

Supporting Information for

How Large Should the QM Region Be in QM/MM Calculations? The Case of Catechol O-methyltransferase

Heather J. Kulik^{†,§,*}, Jianyu Zhang[¶], Judith P. Klinman[¶], and Todd J. Martinez^{†,§,*}

[†]Department of Chemistry and PULSE Institute, Stanford University, Stanford, CA 94305

[§]SLAC National Accelerator Laboratory, Menlo Park, CA 94025

[¶]Departments of Chemistry and of Molecular and Cell Biology and California Institute for Quantitative Biosciences, University of California, Berkeley, CA 94720

Contents

Table S1 Summary of QM region model sizes and residues included	Page S2
Figure S1 Band gap dependence on QM region for B3LYP and ω PBEh	Page S4
Figure S2 C-O distance dependence for QM/MM optimizations on 3BWM	Page S5
Table S2 Distances along model 10 reaction	Page S5
Table S3 Partial charge sums over core substrates for model 10 reaction	Page S6
Figure S3 Model 1 charges along reaction coordinate	Page S7
Table S4 Charge sums over QM residues w/ link for 1 st half of reaction	Page S7
Table S5 Charge sums over QM residues w/ link for 2 nd half of reaction	Page S9
Table S6 Charge sums over QM residues w/o link for 1 st half of reaction	Page S10
Table S7 Charge sums over QM residues w/o link for 2 nd half of reaction	Page S12
Figure S4 Variation of charge for select residues along reaction coordinate	Page S13
Figure S5 Structure with sampled charge ranges across reaction coordinate	Page S14
Table S8 Apo-holo charge difference w/ link for 1 st half of reaction	Page S14
Table S9 Apo-holo charge difference w/ link for 2 nd half of reaction	Page S16
Table S10 Apo-holo charge difference w/o link for 1 st half of reaction	Page S17
Table S11 Apo-holo charge difference w/o link for 2 nd half of reaction	Page S19
Table S12 11 residue and 16 residue model residue lists	Page S20
Table S13 Residues absent from 16 residue model present in models 1-4	Page S21
Text S1 Description of coordinates.zip file	Page S21
Table S14 Comparison of CSA on Model 1 and Model 10 reactant geometries	Page S22



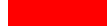
* Present Address: Department of Chemical Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139

Table S1. QM region size choices in QM/MM calculations

Region	radius	# at.	# res.	# link	charge															
1	0.00	64	0	0	2	Mg2+	SAM	CAT												
2	1.75	120	3	6	2	V42	K144	E199	Mg2+	SAM	CAT	H2O1								
3	2.00	172	7	14	0	V42	E90	S119	D141	K144	N170	E199	Mg2+	SAM	CAT	H2O1				
4	2.25	267	13	20	0	V42	G66	Y68	Y71	S72	E90	I91	S119	D141	H142	K144	N170	E199	Mg2+	
						SAM	CAT	H2O1												
5	2.50	387	19	26	1	M40	V42	G66	Y68	Y71	S72	I89	E90	I91	S119	Q120	F139	D141	H142	
						K144	R146	N170	L198	E199	Mg2+	SAM	CAT	H2O1	H2O2					
6	2.75	448	22	24	1	W38	M40	V42	G66	A67	Y68	Y71	S72	I89	E90	I91	S119	Q120	F139	
						D141	H142	W143	K144	R146	N170	L198	E199	Mg2+	SAM	CAT	H2O1	H2O2	H2O3	
7	3.00	497	26	24	1	W38	M40	N41	V42	G66	A67	Y68	Y71	S72	I89	E90	I91	N92	C95	
						A118	S119	Q120	F139	D141	H142	W143	K144	R146	N170	L198	E199	Mg2+	SAM	
						CAT	H2O1	H2O2	H2O3											
8	5.00	600	34	32	-1	E6	W38	M40	N41	V42	K46	E64	G66	A67	Y68	G70	Y71	S72	I89	
						E90	I91	N92	C95	G117	A118	S119	Q120	F139	D141	H142	W143	K144	R146	
						D169	N170	C173	P174	L198	E199	Mg2+	SAM	CAT	H2O1	H2O2	H2O3			
9	6.00	762	45	32	-3	K5	E6	Q7	L10	W38	M40	N41	V42	G43	K46	E64	L65	G66	A67	
						Y68	C69	G70	Y71	S72	A73	I89	E90	I91	N92	C95	G117	A118	S119	
						Q120	F139	D141	H142	W143	K144	D145	R146	Y147	D150	D169	N170	C173	P174	
						L198	E199	D205	Mg2+	SAM	CAT	H2O1	H2O2	H2O3						
10	7.00	964	58	32	-3	T4	K5	E6	Q7	R8	I9	L10	N11	W38	A39	M40	N41	V42	G43	
						K46	E64	L65	G66	A67	Y68	C69	G70	Y71	S72	A73	M76	T88	I89	
						E90	I91	N92	C95	A96	I98	T99	V115	G117	A118	S119	Q120	D121	F139	
						L140	D141	H142	W143	K144	D145	R146	Y147	D150	D169	N170	C173	P174	L198	
						E199	D205	Mg2+	SAM	CAT	H2O1	H2O2	H2O3							

Region	radius	# at.	# res.	# link	charge														
9'	6.00	738	43	28	-1	K5	E6	Q7	L10	W38	M40	N41	V42	G43	K46	E64	L65	G66	A67
						Y68	C69	G70	Y71	S72	A73	I89	E90	I91	N92	C95	G117	A118	S119
						Q120	F139	D141	H142	W143	K144	D145	R146	Y147	D169	N170	C173	P174	L198
						E199	Mg2+	SAM	CAT	H2O1	H2O2	H2O3							
10'	7.00	940	56	28	-1	T4	K5	E6	Q7	R8	I9	L10	N11	W38	A39	M40	N41	V42	G43
						K46	E64	L65	G66	A67	Y68	C69	G70	Y71	S72	A73	M76	T88	I89
						E90	I91	N92	C95	A96	I98	T99	V115	G117	A118	S119	Q120	D121	F139
						L140	D141	H142	W143	K144	D145	R146	Y147	D169	N170	C173	P174	L198	E199
						Mg2+	SAM	CAT	H2O1	H2O2	H2O3								

Legend:

	+2
	+1
	-1

Bold italic indicates special experimental residues

H2O1, H2O2, and H2O3 refer to three water molecules closest to active site from experimental structure (3BWM).

Radius indicates cutoff used to determine whether a residue was included in region

Atom #s are from original protein structure, excluding addition of link-atom hydrogens.

Link atom count is total # of QM and MM link atoms.

Charge is sum of individual residue charges (following color code)

Regions 9' and 10' are alternate regions that have -2 charge by excluding residues D150 and D205, indicated with underline.

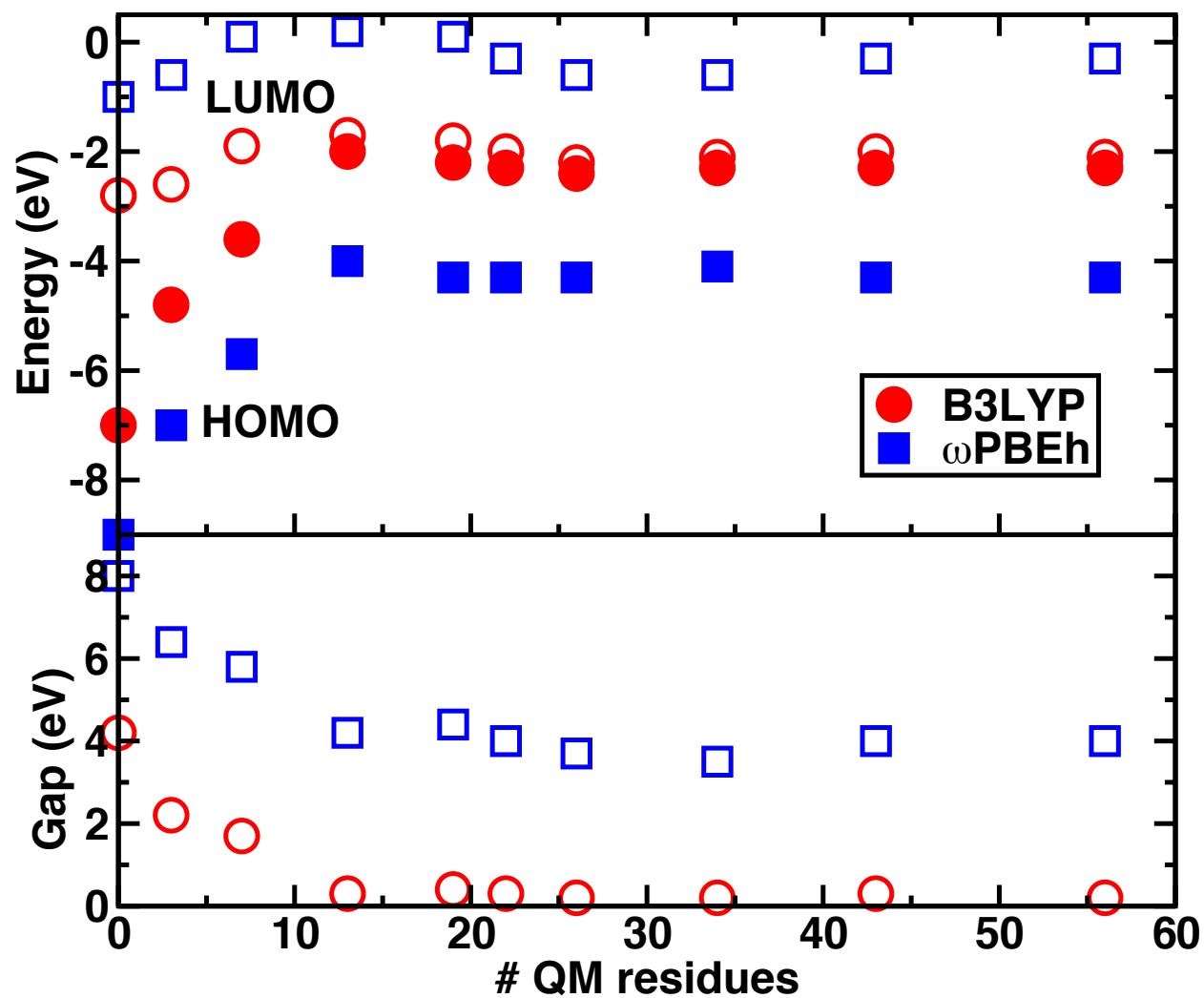


Figure S1. (top) Dependence of HOMO (filled symbols) and LUMO levels (open symbols) with QM region size for B3LYP (red circles) and ω PBEh (blue squares). (bottom) HOMO-LUMO gap dependence with QM region size.

