

***Kvantumkémiail potenciális energia-  
görbék és -felületek előállításá  
analitikus függvények segítségével***

*Doktori (Ph.D.) Értekezés Tézisei*

***Rágyanszki Anita***

***Témavezető:***

***Dr. Viskolcz Béla***

***Kémiai Doktori Iskola***

***Természettudományi és Informatikai Kar***

***Szegedi Tudományegyetem***

***2015***

***Szeged***



## 1. A kutatás előzményeinek rövid összefoglalása

Korunk 125 legnagyobb definiált megoldatlan problémája közül az egyik a fehérjefelcsavarodás folyamatának leírása. Ez a kérdés olyanok mellett szerepel, mint például „egyedül vagyunk-e a világegyetemben” vagy „miből épül fel az univerzum”. Számos sikertelen próbálkozás történt már e probléma megoldására, de a fehérje felcsavarodás teljes leírásához, becslések szerint, több száz évnyi számítógépidőre lenne szükségünk. A megoldatlanság egyik oka a konformációs terek numerikus számításából származó nagy mennyiségű adat és annak kezelhetetlensége. Ha ezt az adatmennyiséget sikerülne csökkenteni és gyorsan kezelhetőbbé tenni, akkor közelebb kerülhetnénk a megoldáshoz. Ehhez első lépésként először meg kell értenünk a konformációs terek matematikáját.

A potenciális energiafelületek fontos szerepet töltenek be a kémiában. Információt hordoznak a molekula szerkezetéről, termodinamikai tulajdonságairól, valamint a kémiai reaktivitásról. A potenciális energiafelület két altérből áll; a reakciós altérből és a konformációs altérből. Jelen disszertáció a konformációs potenciális energiafelületekkel foglalkozik.

A szerves molekulák konformációs változásainak leírása a 20. század közepe óta ismeretes. 1963-ban Ramachandran leírta, hogy egy peptidkötés esetén,  $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CONH}-$ , egy kétváltozós konformációs potenciális energiafelületet tekintve egészen más mintázatot kapunk, mint egy propán esetén. A közelmúltban azt is megfigyelhettük, hogy még egy egyszerű vegyületnél is, mint a pentán, a konformációs potenciális energiafelület nem ideális. Ebből adódik az a feltételezés, hogy a felület topológiája kezelhető függvényként, melyben a változók számát meghatározza a forgó csoportok száma.

Az első matematikai függvényillesztéseket 1970-es években Pople és munkatársai vizsgálták. Az eredeti ötlet az volt, hogy ezekkel az egyszerű analitikus függvényekkel, viszonylag jó pontosság mellett meg lehet becsülni a molekulák konformációs változásának ütemét. Később, 1988-ban, Chung leírta, hogy a nagyobb pontosság eléréséhez teljes Fourier-sor használata szükséges. Ezzel párhuzamosan Peterson és munkatársa elkezdtek kibővíteni ezeket az egyszerű trigonometrikus függvényeket Gauss-függvényekkel. Ezt a munkát folytatjuk Gauss-függvényekkel kibővített, meglehetősen nagy, többtagú Fourier-sorokkal.

A disszertáció távlati célja egyrészt az, hogy olyan matematikai függvényt állítsunk elő, amely leírja a fehérjefelcsavarodás teljes konformációs terét, ez pedig közelebb vihet minket a probléma megoldásához. Másrészt, hogy ezzel a matematikai közelítéssel a teljes konformációs hálózatot felrajzoljuk, amely egy útvonal a minimumok és az átmeneti állapotok között. Ezt

célszerű az alapoktól, kis vegyületek leírásával kezdeni, melyekből később következtetni lehet nagyobb molekulák leírásához használható függvényekre.

A disszertáció célkitűzései ezért a következők:

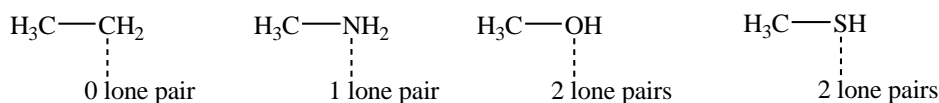
- elfogadható pontosság mellett létrehozni egy olyan függvényt szerves kismolekulákra, melynek egyetlen független változója, azaz torziós szöge van.
- ezt az egyetlen független változós függvényt kiterjeszteni olyan szerves molekulákra, amelyeknek két torziós szögük van, és peptidkötést is tartalmaznak.
- ezek a függvények legyenek elemezhetőek, segítségükkel meg lehessen határozni a minimumokat, a maximumokat és az átmeneti állapotokat is.

