

# Fehérjék szerkezetének predikciója, szerkezeti adatok felhasználása adatbázisok segítségével, a számítógépes molekuladinamikai modellezés alapjai

Hegedűs Tamás

tamas@hegelab.org

MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport  
SE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet



# Mai témák

- **Bevezetés – szimulációk és a fehérje dinamika jelentősége**
- **Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel**
- **Informatikai eszközök – biológus szempontból**
- **Fehérjék dinamikájának modellezése**
- **Fehérjék feltekeredésének szimulációja**

# Fehérjék dinamikájának jelentősége

**A betegség molekuláris szintű oka?  
A gyógyszer-kötő zseb alakja?**

**37 °C-on, oldatban nem egy szerkezet létezik,  
hanem egy konformációs sokaság.**

# Számítógépes modellezés jelentősége

**Atomi szintű információt adnak mozgásokról.**

**Kísérletes módszerek általában nem  
szolgáltatnak közvetlen információt az  
atomi szintű történésekről.**

**Pl. NMR és MD - igen**

# Mai témák

- **Bevezetés – szimulációk és a fehérje dinamika jelentősége**
- **Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel**
  - Másodlagos szerkezeti mintázatok jóslása
  - Rendezetlen fehérjék
  - Funkcionális régiók azonosítása
  - A harmadlagos és negyedleges szerkezet
- **Informatikai eszközök – biológus szempontból**
- **Fehérjék dinamikájának modellezése**
- **Fehérjék feltekeredésének szimulációja**

# Másodlagos szerkezeti elemek predikciója

Megoldott szerkezetekből minden aminosavra meghatározott  
*helix,  $\beta$ -redő, coil* formáló hajlamból 60 %

Ezek kombinálása szekvenciák illesztésével 70-80 %

## Megvalósítási lehetőségek:

- neurális hálózatok,
- support vector machines,
- rejtett Markov modellek, stb.

Megbízhatósági érték minden pozícióra

GOR4, HNN, Prof, JPred/JNet

# Rendezetlen fehérjék I.

## Intrinsically Disordered Proteins

Becslések alapján a fehérjéknek akár 25 %-a rendezetlen lehet.

Komplexitással nő a rendezetlen fehérjék aránya

Az emberi fehérjék felében van min. 30 a.a. hosszú rendezetlen szakasz

Nem teljesen random. Pl. hidrofób aminosavak klasztereződése

Strukturálisan igen flexibilisek.

Nincs kompakt globuláris hajtogatódás, reziduális szerkezet.

**Megdőlt a paradigma,  
mely szerint jól definiált 3D szerkezethez kapcsolható fehérje funkció.**

# Rendezetlen fehérjék II.

**Miért jó?**

**Specifikus és adaptálódó**  
**Rendezetlen/rendezett reverzibilis átmenete**  
**Nagy kötőfelület**  
**Gyors kötés**

**Mire jó?**

**Entrópikus lánc:**  
**Effektor:**  
**Scavangers:**  
**Összeszerelődés:**  
**Bemutató felület:**

**K<sup>+</sup> csatorna inaktiválása**  
**peptid inhibitorok**  
**kazein**  
**calmodesmon, F-aktin**  
**foszforilációs és proteolitikus helyek**



# Rendezetlen fehérjék III.

## A rendezetlenség jóslása

↙

**Tanuló algoritmusok**  
PDB-ben előforduló  
rendezetlen fehérjék szekvenciája alapján

**Disopred2**

↘

**Kölcsönhatási energiák becslése**

**IUPred.enzim.hu**

DisProt adatbázis: <http://www.disprot.org>

**K. Dunker – Indiana University**

**Tompa Péter – MTA Enzimológiai Intézet**

# Mai témák

- **Bevezetés – szimulációk és a fehérje dinamika jelentősége**
- **Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel**
  - Másodlagos szerkezeti mintázatok jóslása
  - Rendezetlen fehérjék
  - Funkcionális régiók azonosítása**
  - A harmadlagos és negyedleges szerkezet
- **Informatikai eszközök – biológus szempontból**
- **Fehérjék dinamikájának modellezése**
- **Fehérjék feltekeredésének szimulációja**

# Funkcionális régiók azonosítása

Mintázat keresés (pattern search)

P-x-[STA]-x-[LIV]-[IVT]-x-[GS]-G-Y-S-[QL]-G

P.[STA].[LIV][IVT].[GS]GYS[QL]G (regular expression pattern)

Konszenzus matrix, profile (Isd. ProSite dokumentációt)

MA /M: SY='D'; M=-10,26,-29,38,34,-34,-14,-2,-33,7,-24,-23,8,-6,8,-4,0,-9,-27,-33,-19,21;

MA /M: SY='I'; M=-8,-31,-23,-35,-28,7,-32,-27,27,-24,15,13,-27,-26,-24,-23,-20,-9,25,-4,2,-27;

MA /M: SY='R'; M=-11,-12,-26,-12,-1,-13,-23,-1,-8,1,-7,-3,-8,-11,-2,8,-9,-6,-8,-22,-3,-4;

MA /M: SY='E'; M=-11,17,-27,23,29,-24,-15,-3,-27,1,-22,-20,9,-1,6,-6,3,-4,-25,-32,-17,17;

MA /M: SY='D'; M=-7,10,-23,11,2,-25,0,-6,-26,-4,-23,-18,7,-6,-5,-8,7,7,-20,-31,-17,-2;

Már mások megtették, adatbázisokba gyűjtötték ☺

Enzimek osztályozása (EC)

Domének azonosítása (pl. Pfam: <http://pfam.sanger.ac.uk>)

# Harmadlagos szerkezet jóslása

## *Ab initio* folding

- **CASP** (Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction)
- kényszerfeltételek kísérletekből

## Homológia modellezés

- feltételezi: konzervált szekvencia == konzervált struktúra
- > 30% hasonlóság
- összeillesztés jósága a meghatározó

# Szekvencia-illesztés

**BLOSUM** (BLOcks of Amino Acid SUbstitution Matrix) matrix is a substitution matrix

**BLOSUM** (BLOcks of Amino Acid SUBstitution) is a substitution matrix

	Ala	Arg	Asn	Asp	Cys	Gln	Glu	Gly	His	Ile	Leu	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Trp	Tyr	Val
Ala	4																			
Arg	-1	5																		
Asn	-2	0	6																	
Asp	-2	-2	1	6																
Cys	0	-3	-3	-3	9															
Gln	-1	1	0	0	-3	5														
Glu	-1	0	0	2	-4	2	5													
Gly	0	-2	0	-1	-3	-2	-2	6												
His	-2	0	1	-1	-3	0	0	-2	8											
Ile	-1	-3	-3	-3	-1	-3	-3	-4	-3	4										
Leu	-1	-2	-3	-4	-1	-2	-3	-4	-3	2	4									
Lys	-1	2	0	-1	-3	1	1	-2	-1	-3	-2	5								
Met	-1	-1	-2	-3	-1	0	-2	-3	-2	1	2	-1	5							
Phe	-2	-3	-3	-3	-2	-3	-3	-3	-1	0	0	-3	0	6						
Pro	-1	-2	-2	-1	-3	-1	-1	-2	-2	-3	-3	-1	-2	-4	7					
Ser	1	-1	1	0	-1	0	0	0	-1	-2	-2	0	-1	-2	-1	4				
Thr	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	1	5			
Trp	-3	-3	-4	-4	-2	-2	-3	-2	-2	-3	-2	-3	-1	1	-4	-3	-2	11		
Tyr	-2	-2	-2	-3	-2	-1	-2	-3	2	-1	-1	-2	-1	3	-3	-2	-2	2	7	
Val	0	-3	-3	-3	-1	-2	-2	-3	-3	3	1	-2	1	-1	-2	-2	0	-3	-1	4

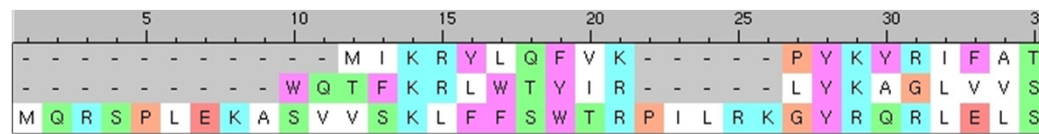
CLUSTAL W (1.83) multiple sequence alignment

## Alignement – pl. ClustalW

```

2HYD      -----MIKRYLQFVK-----PYKYRIFATIIIVGIIKFGIPMLIP
3B5X      -----WQTFKRLWTYIR-----LYKAGLVVSTIALVINAAADTYMI
CFTR_HUMAN MQRSPLEKASVSVSKLFFSWTRPILRKGYRQRLELSDIYQIPSVDSADNLS
              *      :      :      *      :      :      :      *      :      :

```



# Basic Local Alignment **Search** Tool, or **BLAST**

# Negyedleges szerkezet

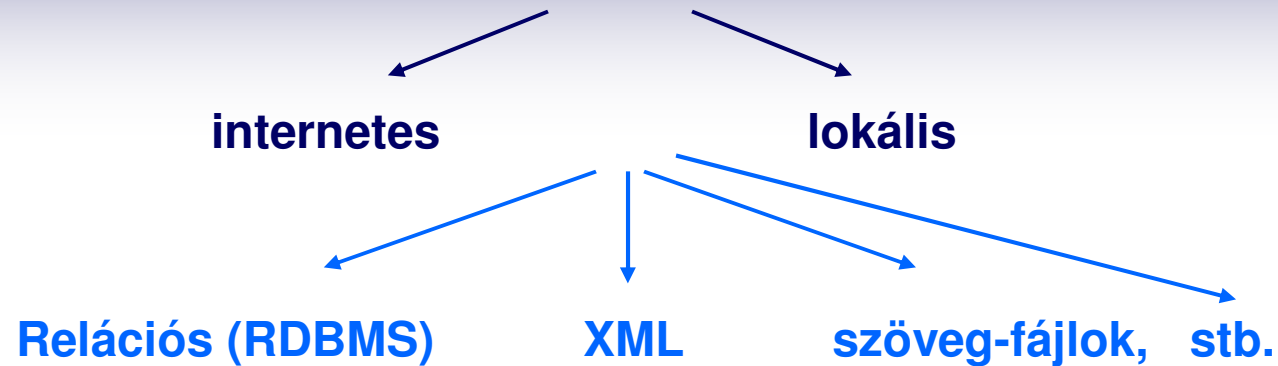
**Fehérje-fehérje dokkolás – rendkívül nehéz feladat  
(felületek leírása, dinamika)**

**PISA - Protein Interfaces, Surfaces and Assemblies  
Molecular Dynamics**

# Mai témák

- Bevezetés – a fehérje dinamika és a szimulációk jelentősége
- Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel
- Informatikai eszközök – biológus szempontból
  - adatbázisok
  - programok
  - programozási nyelvek
- Fehérjék dinamikájának modellezése
- Fehérjék feltekeredésének szimulációja

# Adatbázisok I.



## Internetes adatbázisok előnyei:

- Mások tartják karban (frissítés és annotálás)
- Máshol foglal erőforrásokat
- Általában több helyen elérhető (hardware hiba toleráns)

## Hátrányai:

- Mások tartják karban
- Adott eszköztár
- Lassú elérés



# Adatbázisok II.

## Lokális adatbázisok:

- RDMBS
- fájlok


## Előnyei:



- lokális
- gyors elérés
- adott verzió (kézirat!)
- „akármilyen” szoftverrel használható

## Hátrányai:

- lokális
- erőforrás-igény
- hozzáértés-igény

# Adatbázisok III.

EMBL-EBI  **EB-eye Search** All Databases

Databases Tools EBI Groups Training Industry About Us Help Site Index  

Quick Search Library Page Query Form Tools Results Projects Views Databanks **HELP**

### Search Options

1. Select the **databanks** you want to search
2. Enter your **search terms** in the **Quick Search** box, or choose a **query form** below

You can **browse** through all the **entries** in any **data**. First, **select** the **databank** you want to browse, then click

### Tips

- ▶ bookmark this [link](#) to return to this project
- ▶ [Linking to SRS?](#)
- Please read our [Linking](#) guide for important information regarding linking to our SRS

### BookMarkLets

[About BookMarkLets](#)

- [Protein Seq](#)
- [DNA/RNA Seq](#)
- [Structures](#)

### Available Databanks

Show databanks tooltips: ☐

- ☐ Literature, Bibliography and Reference Databases
- ☐ Gene Dictionaries and Ontologies
- ☐ Nucleotide sequence databases
- ☐ Other databases
- ☐ User owned databases
- ☐ Application result databases
- ☐ EMBOSS result databases
- ☐ EMBL CDS Grouped By

[f90](#)  
[Matches](#)

[Terms of Use](#) | [Feedback & Support](#) | SRS Release 7.1.3.2 [Copyright](#) ©1997-2003 LION bioscience AG. All Rights Reserved.

