



---

**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM  
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR  
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

## **Kölcsönhatások fehérjerendszerekben**

Tézisfüzet

Szerző: **Krezinger Anikó**

Témavezető: **Dr. Oláh Julianna**

Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék



2017

## 1 Bevezetés

Doktori munkám során kölcsönhatásokat vizsgáltam fehérjerendszerekben számítási kémiai módszerekkel. Az inzulin kisózásának szimulációjakor a *fehérje és az oldószer* vízmolekulák között megváltozott hidrogén kötéses rendszert vizsgáltam. A *PfCCT* dimer enzim egy, a fehérje mindkét alegységében megjelenő pontmutációjakor *fehérje-fehérje* kölcsönhatásokat vizsgáltam. A *PfCCT* enzim és a citidin-difoszfokolin, a mioglobin és a nitrogén-monoxid, valamint további, hem tartalmú enzimeket érintő munkákban *fehérje-ligandum* kölcsönhatásokat kutattam.

## 2 Alkalmazott módszerek

Fehérje molekulák modellezése során nagyméretű rendszerek leírása szükséges. Az alkalmazott módszer kiválasztását minden esetben az adott probléma, a vizsgálni kívánt mennyiség, tulajdonság határozta meg. Szerkezeti vizsgálatokhoz homológia modellezést és newtoni molekuladinamikai szimulációkat, konformációk előállításához Langevin molekuladinamikai szimulációkat végeztem. Energiaszámításokat molekulamechanika szinten, DFT kvantummechanikai és kombinált kvantumkémiai/molekulamechanikai (QM/MM) számításokkal is véghez vittem. A molekulamechanikai számítások és a molekuladinamikai szimulációk során a CHARMM program erőterét használtam a CHARMM, a GROMACS vagy a NAMD programmal. A kvantummechanikai és a QM/MM számítások során a B3LYP, a B3PW91, az M06-2X, a TPSSh és az  $\omega$ B97X-D funkcionálokat használtam. Spin-tiltott átmenettel járó reakciómechanizmus leírása során speciális technikát alkalmaztam, az ún. MECP módszer segítségével határoztam meg a különböző spin állapotok közötti átmenetek geometriáját és energiáját.

## 3 Eredmények

### 3.1 Fehérjét körülvevő hidrátrendszer vizsgálata

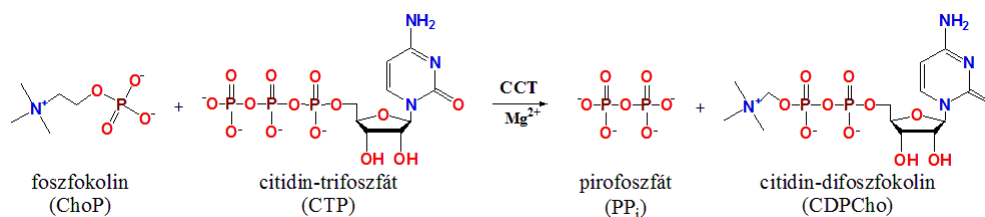
A megfelelő térszerkezet elengedhetetlen a fehérjék aktivitásához. Kialakulását befolyásolják a fehérjén belüli intramolekuláris kölcsönhatásoknak, valamint a fehérjének az oldószerrel kialakított kölcsönhatásai, mely élő szervezetben a víz. Korábban már bebizonyították, hogy a fehérjék domináns konformációs változásait alapvetően befolyásolja az azt körülvevő hidrát réteg.<sup>1,2</sup> Ebből az is következik, hogy az oldószer szerkezetének megváltozása hatással van a fehérje szerkezetére és működésére. Az oldószer vízhez hozzáadott anyagok, mint például szerves só vegyületek, szerves molekulák, savak, bázisok, megváltoztathatják annak szerkezetét és denaturálhatják a fehérjét.

Doktori munkám során az inzulint körülvevő hidrátrendszer hidrogénkötéses hálózatának tulajdonságaiban bekövetkező változást vizsgáltam a kisózás és a fehérje perturbáló hatására. Létrehoztam 3 különböző sókoncentrációjú fehérje oldatot (semleges, 0,5 M és 1,5 M), valamint azonos sókoncentrációjú, de fehérje mentes, ún. referencia oldatokat. Molekuladinamikai szimulációk segítségével konformációkat állítottam elő minden szimulációs rendszerhez. A fehérje körüli oldószer vízmolekulákat rétegekre bontottam, majd statisztikai analízisek segítségével az egyes rétegeken belül és a rétegek között kialakított hidrogénkötéseket vizsgáltam.

