

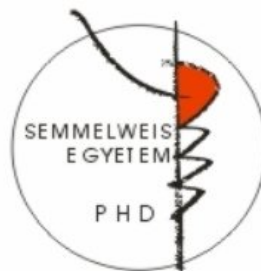
A SZUBSZTRÁTKÖTŐDÉS ÉS SZUBSZTRÁTKIRALITÁS SZEREPE A HUMÁN 3-FOSZFOGLICERÁT KINÁZ DINAMIKÁJÁBAN

Doktori tézisek

Pálmai Zoltán

Semmelweis Egyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Balog Erika, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Hivatalos bírálók:

Dr. Dosztányi Zsuzsanna, tudományos főmunkatárs, Ph.D.

Dr. Béni Szabolcs, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Mátyus Péter, egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Czirók András, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Dr. Ambrus Attila, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Budapest, 2012

1. BEVEZETÉS

A 3-foszfoglicerát kináz (PGK) enzim szerepe nélkülözhetetlen a legtöbb élő szervezetben. Aerob élőlényekben a glikolízis egyik lépéseként a foszfát csoport reverzibilis átadását katalizálja az 1,3-biszfoszfoglicerát (1,3-BPG) és magnézium-adenozin-difoszfát (MgADP) között. A reakció során 3-foszfoglicerát (3-PG) és magnézium-adenozin-trifoszfát (MgATP) keletkezik.

Az utóbbi egy évtizedben fény derült a humán PGK (hPGK) egy igen fontos tulajdonságára, miszerint D- és L- nukleotid-analógok széles spektrumát képes foszforilálni. Az L-nukleotid-analógok a természetben előforduló D-nukleotid-analógok tükörképi párjai, tehát enantiomerek. A PGK ezen tulajdonsága azért figyelemre méltó, mert mind a D- mind az L-nukleotid-analógok rák- és vírusellenes gyógyszerek egy fontos csoportját alkotják. Az analógokat nukleozid formában kell bevinni az élő szervezetbe, hogy a sejtmembránon át tudjanak jutni. Ahhoz, hogy farmakológiailag aktív gyógyszer hatóanyag váljon belőlük, nukleozid-trifoszfáttá kell őket foszforilálni. A foszforilációt a szervezet kináz enzimeit végzik, több lépésben. A foszforiláció utolsó lépését a hPGK katalizálja, ennek során a nukleozid-difoszfátból nukleozid-trifoszfát keletkezik. A hPGK tehát rendkívül fontos szereppel bír ezen gyógyszer-molekulák aktiválásában. Fontos megjegyezni, hogy a foszforilációs kaszkád utolsó lépése a folyamat sebesség limitáló része, ugyanis sok esetben kimutatták a farmakológiailag hatástalan mono-, vagy difoszfátok sejten belüli felhalmozódását. Gyakran nagy dózisokat (több száz mg) kell beadni a betegnek egy-egy nukleozid-analógból (pl.: Cidofovir, Valtorcitabine, Pentacept stb.), hogy terápiásan elegendő dózisu aktív gyógyszer váljék belőle a szervezetben. Ennek oka, hogy a hPGK bizonyos nukleozid-analógokat kevésbé hatékonyan foszforilál. Ahhoz, hogy növeljük a foszforilációs hatékonyságot, és minél könnyebben aktiválható gyógyszerjelölteket tervezhessünk, fontos, hogy atomi szinten tisztában legyünk a hPGK működésével és a hatékony foszforiláció szerkezeti-dinamikai körülményeivel.

