

Átmenetifémek a (bio)katalízisben: Hogyan segít a számításhoz kémia?

OLÁH Julianna,* KFOURY Joseph

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,
Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék, Műegyetem rkp. 3., 1111 Budapest*

1. Bevezetés

Az átmenetifém katalízis kiemelt szerepet játszik a modern kémiában, a vegyiparban és az élőlényekben is. Az enzimek 40%-a tartalmaz fém kofaktort, amelyek közül a magnéziumot és cinket követően a vas a leggyakrabban előforduló fémion.¹ A vas: számos oxidációs formájával kulcsszerepet játszik többek között az oxidoreduktázok működésében, az elektrontranszport lánc fehéjében, és a gázok érzékelésében. A hemcsoport részeként, hisztidinhez kapcsolódva a hemoglobin és mioglobin központi ionja, s gondoskodik az emberi (és legtöbb magasabbrendű) szervezet oxigénellátásáról, a citokróm P450 enzimekben az oxigén aktiválásáról, biztonságos környezetet teremtve az élőlények oxidációs reakcióinak.

A vasat és különböző formáit az iparban is elterjedten alkalmazzák katalizátorként, elegendő a Haber-Bosch folyamatra gondolnunk, amely több mint 100 éve meghatározza az egyik legfontosabb ipari nyersanyag, az ammónia előállítását. Várható a vas további térnyerése az iparban: intenzív kutatások irányulnak arra, hogy a hagyományos eljárásokban használt ritka és toxikus elemeket (ródiom, irídium, ruténium és platina) földön nagymennyiségben előforduló elemekkel, pl. vassal és rézzel helyettesítsék, amely fontos előrelépés lenne a fenntartható és zöld ipari eljárások elterjedésében.

Jelen közleményben a BME Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén működő Számítási Bioszervetlen Kémia csoport munkájából szeretnénk ízelítőt adni. Kizárólagosan számítási kémiai módszereket használunk, s többségében átmenetifémeket tartalmazó rendszereket vizsgálunk. Szeretnénk megérteni működésüket, szerkezetüket, s az ezeket befolyásoló faktorokat. Foglalkozunk metalloenzimokkal, valamint biomimetikus komplexekkel, spinváltó vegyületekkel, valamint Bakó Imrével folytatott együttműködésünk keretében biomolekulák hidrátburkát is örömmel vizsgáljuk.

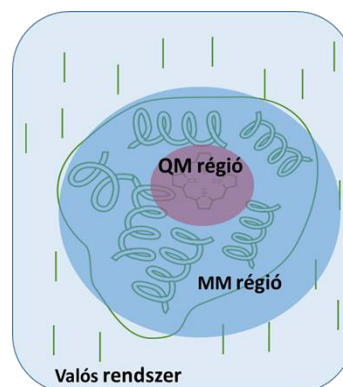
2. Felhasznált módszerek

Nagyon sokféle rendszer szerepel érdeklődésünk központjában a kismolekuláktól kezdve a sokezer atomos fehérjékig. A rendszerek mérete és a feltett kérdések megkövetelik tőlünk, hogy minden probléma esetén megkeressük a megfelelő modellezési módszert és ezt kombináljuk fizikokémiai alapelvekkel.

Kismolekulák (nagyjából 200 atomos rendszerekig) esetén alapvetően kvantumkémiai számításokat használunk. Schrödinger-egyenleten vagy sűrűségfunkcionál elméleten alapuló módszereket segítségével le tudjuk írni a vizsgált rendszerek elektronszerkezetét és pontos információkat (figyelembe véve nyilvánvalóan a módszerek pontosságát!) nyerhetünk többek között a konformációs viszonyokról, egy reakcióban szereplő reaktánsok, köztitermékek és termékek szerkezetéről, relatív energiájáról és spektroszkópiai tulajdonságairól.

Fehérjék vizsgálata során gyakran fordulunk molekulamechanikai leíráshoz, melynek során egy erőter segítségével modellezzük a fehérjék szerkezetét, s molekuladinamikai szimulációk segítségével vizsgálhatjuk a fehérjék konformációs sokféleségét és a rendszerek szerkezetének a változását a szimulációs idő függvényében.

Enzimreakciók tanulmányozása egy harmadik megközelítést követel tőlünk. Kvantumkémiai számításokat nem használhatunk a rendszer mérete miatt, a klasszikus molekulamechanikai erőterek segítségével viszont nem tudjuk leírni kötések hasadását és kialakulását, amely alapvető tulajdonsága az enzimreakcióknak. Ezért úgynevezett kvantummechanikai molekulamechanikai (QM/MM) módszereket használunk, amelynek során az enzim aktív helyét kvantumkémiai módszerekkel, míg a környezetet molekulamechanikai szinten (1. ábra).



1. ábra. Hibrid QM/MM számítások felépítése. Az enzim aktív helyét (QM régió) magasszintű, kvantumkémiai számításokkal, míg a környezetet (MM régió) alacsonyabb szinten, molekulamechanikai erőterrel írjuk le.

* Email: olah.julianna@vbk.bme.hu

3. Eredmények

A következőkben legérdekesebb eredményeink közül válogattunk, s témakörök szerint csoportosítva mutatjuk be őket.

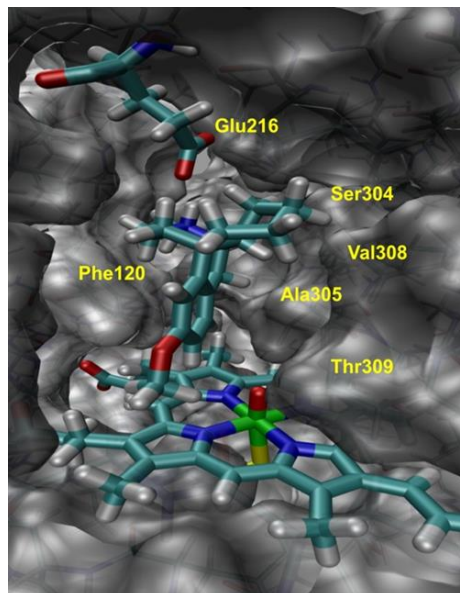
3.1. Citokróm P450 enzimek és gyógyszermetabolizmus

A citokróm P450 (CYP) enzimek aktív helyén egy hemcsoporthoz kapcsolódó Fe(III) ion található, amely axiálisan egy cisztein oldallánchoz is koordinálódik. A CYP enzimek legfontosabb feladata az oxigén aktiválása, és oxidációs folyamatok katalizálása. Hatalmas szupercsaládot alkotnak, amelynek tagjai gyakorlatilag minden élőlényben előfordulnak. Emberben 57 változatuk van jelen, s szerepet játszanak a gyógyszerek metabolizmusában, és hormonok bioszintézisében is.

