

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Białka to jedne z najważniejszych biologicznie czynnych związków chemicznych, które pełnią szereg funkcji w organizmach żywych: budulcowe, magazynujące, transportujące, enzymatyczne czy regulacyjne. Jednakże, aby białka mogły wydajnie pełnić swoją rolę, muszą posiadać prawidłową strukturę, której znajomość jest zazwyczaj niezbędna do prowadzenia badań naukowych. Oprócz metod eksperymentalnych, białka można badać także przy użyciu metod komputerowych, które często okazują się znacznie tańsze i umożliwiają badanie zjawisk na poziomie niedostępnym dla metod doświadczalnych. Z tego powodu, celem projektu jest rozszerzenie i udoskonalenie istniejących pól siłowych i wykorzystanie ich do zbadania roli wiązań disulfidowych w białkach. Wiązania disulfidowe są powszechne i występują u ponad 23% białek zdeponowanych w bazie struktur białkowych, ale ich funkcja u większości z białek i peptydów nie jest do końca poznana. Przez długi czas uważano, że wiązania disulfidowe pełnią jedynie funkcję stabilizacyjną, lecz wraz z rozwojem nauki poznano, że często ich funkcja jest zupełnie inna, a czasami ich obecność może wręcz obniżać stabilność białka. Dla przykładu, wiele toksyn posiada wiązania disulfidowe, których główną funkcją jest utrudnienie strawienia przez organizm, na który mają oddziaływać. W przypadku wielu peptydów, ligandów receptorów, wiązania disulfidowe są konieczne do usztywnienia łańcucha i nadania białku odpowiedniego kształtu – jedynie takie cząsteczki mogą się związać z receptorem i być aktywne. Okryto także, że w niektórych przypadkach wiązania disulfidowe są niezbędne do otrzymania poprawnej struktury oligomerycznej białek, a ich tworzenie i zrywanie może być wykorzystywane do regulacji cykli biochemicznych.

Ze względu na ograniczone zasoby obliczeniowe, które obecnie nie pozwalają na symulowanie dużych układów biologicznych w wystarczająco długim przedziale czasowym, analizowane układy często rozpatruje się na poziomie gruboziarnistym. W przypadku takich metod naturalnym podejściem jest zgrupowanie atomów tworzących podjednostkę polimeru, jakim są białka, w jedno lub kilka centrów oddziaływań. Takie podejście umożliwia ograniczenie liczby koniecznych do wykonania obliczeń, co znacząco zwiększa możliwości przeprowadzanych symulacji. Natomiast połączenie metod gruboziarnistych i pełnoatomowych umożliwia nie tylko wzajemną weryfikację uzyskanych wyników, ale także możliwość rozpatrywania podejmowanych zagadnień badawczych zarówno w skali molekuł, jak i poszczególnych atomów zapewniając pełniejsze zrozumienie badanych zjawisk. W ramach projektu zostaną wykorzystane obie metody, rozszerzone i zoptymalizowane pod kątem możliwości symulowania zrywania i tworzenia wiązań disulfidowych (możliwość ta obecnie nie występuje w zdecydowanej większości pól siłowych), do zbadania roli wiązań disulfidowych w wybranych białkach, takich jak rybonukleaza A oraz białka transportujące lipidy (LTP). Białka LTP posiadają cztery wiązania disulfidowe i występują u wielu roślin. Jednakże pomimo podobnej sekwencji i struktury ich funkcje, wykorzystanie i działanie na organizmy żywe się różni. Dla przykładu białka pszeniczne są najbardziej alergenne i uważane są za główną przyczynę tzw. astmy piekarzy, a białka jęczmieńne z kolei są wykorzystywane do zwiększenia stabilności piany w piwie.

Ze względu na wyjątkowe skomplikowanie problemu zwijania białek, które jest bardzo czasochłonne i kosztowne obliczeniowo nawet przy użyciu metod gruboziarnistych, oprócz standardowych symulacji dynamiki molekularnej oraz dynamiki molekularnej z wymianą replik, wykorzystana zostanie technika sterowanej dynamiki molekularnej, która umożliwia badanie ścieżki rozwijania w sposób kontrolowany przy użyciu mniejszych zasobów komputerowych. Dodatkowo badanie ścieżek rozwijania pozwoli na poznanie najbardziej stabilnych i najbardziej labilnych fragmentów białka co jest kluczowe do poznania mechanizmów ich funkcjonowania. Wykonane symulacje pozwolą na poznanie molekularnych przyczyn występujących różnic między białkami LTP oraz określą precyzyjnie rolę poszczególnych wiązań disulfidowych, obecność stabilnych struktur przejściowych oraz mechanizmy zwijania i rozwijania. Wyniki te mogą zostać wykorzystane do projektowania białek posiadających wiązania disulfidowe lub mostki innego rodzaju w medycynie i przemyśle.