

Funkcja białka zazwyczaj wynika z jego struktury przestrzennej. Jednak około 33% białek eukariotycznych nie posiada dobrze określonej struktury w dużych segmentach swoich sekwencji. Są to białka wewnętrznie (lub natywnie) nieuporządkowane (IDP od intrinsically disordered proteins). Mimo braku stacjonarnej struktury białka te odgrywają ważne role w komórce. IDP mają mniej aminokwasów hydrofobowych niż białka ustrukturyzowane i mogą tworzyć kompleksy z różnymi partnerami. Celem projektu jest systematyczne zbadanie ważnych przykładów IDP i wypracowanie nowych metod dynamiki molekularnej (MD) do ich analizy. Wgląd w zachowanie się biomolekuł można uzyskać prowadząc pełnoatomowe symulacje MD lub rozwiązując równania ruchu dla efektywnych cząstek (np. jedna na reziduum) reprezentujących molekuły w opisie gruboziarnistym. Modele gruboziarniste eliminują szczegóły opisu, które nie powinny być ważne w długotrwałych procesach zmian konformacyjnych i pozwalają na znaczne wydłużenie czasu ewolucji i badanie większych układów.

IDP badano pełnoatomowo, ale modele gruboziarniste są dopiero rozwijane. Niedawno uogólniliśmy gruboziarnisty opis białek ustrukturyzowanych na przykład IDP. W efektywnym modelu białek ustrukturyzowanych opartym na węglach alfa wprowadza się oddziaływania kontaktowe pomiędzy parami reziduów, które są związane w stanie natywnym. Obecność kontaktu natywnego określa się na podstawie kryterium związanego z istnieniem przekrywania się efektywnych kul związanych z ciężkimi atomami. Dla IDP idea kontaktów jest nadal właściwa, ale trzeba je definiować dynamicznie, wprowadzając charakterystyczne specyficzne odległości (i kierunki), przy których kontakt może się pojawić przez np. oddziaływania łańcuchów bocznych. Nasz model daje poprawne wyniki dotyczące uśrednionych parametrów geometrycznych różnych IDP, jak poliglutamina, ale planujemy rozwijać go dalej i wprowadzić konieczne ulepszenia, w tym zwłaszcza w kontekście agregacji.

Planujemy przeprowadzić systematyczne badania pojedynczo- wielo-łańcuchowych IDP poprzez kombinację metod gruboziarnistych i pełnoatomowych (z różnymi polami siłowymi) żeby zrozumieć mechanizmy agregacji i tendencje do tworzenia czasowych struktur drugorzędowych. Skupimy się na białkach związanych albo z chorobami neurodegeneracyjnymi (alfa-synukleina, białko tau) albo z konsolidacją pamięci (hCPEB3, Orb2). Ostatecznym celem badań z modelem gruboziarnistym są układy wielu IDP. Przykładem takich układów jest gluten (składnik chleba). Istnieją doświadczenia nad reologią glutenu, ale nie ma prac symulacyjnych i stąd nie ma rozumienia glutenu na poziomie molekularnym. Zamierzamy je dostarczyć.

Innym przykładem układów o wielu IDP są krople białkowe. Krople pojawiają się w warunkach dużej koncentracji poprzez separację ciecz-ciecz. Wynika z tego kompartmentalizacja na tzw. bezmembranowe organelle, które są konieczne do organizacji wielu procesów życiowych. Są to np. ciała stresowe, inflamasomy, kompleksy sygnalizujące i nukleole (wewnątrz jąder), w których tworzą się rybosomy. Krople tworzy duża liczba molekuł i stąd są słabo zbadane teoretycznie. Krople w komórce zazwyczaj zawierają IDP i kwasy nukleinowe ale w doświadczeniach *in vitro* są również krople złożone z jednego rodzaju IDP: białka tau lub hCPEB3. Planujemy zrozumieć ten prostszy rodzaj kropli poprzez gruboziarnistą MD we współpracy z biologami w Madrycie. Planujemy wyznaczyć krzywe współistnienia, obliczyć parametry cieczowe (napiecie powierzchniowe, lepkość), i wyjaśnić różnice we właściwościach kropli zbudowanych z różnych IDP.