Az elvégzett statisztikai analízisek megmutatták, hogy a hidrogénkötések tulajdonságában – mint például a hidrogénkötések számában, valamint a kialakított kötések erősségében –, jelentős különbség van a fehérjét körülvevő vizek rétegeiben, melyek közül a 2. réteg egy átmeneti réteget képvisel az oldószer tömb fázisa és a fehérje felszíne között. Eredményeim azt is megmutatták, hogy a fehérje hidrofil és hidrofób felszínéhez asszociált vízmolekulák eltérő hidrogénkötéses tulajdonságokkal rendelkeznek, mely eredmény alátámasztotta azt a feltételezést, hogy a vízmolekulák szerkezeti és dinamikai heterogenitást mutatnak a fehérje felszínén. A fehérje perturbáló hatása a víz hidrogénkötéses hálózatára legalább a 4. solvatációs rétegeig megjelent, mely a korábbi THz spektroszkópiai mérésekkel összhangban van. Számításaim megmutatták, hogy a sókoncentráció növelésének hatására a rétegek között kialakult hidrogénkötések száma csökken, és a 3. és a 4. solvatációs szférákban a referencia rendszerhez hasonló értékeket tapasztalhatunk.

### 3.2 Az R681H pontmutáció hatása a PfCCT dimer szerkezetére

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2014. évi maláriáról szóló jelentése szerint az emberiség közel fele maláriaveszélyes területen él. Az emberben a *Plasmodium falciparum* (Pf) által okozott megbetegedés a legsúlyosabb lefolyású. Napjainkban több terápiás szer is létezik a betegség gyógyítására, azonban a parazitáknál jelentkező rezisztenciák miatt elengedhetetlen az újabb antimaláriás szerek fejlesztése.<sup>3</sup> A *Plasmodium* paraziták foszfolipid bioszintézisének gátlása ígéretes célpontja lehet az új terápiás szereknek. A leggyakoribb membránalkotó foszfoglicerátok egyike a foszfatidil-kolin (PC), mely szintézise az ún. *Kennedy útvonalon* történik. A többlépéses szintézis szabályozó és igen gyakran sebességmeghatározó lépése a *CTP:foszfokolin citidililtranszferáz* (CCT) enzimhez köthető. Laboratóriumi kísérletekben a dimer PfCCT enzim egy pontmutáns variánsáról (R681H) bebizonyították, hogy termoszenzitív fenotípussal rendelkezik.



1. ábra A CCT enzim által katalizált reakció

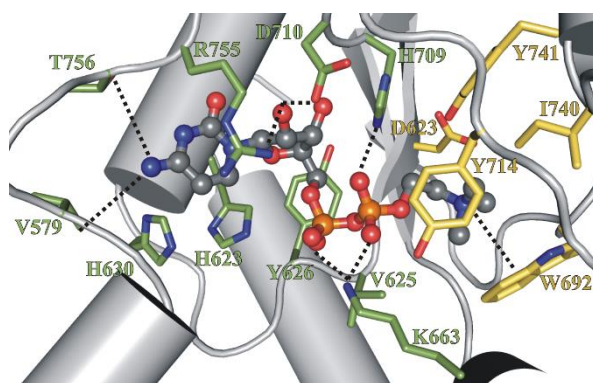
A munka során a PfCCT enzim R681H pontmutációja által, a fehérje alegységek között megjelenő instabilitás értelmezéséhez kerestem szerkezeti és energetikai különbségeket a két enzimvariáns között. A dimer fehérje vad típusú és a termoszenzitív, a pontmutációt tartalmazó enzimvariáns szerkezetét homológia modellezés alapján előállítottam, majd molekuladinamikai szimulációk segítségével konformációkat állítottam elő. Az alegységek között meghatároztam a kölcsönhatási energiát molekulamechanikai szinten, megvizsgáltam az alegységeket összetartó kölcsönhatási hálózatot és a kölcsönható felületek nagyságát, mindkét enzimvariáns esetében. Számításaim megmutatták, hogy a mutáció hatására a fehérje alegységek kölcsönható felszínén lévő <sup>681</sup>RYVD<sup>684</sup> konzervált motívumban a másodlagos kölcsönhatásokból kialakuló kölcsönható hálózat megbomlik, a fehérje alegységek között a kölcsönhatás lecsökken. Ennek hatására az alegységek egymástól eltávolodnak, a közöttük lévő, főként hidrofób oldalláncokból álló kölcsönható felület lecsökken, mely a dimer kedvezőtlen szolvatációjához vezet. A mutáns enzimvariánsban lecsökkent alegységek közötti kölcsönhatási energia, valamint az, hogy az entrópia szabadentalpiához való járuléka növekszik a hőmérséklettel, együttesen magyarázza a kísérletileg megfigyelt jelenséget.