<http://srs.ebi.ac.uk>

# Szekvencia fájl formátumok

## FASTA

```
>CFTR_HUMAN | P13569 | Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator...
MQRSPLEKASVVSKLFFSWTRPILRKGYRQRLELSDIYQIPSVDSADNLSEKLEREWDRE
LASKKNPKLINALRRCCFFWRFMFYGIFLYLGEVTKAVQPLLLGRIIASYDPDNKEERSIA
IYLGIGLCLLFIVRTLTHLHPAIFGLHHIGMQMRIAMFSLIYKKTLKLSSRVLDKISIGQL
VSLLSNNLNKFDEGLALAHFVWIAPLQVALLMGLIWELLQASAFGLGLFLIVLALFQAGL
GRMMMKYRDQRAGKISERLVITSEMIENIQSVKAYCWEEAMEKMIENLRQTELKLTRKAA
... DTRL
```

## PIR

```
>P1;CRAB_ANAPL
ALPHA CRYSTALLIN B CHAIN (ALPHA(B)-CRYSTALLIN) .
  MDITIHNPLI RRPLFSWLAP SRIFDQIFGE HLQESSELLPA SPSLSPFLMR
  SPIFRMPSWL ETGLSEMRLE KDKFSVNLDV KHFSPEELKV KVLGDMVEIH
  GKHEERQDEH GFIAREFNRK YRIPADVDP L TITSSLSLDG VLTVSAPRKQ
  SDVPERSIPI TREEKPAIAG AQRK*
```

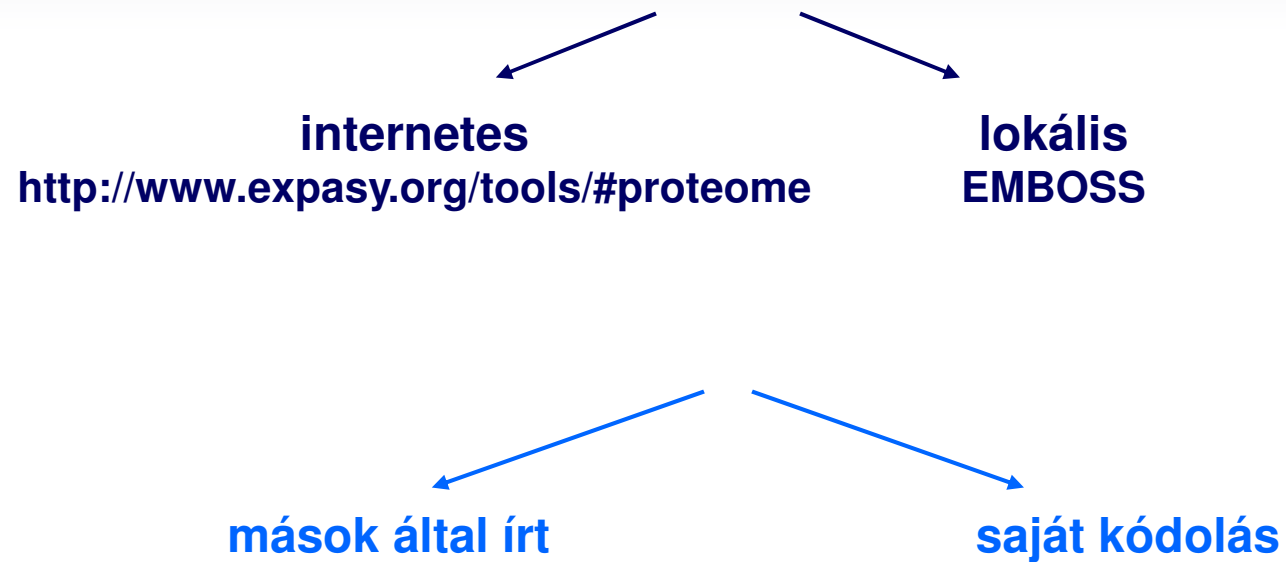
# Szerkezeti, pdb fájl formátum

```

HEADER      MEMBRANE PROTEIN                      26-OCT-07   3B60
TITLE      CRYSTAL STRUCTURE OF MSBA FROM SALMONELLA TYPHIMURIUM WITH
...
ATOM       1  N   TRP  A  10      104.628 -32.601  66.108  1.00205.48      N
ATOM       2  CA  TRP  A  10      104.119 -32.609  64.706  1.00205.48      C
ATOM       3  C   TRP  A  10      103.171 -31.436  64.470  1.00205.48      C
ATOM       4  O   TRP  A  10      102.922 -30.633  65.393  1.00205.48      O
ATOM       5  CB  TRP  A  10      103.367 -33.919  64.430  1.00205.48      C
ATOM       6  CG  TRP  A  10      102.940 -34.096  62.995  1.00205.48      C
ATOM       7  CD1 TRP  A  10      103.750 -34.347  61.925  1.00205.48      C
ATOM       8  CD2 TRP  A  10      101.605 -34.018  62.477  1.00205.48      C
ATOM       9  NE1 TRP  A  10      103.004 -34.430  60.774  1.00205.48      N
ATOM      10  CE2 TRP  A  10      101.684 -34.229  61.083  1.00205.48      C
ATOM      11  CE3 TRP  A  10      100.349 -33.784  63.055  1.00205.48      C
ATOM      12  CZ2 TRP  A  10      100.555 -34.220  60.256  1.00205.48      C
ATOM      13  CZ3 TRP  A  10       99.224 -33.775  62.232  1.00205.48      C
ATOM      14  CH2 TRP  A  10       99.338 -33.990  60.847  1.00205.48      C
ATOM      15  N   GLN  A  11      102.764 -31.247  63.200  1.00205.36      N
ATOM      16  CA  GLN  A  11      101.723 -30.228  63.006  1.00205.36      C
ATOM      17  C   GLN  A  11      102.262 -28.816  63.134  1.00205.36      C

```

# Programok



# Saját programok – programozási nyelvek

<b>C/C++:</b>	lassú fejlesztés ha sebesség kell; mégis ritkán tanácsolt
<b>Script nyelv:</b>	igen gyors fejlesztés bizonyos feladatokhoz igen lassú
<b>Java:</b>	lassú fejlesztés; általában a szükségelt csomag beta ☹

## GUI

- Könyvtárak
- Olvashatóság, dokumentálhatóság
- Objektum orientáltság
- Több fejlesztő: subversion vagy hasonló megoldások
- Egyéni száj-íz

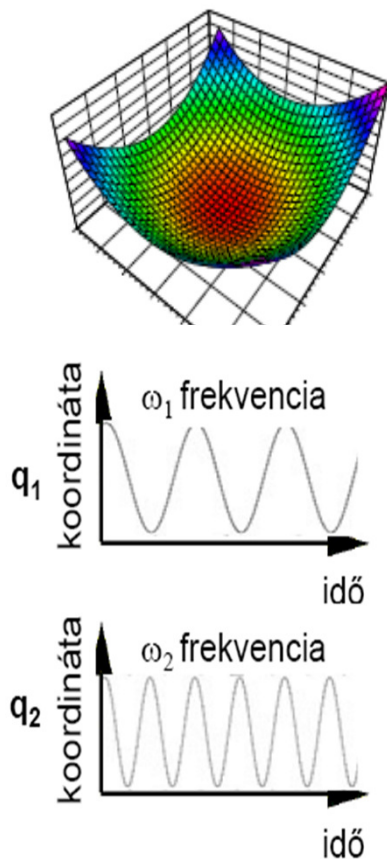
# Mai témák

- **Bevezetés – a fehérje dinamika és a szimulációk jelentősége**
- **Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel**
  - Másodlagos szerkezeti mintázatok jóslása
  - Rendezetlen fehérjék
  - Funkcionális régiók azonosítása
  - A harmadlagos és negyedleges szerkezet
- **Informatikai eszközök – biológus szempontból**
  - Adatbázisok
  - programok
  - programozási nyelvek
  - operációs rendszerek
- **Fehérjék dinamikájának modellezése**
- **Fehérjék feltekeredésének szimulációja**

# Fehérje dinamika vizsgálata

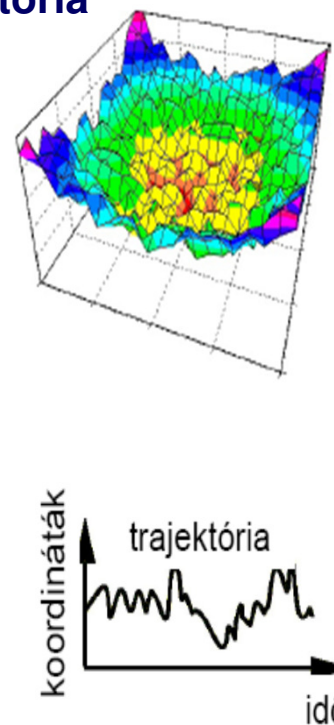
## Normál-módus elemzés

- harmonikus potenciál
- analitikus mozgásegyenletek
- normál módusok



## Molekuláris dinamika (MD)

- valós potenciálfelület
- mozgásegyenletek idő-lépésenkénti numerikus megoldása
- trajektória





# A „force field“ - I.

$$E_{\text{prot}} = W_{\text{rot}} E_{\text{rot}} + W_{\text{atr}} E_{\text{atr}} + W_{\text{rep}} E_{\text{rep}} + W_{\text{solv}} E_{\text{solv}} + W_{\text{pair}} E_{\text{pair}} + W_{\text{mbenv}} E_{\text{mbenv}} + W_{\text{hbond}} E_{\text{hbond}} - E_{\text{ref}}$$

$$E_{\text{solv}} = - \sum_i^{\text{natom}} \sum_{j>i}^{\text{natom}} \left\{ \frac{2\Delta G_i^{\text{free}}}{4\pi\sqrt{\pi}\lambda_i r_{ij}^2} \exp(-d_{ij}^2) V_j + \frac{2\Delta G_j^{\text{free}}}{4\pi\sqrt{\pi}\lambda_j r_{ij}^2} \exp(-d_{ji}^2) V_i \right\} \quad \text{Lazaridis (2003)}$$

TABLE I. Solvation Parameters<sup>†</sup>

Atom types <sup>a</sup>	Volume	$\Delta G_1^{\text{ref b}}$	$\Delta G_1^{\text{free c}}$	$\Delta H_1^{\text{ref b}}$	$\Delta C p_1^{\text{ref d}}$
C	14.7	0.000	0.00	0.000	0.00
CR	8.3	-0.890	-1.40	2.220	6.90
CH1E	23.7	-0.187	-0.25	0.876	0.00
CH2E	22.4	0.372	0.52	-0.610	18.60
CH3E	30.0	1.089	1.50	-1.779	35.60
CR1E	18.4	0.057	0.08	-0.973	6.90
NH1	4.4	-5.950	-8.90	-9.059	-8.80
NR	4.4	-3.820	-4.00	-4.654	-8.80
NH2	11.2	-5.450	-7.80	-9.028	-7.00
NH3	11.2	-20.000	-20.00	-25.000	-18.00
NC2	11.2	-10.000	-10.00	-12.000	-7.00
N	0.0	-1.000	-1.55	-1.250	8.80
OH1	10.8	-5.920	-6.70	-9.264	-11.20
O	10.8	-5.330	-5.85	-5.787	-8.80
OC	10.8	-10.000	-10.00	-12.000	-9.40
S	14.7	-3.240	-4.10	-4.475	-39.90
SH1E	21.4	-2.050	-2.70	-4.475	-39.90

Lazaridis (1999)

