

4. FÉLÉVI BESZÁMOLÓ

Papp Eszter (eszter.papp@tk.elte.hu)

Statisztikus Fizika, Biológiai Fizika és Kvantumrendszerek Fizikája PhD program

Témavezető: Prof. Vattay Gábor

A dolgozat címe: Theory and Simulation of Anomalously High Conductance in Proteins

2022.06.01.

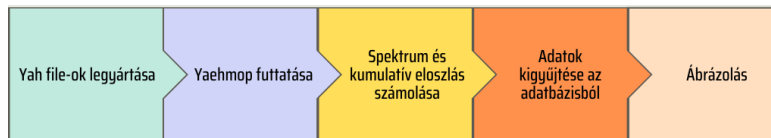
Kutatási tevékenység:

Ebben a félévben a kézirat befejezése mellett a Richter Gedeon Szerkezetkutatási Osztály Molekulamodellező csoportjának munkatársával dolgoztam együtt. Azt kezdtük el vizsgálni, hogy kis molekulák energiaszint statisztikája^[1] használható-e virtuális szűrés esetén.

Az energiaszintek különbségeinek (level spacing) kumulatív eloszlása szerint három csoportot különböztetünk meg:

- 1) Delokalizált állapot (fém)
- 2) Lokalizált állapot (szigetelő)
- 3) Kritikus állapot

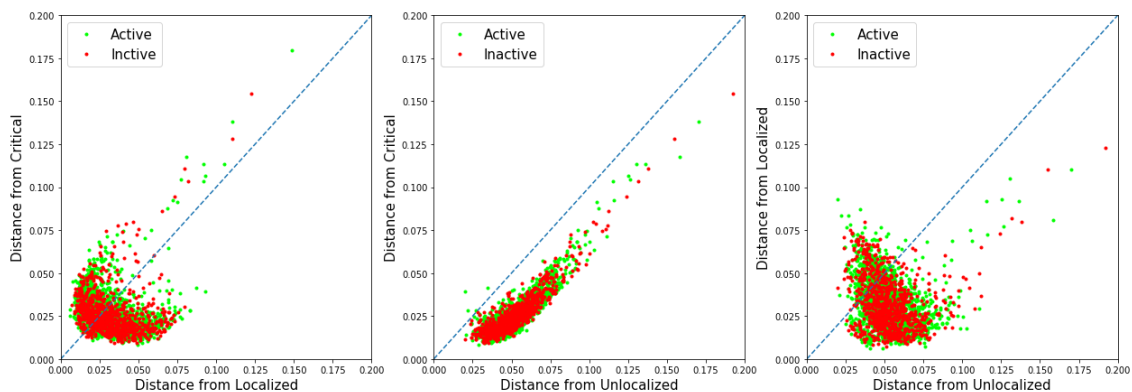
Minden esetben kiszámítottam az adott molekulák energiaszint különbségeinek kumulatív eloszlását és azok átlagos eltérését mindhárom csoporthoz tartozó kumulatív eloszlástól.



1. Az adatok feldolgozásának általános folyamatábrája

Elsőként egy olyan adatbázist használtam, amiben a következők voltak:

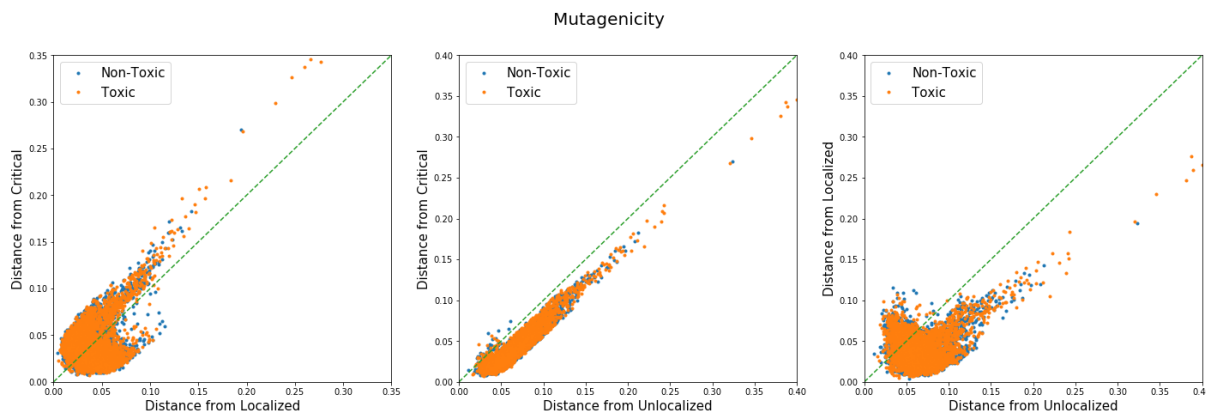
- Sigma-1 receptor szerkezete
- Receptorba dokkolt ~3000 kis molekula szerkezete
- Kis molekulák aktivitása, azonosítója, docking score-ja és egyéb kémiai jellemzőik