### 3.3 Többtest kölcsönhatások vizsgálata a *PfCCT* enzimben

A nemkötő kölcsönhatásoknak, mint például a hidrogénkötéseknek és a sóhidaknak, kiemelt szerepe van a biológiai rendszerekben.<sup>4</sup> Többek között hozzájárulnak a biomolekulák térszerkezetének kialakításához, a ligandumok megkötéséhez és az enzimatis katalízishez. Ennek megfelelően az *in silico* gyógyszertervezések során alkalmazott módszerek eredményei nagymértékben függenek ezeknek a kölcsönhatásoknak a megfelelő leírásától.

A kation- $\pi$  kölcsönhatás relatív újonnan felfedezett másodlagos kölcsönhatás, ahol egy pozitívan töltött molekula vagy molekula rész egy aromás gyűrűvel hat kölcsön.<sup>5</sup> A kation- $\pi$  kölcsönhatás erőssége jelentős, összemérhető a hidrogénkötések és a sóhidak erősségével.<sup>6</sup>

A munka során a *PfCCT* enzim ligandum kötődésekor (2. ábra) kialakuló kation- $\pi$  kölcsönhatást vizsgáltam a vad típusú (*PfCCT*  $\Delta K^{WT}$ ) és két pontmutáns enzimvariáns (*PfCCT*  $\Delta K^{W692Y}$  és a *PfCCT*  $\Delta K^{W692F}$ ) esetében.



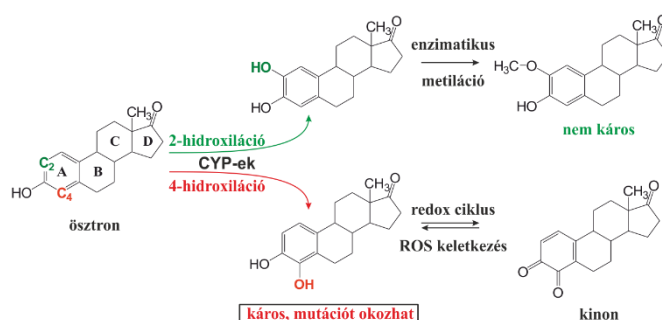
**2. ábra A *PfCCT* ligandum kötő zsebe a PMDB PM0078719<sup>7</sup> szerkezetben**

Az ábrán a CDPCho ligandum golyókkal van megjelenítve, a zseb oldalláncai pálcikákkal. A ligandum kolin csoportjának koordinálásában résztvevő oldalláncok váza sárga, a citidin-difoszfát rész olíva színnel vannak színezve. A pontmutációban résztvevő oldallánc (W692) kölcsönhatását a ligandummal szaggatott vonal jelöli.

Molekuladinamikai szimulációk segítségével konformációk sokaságát állítottam elő mindhárom enzimvariáns esetében. Sikeresen kiterjesztettem egy módszer használatát, melynek segítségével az oldalláncok egyedi hozzájárulását, mint többtest kölcsönhatást vizsgáltam az enzimek ligandum kötése során QM/MM számítások segítségével. Megállapítottam, hogy a mutáns enzimvariánsokban a ligandum és 692-es pozícióban lévő oldallánc között kialakult kation- $\pi$  kölcsönhatás a natív enzimhez képest lecsökken. Eredményeim azt mutatták, hogy a többtest kölcsönhatások közül a 2-test energiatagok túlbecsülik a kötési energiát, ezt azonban minden esetben ellensúlyozták a 3-test kölcsönhatásból származó energiatagok.

