



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

**Sűrűségfüggvények alkalmazása
biomolekulákra és azok nemkovalens
kölsönhatásaira**

Ph. D. tézisfüzet

Szerző: Mezei Pál Dániel
Témavezető: Dr. Csonka Gábor István
egyetemi tanár

Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

2016

2.1. Bevezetés

Doktori kutatásom témavezetőm korábbi lépéseit követi a biológiailag jelentős molekuláris kölcsönhatások pontos, precíz és hatékony modellezésének irányában magasszintű hullámfüggvény és sűrűségfunkcionál módszerek segítségével. A téma jelentősége azon a megállapításon alapszik, hogy az immunrendszer felismerőképessége speciális glikoproteinek kötődésével magyarázható. Kérdés, hogy a fehérje felületén lévő cukorantenna hogyan befolyásolja a fehérje konformációját? Ebben a dolgozatban kiszélesítjük a kutatásainkat egy másik biológiailag nagyon fontos felismerési folyamatra, melyben a metil-DNS-kötő fehérjék kapcsolódnak egy metilezett DNS szakaszhoz, és így szabályozzák a gének kifejeződését. A téma jelentősége abból ered, hogy a DNS metilezettségi mintázatának megváltozása központi szerepet játszik a rák és egyéb epigenetikai betegségek kialakulásában. A magasszintű hullámfüggvény és sűrűségfunkcionál módszerek mélyreható betekintést nyújtanak azokba a mechanizmusokba és kölcsönhatásokba, melyek a felismerési folyamatot vezérlik.

Mindenekelőtt szükségünk van egy elméleti módszerre, mely kielégítően pontos és hatékony a nagyobb méretű, biológiailag fontos rendszerekre. Ehhez szükség van kisebb modell rendszerekre nagy pontosságú és rendkívül drága referencia energiákkal és egyensúlyi geometriákkal. A sokkal kevésbé drága módszereket ezekhez a referencia energiákhoz viszonyítva teszteljük, majd kiválasztjuk a megfelelő módszereket a molekuláris kölcsönhatások számítására, és igazoljuk ezek alkalmazhatóságát. Gyakran nem tudunk kellően pontos és hatékony módszert találni. Ezekben az esetekben új módszertant dolgozunk ki. Szükség esetén módosítunk a tesztsorokon, vagy újakat fejlesztünk ki. A legjobb módszereket alkalmazzuk az *O*-glikozilált glikopeptid modell szerkezetek konformációs terének számítására, valamint a DNS-fehérje kölcsönhatási felület szerkezetének és energetikájának elemzésére metil-DNS-kötő fehérje – metil-DNS komplex modell szerkezetekben. Végül magyarázatot adunk arra, hogy az *O*-glikoziláció hogyan befolyásolja a fehérje szerkezetet immun felismerési folyamatokban, illetve hogyan működik a metil-DNS felismerés az epigenetikai folyamatokban.

2.2. Irodalmi háttér

Az *O*-glikozidos kapcsolatot korábban mágneses magrezonancia spektroszkópiái (NMR) mérésekből származó megkötésekkel vagy azok nélkül molekula mechanikai (MM) módszerekkel és kvantum kémiai (QM) módszerekkel vizsgálták. A gázfázisú geometriaoptimalások intramolekuláris hidrogénkötéseket mutattak az első monoszacharid egységen és ennek az acetamido csoportja és a peptid gerinc között [1]. Az explicit vízmolekulákkal végzett geometriaoptimalások „víz zsebeket” fedtek fel az első monoszacharid egységen és „víz hidakat” az acetamido csoport és a peptid gerinc vagy a szomszédos hidroxil csoport között [2]. Az metil-CpG-kötő domén fehérjék metil-CpG felismerését mutációs, NMR spektroszkópiás, valamint MM és QM módszerekkel vizsgálták. A felismerésben számos nagymértékben konzervált aminosav oldallánca játszik kulcs szerepet. A legfontosabb: két arginin, melyek oldalláncukkal kötődnek a metil-CpG motívum két guaninjához. Kation- π kölcsönhatásról is beszámoltak a két guanidinium csoport és a két citozin között [3]. A természet preferenciáját a metilezett DNS-hez a fehérje felületén lévő „hidrofób zsebekkel” magyarázták. Továbbá fontos szerkezeti vízmolekulákat azonosítottak a kölcsönhatási felületen röntgen diffrakciós (XRD) módszerrel [4].

A fent említett biomolekulákban lévő nemkovalens molekuláris kölcsönhatások pontos és hatékony számításához először tesztelni kell a rendelkezésre álló sűrűségfüggő módszereket reprezentatív szerves és biomolekuláris teszt sorokon. Egy érdekes probléma az anion- π kölcsönhatások, melyeket csak nemrég fedeztek fel biológiai rendszerekben. Ennek kapcsán egy 20 kettős anion- π és 30 hármas π -anion- π komplexekből álló teszt sorot javasoltak Møller-Plesset másodrendű perturbációs elméletből (MP2) származó referencia energiákkal [5] kis bázissal és counterpoise korrekcióval a bázis szuperpozíciós hiba javítására. A bázis szuperpozíció azonban gyakran éppen gyorsítja a konvergenciát, és a counterpoise korrekció általában túlkorrigál [6] és nagyobb hibákat eredményez, mint az eredeti bázishiba. Továbbá az MP2 módszer egy véges rendű perturbatív sorral kezeli az elektron korrelációt, ezért képtelen megragadni a diszperziós kölcsönhatás nempárszerinti viselkedését.

