

## OTKA 032190 TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEINEK JELENTÉSE

A "Kémiai reakciók potenciálfelületének, reakcióútjának és ezek kritikus pontjainak globális vizsgálata fizikai-kémiai és matematikai módszerekkel" című téma 2000-2003 között négy évre kapott támogatást 3859 eFt összegben. A kapcsolatos szerződésben Bán Miklós István szerepelt témavezetőként, Dömötör Gyula (kémikus, programozó kutató), valamint Stachó László (matematikus kutató) pedig résztvevőként. A jól indult és jelentős eredményekkel kecsegtető kutatómunkában módosulást okozott, hogy Dömötör Gyula németországi tanulmányút, majd egy ezt követő sajnálatos baleset és hosszas lábadozás miatt részben kiesett a feladatok teljesítéséből. Az élettelen természettudományi kollégium elnöke jóváhagyásával a Kémiai tudományos I. zsűri elnöke a felhozott indokok alapján hozzájárult először a kutatás 2004., majd 2005. december 31-ig történő módosításához. Mindeközben azonban olyan változás és fejlődés ment végbe világszerte a kutatott témában, hogy az eredeti témaválasztás túlhaladott lett, tudományos újdonságát nagyrészt elvesztette, és folyamatosan szükségessé vált a téma más irányok keresésével történő frissítése. Ez kifejezésre jutott már abban is, hogy Dömötör Gyula tevékenységében, aki vállalta, hogy külföldi munkáit, amennyire lehet, erre tekintettel tervezi meg, új területek jelentek meg, majd az egész kutatásra kiható jelentős pályamódosítások következtek be. Ezt tetézte, hogy az SZTE TTK Kémiai Tanszékcsoportjának anyagi helyzetéből fakadóan Dömötör Gyula egyetemi docens 2005. június 30-ával nyugállományba kényszerült. Ennek előrevetülése alapján a Fizikai Kémiai Tanszék vezetője felvállalta, hogy a kutatások méltó lezárásának érdekében a tanszék két olyan munkatársát, akik korábban is ilyen irányú kutatásokat végeztek, ám saját pályázattal csak áttételesen vagy egyáltalán nem rendelkeztek, e témára ideiglenesen átirányítja. A 2005 januárjában benyújtott ilyen értelmű határidő-, személyi és részbeni tematikai módosítást kérvényező levelünk alapján KO-5506/2005 számon engedélyt kaptunk a változásokra. Mindezek alapján a kutatási tevékenységben az utolsó év folyamán az eredeti kutatókon mellett Körtvélyesi Tamás egyetemi docens és Fekete Zoltán egyetemi adjunktus is résztvett. E személyi és tematikai módosítások következtében a pénzmaradványoknak szakmai folyóiratok, szakkönyvek, ill. korszerű számítógépek beszerzése céljából történő módosított felhasználására – a fent említett számú levél alapján – 2005-ben sor került.

Kémiai rendszerek tanulmányozásában az egyik legfontosabb probléma a potenciális energia felületen (Potential Energy Surface, **PES**) levő stacionárius pontok (egyensúlyi geometriák és átmeneti állapotok) megtalálása. Néhány esetben fontos lehet a kémiai reakció reaktánsai és termékei közti reakcióút (Reaction Path, **RP**) meghatározása, amely egy vagy

több átmeneti állapoton halad keresztül. Az **RP** ezért legmeredekebb leereszkedésű utak (Steepest Descent Paths, **SDP**) egy sorozata, amely stabil állapotú minimumokat (reaktánsokat és termékeket) nyeregpontokon keresztül köt össze. Fukui vezette be az ún. „belső reakciókoordináták” (Intrinsic Reaction Coordinate, **IRC**) fogalmát - egy **SDP** tömegsúlyozott koordináták használatával [1]. Jóllehet, a reakcióút keresésére szolgáló **indirekt** vagy más szóval **globális** módszerek, mint például az Elber-Karplus (**EK**) módszer [2] és javításai [3-7], valamint a “dinamikusán definiált reakcióút” (**DDRP**) módszer [8-18] “drágák” a **lokális** reakcióút kereső módszerekkel összehasonlítva, csak a globális módszerek alkalmasak arra, hogy a reakcióút hálózatot feltérképezhessük a **PES** stacionárius pontjaival és az azokat összekötő **RP** darabokkal és elágazásokkal együtt.

