajdonságai számíthatók.

A paraméterezés szempontjából sajátosak a nemkötő kölcsönhatások, amelyek általában a van der Waals és elektrosztatikus tagokat jelentik. Mivel ezek valamennyi, kötésben nem lévő atom között kiszámítandók, ezért az összes ilyen atompárra rendelkezésre kell, hogy álljanak. A szükséges paraméterek számát csökkentendő a van der Waals paramétereket egy A-B atompárra esetenként az A-A és B-B kölcsönhatásra alkalmazott paraméterekből egyszerű szabályok szerint származtatják [12].

Részletesebben kívánom bemutatni az elektrosztatikus kölcsönhatás kezelését, mivel a későbbiekben ezekkel kapcsolatos munkát ismertetek. Az elektrosztatikus kölcsönhatás leggyakoribb számítási módja az atomokhoz rendelt pontszerű töltéseket használja

$$E^{ele} = \frac{q_A q_B}{r_{AB}} \quad (2)$$

ahol q_A az A atomhoz rendelt töltés és r_{AB} az A és B atomok távolsága. Az atomi töltések meghatározásának alapvető szempontjai a következők. Az intermolekuláris kölcsönhatások

területén széles körben elfogadott [13], hogy az elektrosztatikus kölcsönhatást az izolált molekulák töltéseloszlásai közötti kölcsönhatással azonosítjuk. A molekulák közelítésével a töltéseloszlások deformálódnak, és az ennek tulajdonítható kölcsönhatási tag a polarizációs, vagy más néven indukciós komponens, amelyet külön tekintünk. A q_A atomi töltések meghatározásának lehetséges menete, hogy a molekuláris töltéssűrűséget atomi töltéssűrűségekre bontjuk, és ez utóbbiakat ponttöltésekkel helyettesítjük². Az eljárás magában hordozza egyrészt a töltéssűrűségek atomokhoz rendelésének önkényességét, másrészt a töltéssűrűségek ponttöltésekkel való helyettesítésének közelítését. Az egyik legismertebb ilyen eljárás a Mulliken-féle elektron populáció analízis [14]. Néhány további, kvantum mechanikai számításon alapuló eljárás a Löwdin-féle populáció analízis [15], a Hirshfeld partíció [16], a Hirshfeld-I partíció [17], a „természetes populáció analízis („natural population analysis”) [18] és Bader „atoms in molecules” analízise [19]. Egy alternatív módszer szerint az atomi töltéseket úgy választjuk, hogy azok jól írják le a molekula töltéssűrűségétől származó elektrosztatikus potenciált a molekula környezetében [20]. Ez utóbbi módszer előnye, hogy a töltés meghatározása egy mérhető mennyiség reprodukálásán keresztül történik, ilyen módon csökkentve – bár mint később tárgyalom, nem kiküszöbölve – az eljárás önkényességét. Az így számított, elektrosztatikus potenciálból származtatott töltések szolgáltak referenciául az ebben a fejezetben bemutatott munkámban.

A kölcsönható töltéssűrűségek deformációjából származó polarizációs energiatagot az MM erők általánosan nem veszik explicit módon figyelembe. Ennek okai között találjuk egyrészt azt a feltételezést, hogy a polarizáció nem ad nagymértékű hozzájárulást a teljes kölcsönhatási energiához, másrészt a polarizációs energia meghatározásának jelentős számításigényét. Utóbbi elsősorban annak következménye, hogy a polarizációs energia nem additív, de hozzájárul ehhez az is, hogy a polarizációs kölcsönhatást tipikusan nem töltésekkel, hanem magasabb rendű multipólusokkal írjuk le. A polarizációs energia azonban bizonyos rendszerek és jelenségek esetében számottevő nagyságú. Így például egy ~3000 molekulát tartalmazó gömb alakú vízmodellben a polarizációs energia az elektrosztatikus energia 20%-a körüli érték [F44], és ezzel kapcsolatban érdemes megjegyezni, hogy amíg a gázállapotú vízmolekula dipólus momentuma 1.85D, addig ez az érték átlagosan 2.1D a víz dimerben, és ezt is meghaladja nagyobb víz klaszterekben [22]. Néhány HIV-1 proteáz inhibitor kötődése esetén a polarizációs energia számított értéke az elektrosztatikus energia 30 és 40%-át éri el [23]. A polarizációs energia elhanyagolását feltételezik annak hátterében, hogy a K^+ ion ioncsatornán való áthaladásakor nem várt magasságú energiagátat számítottak [24], és a polarizáció figyelembevétele elengedhetetlen ahhoz, hogy a hIAPP amiloid- β peptid oldatban stabil β -redő szerkezetet adjon [25].

A polarizáció figyelembevételére MM erőkben különböző javaslatok születtek, amelyek változatos módon igyekeznek a hatékony számítást megvalósítani. A legegyszerűbb közelítő megoldás megnövelt töltések használata, például úgy, hogy a töltéseket Hartree-Fock 6-31G*

² Megjegyzendő, hogy MM erőkben általában a molekulán belül egymástól legalább 3 kötéssel elválasztott atomok között is kiszámítjuk az elektrosztatikus tagot.

hullámfüggvényből számítják, amely általában 10-20%-kal túlbecsüli a dipólus momentumot [26-29]. A polarizáció explicit számításának három fő típusa az indukált dipólus, a Drude oszcillátor és a fluktuáló töltés modellekre épül [30]. Az indukált töltés modell feltételezi, hogy az indukált dipólus ($\vec{\mu}$) arányos az elektrosztatikus térrel ($\vec{F}$)

$$\vec{\mu} = \alpha \vec{F} \quad (3)$$

A teljes elektrosztatikus tér a permanens töltésektől és az indukált dipólusoktól származik. Ez a legelterjedtebb módja a polarizáció számításának biokémiai rendszerekben [31-49] és erre épül saját munkám is.

A Drude-oszcillátor modell [50,51] leggyakoribb megvalósítási módja tömeg nélküli töltést csatol az atomi töltéshez. A csatolt töltés harmonikus rezgőmozgást végez, és átlagos helyzete függ az elektrosztatikus tértől. A csatolt töltést és rugóállandóját az atom polarizálhatóságával összhangban határozzák meg. A modell előnye, hogy csak ponttöltések közötti kölcsönhatás számítását igényli, viszont ezek száma jelentősen nagyobb, mint a kizárólag atomi töltéseket alkalmazó modellnél. A modell az utóbbi időben vált népszerűvé [52-54], és beépítésre került az elterjedten használt CHARMM erőterbe [55].

A polarizáció leírható fluktuáló töltés modellel is [56-58], ahol az atomi ponttöltések az elektrosztatikus tér függvényében változnak. A töltésváltozás az elektronegativitás kiegyenlítődé (electronegativity equalization) vagy a kémiai potenciál kiegyenlítődé (chemical potential equalization) módszerével számítható [59-75].

2.2. Multipólusokból származtatott töltések [F9]

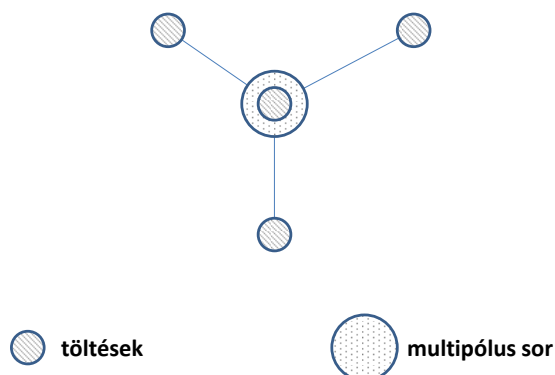
Az alábbiakban ismertetett töltésszámítási módszer kandidátusi disszertációmban szerepel, ezért nem új eredményként közlöm (a tézisekben nem jelenik meg), de szükséges felidézni, mert a későbbiekben támaszkodom az eredményére.

Az elektrosztatikus potenciálhoz illesztett töltések előnyösek intermolekuláris kölcsönhatások számítására, mivel ezek a töltések jól reprodukálják a molekula körül az elektrosztatikus potenciált. Meghatározásuk során tipikusan úgy járnak el, hogy kiszámítják a molekula hullámfüggvényéből az elektrosztatikus potenciált a molekula körül alkalmasan választott pontokban, majd illesztéssel megkeresik azokat az atomi töltéseket, amelyek jól reprodukálják az elektrosztatikus potenciált. Az eljárás hátrányai közé tartozik, hogy a kapott töltések függnak a potenciál számítására választott pontoktól, a töltések nem feltétlenül tükrözik a molekula szimmetriáját, és nem adják vissza tökéletesen a molekula multipólus momentumait, ideértve a töltést is. Nagyobb molekulák esetén problémát jelent, hogy a felszíntől távolabbi atomok töltése nem jól meghatározott, és esetenként a kémiai szemlélettel össze nem egyeztethető értéket kapunk.

A molekulák hullámfüggvényéből számított elektrosztatikus potenciálja nagy pontossággal helyettesíthető többcentrumú multipólus analízisből (Distributed Multipole Analysis – DMA) [76-78] kapott multipólusok potenciáljával. Ennek oka, hogy a potenciált az atomok van der Waals sugarán kívül számítjuk. Ilyen módon, a meghatározandó töltések potenciálját a hullámfüggvény potenciálja helyett a multipólusok potenciáljához illeszthetjük. A töltés illesztési probléma tehát átfogalmazható úgy, hogy a DMA-ból származó – tipikusan

atomokon centrált – multipólus sorokat kívánjuk atomi töltésekkel helyettesíteni. Erre a következő módszert javasoltuk. Tekintsünk először egyetlen multipólus sort és közelítsük ennek potenciálját egy olyan ponttöltés együttes potenciáljával, amely ponttöltés együttes egyik eleme a multipólus sor helyén (ugyanazon az atomon), míg a többi eleme a közeli – tipikusan az előbbivel kötésben lévő – atomokon helyezkedik el (1. ábra).

1. ábra Töltések multipólusokhoz illesztésének szemléltetése: a töltésillesztés egyetlen multipólus sora és az illesztésben résztvevő töltések



A multipólus sor és a töltés együttes potenciálja akkor fog megegyezni, ha a töltés együttesnek (a multipólus sor helyzetére vonatkoztatott) multipólus momentumai megegyeznek a multipólus sor momentumaival. A legkisebb négyzetes értelemben legjobb egyezés a töltések illesztésével érhető el. A molekula töltéseloszlását leíró valamennyi multipólus sorra elvégezve az illesztést, egy adott atom helyén annyi töltést kapunk, ahány illesztésbe bevontuk az atomot. Az atomok teljes töltését az egyes illesztésekben kapott töltések összegeként kapjuk meg. Az eljárás speciális esete a 2.3 fejezetben ismertetett effektív multipólusok származtatásának, amelynek matematikai részletei a Függelékben találhatók.

2.3. Effektív multipólusok [F29]

Molekulák elektrosztatikus kölcsönhatásának leírására az atomi töltések nem minden esetben megfelelőek. Példa erre van der Waals komplexek egyensúlyi geometriájának számítása. Számos esetben az elektrosztatikus kölcsönhatások meghatározóak a komplexet alkotó molekulák relatív helyzetének kialakításban [79-81]. Ugyanakkor a számításokban legalább kvadrupólusok, esetenként magasabb rangú multipólus momentumok szükségesek a kísérleti szerkezetek jó minőségű reprodukálásához [82-84]. Dipólusok lépnek fel a polarizáció bizonyos tárgyalásában is, mint azt a 2.1 fejezet ismerteti. Mindezek miatt felmerül annak igénye, hogy eljárásunkat a töltések származtatására kiterjesszük magasabb rangú multipólusokra.

A multipólusokból történő töltésszármaztatás fent ismertetett alapelve, hogy egy multipólus sor hatását ponttöltésekkel modellezzük. A töltéseket úgy választjuk meg, hogy azoknak a multipólus sor helyére vonatkoztatott multipólus momentumai jól közelítsék az eredeti multipólus sor elemeit. Az elv általánosítása kézenfekvő; nem csupán töltésekkel, hanem magasabb rangú multipólusokkal, például töltésekkel és dipólusokkal kívánjuk leírni az eredeti multipólus sort, amelyet ezentúl referencia multipólus (RM) sornak is fogunk nevezni,

megkülönböztetésül a belőlük származtatott effektív multipólus (EM) soroktól. Utóbbiakat azért nevezzük effektív multipólusoknak, mert ezek az M rangú momentumok közelítő leírását adják az N rangú referencia multipólusoknak úgy, hogy $M < N$.

Az effektív multipólusok származtatását az alábbiakban adjuk meg. A levezetés matematikai részletei a Függelékben találhatók. Induljunk ki egy, a molekula atomjainak helyén lévő RM sor együttesből. Az eljárás hasonló akkor is, ha az RM sorok helyzetét nem korlátozzuk az atomi pozíciókra, és pusztán a módszer szemléletessége érdekében ragaszkodunk ehhez a következőkben. Az elektrosztatika megfelelő leírására 2-3 rangú DMA szükséges, de EM származtatásakor az RM célszerű rangja magasabb a megfelelő illesztés biztosításához. Az EM együttes maximális rangja tipikusan 0 vagy 1 (azaz töltések, vagy töltések + dipólusok). A számításhoz először válasszunk ki egyetlen RM sort, majd olyan atomokat, amelyek a referencia atomtól adott sugáron belül vannak. Ezen atomok helyére (beleértve az RM atomjának helyét is) helyezzük az EM sorokat. Az EM sorok értékét úgy kívánjuk megválasztani, hogy hatásuk a gömbön kívül jól reprodukálja az RM hatását. Ez tökéletesen megvalósul, hogyha az EM sor multipólus momentumai a referencia atom helyére vonatkozóan megegyeznek az RM értékeivel. Ez a gyakorlatban általában nem valósítható meg, hanem legkisebb négyzetes illesztéssel minimalizáljuk a megfelelő momentumok különbségének négyzetösszegét. Ezt megismételjük valamennyi RM-re. Egy atomi pozíció több RM illesztésében vehet részt, és az adott atomra vonatkozó teljes effektív multipólus momentumot a különböző illesztésekben kapott momentumok összegzésével állítjuk elő. Például a hidrogén-fluorid molekulában az F-atom helyén lévő RM illesztésekor mind a H, mind az F-atomra kapunk effektív momentumokat, majd a H-atom helyén lévő RM illesztésekor megint mindkét atomra kapunk effektív momentumokat. A teljes effektív momentumokat mindkét atom esetében az adott atomra a két illesztés eredményéül kapott momentumok összegeként kapjuk.

Egy RM illesztésébe egy adott sugarú gömbön belül lévő EM pozíciókat vonjuk be. Növelve a sugarat növekszik az EM-ek száma, és ez jobb illesztést tesz lehetővé. Ugyanakkor az RM hatását a gömbön kívül tudjuk reprodukálni, ezért a sugarat az intermolekuláris kölcsönhatásokra jellemző atomtávolságoknál nem célszerű nagyobbra választani. Azt találtuk, hogy $2\text{\AA}$ körüli sugár alkalmas; ilyen módon, egy atom helyén lévő RM illesztésébe bevonhatók a vele kötésben lévő atomokra helyezett EM együttes.

Minél alacsonyabb egy multipólus rangja, annál nagyobb súllyal jelenik meg az illesztésben (lásd Függelék), amint azt az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat Példa súlyfaktorokra (6.1 Függelék (F8) egyenletének W mennyisége) multipólus momentumok illesztésénél.

Referencia multipólus momentum	Súlyfaktor az illesztésben
0	$1,2850 \times 10^{+1}$
1	$3,7483 \times 10^{-2}$
2	$2,9160 \times 10^{-4}$
3	$3,5215 \times 10^{-6}$
4	$5,3662 \times 10^{-8}$
5	$9,3413 \times 10^{-10}$
6	$1,7686 \times 10^{-11}$

Ennek következményeként, az alacsony rangú multipólusokat jól reprodukáljuk, összhangban azzal, hogy ezeknek jelentősebb a hozzájárulása az elektrosztatikus energiához. Tekintsük ismét a hidrogén-fluorid molekulát, amelynek RM-jei mindkét atomján egy töltés, egy dipólus, két kvadrupólus és két oktopólus (a további dipólus, kvadrupólus és oktopólus momentumok szimmetria miatt nem függetlenek). Az EM-ek számítása két illesztést kíván, mindkét atom RM-jére egyet-egyet. Amennyiben csak töltéseket illesztünk, akkor az első illesztés két töltése jól fogja leírni az illesztendő töltést, és az egyetlen független dipólus momentumot, és a helyzet hasonló lesz a másik illesztésnél is. Amennyiben töltést és dipólust illesztünk, akkor a két atomon összesen 4 független illesztendő momentumunk van, és ezek jól fogják reprodukálni a referencia töltést, az egyetlen független dipólus momentumot és a két független kvadrupólus momentumot. Az illesztés jóságát a szemlélteti a 2. táblázat.

2. táblázat Referencia multipólus momentumok (RM) és az effektív momentumoknak a referencia momentumok helyére vonatkoztatott multipólus momentumai (FM) a hidrogén fluorid molekulában. FM⁰ - töltés illesztés; FM¹ - töltés+dipólus illesztés. A dőlttel szedett számok a jól reprodukált momentumokat jelzik (lásd a táblázat fölötti bekezdést).

Multipólus momentum (lmc) ^a	F atom			H atom		
	RM	FM ⁰	FM ¹	RM	FM ⁰	FM ¹
00	-0,5103	-0,5103	-0,5103	+0,5103	+0,5103	+0,5103
11c	-0,1320	-0,1275	-0,1320	+0,0278	+0,0266	+0,0278
20	-0,6536	+0,1105	-0,6505	-0,0218	+0,0231	-0,0218
22c	+0,1132	-0,1914	+0,1127	+0,0377	-0,0400	+0,0377
31c	+0,1646	+0,2345	+0,1303	+0,0388	-0,0490	+0,0380
33c	-0,2125	-0,3027	-0,1683	-0,0501	+0,0633	-0,0491
40	-0,0834	-0,2488	-0,4231	+0,0232	-0,0520	+0,1435
42c	+0,1244	+0,3709	+0,6308	-0,0345	+0,0775	-0,0471
44c	-0,1645	-0,1645	-0,8344	+0,0457	-0,1025	+0,0623

^aA multipólus momentumok jelölése megegyezik a [75]-ben használttal.

Nagyobb molekulák esetén is becslést tehetünk az illesztés jóságára, vagyis arra, hogy adott maximális rangú EM-ek milyen rangú RM-ek helyettesítésére alkalmasak. Amennyiben mind az RM és az FM együttesek atomi pozíciókra korlátozódnak, akkor azzal a feltételezéssel

élve, hogy egy illesztésbe az adott atomon kívül annak szomszédjait vonjuk be, úgy egy RM illesztésében $p=2-5$ FM vesz részt. Amennyiben az EM maximális rangja M , úgy $p(M+1)^2$ multipólus momentumot illesztünk, amelyek $(N+1)^2$ RM-et írnak jól le, vagyis a $p(M+1)^2 = (N+1)^2$ egyenletből megkaphatjuk N -et, a reprodukált referencia momentumok számát, amint azt a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat Referencia multipólus momentumok^a reprodukálása az effektív multipólusok számának és maximális rangjának függvényében

Illesztésbe bevont centrumok száma	Reprodukált referencia momentumok száma	
	Töltés illesztés	Töltés+dipólus illesztés
2	2 (töltés+)	8 (dipólus+)
3	3 (töltés+)	12 (kvadrupólus+)
4	4 (dipólus)	16 (oktopólus)
5	5 (dipólus+)	20 (oktopólus+)

^aA 2. és 3. oszlopban jelenik meg a jól reprodukált referencia momentumok száma. Zárójelben szerepel a legmagasabb jól reprodukált momentum neve: így például a „4” mellett dipólus, mint a legmagasabb rangú multipólus (1 töltés + 3 dipólus momentum) áll, míg az „5” mellett „dipólus+”, jelezve, hogy a paraméterek száma nagyobb, mint ami a töltés+dipólus együttes leírásához szükséges, de nem éri el a töltés+dipólus+kvadrupólus leírásához szükséges 9-et.

A fenti táblázat illusztrálja, hogy effektív töltéseket használva, általában jól írjuk le a dipólusok hatását is, míg egy effektív töltés + dipólus együttes alkalmas a kvadrupólusok, és esetenként az oktopólusok helyettesítésre. Ennek értékeléshez emlékeztetünk arra, hogy van der Waals komplexek esetén tipikusan kvadrupólusok szükségesek a szerkezet (irányfüggés) leírásához [82-84], míg nagyobb intermolekuláris távolság esetén alacsonyabb rangú multipólusok is alkalmasak.

Amennyiben az EM maximális rangja 0-nál nagyobb, vagyis egy illesztésben egy pozícióba több illesztett momentum kerül, akkor felmerül annak lehetősége, hogy nem egyetlen illesztést végzünk, mint a fent leírtak során, hanem először csak töltéseket illesztünk, majd az RM-ből kivonjuk az illesztett töltések RM pozícióra vonatkozó momentumait, és ezután dipólusokat illesztünk a különbségre, vagyis a töltések által nem illesztett RM-ekre. Az eljárást folytathatjuk a dipólusnál magasabb illesztett momentumokkal, amennyiben ezeket is számítani kívánjuk. Ezt a fajta, több lépcsős illesztést kumulatív illesztésnek, és az eredményül kapott multipólus momentumokat kumulatív effektív multipólus momentumoknak (CEM – cumulative effective multipole) fogjuk nevezni, megkülönböztetésül az egy lépésben illesztett momentumoktól, amelyeket továbbra is EM-eknek nevezünk. A kumulatív illesztés kevésbé rugalmas, mint az egyetlen lépésben végzett, így a CEM-ek az illesztés minőségében nem múlhatják felül az EM-eket. A két eltérő típusú illesztésben kapott momentumok összehasonlítását szolgálja a 4. táblázat, amely mutatja, hogy az RM-ek pozíciójára vonatkoztatott illesztett momentumok az egy lépéses illesztés esetében közelebb vannak az RM értékekhez, de a kumulatív illesztésben kapottak is jól

közelítik a referenciát. (A táblázat csak a hatékonyan illesztett momentumokat mutatja. Vö. a 2. táblázattal és annak tárgyalásával.) A CEM-ek további tulajdonságait később mutatjuk be.

4. táblázat Egy lépésben, valamint kumulatív illesztésben kapott töltés+dipólus együttesnek a referencia momentumok helyére vonatkoztatott multipólus momentumai (FM, illetve CFM), valamint a referencia momentumok (RM) a hidrogén fluorid molekulában.

Multipólus momentum (lmc) ^a	F atom			H atom		
	RM	FM	CFM	RM	FM	CFM
00	-0,5103	-0,5103	-0,5103	+0,5103	+0,5103	+0,5103
11c	-0,1320	-0,1320	-0,1320	+0,0278	+0,0278	+0,0278
20	-0,6536	-0,6505	-0,5304	-0,0218	-0,0218	-0,0203
22c	+0,1132	+0,1127	+0,0919	+0,0377	+0,0377	+0,0352

^aA multipólus momentumok jelölése megegyezik a [75]-ben használttal.

Érdemes megjegyezni, hogy a multipólus illesztés számításigénye a rendszer méretének növekedésével lineárisan – és nem magasabb hatványkitevővel - növekszik, ami annak a következménye, hogy az elvégzendő illesztések száma növekszik, de az egyes illesztések számításigénye nem, mivel azok az RM környezetében lévő atomi pozíciókat érintik, és így függetlenek a molekula méretétől.

2.3.1. Elektrosztatikus kölcsönhatási energia effektív multipólusokkal

Számításokat végeztem először kisebb modellrendszerekre, vizsgálandó egyrészt az elektrosztatikus energia konvergenciáját a DMA sorfejtés függvényében, másrészt a DMA multipólusok helyettesíthetőségét effektív multipólusokkal. Három típusú számítást végeztem. Közeli molekulák kölcsönhatási energiáját számítottam különböző rangú DMA-ból származó és effektív multipólusokkal, amely számításokkal a maximális rang hatását vizsgáltam az energia pontosságára. Ezután hasonló számításokat végeztem különböző intermolekuláris távolságoknál, amelyekkel azt vizsgáltam, hogy a távolsággal hogyan változik a momentumok rangjának hatása. Végül néhány molekulapár minimális energiájú elrendeződésének irányfüggését és energiáját vizsgáltam különböző rangú DMA és effektív multipólusokkal. A multipólusokon kívül a széleskörűen használt potenciálhoz illesztett töltésekkel is elvégeztem a kölcsönhatási energia számításokat annak érdekében, hogy ezek eredményét összehasonlítsam az effektív multipólusokkal kapottakkal. Minden esetben a hullámfüggvényt Hartree-Fock közelítésben 6-31G* bázissal [86], optimált molekulageometriával számítottam a CADPAC program [87] segítségével. A kölcsönhatási energiát az ORIENT programmal [88] számítottam.

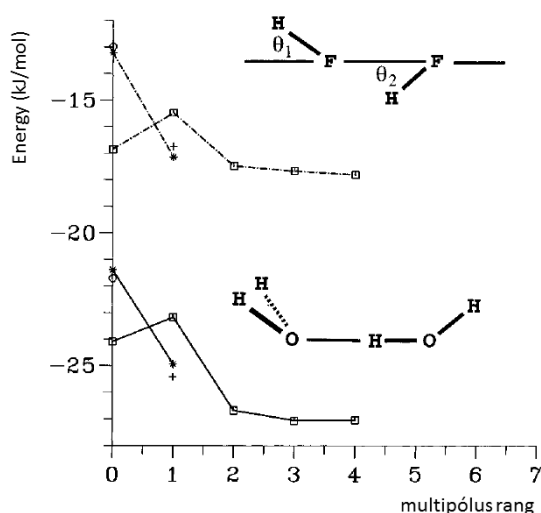
Az elektrosztatikus kölcsönhatás leírásának multipólus rang függése

A hidrogén-fluorid és víz dimerek egyensúlyhoz közeli elrendeződésben kapott elektrosztatikus energiáit különböző multipólusokkal számítva a 2. ábra és az 5. táblázat

mutatják. A hidrogén-fluorid dimer 4 atomja egy síkban van, míg a vízmolekulák síkjai egymásra merőlegesek. Mindkét dimer esetén hasonló következtetéseket vonhatunk le. A DMA kvadrupólusok lényeges hozzájárulást adnak a kölcsönhatási energiához. Az EM töltések önmagukban nem jól adják vissza a teljes elektrosztatikus kölcsönhatási energiát, de az EM töltés + dipólus együttes számottevően jobb. Az EM töltések adta gyenge leírás annak következménye, hogy az EM töltések a DMA töltés + dipólus együttes hatását reprodukálják, az utóbbiakkal számított kölcsönhatási energia azonban rosszabb mind a DMA töltések, mind a DMA kvadrupólusok által adottnál. Az ESP töltések hasonló eredményt adnak, mint az EM töltések. Az EM és CEM energiák is hasonlóak.

2. ábra Víz dimer és HF dimer kölcsönhatási energiája különböző multipólus együttesekkel.

□ DMA multipólusok; ● effektív multipólusok (EM); + kumulatív effektív multipólusok (CEM); o elektrosztatikus potenciálhoz illesztett töltések (ESP)



5. táblázat a) HF dimer elektrosztatikus kölcsönhatási energiája (atomi egységekben) az egyensúlyhoz közeli elrendeződésben különböző multipólusokkal számítva b) Víz dimer elektrosztatikus kölcsönhatási energiája (atomi egységekben) az egyensúlyhoz közeli elrendeződésben különböző multipólusokkal számítva.

a)

Maximális multipólus rang	DMA ^a	EM ^b	CEM ^c	ESP ^d
0	-0,006418	-0,005036	-0,005036	-0,004947
1	-0,005896	-0,006529	-0,006378	
2	-0,006658			
3	-0,006731			
4	-0,006786			

b)

Maximális multipólus rang	DMA ^a	EM ^b	CEM ^c	ESP ^d
0	-0,009177	-0,008147	-0,008147	-0,008271
1	-0,008826	-0,009498	-0,009678	
2	-0,010161			
3	-0,010305			
4	-0,010299			

^aDistributed multipole analysis, ^beffektív multipólus, ^ckumulatív effektív multipólus,

^delektrosztatikus potenciálhoz illesztett töltés

Az elektrosztatikus kölcsönhatás leírásának távolságfüggése

A különböző intermolekuláris távolságoknál és különböző multipólus együttesekkel végzett számítások eredményeit a 3a)-c) ábrák és 6a)-c) táblázatok mutatják. Az antiparallel hidrogén-fluorid esetében (3a ábra) a DMA dipólusok lényeges javulást hoznak a kölcsönhatási energia leírásában, míg a kvadrupólusok és az oktopólusok kisebb mértékű javulást eredményeznek. Ennek megfelelően, az EM effektív töltések (a DMA töltések és dipólusok reprodukálása révén) jó leírást adnak. Az elektrosztatikus potenciálhoz illesztett töltések (ESP) hasonlóan viselkednek. A kumulatív effektív töltések (CEM) adta eredmény némileg alulmúlja az effektív töltések (EM) adta eredményt.

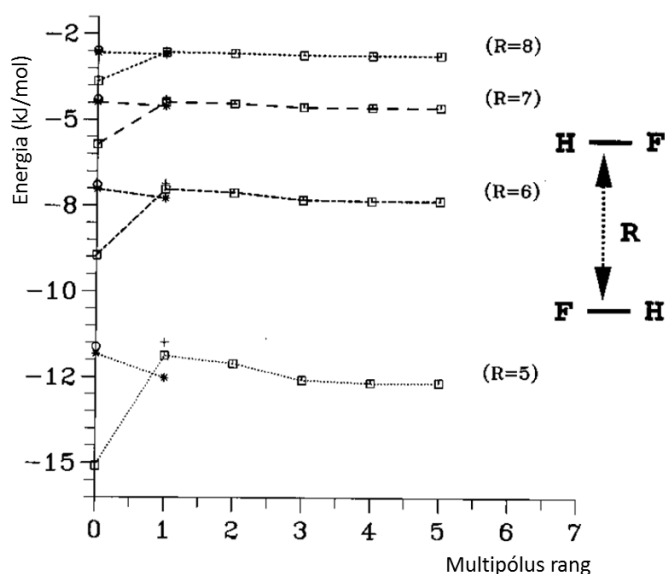
A C₂H₂–HCN molekulapárnál (3b ábra és 6b táblázat) a DMA kvadrupólusok jelentős hozzájárulást adnak, és az oktopólusok hatása is számottevő közeli molekulák esetén. A magasabb rangú multipólusok megnövekedett szerepe a molekulák alacsony polaritásának következménye. Az EM töltés+dipólus együttes a DMA oktopólus leírást közelíti. Az ESP és EM töltések gyengén írják le ennek az apoláris molekulákból álló rendszernek a kölcsönhatási energiáját.

A C₆H₆ – NH₃ molekulapárban az NH₃ egyik N-H kötése a benzol síkjára merőleges, és annak közepe felé mutat. A DMA energia lassan konvergál (3c ábra és 6c táblázat). Érdekes módon, az effektív töltés+dipólus együttes (EM) nagyon jó leírást ad. Ez annak szerencsés

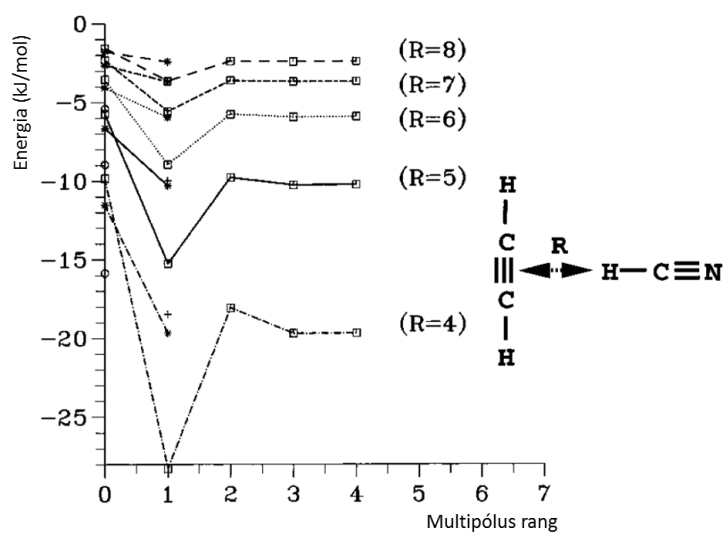
következménye, hogy a multipólus rang függvényében oszcilláló DMA energia a kvadrupólusnál jól közelíti a konvergált értéket (jobban, mint néhány magasabb maximális rangnál), az EM töltés+dipólus együttes pedig a kvadrupólusokig ad jó illeszkedést. A magasabb rangú multipólusok hatása még a vizsgált legnagyobb intermolekuláris távolságnál ($8\text{\AA}$) is jelentős, összhangban a benzol molekula apoláris voltaival. Az effektív multipólus (EM) és a kumulatív effektív multipólus (CEM) energia értékek nagyon hasonlóak. Az elektrosztatikus potenciálhoz illesztett töltések (ESP) túl mély energiát adnak.

3 ábra a) Antiparallel hidrogén-fluorid dimer elektrosztatikus kölcsönhatási energiája különböző intermolekuláris távolságoknál és különböző multipólus együttesekkel számítva. b) $\text{C}_2\text{H}_2\text{-HCN}$ molekulapár elektrosztatikus kölcsönhatási energiája különböző intermolekuláris távolságoknál és különböző multipólus együttesekkel számítva. c) $\text{C}_6\text{H}_6\text{-NH}_3$ molekulapár elektrosztatikus kölcsönhatási energiája különböző intermolekuláris távolságoknál (Bohr egységekben) és különböző multipólus együttesekkel számítva. (Lásd a 2. ábra jelöléseit.)

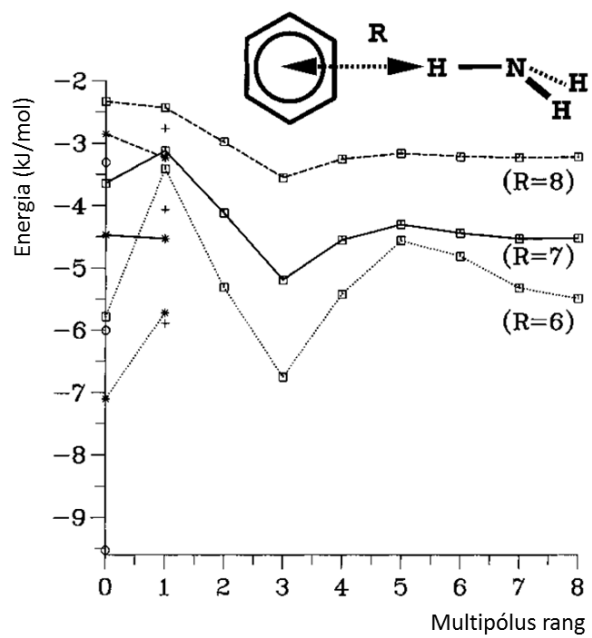
a)



b)



c)



dc_719_13

6 táblázat a) Antiparallel HF dimer (3a ábra) elektrosztatikus kölcsönhatási energiája különböző intermolekuláris távolságoknál (R), különböző multipólusokkal számítva. b) C₂H₂-HCN dimer (3b ábra) elektrosztatikus kölcsönhatási energiája (atomi egységekben) különböző intermolekuláris távolságoknál (R), különböző multipólusokkal számítva. c) C₆H₆-NH₃ dimer (3c ábra) elektrosztatikus kölcsönhatási energiája (atomi egységekben) különböző intermolekuláris távolságoknál (R), különböző multipólusokkal számítva. A fejléc rövidítéseit lásd az 5. táblázatnál. Energia és távolság atomi egységekben.

Maximális multipólus rang	DMA	EM	CEM	ESP
R=5				
0	-0,005742	-0,004506	-0,004506	-0,004227
1	-0,004524	-0,004768	-0,004372	
2	-0,004610			
3	-0,004792			
4	-0,004824			
5	-0,004820			
R=6				
0	-0,003408	-0,002674	-0,002674	-0,002627
1	-0,002675	-0,002773	-0,002611	
2	-0,002709			
3	-0,002791			
4	-0,002801			
5	-0,002799			
R=7				
0	-0,002180	-0,001710	-0,001710	-0,001680
1	-0,001707	-0,001751	-0,001677	
2	-0,001723			
3	-0,001763			
4	-0,001766			
5	-0,001766			
R=8				
0	-0,001475	-0,001158	-0,001158	-0,001137
1	-0,001154	-0,001175	-0,001138	
2	-0,001162			
3	-0,001183			
4	-0,001184			
5	-0,001184			

dc_719_13

b)

Maximális multipólus rang	DMA	EM	CEM	ESP
R=4				
0	-0,003745	-0,004393	-0,004393	-0,006042
1	-0,010762	-0,007494	-0,007039	
2	-0,006877			
3	-0,007500			
4	-0,007492			
R=5				
0	-0,002184	-0,002532	-0,002532	-0,003411
1	-0,005813	-0,003920	-0,003798	
2	-0,003719			
3	-0,003908			
4	-0,003891			
R=6				
0	-0,001354	-0,001555	-0,001555	-0,002057
1	-0,003404	-0,002267	-0,002226	
2	-0,002191			
3	-0,002259			
4	-0,002249			
R=7				
0	-0,000882	-0,001005	-0,001005	-0,001310
1	-0,002121	-0,001407	-0,001391	
2	-0,001375			
3	-0,001403			
4	-0,001398			
R=8				
0	-0,000598	-0,000677	-0,000677	-0,000872
1	-0,001388	-0,000921	-0,000914	
2	-0,000906			
3	-0,000919			
4	-0,000916			

dc_719_13

c)

Maximális multipólus rang	DMA	EM	CEM	ESP
R=6				
0	-0,002201	-0,002703	-0,002703	-0,003628
1	-0,001298	-0,002180	-0,002241	
2	-0,002022			
3	-0,002572			
4	-0,002063			
5	-0,001738			
6	-0,001831			
7	-0,002028			
8	-0,002090			
R=7				
0	-0,001387	-0,001703	-0,001703	-0,002286
1	-0,001188	-0,001725	-0,001547	
2	-0,001570			
3	-0,001976			
4	-0,001734			
5	-0,001636			
6	-0,001690			
7	-0,001727			
8	-0,001720			
R=8				
0	-0,000886	-0,001087	-0,001087	-0,001459
1	-0,000924	-0,001232	-0,001052	
2	-0,001136			
3	-0,001351			
4	-0,001236			
5	-0,001203			
6	-0,001223			
7	-0,001229			
8	-0,001225			

Mindhárom fenti példában a kölcsönhatási energia relatív hibája kis változást mutat az intermolekuláris távolság változásával. Ugyanakkor az energia abszolút értéke természetesen csökken, és a magasabb rangú momentumok szerepe is csökken a távolság növekedésével. Az apoláris molekulákat is tartalmazó rendszerekben (C_2H_2-HCN és $C_6H_6-NH_3$) a magasabb rangú momentumok hatása fontosabb, és figyelembevételük nagyobb távolságtartományban indokolt. Az effektív töltések a HF dimerben ésszerű leírást adnak kis távolságoknál is, ugyanakkor apoláris molekulák esetén még 7Å-ös távolságnál is jelentős javulást hoznak az effektív dipólusok.

Molekulapárok egyensúlyi szerkezetének és energiájának leírása

Az alább ismertetett számításokban a HF dimer és a H_2O-HCl molekulapárok minimális energiájú elrendeződését kerestük a Buckingham-Fowler modell [79] szerint, amely az

intermolekuláris kölcsönhatást multipólus momentumokkal és merevgömb potenciállal írja le. Az alkalmazott merev gömbök sugarai: H=0,00 Å, F=1,35 Å, O=1,40 Å, Cl=1,80 Å.

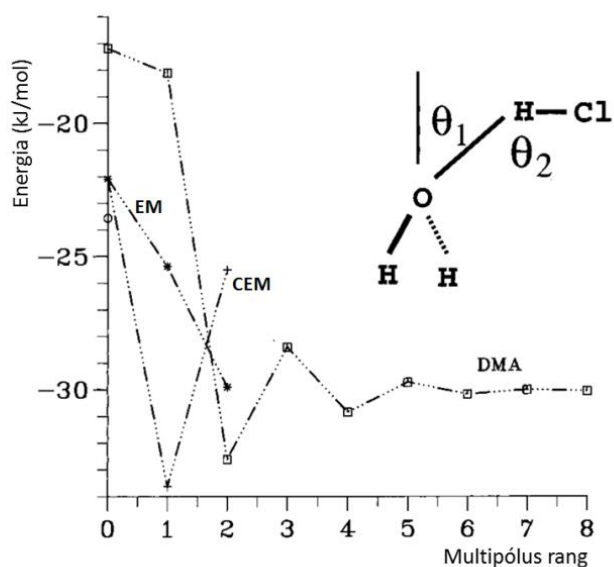
A HF dimer (7. táblázat) DMA kvadrupólusokkal kapott minimális energiájú elrendeződése jól közelíti a Buckingham és Fowler által kapottat [79]. Az illesztett töltésekkel (mind az EM, mind ESP) számított minimális energiájú elrendeződés ugyanakkor lineáris. Effektív töltés+dipólus együttes (mind EM, mind CEM) jól írja le az elrendeződést, és az energiát egyaránt.