### 3.4 Ösztrogén származékok metabolizmusa citokróm P450 enzimek által

A citokróm P450 enzimek (CYP-ek) a legsokoldalúbb biokatalizátorok közé tartoznak.<sup>8</sup> Közös jellemzőjük, hogy az aktív centrumukban egy hem kofaktor található. A legtöbb CYP monooxygenáz funkcióval rendelkezik és számos reakciót katalizál. Az utóbbi évtizedekben egyre több olyan információ látott napvilágot, mely szerint a CYP-ek képesek lehetnek természetes anyagokat is, például hormonokat bioaktiválni toxikus vegyületekké. Erre a legérdekesebb példa az ösztrogének aktiválása. Annak ellenére, hogy egyértelmű bizonyítékok<sup>9</sup> alátámasztották az ösztrogén származékok rákkeltő hatását, a pontos patomechanizmus nem ismert. Az emberi szervezetben számos, az ösztrogének lebontásáért felelős biokémiai útvonal található, melyekben legalább 4 CYP izoforma (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, és CYP3A4) vesz részt. A CYP-ek általi ösztrogén származékok metabolizmusa során keletkező termékek kialakulását több tényező is befolyásolja: **(1)** a lebontó enzim aktív centrumának szerkezete, amely alapvetően meghatározza a ligandum kötés affinitását, ill. orientálását; **(2)** az izoformák mennyisége és eloszlása a különböző szövetek között. Az ösztrogének esetében a leggyakoribb metabolikus útvonal a *2- és 4-hidroxiláció* (3. ábra).



**3. ábra** Az ösztrogének citokróm P450 enzimek által katalizált 2- és 4-hidroxilációja az öszttron példáján bemutatva

Munkám során az öszttron citokróm P450 enzimekhez való kötődését, mint a megvalósuló hidroxilációs útvonal indikációját vizsgáltam különböző izoformában molekuláris dokkolás segítségével. Az eredményeim megmutatták, hogy a CYP1A1 és a CYP1A2 izoformák olyan módon kötik meg az öszttront, hogy a 2-hidroxiláció útvonal megvalósulását elősegítsék. A CYP3A4 izoformában, köszönhetően a nagyméretű ligandum kötő zsebnek, a 2- és a 4-hidroxiláció egyaránt megvalósulhat. Az öszttron, az ekvilin és az ekvilenin modell vegyületeit használó QM számítások megmutatták, hogy a C4 szénatom annál nukleofilebb, minél konjugáltabbak az A - B gyűrűk, és ezáltal jobban kitett a CPY enzimek CPD I általi oxidációjának. Mindezt a 2- és a 4-hidroxilációhoz tartozó aktiválási gátak is alátámasztották.

### 3.5 A mioglobin és a nitrogén-monoxid reakciójának vizsgálata

Kis gázmolekulák, mint például az oxigén vagy a nitrogén-monoxid, alapvető fontosságúak a magasabb rendű élőlények szervezetében. Az oxigén stacionárius koncentrációjának biztosítása érdekében speciális tároló és szállító fehérjék fejlődtek ki. Az izomszövetben elsődlegesen, az aktív centrumában hem kofaktort tartalmazó mioglobin felelős az oxigén megkötéséért,<sup>10</sup> mely azonban képes egyéb kétatomos molekulákat is megkötni, mint például az nitrogén-monoxidot, a szén-monoxidot, vagy a cianidot. Korábbi kutatások bebizonyították, hogy a mioglobin a nitrogén-monoxid hatástalanításában vesz részt azáltal, hogy a vörös izomrostokban megköti azt.<sup>11</sup>

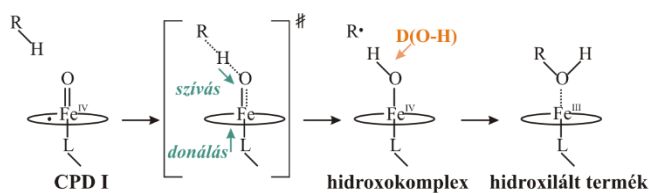
Számos korábbi munka vizsgálta már kismolekulák kötődését mioglobinhoz, azonban a nitrogén-monoxiddal való reakciójáról egy globális, a diffúziót és a kémiai kötődést is leíró, azok sebességi viszonyait összevető munka mindezidáig nem született. Doktori munkám során ezt a hiányzó láncszemet pótoltam.

Molekuladinamikai szimulációk segítségével a nitrogén-monoxid migrációját vizsgáltam a mioglobin aktív centrumához. Négy fő útvonalat azonosítottam, melyek migrációs úthossza jelentősen eltérő. Meghatároztam a migrációhoz tartozó sebességi együtthatót és összevettem kísérletekből származó, a kötődéshez tartozó sebességi együtthatókkal.