# A „force field” – II.

Baker (2007)

$$E_{\text{prot}} = W_{\text{rot}} E_{\text{rot}} + W_{\text{atr}} E_{\text{atr}} + W_{\text{rep}} E_{\text{rep}} + W_{\text{solv}} E_{\text{solv}} + W_{\text{pair}} E_{\text{pair}} + W_{\text{mbenv}} E_{\text{mbenv}} + W_{\text{hbond}} E_{\text{hbond}} - E_{\text{ref}}$$

$$E_{\text{mbenv}} = \sum_i^{\text{natom}} \Delta G_i^{\text{ref}}(z') \quad \Delta G_i^{\text{ref}}(z') = (1 - f(z')) * (\Delta G_i^{\text{ref,chex}} - \Delta G_i^{\text{ref,water}})$$

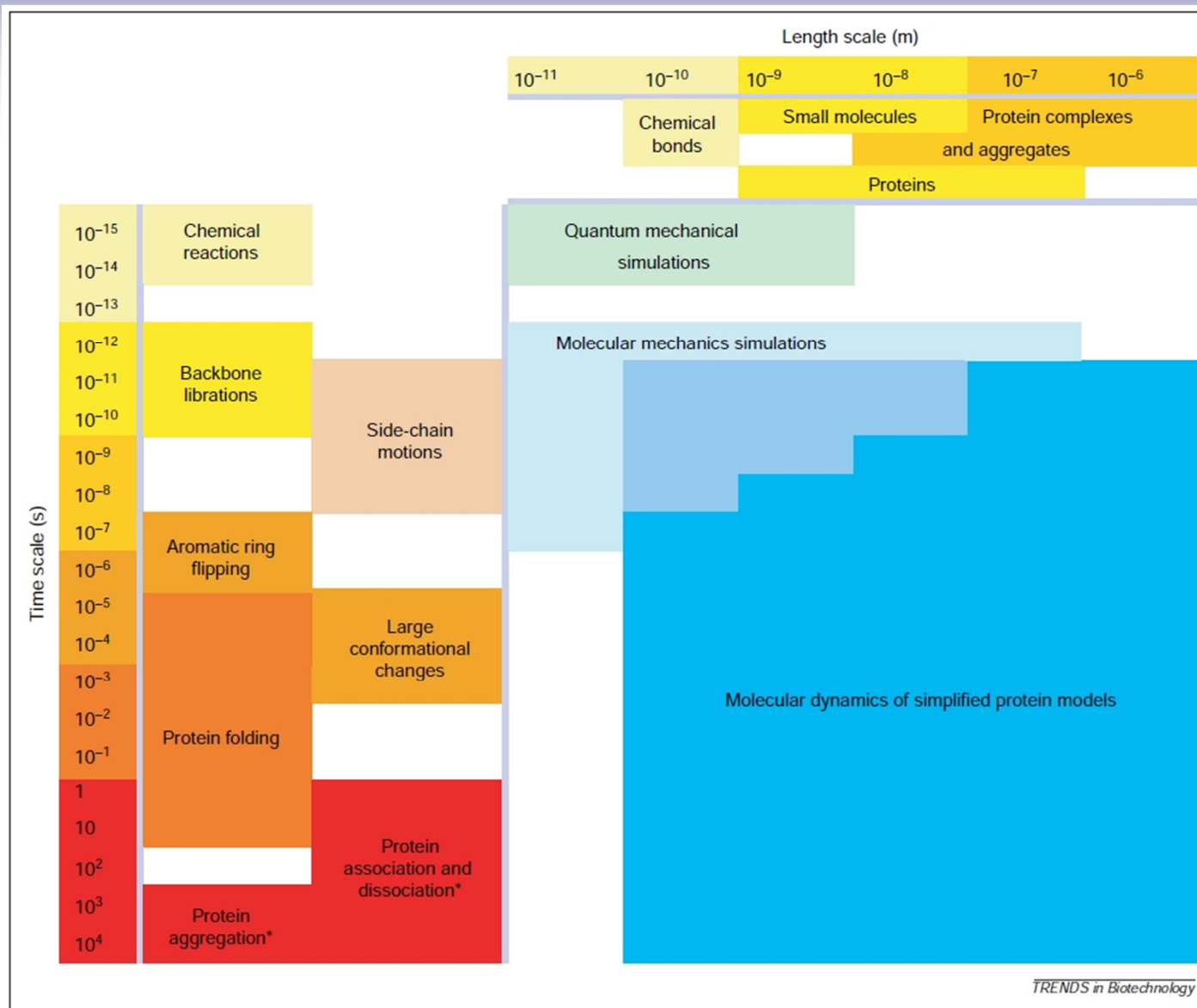
**TABLE II. Atomic Contribution to the Solvation Free Energy in Water and Cyclohexane**

	Water	Chex		Water	Chex
CR	-0.890	-1.350	NH3	-20.000	-1.145
CH1E	-0.187	-0.645	NC2	-10.000	-0.200
CH2E	0.372	-0.720	N	-1.000	-1.145
CH3E	1.089	-0.665	OH1	-5.920	-0.960
CR1E	0.057	-0.410	O	-5.330	-1.270
NH1	-5.950	-1.145	OC	-10.000	-0.900
NR	-3.820	-1.630	S	-3.240	-1.780
NH2	-5.450	-1.145	SH1E	-2.050	-1.855

# Az MD korlátjai

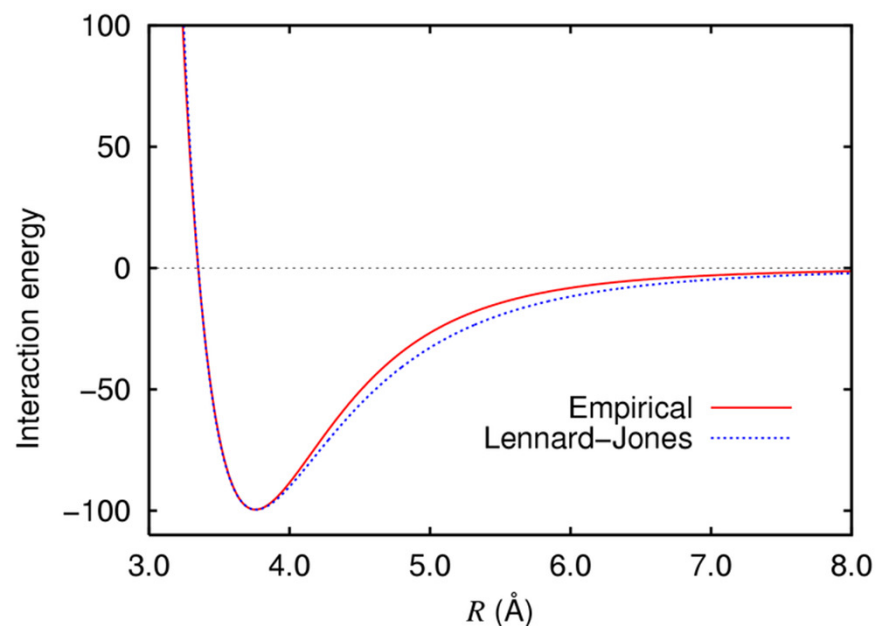
- idő (CPU, valós)
- potenciál kiszámolása a szűk keresztmetszet
- numerikus integrálás hibája
- fs-os integrációs lépések
- oldószer (explicit/implicit)
- „boundary condition”

# „Események” időskálája

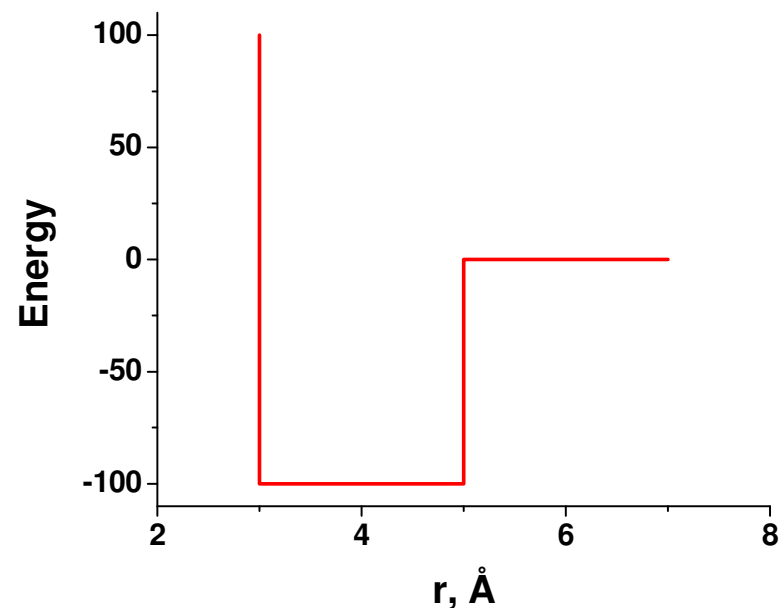


F. Ding and N.V. Dokholyan, TRENDS in Biotechnology, **23**:450 (2005)

# Diszkrét Molekuláris Dinamika (DMD)



wikipedia



Ding, F., Dokholyan, N. V. PLoS Comput Biol 2:e85

# Egyszerűsített (Coarse Grain) modellek

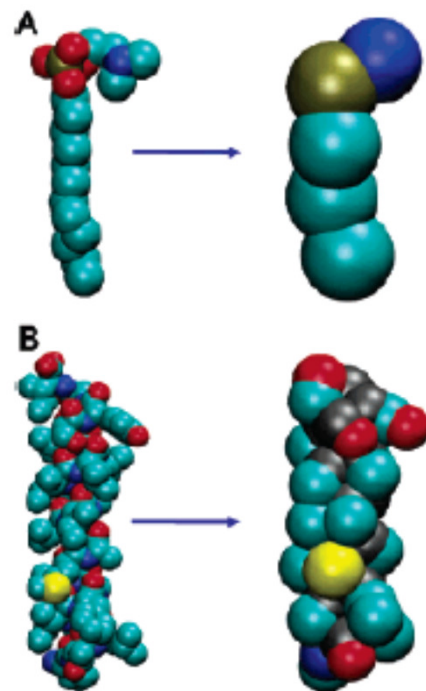
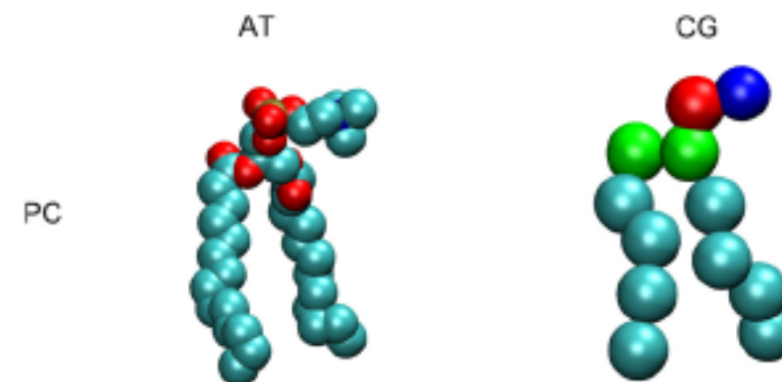