## MATEMATIKAI FEJLESZTÉS

A **DDRP** reakcióút kereső algoritmusban a görbéket reprezentáló poligonok homogenizációs lépését kombináltuk a szomszédos konfigurációk térbeli ekvivalenseinek a természete konfigurációs távolság (ún. RMS távolság) szerinti minimalizálással. Ez a kis számítási igényű javítás a numerikus tapasztalatok szerint jelentős gyorsítást képes eredményezni azáltal, hogy a Born-Oppenheimer-féle energia kiszámítási ideje általában jobb kiindulási konfigurációk vétele folytán meggyorsul.

Ennek az algoritmikus módosításnak a tiszta matematikai vonatkozásaival foglalkozik a pozsonyi APLIMAT 2006 alkalmazott matematika konferencián publikált dolgozatunk [19].

Ebben pontos, de a kémiai alkalmazások szempontjából egyáltalán nem túlzottan megszorító matematikai feltételek mellett bebizonyítjuk az idealizált **DDRP** módszer konvergenciáját az ekvivalens molekuláris konfigurációk metrikus faktorterében. Egyben felvázoljuk a komputeres implementációkkal kapcsolatos pontos, de még nyitott matematikai alapproblémákat.

Az RMS-minimalizálással továbbfejlesztett **DDRP** módszer került alkalmazásra molekulamechanikai eljárásokban [20]. Az algoritmus finomítva lett rögzítetlen és egy ill. két rögzített kezdeti végpontra.

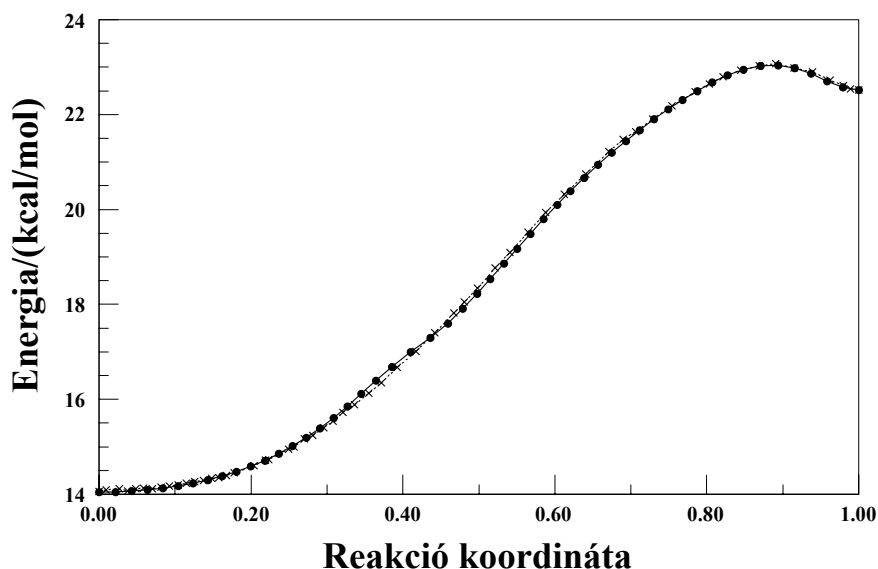
## ALKALMAZÁSOK

Részben a korábbi OTKA pályázat támogatásával különböző reakcióút kereső algoritmusok hatékonyságát hasonlítottuk össze a **DDRP**-vel egyben Elber és Karplus (.EK) [2] módszerét matematikailag is helytelennek találtuk [21-24].