A gyógyszeripar számára különösen fontosak azok a CYP enzimek, amelyek részt vesznek a gyógyszerek lebontásában, hiszen ezek nagyon közvetlen módon befolyásolják a gyógyszerek inaktiválódását és kiürülését a szervezetből. A CYP enzimek multiszubsztrát enzimek és ugyanazt a szubsztrátot akár több izoforma (a CYP enzimek különböző változatait izoformáknak hívják) is lebonthatja. Emiatt számos faktor befolyásolja a metabolitok szerkezetét és metabolit keverékek esetén összetételét. (1) A metabolizmus lejátszódhat ugyanannak a szubsztrát molekulának különböző pontján (2) számos CYP enzim képes lehet lebontani ugyanazt a gyógyszer-molekulát különböző termékeket eredményezve (3) szerepet játszanak CYP enzim indukciós folyamatok, hogy melyik enzim, milyen mértékben expresszálódik (4) CYP enzimek eloszlása a különböző szövetekben pl. más enzimek vannak jelen nagy mennyiségben a májban, a bélben vagy a tüdőben.

Első munkánkban a CYP2D6 enzim régiószelektivitását vizsgáltuk. A CYP2D6 enzim a második legfontosabb gyógyszermetabolizáló enzim, s jelentős szerepet játszik gyógyszer-gyógyszer és gyógyszer-élelmiszer kölcsönhatásokban, mivel számos genotípusa létezik. Az olyan fenotípusok jelenléte, amelyek aktivitása magasabb a vad típusunál gyors metabolizmushoz fog vezetni, míg alacsony aktivitású fenotípusok esetén lassú metabolizmus és hosszantartó magas vérkoncentráció várható. A dextromethorphan egy gyakran alkalmazott köhögéscsillapító gyógyszer, amelyet a CYP2D6 enzim a metoxycsoport demetilációjával alakít át. Érdekes azonban, hogy az aromás gyűrű hidroxilációja nem következik be, annak ellenére, hogy ez egy jól ismert és gyakori CYP-enzim katalizált folyamat. Kismodellen végzett kvantumkémiai számításaink megerősítették azt, hogy a két út aktiválási energiája valóban hasonló, s molekuladinamikai szimulációk is egyértelműen jelzik, hogy mindkét pozíció a molekulán belül közel esik a vasionhoz. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a két reakciónak valóban versengő reakcióútnak kellene lennie. Ugyanakkor QM/MM számítások segítségével megmutattuk, hogy a molekula kötődési pozíciója az aktív helyen meggátolja azt,

hogy az aromás hidroxiláció számára kedvező átmeneti állapot ki tudjon alakulni (2. ábra). Mindez azért fontos, mert potenciális metabolitok megjósolása során nem elegendő figyelembe venni a szubsztrátmolekula különböző pozícióinak relatív reaktivitását, vagy hogy a dokkolt pozíciók során melyik atom esik közel a vasionhoz, hanem érdemes lenne figyelembe venni, hogy ki tud-e alakulni az aktív helyen a kedvező átmeneti állapot szerkezet.²



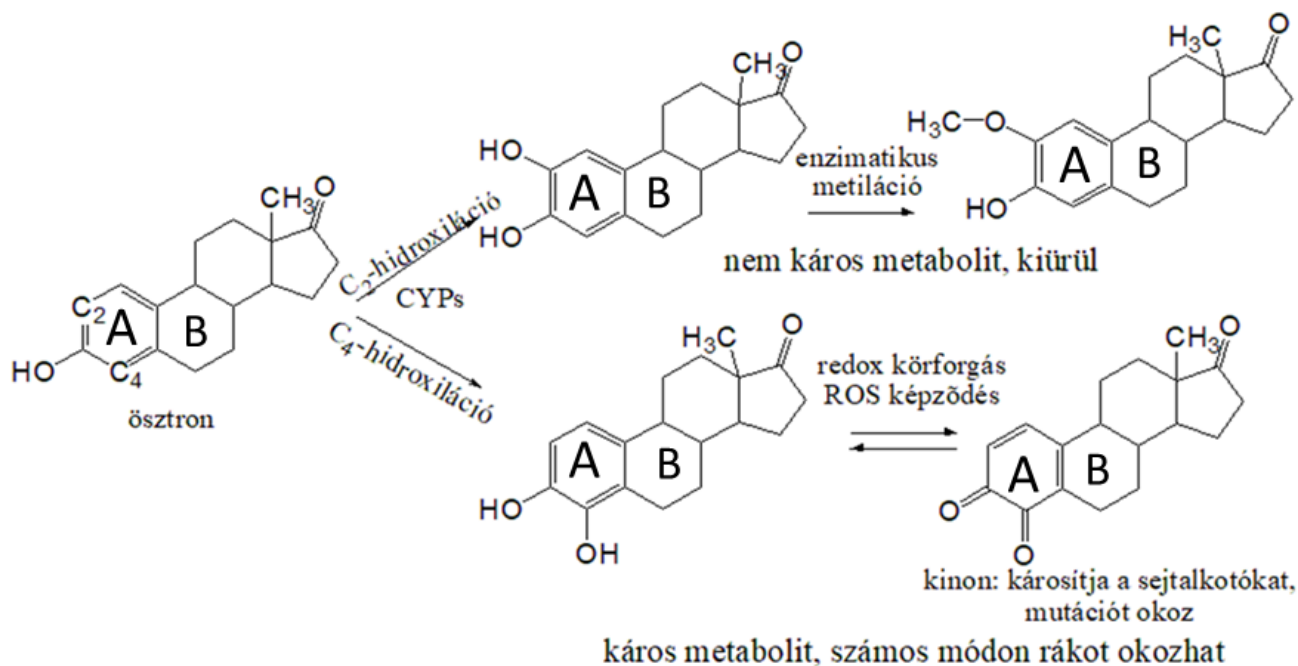
2. ábra. Dextromethorphan pozíciója a CYP 2D6 enzim aktív zsebében. Az ábra asú részén látható a hemcsoport egy része, felette a dextromethorphan molekula, amelyet szorosan körülvesznek az enzimben található oldalláncok. Kép forrása: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108, 6050–6055 (2011)

