

W określonych warunkach białka mogą przejść transformację strukturalną, prowadzącą do powstania regularnych struktur, które bardzo się różnią od swoich funkcjonalnych form natywnych. Wiele z tych nieprawidłowo zwiniętych białek może ulegać agregacji tworząc duże nierozpuszczalne włókniste struktury. Takie agregaty molekularne mogą powodować różnorodne skutki w żywych komórkach, w niektórych przypadkach powodując poważne choroby, w tym choroby neurodegeneracyjne i metaboliczne.

Molekularne mechanizmy samoorganizacji włókien i agregacji białek nie są w pełni poznane. Dane strukturalne są trudne do zebrania metodami eksperymentalnymi, a uzyskane dane często są nieprecyzyjne i niekompletne. Z drugiej strony, wykorzystanie metod teoretycznych, w tym klasycznych technik modelowania molekularnego, jak dotąd nie pozwala na modelowanie wyjątkowo długiego czasu formowania włókien jak i tak dużych rozmiarów układów molekularnych, które wymagają symulacji. W tym kontekście konieczne jest opracowanie nowej strategii modelowania zdolnej do symulacji całego procesu składania włókien i pozwalającej na lepszą interpretację danych eksperymentalnych. Nie można nie doceniać znaczenia nowych, wydajniejszych technik modelowania.

W tym projekcie opracujemy nowy protokół modelowania wielo-skalowego, który umożliwi szybkie symulacje komputerowe procesu składania włókien amyloidowych, oraz przewidywanie nie tylko struktur dojrzałych włókien, ale także struktur pośrednich, powstających podczas procesu agregacji. Wstępne badania wykazały, że planowane zadania badawcze są możliwe do zrealizowania, a oczekiwane wyniki powinny znacząco przyczynić się do głębszego zrozumienia struktur i funkcji biologicznych tych ogromnych kompleksów molekularnych utworzonych przez nieprawidłowo sfałdowane białka lub peptydy.

Nowa procedura obliczeniowa rozpocznie się od serii bardzo wydajnych, grubo-ziarnistych symulacji dokowania molekularnego łańcuchów peptydowych, prowadzących do tworzenia struktur protofilamentów. Wykorzystanie modelowania grubo-ziarnistego pozwoli na badania obliczeniowe znacznie większych układów molekularnych niż jest to obecnie możliwe w przypadku klasycznych metod dynamiki molekularnej. Duża liczba powstałych grubo-ziarnistych struktur złożonych z dużej liczby monomerów zostanie odpowiednio poklastrowana, a centralne struktury klastrów zostaną odbudowane do reprezentacji pełno-atomowej i ich geometria zostanie zoptymalizowana za pomocą symulacji dynamiki molekularnej. Otrzymane modele protofilamentów posłużą do budowy finalnych modeli włókien amyloidowych.

Nowa metoda modelowania opracowana w ramach tego projektu będzie oparta na wydajnym podejściu wielo-skalowym, umożliwiającym szybkie przewidywanie struktur włókien amyloidu. Zaprojektowane narzędzie bioinformatyczne zostanie udostępnione społeczności naukowej za pośrednictwem usługi sieciowej dostępnej na stronie internetowej naszego laboratorium. Użytkownik serwisu będzie musiał podać jedynie sekwencję aminokwasów amyloidogennego peptydu w celu uzyskania szczegółowego opisu oczekiwanych trójwymiarowych struktur włókienek i opisu możliwych struktur pośrednich agregatów powstających podczas procesu składania włókien.

Wyniki tego projektu będą miały znaczący wpływ na dziedzinę badań włókien amyloidowych. Dzięki результатам projektu usprawnione zostaną prowadzone badania strukturalne tych skomplikowanych układów, w tym możliwe będzie lepsze zrozumienie procesu agregacji, poznanie struktury włókien (w tym wpływu wybranych mutacji punktowych na strukturę włókien), ich właściwości dynamicznych, polimorfizmu oraz identyfikację możliwych celów terapeutycznych. Głębsze zrozumienie tych procesów ma kluczowe znaczenie nie tylko dla badań strukturalnych biologii molekularnej, ale także dla medycyny, zwłaszcza dla racjonalnego projektowania nowych leków. Ma również kilka istotnych implikacji dla biotechnologii. Przewidywane modele fibryli i ich cechy strukturalne będą również pomocne w planowaniu nowych eksperymentów i interpretacji zebranych danych.