A direkt random fázis közelítés (dRPA vagy RPA) potenciálisan jól teljesíthet a nemkovalens molekuláris kölcsönhatásokra, mert végtelen rendig tartalmazza az MP2-szerű perturbatív direkt tagokat a kétszeres gerjesztések szintjén. Így képes megragadni a diszperziós kölcsönhatások nempárszerű viselkedését. A dRPA korrelációs energiának azonban van néhány hátránya: például a nagyon lassú konvergenciája a bázis méretének

növekedésével. Ennek a lassú konvergenciának a figyelembe vételére különböző teljes bázis (CBS) extrapolációs technikákat javasoltak az irodalomban. A leggyakrabban használt technika inverz köbös konvergenciát feltételez [7], azonban ez a feltételezés csak nagyon kis molekulákon végzett tanulmányokon alapul. Egy másik jólismert probléma, hogy az RPA korreláció önkölcsönhatási hibája [8] elrontja az RPA kölcsönhatási energiákat töltéstranszfer komplexek esetében. A szemi-lokális funkcionálok önkölcsönhatási vagy delokalizációs hibájának tesztelésére a DARC tesztsort javasolták az irodalomban [9], mely 14 mono-, bi- és triciklusos termékre vezető Diels-Alder reakció referencia energiáit és geometriáit tartalmazza. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a képződő nemkovalens elektronsűrűség átlapolásokban fellépő önkölcsönhatási hiba endoterm hibát eredményez a reakció energiákban. A legegyszerűbb módja e hiba javításának a szemi-lokális kicserélődés keverése egzakt kicserélődéssel globális hibrid funkcionálokban [10].

Hivatkozások

1. Csonka, G. I.; Schubert, G. A.; Perczel, A.; Sosa, C. P.; Csizmadia, I. G. *Chemistry* **2002**, *8*, 4718–4733.
2. Corzana, F.; Busto, J. H.; Jiménez-Osés, G.; Asensio, J. L.; Jiménez-Barbero, J.; Peregrina, J. M.; Avenoza, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14640–14648.
3. Zou, X.; Ma, W.; Solov'yov, I. A.; Chipot, C.; Schulten, K. *Nucleic Acids Res.* **2012**, *40*, 2747–2758.
4. Ho, K. L.; McNae, I. W.; Schmiedeberg, L.; Klose, R. J.; Bird, A. P.; Walkinshaw, M. D. *Mol. Cell* **2008**, *29*, 525–531.
5. Garau, C.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Russo, N.; Deyà, P. M. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 3012–3018.
6. Mentel, Ł.; Baerends, E. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 252–267.
7. Eshuis, H.; Furche, F. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 084105.
8. Mori-Sánchez, P.; Cohen, A. J.; Yang, W. **2009**, *4*.
9. Johnson, E. R.; Mori-Sánchez, P.; Cohen, A. J.; Yang, W. *J. Chem. Phys.* **2008**, *129*, 204112.
10. Perdew, J. P.; Ruzsinszky, A. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 3688–3703.

2.3. Számítási módszerek

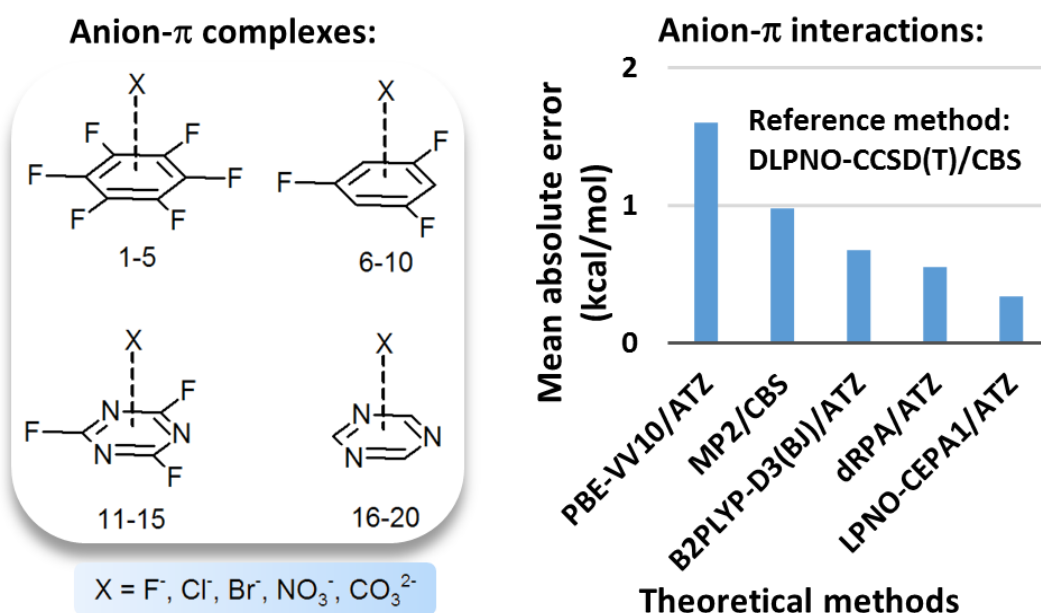
Az egyszeres, kétszeres és perturbatív háromszoros gerjesztéseket tartalmazó csatolt klaszter (CCSD(T)) módszer a főcsoporti termokémia legmegbízhatóbb viszonyítási alapjának bizonyult. A számítások felgyorsíthatók a domén-alapú lokálpár természetes pálya (DLPNO) módszerrel jelentős pontosságvesztés nélkül a relatív energiákban. Egy gyorsabb, de valamivel kevésbé pontos megközelítés a csatolt elektronpár közelítés (CEPA), mely lényegében egy méret-extendív változata az egyszeres és kétszeres gerjesztéseket tartalmazó konfigurációs kölcsönhatás (CISD) módszernek. A számítások felgyorsíthatók a lokálpár természetes pálya (LPNO) módszerrel a korrelációs energia legnagyobb részének megőrzése mellett. Egy sokkal kvalitatívabb megközelítés a szimmetria-adaptált perturbáció elmélet (SAPT). Eszerint a két molekula közötti kölcsönhatási energia felbontható kicserélődési, elektrosztatikus, indukciós és diszperziós tagokra.