7. táblázat Hidrogén-fluorid dimer szerkezete és energiája a minimális energiájú elrendeződésben különböző multipólusokkal számítva. A szögek definíciójához lásd a 2. ábrát. Az energia atomi egységekben szerepel.

multipólus		szögek		energia
típus	max. rang	Θ_1	Θ_2	
DMA	2	122°	186°	-0,008536
EM	0	180°	180°	-0,009228
EM	1	118°	188°	-0,008191
CEM	0	180°	180°	-0,009228
CEM	1	121°	188°	-0,008518
ESP	0	180°	180°	-0,009066

A H₂O-HCl molekulapár energiáját a 4. ábrán látható elrendeződésében számoltam, ami a DMA oktopólusok minimális energiájához tartozik. (Az O-H-Cl sík merőleges a víz molekula síkjára.) Az energia lassan konvergál a DMA multipólus rang növekedtével (4. ábra, 8. táblázat). A DMA kvadrupólusokkal számított elrendeződés és energia eltér az oktopólusokkal számítottaktól (9. táblázat). Az illesztett töltések (mind EM, mind ESP) alapvetően rossz minimális energiájú elrendeződést adnak. Az effektív töltések és dipólusok (EM) együttes használata lényeges javulást eredményez az elrendeződésben ($\Theta_1=20^\circ$, $\Theta_2=178^\circ$), de még mindig eltér a DMA oktopólusokkal számítottól ($\Theta_1=37^\circ$, $\Theta_2=175^\circ$). Az EM kvadrupólusok bevonásával ($\Theta_1=37^\circ$, $\Theta_2=178^\circ$) jól reprodukálható az oktopólusok adta elrendeződés. Érdekes módon, a CEM leírás minősége ebben az esetben lényegesen elmarad az EM-étől. A CEM töltés+dipólus együttes a molekulapár planáris elrendeződésénél ad minimális energiát. Megjelenik ugyanakkor két, szimmetrikus lokális minimum is ($\Theta_1=18^\circ$, $\Theta_2=178^\circ$), amelyek energiája kevéssel haladja meg az abszolút minimum energiáját. A CEM kvadrupólusok bevonásával válik a nem planáris elrendeződés ($\Theta_1=19^\circ$, $\Theta_2=178^\circ$) a legkedvezőbbé.

4. ábra A H₂O-HCl dimer sematikus szerkezete és kölcsönhatási energiája $\Theta_1=37^\circ$ és $\Theta_2=175^\circ$ szögeknél (DMA oktopólusok minimális energiájú elrendeződéséhez tartozó szögek).



8. táblázat Elektrosztatikus kölcsönhatási energia különböző multipólusokkal számolva a H₂O-HCl dimerre. ($\Theta_1=37^\circ$, $\Theta_2=175^\circ$; DMA oktopólusokkal számított minimum energiájú elrendeződés; a szögek definíciójához lásd a 4. ábrát.) Az energia atomi egységekben szerepel.

maximális multipólus rang	DMA	EM	CEM	ESP
0	-0,006548	-0,008405	-0,008405	-0,008973
1	-0,006901	-0,009662	-0,012807	
2	-0,012421	-0,011388	-0,009716	
3	-0,010818			
4	-0,011750			
5	-0,011320			
6	-0,011490			
7	-0,011428			
8	-0,011447			

9. táblázat H₂O-HCl molekulapár szerkezete és energiája a minimális energiájú elrendeződésben különböző multipólusokkal számítva. A szögek definíciójához lásd a 4. ábrát. Az energia atomi egységekben szerepel.

multipólus		szögek		
típus	max. rang	Θ_1	Θ_2	energia
DMA	2	37°	179°	-0,012542
DMA	3	37°	175°	-0,010818
EM	0	0°	180°	-0,008949
EM	1	20°	178°	-0,009657
EM	2	37°	178°	-0,011433
CEM	0	0°	180°	-0,008949
CEM	1	0°	180°	-0,013138
CEM	1	18°	178°	-0,013071
CEM	2	19°	178°	-0,009809
ESP	0	0°	180°	-0,009553

Effektív multipólusok és kölcsönhatási energia - összegzés

A molekulapárokra végzett számítások eredményei megerősítik, hogy az elektrosztatikus kölcsönhatási energia számításához az egyensúlyi elrendeződés közelében legalább DMA kvadrupólusok szükségesek (H₂O dimer és HF dimer). Bizonyos esetekben, így apoláris molekulák részvétele esetén (C₆H₆-NH₃, C₂H₂-HCN), de a poláris H₂O-HCl pontos leírásához is a magasabb rangú multipólusok is elengedhetetlenek. Mindez nyilvánvalóvá teszi a magasabb rangú multipólusok alkalmazásának igényét atomi erőterekben. Ennek ellenére, elsősorban a számításigény csökkentésének érdekében, az erőterek szinte kizárólagosan ponttöltéseket alkalmaznak.

Számításaink azt is megerősítik, hogy az effektív multipólusok alacsonyabb ranggal helyettesíthetők a hullámfüggvényből többcentrumú sorfejtéssel számított (DMA [76-78]) multipólusokat. Ez a számításigény nagymértékű csökkentését teszi lehetővé, és ilyen módon közelebb hozza az elektrosztatika megfelelő leírásának lehetőségét erőterekben. Mindezek elsődleges jelentősége molekuladinamikai és Monte Carlo számításokban nyilvánulhat meg, amelyek viszont széleskörűen alkalmazott eszközök többek között biokémiai jelenségek leírására [9-11].

Molekulák töltéseloszlásának elemzése

A multipólus momentumok további alkalmazási lehetősége a molekulák töltéseloszlásának vizsgálata. Ez egyrészt az elektroneloszlás kvalitatív elemzését és ezen keresztül bizonyos törvényszerűségek felismerését teszi lehetővé [89], másrészt kvantitatív alkalmazást is magába foglalhat, mint a kvantitatív szerkezet-hatás összefüggések (QSAR) esetében [90].

Effektív multipólusokat mutat a 10. táblázat néhány molekulára. Amennyiben csak töltéseket illesztünk – ennek felel meg a 10. táblázat Q₀₀ CEM oszlopa – akkor kisebb molekulák esetén ezek számértéke hasonló a potenciálhoz illesztett töltésekéhez. Ezt félempirikus hullámfüggvény esetében az [F9], ab initio hullámfüggvény esetében pedig az [F27]

közleményben mutattuk meg. Amikor töltéseket és dipólusokat együtt illesztünk, akkor a kapott töltések lényegesen eltérnek a pusztán töltések illesztésekor kapottaktól (vö. a Q_{00} EM és Q_{00} CEM oszlopokat a 10. táblázatban). Az EM töltések előjelei általában nem mondanak ellent a kémiai intuíciónak töltések és dipólusok együttes illesztésekor, de néhány esetben a töltések értéke a vártnál nagyobb abszolút értékű. A C_2H_2 molekula esetében pusztán töltések illesztésekor a C-atom töltése negatív, a H-atom töltése pedig pozitív (Q_{00} CEM a 10. táblázatban), de a töltések előjelei megfordulnak, ha a töltéseket és dipólusokat együtt illesztjük (Q_{00} EM a 10. táblázatban). Utóbbi esetben a töltésekhez nagy értékű dipólusok járulnak mind a szén, mind a hidrogén atomokon, és ezek a negatív töltést viselő hidrogének felé mutatnak. Hasonló jelenséget más molekuláknál is megfigyelhetünk; a pusztán töltések illesztésekor kapott és a töltés+dipólus együttes illesztésekor kapott töltések megváltozott értékét a dipólusok ellensúlyozzák. Ez azt mutatja, hogy a töltés+dipólus együttes az elektronsűrűség eloszlását összetett, és nem mindig könnyen értelmezhető módon tükrözi. Ezért a pusztán töltések illesztésével kapott töltések hasznosabbak a töltéseloszlás kvalitatív értelmezésénél. Ráadásul, a töltések alkalmasak nagyobb távolságoknál az elektrosztatikus kölcsönhatás számítására. Mindezeket az előnyöket egyesíti a kumulatív illesztési eljárás (lásd feljebb), amely jól értelmezhető töltéseket szolgáltat, és ezeket egészíti ki magasabb rangú multipólus momentumokkal. Ugyanakkor nem szabad elfelejtenünk, hogy a kumulatív illesztéssel kapott CEM-ek a töltéssűrűség kevésbé pontos leírását adják, mint az egyetlen illesztésben számított EM-ek, és ez egyes esetekben a kölcsönhatási energia kevésbé pontos számítását eredményezi (lásd az 5-9. táblázatokat és a 2-4. ábrákat).

10. táblázat Effektív multipólus momentumok néhány molekulára. A koordináták és a multipólus momentumok is atomi egységekben szerepelnek

molekula atom	koordináták			EM				CEM			
	x	y	z	Q_{00}	Q_{10}	Q_{11c}	Q_{11s}	Q_{00}	Q_{10}	Q_{11c}	Q_{11s}
C_2H_2											
H	0,000	0,000	0,000	-0,114	0,000	-0,269	0,000	+0,262	0,000	+0,041	0,000
C	+2,003	0,000	0,000	+0,114	0,000	-0,812	0,000	-0,262	0,000	-0,250	0,000
C	+4,276	0,000	0,000	+0,114	0,000	+0,812	0,000	-0,262	0,000	+0,250	0,000
H	+6,279	0,000	0,000	-0,114	0,000	+0,269	0,000	+0,262	0,000	-0,041	0,000
H_2O											
H	0,000	0,000	0,000	+0,789	0,000	+0,214	-0,011	+0,397	0,000	-0,114	-0,016
O	+1,808	0,000	0,000	-1,578	0,000	+0,362	-0,468	-0,794	0,000	+0,073	-0,094
H	+2,261	+1,751	0,000	+0,789	0,000	-0,043	-0,210	+0,397	0,000	+0,044	+0,107
HF											
F	0,000	0,000	0,000	-0,702	0,000	-0,349	0,000	-0,452	0,000	-0,124	0,000
H	1,733	0,000	0,000	+0,702	0,000	-0,088	0,000	+0,452	0,000	+0,121	0,000
NH_3											
N	0,000	0,000	+0,216	-2,975	+0,761	0,000	0,000	-1,069	+0,128	0,000	+0,007
H	0,000	+1,772	-0,504	+0,932	+0,161	0,000	-0,357	+0,356	-0,381	0,000	0,000
H	+1,534	-0,886	-0,504	+0,932	+0,161	-0,309	+0,179	+0,356	+0,128	+0,006	-0,004
H	-1,534	-0,886	-0,504	+0,932	+0,161	+0,309	+0,179	+0,356	+0,128	-0,006	-0,004
HCN											
H	0,000	0,000	0,000	+0,049	0,000	-0,199	0,000	+0,159	0,000	-0,097	0,000
C	+2,009	0,000	0,000	+0,072	0,000	-0,431	0,000	+0,277	0,000	+0,027	0,000
N	+4,190	0,000	0,000	-0,121	0,000	-0,279	0,000	-0,437	0,000	+0,071	0,000
CH_3CHO											
C	+3,880	+2,354	0,000	+0,449	0,000	+0,144	+0,114	-0,161	0,000	-0,045	-0,070
H	+2,619	+3,992	0,000	-0,118	0,000	-0,143	+0,148	+0,056	0,000	-0,043	+0,065
H	+5,059	+2,352	+1,698	-0,155	+0,189	+0,113	-0,004	+0,046	+0,057	+0,040	+0,018
H	+5,059	+2,352	-1,698	-0,155	-0,189	+0,113	-0,004	+0,046	-0,057	+0,040	+0,018
C	+2,298	0,000	0,000	+0,543	0,000	-0,226	+0,269	+0,659	0,000	+0,023	+0,074

H	+3,306	-1,848	0,000	+0,099	0,000	-0,045	+0,011	-0,082	0,000	+0,027	-0,129
O	0,000	0,000	0,000	-0,661	0,000	-0,176	-0,042	-0,565	0,000	-0,063	-0,023

2.3.2. Elektrosztatika és polarizáció együttes tárgyalása effektív multipólusokkal [F44]

A fentiekben bemutatott eljárás molekulák közötti elektrosztatikus kölcsönhatás hatékony leírását szolgálja. A következőkben – elvében hasonló - eljárást mutatok be a molekulák közötti polarizációs energia számítására.

Kiindulásul tekintsük a polarizáció számítására elsőként használt módszert [31-49], amely az atomokhoz izotróp dipólus polarizálhatóságot (α_I) rendel

$$\vec{\mu}_I^{ind} = \alpha_I \vec{F}_I \quad (4)$$

és megadja az I -edik atom helyén az elektrosztatikus tér ($\vec{F}_I$), és az indukált dipólus momentum ($\vec{\mu}_I^{ind}$) közötti összefüggést. Módszerünk szerint az indukált dipólust az adott atomra, valamint hozzá közeli atomokra helyezett töltésekkel igyekszünk leírni. Az eljárás tehát hasonló az elektrosztatika leírásához, amikor a hullámfüggvényből származó multipólus sorokat helyettesítjük alacsonyabb rangú multipólusokkal. A polarizáció leírásánál az indukált dipólusokat helyettesítjük töltésekkel, amelyeket a továbbiakban indukált töltéseknek fogunk nevezni. Ilyen módon, egy atomhoz rendelt töltést az elektrosztatika leírását szolgáló permanens töltés, valamint az indukció leírását szolgáló indukált töltés összegeként kapjuk. (A továbbiakban gyakran permanens töltésként hivatkozom az elektrosztatikus energia számításához használt töltéseket, amelyek többnyire az előző fejezet effektív töltései.) Mind a permanens, mind az indukált töltések maguk is tipikusan több illesztésben kapott töltés összegeként adódnak.

A polarizáció indukált töltésekkel való leírásának matematikai részletei a 6. Függelékben találhatók. Itt a következőket kívánom a módszerrel kapcsolatban megjegyezni. Az indukált töltések módszere az indukált dipólus módszernek közelítése. A közelítés magába foglalja az elektrosztatikus tér potenciálkülönbséget tartalmazó kifejezéssel való helyettesítését. Az indukált töltések összege 0, és a töltések jól írják le az indukált dipólus momentumokat, ugyanakkor magasabb rangú multipólusokat is generálnak, amelyek a referenciául szolgáló indukált dipólus leírásban nem jelennek meg. A molekulák alakjától függően előfordul, hogy az indukált töltések nem képesek leírni az indukált dipólus momentumok valamennyi komponensét; például a vízmolekula esetén, az atomokra helyezett indukált töltések nem adhatnak az atomok síkjára merőleges momentumokat. (Ez a hiányosság kiküszöbölhető további, nem atomi pozíciókra helyezett indukált töltésekkel.) Az indukált momentumok meghatározásánál figyelembe kell venni, hogy az indukált momentumok maguk is hozzájárulnak az indukáló térhez, amit a momentumok iteratív számításával kezelhetünk. Megvizsgáltuk azonban azt a közelítést is (lásd alább), amikor az indukáló tér csak a permanens momentumoktól származik. Ez az eljárás a számításigény lényeges csökkenését eredményezi.

A permanens és indukált töltés együttes energiájának a Függelékben leírt gradiense lehetővé teszi az erők számítását molekula dinamikai szimulációkban.

Indukált töltés modell víz gömbre

Az indukált töltés módszer vizsgálatára néhány rendszer esetében összevettem a számított kölcsönhatási energiákat az indukált dipólus módszerrel kapottakkal. Először egy víz gömb molekula dinamikai szimulációs pillanatfelvételét analizáltam. A 20 Å-os gömb 3363 TIP3P [91] vízmolekulát tartalmaz. A víz molekula atomi töltései a TIP3P modellben $q_O = -0.834$ és $q_H = +0.417$, amelyek $\mu_{H_2O} = 2.35 D$ dipólus momentumot eredményeznek. Ezek helyett $q_O = -0.656$ és $q_H = +0.328$ töltéseket rendeltem az atomokhoz, amelyek reprodukálják a víz vákuumbeli $\mu_{H_2O} = 1.85 D$ dipólus momentumát. Applequist és mtsi atomi polarizálhatóságait [92] használtam. Ezekkel a paraméterekkel számítottam ki a vízgömb energiáját permanens töltésekkel, permanens töltésekkel és indukált dipólusokkal, valamint permanens töltésekkel és indukált töltésekkel. Az utóbbi két számítást elvégeztem úgy is, hogy az indukált momentumokat iteráció nélkül, pusztán a permanens töltések keltette elektrosztatikus térrel számítottam. A teljes vízgömb mellett olyan rendszereket is előállítottam, amelyekben az eredeti vízgömbből kiindulva elhagytam vízmolekulákat úgy, hogy az így kapott rendszerben az O-O távolságok meghaladjanak bizonyos értékeket. Ilyen módon a polarizációs energiának, valamint a közelítések jóságának távolságfüggését tudtam vizsgálni. Az eredményeket a 11. táblázat mutatja. A 3. és 4. oszlopok különbsége a polarizációs energia nagyságát adja meg a referenciául használt indukált dipólus modell szerint. Az 5. oszlop értékei a 4. oszlopéhoz közelebb vannak, mutatva, hogy az indukált töltés közelítés jelentősen csökkenti a polarizáció elhanyagolásából származó hibát. A 5. ábra az indukált töltés modell hibáját mutatja a polarizáció teljes elhanyagolásából származó hiba százalékában (5. és 3. oszlopok különbsége a 4. és 3. oszlopok különbségének százalékában). A hibát olyan különböző vízgömbökre számítottuk, amelyekben az O-O minimális távolság eltérő. Érdekes módon, a hiba nem monoton módon változik az O-O távolság függvényében. A relatív hiba növekedése 2.8 Ångström fölött magyarázatot kíván, mivel a távolság növekedésével az indukált töltés modelltől jobb eredményt várnánk. A magyarázatot a folyékony víz szerkezetének vizsgálatával találhatjuk meg. A legkisebb hiba a 2.8 Ångströmös O-O távolsághoz tartozik, amely közel van az optimális elrendeződésű hidrogénhíd-kötésű vízmolekulák O-atomjainak távolságához. Az egyensúlyi vízgömbben ezeknek a kölcsönhatásoknak a jelenléte meghatározó és az indukált töltés modell jó eredményt ad erre az elrendeződésre (11. táblázat és 5a ábra). Amikor ezek a kölcsönhatások eltűnnek a rendszerből, mert a minimális O-O távolságot nagyobbra választjuk, akkor megnő azoknak a kölcsönhatásoknak a súlya, amelyeket az indukált töltés modell kevésbé jól ír le. Egy különösen kedvezőtlen elrendeződést az 6b. ábra mutat (11. táblázat). Érdemes megjegyezni, hogy a 6a) és 6b) ábrákon jelölt elrendeződésekben a polarizációs energia nagysága összemérhető (-0,59 és -0,47 kcal/mol; 4. és 3. oszlop különbsége a 11. táblázatban). Mivel azonban a 6b) ábra elrendeződésében az alsó molekulára merőleges síkban számottevő az indukáló tér nagysága, az ebből származó indukált dipólus momentumot az atomokra helyezett töltések nem tudják visszaadni az indukált töltés

modellben. Ezért a modell a polarizációs energia kis részét (-0,16 kcal/mol) képes reprodukálni, szemben a 6a) ábra elrendeződésével, amikor a modell (-0,67 kcal/mol) jól közelíti a polarizációs energiát.

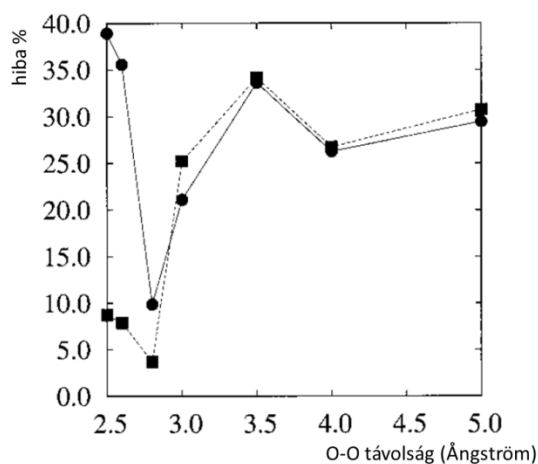
A síkra merőleges polarizáció fontosságát vizsgálándó egy újabb töltés centrumot adtam a vízmolekulához úgy, hogy az az O-atomtól 0,1 Ångströmrre helyezkedik el, és az O-atomtól az új centrumra mutató vektor merőleges a molekula síkjára. A 11. táblázat 6. oszlopa mutatja, hogy a 6b) ábra szerinti elrendeződésben a számított polarizációs energia jelentősen javul (közelít a 4. oszlop értékéhez). Ugyanakkor a 6a) ábra elrendeződéséhez tartozó polarizációs energia kismértékben romlik az új töltéscentrum bevezetésével (-5,91-ről -5,95-re csökken; a referencia -5,83 kcal/mol). A polarizációs energia túlbecslése a vízgömb energiákban is megjelenik, szembetűnően a 3 Ångströmnél kisebb O-O távolságokat tartalmazó rendszerekben (vö. a 4. 5. és 6. oszlopokat).

11. táblázat Kölcsönhatási energia (kcal/mol) különböző modell rendszerekre.

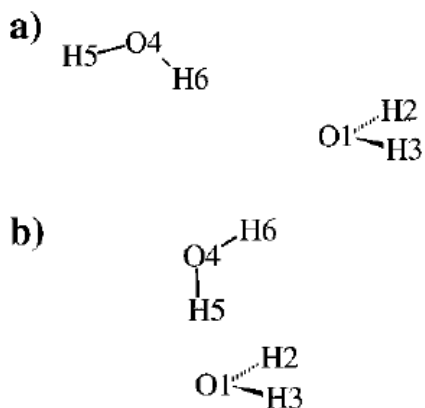
1 r(O-O) távolság	2 víz molekulák száma	3 permanens töltések	4 indukált dipólusok ^a	5 indukált töltések ^b	6 indukált töltések atomon kívüli is ^{b,c}	7 indukált dipólusok iteráció nélkül ^a	8 indukált töltések iteráció nélkül ^b
0,0 ^d	3363	-7348,00	-8810,31	-9379,29	-9438,90	-8750,32	-8937,80
2,6	3165	-6307,65	-7494,04	-7915,90	-7971,48	-7309,52	-7587,85
2,8	2031	-1870,39	-2116,48	-2140,76	-2163,73	-2091,20	-2107,43
3,0	1383	-374,17	-416,45	-407,53	-414,39	-414,73	-405,79
3,5	978	-95,97	-105,28	-102,15	-103,84	-105,25	-102,10
4,0	756	-63,94	-68,09	-67,00	-67,64	-68,07	-66,98
5,0	447	-16,77	-17,55	-17,32	-17,45	-17,55	-17,31
víz dimer (6a ábra)		-5.24	-5.83	-5.91	-5.95		
víz dimer (6b ábra)		-1.65	-2.12	-1.81	-2.00		
endotiapepszin ^e		-53.74	-62.16	-59.75	-61.68		
endotiapepszin ^f		-44.38	-47.97	-46.95	-47.43		

^apermanens töltések + indukált dipólusok energiája. ^bpermanens töltések + indukált töltések energiája. ^caz indukált dipólusokat 3 töltés írja le; ezek a molekula másik két atomjának helyén, valamint az O-atomtól 0,1 Å távolságban, a molekula síkja felett helyezkednek el. ^dvízgömb szimulációból származó pillanatfelvétel; az O-atomok közötti legkisebb távolság Å egységekben. ^eEndotiapepszin fragmens egy töltött és egy semleges aszparaginsav oldallánccal. ^fEndotiapepszin fragmens két töltött aszparaginsav oldallánccal.

5. ábra Az indukált töltés modellel számolt energia relatív hibája különböző O-O távolságú molekulákat tartalmazó vízgömb esetében iterációval (●) és iteráció nélkül (■) meghatározott töltésekkel.



6. ábra a) víz dimer sematikus ábrázolása az egyensúlyihoz közeli elrendeződésben. b) víz dimer sematikus ábrázolása az indukált töltés modellel részlegesen leírt elrendeződésben.



Az indukált töltés közelítés az indukált dipólusok töltés együttesével való leírásán alapszik. A 12. táblázat a referenciaként szolgáló indukált dipólusok (utolsó 3 oszlop) mellett az indukált töltésekből eredő dipólus momentumokat mutatja a 6a) és 6b) ábrák víz dimerjeinek O-atomjai helyén. Az indukált töltések momentumait mind pusztán atomokhoz rendelt töltésekkel (2-4 oszlop), mind további, a molekula síkján kívüli centrummal is (5-7 oszlop) kiszámítottam.

12. táblázat Indukált atomi dipólus momentumok (Debye egységekben) a 6. ábra víz dimerjeire az O-atomok helyén^a.

	indukált töltések dipólus momentumai						indukált dipólus modell		
	atomi töltéscentrumok			atomi és síkon kívüli töltéscentrumok					
atom	x	y	z	x	y	z	x	y	Z
6a) ábra dimerje									
O1	+0,106	0,000	0,000	+0,106	-0,046	0,000	+0,119	-0,041	0,000
O4	+0,113	-0,083	0,000	+0,115	-0,084	+0,002	+0,059	-0,048	0,000
6b) ábra dimerje									
O1	+0,033	0,000	0,000	+0,034	-0,112	0,000	-0,020	-0,118	0,000
O4	-0,021	-0,073	0,000	-0,020	-0,083	-0,001	-0,035	-0,038	0,000

^aA 6. ábrán az x-tengely vízszintes, az y-tengely függőleges, a z-tengely merőleges a papír síkjára.

Az indukált töltések dipólus momentuma jól közelíti, de nem pontosan egyezik meg a referencia (indukált dipólus modell) momentumokkal. Az eltérések egyik oka, hogy az indukált dipólus modellben az elektrosztatikus térrel arányos az indukált momentum, ugyanakkor az indukált töltés modellben az elektrosztatikus potenciál különbsége jelenik meg (lásd a Függelékben). További eltérés adódik a 12. táblázat referencia momentumaihoz képest a vízmolekula planáris szerkezetéből. Mindkét dimer esetében az O1, H2 és H3 atomok az x-z síkban helyezkednek el (6. ábra), ezért az atomokra helyezett indukált töltések nem adnak y irányú dipólus momentumot. Ugyanakkor az indukált dipólus modellben az O1 atomok y irányú dipólusai nem nullák. Mivel az indukált dipólus kisebb a 6a) ábra dimerjében, mint a 6b) ábra dimerjében, ezért az indukált töltés leírás előnyösebb az előbbi esetén. Amennyiben atomon kívüli töltések is megjelennek, akkor az y irányú dipólus momentum nullától eltérő az indukált töltés modellben (12. táblázat).

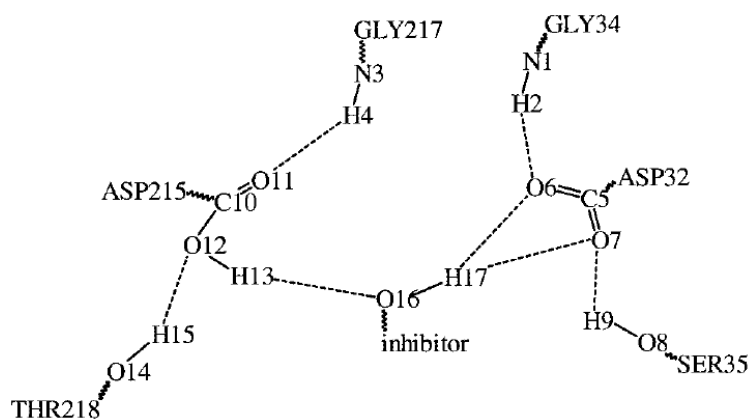
Érdemes megjegyezni, hogy a 11. táblázat $r(\text{O-O})=0$ -hoz tartozó vízgömbjében hozzáadva a $q_0 = -0,656$ permanens töltéshez az indukált töltést, az átlagos töltés $q_0 = -0,821(\pm 0,043)$ -ra változik, amely közel van a TIP3P modell töltéséhez ($q_0 = -0,834$). Mivel a TIP3P töltés meghatározása a víz egyes tulajdonságainak optimális reprodukálását célozta, így az előbbi észrevétel arra utal, hogy az indukált töltés modell jól írja le a polarizációt.

Mint feljebb említettem, az indukált dipólusok tere maga is hozzájárul az indukáló térhez, így az indukált dipólusok iterációval határozhatók meg. A helyzet teljesen hasonló az indukált töltések esetében. Bár az elektrosztatikus tér helyett elektrosztatikus potenciál különbségek jelennek meg, a potenciálhoz hozzájárulnak az indukált töltések, így módszerünkben ezeket iterációval határozzuk meg. A polarizációs energia meghatározásához szükséges teljes számításigény jelentékeny részét képezi a momentumok iteratív számítása, így felmerül a kérdés, hogy iteráció nélkül, pusztán a permanens töltések hatását figyelembe véve hogyan becsülhető a polarizációs energia. A 11. táblázat utolsó két oszlopa a kölcsönhatási energiát mutatja iteráció nélkül számított indukált momentumokkal. Az így kapott energiák a vízgömb esetében némileg kisebb abszolút értékűek, de jól közelítik az iterált momentumokkal kapottakat. Érdekes módon, a közeli molekulákat is tartalmazó rendszerekben ($r(\text{O-O})=0,0-2,8 \text{ \AA}$) az iteráció nélkül kapott indukált momentumok energiája (11. táblázat 7. oszlop) közelebb van a referenciához (4. oszlop), mint az iterációval kapottaké (5. oszlop). Ugyanezt mutatja az 5. ábra is. Az iteráció nélküli indukált töltésekkel kapott energiák kevésbé negatívak, ami annak tulajdonítható, hogy a töltések abszolút értékei kisebbek, vagyis a molekulák kevésbé polárisak. Ennek következményeként a töltések dipólusnál magasabb rangú momentumai is kisebbek, ami javítja az egyezést az indukált dipólus modellel, ahol ezek a magasabb rangú momentumok nullák.

Ligandum-fehérje komplex leírása indukált töltés modellel

Egy másik vizsgálatban az endotiapepszin aktív helyét modelleztem. Az endotiapepszin egy aszpartil proteáz, két aszparaginsav aminosavval az aktív helyén. A vizsgált komplexében a H-261 jelű inhibitorot köti, és a két aszparaginsav karboxil O-atomjainak távolsága $3 \text{ \AA}$ körüli [93, 94]. Az inhibitor kiterjedt hidrogénhíd-kötési hálózatba vesz részt, amely magába foglalja az aszparaginsav karboxilcsoportokat és néhány további aminosavat. A kísérleti szerkezet inhibitor körüli részletét kivágtam, és az optimális hidrogénhíd-hálózat kialakulását figyelembe véve H-atomokat adtam hozzá (7. ábra).

7. ábra Az endotiapepszin-H-261 komplex sematikus ábrázolása



Az AMBER erőteréből [29] vett STO-3G elektrosztatikus potenciálhoz illesztett töltéseket, mint permanens töltéseket, és Applequist és mtsi dipólus polarizálhatóságait [92] használtam. Két modellre végeztem számításokat; az egyikben, követve Gomez és Freire javaslatát [95], az egyik katalitikus aszparaginsav oldallánc deprotonált, míg a másikban mindkettő. A számított kölcsönhatási energiákat a 11. táblázat utolsó két sora mutatja. Vizsgálva először az utolsó előtti sort (egyszeresen deprotonált modell) és az indukált dipólus modell energiáját (4. oszlop) tekintve referenciaként, az indukált töltés modell a teljes energia 96%-át (5. oszlop) és a polarizációs energia (teljes energia-permanens töltések energiája) 72%-át adja vissza. Ugyanakkor a polarizáció teljes elhanyagolását jelentő permanens töltésekkel kapott energia (3. oszlop) a referencia 86%-át adja (és természetesen a polarizáció 0%-át). Érdekes összevetni az egyszeresen és kétszeresen deprotonált modellek energiáit. A két rendszer energiája közötti különbség a referenciául szolgáló indukált dipólus modell szerint 14,19 kcal/mol (11. táblázat 4. oszlopa utolsó két sorának különbsége). Az indukált töltés modell 12,80 kcal/mol-t ad (5. oszlop utolsó két sorának különbsége), vagyis a referencia 90%-át.

Polarizálható vízmodell indukált töltésekkel

Utolsó tesztként az vizsgáltam, hogy az indukált töltés modell javíthatja-e a víz polarizáció nélküli erőterrel számított néhány tulajdonságát. A TIP3P modellt [91] módosítottam a következő módon. A vízmolekula geometriáját nem változtattam, viszont az atomi töltéseket a vákuumbeli dipólus momentumnak (1.85 D) megfelelően $q_O = -0.656$ -nak választottam. (A TIP3P modellben $q_O = -0.834$). Az O-atomhoz a kísérleti dipólus polarizálhatóság [96] értékét, $1,445 \text{ \AA}^3$ -öt rendeltem. A Lennard-Jones 6-12 potenciál paramétereit úgy választottam, hogy a víz alábbiakban leírt kísérleti tulajdonságait minél jobban visszakapjam. Ezt a modellt, amelyet TIP3P-IC-nek nevezek a továbbiakban, installáltam a TINKER molekula dinamikai programba [100]. A szimulációkat 216 vízmolekulát tartalmazó kockára, periodikus határfeltételekkel NpT sokaságra 298 K hőmérsékleten és 1 atm nyomáson végeztem [101]. A vízmolekula kötéshosszaira és kötésszögére kényszerfeltételeket alkalmaztam a SHAKE algoritmussal [102]. A szimulációk adatait a 13. táblázat foglalja össze.

13. táblázat A víz szimuláció paraméterei

modell	TIP3P	TIP3P-IC
molekulák száma	216	
kölcsönhatás levágási határa (cutoff radius), Å	9,0	
O-H kötéshossz, Å	0,9572	
HOH szög °	104,52	
Dipólus polarizálhatóság, Å ³		1.445
Hőmérséklet, K	298(±4)	298(±5)
Nyomás, atm	10(±553)	0(±541)
Lennard-Jones A, 10 ³ kcal Å ¹² /mol	582,0	748,6
Lennard-Jones C, kcal Å ⁶ /mol	595,0	723,9
q _O ^{perm} , e	-0,834	-0,656
μ ^{perm} , D	2,35	1,85
lépésköz, fs	1	1
szimuláció ideje egyensúlyhoz, ps	40	40
szimuláció ideje adatgyűjtéshez, ps	60	60

A szimulációk során, amikor a TIP3P modell Lennard-Jones paramétereit alkalmaztam, akkor esetenként a „polarizációs katasztrófa” jelenségét észleltem; Az egymáshoz közeli atomok kölcsönös polarizációja nem véges momentumokat és energiát eredményez. Az indukált töltés modellben ez gyakrabban előfordul, mint az indukált dipólus modellben, mivel előbbiben az O-atomon indukált dipólust a H-atomokon lévő töltések írják le, és ezek 2 Ångströmön belüli távolságban lehetnek egy másik molekula polarizálható O-atomjától. Az egyik lehetőség a „polarizációs katasztrófa” elkerülésére a kölcsönhatási potenciál taszító tagjának megnövelése. Egy másik lehetőség – és ezt követtem a továbbiakban – az indukált momentumok iteráció nélküli számítása. Mint feljebb tárgyaltam, az indukált momentumok, és így a kölcsönhatási energia iteráció nélküli (vagyis pusztán permanens töltésekkel) való számítása egyrészt előnyös a számításigény csökkentésére, másrészt az energiák jó közelítését eredményezi. További előnye az iteráció elhagyásának a „polarizációs katasztrófa” elkerülése, mivel az az iteráció eredményeként lép föl. Az iteráció nélküli számítás kevésbé befolyásolja a távoli kölcsönhatásokat, ugyanakkor csökkenti a közeli vonzó kölcsönhatásokat.

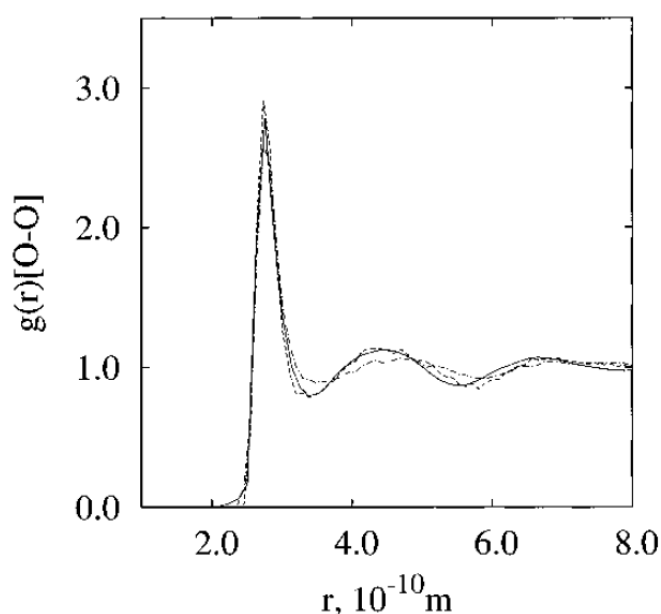
A szimulációból számított tulajdonságokat a 14. táblázat mutatja a TIP3P-IC modellre, valamint összehasonlításként néhány további modellre is. A TIP3P-IC modellel számított sűrűség, belső energia és diffúziós együttható jobban közelíti a kísérleti értékeket, mint a TIP3P modellel számított, és hasonló más polarizálható modellekkel kapottakhoz. A TIP3P-IC O-O radiális eloszlásfüggvény lényegesen közelebb van a kísérletihez, mint a TIP3P radiális eloszlásfüggvény a teljes O-O távolságtartományban. A javulás különösen szembetűnő az első minimum környezetében, ahol a kísérleti és TIP3P-IC görbék kifejezettebb szerkezetet mutatnak, mint a TIP3P görbe. Meg kívánom még jegyezni, hogy a TIP3P-IC modellben csak a Lennard-Jones potenciál két paraméterét optimaltam, a többi paramétert kísérleti eredményekből származik. Ugyanakkor a TIP3P modellben az atomi töltés is optimalt paraméter.

14. táblázat Víz számított tulajdonságai különböző modellekkel

	TIP3P	PCP ^a	SPC-pol-2 ^b	TIP4P-pol-3 ^b	TIP3P-IP	kísérleti
sűrűség, g/cm ³	0,973 ^c	0,997	1,057	0,995	0,993	0,997 ^d
diffúziós állandó, 10 ⁻⁹ m ² s ⁻¹	4,6	2,6			2,0	2,3 ^e
q_0^{total} , e	-0,834				-0,946	
μ^{tot} , D	2,35	2,51	2,43	2,45	2,67	2,65 ^f
E ^{pot} , kcal/mol	-9,60 ^g	-9,89	-9,94	-9,82	-10,15	-10,0 – -10,5

^a[43]. ^b[46] ^c0,982 g/cm³ [91] szerint. ^d[97]. ^e[98]. ^fkvantum kémiai számításból [99]. ^g-9,86 kJ/mol [91] szerint.

8. ábra O-O radiális eloszlásfüggvény. TIP3P-IC: szaggatott vonal, TIP3P: szaggatott-pontozott vonal, kísérleti [103]: folytonos vonal.



2.3.3. Effektív multipólusok tulajdonságai és alkalmazásai [F9,F14,F27,F37,F38,F42,F47,F50,F59,F60]

Az effektív multipólusok közül megkülönböztetett jelentőségűek az effektív töltések, mivel velük a kölcsönhatási energia számítása lényegesen egyszerűbb, mint magasabb rangú multipólusok bevonásával. Annak ellenére, hogy a fentebb tárgyaltak szerint a magasabb rangú momentumok egyes esetekben lényeges hozzájárulást adnak a kölcsönhatások energiához, használatuk klasszikus erőterekben a számítási munka korlátozása érdekében nem elterjedt. Ezért az alábbiakban elsősorban a töltésekkel, ideértve az indukált töltéseket is, foglalkozom, és kisebb mértékben a magasabb rangú momentumokkal.

Az effektív töltések jól írják le a molekula teljes multipólus momentumainak alacsony rangú (töltés, dipólus) elemeit [F9]. Számításuk hatékony, mivel nem igénylik az elektrosztatikus potenciál hullámfüggvényből való kiértékelését. Mivel egy atomi multipólus sort a hozzá közeli atomokra helyezett töltésekkel írunk le, így - szemben az elektrosztatikus potenciálhoz való illesztéssel -, a molekula belsejében lévő töltések is ésszerű értékek. Ez különösen

figyelemreméltó kevéssé poláris molekulák esetén [F14]. Ez elősegíti a kémiai tulajdonságok interpretációját, és a töltések hasonló rendszerek közötti átvihetőségét, és ilyen módon lehetőséget teremt egyrészt erők paramétereinek származtatására [F27], másrészt nagyobb rendszerek töltéseinek az építőelemek töltéseiből való előállítására.

Az AMBER erőter [29] elektrosztatikus potenciálból illesztett töltéseket rendel az atomokhoz. Mivel a multipólusokból származtatott töltések ezekhez hasonlóak, viszont a fentiek szerint több szempontból előnyösebb tulajdonságokkal rendelkeznek, ezért utóbbiak alkalmazása javasolható az AMBER erőterben. Ezt támasztják alá a prolil-oligopeptidáz és ligandumjai kötődési szabadentalpiájára végzett számításaink, amelyekben a ligandum atomokhoz multipólusokból származtatott töltéseket rendeltünk és a kísérleti szabadentalpia értékek jó minőségű becslését sikerült elérnünk [F50].

A töltések alkalmazása vegyes kvantum mechanikai/molekula mechanikai (quantum mechanical/molecular mechanical - QM/MM) módszerekben is előnyös, mivel biztosítja, hogy a kvantum rendszer atomjai reális elektrosztatikus potenciált „érezzenek”, amely a környezet, vagyis a molekula mechanikával kezelt atomoktól származik. Ebből a szempontból a multipólusokból származtatott töltések előnyt élveznek az olyan parametrizációval szemben, amelynél a töltés hozzárendelés nem célozza közvetlenül az elektrosztatikus potenciál reprodukálását. Ezért ilyen töltéseket alkalmaztam a később ismertetett vegyes QM/MM módszerek vizsgálatánál [F59,F60].

Az effektív töltések természetesen függenek a hullámfüggvénytől, amelynek multipólus analízise szolgáltatja az illesztendő multipólusokat. A Hartree-Fock hullámfüggvény, és a belőle származtatott töltések a molekula polaritását megnövelik az elektronkorrelációt is figyelembe vevő hullámfüggvényből kapott polaritáshoz képest. Szabadenergia perturbációs számítások szerint molekulák hidratációs energiájában 2-3 kcal/mol eltérést jelent Hartree-Fock töltések helyett MP2 töltések használata (6-31G* bázis) [F27]. Ez összemérhető a polarizációból származó kölcsönhatási energiával. Utóbbi tipikusan kevésbé jelentős molekulapárok kölcsönhatásakor, ugyanakkor például kationok koronaéterekhez való kötődésekor vízben a teljes energia 30%-a körüli érték a polarizáció [104]. A polarizációs energia ugyancsak explicit polarizációt alkalmazó szimuláció szerint hasonló arányú tömb vízben is, ami 3-6 kcal/mol-nak felel meg [105,106]. Kvantumkémiai számítások szerint kis molekulák hidratációjának szabadentalpiájához a polarizáció 10-20%-kal, vagyis 1-2 kcal/mol-lal járul hozzá [107,108]. Mindezek az eredmények alátámasztják azt a kvalitatív feltevést [26-28], hogy az elektronkorreláció elhanyagolása összemérhető hibát okoz a polarizációs energia elhagyásából származó hibával. A két hiba kioltása azonban közelítő és esetleges, így az erők pontosabbá tétele egyszerre kívánja meg a két hatás figyelembevételét, amelyre töltés- [F9,F14] és polarizációs számítási [F44] módszerünk alkalmas keretet kínál [F27,F38]. Ugyanakkor korrekcióra van szükség egy molekula hullámfüggvényéből származó töltések egymásközi polarizációjának számításakor, tekintettel arra, hogy ez már részben megjelenik a töltésekben [F38].

