

Béta-redők stabilitásvizsgálata párkorrelációk statisztikai és kvantumkémiai modellezésével

Kovács Bertalan, Vegyész MSc, II. évf.

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

Témavezetők: **Dr. Jákli Imre** tudományos főmunkatárs
ELTE TTK, Szerves Kémiai Tanszék
Dr. Perczel András egyetemi tanár
ELTE TTK, Szerves Kémiai Tanszék

A β -redők stabilitásának vizsgálata kiemelt jelentőségű az ún. aggregációs betegségek esetén (pl. Alzheimer-kór, II-típusú diabétesz), melynek során a szervezet fehérjéi elveszítik natív téralkatukat, és kereszt-béta szerkezetű, amiloid csapadékot képeznek.

A redők stabilitását lényegesen befolyásolják az oldalláncok közötti kölcsönhatások. Korábbi kutatások megmutatták, hogy az aminosavak a β -redőkben nem véletlenszerűen helyezkednek el, hanem párosával korrelálnak egymással [1]. Az aminosav párok megfigyelt gyakoriságának, valamint a véletlenszerű eloszlásnak megfelelő várható előfordulásnak a hányadosa a párpreferencia érték, amely jellemzi az egyes aminosavak korrelációját.

A fehérje adatbázis (Protein Data Bank, PDB [2]) folyamatos bővülése, valamint a szerkezetvizsgáló módszerek fejlődése szükségessé tette a párkorrelációk újraszámolását, ám az új értékek gyakran jelentősen eltértek a korábbi eredményektől. Jelen kutatás célja jellemezni az egyes adatbázisok „jóságát” és megállapítani annak függését a kiindulási adatkészlet paramétereitől (szerkezetvizsgáló módszer típusa, felbontás, r-faktor, redundancia mértéke), valamint a feltételezhető összefüggés megállapítása az oldalláncok kölcsönhatási energiája és a párpreferencia értékek között.

A statisztikai vizsgálatokat a PDB-ben tárolt, NMR spektroszkópiával és röntgenkristallográfiával meghatározott fehérjeszerkezeten végeztük. Teszteltük különböző ingyenesen elérhető, nemredundáns adatkészletek és szűrőprogram hatását is (PDBSelect, WHATIF, PISCES, cd-hit) [3-6]. A kvantumkémiai számításokat tripeptid dimer modelleken végeztük, többféle módszerrel és elméleti szinten.

Megállapítottuk, hogy a röntgen-, illetve NMR-szerkezeteket tartalmazó adatkészletekből számolt párpreferencia értékek szignifikánsan különböznek. Az ideális adatbázis redundancia szintje legfeljebb 35-40%, valamint röntgenszerkezetek esetén a maximális felbontás 1,6 Å.

Megmutattuk, hogy az egyes aminosavak oldalláncorientáció-eloszlása pontosan leírható a kölcsönhatási energiákból számolt Boltzmann-eloszlással. Nem találtunk azonban korrelációt az aminosav párok előfordulási gyakorisága és a kölcsönhatási energiájuk között, ami arra utal, hogy a fehérje feltekeredése nem energia-kontrollált folyamat.

[1] M.A. Wouters, P.M. Curmi, *Proteins*, 22 (1995) 119-131.

[2] H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne, *Nucleic Acids Res*, 28 (2000) 235-242.

[3] S. Griep, U. Hobohm, *Nucleic Acids Res*, 38 (2010) D318-319.

[4] G. Vriend, *J Mol Graph*, 8 (1990) 52-56, 29.

[5] G. Wang, R.L. Dunbrack, Jr., *Nucleic Acids Res*, 33 (2005) W94-98.

[6] W. Li, A. Godzik, *Bioinformatics*, 22 (2006) 1658-1659.