

Széles jelű NMR-spektroszkópia alkalmazása egyes rendezetlen fehér- jék hidratációjának vizsgálatára

MTA doktori értekezés tézisei

Dr. Bokor Mónika Zsuzsanna



HUN-REN Wigner Fizikai Kutatóközpont

Budapest, 2025.

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A vízmolekulák nagyon szoros kölcsönhatásban vannak a fehérjékkel, és tulajdonságaik a hidratációs héjban jelentősen különböznek a tömbvízétől. A víz erős befolyást tud kifejteni a feloldott fehérjékre hidrogénkötéseken, Coulomb-erőkön, és hidrofób erőkön keresztül (Laage et al. 2017, Kuntz & Kauzmann 1974). A leggyengébb fehérje–víz kölcsönhatás eredményezi a legalacsonyabb potenciálgátat a vízmolekulák mozgására nézve. A fehérjék (első) hidratációs héja oldatfázisban a külső fehérjefelszínnel kapcsolatban lévő vízmolekulákból áll (Persson et al. 2018).

A rendezetlen fehérjék (IDP-k) mozgékonyaságuk miatt nem jellemezhetők egyetlen idő-átlagolt térszerkezettel (Tompá P. 2002) ellentétben a globulárisakkal/rendezettekkel. A fuzzy fehérjekomplexeknek több szerkezeti alakjuk, vagy kötött állapotban dinamikus szerkezeti rendezetlenségük van (Tompá P. & Fuxreiter 2008). Gyakran fordulnak elő a természetben, melyeknél bizonyos mértékű flexibilitás kötés után is megfigyelhető (Fuxreiter 2020). Az 1:1 komplexek lehetnek tranziensek és permanensek is.

Az α -szinuklein fehérjéhez köthető a Parkinson-kór. A velejárási idegi amiloid aggregátumok, Lewy testek elsődlegesen ezekből állnak. A dominánsan kromoszóma eredetű Parkinson-kór ritka formái az A53T (Sachsenhauser et al. 2020), A30P (Ramis et al. 2019), és az E46K (Bokor et al. 2022) pontmutációkhoz kapcsolódnak. Az α -szinuklein oligomerek az amiloidok előzményei, és a közvetlen idegi összeköttetést romboló hatást okozhatnak (Choi et al. 2013).

A β_4 -timozin (β_4 T) kisméretű, majdnem minden emlős szövetben jelen lévő fehérje és sokféle biológiai aktivitása van, pl. gyorsítja sebgyógyulást. Rendezetlen moonlighting fehérje. Különböző partnerekhez kötődve sokféle fuzzy kölcsönhatásban vesz részt. A stabilin-2 transzmembrán receptorfehérje, szerepe lehet a bakteriális fertőzések elleni védekezésben. A β_4 T-nal alkotott komplexe a programozott sejthalál sejtfalásában érintett. A citoplazmadomén (CTD) a stabilin-2 fehérjének a karboxiláncvégen a 2484-2551 aminosav alkotta része, melynek mi a 2501-2551-es részét néztük. A β_4 T és a stabilin-2 CTD jelentősége, hogy gyenge fehérje-fehérje kölcsönhatás mellett fuzzy komplexet képeznek (Tantos et al. 2013a).

KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

Az α -szinuklein monomert, oligomert és amiloidot a (Bokor et al. 2022, Bokor et al. 2020b, Házy et al. 2011) cikkekben leírtak szerint állítottuk elő, a β_4 T-t, stabilin-2 CTD-t és 1:1 komplexüket pedig a (Bokor et al. 2020a, Tantos et al. 2013a) cikkek szerint.

Bruker AVANCE III NMR-pulzus spektrométeren, 82,4 MHz frekvencián készültek az ^1H NMR-mérések és az adatgyűjtés (Tompá P. et al. 2006, Csizmók et al. 2005). A mérések stabilitása jobb volt, mint $\pm 10^{-6}$ -od rész. A mágneses tér inhomogenitása 2 ppm volt. Az adatpontokhoz az NMR-jelek 50-es jel/zaj arány eléréséig voltak átlagolva. A mért fidek amplitúdóját normalizáltuk a 90° -os pulzus hosszára és a nukleáris szuszceptibilitás hőmérsékletfüggésére. A mérés időskálájára jellemző értékek: 2 μs -os pulzushossz, 10 μs -os spektrométer-holtidő, és néhány 100-1000 μs a mozgékony hidratációs víznek megfelelő fid hossza, tömbvíz esetén pedig ez mintegy 20 ms. A mozgékony protonhányadot (vízhányaddal arányos) közvetlenül mértük a fid-jel amplitúdóján keresztül. A fid-jel nulla időre való extrapolációja Gauss-függvények összegének illesztésével történt.