A **DDRP** algoritmust [8-18] molekulamechanikai eljárásokba – TINKER (4.0 – 4.2

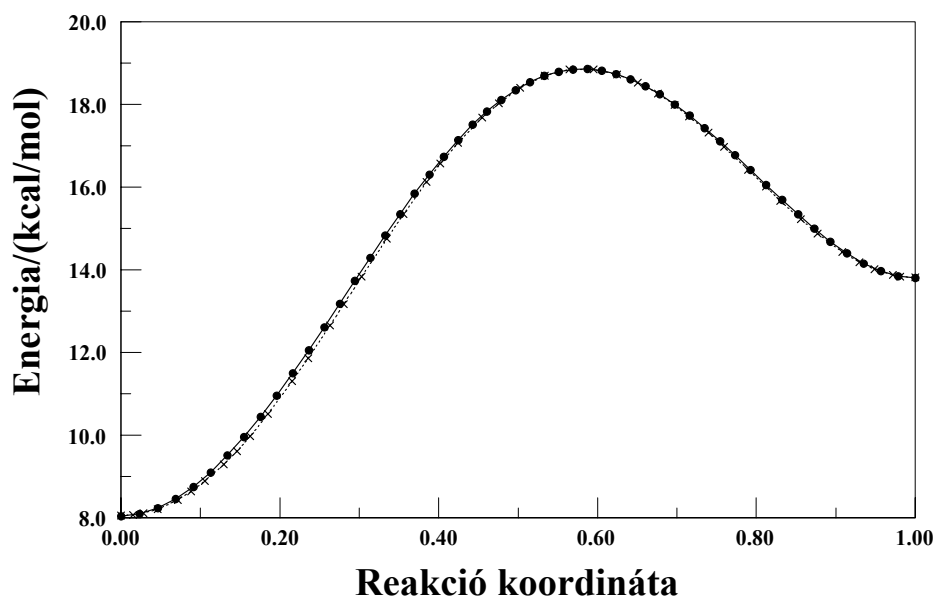
verziókba) [25] építettük be. A módszer tesztelését számos – kisebb (kevesebb atomot) és nagyobb (több atomot) tartalmazó molekula konformációs változásának vizsgálatával - végeztük el [20,26]. Az erőtér számításoknál (MM2, AMBER, OPLSAA) néhány esetben a GB/SA szolvatációs modellt is használtuk, hogy a gázfázisú és oldatban nyert eredményeket összevethessük. Az eredményeket összehasonlítottuk más reakcióút követő módszerrel, a TINKER-be beépített Czerminski-Elber (CE) módszerrel [3].

Megvizsgáltuk a következő konformációs átmeneteket: az *anti*- és *gauche*-bután (lásd az 1. ábrát), *anti*- és *gauche*-2,2,5,5-tetrametil-hexán, a ciklohexán szék- és csavart konformációja (lásd a 2. ábrát), az Ac-Ala-NHCH<sub>3</sub> C<sub>7ax</sub> és C<sub>7eq</sub>, végül a Ac-(Ala)<sub>4</sub>-NHCH<sub>3</sub> teljes transz és  $\alpha$ -hélix konformációja közötti konformációs átmenetek reakcióútját. E kis molekulák konformációi közti átmenetek kiszámítása is igazolja a **DDRP**-módszer hatékonyságát.



1. ábra A n-bután transz-gauche konformációs változásának reakcióútja (x: DDRP módszer, o: EC módszere)

Vizsgáltuk az  $\epsilon$  és a  $\sigma$  paraméterek hatását. Tapasztalatunk szerint  $\epsilon = 0.1$  és a  $\sigma = 0.1$ , majd  $\epsilon = 0.05$  és a  $\sigma = 0.05$  alkalmazása kis molekulák esetében elfogadható eredményeket szolgáltat. A **DDRP**-módszerrel kiszámított reakcióutakat összehasonlítottuk az **CE**-módszerrel [3] számított reakcióutakkal, ahol az utóbb említett módszer az eredeti **EK**-módszer [2] egy módosított változata. Az eredmények hasonlóan adódtak.



2. ábra A ciklohexán szék-csavart konformációs változásának reakcióútja (x: **DDRP** módszer, o: **EC** módszere)

Kis molekulák mellett további vizsgálatokat végeztünk nagyobb molekulák konformációs változásainak leírására: A $\beta$ (1-42) amyloid peptid teljes *transz* és javasolt szerkezete közötti átmenet mellett a teljesen *transz*-helikális átmenetet (Ala)<sub>4</sub>, (Ala)<sub>8</sub> és (Ala)<sub>14</sub> peptidekben AMBER99 erőter alkalmazásával gáz- ill szolvatációs modell mellett.. A számítások bebizonyították, hogy a kiindulási reakcióút kijelölésének döntő szerepe van a módszer alkalmazhatóságára nagyobb rendszerek esetében. A legtöbb alkalommal 40000-80000 iteráció mellett is 50-100 kcal/mol kiugró egy- két ponto(ka)t kaptunk a reakcióút mentén, amely jelzi, hogy a reakcióutat nem találtuk meg. Kisebb konformációváltozás esetében nem tapasztaltunk hasonló jelenséget: 500-800 ps Langevin molekuladinamikai számítások végén kapott szerkezetek és a teljes *transz* szerkezetek közötti konformáció változások reakcióútjait sikerült megkapnunk [27]. A nagyobb kémiai rendszerek konformációváltozás reakcióútjainak számításához a DDRP módszer algoritmusát is szükséges módosítani. Az utóbb említett problémák leküzdésére a hosszú peptidláncok konformációját lokális Fourier-analízis alapján kapott trigonometrikus approximációkkal

helyettesítjük [28]. A munka folyamatban van. Biomolekulák asszociációja reakcióútjának tanulmányozását elkezdtük [29].