2. Sigma-1 receptorba dokkolt kis molekulák szintstatisztikájának átlagos eltérése a három féle eloszlástól

Mindegyik kis molekulára lefuttattam a kiterjesztett Hückel módszert használó Yaehmpo programcsomagot, aminek kimenetei overlap és Hamilton mátrixok. Ezekből spektrumot és energiaszint statisztikát számoltam, majd az aktivitás adatokat kigyűjtöttem az adatbázisból és ábrázoltam a kapottakat.

Mivel a kvantumos tulajdonságok általában a reaktivással hozhatók kapcsolatba, ezért az Ames Mutagenicity adatkészlet [2] segítségével a toxicitással kerestük a kapcsolatot. Az adatbázis ~6500 vegyületet tartalmazott.



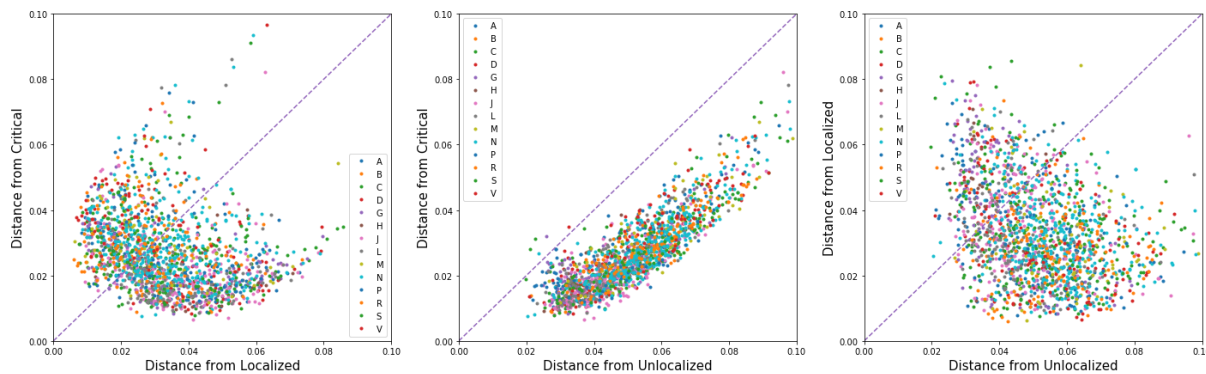
3. Toxicitás adatok kiértékelése

Aktív vegyületeket különböző csoportokba lehet sorolni aszerint, hogy milyen szerv(rendszer)en hatnak, milyen terápiás, farmakológiai és kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A gyógyszerhatóanyagokat öt különböző szinten osztályozzák, és így mindegyikhez rendelhető egy ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) kód.

A	Alimentary tract and metabolism (1st level, anatomical main group)
A10	Drugs used in diabetes (2nd level, therapeutic subgroup)
A10B	Blood glucose lowering drugs, excl. insulins (3rd level, pharmacological subgroup)
A10BA	Biguanides (4th level, chemical subgroup)
A10BA02	metformin (5th level, chemical substance)

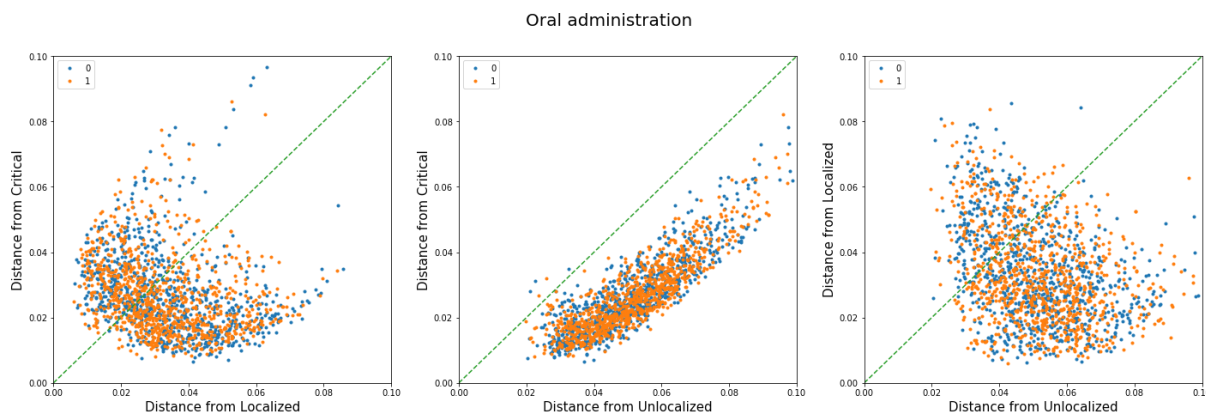
4. ATC kód példa

Az általunk használt adathalmaz ~1800 gyógyszerhatóanyagból állt, melyek legalább a fázis I. vizsgálatig eljutottak és a ChEMBL adatbázisban az ATC kód is meg volt adva. A kiértékelésnél az 1-es szintű ATC kódokat használtam.