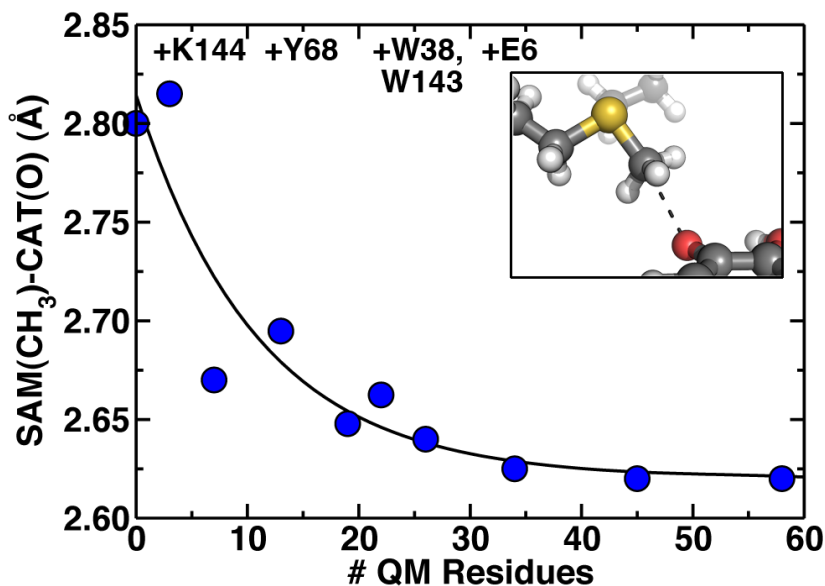


Figure S2. Geometry optimization results with increasing QM region size for SAM C – catechol O distance when starting from the X-ray crystal structure of COMT (3BWM), which has an initial C-O distance of 2.65 Å.

Table S2. Distances (in Å) for model 10 reaction: methyl C to catechol O, SAM S to methyl C, sam S to catechol O, and the reaction coordinate (Δ), which is the difference in S-C and C-O distances for 21 structures along the reaction coordinate.

Image	C-O dist	S-C dist	S-O dist	Δ
1	2.86	1.87	4.64	-0.99
2	2.84	1.86	4.62	-0.98
3	2.78	1.86	4.56	-0.91
4	2.71	1.91	4.54	-0.80
5	2.67	1.95	4.54	-0.72
6	2.56	2.00	4.53	-0.56
7	2.49	2.08	4.54	-0.41
8	2.33	2.11	4.39	-0.23
9	2.24	2.23	4.44	-0.01
10	2.07	2.32	4.38	0.24
11	1.91	2.36	4.27	0.45
12	1.80	2.46	4.25	0.67
13	1.68	2.57	4.24	0.89
14	1.64	2.70	4.33	1.06
15	1.57	2.82	4.37	1.25
16	1.54	2.94	4.46	1.40
17	1.48	3.06	4.53	1.58
18	1.49	3.16	4.64	1.67
19	1.45	3.22	4.67	1.77
20	1.48	3.33	4.80	1.85
21	1.44	3.28	4.72	1.84

Table S3. By-residue sums of VDD partial charges for SAM, catecholates, and Mg^{2+} with a few partitioning schemes along the reaction coordinate, e.g. AdoHcy (SAM without the methyl group), catecholate (CAT), SAM partial and CAT partial are the continuous reweighting based on Δ of the methyl charge between the two species, and CAT+meth is the methylated catecholate.

Δ	AdoHcy	CAT	meth	SAM partial	CAT partial	SAM	CAT+meth	Mg^{2+}
-0.99	0.09	-0.76	0.29	0.38	-0.76	0.38	-0.48	0.31
-0.98	0.03	-0.72	0.29	0.32	-0.72	0.32	-0.43	0.31
-0.91	0.07	-0.72	0.27	0.34	-0.71	0.34	-0.45	0.30
-0.80	0.14	-0.73	0.28	0.40	-0.72	0.41	-0.46	0.30
-0.72	0.04	-0.65	0.24	0.26	-0.63	0.28	-0.41	0.31
-0.56	0.03	-0.71	0.31	0.30	-0.66	0.35	-0.40	0.29
-0.41	0.02	-0.73	0.35	0.30	-0.66	0.37	-0.39	0.31
-0.23	0.05	-0.67	0.38	0.33	-0.57	0.43	-0.29	0.31
-0.01	-0.14	-0.64	0.39	0.12	-0.50	0.25	-0.25	0.29
0.24	-0.14	-0.56	0.40	0.09	-0.38	0.26	-0.15	0.29
0.45	-0.18	-0.47	0.42	0.03	-0.25	0.25	-0.04	0.32
0.67	-0.35	-0.42	0.43	-0.17	-0.17	0.08	0.01	0.31
0.89	-0.26	-0.38	0.39	-0.13	-0.12	0.13	0.02	0.31
1.06	-0.28	-0.25	0.38	-0.17	0.03	0.10	0.13	0.35
1.25	-0.31	-0.16	0.28	-0.25	0.07	-0.02	0.13	0.30
1.40	-0.33	-0.24	0.29	-0.28	0.01	-0.03	0.06	0.30
1.58	-0.34	-0.25	0.30	-0.32	0.03	-0.04	0.06	0.33
1.67	-0.33	-0.17	0.24	-0.32	0.05	-0.09	0.07	0.31
1.77	-0.36	-0.11	0.24	-0.36	0.13	-0.12	0.13	0.32
1.85	-0.31	-0.04	0.19	-0.31	0.15	-0.12	0.15	0.34
1.84	-0.42	-0.12	0.20	-0.42	0.07	-0.22	0.07	0.34

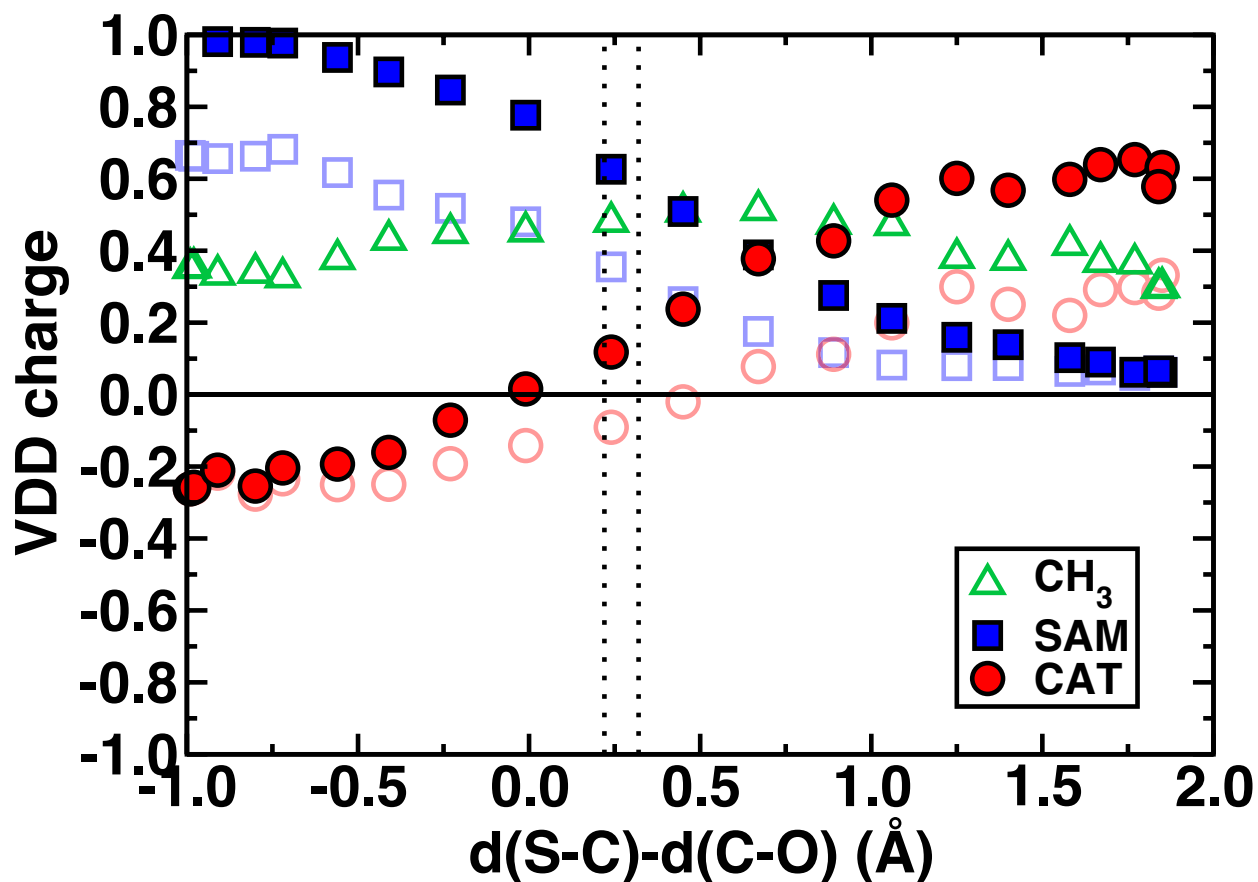


Figure S3. Model 1 partial charges on SAM and catecholite as described in the main text.

Table S4. By-residue sums of VDD partial charges for all model 10 residues including link atoms in the sum for the first 11 snapshots of the reaction coordinate along with canonical charge (labeled q).