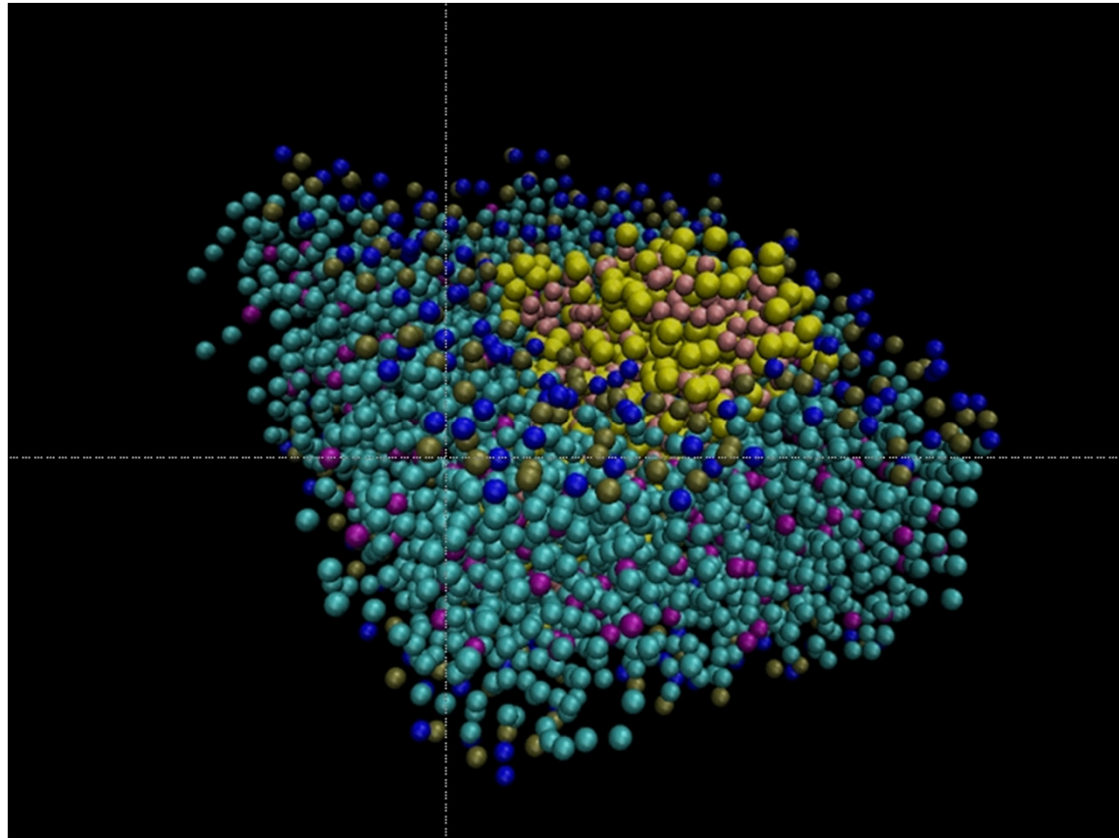
Figure 1. Atomistic (left-hand) and coarse-grained (right-hand) models compared for (A) a DPC molecule and (B) a GpA helix. Colors for atoms:



Bond, Sansom: **MARTINI**

Fehérjére pl. 2 bead vagy 4+ bead modellek

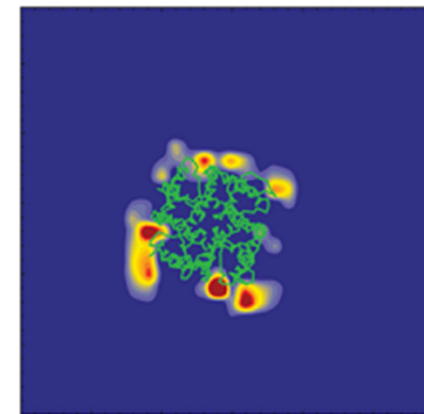
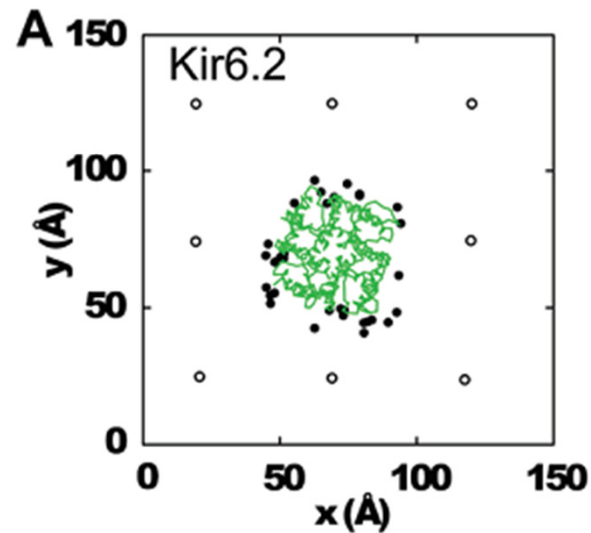
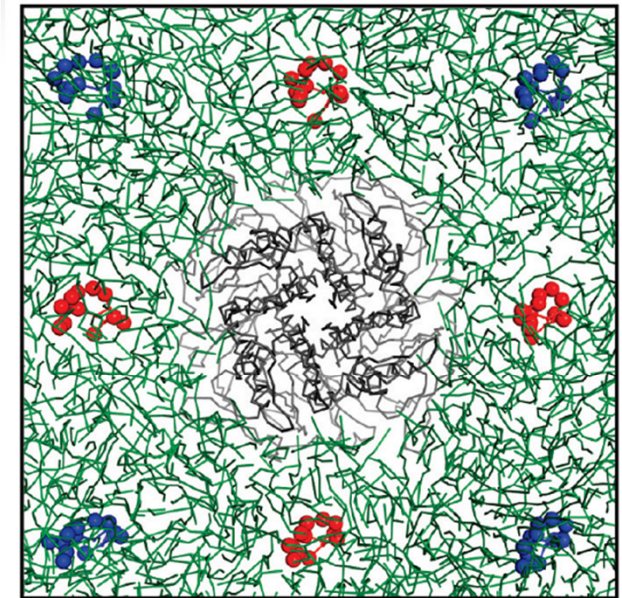
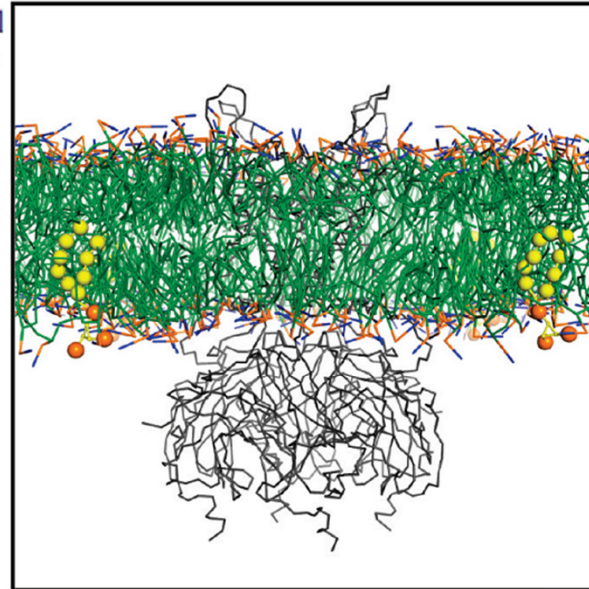
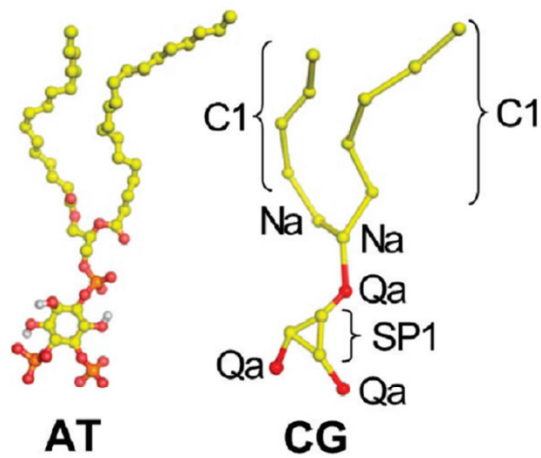
# Kettősréteg felépülése a fehérje köré





