

Białka są podstawowymi cząsteczkami biologicznymi, które uczestniczą niemal we wszystkich istotnych procesach zachodzących w organizmach żywych — od katalizowania reakcji chemicznych po umożliwienie odpowiedzi immunologicznej. Zrozumienie, w jaki sposób białka fałdują się do swoich funkcjonalnych struktur, poruszają się i oddziałują, jest kluczowe dla wyjaśniania mechanizmów funkcjonowania żywych komórek a dalej do opracowywania terapii chorób takich jak nowotwory, choroby neurodegeneracyjne czy infekcje wirusowe. Jednym z najważniejszych czynników wpływających na zachowanie białek jest temperatura. Nawet niewielkie zmiany temperatury mogą znacząco wpływać na stabilność, ścieżki fałdowania i oddziaływania międzycząsteczkowe białek, zwłaszcza w zatłoczonym środowisku komórki. Z tego powodu żywe organizmy mogą funkcjonować jedynie w wąskich zakresach temperatur.

Aby badać te złożone i istotne biologicznie zjawiska, naukowcy coraz częściej korzystają z symulacji komputerowych. Jednak symulacje białek na poziomie atomowym, w których temperatura przejawia się bezpośrednio jako ruchy atomów, są bardzo wymagające obliczeniowo i często niepraktyczne w przypadku dużych układów molekularnych lub długich skal czasowych. *Modele gruboziarniste* (CG) stanowią efektywną alternatywę, upraszczając system poprzez zastępowanie grup atomów pojedynczymi centrami oddziaływań, co pozwala na znacznie szybsze prowadzenie symulacji przy zachowaniu istotnych właściwości fizycznych. Jednak ruchy poszczególnych atomów są tutaj zastąpione ruchami większych części układu, co powoduje pominięcie części wpływu temperatury na układ. Tę brakującą część należy uwzględnić poprzez wprowadzenie zależności pola siłowego (które steruje ruchem układu tak jak grawitacja steruje ruchem spadającego kamienia) od temperatury. Jednym z modeli gruboziarnistych jest UNRES (UNited RESidues), który jest szeroko stosowany do symulacji fałdowania białek, ich agregacji oraz zmian strukturalnych. Choć UNRES cechuje się wysoką wydajnością i skutecznością i niektóre z jego części zależą od temperatury, nie są zależne od temperatury potencjały oddziaływań łańcuchów bocznych, które są kluczowe w modelowaniu tworzenia struktury trójwymiarowej białek. Ponieważ te potencjały obrazują oddziaływania przenoszone przez rozpuszczalnik, w szczególności oddziaływania hydrofobowe, które w sposób niejawnny obejmują wysoce mobilne cząsteczki wody, powinny one zależeć od temperatury. Dlatego zjawiska zależne od temperatury takie jak zimna denaturacja czy separacja fazowa ciecz–ciecz (LLPS), jak również zależność ścieżek zwijania białek od temperatury nie są modelowane w pełni poprawnie.

Celem niniejszego projektu jest poprawa zdolności predykcyjnych modelu UNRES poprzez wprowadzenie zależności temperaturowej potencjałów oddziaływań między łańcuchami bocznymi aminokwasów, poprzez skalowanie tych potencjałów funkcją kwadratową, z parametrami zależnymi od rodzajów łańcuchów bocznych. Udoskonalenie to pozwoli modelowi UNRES lepiej odzwierciedlać rzeczywiste warunki biologiczne oraz precyzyjniej symulować fałdowanie białek, ich agregację i odpowiedź na zmiany temperatury, bez konieczności prowadzenia kosztownych obliczeniowo i długich symulacji bezpośrednio uwzględniających cząsteczki wody. To rozszerzenie spowoduje, że model UNRES będzie lepiej oddawał rzeczywiste środowisko biologiczne, umożliwiając bardziej wiarygodne symulacje zwijania, asocjacji i agregacji białek, jak również ich odpowiedź na fluktuacje temperatury. Ulepszony model UNRES zachowa ponadto swoją efektywność obliczeniową, dzięki czemu będzie mógł być stosowany do badania dużych układów, takich jak cząstki wirusopodobne czy organelle bezbłonowe, które są kluczowe obiektami zainteresowań współczesnej biomedycyny, biotechnologii i biologii syntetycznej.