Más reakcióút követő módszer alkalmazásával kis molekulák konformációváltozását tanulmányoztuk fehérjék kötőhelyén [30-31].

Néhány *ab inició* kvantumkémiai konformációanalízist [32-34] végeztünk P-tartalmú vegyületek esetében részben ezen pályázat keretében. A foszfor (P(V)) tartalmú vegyületekben a trigonális bipiramisos elrendeződésű geometriáknál pszeudorotációval konformáció változás történhet. A pszeudorotáció reakcióútját *ab inició* kvantumkémiai eljárásba épített DDRP módszerrel [35] tanulmányoztuk. A célunk (a) a javasolt két mechanizmus reakcióútjainak megismerése, (b) a pályák (elsősorban a d-pályák) szerepének vizsgálata a pszeudorotáció során [36].

Kis molekulák dokkolását cél molekulákra merev cél és merev vagy flexibilis ligandumokkal lehet számítani. A DDRP lehetőséget nyújt a már dokkolt szerkezet további finomítására flexibilis cél és ligandum molekulák esetében. Sajnos a jelentős számítógépes idő miatt csak kis peptidek asszociációját vizsgáltuk DOCK majd DDRP alkalmazásával [37,38].

Új módszert dolgoztunk ki kémiai potenciálok kiszámítására, amely sűrű (folyadék vagy szilárd halmazállapotú) rendszerekben eloszló kis molekulák kémiai potenciáljának meghatározására alkalmas. Ilyen rendszerekben a kémiai potenciál kiszámítása komoly technikai nehézségekbe ütközik a számítások lassú konvergenciája és az ebből következő rendkívül nagy számítási időigény miatt. Még a leggyorsabb számítógépek használata esetén is hosszú hónapokat, esetleg éveket is igénybe vesznek a hagyományos módszerekkel végzett számítások. Ezért egy egyszerű rács-módszert dolgoztunk ki, melyet a hagyományos Widom-féle teszt-részecske beszűrési eljárással kombináltunk. Az új módszerrel végzett számolásokkal körülbelül 100-szoros gyorsulást tapasztaltunk folyékony víznél végzett tesztszámításoknál a hagyományos számolással összehasonlítva [39].

Az előzőekben bemutatott új elméleti módszert epoxi gyanták duzzadásának meghatározására használtuk fel. A módszer alapja az a fizikai kémiából jól ismert tény, hogy vízzel érintkezve egy epoxi gyanta annyi vizet szív fel, míg a gyantában eloszló víz kémiai potenciálja egyenlővé nem válik a vele érintkező tiszta víz kémiai potenciáljával. Amint ez az állapot kialakul, a rendszer egyensúlyi állapotba kerül a tiszta vízzel és az epoxi gyanta több vizet nem vesz fel. Mivel minden epoxi gyanta kémiai szerkezete igen bonyolult, ezért a szimulációk elvégzéséhez egyszerűsített modellre volt szükségünk, hogy ésszerű határidőn belül el lehessen végezni a számításokat. Az általunk választott modellel végzett számítások a

kísérleti eredményekkel kielégítő egyezést mutattak. A duzzasztási eredmények hőmérsékletfüggését is sikerült visszaadnunk a molekuláris dinamikai szimulációkkal. A számítások egyúttal azt is igazolták, hogy a rács-módszer nemcsak egyszerű tesztrendszereknél, hanem bonyolult és igen sűrű anyagoknál is alkalmazható a kémiai potenciálok kiszámítására [40].

