

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

Empirikus vegyértékkötés módszer (EVB)

$$H_{11} = \varepsilon_1^0 = \Delta M(b_1) + K(\theta_1 - \theta_1^0) + U_{nb}^{(1)} + U_{inact}^{(1)}$$

$$H_{22} = \varepsilon_2^0 = \Delta M(b_2) - 332/r_3 + U_{nb}^{(2)} + U_{inact}^{(2)} + \alpha_2^0$$

$$H_{12} = A \exp\{-\mu(r_3 - r_3^0)\}$$

α : $\varepsilon_1(\phi_1) - \varepsilon_2(\phi_2)$, mikor minden fragmens végtelen távolságban van

$$\begin{vmatrix} H_{11} - E & H_{12} \\ H_{12} & H_{22} - E \end{vmatrix} = 0 \quad E_g = \frac{1}{2} \left[H_{11} + H_{22} - \left((H_{11} - H_{22})^2 + 4H_{12}^2 \right)^{1/2} \right]$$

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

Gázfázisban

Oldatfázisban

$$H_{11} = \varepsilon_1^0 = \Delta M(b_1) + K(\theta_1 - \theta_1^0) + U_{nb}^{(1)} + U_{inact}^{(1)} \quad \varepsilon_1^S = H_{11}^0 + \Delta g_{sol}^{(1)}$$

$$H_{22} = \varepsilon_2^0 = \Delta M(b_2) - 332/r_3 + U_{nb}^{(2)} + U_{inact}^{(2)} + \alpha_2^0 \quad \varepsilon_2^S = H_{22}^0 + \Delta g_{sol}^{(2)}$$

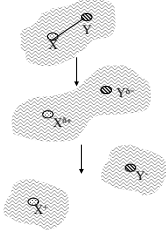
$$H_{12} = A \exp\{-\mu(r_3 - r_3^0)\} \quad H_{12} = H_{12}$$

α : $\varepsilon_1(\phi_1) - \varepsilon_2(\phi_2)$, mikor minden fragmens végtelen távolságban van

$$\begin{vmatrix} H_{11} - E & H_{12} \\ H_{12} & H_{22} - E \end{vmatrix} = 0 \quad E_g = \frac{1}{2} \left[(\varepsilon_1^S + \varepsilon_2^S) - \left((\varepsilon_1^S - \varepsilon_2^S)^2 + 4H_{12}^2 \right)^{1/2} \right]$$

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

$\Delta g_{sol}^{(i)}$ számítása

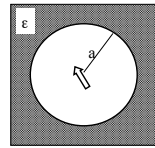


Oldószer modellek

- mikroszkópikus (all-atom)
- dipólus
- makroszkópikus (kontinuum)

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

$\Delta g_{sol}^{(i)}$ számítása



Oldószer modellek

- makroszkópikus (kontinuum)

$$\Delta g_{sol}^{(i)} = -166 \xi^{(i)} \mu^{(i)}$$

ξ : oldószer tere

μ : (i) rez. szerk. dipólusmomentuma

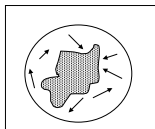
$$\xi^{(i)} = 2 \left(\frac{\mu^{(i)}}{a^3} \right) \frac{d-1}{2d+1}$$

d : makroszkópikus dielektromos állandó; a : üreg sugara

Probléma: „ a ” meghatározása \rightarrow nem ad kvantitatív oldáshőket

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

$\Delta g_{sol}^{(i)}$ számítása



Oldószer modellek

- dipólus (LD)

$$\mu_i^{(n+1)} = (\coth(X_i) - 1/X_i) \mu_i \xi_i^n / \xi_i^n$$

$$X_i = \frac{C \mu_i \xi_i^n}{k_B T} \quad \coth(X) = \frac{\exp(X) + \exp(-X)}{\exp(X) - \exp(-X)}$$

$$\xi_i^n = \xi_i^0 + \xi_{\mu,i}^n$$

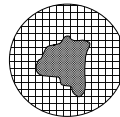
iteratív megoldás

reális eredményeket lehet elérni

$$\Delta g_{sol}^{(i)} = -166 \sum \mu_i^n \xi_i^n$$

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

$\Delta g_{sol}^{(i)}$ számítása



Oldószer modellek

- dipólus (LD)

kov. $H_{11}^{(n+1)} = H_{11}^0 - \frac{1}{2} \sum_{i,j} Q_{i,j}^{(n)} V_j^{(n)} \approx H_{11}^0 + \Delta g_{sol,n}^{(1)}$

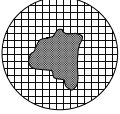
ionos $H_{22}^{(n+1)} = H_{22}^0 + \sum_j q_j^{(2)} V_j^{(n)} - \frac{1}{2} \sum_{i,j} Q_{i,j}^{(n)} V_j^{(n)} \approx H_{22}^0 + \Delta g_{sol,n}^{(2)}$

$$Q_{i,j}^{(n)} = \left(\frac{e}{a} \right)^2 q_i^{(2)} q_j^{(2)}$$

potenciál (i. dipóluson, az iteráció n. lépésében) $V_i^{(n)} = \sum_j r_{ij} \mu_j(Q_j^{(n)}) / r_{ij}^3$