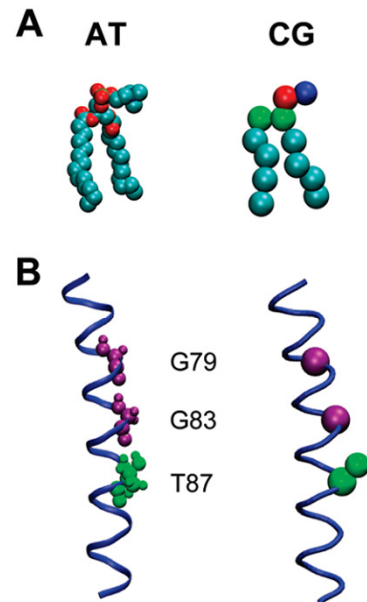
# PIP2 kötődése Kir kálium csatornához

Biochemistry, Vol. 48, No. 46, 2009 1

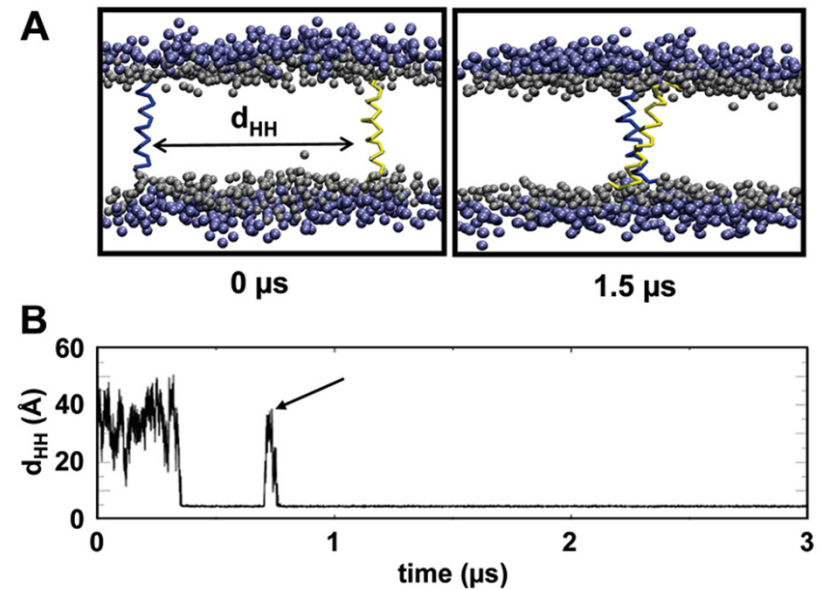




# Glikophorin A dimerizációja

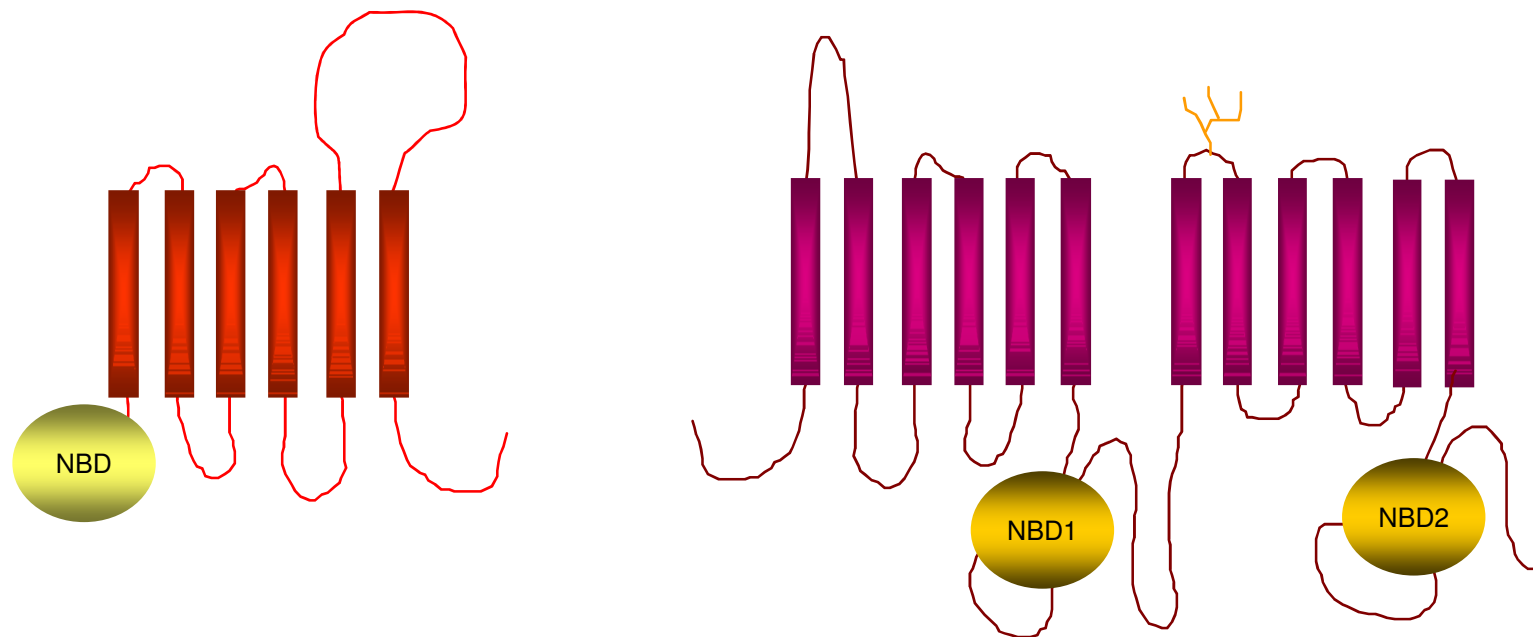


**FIGURE 1.** Atomistic (AT) and coarse-grained (CG) representations

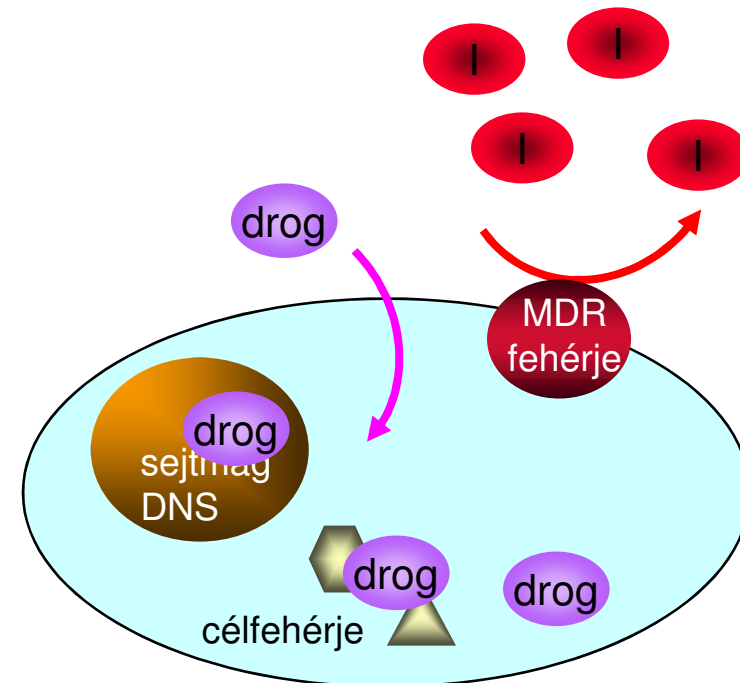
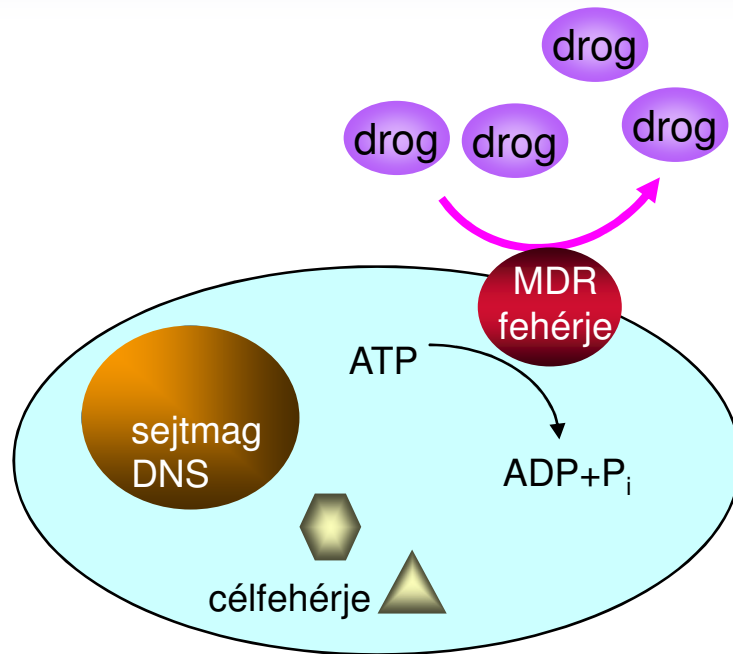


**FIGURE 3.** Coarse-grained GpA TM helix dimerization simulation.

# ATP Binding Cassette (ABC) fehérjék



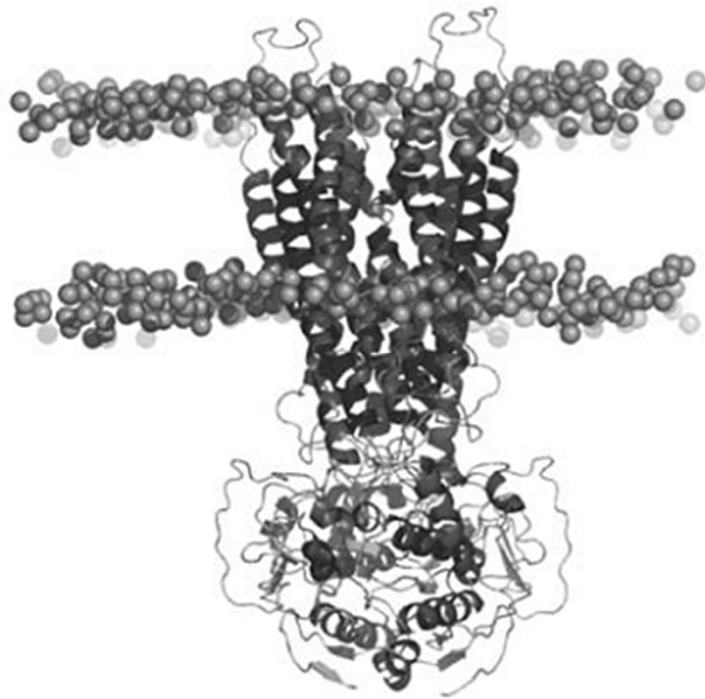
# A multidrog-rezisztencia és felfüggesztése



# Fehérjék konformációinak stabilitása

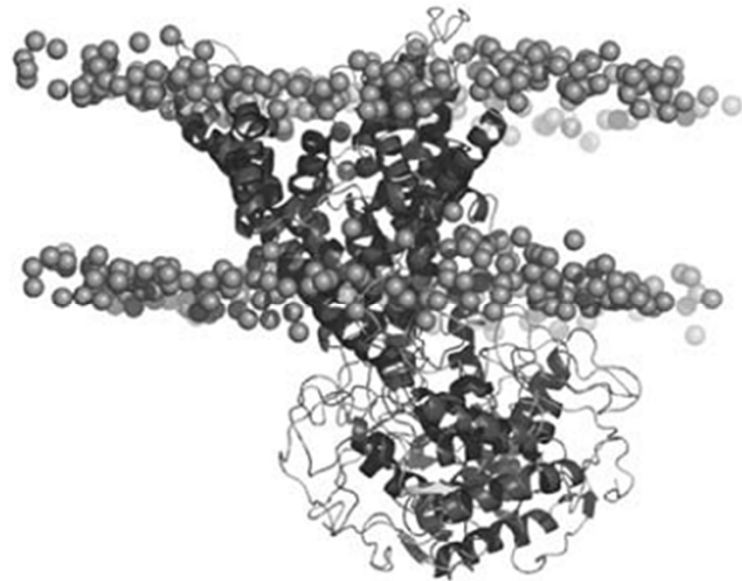
Eur Biophys J (2008) 37:403–409

**B**



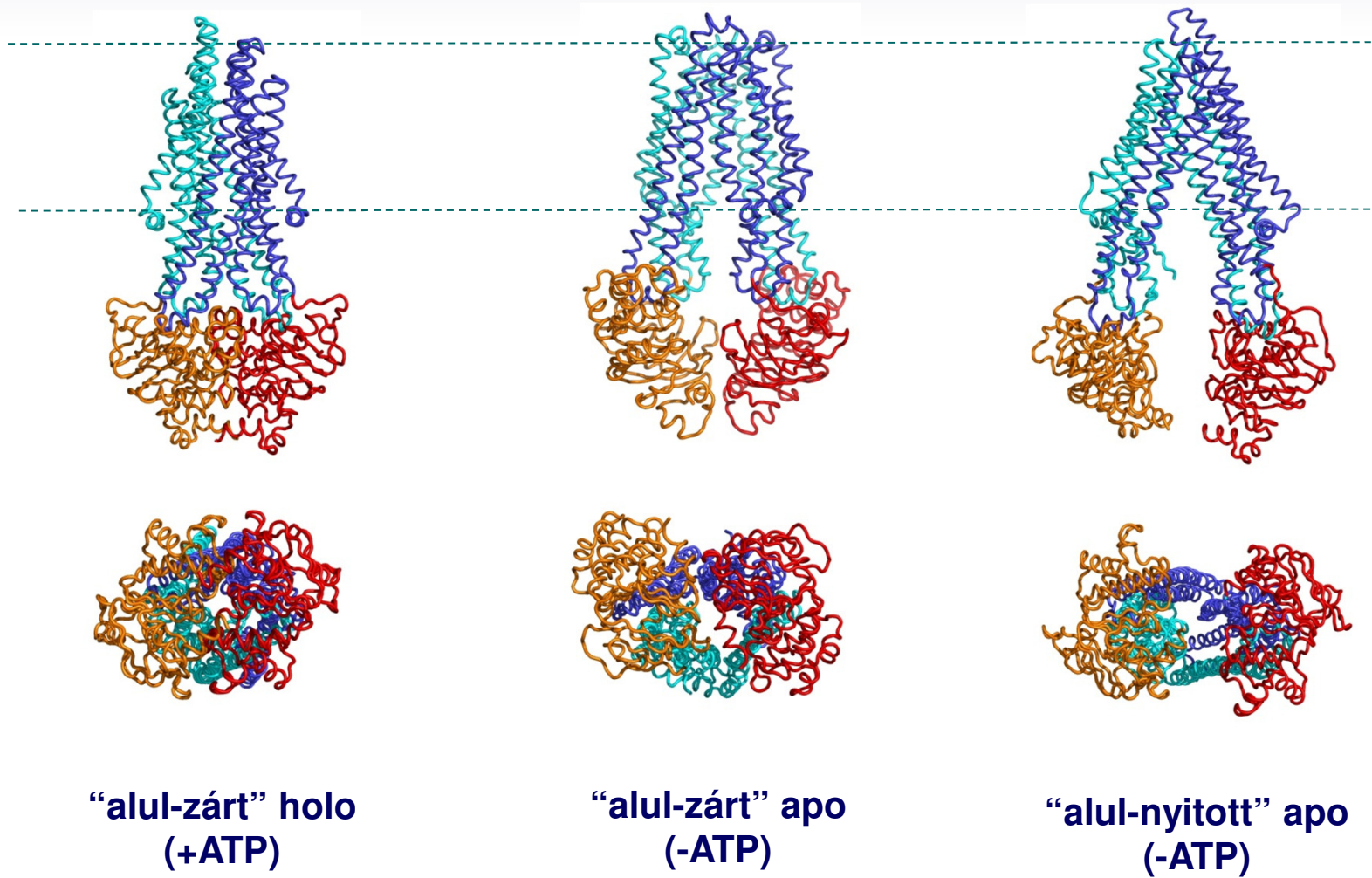
**0 ns**

**C**

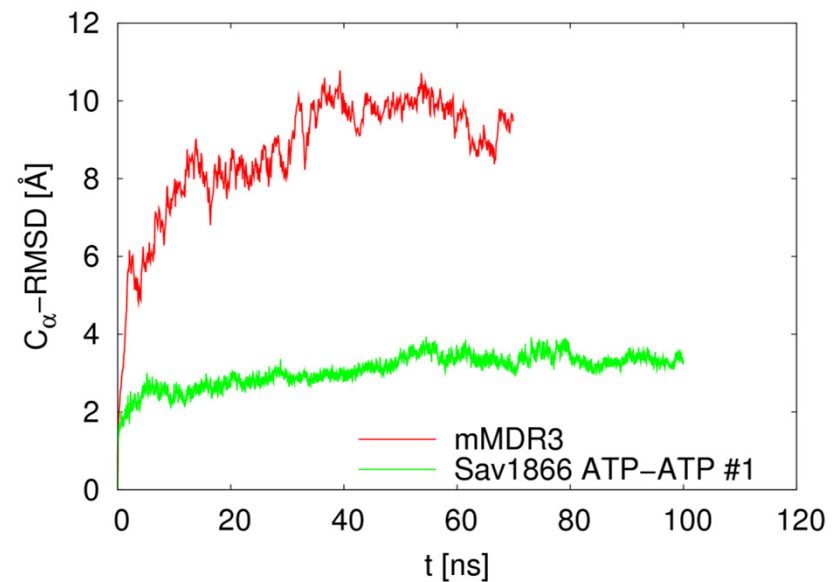
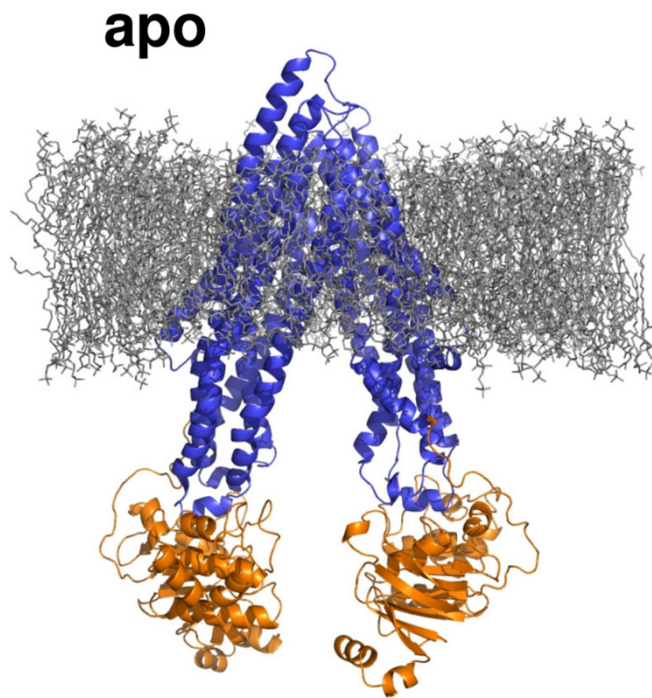