Vegyes kvantum mechanikai/molekula mechanikai számításokban tipikusan a klasszikus rendszer ponttöltései kölcsönhatnak a kvantumrendszer hullámfüggvényével, de a klasszikus

rendszer maga nem polarizálható. Módszerünk azonban lehetőséget nyújt a klasszikus rendszer polarizációját számítani. Ennek során mód van arra, hogy a két rendszer kölcsönös polarizációját kiszámítsuk, de alkalmazhatjuk azt a közelítést is, amelyben a viszontpolarizációt nem vesszük figyelembe (vagyis a hullámfüggvény deformációjából, valamint a klasszikus rendszer indukált momentumaiból származó hatástól eltekintünk) [F42]. Néhány egyszerűbb rendszerre (víz oligomerek, nukleobázispárok, ...) elvégezve a számítást (Hartree-Fock és DFT B3LYP; TZVP bázis [109,110]) és a teljes rendszer kvantummechanikai eredményét referenciának tekintve a klasszikus polarizáció elhanyagolásával kapott eredmények $\sim 10\%$ -kal becsülik alá stabilizációs energiát. A klasszikus polarizáció figyelembe vétele 2-3%-ra csökkenti a hibát [F47].

Magasabb rangú effektív multipólusok igényesebb számításokban ésszerű kompromisszumot jelentenek a számításigény és a pontosság között. Így a Buckingham-Fowler modellben [79] esetenként csökkentett rangú multipólusokkal képesek az intermolekuláris kölcsönhatások irányfüggését reprodukálni. A ponttöltés modellen túllépő klasszikus erőterekben az effektív multipólusok hatékonyan írhatják le az elektrosztatikus kölcsönhatásokat.

2.4.Összefoglalás

Molekulák töltéeloszlásának egyszerűsített leírását célzó módszert dolgoztam ki [F9,F14,F28]. A módszer többcentrumú multipólus sorokkal írja le a töltéeloszlást. A multipólus sorok helyzete tipikusan az atomok helyzetével egyezik meg, de atomokon kívüli multipólus centrumok is alkalmazhatók. Az eljárás előnye, hogy a hullámfüggvényből többcentrumú multipólus analízissel (DMA [76-78]) kapott momentumokhoz hasonló minőségű leírást ad, de azoknál alacsonyabb rangú momentumokkal. Ezért a módszerünk adta effektív multipólusokkal (EM) az elektrosztatikus kölcsönhatási energia lényegesen csökkentett számításigénnyel kapható meg, amely klasszikus erőterekkel végzett molekula dinamikai és Monte Carlo szimulációknál jelent számottevő előnyt [F27,F50]. Az effektív töltések emellett vegyes kvantum mechanikai/molekula mechanikai számításokban [F59,F60], kvantitatív szerkezet-hatás összefüggésekben, és a töltéssűrűség kvalitatív leírásában is hasznosak.

Az eljárást kiterjesztettük a polarizáció közelítő leírására is [F38,F44]. Az indukált dipólusok indukált töltésekkel való helyettesítése lehetőséget nyújt az elektrosztatika és a polarizáció egységes kezelésére klasszikus erőterekben. További alkalmazási terület a kvantum mechanikai/molekula mechanikai számításokban a klasszikus rendszer polarizációjának figyelembevétele [F37,F42,F47,F48].

3. Vegyes kvantum mechanikai/molekula mechanikai módszerek fejlesztése

3.1. Bevezetés

A vegyes kvantum mechanikai/molekula mechanikai (QM/MM) módszerek olyan nagyméretű molekuláris rendszerek tárgyalására alkalmasak, amelyekben egy, a rendszer kisebb részére kiterjedő változást, vagy olyan, döntően lokális tulajdonságot kívánunk leírni, amelyekre a távolabbi atomok hatásának figyelembe vétele szükséges, de kevésbé igényes módszerrel is lehetséges. Tipikus példa erre a biokémia területén enzimreakciók vizsgálata. A rendszer mérete nem tesz lehetővé jó minőségű kvantum mechanikai leírást, ugyanakkor a kémiai reakció a szokásos klasszikus erőkkel nem kezelhető. A QM/MM módszer a teljes rendszert két részre osztja, egy központi kvantum mechanikai (QM) és egy azt körülvevő molekula mechanikai (MM) részre, amelyek egymással kölcsönhatnak. Az enzimreakció példájánál maradva, a QM rész a ligandumot, és a reakcióban közvetlenül résztvevő aminosavakat tartalmazhatja, míg a fehérje többi része, valamint az oldószer az MM rendszerhez tartozhat. A QM/MM módszerek egyik kritikus pontja a két alrendszer elválasztása és kölcsönhatásaik kezelése, ami speciális megfontolásokat igényel kovalensen kötött rendszereknél, mint például a biokémiai problémákban fellépő biopolimerek (fehérje, DNS) esetében. Meg kívánom még jegyezni, hogy a QM/MM módszerek mellett QM/QM módszereket is alkalmazhatunk, ahol a két alrendszert különböző szintű QM modellel írjuk le; a központi részt igényesebb, a környezetet pedig kevésbé pontos, de gyorsabb számítást lehetővé tevő QM módszerrel. A továbbiakban többnyire QM/MM módszereket tárgyalok, de a megfontolások nagyrészt QM/QM módszerekre is érvényesek.

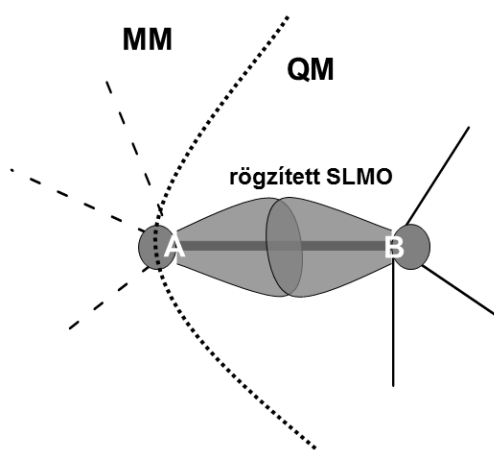
Egyes QM/MM módszerek magukban hordozzák az alrendszerek elválasztásának módját. Ilyenek a fragmens molekula pálya módszer [111,112], a „devide and conquer” módszer [113,114], ennek molekulapálya változata [115,116], valamint a rögzített (frozen) DFT módszer [117,118]. Más QM/MM eljárásoknál az egyik gyakran alkalmazott modell a kovalensen kötött alrendszerek elválasztására az összekötő atom (link atom) módszer. Eszerint a két alrendszert összekötő kötést elvágjuk, és a QM alrendszer így szabadon maradt vegyértékeit összekötő atomokkal telítjük. Ezek leggyakrabban H-atomok, de lehetnek egyéb atomok, vagy kémiai csoportok. Az összekötő atom modell megvalósítása egyszerű, hátránya viszont, hogy az új atomok bevezetése műtermék effektusok megjelenését eredményezi; a QM alrendszer hullámfüggvénye torzul és az összekötő atomok közel kerülhetnek a másik alrendszer atomjaihoz. Mindezek figyelembevételével, az összekötő atom modell körültekintő alkalmazása QM/MM számításokban értékes eredményeket szolgáltathat [119].

Az alrendszerek elválasztására másik lehetőség a határ atom módszer (boundary atom approach) nem vezet be újabb atomot, hanem sajátos módon kezeli a határon lévő atomot, például úgy, hogy célzottan parametrizált potenciált rendel az atomnak a QM alrendszerrel való kölcsönhatásához, és ugyanakkor az MM alrendszer felé MM atomként írja le [120,121].

Vizsgálataim az alrendszerek egy harmadik elválasztási módjához, a rögzített pálya (frozen orbital) modellhez kötődnek. Ennek alapötlete, hogy a különböző alrendszereket összekapcsoló kötést lokalizált molekulapályával, gyakran kétcentrumú, szigorúan lokalizált

molekulapályával (SLMO – strictly localized molecular orbital) írjuk le, ugyanakkor a határon lévő atomok többi kötését annak az alrendszernek megfelelően kezeljük, amelyhez tartoznak. Ilyen módon a QM alrendszer határán megjelenik egy atom, amelynek egyik kötése egy lokalizált pálya, amely az MM alrendszer határán lévő atommal biztosít kötést. Az MM alrendszer határán egy olyan atom fog megjelenni, amelynek van egy, a QM alrendszer felé mutató lokalizált kötése, ugyanakkor a többi elektronját nem vesszük explicit módon figyelembe. A modellt a 9. ábra illusztrálja. A határon megjelenő A atomot határ atomnak (frontier atom) is fogjuk nevezni.

9. ábra QM és MM alrendszerek elválasztása szigorúan lokalizált molekulapályával.



Szigorúan lokalizált pályákat QM/MM alrendszerek elválasztására Warshel és Levitt alkalmazott először [5] félempirikus, hibridpályákat használó QM/MM módszerében. Hibridpályák és szigorúan lokalizált pályák további korai alkalmazásai QM/QM módszerekhez köthetők [122,F11]. Utóbbiak szigorúan lokalizált pályákat használnak a környezet leírására, míg a központi részre delokalizált hullámfüggvényt számítanak az adott félempirikus kvantumkémiai közelítés keretében. Ennek QM/MM rendszerekre való kiterjesztése előre kiszámított paraméterű, rögzített, szigorúan lokalizált pályákkal köti össze a két alrendszert [F16]. Az eredetileg félempirikus QM rendszerre kidolgozott LSCF (local self-consistent field) módszert ab initio hullámfüggvényre is általánosították [123,124]. Ezeket a módszereket a következőkben ismertetni fogom, mert bár részben korábbi munkám eredményei, egyúttal újabb – jelen dolgozatban részletesen tárgyalt – fejlesztéseim kiindulópontjai is.

Rögzített pályákat további, hasonló QM/MM módszerekben is használnak. Friesner és mtsai paraméterezett kölcsönhatási tagok bevezetésével pontos molekulaszervezeti és energia értékeket kapott közepes méretű tesztrendszerekre [125,126]. Az általánosított hibridpálya módszer (generalized hybrid orbitals – GHO) szintén lokalizált pályák bázisul szolgáló hibrideket helyez a határon lévő atomokra. A hibridek közül azokat, amelyek a QM alrendszer felé néznek, optimálja, míg rögzítetten tartja azokat, amelyek az MM alrendszer felé néznek [127-129]. A fenti eljárásokat a Hartree-Fock módszert meghaladó (post Hartree-Fock) eljárásokra is kiterjesztették [126,130,131]. Ezek útmutatásul szolgálhatnak a 3.3 és 3.4

fejezetekben ismertetett Huzinaga egyenlet és lokális bázis egyenlet hullámfüggvényének elektron korrelációt is figyelembe vevő javítására.

A 3.2 fejezetben tárgyalom a félempirikus hullámfüggvényt alkalmazó QM/QM és QM/MM módszerek rögzített pályákon alapuló alrendszer szeparációját és ennek *ab initio* hullámfüggvényre való kiterjeszthetőségének problémáját. Mint alább azt részletesebben is ismertetem, a kiterjesztés alapproblémája, hogy a félempirikus módszerekben elhanyagolt pályáátfedések megjelenésével az *ab initio* hullámfüggvénytől elvész a rögzített pályáknak az optimált molekulapályákra való ortogonalitása. Lehetséges megoldásként felmerül, hogy a molekulapályák közötti átfedést, legalább részben, figyelembe vegyük. Erre irányultak korábbi módszerfejlesztéseim [F20,F22], amelyeket alább vázlatosan ismertetek.

3.1.1. Közelítő eljárás molekulapályák átfedésének kezelésére

A molekulapályák közötti átfedés kezelésének módszertani fejlesztései a törzs- és vegyértékelektronok szétválasztásán alapuló eljárásokra támaszkodhatnak, tekintettel arra, hogy a rögzített törzselektronok terében optimálandó vegyérték elektronpályák problémája hasonló a QM/MM határon lévő rögzített molekulapályák terében optimálandó QM hullámfüggvény problémájához. Az eljárás kiindulópontja annak figyelembevétele, hogy a csoportok eltérő bázisfüggvény együttese következményeként a különböző csoportokhoz tartozó pályák ortogonalitását nem követelhetjük meg. Ezért a Hartree-Fock-Roothaan egyenletek [139] helyett az ortogonalitást nem feltételező Adams-Gilbert egyenlet [140,141] módosított alakját javasoltam a pályák számítására [F22]. Emellett, a pályaeigenlettel konzisztens számításigényű közelítő energia képletet adtam meg [F20]. Utóbbi a molekulapályák átfedési mátrixa inverzének sorfejtésén, és a magasabb rendű tagok elhanyagolásán alapul. Megmutattam, hogy ez az energiaképlet előnyösen helyettesítheti az ortogonális pályákat feltételező képlet projekciós energia korrekcióval való kombinációját. A javasolt egyenletekkel végeztem el néhány molekulára vegyértékpályák rögzített törzselektronok terében történő optimalizálását, és az energia meghatározását, de a módszer alkalmazhatósága általánosabb érvényű [132-134].

A módszerek részletesebb bemutatástól azért tekintek el, mert a 3.3 és 3.4 fejezetekben leírt *ab initio* módszerek a probléma alkalmasabb megoldásait kínálják. Utóbbiakban ugyanis az ortogonalitás vagy biztosítható, vagy a pályák átfedései elhanyagolások nélkül figyelembe vehetők. Meg kívánom ugyanakkor jegyezni, hogy az [F20,F22] módszerek fejlesztésekor, 1994 és 1996 között, *ab initio* QM/MM szétválasztásra, tudomásom szerint, nem állt semmilyen eljárás rendelkezésre.

3.2.Félempirikus módszerek [F11,F16]

QM/MM és QM/QM modellek vizsgálata során először a félempirikus kvantumkémiai módszerek alkalmazását tekintem. Ennek során elsősorban saját eredményeimet tárgyalom, de csak olyan részletességgel, amely a probléma megismerését, és további munkám

megalapozását szolgálja. Az itt ismertetettek nem jelennek meg tézispontokként sem, mivel azok kandidátusi értekezésemben részben szerepelnek.

Kiterjedt rendszerek két részének eltérő kvantumkémiai módszerrel való kezelését vizsgáló munkám kiindulópontját Náray-Szabó és Surján közleménye [122] szolgáltatta. Módszerük alapelve, hogy első közelítésben a teljes rendszer hullámfüggvényét szigorúan lokalizált molekulapályákkal (SLMO) írják le. Az SLMO-k tipikusan kétcentrumú pályák, de lehetnek magányos párokhoz rendelhető egycentrumú pályák, vagy delokalizált rendszerekhez (pl. aromás π -elektronok) rendelhető többcentrumú pályák. Az így felírt Hartree-Fock egyenlet a CNDO/2 közelítésben [135] alacsony dimenziójú csatolt egyenletrendszerhez vezet. Az egyes alacsony dimenziójú blokkok (molekulapályák) önkonzisztens megoldása a szokásos ismételt mátrixdiagonálási eljárással végezhető el. A blokkok egymással csatoltak a molekulapályák Coulomb kölcsönhatása révén, így az eljárás további iterációt tesz szükségessé. Az így kapott hullámfüggvényt a rendszer egy alkalmasan választott részében (például a kémiai reakció, vagy konformáció változás környezetében) úgy módosítják, hogy a szigorú lokalizáltság kényszerét feloldják, vagyis egy „szokásos” CNDO/2 hullámfüggvényt határoznak meg a környezet szigorúan lokalizált – és most már rögzített - pályáinak terében. A módszer lényeges eleme, hogy a kétcentrumú SLMO-k egymás felé mutató atomi hibridpályák lineáris kombinációjaként épülnek fel, és a CNDO/2 közelítésben a hibridpályák ortogonálisak egymásra. Az ortogonalitás biztosítja a pályaeigenletek egyszerű alakját mind a lokalizált, mind a delokalizált pályák esetére.

Korábbi munkámban [F11] a fenti módszert fejlesztettem tovább NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) közelítés [135] esetére. Az alábbiakban ennek lényeges elemeit ismertetem, a munka részleteinek bemutatása nélkül. Az NDDO közelítés, szemben a CNDO közelítéssel, nem hanyagolja el az azonos atomokon lévő pályaszorzatokkal számított integrálokat, így egyrészt új tagok jelennek meg a Fock mátrixban, másrészt megszűnik az azonos atomok lévő hibridpályák automatikus ortogonalitása. Az ortogonalitást az azonos atomon centrált hibridpályák Löwdin ortogonalizációjával [15] biztosítva, és a Fock operátorba a megfelelő tagokat bevezetve jutottunk el a Fragnens SCF módszerhez, amely tehát az NDDO közelítés keretein belül teszi lehetővé kiterjedt rendszerek kvantumkémiai tárgyalását úgy, hogy a központi részt delokalizált pályákkal, a környezetet pedig szigorúan lokalizált pályákkal írja le. A módszer különböző parametrizációval alkalmazható, nevezetesen MNDO [136], AM1 [137] és PM3 [138] paraméterekkel. Részletes bemutatása az [F11,F12,F18] közleményekben található. Számításokat közöltünk amorf szilícium és szén szerkezetére [F26], félvezetők elektronszerkezetére [F34,F36] és enzimreakció mechanizmusára [F39].

A fentiekben leírt QM/QM módszer alkalmazta alrendszer elválasztás adaptálható QM/MM módszerre is [F16]. Ilyenkor a két alrendszer határán a 9. ábra szerint egy szigorúan lokalizált pálya (SLMO) jelenik meg. Az ábra B atomjának többi hibridpályája a QM hullámfüggvény bázisának része. Az A atomon további pályák nincsenek. Az SLMO hibridjeinek irányát, és így a p-pályák relatív súlyait az atomok helyzetei határozzák meg. Az s-pályák együtthatóit és az SLMO polaritását modellszámításokból vesszük, és a QM hullámfüggvény számításakor rögzítetten tartjuk.

A QM/MM alrendszerek fent leírt szeparálásának lényeges eleme, hogy a határon lévő rögzített SLMO ortogonális a QM hullámfüggvény többi pályájára. Az ortogonalitás egyrészt azon alapszik, hogy a határon lévő B atom (9. ábra) SLMO-ban, valamint az optimált QM hullámfüggvényben résztvevő hibridpályáit explicite ortogonalizáljuk, másrészt azon, hogy az NDDO közelítés elhanyagolja a különböző atomok pályáinak szorzatával képzett integrálokat. Mindezek miatt az alrendszereknek ez az elválasztása nem kínál közvetlen utat *ab initio* hullámfüggvényre való kiterjesztéshez.

3.3.Ortogonalis molekulapályák alkalmazása [F59]

A szokásos Hartree-Fock-Roothaan egyenlet (HFR) [139] közös bázison valamennyi molekulapályát egyszerre optimálja és ortogonalis pályákat szolgáltat. Az általunk vizsgált QM/MM hullámfüggvény azonban rögzített lokalizált pályát tartalmaz az alrendszerek határán. A HFR egyenlettel analóg pályaeigenletet felírhatjuk pusztán az optimálandó molekulapályákra is úgy, hogy azok kölcsönhatását a rögzített pályákkal figyelembe vesszük. A szokásos pályaeigenletek és az energia képlet azonban ortogonalis pályákat feltételez. Félempirikus szinten megoldva a pályaeigenleteket az optimált és rögzített pályák ortogonalitása biztosítható, de *ab initio* szinten ez általában nem teljesül. A probléma egy lehetséges megoldása az, hogy az optimálandó pályák bázisfüggvényeit ortogonalizálják a rögzített pályákra [123,128]. Ortogonalis pályák számíthatók egy módosított, nem hermitikus Fock mátrixszal felírt pályaeigenlettel [143], vagy közelítő megoldás lehet az átfedés elhanyagolása is [128]. Alábbi javaslatom szerint ortogonalis pályák számíthatók a Huzinaga egyenlettel alkalmas bázis hozzárendeléssel.

3.3.1. A Huzinaga egyenlet QM/MM modellben [F59]

A Huzinaga egyenlet [142] célja, hogy a Hartree-Fock közelítés keretein belül olyan, az energiát stacionáriussá tevő pályákat határozzunk meg, amelyek rögzített pályákkal hatnak kölcsön.

$$(\hat{F} - \hat{\rho}^f \hat{F} - \hat{F} \hat{\rho}^f) \phi_i^a = \varepsilon_i^a \phi_i^a \quad (5)$$

ahol $\hat{F}$ a Fock operátor, $\hat{\rho}^f$ a rögzített pályák terére vetít, ϕ_i^a az i -edik aktív pálya és ε_i^a a hozzátartozó sajátérték. A Huzinaga egyenlet tipikus alkalmazása a vegyérték elektronok rögzített törzselektronok terében történő meghatározása. Emellett kiindulópontul szolgál további közelítésekhez, mint a törzselektronok modell potenciállal való helyettesítése [144]. Az alábbiakban a (5) egyenlet néhány, az alkalmazásunk szempontjából fontos, tulajdonságát tekintjük át.

Az (5) egyenlet feltételezi az aktív és rögzített pályák ortogonalitását. Ez az egyenlet megoldásakor automatikusan teljesül, ha a két csoporthoz ugyanazokat a bázis függvényeket rendeljük. Amennyiben csoport specifikus bázis függvényeket használunk, akkor ezek megválasztásánál úgy kell eljárni, hogy az ortogonalitás teljesülhessen. Mivel a QM/MM rögzített lokalizált pályái csak az alrendszereket összekötő atomokra helyezett bázis függvényeket használnak, ezeket magukba kell foglalnia az aktív pályák bázis függvény együttesének is.

A rögzített pályáknak nem kell a Fock operátor sajátfüggvényeinek lennie ahhoz, hogy a rögzített és aktív pályák ortogonalitása teljesülhessen. A rögzített pályákból felépített $\hat{\rho}^f$ operátor idempotens volta biztosítja, hogy az felcserélhető az (5) egyenlet bal oldalán álló $\hat{F} - \hat{\rho}^f \hat{F} - \hat{F} \hat{\rho}^f$ Huzinaga operátorral. Így ez a két operátor közös bázison diagonalizálható, ami azt jelenti, hogy a rögzített pályák alkalmas lineáris kombinációi sajátfüggvényei a Huzinaga operátornak. Mivel a Huzinaga operátor hermitikus, a rögzített és aktív pályák ortogonálisak egymásra amennyiben nem degeneráltak. A degeneráltság elkerülhető, ha $\hat{\rho}^f \hat{F} \hat{\rho}^f$ nem nulla sajátértékei negatívak. Ekkor az (5) egyenlet rögzített pályákhoz tartozó sajátértékei pozitívak, és a betöltött aktív pályák sajátértékei negatívak. $\hat{\rho}^f \hat{F} \hat{\rho}^f$ nem nulla sajátértékei negatívak akkor, ha a rögzített pályák alkalmasan választott sajátfüggvényei $\hat{F}$ -nek (vagyis betöltött pályák), és várhatóan akkor is negatívak, ha a rögzített pályák jó közelítései a sajátfüggvényeknek. Másrészt viszont, amennyiben a rögzített pályák pozitív sajátértékkel sajátfüggvényei $\hat{\rho}^f \hat{F} \hat{\rho}^f$ -nek, akkor ezek a pályák negatív sajátértékkel jelennek meg az (5) egyenlet megoldásai között. Ilyenkor a szokásos önkonzisztens (self-consistent field) iterációs eljárás - amely egy iterációs lépés legalacsonyabb sajátértékű pályáit választja ki a következő lépés operátorának felépítéséhez - nem szolgáltat a rögzített pályákra ortogonális aktív pályákat.

Az (5) Huzinaga egyenlet bázisfüggvények bevezetésével a következő alakot ölti

$$[F - SR^f F - FR^f S]C^a = SC^a E^a \quad (6)$$

ahol F a Fock mátrix, S a bázis függvények átfedési mátrixa, C^a az aktív pályák együtthatóit tartalmazza, E^a a hozzájuk tartozó sajátértékek diagonális mátrixa és R^f a rögzített pályák terére vetít. Az általunk vizsgált QM/MM hullámfüggvény esetében több rögzített csoport megengedett, így (6) egyenlet a következő alakban írható az egyetlen aktív csoportra

$$[F - SR^{\bar{a}} F - FR^{\bar{a}} S]C^a = SC^a E^a \quad (7)$$

ahol $R^{\bar{a}}$ az aktív csoportot nem tartalmazó összes pályára vetít. Megjegyezzük, hogy amennyiben a QM és MM alrendszeret több kémiai kötés köti össze, akkor több, eltérő bázist használó rögzített pálya jelenik meg. Ezek tipikusan nem ortogonálisak egymásra, ami azonban a (7) egyenletben nem jelenik meg explicit módon. Ugyanakkor az $R^{\bar{a}}$ mátrix képzésénél az átfedést figyelembe kell venni: $R^{\bar{a}} = C^{\bar{a}}(\sigma^{\bar{a}})^{-1}(C^{\bar{a}})^+$, ahol $\sigma^{\bar{a}}$ az átfedési mátrixa mindazon molekulapályáknak, amelyek nem részei az aktív csoportnak.

A molekulaszervezet hatékony optimálása megkívánja az atomokra ható erők számítását. Az erők egyenleteit a Függelékben adom meg. Itt pusztán annyit jegyzek meg, hogy a kifejezés hasonló a kanonikus pályákra vonatkozóhoz, és utóbbiak program kódja könnyen adaptálható esetünkre.

3.3.2. QM/MM típusú számítások a Huzinaga egyenlettel

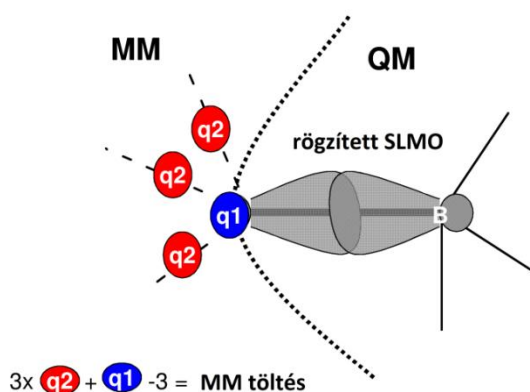
A Huzinaga egyenlet alkalmazásának módját tárgyalom a következőkben. A rögzített pályákat modell molekulákra végzett számításokból határozhatjuk meg. Így például egy apoláris környezetben lévő C-C kötés pályáját az etán molekulára végzett számításból

kaphatjuk meg a következő módon. Standard HFR számítást végzünk az aktuális bázissal, majd lokalizáljuk a pályákat. Számításaimban a Pipek-Mezey féle lokalizációs eljárást [145] alkalmaztam. A lokalizált pályák „farkainak” levágása és az együtthatók normálása után kapjuk meg a szigorúan lokalizált C-C kötés pályáját, amelyet rögzítetten tartunk a (7) egyenlet megoldásakor. A 9. ábra *B* atomjának többi elektronja a QM rendszer része. Az *A* atom esetében a törzselektronok kezelésére több lehetőség is kínálkozik; optimalizálhatjuk, vagy rögzítetten tarthatjuk az alkalmasan választott pályákat, illetve tekinthetjük őket az atommag helyén lévő ponttöltésként. Ez utóbbi lehetőséget nem vizsgáltam, viszont számításokat végeztem mind optimalizált, mind rögzített törzselektronokkal. Mivel az optimalizálás nem mutatott előnyt, ezért valamennyi ismertetett számításban rögzített törzselektronokkal dolgoztam. Az *A* atom további elektronjainak kezelésére visszatérek az MM alrendszer ponttöltéseinek tárgyalása után.

Vizsgálataim elsősorban a központi QM alrendszer tulajdonságaira összpontosítanak rögzített pályákkal történő alrendszer elválasztás esetében. A környezetet ponttöltésekkel modellezem, ami az elektrosztatikus (és potenciálisan a polarizációs) kölcsönhatások számítására alkalmas. További kölcsönhatási tagok szükségesek a rendszer teljes leírásához, de az alkalmazott ponttöltés közelítés része lehet összetettebb és teljesebb potenciáloknak. A ponttöltéseket a környezet atommagjainak helyére tettem, és értéküket a 2. Fejezetben ismertetett módon számítottam [F9,F29] (effektív töltés: EC). Itt emlékeztetek, arra, hogy ezek a töltések jól reprodukálják az elektrosztatikus potenciált és számításuk egyszerű. Mivel az alkalmazott ponttöltések jól írják le a környezet elektrosztatikus potenciálját a központi részen, ezért közelítésünk tekinthető QM/QM rendszerek modelljének. Megjegyezzük azt is, hogy az ilyen ponttöltések összhangban vannak egy AMBER erőteret [29] használó QM/MM modellel is, mivel az AMBER erőter elektrosztatikus potenciálhoz illesztett töltéseket rendel az atomokhoz.

Valamennyi alább ismertetett számításban a 9. ábra *A* atomját olyan sp^3 szénatomnak választottam, amely egy lokalizálható egyszeres kötéssel kapcsolódik a QM rendszerhez (9. ábra *B* atomjához), és további kötése MM atomok felé mutatnak. Így az *A* atomon megjelenő explicit elektronok a törzs elektron pár, valamint a rögzített pályához hozzájáruló vegyértékelektron. Ezért az *A* atom töltéséül, első próbálkozásként, az EC +3-mal megnövelt értékét választottam. A (7) egyenlet iteratív megoldásakor azonban azt észleltem, hogy negatív sajátértékű pályákat kapok a rögzített pályák terében. Mint azt feljebb tárgyaltam, ez akkor léphet fel, amikor a rögzített pályák nem közelítik jól a Fock mátrix negatív sajátértékű sajátvektorait. Jelen esetben a probléma forrása feltehetően az, hogy az *A* atom +3-hoz közeli töltése nem egyeztethető össze a rögzített pályával, amely egy sp^3 szénatom kötéséből származik. Valóban azt találtam, hogy a (7) egyenlet iteratív megoldása a rögzített pályákra ortogonális pályákat eredményez, amennyiben az *A* atom töltését megnövelem, és az MM atomok felé mutató kötéseinek középpontjára ezt kompenzáló negatív ponttöltéseket, ún. kötéstöltéseket helyezek a 10. ábrán jelzett módon.

10. ábra Kötéstöltések a QM/MM határfelületen



Meg kívánom jegyezni, hogy a QM/MM határon rögzített pályák és pont töltések együttes megjelenése más, hasonló módszerekben is ismert. Philipp és Friesner ponttöltéseket helyez a kötések középpontjára, és ezeket kompenzáló töltéseket a közeli MM atomokra [143]. Ferré és mtsai megnövelik a határon lévő C-atom töltését, és csökkentik a kapcsolódó H-atomok töltését [124]. Lin és Truhlar töltéseket helyez a QM és MM alrendszereket összekapcsoló kötésekre [146].

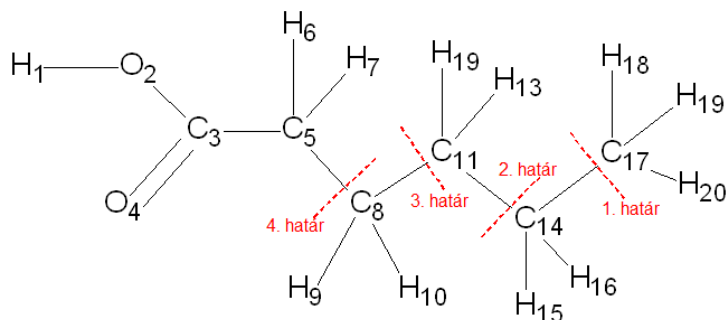
Az alább ismertetett számításokban standard HFR módszerrel (6-31G* bázis [147]) kapott tulajdonságokat hasonlítok a Huzinaga egyenletet alkalmazó QM/MM eljárással kapott eredményekhez. Az egyszerűség kedvéért QM/MM számításokról beszélek, bár valójában az MM részt pusztán ponttöltésekkel modellezem. Valamennyi számítást a GAMESS-US [148] egy általam módosított változatával végeztem. Az effektív töltések számításához először a hullámfüggvényből GDMA programmal [78] többcentrumú multipólus analízist (DMA [76-78]) végeztem, majd a MULFIT programmal [F30] számítottam az effektív töltéseket [F9,F29] (EC).

Az első számításokat a $C_5H_{11}COOH$ molekulára végeztem. A karboxil véghez köthető eseményeket vizsgáltam úgy, hogy a QM/MM határt fokozatosan távolítottam a karboxil végtől. Ilyen módon képek kapunk a számított tulajdonságok minőségéről a QM alrendszer méretének függvényében.

Deprotonálódási energia

A $C_5H_{11}COOH$ deprotonálódási energiáját számítottam a 11. ábrán jelölt alrendszer határokkal.

11. ábra A $C_5H_{11}COOH$ molekula négy különböző alrendszer szeparációja. A szaggatott vonaltól balra helyezkedik el a QM alrendszer. A szaggatott vonal a rögzített kötés MM alrendszer felőli oldalán jelenik meg.



Mint feljebb tárgyaltam, bár az A atom explicit elektronjainak száma 3, nagyobb pozitív töltés az atommag helyén, és ezt kompenzáló negatív kötéstöltések (lásd 10. ábra) bevezetése szükséges a (7) egyenlet iteratív önkonzisztens megoldásához. Az atomtörzs töltését úgy határoztam meg, hogy a legnagyobb QM rendszer (1. határ a 11. ábrán) esetén a referencia deprotonálódási energiát a QM/MM számítás jól reprodukálja. Ez meghatározza a kötéstöltések értékeit is úgy, hogy az atomtörzs és a kötéstöltések, valamint a 3 explicit elektron -3-as töltésének összege az atom effektív töltésével egyezik meg. Azt találtam, hogy az atomtörzs töltését +5,6-nek választva az 1. határral számított QM/MM deprotonálódási energia 0,2 kcal/mol-lal tér el a referencia HFR értéktől. Minden további számításban ezt az atomtörzs töltést használtam, a kötéstöltések nagyságát pedig - a fentiek szerinti módon - az adott rendszerre kapott effektív töltésből számítottam. A deprotonálódási energiákat a 15. táblázat mutatja. Mind a protonált, mind a deprotonált molekula szerkezeti paramétereit optimalám. A molekula szerkezetének optimalása során az összes QM atom, beleértve a B atomját helyzetét, optimalám, és az összes MM atom, valamint az A atom helyzetét rögzítetten tartottam (lásd 9. ábra). A rögzített helyzetek megfeleltek a referencia HFR (teljes molekula QM) optimalásban kapottakkal. A molekulaszerkezeti paraméterek hibáját szintén a 15. táblázat mutatja.

15. táblázat QM/MM deprotonálódási energiák hibái és molekula geometriai paraméterek hibái a $C_5H_{11}COOH$ molekulára különböző alrendszer szeparációknál (lásd 11. ábra)

Rendszer	O-SLMO távolság ^a (Å)	Elválasztó kötések száma ^b	ΔE hiba (kcal/mol)	RMS hiba kötéhosszak (Å)	RMS hiba kötésszögek (°)	RMS hiba torziós szögek (°)
1. határ	6,8	5	-0,17	0,000	0,5	0,1
2. határ	5,6	4	-1,43	0,001	0,4	0,3
3. határ	4,3	3	-1,58	0,003	0,4	0,7
4. határ	3,0	2	-3,78	0,003	0,6	0,2

^aA protonhoz kapcsolódó O-atom és a rögzített SLMO középpontjának távolsága

^bKötések száma a protonhoz kapcsolódó O-atom és az SLMO között

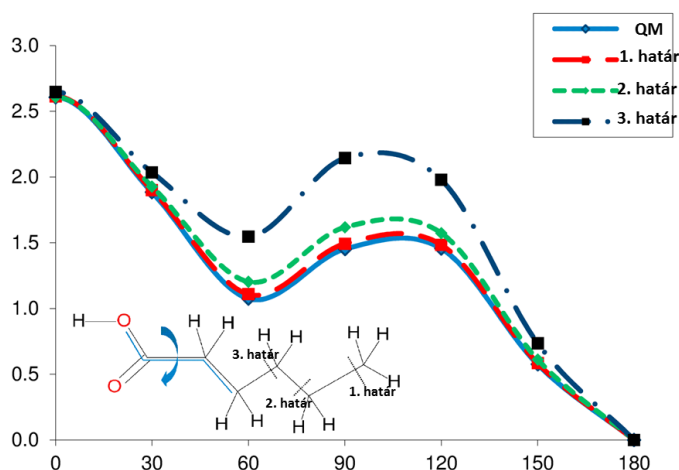
A deprotonálódási energia hibája kicsi a legnagyobb QM rendszer esetén (11. ábra 1. határ). (Emlékeztetek arra, hogy az atomtörzs töltését úgy választottam, hogy ez a hiba kicsi legyen.) A hiba abszolút értéke nő a QM rendszer méretének csökkenésével. A hiba 1-2 kcal/mol azokban az esetekben, amikor a deprotonálódás helye 4-6 Å a rögzített pályától. A molekulageometriai paraméterek hibái kicsik, jelezve, hogy ezek reprodukálására az alkalmazott közelítések nincsenek jelentős hatással.

Hangsúlyozni kívánom, hogy a deprotonálódási energia számításának hibája a módszer teljesítőképességének érzékeny indikátora, mivel különböző töltésű spécieszek energia különbségét tartalmazza, és így jelentősen függ a távolsággal lassan eltűnő elektrosztatikus kölcsönhatásoktól. Ezzel összhangban azt találtam, hogy a deprotonálódás energiája rendkívül érzékeny a határ atom atomtörzsének töltésére. Ugyanakkor olyan számításokban, amelyeknél azonos töltésű rendszerek energiáit hasonlítjuk össze, az említett töltés szerepe kevésbé jelentős. A következőkben bemutatott eredmények alátámasztják ezt a várakozásunkat.

Konformációs energia

A $C_5H_{11}COOH$ molekula energiáját kiszámítottam a karboxil csoport forgásának függvényében. A forgatást az $O_2-C_3-C_5-C_8$ torziós szög körül végeztem (11. ábra). A QM/MM határok ismét a 11. ábra szerintiék, kivéve, hogy a 4. határral nem végeztem számítást, mivel az MM torziós potenciál bevezetését igényelné. Az energiagörbéket a torziós szög függvényében a 12. ábra mutatja. Az „1. határ” és a „2. határ” esetében a referencia görbe hű reprodukcióját kaptam; az energiakülönbség 0,1 kcal/mol-on belüli a teljes szögtartományban. A „3. határ”, vagyis a legkisebb QM alrendszer esetében is a görbe alakját jól írja le a QM/MM számítás. A legnagyobb hiba kismértékben meghaladja a 0,5 kcal/mol-t. Megjegyzem, hogy modellünkben nem szerepel MM van der Waals potenciál, holott utóbbi alrendszer szeparációnál ez kismértékben befolyásolhatja az eredményeket, mivel az O-atom és a legközelebbi MM atom távolsága nem éri el az 5 Å-öt.

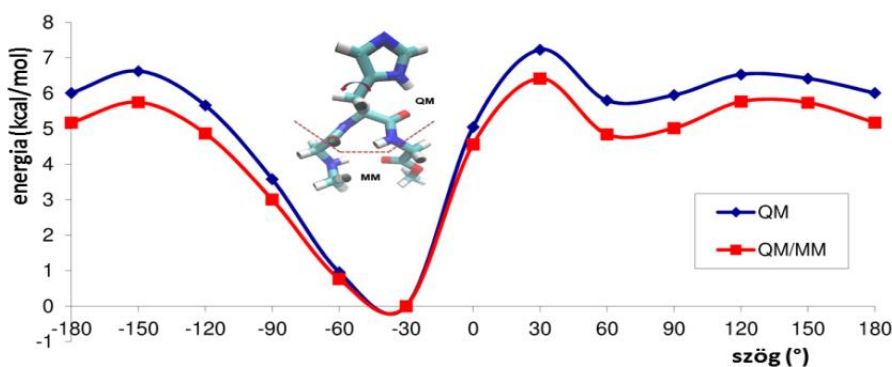
12. ábra A $C_5H_{11}COOH$ molekula energiája a $-COOH$ csoport forgásának függvényében. A forgatás torziós szögét nyíl jelöli. Az alrendszer szeparációkat szaggatott vonalak mutatják.



A fenti eredmények azt mutatják, hogy a konformációs energia változásának jó minőségű leírását kapjuk kis QM alrendszer választással; a referencia eredmények pontos reprodukcióját kapjuk, ha legalább két kötés választja el a QM/MM határon lévő rögzített kötetést attól a QM alrendszerbeli kötetéstől, amely körül a forgatást végezzük.

Egy másik példában a Gly-His-Gly tripeptid energiáját számoltam az imidazol csoport forgásának függvényében. A QM alrendszer magába foglalja a központi imidazol csoportot, valamint az amid csoportokat (13. ábra). Megjegyezzük, hogy a forgás tengelye melletti kötetéstől eltekintve, a választott határ atom a lehető legközelebbi sp^3 C-atom. Ilyen módon ésszerű hozzárendelni a határ atom atomtörzse töltéséül a $C_5H_{11}COOH$ molekulánál választott töltést.