A kutatómunkát kiterjesztettük polimer-filmek felületvizsgálatának elméleti kérdéseire is. Ebben a kvantumelmélet alkalmazása több vonatkozásban is központi szerepet játszik. Egyrészt kidolgoztuk a szemimpírikus AM1 módszer újszerű felhasználását a röntgen-fotoelektron spektroszkópiában (XPS ill. ESCA). A molekulapálya-számítással meghatároztuk számos különböző polimer-csoportot képviselő modellvegyület szerkezetét és töltéseloszlását. Ennek alapján korrelációs egyenletet állítottunk fel a  $C_{1s}$  törzs-elektron kötési energiák előrejelzésére a töltés-potenciál modell keretében, ami igen hasznosnak bizonyult a spektrumok kiértékelésében és ezzel a felület-elemzés értelmezésében [41]. Ebben a témában legújabb eredményeinket egy teljes cikkben, valamint egy vita keretében megjelent Comment közleményben közöltük (THEOCHEM) [42], valamint szakmai előadáson is bemutattuk [43,44].

A polimer-filmek témájának másik ága az ion-besugárzás vizsgálatával foglalkozik, amely felületkezelési eljárás a szelektíven áteresztő rétegek kialakításának praktikus lehetőségének bizonyult. A hatás-mechanizmus tanulmányozására az elemi események *Monte Carlo* szimulációját használtuk, a kialakuló kaszkádok részletes követését számítva. Az alkalmazott algoritmus magába foglalja az ütközések átfogó kvantum-mechanikai kezelését. Távolról is lehetőség van a beépített alapértelmezett (átlagos) atomi paramétereknek a finomítására a konkrét rendszer egyedi sajátosságait is tekintetbe vevő *ab initio* fizikai-kémiai számításokkal is (bár erre a szintre a projekt keretében már nem jutottunk el). Számításaink betekintést engedtek az ion-besugárzási folyamat eddig fel nem tárt részleteire. Ezen eredményeinket eddig négy konferencia-prezentáció keretében mutattuk be (egy hazai és egy nemzetközi előadással, valamint két poszterrel) [45-47], továbbá folyamatban van egy referált folyóiratban való megjelentetés is [48].

## IRODALOM

1. K. Fukui, Acc. Chem. Res. 14, 363(1981).
2. R. Elber, M. Karplus, Chem.Phys.Lett 139, 375(1987).
3. R. Czerminski, R. Elber, Proc.Natl.Acad Sci. 86, 6963(1989).
4. R. Czerminski, R. Elber, J.Chem.Phys.92, 5580(1990).

5. R. Czerminski, R. Elber, Int.J.Quantum Chem.: Quantum Chem.Symp. 24, 167(1990).
6. S. S. L. Chiu, J. J. W. McDouall, I. H. Hillier, J.Chem.Soc. Faraday Trans. 90, 1575(1994).
7. R. Olender, R. Elber, J. Mol. Struct.(THEOCHEM), 398-399, 63(1997).
8. L. L. Stachó, M. I. Bán, Theor.Chim.Acta 83,433(1992)
9. L. L. Stachó, M. I. Bán, J.Math.Chem. 11, 405(1992).
10. L. L. Stachó, M. I. Bán, Theor.Chim.Acta 84, 535(1993).
11. L. L. Stachó, M. I. Bán, Comput.Chem. 17, 21(1993).
12. Gy. Dömötör, L. L. Stachó, M.I.Bán, J. Comput.Chem. 14, 1491(1993).
13. M. I. Bán, Gy. Dömötör, L.L.Stachó, J.Mol.Struct.(THEOCHEM), 311, 29(1994).
14. L. L. Stachó, M. I. Bán, Gy. Dömötör, J. Mol. Struct.(THEOCHEM), 337, 99(1995).
15. L. L. Stachó, M. I. Bán, J.Math.Chem. 17, 337(1995).
16. Gy. Dömötör, M. I. Bán, L.L.Stachó, J. Comput.Chem. 17, 289(1996).
17. Gy. Dömötör, M. I. Bán, L.L.Stachó, J.Mol.Struct.(THEOCHEM), 455, 219(1998).
18. L. L. Stachó, Gy. Dömötör, M. I. Bán, Chem.Phys. Lett., 317, 328(1999).
19. L.L. Stachó, Proceedigs of 5th Aplimat, STU Bratislava, 211-220(2006).
20. T.Körtvélyesi, L.L.Stachó, Gy.Dömötör, B.Jójárt, M.I.Bán, J.Mol.Struct.(THEOCHEM), 725, 145-149(2005).
21. Gy. Dömötör, L.L. Stachó, M.I. Bán, J.Mol.Struct.(THEOCHEM), 501-502, 509-518(2000).
22. L.L. Stachó, Gy. Dömötör, M.I. Bán, J. Math. Chem., 28, 241-246(2000).
23. L.L. Stachó, Gy. Dömötör, M.I. Bán, J. Math. Chemistry, 29, 169-176(2001).
24. L.L. Stachó, Gy. Dömötör, M.I. Bán, J. Math. Chem., 26, 87-94(1999).
25. J. W. Ponder, TINKER Version 4.0, Software Tools for Molecular Design, 2003.
26. Gy.Dömötör, T. Körtvélyesi, L.Stachó, M.I.Bán, CESTC2004, Tihany, 30 September-3 October, Hungary. (P)
27. T.Körtvélyesi, Gy.Dömötör, L. Stachó, J.Mol.Struct.(THEOCHEM), Közlése előkészületben.
28. T. A. K. Keshoe, M. R. Peterson, G. A. Chass, B. Viskolcz L.L. Stachó, I. G. Csizmadia, J. Mol. Struct. (THEOCHEM), 666-677C, 79-87 (2003).
29. Körtvélyesi, G.Dömötör, L.Stachó, M.I.Bán, CESTC2004, Tihany, 30 September-3 October, Hungary (P).
30. T.Körtvélyesi, M.Silberstein, G. Sos, S. Vajda, EURO-QSAR 2004, Istanbul, 4-10 September, 2004. (P)