A PGK két hasonló nagyságú doménből felépülő monomer enzim. A nukleotidok (ADP/ATP) a C-terminális doménen (C-domén), a 3-PG és az 1,3-BPG pedig az N-terminális doménen (N-domén) kötődnek. A korai szerkezetmeghatározások során az enzim minden esetben egyértelműen nyitott konformációban kristályosodott, azaz a domének között széles árok mutatkozott. Ezen szerkezetekben a kötött szubsztrátok túlságosan távol (12-15 Å) vannak egymástól ahhoz, hogy a katalitikus reakció végbe mehessen. Ennek alapján arra következtettek, hogy a katalízis során a két domén egymáshoz képest relatív, összehajló-szétnyíló, merev test szerű mozgást, ún. csuklómozgást végez. Az összehajló mozgás során, feltételezték, a két domén olyan közel kerül egymáshoz (zárt konformáció), hogy direkt foszfortranszfer jöhet létre a szubsztrátok között. Az enzim zárt

konformációjú kristályszerkezetét először csak 1997-ben határozták meg. Vizsgálataim kezdetéig azonban ugyanazon forrásból származó nyitott és zárt konformációjú enzim nem állt rendelkezésre, azaz nem volt direkt kísérleti bizonyítéka a csuklómozgás elméletének.

Végül, 2011-ben a humán PGK (hPGK) nyitott és zárt konformációjú kristályszerkezetének meghatározásával igazolást nyert a csuklómozgás hipotézise. A két konformációs végállapot ismerete azonban nem elegendő a funkcionális doménmozgások atomi szinten történő jellemzésére, megértésére. További vizsgálatok szükségesek mind kísérleti, mind szimulációs téren, hogy még teljesebb képet alkothassunk a hPGK dinamikájáról és hatékonyan foszforilálható gyógyszereket tervezhessünk.

Doktori munkám során számítógépes szimulációs módszerekkel atomi szinten jellemeztem a hPGK lokális és kollektív mozgásait, valamint a hatékony enzimaktivitás szerkezeti-dinamikai körülményeit.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A kérdések, melyekre doktori munkám során kerestem a választ, a következő két fő téma köré csoportosíthatók:

1. **A szubsztrátkötődés hatása a dinamikára:** Milyen módon befolyásolja a hPGK dinamikáját a természetes szubsztrátok kötődése? Nanoszekundumos időskálán mutat-e szignifikánsan eltérő dinamikai viselkedést a komplex az apo enzimhez képest? Ha igen, kapcsolatba hozható-e ez az eltérő dinamikai viselkedés az enzim ismert funkciójával?

2. **A szubsztrátkiralitás hatása a dinamikára:** Hogyan magyarázható a hPGK alacsony enantioszelektivitása és széleskörű nukleotid specificitása? Milyen szerkezeti-dinamikai okokra vezethető vissza az eltérő kiralitású és bázisú nukleotidok különböző kötődési affinitása?

3. MÓDSZEREK

MD szimulációt hajtottunk végre az apo hPGK-n és négy terner komplexén: D-/L-ADP*1,3-BPG*Mg*hPGK (D-/L-ADP komplex), D-/L-CDP*1,3-BPG*Mg*hPGK (D-/L-CDP komplex). Kiindulási szerkezetként nyitott konformációjú sertésizomból származó kristályszerkezet (PDB-kód: 1VJC) humán homológia modelljét használtuk. A homológia modellezést a Modeler 8v2 programcsomaggal végeztük. Az 1,3-BPG-t és a különböző nukleotidokat dokkolással modellezve, származtattuk a fenti terner komplexeket. A dokkolást a GOLD 3.2 program segítségével végeztük.

A MD szimulációk futtatását NAMD programcsomaggal (all-atom CHARMM 22-es erőter), SGI Altix 350 szerveren végeztük. Előkészítésükhöz és analízisükhöz CHARMM programcsomagot alkalmaztunk. Szimuláció előtt a modellszerkezetek energiáját 1500 lépés steepest descent, 200 lépés conjugate gradient és 1000 lépés adopted-basis Newton-Raphson módszerrel minimalizáltuk. A rendszereket a fehérje felületétől mért 12 Å vastagságú vízdobozba helyeztük, melyre periodikus határfeltételeket röttünk ki. A vízdoboz felépítéséhez a CHARMM TIP3 vízmodelljét használtuk. Véletlenszerű pozíciókba Na-ionokat, Cl-ionokat helyeztünk. A szolvatált rendszereket a fentiekkel megegyező módon energia-minimalizációnak vetettük alá. A PME módszert használtuk az elektrosztatikus energiák számolására. A rácsállandót 1 Å-nek, az interpoláció rendjét 6-nak, a valós térbeli szummáció cut-off értékét 12 Å-nek, a Gauss függvény szélességét 0,34 Å⁻¹-nek, a dielektromos állandó értékét 1-nek vettük. A van der Waals kölcsönhatásokat switch módszerrel számoltuk, 10 és 12 Å cut-off-fal. A szimuláció során az időlépés 1 fs volt. Az energia-minimalizált szerkezeteket - 1000 lépésenként 10 K-nel növelve a hőmérsékletet - 300 K-re fűtöttük fel. 50 ps kanonikus, majd 500 ps NpT (izobár-izoterm) ekvilibrációval folytattuk a szimulációt. Az ekvilibráció után 20 ns NpT ($p=1$ atm, $T=300$ K) MD szimulációt hajtottunk végre minden rendszeren. Az atomi koordinátákat 1 ps-ként mentettük.