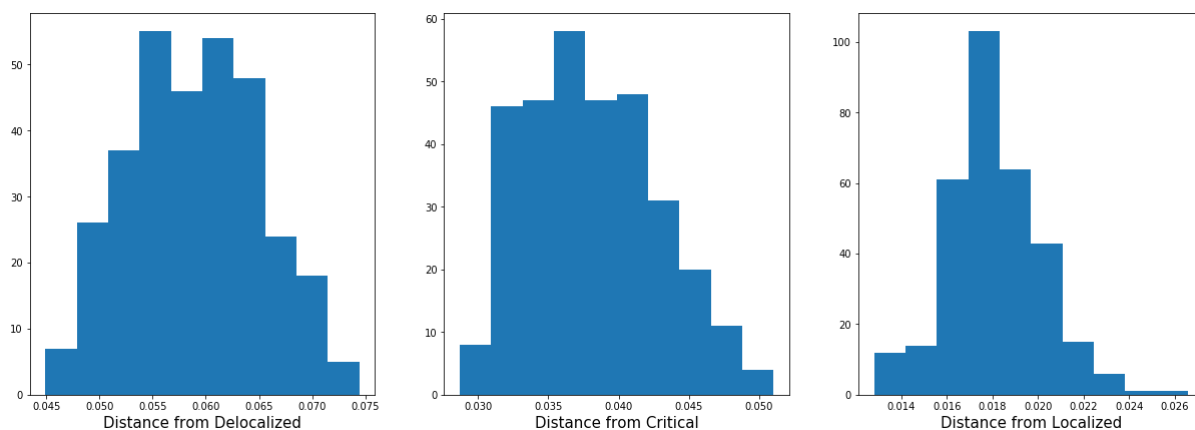
5. 1-es szintű ATC kódok és átlagos eltérések

Ezzel az adathalmazzal kapcsolatban azt is vizsgáltuk, hogy találunk-e eltérést a szájon át szedhető és másként alkalmazandó hatóanyagok között.



6. Adminisztráció összevetése az energiaszintek különbségének kumulatív eloszlásával

Látható, hogy az adatok egyik esetben sem váltak szét a keresett tulajdonságoknak (toxicitás, ATC kód, adminisztráció, aktivitás) megfelelően, így önmagában ez az eljárás még nem tudna segíteni a virtuális szűrést. Ráadásul sok esetben nem lehet egyértelműen meghatározni a ligandum konformációját a receptoron belül, ilyenkor a dokkolási kísérletekből több szerkezetet kapunk. Azt találtuk, hogy a konformáció változásával az energiaszintek különbségének kumulatív eloszlása is változik.



7. Hisztogramok 320 konformáció szintstatisztikájának átlagos eltéréseiből

Mindezekből az következik, hogy új kvantumos leírókat kell keresnünk az eddigiek tanulmányozása után. Ahol pedig releváns, ott a fehérje-ligandum kölcsönhatást jellemző leírók alkotása is célszerű.

Oktatási tevékenység:

- Fizika numerikus módszerei II. (gyakorlatvezető)

Tanulmányi tevékenység:

A félév során az alábbi kurzusokat végeztem el:

- Fullerének és szén nanocsövek (jeles)
- Arts & Science Műhely (jeles)

Továbbá részt veszek az ELTE Innovációs Központ által szervezett Kutatásmenedzsment tréningen.

Szakmai közéleti tevékenység:

- Kísérletek bemutatása az Atomcsillen
- ELTE TTK podcast műsorvezetése
- Együttműködés TTK-s médiatartalmak gyártásában

Publikációk:

Az előző beszámolómban említett cikk kéziratát májusban elkészítettem és elküldtem a csoport többi tagjának.

Hivatkozások:

- [1] Vattay, Gábor, et al. "Quantum criticality at the origin of life." *Journal of Physics: Conference Series*. Vol. 626. No. 1. IOP Publishing, 2015.
- [2] Guan, Davy, et al. "QSAR ligand dataset for modelling mutagenicity, genotoxicity, and rodent carcinogenicity." *Data in brief* 17 (2018): 876-884.