31. T.Körtvélyesi, M.Silberstein, G. Sos, S. Vajda, Proteins (Function, Genetics, Bioinformatics), Előkészületben.
32. Gy. Keglevich, H. Forintos and T. Körtvélyesi, Current Org. Chem., 8(14), 1245-1261(2004).
33. Gy. Keglevich, T. Körtvélyesi, A.Ujvari, E. Dudas, J. Organomet. Chemistry. 690(10), 2497-2503 (2005).
34. G. Keglevich, J. Kovács, H. Szelke, T. Körtvélyesi, J. Heterocyclic Chemistry, Nyomdában.
35. I.M. Mandity, G. Paragi, F. Bogar, I.G. Csizmadia, J.Mol.Struct.(THEOCHEM), 666-667, 143-152(2003).
36. T. Körtvélyesi, G.Paragi, F.Bogár, B.Penke, G. Keglevich, J. Mol. Struct. (THEOCHEM), Közlése előkészületben.
37. T.Körtvélyesi, Gy. Dömötör, R. Rajkó, L. Stachó, CHEMOMETRICA Conference 2005, Hajduszoboszló, 2005. (P)
38. T.Körtvélyesi, Gy. Dömötör, R. Rajkó, L. Stachó, J. Mol. Struct. (THEOCHEM), Közlése előkészületben.
39. Gyula Dömötör, Reinhard Hentschke, J. Phys. Chem. B, 108, 2413-2417 (2004).
40. Gyula Dömötör, Reinhard Hentschke: Macromolecular Theory and Simulations, 13, 506-511, (2004).
41. E.A.Hoffmann, T.Körtvélyesi, E.Wilusz, L.S.Korugic-Karasz, F.E.Karasz, Z.A. Fekete, J.Mol.Struct.(THEOCHEM), 725, 5-8(2005).
42. E.A.Hoffmann, T.Körtvélyesi, Z.A. Fekete, J.Mol.Struct.(THEOCHEM), 759, 253(2006).
43. E.A. Hoffmann and Z.A. Fekete, SZAB KeMoMo 3, Szeged, 2004. (L).
44. Z.A. Fekete, SZAB KeMoMo 4, 2005.ápr. 7-8, Szeged. (L).
45. Fekete, E. Wilusz, F.E. Karasz and Cs. Visy, PERMEA2005: 2nd Membrane Science and Technology Conference of Visegrad Countries, Polanica Zdrój, Poland, September 2005. (Keynote L)
46. Z.A. Fekete, E. Wilusz, F.E. Karasz and Cs. Visy PERMEA2005: 2nd Membrane Science and Technology Conference of Visegrad Countries, Polanica Zdrój, Poland, September 2005. (P)
47. Z.A. Fekete, E. Wilusz and F.E. Karasz, PERMEA2005: 2nd Membrane Science and Technology Conference of Visegrad Countries, Polanica Zdrój, Poland, September 2005. (P)
48. Z.A. Fekete, E. Wilusz, F.E. Karasz and Cs. Visy, Separation and Purification



Technology, Benyújtva.