A nitrogén-monoxid hem kofaktorhoz történő kémiai kötődésekor megvalósuló, ún. spin-tiltott átmenettel járó reakciót vizsgáltam gázfázisban, QM számítások segítségével. Megállapítottam az alapállapotot a reaktáns és a termék állapotokban, valamint leírtam a kötődés reakciómechanizmusát. Ez utóbbihoz speciális technikát alkalmaztam, az ún. *Minimális Energiájú Kereszteződési Pont (MECP)* módszert, mely a különböző spinállapotok közötti átmenet meghatározására ad lehetőséget. A gázfázisú számításaim azt mutatták, hogy a NO kötődése során, a ligandum mentes, kvintett alapállapotú komplexből először egy szextett NO addukt keletkezik, mely alacsony energiagátakon keresztül könnyen átalakulhat a dublett alapállapotú addukttá. Ebben az adduktban a nitrogén-monoxid erősen kötődik a komplexhez. A migrációhoz és a kémiai kötődéshez tartozó sebességi együtthatók értéke alapján a NO monoxid kötődése diffúzió kontrollált, a spin-tiltott átmenettel járó reakció rendkívül gyors.

### 3.6 A reaktivitás szabályozása hem kofaktort tartalmazó enzimekben

A hem kofaktor az egyik legfontosabb prosztetikus csoport a metalloproteinekben. Számos enzim aktív centrumában megtalálható, mint pl. a citokróm P450-ek, a peroxidázok és a globinok szerkezetében. Ezek változatos biokémiai folyamatokban vesznek részt. A citokróm P450 enzimek egyik figyelemre méltó tulajdonsága az, hogy képesek inert C-H kötések aktiválására is egy összetett, több lépéses katalitikus cikluson keresztül. A ciklus során létrejövő egyik intermedier, az ún. *Compound I* („*CPD I*”), vagy a magyarul ritkán használt *I számú komponens* felelős a szubsztrát monooxigenálásáért.<sup>12</sup> Kísérletekkel és számításokkal a monooxigenálás pontos reakciómechanizmusát vizsgálták,<sup>13,14</sup> mely alapján az általánosan elfogadott reakciómechanizmus az ún. „újra-kötés” mechanizmus (4. ábra). Ennek során a CPD I egy hidrogén gyököt hasít le a szubsztrátról és létrehoz egy hidroxokomplexet, melynek helyére az alkánon a hidroxilgyök ékelődik vissza, kialakítva a hidroxilált terméket. A szubsztrátban létrejövő R-OH kötéshez szükséges energiát a hidroxokomplexben kialakuló O-H kötés energiája (D(O-H)) fedezi.



4. ábra A monooxigenálás reakciómechanizmusa

Újabb kutatások a Fe(IV)-komplex hidrogénabsztrakciós képességét összefüggésbe hozták a proximális ligandum („L”) elektron donáló képességével.<sup>15</sup> A kialakuló D(O-H) kötés erősségét pedig, felhasználva Hess tételét arra, hogy az O-H kötés létrejötte/felbontása egy elektron- és egy protontranszferjaként leírható, az alábbi empirikus formulával közelítették<sup>16</sup>:

$$D(O-H) = 23,06 \cdot \varepsilon_{CPD I}^0 + 1,37 \cdot pKa_{CPD II} + konstans \quad (1)$$

ahol az  $\varepsilon_{CPD I}^0$  a CPD I komplex redox potenciálja, a  $pKa_{CPD II}$  pedig a kialakuló ún. CPD II komplex (a CPD I egy elektronnal redukált formája)  $pKa$  értéke.

Munkám során öt hem tartalmú enzim monooxigenáz aktivitását vizsgáltam. Molekuladinamikai szimulációk segítségével konformációkat állítottam elő. QM/MM számítások alapján megmutattam, hogy a hem tartalmú enzimek redox aktivitását a proximális ligandum és a fehérje váza együttesen határozzák meg. A proximális ligandum, mint lokális kontroll, a redukció lejátszódását alapvetően befolyásolja. A fehérje környezet pedig, mint globális kontroll, a reakció „finomhangolásában” vesz részt.