**20 ns**

# ABC fehérjék konformációi



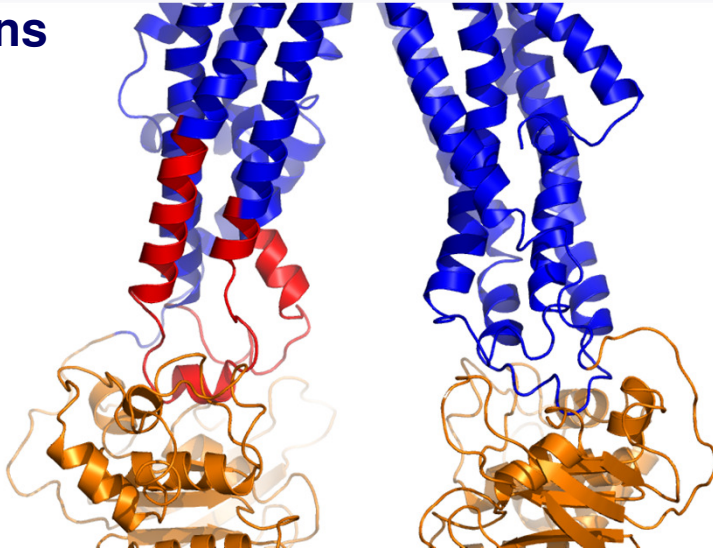
# Az alul nyitott apo szerkezet nem stabil



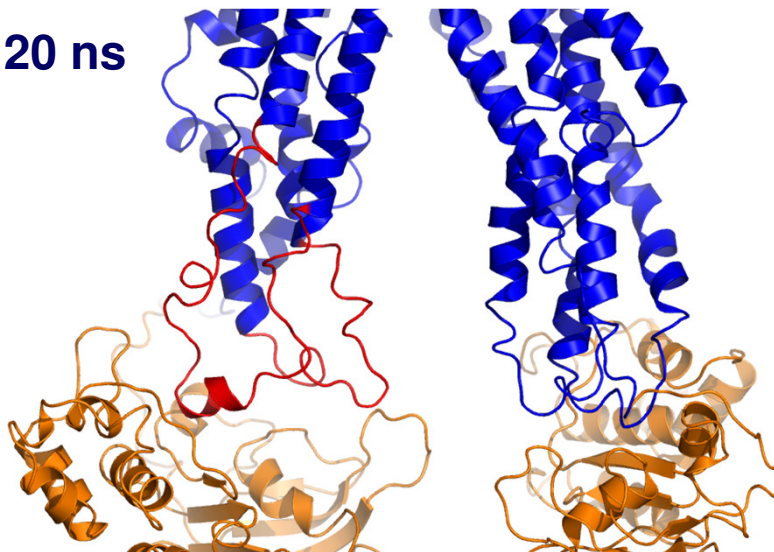


# Az alul nyitott apo szerkezet nem stabil

t = 0 ns

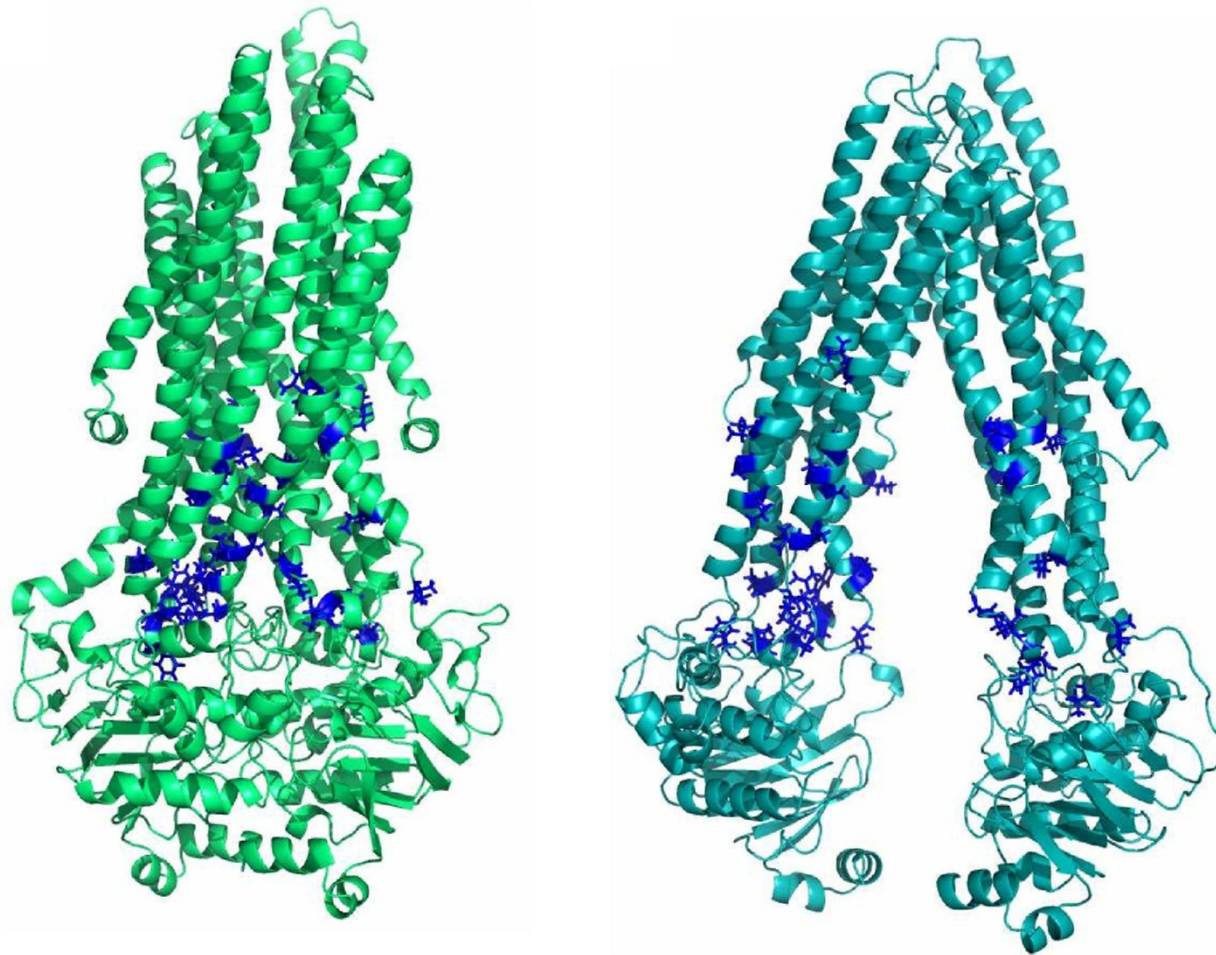


t = 20 ns



rendszer	megtartott hélixtartalom
Sav1866 ATP/ATP #1	90.04%
hMDR1 holo	91.84%
hMDR1 apo	64.30%
mMDR3	63.13%

# Hidrofób aminosavak kerülnek felszínre



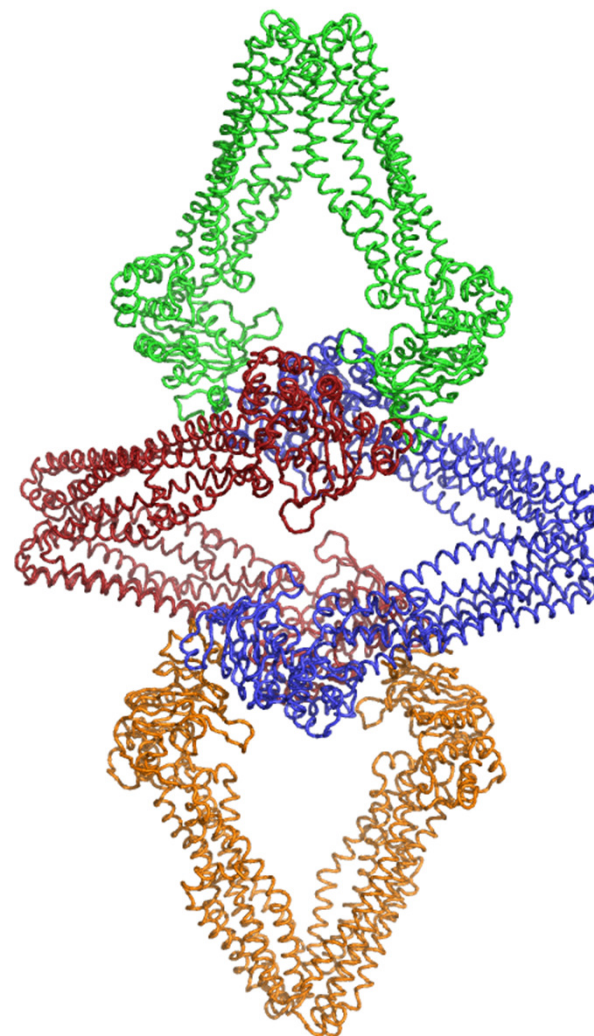


# Alul nyitott apo szerkezet elemi cellája

mMDR3, PDBID:3G5U



MsbA, PDBID:3B5W

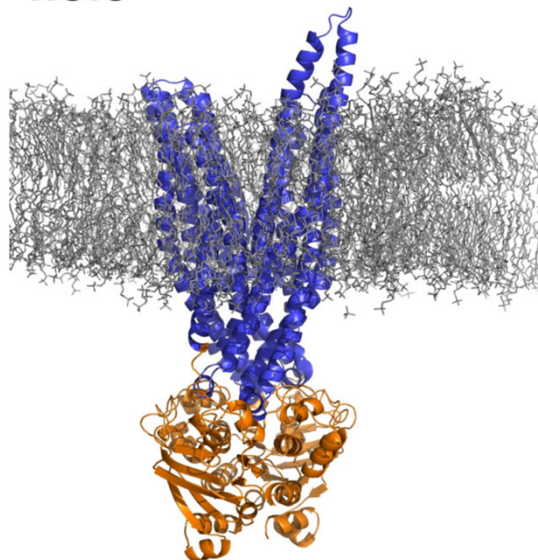


## Események modellezése

- Hogyan befolyásolja az ATP hidrolízise a fehérje dinamikáját?  
*Pl. steered MD*
- Hogyan történik meg az átmenet az „alul-zárt” konformációból az „alul-nyitott” konformációba?  
*Pl. targeted MD*

