

Uniwersytet Wrocławski
Wydział Chemii



Jarosław Jan Panek

AUTOREFERAT

Wrocław 2018

SPIS TREŚCI

1. Dane osobowe: informacje kontaktowe, dane o dyplomach i stopniach naukowych oraz zatrudnieniu	3
2. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)	4
2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	4
2.2. Wykaz powiązanych tematycznie prac będących podstawą ww. osiągnięcia	4
2.3. Omówienie celu naukowego i wyników uzyskanych w ww. pracach	5
2.3.1. Wprowadzenie	5
2.3.2. Zróżnicowanie natury i kierunkowości sił międzycząsteczkowych	6
2.3.3. Strukturotwórczość a natura i dynamika oddziaływań na przykładzie związków boroorganicznych	11
2.3.4. Strukturotwórczość a natura i dynamika oddziaływań na przykładzie białek oraz kompleksów ligand-białko	15
2.3.5. Podsumowanie	23
3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, dydaktycznych, nawiązanej współpracy naukowej oraz działań w zakresie popularyzacji nauki	24

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AIM	- teoria topologicznej analizy gęstości elektronowej <i>Atoms-in-Molecules</i> R. F. W. Badera
BOMD	- dynamika molekularna z polem siłowym DFT według schematu Born-Oppenheimera
CPMD	- dynamika molekularna z polem siłowym DFT według schematu Car-Parrinello
DFT	- teoria funkcjonału gęstości
ELF	- teoria topologicznej analizy funkcji lokalizacji elektronów, ew. sama funkcja lokalizacji elektronów
MD	- dynamika molekularna (z klasycznym polem siłowym - jeśli nie wyróżniono jej jako CPMD lub BOMD)
RMSD	- parametr strukturalny użyteczny w dynamice molekularnej: średnie odchylenie kwadratowe od struktury odnośnikowej – opisuje globalne zmiany struktury
RMSF	- parametr strukturalny użyteczny w dynamice molekularnej: średni kwadrat fluktuacji względem struktury odnośnikowej – opisuje lokalne wahania struktury
SAPT	- metoda rachunku zaburzeń o adaptowanej symetrii (<i>Symmetry-Adapted Perturbation Theory</i>)

1. Dane osobowe: informacje kontaktowe, dane o dyplomach i stopniach naukowych oraz zatrudnieniu

dr Jarosław Jan Panek

Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

ul. F. Joliot-Curie 14

50-383 Wrocław

tel.: (+48) 71 3757224

e-mail: jaroslaw.panek@chem.uni.wroc.pl

afiliacja naukowa: Zespół Teoretycznego Modelowania Procesów Chemicznych

afiliacja dydaktyczna: Zakład Chemii Teoretycznej

Praca zawodowa, dyplomy i stopnie naukowe, historia zatrudnienia:

- **1992-1997:** student chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego
- **27/06/1997:** obrona pracy magisterskiej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego (promotor pracy: prof. dr hab. Zdzisław Latajka)
- **01/10/1997-13/06/2002:** słuchacz studiów doktoranckich na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, w Zespole Teoretycznego Modelowania Procesów Chemicznych (promotor: prof. dr hab. Zdzisław Latajka)
- **13/06/2002:** obrona pracy doktorskiej pt. "Teoretyczne modelowanie oddziaływań cząsteczek CO₂, CS₂ oraz NO₂ z metalami 13. grupy"; praca została nagrodzona Nagrodą Ministra Edukacji Narodowej i Sportu w 2003 r.
- **od 09/2002 do 09/2009:** asystent w Zakładzie Chemii Teoretycznej oraz Zespole Teoretycznego Modelowania Procesów Chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego
- **od 02/2006 do 01/2008:** staż podoktorski, Laboratory of Chemometrics, National Institute of Chemistry, Ljubljana, Słowenia
- **od 10/2009:** adiunkt w Zakładzie Chemii Teoretycznej oraz Zespole Teoretycznego Modelowania Procesów Chemicznych na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego

2. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.)

2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Strukturotwórcza rola oddziaływań międzycząsteczkowych w świetle ich dynamiki i kierunkowości

2.2. Wykaz powiązanych tematycznie prac będących podstawą ww. osiągnięcia

- [H1] Jarosław J. Panek*, Aneta Jezierska, „Symmetry-Adapted Perturbation Theory Analysis of the N $\cdots$ HX Hydrogen Bonds”, *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 650-655.
IF: 2,918 cyt. niezależnych: 14
- [H2] Jarosław J. Panek, „Symmetry-Adapted Perturbation Theory study on interactions between small cycloalkanes”, *Chem. Phys. Lett.* **2015**, 640, 147-152.
IF: 1,86 cyt. niezależnych: 1
- [H3] Jarosław J. Panek*, Sławomir Berski, „Symmetry-adapted perturbation theory study of dimers and water complexes of hypohalous acids HOF, HOCl and HOBr”, *Chem. Phys. Lett.* **2008**, 467, 41-45.
IF: 2,169 cyt. niezależnych: 20
- [H4] Michał K. Cyrański, Aneta Jezierska, Paulina Klimentowska, Jarosław J. Panek, Andrzej Sporzyński*, „Impact of intermolecular hydrogen bond on structural properties of phenylboronic acid: quantum chemical and X-ray study”, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21, 472-482.
IF: 1,415 cyt. niezależnych: 45
- [H5] Michał K. Cyrański, Aneta Jezierska, Paulina Klimentowska, Jarosław J. Panek, Grażyna Z. Żukowska, Andrzej Sporzyński*, „Structural and spectroscopic properties of an aliphatic boronic acid studied by combination of experimental and theoretical methods”, *J. Chem. Phys.* **2008**, 128, 124512.
IF: 3,149 cyt. niezależnych: 13
- [H6] Aneta Jezierska, Jarosław J. Panek*, Grażyna Z. Żukowska, Andrzej Sporzyński, „A combined experimental and theoretical study of benzoxaborole derivatives by Raman and IR spectroscopy, static DFT, and first-principle molecular dynamics”, *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, 23, 451-460.
IF: 1,478 cyt. niezależnych: 8
- [H7] Jarosław J. Panek*, Thomas R. Ward, Aneta Jezierska, Marjana Novič, „Effects of tryptophan residue fluorination on streptavidin stability and biotin-streptavidin interactions via molecular dynamics simulations”, *J. Mol. Model.* **2009**, 15, 257-266.
IF: 2,336 cyt. niezależnych: 4
- [H8] Jarosław J. Panek*, Thomas R. Ward, Aneta Jezierska-Mazzarello, Marjana Novič, „Flexibility of a biotinylated ligand in artificial metalloenzymes based on streptavidin—an insight from molecular dynamics simulations with classical and ab initio force fields”, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2010**, 24, 719-732.
IF: 3,374 cyt. niezależnych: 2

[H9] Jarosław J. Panek, Riccardo Mazzarello, Marjana Novič, Aneta Jezierska-Mazzarello*, „Impact of mercury(II) on proteinase K catalytic center: investigations via classical and Born-Oppenheimer molecular dynamics”, *Mol. Divers.* **2011**, 15, 215-226.
IF: 3,153 cyt. niezależnych: 4

[H10] Xueping Liu, Tomasz Bereźniak, Jarosław J. Panek*, Aneta Jezierska-Mazzarello, „Theoretical study of zeatin - a plant hormone and potential drug for neural diseases - on the basis of DFT, MP2 and target docking”, *Chem. Phys. Lett.* **2013**, 557, 140-144.
IF: 1,991 cyt. niezależnych: 2

(podane wartości Impact Factor według roku wydania pracy; cytowania – według bazy Web of Science; autor korespondencyjny został oznaczony gwiazdką). Sumaryczny IF prac w cyklu: 23,843

2.3. Omówienie celu naukowego i wyników uzyskanych w wyżej wymienionych pracach

2.3.1. Wprowadzenie

Oddziaływania międzycząsteczkowe decydują o agregacji cząsteczek, tworzeniu się faz skondensowanych oraz strukturze tych faz. Do dziś nie dysponujemy metodami teoretycznymi tak dokładnymi, by bezbłędnie przewidywać strukturę kryształów molekularnych (*vide* przeprowadzane co kilka lat przez The Cambridge Crystallographic Data Centre testy przewidywania struktur kryształów molekularnych związków organicznych). Natomiast procesy biochemiczne, takie jak zwijanie białek, odbywają się albo przy udziale cząsteczek pomocniczych (np. tzw. białek opiekuńczych), albo wprost opierają się na wzajemnym rozpoznawaniu molekuł (oligomeryzacja białek, aktywność enzymatyczna, łączenie się antygenów i przeciwciał) poprzez oddziaływania międzycząsteczkowe. Te dwa bieguny – agregację małych cząsteczek i mechanizmy działania makromolekuł biologicznych – łączy szeroka dziedzina chemii supramolekularnej, stawiającej sobie za cel zrozumienie natury oddziaływań międzycząsteczkowych różnego typu, aby umożliwić racjonalne projektowanie połączeń cząsteczek o pożądanej strukturze.¹

Powyższy akapit ukazuje niegasnącą potrzebę zrozumienia strukturotwórczej roli oddziaływań międzycząsteczkowych. Rola ta jest determinowana kierunkowością tych oddziaływań oraz ich dynamiką. **Przedstawiony cykl prac, w oparciu o metody chemii obliczeniowej, wyjaśnia, na przykładach trzech klas połączeń, związek między kierunkowością oddziaływań różnej mocy (od bezkierunkowych słabych sił dyspersyjnych po wiązania wodorowe i oddziaływania typu dipol-dipol), ich dynamiczną zmiennością, a rolą strukturotwórczą.** Powszechnie zwraca się uwagę na kierunkowość takich typów oddziaływań jak wiązania wodorowe czy halogenowe, natomiast ich dynamiczna natura jest cechą mniej obecną w dyskusji. Jest to uprawnione w przypadku

¹ J.-M. Lehn, *Science* **1993**, 260, 1762-1763.