A szemi-lokális sűrűség funkcionál módszereknek (pl. PBE) két jólismert hibája van: a delokalizációs és a diszperziós hiba. A hibrid funkcionálok (PBE0, B3LYP, ω B97X-D) megpróbálják csökkenteni a delokalizációs hibát az egzakt és szemi-lokális kicserélődés keverésével és ezáltal az elektronfelhő kompaktabbá tételével. A hiányzó diszperziós kölcsönhatásokat általában empirikus diszperziós korrekciókkal közelítik molekula mechanikai szinten atomi párkölcsönhatások segítségével (pl. D2, D3, D3(BJ)), vagy sűrűségfunkcionál elméleti szinten nemlokális diszperziós korrekciókkal (pl. VV10). Más megközelítések flexibilis szemi-lokális vagy hibrid funkcionál formákat használnak sok állítható paraméterrel (pl. M06L, M06-2X), vagy dupla hibrid formát részleges másodrendű perturbatív korrelációval (pl. B2PLYP, PWPB95). Azonban az ilyen funkcionálok is igényelnek némi diszperziós korrekciót.

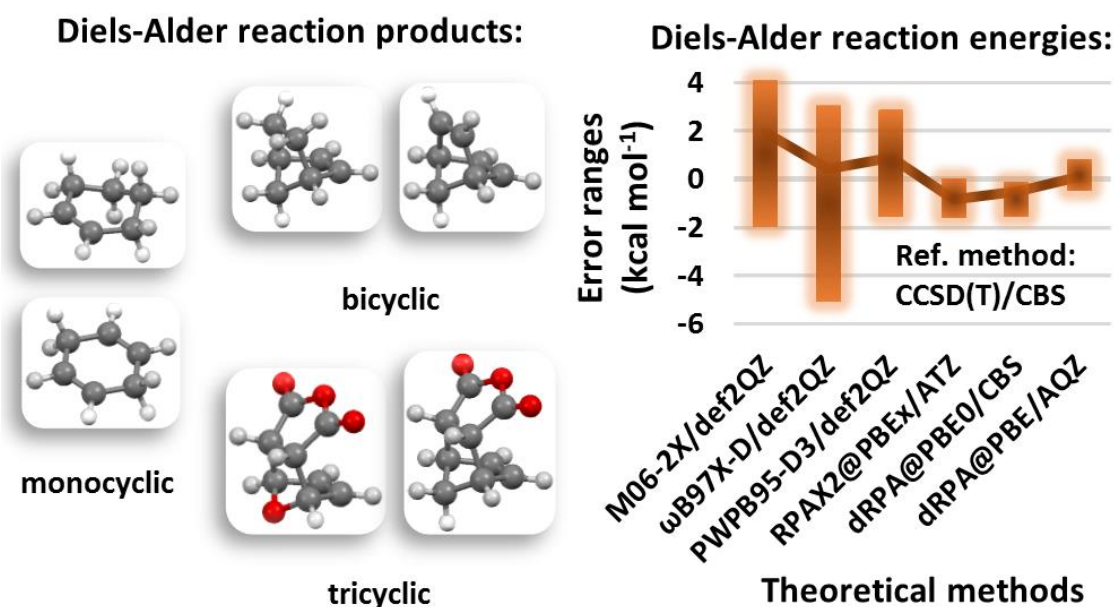
A dRPA egy hatékony módszer nemkovalens kölcsönhatásokra. A dRPA energia számítható önkonzisztens Hartree-Fock (HF) vagy sűrűségfunkcionál referencia pályákat használva. A másodrendű árnyékolt kicserélődés (SOSEX) módszer az RPA önkorrelációs hibáját korrigálja MP2-szerű perturbatív kicserélődési tagok figyelembe vételével, azonban gyakran alul becsüli a hosszútávú korrelációt. Az RPAX és RPAX2 módszerek egzakt kicserélődési kernelt használnak, de ezek jelentősen drágábbak.