# Zárt-nyitott átmenet jellemzése molekuláris dinamikával

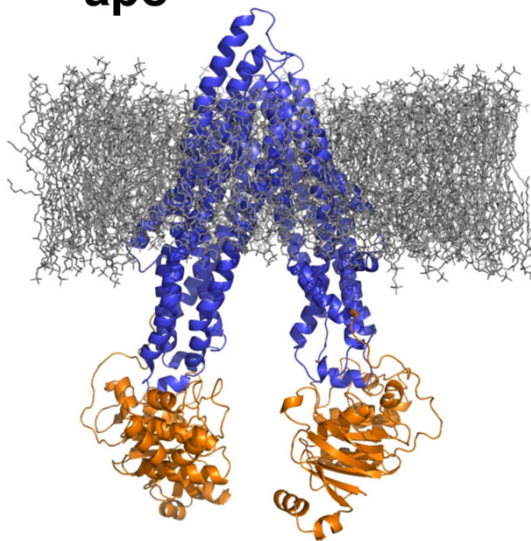
**holo**



**hMDR1 homologia modell**  
(3x100 ns)

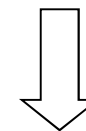
M. Wiese modellje

**apo**

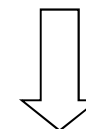


**hMDR1 homologia modell**  
(100 ns)

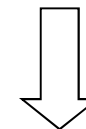
**molekularis dinamika  
trajektóriák**



**Esszenciális  
dinamika**

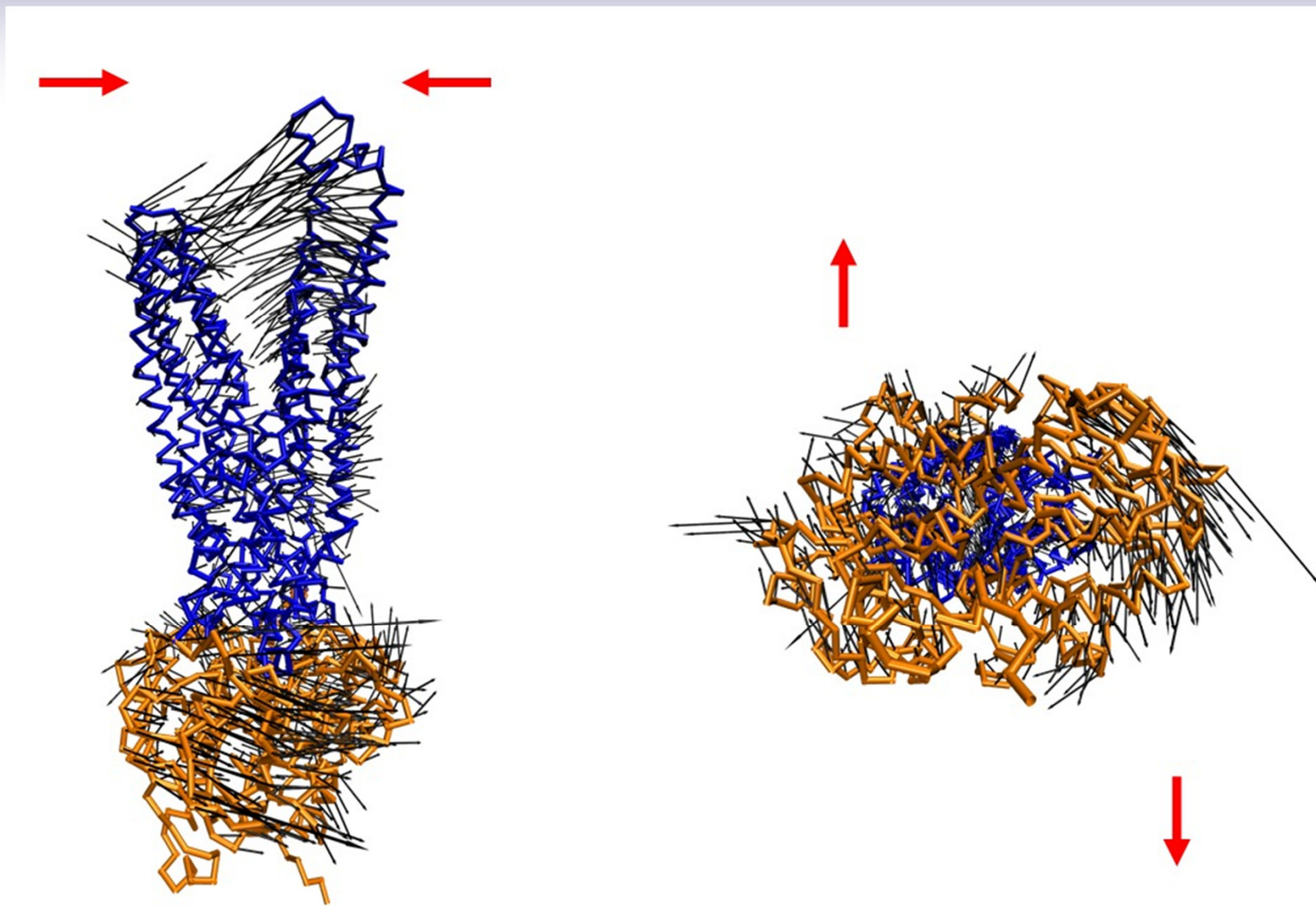


**módus kiválasztás**



**kollektív mozgások**

## Zárt-nyitott átmenet

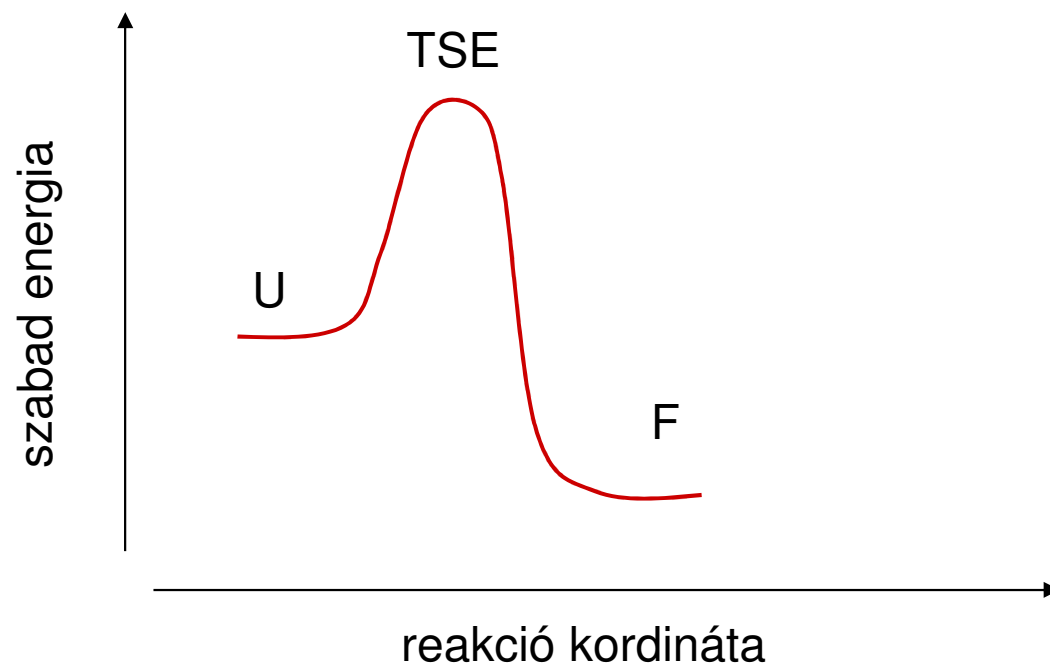


# Mai témák

- **Bevezetés – a fehérje dinamika és a szimulációk jelentősége**
- **Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel**
- **Informatikai eszközök – biológus szempontból**
- **Fehérjék dinamikájának modellezése**
- **Fehérjék feltekeredésének szimulációja**

# Fehérje feltekeredés

Levinthal paradoxon



# Fehérje stabilitás I.

## Konformációs stabilitást elősegítik:

- Hidrofób kölcsönhatások
- Intramolekuláris H-híd kötések
- Intramolekuláris ionos kölcsönhatások
- Intramolekuláris van der Waals kölcsönhatások
- Intramolekuláris diszulfid hidak

## Destabilizáló tényezők:

- H-híd az oldószerrel
- Van der Waals kölcsönhatás az oldószerrel
- Az ionos csoportok solvatációja
- entrópia

# Fehérje stabilitás II.

**A fehérje stabilitás nem ér el maximális értéket.**

**Erre utalnak:**

**termofil baktériumok fehérjéi;  
igen stabil, tervezett fehérjék.**

**Ennek okai lehetnek:**

**az evolúció nem igényel stabilabb fehérjét mint a funkció önmaga;  
a fehérjéknek le is kell bomlaniuk;  
a funkcióhoz flexibilitás szükséges.**

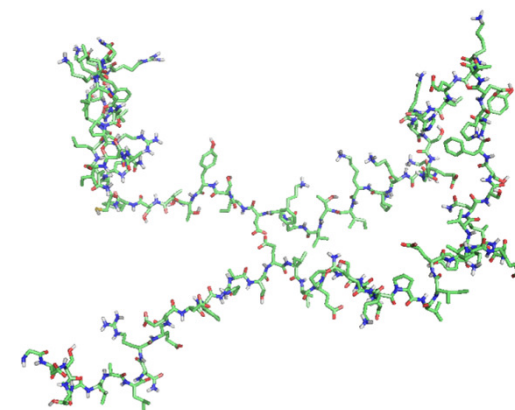
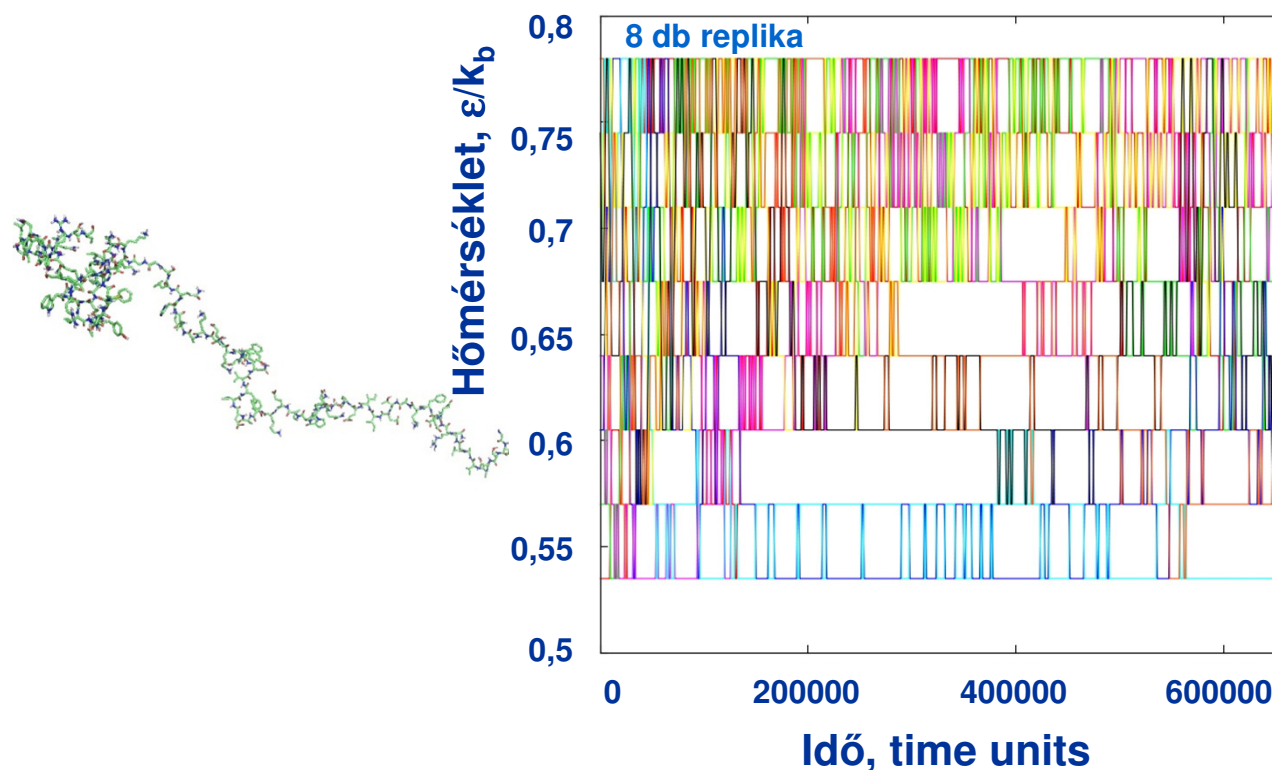
**Folding szimulációk során mi az abszolút energiaminimumot  
(maximum stabilitást) keressük.**



# Fehérje feltekeredés szimulációja – I.

All atom force-field:

Potenciál függvény számolása erőforrásigényes  
Reprezentatív konformációs mintavételezés problémás  
Umbrella sampling, replica exchange.