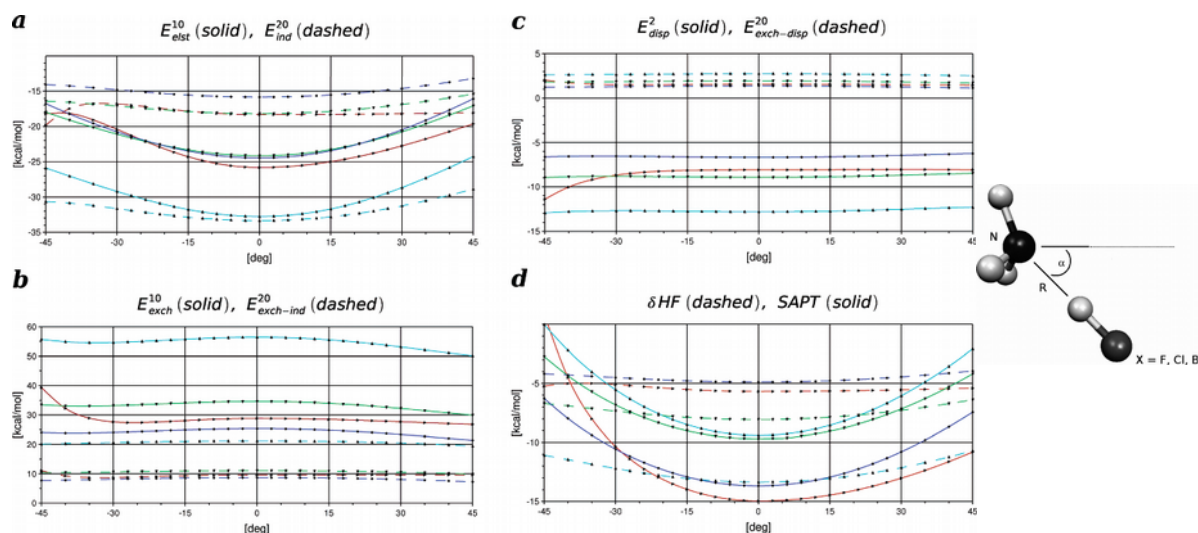
fazy stałej – upakowanie cząsteczek w kryształ powoduje, że zmierzone parametry strukturalne (np. odległości międzyatomowe w wiązaniu wodorowym) nie są znacząco zmienne w czasie, zaś ewentualne fluktuacje są natury termicznej. Jednak już w przypadku aktywności enzymatycznej warto zwrócić uwagę na tworzenie się i zrywanie kontaktów międzycząsteczkowych. Zmiany w aktywności biologicznej różnych związków mogą być wywołane nie tylko nieobecnością danego kontaktu ligand-białko, ale także osłabieniem bądź wzmocnieniem takiego kontaktu, co – już w sposób dynamiczny – wpłynie na obserwowane entalpie swobodne wiązania. Zanim jednak przejdziemy do makromolekuł, warto przyjrzeć się szczegółowo tworzeniu się dimerów i trimerów małych cząsteczek – w tych przypadkach, dzięki metodom analizy energii oddziaływania, mamy możliwość wglądu w naturę zjawisk powodujących agregację molekuł.

2.3.2. Zróznicowanie natury i kierunkowości sił międzycząsteczkowych

Pierwsze trzy prace stanowiące osiągnięcie naukowe, [H1], [H2] i [H3], poruszają przede wszystkim temat kierunkowości oraz natury sił wiążących słabe kompleksy molekularne. Praca [H1] dotyczy w dużej mierze zależności kątowej składowych energii oddziaływania dla kompleksów amoniaku z HF, HCl, HBr oraz pirydyna-HF. Nawet proste układy typu $\text{NH}_3 \cdots \text{HX}$ okazują się być ciekawymi obiektami badań obliczeniowych, gdyż pozycja protonu w wiązaniu wodorowym silnie zależy od mikrosolvatacji.² Dzięki swej strukturalnej prostocie dobrze nadają się też do badań nad kierunkowością oddziaływań, czemu poświęcona jest praca [H1]. Jako podstawowy schemat obliczeniowy praca ta wykorzystuje metodę rachunku zaburzeń o adaptowanej symetrii (Symmetry Adapted Perturbation Theory, SAPT).³ Metoda SAPT nie tyle dzieli „daną z zewnątrz” energię oddziaływania na składowe, ale raczej rekonstruuje ją jako sumę członów o dobrze określonym sensie fizycznym, np. wkłady E_{elst}^{10} i E_{exch}^{10} to odpowiednio energia oddziaływania kulombowskiego oraz odpychanie wymienne (Pauliego) izolowanych (tj. nieuwzględniających obecności sąsiada) gęstości elektronowych składowych dimeru na poziomie Hartree-Focka. Taki sposób określania składowych powoduje, że łatwo wyznaczyć zależności kątowe poszczególnych typów oddziaływań. Jak widać na Rysunku 1 na następnej stronie, składowe wymienne i poprawki wymiennie-dyspersyjne są słabo zależne od kąta α zdefiniowanego na rysunku – jednak widoczne jest też, że dla kompleksu pirydyna – HF dla kąta α poniżej -35° następuje już znaczące nakładanie się chmur elektronowych dimerów (w tym przypadku – atomów wodoru HF i pirydyny), co skutkuje znacznym wzrostem odpychania Pauliego.

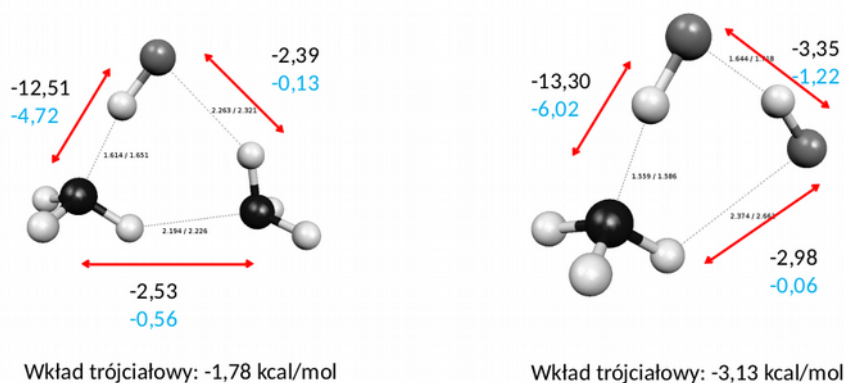
2 M. Biczysko, Z. Latajka, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 313, 366-373; M. Biczysko, Z. Latajka, *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 3197-3201.

3 B. Jeziorski, R. Moszyński, K. Szalewicz, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1887-1930.



Rys. 1 Zależności kątowe składowych energii oddziaływania dla dimerów NH_3 z HF (linie niebieskie), HCl (zielone), HBr (błękitne) i pirydyna-HF (czerwone). Rysunek po prawej pokazuje obszar dodatnich wartości kąta α . Dla kompleksu pirydyna-HF kąty dodatnie: ruch HF poza płaszczyznę pierścienia pirydyny, ujemne – w płaszczyźnie. Panel a: wkład elektrostatyczny i indukcyjny (polaryzacyjny); panel b – wkład wymienny i polaryzacyjne poprawki do wymiany; panel c – człon dyspersyjny i poprawki dyspersyjne do wymiany; panel d – człon resztkowy oraz całkowita energia oddziaływania według schematu SAPT [H1]

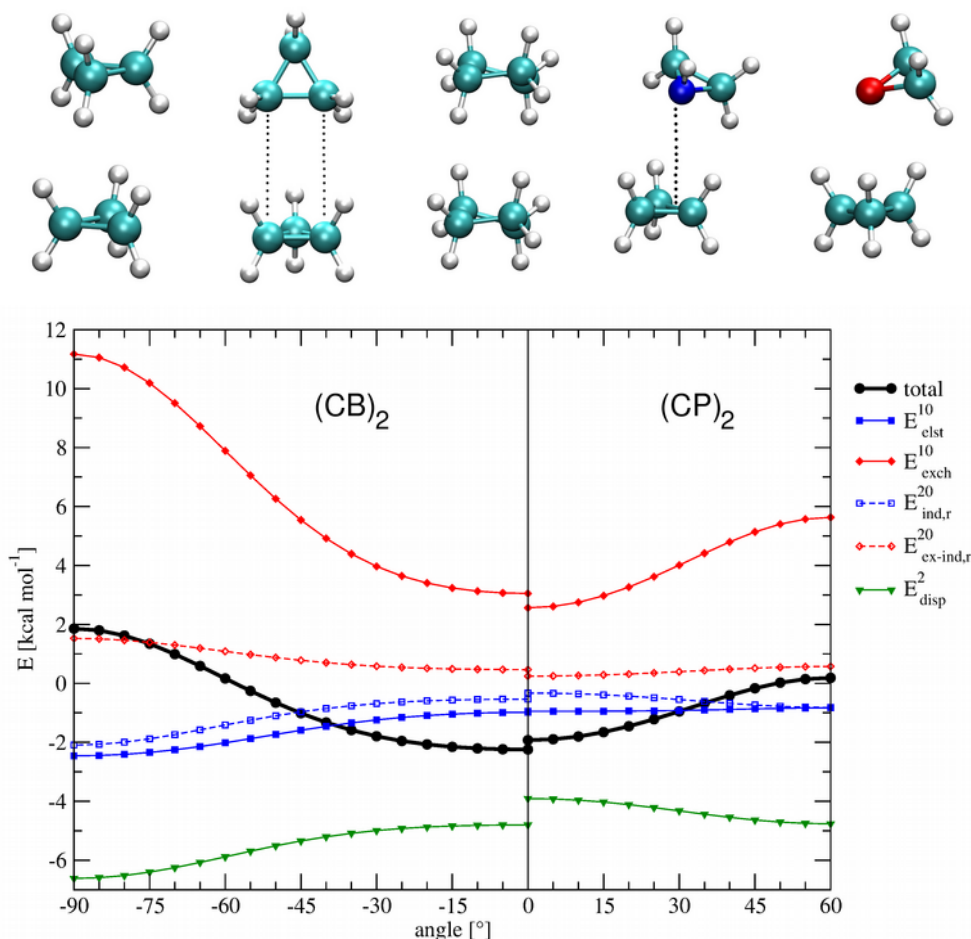
Podobnie praktycznie bezkierunkowe okazują się siły dyspersyjne, znów z zastrzeżeniem obszaru kąta α poniżej -35° dla kompleksu pirydyna – HF. Natomiast ciekawie przedstawiają się zależności kątowe wkładu elektrostatycznego oraz indukcyjnego. Ten pierwszy wkład można bardzo zgrubnie przybliżyć klasycznym modelem oddziaływania dipol-dipol prowadzącym do cosinusowej zależności kątowej, natomiast zachowanie się wkładu indukcyjnego w widoczny sposób zależy od typu atomu fluorowca. Dla „twardego” fluoru zależność kątowa jest słaba, za to dla „miękkiego” bromu sam wkład E_{ind}^{10} jest większy (co do wartości bezwzględnej), a jego zależność kątowa znacznie silniejsza. Co ciekawe, słabo widoczna jest polaryzacja pierścienia aromatycznego przez HF. Jednak wartym szczególnie podkreślenia osiągnięciem zawartym w pracy [H1] jest wykazanie, jak metoda SAPT umożliwia odróżnienie wiązań wodorowych od oddziaływań elektrostatycznych (w przybliżeniu – typu dipol-dipol) o zbliżonej energii. Wynik ten uzyskano badając efekty wielociałowe w trimerach $\text{NH}_3 \cdots \text{NH}_3 \cdots \text{HF}$ oraz $\text{NH}_3 \cdots \text{HF} \cdots \text{HF}$ – patrz Rys. 2.



Rys. 2 Struktury trimeryczne amoniak – fluorowódor analizowane w pracy [H1]. Kolor czarny – całkowita energia oddziaływania dimerów [kcal/mol] wg metody SAPT, kolor błękitny – człon resztkowy $\delta\text{HF}_{\text{int,r}}$.

Zwłaszcza w strukturze trimerycznej $\text{NH}_3 \cdots \text{HF} \cdots \text{HF}$ widoczna jest obecność dwóch oddziaływań o zbliżonej energii: $\text{NH}_3 \cdots \text{HF}$ (-2,98 kcal/mol) oraz $\text{HF} \cdots \text{HF}$ (-3,35 kcal/mol). Parametrem różnicującym te oddziaływania jest człon „resztkowy” $\delta\text{HF}_{\text{int,r}}$, który w tym pierwszym przypadku wynosi jedynie -0,06 kcal/mol, a w drugim aż -1,22 kcal/mol. Ponieważ człon $\delta\text{HF}_{\text{int,r}}$ grupuje poprawki wyższych rzędów do energii oddziaływania na poziomie Hartree-Focka, jego duża wartość świadczy tutaj o bardziej skomplikowanej naturze wiązania wodorowego ($\text{HF} \cdots \text{HF}$) niż kontaktu „elektrostatycznego” $\text{NH}_3 \cdots \text{HF}$. Rys. 2 pokazuje jeszcze jeden wynik wart podkreślenia – znaczny wkład efektów trójciałowych, sięgający dla badanych trimerów nawet 14% całkowitej energii oddziaływania.