## 2. Alkalmazott módszerek

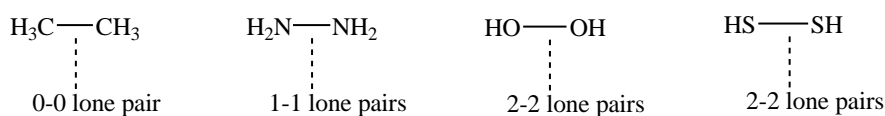
### 2.1 Kémiai háttér

#### Egyetlen torziós szöggel rendelkező szerves molekulák

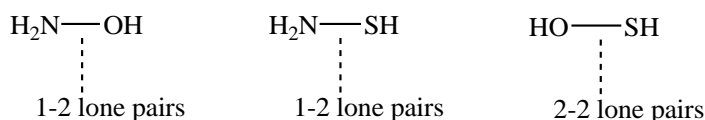
Először megvizsgáltuk, hogy mekkora a közeli szomszédok közötti kölcsönhatás  $H_3C-X$  vegyületek esetén, ahol az X-et horizontálisan, illetve vertikálisan választottuk ki a periódusos rendszerből.



Másodsorban számszerűsíteni kell, ha lehetséges, a homonukleáris kétatomos egységek (X-X) körüli forgatások energiaváltozásait, hogy a magános elektronpárok száma a következő sorozat szerint nőjenek:

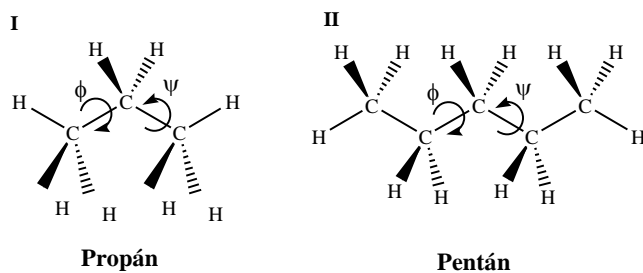


Végül, heteronukleáris (X-Y) kétatomos rendszereket is tanulmányoztunk:

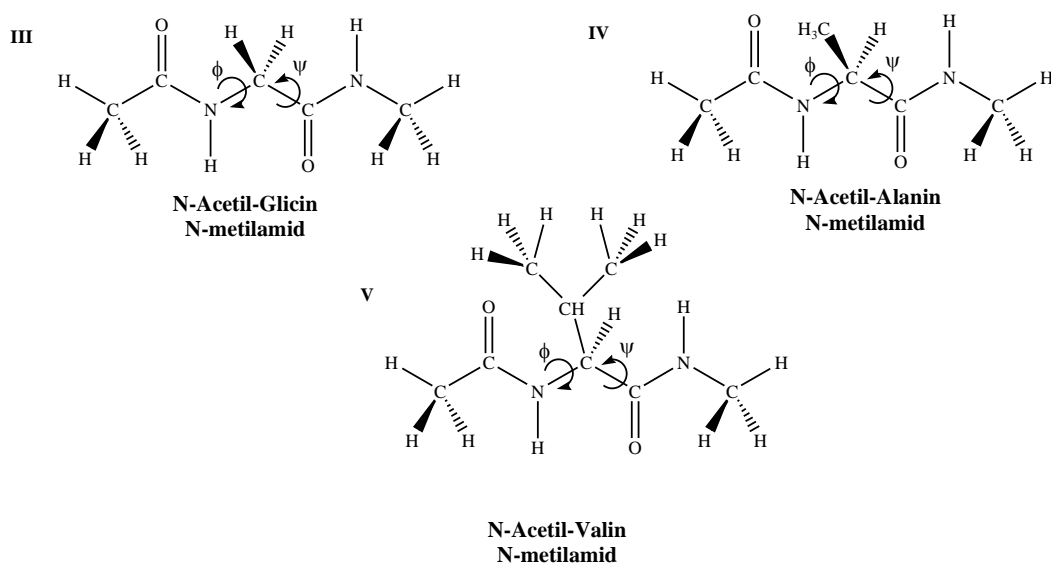


#### Két torziós szöggel rendelkező szerves molekulák

A vizsgált vegyületek közül az első csoport (I és II) a központi  $CH_2$  vázhoz csatolt telített forgó csoportokat, a második csoport pedig amid (-CONH-) kötések tartalmazott. A III, IV és V vegyületek speciális szerkezettel rendelkeztek, ezek: a glicin diamid -CONH- $CH_2$ -CONH-, az alanin diamid -CONH-CH-Me-CONH- és a valin diamid -CONH-CH-CH-Me<sub>2</sub>-CONH-.