Res.	q	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
THR4	0	0.07	0.04	0.13	0.07	0.06	0.05	0.12	0.07	0.11	0.10	0.15
LYS5	1	0.89	0.88	0.86	0.96	0.98	0.90	0.96	0.92	0.93	0.87	0.87
GLU6	-1	-0.90	-0.91	-0.92	-0.99	-0.98	-0.89	-1.01	-0.92	-0.96	-0.89	-0.95
GLN7	0	0.28	0.26	0.27	0.26	0.27	0.23	0.33	0.28	0.29	0.27	0.28
ARG8	1	0.58	0.63	0.58	0.61	0.60	0.59	0.55	0.60	0.60	0.67	0.62
ILE9	0	0.31	0.28	0.28	0.27	0.29	0.33	0.30	0.24	0.29	0.25	0.26
LEU10	0	-0.27	-0.28	-0.22	-0.25	-0.28	-0.28	-0.29	-0.23	-0.33	-0.26	-0.31
ASN11	0	0.29	0.30	0.27	0.28	0.32	0.32	0.31	0.29	0.30	0.23	0.32
TRP38	0	-0.29	-0.27	-0.33	-0.32	-0.30	-0.29	-0.28	-0.28	-0.29	-0.30	-0.34
ALA39	0	0.00	-0.02	0.01	0.04	0.00	-0.05	-0.06	-0.01	0.01	0.05	0.10
MET40	0	-0.02	0.04	0.01	-0.05	-0.06	-0.03	-0.02	0.00	0.00	-0.04	-0.15
ASN41	0	-0.08	-0.04	-0.08	-0.10	-0.09	-0.10	-0.02	-0.12	-0.07	-0.08	-0.05
VAL42	0	0.03	0.00	-0.01	-0.03	0.00	0.03	-0.03	0.00	-0.01	0.00	-0.03
GLY43	0	0.38	0.36	0.39	0.44	0.41	0.39	0.38	0.44	0.42	0.40	0.46

LYS46	1	0.66	0.64	0.70	0.63	0.71	0.75	0.73	0.66	0.67	0.70	0.66
GLU64	-1	-0.47	-0.43	-0.50	-0.52	-0.51	-0.51	-0.52	-0.48	-0.49	-0.51	-0.56
LEU65	0	-0.18	-0.21	-0.18	-0.13	-0.14	-0.18	-0.17	-0.25	-0.19	-0.20	-0.20
GLY66	0	0.16	0.13	0.10	0.14	0.18	0.19	0.18	0.15	0.12	0.17	0.18
ALA67	0	-0.12	-0.11	-0.12	-0.15	-0.17	-0.14	-0.15	-0.10	-0.10	-0.09	-0.12
TYR68	0	0.08	0.08	0.08	0.08	0.02	0.10	0.08	0.10	0.11	0.04	0.08
CYS69	0	-0.13	-0.15	-0.16	-0.09	-0.03	-0.18	-0.15	-0.09	-0.16	-0.18	-0.11
GLY70	0	0.28	0.31	0.31	0.26	0.25	0.34	0.31	0.26	0.30	0.33	0.23
TYR71	0	-0.38	-0.38	-0.41	-0.37	-0.42	-0.40	-0.41	-0.37	-0.35	-0.35	-0.35
SER72	0	0.08	0.08	0.10	0.09	0.12	0.14	0.14	0.06	0.05	0.01	0.07
ALA73	0	0.03	0.00	0.01	0.04	0.04	0.02	-0.01	0.03	0.02	0.02	0.07
MET76	0	-0.06	-0.04	-0.04	-0.06	-0.08	-0.05	-0.04	-0.05	-0.03	-0.04	-0.06
THR88	0	-0.30	-0.32	-0.28	-0.25	-0.22	-0.29	-0.24	-0.28	-0.27	-0.30	-0.25
ILE89	0	-0.10	-0.10	-0.07	-0.14	-0.14	-0.14	-0.15	-0.13	-0.13	-0.11	-0.12
GLU90	0	-0.42	-0.43	-0.47	-0.45	-0.41	-0.42	-0.39	-0.46	-0.45	-0.43	-0.48
ILE91	0	0.00	0.07	0.04	0.07	0.05	0.02	0.04	0.03	0.07	0.06	0.11
ASN92	0	0.17	0.13	0.17	0.16	0.11	0.15	0.13	0.17	0.10	0.15	0.11
CYS95	0	-0.08	-0.05	-0.11	-0.12	-0.13	-0.06	-0.05	-0.10	-0.03	-0.05	-0.07
ALA96	0	0.01	0.00	0.04	0.06	0.05	-0.01	-0.02	0.05	0.01	-0.01	0.04
ILE98	0	-0.39	-0.43	-0.40	-0.38	-0.41	-0.41	-0.38	-0.42	-0.46	-0.36	-0.42
THR99	0	0.46	0.46	0.45	0.41	0.45	0.45	0.45	0.46	0.50	0.45	0.47
VAL115	0	-0.14	-0.13	-0.15	-0.11	-0.13	-0.11	-0.16	-0.16	-0.14	-0.16	-0.16
GLY117	0	-0.41	-0.41	-0.41	-0.37	-0.43	-0.41	-0.40	-0.34	-0.43	-0.47	-0.41
ALA118	0	0.18	0.19	0.19	0.14	0.22	0.21	0.22	0.13	0.21	0.24	0.21
SER119	0	-0.10	-0.06	0.02	-0.06	-0.10	-0.10	-0.14	0.00	-0.03	-0.06	-0.15
GLN120	0	-0.06	-0.09	-0.07	-0.09	-0.10	-0.11	-0.04	-0.10	-0.03	0.01	-0.05
ASP121	-1	-0.61	-0.61	-0.64	-0.61	-0.59	-0.56	-0.59	-0.59	-0.66	-0.67	-0.59
PHE139	0	0.02	0.00	0.02	0.06	0.03	0.01	0.03	0.00	0.05	0.07	0.02
LEU140	0	-0.19	-0.21	-0.18	-0.18	-0.21	-0.17	-0.22	-0.19	-0.24	-0.23	-0.21
ASP141	0	-0.38	-0.36	-0.42	-0.40	-0.31	-0.41	-0.39	-0.43	-0.38	-0.48	-0.48
HIE142	0	0.09	0.08	0.14	0.06	0.06	0.04	0.06	-0.02	-0.01	0.12	0.10
TRP143	0	0.30	0.29	0.25	0.28	0.27	0.28	0.27	0.33	0.29	0.23	0.29
LYS144	1	0.63	0.67	0.68	0.66	0.70	0.66	0.67	0.63	0.64	0.61	0.63
ASP145	-1	-0.92	-0.96	-0.99	-0.95	-0.98	-0.94	-0.97	-0.95	-0.89	-0.98	-0.92
ARG146	1	1.09	1.09	1.13	1.14	1.12	1.12	1.09	1.09	1.13	1.21	1.13
TYR147	0	-0.12	-0.13	-0.12	-0.18	-0.17	-0.18	-0.14	-0.12	-0.17	-0.19	-0.16
ASP169	-1	-0.56	-0.56	-0.61	-0.57	-0.57	-0.56	-0.53	-0.59	-0.56	-0.58	-0.54
ASN170	0	0.03	0.03	0.06	0.07	0.05	0.03	0.01	0.03	0.01	0.01	0.01
CYS173	0	-0.21	-0.23	-0.20	-0.23	-0.22	-0.20	-0.21	-0.12	-0.13	-0.16	-0.17
PRO174	0	0.30	0.34	0.28	0.30	0.30	0.32	0.34	0.27	0.27	0.33	0.35
LEU198	0	-0.06	-0.12	-0.06	-0.06	-0.06	-0.06	-0.09	-0.10	-0.11	-0.09	-0.10
GLU199	-1	-0.66	-0.63	-0.66	-0.64	-0.63	-0.70	-0.64	-0.60	-0.63	-0.64	-0.61
MG216	2	0.07	0.07	0.07	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.06	0.07
SAM217	0	0.33	0.28	0.27	0.32	0.23	0.27	0.27	0.33	0.19	0.23	0.20

CAT218	-1	-0.82	-0.80	-0.80	-0.82	-0.78	-0.79	-0.79	-0.76	-0.73	-0.65	-0.56
WAT226	0	-0.06	-0.06	-0.08	-0.11	-0.10	-0.08	-0.04	-0.10	-0.05	-0.08	-0.13
WAT227	0	-0.03	0.00	-0.02	-0.01	-0.01	-0.03	-0.03	-0.02	-0.04	0.01	0.02
WAT228	0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Table S5. By-residue sums of VDD partial charges for all model 10 residues including link atoms in the sum for the last 11 snapshots of the reaction coordinate along with range, max, min, average, and deviation from canonical charge over full reaction coordinate.

