

Celem projektu jest udoskonalenie opracowanego i rozwijanego w naszej grupie badawczej modelu gruboziarnistego UNRES białek (z ang. UNited RESidue) pod względem dokładności modelowanych struktur białek oraz zwiększenie jego zastosowań na modelowanie bardzo dużych układów białkowych, jak również uwzględnienie zmiany chiralności reszt aminokwasowych. Ten ostatni proces zachodzi wolno lecz ma istotne konsekwencje dla funkcjonowania organizmu człowieka; np. wywołana racemizacją kwasu asparaginowego degeneracja białka soczewki oka, α A-krystaliny, jest główną przyczyną zaćmy starczej.

Podejście gruboziarniste polega na podziale układu na dobrze zdefiniowane grupy (centra gruboziarniste), z których każda zawiera wiele atomów lecz jest rozpatrywana jako pojedynczy obiekt. Jest ono w naturalny sposób stosowane w praktyce życia codziennego. Przykładowo, mówimy o „ziarnku piasku” albo „ziarnie zboża”, niekoniecznie pamiętając o ich złożonej strukturze atomowej czy molekularnej. W modelu UNRES „ziarnami” są scalone łańcuchy boczne, będące centrami oddziaływań hydrofobowych, w których pośredniczy rozpuszczalnik, oraz polarne grupy peptydowe, będące centrami wiązań wodorowych. Dodatkowo, aby poprawnie oddawać giętkość łańcucha, która jest określona poprzez oddziaływania lokalne (między bliskimi sąsiadami) oraz kierunkowość oddziaływań między grupami peptydowymi, są obecne atomy węgla α (C^α). Tak znaczne uproszczenie (ze średnio 20 atomów na resztę do jedynie 2 centrów) powoduje skokowe zwiększenie możliwości modelowania struktury i dynamiki białek, co można porównać do różnicy między próbą obliczenia toru lotu rzuconego kamienia przy rozpatrywaniu ruchu każdego z jego atomów oraz obliczenia toru lotu kamienia traktowanego jako bryła sztywna podlegająca prawom Newtona. Równania ruchu dla modelu UNRES są bardziej skomplikowane z uwagi na występowanie punktów zakotwiczenia poza środkami mas centrów, co powoduje wzrost pamięci wymaganej do ich numerycznego rozwiązania z kwadratem długości łańcucha białkowego a dalej ograniczenie rozmiaru układu do ok. 1300 reszt aminokwasowych. W obecnym projekcie zamierzamy równania ruchu uprościć tak, żeby wymagana pamięć wzrastała liniowo z rozmiarem układu, eliminując przez to ograniczenie ze względu na rozmiar.

Zastosowanie modelu gruboziarnistego do badania zachowania układu wymaga zdefiniowania dla niego funkcji energii. W modelu UNRES wykorzystujemy w tym celu mechanikę statystyczną która, poprzez prawo rozkładu Boltzmanna, umożliwia uśrednienie energii względem szczegółów pomijanych w modelowaniu gruboziarnistym (np. położenia cząsteczek wody, położenia grup peptydowych względem atomów C^α , itp.). Taką funkcję energii określa się mianem *potencjału średniej siły*. Ponieważ centra gruboziarniste są elementami tego samego łańcucha polipeptydowego, uśrednianie nie jest zupełnie swobodne lecz zależy od położenia sąsiadów danej grupy. Dlatego funkcja energii nie może być wyrażona jako suma wkładów pochodzących od par centrów lecz zawiera mające bardzo istotne znaczenie wkłady korelacyjne. Wkłady te są niezbędne do opisu regularnych struktur białek: helis α oraz β -karktek. Formalizm matematyczny pola UNRES w naturalny sposób uwzględnia wkłady korelacyjne ponieważ potencjał średniej siły jest wyrażony przez kumulanty klastrowe Kubo, które opisują oddziaływania w obrębie poszczególnych części układu. Dzięki tej unikalnej właściwości UNRES jest stosowany z powodzeniem do przewidywania struktur białek oraz symulacji procesów biologicznych. Modelowane przy jego użyciu struktury są jednak ciągle średniej rozdzielczości.

Wyrażenia na kumulanty można wyprowadzić znając funkcję energii na poziomie pełnoatomowym. Wyprowadzając je należy uwzględnić pełną zależność energii od geometrii układu. Dopiero ostatnio opracowaliśmy teorię, która spełnia ten warunek. Wynika z niej m.in., że bardzo istotne do określenia geometrii łańcucha polipeptydowego potencjały torsyjne, opisujące uśrednioną energię obrotu wokół osi wiązań wirtualnych $C^\alpha \dots C^\alpha$, zależą nie tylko od kątów torsyjnych ale także od przyległych do nich kątów płaskich. Podobną zależność uzyskuje się dla wkładów korelacyjnych. Dlatego wprowadzenie nowych potencjałów powinno w istotny sposób poprawić jakość pola UNRES. Wykorzystując opracowany formalizm wprowadzimy również potencjały lokalne łańcuchów bocznych umożliwiające zmianę ich chiralności. W celu poprawy opisu orientacji i pakowania łańcuchów bocznych rozszerzymy model UNRES o atomy C^β oraz wprowadzimy więcej centrów oddziaływań dla płaskich łańcuchów bocznych: tryptofanu, fenyloalaniny i tyrozyny. Nowe potencjały sparujemy na podstawie obliczeń powierzchni energii układów modelujących odpowiednie fragmenty łańcuchów polipeptydowych a pole siłowe wykalibrujemy tak aby odtwarzało struktury i właściwości termodynamiczne wybranych białek treningowych. Zoptymalizowane pole siłowe zostanie przetestowane pod kątem odtwarzania struktur oraz właściwości termodynamicznych białek, włączając w to udział w eksperymentach Ogólnośrodowiskowej Krytycznej Oceny Techniki Przewidywania Struktur Białek (CASP; strona [www: predictioncenter.org](http://www.predictioncenter.org)).

W wyniku realizacji projektu przewidujemy istotną poprawę zdolności pola siłowego UNRES do opisu struktur białek, zarówno na poziomie globalnym jak i lokalnym oraz rozszerzenie zakresu jego zastosowań na bardzo duże układy oraz racemizację reszt aminokwasowych. Pakiet UNRES, będzie dostępny pod obecnym adresem www.unres.pl oraz w systemie PL-GRID. Wyniki badań prowadzonych w toku realizacji projektu zostaną również opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych oraz przedstawiane na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.