A lokális mozgásokat az atomi elmozdulások RMSF és kereszt-korrelációs értékeivel analizáltuk.

A kollektív mozgásokat PCA módszerrel és atomi elmozdulások kereszt-korrelációs értékeivel analizáltuk.

A fehérje csuklópontjainak azonosításához a peptidgerinc C_{α} atomjai között definiált torziós szögek időbeli változását vizsgáltuk az interdomén régióban.

A fehérjekonformációk gyakorisági eloszlásának karakterizálása. A fehérje szerkezetének tehetetlenségi fő tengelyeire vetítettük a domén tömegközéppontokat összekötő vektort a trajektória minden egyes szerkezete esetében. A projekciók gyakoriságának monitorozásával az egyes konformációk betöltöttségéről szerezhetünk információt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az apo hPGK és a D-ADP komplex dinamikai jellemzése

A domén tömegközéppontok távolságának időbeli fejlődését nyomon követve a szimuláció során, információt szereztünk a domének relatív helyzetváltozásairól. Mind az apo enzim, mind a D-ADP komplex esetén megfigyelhető domén közeledés és távolodás. Tehát csuklómozgásra utaló jeleket mutat mindkét rendszer. Míg a mozgás periódus ideje 20 nanoszekundum körül lehet az apo esetben, addig az feltehetően hosszabb a komplex rendszer esetén. Az apo enzim több konformációs állapotot térképez fel a szimulációs idő alatt, mint a D-ADP komplex.

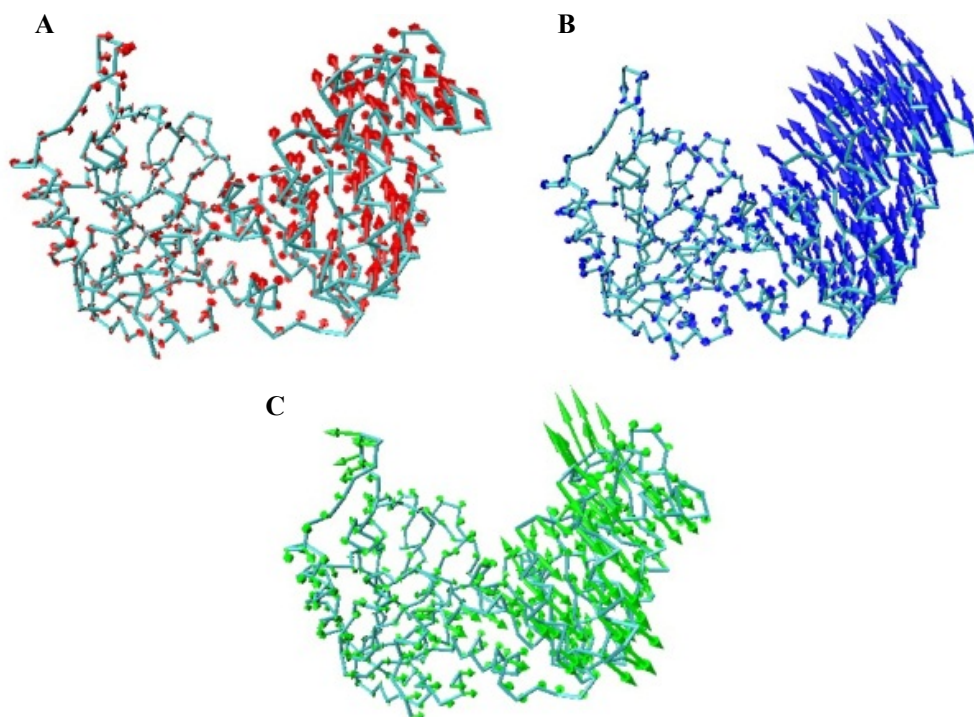
A lokális mozgások fluktuációs analízise. Mind az apo enzimben, mind a D-ADP komplexben a hurok régiók nagy flexibilitással rendelkeznek. Emellett az 1,3-BPG kötődése a kötőhelye körüli aminosavak flexibilitását növeli. A D-ADP kötődés hatása összetettebb. Míg a foszfát- és ribózkötő aminosavak rigiditása, addig néhány báziskötő aminosavnak a flexibilitása nő a D-ADP kötődése által. A nukleobázist tehát egy többnyire laza hidrofób zseb veszi körül. Ezzel szemben a negatívan töltött foszfátláncot a kötő aminosavak elektrosztatikus kölcsönhatásai mereven tartják, feltehetően ennek köszönhető a ribóz- és foszfátkötő aminosavak flexibilitás csökkenése is. Fluktuációs analízisünk továbbá megmutatta, hogy a domének β magjai igen merev szerkezeti egységet képeznek a domének centrumában.