2.4. Eredmények

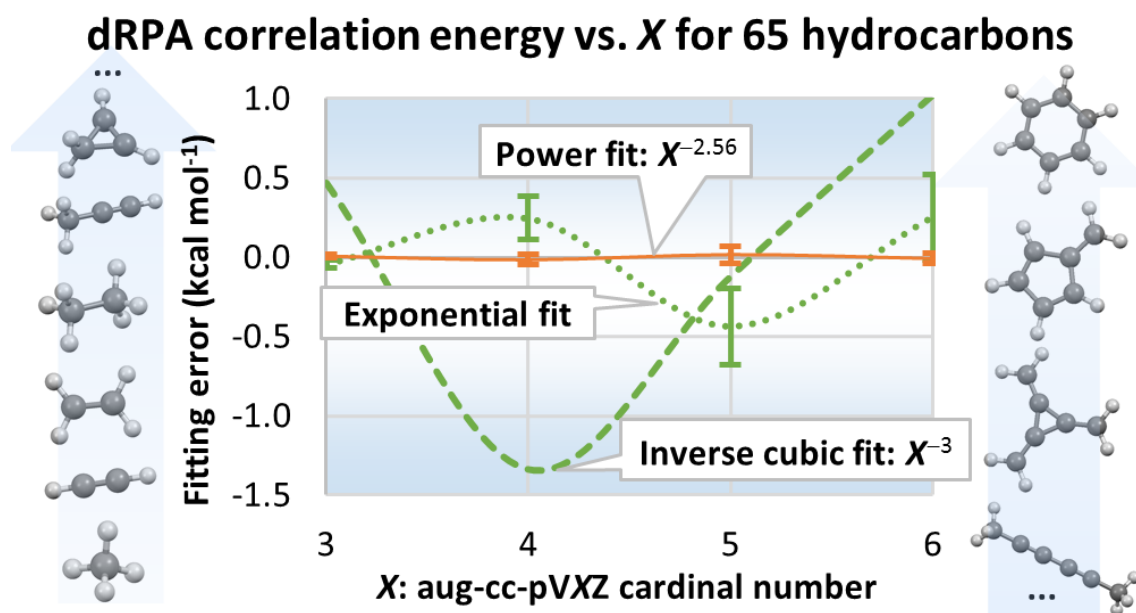
Az anion- π komplexek korábbi MP2 referencia energiáit lecseréltük nagy pontosságú, teljes bázis (CBS) extrapolált DLPNO-CCSD(T) energiákra. Az új referencia módszer megbízhatóságát aug-cc-pVTZ (ATZ) bázist használó, független LPNO-CEPA számításokkal erősítettük meg. Elvégeztük a kettős komplexek kölcsönhatási energiájának felbontását, és arra a következtetésre jutottunk, hogy a legjelentősebb hozzájárulást a kicserélődési taszítás és az elektrosztatikus vonzás adják, de az indukciós és a diszperziós kölcsönhatások sem elhanyagolhatók. Kimutattuk, hogy a hatékony diszperzió korrigált módszerek túlbecsülik a kölcsönhatásokat, így rosszak anion- π komplexekre. A dRPA és RPAX módszerek pontos kölcsönhatási energiákat szolgáltatnak. Az MP2 módszer kissé túlbecsüli, a SOSEX módszer kissé alulbecsüli a kölcsönhatásokat. Ezek után pontos referencia kölcsönhatási energiákat számítottunk a π -anion- π' komplexekre a dRPA módszerrel. Az eltérések a kölcsönhatások meghatározott nem-összeadhatóságától azt mutatják, hogy a PBE-VV10 módszer jelentősen túlbecsüli, a B2PLYP-D3(BJ) módszer kissé túlbecsüli az indukciót.



Elemeztük a különböző szinteken lévő közelítő sűrűségfukcionálok hibáit a DARC tesztosron. A szemi-lokális funkcionálok nagy endoterm hibákat mutattak, főként a triciklusos termékekre vezető reakcióknál. Eredetileg a DARC tesztosrt a szemi-lokális funkcionálok delokalizációs hibájának mérésére javasolták. A delokalizációs hiba ellensúlyozására különböző egzakt kicserélődési arányokat teszteltünk a PBE globális hibrid formában. Az eredményeink azt mutatják, hogy a szemi-lokális funkcionálok hibáit nem lehet teljesen ellensúlyozni a globális hibrid formában, mert a növekvő egzakt kicserélődési arány csak egyszerűen eltolja a reakció energiákat az exoterm irányba egy konstanssal, ami egy másik hibaforrás jelenlétére utal. Ezt a hibaforrást a hiányzó intramolekuláris diszperziós kölcsönhatás formájában azonosítottuk. Elemeztük a def2-QZVP bázissal (def2QZ) számított, diszperziós kölcsönhatást is figyelembe vevő M06-2X, ω B97X-D és PWPB95-D3 eredményeket. Ezek a módszerek azonban nem képesek teljes mértékben kijavítani a diszperziós hibát. A nem-önkonzisztens dRPA módszerek a reakció energiákat pontosabban írják le. Azonban a diffúzabb PBE elektronsűrűség használata (dRPA@PBE) endoterm hibát eredményez a nemkovalens átlapoló régiókban megnövekedett kicserélődési taszítás miatt. A kompaktabb PBE0 elektronsűrűség (dRPA@PBE0) csökkentette az átlapolásokat és a kicserélődési taszítási energiát, de alulbecsülte a diszperziós energiát. A PBE kicserélődési referencián kifejtett, drágább RPAX2 módszer figyelemre méltóan jó eredményeket adott. Észrevettük, hogy a dRPA@PBE és RPAX2@PBEx módszerek kis endoterm hibái elég szisztematikusak ahhoz, hogy jól lehessen ellensúlyozni egy exoterm bázishibával.