13. ábra A Gly-His-Gly molekula energiája az imidazol csoport forgásának függvényében. A QM/MM határ szaggatott vonallal jelölve



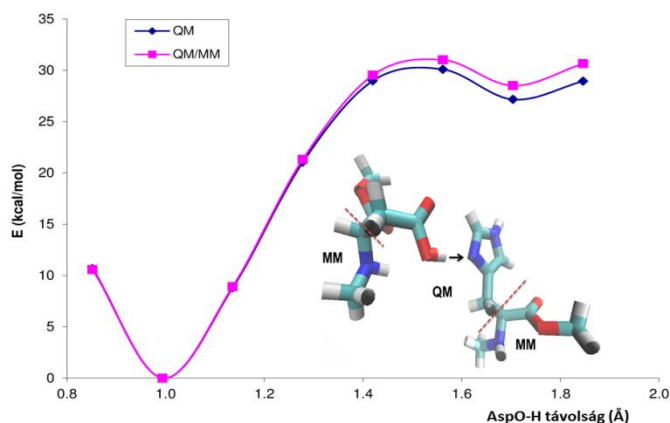
A referencia HFR és a QM/MM számítás eredményei a 13. ábrán láthatók. A két görbét függőleges irányban úgy helyeztem egymásra, hogy a legkisebb energiájú pontjaik fedésbe kerüljenek. A QM/MM görbe követi a referencia görbét, és a 3 minimum ugyanolyan szögeknél jelenik meg. A két magasabb energiájú minimum az abszolút minimumhoz képest ~ 1 kcal/mol-lal lejjebb tolódik a QM/MM görbén. Ugyanakkor a két magasabb energiájú minimum energiakülönbsége jól egyezik a QM/MM és a referencia görbéken.

A forgás tengelyét és a rögzített kötést 3 kötés választja el egymástól, és ez megegyezik a $C_5H_{11}COOH$ molekula „1. határ” elválasztásának. Ez utóbbi esetében az energia függését a kötés körüli forgástól tökéletesen visszaadta a QM/M modell. Ezzel szemben a Gly-His-Gly molekulánál a görbe egyes helyein ~ 1 kcal/mol az eltérés. Ennek oka valószínűleg az, hogy az imidazol csoport a forgás egyes szakaszaiban ~ 5 Å közelségbe kerül egyes MM atomokhoz. A hiba várhatóan csökkenthető a QM és MM atomok közötti van der Waals kölcsönhatási tagok bevezetésével.

Protonátmenet energiagörbéje

Egy aszparaginsav oldallánc $-COOH$ protonjának hisztidinre való átmenetét vizsgáltam. A két molekula elrendeződését, valamint a QM és MM alrendszereket a 14. ábra mutatja. Az alrendszerek határát úgy választottam meg, hogy a rögzített kötés a C_α és C_β atomokat köti össze. A választást az indokolja, hogy ezek a protonátmenettől legtávolabbi lehetőségek arra, hogy mindkét molekulában egyetlen SLMO jelenjen meg a határon. További előnye ennek a választásnak az, hogy a $C_\alpha-C_\beta$ kötés hasonló a $C_5H_{11}COOH$ molekula azon C-C kötéséhez, amelyre a határ atom atomtörzsének töltését meghatároztam (lásd följebb).

14. ábra Az Asp-His rendszer energiája az Asp oldallánc O-atomja és a proton távolságának függvényében. Az alrendszer elválasztást szaggatott vonal jelöli.



A protonátmenet energiagörbét a 14. ábra mutatja. Mind a referencia, mind a QM/MM görbe minimuma az 1 Å-ös AspO-proton távolságnál van, és a két görbét ennél a pontnál helyeztem egymásra. A maximumok 1,5 Å-höz közel találhatók. A két görbe szinte megkülönböztethetetlen a gyorsan emelkedő szakaszon, és 1 kcal/mol-nál kisebb a különbség

a maximum helyén. A másik minimum helyét pontosan adja meg a QM/MM görbe, az értéke pedig ~ 1 kcal/mol-lal magasabb, mint a referencia. Ez a két minimum közötti energia különbségének (~ 27 kcal/mol) 3-4%-a. Említésre érdemes, hogy a QM és MM alrendszereket elválasztó rögzített SLMO-t csupán két kötés választja el a protont kötő atomoktól. Ilyen módon a QM alrendszer mérete kicsi, ami kedvező alacsony számításigényt biztosít. Az alrendszerek alkalmazott elválasztása, amely a rögzített SLMO-t a C_α - C_β kötésre helyezi, várhatóan általánosan is alkalmazható fehérjéket magába foglaló számításokban.

3.4. Nem ortogonális molekulapályák alkalmazása [F51,F60]

Az előző fejezetben a Huzinaga egyenlet alkalmazását tárgyaltam rögzített SLMO-kat tartalmazó QM/MM rendszerek hullámfüggvényének számítására. A Huzinaga egyenlet lehetővé teszi az SLMO-kra ortogonális molekulapályák meghatározását. Az alábbiakban, ennek alternatívájaként, az SLMO-kra nem ortogonális pályák számítási lehetőségét mutatom be. Először a lokális bázis egyenletet vezetem be, amely lehetőséget ad az energiát stacionáriussá tévő pályák számítására olyan esetben, amikor az elektronok csoportjait eltérő bázisfüggvényeken fejtjük sorba, és így nem feltételezhetjük a pályák ortogonalitását. Ezután meg fogom mutatni, hogy miként lehet a lokális bázis egyenletet arra használni, hogy rögzített SLMO-k mellett QM/MM rendszerek hullámfüggvényét számítsuk. Az így kapott QM hullámfüggvény molekulapályái általában nem ortogonálisak az SLMO-kra.

3.4.1. A lokális bázis egyenlet [F51]

Alapfeltételezésünk szerint hullámfüggvényünk nem ortogonális pályák Slater determinánsa, ahol a pályák csoportokba oszthatók, és az egyes csoportok eltérő bázisfüggvény együttesen fejthetők sorba. Az energia kifejezése (a mag-mag kölcsönhatástól eltekintve)

$$E = \frac{1}{2} \sum_{\alpha\beta} P_{\alpha\beta} (h_{\beta\alpha} + F_{\beta\alpha}) \quad (8)$$

ahol $P_{\alpha\beta}$ a sűrűségmátrix eleme, $h_{\beta\alpha}$ a törzs Hamilton mátrixának eleme, $F_{\beta\alpha}$ pedig a Fock mátrix eleme. Mivel a különböző csoportokhoz tartozó pályák ortogonalitását nem követeljük meg, így $P=2R$, ahol $R=C\sigma^{-1}C^+$ [15]. A C mátrix a pályaeegyütthatókat tartalmazza, amely a csoport specifikus bázis hozzárendelés következményeként blokk diagonális alakú. A σ mátrix a molekulapályák átfedési mátrixa, amely általában nem diagonális a csoportok közötti átfedés miatt.

Képezve az energia első deriváltját az aktív pályák együtthatói szerint, majd a deriváltakat nullával egyenlővé téve írhatjuk [F51]

$$(I_a - S_a R) F C (\sigma^{-1})_{.A} = 0_{aA} \quad (9)$$

ahol I egységmátrix, és 0 nullmátrix, S pedig a bázis átfedési mátrixa. Az a alsó index az aktív pályák bázisfüggvényinek számára, az A alsó index pedig a betöltött aktív pályák számára utal. A hiányzó alsó index, vagy alsó indexként pont a mátrix teljes dimenziójára utal. Így például S_a a bázis átfedési mátrixának egy olyan blokkját jelenti, amelyben a sorok

száma az aktív pályák bázisfüggvényeinek számával, az oszlopok száma pedig az összes bázisfüggvény számával egyezik meg. A (9) egyenlettel ekvivalens a Stoll és mtsai által közölttel [149]. Az egyenlet bal oldalán megjelenő deriváltak elvileg lehetővé teszik az energia egy stacionárius pontjának megtalálását, de az eljárás számításigénye miatt nem kínál ehhez praktikus megoldást. Megmutatható [F51], hogy a

$$(I_a - S_a R^{\bar{a}}) F(I_a - R^{\bar{a}} S_a) C_{aA} = (I_a - S_a R^{\bar{a}}) S_a C_{aA} E_{AA} \quad (10)$$

sajátérték egyenlet megoldásai kielégítik a (9) egyenletet. Az $R^{\bar{a}}$ mátrix a rögzített pályák alterére vetít: $R^{\bar{a}} = C^{\bar{a}} (\sigma^{\bar{a}})^{-1} (C^{\bar{a}})^+$. A (10) sajátérték egyenlet lehetőséget nyújt arra, hogy a szokásos iterációs eljárással meghatározzuk az energiát stacionáriussá tevő aktív pályákat, miközben a többi pályát rögzítve tartjuk. A módszer alkalmas például a vegyértékpályák meghatározására rögzített törzselektron pályák mellett. További alkalmazási lehetőség *a priori* lokalizált pályák számítása [F51,F60]. Ebben az esetben az alkalmas bázisfüggvény hozzárendelés korlátozza a pályák kiterjedését és lehetőséget ad nem ortogonális lokalizált pályák számítására. A kapott energia általában magasabb a teljes bázissal kapottnál, de ésszerű bázisfüggvény hozzárendelés mellett az energia növekedése nem számottevő. *A priori* lokalizált pályák számítására vissza fogok térni a 3.4.3 fejezetben.

Stoll és mtsai a (9) egyenletet kielégítő pályák megtalálásához a (10)-től eltérő alakú sajátérték egyenletet javasoltak [149]

$$(I_a - S_a R + S_{aa} (\tilde{R}_a^a)^+) F(I_a - R S_a + \tilde{R}_a^a S_{aa}) C_{aA} = S_{aa} C_{aA} E_{AA} \quad (11)$$

ahol $\tilde{R}_a^a = C \sigma_A^{-1} C_{Aa}^+$. Utóbbi egyenlet C és E mátrixai általában nem egyeznek meg (10) egyenlet C és E mátrixaival. Ugyanakkor (10) és (11) egyenletek megoldásai ugyanazt a teret feszítik ki, és egyaránt stacionáriussá teszik az energiát. A (11) egyenlet iterációja során azonban rendkívül lassú konvergenciát észleltek [149], és így az egyenlet nem alkalmas a pályák meghatározására. A szerzők javaslata szerint a lassú konvergencia oka, hogy az egyenlet az optimálandó pályaegyütthatók hatodik hatványát tartalmazza. Ezzel szemben a (10) lokális bázis egyenlet az optimálandó együtthatókat csak a Fock mátrixban tartalmazza, vagyis azok legmagasabb hatványa kettő, hasonlóan a standard HFR egyenletekéhez. A (10) egyenlet megoldásakor nem észleltünk konvergencia problémát.

A (10) egyenlettel ekvivalens egyenletet javasoltak a BSSE kiküszöbölésére olyan csoportok esetében, amelyek bázisfüggvény együttesei nem tartalmaznak közös függvényt [150]. Később az egyenletet általánosították olyan csoportokra, amelyeknél közös bázisfüggvény is megengedett [151,152]. Ez utóbbi hasonlít a (11) egyenletre, amennyiben az optimálandó együtthatók hatodik hatványát tartalmazza, és ennél is lassú konvergenciát észleltek. Az egyenletet alkalmazták [152,153] szigorúan lokalizált pályák meghatározására, amelyeket azután az LSCF módszerben [F16,123,154] használtak. QM/MM típusú számításokban az iteratív önkonzisztens megoldás helyett a lényegesen kevésbé hatékony gradiens optimalást használták a pályák meghatározására [152]. Az energia együtthatók szerinti első, és esetenként második deriváltjainak felhasználásával való optimalást más szerzők is javasolták [149,155,156] az önkonzisztens iteráció lassú konvergenciája miatt. A (10) egyenlet tudomásunk szerint az egyetlen, amely alkalmas nem ortogonális pályák iteratív önkonzisztens számítására.

A (10) lokális bázis egyenlet megoldásai általában nem ortogonális molekulapályák. A teljes hullámfüggvény azonban megegyezhet a (7) Huzinaga egyenlet hullámfüggvényével. Amennyiben a bázisfüggvények csoportokhoz rendelése megengedi a molekulapályák ortogonalitását, akkor (7) egyenlet megoldásai egyúttal (10) egyenletnek is megoldásai. Ennek ellenére, (10) egyenlet iteratív megoldásakor nem jutunk feltétlenül ortogonális pályákhoz.

Mint feljebb tárgyaltam, amennyiben a rögzített pályák nem jó közelítései betöltött pályáknak, akkor a (7) egyenletnek negatív sajátértékű megoldásai jelennek meg a rögzített pályák terében, és ez megakadályozza, hogy a keresett aktív pályákat a szokásos iteratív önkonzisztens eljárással határozzuk meg. A (10) egyenlet kevésbé érzékeny a rögzített pályák alakjára, ugyanis a rögzített pályák terébe eső megoldások sajátértékei nullák, és nem negatívak. Az alábbiakban példákat fogok mutatni arra, hogy olyan esetekben, amikor a (7) Huzinaga egyenlet iteratív önkonzisztens megoldása sikertelen, a (10) lokális bázis egyenlet a szokott módon megoldható.

3.4.2. QM/MM típusú számítások a lokális bázis egyenlettel [F60]

QM/MM típusú számításokat végeztem a (10) egyenlet megoldásával hasonló módon, mint a korábban ismertetett, ortogonális molekulapályákat adó (7) egyenlet segítségével. A teljes rendszert QM és MM részre osztottam, amelyeket rögzített szigorúan lokalizált molekulapályák kötnek össze. A GAMESS-US programba [148] beépítettem a (10) egyenlet megoldását. A hullámfüggvényt 6-31G* bázissal [147] számítottam. Az MM atomok töltéseinek meghatározásához a hullámfüggvényből a GDMA programmal [78] többcentrumú multipólus analízist [76-78] végeztem, majd ezekből a Mulfit programmal [F30] számítottam az effektív töltéseket [F9,F29].

A molekulaszervezet optimálásához az erők analitikus számítását is beépítettem a GAMESS-US programba. Az erők képletét a Függelékben adom meg. Ezek kismértékben térnek el kanonikus pályákra vonatkozótól, és utóbbiak program kódja könnyen adaptálható.

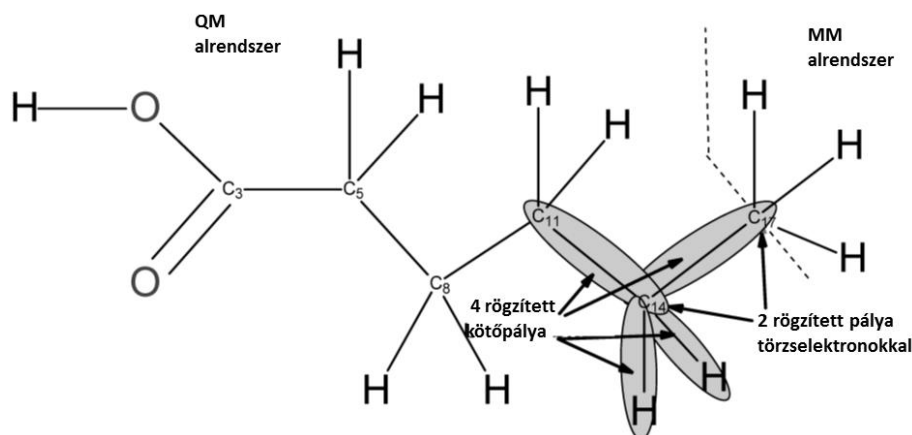
Mint feljebb tárgyaltam, a (10) lokális bázis egyenlet szolgáltatja hullámfüggvény megegyezik a (7) Huzinaga egyenlet hullámfüggvényével, amennyiben a bázis hozzárendelés összeegyeztethető az utóbbival, vagyis lehetővé teszi ortogonális pályák meghatározását. Mindazokat a számításokat, amelyeket korábban elvégeztem a (7) egyenlet alkalmazásával és feljebb ismertettem (C₅H₁₁COOH deprotonálódás, -COOH forgás, Gly-His-Gly imidazol gyűrűjének forgása, Asp-His protonátmenet) megismételtem a (10) egyenlet alkalmazásával. A számítások célja a (10) egyenlet iteratív megoldása konvergenciájának vizsgálata volt. A számítások pontosan visszaadták a (7) egyenlettel kapott eredményeket, és nem észleltem konvergencia problémát; az iterációk száma hasonló a standard HFR megoldás iterációjához. Mindezek azt mutatják, hogy a (7) egyenlet megoldásakor szerzett tapasztalatok, a (10) egyenlet megoldásakor is érvényesek. Ezek szerint, a deprotonálódás energiája jól reprodukálja a referencia eredményt, amennyiben a rögzített pályát 2-3 kötés választja el a deprotonálódás helyétől. A szerkezet optimálása során kapott szerkezeti paraméterek nagyon jól közelítik a referencia eredményeket. A konformációs energia görbék leírása is jó minőségű, amennyiben a forgó kötést 2-3 kötés választja el a rögzített pályától. Hasonlóan

kis QM rendszer jól adja vissza az Asp-His molekula párban a proton átmenet energiagörbéjét.

A fenti számításokban megtartottuk a megnövelt atomtörzs töltést és az ezt kompenzáló kötéstöltéseket. Ezek bevezetésére a (7) Huzinaga egyenlet iteratív önkonzisztens megoldásához volt szükség (lásd részletesen a 3.3. fejezetben). Ugyanakkor a (10) lokális bázis egyenlet iteratív megoldása a határ atom kis atomtörzs töltése mellett is előnyösen konvergál. Ezért a $C_5H_{11}COOH$ deprotonálódás energiájának számítását megismételtem kisebb atomtörzs töltéssel és kötéstöltések nélkül a 11. ábra „1. határ” szerinti alrendszer szeparációjával. A C_{17} határ atom atomtörzséhez töltésként +3 (explicit elektronok száma) és az atom effektív töltésének összegét rendeltem hozzá. Az MM atomokhoz – akárcsak a korábbi számításokban - szintén effektív töltéseket rendeltem, amelyeket a semleges molekulára számítottam, de a deprotonált molekulára is alkalmaztam. A számított deprotonálódási energia 6,1 kcal/mol-lal tért el a referenciától. (Emlékeztetek rá, hogy alkalmasan választott kötéstöltésekkel a hiba 0,2 kcal/mol.) A töltéseloszlás elemzésekor azt találtam, hogy az alrendszerek határának közelében a Mulliken töltések [157] számottevően eltérnek a referencia HFR számításban kapottaktól; a töltés megnőtt a C_{14} atomon (-0,075 vs. -0,304), és csökkent a C_{14} -hez kötődő atomokon (C_{11} -0,326 vs. -0,307, és a C_{14} -hez kapcsolódó H-atomok +0,074 vs. +0,158; lásd 11. ábrát az atomok számozásához). Ugyanakkor a kötéstöltésekkel kapott Mulliken töltések közel vannak a HFR referencia töltésekhez. Ez arra utal, hogy a rögzített pálya önmagában nem képes megakadályozni az alrendszerek határán a hullámfüggvény torzulását, és ez okozza a deprotonálódási energia számottevő hibáját.

A kötéstöltések elhagyásának lehetőségét tovább vizsgáltam a rögzített molekulapályák bázisfüggvényeinek változtatásával. Amíg a (7) Huzinaga egyenletnél a pályák ortogonalitásának követelménye miatt az aktív csoport bázisfüggvényeinek magába kell foglalnia a rögzített pályák rájuk nem ortogonális bázisfüggvényeit, addig a (10) lokális bázis egyenlet mentes ettől a megkötéstől, és így rugalmasabb bázis hozzárendelést tesz lehetővé. Ezért elvégeztem deprotonálódási energia számítását úgy, hogy az aktív csoport bázis együtteséből elhagytam a határ atom (A atom a 9. ábrán) bázisfüggvényeit. A kapott deprotonálódási energia azonban nem mutatott számottevő különbséget a nagyobb aktív bázissal kapottakhoz képest sem kötéstöltésekkel (0,2 kcal/mol hiba), sem azok nélkül (6 kcal/mol hiba). A számításokat megismételtem kiterjedtebb rögzített pályák alkalmazásával. Az alrendszereket összekötő rögzített lokalizált pálya bázisa magába foglalta a terminális C_{11} - C_{14} - C_{17} egységet és a C_{14} -hez kapcsolódó H-atomokat is (15. ábra). Ugyanakkor az aktív pályák bázis együttese nem tartalmazta a C_{14} - C_{17} részlet bázisfüggvényeit annak érdekében, hogy ilyen módon csökkenjen QM/MM határ okozta perturbáció hatása a QM rendszerre. A deprotonálódási energia hibája valóban kismértékben csökkent, de így is 5 kcal/mol nagyságú maradt.

15. ábra A $C_5H_{11}COOH$ molekula alrendszerekre bontása és az alrendszereket összekötő rögzített lokalizált pályák.

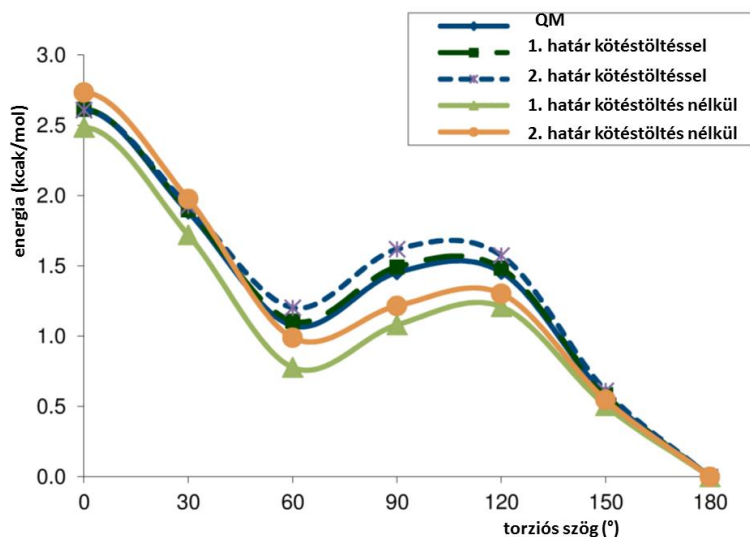


A Mulliken töltések vizsgálata azt mutatta, hogy a C_{14} atomot tartalmazó metilén csoport töltése ezúttal jobban közelíti a referenciát (C_{14} -0,389 vs. -0,304, és a kapcsolódó H-atomok 0,163 vs. 0,158) összhangban azzal, hogy a C_{14} bázisfüggvényeit tartalmazó pályák együttműködési rögzítettek. Ugyanakkor a kapcsolódó C_{11} atom töltése (-0,078), amely közelebb van a deprotonálódás helyéhez, jelentősebb eltérést mutat a referenciától (-0,307), mint korábban (-0,326).

A hullámfüggvény deformációja az alrendszerek határán várhatóan eltérő hatású különböző számított tulajdonságokra. Bár a fentiek szerint, a számított deprotonálódási energiát jelentősen torzítja, azonos töltésű rendszerek energiakülönbségét kevésbé befolyásolhatja. Ezt a feltételezést vizsgálándó a konformációs energiákra és a protonátmenetre korábban kötéstöltésekkel elvégzett számításokat megismételtem kötéstöltések nélkül. A számításokban a határ atom törzsének töltését +3 (explicit elektronok száma) és az atom effektív töltésének összegeként számítottam.

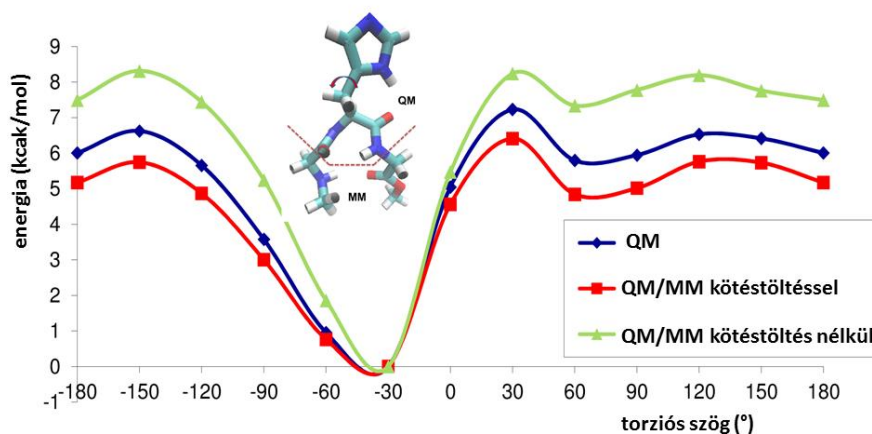
A $C_5H_{11}COOH$ molekula energiáját számítottam a -COOH (C_5 - C_3 kötés körüli, lásd 11. ábra) csoport forgásának függvényében. Két alrendszer szeparációt tekintettem; a 11. ábrán „1. határ”-nak és a „2. határ”-nak megfelelőt. A korábban kötéstöltésekkel végzett számítások az energia jó minőségű leírását adták. A kötéstöltések nélkül számított görbék is mindkét alrendszer szeparációnál jól követik a referencia görbét (16. ábra). A kötéstöltések nélkül kapott energiák hibája nagyobb, mint a kötéstöltésekkel kapottaké, de előbbi sem haladja meg a 0,5 kcal/mol-t.

16. ábra A $C_5H_{11}COOH$ molekula energiája a $-COOH$ csoport forgásának függvényében két alrendszer szeparációjánál (lásd a 11 ábrát)



A Gly-His-Gly tripeptid imidazol csoportja forgásának függvényében kötéstöltésekkel és azok nélkül kapott energiagörbéket, valamint a referencia görbét a 17. ábra mutatja.

17. ábra A Gly-His-Gly tripeptid energiája az imidazol csoport forgásának függvényében kötéstöltésekkel és azok nélkül számítva.

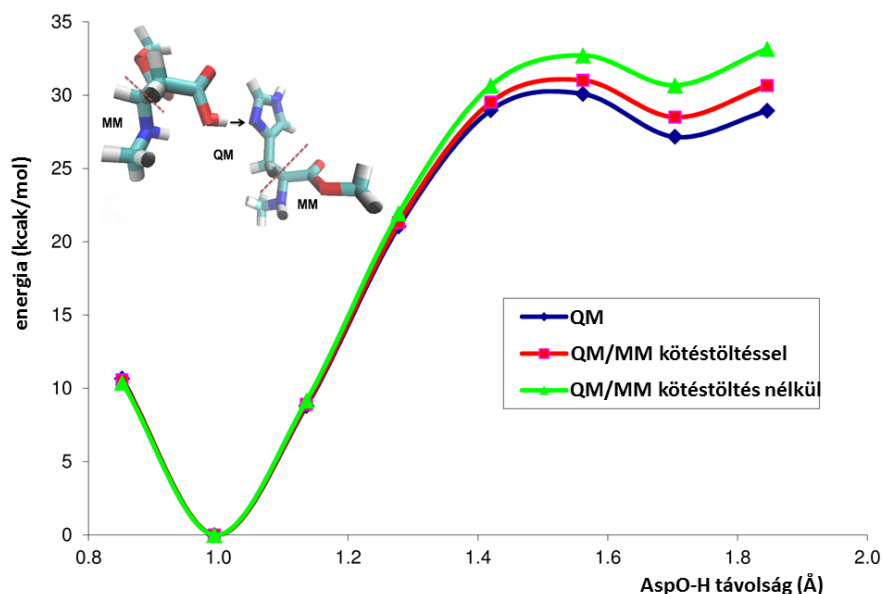


A referencia görbe alakját ebben az esetben is jól visszaadják a számítások, és a korábbihoz szintén hasonló módon, a kötéstöltések nélkül kapott görbék jobban eltérnek a referenciától, mint a kötéstöltésekkel kapottak. A legnagyobb eltérés 1 kcal/mol-on belül van kötéstöltések alkalmazásával, és közel 2 kcal/mol azok nélkül.

Az Asp és His molekulák közötti protonátmenet energiagörbét is kiszámítottam kötéstöltésekkel és azok nélkül (18. ábra). Mindkét görbe alakja jól követi a referencia görbét. Az utóbbitól való eltérés kisebb kötéstöltésekkel, mint azok nélkül. A görbét függőlegesen eltoltam úgy, hogy az abszolút minimumok (protonált Asp) egybeessenek. A

protonált His-hez tartozó másik minimum a referenciánál magasabb mindkét QM/MM számításban. A hiba 1,3 kcal/mol kötéstöltésekkel, és 3,5 kcal/mol kötéstöltések nélkül.

18. ábra Az Asp-His rendszer energiája az Asp oldallánc O-atomja és a proton távolságának függvényében kötéstöltésekkel és kötéstöltések nélkül.



A fenti eredmények azt mutatják, hogy megnövelt atomtörzs töltés és kötéstöltések alkalmazása elősegíti a referencia eredmények jobb reprodukálását. Ezzel kapcsolatban emlékeztetek arra, hogy az atomtörzs töltések értékét körültekintő optimálás helyett próba-hiba (trial and error) eljárással határoztam meg úgy, hogy az jól reprodukálja a $C_5H_{11}COOH$ deprotonálódás energiáját egy adott QM/MM szeparációnál. (A kötéstöltések az atomtörzs töltés és az atom effektív töltése által meghatározottak.) A töltések jól átvihetők különböző alrendszer szeparációk, és különböző rendszerek között, hiszen ugyanazt az atomtörzs töltést alkalmaztam valamennyi számításban annak ellenére, hogy a határ atom kémiai környezete ezekben eltérő volt. A kötéstöltések nélküli modellel végzett számítások előnye, hogy kevesebb paramétert tartalmaznak, viszont ennek ára a csökkent pontosság. A pontosság valószínűleg növelhető a QM alrendszer méretének növelésével úgy, hogy a kémiai/fizikai változás és a perturbált elektronsűrűség az alrendszerek határán távolabb kerüljön egymástól. A nagyobb QM alrendszer alkalmazása azonban növekvő számításigénnyel jár.

3.4.3. Lokalizált, nem ortogonális pályák QM/QM rendszerekben [F60]

Amint azt a 3.4.1 fejezetben érintettem, és az [F51] cikkben részletesen bemutatottuk a (10) lokális bázis egyenlet alkalmas *a priori* lokalizált pályák számítására. Szemben az általánosabban alkalmazott *a posteriori* lokalizációval, amikor a HFR hullámfüggvény kanonikus pályáit vetjük alá olyan transzformációnak, amely lokalizált pályákat eredményez,

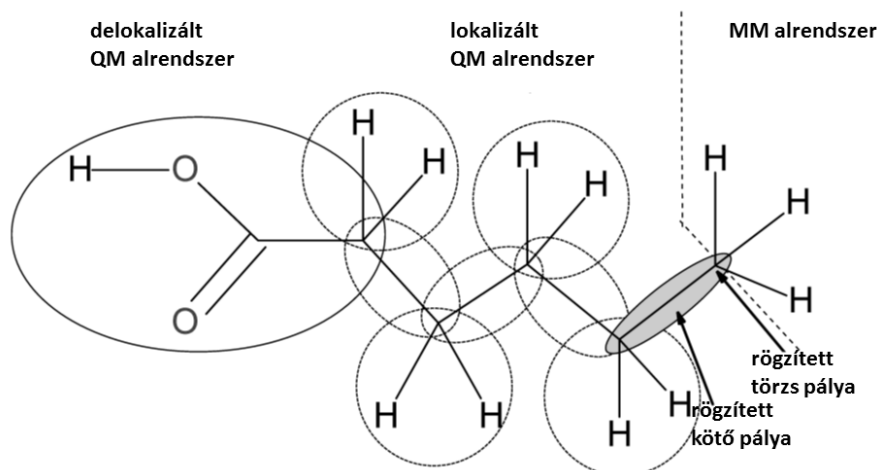
lehetőség van eleve lokalizált pályák számítására. Az *a priori* lokalizációt lehetővé tevő Adams-Gilbert egyenlet [140,141] – az *a posteriori* lokalizációhoz hasonlóan – azt használja ki, hogy a Hartree-Fock hullámfüggvény invariáns a betöltött pályák nem szinguláris lineáris transzformációjára [158]. Ezzel szemben a (10) egyenlet lokális bázisú csoportfüggvények számításra alkalmas, ahol a lokalizációt a bázisfüggvények molekulapályákhoz rendelése biztosíthatja.

A (10) egyenlet alkalmazható olyan QM/QM rendszerek hullámfüggvényének számítására, ahol a központi delokalizált QM alrendszert lokalizált pályákból álló QM alrendszer burkolja. Utóbbi alrendszer maga is több csoportból áll. Mindkét alrendszer molekulapályáit optimalizálhatjuk úgy, hogy a (10) egyenletet megoldjuk egyrészt a központi QM alrendszerre, másrészt a lokalizált alrendszer valamennyi csoportjára. Ezek az egyenletek az $R^{\bar{a}}$ mátrixon keresztül csatoltak. (Az $R^{\bar{a}}$ mátrix az optimalizálandó pályákat nem tartalmazó többi pálya terére vetíti; lásd a (10) egyenletet.) Ezért az egyenleteket iteratív módon oldhatjuk meg.

Alternatív lehetőségként, a környezetet alkotó, lokalizált pályákat tartalmazó alrendszerhez valamilyen alkalmas módon választott pályákat rendelhetünk, amelyeket rögzítetten tartunk, és csak a központi QM rendszer pályáit optimalizáljuk. Ilyen számításokat nem végeztem, de megjegyzem, hogy hasonló modelleket javasoltak a sűrűségfunkcionál módszerben. Így említést érdemel az „oszd meg és uralkodj” (divide and conquer) módszer egy variánsa [159], amely a központi rendszer szerkezetének optimalizálása során a környezet leírására előzetesen meghatározott rögzített elektronsűrűséget használ, valamint a hasonló elvű „constrained DFT” [160] és „frozen DFT” [161] módszerek.

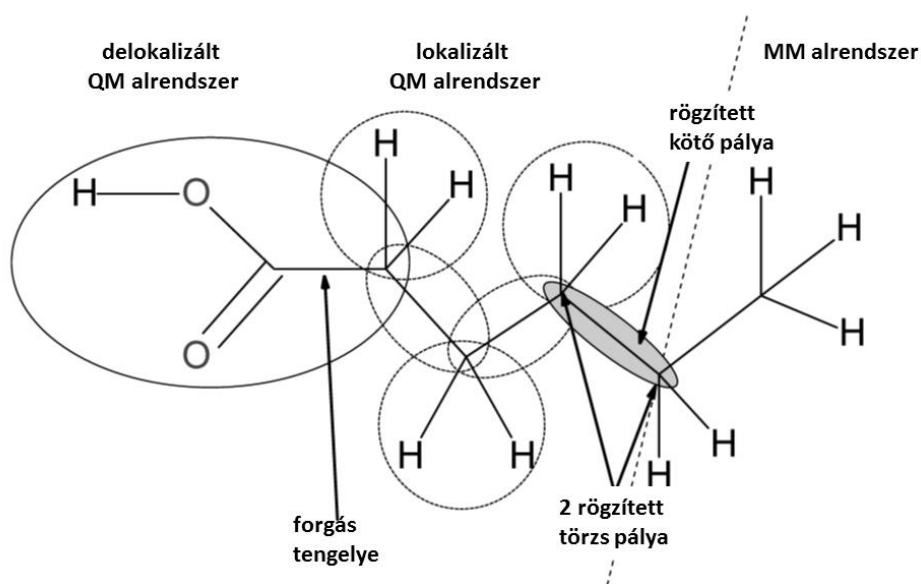
Egy QM/QM rendszert, amely a fentiek szerint delokalizált és lokalizált pályákat tartalmazó alrendszerekből áll, ki lehet egészíteni egy MM alrendszerrel is. Egy ilyen 3 rétegű QM/QM/MM rendszert definiáltam a $C_5H_{11}COOH$ molekulára, amint az 19. ábra mutatja. Kiszámítottam a deprotonálódás energiáját, ami 1 kcal/mol hibán belül visszaadta a HFR eredményt.

19. ábra A $C_5H_{11}COOH$ molekula alrendszerekre bontása QM/QM/MM modellben. A központi delokalizált QM alrendszer a C-COOH részletet tartalmazza 12 kétszeresen betöltött molekulapályával. A lokalizált QM alrendszer 17 lokalizált pályát, köztük 4 törzs pályát foglal magába. A rögzített pályák egy C-C kötés és a törzs pálya a QM/MM határon. A terminális CH_3 csoport H-atomjait ponttöltések modellezzik.



Ugyancsak 3 rétegű QM/QM/MM modellt mutat a 20. ábra. A lokalizált QM alrendszer kisebb, és az MM alrendszer nagyobb, mint az előző vizsgálatban (vö. 19. ábra).

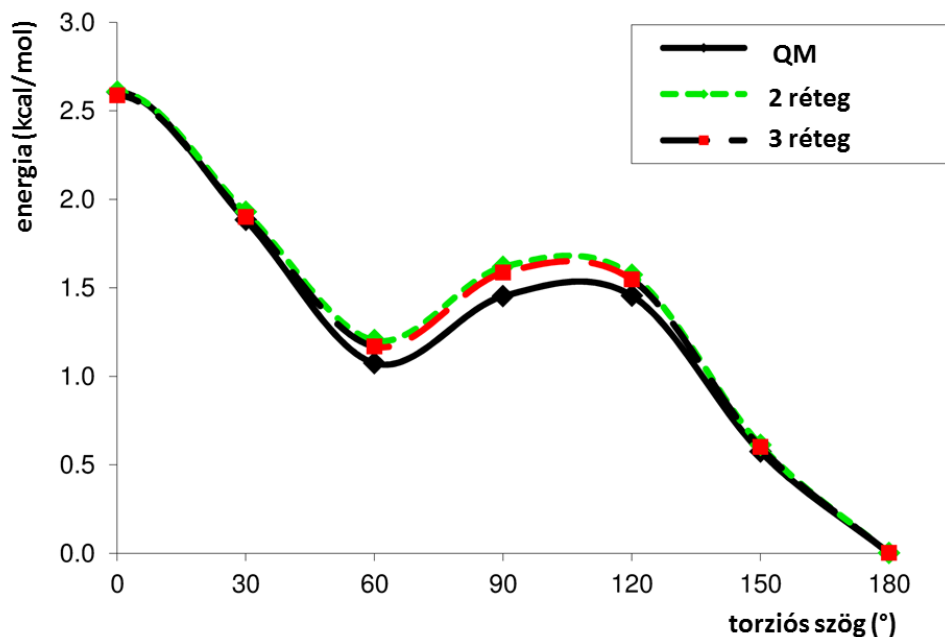
20. ábra A $C_5H_{11}COOH$ molekula alrendszerekre bontása QM/QM/MM modellben. A központi delokalizált QM alrendszer a C-COOH részletet tartalmazza 12 kétszeresen betöltött molekulapályával. A lokalizált QM alrendszer 13 lokalizált pályát, köztük 3 törzs pályát foglal magába. A rögzített pályák egy C-C kötés és 2 törzs pálya határon. A terminális CH_3 csoport és a kapcsolódó CH_2 csoport H-atomjait ponttöltések modellezzik.



A fenti alrendszer szeparáció választását az motiválta, hogy amint azt a 16. ábra „2. határ kötéstöltéssel” görbéje mutatja, hasonló alrendszer szeparáció delokalizált QM alrendszerrel

nagyon jól visszaadta a $-\text{COOH}$ forgás referencia energiagörbáját. (A számítás azonos energiát ad mind a (7), mind a (10) egyenlettel.)

21. ábra A $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{COOH}$ molekula energiája a $-\text{COOH}$ csoport forgásának függvényében. A „2 réteg” görbe a 11. ábra „2. határ”, a „3 réteg” görbe a 20. ábra alrendszer szeparációjához tartozik.



A 21. ábra mutatja a referencia, a 2 rétegű QM/MM, és a 3 rétegű QM/QM/MM számítások eredményeit. Az első két görbe megjelenik a 12. ábrán is, de az összehasonlítás érdekében újra feltüntettem őket. A 3 rétegű modell energiagörbéje szinte megkülönböztethetetlen a 2 rétegű modelltől jelezve, hogy a lokalizált pályák bevezetése nem jár a pontosság csökkenésével. Mindez figyelemre méltó a lokalizált pályák kis kiterjedése, és a forgás tengelyéül szolgáló kötéshez való közelségük fényében.

3.5.Összefoglalás

Itt bemutatott munkám előzményeként QM/QM modellt adaptáltam félempirikus NDDO közelítésre [F11], amely alapjául szolgált QM/MM modellben az alrendszerek elválasztására rögzített, szigorúan lokalizált molekulapályákkal [F16]. A módszer közvetlen kiterjesztését *ab initio* hullámfüggvényre a molekulapályák *ab initio* szinten megjelenő átfedése akadályozza. Ezért vizsgáltam az átfedések közelítő kezelését. Megmutattam, hogy a nem ortogonális energiaképlet alkalmas sorfejtése, kismértékű átfedések esetén, előnyös alternatívája az ortogonális pályák energiaképlete és a projekciós energia korrekció együttes alkalmazásának [F20]. Nem ortogonális pályák számítására alkalmas egyenletet javasoltam, amely az előbbi energiaszámítási sémával kombinálva alkalmas vegyértékpályák meghatározására rögzített törzselektronok mellett [F22]. Az eljárást QM/MM alrendszerekre nem alkalmaztam.

QM/MM modell alrendszerének rögzített lokalizált pályákkal való elválasztására *ab initio* Hatree-Fock szinten két – további közelítésektől mentes - megoldást javasoltam. Az egyik a Huzinaga egyenlet alkalmazása olyan bázisfüggvényekkel, amelyek lehetővé teszik az optimált molekulapályák ortogonalitását a rögzített pályákra [F59]. A Huzinaga egyenlet iteratív önkonzisztens megoldása alkalmas atomtörzs és kötéstöltések bevezetésével lehetséges [F59]. A másik javaslat a lokális bázis egyenleten [F51] alapul, amely lehetővé teszi az energia stacionaritását biztosító nem ortogonális pályák számítását. A lokális bázis egyenlet iteratív önkonzisztens megoldása gyors konvergenciát biztosít, és a konvergencia kevésbé érzékeny a bázisfüggvények molekulapályákhoz rendelésre [F51,F60]. A lokális bázis egyenlet iteratív önkonzisztens megoldása – szemben a Huzinaga egyenlettel – lehetséges kötéstöltések bevezetése nélkül is. Ebben az esetben azonban a hullámfüggvénynek a QM/MM határon fellépő torzulása hátrányosan hat néhány számított tulajdonság pontosságára. Ez fokozottan érinti az eltérő töltésű spícieszek számítását kívánó deprotonálódási energia pontosságát, és lényegesen kevésbé a konformációs energia különbségeket vagy egy protonátmenet energiagörbjét [F60]. A lokális bázis egyenlet lehetőséget ad *a priori* lokalizált pályák meghatározására is. Ezek segítségével olyan kedvező számításigényű 3 rétegű QM/QM/MM rendszer definiálható, amelyben a központi, delokalizált hullámfüggvényt lokalizált pályákat tartalmazó alrendszerbe ágyazunk, és ez utóbbit pedig MM alrendszer foglalja magába [F60]. A fenti QM/MM módszerekben az MM alrendszer ponttöltéseiként előnyösen alkalmazhatók a korábban bevezetett effektív töltések [F9,F29].