Res.	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	range	max	min	avg	dev.
THR4	0.09	-0.02	0.01	0.02	0.03	0.04	0.03	0.03	0.08	0.00	0.17	0.15	-0.02	0.06	0.06
LYS5	0.89	0.98	0.90	1.01	1.00	0.96	1.02	0.93	0.95	1.02	0.16	1.02	0.86	0.94	-0.06
GLU6	-0.92	-0.97	-0.93	-0.94	-0.98	-0.96	-0.96	-0.93	-1.01	-0.98	0.12	-0.89	-1.01	-0.95	0.05
GLN7	0.29	0.26	0.32	0.27	0.25	0.29	0.25	0.27	0.29	0.26	0.10	0.33	0.23	0.28	0.28
ARG8	0.59	0.66	0.65	0.61	0.64	0.62	0.64	0.63	0.65	0.60	0.11	0.67	0.55	0.62	-0.38
ILE9	0.30	0.24	0.22	0.30	0.27	0.29	0.23	0.28	0.25	0.28	0.10	0.33	0.22	0.27	0.27
LEU10	-0.31	-0.33	-0.30	-0.28	-0.29	-0.27	-0.28	-0.31	-0.30	-0.26	0.11	-0.22	-0.33	-0.28	-0.28
ASN11	0.29	0.29	0.26	0.26	0.28	0.25	0.33	0.32	0.32	0.32	0.10	0.33	0.23	0.29	0.29
TRP38	-0.31	-0.28	-0.28	-0.31	-0.33	-0.32	-0.30	-0.32	-0.31	-0.37	0.10	-0.27	-0.37	-0.31	-0.31
ALA39	0.06	0.01	-0.01	-0.07	-0.03	0.00	0.02	0.07	0.05	0.07	0.17	0.10	-0.07	0.01	0.01
MET40	-0.10	-0.04	-0.02	0.03	-0.03	-0.03	-0.03	-0.13	-0.11	-0.12	0.20	0.04	-0.15	-0.04	-0.04
ASN41	-0.09	-0.03	-0.11	-0.15	-0.11	-0.10	-0.18	-0.13	-0.15	-0.14	0.16	-0.02	-0.18	-0.10	-0.10
VAL42	0.04	-0.03	0.03	0.01	0.04	-0.05	0.01	-0.03	-0.02	-0.03	0.09	0.04	-0.05	0.00	0.00
GLY43	0.42	0.41	0.43	0.41	0.42	0.45	0.43	0.46	0.48	0.45	0.12	0.48	0.36	0.42	0.42
LYS46	0.67	0.65	0.62	0.66	0.60	0.66	0.62	0.66	0.64	0.71	0.15	0.75	0.60	0.67	-0.33
GLU64	-0.56	-0.48	-0.50	-0.46	-0.45	-0.46	-0.51	-0.51	-0.49	-0.51	0.13	-0.43	-0.56	-0.50	0.50
LEU65	-0.21	-0.19	-0.20	-0.25	-0.21	-0.24	-0.22	-0.21	-0.18	-0.18	0.12	-0.13	-0.25	-0.20	-0.20
GLY66	0.18	0.22	0.18	0.25	0.22	0.26	0.23	0.25	0.22	0.24	0.16	0.26	0.10	0.19	0.19
ALA67	-0.16	-0.15	-0.14	-0.20	-0.15	-0.13	-0.14	-0.14	-0.14	-0.15	0.11	-0.09	-0.20	-0.14	-0.14
TYR68	0.03	0.01	0.07	0.05	0.02	0.03	-0.02	0.00	-0.02	0.03	0.13	0.11	-0.02	0.05	0.05
CYS69	-0.16	-0.16	-0.12	-0.21	-0.13	-0.15	-0.10	-0.11	-0.10	-0.06	0.18	-0.03	-0.21	-0.13	-0.13
GLY70	0.32	0.30	0.29	0.36	0.27	0.27	0.31	0.27	0.24	0.24	0.12	0.36	0.23	0.29	0.29
TYR71	-0.44	-0.40	-0.40	-0.36	-0.36	-0.32	-0.38	-0.33	-0.33	-0.27	0.16	-0.27	-0.44	-0.37	-0.37
SER72	0.09	0.08	0.10	0.10	0.10	0.05	0.13	0.09	0.10	0.03	0.13	0.14	0.01	0.09	0.09
ALA73	0.10	0.04	0.06	0.03	0.11	0.04	0.01	0.02	0.07	0.11	0.12	0.11	-0.01	0.04	0.04
MET76	-0.10	-0.05	-0.12	-0.08	-0.10	-0.08	-0.07	-0.10	-0.08	-0.09	0.09	-0.03	-0.12	-0.07	-0.07
THR88	-0.25	-0.25	-0.24	-0.29	-0.30	-0.24	-0.26	-0.25	-0.29	-0.23	0.10	-0.22	-0.32	-0.27	-0.27
ILE89	-0.11	-0.14	-0.12	-0.09	-0.10	-0.12	-0.11	-0.19	-0.12	-0.18	0.11	-0.07	-0.19	-0.12	-0.12
GLU90	-0.41	-0.46	-0.36	-0.45	-0.48	-0.44	-0.40	-0.43	-0.43	-0.37	0.12	-0.36	-0.48	-0.43	-0.43
ILE91	0.06	0.09	-0.02	0.04	0.07	0.03	-0.02	-0.01	0.00	-0.03	0.14	0.11	-0.03	0.04	0.04
ASN92	0.13	0.09	0.02	0.11	0.14	0.09	0.11	0.14	0.15	0.14	0.15	0.17	0.02	0.13	0.13
CYS95	-0.02	-0.08	0.01	-0.08	-0.09	-0.05	0.01	-0.03	-0.03	-0.09	0.15	0.01	-0.13	-0.06	-0.06
ALA96	0.01	0.01	0.00	0.04	0.09	0.04	-0.02	0.03	0.01	0.03	0.11	0.09	-0.02	0.02	0.02
ILE98	-0.40	-0.37	-0.41	-0.42	-0.43	-0.42	-0.37	-0.43	-0.47	-0.41	0.11	-0.36	-0.47	-0.41	-0.41
THR99	0.45	0.47	0.46	0.46	0.44	0.47	0.41	0.49	0.51	0.47	0.10	0.51	0.41	0.46	0.46

VAL115	-0.13	-0.11	-0.15	-0.13	-0.13	-0.12	-0.15	-0.14	-0.16	-0.16	0.06	-0.11	-0.16	-0.14	-0.14
GLY117	-0.47	-0.48	-0.43	-0.45	-0.44	-0.45	-0.41	-0.44	-0.42	-0.38	0.14	-0.34	-0.48	-0.42	-0.42
ALA118	0.22	0.20	0.16	0.18	0.17	0.18	0.23	0.22	0.20	0.15	0.11	0.24	0.13	0.19	0.19
SER119	-0.07	-0.05	-0.01	-0.03	-0.11	-0.02	-0.06	-0.09	-0.11	-0.06	0.17	0.02	-0.15	-0.07	-0.07
GLN120	0.00	-0.08	-0.02	-0.03	0.00	-0.04	-0.01	-0.04	-0.03	-0.02	0.12	0.01	-0.11	-0.05	-0.05
ASP121	-0.63	-0.57	-0.62	-0.60	-0.60	-0.60	-0.64	-0.61	-0.61	-0.64	0.11	-0.56	-0.67	-0.61	0.39
PHE139	0.00	0.00	-0.01	0.01	-0.03	0.00	0.05	0.06	0.04	0.02	0.10	0.07	-0.03	0.02	0.02
LEU140	-0.14	-0.16	-0.16	-0.23	-0.18	-0.19	-0.18	-0.21	-0.20	-0.14	0.10	-0.14	-0.24	-0.19	-0.19
ASP141	-0.46	-0.49	-0.50	-0.48	-0.37	-0.47	-0.50	-0.45	-0.42	-0.45	0.19	-0.31	-0.50	-0.43	-0.43
HIE142	0.11	0.08	0.08	0.12	0.05	0.05	0.03	0.02	0.04	0.01	0.17	0.14	-0.02	0.06	0.06
TRP143	0.28	0.30	0.30	0.35	0.29	0.26	0.27	0.29	0.30	0.29	0.12	0.35	0.23	0.29	0.29
LYS144	0.63	0.62	0.66	0.56	0.64	0.69	0.66	0.72	0.70	0.71	0.15	0.72	0.56	0.65	-0.35
ASP145	-0.95	-0.93	-0.92	-0.90	-0.98	-0.99	-0.96	-1.03	-1.01	-0.97	0.14	-0.89	-1.03	-0.96	0.04
ARG146	1.16	1.12	1.09	1.09	1.18	1.13	1.13	1.13	1.12	1.09	0.13	1.21	1.09	1.12	0.12
TYR147	-0.16	-0.18	-0.15	-0.15	-0.17	-0.16	-0.14	-0.11	-0.12	-0.12	0.08	-0.11	-0.19	-0.15	-0.15
ASP169	-0.49	-0.48	-0.49	-0.48	-0.53	-0.48	-0.53	-0.54	-0.55	-0.54	0.13	-0.48	-0.61	-0.54	0.46
ASN170	-0.01	-0.02	-0.05	0.00	0.03	-0.02	0.03	0.03	0.06	-0.03	0.12	0.07	-0.05	0.02	0.02
CYS173	-0.16	-0.10	-0.11	-0.19	-0.14	-0.16	-0.16	-0.20	-0.18	-0.16	0.13	-0.10	-0.23	-0.17	-0.17
PRO174	0.29	0.24	0.27	0.29	0.24	0.31	0.24	0.30	0.29	0.29	0.11	0.35	0.24	0.29	0.29
LEU198	-0.10	-0.10	-0.12	-0.05	-0.06	-0.04	0.00	-0.03	-0.04	-0.08	0.12	0.00	-0.12	-0.07	-0.07
GLU199	-0.59	-0.54	-0.59	-0.60	-0.54	-0.58	-0.63	-0.66	-0.62	-0.58	0.17	-0.54	-0.70	-0.62	0.38
MG216	0.07	0.08	0.08	0.08	0.07	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.03	0.09	0.06	0.07	-1.93
SAM217	0.01	0.04	0.01	-0.09	-0.09	-0.12	-0.12	-0.12	-0.12	-0.21	0.55	0.33	-0.21	0.10	0.10
CAT218	-0.52	-0.47	-0.36	-0.32	-0.36	-0.34	-0.31	-0.26	-0.22	-0.25	0.59	-0.22	-0.82	-0.56	0.44
WAT226	-0.14	-0.13	-0.11	-0.07	-0.10	-0.11	-0.06	-0.06	-0.11	-0.11	0.10	-0.04	-0.14	-0.09	-0.09
WAT227	-0.03	-0.02	-0.01	-0.04	-0.06	-0.01	-0.01	-0.02	-0.07	-0.06	0.09	0.02	-0.07	-0.02	-0.02
WAT228	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Table S6. By-residue sums of VDD partial charges for all model 10 residues excluding link atoms in the sum for the first 11 snapshots of the reaction coordinate.

Res.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
THR4	-0.20	-0.21	-0.16	-0.17	-0.19	-0.20	-0.15	-0.20	-0.17	-0.18	-0.14
LYS5	0.89	0.88	0.86	0.96	0.98	0.90	0.96	0.92	0.93	0.87	0.87
GLU6	-0.90	-0.91	-0.92	-0.99	-0.98	-0.89	-1.01	-0.92	-0.96	-0.89	-0.95
GLN7	0.28	0.26	0.27	0.26	0.27	0.23	0.33	0.28	0.29	0.27	0.28
ARG8	0.58	0.63	0.58	0.61	0.60	0.59	0.55	0.60	0.60	0.67	0.62
ILE9	0.31	0.28	0.28	0.27	0.29	0.33	0.30	0.24	0.29	0.25	0.26
LEU10	-0.27	-0.28	-0.22	-0.25	-0.28	-0.28	-0.29	-0.23	-0.33	-0.26	-0.31
ASN11	0.18	0.16	0.16	0.16	0.20	0.20	0.21	0.18	0.19	0.13	0.20
TRP38	-0.27	-0.27	-0.31	-0.31	-0.27	-0.24	-0.25	-0.26	-0.28	-0.29	-0.32
ALA39	0.00	-0.02	0.01	0.04	0.00	-0.05	-0.06	-0.01	0.01	0.05	0.10
MET40	-0.02	0.04	0.01	-0.05	-0.06	-0.03	-0.02	0.00	0.00	-0.04	-0.15
ASN41	-0.08	-0.04	-0.08	-0.10	-0.09	-0.10	-0.02	-0.12	-0.07	-0.08	-0.05
VAL42	0.03	0.00	-0.01	-0.03	0.00	0.03	-0.03	0.00	-0.01	0.00	-0.03
GLY43	0.19	0.18	0.18	0.25	0.23	0.19	0.19	0.25	0.23	0.20	0.26
LYS46	0.36	0.36	0.41	0.39	0.45	0.46	0.44	0.39	0.42	0.43	0.39
GLU64	-0.54	-0.50	-0.55	-0.58	-0.56	-0.55	-0.55	-0.52	-0.54	-0.56	-0.61