Az intra- és interdomén mozgások korrelációs analízise. Az interdomén mozgások egyértelműen kollektív jelleget mutattak mindkét rendszer esetén. A teljes N- illetve C-domén merev test szerűen együtt mozog, egymáshoz képest antikorreláltan (mozgásuk irányultsága ellentétes). A C-terminális mindkét rendszerben jelentős pozitív korrelációkat mutat az N-domén egészével. Azaz a C-terminális együtt mozog az N-doménnel. Ez érthető, hiszen a rendelkezésre álló kristályszerkezetek alapján egyértelmű, hogy a C-terminális visszahajlik az N-doménhez és annak szerkezetileg szerves részét képezi.

Az intradomén mozgások korrelációs analízise alapján általánosan megállapítható, hogy a szubsztrátok kötődésével mind az N-, mind a C-doménon belüli mozgások korrelációja megnőtt. Az N-doménon belüli mozgások korrelációja egyik rendszer esetében sem jelentős. A C-doménben viszont a nukleotid kötő aminosavak között jelentős korrelációk mutatkoznak mindkét rendszer esetén. Tehát a kötő aminosavak szervezeten, együtt mozognak a szimuláció során. A D-ADP komplexben bizonyos bázis- és ribózkötő aminosavak korrelációjának további erősödése figyelhető meg. További érdekes jellegzetessége a D-ADP komplex dinamikájának, hogy bizonyos, a C-domén

ellentétes oldalán található szerkezeti elemek erős antikorrrelációt mutatnak egymással, ami valószínűsíthetően a domén csavarodó mozgására utal.