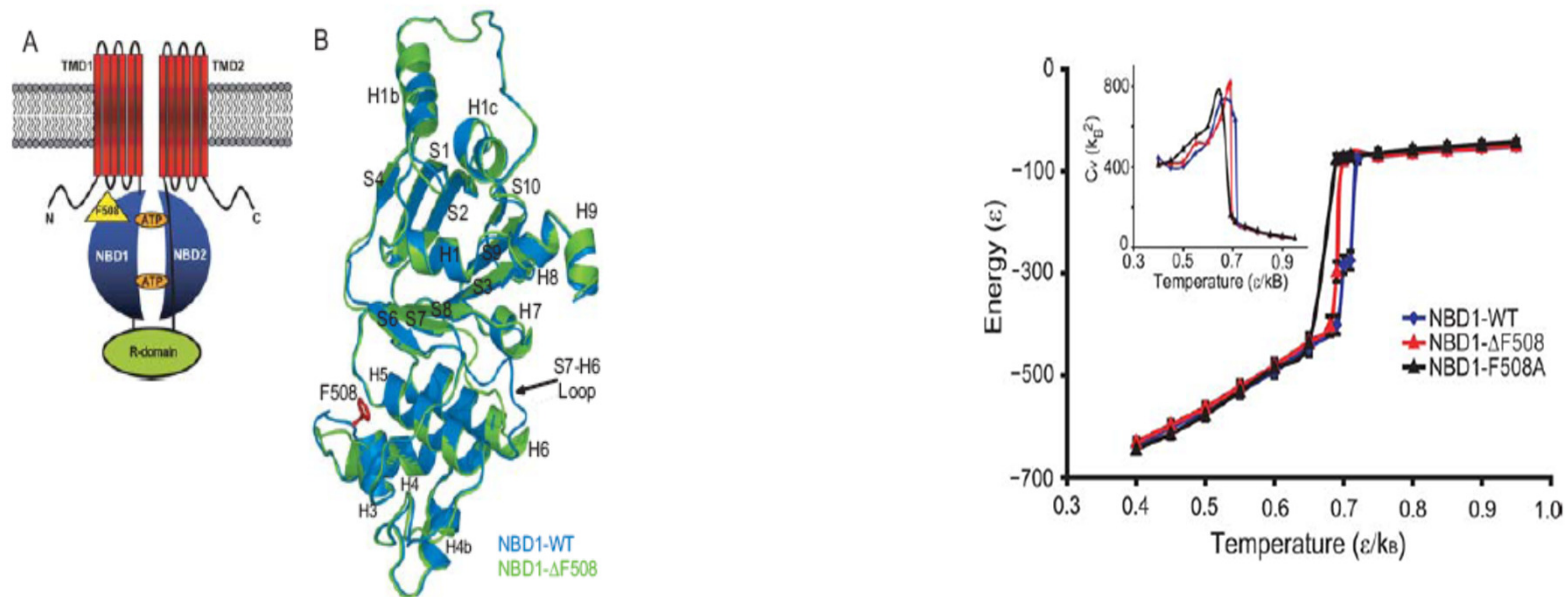
# Fehérje feltekeredés szimulációja – II.

## Coarse grained, Gō-model:

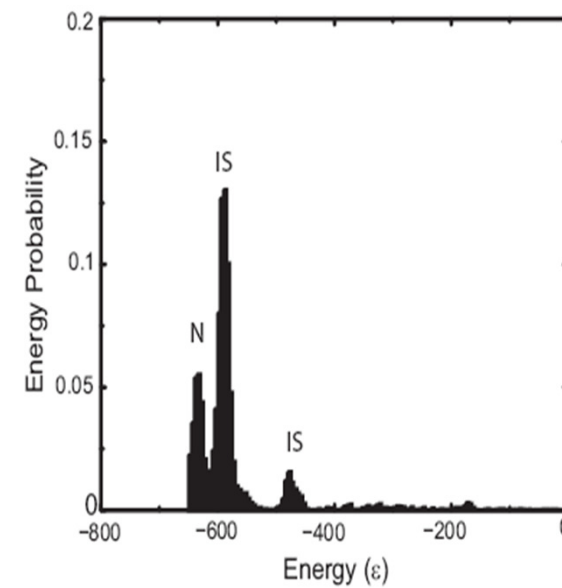
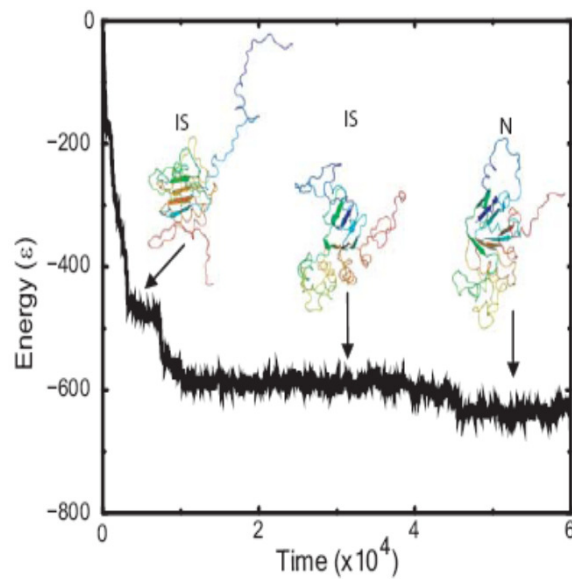
- Egyszerű, szerkezetből származtatott, nem átvihető potenciál függvény
- Egyszerűsített fehérje reprezentáció

## CFTR NBD1 : 4+ bead model

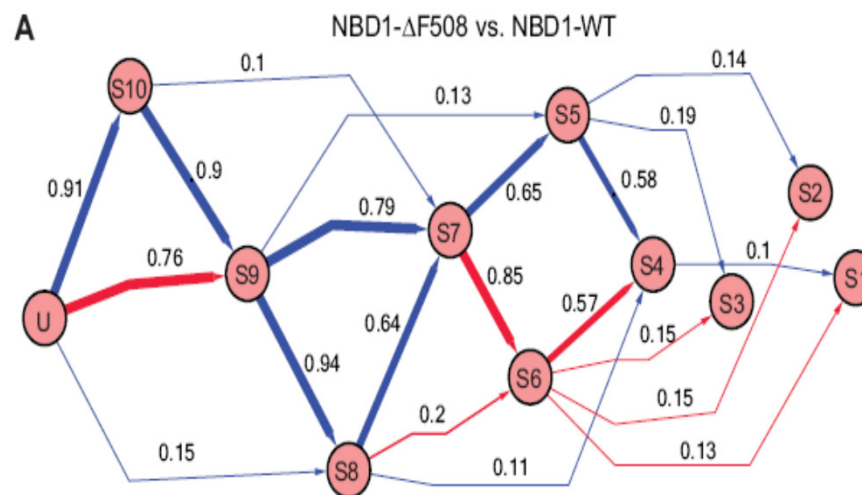
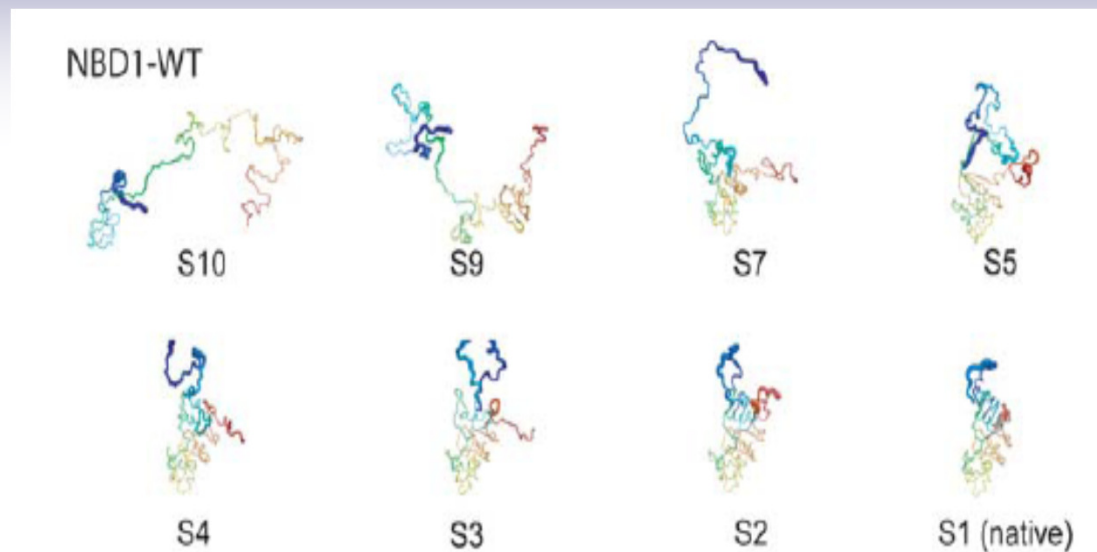
Serohijos *et al.* 2008 PLoS Computational Biology, 4:e10000008



# Köztes állapotok azonosítása

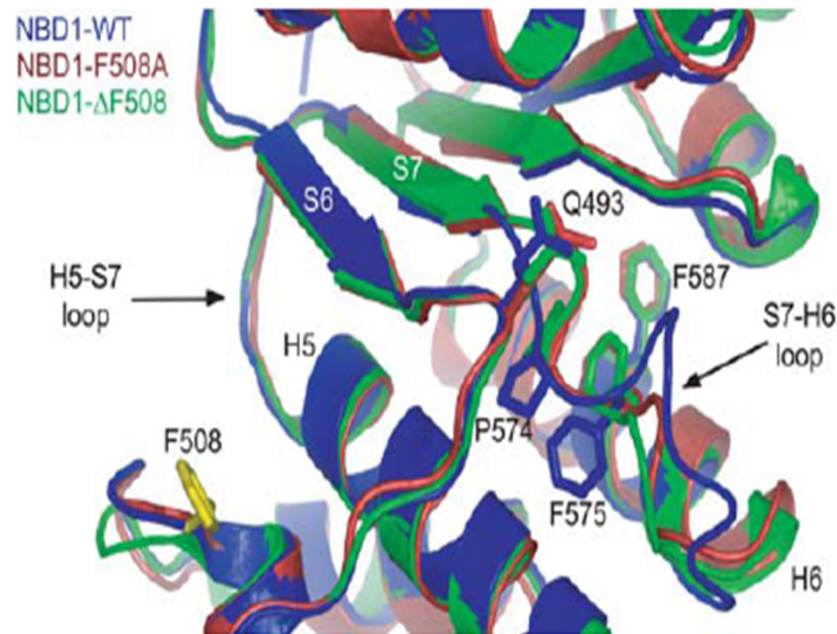


# Köztes állapotok közötti átmenetek jellemzése



# Különbségek a vad típusú és mutáns domén feltekeredésében

## Gyógyszer célpont azonsítása



# Összefoglalás

- **Bevezetés – a fehérje dinamika és a szimulációk jelentősége**
- **Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel**
- **Informatikai eszközök – biológus szempontból**
- **Fehérjék dinamikájának modellezése**
- **Fehérjék feltekeredésének szimulációja**

# Köszönetnyilvánítás

[www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

Tordai Hedvig  
Sarankó Hajnalka  
Gyimesi Gergely  
Tóth Attila  
Erdős Gábor

**Sarkadi Balázs**

MTA-SE Membránbiológiai Kutatócsoport

**Kellermayer Miklós**

SE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet



## Támogatások:

FP7 IRG (Marie Curie)  
NKTH-OTKA-FP7 Mobilitás  
MTA Bolyai ösztöndíja