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

$\Delta G_{sol}^{(0)}$ beépítése MO modellbe



$$H_{cv} = H_{cv}^0 - \sum_C Q_C r_{Cv}^{-1}$$

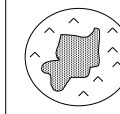
$$H_{cv} = H_{cv}^0 - \sum_C \mu_C r_{Cv} / r_{Cv}^3$$

$$E = E^0 + \sum_C Q_C V_{Cv}$$

$$H_{vv}^{(n)} = H_{vv}^0 - \sum_C \mu_C (Q^{(n-1)})_{Cv} / r_{Cv}^2 = H_{vv}^0 - V_v^{(n)}$$

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

$\Delta G_{sol}^{(0)}$ Explicit (all-atom) oldószer modell



$$U = \sum_{ij} (U_{ab}^{ij} + U_{qq}^{ij}) + U_{ind}$$

2 test kh. 3 test kh.

$$U_{ab}^{ij} = \sum_{k \in (ik)(j)} A_k A_k / r_{ik}^{12} - B_k B_k / r_{jk}^6$$

$$U_{qq}^{ij} = \sum_{k \in (ik)(j)} 332 q_k q_k / r_{ik}$$


$$U_{ind}^n = -166 \sum_i \mu_i^n \xi_i^0 \quad \mu_i^n = \alpha_i \xi_i^n \quad \xi_i^0 \text{ állandó töltések tere}$$

$$\xi_i^n = \sum_j q_j r_{ji}^3 / r_{ji}^3 - \sum_j [\mu_j^{n-1} - 3(r_j \mu_j^{n-1}) r_{ji} / r_{ji}^2] r_{ji}^3 \quad \xi_i^n \text{ indukált dipólusok tere}$$

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

$\Delta G_{sol}^{(0)}$ Explicit (all-atom) oldószer modell

beépítése EVB modellbe



$$\epsilon_1 = H_{11} = H_{11}^0 + U_{Oq,1s}^{(1)} + U_{Oa,1s}^{(1)} + U_{ind}^{(1)} + U_{ss}$$

$$\epsilon_2 = H_{22} = H_{22}^0 + U_{Oq,2s}^{(2)} + U_{Oa,2s}^{(2)} + U_{ind}^{(2)} + U_{ss}$$

$$H_{12} = H_{12}^0$$

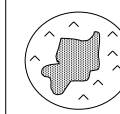
S: oldott anyag (Solute), s: oldószer (solvent)

Q: oldott anyag (Solute) töltései, q: oldószer (solvent) töltései

U_{mb} : nemkötő kölcsönhatások, U_{ind} : indukált dipólusok közötti kölcsönhatás

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

$\Delta G_{sol}^{(0)}$ Explicit (all-atom) oldószer modell



Paraméterek :
A (tasztítás), B (vdW vonzás), q (töltések)

Számztatása:
QM számítás → kezdő párpotenciál
finomítás: szerkezeti adatok alapján

$$g(r)_{AB} = (N_A(r, r + \Delta r)) / 4\pi \rho_w r^2 dr$$

Problémák:

- konvergencia (átlagolás konfigurációkon, ns –os szimuláció)
- hosszútávú kölcsönhatások (elektrosztatika)
- periódusos határfeltétel választása

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

Fehérje-környezet

nem lehet QM módszerrel kezelni az egészet

- levágás
 - csak az aktív hely
 - aktív hely és környezete
- egyszerűsített modellek
 - molekulamechanika (MM)
 - fehérje dipólusok (PD)

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

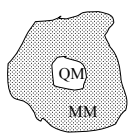
Fehérje-környezet

- levágás
 - csak az aktív hely
 - aktív hely és környezete
- Problémák:
 - protonáltsági állapotok
 - nehéz konfigurációkon átlagolni (speciális kényszerek kellene)
 - reorganizációs hatás elhanyagolása
 - távoli csoportok is befolyásolhatják a kat.
 - víz hatása (~ 10 kcal/mol)
 - elektrosztatikus problémák

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

Fehérje-környezet

Egyszerűsített környezet (QM/MM)
határ?, csatlós QM-MM



Korai megoldások
„oldott gázfázis”:

- potenciális energiefelzín számítása gázfázisban
- MM/FEP ezen a felszínen

↓

nagy eltérések a kísérleti értéektől
(töltések, reakciókoordináta)

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

QM/MM megközelítések

$$H = H_{QM} + H_{MM} + H_{QM/MM}$$

$$V_{total} = \langle \Psi | H_{QM} + H_{QM/MM} + H_{MM} | \Psi \rangle$$

$$V_{total} = E_{QM} + \langle \Psi | H_{QM/MM} | \Psi \rangle + E_{MM}$$

QM-es tagok

$$\phi_i = \sum_j c_{ji}^s \chi_j^s + \sum_k c_{ki}^v \chi_k^v \quad \chi^s \chi^v \text{ ortogonálisak}$$

$$F c_i = \epsilon_i c_i \quad \begin{vmatrix} F^s & F^{sv} \\ F^{sv} & F^v \end{vmatrix} = 0 \rightarrow F^s = 0$$

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

QM/MM megközelítések

$$V_{total} = E_s(F^s) + E'_{ss} + E_{ss}$$

$E_s(F^s)$: QM energia, F tartalmazza az oldószer el. potenciálját

E'_{ss} : nem elektrosztatikus kölcsönhatások (vdW pot.fv.)