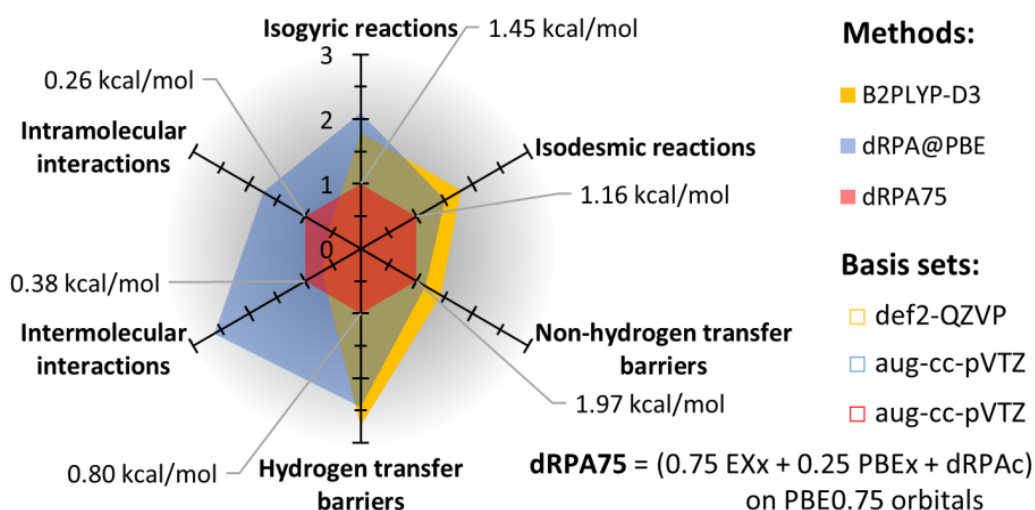


Ahogy korábban említettük, a dRPA korrelációs energiának vannak kiváló tulajdonságai, de a bázis konvergenciája nem volt megfelelően megoldva az irodalomban. Ezért kifejlesztettünk egy pontos extrapolációs képletet a korrelációs energiára 65 szénhidrogént figyelembe véve CH₄ és C₆H₆ összegképlet között. A teszt sor telített, telítetlen, lineáris, elágazó, ciklikus és aromás izomereket tartalmazott, melyek geometriája a NIST adatbázisban elérhető volt. Korreláció-konzisztens aug-cc-pVXZ (röviden AXZ) bázisokra kimutattuk, hogy a dRPA korrelációs energia a növekvő bázis kardinális számmal (X) lassabban konvergál a korábban feltételezett inverz köbös képletnél. A konvergenciát inkább egy -2.56-os kitevőjű hatványfüggvény írja le. Az elemzésünk szintén felfedte, hogy a konvergencia függ a molekulák atomi összetételétől, vagy szerkezetétől. Kimutattuk, hogy a nagyon drága A6Z/A5Z kétpontos bázis extrapolációs séma pontossága elérhető egy kevésbé drága, A5Z és AQZ bázisokat használó extrapolációs sémával és az összegképleten alapuló korrekciókkal. E pontosság elérésére kidolgoztunk továbbá egy még sokkal kevésbé drága, AQZ és ATZ bázisokat használó kétpontos extrapolációs sémát és a molekulában lévő szénatomok hibridállapotát is figyelembe vevő korrekciót.



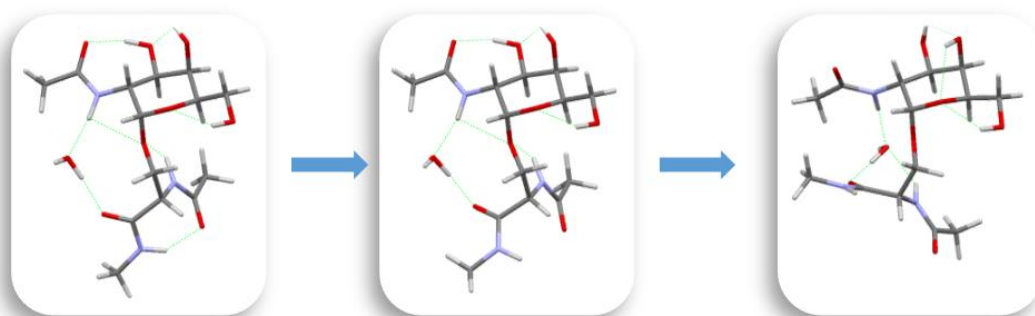
Nagy kihívás egy hatékony módszert fejleszteni, mely egyszerre szolgáltat pontos nemkovalens kölcsönhatási energiákat, reakció energiákat és aktiválási gátakat. Csak a rendkívül drága CCSD(T)/CBS módszer ismert, ami kielégíti ezeket a követelményeket. A dRPA módszer helyesen le tudja írni a nemkovalens kölcsönhatásoknál fontos többtest hatásokat, és nagyon hatékonyan lehet implementálni. De a dRPA módszer reakció energiákra és aktiválási gátakra vonatkozó teljesítőképessége még javításra szorul. Rájöttünk, hogy a dRPA korreláció nagyon jól működik 75% egzakt kicserélődéssel számolt PBE hibrid pályákon (PBE0.75). Kimutattuk két kisméretű és reprezentatív, szénhidrogének reakció energiáját és hidrogéntranszfer aktiválási gátakat tartalmazó teszt sor segítségével, hogy a PBE0.75 kicserélődési energiája a dRPA@PBE0.75 korrelációs energiájával együtt alkalmazva (dRPA75) kielégítő eredményeket adhat akár az ATZ bázissal is. Majd teszteltük a dRPA75 módszert számos pontosan ismert reakció energián, aktiválási gáton és nemkovalens kölcsönhatási energián. A dRPA75 nagyobb pontossággal bír nemkovalens intra- és intermolekuláris kölcsönhatásokon, mint a PBE pályákon számított nem-önkonzisztens dRPA. Továbbá pontosabb reakció energiákat és aktiválási gátakat szolgáltat, mint a standard dRPA és diszperzió korrigált dupla hibrid módszerek. Az atomizációs energiákban lévő relatív hibák kimutatták, hogy a dRPA75 módszer nagyon szisztematikus és hatékonyan korrigálható például atomi korrekciókkal.

