

UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Molecular simulations in electrochemistry

Electron and proton transfer reactions mediated by flavins in different molecular environments

Kılıç, M.

Publication date

2014

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Kılıç, M. (2014). *Molecular simulations in electrochemistry: Electron and proton transfer reactions mediated by flavins in different molecular environments*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

Moleculaire simulaties zijn essentieel om fundamentele elektrochemische processen, zoals elektron en proton overdrachtsmechanismes te begrijpen. Er zijn vele praktische voorbeelden in het dagelijks leven van deze specifieke chemische processen. Elektronen en protonen kunnen in een zeer korte tijdsperiode overgedragen worden van het ene molecuul naar het andere of van een molecuul naar de oplossing. Zij kunnen door hun kleine massa, indien de omstandigheden juist zijn, makkelijk overgedragen worden. Hoewel deze mechanismes zeer snel plaats vinden, kunnen de reacties bestudeerd worden met geavanceerde experimentele technieken die ontstaan zijn uit de nieuwste theorieën. Er zijn in het ophelderen van het gedetailleerde mechanisme echter nog steeds ontbrekende gedeeltes die op dit moment niet onderzocht kunnen worden met experimentele observaties. Een kwestie betreft de precieze rol van de configuratie van het oplosmiddel in elektron en proton overdrachtsreacties. Een gerelateerde vraag is hoe het oplosmiddel de redox potentiaal beïnvloed.

Zowel vanuit experimentele als vanuit een simulatie oogpunt kan het beargumenteerd worden dat de omgeving die het oplosmiddel creëert deze lichte deeltjes sterk zal beïnvloeden. Met andere woorden, het oplosmiddel controleert de geleidbaarheid door het molecuul te omringen. De omgeving gecreëerd door het oplosmiddel fluctueert rond het molecuul ten tijde van de elektron en proton overdrachtsreacties.

In dit proefschrift hebben we de elektron en proton overdracht mechanismes bestudeerd, met moderne moleculaire simulatie technieken en Marcus Theorie, van flavines in de gas fase en waterachtige oplossingen en de BLUF en LOV domeinen.

Voor dit proefschrift zijn flavines gekozen als een chemische model structuur vanwege hun natuurlijke redox eigenschappen. Deze moleculen worden aangetroffen in vele oxidatie en reductie processen in biologische systemen. Hun moleculaire eigenschappen regelen voornamelijk de redox potentialen, zodat een verandering van de omgeving leidt tot een andere redox potentiaal. Een meer gedetailleerde moleculair plaatje van de reorganisatie van de omgeving van flavines is nog onduidelijk.

Voor dit doel hebben we de vrije reductie energie krommes van de redox half reacties van flavines in verschillende omgevingen berekend als functie van de instantane gap energieën (ΔE). Dit is gedaan gebruik makend van op dichtheidsfunctionaal theorie gebaseerde moleculaire dynamica simulaties (DFT–MD) en met behulp van hybride quantum mechanische / moleculaire mechanica simulaties (QM/MM). Verder hebben we de DFT–MD en QM/MM resultaten van hetzelfde systeem met elkaar vergelijken om de langeafstandseffecten op de redox eigenschappen te begrijpen.

Bovendien hebben we gebruik makend van de constrained DFT-MD simulaties de vrije energie profielen berekend van deprotonerings reacties van flavine in de neutrale (semiquinone) vorm en de volledige gereduceerde oxidatie toestanden. Uit de berekening van de zuurconstante vanuit basis principes volgt dat de semiquinone toestand, het N5 stikstof atoom en het N1 stikstof atoom geprotoneerd kunnen raken. In overeenstemming met experimenten hebben we gevonden dat de N5 de dominante proton acceptor is, al hoewel de berekende pK_a iets kleiner dan de experimentele waarde is. De berekende pK_a waarde voor de N1 protonering in de volledig gereduceerde toestand komt overeen met de experimentele waarde. We hebben twee verschillende en veel gebruikte reactie coördinaten opgenomen in de berekening. Zij zijn gebaseerd op de afstand tussen het proton en de donor en acceptor atomen. Het is mogelijk dat voor de verder verbetering van de nauwkeurigheid van dit type pK_a berekeningen het nodig is om geavanceerdere reactie coördinaten te ontwikkelen die verder gaan dan de beschrijving van puur de proton overdracht van een donor atoom, maar die de eerste solvatieschil meenemen.

Een conclusie die we konden trekken uit het elektron overdracht gedeelte van dit proefschrift is dat de reductie potentiaal van flavine in waterachtige oplossing de typische parabolische vorm heeft die voorspeld wordt door Marcus' Theorie. Dit volgde uit simulaties die gebruik maken van perturbaties van de vrije energie. De structuur van de het oplosmiddel ondergaat significante veranderingen in de eerste solvatieschil tijdens de flavine reductie. Deze structurele veranderingen verklaren grotendeels de reorganisatie vrije energie term in de redox potentiaal. In de tweede reductie reactie, van de semiquinone toestand naar de volledig gereduceerde lumiflavine, echter draagt de reorganisatie van de eerste solvatieschil significant bij via 'butterfly' verbuiging van de flavine. Deze buiging zorgt voor een afwijking van de lineaire response theorie aanname die ten grondslag licht aan de Marcus' Theorie voor elektronen overdracht.

Wanneer we de QM/MM simulaties, waarin het oplosmiddel gemodelleerd is met een empirische krachtveld vergelijken met de (volledige) DFT-MD simulaties vinden we in de laatste dat de elektronische polarisatie respons een significante rol speelt. Bovendien zien we in de volledige DFT berekening een kleine ladingsoverdracht tussen de flavine en het oplosmiddel. Als gevolg hiervan vinden we in het geval van de QM/MM simulatie van de flavine een sterke correlatie tussen ΔE en de (paars gewijs berekende) elektrostatische potentiaal (ESP) dit als gevolg van het oplosmiddel. Door de bijdrage per molecuul van het oplosmiddel aan het ESP op de plaats van het flavine te analyseren kunnen we niet alleen een onderscheid maken tussen de verschillende manieren van hydratatie van het hydrofiele en hydrofobe zijdes van de flavine door de moleculen van het oplosmiddel, maar ook hun bijdrage kwantificeren aan de reorganisatie vrije energie door de ESP fluctuaties per molecule van het oplosmiddel te meten.

Uit het hoofdstuk over elektronoverdracht in eiwitten kunnen we de conclusie trekken dat door de veranderingen in de ESP en de structuur van het oplosmiddel in kaart te brengen we inzicht krijgen in hoe specifieke polarisatie van de flavine en zijn

omgeving de reductie potentiaal sturen. Ons moleculair beeld van de reorganisatie van de omgeving van het eiwit tijdens de reductie van de flavine stelt ons in staat om de verschillende redox potentialen die in de natuur worden aangetroffen voor flavo-eiwitten te begrijpen.