W pracy [H2] pokazano, w jaki sposób oddziaływania dyspersyjne, bardzo słabe, lecz jednak wszechobecne, stabilizują dimery cykloalkanów (patrz Rys. 3) decydując o ich strukturze, podobnie jak dzieje się to w przypadku słabych wiązań wodorowych, mimo tego, że nie wykazują one wyraźnej kierunkowości. Dowiedziono także, że siły dyspersyjne, w związku z ich powszechnością, dla słabych kompleksów mogą konkurować siłą z bardzo słabymi wiązaniami wodorowymi modyfikując rolę strukturotwórczą tych ostatnich.



Rys. 3 Struktury rozpatrywane w pracy [H2] oraz zależności kątowe składowych energii oddziaływania dla dimerów cyklopropanu (D_{3h}) i cyklobutanu (D_{2d}) dla obrotu wokół osi dimeru.

Wyznaczone doświadczalnie struktury krystaliczne cyklopropanu i cyklobutanu⁴ zawierają motywy o symetrii C_s dla cyklopropanu (a zatem o mniejszej energii oddziaływania – patrz Tabela 1 poniżej) i „stackingowy” D_{2d} dla cyklobutanu. Jak pokazuje Rysunek 3, najsilniejszą zależność kątową dla „stackingowych” dimerów cyklopropanu (symetria D_{3h}) i cyklobutanu (D_{2d}) wykazują człony wymienne. Jest to znów związane (jak w [H1]) z oddziaływaniem atomów wodoru. Niska polarność cząsteczek jest zaś zobrazowana małymi wartościami członów E^{10}_{elst} i $E^{20}_{\text{ind,r}}$, zwłaszcza w pobliżu minimum (kąt 0°). Poniższa Tabela 1 pokazuje, że dimery nie są stabilne na poziomie nieskorelowanym (Hartree-Focka), a dopiero korelacja elektronowa i wkład dyspersyjny pozwalają na utworzenie się stabilnych dimerów. Tabela podsumowuje też kolejne ważne osiągnięcia pracy [H2]. Pierwszym jest użyteczność metody SAPT-KS⁵ (znacznie szybszej od standardowego SAPT, używającej bowiem nie poziomu *coupled cluster*, ale DFT przy poprawkach korelacyjnych), jednak dającej zbyt słabe wiązanie z uwagi na wyższe destabilizujące wkłady wymienne. Drugim jest wykazanie, że wprowadzenie heteroatomów i utworzenie słabych oddziaływań typu C-H $\cdots$ O i C-H $\cdots$ N nie zmienia decydująco struktur dimerów – w przypadku słabych kompleksów z udziałem małych cykloalkanów to siły dyspersyjne mają przeważające znaczenie strukturotwórcze.

Tabela 1 Wybrane składowe energii oddziaływania [kcal/mol] dla dimerów z udziałem cykloalkanów [H2]

	CP-CP D_{3h} SAPT	CP-CP D_{3h} SAPT-KS	CP-CP C_s SAPT	CB-CB D_{2d} SAPT	CB-CB D_{2d} SAPT-KS	CP-AZ	CP-OX
SAPT-SCF	+1,538		+1,146	+2,000		+0,882	+0,793
E^2_{disp}	-3,908	-3,892	-3,287	-4,802	-4,808	-4,276	-3,866
SAPT E_{int}	-1,925	-1,771	-1,761	-2,243	-1,971	-2,665	-2,362

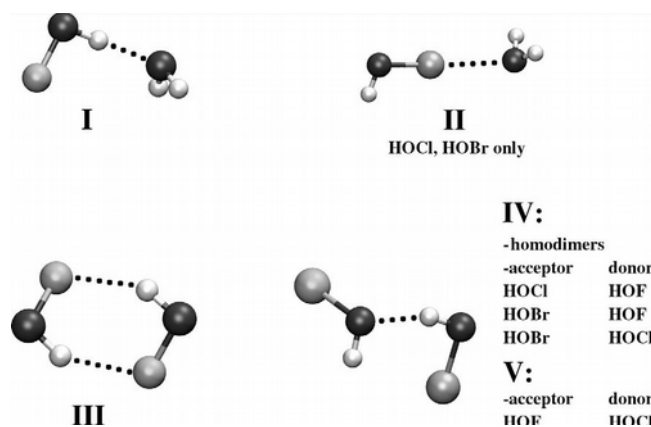
Praca [H3] poświęcona jest dimerom tworzonemu przez tlenowe kwasy HOX (X = F, Cl, Br) albo z wodą, albo między sobą. Kwasy halogenowe(I) są ważnymi indywiduami w łańcuchach reakcji stratosferycznych prowadzących do zubożenia warstwy ozonowej,⁶ ale ich nietrwałość utrudnia doświadczalne badanie ich oddziaływań. W omawianej pracy również podstawową metodą badawczą było podejście SAPT, a jego wyniki odniesiono do wartości obliczonych metodą supermolekularną na poziomie MP2 i DFT (funkcjonał B3LYP). Wśród znalezionych struktur dimerów HOX $\cdots$ H₂O znaleziono też takie z wiązaniem halogenowym, a nie wodorowym (typ **II** na Rysunku 4), ale są to dimery o niższej energii oddziaływania niż te z wiązaniem wodorowym, np. w dimerze typu **II** dla HOBr $\cdots$ H₂O energia oddziaływania wynosi -4,04 kcal/mol (na poziomie

⁴ D. Nuveltdt, A. Vos, *Acta Crystallogr. B* **1988**, 44, 296; A. Stein, C. W. Lehmann, P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7684.

⁵ A. J. Misquitta, R. Podeszwa, B. Jeziorski, K. Szalewicz, *J. Chem. Phys.* **2005**, 123, 214103.

⁶ M. A. Tolbert, M. J. Rossi, R. Malhotra, D. M. Golden, *Science* **1987**, 238, 1258.

SAPT), zaś typu **I** aż -7,75 kcal/mol. Jednak możliwość tworzenia także takich kompleksów może być istotna dla chemii przemian stratosferycznych. Kolejnym ważnym wnioskiem płynącym z pracy [H3] jest wykazanie, że w przypadku małych cząsteczek struktura kompleksu z dwoma wiązaniami wodorowymi, ale w niekorzystnej, nieliniowej geometrii (typ **III**), nie musi być korzystniejsza energetycznie od takiej z pojedynczym, ale w pełni liniowymwiązaniem wodorowym (typ **IV**) – patrz Tabela 2 – co ma związek z kierunkowością wiązania wodorowego i może mieć znaczenie dla struktury tworzonych agregatów.



Rys. 4 Struktury dimerów kwasów halogenowych(I) (także z udziałem wody) badane w pracy [H3]

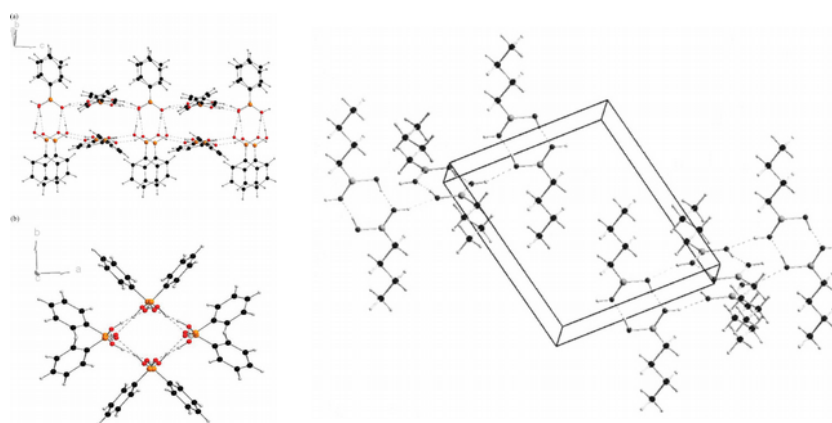
Tabela 2 Energie oddziaływania [kcal/mol] homodimerów kwasów halogenowych(I) [H3]

	HOF-HOF III	HOF-HOF IV	HOCl-HOCl III	HOCl-HOCl IV	HOBr-HOBr III	HOBr-HOBr IV
δHF	-0,83	-0,75	-1,29	-1,06	-1,31	-1,14
SAPT E_{int}	-5,07	-4,73	-4,88	-5,39	-5,63	-6,59
MP2 E_{int}	-4,38	-4,40	-4,68	-5,24	-4,71	-5,59
B3LYP E_{int}	-4,34	-3,94	-3,02	-3,95	-2,63	-3,98

Podsumowując krótko ten fragment autoreferatu należy podkreślić, że analizując zmianę składowych energii oddziaływania za pomocą schematu SAPT można było dokonać zróżnicowania natury oddziaływań porównywalnej mocy, oraz wytłumaczenia preferencji strukturalnych dla szerokiej klasy połączeń: od słabo związanych dimerów cykloalkanów do wiązań wodorowych średniej mocy.

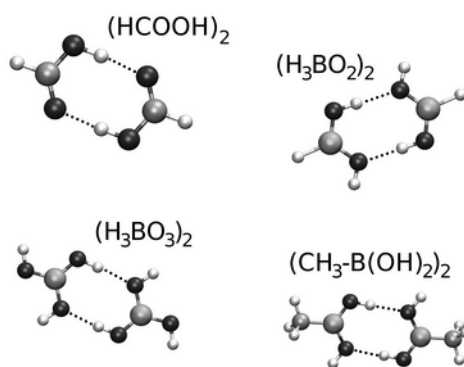
2.3.3. Strukturotwórczość a natura i dynamika oddziaływań na przykładzie związków boroorganicznych

Prace [H4] i [H5] pokazują strukturotwórczą rolę wiązań wodorowych oraz oddziaływań dyspersyjnych w dimerach i kryształach molekularnych kwasów boronowych. Ta klasa związków może tworzyć struktury bogatsze od tych znanych dla kwasów karboksylowych, gdyż fragment $-B(OH)_2$ jest zdolny do tworzenia nie tylko cyklicznych dimerów analogicznych do dimerów kwasów karboksylowych, lecz także struktur usieciowanych poprzecznie (patrz Rys. 5). Natomiast długie łańcuchy alifatyczne maksymalizują wzajemne oddziaływania siłami van der Waalsa preferując konformacje rozciągnięte (prawa strona Rys. 5).



Rys. 5 Struktury kryształów molekularnych kwasu fenyloboronowego (po lewej) i *n*-butyloboronowego (po prawej) ukazują tworzenie cyklicznych dimerów oraz usieciowanie poprzeczne [H4,H5].

Aby zbadać, czy zamiana atomu węgla na atom boru wpływa na samą naturę wiązań wodorowych dla cyklicznych dimerów, zaproponowaliśmy badanie metodą SAPT serii małych cząsteczek coraz bliższych strukturalnie badanym kwasom fenyloboronowemu i *n*-butyloboronowemu (patrz Rys. 6).