4. Gyógyszerjelölt molekulák szerkezetének, kötődési termodinamikájának és farmakokinetikai tulajdonságainak kapcsolata

4.1.Bevezetés

Az utóbbi évek a gyógyszerkutatás jelentős átalakulását hozták, amelyből pusztán néhány, munkám és dolgozatom szempontjából fontos, változást ragadok ki. Így először azt a számottevő fejleményt, hogy amíg 1991-es adatok szerint a gyógyszerjelöltek klinikai kipróbálása során a sikertelenség 40%-a az elégtelen farmakokinetikai tulajdonságok következménye volt, addig ez az arány 10% alá süllyedt 2000-re [162]. Ennek a jelentős változásnak a hátterében a kutatás módszereinek átalakítása áll, nevezetesen a farmakokinetikai, vagy ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion) tulajdonságok előrejelzését szolgáló vizsgálatoknak a kutatás korai fázisában történő alkalmazása. Ezek a vizsgálatok egyrészt *in vitro* kísérletek, másrészt egyes tulajdonságok, vagy kísérletek eredményeinek előrejelzését szolgáló számítások. Az új gyógyszerkutatási mechanizmusban a számítógépes kémiai feladata is átalakult. Amíg a '80-as években a gyógyszerjelölt és a gyógyszercélpont kölcsönhatásának optimalálása volt a számításoknak a kutatást leghatékonyabban segítő területe (és dolgozatom korábbi fejezetei is ezzel kapcsolatosak), addig a '90-es évektől megnőtt a súlya a farmakokinetikai tulajdonságok javítását célzó számítási feladatoknak [F53,F56.b]. Ennek jegyében jelentős erőfeszítések történtek viszonylag egyszerű számításokon és *in vitro* kísérleteken alapuló modellek, valamint a farmakokinetikai tulajdonságok közötti összefüggések felderítésére. Ezen erőfeszítések egyik meghatározó eszköze az egyre nagyobb számú fejlesztéssel és klinikai kipróbálással kapcsolatos adatnak az elemzése. Ezek egyik általánosan alkalmazott eredménye a Lipinski-féle szabályok, amelyek molekulák egyszerűen számítható paramétereinek terében helyezik el az orálisan adagolt gyógyszermolekulákat [163] és ilyen módon definiálják a gyógyszeryszerű molekula fogalmát. A Lipinski-féle szabályokat részletesen is megadom, mivel az ebben szereplő paraméterek a később ismertetett vizsgálatokban is részben megjelennek. Eszerint gyógyszeryszerű vegyületek azok, amelyek megfelelnek 16. táblázatban összefoglalt négy szabálynak³

16. táblázat Lipinski-féle szabályok

MW	≤500
clogP ⁴	≤5
H-kötés donorok száma	≤5
H-kötés akceptorok száma	≤10

A Lipinski-féle szabályok jelentősége, hogy könnyen meghatározható paramétereket kapcsolnak össze komplex farmakokinetikai sajátságokkal.

Nem csak a gyógyszermolekulák tulajdonságai, hanem a kutatás kiindulási vegyületei, és azok optimalálásának útja is részletes elemzések tárgyai. Így megjelent a

³ Ref. [163] megfogalmazása szerint gyenge abszorpció vagy permeabilitás valószínű az idézett szabályok megsértése esetén.

⁴ A számított oktanol-víz megoszlási hányados logaritmus [165]; a vegyület lipofilicitását jellemzi.

vezérmolekulaszerűség (lead-like) fogalma [164], amely jellemzi azokat a vegyületeket, amelyek jó eséllyel gyógyszereszerű vegyületekké optimálhatók. Ezek értelemszerűen a gyógyszereszerűség kritériumaitól nem függetlenek, bár azokkal nem teljesen analógok ($MW < 350$, $clogP < 3$, $affinitás > 0,1 \mu M$). A vezérmolekulától a gyógyszerjelöltig vezető optimálás során is törekszünk a vegyületek tulajdonságait és az optimálás határfokát jellemezni, és több, ezt segítő mennyiséget javasoltak. Ezek közül megkülönböztetett jelentőségű a ligandum hatékonyság (LE: Ligand Efficiency) [166], amely az egy ligandum nehézatomra (HA) jutó kötődési szabadentalpia-változás ($-\Delta G = \Delta G_d$)⁵. Ennek vizsgálata visszanyúlik Kuntz és mtsai munkájához [167], akik ligandumok elérhető maximális kötődési szabadentalpiáját tanulmányozták a molekulaméret függvényében. Azt találták, hogy az észlelt maximális kötődési szabadentalpia abszolút értéke a nehézatom számmal kezdetben meredeken nő, majd nagyobb molekuláknál a növekedés megáll 15 kcal/mol körüli értéknél. Ez alól csak néhány nem kovalensen kötődő ligandum kivétel, mint például a biotin-avidin komplex. A gyógyszerkutatásban e helyett a feljebb definiált ligandum hatékonyságot (LE) szokták használni, illetve ennek viszonyát vizsgálják a maximálisan elérhető LE-hez képest. Az LE tehát egyszerre tartalmazza a molekula affinitását és méretét. Ennek jelentősége abban áll, hogy a gyógyszerkémiai optimálás tipikusan új csoportok bevitelét jelenti a vegyületekbe, ami egyszerre növeli az affinitást és a molekula tömegét. Utóbbi azonban bizonyos határ fölött hátrányosan hat a farmakokinetikai tulajdonságokra (vö. Lipinski-féle szabályok), ezért az affinitás és a molekulaméret hányadosaként képzett LE alkalmas indikátora lehet az optimálás eredményességének. A maximálisan elérhető LE azonban függ a nehézatomok számától; a molekulamérettel csökken a maximálisan elérhető LE. Ez torzítja a különböző méretű vegyületek LE-jének összehasonlítását [168], ami a méret független ligandum hatékonyság (SILE: size-independent ligand efficiency)⁶ alkalmazásával küszöbölhető ki [169]. A ligandum hatékonyság molekulamérettől való függését, valamint ennek szerkezeti és termodinamikai okait fogom vizsgálni a következő alfejezetekben. Hangsúlyosan fogom tárgyalni a kötődési szabadentalpia entalpiikus komponensének szerepét.

A gyógyszereszerűség másik alapvető paramétere a vegyületek lipofilicitása. Ezt a Lipinski-féle szabályokban mind a $clogP$, mind a H-kötéssel kapcsolatos mennyiségek hordozzák. A $clogP$ -re felállított felső korlát a lipofilicitásra is korlátot jelent, míg a H-kötéssel kapcsolatos szabályok a lipofilicitást alulról korlátozzák, vagyis a túlzott polaritás hátrányos voltát fejezik ki. Ilyen módon a gyógyszereszerű vegyületek lipofilicitásának optimuma van, amelynek egyik lényeges oka, hogy a megfelelő felszívódás megkíván mind poláris, mind apoláris fázisban való jelenlétet. A lipofilicitás szerepet játszik emellett a metabolizmusban is; a metabolikus enzimekkel való kölcsönhatás és a lipofilicitás között gyakran észlelhető korreláció. Ezen a felismerésen alapszik az a megközelítés, amely gyógyszerjelöltek gyors metabolizmusának elkerülésére a $clogP$ -t csökkentő szerkezeti változásokat vezet be [170]. A lipofilicitás további szerepe a vegyületek mellékhatásainál jelentkezik. Az apoláris

⁵ $LE = \Delta G_d / HA$ vagy pK_d / HA

⁶ SILE definíciói [169]-ben: $affinitás / HA^{0,3}$; $LE * HA^{0,7}$; $pIC_{50} / HA^{0,3}$

vegyületek általában kevésbé szelektívek, és ennek termodinamikai okait tárgyalom a következő fejezetekben.

A gyógyszerkutatási optimalás általában a vegyületek lipofilicitásának növekedése irányába hat, ezért a lipofilicitás követése az optimalás során alapvető fontosságú. A lipofilicitás követésére javasolt mennyiségek többek között az LLE (ligand-lipophilicity efficiency)⁷ [171] és a LELP (ligand-efficiency-dependent lipophilicity)⁸ [172].

Vizsgálataim további, kapcsolódó része a fragmens alapú gyógyszerkutatáshoz (FBDD: fragment-based drug discovery) kötődik, amely – szemben a hagyományos megközelítéssel – kis molekulatömegű, többnyire poláris vegyületekből (fragmensek) indul ki, és ezeket igyekszik gyógyszerjelöltté optimalni. Fragmensnek – összhangban az általánosan elfogadottal - a legfeljebb 22 nehézatomot tartalmazó molekulákat fogom tekinteni. A kiindulópontként alkalmas fragmensekkel szemben a méreten kívül egyéb követelményeket is meg szoktak fogalmazni, mint például a hármas szabályt (Rule of Three), amely szerint $MW < 300$, $H\text{-kötés donor} \leq 3$, $H\text{-kötés akceptor} \leq 3$ és $clogP \leq 3$ [173]. Az FBDD előnye, hogy kisméretű és poláris kiindulópontokat használ, amelyek a fentiek szerint előnyösen optimalhatók gyógyszerjelöltté. Ugyanakkor a fragmensek, kis méretüknél fogva, gyengén kötődnek a fehérjecélponthoz, ezért egyrészt az FBDD sajátos detektálási módszereket is alkalmaz (NMR, fehérje krisztallográfia, felületi plazmon rezonancia), másrészt az optimalás során jelentős affinitás növelést igényel (nagyobbat, mint a hagyományos kiindulópontoknál). A nagyobb affinitás növelés általában nagyobb méret- és lipofilicitás növekedéssel jár együtt, és ezért a gyógyszeryszerűség paramétereinek követése az optimalás során fokozott jelentőségű. Az FBDD kiindulópontjául szolgáló fragmensek, és az optimalás során fellépő gyógyszerjelöltek affinitásának, fizikai-kémiai és ADME tulajdonságainak a molekulaszervezettel és a kötődési termodinamikával való kapcsolatát vizsgálom a következőkben.

4.2.Ligandum-fehérje kötődés szerkezeti vizsgálata [F58]

4.2.1. A H-hídkötés szerepe

Fragmens méretű vegyületek fehérjéhez való kötődésnek vizsgálata céljából elemeztük komplexeknek a Protein Data Bankban [174] található kísérleti szerkezeteit. Csak olyan szerkezeteket vontunk be a vizsgálatba, amelynek R-faktora az 1,8 Å-öt nem haladta meg. A H-atomokat a Reduce programmal [176] rendeltük hozzá a szerkezetekhez. A fehérje zsebeit azonosítottuk [176], és a zsebeken kívül kötődő ligandumokat eltávolítottuk. Így 1297 komplexet kaptunk, amelyek között 666 tartalmazott fragmens méretű (22-nél nem több nehézatomot) ligandumot. Ezekben azonosítottuk az optimalishoz közeli H-hídkötéseket a

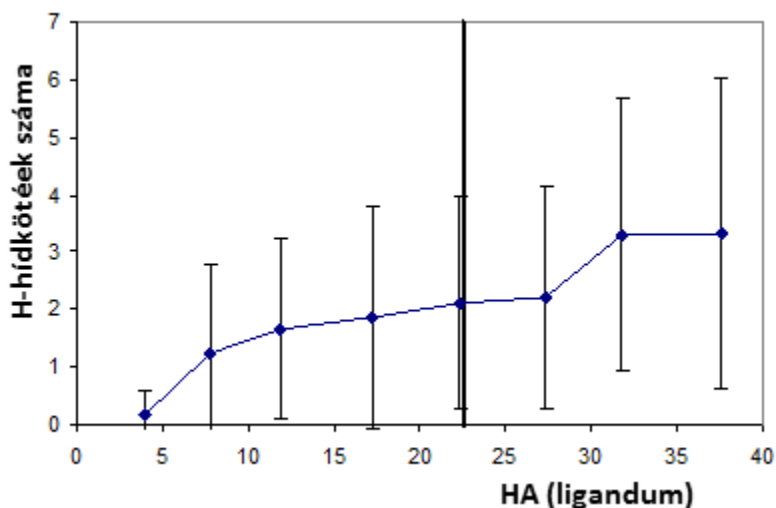
⁷ LLE = $pK_i - \log P$ (vagy $\log D$)

⁸ LELP = $\log P / LE$

donor-akceptor (N-, vagy O-atom) távolság ($\leq 3 \text{ \AA}$) és a donor-H...akceptor szög ($\geq 160^\circ$) alapján. Vizsgálatainkat azért korlátoztuk a szerkezet alapján az optimálisához közeli H-hídkötésekre, mert ezek esetében feltételezhető, hogy kedvező hozzájárulást adnak a kötés szabadentalpia nyereségéhez. A H-hídkötések szabadentalpia hozzájárulásának lényeges összetevője ugyanis a ligandum-fehérje kölcsönhatás entalpia nyeresége, amely azonban csak az optimálisához közeli elrendeződés esetén képes kompenzálni a kedvezőtlen hozzájárulásokat, mint amilyen a komponensek vízzel képzett kölcsönhatásainak megszűnése. Meg kívánom jegyezni, hogy a kötődést kísérő szabadentalpia-változás kölcsönható csoportok additív hozzájárulására bontása szigorúan véve elvileg helytelen [177], és a gyakorlatban korlátozottan alkalmazható [178], ugyanakkor olyan közelítés, amely alapvető része a vegyészeti szemléletnek, körültekintő alkalmazásának gyakorlati haszna vitathatatlan, és elméletileg is alátámasztható [179].

A komplexek ligandum-fehérje H-hídkötéseinek átlagos száma a ligandum méretének függvényében látható a 22. ábrán. A görbe kezdetben meredeken emelkedik, és 10 nehézatomnál már megközelíti a 2 H-hídkötést. Ezután azonban kevésbé változik a ligandum mérettel. A fragmens méret határánál is értéke 2, és 40 nehézatomnál, a gyógyszerszerű vegyületek mérethatáránál is alig haladja meg a 3-t.

22. ábra H-hídkötések átlagos száma és standard deviációja ligandum-fehérje komplexekben a ligandum nehézatom számának függvényében. A fragmens határt függőleges vonal jelzi.



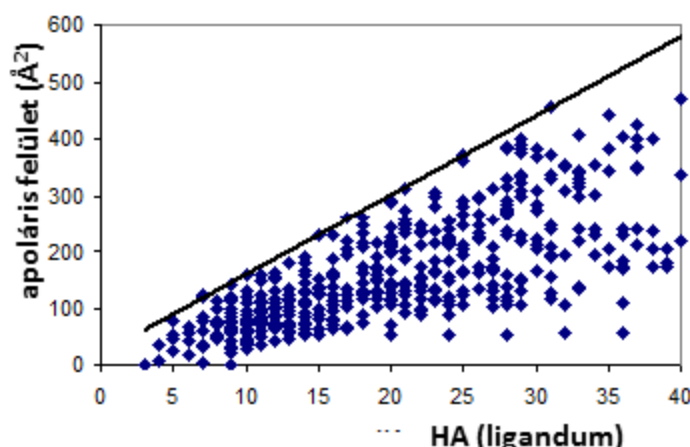
A fenti eredmény arra utal, hogy fragmenseknél a H-hídkötések szerepe alapvető a kötés létrehozásában. Ugyanakkor a nagyobb molekuláknál, annak ellenére, hogy a molekula mérete több H-hídkötést is megengedne, a H-hídkötések hozzájárulása a kötéshez nem növekszik számottevően.

4.2.2. A deszolvatáció szerepe

A jelenség további vizsgálatához a ligandum-fehérje kötés hidrofób kölcsönhatásból eredő komponensét is analizáltuk. Ennek gyakori becslése a kötődés során a vízből hidrofób környezetbe kerülő apoláris felület nagyságán alapszik. Annak érdekében, hogy a maximális

hidrofób hozzájárulást becsülhessük, ábrázoltuk a ligandum apoláris felületének nagyságát [180] a nehézatomok számának függvényében a fentebb leírt módon kiválasztott 1297 komplex 571 különböző ligandumjára. A 23. ábra egyenes vonala megadja a maximális apoláris felület nagyságát a nehézatomok számának függvényében, és azt mutatja, hogy a nehézatomonkénti maximális felület $20 \text{ \AA}^2$ körüli. Figyelembe véve, hogy a $20 \text{ \AA}^2$ -höz tartozó becsült szabadentalpia nyereség 1 kJ/mol [181], azt látjuk, hogy az apoláris deszolvatációból nehézatomonként maximálisan 1 kJ/mol körüli szabadentalpia nyereség várható. Mivel a két molekula egyesülését kísérő szabadsági fok csökkenés entrópia veszteségéből származó szabadentalpia veszteség becsült nagysága $15\text{-}20 \text{ kJ/mol}$ [207], így néhány atomos molekulák esetén az apoláris deszolvatáció nem biztosít elegendő szabadentalpia nyereséget a kötődéshez.

23. ábra Az apoláris felület nagysága a nehézatomok számának függvényében 571 különböző ligandumra. Az egyenes vonal a maximális felületet adja meg a nehézatomok számának függvényében.



4.2.3. A H-hídkötés és a deszolvatáció méretfüggése; a "forró pont" szerepe

A fentiek szerint tehát kisebb vegyületek kötődéséhez elengedhetetlen néhány, optimálisához közeli H-hídkötés kialakítása. Nagyobb vegyületek esetében ugyanakkor a deszolvatációból származó szabadentalpia nyereség szerepe nő meg. Felmerül a kérdés, hogy nagyobb méretű vegyületek miért részesítik előnybe az apoláris deszolvatációt a H-hídkötések kialakításával szemben, előbbiek egy nehézatomra jutó alacsonyabb hozzájárulása ellenére. Ennek termodinamikai magyarázatát a 4.3 fejezetben adjuk meg.

A fentiek arra utalnak, hogy az energetikailag kedvező H-hidakkal történő ligandumkötés a fehérje kötőzsebében egy kisebb részére korlátozódik. Itt tehát a kötést irányított, poláris kölcsönhatások biztosítják, amelyekben kisszámú atom vesz közvetlenül részt. A ligandum méret növekedésével a kötés erőssége növekedhet, de ehhez a poláris kölcsönhatások hozzájárulása kevésbé jelentős. Ezzel egybevágó tapasztalat, hogy nagyobb molekulák különböző részeinek szerkezeti változtatására a kötés erőssége eltérő érzékenységgel reagál [186,187]. A fehérjék kötőzsebében gyakran azonosítható az a rész, amely poláris kölcsönhatásokban tud részt venni, fragmentek kötésére alkalmas, és a ligandum

komplementer részének változtatása a kötődés erősségét lényegesen befolyásolja. A kötőzsebnek ezt a részét „forró pont”-nak (hot spot) nevezzük. Egy fehérje forró pontjának azonosítására módot ad különböző ligandumjaival képzett komplexeinek szerkezeti elemzése is. Orita és mtsai megmutatták [188], hogy fragmensek, és a belőlük optimált vegyületek kötési módja megegyezik, amint azt a konzervált H-hídkötések jelzik. Az általuk vizsgált 25 példában a konzervált H-hídkötések átlagos száma 2,2 [F58], ami jó egyezést mutat a nagyszámú kísérleti szerkezet elemzésével kapott, és a 22. ábrán mutatott optimálshoz közeli H-hídkötések átlagos számával. A forró pontok további jellemzésére összegyűjtöttük a PDB [174] azon komplexeit, amelyekben ugyanannak a fehérjének legalább 6 különböző fragmenssel képzett komplexe elérhető. Ebben azonosítottuk a H-hídkötéseket, és konzerváltak tekintettük azokat, amelyek legalább az adott fehérje komplexeinek 80%-ában megőrződtek. Ebben az esetben, a H-hídkötés azonosításának feltétele az volt, hogy a nehézatomok (O, N) távolsága kisebb legyen, mint 3,3 Å. Mivel ez esetben a H-hídkötések konzerváltságából következtettünk azok kedvező voltára, így kevésbé jó felbontású szerkezeteket is bevontuk a vizsgálatba, és ezzel összhangban a H-hídkötés azonosításának feltétele is megengedőbb, mint a korábbi analízisben. A konzervált H-hídkötések átlagos száma fehérjénként közel 3, és ligandumonként közel 2,5 (17. táblázat). Ezek az értékek némileg meghaladják a kísérleti szerkezetekben talált optimálshoz közeli (22. ábra, [F58]), valamint a fragmens optimálás során talált konzervált H-hídkötések számát [188,F58], ami az itt vizsgált molekulák nagyobb polaritásával magyarázható (lásd a clogP és PSA értékeket a 17b táblázatban). Az ugyanazon fehérjékhez kötődő ligandumok középpontjainak átlagos távolsága 1 Å (17b táblázat), ami szintén alátámasztja, hogy a ligandumok döntően a fehérje kötőzsebének ugyanazt a részét, a forró pontot foglalják el.

17. táblázat H-hídkötések 63 fehérje 813 komplexében a) fehérjékre átlagolva
b) ligandumokra átlagolva

a) 63 fehérje komplexe

konzervált H-hidak	nem konzervált H-hidak	összes H-híd	komplexek száma fehérjékként
2,97	10,08	13,05	13

b) 813 fragmens komplexe

konzervált H-hidak	nem konzervált H-hidak	összes H-híd	HA ^a	HT ^b	clogP ^c	tPSA ^d	távolság ^e
2,45	2,86	5,30	15,2	5,5	0,62	86	1.0

^anehézatomok száma. ^bheteroatomok száma. ^cszámított oktanol/víz megoszlási hányados logaritmus. ^dtopológiai poláris felület nagysága [189]. ^eugyanazon fehérjéhez kötődő ligandumok középpontjainak átlagos távolsága (Å).

4.3.Ligandum-fehérje kötődés termodinamikai vizsgálata [F54,F55,F58]

4.3.1. A kötődési termodinamika ligandum méret függése

A fentiekben a ligandum-fehérje kötődés szerkezeti vonatkozásait, a kölcsönhatások típusának és a ligandumok méretének az összefüggéseit vizsgáltuk. A továbbiakban ennek termodinamikai hátterét elemezzük. Először kísérleti adatok feldolgozásával megmutatjuk a kötődést kísérő entalpia és szabadentalpia-változás eltérő függését a ligandumok méretétől, majd ezt összefüggésbe hozzuk a fentebb vizsgált kölcsönhatásokkal.

A ligandumok fehérjéhez való affinitását a ΔG_{bind} kötődési szabadentalpiával ekvivalens módon a komplex K_d disszociációs állandójával, és ennek negatív logaritmusával, pK_d , is jellemezhetjük. E mennyiségek közötti összefüggés

$$\Delta G_{bind} = RT \cdot \ln K_d = -2,303 \cdot RT \cdot pK_d \quad (12)$$

alakú. Ennek analógiájára bevezethetjük a pK_H mennyiséget, amely a kötődést kísérő entalpiaváltozást jellemzi.

$$pK_H = \frac{-\Delta H}{2,303 \cdot RT} \quad (13)$$

valamint a pK_S mennyiséget, amely a kötődést kísérő entrópikus komponenst jellemzi.

$$pK_S = \frac{\Delta S}{2,303 \cdot R} \quad (14)$$

A pK_H és pK_S mennyiségek segítségével és a $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ összefüggés felhasználásával írhatjuk

$$pK_d = pK_H + pK_S \quad (15)$$

Ilyen módon, az affinitást jellemző disszociációs állandóval analóg mennyiségek segítségével jellemezhetjük az affinitás entalpikus és entrópikus komponenseit. Megjegyezzük még, hogy a nagyobb entalpia nyereséghez, vagyis negatívabb ΔH -hoz, nagyobb pK_H érték tartozik.

Mint a 4.1 fejezetben utaltam rá, a ligandumok fehérjekötődését kísérő szabadentalpia-változásának maximális értéke függ a ligandumok méretétől; néhány atomos molekulák esetén a méret növekedtével az elérhető szabadentalpia nyereség meredeken emelkedik, majd a méret további növekedésével platót ér el. A szabadentalpia komponenseire hasonló vizsgálatot 2010-ig, munkánk kezdetéig, tudomásunk szerint nem végeztek. Ezért összegyűjtöttük a ligandum-fehérje kötődés termodinamikájára vonatkozó adatokat a BindingDB [190], a PDBcal [191] és Scorpio[192] adatbázisokból. 1232 komplexre találtunk adatokat, amelyek 648 különböző ligandumra vonatkoztak. (Néhány ligandum több különböző fehérje komplexének, illetve ugyanannak a komplexnek több – esetenként eltérő – termodinamikai adatát találtuk meg.) Elhagytuk mindazon komplexeket, amelyek C, N, O, P, S és H-atomokon kívül egyéb atomokat is tartalmaztak. Mivel vizsgálataink elsődleges célja a gyógyszerkutatói programokban fellépő vegyületek és komplexeinek vizsgálata volt, így

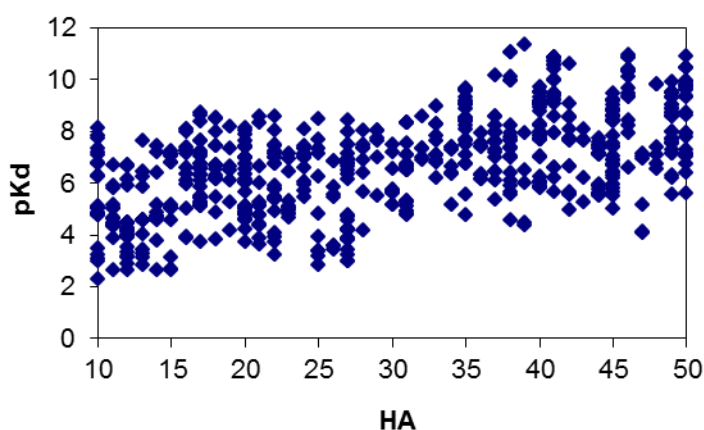
elhagytuk az erősen poláris vegyületek komplexeit is; az $\text{alogP} > -3$ [180,193] kritériumot alkalmaztuk. Végül elhagytuk a sztreptavidin-avidin komplexét is, amelyhez kiugróan nagy kötődési szabadentalpia tartozik. Ilyen módon 812 komplex ΔG , ΔH és $T\Delta S$ adatához jutottunk, amelyekből a fentiek szerint pK_d , pK_H és pK_S értékeket számítottunk.

Az itt bemutatott vizsgálatokban a molekulák nehézatommjainak száma legalább 10. Ennek oka, hogy mint a 4.2 fejezetben tárgyaltuk, a molekulák kötődésében eltérő kölcsönhatások dominálnak néhány atomos molekulák esetében, mint a nagyobb méretűeknél. Közelítőleg 10 nehézatomban a ligandum kötődés termodinamikájának méretfüggése egyirányú változást mutat, mint azt alább bemutatom. A vezérmolekula optimálás is tipikusan ebbe a mérettartományba esik, ami szintén indokoltá teszi ennek megkülönböztetett vizsgálatát. Ugyanakkor a fragmens alapú megközelítés (FBDD) kiterjeszti a gyógyszerkutatás számára érdekes méretet kisebb molekulák felé is. A kisebb molekulák kötődésében a fentiek szerint más kölcsönhatások a döntőek, ami a kötődés termodinamikájában is tükröződik, amint azt ezen fejezet végén tárgyaljuk.

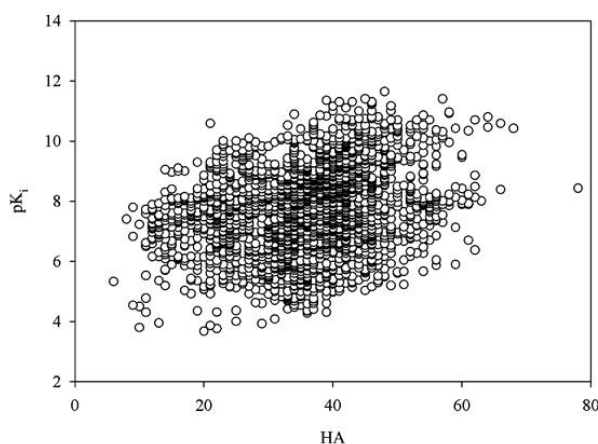
Először meg kívántuk vizsgálni, hogy adatkészletünk alkalmas-e a tervezett analízisre. Ennek érdekében összevetettük a 812 pK_D értéknek a nehézatombok számától (HA) való függését (24a ábra) Reynolds és mtsai bőségeesebb affinitás adatának [168] hasonló ábrázolásával (24b ábra). Ez utóbbi pK_i értékeket használ, amelyek eltérhetnek a termodinamikai méréseken alapuló pK_d értékektől, ugyanakkor az összehasonlítás alkalmas annak felmérésére, hogy a két, eltérő méretű adatkészletben a maximális affinitás méret függése hasonló-e.

24. ábra a) Termodinamikai méréseken alapuló ligandum affinitás (pK_d) a ligandum nehézatombok számának (HA) függvényében. b) Ligandum affinitás (pK_i) a ligandum nehézatombok számának (HA) függvényében [168]. Copyright (2008) American Chemical Society."

a)

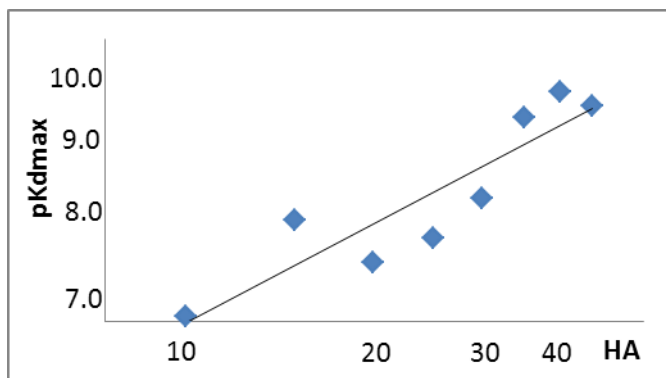


b)



A maximális pK_i a HA függvényében a 24b ábrán ~ 10 nehézatomnál $pK_i=8$ körüli értékről indul és kb. 40 nehézatomig emelkedik, ahol $pK_i=12$ -vel éri el azt az értéket, amelytől kezdve lényegében nem emelkedik tovább. A maximális pK_d érték a 24a ábrán szintén 8 körül indul $HA=10$ -nél, és a $pK_d=12$ -es maximumot $HA=40$ körül éri el, bár a maximum emelkedése kevésbé egyenletes, mint a 24b ábrán. A maximális affinitások jobb összevethetősége érdekében egyenest illesztettünk az $\ln(HA)-\ln(pK_{dmax})$ pontokra. A pK_{dmax} értékeket úgy állítottuk elő a 24a ábra $HA-pK_d$ pontjaiból, hogy a HA -t $HA=5$ hosszúságú intervallumokra osztottuk, és minden intervallumból a pK_d 90. percentilisét tekintettük⁹. A logaritmikus függvényt Nissinket [169] követve választottuk, mivel ez a választás egyszerű méret független ligandum hatékonyság mértékhez (SILE) vezet (lásd később). A kapott pontokat és az illesztett egyenest a 25. ábra mutatja.

25. ábra A legnagyobb affinitású ligandumok affinitásának (pK_{dmax}) logaritmikus ábrázolása a ligandum nehézatomok számának (HA) függvényében



Az egyenes

$$\ln(pK_{dmax}) = a \cdot \ln(HA) + b \quad (16)$$

alakú egyenlete írható Nissink [169] 3a egyenletével egyező alakban is

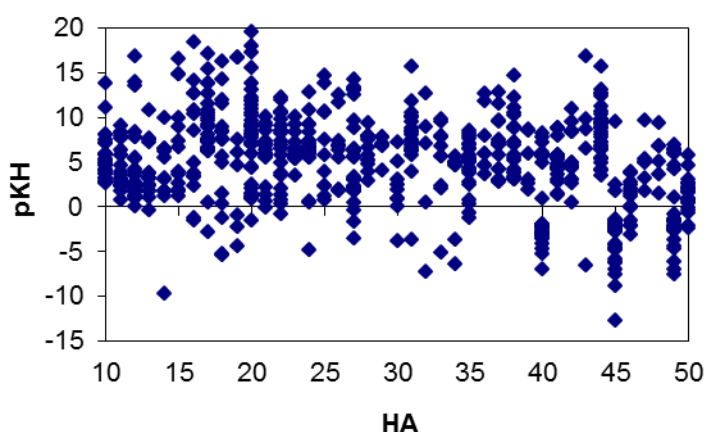
⁹ Itt és a továbbiakban eltértek az [F54]-ben alkalmazott eljárástól, ahol a pK_d maximális értékeit vizsgáltam. Ennek a 90. percentilissel való helyettesítése a kiugró értékek okozta torzítás kiküszöbölését szolgálja. A kapott eredmények számszerűen nagyon hasonlóak az [F54]-ben kapottakhoz, a következtetések pedig az ottaniakkal megegyeznek. A pK_{dmax} jelölést megtartom a 90. percentilisre.

$$\ln\left(\frac{pK_{imax}}{HA}\right) = (a - 1) \cdot \ln(HA) + b \quad (17)$$

ahol pK_{dmax} -ot a Nissink által használt pK_{imax} -ra cseréltük. A 25. ábra és (16) egyenlet pK_{dmax} egyenesére kapott $a=0,25$ és $b=1,32$ értékei jól egyeznek Nissink [169] maximális pK_i -re kapott $a - 1 = -0,73$ és $b=1,40$ értékeivel. Ezek alapján adatkészletünket alkalmasnak tekintjük a pK_d , pK_H és pK_S értékek analizésére.

A 26. ábra a ligandum kötődés entalpikus komponensének, pK_H -nak, a nehézatomok számától (HA) való függését mutatja. Egy adott HA értékhez tartozó legnagyobb pK_H értékeket tekintve megállapítható, hogy eltekintve a kis atomszámoknál észlelt pK_H növekedéstől, nagyobb molekulák esetén a kötődés maximálisan elérhető entalpikus komponense erős fluktuációt és enyhe csökkenést mutat a molekula méretének növekedésével. Ez eltér a maximális affinitás 24. ábrán mutatott HA függésétől, amely monoton emelkedik HA növekedésével és platót ér el 40 nehézatom körül.

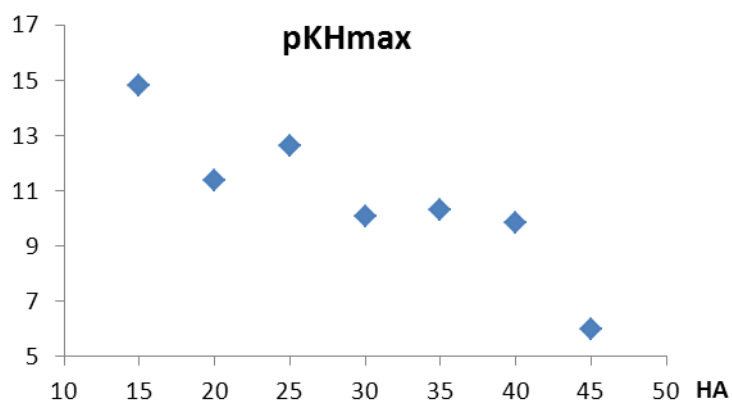
26. ábra Ligandum kötődés entalpikus komponense (pK_H) a ligandum nehézatomok számának (HA) függvényében



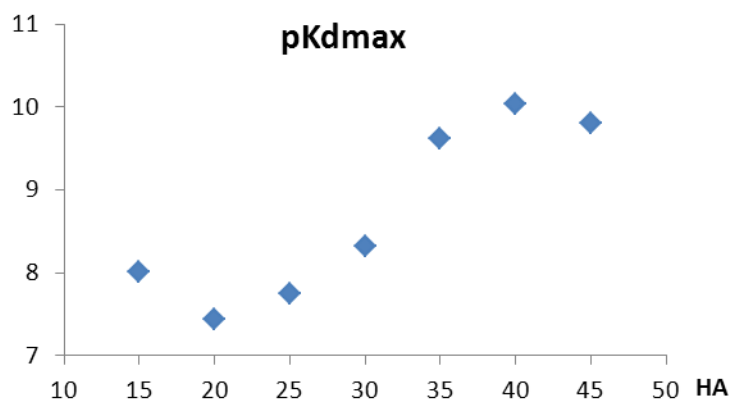
Az elérhető entalpia nyereség ezek szerint eltérően változik a molekulamérettel, mint az elérhető szabadentalpia nyereség. A jelenség jobb szemléltetésére és további vizsgálatára hasonló módon ábrázoltuk a nehézatomok számának függvényében a maximális entalpianyereséget (pK_{Hmax}) és a maximális szabadentalpia nyereséget (pK_{dmax}) a 27a) és b) ábrákon. Az ábrák pontjainak kiválasztása analóg módon történt, mint a 25. ábránál: a vízszintes tengelyt $HA=5$ hosszúságú intervallumokra osztottuk és minden intervallumban megkerestük a pK_H (27a ábra), illetve pK_d (27b ábra) 90. percentilisét. A 27a) és b) ábrák összevetése jól mutatja a változások eltérő irányát. Hangsúlyozzuk, hogy a 27a) és b) ábrák nem ugyanazokra a molekulákra vonatkoznak, mivel a legnagyobb entalpia nyereség általában nem a legnagyobb szabadentalpia nyereségű vegyülethez tartozik. A nagy entalpia nyereségű vegyületek általában polárisabbak a nagy szabadentalpia nyereségű (nagy affinitású) vegyületeknél, mint azt a 18. táblázat mutatja.

dc_719_13

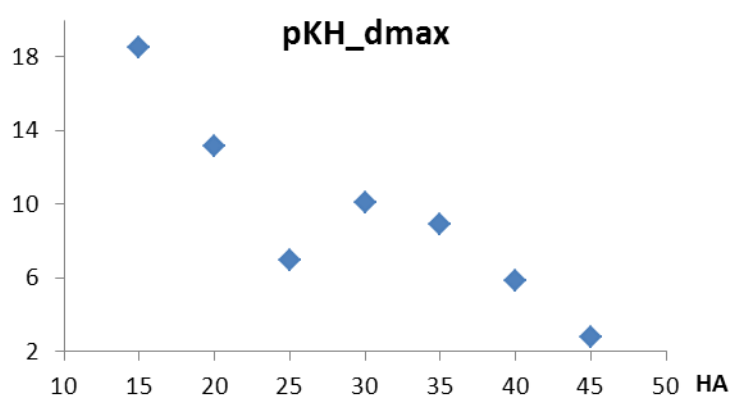
27. ábra a) Ligandum kötődés maximális entalpikus komponense (pK_{Hmax}) a ligandum nehézatomok számának függvényében



b) Ligandum kötődés maximális szabadentalpiája (pK_{dmax}) a ligandum nehézatomok számának függvényében



c) Ligandum kötődés entalpia nyeresége a maximális szabadentalpiával kötődő molekulákra (pK_{H_dmax}) a ligandum nehézatomok számának függvényében



18. táblázat Néhány tulajdonság átlagos értéke nagy nehézségű számú ($30 < HA < 50$) nagy affinitású ($pK_d > 10$) és nagy entalpia nyereségű ($pK_H > 11$) vegyületekre^a

	Nagy affinitású vegyület	Nagy entalpia nyereségű vegyület
Nehézségű szám	42,1	37,6
Molekula tömeg	602	542
alogP [193]	3,3	0,2
H-kötés akceptor	7,5	9,2
H-kötés donor	3,7	3,7
Töltött atomok	0,2	1,4
Apoláris felület	414	330

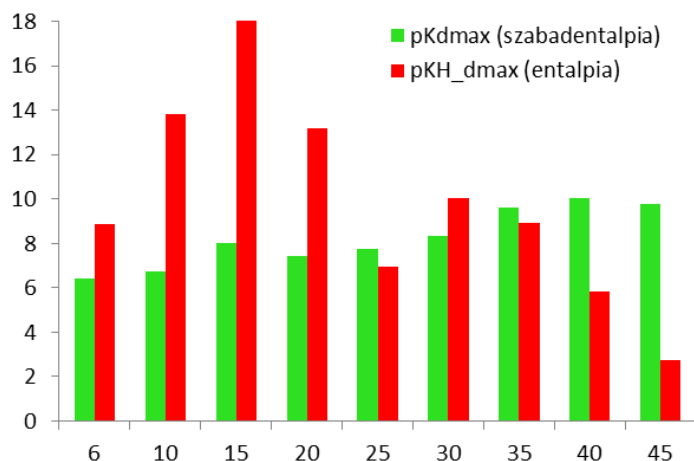
^aA tulajdonságokat a Pipeline Pilot programmal [180] számítottuk

Megvizsgáltuk azt is, hogy a 27b) ábra molekuláinak, tehát azoknak, amelyek maximális szabadentalpia nyereséggel kötődnek, hogyan változik az entalpia komponense (pK_{H_dmax}) a molekulamérettel¹⁰. Ezt mutatja a 27c) ábra. Az entalpia nyereség itt is csökken a méret növekedésével. Összehasonlítva a 27a) és c) ábrákat megállapítható, hogy kisebb molekulaméretnél pK_{H_dmax} nagyobb, míg nagyobb molekulaméretnél pK_{H_dmax} kisebb értékeket vesz föl, mint pK_{Hmax} , megerősítve, hogy a maximális szabadentalpia nyereséggel kötődő molekulák nem azonosak a maximális entalpia nyereséggel kötődőkkel.

A maximális szabadentalpia nyereség és entalpia nyereség eltérő irányú változása azt jelenti, hogy a ligandumok a méret növekedésével a nagy affinitást egyre inkább az entrópikus komponensből származó nyereséggel éri el. A 27b) és c) ábrákon bemutatottak más formában való ábrázolása pontosabban érzékelteti az entalpikus komponens ligandum mérettől függő hozzájárulását az affinitáshoz. A maximális szabadentalpia nyereséggel kötődő molekulák szabadentalpia nyereségét és ennek entalpikus komponensét egymás mellett mutatja a 28. ábra. Kisebbségi molekuláknál az entalpikus hozzájárulás dominál, míg a molekula méret növekedésével az entalpia hozzájárulása csökkenő tendenciát mutat, vagyis az entrópikus tagból származó nyereség súlya növekszik.