Mean absolute errors relatively to dRPA75

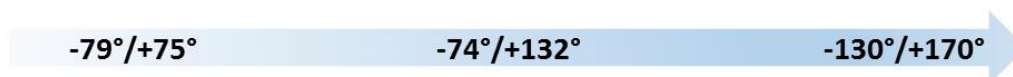


Az *O*-glikozidos kapcsolatot egy kétoldalról metil csoportokkal lezárt és az oldalláncon 2-acetilamino-2-dezoxi- α - vagy - β -D-galakto- vagy -mannopiranozóval glikozilált szerin reziduummal modelleztük. A geometriaoptimalásra és termikus korrekciókra B3LYP módszert alkalmaztunk polarizált 6-31G(2df,p) bázissal. Az elektron energia számítására dRPA75 és dRPA@PBE0 módszereket alkalmaztunk közepesen nagy (aug)-cc-pVTZ(-f,-d) bázissal. A hidratációt egy explicit szerkezeti vízmolekulával vettük figyelembe. A konformációs tér elemzése a korábbi feltételezésekkel ellentétben kimutatta, hogy az acetamido csoport és a peptid gerinc közötti közvetlen hidrogénkötés kevésbé valószínű, és az acetamido csoport szabadon elfordulhat egy energetikailag egyenrangú hidrogénkötési mintázat mellett. A glikozidos kapcsolatot inkább sztérikus hatások és „víz hidak” merevítik. A hidratációs folyamat során egy vízmolekula beépül a szerkezetbe, megváltoztatja a hidrogénkötési mintázatot és a konformációt. A hidratált szerkezetben a peptid gerinc inkább kiterjedtebb random hurkokban van jelen, mint a kompaktabb γ_L -kanyar, PPII hélix vagy β -redő másodlagos szerkezetekben.

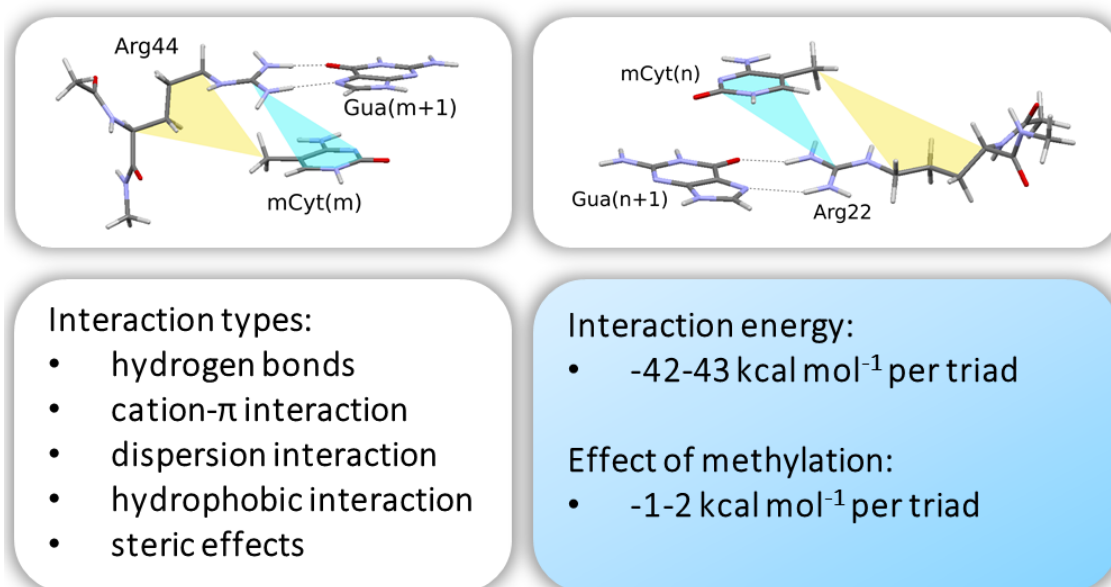
Structural water in *O*-glycosidic linkage:



Peptide backbone torsion angles ϕ/ψ :



A metil-CpG-kötő domén fehérjék és metilezett DNS között fellépő kölcsönhatásokat két modell segítségével vizsgáltuk. Az első modell egy metilezett vagy nem-metilezett citozint, egy guanint és egy hidrogénatomokkal kétoldalról lezárt arginin reziduumot tartalmazott. A geometriaoptimalásra M06L módszert alkalmaztunk kisméretű 6-31G(d) bázissal. Az elektron energia számítására MP2 módszert alkalmaztunk közepes méretű def2-TZVP(-f) bázissal és sűrűség illesztéssel. Az optimalás során fokozatosan növelve a fehérje oldalláncainak, a DNS dupla hélixnek és a peptid gerincnek a flexibilitását rendre megerősödtek a hidrogénkötések, kation- π kölcsönhatások és a diszperziós kölcsönhatások. A második modell két-két metilcitozint, guanint, és egy-egy metil csoporttal lezárt guanidinium és karboxil csoportot tartalmazott. A geometriaoptimalásokra és termikus korrekciókra B3LYP módszert alkalmaztunk kisméretű 6-31G(d) bázissal. Az elektron energia számítására dRPA75 és dRPA@PBE0 módszereket alkalmaztunk közepesen nagyméretű (aug)-cc-pVTZ(-f,-d) bázissal. A hidratációt különböző számú explicit vízmolekulával vettük figyelembe. E számítások felfedték, hogy a hidrofób kölcsönhatásnak van a legnagyobb hozzájárulása a kölcsönhatási szabadentalpiához, és e hatás beforgatja az arginin oldalláncokat a hidrogénkötő pozícióba. Az eredményeink azt mutatják, hogy a fehérje transzlációja a DNS kettős hélix mentén sztérikusan gátolt az arginin oldalláncok és a metilcitozinok metil csoportjai közötti kontaktus által. Ez alátámasztja a fehérje DNS mentén történő mozgására javasolt „hopping” mechanizmust.