## 4 Tézispontok

- I. Megállapítottam, hogy a hidrogénkötések tulajdonságában jelentős különbségek vannak az inzulint körülvevő, a fehérje hidrofil és hidrofób felszínéhez asszociált vízmolekulák esetében; valamint az oldószer rétegeiben, melyek közül a 2. réteg egy átmeneti réteget képvisel az oldószer tömbfázisa és a fehérje felszíne között. **(1. publikáció)**
- II. Molekuladinamikai szimulációk segítségével megállapítottam, hogy a *Plasmodium falciparum* CTP:foszfokolin citidililtranszferáz enzimben az R681H mutáció következményeként az alegységek közötti másodlagos kölcsönható hálózat megbomlik, az alegységek egymástól eltávolodnak, felületük az oldószer számára hozzáférhetőbb lesz, és a közöttük lévő kölcsönhatás lecsökken a vad típushoz képest. **(4. publikáció)**
- III. Megállapítottam, hogy a *Plasmodium falciparum* CTP:foszfokolin citidililtranszferáz enzim citidin-difoszfokolin ligandum kötése során, a ligandum kolincsoportja és az azt közvetlenül körülvevő oldalláncok között kialakuló kölcsönhatások közül a 2- és a 3-test kölcsönhatások a legjelentősebbek, és a 3-test kölcsönhatások a 2-test kölcsönhatásokkal ellentétes, anti-kooperatív hozzájárulást adnak a teljes kölcsönhatási energiához; valamint a mutáns enzimvariánsokban a 692-es pozícióban lévő oldallánccal kialakított kation- $\pi$  kölcsönhatás a natív enzimhez képest lecsökken. **(3. publikáció)**
- IV. Megállapítottam, hogy az ösztrom C<sub>4</sub> szénatomja annál nukleofilebb, minél konjugáltabb a szteránváz A és B gyűrűje, és egyúttal annál könnyebben valósul meg a CPD I komplex általi oxidációja, melyet a vizsgált CYP fehérjékben (1A1, 1A2 és 3A4) a ligandum orientálása elősegíthet abban az esetben, ha az ösztrogént az A gyűrű részével köti a hem kofaktorhoz. **(2. publikáció)**
- V. Megállapítottam, hogy a nitrogén-monoxidnak a mioglobinnal aktív centrumához történő kötődése során a migráció 4 útvonalon valósulhat meg, a kémiai kötődés spin-tiltott átmenettel járó reakciók sorozatán, alacsony energiagátakon keresztül valósul meg, és a sebességi együtthatók értéke alapján a kötődés diffúziókontrollált.
- VI. Megállapítottam, hogy a hem tartalmú enzimek monooxigenáz aktivitásának szabályozása kettős: a hem kofaktor proximális liganduma által meghatározott lokális kontrollból származó jelentős energijárulék, és az aktív centrumot körülvevő fehérjeváz, mint globális kontrollból származó kisebb energijárulék együttesen befolyásolják a vizsgált enzimek aktivitását.

## 5 Alkalmazási lehetőségek

Céлом különböző fehérje kölcsönhatások vizsgálata volt. Munkám során alapkutatásokat végeztem. Eredményeim segítségével korábbi hipotéziseket támasztottam alá, illetve molekuláris szintű magyarázatot adtam eddig nem ismert jelenségekre.

## 6 Közlemények<sup>i</sup>

### A disszertáció alapját képező publikációim:

1. **A. Lábás**, I. Bakó, J. Oláh Hydration sphere structure of proteins: A theoretical study, *Journal of Molecular Liquids*, **2017**. 238: 462-469 (**DOI:** 10.1016/j.molliq.2017.05.038)  
IF (2016): 3,648, hivatkozások száma: 0
2. **A. Lábás**, B. Krámos, J. Oláh Combined Docking and Quantum Chemical Study on CYP-Mediated Metabolism of Estrogens in Man, *Chemical Research in Toxicology*, 2016. 30(2):583 (**DOI:** 10.1021/acs.chemrestox.6b00330)  
IF (2016): 3,278, hivatkozások száma: 2
3. **A. Lábás**, B. Krámos, I. Bakó, J. Oláh Accurate modeling of cation- $\pi$  interactions in enzymes: a case study on the CDPCho:phosphocholine cytidyltransferase complex, *Structural Chemistry*, **2015**. 26: 1411 (**DOI:** 10.1007/s11224-015-0658-9)  
IF: 1,854, hivatkozások száma: 2
4. L. Marton, G.N. Nagy, O. Ozohanics, **A. Lábás**, B. Krámos, J. Oláh, K. Vékey, B.G. Vértessy Molecular Mechanism for the Thermo-Sensitive Phenotype of CHO-MT58 Cell Line Harbouring a Mutant CTP:Phosphocholine Cytidyltransferase, *PLoS One*, 2015. 10(6):e0129632 (**DOI:** 10.1371/journal.pone.0129632)  
IF: 3,057, hivatkozások száma: 4