¹⁰ A maximális pK_H -t (maximális entalpia nyereség) választottam ki azok közül a molekulák közül, amelyeknek pK_d -je (szabadentalpia nyeresége/affinitása) a felső 10%-ban volt.

28. ábra A maximális affinitású vegyületek szabadentalpia (pK_{dmax}) és entalpia (pK_{H_dmax}) nyeresége a nehézatomok számának (HA) függvényében



A 28. ábra 10-nél kevesebb nehézatomot tartalmazó molekulák adatait is mutatja. Ezek esetében meghatározó az entalpikus tag hozzájárulása a maximális affinitású molekulák kötődési szabadentalpia nyereségéhez. A kisméretű molekuláknál ugyanakkor a méret növekedésével nem csak az elérhető szabadentalpia nyereség mutat növekvő tendenciát, hanem a hozzátartozó entalpia nyereség is.

4.3.2. Kötődési termodinamika és intermolekuláris kölcsönhatások

A 4.2 fejezetben a ligandum-fehérje kölcsönhatásokat vizsgáltuk, és azt találtuk, hogy kisebb ligandum méretnél a H-hídkötés szerepe meghatározó, míg a méret növekedtével az apoláris deszolvatáció súlya növekszik meg. A 4.3.1 fejezetben ugyanakkor azt láttuk, hogy a ligandum kötődés termodinamikája is méretfüggést mutat; kisebb ligandum kötődése entalpia dominált, míg a ligandum méret növekedtével az entalpikus hozzájárulás háttérbe szorul, és a növekvő súlyú entrópikus tag az, amelyik a szabadentalpia nyereség növekedését eredményezi. E két felismerés összefüggését tárgyaljuk az alábbiakban. Ennek során a kötődést önkényesen elemi folyamatokra bontjuk és ezekhez entalpia- és entrópiaváltozásokat rendelünk, akárcsak egyes molekuláris részek kölcsönhatásaihoz. Ezzel a kötődés jelenségének értelmezését és szemléletes leírását kívánjuk elősegíteni. Ugyanakkor tudatában vagyunk az eljárás korlátozott érvényességének, és annak, hogy az ebből származó következtetések nem általánosan érvényesülő törvényszerűségeket, hanem körültekintően kezelendő tendenciákat tükröznek.

A kötődés együtt jár mind a ligandum, mind a fehérje konformációs változásával és legalább részleges deszolvatációjával. A konformációs változást tipikusan kedvezőtlen entalpia növekedés kíséri [203,204]. A deszolvatáció eredményeképpen megváltozik a víz szerkezete, ami számottevő entrópia nyereséggel jár [205]. A ligandum-fehérje kölcsönhatás létrejötte a partnerek vízzel való kölcsönhatásainak megszűnése árán lehet entalpikusan kedvező és kedvezőtlen is, a kialakuló új kölcsönhatások minőségétől függően [206]. A ligandum és

fehérje közötti komplex létrejöttét kísérő translációs és rotációs entrópia veszteség kedvezőtlen entrópiikus hozzájárulást ad [207].

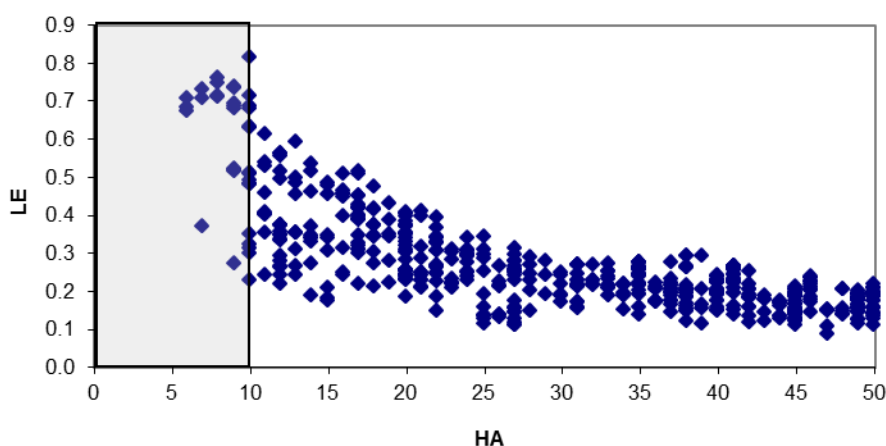
A ligandum és fehérje közötti H-hídkötéseket tekintve, ezek létrejöttének termodinamikai mérlege nagymértékben függ a kialakuló H-híd minőségétől. Amennyiben a kötés geometriai paraméterei, így a nehézatomok (N, O) távolsága, valamint a donor-H...akceptor szög közel van az optimálishoz, úgy a kötés kialakulása termodinamikailag kedvező, és a szabadentalpia nyereség entalpia dominált [194, 195]. Ezzel összhangban, a kisméretű molekulák 1-2 optimális H-hídkötése, ami fehérjekötődésük meghatározó eleme, (lásd a 4.2 fejezetet) entalpia dominált kötést eredményez, amint azt a 28. ábra mutatja. Nagyobb molekulák esetén azonban alig növekszik az optimális geometriájú H-hídkötések száma; ami arra utal, hogy nem ez a termodinamikailag legkedvezőbb út a kötés megvalósulásához. Ennek részben az lehet a magyarázata, hogy a H-hídkötések kialakítása pontos geometriai illeszkedést kíván meg, amely egyúttal rögzíti a kölcsönható partnerek relatív helyzetét, és kedvezőtlen entrópiikus hozzájárulást ad. Ez a szempont nagyobb méretű és flexibilis molekulák esetén várhatóan fokozott jelentőségű, és az optimális H-hídkötések kialakulása ellen hat. Meg kell említeni Hann és mtsai „molekula komplexitás” modelljét is [183-185], amely szerint egy rendszer kölcsönható elemei számának növekedésével gyorsan csökken a produktív kötődés valószínűsége. Ugyanakkor a kis molekulák esetén nem jelentékeny apoláris deszolvatáció (vö. 23. ábra) a molekula méret növekedésével nagyobb hozzájárulást tud adni. Ez a hozzájárulás döntően onnan származik, hogy az apoláris ligandum és fehérje részek kötés előtti hidratációjában résztvevő víz a ligandum-fehérje kötés után a víz tömbfázis részévé válik, ami jelentős entrópiikus nyereséggel jár [181,196-199]. Ezért válik a jól kötődő molekuláknál a méret növekedésével dominánssá az entrópiikus hozzájárulás a szabadentalpia nyereséghez, amint azt a 28. ábra mutatja. Túl azon, hogy a maximális szabadentalpia nyereséggel kötődő nagyobb méretű molekulák esetén nem az entalpia adja a döntő hozzájárulást, a 27a) és c) ábrák összevetéséből az is látszik, hogy e molekulák entalpia nyereségénél más – hasonló méretű - molekulák nagyobb entalpia nyereséget valósítanak meg. Utóbbinak azonban olyan entrópiikus ára van, amelynek eredményeképpen a maximális entalpia nyereséggel kötődő molekulák szabadentalpia nyeresége nem éri el az adott méretnél megvalósítható maximálisat.

4.3.3. *Ligandum hatékonyság és entalpiikus hatékonyság*

A 4.1-ben bevezetett ligandum hatékonyság (LE) (lásd a 5-es lábjegyzetet a 62. oldalon) az affinitás és a molekulatömeg viszonyát jellemzi, és gyógyszerkutatási projektekben a gyógyszerjelöltek értékelésére alkalmazott mérték. LE az egy nehézatomra jutó affinitást (pK_d/HA) mutatja, azonban maga is függ a nehézatomok számától, mint azt a 29. ábra mutatja. 10 nehézatomot meghaladó méretű molekulák esetén LE meredeken csökken a mérettel közelítőleg 25 nehézatomig [168], ami után közel állandó értékű a vizsgált tartományban. Kevésbé vizsgált az LE görbe kis mérethez tartozó szakasza. Erre részben magyarázatul szolgál az ilyen méretű vegyületekre vonatkozó adatok kisebb száma. Ugyanakkor ennek a tartománynak az érdekességét több szempont is alátámasztja. A fragmens alapú gyógyszerkutatás szükségessé teszi a kisméretű, esetenként néhány

nehézatomot tartalmazó molekulák jellemzését is. A molekulák kötődését meghatározó kölcsönhatások 4.2 fejezetben ismertetett ligandum méret függése szintén e tartomány sajátos voltára utal. Azt találtuk ugyanis, hogy kis molekuláknál a méret növekedésével hamar megvalósul az átlagosan két, optimálishoz közeli H-hídkötés. Ezek hozzájárulása a kötődés szabadentalpia nyereségéhez döntően entalpikus, és meghaladhatja az 5 kJ/mol-t H-hídkötésenként [201]. Ez magyarázhatja a 29. ábra kis méretnél talált LE növekedését (kék háttérű rész a grafikonon). A méret további növekedésével az apoláris deszolvatáció válik a kötődést domináló hozzájárulássá. Az apoláris deszolvatáció szabadentalpia nyeresége ugyanakkor kevésbé gyorsan nő a mérettel, ami magyarázza LE csökkenését ebben a tartományban [F58].

29. ábra Ligandum hatékonyság (LE) a ligandum nehézatomok számának (HA) függvényében. ($LE = pK_d/HA$). A H-hídkötés tartománya (lásd a szövegben) kék háttérrel jelölve.



A ligandum-fehérje kötődés entalpikus tagjának nagysága összefüggést mutat a ligandum gyógyszerszerűségével, amint ezt részletesebben a 4.4 fejezetben tárgyalom. Itt pusztán annyit kívánok előrebocsátani, hogy az entalpikus komponens nagysága, illetve annak viszonya az elérhető maximális értékhez a ligandum hasznos jellemzője. Ez a felismerés vezetett az entalpikus hatékonyság (EE) definiálásához [201].

$$EE = \frac{\Delta H}{HA} \quad (18)$$

A (18) képlet analóg a ligandum hatékonyság (LE ; 5-es lábjegyzetet a 62. oldalon) definíciójához. Oszítja annak azt a sajátosságát is, hogy maximálisan elérhető értéke nem független a molekula mérettől. Ezt szemléltetik a 26. és 27. ábrák, amelyek szerint az elérhető entalpia nyereség közelítőleg 15 nehézatom fölött a molekulamérettel csökken. Ez akadályozza különböző méretű molekulák összehasonlítását, hiszen ezek esetében a (18) képlettel megadott entalpikus hatékonyság nem mutatja meg, hogy milyen messze vagyunk

az elérhető maximális értéktől. Ezért definiáltuk a méret független entalpikus hatékonyságot (*SIHE*). Ehhez a 27a) ábra egyenesének

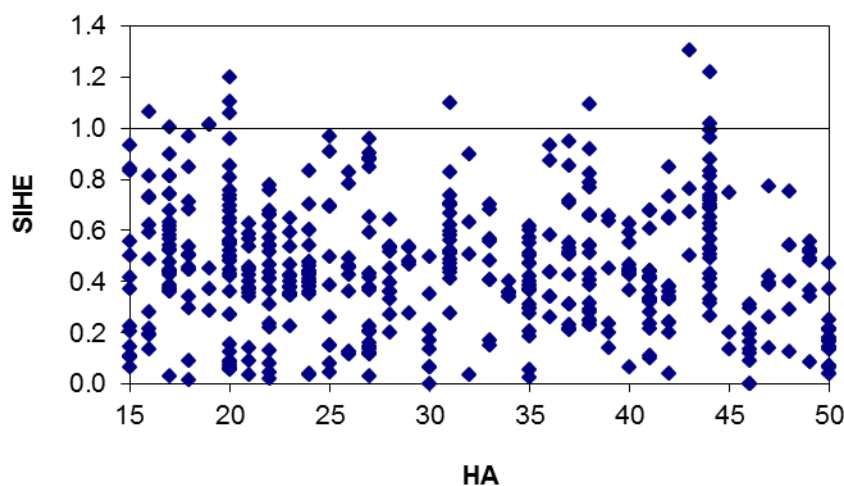
$$pK_{Hmax} = 40 \cdot HA^{-0,3} \quad (19)$$

egyenlete alapján célszerűen írhatjuk [F54]

$$SIHE = \frac{pK_H}{40} HA^{0,3} \quad (20)$$

Az így definiált *SIHE* maximális értéke molekula mérettől függetlenül egyhez közeli, mint azt a 30. ábra mutatja. Megjegyezzük, hogy az így definiált *SIHE* 1-re normált, szemben a 62. oldal 6. lábjegyzetében definiált *SILE*-vel. Említést érdemel az is, hogy a maximális *SIHE* egytől számottevően eltérhet, összhangban azzal, hogy a maximális entalpikus hozzájárulás a mérettel nem monoton változik (vö. a 26. és 27. ábrákkal). A 24. és 26. ábrák összevetése arra utal, hogy a maximális entalpikus komponens méretfüggésének fluktuációja meghaladja a maximális szabadentalpiát.

30. ábra Méret független entalpikus hatékonyság (*SIHE*) a nehézatomból származó atomok számának (*HA*) függvényében



A fenti ábra csak $HA \geq 15$ -re mutatja *SIHE*-t, összhangban azzal, hogy a *SIHE* definíciójához kiindulásul szolgáló 27. ábra sem vizsgál kisebb molekulákat. Néhány atomos molekulákra nem is várható a (20) kifejezés hasznossága, mivel ezeknél a kötődés maximális entalpia nyeresége növekszik a méret növekedésével a kialakuló H-hídkötések eredményeként (vö. a 22. és 28. ábrákkal).

4.4.A kötődési termodinamika gyógyszerkutatási jelentősége [F54,F55,F58,F61]

Mint azt a 4.1 Bevezetésben körvonalaztam, a gyógyszerkutatási projektek vezérmolekula optimalizálása olyan multiparaméteres optimalizálás, amely a célfehérje iránti affinitás növelése mellett egyéb tulajdonságok optimalizálását is szem előtt tartja. Egy gyógyszerjelölt preklinikai

fejlesztésre való kiválasztása a vegyület állatmodellekben való megfelelő hatását is megkívánja, így az optimálás a megfelelő affinitás/szelektivitás profilon kívül alkalmas farmakokinetikai tulajdonságok elérésre is irányul. Ezen összetett feltételrendszer nyomán követése az optimálás során célszerűen megvalósítható olyan módon, hogy helyettük néhány velük összefüggő, könnyen meghatározható paramétert monitorozunk. Így a farmakokinetikai, vagy ADME paraméterek helyett a molekulatömeget (MW), és a többnyire oktanol/víz megoszlási hányadossal (logP) leírt lipofilicitást vizsgáljuk. (Gyakran fizikai kémiai tulajdonságokról beszélünk, amelyek az előbbieket mellett esetleg egyéb tulajdonságokat, mint például az oldhatóságot is magukba foglalnak.)

A tapasztalat szerint az optimálást tipikusan a molekulatömeg és a lipofilicitás kedvezőtlen változása, nevezetesen mindkét paraméter növekedése, kíséri. Ez a jelenség független a kémiai kiindulóponttól; a találat-vezérmolekula („hit-to-lead”) folyamat során, a találat eredetétől függetlenül, vagyis a kedvező tulajdonságokkal rendelkező fragmens találatok esetén is, az optimálás kedvezőtlen irányba befolyásolja a fizikai-kémiai paramétereket [202]. Ennek alapvető oka, hogy az affinitás növelésének szokásos útja a vegyület továbbépítése, vagyis új csoportok bevitelével. Ezért az affinitás javítása legtöbbször a molekulatömeg növekedésének árán történik, utóbbi azonban bizonyos határ fölött a gyógyszeryszerűség ellen hat (vö. Lipinski –féle szabályok [163]). Az affinitás növelése új csoportok bevitelével, és így a molekulatömeg növelésével összhangban van a [167-169] cikkekkel, a 24. és 25. ábrákkal és az utóbbi alapján felírt (16) egyenlettel [F54]. Ezek azt mutatják, hogy a molekula méretének (nehézségének számának) növelésével az elérhető affinitás növekszik, bár a növekedés mértéke a mérettel csökken.

Az optimálás egyik alapvető célja a célfehérje iránt mutatott (a K_d disszociáció állandóval jellemezhető) affinitás növelése, vagyis a kötődést kísérő szabadentalpia nyereség (ΔG_{bind}) növelése

$$\Delta G_{bind} = RT \cdot \ln K_d = \Delta H_{bind} - T\Delta S_{bind} \quad (21)$$

ahol T az abszolút hőmérséklet, ΔH_{bind} a kötődést kísérő entalpia változása, ΔS_{bind} pedig az entrópia változása. A (21) egyenlet jobb oldala alapján megkülönböztethetünk entalpiikus és entrópikus optimálást aszerint, hogy a kötődési szabadentalpia csökkenésének elérésében melyik tag dominál.

A kötődési folyamat 4.3.2 fejezetben leírt elemzése alapján az entalpiikus optimálás új, pontosan illeszkedő poláris csoportok kialakítása révén érhető el. A pontos illeszkedés kritikus, ugyanis ez tudja biztosítani a kedvezőtlen hozzájárulások ellensúlyozását. Emiatt az entalpiikus optimálás nehezen, illetve a molekulaméret növekedésével egyre korlátozottabban valósítható meg. Ugyanakkor az entalpiikus optimálással bevezetett poláris csoportok kedvező fizikai-kémiai tulajdonságokat kölcsönöznek a molekulának. Ezzel szemben, az entrópikus optimálás döntően az apoláris deszolvatációt használja ki. Ennek molekula geometriai feltételei kevésbé szigorúak, így könnyebben megvalósítható, ugyanakkor a molekulatömeg és a lipofilicitás növekedésével társul. Az entalpiikus és entrópikus optimálás itt vázolt ellentétes szempontjai tetten érhetők a gyógyszerkutatás gyakorlatában és a piacra kerülő gyógyszerek tulajdonságaiban is [181,206,208,F55,F58].

Vizsgálataink szerint a kötődési termodinamika befolyásolása mind a kémiai kiindulópont kiválasztásában, mind az optimálási folyamat során lehetséges és szükséges. Az optimálás előrehaladtával az affinitás növelésével nő a molekula mérete, és nagyobb molekulák esetén az affinitás további növelése elkerülhetetlenül az entrópikus hozzájárulás, és ezzel a vegyületek kedvezőtlen fizikai-kémiai tulajdonságainak irányába hat (vö. a 4.3.1 fejezettel). A fragmens méretű kiindulópontok előnyösek, egyrészt mert általában polárisak, és affinitásuk jelentős része az entalpikus hozzájárulásból származik [F58,F61], másrészt pedig mert kis méretük révén tág teret biztosítanak az optimálásnak. A fehérje forró pontjához kötődnek, tipikusan szabadentalpia nyereséget biztosító H-hídakkal, és így az optimálás feladata ezek megőrzése, miközben további, mind a kötődést, mind az egyéb tulajdonságokat kedvezően befolyásoló szerkezeti változások végrehajtása. Ezzel szemben, a nagyobb méretű kémiai kiindulópontok nem feltétlenül használják ki optimálisan a fehérje forró pontját, mivel itt az apoláris deszolvatáció részben átveheti a forró ponttal kialakított kedvező kölcsönhatások szerepét. Fontos ugyanakkor tudatában lennünk, hogy a fragmensek optimálása sem mentes a kedvezőtlen fizikai-kémiai tulajdonságok megjelenésétől [202], aminek oka, hogy a kis mérettel párosuló alacsony affinitás erőteljes javításának igénye nehezíti az egyéb tulajdonságokat is szem előtt tartó optimálást. Ez alól a biokémiai módszerekkel detektált fragmens találatok jelenthetnek kivételt, mivel ezek nagyobb affinitása és ligandum hatékonysága kiegyensúlyozottabb optimálást tesz lehetővé [F61]. Ezt szemlélteti a 19. táblázat, amely a kémiai kiindulópontok (találatok; „hit”-ek) és az optimált vegyületek néhány tulajdonságának mediánjait mutatják 145 fragmens alapú gyógyszerkutatási program irodalomból összegyűjtött adatai alapján [F61]. Eszerint a biokémiai szűrés találatainak affinitása meghaladja az NMR és röntgen szűrés találatainak affinitás mediánját. Emellett, a különböző hatékonysági indexek (*LE*, *LLE*, *LELP*, *SILE*) nemcsak a találatok, hanem az optimált vegyületek esetén is kedvezőbbek a biokémiai-NMR, és a *SILE* esetében a biokémiai-röntgen szűrés viszonyában.

19. táblázat Néhány tulajdonság mediánja a kémiai kiindulópont detektálási módszere szerint. A táblázat azokat a medián párokat mutatja, amelyek a Mann-Whitney U-teszt szerint 0,05-os szignifikancia szinten különböznek.

		Biokémiai-NMR	Biokémiai-Röntgen
pIC50	kiinduló	4,75-3,53	4,75-3,56
	optimált	7,68-6,70	7,68-7,13 ^a
MW	kiinduló		223-190
	optimált		
HA	kiinduló		15,5-13,0
	optimált		
LE	kiinduló	0,40-0,31	
	optimált	0,37-0,32	
LLE	kiinduló	3,10-1,36	3,10-1,83
	optimált	4,55-3,17	
LELP	kiinduló	4,05-5,65	
	optimált	7,62-10,51	
SILE	kiinduló	2,19-1,53	2,19-1,68
	optimált	2,91-2,45	2,91-2,57

^ap=0,055

A fizikai-kémiai paraméterek optimalálás során történő kézbentartását szolgálják a különböző indexek (LE, LLE, LELP, SILE,...). Ezek alapvető jellemzői, hogy több tulajdonság egyidejű leírására, azok kiegyensúlyozottságára adnak információt, és egyszerűen számíthatók. Mivel az affinitás pK_H -val jellemezhető entalpia komponense összefüggést mutat az affinitás és az előnyös farmakokinetikai tulajdonságok kiegyensúlyozottságával, így javasoltuk a méret független entalpiikus hatékonyság (*SIHE*) indexet, amelynek alkalmazása elősegíti előnyös tulajdonságú gyógyszerjelöltek azonosítását [F54]. Javaslatunk szerint, a döntési pontokon, mint a kémiai kiindulópont és a vezérmolekula kiválasztása, valamint időről-időre az optimalálás során célszerű a ligandum-fehérje kötés termodinamikai jellemzése (ΔH , $T\Delta S$, ΔG meghatározása) és *SIHE* kiszámítása [F55]. A termodinamikai jellemzés és a szerkezeti információ (elsősorban röntgen krisztallográfia révén) együttes alkalmazása lehetőséget teremt a kölcsönhatások típusának és minőségének értelmezésére, és irodalmi példák tanulsága szerint hozzásegít előnyös tulajdonságú gyógyszerjelöltek előállításához [F55,F61].

4.5.Összefoglalás

Ligandumok fehérjéhez való kötődésének kölcsönhatásait és termodinamikáját vizsgáltuk elsősorban a gyógyszerkutatás szemszögéből. Kiindulópontul szolgált az a felismerés, hogy a gyógyszerjelöltek előnyös farmakokinetikai sajátosságai összefüggést mutatnak a célfehérjéhez való kötődést kísérő entalpia nyereséggel.

Kísérleti adatok elemzésével megállapítottuk, hogy az elérhető entalpia nyereség, szemben a szabadentalpia nyereséggel, nem mutat monoton növekedést a ligandum méretével. Azt

találtuk, hogy néhány atomos molekulák esetén a kötődést néhány, optimálisához közeli H-hídkötés biztosítja, és ezzel összhangban, a kötődés entalpia dominált. A molekulák méretének növekedésével az optimálisához közeli H-hídkötések száma kevésbé növekszik. A molekulaméret növekedésével a kötődési szabadentalpia nyereség növekedése elsősorban az apoláris deszolvatációból származik, és így döntően entrópikus eredetű. Ilyen módon a kötődési szabadentalpia és entalpia ligandum méret függése nagyobb méretű molekulák esetén monoton változik ellentétes irányba, és ez a mérettartomány megfeleltethető az apoláris deszolvatáció térnyerésének. Ugyanakkor néhány atomos molekulák esetén ahol a kötés meghatározó eleme a kisszámú, optimálisához közeli H-hídkötés, a nehézatomok számának növekedésével gyorsan emelkedik a kötődési entalpia és szabadentalpia nyereség. Így a ligandum kötődés méretfüggő termodinamikája értelmezhető a kötődést meghatározó kölcsönhatásokkal. Hasonlóan, a ligandum hatékonyság maximális értéke, vagyis az egy nehézatomra jutó maximális kötődési szabadentalpia nyereség néhány atomos molekulák esetén növekszik a mérettel a kialakuló optimális H-hídkötések hozzájárulása következményeként, majd nagyobb molekulák esetén a mérettel csökken, az apoláris deszolvatáció kisebb méretfüggésének eredményeként.

A fentiek következménye, hogy a gyógyszerkutatási projektek kezdeti fázisában célszerű törekedni a gyógyszerjelöltek maximális entalpikus kötődésének elérésére. Ezzel az elvvel összhangban van a fragmens alapú gyógyszerkutatás, amely kisméretű, poláris, entalpikusan kötődő kémiai kiindulópontokat azonosít. Az optimálás azonban mind a fragmens alapú, mind a hagyományos, nagyobb méretű kémiai kiindulópontokat használó megközelítésben a vegyületek fizikai-kémiai és farmakokinetikai paramétereinek előnytelen változásának irányába hat. Ennek kézbe tartása az optimálás során fejlődő vegyületek tulajdonságainak monitorozása révén valósítható meg. A monitorozáshoz olyan indexeket használunk, amelyek egyszerűen számíthatók, ugyanakkor a vegyületeket összetett módon jellemzik. Ilyen indexek a ligandum hatékonyság (*LE*), és a méret független ligandum hatékonyság (*SILE*), vagy a ligandum-hatékonyság függő lipofilitás (*LELP*). Javasoltuk a méret független entalpikus hatékonyság (*SIHE*) indexet, mint a vegyületek kötődési entalpia tartalmának, és ezen keresztül a farmakokinetikai tulajdonságoknak a leíróját. A *SIHE* maximális értéke a molekula méretétől függetlenül 1 körüli, és így alkalmas különböző méretű vegyületek összehasonlítására.

5. Az eredmények összefoglalása

1. A korábban bevezetett, multipólusokból származtatott töltések elvét továbbfejlesztve effektív multipólusokat származtattam. Az effektív multipólusok molekulák elektrosztatikus tulajdonságainak leírására alkalmasak. Számításukhoz kiindulópontul többcentrumú multipólus sorfejtést (DMA) használunk, és ezekből olyan, az eredeti DMA multipólus soroknál alacsonyabb rangú multipólus sorokat határozhatunk meg, amelyek nagyon jól közelítik a kiindulási DMA multipólus sorainak hatását. Az effektív multipólusok számítása előnyösebb a potenciálhoz illesztett töltések/multipólusok számításánál, mert nem igényli az elektrosztatikus potenciál, (illetve deriváltjainak) térrácson való kiszámítását, és így mentes annak torzító hatásától, nevezetesen tükrözi a molekula szimmetriáját, és jól definiált a molekula belsejében választott multipólus centrumokon (tipikusan atomokon) is.
2. Megmutattam, hogy molekulapárok kölcsönhatásainak leírásában az effektív multipólusok alacsonyabb maximális ranggal helyettesíthetik a DMA multipólusokat. Ez a számításigény nagymértékű csökkentését teszi lehetővé a pontosság lényeges csökkenése nélkül, lehetőséget adva klasszikus erőterekben az elektrosztatika hatékony számítására.
3. Az egy lépésben illesztett effektív multipólusok helyett számíthatunk kumulatív multipólusokat, amelyeknél először töltéseket illesztünk a DMA multipólusokhoz, majd lépésenként magasabb rangú effektív multipólusokat az alacsonyabb rangok által még nem illesztett részhez. A kumulatív multipólusok kevésbé pontosan írják le molekulák elektrosztatikus kölcsönhatásait, viszont az effektív multipólusoknál esetenként alkalmasabbak a töltéeloszlás kvalitatív elemzésére.
4. Kiterjesztettem az effektív töltések alkalmazását a polarizáció számítására. Modellünkben az izotróp dipólus polarizálhatóságból kapott dipólusokat indukált töltésekkel helyettesítjük. A közelítéssel konzisztens energiaképletet és erőképletet vezettem le. A modellel számított kölcsönhatási energiát több rendszerre összevettem az indukált dipólusokkal kapott értékekkel, és megállapítottam, hogy a modell alapjául szolgálhat egy, a pontosság és számításigény szempontjából hatékony polarizációs erőtérnek.
5. Kvantummechanikai/molekulamechanikai (QM/MM) módszerek alrendszerének rögzített lokalizált pályákkal való elválasztására félempirikus kvantumkémiai közelítés keretein belül kifejlesztett módszert kiterjesztettem ab initio Hartree-Fock szintre. Megmutattam, hogy a QM hullámfüggvény meghatározásánál a Huzinaga-egyenlet megfelelő bázis hozzárendeléssel alkalmas a rögzített lokalizált pályákra ortogonális molekulapályák számítására. A QM/MM határon megfelelően választott atomtörzs töltések és kötéstöltések bevezetése szükséges az egyenlet iteratív önkonzisztens megoldásához.
6. Az előző pontban javasolt módszer alternatívája a lokális bázis egyenlet alkalmazása. Ennek segítségével az energiát stacionáriussá tevő, és a rögzített lokalizált pályákra nem ortogonális molekulapályákból álló hullámfüggvény számítható. A lokális bázis egyenlet képes a molekulapályák iteratív önkonzisztens meghatározására kötéstöltések bevezetése

nélkül is. Ugyanakkor a hullámfüggvénynek az alrendszerek határán fellépő torzulása csökkenthető a kötéstöltések bevezetésével.

7. A lokális bázis egyenlet alkalmas *a priori* lokalizált pályák számítására. Ennek segítségével olyan QM/QM/MM rendszerre végezhető számítás, amelyben a központi delokalizált QM és az MM rendszer közé egy lokalizált pályákból álló QM rendszert illesztünk. A számított tulajdonságok lokalizált pályák alkalmazásával a pontosság csökkenése nélkül, kedvező számításgigénnyel kaphatók meg.
8. Az effektív töltések alkalmasak a fenti QM/MM modellekben az MM atomok töltéseiként. Mivel az effektív töltések jól közelítik a hullámfüggvényből számított elektrosztatikus potenciált, így valósághű elektrosztatikus potenciált generálnak a QM alrendszerben.
9. Kísérleti adatok elemzésével megállapítottuk, hogy kisméretű ligandumok fehérjéhez való kötődése entalpia vezérelt. A ligandumok méretének növekedésével a maximálisan elérhető entalpia nyereség kismértékű csökkenést mutat, ezzel szemben az elérhető szabadentalpia nyereség monoton növekszik. Mindezek azt is jelentik, hogy nagyobb ligandumok kötődése entrópia vezérelt.
10. Kísérleti szerkezetek elemzésével megállapítottuk, hogy kis méretű molekulák fehérjékhez való kötődésének meghatározó kölcsönhatása néhány optimálishoz közeli H-hídkötés. Ezzel összhangban azt találtuk, hogy a kötődést kísérő apoláris deszolvatációból származó szabadentalpia nyereség kis méretű vegyületek esetében nem elegendő detektálható erősségű kötés létrejöttéhez, így ehhez az optimálishoz közeli H-hídkötésekből származó szabadentalpia nyereség elengedhetetlen. Az optimálishoz közeli H-hídkötések száma a molekulamérettel alig növekszik, 10 és 35 nehézatom között az átlagos számuk 2 és 3 közötti. Ugyanakkor nagyobb méretű vegyületek esetén az apoláris deszolvatáció hozzájárulása növekszik.
11. A 9. és 10. pontokban leírtak alapján kapcsolat ismerhető fel egyrészt a ligandumok fehérjéhez való kötődéséért felelős kölcsönhatások ligandum mérettől való függése, másrészt a kötődést kísérő entalpia és szabadentalpia nyereség ligandum mérettől való függése között. Eszerint kis molekulák entalpia vezérelt kötődése az optimálishoz közeli H-hídkötések eredménye. A ligandum méret növekedésével előtérbe kerülő apoláris deszolvatáció döntően a kötődés entrópiikus komponenséhez járul hozzá. Ez magyarázza, hogy a kis ligandum méretnél jellemzően entalpia vezérelt kötődés nagyobb ligandumoknál entrópia vezérelt kötődéssé válik.
12. A domináns ligandum-fehérje kölcsönhatásoknak a ligandum mérettel való változása értelmezést nyújt a ligandum hatékonyságnak (vagyis az egy nehézatomra jutó kötődési szabadentalpia nyereségnek) a ligandum mérettel való változására is. Az optimálishoz közeli H-hídkötések száma meredeken emelkedik nulláról, és 10 nehézatomnál eléri a kettes átlagot. Ennek a meredek emelkedésnek eredményeként a ligandum hatékonyság is ~10 nehézatomig nő. A molekulaméret további növekedésével a H-hídkötések hozzájárulása a kötődéshez lényegesen nem növekszik, hanem előtérben kerül az apoláris deszolvatáció. Utóbbi azonban a mérettel lassan változik, és ennek következménye a ligandum hatékonyság csökkenése ebben a tartományban.
13. Az előző pontokban megfogalmazottak gyógyszerkutatói jelentőségét az adja, hogy gyógyszerjelöltek célfehérjéhez való kötődésének entalpianyeresége összefüggést mutat

a fizikai kémiai paraméterekkel, a szelektivitással és a kedvező farmakokinetikai tulajdonságokkal. A felismerések következménye, hogy gyógyszerjelöltek kötődésének entalpikus komponensét a kiindulópont azonosításnál és az optimálási folyamat elején célszerű maximálni, vagyis a kisebb méretű molekuláknak a fehérje forró pontjával való optimális kölcsönhatását biztosítani. Ezt az elvet valósítja meg a fragmens alapú gyógyszerkutatás, amely a forró ponthoz optimálisan kötődő poláris kiindulópontot azonosít. Az optimálási folyamat előrehaladtával, az affinitás és a molekulaméret növekedésével, az entrópikus komponens növekedése elkerülhetetlen. Ez egyúttal a csökkenő szelektivitás és kedvezőtlen farmakokinetikai tulajdonságok irányába hat. Az entalpikus komponens és a fizikai-kémiai tulajdonságok monitorozása tudja biztosítani az affinitás és a farmakokinetikai tulajdonságok kiegyensúlyozott optimalizálását.

14. Gyógyszerjelöltek optimalizálása során a kötés entalpikus komponensének nyomon követésére definiáltuk a méret független entalpikus hatékonyságot (SIHE). A SIHE a kötés entalpikus komponensét méri, és maximális értéke a molekulamérettől függetlenül közelítőleg +1. Ilyen módon alkalmas az optimalizálás során fellépő, eltérő méretű vegyületek kötődési entalpiatartalmának mérésére és összehasonlítására, és így az optimalizálás monitorozására.

6. Függelék

6.1. Effektív multipólusok származtatása [F29]

Az effektív multipólusok referencia multipólusok hatását írják le, azoknál alacsonyabb rangú momentumokkal. A számításukra szolgáló képlet levezetését [F28] közlöm az alábbiakban.

Az A és B helyen lévő pontmultipólus sorok közötti kölcsönhatási energia (V) képlete [209]

$$V = \sum_{l_A, m_A} \sum_{l_B, m_B} T_{l_A l_B m_A m_B} \hat{Q}_{l_A m_A}(\vec{R}_A) \hat{Q}_{l_B m_B}(\vec{R}_B) \hat{I}_{l_A+l_B, \bar{m}_A+\bar{m}_B}(\vec{R}_A - \vec{R}_B) \quad (F1)$$

ahol $\hat{Q}$ komplex multipólus momentum, $\hat{I}(\vec{R})$ [209] szerint definiált irreguláris térbeli gömbfüggvény $\bar{m} \equiv -m$, és

$$T_{l_A l_B m_A m_B} = (-1)^{l_B+m_A+m_B} \left[\begin{pmatrix} l_A+l_B+m_A+m_B \\ l_A+m_A \end{pmatrix} \begin{pmatrix} l_A+l_B-m_A-m_B \\ l_A-m_A \end{pmatrix} \right]^{1/2} \quad (F2)$$

Az (F1) egyenlet valós mennyiségekkel is felírható. Ehhez valós multipólus momentumokat definiálunk [209]

$$Q_{lmc} = b_m Q_{lm} + b_{\bar{m}} Q_{l\bar{m}}, \quad iQ_{lms} = b_m Q_{lm} - b_{\bar{m}} Q_{l\bar{m}} \quad (F3)$$

ahol

$$\begin{aligned} b_m &= (-1)^m \sqrt{1/2}, \quad m > 0 \\ &= 1/2, \quad m = 0 \\ &= \sqrt{1/2}, \quad m < 0 \end{aligned}$$

Hasonló módon valós I_{lmc} és I_{lms} függvényeket is definiálva a kölcsönhatási energia képlete

$$V = \sum_{l_A, m_A, p_A} \sum_{l_B, m_B, p_B} T_{l_A l_B m_A m_B} Q_{l_A m_A p_A}(\vec{R}_A) Q_{l_B m_B p_B}(\vec{R}_B) \times I_{l_A+l_B, \bar{m}_A+\bar{m}_B, p_A p_B}(\vec{R}_A - \vec{R}_B) (8b_{m_A} b_{m_B} b_{\bar{m}_A+\bar{m}_B})^{-1} \min(p_A, p_B) \quad (F4)$$

ahol p értéke +1, vagy -1, az előbbi a c , az utóbbi az s indexhez tartozik (F3) egyenletben. $m=0$ esetén p csak +1-es értéket vehet föl. $\min(p_A, p_B)$ p_A és p_B közül a kisebbiket jelenti, m pedig $-l$ és $+l$ között változhat.

Tegyük fel, hogy multipólus sorunk van az $\vec{R}_M$ helyen, és ennek maximális rangja N_M . Ennek a multipólus sornak a hatását kívánjuk leírni több, az $\vec{R}_J, J = 1, 2, \dots$ helyeken lévő multipólus sorokkal úgy, hogy utóbbiak maximális rangjaira, N_J -re fennáll, hogy $N_J < N_M$. Az $\vec{R}_J$ helyeken lévő multipólus sorok meghatározásához (F4) egyenlet alapján megkívánjuk, hogy

$$\begin{aligned} \int d\nu_T \sum_{l_i, m_i, p_i} c_{l_i} [\sum_{l_M, m_M, p_M} Q_{l_M, m_M, p_M}^R(\vec{R}_M) T_{l_M, l, m_M, m_i} \times \\ (8b_{m_M} b_{m_i} b_{\bar{m}_M + \bar{m}_i})^{-1} \min(p_M, p_i) I_{l_M + l, \bar{m}_M + \bar{m}_i, p_M, p_i}(\vec{R}_M - \vec{R}_T) - \\ \sum_J \sum_{l_J, m_J, p_J} Q_{l_J, m_J, p_J}^F(\vec{R}_J) T_{l_J, l, m_J, m_i} \times \\ (8b_{m_J} b_{m_i} b_{\bar{m}_J + \bar{m}_i})^{-1} \min(p_J, p_i) I_{l_J + l, \bar{m}_J + \bar{m}_i, p_J, p_i}(\vec{R}_J - \vec{R}_T)]^2 \end{aligned} \quad (F5)$$

minimális legyen. Az integrálás egy $\vec{R}_M$ körüli gömbhéjra vonatkozik. Az integrálási térrész választása lehetővé teszi a gömbfüggvények ortogonalitásának kihasználását. (lásd alább). c_{l_i} bevezetése a módszer flexibilitását szolgálja; $c_{l_i} = 1$ általában alkalmas választás. Az R felső index a referencia, az F felső index pedig az effektív multipólusokat jelöli. A Q_{lmp} és $Q_{l\bar{m}p}$ multipólus momentumok nem függetlenek, amit a későbbiekben ki fogunk használni.

Az (F5) kifejezésben a szögletes zárójelben megjelenő kifejezések az $\vec{R}_T$ helyzetű, egységnyi multipólus momentum kölcsönhatási energiája az $\vec{R}_M$ helyzetű multipólus momentumokkal, és az $\vec{R}_J$ helyzetű multipólus momentum együttesekkel. Utóbbiakat úgy kívánjuk megválasztani, hogy (F5)(F5) kifejezés értéke minimális legyen. Ehhez először felírjuk az irreguláris térbeli gömbfüggvények valós esetre adaptált addíciós tételét [85]

$$\begin{aligned} I_{l_1 m_1 p_1}(\vec{R}_1 + \vec{R}_2) = \\ \sum_{l_2 m_2 p_2} (-1)^{m_1} T_{l_1 l_2 m_1 m_2} \frac{b_{m_1}}{2b_{m_2} b_{m_1 + \bar{m}_2}} R_{l_2 m_2 p_2}(\vec{R}_1) \times \\ I_{l_1 + l_2, m_1 + \bar{m}_2, p_1, p_2}(\vec{R}_2) \max(p_2 - p_1) \quad |\vec{R}_1| < |\vec{R}_2| \end{aligned} \quad (F6)$$

ahol $R_{l_2 m_2 p_2}(\vec{R}_1)$ reguláris térbeli gömbfüggvény, és felhasználjuk a gömbfüggvények ortogonalitását

$$\int d\nu_T I_{l_1 m_1 p_1}(\vec{R}_T) I_{l_2 m_2 p_2}(\vec{R}_T) \neq 0 \quad (F7)$$

ha $l_1 = l_2, m_1 = m_2, p_1 = p_2$, vagy ha $l_1 = l_2, m_1 = -m_2, p_1 = p_2$. Ezek segítségével (F5) a következő alakban írható

$$\begin{aligned} \sum_{l_i, m_i, p_i} c_{l_i} \sum_{l_M, m_M, m'_M, p_M} W_{l_M, l, m_M, m'_M, p_M, p_i}(r_1, r_2) \times (Q_{l_M, m_M, p_M}^R(\vec{R}_M) - \\ \sum_J \sum_{l_J, m_J, p_J} P_{l_M, l, m_M, m'_M, p_M, p_J}(\vec{R}_J - \vec{R}_M) Q_{l_J, m_J, p_J}^F(\vec{R}_J)) \times \\ (Q_{l_M, m'_M, p_M}^R(\vec{R}_M) - \sum_J \sum_{l_J, m_J, p_J} P_{l_M, l, m'_M, m, p_M, p_J}(\vec{R}_J - \vec{R}_M) Q_{l_J, m_J, p_J}^F(\vec{R}_J)) \end{aligned} \quad (F8)$$

Az (F8) képletben megjelenő új mennyiségek definíciója

$$\begin{aligned} P_{l_M, l, m_M, m'_M, p_M, p_J}(\vec{R}_J - \vec{R}_M) = (-1)^{l_J + m_M} T_{l_M - l, l_J, m_M - m_J, m_J} \times \\ \frac{b_{m_M}}{2b_{m_M - m_J} b_{m_J}} R_{l_M - l, l_J, m_M - m_J, p_M, p_J}(\vec{R}_J - \vec{R}_M) \max(-p_M, p_J) \end{aligned}$$

és

$$W_{l_M l_M m_M m'_M p_M p_t}(r_1, r_2) = T_{l_M l_M m_M m_t} T_{l_M l_M m'_M m_t} \times \\ (64 b_{m_M} b_{m_t} b_{\bar{m}_M + \bar{m}_t} b_{m'_M} b_{m_t} b_{\bar{m}'_M + \bar{m}_t})^{-1} \times \\ [\delta_{m_M m'_M} + \delta_{2m_t \bar{m}_M + \bar{m}'_M} (1 - \delta_{m_M + m_t 0}) p_M p_t] \times \\ \frac{4\pi}{[2(l_M + l_t) + 1][2(l_M + l_t) - 1]} (r_1^{1-2l_M-2l_t} - r_2^{1-2l_M-2l_t})$$

ahol r_1 és r_2 az integrálási gömbhéj sugarai.