*Ábra 1 Potenciális energiafelületek tanulmányozásához felhasznált dupla forgatható  $sp^3$  liganddal rendelkező molekulák.*



*Ábra 2 Potenciális energiafelületek tanulmányozásához felhasznált dupla forgatható  $sp^2$  liganddal rendelkező molekulák.*

Az első két vegyület (I és II) esetén a forgó csoportok, melyek a központi metilén szénhez csatlakoznak, tetraédres csoportok. Ezzel ellentétben, az utolsó három vegyület sík és trigonális planáris szerkezetű forgó csoportokat tartalmaz.

Ezek a vegyületek (I–V) a potenciális energiafelületek növekvő komplexitását mutatják meg, melyek alapján megállapítható, hogy a bonyolultabb molekulaszervezet bonyolultabb matematikai függvény illesztését teszi szükségessé.

## 2.2 Függvényanalízis

A relatív energia ( $\Delta E$ ) a molekulák belső forgatásából származik, melyet kvantumkémiai módszerrel, B3LYP sűrűségfunkcionál elmélet segítségével számítottunk, 6-31G(d) bázisfüggvényekkel gázfázisban, a Gaussian09 szoftvercsomag segítségével.

A görbék, felületek és hiperfelületek  $15^\circ$ -os felbontásban  $[-\pi, \pi]$  intervallumon készültek a molekulák  $\phi$  és  $\psi$  szerinti torziós szögei alapján.

A molekulák belső rotációjának leírása véges Fourier-soron [1] alapszik, mely  $[-\pi, \pi]$  intervallumon periodikus függvény, ezért képes leírni a potenciális energiagörbék és -felületek periodikusságát. A Fourier-sor [1] általános formája a következő:

$$f(x) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos nx + b_n \sin nx) \quad [1]$$

ahol  $f(x)$  egy periodikus függvény  $[2\pi]$  intervallumban,  $a_0$  pedig a sorfejtés konstans tagja.

A függvényelemzés Matlab szoftvercsomag segítségével történt. A függvények illesztésére Levenberg–Marquardt-algoritmus segítségével került sor. Ez a nemlineáris legkisebb négyzetek módszere, egy lokális minimumkeresővel kombinálva. A nemlineáris legkisebb négyzetek módszere meghatározható egy nemlineáris egyenletként, vagy az együtthatók lineáris és nemlineáris kombinációjaként. A modell különösen érzékeny a kezdőpontokra.

### Potenciális energiagörbék illesztése

Legyen  $\Delta E$  a funkciós csoportok forgatásából származó relatív energia.

$\Delta E$  kibővíthető Fourier-sorrá:

$$\Delta E(\varphi) = a_0 + \sum_{n=1}^m (a_n \cos n\omega\varphi) \quad [2]$$

ahol  $a_0$  a sorozat konstans tagja,  $m$  a tagok száma, és  $\omega$  a jel alapfrekvenciája.

### Potenciális energiafelületek illesztése

Felületek esetén, minden felülethez meghatároztunk egy minimumfüggvény-készletet. Ez egy legfeljebb 6 tagú függvény, tehát egy  $6 \times 4 = 24$  tagú egyszerűsített két független változós Fourier-sor [3].

$$E_a(\varphi, \psi) = a_0 + \sum_{m=1}^6 (a_1 \cos m\omega\varphi + b_1 \cos m\omega\psi + a_2 \sin m\omega\varphi + b_2 \sin m\omega\psi) \quad [3]$$

ahol  $a_0$  a sorozat konstans tagja,  $m$  a tagok száma, és  $\omega$  a jel alapfrekvenciája.

A nagyobb pontosság érdekében a felismerhető kritikus pontokra Gauss-függvény [4] illesztését határoztuk meg.

$$E_b(\varphi, \psi) = \sum_{m=1}^9 A_m e^{-\left( \frac{c_\varphi(\varphi - \varphi_{0m})^2}{2\sigma_{\varphi m}^2} + \frac{c_\psi(\psi - \psi_{0m})^2}{2\sigma_{\psi m}^2} \right)} \quad [4]$$

ahol  $m$  a tagok száma,  $A$  az amplitúdó,  $\varphi_0$  és  $\psi_0$  határozzák meg a középpontját és  $\sigma_\varphi$  és  $\sigma_\psi$  a  $\varphi$  és  $\psi$  szerinti kiterjedését az ellipszoidnak.