A CYP enzimek fontos szerepet játszanak az emberben az ösztrogén hormonok bioszintézisében: az aromatáz enzim katalizálja az androsztendion A gyűrűjének aromatizációját, amely folyamat mechanizmusára javaslatot tettünk QM/MM számítások segítségével.^{3,4} CYP enzimek nem csak ösztrogének bioszintézisében, de lebontásában, és bioaktivációjában is kulcsszerepet játszanak. Hosszútávú vizsgálatok bizonyítják, hogy nők esetén a hosszantartó kitettség ösztrogéneknek (pl. hormonpótló terápiák keretén belül) megnöveli többek között a mellrák és az agyvérzés kockázatát. A rákkeltő hatást kapcsolatba hozták az ösztrogének 2- és 4-hidroxilációs útjaival, melyek közül az előbbi nem káros, viszont az utóbbit káros metabolikus útnak tekintik (3. ábra). A Premarin® hormonpótló terápia tízféle ösztrogén származékot tartalmaz, amelyek közül munkánk során a legfontosabbat az ösztront, valamint annak két változatát (az equilint és equilenint) tanulmányoztuk.⁵ A vegyületet különböző humán CYP izoformák aktív helyére dokkolva azt találtuk, hogy léteznek olyan izoformák, amelyek aktív zsebe meghatározza a fő metabolit szerkezetét, viszont pl. a CYP3A4 enzim esetében, (amely a legfontosabb humán gyógyszermetabolizáló enzim) a 2-es és 4-es szénatomok relatív reakcióképessége a döntő a metabolitok arányának meghatározásában. A kísérletekkel összhangban azt találtuk, hogy ösztron esetében a nem káros 2-es hidroxilációs út

gátja a legalacsonyabb, viszont a B gyűrű telítettségének növekedésével az öszttron $\leftarrow$ equilin $\leftarrow$ equilin irányban egyértelműen felerősödik a káros 4-es hidroxilált katekol termék képződése.

A 4-hidroxilált termékek több módon is hozzájárulhatnak a rákos betegségek kialakulásához, pl. a katekolok és kinonjaik között kialakuló redox ciklusban reaktív oxigén gyökök jönnek létre, amelyek károsíthatják a sejtalkotókat, Munkánkban egy másik utat vizsgáltunk: a katekolokból

származó kinonok és a DNS purin bázisai között lejátszódó kémiai reakció depurinációhoz vezet. Ezért az öszttronból, equilinből és equileninből kialakuló kinonok és purin bázisok között lejátszódó reakciók mechanizmusát. Az eredmények arra utalnak, hogy az emberben természetes módon is előforduló öszttronhoz képest, a mesterségesen bevitt equilin és equilenin esetén a depurinálódó adduktok képződése könnyebb, mivel a reakcióút valamelyik lépésének (equilenin esetén a Michael addíció, equilin esetén pedig a újraaromatizációs lépés) gátja alacsonyabb.⁶



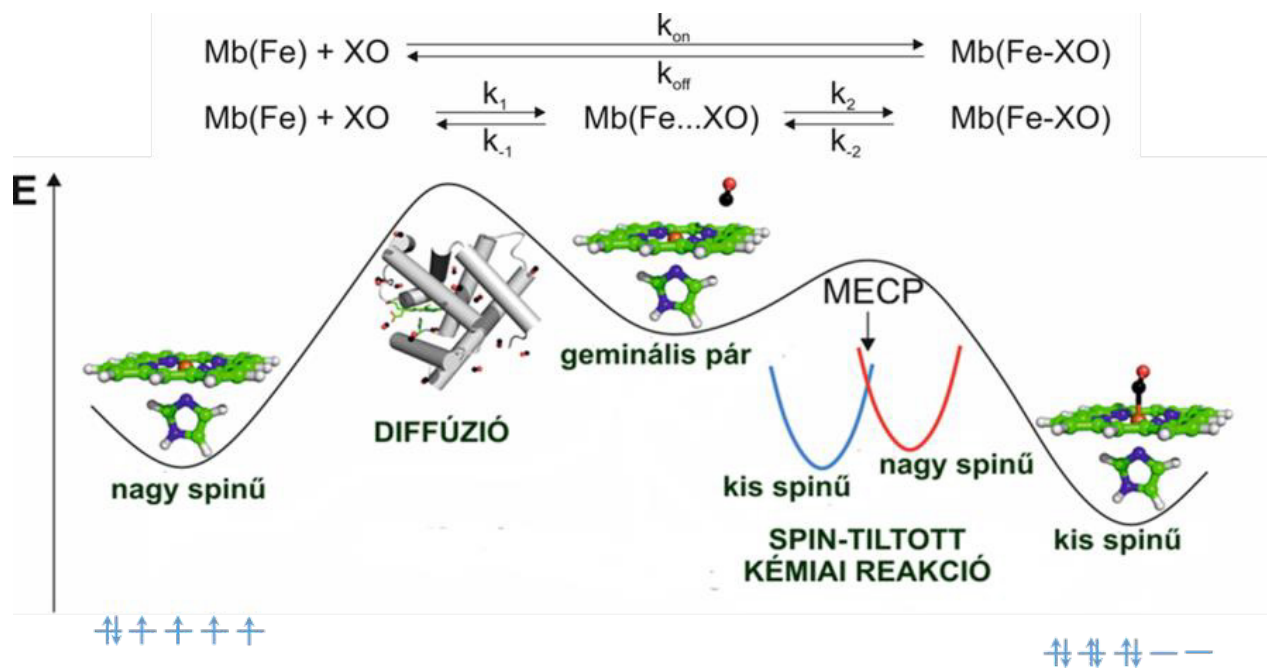
3. ábra. Ösztrogének 2- és 4-hidroxilációs metabolikus útjai

3.2. Gázmolekulák és fehérjék kölcsönhatása

Az élőlények képesek különféle gázok jelenlétét érzékelni és arra adaptív válaszokat adni. Anaerob élőlények pl. az oxigén jelenlétére kemotaxissal reagálhatnak. Gázérzékelés azonban alapvetően a szervezetben endogén módon keletkező kis molekulájú gázok, alapvetően CO, NO és H₂S érzékelésére irányul, mivel ezek fontos szerepet játszanak a szervezetben belül a jelátvitelben és a szabályozásban.