$\vec{R}_M$ multipólus momentuma kifejezhető egy $\vec{R}_J$ -ben lévő multipoles együttesel [209]

$$Q_{l_M m_M p_M}(\vec{R}_M) = \sum_{l_J m_J p_J} Q_{l_J m_J p_J}(\vec{R}_J) P_{l_M l_J m_M m'_M p_M p_J}(\vec{R}_J - \vec{R}_M) \quad (F9)$$

Így az (F8) képlet 2. és 3. sorában az $\vec{R}_M$ -ben elhelyezkedő referencia multipólus momentumok, és az $\vec{R}_J$ -ben elhelyezkedő multipólusok $\vec{R}_M$ -ben létrehozott multipólus momentumainak különbségei jelennek meg.

Mivel $Q_{lmp} = p Q_{l\bar{m}p}$, így az (F8) képlet továbbalakítható úgy, hogy abban csak m_t , m_M , m'_M és m_j nemnegatív értékei jelenjenek meg. Az átalakított egyenletet deriválva $Q_{l_N m_N p_N}^F(\vec{R}_N)$ szerint, és a deriváltat nullával egyenlővé téve kapjuk

$$\sum_{l_t m_t p_t} c_{l_t} \sum_{l_M m_M m'_M p_M} \tilde{W}_{l_M l_M m_M m'_M} \tilde{P}_{l_M l_N m'_M m p_M p_N}(\vec{R}_N - \vec{R}_M) \times \\ [Q_{l_M m_M p_M}^R(\vec{R}_M) - \sum_J \sum_{l_J m_J p_J} \tilde{P}_{l_M l_J m_M m'_M p_M p_J}(\vec{R}_J - \vec{R}_M) \times \\ Q_{l_J m_J p_J}^F(\vec{R}_J)] = 0 \quad (F10)$$

Fenti egyenletben m_t , m_M , m'_M és m_j csak nemnegatív értékeket vehet fel. 0-tól l_M -ig változik, de az (F7) egyenlet következményeként az alábbi egyenletek egyikének teljesülnie kell m'_M -re.

$$m'_M = m_M$$

$$m'_M = m_M + 2m_t$$

$$m'_M = m_M - 2m_t$$

$$m'_M = -m_M + 2m_t$$

$\tilde{W}_{l_M l_t m_M m_t m'_M}$ és $\tilde{P}_{l_M l_J m_M m_j p_M p_J}(\vec{R}_J - \vec{R}_M)$ definíciói

$$\tilde{W}_{l_M l_t m_M m_t m'_M} = \\ W_{l_M l_M m_M m'_M p_M p_t} [(1 + (1 - \delta_{m_M 0})(1 - \delta_{m_t 0})(1 - \delta_{m'_M 0})) + \\ W_{l_M l_M m_M m'_M p_M p_t} [(1 - \delta_{m'_M 0}) + (1 - \delta_{m_M 0})(1 - \delta_{m_t})] p_M + \\ W_{l_M l_M m_M m'_M p_M p_t} [(1 - \delta_{m_t 0}) + (1 - \delta_{m_M 0})(1 - \delta_{m'_M})] + \\ W_{l_M l_t m_M m'_M p_M p_t} [(1 - \delta_{m_M 0}) + (1 - \delta_{m_t 0})(1 - \delta_{m'_M})] p_M$$

valamint

$$\vec{P}_{l_M^j, m_M^j, p_M^j}(\vec{R}_J - \vec{R}_M) = P_{l_M^j, m_M^j, p_M^j}(\vec{R}_J - \vec{R}_M) + (1 - \delta_{m_J, 0}) p_J P_{l_M^j, m_M^j, p_M^j}(\vec{R}_J - \vec{R}_M)$$

Ilyen módon a $Q_{l_J m_J p_J}^F(\vec{R}_J)$ multipólus momentumok meghatározhatók az (F10) által definiált lineáris egyenletrendszerből.

6.2. Indukált töltések származtatása [F44]

Az indukált töltéseket megadó egyenletek közlése előtt célszerű felidézni az indukált dipólus közelítés egyenleteit. Egy permanens töltés + indukált dipólus együttes energiája

$$U = \frac{1}{2} \sum_I q_I^{\text{per}} V_I = \frac{1}{2} \sum_{I,J} q_I^{\text{per}} q_J^{\text{per}} \frac{1}{r_{IJ}} + \frac{1}{2} \sum_{I,J} q_I^{\text{per}} \left(\nabla \frac{1}{r_{IJ}} \right) \vec{\mu}_J^{\text{ind}} \quad (\text{F11})$$

ahol V_I az elektrosztatikus potenciál az I atomi helyén, $\vec{\mu}_J^{\text{ind}}$ a J atom helyén indukált dipólus momentum, és r_{IJ} az I -ből J -be mutató $\vec{r}_{IJ}$ vector hossza. Az összegzésben az $I = J$ tagokat elhagyjuk, továbbá J átugorja az I melletti atomokat is. Az erőterétől függően J további atomokat is átugorhat.

A fenti egyenlet más alakban is írható

$$U = \frac{1}{2} \sum_{I,J} q_I^{\text{per}} q_J^{\text{per}} \frac{1}{r_{IJ}} + \sum_{I,J} q_I^{\text{per}} \left(\nabla \frac{1}{r_{IJ}} \right) \vec{\mu}_J^{\text{ind}} + \frac{1}{2} \sum_{I,J} \vec{\mu}_I^{\text{ind}} \left(\nabla \nabla \frac{1}{r_{IJ}} \right) \vec{\mu}_J^{\text{ind}} + U^{\text{self}} \quad (\text{F12})$$

U^{self} a különbség a rendszer energiája, valamint egy olyan töltés + dipólus együttes energiája között, ahol a dipólusok is permanens momentumok.

Az indukált dipólusok az elektrosztatikus tértől ($\vec{F}$)-től függnék

$$\vec{F}_I = - \left[\sum_J q_J^{\text{per}} \left(\nabla \frac{1}{r_{IJ}} \right) + \sum_J \left(\nabla \nabla \frac{1}{r_{IJ}} \right) \vec{\mu}_J^{\text{ind}} \right] \quad (\text{F13})$$

az alábbi egyenlet szerint

$$\vec{\mu}_I^{\text{ind}} = \alpha_I \vec{F}_I \quad I = 1, 2, \dots \quad (\text{F14})$$

A fenti egyenletek alapján írhatjuk

$$U^{\text{self}} = \frac{1}{2} \sum_I \frac{1}{\alpha_I} \vec{\mu}_I^{\text{ind}} \vec{\mu}_I^{\text{ind}} \quad (\text{F15})$$

dc_719_13

Ezután tekintsük a fentiek közelítéséül szolgáló indukált töltés modell egyenleteit. Ehhez előrebocsátjuk, hogy az I helyen lévő atom indukált dipólusmomentumát, $\vec{\mu}_I^{ind}$ -t, három, közeli atomra helyezett ponttöltéssel írjuk le

$$\aleph_I \vec{p}_I = \vec{\mu}_I^{ind} \quad (F16)$$

ahol $\vec{p}_I$ a három atomi töltésből képzett vektor, és $\aleph_I$ három vektorból képzett mátrix

$$\aleph_I = (\vec{r}_{1I}, \vec{r}_{2I}, \vec{r}_{3I}) \quad (F17)$$

A vektorok az indukált dipólust hordozó atomoktól az indukált töltéseket hordozó atomra mutatnak. Egy további töltést az I atomra helyezünk úgy, hogy az ellensúlyozza a másik három atom töltését, vagyis a négy atom együttes töltése nullát adjon. Megjegyezzük, hogy az I atomra helyezett töltés nem járul hozzá az I atom helyén a dipólus momentumhoz.

Az atomok töltése egyrészt a permanens töltésekből, másrészt az indukált töltésekből tevődik össze.

$$q_I^{tot} = q_I^{per} + q_I^{ind} \quad (F18)$$

A q_I^{ind} teljes indukált töltés az I atomon maga is több tag összege

$$q_I^{ind} = p_{II} + \sum_K \sum_{K' \in K} p_{KK'} \delta_{IK'} \quad (F19)$$

ahol

$$p_{II} = - \sum_{I' \in I} p_{II'} \quad (F20)$$

A fenti egyenletekben p_{II} , első indexe, I , a reprodukálendő dipólus helyére, a második indexe pedig, I' , az indukált töltés helyére utal. Ilyen módon a (F19) jobb oldalának első tagja, p_{II} az I -re helyezett töltés, amely egyensúlyozza az I dipólusát reprodukáló töltéseket. (F20) szerint ez egyenlő abszolút értékű, és ellentétes előjelű az I' helyeken lévő töltések összegével, és $I' \in I$ azt jelzi, hogy az I' atom részt vesz az I -n lévő dipólus leírásában. (F19) jobb oldalának második tagja azokat a parciális indukált töltéseket tartalmazza, amelyeket I -hez rendelünk bármely máshol lévő dipólus leírására.

A permanens és indukált töltések energiáját az

$$U = \frac{1}{2} \sum_I V_I q_I^{per} = \frac{1}{2} \sum_{I,J} q_I^{tot} q_J^{per} \frac{1}{r_{IJ}} \quad (F21)$$

képlettel számítjuk. A parciális indukált töltéseket a következő összefüggés adja meg

$$\vec{p}_I = \alpha_I (\aleph_I^+ \aleph_I)^{-1} \vec{\Delta}(\Phi_I) \quad (F22)$$

ahol

$$\vec{p}_I = \begin{pmatrix} p_{II'} \\ p_{II''} \\ p_{II'''} \end{pmatrix} \quad (F23)$$

dc_719_13

$$\vec{\Delta}(\Phi_I) = \begin{pmatrix} \Phi_I - \Phi_{I'} \\ \Phi_I - \Phi_{I''} \\ \Phi_I - \Phi_{I'''} \end{pmatrix} \quad (F24)$$

és

$$\Phi_I - \Phi_{I'} = \sum_J \frac{q_J^{\text{tot}}}{r_{IJ}} - \sum_J \frac{q_J^{\text{tot}}}{r_{I'J}} \quad (F25)$$

Eszerint $\vec{\Delta}(\Phi_I)$ egy olyan vektor, amelynek első komponense az elektrosztatikus potenciál különbsége az I (központi) és I' (szomszédos) atom helyén. A vektornak tipikusan 3 komponense van, mivel az I -helyén indukált dipólust az I' , I'' , és I''' atomokra helyezett 3 töltés írja le. Előfordulhat azonban, hogy nem áll rendelkezésre 3 szomszédos atom (pl. vízmolekula), és ilyenkor $\vec{\Delta}(\Phi_I)$ -nek háromnál kevesebb komponense van, és $\aleph_I$ nem négyzetes mátrix. Ezért jelenik meg a $(\aleph_I^+ \aleph_I)^{-1}$ kifejezés (F22)-ben, amint arra alább még visszatérünk. Az (F22) és (F25) egyenletek – hasonlóan (F13) és (F14) egyenletekhez – iterációval oldhatók meg.

Az (F21)-(F25) egyenletek megadják az indukált töltések számításának módját, valamint a permanens és indukált töltés együttes energiáját.

A permanens és indukált töltés együttes energiájának gradiense az atomokra ható erők számításához szükséges molekuladinamikai szimulációkban. Ennek képlete a következő módon származtatható.

Az (F21) egyenletet más alakban írjuk

$$U = U^{\text{int}} + U^{\text{self}} = -\frac{1}{2} \sum_{I,J} q_I^{\text{tot}} q_J^{\text{tot}} \frac{1}{r_{IJ}} + U^{\text{self}} \quad (F26)$$

ahol

$$U^{\text{self}} = -\frac{1}{2} \sum_{I,J} \frac{1}{r_{IJ}} q_I^{\text{ind}} q_J^{\text{tot}} \quad (F27)$$

Az (F19), (F20), (F22) és (F27) egyenletek segítségével írhatjuk

$$\begin{aligned} U^{\text{self}} &= -\frac{1}{2} \sum_{I,J} q_I^{\text{ind}} q_J^{\text{tot}} \frac{1}{r_{IJ}} = -\frac{1}{2} \sum_I \left(-\sum_{I' \in I} p_{I'} + \right. \\ &\quad \left. \sum_K \sum_{K' \in K} p_{KK'} \delta_{IK'} \right) \Phi_I = -\frac{1}{2} \sum_I \sum_{I' \in I} p_{II'} (\Phi_I - \Phi_{I'}) = \\ &\quad \frac{1}{2} \sum_I \frac{1}{\alpha_I} \vec{p}_I^+ \aleph_I^+ \aleph_I \vec{p}_I \end{aligned} \quad (F28)$$

Utóbbi egyenlet végső kifejezése analóg az (F15) egyenlettel. Megmutatható [F44], hogy ezt a kifejezést U^{self} helyébe írva (F26)-ban

$$\frac{\partial U}{\partial p_{KK'}} = 0 \quad (\text{F29})$$

minden K -ra és minden $K' \in K$ -re. Megjegyezzük még, hogy (F29) analóg a $\frac{\partial U}{\partial \vec{\mu}_K} = 0$ feltétellel, amely megkapható az (F12) egyenletből, amennyiben utóbbiban U^{self} -et az (F15) egyenletből helyettesítjük be [32].

Ezek után az (F26) energia gradiense

$$\frac{dU}{d\vec{R}_K} = \frac{\partial U}{\partial \vec{R}_K} + \sum_I \sum_{I' \in I} \frac{\partial U}{\partial p_{II'}} \frac{\partial p_{II'}}{\partial \vec{R}_K} \quad (\text{F30})$$

ahol az $\vec{R}_K$ vektor az K indukált töltés helyére mutat. Mivel a második tag (F29) szerint eltűnik, így írhatjuk

$$\frac{dU}{d\vec{R}_K} = \frac{1}{2} \sum_{I,J} q_I^{tot} q_J^{tot} \frac{dr_{IJ}^{-1}}{d\vec{R}_K} + \sum_I \frac{1}{\alpha_I} \vec{p}_I^+ \mathfrak{N}_I^+ \frac{d\mathfrak{N}_I}{d\vec{R}_K} \vec{p}_I \quad (\text{F31})$$

és

$$\frac{d(\mathfrak{N}_I)_{\vartheta, I}}{dR_{K\vartheta}} = \frac{d(\vec{r}_{II})_{\vartheta, I}}{dR_{K\vartheta}} = \frac{d(R_{I\vartheta, I} - R_{I\vartheta})}{R_{K\vartheta}} = \delta_{\vartheta\vartheta'} (\delta_{KI'} - \delta_{KI}) \quad (\text{F32})$$

ahol ϑ és ϑ' az x , y és z Descartes koordináták egyike.

Az alábbiakban az (F16)-(F32) egyenletekkel leírt indukált töltés megközelítés és az (F11)-(F15) egyenletekkel leírt indukált dipólus megközelítés kapcsolatát mutatom be. Tekintsük először az indukált töltések, (F22) egyenlet, és az indukált dipólusok, (F14) egyenlet, analógiáját. Ehhez induljunk ki az alábbi egyenletből

$$\mathfrak{N}_I \vec{p}_I = \alpha_I \mathfrak{N}_I (\mathfrak{N}_I^+ \mathfrak{N}_I)^{-1} \mathfrak{N}_I^+ \vec{F}_I \quad (\text{F33})$$

Először megmutatjuk, hogy ez bizonyos körülmények között egyenértékű (F14) egyenlettel. Utóbbi bal oldalán $\vec{\mu}^{ind}$ helyett $\mathfrak{N}_I \vec{p}_I$ írhatunk. $\vec{p}_I$ -nek tipikusan három komponense van. A $\mathfrak{N}_I (\mathfrak{N}_I^+ \mathfrak{N}_I)^{-1} \mathfrak{N}_I^+$ mátrix bevezetése abban az esetben játszik szerepet, amikor nem áll rendelkezésre 3 indukált töltés centrum az indukált momentum reprodukálására, vagy az $\vec{r}_{II}$, $\vec{r}_{I'II}$, és $\vec{r}_{I'III}$ nem lineárisan függetlenek. Ezekben az esetekben a dipólus momentum vektor, $\mathfrak{N}_I \vec{p}_I$, arra az altérre korlátozódik, amelyet a $\vec{r}$ vektorok kifeszítenek. A $\mathfrak{N}_I (\mathfrak{N}_I^+ \mathfrak{N}_I)^{-1} \mathfrak{N}_I^+$ mátrix erre az altérre vetíti az $\vec{F}_I$ elektrosztatikus teret. (Ez a mátrix egységmátrix, amennyiben az $\vec{r}$ vektorok lineárisan függetlenek.)

Az (F33) átalakítható a következő módon. Az elektrosztatikus potenciált az I' helyen Taylor sorba fejtsük, és az elsónél magasabb rendű tagokat elhagyjuk

$$\Phi_{I'} = \Phi_I - \vec{r}_{I'II} \vec{F}_I + \dots \quad (\text{F34})$$

Ekkor írhatjuk

$$\mathbf{r}_I^+ \vec{F}_I = \vec{\Delta}(\Phi_I) \quad (\text{F35})$$

ahol $\vec{\Delta}(\Phi_I)$ -t (F24) definiálja. (F35)-öt (F33)-ba helyettesítve, algebrai átalakítások után, megkapjuk (F22)-t. Ilyen módon megmutattuk, hogy (F22) közelítése (F14)-nek. A két egyenlet átalakítható egymásba az indukált töltés centrumok alkalmas elhelyezkedése esetén és az elektrosztatikus potenciál Taylor sorának elsőnél magasabb rendű tagjainak elhagyásával.

Ezután megmutatjuk, hogy az indukált töltés modell (F21) energiaképlete milyen közelítése az indukált dipólus modell (F11) energiaképletének. (F21) a következő alakban is írható

$$\frac{1}{2} \sum_{IJ} q_I^{\text{tot}} q_J^{\text{per}} \frac{1}{r_{IJ}} = \frac{1}{2} \sum_{IJ} q_I^{\text{per}} q_J^{\text{per}} \frac{1}{r_{IJ}} + \frac{1}{2} \sum_{IJ} q_I^{\text{ind}} q_J^{\text{per}} \frac{1}{r_{IJ}} \quad (\text{F36})$$

A jobb oldali első tag megegyezik (F11) jobb oldalának első tagjával. A második tag így is írható

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \sum_{IJ} q_I^{\text{per}} q_J^{\text{ind}} \frac{1}{r_{IJ}} &= \frac{1}{2} \sum_{IJ} q_I^{\text{per}} \frac{1}{r_{IJ}} \left[-\sum_{J \in J} p_{JJ} + \sum_K \sum_{K \in K} p_{KK} \delta_{JK} \right] = \\ &= \frac{1}{2} \sum_{IJ} \sum_{J \in J} q_I^{\text{per}} p_{JJ} \left[\frac{-1}{r_{IJ}} + \frac{1}{r_{IJ}} \right] = \frac{1}{2} \sum_{IJ} q_I^{\text{per}} \left[\frac{1}{r_{IJ}} \sum_{J \in J} (-p_{JJ} + p_{JJ}) + \right. \\ &\quad \left. \nabla \frac{1}{r_{IJ}} \sum_{J \in J} \vec{r}_J p_{JJ} + \dots \right] \end{aligned} \quad (\text{F37})$$

Utóbbi egyenlet jobb oldalán a szögletes zárójelben lévő kifejezés első tagja eltűnik, a második pedig a J helyen lévő dipólus momentumot tartalmazza. Így, ha a magasabb rendű tagokat elhagyjuk, akkor (F36) jobb oldalának második tagja megegyezik (F11) jobb oldalának második tagjával. Az elhanyagolt magasabb rendű tagok onnan származnak, hogy a dipólusokat leíró ponttöltések magasabb rangú multipólusokat is generálnak a dipólus helyén. Hasonló módon mutatható meg (F12) és (F26) energiaképletek kapcsolata.

6.3. Erők számítása a Huzinaga egyenlet és a lokális bázis egyenlet alkalmazása esetén [F59,F60]

Molekulák szerkezetének hatékony optimalásához szükségesek az energia atomi koordináták szerint analitikus deriváltjai. Ezek mind a Huzinaga, mind a lokális bázis egyenlet alkalmazása esetén némileg eltérnek a kanonikus pályákat alkalmazó esettől.

Az energia szokásos képlete egy-determináns hullámfüggvény esetén

$$E = \frac{1}{2} \sum_{\alpha\beta} P_{\alpha\beta} (h_{\beta\alpha} + F_{\beta\alpha}) \quad (\text{F38})$$

ahol $P_{\alpha\beta}$ a sűrűség mátrix, $h_{\beta\alpha}$ a törzs Hamilton mátrix és $F_{\beta\alpha}$ a Fock mátrix eleme. A zárt héjú rendszer sűrűség mátrixát $\mathbf{P} = 2\mathbf{R} = 2\mathbf{C}(\boldsymbol{\sigma})^{-1}\mathbf{C}^+$ alakban írjuk, ahol $\mathbf{R}$ a $\mathbf{C}$ együtthatók által meghatározott pályák alterére vetít, és $(\boldsymbol{\sigma})^{-1}$ a pályák átfedési mátrixának inverze.

dc_719_13

Mivel a $\mathbf{C}$ pályaeegyütthatók vagy optimáltak, vagy állandóak (rögzített pályák), az energia egy atomi koordináta (q_i) szerinti deriváltjára írhatjuk [210]

$$\frac{dE(\mathbf{C}(\mathbf{q}), \mathbf{q})}{dq_i} = \frac{\partial E(\mathbf{C}(\mathbf{q}), \mathbf{q})}{\partial q_i} \quad (\text{F39})$$

Ezek után az energia deriváltját összeg alakban írjuk

$$\frac{dE}{dq_i} = A + B \quad (\text{F40})$$

ahol

$$A = \sum_{\alpha\beta} P_{\alpha\beta} \frac{\partial h_{\alpha\beta}}{\partial q_i} + \frac{1}{2} \sum_{\alpha\beta\gamma\delta} P_{\alpha\beta} P_{\gamma\delta} \left(\frac{\partial \langle \alpha\beta | \gamma\delta \rangle}{\partial q_i} - \frac{1}{2} \frac{\partial \langle \alpha\beta | \delta\gamma \rangle}{\partial q_i} \right) \quad (\text{F41})$$

és

$$B = \sum_{\alpha\beta} \frac{\partial P_{\alpha\beta}}{\partial q_i} F_{\alpha\beta} \quad (\text{F42})$$

Az (F41) kifejezés a kanonikus pályák esetében is megjelenik. A továbbiakban az (F42) kifejezés vizsgáljuk. Tekintsük először a lokális bázis egyenlet energia gradiensét. Ekkor az (F42) kifejezésben

$$\mathbf{P} = 2\mathbf{R} = 2\mathbf{C}\boldsymbol{\sigma}^{-1}\mathbf{C}^+ \quad (\text{F43})$$

és így (F39) alapján B -re a következő kifejezést kapjuk

$$B = -2\text{tr} \left\{ \frac{\partial \mathbf{S}}{\partial q_i} \mathbf{R} \mathbf{F} \mathbf{R} \right\} \quad (\text{F44})$$

ahol $\text{tr}\{\}$ a kapcsos zárójelben lévő mátrix átlós összegét jelöli. Ez utóbbi kifejezés jelenik tehát meg a kanonikus pályák esetén szereplő energia súlyozott sűrűségmátrixot („energy weighted density matrix”) tartalmazó tag helyett.

Tekintsük most a Huzinaga egyenlet pályáival számított energia gradiensét. Ekkor molekulapályák ortogonalitásának következményeként $\mathbf{P} = 2\mathbf{R} = 2\mathbf{C}\mathbf{C}^+$, és az (F42) továbbalakításánál figyelembe kell vennünk az ortogonalitás kényszerét. Erre alkalmas a következő összefüggés [210]

$$\frac{\partial \mathbf{R}}{\partial q_i} = -\mathbf{R} \frac{\partial \mathbf{S}}{\partial q_i} \mathbf{R} \quad (\text{F45})$$

Így (F42) helyett írhatjuk

$$B = -2\text{tr} \left\{ \mathbf{R} \frac{\partial \mathbf{S}}{\partial q_i} \mathbf{R} \mathbf{F} \right\} \quad (\text{F46})$$

A pályák ortogonalitásának következményeként $\mathbf{R}$ csoport hozzájárulások összegeként írható.

$$\mathbf{R} = \mathbf{R}^a + \mathbf{R}^f \quad (\text{F47})$$

ahol az a index az aktív (optimálandó), míg az f index a rögzített csoportra utal. Utóbbi több, egymásra nem ortogonális csoportot is magába foglalhat, amit $\mathbf{R}^f$ számításánál figyelembe kell venni, de jelen egyenleteket ez nem befolyásolja. (F46), (F47) és (7) egyenletek segítségével kapjuk

$$B = -2tr \left\{ \frac{\partial \mathcal{S}}{\partial q_i} [\mathbf{C}^a \mathbf{E}^a (\mathbf{C}^a)^+ + \mathbf{R}^f \mathbf{F} \mathbf{R}^f + \mathbf{R}^a \mathbf{F} \mathbf{R}^f + \mathbf{R}^f \mathbf{F} \mathbf{R}^a] \right\} \quad (\text{F48})$$

ahol $\mathbf{E}^a$ a (7) Huzinaga egyenletben megjelenő sajátérték.

7. Köszönetnyilvánítás

A dolgozatban leírt munka elvégzéséhez többektől kaptam nélkülözhetetlen segítséget, amelyet ezúton kívánok megköszönni. Elsőként családomnak, nevezetesen szüleimnek, feleségemnek és gyermekeimnek köszönöm a szellemi, lelki és gyakorlati támogatást, amely értelmet adott munkámnak és lehetővé tette azt. Kollégáim változatos módon járultak hozzá az eredmények megszületéséhez. Hálás vagyok Náray-Szabó Gábornak, aki mellett tanultam a számítási kémiát, és aki egyengette utamat a tudományos pályán való induláskor. Ösztönzőleg hatott a közös munka Surján Péterrel és Ángyán Jánossal, akikkel az egyetemi doktori fokozatom megszerzése idején volt módom együttműködni. Külföldi tanulmányútjaim során W. Graham Richards, az Oxfordi Egyetem, és Jean-Louis Rivail, a Nancy Egyetem (Franciaország) professzorai személyes támogatásukkal segítettek a tanulmányutak időszakain túlmutató kutatásokban is. Chris Reynoldsnak köszönöm a sokéves, gyümölcsöző együttműködést. Hálával gondolok néhai William Adams szakmai és emberi kiválóságára, és közös munkánkra. Az utóbbi években közösen dolgoztam Keserű Györggyel, akinek köszönöm az örömteli és eredményes együttműködést. Mind az ő, mind Kellermayer Miklós támogatása nélkülözhetetlen volt dolgozatom elkészítéséhez.

8. Közleményeim jegyzéke

- F1. G. Ferenczy, L. Harsányi, B. Rozsondai, I. Hargittai, The molecular structure of uracil: an electron diffraction study *J. Mol. Struct* **140**, 71 (1986).
- F2. L. Harsányi, E. Vajda, G. Ferenczy, B. Rozsondai, P. Császár, A. Császár, Determination of the molecular structure of maleine imide and uracil by gas phase electron diffraction experiments, and by semiempirical and ab initio quantum chemical calculations *Kémiai Közlemények* **66**, 277 (1986).
- F3. Z. Szalóczy, G. Ferenczy, G. Náray-Szabó, Sigma kötésű Se, Br, Te vagy I atomokat tartalmazó molekulák elektrosztatikus potenciáljának számítása *Magyar Kémiai Folyóirat* **94**, 371 (1988).
- F4. J.G. Ángyán, G. Ferenczy, P. Nagy, G. Náray-Szabó, Calculation of electrostatic potentials and fields inside zeolite cavities *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **53**, 2308 (1988).
- F5. G.G. Ferenczy, G.M. Morris, The active site of cytochrome P-450 nifedipine oxidase: a model-building study *J. Mol. Graphics* **7**, 206 (1989).
- F6. M. Allavena, K. Seiti, E. Kassab, G. Ferenczy, J.G. Ángyán, Quantum-chemical model calculations on the acidic site of zeolites including Madelung-potential effects *Chem. Phys. Lett.* **168**, 461 (1990).
- F7. G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, W.G. Richards, Semiempirical AM1 electrostatic potentials and AM1 electrostatic potential derived charges: a comparison with ab initio values *J. Comput. Chem.* **11**, 159 (1990).
- F8. G.G. Ferenczy, J.G. Ángyán, Calculations on electrostatic properties of HY zeolite *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **86**, 3461 (1990).
- F9. G.G. Ferenczy, Charges derived from distributed multipole series *J. Comput. Chem.* **12**, 913 (1991).
- F10. G.G. Ferenczy, J.G. Ángyán, T. Koritsánszky, J. Nagy, G. Náray-Szabó, Protein electrostatics on personal computer *J. Mol. Struct. (Theochem)* **256**, 113 (1992).
- F11. G.G. Ferenczy, J.-L. Rivail, P.R. Surján, G. Náray-Szabó, NDDO fragment self-consistent field approximation for large electronic systems *J. Comput. Chem.* **13**, 830 (1992).
- F12. G. Náray-Szabó, G.G. Ferenczy, Molecular wavefunctions from chemical bonds: the fragment self-consistent field theory *J. Mol. Struct. (Theochem)* **261**, 55 (1992).
- F13. C.A. Reynolds, G.G. Ferenczy, W.G. Richards, Methods for determining the reliability, of semiempirical electrostatic potentials and potential derived charges *J. Mol. Struct. (Theochem)* **256**, 249 (1992).
- F14. C. Chipot, J.G. Ángyán, G.G. Ferenczy, H.A. Scheraga, Transferable net atomic charges from a distributed multipole analysis for the description of electrostatic properties. A case study of saturated hydrocarbons *J. Phys. Chem.* **97**, 6628 (1993).

- F15. G. Domány, A. Gere, M. Paróczai, C. Szántay, Jr., G.G. Ferenczy, I. Schön, B. Kiss, and E. Kárpáti, Inhibitors of lipid peroxidation among new pyrimido[1',6':1,2]pyrido[3,4-b]indoles *Pharmazie* **49**, 807 (1994).
- F16. V. Théry, D. Rinaldi, J.-L. Rivail, B. Maigret, G.G. Ferenczy, Quantum mechanical computations on very large molecular systems: the local self-consistent field method *J. Comput. Chem.* **15**, 269 (1994).
- F17. I. Magdó, G.G. Ferenczy, and Z. Bencz, Prediction of carcinogenicity from molecular structure; modification and reinvestigation of the method *Cancer Letters* **81**, 201 (1994).
- F18. G. Náray-Szabó, G. Tóth, G.G. Ferenczy, G. Csonka, The neglect of diatomic differential overlap (NDDO) fragment self-consistent field method for the treatment of very large covalent systems *Int. J. Quant. Chem.: Quant. Biol. Symp.* **21**, 227 (1994).
- F19. G. Balogh, É. Csizér, G.G. Ferenczy, Z. Halmos, B. Herényi, P. Horváth, A. Laukó, S. Görög, Estimation of impurity profiles of drugs and related materials. 12. Isolation and identification of an isomeric impurity in danazol *Pharm. Res.* **12**, 295 (1995).
- F20. G.G. Ferenczy, Approximate energy-evaluating schemes for a system of weakly overlapping group functions *Int. J. Quant. Chem.* **53**, 485 (1995).
- F21. G. Náray-Szabó, G.G. Ferenczy, Molecular electrostatics *Chem. Rev.* **95**, 829 (1995).
- F22. G.G. Ferenczy, The self-consistent nonorthogonal group function approach in reduced basis frozen core calculations *Int. J. Quant. Chem.: Quant. Chem. Symp.* **57**, 361 (1996).
- F23. A. Tóth, I. Bertóti, G. Marletta, G.G. Ferenczy, M. Mohai, Ion beam induced chemical effects in organosilicon polymers *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B* **116**, 299 (1996).
- F24. T. Gizur, G.G. Ferenczy, É. Ágai-Csongor, G. Domány, Antioxidant Building Blocks I. The Unexpected C-Acetylation of 2,6-Di-tert-butylphenol with Isopropenyl Acetate *Collect. Czech. Chem. Commun.* **61**, 1244 (1996).
- F25. G.G. Ferenczy, A. Tóth, I. Bertóti, S. Suhai, Valence electronic structure of selected polyorganosiloxanes; x-ray photoelectron spectroscopy and quantum chemical studies *J. Phys.: Condens. Matter* **9**, 4781 (1997).
- F26. G. Tóth, G. Náray-Szabó, G.G. Ferenczy, G. Csonka, Monte Carlo simulation of amorphous systems with the fragment self-consistent field method *J. Mol. Struct. (Theochem)* **398-399**, 129 (1997).
- F27. P.J. Winn, G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Towards improved force fields. 1. Multipole derived atomic charges *J. Phys. Chem. A* **101**, 5437 (1997).
- F28. G.G. Ferenczy, P.J. Winn, C.A. Reynolds, Effective distributed multipoles for the quantitative description of electrostatics and polarisation in intermolecular interactions *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* **214**, 38, (1997).
- F29. G.G. Ferenczy, P.J. Winn, C.A. Reynolds, Towards improved force fields. 2. Effective distributed multipoles *J. Phys. Chem. A* **101**, 5446 (1997).

- F30. G. G. Ferenczy, C. A. Reynolds, P. J. Winn, A. J. Stone, Mulfit program; GDMA programmal együtt terjesztve: <http://www-stone.ch.cam.ac.uk/programs/gdma.html>.
- F31. G.G. Ferenczy, G.I. Csonka, G. Náray-Szabó, J.G. Ángyán, Quantum mechanical/molecular mechanical self-consistent madelung potential method for treatment of polar molecular crystals *J. Comput. Chem.* **19**, 38 (1998).
- F32. G.G. Ferenczy, A szerkezet-alapú gyógyszertervezés módszerei *Acta Pharm. Hung.* **68**, 21 (1998).
- F33. G. Domány, T. Gizur, A. Gere, K. Takács-Novák, G. Farsang, G.G. Ferenczy, G. Tárkányi, M. Demeter Imidazol[1,2-c]quinazolines with lipid peroxidation inhibitory effect *Eur. J. Med. Chem.* **33**, 181 (1998).
- F34. K. Kádas, G.G. Ferenczy S. Kugler, Theory of dopant pairs in four-fold coordinated amorphous semiconductors *J. Non-Cryst. Solids* **227-230**, 367 (1998).
- F35. I. Laszlovszky, G. Domány, T. Ács, G. Ferenczy, C. Szántay, Jr., E. Thuroczyné Kálmán, et al. Preparation of 2-methoxyphenylpiperazine derivatives as antipsychotics. *WO 9818797 A1*.
- F36. K. Kádas, G.G. Ferenczy, Electronic structure of doped four-fold coordinated amorphous semiconductors. Midgap states in amorphous carbon. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **463**, 175 (1999).
- F37. J.H. Wu, P.J. Winn, G.G. Ferenczy and C.A. Reynolds, Solute polarisation and the design of cobalt complexes as redox active therapeutic agents *Int. J. Quant. Chem. Biophys. Quarterly* **73**, 229 (1999).
- F38. P.J. Winn, G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Towards improved force fields: III. polarisation through modified atomic charges *J. Comput. Chem.* **20**, 704 (1999).
- F39. G.G. Ferenczy, G. Náray-Szabó, P. Várnai, Quantum mechanical study of the hydride shift step in the xylose isomerase catalytic reaction with the fragment self-consistent field method *Int. J. Quant. Chem.* **75**, 215 (1999).
- F40. É. Csikós, G.G. Ferenczy, J.G. Ángyán, Z. Böcskei, K. Simon, C. Gönczi, I. Hermecz, Colour polymorphism of a bis-quinoxaline compound *Eur. J. Org. Chem.* 2119 (1999).
- F41. G.G. Ferenczy, J.G. Ángyán, L. Párkányi, Crystal- and electronic structure of two polymorphic modifications of famotidine. An experimental and theoretical study. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **503**, 73 (2000).
- F42. S.R. Gooding, P.J. Winn, R.I. Maurer, G.G. Ferenczy, J.R. Miller, J.E. Harris, D.V. Griffiths, C.A. Reynolds, A hybrid theoretical study of an unusual iodine-oxygen interaction *J. Comput. Chem.* **21**, 478 (2000).
- F43. G.G. Ferenczy and J.G. Ángyán, Intra- and Intermolecular Interactions in Crystals of Polar Molecules. A Study by the Mixed Quantum Mechanical/Molecular Mechanical SCMP-NDDO Method *J. Comput. Chem.* **23**, 1679 (2001).
- F44. G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Modeling Polarization through Induced Atomic Charges *J. Phys. Chem. A* **105**, 11470 (2001).
- F45. A. Pappné Behr, Z. Kapui, P. Arányi, S. Bátori, V. Bartáné Bodor, L.T. nagy, M. Varga, G. Ferenczy, E. Mikus, K. Urbán-Szabó, J. Vargáné Szeredi, T. Szabó, E.

- Walcz, E. Susán, Amino-alkyl-amide derivatives as CCR3 receptor ligands *WO 2007034251*.
- F46. A. Pappné Behr, Z. Kapui, P. Arányi, S. Bátori, V. Bartáné Bodor, L.T. Nagy, M. Varga, G. Ferenczy, E. Mikus, K. Urbán-Szabó, J. Vargáné Szeredi, T. Szabó, E. Walcz, E. Susán, Amino-alkyl-amide derivatives as CCR3 receptor ligands *WO 2007034252*.
- F47. C.J.R. Illingworth, S.R. Gooding, P.J. Winn, G.A. Jones, G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Classical Polarization in Hybrid QM/MM Methods *J. Phys. Chem. A* **110**, 6487 (2006).
- F48. C.J.R. Illingworth, K.E.B. Parkes, C.R. Snell, G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Toward a Consistent Treatment of Polarization in Model QM/MM Calculations *J. Phys. Chem. A* **112**, 12151 (2008).
- F49. C.J.R. Illingworth, P.J. Winn, G.G. Ferenczy, C.A. Reynolds, Progress in Modelling Electrostatics and Polarization through Effective Multipoles and Induced Charges *Studia Universitatis Babes-Bolyai Chemia* **53**, 21 (2008).
- F50. K. Kánai, P. Arányi, Z. Böcskei, G. Ferenczy, V. Harmat, K. Simon, S. Bátori, G. Náray-Szabó, I. Hermecz, Prolyl Oligopeptidase Inhibition by N-Acyl-pro-pyrrolidine-type Molecules *J. Med. Chem.* **51**, 7514 (2008).
- F51. G.G. Ferenczy, W.H. Adams, Optimization of selected molecular orbitals in group basis sets *J. Chem. Phys.* **130**, 134108 (2009).
- F52. G.G. Ferenczy, *Application of Molecular Modeling in Analogue-Based Drug Discovery in Analogue-Based Drug Discovery II*. J. Fischer, C.R. Ganellin, Eds. pp. 61–82, Wiley 2010.
- F53. Ferenczy György In silico módszerek alkalmazása a felfedező kutatásban *Magyar Kémikusok Lapja* **65**, 273-274 (2010).
- F54. G.G. Ferenczy, G.M. Keserű, Enthalpic Efficiency of Ligand Binding *J. Chem. Inf. Model.* **50**, 1536 (2010).
- F55. G.G. Ferenczy, G.M. Keserű, Thermodynamics guided lead discovery and optimization *Drug. Discov. Today* **15**, 919 (2010).
- F56.
- G.G. Ferenczy, *Diverzitás és szelektivitás A gyógyszerkutatás kémiája c. könyvben; szerk G.M. Keserű, pp. 57-60, Akadémiai kiadó 2011.*
 - G.G. Ferenczy, *Modellek a gyógyszerkutatásban: in vivo, in vitro, in silico A gyógyszerkutatás kémiája c. könyvben; szerk G.M. Keserű, pp. 60-62, Akadémiai kiadó 2011.*
 - G.G. Ferenczy, *In silico módszerek a vezérmolekula optimalálásban A gyógyszerkutatás kémiája c. könyvben; szerk G.M. Keserű, pp. 564-593, Akadémiai kiadó 2011.*
 - G.G. Ferenczy, *A vezérmolekula-optimalálás in silico módszereinek értékelése A gyógyszerkutatás kémiája c. könyvben; szerk G.M. Keserű, pp. 607-609, Akadémiai kiadó 2011.*
- F57. G.G. Ferenczy, G.M. Keserű, *Thermodynamics of ligand recognition in Physico-chemical and Computational Approaches to Drug Discovery*, F. J. Luque, X.

