

Beszámoló a K 72569 OTKA Project keretében végzett munkáról

Szinopszis:

A 2008. április 1. és 2011. december 31. között végzett munka része volt az munkatársaimmal több, mint húsz éve végzett elméleti fehérje szerkezet kutató tevékenységnek, melynek hosszú távú célja a fehérjék szerkezet szerveződésének korszerű leírása.

Új molekulamechanikai és molekuladinamikai módszereket fejlesztettünk ki. Ezeket és a már korábban is ismert módszereket felhasználtuk fehérjék egymás közötti, illetve fehérje működése szempontjából releváns folyamatok vizsgálatára. Az általános fehérje szerkezeti vizsgálatokhoz kapcsolódóan létrehoztuk és a világhálóra telepítettünk egy adatbázist a EPIC-DB-t Befejeztük a transzmembrán fehérjék topológiájának vizsgálatát. Ezen a területen is létrehoztunk egy adatbázist, a TOPDOM-ot, amit szintén feltelepítettünk a világhálóra. Transzmembrán fehérjékről több összefoglalót publikáltunk és megkezdtük a munkálatokat ezen fehérjék harmadlagos szerkezetének becsléséhez. A legtöbb munkát a rendezetlen fehérjék témakörében végeztük. Létrehoztuk a jelenleg egyetlen módszert, az ANCHOR-t, rendezetlen fehérjék fehérje kötőhelyeinek a szekvenciából történő becslésére. Jelentős eredményeket értünk el, részben rendezetlen fehérjék más fehérjékkel illetve nukleinsavakkal való kölcsönhatásainak vizsgálatában is. Ezen a területen is publikáltunk összefoglalókat is.

Részletes beszámoló

A fehérjeszerkezetek új, korszerű leírása azért vált aktuálissá, mert a múlt század végén kialakult új fehérjeszerkezet kutató eszközök és megvalósult nagy volumenű projektek, nagyon sok eddig nem ismert vagy nem vizsgált fehérje, köztük teljesen új típusú fehérjék megismeréséhez vezettek. A szerkezeti információk nagyságrendekkel történt bővülése felveti a fehérjékről alkotott kép újra gondolását, a számítástechnikai eszközök, az elméleti és statisztikus módszerek rohamos fejlődése pedig lehetővé is teszi az új fehérje kép kialakítását.

A tevékenység egy része metodikai fejlesztés volt a molekulamechanika és molekuladinamika területén [1,2]. Nevezetesen a QM/MM technikák alkalmazása esetén a kétféle technikával számolt területek optimális illesztését határoztuk meg. A QM/MM technikát, továbbá néhány korábban általunk kifejlesztett illetve a szakirodalomban megtalálható módszert használtunk fel enzimek vizsgálatára [3,4]. Ezeknél a fehérjéknél szoros kapcsolat van a szerkezet és a működés között. Így a funkcionális sajátosságok mellett a szerkezet dinamikus tulajdonságairól is fontos ismeretekhez jutottunk. Az

általános fehérje vizsgálat témaköréhez tartozik még egy a világhálón is elérhetővé tett adatbázis, az EPIC-DB, kidolgozása is [5].

Az általános fehérje vizsgálatok mellett, két nagy fehérje osztállyal foglalkoztunk: transzmembrán fehérjékkel és rendezetlen fehérjékkel. Befejeztük a kilencvenes évek közepén megkezdett, a transzmembrán fehérjék topológia vizsgálatára irányuló programunkat. Befejezésül létrehoztuk és a világhálóra telepítettük a TOPDOM adatbázist, melyben azokat a motívumokat és szerkezeti doméneket gyűjtöttük össze, melyek valamennyi transzmembrán fehérjében vagy csak a citoplazma felőli oldalon, vagy csak az azzal átellenes oldalon fordulnak elő [6]. Ez automatikusan csatlakozik egy korábban kifejlesztett topológia becslő szerverünkhöz, a HMMTOP-hoz és javítja annak hatékonyságát is. A téma lezárásaként három összefoglalót is publikáltunk, egy cikket [7] továbbá, két könyvfejezetet [8,9]. A transzmembrán fehérjék vizsgálatát a harmadlagos szerkezetük tanulmányozásával folytattuk, de ezekből a munkákból még nem jelent meg publikációnk.