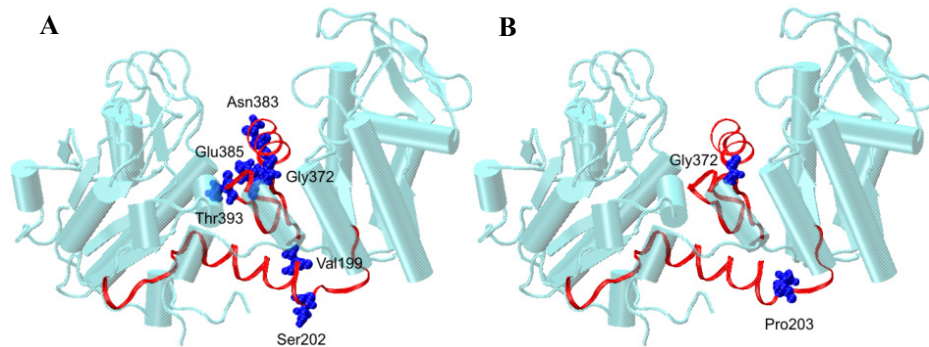
Kollektív mozgások vizsgálata PCA módszerrel. Mindössze három módus segítségével leírható a rendszerek kollektív mozgása. Apo enzim esetében az első három módus rendre nyíró, csukló és csavarodó doménmozgásnak felel meg. Ez azt jelzi, hogy apo enzim esetében a nyíró jellegű doménmozgás (fehérjefluktuáció 40,1 %-a) dominánsabb a csukló jellegűnél (fehérjefluktuáció 30,3%-a), de utóbbi is fontos komponense a fehérjedinamikának. A D-ADP komplex esetén szintén a fentebb említett három mozgásforma határozza meg a kollektív mozgást, viszont itt az első módus csavarodó, a második csukló, a harmadik pedig nyíró doménmozgást ír le. Tehát a komplex rendszer dinamikájában a csavarodó doménmozgás (40,3%-a a teljes fehérjefluktuációnak) bizonyult dominánsnak, de a csukló jellegű mozgás (fehérjefluktuáció 24,1%-a) is meghatározó eleme a kollektív mozgásnak.



1. ábra A C α -atomok (A) nyíró (piros), (B) csukló (kék) és (C) csavarodó (zöld) irányú PCA módushoz tartozó komponens vektorai a fehérje 3 dimenziós, C α -reprezentációján.

Csuklópontok meghatározása. Az apo enzim esetében az $\alpha 7$ hélix C-domén felőli végén kettő (Val199, Ser202), a C-terminális előtti régióban – a nukleotid kötőhely közelében – három csuklópont (Gly372, Asn383, Thr393) működik. D-ADP kötődés hatására azonban lecsökken a

csuklópontok száma, egy-egy működő csuklópont marad az $\alpha 7$ hélixnél (Pro203) és a C-terminálisnál (Gly372), melyek közül az utóbbi dominánsá válik.



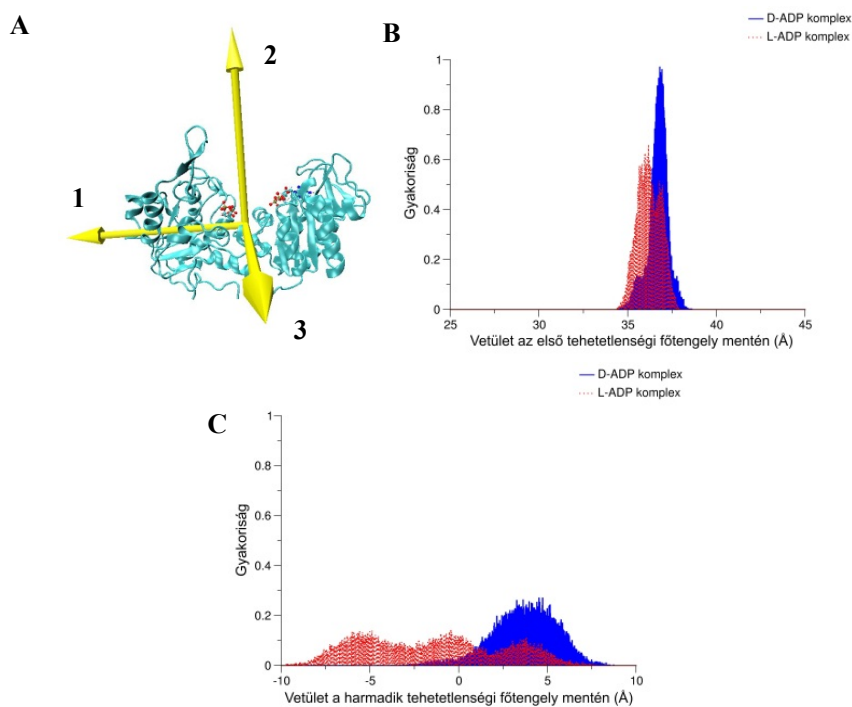
2. ábra A csuklópontok elhelyezkedése az (A) apo enzim és a (B) D-ADP komplex szerkezetében. A csuklópontként funkcionáló aminosavakat kék van der Waals gömbök, a két interdomén régiót piros szalag reprezentáció szemlélteti. A könnyebb összehasonlíthatóság érdekében a szubsztrátok nincsenek jelölve a komplex enzimben.

