

Złożone struktury składające się na maszynię komórkową: białka, kwasy nukleinowe i lipidy są zbudowane z cząsteczek i makrocząsteczek związków chemicznych. Siły, które są w największym stopniu odpowiedzialne za postawienie tych struktur oraz ich ruchy odpowiedzialne za funkcjonowanie komórki są znane od czasów Coulomba; każdy atom tworzący cząsteczkę ma pewien ładunek elektryczny a wypadkową ich przyciągania i odpychania jest określona struktura trójwymiarowa. Nie wiemy jednak w jaki sposób elementarne siły międzyatomowe tworzą skomplikowaną układankę zwaną dynamiczną strukturą białka. To zjawisko można porównać do wykonania utworu muzycznego: chociaż utwór składa się z sekwencji dźwięków o różnej częstotliwości, natężeniu i dynamice, jego odbiór nie jest sumą odbioru pojedynczych dźwięków.

Białka są zwane molekułami życia. Są one polimerami aminokwasów powiązanych ze sobą w określonej kolejności, zwanej sekwencją, której kierunek ma znaczenie podobnie jak ma znaczenie to, czy czytamy słowo wprzód czy wstecz. Sekwencja aminokwasów określa strukturę białka, z kolei struktura określa jego właściwości np. to, czy białko o nieco zmienionej (zmutowanej) sekwencji będzie kancerogenne. Eksperymentalne metody określania struktury są czasochłonne, stąd bardzo duże znaczenie teoretycznych metod przewidywania struktur białek. Ostatnio metody oparte na sztucznej inteligencji, szczególnie AlphaFold opracowana przez zespół Deep Mind umożliwiły przewidywanie nawet bardzo skomplikowanych struktur białek. Ten sukces nie zbliżył nas jednak do poznania sposobu, w jaki współbrzmienie elementarnych oddziaływań skutkuje utworzeniem struktury. Próba odpowiedzi na to pytanie jest najważniejszym, bo poznawczym, celem niniejszego projektu. Poza tym AlphaFold jest bardzo zaawansowaną metodą rozpoznawania „znaczenia” (struktura) „tekstu” (sekwencja) na podstawie już istniejących wzorów a zatem jest zależną od zupełności baz danych struktur białek. Metoda ta nie przewiduje ponadto dynamiki białek ani rozmytej struktury tzw. białek plastycznych, które dostosowują ją do miejsca wiązania. Z tych powodów jest bardzo skuteczna ale nie nieomylna i nie uniwersalna. Te właściwości będzie miała tylko metoda oparta na zrozumieniu jak współbrzmienie elementarnych oddziaływań tworzy skomplikowaną strukturę. Odpowiednią podstawą jest tutaj fizyka statystyczna.

Nasz zespół rozwija od wielu lat model gruboziarnisty UNRES białek oparty na fizyce statystycznej. Każda reszta aminokwasowa jest reprezentowana przez dwa obiekty: grupę peptydową, która odpowiada za tworzenie wiązań wodorowych odpowiedzialnych za regularne struktury helisy i beta-kartek oraz łańcuch boczny odpowiedzialny za specyfikę oddziaływań z udziałem danej reszty aminokwasowej. Taka uproszczona reprezentacja przyspiesza obliczenia o rzędy wielkości, umożliwiając symulacje zachowania elementów żywej komórki. Jednocześnie oparcie modelu na fizyce powoduje jego dużą dokładność i wiarygodność.

Opracowana przez nas skalowo-zgodne podejście gruboziarniste, które zostało zastosowane do wyprowadzenia modelu UNRES, polega na zawarciu szczegółów struktury atomowej obiektów gruboziarnistych w ich wzorze oddziaływań. Powoduje to, że po pierwsze gruboziarniste centra nie są kulami (jak w większości modeli gruboziarnistych) lecz mają symetrię osiową (jak np. wałek do ciasta) a po drugie pojawiają się oddziaływania korelacyjne opisujące dość rozległe struktury (np. fragment helisy) oraz ich ruchy. Nawiązując do muzyki, można te oddziaływania porównać do zapisu nutowego gam i innych zorganizowanych sekwencji dźwięków. Z kolei skorelowany ruch można np. porównać do obrotu klucza w zamku, który można opisać „oglądając” każdy atom po kolei ale prościej jest rozważać obrót całego klucza jako bryły. W naszych ostatnich pracach wyprowadziliśmy wzory opisujące dalekozasięgowe korelacje w sekwencjach białek, działające jak efekt domina: zaburzenie położenia reszty w danym miejscu przenosi się wzdłuż sekwencji. Wykazaliśmy, że te oddziaływania korelacyjne są odzwierciedlone w strukturach białek a w szczególności prawdopodobnie określają orientację części łańcucha białkowego poprzedzające i następujące po regularnych strukturach helisy i beta-kartek.

W proponowanym projekcie zamierzamy wprowadzić wymienione wkłady korelacyjne do energii w modelu UNRES oraz zbadać inne mogące mieć znaczenie wkłady korelacyjne, w szczególności te z udziałem oddziaływań między grupami peptydowymi i łańcuchami bocznymi. Wprowadzenie tych dalekozasięgowych wkładów korelacyjnych może istotnie poprawić zdolność pola UNRES do przewidywania struktur i dynamiki białek; ich brak powoduje wyraźny spadek dokładności przewidzianej struktury ze wzrostem rozmiaru białka nawet w przypadku najlepszej dotąd metody AlphaFold. Zamierzamy też zbadać, czy wymienione korelacje pozwalają opisać zjawisko komunikacji allosterycznej (przenoszenia zaburzenia struktury białka w danym miejscu do innego miejsca), co jest kluczowe w działaniu większości receptorów. Jak dotąd nie istnieje spójny opis komunikacji allosterycznej a o praktycznym znaczeniu tego zjawiska świadczy pojawienie się coraz większej liczby tzw. leków allosterycznych, o działaniu na nim opartym. Zbadamy również zastosowanie dalekozasięgowych korelacji do opisu działania niezwykle wydajnych rotorów molekularnych (poruszających np. witki bakterii), co ma znaczenie np. w projektowaniu sztucznych motorów molekularnych. Sukces projektu przyczyni się zatem zarówno do powstania bardzo skutecznego narzędzia modelowania struktur i dynamiki białek jak i do jednolitego opisu niezwykle ważnych aspektów ich dynamiki a jego wyniki mogą w przyszłości zostać zastosowane do projektowania leków oraz w nanotechnologii.