A legfontosabb gázérzékelő fehérjék hemcsoportot tartalmaznak, és a gázok megkötése egy soklépcsős folyamat, amely két fő részből áll: az első lépésben a gáz gázmolekula bediffundál a fehérje aktív helyére, majd ezt követi a kémiai

kötés kialakulása a vasion és a gázmolekula között. Ez utóbbi során az ötös koordinációjú nagyspinű komplex kisspinű komplexszé alakul, amely a spinátfordulás miatt spintiltott folyamat. A két folyamat eredője adja meg a mérhető reakciósebességi együtthatókat. Kidolgoztunk egy olyan kétlépcsős modellt/protokolt, amellyel a diffúzió sebességét molekuladinamikai számításokból tudjuk meghatározni, míg a gázmolekula és a hemcsoport között lejátszódó kémiai reakció aktiválási gátját kvantumkémiai számítások segítségével.⁷ Megmutattuk, hogy mioglobinban (Mb) a NO monoxid kötődésének egyértelműen a diffúzió sebessége szab határt, viszont CO esetén a diffúzió és a vas-szén kötés kialakulásának sebessége összemérhető.



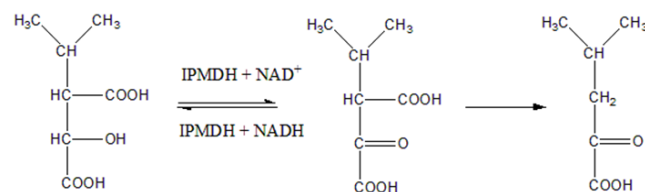
4. ábra. Kétlépcsős modell gázmolekulák és fehérjék között lejátszódó reakciók vizsgálatára.

Modellünket felhasználtuk három gázérzékelő fehérje tulajdonságainak vizsgálatára is, és meghatároztuk a gázok diffúziójának útvonalait valamint a gáztároló zsebeket.⁸ Emberben a NO érzékelésére egyetlen receptor fehérje létezik: az oldható guanilil-cikláz (sGC) enzim, amely fontos szerepet játszik többek között az erek feszességének szabályozásában. A szakirodalomban hosszú vita folyik arról, hogyan aktiválódik az enzim, s vajon a NO gáz melyik oldalán kötődik meg a hemcsoportnak. Munkánk inkább amellett teszi le a voksot, hogy valószínűsíthetően az NO gáz a fehérje disztális oldalán köt be, de nagy NO koncentrációk esetén a proximális oldalon történő kötődés sem zárható ki, s ennek szerepe lehet az enzimaktivitás fenntartásában akkor is, amikor az NO koncentráció lecsökken.⁹ Végül vizsgáltuk azt, hogy milyen szerepet játszhat NO és CO a kén-hidrogén gáz előállításában szerepet játszó cisztationin-β-éta-szintáz (CBS) enzim gátlásában, s az eredményeink alapján, mindkét gáz képes gátolni az enzimet. Ez az enzim a gyönyörű példája annak a szövevényes, egyelőre kevésbé értett kapcsolatnak, amely a szervezetben endogén módon képződő gázok, a H₂S, a NO és a CO között fennáll.¹⁰

3.3. Izopropil-malát dehidrogenáz enzim

Az izopropil-malát dehidrogenáz (IPMDH) enzim vizsgálatát szoros együttműködésben végeztük Prof. Vas Máriával a TTK kutatóközpontban. A kísérleti csoport alaposan tanulmányozta az IPMDH enzim reakciómechanizmusát mutációs tanulmányok, reaktivitási és szerkezeti vizsgálatok segítségével. Az IPMDH enzim egy NAD⁺ kofaktort felhasználva képes a szubsztrát β-helyzetű hidroxilcsoportját ketocsoporttá oxidálni (5. ábra). Az IPMDH enzim gyógyszeripari jelentőségét az adja, hogy a baktériumok, gombák

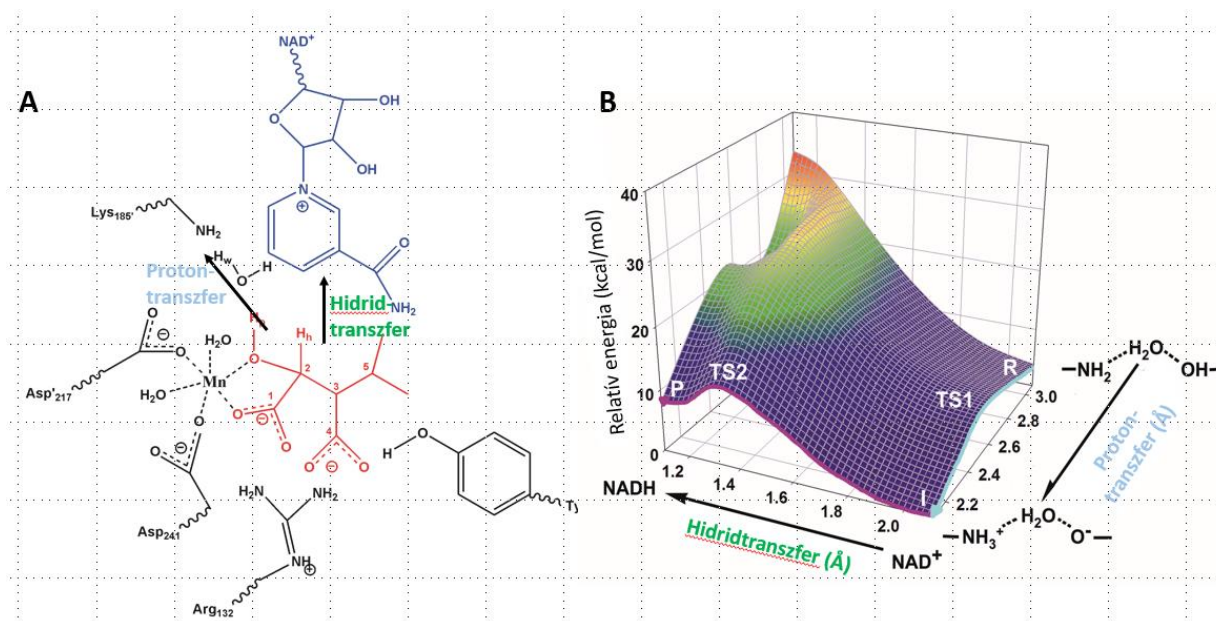
és növények leucin metabolizmusának esszenciális enzime, amely nincs jelen emlősökben, s ezért potenciális antibakteriális gyógyszer-célpont. A kutatócsoport sikeresen kristályosította a *Thermus thermophilus* (Tt) baktérium enzimjét egy szubsztrátanalóggal, NADH-val és közösen vizsgáltuk az enzim reakciómechanizmusát¹¹ és a mutációk hatását.^{12,13}



5. ábra. Az IPMDH enzim által katalizált reakció sémája. A reakció két fő lépésre bontható: az oxidációs lépést követi a decarboxiláció.