4.2. A D-/L-ADP - és D-/L-CDP komplexek dinamikai elemzése

A nukleotid kötődés jellemzése. A szimulációk szolgáltatott dinamikai adatok segítségével jóslatokat tettünk a különböző nukleobázisú (ADP, CDP) és kiralitású (D, L enantiomerek) nukleotidok kötődési affinitására vonatkozóan. Az eredmények azt sugallják, hogy a D- és L-ADP kötődési affinitása igen hasonló, valószínű az L-ADP valamelyest kisebb affinitással rendelkezik. Szimulációink során mindkét CDP enantiomer igen lazán kötődött a hPGK-hoz. Mind a D-, mind az L-bázis igen rövid idő alatt disszociált a hidrofób kötőzsebből. Emellett viszont foszfátláncuk mindvégig viszonylag szorosan kötődött a kötőhelyhez. A fluktuációs görbék is a bázisok mobilitásáról és a foszfátláncok rigiditásáról árulkodnak. A CDP nukleotidok nemkötő kölcsönhatási energiái szintén a gyenge kötődést bizonyítják. Mivel a CDP enantiomerek részlegesen disszociáltak a hPGK kötőzsebéből, ezen nukleotidok komplexeit nem vetettük alá további analíziseknek.

Az 1,3-BPG kötődés jellemzése D- és L-ADP jelenlétében. Az 1,3-BPG kontaktustávolság, fluktuációs és kölcsönhatási energia adatai arról árulkodnak, hogy a szubsztrát kötődési affinitása D-ADP jelenlétében kisebb, mint L-ADP jelenlétében. Szimulációs adataink alapján feltételezhető, hogy a D- és L-ADP foszfátláncok eltérő kötődési módja tehető felelőssé az 1,3-BPG affinitásában látott különbségért. Az eltérő orientáció következtében, L-ADP esetén a foszfátlánc 1,3-BPG-re kifejtett elektrosztatikus taszítása nem érvényesül olyan nagy mértékben, mint D-ADP esetén. Ezen hipotézis igazolása azonban további számolásokat igényelne.

Kollektív mozgások. A fehérjekonformációk gyakorisági eloszlásainak számításával és PCA analízis segítségével a szubsztrátkiralitás kollektív mozgásra gyakorolt hatását vizsgáltuk. A tehetetlenségi főtengelek projekciók gyakorisági eloszlásának ismeretében elmondható, hogy a D-ADP komplex mind a csukló, mind a nyíró irányú tehetetlenségi főtengelek mentén nagy rigiditással rendelkezik. Tehát a konformációs állapotok igen kis számát térképezi fel a rendszer a szimuláció során. A PCA analízis alapján a D-ADP komplex domináns kollektív mozgása a csavarodó jellegű doménmozgás (teljes fehérjefluktuáció 40,3%-a). Ez megmagyarázza a csukló és nyíró irányú mozgások beszűkülését, hiszen csavarodó doménmozgás esetén a domén tömegközéppontok távolsága csukló és nyíró irányban minimális mértékben változik.



3. ábra (A) A hPGK molekula három tehetetlenségi főtengele. **(B, C)** A domének tömegközéppontjait összekötő vektor **(B)** első és **(C)** harmadik tehetetlenségi főtengelekre eső vetületeinek gyakorisági eloszlásai a D-ADP - (kék) és L-ADP (piros) komplexekben. L-ADP komplexnél a konformációs eloszlás kiszélesedik.