Rys. 6 Struktury dimerów wykorzystanych w pracy [H4] do wyjaśnienia wpływu atomu boru na właściwości wiązań wodorowych.

Tabela 3 Składowe energii oddziaływania [kcal/mol] dla cyklicznych dimerów z Rys. 6 [H4]

	(HCOOH) ₂	(H ₃ BO ₂) ₂	(H ₃ BO ₃) ₂	(CH ₃ -B(OH) ₂) ₂
E ¹⁰ _{elst}	-31,22	-18,18	-20,05	-18,56
E ¹⁰ _{exch}	30,83	16,24	17,52	16,59
E ²⁰ _{ind,r}	-17,83	-7,46	-8,09	-7,51
E ²⁰ _{exch-ind,r}	9,31	4,06	4,19	4,11
SCF SAPT	-8,91	-5,34	-6,42	-5,37
δHF	-6,26	-2,45	-2,67	-2,47
E ² _{disp}	-8,50	-5,52	-5,79	-5,79
SAPT E_{int}	-15,30	-9,13	-10,56	-9,37

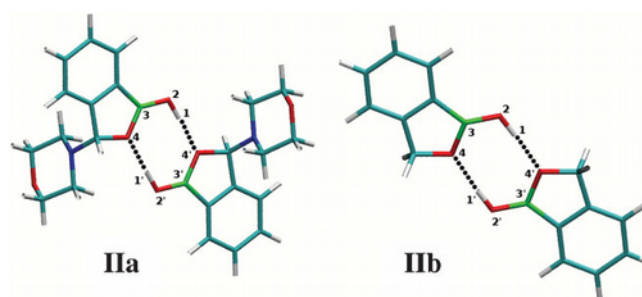
Jak pokazano w Tabeli 3, wprowadzenie atomu boru znacząco zmniejsza (o ok. jedną trzecią) siłę oddziaływania. Jednak różnicy tej nie należy przypisywać samym właściwościom atomu boru, lecz raczej modyfikacji sieci wiązań – zastąpieniu podwójnego wiązania karbonylowego C=O wiązaniem pojedynczym B-O(-H), co zmienia akceptorowe zdolności tego atomu tlenu. Znajduje to potwierdzenie w analizie topologicznej funkcji ELF,⁷ wykonanej w pracy [H4] dla dimeru kwasu fenyloboronowego. Populacje basenów wolnych par na obu atomach tlenu są sobie równe, wynoszą 4,0 ē, co odpowiada obecności dokładnie dwóch wolnych par elektronowych. Atom ten może także odgrywać rolę protono-donora wiązania wodorowego, co wpływa na właściwości "sieciujące" kwasów boronowych, odmienne od tych znanych dla kwasów karboksylowych. Warto tu podkreślić, że właściwości "sieciujące" kwasów boronowych były wykorzystywane przy konstruowaniu struktur krystalicznych o zaprogramowanej strukturze oraz zastosowaniu tych związków jako możliwych wskaźników poziomu cukru we krwi.⁸

Ciekawe z punktu widzenia spektroskopowego jest odmienne zachowanie protonów uczestniczących w mostkach wodorowych dimeru cyklicznego i mostkach „poprzecznych”. Obliczenia wykonane na poziomie dynamiki CPMD pozwoliły na odtworzenie widma mocy prędkości atomowych – położenia pasm w tym widmie odpowiadają położeniom pasm oscylacyjnych, ale intensywności odpowiadają intensywnościom oscylacji, nie zaś obserwowanym intensywnościom IR (należy pamiętać, że CPMD traktuje jądra atomowe jako cząstki klasyczne). Jednak nawet przy takim przybliżeniu symulacje CPMD w cieple stałym pokazały zróżnicowanie

⁷ B. Silvi, A. Savin, *Nature* **1994**, 371, 683.

⁸ T. D. James, S. Shinkai, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 218, 159; J.-H. Fournier, T. Maris, J. D. Uest, W. Guo, E. Galoppini, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1002.

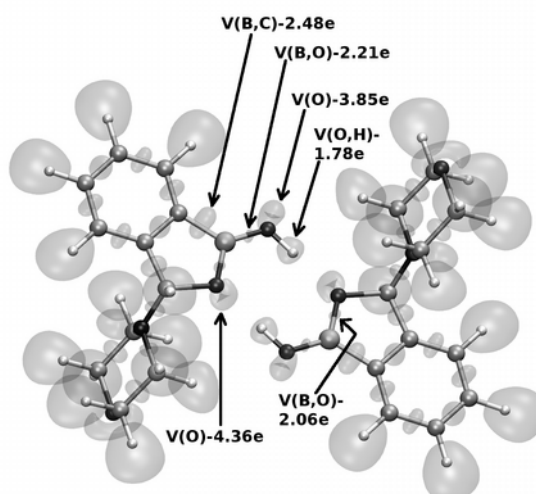
położeń pasm ν_{OH} protonów mostków „cyklicznych” i „poprzecznych”. Dla kwasu fenyloboronowego [H4] jest to odpowiednio: szerokie pasmo 3380-3600 cm^{-1} z centrum przy 3500 cm^{-1} oraz wąskie pasmo przy 3620 cm^{-1} . Dla kwasu *n*-butyloboronowego [H5] te zakresy to 3060-3250 cm^{-1} oraz 3220-3370 cm^{-1} . Różnice w położeniach środków pasm są rzędu 120-150 cm^{-1} i świadczą o tym, że wiązanie wodorowe „poprzeczne” jest słabsze od tego w motywie dimeru cyklicznego. Pomiar widma IR dla kwasu *n*-butyloboronowego [H5] ujawnił szerokie pasmo z centrum przy 3306 cm^{-1} ; w widmie Ramana ujawniają się natomiast dwa pasma o centrach przy 3200 i 3320 cm^{-1} . Zatem dynamika CPMD bardzo wiernie odtworzyła różnicę siły wiązań „cyklicznych” i „poprzecznych”, co jest ważnym wnioskiem z pracy [H5], użytecznym w sytuacji niemożności rozdzielenia pasm eksperymentalnych na składowe (to zagadnienie zostanie ponownie poruszone przy opisie wyników CPMD dla pochodnej benzoksaborolu). Warto też zauważyć, że sam charakter dynamiki dimerycznych wiązań wodorowych w kwasach boronowych nie odbiega od sytuacji znanej z kwasów karboksylowych, tj. w skali czasowej dostępnej dla CPMD nie obserwujemy spontanicznych przeskoków protonu od donora do akceptora [H4,H5].



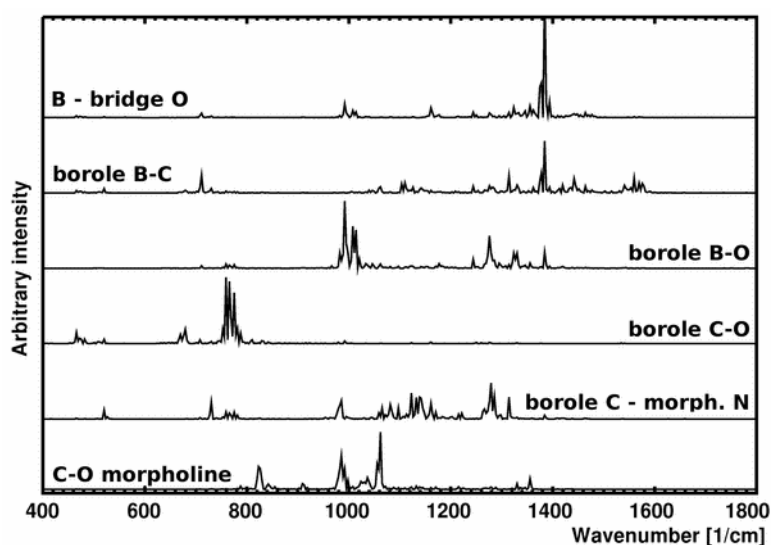
Rys. 7 Cykliczne dimery badane w pracy [H6] – pochodne benzoksaborolu: 1,3-dihydro-1-hydroksy-3-(morfolin-4-yl)-2,1-benzoksaborol (**IIa**) i 1,3-dihydro-1-hydroksy-benzoksaborol (**IIb**).

Praca [H6], zbliżona do [H4] i [H5] w zakresie metodyki oraz z uwagi na charakter chemiczny badanych związków, jako jeden z interesujących wątków zawiera opis zmienności oddziaływań międzycząsteczkowych wywołanej efektem podstawnikowym oraz zmianą temperatury. Badane w tej pracy benzoksaborole (Rys. 7) tworzą dimery cykliczne o stabilności ok. 9 kcal/mol (według obliczeń na poziomie DFT), a struktura cząsteczek uniemożliwia tworzenie sieci wiązań „poprzecznych”. Z kolei obecność dużego podstawnika morfolinowego w **IIa** wyraźnie wpływa na osłabienie wiązania wodorowego w kryształce (doświadczalna odległość $\text{O}\cdots\text{O}$ dla **IIa** to 2,797 Å, zaś dla **IIb** to 2,757 Å). Jest to efekt steryczny, wynikający z upakowania molekuł w sieci krystalicznej, gdyż obliczenia przeprowadzone w warunkach fazy gazowej wskazują na korzystny wpływ obecności tego podstawnika, prowadzącej do skrócenia wiązania wodorowego.

Sieć wiązań kowalencyjnych była w pracy [H6] badana z wykorzystaniem analizy ELF, która pozwala na przypisanie rejonom przestrzeni odpowiedniej roli chemicznej (obszary elektronów rdzenia, wiązań, wolnych par). Jak pokazuje Rys. 8, ciekawe wiązanie B-C ma populację 2,48 $\bar{e}$, czyli nieco większą od przewidywanej dla formalnego wiązania pojedynczego. Jest to efekt bliskości pierścienia aromatycznego, a jednocześnie wskazówka, że analiza ELF jest odpowiednio czuła na zmiany struktury elektronowej, by być wykorzystana do konstruowania miar aromatyczności.⁹ Natomiast wiązania B-O, podobnie jak dla kwasów boronowych, są typowymi wiązaniami pojedynczymi. Populacje wolnych par na atomach tlenu są jednak bardziej zróżnicowane niż w pracy [H4].



Rys. 8 Izopowierzchnia funkcji lokalizującej elektrony (ELF = 0,87) dla pochodnej benzoksaborolu **IIa** [H6]



Rys. 9 Widma mocy prędkości atomowych rzutowanych na kierunki wiązań (symulacja CPMD dla związku **IIa** w 300 K) – odpowiedniki wyizolowania sygnałów drgań rozciągających [H6]

9 J. Poater, M. Duran, M. Solà, B. Silvi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3911-3947.

W pracy [H6] wykonano obliczenia CPMD dla kryształu związku **IIa** w 100 K i 300 K, natomiast dla kryształu **IIb** – w 173 K (zgodnie z warunkami doświadczalnymi). Jak wspomniano powyżej, analiza trajektorii CPMD może być pomocna przy szczegółowym badaniu położenia pasm w widmie oscylacyjnym. W pracy [H6] zastosowaliśmy nietypowe podejście rzutowania prędkości atomowych na wybrany wektor międzyatomowy. Standardowo widma mocy prędkości atomowych łatwo rozłożyć na wkłady od poszczególnych atomów, natomiast rzutowanie pozwala na dodatkowe wyodrębnienie sygnałów związanych z drganiami rozciągającymi. Wyniki dla symulacji związku **IIa** w 300 K (Rys. 9 na poprzedniej stronie) pokazują charakterystyczne cechy odtwarzania położenia pasm na podstawie trajektorii MD. Pojawiają się liczne drobne pasma, będące wynikiem mechanicznych sprzężeń różnych oscylatorów (takie bezpośrednie sprzężenia zabronione są w podejściu kwantowym, natomiast są obecne w dynamice CPMD traktującej jądra atomowe jako cząstki klasyczne). Przykładem marginesu dokładności, jakiego można się spodziewać przy zastosowaniu CPMD, jest położenie pasm rozciągających C-O podstawnika morfolinyowego: doświadczalnie 850 i 869 cm^{-1} , obliczeniowo 830 i 850 cm^{-1} .

