

Název práce: Počítačové modelování interakcí iontů s proteiny: Allosterický efekt iontů a fenolických ligandů na strukturu insulinového hexameru

Autor: Vladimír Palivec

Katedra: Katedra fyzikální a makromolekulární chemie PřF UK

Vedoucí diplomové práce: prof. RNDr. Pavel Jungwirth, DSc., UOCHB AV ČR, v.v.i.

Email vedoucího: pavel.jungwirth@uochb.cas.cz

Abstrakt: Insulinový hexamer je alosterický protein, který můžeme nalézt ve třech různých konformacích (T6, T3R3, R6). Tvorbu a konformaci insulinového hexameru můžeme ovlivnit například vazbou iontů, či takzvaných fenolických ligandů. V této práci jsem zkoumal insulinové hexamery v různých konformacích za pomoci molekulové dynamiky. Studie je rozdělena na dvě části. V první části zkoumám efekt vazby kationtů ( $Zn^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  and  $Na^+$ ) na T6 a T3R3 insulinové hexamery. V druhé části se zaměřím na neurotransmitery serotonin a dopamin, které by mohly sloužit jako fenolické ligandy v in vivo podmínkách. Výsledky první části výzkumu ukazují, že ionty s vysokou nábojovou hustotou ( $Zn^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ) jsou mnohem více lokalizované v kavitě, která se nachází uprostřed hexameru. Toto vede ke zpomalení difuze vodních molekul, což se projeví také tím, že uvnitř se nachází vždy pouze jeden kation. Monovalentní kationty tento efekt nemají. V druhé části práce ukáži, že z obou uvažovaných neurotransmiterů je pouze serotonin slibným fenolickým ligandem. Dále jsem pro neurotransmitery našel nová, dosud neznámá vazebná místa. Dopamin se na tyto vazebná místa váže nejsilněji. Nakonec porovnáám všechny teoretické výsledky s experimentální prací našich spolupracovníků J. Jiráčka et al. a M. Brzozowskeho et al.

Klíčová slova: molekulová dynamika, empirické potenciály, insulinový hexamer, fenolický ligand, fenol, neurotransmitery, dopamin, serotonin, ionty, zinek, vápník