

Název práce: Interakce iontů s proteiny

Autor: Mgr. et Mgr. Jan Heyda

Katedra: Fyzikální a makromolekulární chemie

Vedoucí doktorské práce: Prof. Pavel Jungwirth, DSc., ÚOCHB AV ČR, v.v.i.

E-mail vedoucího: pavel.jungwirth@uochb.cas.cz

**Abstrakt:** V předkládané práci byly použity metody molekulové dynamiky v kombinaci s pokročilými technikami analýzy k získání detailních informací a pro hlubší pochopení interakcí mezi ionty a proteiny v roztocích. Proto byly zkoumány systémy o různém stupni komplexity, počínaje roztoky molekulárních solí s drobnými fragmenty, podobajícími se funkčním skupinám aminokyselin, jako např. N-methylacetamid reprezentující peptidovou vazbu nebo alkylované amonné kationty.

Dále se předmětem našeho studia staly jednotlivé kladně nabitě aminokyseliny, u nichž byla popsána silná interakce s malým fluoridovým aniontem, jež je však pro větší halogenidy ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ) výrazně zeslabena. Toto pozorování bylo prohloubeno objevem vysoké citlivosti fluoridu na rozložení náboje na amonné skupině, bočním řetězci lysinu a N-konci glycinu, zatímco jodid zde vykazoval pouze velice nízkou citlivost. Následně bylo prokázáno, že u krátkých kladně nabitých peptidových úseků v polyargininu a dihistidinu jsou preferované přitažlivé interakce mezi bočními řetězci, naopak v případě polylysinu přítomny nejsou.

Na základě existence kvalitativního rozdílu v původu iontově specifických interakcí bylo společně s MD simulacemi provedeno měření elektroforetických pohyblivostí (pro mono- a tetra aminokyseliny). Tímto způsobem byly odhaleny iontově specifické interakce mezi argininem a sulfátem, a mezi argininem a guanidným kationtem – oba efekty se projeví jako charakteristické zvýšení či snížení elektroforetické pohyblivosti ve srovnání s lysinem, chloridovým aniontem a sodíkovým kationtem.

Dále bylo experimentálně i výpočetně zjištěno, že enzymatická aktivita HIV-1 proteázy a enzymu LinB z rodiny dehalogenáz souvisí s kationtově specifickou interakcí, která vysvětluje některé změny v aktivitě. V obou případech byl experimentálně pozorován i efekt vysolování (v podobě zvýšení enzymatické aktivity). V neposlední řadě byly srovnány denaturační procesy probíhající v roztocích močoviny a chloridu guanidného a identifikovány dva různé způsoby rozbalení minipeptidu TrpCage.

Ve všech zmíněných studiích bylo snahou více osvětlit komplexní chování výše uvedených systémů, a to zejména objasnit iontově charakteristické jevy, jako např. pořadí v Hofmeisterově řadě iontů, urychlení enzymatické aktivity, favorizované interakce nebo průběh denaturace závislý na daném osmolytu.

**Klíčová slova:** molekulová dynamika, proteiny, denaturace, soli, osmolyty.