Sikerült kristályosítaniuk egy olyan szerkezetet, amelyben kívánt szöveget többféleképpen is beillesztheti a dokumentumba. A legegyszerűbb módszer a begépelés. Nyisson meg egy új dokumentumot az MKF sablon alapján és gépelje, vagy másolja be a kívánt szöveget és ábrákat a megfelelő helyre. A megfelelő bekezdés-stílust ilyenkor az előző bekezdésben tárgyalt módon állíthatja be.

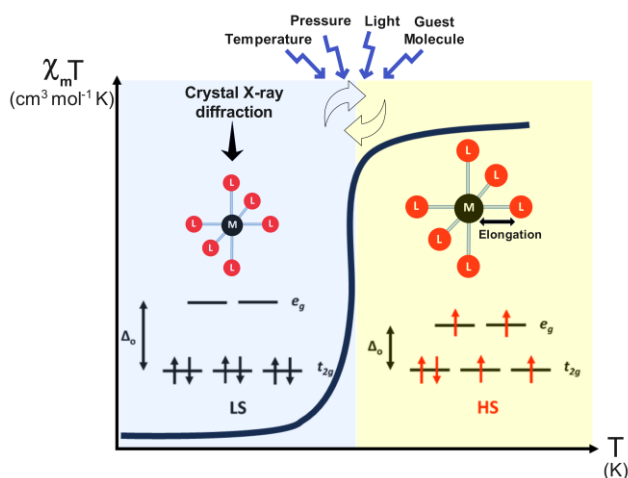
A hidroxilcsoport ketocsoporttá történő oxidációja során egy proton és egy hidridion vándorlása következik be. QM/MM számítások segítségével megállapítottuk, hogy a reakcióban a legvalószínűbb protonakceptor a Lys185-ös oldallánc, míg a hidridion a NAD⁺-ra vándorol (6. ábra). A két lépés sorrendiségét vizsgálva a 6. ábra alapján egyértelmű, hogy először a protonvándorlás következik be, s ennek a gátja kifejezetten alacsony, s ezt követi a lassabb hidridtranszfer.



6. ábra. Izopropilmalát dehidrogenáz enzimben lejátszódó reakció első lépése (A).
B. a reakció kétdimenziós potenciális energia felülete.

3.4. Spinváltó vegyületek

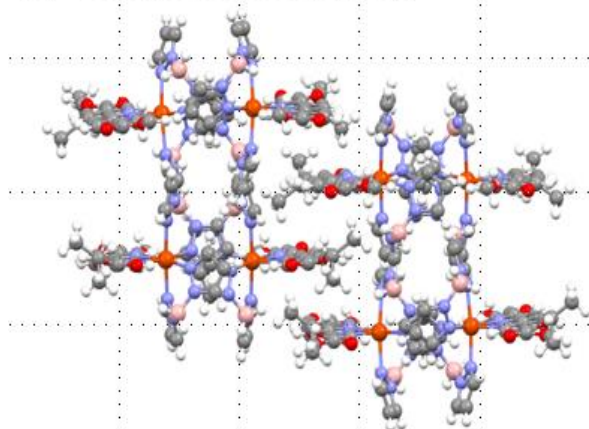
Az információs technológia fejlődésében az elektronikai eszközök miniaturizálása kulcsfontosságú hajtóerő. A technológiai háttér fejlődésének feltétele az egyre kisebb kapcsolók és adattárolók fejlesztése. A spinváltó vegyületek (spin crossover, SCO) kiindulási pontot szolgáltatnak molekuláris kapcsolók és adattárolók fejlesztéséhez, ahol az információt a vegyület spinállapotában tudjuk tárolni, amelyet külső stimulusok, pl. hőmérséklet, nyomás, vagy koncentráció változtatás segítségével tudunk módosítani (7. ábra).



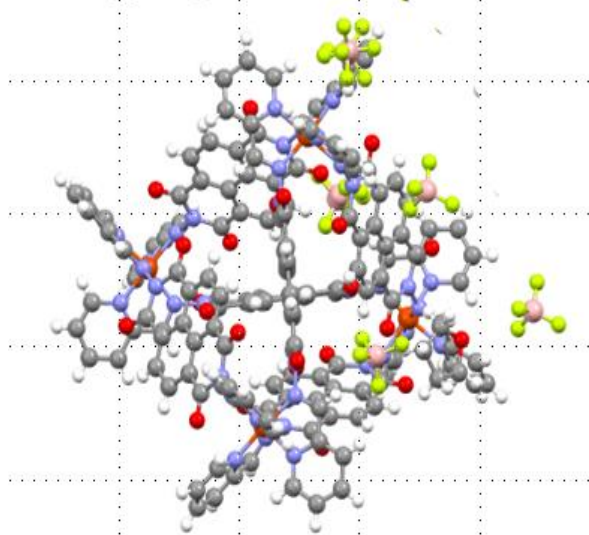
7. ábra. Spinváltó vegyületek működésének alapja. Az x-tengelyen a megfelelő stimulus (jelen esetben a hőmérséklet) látható, míg az y-tengelyen a mágneses szuszceptibilitás, amely információt ad a központi atom spinállapotáról. A hőmérséklet növekedésével a kisspinű komplex nagyspinűvé változik.

Hála kísérleti partnereinknek Prof. Yann Garcianak (UCLouvain, Belgium) és Prof. Yunnan Guonak (Zhejiang Sci-Tech University, Kína) egy kicsit belekóstolhattunk ezeknek a rendszereknek a vizsgálatába, s közelebb kerülhettünk a szupramolekuláris kémia területéhez. Mindkét csoport spinváltásra alkalmas szupramolekuláris rendszereket tervez, szintetizál és karakterizál, amelyekben a központi atom vas(II)-ion. A modellezés során a spinváltó képesség létrejöttét befolyásoló faktorokat vizsgáltuk. A vizsgált réteges szerkezetek (8. ábra) esetén többféle szubsztituens helyeztek el a partnerek a ligandumokon, s sikerült bizonyítanunk, hogy ebben az esetben a ligandumok a kristályszerkezet változásán keresztül befolyásolják a spinváltás mechanizmusát: hogy az folyamatosan történik, vagy pedig ugrásszerűen, egyszerre az összes vascentrumon.¹⁴ Ezzel szemben a vizsgált négymagvú komplexek (8. ábra) esetében a vasionhoz kapcsolódó ligandum elektronikus tulajdonságai fontos szerepet játszanak a spinváltó karakterben¹⁵ és a spinváltó tulajdonságot a szintézis során használt anionok anyagi minőségével is befolyásolhatjuk.¹⁶ A négymagvú komplex érdekessége, hogy a ketrecen belül egy 306 Å³ méretű üreg helyezkedik el, amely alkalmas lehet kisebb ionok (pl. halogenid) és molekulák (pl. benzol) befogadására is (9. ábra).