LEU65	-0.18	-0.21	-0.18	-0.13	-0.14	-0.18	-0.17	-0.25	-0.19	-0.20	-0.20
GLY66	0.16	0.13	0.10	0.14	0.18	0.19	0.18	0.15	0.12	0.17	0.18
ALA67	-0.12	-0.11	-0.12	-0.15	-0.17	-0.14	-0.15	-0.10	-0.10	-0.09	-0.12
TYR68	0.08	0.08	0.08	0.08	0.02	0.10	0.08	0.10	0.11	0.04	0.08
CYS69	-0.13	-0.15	-0.16	-0.09	-0.03	-0.18	-0.15	-0.09	-0.16	-0.18	-0.11
GLY70	0.28	0.31	0.31	0.26	0.25	0.34	0.31	0.26	0.30	0.33	0.23
TYR71	-0.38	-0.38	-0.41	-0.37	-0.42	-0.40	-0.41	-0.37	-0.35	-0.35	-0.35
SER72	0.08	0.08	0.10	0.09	0.12	0.14	0.14	0.06	0.05	0.01	0.07
ALA73	-0.10	-0.11	-0.10	-0.10	-0.10	-0.11	-0.12	-0.10	-0.10	-0.11	-0.05
MET76	-0.33	-0.34	-0.32	-0.33	-0.36	-0.31	-0.34	-0.32	-0.31	-0.30	-0.29
THR88	-0.32	-0.34	-0.30	-0.25	-0.24	-0.31	-0.25	-0.29	-0.28	-0.32	-0.29
ILE89	-0.10	-0.10	-0.07	-0.14	-0.14	-0.14	-0.15	-0.13	-0.13	-0.11	-0.12
GLU90	-0.42	-0.43	-0.47	-0.45	-0.41	-0.42	-0.39	-0.46	-0.45	-0.43	-0.48
ILE91	0.00	0.07	0.04	0.07	0.05	0.02	0.04	0.03	0.07	0.06	0.11
ASN92	0.05	0.00	0.04	0.05	-0.01	0.02	0.01	0.05	-0.03	0.01	-0.02
CYS95	-0.15	-0.11	-0.18	-0.21	-0.21	-0.13	-0.11	-0.15	-0.07	-0.12	-0.17
ALA96	-0.19	-0.17	-0.16	-0.16	-0.16	-0.20	-0.18	-0.15	-0.15	-0.19	-0.16
ILE98	-0.55	-0.59	-0.55	-0.54	-0.57	-0.55	-0.54	-0.56	-0.60	-0.51	-0.57
THR99	0.12	0.12	0.12	0.09	0.11	0.12	0.12	0.12	0.18	0.13	0.15
VAL115	-0.34	-0.34	-0.30	-0.32	-0.35	-0.31	-0.35	-0.33	-0.29	-0.33	-0.37
GLY117	-0.52	-0.52	-0.52	-0.49	-0.53	-0.51	-0.51	-0.46	-0.54	-0.57	-0.52
ALA118	0.18	0.19	0.19	0.14	0.22	0.21	0.22	0.13	0.21	0.24	0.21
SER119	-0.10	-0.06	0.02	-0.06	-0.10	-0.10	-0.14	0.00	-0.03	-0.06	-0.15
GLN120	-0.06	-0.09	-0.07	-0.09	-0.10	-0.11	-0.04	-0.10	-0.03	0.01	-0.05
ASP121	-0.91	-0.91	-0.94	-0.90	-0.89	-0.85	-0.89	-0.89	-0.96	-0.97	-0.89
PHE139	-0.07	-0.09	-0.08	-0.02	-0.05	-0.08	-0.05	-0.07	-0.03	-0.01	-0.06
LEU140	-0.19	-0.21	-0.18	-0.18	-0.21	-0.17	-0.22	-0.19	-0.24	-0.23	-0.21
ASP141	-0.07	-0.06	-0.11	-0.07	0.01	-0.10	-0.08	-0.11	-0.06	-0.12	-0.16
HIE142	0.09	0.08	0.14	0.06	0.06	0.04	0.06	-0.02	-0.01	0.12	0.10
TRP143	0.30	0.29	0.25	0.28	0.27	0.28	0.27	0.33	0.29	0.23	0.29
LYS144	0.63	0.67	0.68	0.66	0.70	0.66	0.67	0.63	0.64	0.61	0.63
ASP145	-0.92	-0.96	-0.99	-0.95	-0.98	-0.94	-0.97	-0.95	-0.89	-0.98	-0.92
ARG146	1.09	1.09	1.13	1.14	1.12	1.12	1.09	1.09	1.13	1.21	1.13
TYR147	-0.19	-0.21	-0.19	-0.25	-0.24	-0.25	-0.22	-0.20	-0.24	-0.24	-0.23
ASP169	-0.68	-0.67	-0.70	-0.68	-0.70	-0.68	-0.65	-0.71	-0.69	-0.69	-0.66
ASN170	-0.06	-0.05	-0.04	-0.02	-0.04	-0.06	-0.08	-0.07	-0.08	-0.08	-0.08
CYS173	-0.30	-0.33	-0.30	-0.31	-0.31	-0.29	-0.31	-0.24	-0.23	-0.28	-0.28
PRO174	0.12	0.16	0.09	0.14	0.14	0.14	0.18	0.14	0.16	0.19	0.17
LEU198	-0.13	-0.18	-0.14	-0.13	-0.12	-0.09	-0.12	-0.15	-0.14	-0.12	-0.13
GLU199	-0.86	-0.85	-0.89	-0.86	-0.83	-0.91	-0.85	-0.80	-0.84	-0.86	-0.82
MG216	0.07	0.07	0.07	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.06	0.07
SAM217	0.03	-0.03	-0.04	-0.01	-0.09	-0.04	-0.04	0.02	-0.12	-0.13	-0.13
CAT218	-0.82	-0.80	-0.80	-0.82	-0.78	-0.79	-0.79	-0.76	-0.73	-0.65	-0.56
WAT226	-0.06	-0.06	-0.08	-0.11	-0.10	-0.08	-0.04	-0.10	-0.05	-0.08	-0.13
WAT227	-0.03	0.00	-0.02	-0.01	-0.01	-0.03	-0.03	-0.02	-0.04	0.01	0.02
WAT228	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Table S7. By-residue sums of VDD partial charges for all model 10 residues excluding link atoms in the sum for the last 11 snapshots of the reaction coordinate along with range, max, min, and average over the full reaction coordinate.

Res.	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	range	max	min	avg
THR4	-0.18	-0.23	-0.22	-0.24	-0.20	-0.23	-0.26	-0.22	-0.17	-0.25	0.12	-0.14	-0.26	-0.20
LYS5	0.89	0.98	0.90	1.01	1.00	0.96	1.02	0.93	0.95	1.02	0.16	1.02	0.86	0.94
GLU6	-0.92	-0.97	-0.93	-0.94	-0.98	-0.96	-0.96	-0.93	-1.01	-0.98	0.12	-0.89	-1.01	-0.95
GLN7	0.29	0.26	0.32	0.27	0.25	0.29	0.25	0.27	0.29	0.26	0.10	0.33	0.23	0.28
ARG8	0.59	0.66	0.65	0.61	0.64	0.62	0.64	0.63	0.65	0.60	0.11	0.67	0.55	0.62
ILE9	0.30	0.24	0.22	0.30	0.27	0.29	0.23	0.28	0.25	0.28	0.10	0.33	0.22	0.27
LEU10	-0.31	-0.33	-0.30	-0.28	-0.29	-0.27	-0.28	-0.31	-0.30	-0.26	0.11	-0.22	-0.33	-0.28
ASN11	0.15	0.17	0.15	0.15	0.16	0.15	0.21	0.21	0.22	0.21	0.09	0.22	0.13	0.18
TRP38	-0.30	-0.28	-0.27	-0.29	-0.30	-0.30	-0.27	-0.30	-0.29	-0.32	0.08	-0.24	-0.32	-0.28
ALA39	0.06	0.01	-0.01	-0.07	-0.03	0.00	0.02	0.07	0.05	0.07	0.17	0.10	-0.07	0.01
MET40	-0.10	-0.04	-0.02	0.03	-0.03	-0.03	-0.03	-0.13	-0.11	-0.12	0.20	0.04	-0.15	-0.04
ASN41	-0.09	-0.03	-0.11	-0.15	-0.11	-0.10	-0.18	-0.13	-0.15	-0.14	0.16	-0.02	-0.18	-0.10
VAL42	0.04	-0.03	0.03	0.01	0.04	-0.05	0.01	-0.03	-0.02	-0.03	0.09	0.04	-0.05	0.00
GLY43	0.22	0.20	0.22	0.22	0.20	0.22	0.21	0.24	0.26	0.24	0.08	0.26	0.18	0.22
LYS46	0.39	0.37	0.36	0.36	0.32	0.36	0.36	0.40	0.39	0.42	0.13	0.46	0.32	0.39
GLU64	-0.61	-0.53	-0.55	-0.51	-0.51	-0.49	-0.55	-0.54	-0.52	-0.54	0.12	-0.49	-0.61	-0.54
LEU65	-0.21	-0.19	-0.20	-0.25	-0.21	-0.24	-0.22	-0.21	-0.18	-0.18	0.12	-0.13	-0.25	-0.20
GLY66	0.18	0.22	0.18	0.25	0.22	0.26	0.23	0.25	0.22	0.24	0.16	0.26	0.10	0.19
ALA67	-0.16	-0.15	-0.14	-0.20	-0.15	-0.13	-0.14	-0.14	-0.14	-0.15	0.11	-0.09	-0.20	-0.14
TYR68	0.03	0.01	0.07	0.05	0.02	0.03	-0.02	0.00	-0.02	0.03	0.13	0.11	-0.02	0.05
CYS69	-0.16	-0.16	-0.12	-0.21	-0.13	-0.15	-0.10	-0.11	-0.10	-0.06	0.18	-0.03	-0.21	-0.13
GLY70	0.32	0.30	0.29	0.36	0.27	0.27	0.31	0.27	0.24	0.24	0.12	0.36	0.23	0.29
TYR71	-0.44	-0.40	-0.40	-0.36	-0.36	-0.32	-0.38	-0.33	-0.33	-0.27	0.16	-0.27	-0.44	-0.37
SER72	0.09	0.08	0.10	0.10	0.10	0.05	0.13	0.09	0.10	0.03	0.13	0.14	0.01	0.09
ALA73	-0.04	-0.08	-0.06	-0.07	-0.02	-0.06	-0.09	-0.08	-0.06	-0.04	0.10	-0.02	-0.12	-0.08
MET76	-0.33	-0.29	-0.31	-0.30	-0.31	-0.29	-0.31	-0.32	-0.32	-0.32	0.07	-0.29	-0.36	-0.32
THR88	-0.27	-0.27	-0.27	-0.31	-0.32	-0.26	-0.28	-0.28	-0.31	-0.25	0.09	-0.24	-0.34	-0.29
ILE89	-0.11	-0.14	-0.12	-0.09	-0.10	-0.12	-0.11	-0.19	-0.12	-0.18	0.11	-0.07	-0.19	-0.12
GLU90	-0.41	-0.46	-0.36	-0.45	-0.48	-0.44	-0.40	-0.43	-0.43	-0.37	0.12	-0.36	-0.48	-0.43
ILE91	0.06	0.09	-0.02	0.04	0.07	0.03	-0.02	-0.01	0.00	-0.03	0.14	0.11	-0.03	0.04
ASN92	0.00	-0.02	-0.08	0.00	0.03	-0.01	-0.01	0.03	0.04	0.02	0.13	0.05	-0.08	0.01
CYS95	-0.09	-0.14	-0.07	-0.16	-0.17	-0.15	-0.06	-0.14	-0.13	-0.16	0.15	-0.06	-0.21	-0.14
ALA96	-0.16	-0.19	-0.17	-0.16	-0.13	-0.17	-0.18	-0.14	-0.16	-0.15	0.07	-0.13	-0.20	-0.17
ILE98	-0.56	-0.53	-0.56	-0.57	-0.58	-0.57	-0.52	-0.58	-0.61	-0.57	0.09	-0.51	-0.61	-0.56
THR99	0.13	0.14	0.14	0.12	0.12	0.15	0.07	0.15	0.16	0.15	0.10	0.18	0.07	0.13
VAL115	-0.32	-0.33	-0.37	-0.34	-0.32	-0.33	-0.36	-0.34	-0.34	-0.36	0.07	-0.29	-0.37	-0.34
GLY117	-0.57	-0.58	-0.54	-0.55	-0.53	-0.55	-0.53	-0.55	-0.53	-0.48	0.13	-0.46	-0.58	-0.53
ALA118	0.22	0.20	0.16	0.18	0.17	0.18	0.23	0.22	0.20	0.15	0.11	0.24	0.13	0.19
SER119	-0.07	-0.05	-0.01	-0.03	-0.11	-0.02	-0.06	-0.09	-0.11	-0.06	0.17	0.02	-0.15	-0.07
GLN120	0.00	-0.08	-0.02	-0.03	0.00	-0.04	-0.01	-0.04	-0.03	-0.02	0.12	0.01	-0.11	-0.05
ASP121	-0.93	-0.88	-0.92	-0.92	-0.91	-0.91	-0.94	-0.93	-0.91	-0.92	0.12	-0.85	-0.97	-0.91
PHE139	-0.06	-0.07	-0.08	-0.04	-0.09	-0.05	-0.03	-0.02	-0.03	-0.06	0.08	-0.01	-0.09	-0.05
LEU140	-0.14	-0.16	-0.16	-0.23	-0.18	-0.19	-0.18	-0.21	-0.20	-0.14	0.10	-0.14	-0.24	-0.19
ASH141	-0.46	-0.49	-0.50	-0.48	-0.37	-0.47	-0.50	-0.45	-0.42	-0.45	0.19	-0.31	-0.50	-0.43
HIE142	0.11	0.08	0.08	0.12	0.05	0.05	0.03	0.02	0.04	0.01	0.17	0.14	-0.02	0.06
TRP143	0.28	0.30	0.30	0.35	0.29	0.26	0.27	0.29	0.30	0.29	0.12	0.35	0.23	0.29

