

Opracowanie nowej metody dokowania białko-białko w oparciu o giętkie dokowanie krótkich fragmentów peptydowych.

Procesy fizjologiczne w komórkach żywych są rygorystycznie kontrolowane poprzez wysoko specyficzne, zależne od kontekstu oddziaływania fizyczne, które silnie zależą od komunikacji pomiędzy oddziałującymi partnerami i ich otoczeniem. Białka, z pomiędzy pozostałych elementów komórki, najlepiej zaadaptowały się do funkcjonowania w grupach, jako że potrafią wykrywać, łączyć i pośredniczyć w oddziaływaniach z praktycznie wszystkimi typami biocząsteczek (kwasami nukleinowymi, tłuszczami, cukrami, itp.). Opracowanie wiarygodnej metody charakteryzacji kompleksów białkowych jest jednym z najbardziej wyczekiwanych odkryć, gdyż będzie miało znaczący wpływ, zarówno wprost jak i pośrednio, na wiele gałęzi gospodarki, nauki, medycyny i innych. W pierwszym rzędzie skorzysta przemysł farmaceutyczny, gdzie do projektowania wysoce specyficznych leków znajomość struktury białka – celu dla leku, jest bardzo często niezbędna.

Problem dokowania białek został pierwotnie sformułowany, aby odpowiedzieć na pytanie, jak przewidzieć strukturę kompleksu białkowego, znając jedynie struktury jego izolowanych komponentów[1]. Pomimo znaczącego postępu jaki dokonał się w tej dziedzinie w ciągu ostatnich czterech dekad, to na oryginalne pytanie wciąż nie udzielono satysfakcjonującej odpowiedzi. Testy przeprowadzone na reprezentatywnych zbiorach znanych struktur kompleksów białkowych pokazały, że nawet najlepsze metody dokowania białko-białko, potrafią jednoznacznie wskazać właściwe rozwiązanie jedynie dla 10% przypadków[2]. Powodem tego może być fakt, że większość popularnych metod dokowania białko-białko traktuje białka jako bryły sztywne wzbogacone w bardzo niewielkim stopniu o giętkość, ograniczoną dodatkowo zazwyczaj tylko do grup bocznych.

Głównym celem projektu jest opracowanie nowej metody dokowania białko-białko, która zmierzy się z problemem giętkości białek w niespotykanej do tej pory skali. Metoda pozwoli na arbitralnie duże zmiany konformacyjne pomiędzy związaną i swobodną formą białka i to zarówno w obszarze grup bocznych, ale również łańcucha głównego (łącznie z ruchem całych poddomen). Celem opracowania metody jest jakościowy przeskok nad popularnymi obecnie metodami dokowania białko-białko, w szczególności dla układów, w których następuje duża zmiana konformacji podczas formowania kompleksu. Modelowanie komputerowe tak dużych układów molekularnych możliwe jest jedynie po istotnym zredukowaniu liczby jego stopni swobody. Z tego powodu nowa metoda będzie oparta na gruboziarnistym modelu białek CABS [3].

Nowa metoda dokowania opierać się będzie o założenie, że dokowanie białko-białko może być zrealizowane za pomocą giętkiego dokowania peptydów wyciętych z powierzchni molekularnej cząsteczki białka. W celu sprawdzenia tej tezy, opracowany protokół dokowania białko-białko zostanie zaprojektowany i zaimplementowany w postaci aplikacji komputerowej. Metoda będzie wykorzystywać pakiet CABSdock do dokowania peptydów do białek[4]. Końcowym celem projektu będzie uruchomienie i udostępnienie serwisu www służącego do automatycznego przewidywania struktur kompleksów białko-białko.

Literatura:

1. Wodak SJ, Janin J (1978) Computer analysis of protein-protein interaction. *J Mol Biol* 124:323–342 . doi: 10.1016/0022-2836(78)90302-9
2. Huang S-Y (2015) Exploring the potential of global protein-protein docking: an overview and critical assessment of current programs for automatic ab initio docking. *Drug Discov Today* 20:969–977 . doi: 10.1016/j.drudis.2015.03.007
3. Kolinski A (2004) Protein modeling and structure prediction with a reduced representation. *Acta Biochim Pol* 51:349–71 . doi: 035001349
4. Kurcinski M, Jamroz M, Blaszczyk M, et al (2015) CABS-dock web server for the flexible docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site. *Nucleic Acids Res* 43:W419–W424 . doi: 10.1093/nar/gkv456