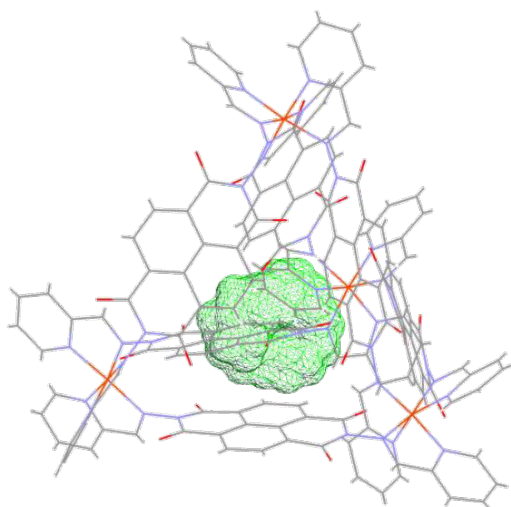
A: réteges SCO rendszer



B: négymagvú ketrec



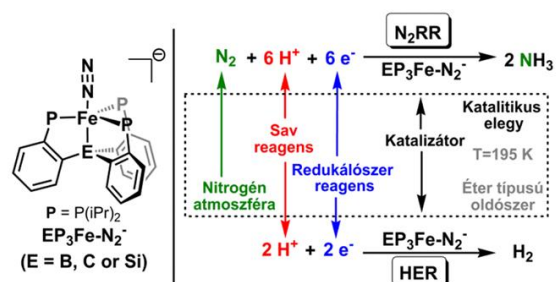
8. ábra. Vizsgált SCO vegyületek szerkezete kristályos fázisban



9. ábra. Négymagvú spinváltó komplex kismolekulák befogadására alkalmas ürege

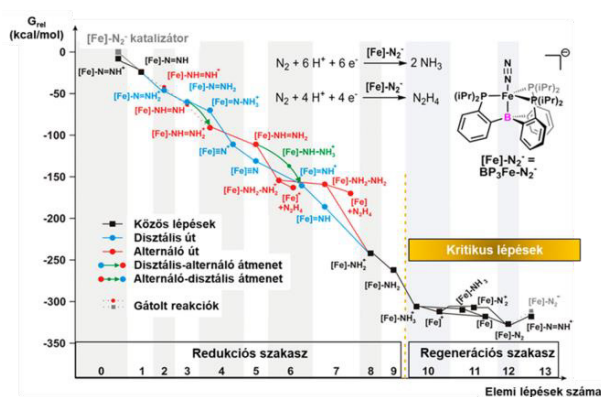
3.5. Biomimetikus nitrogénfixálás

Az ammónia az egyik legfontosabb ipari nyersanyagunk, amelyből évente több millió tonnát állítanak elő. A szintézis még ma is a több mint százéves Haber-Bosch eljárással történik, és magas nyomáson és magas hőmérsékleten megy végbe. Ennek következménye, hogy a globális energia felhasználás 1%-a, és a szén-dioxid kibocsátás 3%-a az ammónia előállításához kapcsolódik. Emiatt jelentős erőfeszítések történnek olyan eljárások kidolgozására, amelyek enyhébb körülmények között teszik lehetővé a nitrogén redukcióját ammóniává. Ennek egyik jelentős iránya a biomimetikus komplexek fejlesztése, amelyek működésükben utánozzák a nitrogénfixáló baktériumokban előforduló nitrogenáz enzimet, és savak és redukálószeres felhasználásával alakítják a légköri nitrogént ammóniává (10. ábra). Jonas Peters csoportja Caltech egyetemen fejleszti ezeket a komplexeket.



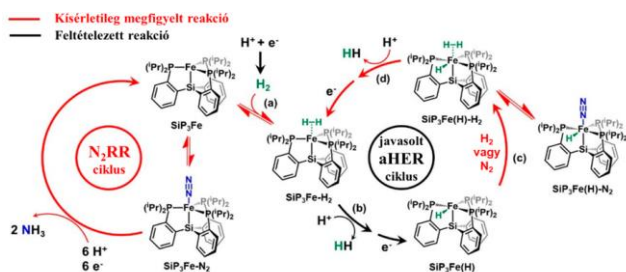
10. ábra. Mesterséges nitrogén fixálásra alkalmas komplex szerkezete és a nitrogén redukció (N2RR) és a hidrogén evolúciós reakció (HER) reakció egyenlete.

Munkánk során szerettük volna megérteni ezeknek a katalizátoroknak a működését, beleértve a katalitikus ciklust, a mellékreakciókat, és ezek ismeretében javaslatot tenni hatékonyabb katalizátorokra. Először meghatároztuk a katalitikus ciklus termodinamikai profilját B, C, és Si axiális atomok mellett, ezt sematikusan a 11. ábra szemlélteti. Annak függvényében, hogy az N_2 fragmens melyik nitrogén atomja veszi fel a protonokat, többféle reakcióutat is megkülönböztethetünk: a disztális út során eleinte mindig a vastól messzebbi nitrogén veszi fel a protont, míg az alternáló út során a két nitrogén váltakozva.



11. ábra. A biomimetikus ammóniaszintézis szabadentalpia-profilja. Az egyes elemi lépések proton/elektron transzfer folyamatokat vagy pedig ligandum koordinációs/dekoordináció lépéseket takarnak.

