

Część komórek ludzkiego organizmu, aby prawidłowo pełnić swoje funkcje, musi reagować na dynamicznie zmieniające się środowisko. W tym celu wyposażone są wyspecjalizowane białka, pełniące funkcję receptorów, położone na ich powierzchni – w błonie komórkowej. Receptory membranowe pełnią wiele funkcji poprzez oddziaływanie z różnego rodzaju cząsteczkami, na przykład hormonami. Dlatego receptory membranowe odgrywają kluczową rolę w regulowaniu funkcjonowania wielu układów ludzkiego organizmu, m. in. nerwowego, wewnątrzwydzielniczego, odpornościowego czy sercowo-naczyniowego. Jednymi z naturalnych cząsteczek sygnałowych, które oddziałują z receptorami błonowymi, są peptydy syntezowane wewnątrz ludzkiego organizmu.

Ze względu na istotną rolę kompleksów receptorów membranowych z peptydami, są one przedmiotem intensywnych badań doświadczalnych i teoretycznych. Jedną z teoretycznych metod przewidywania struktury takich układów jest dokowanie molekularne. Polega ono na komputerowym przewidywaniu optymalnego położenia peptydu w miejscu wiążącym receptora białkowego. Jedną z istniejących metod jest stworzony przez nas serwer CABS-dock (<http://biocomp.chem.uw.edu.pl/CABSdock/>).

Podejście zastosowane w procedurze CABS-dock jest unikalne ze względu na możliwość modelowania dużych zmian konformacyjnych receptora podczas dokowania. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu uproszczonego modelu układu, w którym każdy aminokwas reprezentowany jest przez cztery (lub mniej, w zależności od aminokwasu) pseudo-atomy. Zastosowane uproszczenia umożliwiają bardziej efektywne prowadzenie obliczeń i zbadanie ogromnej liczby wygenerowanych modeli w celu wybrania spośród nich najlepszych.

Niestety, w obecnej wersji metoda CABS-dock nie pozwala na modelowanie oddziaływań receptorów membranowych z peptydami. Celem niniejszego projektu jest rozszerzenie metody CABS-dock o elementy konieczne do skutecznego przewidywania struktur tego rodzaju kompleksów. W tym celu zostanie stworzony i zoptymalizowany uproszczony model błony komórkowej, kompatybilny z modelem CABS. Ponieważ błona komórkowa jest szczególnym ośrodkiem, silnie wpływającym na zachowanie zanurzonych w niej struktur, dotychczasowa metoda dokowania musi zostać dostosowana do jej obecności w układzie. Będzie to obejmowało między innymi stworzenie metody automatycznego umieszczenia receptora w błonie komórkowej z zachowaniem jego odpowiedniej orientacji oraz losowanie startowych położenia peptydów po odpowiedniej stronie („zewnątrzkomórkowej” lub „wewnątrzkomórkowej”) błony.

W ramach projektu zostanie również przeprowadzone badanie wybranych interesujących przykładów z zakresu fizjologii komórki i medycyny. Dodatkowo, analizie zostaną również poddane przypadki interesujące z punktu widzenia projektowania leków – potencjalne receptory-cele leków peptydowych oraz kandydaci na ich ligandy.

Podstawowym wynikiem projektu będzie oprogramowanie do molekularnego dokowania peptydów do białek membranowych, które pozwoli na wydajne modelowanie ich kompleksów. Ze względu na unikalnie wysoką wydajność planowanej metody w zakresie modelowania dużych zmian konformacyjnych w trakcie dokowania oraz duży potencjał peptydów jako potencjalnych leków łączących się z białkami membranowymi spodziewamy się, że wyniki tego projektu mogą mieć duże znaczenie dla podstawowych badań biomedycznych oraz dla projektowania leków.