

Populnonaukowe streszczenie projektu

Wraz z postępem technologii komputerowych w ostatnich dziesięcioleciach znaczenie metod modelowania w dyscyplinach biologicznych wzrosło na szeroką skalę. O ile wcześniej modelowanie było postrzegane jako niemal dekoracyjny dodatek do eksperymentu lub jako abstrakcja daleka od rzeczywistości, w dzisiejszych czasach trudno jest przecenić wagę modelowania. Jakże są powody używania modeli zamiast przeprowadzania eksperymentu? Przede wszystkim studia teoretyczne są zazwyczaj znacznie szybsze i tańsze do przeprowadzenia. To jednak nie wystarczyłoby, aby przekonać eksperymentatorów do wspólnej pracy z teoretykami, ponieważ jakość wyników eksperymentów jest zawsze istotniejsza od takich praktycznych aspektów jak spędzony czas i wydatki. Tym co czyni modelowanie atrakcyjnym, jest zupełnie nowy pogląd na problem naukowy niemożliwy do osiągnięcia w eksperymentach. Wiele eksperymentów dotyczy uśrednionych wielkości i nie jest w stanie podać szczegółów wyjaśniających obserwacje. Wyobraźcie sobie ruchy dżdżownicy na ziemi: obserwując je raz na minutę i rysując linię łączącą punkty, w których była obserwowana dżdżownica, można dojść do wniosku, że poruszała się po linii prostej. W rzeczywistości jednak nigdy nie poruszała się prosto! W eksperymencie często widzimy "prostą", a nie "rzeczywistą" naturę zjawisk, ponieważ możliwe do wykonania skale czasu obserwacji i/lub użycia narzędzi, zapewniając nam uśrednione ilości, nie pozwalają nam na to żeby widzieć szczegóły procesu. Zamiast tego można modelować ruch dżdżownicy za pomocą fizykochemicznych charakterystyk podłoża i wiedzy o anatomii robaka. Taki model może opisać, wyjaśnić i przewidzieć jego ruchy.

Celem tego projektu jest zastosowanie metod modelowania w celu scharakteryzowania biologicznie istotnych procesów zachodzących w przestrzeni międzykomórkowej, która jest nazywana macierzą zewnątrzkomórkową (MZ). Ta przestrzeń może być postrzegana jako zbiornik pełen różnorodnych prostych cząsteczek organicznych i biomakromolekuł: białek, węglowodanów, wody, jonów itd. Wiele zachodzących tam procesów określa zachowanie komórki, a w konsekwencji steruje losem i zdrowiem całego organizmu. Zrozumienie tego, co dzieje się w MZ, jest kluczowe dla podstawowej wiedzy z zakresu biologii i znalezienia nowych sposobów leczenia chorób powstałych w wyniku zakłóceń w tych procesach. W naszej pracy jesteśmy szczególnie zainteresowani wyjaśnieniem mechanizmów molekularnych, w których białka i glikoaminoglikany (GAGi), specjalna klasa węglowodanów, biorą udział w różnorodnych procesach leżących u podstaw zjawisk regeneracji tkanek i uczestniczą w ciężkich patologich, takich jak nowotwory lub choroba Alzheimera. Istnieje wiele metod obliczeniowych używanych do symulacji układów z białkami, jednak do modelowania systemów z GAGami stosuje się zdecydowanie mniej standardowe narzędzia, co sprawia, że ich analiza teoretyczna jest znacząco trudniejsza. Wcześniej wykazaliśmy sukces w stosowaniu kilku metod obliczeniowych, przede wszystkim dokowania molekularnego i dynamiki molekularnej dla tych układów. Dokowanie molekularne przewiduje wzajemne położenie oddziałujących ze sobą cząsteczek, jeśli struktury kompleksów złożone z tych molekuł, nie są dostępne eksperymentalnie, co pozwala otrzymać model kompleksu, jego „zdjęcie” w momencie oddziaływania między kilkoma cząsteczkami. Zazwyczaj nie pozwala to w pełni zrozumieć, co dokładnie dzieje się w układzie. Dynamika molekularna natomiast pozwala na obserwację ruchów atomowych układu w czasie w oparciu o wiedzę o jego początkowych współrzędnych uzyskanych z eksperymentu lub z dokowania molekularnego i wiedząc, jakie siły działają między atomami. W projekcie, będziemy głównie korzystać z dokowania molekularnego i dynamiki molekularnej, aby przeanalizować oddziaływania między GAGami a *i*) poszczególnymi białkami (integryny, anastelina, sklerostyna, proteazy katepsyny) zaangażowanymi w procesach regeneracji tkanek; *ii*) lekami: takie oddziaływania mogą mieć decydujący wpływ na ich skuteczność w organizmie; *iii*) jonami, które również przyczyniają się do złożoności układów zawierających GAGi, zmieniając siłę ich oddziaływań; *iv*) peptydami przeciwdrobnoustrojowymi, substancjami, które poprzez oddziaływanie z błoną bakteryjną mogłyby zostać użyte do leczenia różnorodnych infekcji. Ponadto, zamierzamy przezwyciężyć jedno z najtrudniejszych ograniczeń w analizie teoretycznej systemów zawierających GAGi, pochodzące z ich rozmiarów i skal czasowych procesów, które analizujemy. Możliwe to będzie poprzez stworzenie modelu gruboziarnistego: w tym modelu przybliżenia są dokonywane w celu śledzenia ruchów kilku cząsteczek jako całości zamiast obliczania trajektorii dla wszystkich atomów. Takie podejście zmniejsza koszty obliczeniowe modelowania szczególnie dużych systemów i pozwala na badania w dłuższych skalach czasowych, będąc użyteczne do modelowania takich procesów w MZ jak agregację białek i tworzenie wielocząsteczkowych kompleksów. Wyniki, których spodziewamy się w tym pięcioletnim projekcie dla nowego zespołu badawczego, przyczynią się do uzupełnienia ogólnej wiedzy o funkcjonowanie konkretnych układów wielocząsteczkowych w MZ. Opracowanie nowych metod pomoże stworzyć odpowiednie podejście, które będzie skuteczniejsze w modelowaniu tych układów. Ta wiedza i te narzędzia z kolei mogą mieć wielkie znaczenie dla studiów na poziomie molekularnym w dziedzinie medycyny regeneracyjnej, w tym z perspektywy tworzenia innowacyjnych pomysłów na praktyczne zastosowania medyczne.