Bárhogy is történik a redukció, a katalízis első lépései során a szabadentalpia gyorsan csökken, de a reakció vége felé a reakció profil ellaposodik az axiális atomtól függetlenül.¹⁷ A nitrogénredukciós reakció (N_2RR) legfontosabb mellékreakciója a hidrogén evolúciós reakció (HER), melynek során a savból származó protonok és az elektronok H_2 molekulákká egyesülnek. Bár ez a reakció a katalitikus elegyben katalizátortól függetlenül is lejátszódik, mégis a kísérletek tanúsága szerint a katalizátor felgyorsítja. Meg tudtuk mutatni, hogy a H_2 gáz fejlődése nem a nitrogén redukció katalitikus ciklus elején megjelenő közttermékekhez köthető,¹⁸ és javaslatot tettünk az autokatalitikus HER ciklusra, melynek során a katalizátor egy H_2 molekulát köt meg, és a hidrogén kötött komplex protonálódása további H_2 molekulák képződését katalizálja, ezzel egyrészt elfogyasztva a reagenseket, másrészt deaktiválva a katalizátort.¹⁹ Ennek a munkának az oroszlán részét Benedek Zsolt doktoráns és Papp Marcell hallgató végezte, akik egyedüli módon megalkották a katalizátor működésének mikrokinetikai modelljét is.¹⁹



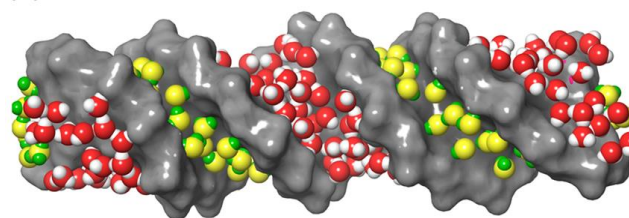
12. ábra. A nitrogénredukciós és a javasolt autokatalitikus HER ciklus kapcsolata

A mikrokinetikai modellünk alapján kulcsfontosságúnak tűnik a HER reakció gátlása a katalitikus teljesítmény növeléséhez, ezért modellezés segítségével számos módosítást végeztünk a katalizátoron. Sajnos sem az foszforhoz kapcsolódó izopropilcsoportok módosítása, sem a fenilgyűrűk szubsztitúciója nem vezetett a HER reakció visszaszorításához, mivel a N_2 és H_2 nagyon hasonló módon kötődik a komplexhez, s változtatások egyszerre növelik vagy csökkentik mindkét gáz affinitását a katalitikus centrumhoz.²⁰ Tanulmányoztuk az axiális ligandum hatását is, de annak lecserélése Lewis bázis karakterű N vagy P atomokra várhatóan csak tovább rontaná a katalizátor működését. Jonas Peters csoportja egy igen érdekes megoldást javasolt a HER reakció elkerülésére: a molekuláris katalizátort egy elektrokatalitikus kokatalizátorral kombinálják, így segítve a N-H kötések kialakulását.²¹

3.6. Biomolekulák hidrátburka

A HUN-REN kutatóközpontban Prof. Bakó Imrével közösen elegyek és biomolekulák hidrátburkát is vizsgáltuk. Molekuladinamikai szimulációk során szerkezetek sokaságát állítottuk elő, és górcső alá vettük a víz és a metanol,²² valamint biomolekulák (inzulin fehérje²³ és egy DNS fragmens²⁴) körül kialakuló hidrogénkötéses hálózatokat. Ezek az analízisek a hidrogén kötések számának, erősségének,

eloszlásának és a hálózatok perkolációs tulajdonságainak statisztikai vizsgálatán alapultak. A tömbfázisú metanol és víz hidrogénkötéses hálózatai nagyon eltérőek, metanolban sok a hosszú, lineáris hidrogénkötéses lánc, ezzel szemben vízben gyakoriak a különböző méretű gyűrűs szerkezetek.²² Az inzulín fehérje körüli hidrogénkötéses hálózat vizsgálata rámutatott, hogy a második víz réteg a fehérje körül különleges tulajdonságokkal bír, amely abból ered, hogy az első hidrátburok és a tömbfázisú víz tulajdonságai közötti átmenetet biztosítja.²³ A DNS fragmens vizsgálata során talán legérdekesebb (bár nem biztos, hogy meglepő) az, hogy statisztikailag és szerkezetileg is kimutathatóan eltér a DNS kis és nagy árkaiban elhelyezkedő víz szerkezete (13. ábra).²⁴ A kisárokban gyakorlatilag egy hosszú hidrogénkötéses vízláncolat található, a nagyárokban viszont a víz szerkezet jobban hasonlít a tömbfázisú víz szerkezetére.



13. ábra. DNS molekula árkaiban hidratációja.

Kép forrása: Fig. 6. a Theoretical insights into water network of B-DNA duplex with Watson-Crick and Hoogsteen base pairing geometries

A. M. Rozza, I. Bakó, J. Oláh

Journal of Molecular Liquids 362, 119728 cikkben

4. Összefoglalás

Az elmúlt 16 évben a BME Szervetlen és Analitikai Tanszékén dolgozva lehetőségünk nyílt arra, hogy sokféle rendszer tulajdonságaiba bepillantást nyerjünk, módszereket próbálgassunk és hazai és nemzetközi együttműködések alakítsunk ki. A rendszerek sokfélesége a kémia szépségéről és érdekességéről, hasznosságáról árulkodik számunkra, és bízunk benne, hogy a jövő is hasonlóan érdekes vizsgálandó kérdéseket és problémákat tartogat számunkra.

Köszönetnyilvánítás

OJ hálás a BME VBK és különösen a Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék támogatásáért, és minden volt és jelenlegi hallgatójának, doktoránsainak, Krámos Baláznak, Krezinger Anikónak, Benedek Zsoltnak, Ahmed M. Rozzának, Joseph Kfoury-nak, Neil R. McFarlane-nek, valamint Yang Mengnek, Luo Shengnek és Noor Al-Deebnek, a sokévnnyi közös munkáért. OJ köszöni a Richter Gedeon Talentum Alapítvány, és a Tempus közalapítvány doktori ösztöndíj formájában nyújtott támogatását, a CELSA pályázat (CELSA/19/017), a BME Vissza a Tudományba pályázatának, az MTA Kisgyermekeket nevelő kutatókat támogató pályázatának, és az NKFIH (HunProtExc, NKFIH: no. 2018-1.2.1-NKP-2018-00005) és NKFIH K 146661 pályázatainak anyagi támogatását.