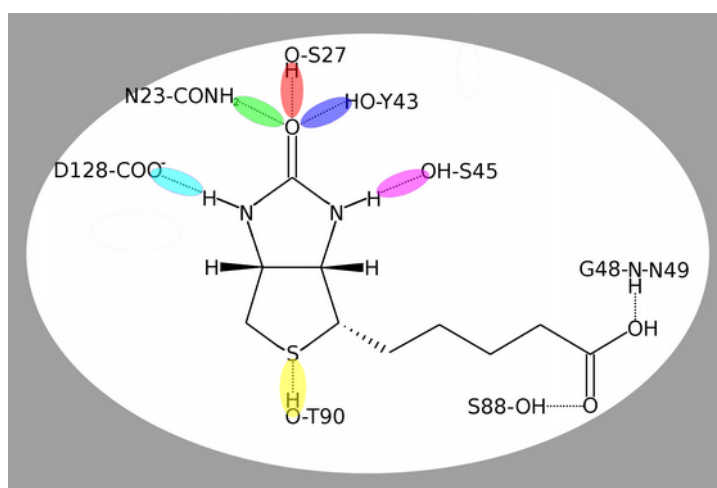
W podsumowaniu tego rozdziału należy stwierdzić, że metody obliczeniowe umożliwiają wyodrębnienie udziałów energetycznych czy sygnałów widmowych pochodzących od konkretnych atomów czy grup, dzięki czemu możliwe było wskazanie na względną siłę wiązań „cyklicznych” i „poprzecznych” w kryształach kwasów boronowych. Struktura tych kryształów jest odmienna od analogów karboksylowych, w czym przejawia się strukturotwórcza rola dwóch, a nie jednej, grup hydroksylowych we fragmencie $-\text{B}(\text{OH})_2$.

2.3.4. Strukturotwórczość a natura i dynamika oddziaływań na przykładzie białek oraz kompleksów ligand-białko

Prace [H7], [H8], [H9] i [H10] dotyczą struktury i dynamiki oddziaływań w białkach, zwłaszcza białek z ligandami małowcząsteczkowymi. Białka jako składniki materii żywej mogą wykazywać nie tylko złożoność przestrzenną, ale i duży zakres zmienności w czasie. Klasyczne pomiary rentgenograficzne pokazują obraz statyczny, a dopiero od kilkunastu lat możliwe jest wykorzystanie silnych impulsów promieni X ze źródeł synchrotronowych dla uzyskania czasowo-rozdzielczego pomiaru dyfrakcyjnego.¹⁰ Dlatego badania obliczeniowe za pomocą różnych schematów dynamiki molekularnej są ważnym źródłem wiedzy o dynamicznej naturze procesów zachodzących z udziałem białek.

¹⁰ V. Šrajcar, M. Schmidt, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2017**, 50, 373001.

Nawet dla bardzo silnych kompleksów niekowalencyjnych (streptawidyna – biotyna) oddziaływania wiążące ligand z białkiem mają dynamiczną naturę: następuje ciągle zrywanie oraz odtwarzanie sieci wiązań wodorowych. Wiadomo, że dzięki odpowiedniej strukturze kieszeni wiążącej biotynę w białku tworzą się liczne wiązania wodorowe między ligandem a białkiem (patrz Rys. 10). Doświadczalnie wyznaczona energia swobodna wiązania liganda (biotyny) jest rzędu 20 kcal/mol, a oprócz wiązań wodorowych dodatkowej stabilizacji dostarcza klatka hydrofobowa złożona m.in. z reszt tryptofanu. Te właściwości powodują, że białka z grupy analogów awidyny oraz ligandy zawierające fragment biotyny stanowią ważne narzędzie biochemii¹¹ (procedury analityczne, markery, modyfikacja przeciwciał itp.). Są też wykorzystywane do konstrukcji sztucznych biomimetycznych enzymów.¹² To właśnie temu zastosowaniu poświęcono prace [H7] i [H8].



Rys. 10 Wiązania wodorowe między streptawidyną (gospodarzem białkowym) a biotyną (ligandem)

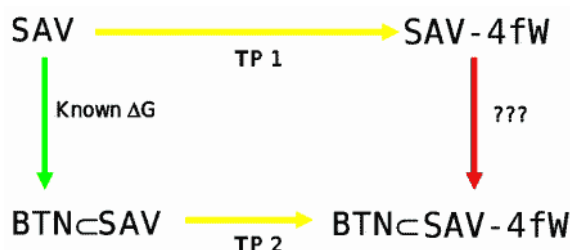
Szczególnym osiągnięciem przedstawionym w pracach [H7] i [H8] jest wykazanie, jaki wpływ może mieć modyfikacja dynamiki oddziaływań na wiązanie liganda (biotyny lub katalizatora z biotynylowym fragmentem kotwiczącym w białku). Praca [H7] wykazuje, że próba modyfikacji siły wiązania poprzez wprowadzenie do białka fluorotryptofanu prowadzi do osłabienia zdolności wiązania biotyny przez białko, niezależnie od tego, czy podstawnik fluorowy znajduje się w pozycji 4-, 5- czy 6- tryptofanu (oznaczonego odpowiednio 4fW, 5fW, 6fW). Wyznaczone w trakcie symulacji MD parametry strukturalne (globalny – RMSD – oraz lokalny – RMSF) nie wskazały na to, by takie podstawienie miało niszczący wpływ na strukturę białka w skali czasowej symulacji (40 ns). Przykładowo parametr RMSF zmieniał się nie więcej niż o 1 Å przy podstawieniu fluorotryptofanem, czyli o tyle zmieniała się amplituda odchylen atomów od struktury wyjściowej. Podobną małą wrażliwość na zamianę W → fW zaobserwowano doświadczalnie dla białka mięśnia sercowego, troponiny C.¹³ Symulacja metodą „alchemicznego” całkowania termo-

11 M. Wilchek, E. A. Bayer, *Meth. Enzymol.* **1990**, 184, 5-13.

12 F. Schwizer, Y. Okamoto, T. Heinisch, Y. Gu, M. M. Pellizzoni, V. Lebrun, R. Reuter, V. Köhler, J. C. Lewis, T. R. Ward, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 142-231.

13 X. Wang, P. Mercier, P. J. Letourneau, B. D. Sykes, *Protein Sci.* **2005**, 14, 2447-2460.

dynamicznego¹⁴ (płynne przejście parametrów tryptofanu we fluorotryptofan bądź *vice versa* – operacja niemożliwa doświadczalnie, ale względnie łatwa obliczeniowo) wykazała następujące zmniejszenie entalpii swobodnej wiązania biotyny przez modyfikowaną streptawidynę: 6,5 kcal/mol dla podstawienia 4fW, 3,0 kcal/mol dla 5fW oraz 5,0 kcal/mol dla 6fW. Choć wynik obliczeń nie wykazał zwiększenia siły wiązania, co było naszym zamierzeniem, to dzięki temu możliwe stało się uniknięcie kosztownej, długotrwałej oraz niepewnej (możliwa toksyczność fluorotryptofanu dla bakterii-gospodarza, *E. coli*) procedury biotechnologicznej uzyskania „zmutowanych” białek. Poniższy Rys. 11 przedstawia zastosowany cykl całkowania termodynamicznego.



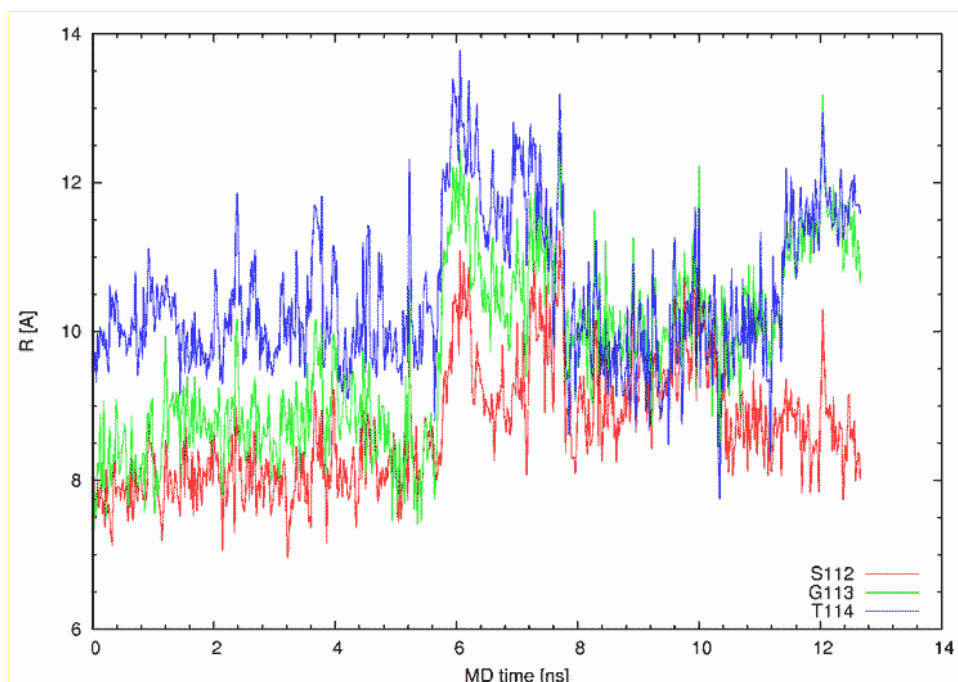
Rys. 11 „Alchemiczny” cykl termodynamiczny zastosowany w pracy [H7]. Metody obliczeniowe umożliwiają wyznaczenie energetyki procesów TP1 i TP2, niedostępnych doświadczalnie.