A fehérjéket 25 mg/ml, illetve 50 mg/ml koncentrációban, ultratiszta desztillált vízben oldottuk fel. A fehérje–víz határfelületre koncentráló kísérlet fagyasztással–olvasztással, vagyis lehűtással és lépésenkénti újra felmelegítéssel járó technológiából áll. A fid-jeleket minden egyes hőmérsékleten a hőmérsékleti egyensúly elérését követően vettük fel -70°C és $+25^\circ\text{C}$ között.

A mérések melegítés közben történtek, hogy elkerüljük a túlhűtés problémáját. A fehérjék minden esetben, szobahőmérsékletre történő újramelegítés után a hűtés előttivel egyező fid-jelet adtak, tehát nem történt változás a szerkezetükben, nem fordult elő hideg denaturáció. Egy mérési pont felvétele jellemzően 10 percet vett igénybe. Folyékony nitrogén felhasználásával, nyílt körű Janis-kriosztáttal szabályoztuk a hőmérsékletet, melynek pontossága és állandósága jobb volt, mint $\pm 1^\circ\text{C}$.

Oladási diagramokat (mozgékony víztartalom vs. hőmérséklet v. energia) mértünk ezzel a technikával. Az oladási diagram megadja, hogy adott hőmérsékleten, illetve potenciálját értéknél mennyi nem fagyott állapotú víz van a fehérje körül. A fehérjefelszín és a hidratációs víz közötti szoros kapcsolat elemzését az oldat állapotú fehérjerendszerekben mért kísérleti víztulajdonságok segítségével lehet megtenni (Martini et al. 2013).

ÉRTÉKELÉSI ELJÁRÁSOK

Modellmentes eljárást alkalmazva, közvetlen módon jellemeztük a fehérjéket. Az egyes mozgékony vízfrakciók megkülönböztetése a vízmolekulák (^1H -magok) mozgékonyságának különbözőségén alapul. Jelintenzitást lehet mérni a fid-jel $t = 0$ -ra extrapolált amplitúdójával (Tompá K. et al. 2012), ebből pedig a mozgékony hidratációs víznek az összes vízhez vett arányát lehet kiszámítani, ehhez a 0°C feletti fid-jelintenzitás szolgál 100%-os referenciapontként.

Többkomponensű rendszerben a fid-et külön frakciókra lehet bontani, melyekben a rezonáns atommagok mozgékonyasága eltérő lesz. A jég-, fehérje-, és a mozgékony vízprotonok fid-jel-komponense jól elkülönül (Csizmók et al. 2005). A fid lassan lecsengő komponensét leginkább a hidratációs vízben található a mozgékony ^1H magok hozzák létre.

Az olvadási diagramok méréséhez dimenziómentes egységeket használunk: normalizált fundamentális hőmérsékletet ($T_{\text{fn}} = T/273,15 \text{ K}$) vagy az ebből számolt hőmérsékleti energiával számolt potenciálgát-értéket és megolvadt mozgékony víz NMR-rel mért n_i mennyiségét (mennyiségének arányát az oldat teljes vízmennyiségéhez viszonyítva). Az olvadási diagram görbéjét formálisan sorfejtésként írjuk le, a köbös tagig elmenve. az adott hőmérsékleten, az aktuális potenciálgát-értéknél éppen mozgékonná váló vízmolekulák száma. A potenciálgát nagysága szerinti energia szükséges egységnyi hőmérséklet-változás hatására adott vízmennyiség mozgásba hozásához.

Az IDP-k és a globuláris fehérjék az olvadási diagramjuk alapján NMR-rel könnyen megkülönböztethetők egymástól (Bokor & Tantos 2024). Míg a globuláris fehérjék esetében a mozgékony hidratációs víz széles, gyakorlatilag az egész mozgékony vízre vonatkozó szakaszt átfogó hőmérséklet-tartományban állandó szintet mutat, az IDP-k estében a mozgékony víz mennyisége a növekvő hőmérséklettel állandóan növekszik (Bokor et al. 2022, Tompa K. et al. 2018, 2015, 2009, Rupley et al. 1983).