### További, nyomtatásban megjelent publikációim:

5. I. Bakó, J. Oláh, **A. Lábás**, Sz. Bálint, L. Pusztai, MCB Funel Water-Formamide Mixtures: Topology of the Hydrogen-Bonded Network, *Journal of Molecular Liquids*, 2017. 228:25 (**DOI:** 10.1016/j.molliq.2016.10.052)  
IF (2016): 3,648, hivatkozások száma: 2
6. É. Gráczer, T. Szimler, A. Garamszegi, P.V. Konarev, **A. Lábás**, J. Oláh, A. Palló, D.I. Svergun, A. Merli, P. Závodszy, M.S. Weiss, M. Vas Dual Role of the Active Site Residues of *Thermus thermophilus* 3-Isopropylmalate Dehydrogenase: Chemical Catalysis and Domain Closure, *Biochemistry*, 2016. 55(3):560 (**DOI:** 10.1021/acs.biochem.5b00839)  
IF (2016): 2,938, hivatkozások száma: 1
7. **A. Lábás**, E. Szabó, L. Mones and M. Fuxreiter Optimization of reorganization energy drives evolution of the designed Kemp eliminase KE07, *BBA - Proteins and Proteomics*, 2013. 1834(5):908 (**DOI:** 10.1016/j.bbapap.2013.01.005)  
IF: 3,191, hivatkozások száma: 11

---

<sup>i</sup> Közleményeim a lánykori nevem, Lábás Anikó szerint szerepelnek.

### **Szóbeli előadások**

1. A. Lábás, J. Oláh and J. Harvey: MD, QM and QM/MM modeling of nitric oxide binding to myoglobin, 2015. CESTC2015 Banska Bystrica, **Szlovákia** (Eng)
2. A. Lábás, J. Oláh and J. Harvey: MD, QM and QM/MM modeling of nitric oxide binding to myoglobin, 2015. EcostBio Meeting, Belgrade, **Szerbia** (Eng)
3. Lábás A. et. al.: Kölcsönhatások fehérjerendszerekben, 2016. Oláh György Doktori Iskola - XIII. PhD. Konferencia, Budapest, **Magyarország** (Hun)
4. Lábás A., Oláh J., J. Harvey: A nitrogén-monoxid és mioglobin reakciójának vizsgálata, 2015. MTA Szervetlen és Fémorganikus Kémiai Munkabizottság Előadóülése, Pécs, **Magyarország** (Hun)
5. Lábás A. et. al.: Egy pontmutáció hatása a Pf CCT MΔK dimer fehérje szerkezetére és működésére, 2015. MTA Anyag- és Molekulaszerkezeti Munkabizottság Előadóülése, Mátrafüred, **Magyarország** (Hun)
6. Lábás A., Krámos B., Oláh J.: Kation- $\pi$  kölcsönhatások vizsgálata enzimekben QM/MM módszerekkel, 2013. MTA Szervetlen és Fémorganikus Kémiai Munkabizottság Előadóülése, Budapest, **Magyarország** (Hun)
7. Lábás A. és Szabó E.: Enzimek evolúciójának molekuláris értelmezése a Kemp elimináció alapján, 2011. XXX. OTDK, Pécs, **Magyarország** (Hun)
8. Lábás A. és Szabó E.: Enzimek evolúciójának molekuláris értelmezése a Kemp elimináció alapján, 2011. BME TDK, Budapest, **Magyarország** (Hun)