Praca [H8] opisuje nietypowe trudności przy projektowaniu sztucznych biomimetycznych enzymów z zastosowaniem technologii awidyna-biotyna. Idea (szczegółowo rozwinięta w artykule przeglądowym cytowanym w przypisie 12) polega na zakotwiczeniu biotynyłowanego katalizatora (w tym wypadku – metalocenu katalizującego uwodornienie ketonów według ogólnego mechanizmu Noyoriego¹⁵) w białku z grupy awidyn. Dzięki wprowadzeniu katalizatora w białkowe, zatem chiralne, otoczenie można zmodyfikować enancjoselektywność oraz wydajność katalizatora. Jednak próby wprowadzania mutacji punktowych nie prowadziły do racjonalnych zmian tych parametrów. Obliczeniowe badanie przyczyn tego faktu, podjęte w pracy [H8], doprowadziło do ważnego poznawczego wyniku: wykazaliśmy, że mimo silnego związania fragmentu biotyny przez białko, połączony z nią katalizator typu Noyoriego (tworzący z białkiem sztuczny metaloenzym) wykazuje na tyle dużą swobodę konformacyjną, że racjonalizowanie wpływu mutacji w białku na wydajność i enancjoselektywność katalizatora jest niemożliwe. Pokazują to wyniki symulacji MD, np. zmiany odległości centrum metalicznego od wybranych reszt aminokwasowych (Rys. 12) albo też nałożenia wyrywkowo wybranych struktur w trakcie przebiegu MD (Rys. 13). Rysunek 12 pokazuje, że czas pozostawania liganda w określonej pozycji jest rzędu 5 ns, natomiast na Rys. 13 najwyraźniej widać, że fragment biotynyłowy jest zakotwiczony w białku bardzo dobrze, za to silną zmiennością konformacyjną widać w części obejmującej katalizator – metalocen. Taki obraz uzyskano dla wszystkich badanych mutantów wyjściowej streptawidyny, co pokazuje, że nie udało się znaleźć

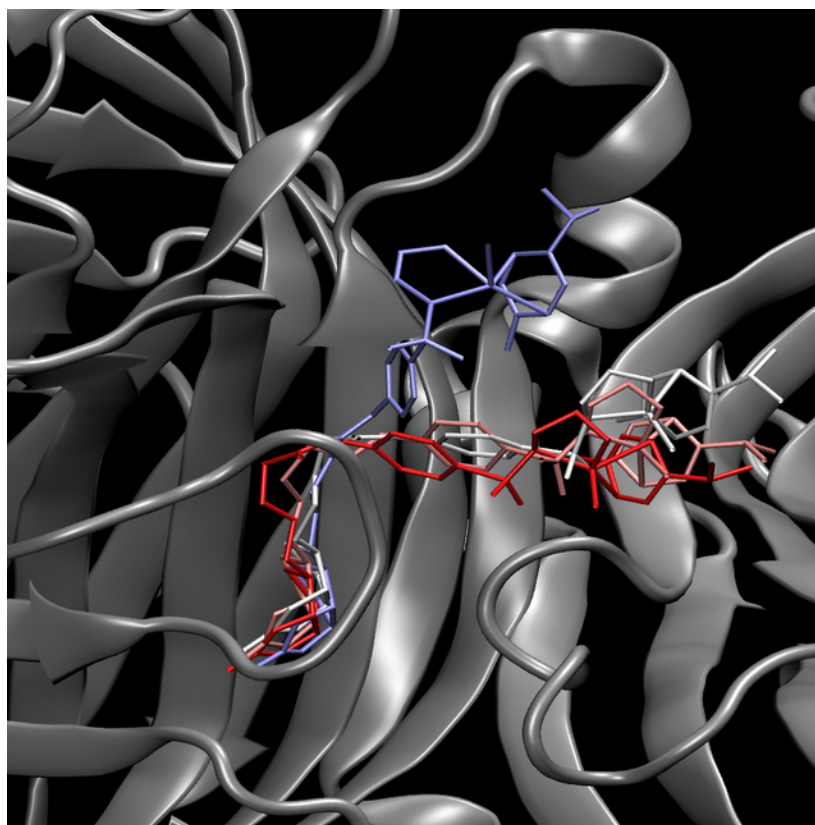
14 S. H. Fleischman, C. L. Brooks III, *J. Chem. Phys.* **1987**, 87, 3029-3037.

15 R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97-102.

racjonalnego związku między wprowadzeniem mutacji a zmianą efektywnego otoczenia metalicznego centrum katalitycznego.



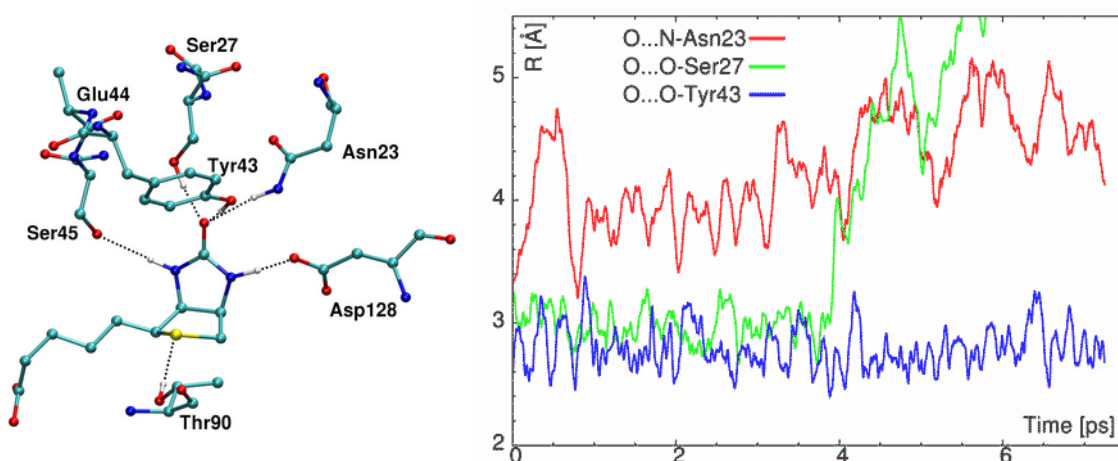
Rys. 12 Przykładowe przebiegi odległości metal - C α dla kontaktów z trzema resztami: S112, G113, T114 [H8].



Rys. 13 Nałożenie pozycji katalizatora w trakcie symulacji MD, próbkowanych co 10 ns [H8].

Należy jednak wspomnieć o tym, że symulacje MD wykazały, zaskakująco, że to mutacja P64G (spoza centrum wiążącego) ma największy wpływ na wyznaczone parametry – prawdopodobnie poprzez bliskość tego aminokwasu z atomem metalu oraz fakt, że zmienia ona dynamikę pętli L7,8 streptawidyny.

Przy okazji badań dynamiki katalizatora powróciliśmy do napotkanej w trakcie obliczeń do pracy [H7] i zgodnej z badaniami nad kooperatywnością wiązań biotylna-(strept)awidyna,¹⁶ wysoką labilnością wiązań wodorowych utrzymujących biotynę w kieszeni wiążącej. Oprócz symulacji MD z klasycznym polem siłowym zastosowaliśmy metodę BOMD z polem siłowym DFT. Jest to kosztowny schemat dynamiki molekularnej, gdyż wymaga pełnego rozwiązania równań Kohna-Shama w każdym kroku dynamiki. Jednak, jako dynamika z pierwszych zasad, opisuje procesy tworzenia się i zrywania wiązań chemicznych.



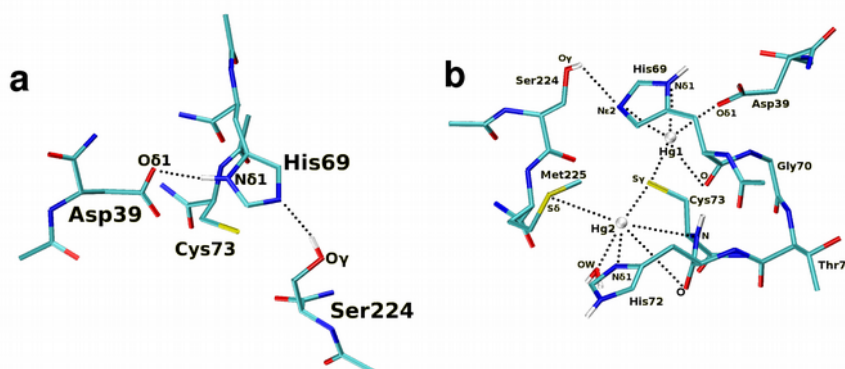
Rys. 14 Po lewej: „mały model” kieszeni wiążącej biotynę użyty w [H8] do analizy dynamiki sieci wiązań wodorowych (dla czytelności zaznaczono tylko polarne atomy wodoru). Po prawej: zrywanie się i odtwarzanie wiązań wodorowych w skali pikosekundowej (tu: kontakty mocznikowego atomu tlenu biotylny). Wyniki obliczeń metodą BOMD.

Dynamika BOMD opisująca mały model widoczny na Rys. 14 umożliwiła stwierdzenie, że już krótka skala czasowa, rzędu kilku pikosekund, jest wystarczająca, by oszacować względną siłę kontaktów. Przykładowo (Rys. 14) mocznikowy atom tlenu biotylny najsilniejsze wiązanie tworzy z atomem tlenu reszty Tyr43, a najsłabsze – z atomem azotu z Asn23. Podobny obraz widoczny jest też w dynamice z klasycznym polem siłowym, lecz z natury rzeczy odległości donor-akceptor są zazwyczaj zawyżone w takich przypadkach i warto przyjrzeć się odchyleniom standardowym wybranych odległości międzyatomowych, by zidentyfikować najbardziej labilne kontakty. Przykładowo w przebiegu MD białka natywnego (*wild type*) z polem siłowym AMBER ff99SB, wspomniany silny kontakt Tyr43-OH $\cdots$ O(biotyna) ma parametry (podane w konwencji średnia odległość $\pm$ odchylenie standardowe) $2,735 \pm 0,14$ Å, niewiele słabszy kontakt Ser27-OH $\cdots$ O(biotyna) $2,761 \pm 0,24$ Å, a słabszy Asn23-NH $_2\cdots$ O(biotyna) aż $3,455 \pm 0,57$ Å; znacznie wyższe odchylenie

¹⁶ J. DeChancie, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5419–5429.

standardowe wskazuje na to, że kontakt ten jest szczególnie dynamiczny, następuje jego zrywanie się i odtwarzanie w trakcie symulacji. Co ciekawe, wyniki te są dość dobrze zgodne z danymi eksperymentalnymi: podane odległości zostały oznaczone w kryształach jako odpowiednio 2,77, 2,70 i 3,03 Å (baza struktur biomakromolekularnych PDB, depozyt 2IZF, łańcuch B). Obliczeniowe wyznaczenie zakresu dynamicznej zmienności kontaktów biotyna – kieszeń wiążąca w streptawidynie jest ważnym osiągnięciem pracy [H8].

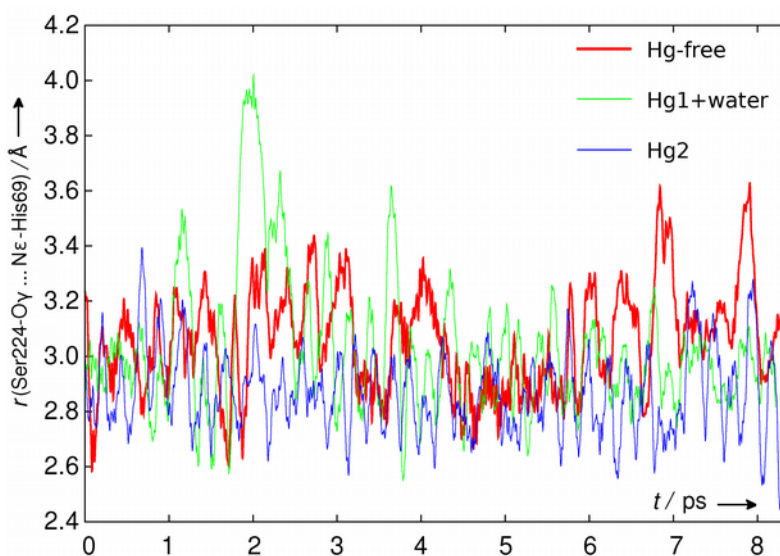
Dynamiczny aspekt oddziaływań międzycząsteczkowych w układach biologicznych jest także silnie obecny w pracy [H9]. Praca ta dotyczy obliczeniowego badania wpływu obecności jonów Hg(II) na strukturę enzymu – proteinazy K z grzyba *Tritirachium album*. Ten enzym jest wykorzystywany w biochemii do ochrony DNA przy jego izolacji – zanim bowiem enzymy degradujące DNA uszkodzą interesujący nas fragment, same zostaną deaktywowane przez proteinazę K. Jak to jest powszechne wśród proteaz serynowych, badany enzym do swego działania wykorzystuje tzw. triadę katalityczną: trzy reszty aminokwasowe, w tym przypadku Ser224, His69 oraz Asp39. Zaznaczone na Rys. 15a wiązania wodorowe decydują o działaniu triady katalitycznej – jedno polaryzuje pierścień imidazolowy histydyny, by zwiększyć aktywność drugiego wiązania, czyli ułatwić protonację substratu prowadzącą do hydrolizy wiązania peptydowego w substracie.