E_{ss} : oldószer kh., MM erőter

Minősége?

- kísérleti eredmények reprodukálhatósága
- mintavételezés
- számolásba beépíthető

Enzimreakciók
Környezet figyelembe vétele

Protein Dipólusok Langevin Dipólusok módszer (PDL)

I: Q; II: q, μ, γ ; III: q, μ, γ ; IV: tömbfázis

$$U(Q) = U_{QQ} + U_{Q\mu} + U_{Q\gamma} + \Delta G_{Q\mu} + U_{total}$$

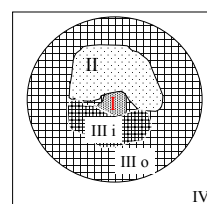
$$U_{QQ} = 332 \sum_{ij} Q_i Q_j / r_{ij}$$

$$U_{Q\mu} = 332 \sum_{ij} Q_i q_j / r_{ij}$$

$$U_{Q\gamma} = -166 \sum_i \gamma_i \xi_i^0$$

$$\Delta G_{Q\mu} = -166 \sum_i \mu_i^L \xi_i^0$$

$$U_{total} = -166 \left\{ \frac{(\sum Q_i)^2}{a} + \frac{\mu^2}{a^3} \right\}$$



Enzimreakciók
Reakciók oldatfázisban

Proton transzfer

$$A-H + B \rightarrow A^- + HB^+$$

$$\epsilon_1 = H_{11} = H_{11}^0 + U_{Q1,SS}^{(1)} + U_{\mu 1,SS}^{(1)} + U_{\gamma 1}^{(1)} + U_{ss}$$

$$\epsilon_2 = H_{22} = H_{22}^0 + U_{Q2,SS}^{(2)} + U_{\mu 2,SS}^{(2)} + U_{\gamma 2}^{(2)} + U_{ss}$$

$$H_{12} = H_{12}^0$$

$$H_{11}^0 = D \left[1 + \exp \left\{ a(b^{(1)} - b_0^{(1)}) \right\} + \sum K_{b,m}^{(1)} (b_m^{(1)} - b_{m,0}^{(1)})^2 + \sum K_{\theta,m}^{(1)} (\theta_m^{(1)} - \theta_{m,0}^{(1)})^2 + U_{nb}^{(1)} + U_{ind}^{(1)} \right]$$

$$H_{22}^0 = D \left[1 + \exp \left\{ a(b^{(2)} - b_0^{(2)}) \right\} + \sum K_{b,m}^{(2)} (b_m^{(2)} - b_{m,0}^{(2)})^2 + \sum K_{\theta,m}^{(2)} (\theta_m^{(2)} - \theta_{m,0}^{(2)})^2 + U_{nb}^{(2)} + U_{ind}^{(2)} + \alpha_2^0 \right]$$

$$H_{12} = A \exp \left\{ \mu(r_3 - r_3^0) \right\}$$

Enzimreakciók
Reakciók oldatfázisban

Proton transzfer

$$A-H + B \rightarrow A^- + HB^+$$

$$E_{\epsilon} = \frac{1}{2} \left[\epsilon_1 + \epsilon_2 - (\epsilon_1 - \epsilon_2)^2 + 4H_{12}^2 \right]^{-1/2}$$

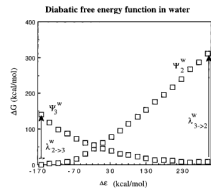
alapállapot potenciálfelzín ismert

Reakció szimulációja: szabadenergia-perturbáció (FEP)

„mapping potential” $\epsilon_m = (1 - \lambda_m) \epsilon_1 + \lambda_m \epsilon_2$

mesterséges potenciál, amely $\psi_1 > \psi_2$ átalakulást végzi

Enzimreakciók
Reakciók oldatfázisban



ϵ_1 : minimuma
kiindulási állapotban van

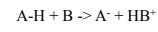
ϵ_2 : minimuma
végállapotban van

reakció szabadenergiájának meghatározása

$$\Delta G(\epsilon_1 \rightarrow \epsilon_2) = \sum_{m=0}^{m-1} \delta G(\lambda_m \rightarrow \lambda_{m+1}) = \sum_{m=0}^{m-1} (\epsilon_{m+1} - \epsilon_m)$$

Enzimreakciók
Reakciók oldatfázisban

Kalibrálás



$$\Delta G_{pr} = 2.3RT \left[pK_a(A-H) - pK_a(B-H^+) \right]$$

α értékét úgy állítjuk be, hogy a számított és mért ΔG megegyezzen

fragmensek átvitele vízből fehérjébe