Hivatkozások

- Andreini, C., Bertini, I., Cavallaro, G., Holliday, G. L. & Thornton, J. M. Metal ions in biological catalysis: From enzyme databases to general principles. *J. Biol. Inorg. Chem.* 13, 1205–1218 (2008).
<https://doi.org/10.1007/s00775-008-0404-5>
- Oláh, J., Mulholland, A. J. & Harvey, J. N. Understanding the determinants of selectivity in drug metabolism through modeling of dextromethorphan oxidation by cytochrome P450. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 6050–6055 (2011).
<https://doi.org/10.1073/pnas.1010194108>
- Krámos, B. & Oláh, J. Enolization as an Alternative Proton Delivery Pathway in Human Aromatase (P450 19A1). *J. Phys. Chem. B* 118, 390–405 (2014).
<https://doi.org/10.1021/jp407365x>
- Krámos, B. & Oláh, J. The mechanism of human aromatase (CYP 19A1) revisited: DFT and QM/MM calculations support a compound I-mediated pathway for the aromatization process. *Struct. Chem.* 26, 279–300 (2015).
<https://doi.org/10.1007/s11224-014-0545-9>
- Lábas, A., Krámos, B. & Oláh, J. Combined Docking and Quantum Chemical Study on CYP-Mediated Metabolism of Estrogens in Man. *Chem. Res. Toxicol.* 30, 583–594 (2017).
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00330>
- Benedek, Z., Girt, P. & Oláh, J. The Reactivity of Human and Equine Estrogen Quinones towards Purine Nucleosides. *Symmetry (Basel)* 13, 1641 (2021).
<https://doi.org/10.3390/sym13091641>
- Lábas, A., Menyhárd, D. K., Harvey, J. N. & Oláh, J. First Principles Calculation of the Reaction Rates for Ligand Binding to Myoglobin: The Cases of NO and CO. *Chem. - A Eur. J.* 24, 5350–5358 (2018).
<https://doi.org/10.1002/chem.201704867>
- Rozza, A. M., Menyhárd, D. K. & Oláh, J. Gas sensing by bacterial H-NOX proteins: An MD study. *Molecules* 25, 1–19 (2020).
<https://doi.org/10.3390/molecules25122882>
- Rozza, A. M., Papp, M., McFarlane, N. R., Harvey, J. N. & Oláh, J. The Mechanism of Biochemical NO-Sensing: Insights from Computational Chemistry. *Chem. - A Eur. J.* 28, (2022).
<https://doi.org/10.1002/chem.202200930>
- McFarlane, N. R., Gui, J., Oláh, J. & Harvey, J. N. Gaseous inhibition of the transsulfuration pathway by cystathionine β -synthase. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 26, 16579–16588 (2024).
<https://doi.org/10.1039/D4CP01321B>
- Palló, A. és mtsai. Structural and energetic basis of isopropylmalate dehydrogenase enzyme catalysis. *FEBS J.* 281, 5063–5076 (2014).
<https://doi.org/10.1111/febs.13044>
- Grácz, É. és mtsai. Glutamate 270 plays an essential role in K⁺-activation and domain closure of Thermus thermophilus isopropylmalate dehydrogenase. *FEBS Lett.* 589, 240–245 (2015).
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.12.005>
- Grácz, É. és mtsai. Dual Role of the Active Site Residues of Thermus thermophilus 3-Isopropylmalate Dehydrogenase: Chemical Catalysis and Domain Closure. *Biochemistry* 55, 560–574 (2016).
<https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00839>
- Xue, S. és mtsai. Spin Crossover Behavior in a Homologous Series of Iron(II) Complexes Based on Functionalized Bipyridyl Ligands. *Inorg. Chem.* 57, 9880–9891 (2018).
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b00850>
- Li, W. és mtsai. A spin crossover FeII4L6 cage based on pyridyl-hydrazone sites. *Chem. Commun.* 58, 11653–11656 (2022).
<https://doi.org/10.1039/D2CC04476E>
- Li, W. és mtsai. Spin-state versatility in FeII4L 6 supramolecular cages with a pyridyl-hydrazone ligand scaffold modulated by solvents and counter anions. *Dalt. Trans.* 53, 1449–1459 (2024).
<https://doi.org/10.1039/D3DT02474A>
- Benedek, Z., Papp, M., Oláh, J. & Szilvási, T. Identifying the Rate-Limiting Elementary Steps of Nitrogen Fixation with Single-Site Fe Model Complexes. *Inorg. Chem.* 57, 8499–8508 (2018).
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b01183>
- Benedek, Z., Papp, M., Oláh, J. & Szilvási, T. Exploring Hydrogen Evolution Accompanying Nitrogen Reduction on Biomimetic Nitrogenase Analogs: Can Fe–N x H y Intermediates Be Active Under Turnover Conditions? *Inorg. Chem.* 58, 7969–7977 (2019).
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b00719>
- Benedek, Z., Papp, M., Oláh, J. & Szilvási, T. Demonstrating the Direct Relationship between Hydrogen Evolution Reaction and Catalyst Deactivation in Synthetic Fe Nitrogenases. *ACS Catal.* 10, 12555–12568 (2020).
<https://doi.org/10.1021/acscatal.0c02315>
- Kfoury, J., Benedek, Z., Szilvási, T. & Oláh, J. H₂ and N₂ Binding Affinities Are Coupled in Synthetic Fe Nitrogenases Limiting N₂ Fixation. *Organometallics* 41, 1134–1146 (2022).
<https://doi.org/10.1021/acs.organomet.1c00681>
- Garrido-Barros, P., Derosa, J., Chalkley, M. J. & Peters, J. C. Tandem electrocatalytic N₂ fixation via proton-coupled electron transfer. *Nature* 609, 71–76 (2022).
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05011-6>
- Bakó, I. és mtsai. Hydrogen bond network topology in liquid water and methanol: a graph theory approach. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15, 15163 (2013).
<https://doi.org/10.1039/c3cp52271g>
- Lábas, A., Bakó, I. & Oláh, J. Hydration sphere structure of proteins : A theoretical study. *J. Mol. Liq.* 238, 462–469 (2017).
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.05.038>
- Rozza, A. M., Bakó, I. & Oláh, J. Theoretical insights into water network of B-DNA duplex with Watson-Crick and Hoogsteen base pairing geometries. *J. Mol. Liq.* 362, 119728 (2022).
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119728>

Transition metals in (bio)catalysis: How can computational chemistry contribute?

In the Computational Bioinorganic Chemistry Group in the Department of the Analytical and Chemistry of the Faculty of Chemical Technology and Biotechnology of the Budapest University of Technology and Economics we have been using computational tools for the past 16 years to gain insight into versatile chemical and biochemical processes. Our most important tools are quantum chemical calculations, molecular dynamics

simulations and combined quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) calculations. In the current publication we touch upon our work done in the field of (1) drug metabolizing cytochrome P450 enzymes (2) interactions of heme proteins with gas molecules (3) the isopropyl-malate dehydrogenase enzyme (4) spin crossover compounds (5) biomimetic catalysts for nitrogen fixation (6) hydration sphere structure of biomolecules.