A fehérjemolekulák rendezett vagy rendezetlen állapotának mennyiségi leírására dinamikai jellemzők kerültek bevezetésre (Bokor et al. 2020b, Tompa et al. 2015). Ezek a heterogénen kötő határfelület aránya, heterogén a kötések minőségének szempontjából, a heterogén fehérje–víz kötések számaránya, és a heterogenitásmérték, így a szerkezeti rendezetlenség szintjét kísérletileg modellmentesen lehet mennyiségileg meghatározni (Tompa K. et al. 2019, 2018). Ezeket az informatív paramétereket a pontos és részletes adatok követelményét felállító olvadási diagramból lehet kinyerni. Az új megközelítés és formalizmus lehetővé teszi, hogy a fehérjék rendezetlen és/vagy oldószernek jobban kitett felszíni tartományairól, annak arányáról és a fehérje–víz kötések energiaviszonyairól is mennyiségi következtetéseket tudunk levonni az új megközelítés és formalizmus segítségével (Tompa K. et al. 2018).

TÉZISEK

1. Eredeti módszert alkalmaztam a fehérjeoldatok ^1H NMR spektroszkópiás mérésére, ennek értelmezésére, és ezzel a fehérjék rendezettségének és rendezetlenségének vizsgálatára. A módszer lényege a mozgékony hidrátvíz mennyiségének hőmérséklet, illetve az annak megfelelő

potenciálját-értékek függvényében történő mérése. Az így kapott olvadási diagrammok minőségi elemzésével a fehérjék rendezetlenségéről, másodlagos és harmadlagos szerkezetéről nyerünk információt.

2. A fehérjék hidratációját a ^1H NMR-rel mért olvadási diagramok által lehet megmérni, jellemezni (olvadási diagram: mozgékony hidratációs víz mennyisége a hőmérséklet függvényében). Elvégeztem a vad típusú, az A30P, az E46K, az A53T mutáns α -szinuklein monomereken, a vad és az A53T α -szinuklein oligomereken, amiloidokon, valamint a $\beta_4\text{T}$ -on, a stabilin-2 CTD-n, a $\beta_4\text{T}$ -stabilin-2 CTD komplexen kapott olvadási diagramok értelmezését és megállapítottam rajtuk a mozgékony hidratációs víz létesítette kötések mennyiségét.

3. Megállapítottam, hogy amikor egyedi fehérjéből felépül egy nagyobb, összetett fehérjekomplex vagy aggregátum (oligomer, amiloid), akkor ennek hidratációja, illetve az ezt leíró olvadási diagramja nem egyenlő a különálló fehérjekomponensek mozgékony hidratációinak vagy olvadási diagramjainak az összegével. Megmutattam, hogy az α -szinuklein oligomerek, -amiloidok mozgékony hidratációja nem állítható elő a -monomerek olvadási diagramjainak összegzésével, és a $\beta_4\text{T}$ -stabilin-2 CTD komplex olvadási görbéje sem egyenlő az alkotó fehérjék egyedi olvadási diagramjainak matematikai összegével.

4. Azonosítottam a másodlagos kötéstípusokat, melyeket a víz az oldott fehérjékkel a legkisebb hőmérséklet-tartományban létesít. Van der Waals típusú kölcsönhatásokat azonosítottam a mozgékony hidratációs víz első megjelenése után, ha lineárisan emelkedő olvadási diagramszakasz látható (E46K α -szinuklein monomer a legalacsonyabb hőmérsékleteknél). Azoknál a fehérjéknél, melyek a hőmérséklet függvényében lépcsős ugrást mutatnak a mozgékony hidratációs víz mennyiségében, annak megjelenésekor hidrogénkötések megjelenésére következtettem. Megfigyeléseim szerint a vad-típusú, az A30P, és az A53T mutáns α -szinuklein monomer, valamint az α -szinuklein oligomerek és -amiloidok, illetve a stabilin-2 CTD, a $\beta_4\text{T}$ -stabilin-2 CTD fehérjekomplex mutat a legalacsonyabb hőmérsékleteknél ilyen viselkedést.