LYS144	0.63	0.62	0.66	0.56	0.64	0.69	0.66	0.72	0.70	0.71	0.15	0.72	0.56	0.65
ASP145	-0.95	-0.93	-0.92	-0.90	-0.98	-0.99	-0.96	-1.03	-1.01	-0.97	0.14	-0.89	-1.03	-0.96
ARG146	1.16	1.12	1.09	1.09	1.18	1.13	1.13	1.13	1.12	1.09	0.13	1.21	1.09	1.12
TYR147	-0.24	-0.23	-0.22	-0.22	-0.23	-0.23	-0.20	-0.17	-0.18	-0.17	0.08	-0.17	-0.25	-0.22
ASP169	-0.61	-0.60	-0.63	-0.62	-0.64	-0.61	-0.67	-0.65	-0.68	-0.65	0.11	-0.60	-0.71	-0.66
ASN170	-0.10	-0.10	-0.15	-0.08	-0.07	-0.12	-0.08	-0.06	-0.03	-0.12	0.13	-0.02	-0.15	-0.08
CYS173	-0.26	-0.21	-0.23	-0.30	-0.24	-0.27	-0.25	-0.30	-0.28	-0.26	0.13	-0.21	-0.33	-0.28
PRO174	0.14	0.11	0.13	0.13	0.11	0.18	0.08	0.12	0.14	0.12	0.10	0.19	0.08	0.14
LEU198	-0.15	-0.16	-0.17	-0.13	-0.14	-0.11	-0.11	-0.12	-0.13	-0.16	0.09	-0.09	-0.18	-0.13
GLU199	-0.83	-0.79	-0.83	-0.83	-0.76	-0.78	-0.81	-0.84	-0.82	-0.78	0.15	-0.76	-0.91	-0.83
MG216	0.07	0.08	0.08	0.08	0.07	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.03	0.09	0.06	0.07
SAM217	0.01	0.04	0.01	-0.09	-0.09	-0.12	-0.12	-0.12	-0.12	-0.21	0.55	0.33	-0.21	0.10
CAT218	-0.52	-0.47	-0.36	-0.32	-0.36	-0.34	-0.31	-0.26	-0.22	-0.25	0.59	-0.22	-0.82	-0.56
WAT226	-0.14	-0.13	-0.11	-0.07	-0.10	-0.11	-0.06	-0.06	-0.11	-0.11	0.10	-0.04	-0.14	-0.09
WAT227	-0.03	-0.02	-0.01	-0.04	-0.06	-0.01	-0.01	-0.02	-0.07	-0.06	0.09	0.02	-0.07	-0.02
WAT228	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

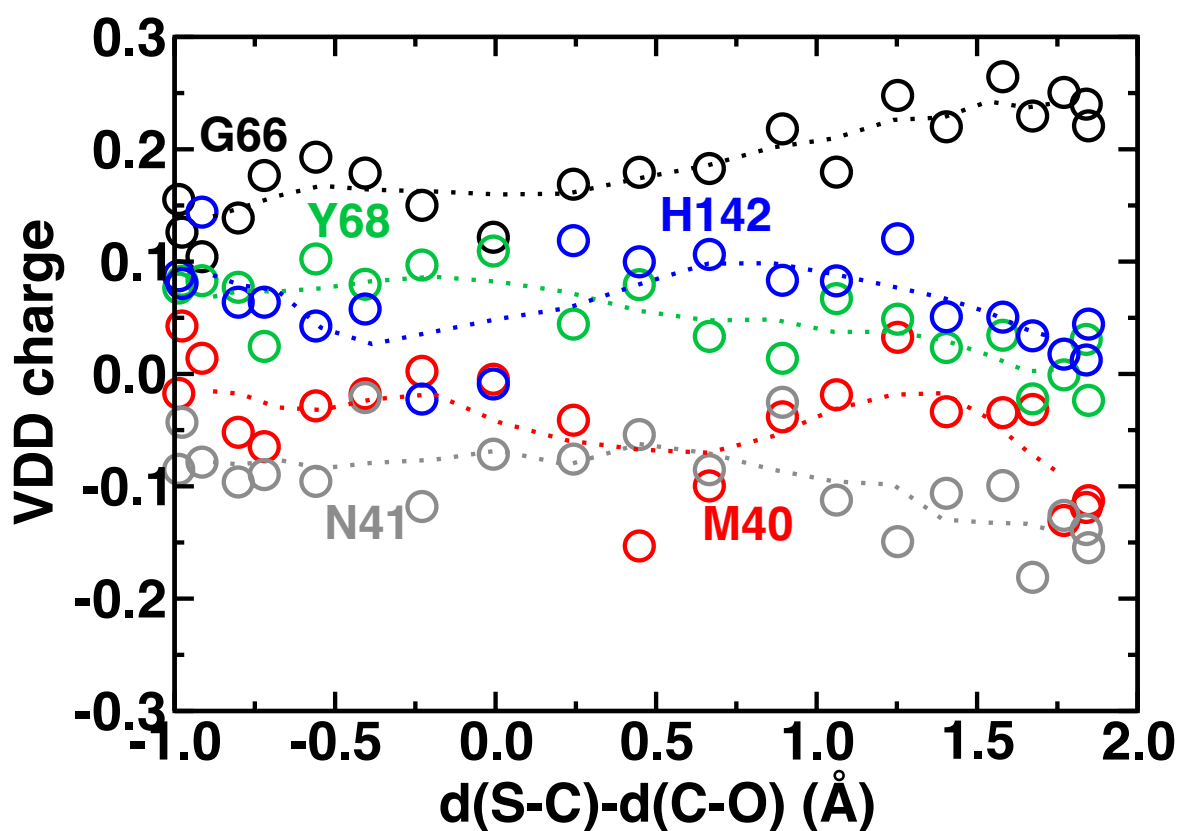


Figure S4. Examples of residues with sums of VDD charges that fluctuate strongly over the reaction coordinate.