Rys. 15 Po lewej: triada katalityczna proteinazy K. Po prawej: dwa miejsca wiązania Hg^{2+} [H9]

Jon Hg^{2+} lokuje się w jednej z dwóch pozycji wskazanych na Rys. 15b. Modyfikacja struktury białka w obecności jonu metalu ciężkiego okazuje się w tym przypadku mieć charakter lokalny (parametry globalne – np. RMSD – nie wykazują naruszenia struktury trzeciorzędowej) oraz dynamiczny. Ten ostatni ważny jest zwłaszcza dla triady katalitycznej stanowiącej główny element centrum aktywnego. Zmiany strukturalne wywołane oddziaływaniem z jonem Hg(II) zmieniają dynamikę obu wiązań wodorowych występujących w triadzie katalitycznej, a przez to uniemożliwiają efektywne działanie enzymu. Jednak dynamiczna natura tego procesu powoduje, że nawet gdy poważnie zaburzona jest średnia wartość odległości danego kontaktu, zrywanie się oraz

odtworzenie wiązań wodorowych dają pewną szansę na przeprowadzenie akcji katalitycznej, co tłumaczy obserwowaną doświadczalnie resztkową aktywność enzymu w obecności Hg^{2+} . Właśnie wykazanie tego, że w obecności jonu Hg^{2+} zmodyfikowana jest dynamika sieci wiązań wodorowych, ale mogą zdarzyć się przedziały czasowe, w których triada katalityczna jest zdolna do aktywności, jest ważnym osiągnięciem pracy [H9], podkreślającym dynamiczną naturę procesów enzymatycznych, wypływającą wprost z dynamicznej natury oddziaływań. O tym, że wpływ jonów Hg^{2+} nie jest jednoznaczny świadczy poniższy Rysunek 16 przedstawiający zmiany długości jednego z mostków wodorowych w trakcie symulacji BOMD. Użycie schematu Borna-Oppenheimera, czyli dynamiki molekularnej z polem siłowym DFT, było w tym przypadku niezbędne, by dobrze opisać delikatne zmiany sieci wiązań wodorowych, z których jedno jest doświadczalnie uznane za dość krótkie (rzędu 2,6 Å);¹⁷ analizie na poniższym rysunku poddano drugie wiązanie, które odpowiada za przekazanie protonu do cząsteczki substratu. Rys. 16 pokazuje, że nawet bez obecności jonów rtęci wiązanie to nie jest cały czas stabilne, a raczej odpowiednie ułożenie zapewnione jest tylko w dość krótkich okienkach czasowych. Umieszczenie się jonu Hg^{2+} w pozycji 1 (por. Rys. 15b) znacznie ogranicza liczbę tych okienek, natomiast jeśli jon rtęci znajdzie się w pozycji 2, wiązanie wydaje się być skompresowane. To również może być niekorzystne, bo trudniej wtedy o przekazanie protonu do cząsteczki substratu.

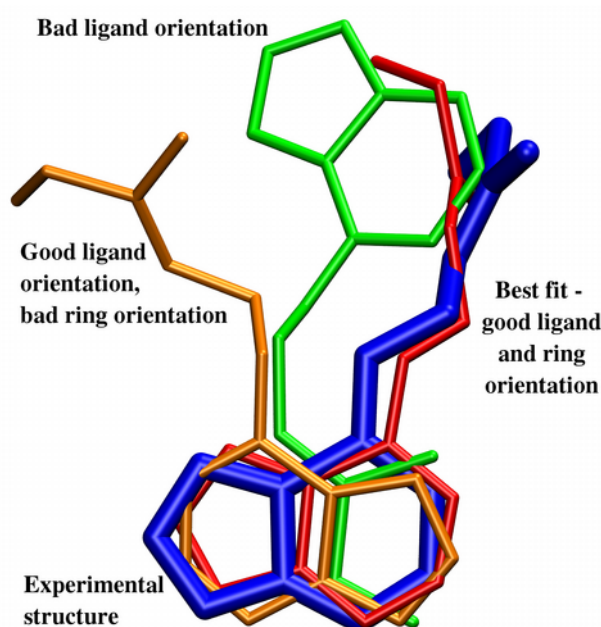


Rys. 16 Przebieg zmian długości $\text{O}\cdots\text{N}$ mostka wodorowego Ser224-OH $\cdots$ N-His69. Wyniki symulacji BOMD [H9]

Ostatnia w omawianym cyklu praca [H10] jest bezpośrednio związana z problemem wpływu oddziaływań międzycząsteczkowych na rozpoznanie cząsteczki przez białkowy receptor. W tym przypadku analizowano rozpoznawanie zeatyny, roślinnego hormonu wzrostu mogącego mieć też wpływ na postęp chorób neurodegeneracyjnych, przez receptor nodulinę 13 lucerny *Medicago*

¹⁷ Dokładna struktura badanej proteiny K (rozdzielczość 0,98 Å) mierzona na kryształach wyhodowanych w warunkach mikrogravitacji w czasie misji wahadłowca STS-95 umożliwiła nawet znalezienie położenia niektórych atomów wodoru: C. Betzel, S. Gourinath, P. Kumar, P. Kaur, M. Perbandt, S. Eschenburg, T. P. Singh, *Biochemistry* **2001**, 40, 3080-3088.

truncatula (MtN13). Częścią tego studium wartą szerszego opisu jest selektywne usuwanie z cząsteczki zeatyny centrów oddziałujących, tj. donorów lub akceptorów wiązania wodorowego, oraz sprawdzanie, jaki ma to wpływ na zdolność receptora do rozpoznania liganda. Zastosowana metoda dokowania jest podejściem uproszczonym, opartym na przybliżeniach klasycznych – polach siłowych i parametryzacji oddziaływań, ale dzięki temu możliwe jest szybkie prześledzenie wielu wariantów modyfikacji. Nasze badania obliczeniowe pokazały, że dla serii różnych podstawień procedura dokowania zawsze odnajdywała prawidłową lokalizację samego centrum wiążącego ligand, ale mogło nastąpić jego niewłaściwe zorientowanie w kieszeni wiążącej (patrz Rys. 17).



Rys. 17 (po lewej) Wiązanie zeatyny przez receptor – oprócz zadokowania we właściwej pozycji występują dwa rodzaje błędnego rozpoznania: zła orientacja liganda („do góry nogami”) i zła orientacja pierścieni [H10].

Poniższa Tabela 4 pokazuje, że – paradoksalnie – to wcale nie energia wiązania (a raczej jej analog odtwarzany przez procedurę dokowania, tzw. powinowactwo liganda do receptora) jest mocno naruszona. Niektóre zmiany prowadzą nawet do wzmocnienia powinowactwa. Jednak usunięcie centrum oddziaływania zazwyczaj prowadzi do znacznego spadku dokowań zakończonych sukcesem, tj. prawidłowym rozpoznaniem liganda.

Tabela 4. Statystyki serii dokowań zeatyny w różnych wariantach tautomerii i podstawień [H10]

Wariant:	Tautomer 9H	Tautomer 7H	N1 → C	N3 → C	N7 → C	N9 → C	OH → CH ₃
Orientacja liganda OK?	73%	73%	43%	37%	73%	63%	33%
Orientacja pierścieni OK?	33%	37%	20%	33%	23%	20%	13%
Powinowactwo [kcal/mol]	-6,0	-5,9	-6,0	-6,1	-6,1	-6,0	-6,3

Doświadczalna entalpia wiązania zeatyny przez ten receptor to -5,5 kcal/mol, zatem wyznaczone obliczeniowo powinowactwo jest w tym przypadku dobrym przybliżeniem danych doświadczalnych. Ciekawe jest jednak to, że nawet natywne warianty zeatyny, czyli tautomery 7H i 9H, nie są rozpoznawane bezbłędnie – wręcz przeciwnie, tylko ok. co trzecie dokowanie jest całkowicie poprawne. Podsumowując, praca [H10] pokazuje, że selektywne usuwanie centrów oddziałujących (donorów czy akceptorów wiązania wodorowego) nie musi uniemożliwić wiązania

liganda przez białko, choć może istotnie wpływać na prawidłowość takiego wiązania (czyli zgodność ze strukturą odnośnikową, natywną). Jest to mechanizm, który w określonych przypadkach umożliwia receptorom rozpoznanie nie tylko pojedynczego związku, ale szerszej lub węższej klasy połączeń. Taka sytuacja zachodzi np. dla receptorów steroidowych, reagujących często na wiele układów steroidowych o zbliżonym szkielecie.¹⁸

2.3.5. Podsumowanie

Omówiony powyżej cykl prac stanowi osiągnięcie naukowe pt. *Strukturotwórcza rola oddziaływań międzycząsteczkowych w świetle ich dynamiki i kierunkowości*. Do najważniejszych sukcesów i wniosków uzyskanych w toku prac badawczych stanowiących ten cykl zaliczam:

- wskazanie na ważną rolę efektów trójciałowych w kompleksach (trimerach) kwasowo-zasadowych, co ma znaczenie np. przy konstrukcji dokładnych pól siłowych albo parametryzacji powierzchni energii potencjalnej z uwzględnieniem nieaddytywności;
- zaproponowanie sposobu odróżnienia oddziaływań typu wiązania wodorowego od elektrostatycznych o zbliżonej energii na podstawie członów energetycznych wyznaczonych metodą rachunku zaburzeń o adaptowanej symetrii SAPT;
- wykazanie, że słabe siły dyspersyjne dzięki swej powszechności mogą pełnić rolę strukturotwórczą porównywalną ze słabymi wiązaniami wodorowymi – np. w dimerach cyklopropan – azyrydyna czy cyklopropan – oksiran;
- wykazanie, że w dimerach kwasów halogenowych(I) zachodzi sytuacja delikatnej równowagi między obecnością jednego, liniowego wiązania wodorowego a sytuacją utworzenia dwóch, jednak nieliniowych i przez to słabszych mostków prowadzących do cyklicznego dimeru – ta pierwsza sytuacja jest preferowana dla dimerów HOCl i HOBr;
- obliczeniowe ustalenie, że cykliczne dimery kwasów boronowych są słabiej związane od analogicznych dimerów kwasów karboksylowych i wyjaśnienie tego faktu na podstawie udziałów energetycznych wyznaczonych metodą rachunku zaburzeń o adaptowanej symetrii SAPT;
- wykazanie zróżnicowania siły wiązań wodorowych w dimerze cyklicznym i w sieci poprzecznych wiązań wodorowych tworzonych przez kwasy boronowe, a także odtworzenie sygnatur spektroskopowych tych wiązań przez analizę trajektorii dynamiki Cara-Parrinello;
- ustalenie stopnia dynamiki poszczególnych wiązań wodorowych uczestniczących w wiązaniu biotyny do białka-gospodarza (streptawidyny);

18 A. Panek, A. Świzdor, N. Milecka-Tronina, J. J. Panek, *J. Mol. Model.* **2017**, 23, 96.

- wykazanie, że duża labilność konformacyjna biotynylowanego katalizatora – liganda zakotwiczonego w białku jest przyczyną trudnej do ustalenia zależności między celowymi mutacjami wprowadzonymi do białka a wydajnością i enancjoselektywnością katalizatora;
- ustalenie, na podstawie symulacji dynamiki molekularnej z polami siłowymi DFT oraz klasycznymi, że za inhibicję enzymu – proteinazy K – pod wpływem jonów Hg^{2+} odpowiada zaburzenie dynamiki wiązań wodorowych w triadzie katalitycznej tego enzymu;
- wyznaczenie zmian w trafności rozpoznawania zeatyny przez białkowy receptor roślinny przy modyfikacjach szkieletu zeatyny, co ma znaczenie dla zrozumienia procesów wiązania różnych ligandów przez ten sam receptor.