5. Megállapítottam, hogy a legkisebb potenciáljátaknál megjelenő mozgékony hidratációs víz-hányad az α -szinuklein monomer változatokban minden lehetséges hidrogénkötést megvalósít a fehérjével. Az α -szinuklein monomerekhez és -oligomerekhez viszonyítva az -amiloidokon mért kis hidratációértékek oka kutatásaim szerint, hogy az amiloidszálak belsejében, az oldószerterben lévő vizet az ^1H NMR nem látja mozgékónynak. Megállapítottam, hogy a fehérjeoldalláncok mozgékonyasága a monomerekhez és az amiloidokhoz képest az α -szinuklein oligomerekben a legkorlátozottabb.

6. A mért olvadási diagramok alapján megmutattam, hogy a homogén energiaszétosztású fehérje–víz kötésekkel jellemzett potenciálgát-tartomány, vagyis a köbös olvadási diagramszakasz alatti potenciálgát-értékek mellett mérhető rész egyféle α -szinuklein oligomer jelenlétéhez köthető. Az α -szinuklein oligomerek felszíne általában a méretüktől függetlenül alapvetően egységes. Megállapítottam, hogy a korábbi, irodalomban közölt véleményekkel ellentétben a konstans olvadási diagramszakaszon nem detektálhatók különböző méretű α -szinuklein oligomerek.

7. Kiderítettem, hogy az oligomerek és amiloidok képződésekor a hidrofíli aminosavak jelentős része β -redőket alkot és a víz számára hozzáférhetetlenné válik. Ezek a polimerizáció során eltemetődő aminosavak alkotják az α -szinuklein oligomereket és az -amiloidokat összetartó szerkezeti részleteket. Meghatároztam a polimerizáció folyamata során képződő másodlagos szerkezeti részek közötti kötések energiatartományát. Az oligomereket és az amiloidokat összetartó kötések megállapításom szerint heterogén energiaszétosztásúak, és mennyiségileg a monomereket hidratáló mozgékony vízmolekulák felének felelnek meg.

8. Igazoltam, hogy az α -szinuklein amiloidok vízzel heterogén energiaszétosztással kölcsönható, védtelen végszegmensei rendezetlenek, míg központi hidrofób, kompakt, β -redőket alkotó szakaszai rendezettek.

9. Számításaim és a mérések szerint a β_4 T–stabilin-2 CTD fehérje-komplexet alkotó fehérjék szabad állapotukban összesen több mozgékony hidratációs vizet kötnek, mint a komplexben együtt, ami a komplex kialakulásának erős bizonyítéka. Megállapítottam, hogy a β_4 T–stabilin-2 CTD fehérjekomplex kialakulásakor fehérjemolekulánként 19(1) vízmolekula szabadul fel. Meghatároztam az 1:1 komplexet felépítő fehérjemolekulák közti kötések számát, mely ez utóbbival egyenlő.

10. Meghatároztam, hogy a β_4 Tt, stabilin-2 CTD-t és az 1:1 komplexüket hidratáló vízmolekulák az egyes fehérjéknél $5,8 \text{ kJ mol}^{-1}$, illetve a komplexüknél $5,7 \text{ kJ mol}^{-1}$ potenciálgát-értékénél válnak mozgékonyra, és a mennyiségük akkora, mintha minden elméletileg lehetséges hidrogénkötés megvalósulna. Ebből következően az egyes aminosav oldalláncoknak nincs eltemetett hidrogénkötőhelye. Értelmezésem szerint a fehérjék ennél a potenciálgát-tartománynál nyitott szerkezetűek és teljesen hidratáltak.

11. Megállapítottam, hogy a rendezetlen β_4 T és a stabilin-2 CTD kölcsönhatása esetén a HeR mennyiségi mértékkel jellemezhető heterogén energiaszétosztással kötő határfelület arányának az általános növekedésével jár, mely a fuzzy (bolyhos) kölcsönhatás tiszta esetének számít.

ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

- Bokor M**, Házy E, Tantos Á. (2022). Wide-line NMR melting diagrams, their thermodynamic interpretation, and secondary structure predictions for A30P and E46K α -synuclein. *ACS Omega*, **7**, 18323-18330. DOI: 10.1021/acsomega.2c00477; *impact factor*: 3,512
- Bokor M**, Tantos Á. (2021a). Protein–Protein Connections—Oligomer, Amyloid and Protein Complex—By Wide Line ^1H NMR. *Biomolecules*, **11**, 757. DOI: 10.3390/biom.11050757; *impact factor*: 5,88
- Bokor M**, Tantos Á. (2024). General characterization of properties of ordered and disordered proteins by wide-line ^1H NMR. *ACS Omega*, **9**, 23468-23475, DOI: 10.1021/acsomega.4c00517; *impact factor*: 4,1
- Bokor M**, Tantos Á, Mészáros A, Jenei B, Haminda R, Tompa P, Tompa K. (2020a). Molecular motions and interactions in aqueous solutions of thymosin- β , stabilin CTD and their 1:1 complex, studied by ^1H -NMR spectroscopy. *ChemPhysChem*, **21**, 1420-1428. DOI: 10.1002/cphc.202000264; *impact factor*: 2,85
- Bokor M**, Tantos Á, Tompa P, Han KH, Tompa K. (2020b). WT and A53T α -synuclein systems: melting diagram and its new interpretation. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 3997. DOI: 10.3390/ijms21113997; *impact factor*: 4,556
- Házy E, **Bokor M**, Kalmár L, Gelencsér A, Kamasa P, Han KH, Tompa K, Tompa P. (2011). Distinct hydration properties of wild-type and familial point mutant A53T of α -synuclein associated with Parkinson's disease. *Biophys. J.*, **101**, 2260-2266. DOI: 10.1016/j.bpj.2011.08.052; *impact factor*: 3,653
- Tantos A, Szabo B, Lang A, Varga Z, Tsylonok M, **Bokor M**, Verebelyi T, Kamasa P, Tompa K, Perczel A, Buday L, Lee SH, Choo Y, Han KH, Tompa P. (2013a). Multiple fuzzy interactions in the moonlighting function of thymosin- β . *Intrinsically Disordered Proteins*, **1**, e26204. DOI: 10.4161/idp.26204; *impact factor*: 1,7
- Tompa K, **Bokor M**, Tompa P. (2010b). Chapter 12. Hydration of intrinsically disordered proteins from wide-line NMR. Könyvben: Instrumental Analysis of Intrinsically Disordered Proteins: Assessing Structure and Conformation. Wiley Series in Protein and Peptide Science (Szerk.: Uversky VN, Longhi S.) John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 345-368. oldal. DOI: 10.1002/9780470602614.ch12
- Tompa K, **Bokor M**, Tompa P. (2012). Chapter 13. Wide-line NMR and protein hydration. Könyvben: Methods and Experimental Tools – Methods in Molecular Biology (Szerk.:

Uversky VN, Dunker AK.) Humana Press Inc., 895, 167-196. oldal. DOI: 10.1007/978-1-61779-927-3_13

Tompa K, **Bokor M**, Tompa P. (2018). The melting diagram of protein solutions and its thermodynamic interpretation. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 3571. DOI: 10.3390/ijms19113571; impact factor: 4,183

IRODALOMJEGYZÉK

Bokor M, Házy E, Tantos Á. (2022). Wide-line NMR melting diagrams, their thermodynamic interpretation, and secondary structure predictions for A30P and E46K α -synuclein. *ACS Omega*, **7**, 22, 18323–18330. DOI: 10.1021/acsomega.2c00477

Bokor M, Tantos Á. (2024) General characterization of properties of ordered and disordered proteins by wide-line ^1H NMR *ACS Omega*, **9**, 23468-23475. DOI: 10.1021/acsomega.4c00517

Bokor M, Tantos Á, Tompa P, Han KH, Tompa K. (2020b). WT and A53T α -synuclein systems: Melting Diagram and its new Interpretation. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 3997. DOI: 10.3390/ijms21113997

Choi BK, Choi MG, Kim JY, Yang Y, Lai Y, Kweon DH, Lee NK, Shin YK. (2013). Large α -synuclein oligomers inhibit neuronal SNARE-mediated vesicle docking. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 4087-4092. DOI: 10.1073/pnas.1218424110

Csizmók V, Bokor M, Bánki P, Klement É, Medzihradszky KF, Friedrich P, Tompa K, Tompa P. (2005). Primary contact sites in intrinsically unstructured proteins: The case of calpastatin and microtubule-associated protein 2. *Biochemistry*, **44**, 3955-3964. DOI: 10.1021/bi047817f

Fuxreiter M. (2020). Classifying the Binding Modes of Disordered Proteins. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 8615. DOI: 10.3390/ijms21228615

Házy E, Bokor M, Kalmár L, Gelencsér A, Kamasa P, Han KH, Tompa K, Tompa P. (2011). Distinct hydration properties of wild-type and familial point mutant A53T of α -synuclein associated with Parkinson's disease. *Biophys. J.*, **101**, 2260-2266. DOI: 10.1016/j.bpj.2011.08.052