Ezenkívül a szükséges koordinátatranszformációkhoz két független változós kiterjesztett Fourier-sorra [5] is szükség van:

$$E_c(\varphi, \psi) = \sum_{m=1}^6 f_1 \cos(m\omega\varphi + m\omega\psi) f_2 \cos(m\omega\varphi - m\omega\psi) + f_3 \cos(m\omega\varphi + m\omega\psi) f_4 \sin(m\omega\varphi - m\omega\psi) + f_5 \sin(m\omega\varphi + m\omega\psi) f_6 \cos(m\omega\varphi - m\omega\psi) + f_7 \sin(m\omega\varphi + m\omega\psi) f_8 \sin(m\omega\varphi - m\omega\psi) \quad [5]$$

ahol  $a_0$  a sorozat konstans tagja,  $m$  a tagok száma, és  $\omega$  a jel alaphérfrekvenciája.

### **Kritikus pontok meghatározása**

A kritikus pontok meghatározása matematikai analízis segítségével, első és második deriváltak meghatározásával történt.

### 3. Eredmények

**T 1. Az egyetlen torziós szöggel rendelkező szerves molekulák potenciális energiagörbéi páros Fourier-sorral illeszthetők.**

T 1.1. A szerkezeti bonyolultságtól függően az 1, 2 vagy 3 tagú páros Fourier-sor [2] megfelelőnek bizonyult az adott molekula leírásához.

**T 2. Minden konformációs potenciális energiafelület leírható egy nagy pontosságú többváltozós matematikai függvénnyel.**

T 2.1. Azon molekulák, melyek szimmetrikus forgatható csoportokat tartalmaznak (pl. propán), és melyeknek potenciális energiafelületei rendelkeznek az összes szimmetriatengellyel, leírhatók egy egytagú Fourier-sor lineáris kombinációjával [3].

T 2.2. Ha a molekula nagyobb (pl. pentán), a felület kevésbé lesz szimmetrikus, így az illesztőfüggvény is bonyolultabbá válik. A megfelelő pontosság eléréséhez szükség van Gauss-függvények [4] illesztésére is.

T 2.3. Ha a felületnek csak centrális szimmetriája van (pl. glicin diamid) vagy egyáltalán nincs semmilyen szimmetriája (pl. alanin diamid) szükség van egy aszimmetrikus korrekciós függvény bevezetésére, azaz egy elforgatott Fourier-sorra [5].

**T 3. A felületek kritikus pontjai meghatározhatók a függvényanalízis módszereivel.**

T 3.1. A maximumok, minimumok és az átmeneti állapotok meghatározhatók, és a minimumok és az átmeneti állapotok összekötésével felrajzolható a konformációs hálózat.

**T 4. Jelen disszertáció alapján elmondható, hogy egy flexibilis molekula esetén a potenciális energiafelületek vagy hiperfelületek jól leírhatók ezzel a függvényillesztési módszerrel. Ilyenek például a kisebb fehérjék, melyek számos belső kötés-rotációja lehetséges.**

T 4.1. Azonban a szükséges számítások exponenciálisan nőnek.

T 4.2. Egy pentapeptid esetén (pl. opiorphin) a számítási szükséglet túlmegegy azon, amit ma "big data"-nak hívunk.

### 3. Eredmények gyakorlati alkalmazhatósága

Jelen disszertáció egy új, nagy pontosságú módszer kifejlesztésének első lépése, mellyel a későbbiekben akár nagymolekulák teljes konformációs terét is le lehet írni.

A modell továbbfejlesztésével nagy pontosságú force field-ek kialakítása is lehetséges.

## Közlemények

**Anita Rágyanszki**, Attila Surányi, Imre G. Csizmadia, András Kelemen, Svend J. Knak Jensen, Selma Yarligan Uysal, Béla Viskolcz. Fourier type potential energy function for conformational change of selected organic functional groups. *Chem. Phys. Lett.* **599** (2014) **169–174**

Impakt Faktor: 1.99

**Anita Rágyanszki**, Klára Z. Gerlei, Attila Surányi, Imre G. Csizmadia, András Kelemen, Svend J. Knak Jensen, Béla Viskolcz. Big Data reduction by fitting mathematical functions A search for appropriate functions to fit Ramachandran surfaces. *Chem. Phys. Lett.* **625** (2015) **91-97**