3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych, dydaktycznych, nawiązanej współpracy naukowej oraz działań w zakresie popularyzacji nauki

Podstawowe dane bibliometryczne dotyczące prac opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej; zliczano wartości IF za rok wydania publikacji, cytowania i indeks Hirscha według bazy Web of Science:

	Przed obroną pracy doktorskiej	Po obronie pracy doktorskiej	Sumarycznie
Liczba prac	7	56	63
Sumaryczny IF	14,6	162,6	177,2

Liczba cytowań bez autocytowań: 701

indeks h : 15

Oprócz powyższych pozycji jestem też współautorem (z dr Anetą Jezierską) jednego rozdziału książkowego oraz jednej pracy przeglądowej w *Wiadomościach Chemicznych*.

W poniższym opisie pomijam tematy badawcze omówione już uprzednio w rozdziale 2 przedstawionego autoreferatu i współpracy z nimi związane. Dzięki opiece naukowej prof. Zdzisława Latajki oraz współpracom nawiązanym tak wewnątrz Wydziału Chemii UWr (dr Aneta Jezierska, prof. Jerzy Lisowski), jak i w kraju (dr hab. Halina Szatyłowicz i prof. Andrzej Sporzyński – Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej; prof. Tadeusz M. Krygowski – Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego) i poza granicami Polski (prof. Jan Lundell –

Uniwersytety w Helsinkach i Jyväskylä; prof. Marjana Novič, prof. Janez Mavri i dr Jernej Stare – Kemijski Inštitut, Ljubljana, Słowenia; prof. Bernard Silvi – Université Pierre et Marie Curie UPMC 6, Paryż; prof. Thomas R. Ward – Uniwersytet w Bazylei) miałem okazję w toku pracy naukowej zajmować się następującymi zagadnieniami od strony chemii obliczeniowej:

- struktura geometryczna i elektronowa związków typu metal 13. grupy – mała cząsteczka (CO_2 , CS_2 , COS , NO_2);
- dynamika protonu w wiązaniach wodorowych różnego typu, badana zwłaszcza przy użyciu metody Cara-Parrinello;
- rozwój metodologiczny analiz trajektorii dynamiki molekularnej – schemat obliczania dwuwymiarowej powierzchni potencjału średniej siły, odpowiadającego energii swobodnej;
- analiza topologiczna funkcji ELF oraz bardziej znana analiza topologiczna gęstości elektronowej w ramach teorii Atoms-in-Molecules, zastosowana do układów z wiązaniem wodorowym, słabych kompleksów z udziałem atomu gazu szlachetnego oraz związków gazów szlachetnych stabilnych w matrycach niskotemperaturowych;
- wykorzystanie schematu rachunku zaburzeń o adaptowanej symetrii SAPT do analizy słabych kompleksów z udziałem atomów gazów szlachetnych oraz układów z wiązaniem halogenowym;
- wyjaśnienie aktywności katalitycznej (w szczególności enancjoselektywności) achiralnego katalizatora związanego ze streptawidyną – jest to rozwinięcie współpracy, która owocowała m.in. pracami [H7] i [H8] zestawienia z rozdziału 2.2;
- analiza związków między efektami podstawnikowymi a aromatycznością;
- opis struktury geometrycznej i elektronowej związków biologicznie czynnych (immunomodulatorów);
- zastosowanie sieci neuronowych do klasyfikacji informacji chemicznej.

Moje zaangażowanie w pracę naukową było docenione m.in. nagrodą Ministra Edukacji Narodowej i Sportu za pracę doktorską (2003 r.) oraz trzema nagrodami uniwersyteckimi za działalność naukową (Dziekana Wydziału Chemii UWr – 2003 r., Rektora UWr – 2008 i 2009 r.).

W trakcie studiów doktoranckich przebywałem przez trzy miesiące (wrzesień – grudzień 2000) w laboratorium dr Jana Lundella (Uniwersytet w Helsinkach), a już po zatrudnieniu na Wydziale Chemii UWr odbyłem szereg wyjazdów stażowych. Był to jeden wyjazd długoterminowy (dwa lata w rządowym ośrodku Kemijski Inštitut, Ljubljana, Słowenia - od lutego 2006 do stycznia 2008) – w jego ramach przebywałem też na krótkich miesięcznych pobytach w grupach prof. Thomasa Warda (Neuchâtel, Szwajcaria – marzec 2006) i prof. Qiang Cui (Madison, Wisconsin,

USA – kwiecień 2006). Natomiast w październiku 2004 przebywałem na miesięcznym stażu w laboratorium prof. Bernarda Silviego (Laboratoire de Chimie Théorique, Université Pierre et Marie Curie, Paryż); był to wyjazd fundowany w ramach projektu HPC-Europa zwiększającego dostęp naukowców do infrastruktury obliczeniowej wysokiej mocy. Część pobytu spędziłem zatem w centrum obliczeniowym CNRS IDRIS (Orsay, Francja).

Do innych przejawów mojej działalności naukowej należy udział w Panelu Ekspertów NCN (trzykrotnie) oraz kierowanie projektami badawczymi lub uczestnictwo w nich w charakterze wykonawcy. Kierowałem trzema projektami badawczymi (jeden z nich jest w toku):

- Grant MNiSW na badania własne przyznany w ramach 37 konkursu grantów, nr N N204 306137 MNiSW. Czas trwania: 10.2009 – 10.2011. Tytuł projektu: Próba wyjaśnienia natury oddziaływań oraz opis struktury geometrycznej i elektronowej układów wielociałowych zaangażowanych w tworzenie nietypowych kompleksów molekularnych.
- Grant Narodowego Centrum Nauki: OPUS nr 2013/09/B/ST4/00279 (realizacja: 18.02.2014-17.11.2016). Tytuł projektu: Struktura i reaktywność białek - analogów awidyny.
- Grant Narodowego Centrum Nauki: HARMONIA nr 2016/22/M/ST4/00226 (realizacja: 04.04.2017-03.04.2020). Tytuł projektu: Struktura i reaktywność protein w fazie gazowej - na styku zaawansowanej spektrometrii mas i modelowania molekularnego.

Jako wykonawca uczestniczyłem w dwóch projektach kierowanych przez dr Anetę Jezierską (Wydział Chemii UWr):

- Grant Narodowego Centrum Nauki: OPUS nr 2011/03/B/ST4/00699 (realizacja: 09.08.2012-08.08.2015)
- Grant Narodowego Centrum Nauki: OPUS nr 2015/17/B/ST4/03568 (realizacja: 08.02.2016-07.02.2019)

Byłem też kilkakrotnym beneficjentem programów europejskich: wymieniony powyżej staż u dr Jana Lundella fundowany był z programu SOCRATES, u prof. Bernarda Silviego – z projektu HPC-Europa, u prof. Marjany Novič (jeden rok z dwóch lat pobytu) – z programu IBAAC finansowanego w ramach FP6-MOBILITY. Dwukrotnie wyjeżdżałem też na szkolenia obliczeniowe CECAM.

W pracy dydaktycznej na Wydziale Chemii UWr prowadzę głównie zajęcia seminaryjne z Chemii Kwantowej (kiedyś dla 2., obecnie dla 1. roku studiów 1. stopnia) oraz laboratoryjne i seminaryjne z Modelowania Molekularnego (dla 1. roku studiów 2. stopnia). Mam też doświadczenie w prowadzeniu zajęć z Podstaw Chemii i Podstaw Informatyki, oraz w pracy ze studentami anglojęzycznymi. Moje zaangażowanie w pracę dydaktyczną było doceniane nagrodami

Dziekana Wydziału Chemii UWr w 2001 i 2015 r. Aktywnie współtworzę także środowisko pracy, m.in. dla potrzeb przedmiotu Modelowanie Molekularne dokonałem instalacji systemu Linux na studenckich pracowniach komputerowych. Jestem członkiem Wydziałowego Zespołu ds. Jakości Kształcenia w bieżącej kadencji. Opiekowałem się lub byłem promotorem dziewięciu prac magisterskich, a obecnie jestem promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim. Popularyzuję naukę i wiedzę także w sposób niezwiązany bezpośrednio z dydaktyką studencką, m.in. poprzez następujące wydarzenia:

- trzykrotne współprowadzenie szkoleń z dynamiki molekularnej CPMD razem z dr Anetą Jezierską; miejsca szkoleń: dwukrotnie – Interdyscyplinarne Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego (ICM), Warszawa, 06.05.2014 i 24.06.2015; raz – Wrocławskie Centrum Sieciowo-Superkomputerowe, Wrocław, 16.06.2014;
- współorganizacja wykładu dr Doroty Kamińskiej (Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu) pt. "Podziel się nerką. 50 lat przeszczepiania nerek we Wrocławiu", Wydział Chemii UWr, 6 maja 2016;
- wygłoszenie wykładu dla uczniów w ramach Wszechnicy Chemicznej Wydziału Chemii UWr (organizator: prof. Kazimierz Orzechowski, współwykładowca: dr Aneta Jezierska) pt. „Świat w ziarnie piasku. Komputer w służbie u chemika”, 25 marca 2017.

W ramach działalności organizacyjnej na rzecz Wydziału i Uniwersytetu współorganizowałem na Wydziale Chemii UWr (wspólnie z dr Anetą Jezierską) dwudniowe seminarium „Jak chemia teoretyczna kształtuje strategie badawcze? (obecne trendy i strategie rozwojowe w metodach obliczeniowych)” z udziałem prelegentów z siedmiu krajowych uczelni i przedsiębiorstwa z siedzibą w Niemczech (19-20 kwietnia 2018). Uczestniczyłem też w Komitecie organizacyjnym konferencji XXI International Conference on "Horizons in Hydrogen Bond Research", organizowanej przez Wydział Chemii UWr w dn. 13-18 września 2015. Jestem delegatem niesamodzielnym pracowników naukowych do Rady Wydziału Chemii UWr (od trzech kadencji) oraz wydziałowym społecznym inspektorem pracy (od dwóch kadencji).

Jarosław Panek