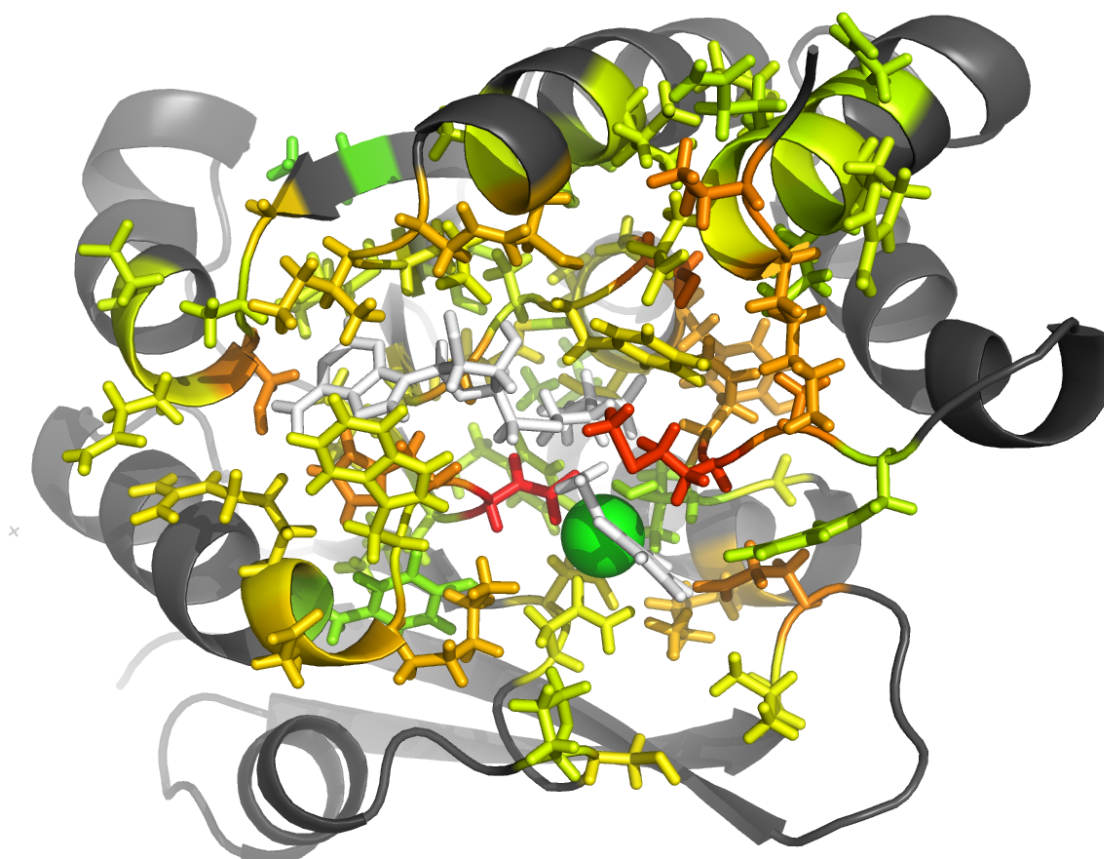


Figure S5. Plot of the range of charges sampled for each residue across the reaction coordinate with the highest value (0.22) plotted in red (e.g. M40 and D141) and lowest (0.03 and below) in green (e.g., Y147 and V115).

Table S8. Difference of by-residue sums of VDD partial charges for all model 10 residues including link atoms in the sum for the first 11 snapshots of the reaction coordinate obtained by subtracting the partial charge in an apo-COMT simulation from the same result with substrates present.

Res.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
THR4	-0.06	-0.08	0.06	0.01	0.04	0.04	0.03	0.07	0.08	0.04	0.09
LYS5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
GLU6	0.00	-0.01	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	0.00	0.00	0.00
GLN7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ARG8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ILE9	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
LEU10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ASN11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TRP38	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.00

ALA39	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
MET40	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.04	0.05	0.05	0.04	0.00
ASN41	-0.02	-0.02	-0.01	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.01	-0.01	-0.01	-0.02
VAL42	-0.08	-0.08	-0.09	-0.10	-0.09	-0.08	-0.08	-0.07	-0.09	-0.09	-0.07
GLY43	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02
LYS46	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04	0.03	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05
GLU64	0.15	0.17	0.16	0.17	0.15	0.11	0.11	0.11	0.11	0.14	0.15
LEU65	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
GLY66	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.02	0.02	0.02	0.00	0.00	0.01	0.01
ALA67	0.07	0.07	0.06	0.10	0.10	0.12	0.09	0.12	0.09	0.10	0.11
TYR68	0.00	0.01	0.00	0.01	-0.01	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	-0.02
CYS69	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02
GLY70	-0.03	-0.03	-0.03	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02
TYR71	-0.03	-0.03	-0.03	-0.02	0.00	-0.01	-0.02	-0.03	-0.01	-0.01	-0.02
SER72	0.07	0.08	0.05	0.03	0.06	0.04	0.07	0.04	0.04	0.03	0.05
ALA73	-0.10	-0.11	-0.08	-0.08	-0.08	-0.06	-0.09	-0.06	-0.09	-0.11	-0.08
MET76	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
THR88	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ILE89	0.00	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.00
GLU90	0.24	0.27	0.25	0.24	0.23	0.24	0.25	0.20	0.26	0.22	0.22
ILE91	0.01	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	0.02	0.01	0.02
ASN92	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02
CYS95	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
ALA96	0.00	0.00	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ILE98	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
THR99	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
VAL115	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
GLY117	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ALA118	-0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
SER119	0.00	0.01	0.06	0.00	-0.01	0.02	0.01	0.06	0.06	0.04	0.00
GLN120	-0.01	-0.01	0.00	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	0.00	0.00	-0.01	-0.01
ASP121	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.00
PHE139	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01
LEU140	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01
ASP141	-0.15	-0.17	-0.18	-0.12	-0.07	-0.19	-0.18	-0.20	-0.16	-0.17	-0.21
HIE142	0.06	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.04	0.03	0.04	0.04
TRP143	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	-0.01	0.00	-0.01	-0.01
LYS144	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ASP145	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ARG146	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TYR147	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ASP169	0.09	0.09	0.09	0.10	0.09	0.09	0.09	0.09	0.10	0.10	0.10
ASN170	0.14	0.14	0.16	0.14	0.12	0.14	0.15	0.12	0.14	0.13	0.14
CYS173	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

PRO174	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
LEU198	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
GLU199	0.11	0.10	0.11	0.11	0.12	0.11	0.11	0.12	0.13	0.13	0.12	

Table S9. Difference of by-residue sums of VDD partial charges for all model 10 residues including link atoms in the sum for the last 10 snapshots of the reaction coordinate obtained by subtracting the partial charge in an apo-COMT simulation from the same result with substrates present. The range, maximum, minimum, and average of the differences across the entire reaction coordinate is also presented.

Res.	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	range	max	min	avg
THR4	0.08	0.00	0.02	0.06	0.00	0.06	0.03	-0.01	0.03	0.01	0.17	0.09	-0.08	0.03
LYS5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
GLU6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.01	0.00
GLN7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ARG8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ILE9	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01
LEU10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ASN11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TRP38	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	-0.01	0.00
ALA39	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
MET40	0.02	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.02	-0.02	-0.03	-0.03	-0.01	0.08	0.05	-0.03	0.01
ASN41	-0.02	-0.01	-0.01	-0.01	-0.04	-0.06	-0.07	-0.05	-0.09	-0.09	0.08	-0.01	-0.09	-0.03
VAL42	-0.09	-0.08	-0.09	-0.11	-0.10	-0.10	-0.11	-0.11	-0.09	-0.09	0.04	-0.07	-0.11	-0.09
GLY43	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02
LYS46	0.05	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04	0.02	0.05	0.03	0.04
GLU64	0.17	0.17	0.13	0.14	0.11	0.14	0.14	0.08	0.12	0.10	0.09	0.17	0.08	0.14
LEU65	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
GLY66	0.01	0.01	0.04	0.00	0.00	0.02	0.03	0.02	0.02	0.04	0.05	0.04	-0.01	0.01
ALA67	0.12	0.09	0.12	0.10	0.10	0.10	0.09	0.11	0.10	0.13	0.07	0.13	0.06	0.10
TYR68	-0.03	-0.03	-0.02	-0.03	-0.03	-0.01	-0.02	-0.04	-0.04	-0.03	0.06	0.01	-0.04	-0.01
CYS69	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.01	0.03	0.02	0.02
GLY70	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	0.01	-0.02	-0.03	-0.02
TYR71	-0.03	-0.02	-0.03	-0.02	-0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.04	0.01	-0.03	-0.01
SER72	0.05	0.06	0.05	0.09	0.07	0.06	0.06	0.07	0.06	0.10	0.08	0.10	0.03	0.06
ALA73	-0.10	-0.08	-0.08	-0.09	-0.03	-0.07	-0.09	-0.06	-0.06	-0.07	0.08	-0.03	-0.11	-0.08
MET76	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01
THR88	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01
ILE89	-0.01	0.00	-0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.01	0.01	0.01	-0.01	0.00
GLU90	0.29	0.23	0.22	0.22	0.25	0.25	0.25	0.23	0.24	0.24	0.09	0.29	0.20	0.24
ILE91	0.01	0.01	-0.02	-0.01	0.01	0.02	0.00	0.02	0.01	0.00	0.05	0.04	-0.02	0.01
ASN92	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02
CYS95	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
ALA96	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	0.01	0.00	-0.01	0.00

ILE98	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01
THR99	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
VAL115	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
GLY117	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ALA118	0.00	0.00	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	-0.01	0.00
SER119	0.03	0.03	0.07	0.04	0.02	0.05	0.06	0.03	0.01	0.05	0.08	0.07	-0.01	0.03
GLN120	0.00	-0.01	0.00	0.00	-0.01	-0.01	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	-0.01	-0.01
ASP121	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
PHE139	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
LEU140	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01
ASP141	-0.14	-0.24	-0.24	-0.17	-0.15	-0.21	-0.20	-0.19	-0.14	-0.15	0.18	-0.07	-0.24	-0.17
HIE142	0.05	0.04	0.03	0.03	0.05	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.03	0.06	0.03	0.05
TRP143	0.01	0.01	0.00	0.01	-0.02	-0.01	-0.02	0.01	0.01	0.01	0.03	0.01	-0.02	0.00
LYS144	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	0.01	0.00	-0.01	0.00
ASP145	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.02	0.01	0.01
ARG146	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
TYR147	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01
ASP169	0.10	0.09	0.09	0.09	0.10	0.11	0.10	0.11	0.10	0.10	0.02	0.11	0.09	0.10
ASN170	0.14	0.13	0.14	0.14	0.15	0.15	0.13	0.15	0.13	0.14	0.04	0.16	0.12	0.14
CYS173	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
PRO174	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.01	0.03	0.02	0.02
LEU198	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
GLU199	0.14	0.17	0.10	0.13	0.16	0.14	0.14	0.10	0.11	0.11	0.07	0.17	0.10	0.12

Table S10. Difference of by-residue sums of VDD partial charges for all model 10 residues excluding link atoms in the sum for the first 11 snapshots of the reaction coordinate obtained by subtracting the partial charge in an apo-COMT simulation from the same result with substrates present.