2.5. Tézispontok

- I. Bizonyítottuk, hogy az anion- π kölcsönhatásokra az irodalomban használt MP2 kölcsönhatási energiák alkalmatlanok referenciának, ezért a hibás MP2 referencia energiákat pontos DLPNO-CCSD(T)/CBS kölcsönhatási energiákra cseréltük a kettős komplexeknél. Ez alapján a pontos és hatékony dRPA módszert javasoltuk TZ bázissal a szemi-lokális sűrűségfunkcionál módszerek tesztelésére hármas π -anion- π' szendvics és nagyobb komplexekre. A kölcsönhatási energia SAPT felbontása kimutatta, hogy a kicserélődési taszítás és az elektrosztatikus vonzás a legjelentősebb tagok a kölcsönhatási energiában, de az indukciós és diszperziós komponensek sem elhanyagolhatók.[S1]
- II. Cáfoltuk azt az irodalmi állítást, hogy a DARC reakció energia tesztsor alkalmas lenne a szemi-lokális sűrűségfunkcionál módszerek önkölcsönhatási hibájának tesztelésére, mivel a nagy endoterm hiba eredete a hiányzó nemkovalens intramolekuláris diszperziós kölcsönhatás. Kimutattuk, hogy az egzakt kicserélődéssel történő hibridizáció egyszerűen eltolja a számított reakció energia hibákat egy konstanssal az exoterm irányba, így bár növeli a pontosságot, a precizitáson nem változtat. Kimutattuk, hogy a hibridizáció és az *a posteriori* VV10, D2, D3 diszperziós korrekciók nem képesek visszaadni a referencia reakció energiákat kémiai pontossággal és kielégítő precizitással, míg a hatékony dRPA módszer képes erre mérsékelt számítási igénnyel.[S2]
- III. Kimutattuk szénhidrogénekre, hogy a dRPA korrelációs energia számottevően lassabban konvergál a bázismérettel, mint az irodalomban korábban feltételezett inverz köbös függvény. Optimáltuk a hatvány függvény kitevőjét különböző szénhidrogénekre, és úgy találtuk, hogy a dRPA korrelációs energia konvergenciája nem írható le egy univerzális kitevővel. Kizártuk az exponenciális bázis konvergencia lehetőségét is. Kidolgoztunk különböző képleteket, melyekkel meg lehet jósolni a bázis konvergencia kitevőjét a szénhidrogének szerkezete alapján. Ez általánosítható nagyméretű molekulákra is. Kidolgoztunk egy nagyon hatékony QZ/TZ teljes bázis extrapolációs eljárást, mely a 6Z/5Z extrapolációval összemérhető eredményeket ad.[S3]
- IV. Kifejlesztettünk egy egyedi dRPA alapú duális hibrid módszert (dRPA75), mely két szinten van hibridizálva. A referencia pályákhoz nemkonvencionális módon 75% egzakt kicserélődést használ a PBE funkcionállal hibridizálva a dRPA korreláció és a PBE hibrid kicserélődés számára. A dRPA75 módszer kiegyensúlyozottan teljesít nemkovalens kölcsönhatásokra, valamint sokkal pontosabb és precízebb töltéstranszfer kölcsönhatási energiákra, mint a többi dRPA változat és a dupla hibrid módszerek. Pontos és precíz eredményeket kaptunk a dRPA75 módszerrel az öt homodezmotikus reakció osztályra és különféle aktiválási gátakra is. Továbbá kidolgoztunk egy korrekciós módszert a dRPA atomizációs energiákra, mellyel pontos szénhidrogén atomizációs energiák nyerhetőek.[S4]
- V. Kidolgoztunk egy módszertant a glikoproteinek *O*-glikozidos kapcsolata energetikájának pontos számítására. Kiszámítottuk a konformációs tér energiáját α - és β -Gal- vagy -ManNAc-Ser modell szerkezetekben. A legalacsonyabb energiájú konformerek többfajta hidrogénkötési mintázatot mutattak az első monoszacharid

egységen, mely meghatározza az acetamido csoport orientációját. Kulcsfontosságú hidrogénkötéseket azonosítottunk az acetamido csoport és a peptid gerinc között, melyek a glikozidos oxigénatomon keresztül merevítik a glikopeptid kapcsolatot gázfázisban. Kiszámítottuk továbbá a hidratációs folyamat során végbemenő konformációs és energetikai változásokat egy explicit szerkezeti vízmolekula segítségével. Ez azt mutatta, hogy a peptid gerinc egy kinyújtottabb random tekercses szerkezetet preferál az irodalomban javasolt kompaktabb másodlagos szerkezetek helyett.[S5]