Az L-ADP komplex esetében viszont a konformációs eloszlás mindkét, de legfőképpen a nyíró irányú tehetetlenségi főtengelek mentén erősen kiszélesedik. Ez egyértelműen az L-ADP komplex nagyfokú nyíró irányú flexibilitását jelzi. A fehérje nagyszámú konformációs állapotot vesz fel a szimuláció időtartama alatt. PCA módszert használva, hasonló eredményre jutottunk. L-ADP komplexnél az első PCA módus a nyírómozgásnak, míg a második módus a csuklómozgásnak felel meg. Mivel az első módus a teljes fehérjefluktuáció 80,7 %-át teszi ki, kijelenthetjük, hogy az L-

ADP komplexben a nyíró jellegű doménmozgás a domináns. Érdekes módon a csuklómozgás (teljes fluktuáció 7 %-a) csak nagyon kis mértékben vesz részt a kollektív mozgás kialakításában.

Lokális mozgások. Az L-ADP komplex nukleotid kötőhelye valamelyest merevebb, mint a D-ADP komplexben. Például a hidrofób kötőzseb, mely D-ADP kötődés hatására nagyfokú flexibilitásra tett szert, L-ADP komplexben olyan rigid, mint az apo enzim esetében. A foszfátkötőhely tekintetében a két nukleotid hasonló hatással van fehérjére: mindkét enantiomer csökkenti a foszfátkötő aminosavak flexibilitását. Ez a foszfátlánc hasonlóan szoros kötődését jelzi mindkét nukleotid esetében (bár ez a kötődés L-ADP esetében kis mértékben gyengébb).

Az intra- és interdomén mozgások korrelációi. A C_{α} elmozdulásokra számolt kereszt-korrelációs mátrixok hasonló mintázatot mutatnak a D- és L-ADP komplexekben. Az intradomén mozgásokat tekintve, a nukleotidkötő aminosavak mozgásai között figyelhetők meg nagyobb pozitív korrelációk. A D-ADP komplexben ezen korrelációk erőteljesebben jelentkeznek. A korrelációs analízis további fontos eredménye, hogy a D-ADP komplex C-doménjének ellentétes oldalain látott antikorrelációs mozgások, L-ADP komplexben nem jelentkeznek. Ez arra utal, hogy az L-ADP komplex doménmozgásaiban nincs csavarodó irányú komponens, amit a PCA analízis is bizonyít.

Az interdomén mozgások korrelációi is igen nagy hasonlóságot mutatnak a két rendszerben. A merev test szerű doménmozgásra utaló jelek mindkét komplexben megfigyelhetők, egyezésben eddigi eredményeinkkel.

Csuklópontok azonosítása. Mind a D-, mind az L-ADP komplex egy-egy csuklóponttal rendelkezik az $\alpha 7$ hélix C-domén felőli végén, ezek a Pro203 (D-ADP) és a Glu201 (L-ADP). A csuklópontok helyzete és a szögváltozás amplitúdója hasonló a két esetben, tehát a szubsztrát kiralitásának nincs jelentős befolyása a kötőhelytől távoli csuklópontra. Ezzel szemben a kötőhelyhez közeli, C-terminális előtti interdomén régióban az eltérő szubsztrátkiralitás erősen érezteti hatását. Míg a D-ADP komplexben egy fő csuklópont dominál a Gly372 aminosavnál, addig az L-ADP komplexben két kevésbé jelentős, kisebb amplitúdójú szögváltozással jellemezhető csuklópont jelentkezik, melyek az Ile370 és a Trp382.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

5.1. A szubsztrátkötődés hatásai

- az apo enzim kis amplitúdójú csuklómozgás egy teljes periódusát írja le 20 ns alatt, a D-ADP komplexben a csuklómozgás periódus ideje túlmutat a szimulációs időablakon
- apo enzimben a kollektív interdoménmozgás túlnyomóan nyíró és csukló jellegű mozgások keveréke, a D-ADP komplexben a kollektív interdoménmozgás viszont főként csavarodó és csukló jellegű mozgásokból tevődik össze
- az apo enzimben tapasztalt több, hasonló erősségű csuklópont helyett szubsztrátkötődés hatására egyetlen jól definiált, domináns csuklópont jelenik meg
- szubsztrátkötődés hatására a kollektív interdoménmozgás irányítottabbá válik
- míg az 1,3-BPG és a nukleobázis kötőhely flexibilisebbé, addig a foszfát- és ribóz kötőhely merevebbé válik szubsztrátkötődés hatására
- a lokális intradomén mozgások a szubsztrátok kötődésével korreláltabbakká válnak