Kuntz Jr. ID, Kauzmann W. (1974). Hydration of Proteins and Polypeptides. *Adv. Protein Chem.*, **28**, 239-345. DOI: 10.1016/S0065-3233(08)60232-6

Laage D, Elsaesser T, Hynes JT. (2017). Water Dynamics in the Hydration Shells of Biomolecules. *Chem. Rev.*, **117**, 10694-10725. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00765

Martini S, Bonechi C, Foletti A, Rossi C. (2013). Water-protein interactions: the secret of

- protein dynamics. *Sci. World J.*, **2013**, 138916. DOI: 10.1155/2013/138916
- Persson F, Söderhjelm P, Halle B. (2018). The geometry of protein hydration. *J. Chem. Phys.*, **148**, 215101. DOI: 10.1063/1.5026744
- Ramis R, Ortega-Castro J, Casasnovas R, Mariño, L, Vilanova B, Adrover M, Frau J. (2019). A coarse-grained molecular dynamics approach to the study of the intrinsically disordered protein α -synuclein. *J. Chem. Inf. Model.*, **59**, 1458-1471. DOI: 10.1021/acs.jcim.8b00921
- Rupley JA, Gratton E, Careri G. (1983). Water and globular proteins. *Trends Biol. Sci.*, **8**, 18-22. DOI: 10.1016/0968-0004(83)90063-4
- Sachsenhauser V, Deng X, Kim H, Jankovic M, Bardwell JCA. (2020). Yeast tripartite biosensors sensitive to protein stability and aggregation propensity. *ACS Chem. Biol.*, **15**, 1078-1088. DOI: 10.1021/acscchembio.0c00083
- Tantos A, Szabo B, Lang A, Varga Z, Tsylonok M, Bokor M, Verebelyi T, Kamasa P, Tompa K, Perczel A, Buday L, Lee SH, Choo Y, Han KH, Tompa P. (2013a). Multiple fuzzy interactions in the moonlighting function of thymosin- β_4 . *Intrinsically Disordered Proteins*, **1**, e26204. DOI: 10.4161/idp.26204
- Tompa K, Bánki P, Bokor M, Kamasa P, Lasanda G, Tompa P. (2009). Interfacial water at protein surfaces: wide-line NMR and DSC characterization of hydration in ubiquitin solutions. *Biophys. J.*, **96**, 2789-2798. DOI: 10.1016/j.bpj.2008.11.038 98
- Tompa K, Bokor M, Tompa P. (2012). Chapter 13. Wide-line NMR and protein hydration. *Könyvben: Methods and Experimental Tools – Methods in Molecular Biology* (Szerk.: Uversky VN, Dunker AK.) Humana Press Inc., **895**, 167-196. oldal. DOI: 10.1007/978-1-61779-927-3_13aa
- Tompa K, Bokor M, Tompa P. (2018). The melting diagram of protein solutions and its thermodynamic interpretation. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 3571. DOI: 10.3390/ijms19113571
- Tompa K, Bokor M, Tompa P. (2019). Globuláris szerkezetű fehérjék vizes oldatainak olvadási diagramja és termodinamikai értelmezésük. *Magyar Kémia Folyóirat*, **125**, 147-155. DOI: 10.24100/MKF.2019.04.147
- Tompa K, Bokor M, Verebelyi T, Tompa P. (2015). Water rotation barriers on protein molecular surfaces. *Chem. Phys.*, **448**, 15-25. DOI: 10.1016/j.chemphys.2014.12.008
- Tompa P. (2002). Intrinsically unstructured proteins. *Trends Biochem. Sci.*, **27**, 527-533. DOI: 10.1016/S0968-0004(02)02169-2
- Tompa P, Bánki P, Bokor M, Kamasa P, Kovács D, Lasanda G, Tompa K. (2006). Protein-water and protein-buffer interactions in the aqueous solution of an intrinsically unstructured plant dehydrin: NMR intensity and DSC aspects. *Biophys. J.*, **91**, 2243-2249.

DOI: 10.1529/biophysj.106.084723

Tompa P, Fuxreiter M. (2008). Fuzzy complexes: polymorphism and structural disorder in protein-protein energiát egyenlőnek tekintjükinteractions. *Trends Biochem. Sci.*, **33**, 2-8.

DOI: 10.1016/j.tibs.2007.10.003