VI. Kidolgoztunk egy módszertant a metil-CpG-kötő domén fehérjék metil-CpG felismerése energetikájának pontos számítására. Kiszámítottuk a metil-DNS – MBD fehérje modell komplexek szupramolekuláris szerkezetét, mely felfedte a molekuláris egységek eltérő flexibilitását és a sztérikus gátlást a fehérje DNS kettős hélixen való elcsúszására. Kiszámítottuk a felismerési folyamat termodinamikáját különböző számú explicit szerkezeti vízmolekulák segítségével. Ez azt mutatta, hogy a DNS citozin metilezettség és az MBD arginin oldallánc közötti hidrofób kölcsönhatások nagyban hozzájárulnak a felismeréshez az arginin oldalláncok a szomszédos guanin reziduumokhoz való irányításával.[S6]

2.6. Alkalmazhatóság

A számított nagy pontosságú DLPNO-CCSD(T)/CBS anion- π kölcsönhatási energiák alkalmazhatóak sűrűségfüggő módszerek teszteléséhez. A sokkal hatékonyabb, de kissé kevésbé pontos dRPA/ATZ módszer alkalmazható nagyobb anion- π rendszerekre is.

Az új teljes bázis extrapolációs technika közvetlenül alkalmazható a szénhidrogén kémia területén a dRPA korrelációs energia bázishatárra történő hatékony extrapolációjára. E módszer felhasználható a vegyületek szélesebb körében is dRPA CBS extrapolációs sémák kifejlesztésére. A korrigált atomi energiák módszer közvetlenül alkalmazható a szénhidrogén kémia területén nagy pontosságú atomizációs energiák számítására.

Az új dRPA75 módszer alkalmazható a szerves és biomolekuláris kémia területén a reakció energiák, aktiválási gátak és nemkovalens kölcsönhatási energiák pontos, hatékony és megbízható számítására. E módszert nagyon hatékonyan implementálták az MRCC kvantum kémiai szoftverben, mely szabadon hozzáférhető az interneten. Számos magyar, német, tájféldi, japán, ausztrál és amerikai csoport kezdte használni ezt a módszert.

A glikozidos kapcsolatra kidolgozott új módszertan alkalmazható a továbbiakban az első és második monoszacharid alegység közötti kölcsönhatások pontos számítására és a legalacsonyabb energiájú konformációk kiválasztására a glikozidos magban. A metil-CpG felismerésre kidolgozott új módszertan alkalmazható a továbbiakban a kölcsönhatási felület egy kiterjedtebb modelljére is.

2.6. Publikációk, előadások

Kulcsfontosságú publikációk:

- S1 Mezei PD, Csonka GI, Ruzsinszky A, Sun J (2015) Accurate, Precise, and Efficient Theoretical Methods To Calculate Anion- π Interaction Energies in Model Structures. *J Chem Theory Comput* 11(1):360–371. doi: 10.1021/ct5008263 (IF=5.498; ID=5)
- S2 Mezei PD, Csonka GI, Kállay M (2015) Accurate Diels–Alder Reaction Energies from Efficient Density Functional Calculations. *J Chem Theory Comput* 11(6):2879–2888. doi: 10.1021/acs.jctc.5b00223 (IF=5.498; ID=3)
- S3 Mezei PD, Csonka GI, Ruzsinszky A (2015) Accurate Complete Basis Set Extrapolation of Direct Random Phase Correlation Energies. *J Chem Theory Comput* 11(8):3961–3967. doi: 10.1021/acs.jctc.5b00269 (IF=5.498; ID=3)
- S4 Mezei PD, Csonka GI, Ruzsinszky A, Kállay M (2015) Construction and Application of a New Dual-Hybrid Random Phase Approximation. *J Chem Theory Comput* 11(10):4615–4626. doi: 10.1021/acs.jctc.5b00420 (IF=5.498; ID=4)
- S5 Mezei PD, Csonka GI (2015) Unified picture for the conformation and stabilization of the O-glycosidic linkage in glycopeptide model structures. *Struct Chem* 26(5-6):1367–1376. doi: 10.1007/s11224-015-0666-9 (IF=1.837)
- S6 Mezei PD, Csonka GI (2016) Mechanism of methyl-DNA recognition by methyl-CpG-binding domain proteins. (beküldve)

Egyéb publikációk:

- S7 Perdew JP, Sun J, Ruzsinszky A, Mezei PD, Csonka GI (2016) Why Density Functionals Should Not Be Judged Primarily by Atomization Energies. *Period Polytech Chem Eng* 60(1):2-7. doi: 10.3311/PPch.8356 (IF=0.296; ID=1)

Előadások:

1. Mezei PD, Csonka GI: Pontos, precíz és hatékony elméleti módszerek az anion- π kölcsönhatási energiák számítására modell szerkezetekben. Oláh György Doktori Iskola Konferenciája, 2015/02/05, Budapest, szóbeli előadás.
2. Mezei P D, Csonka GI: Accurate calculation of Diels-Alder reaction energies: The role of intramolecular interactions. KeMoMo-QSAR Symposium, 2015/05/14-15, Szeged, szóbeli előadás.
3. Mezei PD, Csonka GI: Construction and Application of a New Dual-Hybrid Random Phase Approximation. 16th International Conference on Density Functional Theory and its Applications, 2015/08/31-09/04, Debrecen, poszter prezentáció.