A közel négy éves futamidő alatt a legtöbb eredmény a részben vagy egészben rendezetlen fehérjékkel kapcsolatos vizsgálatokból született. Vizsgáltuk a rendezetlenségből adódó flexibilitás szerepét a transzkripció szabályozásában központi szerepet játszó mediátor komplex működésében [10-12], illetve enzimreakciók működésében [13-15]. Létrehoztuk és a világhálóra telepítettük a jelenleg egyetlen módszert rendezetlen fehérjék fehérje kötőhelyeinek a szekvenciából történő becslésére az ANCHOR-t. [16,17]. Rámutattunk a rendezetlenség szerepére a fehérje tudomány klasszikus elméleteivel és módszertanával nem értelmezhető illetve nem vizsgálható makromolekuláris kölcsönhatások esetén [18-20]. Egy általános bioinformatikai leírást adtunk a különböző típusú rendezetlen fehérjék leírására [21] és a rendezetlenség bizonyos orvos-biológiai vetületére [22].

A bemutatott eredmények egy része metodikai jellegű, ab initio és „tudás alapú” statisztikus módszerek megalkotását jelentették, melyeket más munkákban mi is felhasználtunk és amelyek további kutatók munkáját segíthetik. Az eredmények egy másik része, meghatározott biokémiai kérdések megválaszolását jelenti. Az eredmények harmadik része általánosabb fehérje biokémiai problémák megoldásához kíván hozzájárulni. Az eredmények, melyeket két könyv fejezetben és húsz cikkben publikáltuk, reményeink szerint hozzájárulnak a folyamatosan korszerűsödő új fehérje kép kialakulásához is. Természetesen, ehhez még sok feladatot kell megoldani.

Végül, az elvégzett munkáról szóló beszámoló nem lenne teljes, ha nem említénék meg arról, hogy a mostani és korábbi munkák, részben nemzetközi együttműködések, eredményeképpen jelenleg 14 szerverünk működik a világhálón. Ebből 10 a mi laborunkban. A szerverek üzemeltetése, az adatbázisok frissítése, a felhasználókkal való kapcsolattartás igen sok időt, költséget és kutatói kapacitást igényelt.

Publikációk:

Aláhúzva a projektben részt vevő kutatók és a vezetésükkel dolgozó diákok nevét.

1. Solt I, Kulhanek P, Simon I, Winfield S, Payne MC, Csanyi G, Fuxreiter M
Evaluating Boundary Dependent Errors in QM/MM Simulations.
JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B - CONDENSED MATTER
MATERIALS SURFACES INTERFACES AND BIOPHYSICAL 113: 5728-5735.
(2009)
2. Bernstein N, Varnai C, Solt I, Winfield SA, Payne MC, Simon I, Fuxreiter M,
Csányi G
QM/MM simulation of liquid water with an adaptive quantum region.
PHYSICAL CHEMISTRY CHEMICAL PHYSICS 14: 646-656. (2012)
3. Mones L, Kulhánek P, Simon I, Laio A, Fuxreiter M
The Energy Gap as a Universal Reaction Coordinate for the Simulation of Chemical
Reactions.
JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B - CONDENSED MATTER MATERIALS
SURFACES INTERFACES AND BIOPHYSICAL 113: 7867-7873. (2009)
4. Di Paolo ML, Lunelli M, Fuxreiter M, Rigo A, Simon I, Scarpa M
Active site residue involvement in monoamine or diamine oxidation catalysed by pea
seedling amine oxidase.
FEBS JOURNAL 278: 1232-1243. (2011)
5. Madrid-Aliste CJ, Dybas JM, Angeletti RH, Weiss LM, Kim K, Simon I, Fiser A
EPIC-DB: a proteomics database for studying Apicomplexan organisms.
BMC GENOMICS 10: Art. # 38. (2009)
6. Tusnady GE, Kalmar L, Hegyi H, Tompa P, Simon I
TOPDOM: database of domains and motifs with conservative location in transmembrane
proteins.
BIOINFORMATICS 24: 1469-1470. (2008)
7. Tusnady GE, Simon I
Topology Prediction of Helical Transmembrane Proteins: How Far Have We Reached?
CURRENT PROTEIN & PEPTIDE SCIENCE 11: 550-561. (2010)
8. Tusnady GE, Simon I
Shedding Light on Transmembrane Topology.
In: Huzefa Rangwala, George Karypis (szerk.)
Introduction to Protein Structure Prediction: Methods and Algorithms.
New York: John Wiley and Sons, 2010. pp. 107-135.