### **Poszter prezentációk**

1. A. Lábás, J. Oláh, J. Harvey: Theoretical study of nitric oxide binding to myoglobin: a combined MD and QM study, 2016. Euro BIC 13, Budapest, **Magyarország**
2. A. Lábás, B. Krámos, J. Oláh: QM/MM study of estrogen metabolism by CYPs to toxic agents, 2016. CTCC VII., Krakow, **Lengyelország**
3. A. Lábás, B. Krámos, J. Oláh: Bioactivation of estrogens by CYPs to toxic agents, 2016. Girona Seminar, Girona, **Spanyolország**
4. A. Lábás, J. Oláh, J. Harvey: The spin forbidden reaction of NO binding to myoglobin, 2016. **Virtual Winterschool** on Computational Chemistry
5. A. Lábás, J. Oláh, I. Bakó: Water networks in protein hydration shells: The molecular basis for the denaturation of insulin by sodium chloride, 2016. Athene's Chemistry, Budapest, **Magyarország**
6. A. Lábás, J. Oláh, J. Harvey: MD and QM/MM modeling of nitric oxide binding to myoglobin, 2015. FEBS3+ Meeting, Portoroz, **Szlovénia**
7. A. Lábás, B. Krámos, T. Szilvási, J. Oláh: QM/MM assessment of the proton and electron affinities of ligated heme iron centers in various enzyme families, 2015. Summer School Groningen, Groningen, **Hollandia**
8. A. Lábás, B. Krámos, T. Szilvási, J. Oláh: QM/MM assessment of the proton and electron affinities of ligated heme iron centers in various enzyme families, 2014. CESTC Conference, Nagybörzsöny, **Magyarország**
9. A. Lábás, B. Krámos, J. Oláh: Quantum mechanical (QM) and combined quantum mechanics molecular mechanics (QM/MM) study of cation- $\pi$  interactions, 2014. George Oláh Ph. D. School - XI. Ph. D. Conference, Budapest, **Magyarország**
10. A. Lábás, B. Krámos, G.N. Nagy, B.G. Vértessy, J. Oláh: QM and QM/MM study of cation- $\pi$  interactions, 2013. 9<sup>th</sup> European Conference of Computational Chemistry, Sopron, **Magyarország**

## 7 Irodalomjegyzék

1. Frauenfelder, H., Sligar, S. G. & Wolynes, P. G. The energy landscapes and motions of proteins. *Science* **254**, 1598–1603 (1991).
2. Austin, R. H., Beeson, K. W., Eisenstein, L., Frauenfelder, H. & Gunsalus, I. C. Dynamics of ligand binding to myoglobin. *Biochemistry* **14**, 5355–5373 (1975).
3. WHO. *World Malaria Report 2014*. WHO (World Health Organization, 2014).
4. Černý, J. & Hobza, P. Non-covalent interactions in biomacromolecules. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **9**, 5291–5303 (2007).
5. Zacharias, N. & Dougherty, D. A. Cation- $\pi$  interactions in ligand recognition and catalysis. *Trends Pharmacol. Sci.* **23**, 281–287 (2002).
6. Dougherty, D. A. The Cation- $\pi$  Interaction. *Acc. Chem. Res.* **46**, 885–893 (2013).
7. Nagy, G. N. *et al.* Evolutionary and mechanistic insights into substrate and product accommodation of CTP:phosphocholine cytidyltransferase from *Plasmodium falciparum*. *FEBS J.* **280**, 3132–3148 (2013).
8. Bernhardt, R. Cytochromes P450 as versatile biocatalysts. *J. Biotechnol.* **124**, 128–145 (2006).
9. Beral, V. & Collaborators, M. W. S. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* **362**, 419–427 (2003).
10. Ordway, G. A. & Garry, D. J. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *J. Exp. Biol.* **207**, 3441–3446 (2004).
11. Brunori, M. & al., *et.* Nitric oxide moves myoglobin centre stage. *Trends Biochem. Sci.* **26**, 209–210 (2001).
12. Shaik, S. *et al.* P450 Enzymes : Their Structure , Reactivity , and Selectivity s Modeled by QM / MM Calculations. *Chem. Rev.* **110**, 949–1017 (2010).
13. Groves, J. T. Key elements of the chemistry of cytochrome P-450: The oxygen rebound mechanism. *J. Chem. Educ.* **62**, 928–931 (1985).
14. Ortiz de Montellano, P. R. *Cytochrome P450 : structure, mechanism, and biochemistry*.
15. Groves, J. T. Enzymatic C–H bond activation: Using push to get pull. *Nat. Chem.* **6**, 89–91 (2014).
16. Green, M. T. C-H bond activation in heme proteins: the role of thiolate ligation in cytochrome P450. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **13**, 84–88 (2009).