5.2. A szubsztrátkiralitás hatásai

- a nukleotid analógok foszfátláncainak hasonló kötődési mechanizmusa tehető felelőssé a hPGK széleskörű nukleotid specificitásáért
- a katalitikus hatékonyságot feltehetően a nukleobázis fluktuációjának mértéke és hidrofób kölcsönhatásai befolyásolják
- a négy nukleotid kötődési affinitása növekvő sorrendben: D-CDP < L-CDP << L-ADP < D-ADP
- az L-ADP komplex – D-ADP komplexhez viszonyított – kisebb katalitikus hatékonyságának a kollektív interdoménmozgások nagy nyíró irányú flexibilitása lehet az oka
- a lokális intradomén mozgások korrelációi kifejezetebbek a D-ADP komplexben, mint L-ADP komplexben

- az enzim alacsony enantioszelektivitása az eltérő kiralitású nukleotidok hasonló kötődési módjával magyarázható
- a hatékony enzimaktivitás dinamikai körülményei a következők: (i) stabil nukleotidkötődés, (ii) nagy csukló jellegű interdomén mozgáskomponens, (iii) korreláló intra- és interdomén mozgások, (iv) kisszámú csuklópont
- a fenti dinamikai körülményeket monitorozva, eldönthető egy új gyógyszerjelölt nukleotid analógról, hogy az enzim hatékonyan képes-e foszforilálni azt

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1. **Palmai Z**, Perahia D, Lionne C, Fidy J, Balog E, Chaloin L. (2011) Ligand chirality effects on the dynamics of human 3-phosphoglycerate kinase: comparison between D- and L-nucleotides. *Arch Biochem Biophys*, 511: 88-100.
2. **Palmai Z**, Chaloin L, Lionne C, Fidy J, Perahia D, Balog E. (2009) Substrate binding modifies the hinge bending characteristics of human 3-phosphoglycerate kinase: a molecular dynamics study. *Proteins*, 77: 319-329.

Konferencia posztterek:

1. Influence of ligand chirality on the catalytic efficiency of human 3-phosphoglycerate kinase (Zoltan Palmai, David Perahia, Corinne Lionne, Judit Fidy, Erika Balog, Laurent Chaloin) - 55th Annual Meeting of the Biophysical Society, March 5-9 2011, Baltimore, Maryland, USA
2. Substrate binding directs the functional hinge bending motion of human 3-phosphoglycerate kinase (Erika Balog, Zoltan Palmai, Laurent Chaloin, Corinne Lionne, Judit Fidy, David Perahia) - PhD Tudományos Napok 2010, 2010. április 15-16. Semmelweis Egyetem, Budapest
3. A szubsztrát kötődés irányítottá teszi a humán foszfoglicerát kináz (PGK) funkcionális csuklómozgását (Pálmai Z., Chaloin L., Lionne C., Fidy J., Perahia D., Balog E.) – A magyar biofizika társaság XXIII. Kongresszusa, 2009. augusztus 23-26, Pécs
4. The influence of substrate binding on the functional hinge bending motion of human 3-phosphoglycerate kinase (Z. Palmai, L. Chaloin, C. Lionne, J. Fidy, D. Perahia, E. Balog) – Methods in Molecular Simulation Summer School 2009, 5-14 July 2009, Sheffield, UK
5. Interdomain interactions influence the subunit dynamics of PGK (Balog, E., Palmai, Z. and Fidy, J.) – Regional Biophysics Conference 21-25 August 2007 Balatonfüred, Hungary
6. The influence of interdomain interactions on intradomain motions in yeast

phosphoglycerate kinase (E. Balog, Z. Palmai, J. Fidy) – 6th EBSA & British Biophysical Society Congress July 14-18 2007, Imperial College London, UK

7. Interdomain interactions influence the subunit dynamics of PGK (Erika Balog, Zoltan Palmai, Judit Fidy) – Joint meeting of Hungarian and German Biophysicists, Time and space resolved methods in molecular biophysics May 17 – May 20, 2007 St Bonifatius Monastery, Hünfeld, Germany