Impakt Faktor: 1.99

János J. Szórád, Eszter P. Faragó, **Anita Rágyanszki**, Franco A. Cimino Prado, Béla Fiser, Michael C. Owen, Balázs Jójárt, Claudio A. Morgado, Milán Szőri, Svend J. Knak Jensen, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. Conformation change of opiorphin derivates. A theoretical study of the radical initiated epimerization of opiorphin. *Chem. Phys. Lett.* **626** (2015) **29–38**

Impakt Faktor: 1.99

Közlemények folyóiratban: 3

Halmazott impakt faktor: 5.97



## Konferencia részvételek

### Szóbeli prezentációk

**Anita Rágyanszki**, Attila Surányi, Imre G. Csizmadia, András Kelemen, Svend J. Knak Jensen, Béla Viskolcz. Analytical Functional Representation of Quantum Chemical energy curves and Surfaces. I. Innovation in Science Doctoral Student Conference. (Szeged, Hungary) May 2-3, 2014

**Anita Rágyanszki**, Attila Surányi, Imre G. Csizmadia, András Kelemen, Svend J. Knak Jensen, Béla Viskolcz. Functional Analyses of 2D Conformational Potential Energy Surfaces. KeMoMo-QSAR. (Szeged, Hungary) May 22-23, 2014

**Anita Rágyanszki**, Klára Z. Gerlei, Attila Surányi, András Kelemen, Svend J. Knak Jensen, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. Functional representation of Multidimensional Conformational Potential Energy Surfaces. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) June 17-20, 2014

Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, Tímea Tóth, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. 4D Analytical PEHS of L-Asparagine Diamide. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) June 17-20 2014

### Poszterprezentációk

Eszter Pongráczné Faragó, **Anita Rágyanszki**, Franco A. Cimino P., János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Balázs Jójárt, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. Radical Initiated Epimerization and Conformational Change of Opiorphin: A Theoretical Study. 3<sup>rd</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Smolenice Slovakia) 19– 22 June, 2013

János J. Szórád, Eszter P. Faragó, **Anita Rágyanszki**, Franco A. Cimino Prado, Béla Fiser, Michael C. Owen, Balázs Jójárt, Claudio A. Morgado, Milán Szőri, Svend J. Knak Jensen, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. A Theoretical Study of the Epimerization of Opiorphin Pentapeptide in the Presence of OH<sup>-</sup>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Redox System. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014

Joe Bedard, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. A Computational ab initio Study on the Thermodynamic Stability of the 45 Constitutional C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub> Isomers. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014

Keyue Chen, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. A Thermodynamic Study of Glycerol and Its 191 Isomers Using Computational Ab Initio Methods. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.

Zsolt Filákovics, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. A Theoretical Analysis on the Thermodynamic Stability of Various Constitutional Isomers of C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. A case study of tetrahydrofuran derivatives. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.

Kyungseop Lee, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. Theoretical stability assessment of isomers of C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub> with thermodynamic properties. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.

Li Jian Bin, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. An ab initio study on the thermodynamic properties of  $C_3H_6O_3$  isomers and its potential in synthetic and metabolic processes. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.

Ying Lu, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. A Theoretical Analysis on the Thermodynamic Stability of Various Constitutional Isomers of  $C_3H_2O_3$ . 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.

Hyemin Park, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. Ab initio Study on the Thermodynamic Stabilities of Isomers for  $C_2H_6O_3$ . 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.

Chaitnandanie Ramkissoo, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. Screening Constitutional Isomers of  $C_3H_2O_2$  for thermodynamic properties obtained from Systematic Ab initio calculations. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.

Zsófia Borbála Rózsa, Milán Szőri, János J. Szórád, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, Michael C. Owen, Béla Fiser. A theoretical analysis on the thermodynamic stability of various constitutional isomers of  $C_4H_8O_2$ . 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.

Dhiraj Sinha, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Rudiger Ettrich, Béla Viskolcz. An ab initio Study of Thermochemical Properties of  $C_4H_4O_2$  Isomers. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.

Daniel Y. Wang, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. Systematic Ab initio Study of all Constitutional Isomers of  $C_3H_8O_2$  Including Molecular Complexes. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.

XuanTing Xu, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. Ab initio study of the thermodynamic stability of  $C_3H_6O_2$  isomers. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.

Peiqi Yu, Gabriella Kaszap, Klára Z. Gerlei, **Anita Rágyanszki**, János J. Szórád, Béla Fiser, Michael C. Owen, Milán Szőri, Imre G. Csizmadia, Béla Viskolcz. Ab initio study of the thermodynamic stability of  $C_3H_4O_3$  isomers. 4<sup>th</sup> Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (Nové Hradý Czech Republic) 17– 20 June, 2014.