9. Tusnády GE, Simon I
Resource for structure related information on transmembrane proteins.
In: Frishman D (szerk.)
Structural Bioinformatics of Membrane Proteins
Wien: Springer-Verlag, 2010. pp. 45-59.

10. Toth-Petroczy A, Simon I, Fuxreiter M, Levy Y
Disordered Tails of Homeodomains Facilitate DNA Recognition by Providing a Trade-Off between Folding and Specific Binding.
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 131: 15084-15085. (2009)

11. Tóth-Petróczy A, Oldfield CJ, Simon I, Takagi Y, Dunker AK, Uversky VN, Fuxreiter M
Malleable machines in transcription regulation: the mediator complex.
PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY 4: Art. # e1000243. (2008)

12. Fuxreiter M, Tompa P, Simon I, Uversky VN, Hansen JC, Asturias FJ
Malleable machines take shape in eukaryotic transcriptional regulation.
NATURE CHEMICAL BIOLOGY 4: pp. 728-737. (2008)

13. Csoz E, Bagossi P, Nagy Z, Dosztanyi Z, Simon I, Fesus L
Substrate preference of transglutaminase 2 revealed by logistic regression analysis and intrinsic disorder examination.
JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY 383: pp. 390-402. (2008)

14. Mészáros B, Tóth J, Vértessy BG, Dosztányi Z, Simon I
Proteins with Complex Architecture as Potential Targets for Drug Design: A Case Study of Mycobacterium tuberculosis.
PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY 7: Art. # e1002118. (2011)

15. Pécsi I, Szabó JE, Adams SD, Simon I, Sellers JR, Vértessy BG, Tóth J
Nucleotide pyrophosphatase employs a P-loop-like motif to enhance catalytic power and NDP/NTP discrimination.
PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 108: 14437-14442. (2011)

16. Meszaros B, Simon I, Dosztanyi Z
Prediction of Protein Binding Region in Disordered Proteins.
PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY 5: Art # e1000376. (2009)

17. Dosztanyi Z, Meszaros B, Simon I
ANCHOR: web server for predicting protein binding regions in disordered proteins.
BIOINFORMATICS 25: 2745-2746. (2009)

18. Mészáros B, Simon I, Dosztányi Z

The expanding view of protein–protein interactions: complexes involving intrinsically disordered proteins.

PHYSICAL BIOLOGY 8: Art. # 053003. (2011)

19. Fuxreiter M, Simon I, Bondos S

Dynamic protein–DNA recognition: beyond what can be seen.

TRENDS IN BIOCHEMICAL SCIENCES 36: 415-423. (2011)

20. Tompa P, Fuxreiter M, Oldfield CJ, Simon I, Dunker AK, Uversky VN

Close encounters of the third kind: disordered domains and the interactions of proteins.

BIOESSAYS 31: 328-335. (2009)

21. Dosztányi Z, Mészáros B, Simon I

Bioinformatical approaches to characterize intrinsically disordered/unstructured proteins.

BRIEFINGS IN BIOINFORMATICS 11: 225-243. (2010)

22. Pajkos M, Mészáros B, Simon I, Dosztányi Z

Is there a biological cost of protein disorder? Analysis of cancer-associated mutations.

MOLECULAR BIOSYSTEMS 8: 296-307. (2012)