Res.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
THR4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
LYS5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
GLU6	0.00	-0.01	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	0.00	0.00	0.00
GLN7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ARG8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ILE9	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
LEU10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ASN11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TRP38	-0.01	0.00	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00
ALA39	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
MET40	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.04	0.05	0.05	0.04	0.00
ASN41	-0.02	-0.02	-0.01	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.01	-0.01	-0.01	-0.02
VAL42	-0.08	-0.08	-0.09	-0.10	-0.09	-0.08	-0.08	-0.07	-0.09	-0.09	-0.07
GLY43	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
LYS46	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02

GLU64	0.15	0.16	0.15	0.17	0.14	0.10	0.11	0.10	0.10	0.13	0.14
LEU65	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
GLY66	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.02	0.02	0.02	0.00	0.00	0.01	0.01
ALA67	0.07	0.07	0.06	0.10	0.10	0.12	0.09	0.12	0.09	0.10	0.11
TYR68	0.00	0.01	0.00	0.01	-0.01	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	-0.02
CYS69	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02
GLY70	-0.03	-0.03	-0.03	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02
TYR71	-0.03	-0.03	-0.03	-0.02	0.00	-0.01	-0.02	-0.03	-0.01	-0.01	-0.02
SER72	0.07	0.08	0.05	0.03	0.06	0.04	0.07	0.04	0.04	0.03	0.05
ALA73	-0.10	-0.11	-0.08	-0.08	-0.08	-0.07	-0.09	-0.07	-0.09	-0.11	-0.08
MET76	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
THR88	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ILE89	0.00	0.00	-0.01	0.00	-0.01	0.00	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.00
GLU90	0.24	0.27	0.25	0.24	0.23	0.24	0.25	0.20	0.26	0.22	0.22
ILE91	0.01	0.03	0.04	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	0.02	0.01	0.02
ASN92	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
CYS95	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
ALA96	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	0.00	-0.01
ILE98	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
THR99	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
VAL115	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
GLY117	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ALA118	-0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
SER119	0.00	0.01	0.06	0.00	-0.01	0.02	0.01	0.06	0.06	0.04	0.00
GLN120	-0.01	-0.01	0.00	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	0.00	0.00	-0.01	-0.01
ASP121	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
PHE139	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01
LEU140	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01
ASP141	-0.15	-0.17	-0.18	-0.12	-0.07	-0.19	-0.18	-0.20	-0.16	-0.17	-0.21
HIE142	0.06	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.04	0.03	0.04	0.04
TRP143	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	-0.01	0.00	-0.01	-0.01
LYS144	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ASP145	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ARG146	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TYR147	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
ASP169	0.09	0.09	0.08	0.10	0.09	0.08	0.08	0.09	0.09	0.10	0.09
ASN170	0.13	0.13	0.15	0.13	0.11	0.13	0.14	0.11	0.12	0.12	0.12
CYS173	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01
PRO174	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
LEU198	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01
GLU199	0.10	0.10	0.11	0.11	0.12	0.11	0.11	0.12	0.12	0.13	0.11

Table S11. Difference of by-residue sums of VDD partial charges for all model 10 residues excluding link atoms in the sum for the last 10 snapshots of the reaction coordinate obtained by subtracting the partial charge in an apo-COMT simulation from the same result with substrates present. The range, maximum, minimum, and average of the differences across the entire reaction coordinate is also presented.

	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	range	max	min	avg
THR4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
LYS5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
GLU6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.01	0.00
GLN7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ARG8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ILE9	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01
LEU10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ASN11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TRP38	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.01	0.00	0.01	0.00	-0.01	0.00
ALA39	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
MET40	0.02	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.02	-0.02	-0.03	-0.03	-0.01	0.08	0.05	-0.03	0.01
ASN41	-0.02	-0.01	-0.01	-0.01	-0.04	-0.06	-0.07	-0.05	-0.09	-0.09	0.08	-0.01	-0.09	-0.03
VAL42	-0.09	-0.08	-0.09	-0.11	-0.10	-0.10	-0.11	-0.11	-0.09	-0.09	0.04	-0.07	-0.11	-0.09
GLY43	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01
LYS46	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02
GLU64	0.16	0.16	0.12	0.13	0.10	0.13	0.13	0.07	0.11	0.10	0.09	0.17	0.07	0.13
LEU65	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
GLY66	0.01	0.01	0.04	0.00	0.00	0.02	0.03	0.02	0.02	0.04	0.05	0.04	-0.01	0.01
ALA67	0.12	0.09	0.12	0.10	0.10	0.10	0.09	0.11	0.10	0.13	0.07	0.13	0.06	0.10
TYR68	-0.03	-0.03	-0.02	-0.03	-0.03	-0.01	-0.02	-0.04	-0.04	-0.03	0.06	0.01	-0.04	-0.01
CYS69	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.01	0.03	0.02	0.02
GLY70	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	-0.02	0.01	-0.02	-0.03	-0.02
TYR71	-0.03	-0.02	-0.03	-0.02	-0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.01	0.04	0.01	-0.03	-0.01
SER72	0.05	0.06	0.05	0.09	0.07	0.06	0.06	0.07	0.06	0.10	0.08	0.10	0.03	0.06
ALA73	-0.10	-0.09	-0.08	-0.10	-0.04	-0.08	-0.09	-0.07	-0.06	-0.08	0.08	-0.04	-0.11	-0.08
MET76	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
THR88	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
ILE89	-0.01	0.00	-0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	-0.01	0.01	0.01	-0.01	0.00
GLU90	0.29	0.23	0.22	0.22	0.25	0.25	0.25	0.23	0.24	0.24	0.09	0.29	0.20	0.24
ILE91	0.01	0.01	-0.02	-0.01	0.01	0.02	0.00	0.02	0.01	0.00	0.05	0.04	-0.02	0.01
ASN92	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02
CYS95	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	-0.01	0.00
ALA96	-0.01	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	0.00	0.00	-0.01	-0.01
ILE98	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01
THR99	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
VAL115	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
GLY117	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ALA118	0.00	0.00	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	-0.01	0.00
SER119	0.03	0.03	0.07	0.04	0.02	0.05	0.06	0.03	0.01	0.05	0.08	0.07	-0.01	0.03

GLN120	0.00	-0.01	0.00	0.00	-0.01	-0.01	0.00	-0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	-0.01	-0.01
ASP121	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
PHE139	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02
LEU140	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01
ASP141	-0.14	-0.24	-0.24	-0.17	-0.15	-0.21	-0.20	-0.19	-0.14	-0.15	0.18	-0.07	-0.24	-0.17
HIE142	0.05	0.04	0.03	0.03	0.05	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.03	0.06	0.03	0.05
TRP143	0.01	0.01	0.00	0.01	-0.02	-0.01	-0.02	0.01	0.01	0.01	0.03	0.01	-0.02	0.00
LYS144	0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	0.01	0.00	-0.01	0.00
ASP145	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.02	0.01	0.01
ARG146	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
TYR147	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00
ASP169	0.10	0.09	0.08	0.09	0.10	0.10	0.09	0.10	0.09	0.09	0.02	0.10	0.08	0.09
ASN170	0.13	0.12	0.13	0.12	0.14	0.14	0.12	0.13	0.12	0.12	0.04	0.15	0.11	0.13
CYS173	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	0.01	-0.01	-0.01	-0.01
PRO174	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.01	0.03	0.02	0.02
LEU198	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
GLU199	0.13	0.17	0.09	0.13	0.16	0.13	0.13	0.10	0.10	0.11	0.07	0.17	0.09	0.12

Table S12. Summary of residues included in 11 residue and 16 residue reduced models along side the first model number in which each residue appears (right column).

11 residue			16 residue		
VAL	42	2	<i>MET</i>	40	5
GLU	64	8	ASN	41	7
ALA	67	6	VAL	42	2
SER	72	4	GLU	64	8
ALA	73	9	ALA	67	6
GLU	90	3	TYR	68	4
ASP	141	3	SER	72	4
HIS	142	4	ALA	73	9
ASP	169	8	GLU	90	3
ASN	170	3	ILE	91	4
GLU	199	2	SER	119	3
MG		1	ASP	141	3
SAM		1	HIS	142	4

CAT		1	ASP	169	8
WAT		2	ASN	170	3
			GLU	199	2
			MG		1
			SAM		1
			CAT		1
			WAT		2

Table S13. Residues present in models 1-4 missing from modified models.

Res	#	M
LYS	144	2
GLY	66	4
TYR	71	4

Text S2. Description of coordinates.zip file.

1. COMT_QMMMRegions_v2.pse:

Each Pymol object is named following the region numbering described in the manuscript.

Each one may be shown or hidden in Pymol by clicking to select/deselect the region.

Each region or the entire protein may be exported as a PDB file with "File>Save Molecule..." in Pymol.

The sequence of each region may also be shown.

2. Initial structure from MD:

initcoords.pdb

3. R*.pdb, TS*.pdb, P*.pdb:

The reactant, transition state, and product for each model as indicated in the file name, e.g. 'R-M1.pdb'. All atoms shown, whether from QM or MM region.

Table S14. Comparison of CSA on Model 1 and Model 10 reactant geometries

Res.	Model 10 Reactant	Model 1 Reactant
THR4	0.00	0.00
LYS5	0.00	0.00
GLU6	0.00	-0.01
GLN7	0.00	0.01
ARG8	0.00	0.01
ILE9	0.01	0.00
LEU10	0.00	0.01
ASN11	0.00	0.01
TRP38	-0.01	0.02
ALA39	0.01	0.01
MET40	0.02	0.09
ASN41	-0.02	-0.04
VAL42	-0.08	-0.07
GLY43	0.01	0.01
LYS46	0.02	0.04
GLU64	0.15	0.07
LEU65	0.00	-0.01
GLY66	0.00	-0.03
ALA67	0.07	0.06
TYR68	0.00	-0.03
CYS69	0.02	0.03
GLY70	-0.03	-0.01
TYR71	-0.03	0.00
SER72	0.07	0.06
ALA73	-0.10	-0.07
MET76	0.00	0.00
THR88	0.01	0.01
ILE89	0.00	0.00
GLU90	0.24	0.26
ILE91	0.01	0.01

ASN92	0.02	0.01
CYS95	0.00	0.00
ALA96	-0.01	0.00
ILE98	0.01	0.01
THR99	0.00	-0.01
VAL115	0.00	0.00
GLY117	0.00	-0.01
ALA118	-0.01	0.00
SER119	0.00	-0.04
GLN120	-0.01	0.00
ASP121	0.00	0.01
PHE139	0.02	0.04
LEU140	0.01	0.04
ASP141	-0.15	-0.18
HIE142	0.06	0.05
TRP143	0.01	0.03
LYS144	0.00	0.00
ASP145	0.01	0.03
ARG146	0.00	0.00
TYR147	0.00	0.02
ASP169	0.09	0.12
ASN170	0.13	0.19
CYS173	-0.01	-0.01
PRO174	0.02	0.03
LEU198	0.01	0.03
GLU199	0.10	0.14