Barril, Eds. RSC Drug Discovery Series, pp. 23-79, Royal Society of Chemistry 2012.

- F58. G.G. Ferenczy, G.M. Keserű, Thermodynamics of fragment binding *J. Chem. Inf. Model.* **52**, 1039-1045 (2012).
- F59. G.G. Ferenczy, Calculation of Wave-Functions with Frozen Orbitals in Mixed Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Methods. Part I. Application of the Huzinaga Equation *J. Comput. Chem.* **34**, 854-861 (2013).
- F60. G.G. Ferenczy, Calculation of Wave-Functions with Frozen Orbitals in Mixed Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Methods. Part II. Application of the Local Basis Equation *J. Comput. Chem.* **34**, 862-869 (2013).
- F61. G. G. Ferenczy , G. M. Keserű, How Are Fragments Optimized? A Retrospective Analysis of 145 Fragment Optimizations *J. Med. Chem.* **56**, 2478–2486 (2013).
- F62. I. Bata, P. Buzder-Lantos, A. Vasas, V. Bartáné Bodor, G. Ferenczy, S. Bátori, Z. Tömösközi, G. Szeleczky, M. Smrcina, M. Patek, A. Weichsel, D. S. Thorpe Cycloalkane carboxylic acid derivatives as CXCR3 receptor antagonists. *WO 2013084013 A1*.

9. Irodalomjegyzék

1. P. G. Szalay, T. Müller, G. Gidofalvi, H. Lischka, R. Shepard, Multiconfiguration Self-Consistent Field and Multireference Configuration Interaction Methods and Applications *Chem. Rev.* **112**, 108-181 (2012).
2. O. Acevedo, W. L. Jorgensen, Advances in QM/MM Simulations for Organic and Enzymatic Reactions *Acc Chem Res.* **43**, 142-151 (2010).
3. I. Buch, T. Giorgino G. De Fabritiis G. Complete reconstruction of an enzyme-inhibitor binding process by molecular dynamics simulations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**, 10184–10189 (2011).
4. E. H. Lee, J. Hsin, M. Sotomajor, G. Comellas, K. Schulten, Discovery Through the Computational Microscope *Structure*, **17**, 1295-1306 (2009).
5. A. Warshel, M. Levitt Theoretical Studies of Enzymic Reactions :Dielectric, Electrostatic and Steric Stabilization of the Carbonium Ion in the Reaction of Lysozyme *J. Mol. Biol.* **103**, 227-249 (1976).
6. D. H. Andrews, The Relation Between the Raman Spectra and the Structure of Organic Molecules *Phys. Rev.***36**, 544-554 (1930)
7. J. W. Ponder, D. A. Case, Force fields for protein simulations *Adv Protein Chem.* **66**, 27-85 (2003).
8. L. Monticelli, D.P. Tieleman, Force fields for classical molecular dynamics. *Methods Mol Biol.* **924**, 197-213 (2013).
9. M. Karplus, J. A. McCammon, Molecular dynamics simulations of biomolecules *Nature Struct. Biol.* **9**, 646 - 652 (2002)
10. D. W. Borhani, D. E. Shaw, The future of molecular dynamics simulations in drug discovery *J. Comput Aided Mol Des.* **26**, 15–26 (2012)
11. A. Pérez, F. J. Luque, M. Orozco, Frontiers in Molecular Dynamics Simulations of DNA *Acc. Chem. Res.* **45**, 196–205 (2012).
12. A. White, Intermolecular Potentials of Mixed Systems: Testing the Lorentz-Berthelot Mixing Rules with Ab Initio Calculations *DSTO-TN-0302* Aeronautical and Maritime Research Laboratory (2000).
13. A. J. Stone, The Theory of Intermolecular Forces, Clarendon Press, Oxford, 1996.
14. R. S. Mulliken, Electronic Population Analysis on LCAO–MO Molecular Wave Functions. I *J. Chem. Phys.* **23**, 1833-1840 (1955).
15. P. O. Löwdin, On the Non-Orthogonality Problem Connected with the Use of Atomic Wave Functions in the Theory of Molecules and Crystals *J. Chem. Phys.* **18**, 365-375 (1950).
16. F. L. Hirshfeld, Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities *Theor. Chim. Acta* **44**, 129–138 (1977).
17. P. Bultinck, C. Van Alsenoy, P. W. Ayers, R Carbo-Dorca, Critical analysis and extension of the Hirshfeld atoms in molecules *J. Chem. Phys.* **126**, 144111-144120 (2007).
18. A: E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, Natural population analysis *J. Chem. Phys.* **83**, 735–746 (1985).

19. R. F. W. Bader, Principle of stationary action and the definition of a proper open system *Phys. Rev. B* **49**, 13348-13356 (1994).
20. F. A. Momany, Determination of partial atomic charges from ab initio molecular electrostatic potentials. Application to formamide, methanol, and formic acid *J. Phys. Chem.* **82**, 592-601 (1978)
21. S. R. Cox, D. E. Williams, Representation of the molecular electrostatic potential by a net atomic charge model *J. Comput. Chem.* **2**, 304-323 (1981).
22. J. K. Gregory, D. C. Clary, K. Liu, M. G. Brown, R. J. Saykally, The Water Dipole Moment in Water Clusters *Science* **275**, 814-817 (1997).
23. C. Hensen, J. C. Hermann, K. Nam, S. Ma, J. Gao, H-D. Höltje, A Combined QM/MM Approach to Protein–Ligand Interactions: Polarization Effects of the HIV-1 Protease on Selected High Affinity Inhibitors *J. Med. Chem.* **47**, 6673–6680 (2004).
24. T. Bastug, S. Kuyucak, Test of molecular dynamics force fields in gramicidin A *Eur Biophys J.* **34**, 377–382 (2005).
25. Y. Li, C. Ji, W. Xu, J. Z.H. Zhang, Dynamical Stability and Assembly Cooperativity of β -Sheet Amyloid Oligomers – Effect of Polarization *J. Phys. Chem. B* **116**, 13368–13373 (2012).
26. U. C. Singh, P. A. Kollman, A combined ab initio quantum mechanical and molecular mechanical method for carrying out simulations on complex molecular systems: Applications to the $\text{CH}_3\text{Cl} + \text{Cl}^-$ exchange reaction and gas phase protonation of polyethers *J. Comput. Chem.* **7**, 718-730 (1986).
27. B. H. Besler, K. M. Merz, P. A. Kollman, Atomic charges derived from semiempirical methods Accuracy of free energies of hydration for organic molecules from 6-31g*-derived partial charges *J. Comput. Chem.* **11**, 431-439 (1990).
28. H. A. Carlson, T. B. Nguyen, M. Orozco, W. Jorgensen, *J. Comput. Chem.* **14**, 1240-1249 (1993).
29. S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, P. Weiner, A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 765–784 (1984); W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz, Jr., D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids, and organic molecules *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 5179-5197 (1995).
30. P. E. M. Lopes, B. Roux, A. D. MacKerell Jr., Molecular modeling and dynamics studies with explicit inclusion of electronic polarizability. Theory and applications *Theor. Chem. Acc.* **124**, 11–28 (2009).
31. J. Applequist, J. R. Carl, K-K. Fung, Atom dipole interaction model for molecular polarizability. Application to polyatomic molecules and determination of atom polarizabilities *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2952-2960 (1972).
32. F. J. J. Vesely, N-particle dynamics of polarizable Stockmayer-type molecules *J. Comput. Phys.* **24**, 361-371 (1977).
33. B. T. Thole, Molecular polarizabilities calculated with a modified dipole interaction *Chem. Phys.* **59**, 341-350 (1981).

34. H. J. C. Berendsen, J. R. Grigera, T. P. Straatsma, The Missing Term in Effective Pair Potentials *J. Phys.Chem.* **91**, 6269-6271 (1987).
35. Y. P. Liu, K. Kim, B. J. Berne, R. A. Friesner, S. W. Rick, Constructing ab initio force fields for molecular dynamics simulations *J. Chem. Phys.* **108**, 4739-4755 (1988).
36. M. Sprik, M. L. Klein, A polarizable model for water using distributed charge sites *J. Chem. Phys.* **89**, 7556-7560 (1988).
37. P. Ahlström, A. Wallqvist, S. Engström, Jönsson, Bo. A molecular dynamics study of polarizable water *Mol. Phys.* **68**, 563-581 (1989).
38. J. Wang, P. C. Jordan, Application of the thermodynamic cycle perturbation method to systems with nonadditive potentials *J. Chem. Phys.* **93**, 2762-2768 (1990).
39. T. P. Straatsma, J. A. McCammon, Molecular Dynamics Simulations with Interaction Potentials Including Polarization Development of a Noniterative Method and Application to Water *Mol. Simulation*, **5**, 181-192 (1990).
40. K. Ramnayaran, B. G. Rao, U. C. Singh, The effect of polarization energy on the free energy perturbation calculations *J. Chem. Phys.* **92**, 7057-7067 (1990).
41. J. Caldwell, L. X. Dang, P. A. Kollman, Implementation of nonadditive intermolecular potentials by use of molecular dynamics: development of a water-water potential and water-ion cluster interactions *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 9144-9147 (1990).
42. J. L. Gao, D. Habibollahzadeh, L. Shao, A Polarizable Intermolecular Potential Function for Simulation of Liquid Alcohols *J. Phys. Chem.* **99**, 16460-16467 (1995).
43. I. M. Svishchev, P. G. Kusalik, J. Wang, R. J. Boyd Polarizable point-charge model for water: Results under normal and extreme conditions *J. Chem. Phys.* **105**, 4742-4750 (1996).
44. J. L. Gao, J. J. Pavelites, D. Habibollahzadeh, Simulation of Liquid Amides Using a Polarizable Intermolecular Potential Function *J. Phys. Chem.* **100**, 2689-2697 (1996).
45. B. Y. Ma, J. H. Lii, N. L. Allinger, Molecular polarizabilities and induced dipole moments in molecular mechanics *J. Comput. Chem.* **21**, 813-825 (2000).
46. B. Chen, J. Xing, J. I. Siepmann, Development of Polarizable Water Force Fields for Phase Equilibrium Calculations *J. Phys. Chem. B*, **104**, 2391-2401 (2000).
47. J. R. Maple, Y. X. Cao, W. G. Damm, T. A. Halgren, G. A. Kaminski, L. Y. Zhang, R. A. Friesner, A Polarizable Force Field and Continuum Solvation Methodology for Modeling of Protein-Ligand Interactions *J. Chem. Theor. Comput.* **1**, 694-715 (2005).
48. M. Swart M, P. T. van Duijnen, DRF90: a polarizable force field *Mol. Simul.* **32**, 471-484 (2006).
49. J. W. Ponder, C. Wu, P. ren, V. S. Pande, J. D. Chodera, M. J. Schnieders, I. Haque, D. L. Mobley, D. S. Lambrecht, R. A. DiStasio Jr., M. Head-Gordon, G. N. I. Clark, M. E. Johnson, T. Head-Gordon Current Status of the AMOEBA Polarizable Force Field *J. Phys. Chem. B* **114**, 2549-2564 (2010).
50. J. O. Hirschfelder, L. Curtiss, R. B. Bird, Molecular Theory of Gases and Liquids; Wiley: New York, 1954.
51. B. G. Dick, A. W. Overhauser, Theory of the Dielectric Constants of Alkali Halide Crystals *Phys. Rev.*, **112**, 90-103 (1958).
52. G. A. Kaminski, H. A. Stern, B. J. Berne, R. A. Friesner, Y. X. Cao, R. B. Murphy, R. Zhou, T. A. Halgren Development of a polarizable force field for proteins via ab initio

- quantum chemistry: First generation model and gas phase tests *J. Comput. Chem.* **23**, 1515-1531 (2002).
53. Noskov SY, Lamoureux G, Roux B. Molecular Dynamics Study of Hydration in Ethanol–Water Mixtures Using a Polarizable Force Field *J. Phys. Chem. B* **109**, 6705-6713 (2005).
 54. E. Harder, V. M. Anisimov, T. W. Whitfield, D. Alexander, MacKerell Jr., B. Roux, Understanding the Dielectric Properties of Liquid Amides from a Polarizable Force Field *J. Phys. Chem. B* **112**, 3509-3521 (2008).
 55. X. Zhu, P. E. M. Lopes, A. D. MacKerell, Recent developments and applications of the CHARMM force fields *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2**, 167-185 (2012).
 56. S. W. Rick, S. J. Stuart, B. J. Berne. Dynamical fluctuating charge force fields: Application to liquid water *J. Chem. Phys.* **101**, 6141-6156 (1994).
 57. S. Patel, C. L. Brooks III, CHARMM fluctuating charge force field for proteins: I parameterization and application to bulk organic liquid simulations *J. Comput. Chem.* **25**, 1-16 (2004),
 58. S. Patel, A. D. Mackerell, C. L. Brooks III, CHARMM fluctuating charge force field for proteins: II Protein/solvent properties from molecular dynamics simulations using a nonadditive electrostatic model *J. Comput. Chem.* **25**, 1504-1514 (2004).
 59. R. F. Nalewajski Normal (decoupled) representation of electronegativity equalization equations in a molecule *Int. J. Quantum Chem.* **40**, 265-285 (1991).
 60. D. M. York, W. T. Yang, A chemical potential equalization method for molecular simulations *J. Chem. Phys.* **104**, 159-172 (1996).
 61. P. Itskowitz, M. L. Berkowitz, Chemical Potential Equalization Principle: Direct Approach from Density Functional Theory *J. Phys. Chem. A* **101**, 5687-5691 (1997).
 62. R. Chelli, S. Ciabatti, G. Cardini, R. Righini, P. Procacci, Calculation of optical spectra in liquid methanol using molecular dynamics and the chemical potential equalization method *J. Chem. Phys.* **111**, 4218-4229 (1999); Erratum *ibid* **112**, 5515-5515 (2000).
 63. C. Bret, M. J. Field, L. Hemmingsen, A chemical potential equalization model for treating polarization in molecular mechanical force field *Mol. Phys.* **98**, 751-763 (2000).
 64. R. F. Nalewajski, Charge sensitivities of the externally interacting open reactants *Int. J. Quantum Chem.* **78**, 168-178 (2000).
 65. E. Llanta, K. Ando, R. Rey, Fluctuating Charge Study of Polarization Effects in Chlorinated Organic Liquids *J. Phys. Chem. B* **105**, 7783-7791 (2001).
 66. R. Chelli, P. Procacci, A transferable polarizable electrostatic force field for molecular mechanics based on the chemical potential equalization principle *J. Chem. Phys.* **117**, 9175-9189 (2002).
 67. P. E. Smith, Local Chemical Potential Equalization Model for Cosolvent Effects on Biomolecular Equilibria *J. Phys. Chem. B* **108**, 16271-16278 (2004).
 68. Chelli R, Barducci A, Bellucci L, V. Schettino, P. Procacci, Behavior of polarizable models in presence of strong electric fields. I. Origin of nonlinear effects in water point-charge systems *J. Chem. Phys.* **123**, 194109 (2005).
 69. M Medeiros, Monte Carlo simulation of polarizable systems: Early rejection scheme for improving the performance of adiabatic nuclear and electronic sampling Monte Carlo simulations *Theor. Chem. Acc.* 2005;**113**, 178-182 (2005).

70. J. P. Piquemal, R. Chelli, P. Procacci, N. Gresh, Key role of the polarization anisotropy of water in modeling classical polarizable force fields *J. Phys. Chem. A* **111**, 8170-8176 (2007).
71. G. L. Warren, J. E. Davis, S. Patel, Origin and control of superlinear polarizability scaling in chemical potential equalization methods *J. Chem. Phys.* **128**, 144110-14 (2008).
72. Y. Zhang, H. Lin, Flexible-Boundary Quantum-Mechanical/Molecular-Mechanical Calculations: Partial Charge Transfer between the Quantum-Mechanical and Molecular-Mechanical Subsystems *J. Chem. Theor. Comput.* **4**, 414-425 (2008).
73. A. K. Rappé, W. A. Goddard. Charge equilibration for molecular dynamics simulations *J. Phys. Chem.* **95**, 3358-3363 (1991).
74. Kitao O, Ogawa T. Consistent charge equilibration (CQEq) *Mol. Phys.* **101**, 3-17 (2003).
75. M. Tanaka, H. U. Siehl, An application of the consistent charge equilibration (CQEq) method to guanidinium ionic liquid systems *Chem. Phys. Lett.* **457**, 263-266 (2008).
76. A.J. Stone, Distributed multipole analysis, or how to describe a molecular charge distribution *Chem. Phys. Lett.* **83**, 233-239 (1981).
77. A.J. Stone, S.L. Price, Some new ideas in the theory of intermolecular forces: anisotropic atom-atom potentials *J. Phys. Chem.* **92**, 3325-3335 (1988).
78. A. J. Stone, Distributed Multipole Analysis: Stability for Large Basis Sets *J. Chem. Theory Comput.* **1**, 1128-1132 (2005).
79. A. D. Buckingham, P. W. Fowler, A model for the geometries of Van der Waals complexes *Can. J. Chem.*, **63**, 2018-2025 (1985).
80. S. L. Price, A. J. Stone, The electrostatic interactions in van der Waals complexes involving aromatic molecules *J. Chem. Phys.*, **86**, 2859-2868. (1987).
81. D. J. Wales, P. L. A. Popelier, A. J. Stone, Potential energy surfaces of van der Waals complexes of water and hydrogen halides modeled using distributed multipoles *J. Chem. Phys.* **102**, 5551-5565. (1995).
82. F. Vigne-Maeder, P. Claverie, The exact multicenter multipolar part of a molecular charge distribution and its simplified representations *J. Chem. Phys.* **88**, 4934-4948 (1988).
83. M. A. Spackman, A simple quantitative model of hydrogen bonding *J. Chem. Phys.* **85**, 6587-6601 (1986)
84. M. Rafat, P. L. A. Popelier, Long range behavior of high-rank topological multipole moments *J. Comput. Chem.* **28**, 832-838 (2007).
85. R. J. A. Tough, A. J. Stone, Properties of the regular and irregular solid harmonics *J. Phys. A* **10**, 1261-1269 (1977).
86. W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules *J. Chem. Phys.* **56**, 2257-2261 (1972)
87. R. D. Amos, with contributions from I. L. Alberts, J. S. Andrews, S. M. Colwell, N. C. Handy, D. Jayatilaka, P. J. Knowles, R. Kobayashi, N. Koga, K. E. Laidig, P. E. Maslen, C. W. Murray, J. E. Rice, J. Sanz, E. D. Simandiras, A. J. Stone, M. D. Su. The Cambridge Analytic Derivatives Package Issue 5; Cambridge, 1992.
88. A. J. Stone, ORIENT version 2.2; University Chemical Laboratories, Lensfield Road, Cambridge, United Kingdom, 1992.

89. S. Fliszar, Atomic Charges, Bond Properties, and Molecular Energies, John Wiley & Sons, 2008.
90. T. Puzyn, J. Leszczynski, M. T. D. Cronin (szerk.) Recent Advances in QSAR Studies, Springer 2010.
91. W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, M. L. Klein, Comparison of simple potential functions for simulating liquid water *J. Chem. Phys.* **79**, 926-935 (1983).
92. J. Applequist, J. R. Carl, F. Kwok-Keung, Atom dipole interaction model for molecular polarizability. Application to polyatomic molecules and determination of atom polarizabilities *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2952-2960 (1972).
93. B. Veerapandian, J. B. Cooper, M. Szelke, T. L. Blundell, Protein Data Bank, Entry 2ER7.
94. B. Veerapandian, J. B. Cooper, M. A. Sali, T. L. Blundell, X-ray analyses of aspartic proteinases: III. Three-dimensional structure of endothiapepsin complexed with a transition-state isostere inhibitor of renin at 1.6 Å resolution *J. Mol. Biol.* **216**, 1017-1029 (1991).
95. J. Gomez, E. Freire, Thermodynamic Mapping of the Inhibitor Site of the Aspartic Protease Endothiapepsin *J. Mol. Biol.* **252**, 337-350 (1995).
96. D. Eisenberg, W. Kauzmann, The Structure and Properties of Water; Oxford University Press: London, 1969.
97. E. Franks, Water A matrix of life; Royal Society of Chemistry and Plenum: Cambridge and New York, 2000.
98. H. G. Hertz, In Water. A comprehensive treatise; Vol. 3, Franks, F., Ed.; Plenum: New York, 1973.
99. Y. Tu, A. Laaksonen, The electronic properties of water molecules in water clusters and liquid water *Chem. Phys. Lett.* **329**, 283-288 (2001).
100. TINKER 3.8 - Software Tools for Molecular Design, Jay Ponder Lab, Department of Biochemistry & Molecular Biophysics, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110.
101. H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola, J. R. Haak, Molecular dynamics with coupling to an external bath *J. Chem. Phys.* **81**, 3684-3690 (1984).
102. J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints: molecular dynamics of n-alkanes *J. Comput. Phys.* **23**, 327-341 (1977).
103. J. M. Sorenson, G. Hura, R. M. Glaeser, T. Head-Gordon, What can x-ray scattering tell us about the radial distribution functions of water? *J. Chem. Phys.* **113**, 9149-9161 (2001).
104. A. E. Howard, U. C. Singh, M. Billeter, P. A. Kollman, Many-body potential for molecular interactions *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 6984-6991 (1998).
105. M. Sprik, Computer simulation of the dynamics of induced polarization fluctuations in water *J. Phys. Chem.* **95**, 2283-2291 (1991).

106. G. Ruocco, M. Sampoli, Computer simulation of polarizable fluids: a consistent and fast way for dealing with polarizability and hyperpolarizability *Mol. Phys.* **82**, 875-886 (1994).
107. O. G. Parchment, D. V. S. Green, P. J. Taylor, I. H. Hillier, The prediction of tautomer equilibria in hydrated 3-hydroxypyrazole: a challenge to theory *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 2352-2356 (1993).
108. F. J. Luque, J. M. Bofill, M. Orozco, New strategies to incorporate the solvent polarization in self-consistent reaction field and free-energy perturbation simulations *J. Chem. Phys.* **103**, 10183-10191 (1995).
109. C. Sosa, J. Andzelm, B. C. Elkin, E. Wimmer, K. D. Dobbs, D. A. Dixon, A local density functional study of the structure and vibrational frequencies of molecular transition-metal compounds *J. Phys. Chem.* **96**, 6630-6636 (1992).
110. N. Godbout, D. R. Salahub, J. Andzelm, E. Wimmer, Optimization of Gaussian-type basis sets for local spin density functional calculations. Part I. Boron through neon, optimization technique and validation *Can. J. Chem.* **70**, 560-571 (1992).
111. K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, M. Uebayasi Fragment molecular orbital method: an approximate computational method for large molecules *Chem. Phys. Lett.* **313**, 701-706 (1999).
112. D. G. Fedorov, K. Kitaura Extending the Power of Quantum Chemistry to Large Systems with the Fragment Molecular Orbital Method *J. Phys. Chem. A* **111**, 6904-6914 (2007).
113. W. Yang, Direct calculation of electron density in density-functional theory *Phys. Rev. Lett.* **66**, 1438-1441 (1991).
114. W. Yang, T.-S. Lee A density-matrix divide-and-conquer approach for electronic structure calculations of large molecules *J. Chem. Phys.* **103**, 5674-5678 (1995).
115. S. L. Dixon, K. M. Merz Semiempirical molecular orbital calculations with linear system size scaling *J. Chem. Phys.* **104**, 6643-6649 (1996).
116. X. He, K. M. Merz Divide and Conquer Hartree-Fock Calculations on Proteins *J. Chem. Theory Comput.* **6**, 405-411 (2010).
117. T. A. Wesolowski, A. Warshel Frozen Density Functional Approach for ab Initio Calculations of Solvated Molecules *J. Phys. Chem.* **97**, 8050-8053 (1993).
118. T. A. Wesolowski Embedding a multideterminantal wave function in an orbital-free environment *Phys. Rev. A* **77**, 012504 (2008).
119. N. Reuter, A. Dejaegere, B. Maigret, M. Karplus Frontier Bonds in QM/MM Methods: A Comparison of Different Approaches *J. Phys. Chem. A* **104**, 1720-1735 (2000).
120. I. Antes, W. Thiel Adjusted Connection Atoms for Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Methods *J. Phys. Chem. A* **103**, 9290-9295 (1999).
121. Y. Zhang, T.-S. Lee, W. Yang A pseudobond approach to combining quantum mechanical and molecular mechanical methods *J. Chem. Phys.* **110**, 46-54 (1999).
122. G. Náray-Szabó, P. Surján Bond orbital framework for rapid calculation of environmental effects on molecular potential surfaces *Chem. Phys. Lett.* **96**, 499-501 (1983).

123. X. Assfeld, J. L. Rivail Quantum chemical computations on parts of large molecules: the ab initio local self consistent field method *Chem. Phys. Lett.* **263**, 100-106 (1996).
124. N. Ferré, X. Assfeld, J.-L. Rivail Specific Force Field Parameters Determination for the Hybrid Ab Initio QM/MM LSCF Method *J. Comput. Chem.* **23**, 610-624 (2002).
125. D. M. Philipp, R. A. Friesner Mixed Ab Initio QMrMM Modeling Using Frozen Orbitals and Tests with Alanine Dipeptide and Tetrapeptide *J. Comput. Chem.* **20**, 1468-1494 (1999).
126. R. B. Murphy, D. M. Philipp, R. A. Friesner A Mixed Quantum Mechanics/Molecular Mechanics (QM/MM) Method for Large-Scale Modeling of Chemistry in Protein Environments *J. Comput. Chem.* **21**, 1442-1457 (2000).
127. J. Gao, P. Amara, C. Alhambra, M. J. Field A Generalized Hybrid Orbital (GHO) Method for the Treatment of Boundary Atoms in Combined QM/MM Calculations *J. Phys. Chem.* **102**, 4714-4721 (1998).
128. J. Pu, J. Gao, D. G. Truhlar Generalized Hybrid Orbital (GHO) Method for Combining Ab Initio Hartree-Fock Wave Functions with Molecular Mechanics *J. Phys. Chem. A* **108**, 632-650 (2004).
129. J. Jung, C. H. Choi, Y. Sugita, S. Ten-no, New implementation of a combined quantum mechanical and molecular mechanical method using modified generalized hybrid orbitals *J. Chem. Phys.* **127**, 204102 (2007).
130. J. Jung, Y. Sugita, S. Ten-no Møller–Plesset perturbation theory gradient in the generalized hybrid orbital quantum mechanical and molecular mechanical method *J. Chem. Phys.* **132**, 084106 (2010).
131. Y. Kitagawa, Y. Akinaga, Y. Kawashime, J. Jung, S. Ten-no A QM/MM-MD study on protein electronic properties: Circular dichroism spectra of oxytocin and insulin *Chem. Phys.* **401**, 95-102 (2012).
132. A. L. Tchougréeff Group functions, Löwdin partition, and hybrid QC/MM methods for large molecular systems *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1**, 1051-1060 (1999).
133. J. G. Ángyán Chemical building blocks in quantum chemical calculations. Perspective on "The density matrix in many-electron quantum mechanics I. Generalized product functions. Factorization and physical interpretation of the density matrices" *Theor. Chem. Acc.* **103**, 238-241 (2000).
134. A. M. Tokmachev, R. Dronskowski Electron Group Functions for the Analysis of the Electronic Structures of Molecules *J. Comput. Chem.* **27**, 296-308 (2006).
135. J. Pople, D. Beveridge Approximate Molecular Orbital Theory, McGraw-Hill, 1970.
136. M. J. S. Dewar, W. Thiel, Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters. *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4899-4907 (1977).
137. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. 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.* **107**, 3902-3909 (1985).
138. J. J. P. Stewart Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. *J. Comput. Chem.* **10**, 209-220 (1989); J. J. P. Stewart Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications". *J. Comput. Chem.* **10**, 221-264 (1989).
139. C. C. J. Roothaan, New Developments in Molecular Orbital Theory *Rev. Mod. Phys.* **23**, 69-89 (1951).

140. W. H. Adams, On the Solution of the Hartree-Fock Equation in Terms of Localized Orbitals *J. Chem. Phys.* **34**, 89-102 (1961); W. H. Adams, Orbital Theories of Electronic Structure *J. Chem. Phys.* **37**, 2009-2018 (1962); W. H. Adams, Orbital Theories of Electronic Structure. II. Molecularly Invariant Orbitals *J. Chem. Phys.* **42**, 4030-4038 (1965).
141. T. L. Gilbert, in *Molecular Orbitals in Chemistry, Physics and Biology*, P.-O. Löwdin and B. Pullman, Eds. (Academic Press, New York, 1964), p. 409.
142. S. Huzinga, A. A. Cantu Theory of Separability of Many-Electron Systems, *J. Chem. Phys.* **55**, 5543-5549 (1971); S. Huzinaga, D. McWilliams, A. A. Cantu, Projection Operators in Hartree-Fock Theory *Adv. Quantum. Chem.* **7**, 187-220 (1973); V. Bonifacic and S. Huzinaga, Atomic and molecular calculations with the model potential method. I *J. Chem. Phys.* **60**, 2779-2786 (1974).
143. D. M. Philipp, R. A. Friesner, Mixed Ab Initio QMrMM Modeling Using Frozen Orbitals and Tests with Alanine Dipeptide and Tetrapeptide *J. Comput. Chem.* **20**, 1468-1494 (1999).
144. Y. Sakai, E. Miyoshi, M. Klobukowski, S. Huzinaga, Model potentials for molecular calculations. I. The sd-MP set for transition metal atoms Sc through Hg. *J. Comput. Chem.* **8**, 226-255 (1987); Y. Sakai, E. Miyoshi, M. Klobukowski, S. Huzinaga, Model potentials for molecular calculations. II. The spd-MP set for transition metal atoms Sc through Hg *J. Comput. Chem.* **8**, 256-264 (1987).
145. J. Pipek, P. G. Mezey, A fast intrinsic localization procedure applicable for ab initio and semiempirical linear combination of atomic orbital wave functions *J. Chem. Phys.* **90**, 4916-4926 (1989).
146. H. Lin, D. G. Truhlar, Redistributed Charge and Dipole Schemes for Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Calculations *J. Phys. Chem. A* **109**, 3991-4004 (2005).
147. W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. *J. Chem. Phys.* **56**, 2257-2261 (1972).
148. M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. J. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, General atomic and molecular electronic structure system *J. Comput. Chem.* **14**, 1347-1363 (1993).
149. H. Stoll, G. Wagenblast, H. Preuss, On the use of local basis sets for localized molecular orbitals *Theor. Chim. Acta* **57**, 169-178(1980).
150. E. Gianinetti, M. Raimondi, E. Tornaghi, Modification of the Roothaan equations to exclude BSSE from molecular interaction calculations *Int. J. Quant. Chem.* **60**, 157-166 (1996).
151. M. Sironi, A. Famulari, An orthogonal approach to determine extremely localised molecular orbitals *Theor. Chem. Acc.* **103**, 417-422 (2000).
152. A. Fornili, M. Sironi, M. Raimondi, Determination of extremely localized molecular orbitals and their application to quantum mechanics/molecular mechanics methods and to the study of intramolecular hydrogen bonding *J. Mol. Struct. (Theochem)* **632**, 157-172 (2003).

153. A. Fornili, Y. Moreau, M. Sironi, X. Assfeld, On the suitability of strictly localized orbitals for hybrid QM/MM calculations *J. Comput. Chem.* **27**, 515-523 (2006).
154. N. Ferré, X. Assfeld, J.-L. Rivail, Specific force field parameters determination for the hybrid ab initio QM/MM LSCF method *J. Comput. Chem.* **23**, 610-624 (2002).
155. G. F. Smits, C. Altona, Calculation and properties of non-orthogonal, strictly local molecular orbitals *Theor. Chem. Acc.* **67**, 461-475 (1985).
156. M. Couty, C. A. Bayse, M. B. Hall, Extremely localized molecular orbitals (ELMO): a non-orthogonal Hartree-Fock method *Theor. Chem. Acc.* **97**, 96-109 (1997).
157. R. S. Mulliken, Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. IV. Bonding and Antibonding in LCAO and Valence-Bond Theories *J. Chem. Phys.* **23**, 2343-2346 (1955).
158. I. Mayer, Simple Theorems, Proofs and Derivations in Quantum Chemistry, Springer, 2003.
159. T.-S. Lee, W. Yang, Frozen Density Matrix Approach for Electronic Structure Calculations *Int. J. Quantum Chem.* **69**, 397-404 (1998).
160. G. Hong, M. Strajbl, T. A. Wesolowski, A. Warshel, Constraining the electron densities in DFT method as an effective way for ab initio studies of metal-catalyzed reactions *J. Comput. Chem.* **21**, 1554-1561 (2000).
161. T. A. Wesolowski, A. Warshel, Frozen Density Functional Approach for ab initio calculations of solvated molecules *J. Phys. Chem.* **97**, 8050-8053 (1993).
162. I. Kola, J. Landis, Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**, 711-716 (2004).
163. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **23**, 3-25 (1997).
164. J. Teague, A. M. Davis, P. D. Leeson, T. Oprea, The Design of Leadlike Combinatorial Libraries *Angew. Chem. Int. Ed.* **38**, 3743-3747 (1999).
165. A. Leo C. Hansch, D. Elkins, Partition coefficients and their uses. *Chem. Rev.* **71**, 525-616 (1971).
166. A. L. Hopkins, C. R. Groom, A. Alex, Ligand efficiency: a useful metric for lead selection. *Drug Discov. Today* **9**, 430-431 (2004).
167. I. D. Kuntz, K. Chen, K. A. Sharp, P. A. Kollman, The maximal affinity of ligands *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* **96**, 9997-10002 (1999).
168. C. H. Reynolds, B. A. Tounge, S. D. Bembenek, Ligand Binding Efficiency: Trends, Physical Basis, and Implications *J. Med. Chem.* **51**, 2432-2438 (2008).
169. J. W. M. Nissink, Simple Size-Independent Measure of Ligand Efficiency *J. Chem. Inf. Model.* **49**, 1617-1622 (2009).
170. A.-E. F. Nassar, A. M. Kamel, C. Clarimont, Improving the decision-making process in the structural modification of drug candidates: enhancing metabolic stability, *Drug. Discov. Today* **9**, 1020-1028 (2004).
171. P. D. Leeson, B. Springthorpe, The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry *Nat. Rev. Drug. Discov.* **8**, 203-212 (2009).
172. G. M. Keserü, G. M. Makara, The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates *Nat. Rev. Drug. Discov.* **6**, 881-890 (2007).

173. M. Congreve, R. Carr, C. Murray, H. Jhoti A 'Rule of Three' for fragment-based lead discovery? *Drug. Discov. Today* **8**, 876-877 (2003).
174. H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne, The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* **28**, 235–242 (2000).
175. Word, J. M.; Lovell, S. C.; Richardson, J. S.; Richardson, D. C. Asparagine and Glutamine: Using Hydrogen Atom Contacts in the Choice of Side-chain Amide Orientation. *J. Mol. Biol.* 1999, 285, 1735–1747.
176. V. Le Guilloux, P. Schmidtke, P. Tuffery, Fpocket: An open source platform for ligand pocket detection. *BMC Bioinform.* 10, 168. (2009); P. Schmidtke, V. Le Guilloux, J. Maupetit, P. Tuffery, fpocket: online tools for protein ensemble pocket. *Nucleic Acids Res.* 38, W582–589 (2010).
177. A. E. Mark, W. F. van Gunsteren, Decomposition of the Free Energy of a system in Terms of Specific Interactions. Implications for Theoretical and Experimental Studies *J. Mol. Biol.* **240**, 167-168 (1994).
178. B. Baum, L. Muley, M. Smolinski, A. Heine, D. Hangauer, G. Klebe, Non-additivity of Functional Group Contributions in Protein–Ligand Binding: A Comprehensive Study by Crystallography and Isothermal Titration Calorimetry *J. Mol. Biol.* **397**, 1042-1054 (2010).
179. G. P. Brady, K. A. Sharp, Decomposition of Interaction Free Energies in Proteins and Other Complex Systems *J. Mol. Biol.* **254**, 77-85 (1995).
180. *Pipeline Pilot*, version 7.5; Accelrys: San Diego, CA, 2008.
181. T. S. G. Olsson, M. A. Williams, W. R. Pitt, J. E. Ladbury, The Thermodynamics of Protein-Ligand Interaction and Solvation: Insight for Ligand Design. *J. Mol. Biol.* **384**, 1002–1017 (2008).
182. C. W. Murray, M. L. Verdonk, The consequences of translational and rotational entropy lost by small molecules on binding to proteins. *J. Comput.-Aided Mol. Design* **16**, 741–753 (2002).
183. M. M. Hann, A. R. Leach, G. Harper, Molecular Complexity and Its Impact on the Probability of Finding Leads for Drug Discovery *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **41**, 856–864 (2001).
184. A. R. Leach, M. M. Hann, Molecular complexity and fragment-based drug discovery: ten years on. *Current Opinion in Chemical Biology*, **15**, 489–496 (2011).
185. M. M. Hann, A. R. Leach, J. N. Burrows, E. Griffen, Lead discovery and the concepts of complexity and lead-likeness in the evolution of drug candidates. *Comprehensive Medicinal Chemistry II* **4**, 435-458 (2006).
186. B. Seebeck, M. Wagener, M. Rarey, From activity cliffs to target-specific scoring models and pharmacophore hypotheses *ChemMedChem* **6**, 1630–1639 (2011).
187. Y. Hu, J. Bajorath, Extending the Activity Cliff Concept: Structural Categorization of Activity Cliffs and Systematic Identification of Different Types of Cliffs in the ChEMBL Database. *J. Chem. Inf. Model.* **52**, 670–677 (2012).
188. Orita, M.; Ohno, K.; Warizaya, M.; Amano, Y.; Niim, T. Lead Generation and Examples: Opinion Regarding How to Follow Up Hits. *Methods Enzymol.* **493**, 383–419 (2011).

189. P. Ertl, B. Rohde, P. Selzer, Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *J. Med. Chem.* **43**, 3714–3717 (2000).
190. T. Liu, Y. Lin, X. Wen, R. N. Jorissen, M. K. Gilson, BindingDB: a web-accessible database of experimentally determined protein-ligand binding affinities *Nucleic Acids Res.* **35**, D198–D201 (2007).
191. L. Li, J. J. Dantzer, J. Nowacki, B. J. O’Callaghan, S. O. Meroueh, PDBcal: A Comprehensive Dataset for Receptor-Ligand Interactions with Three-Dimensional Structures and Binding Thermodynamics from Isothermal Titration Calorimetry *Chem. Biol. Drug Des.* **71**, 529–532 (2008).
192. Scorpio, Structure-Calorimetry of Reported Protein Interactions Online; School of Crystallography, Birkbeck, University of London: London;
<http://www.biochem.ucl.ac.uk/scorpio/scorpio.html> 2010. January 26–án
193. A. K. Ghose G. M. Crippen "Atomic Physicochemical Parameters for Three-Dimensional Structure-Directed Quantitative Structure-Activity Relationships I. Partition Coefficients as a Measure of Hydrophobicity". *J. Comput. Chem.* **7**, 565–557 (1986).
194. D. van der Spoel, P. J. van Maaren, P. Larsson, N. Timneanu, Thermodynamics of Hydrogen Bonding in Hydrophilic and Hydrophobic Media, *J. Phys. Chem. B* **110**, 4393–4398 (2006).
195. S. Cabani, P. Gianni, V. Mollica, L. Lepori Group contributions to the thermodynamic properties of non-ionic organic solutes in dilute aqueous solution. *J. Solut. Chem.* **10**, 563–595 (1981).
196. J. A. Reynolds, D. B. Gilbert, C. Tanford, Empirical correlation between hydrophobic free energy and aqueous cavity surface area *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **71**, 2925–2927 (1974).
197. H. Zhou, Y. Zhou, Stability scale and atomic solvation parameters extracted from 1023 mutation experiments *Proteins*, **49**, 483–492 (2002).
198. I. Luque E. Freire, Structure-based prediction of binding affinities and molecular design of peptide ligands *Meth Enz* **295**, 100–127 (1998).
199. B. M. Baker, K. P. Murphy, Prediction of binding energetics from structure using empirical parameterization. *Meth Enz*, **295**, 294–315 (1998).
200. A. R. Fersht, J.-P. Shi, J. Knill-Jones, D. M. Lowe, A. J. Wilkinson, D. M. Blow, P. Brick, P. Carter, M. M. Y. Waye, G. Winter, Hydrogen bonding in biological specificity analysed by protein engineering *Nature* **314**, 235–238 (1985).
201. J. E. Ladbury, Enthalpic efficiency and the role of thermodynamic data in drug development: possibility or a pipeline dream *Eur. Pharm. Rev.* **12**, 59–62 (2007).
202. G. M. Keserü, G.M. Makara, The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates *Nat. Rev. Drug Discov.* **8**, 203–212 (2009).
203. J. Boström, P.-O. Norrby, T. Liljefors, Conformational energy penalties of protein-bound ligands *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **12**, 383–396 (1998).
204. I. Luque, E. Freire, Structural parameterization of the binding enthalpy of small ligands *Proteins* **49**, 181–190 (2002).
205. D. Chandler, Interfaces and the driving force of hydrophobic assembly *Nature*, **437**, 640–647 (2005).

206. E. Freire, Do enthalpy and entropy distinguish first in class from best in class? *Drug Discov. Today* **13**, 869-874 (2008).
207. C. W. Murray, M. L. Verdonk, The consequences of translational and rotational entropy lost by small molecules on binding to proteins *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **16**, 741-753 (2002).
208. J. E. Ladbury, G. Klebe, E. Freire, Adding calorimetric data to decision making in lead discovery: a hot tip *Nature. Rev Drug. Discov.* **9**, 23-27 (2010).
209. A. J. Stone, A „Theoretical Models of Chemical Bonding” című könyvben; Maksic, A. B., Szerk.; Springer: Berlin, 1991; Part 4 (Theoretical Treatment of Large Molecules and their Interactions), 103. old.
210. P. Pulay, Ab initio calculation of force constants and equilibrium geometries in polyatomic molecules. I. Theory *Mol. Phys.* **17**, 197-204 (1969).