

COGRIMEN 2.0 - pakiet narzędzi modelowania gruboziarnistego i pełnoatomowego biomolekuł w ośrodkach ciągłych

Cel projektu

Celem projektu jest zbudowanie pakietu narzędzi modelowania gruboziarnistego (CG) i pełnoatomowego (AA) wszystkich typów biomolekuł (DNA/RNA/białka) oraz ich kompleksów, w wodnych i błonowych ośrodkach ciągłych. Następnie, za pomocą zbudowanych i przetestowanych narzędzi do modelowania i analizy, wykonanie długich 100 μ s symulacji dynamiki molekularnej (MD) ważnych biologicznie kompleksów i zbadania ich dynamicznych właściwości.

Opis badań

Na wybranym zestawie białek, DNA i RNA, zostaną zoptymalizowane parametry solwatacyjne zarówno dla pól siłowych CG jak i AA za pomocą algorytmu optymalizacji wielokryterialnej. Parametry solwatacyjne zostaną także wyznaczone dla wybranych modyfikacji potranslacyjnych w białkach (fosforylacja, palmitoilacja, prenylacja), ponieważ te modyfikacje zdecydowanie wpływają na dynamikę układów, w których się znajdują. Będą także użyte metody GaMD (Gaussian accelerated MD) oraz REMD (replica exchange MD) dla bardziej efektywnego próbkowania przestrzeni konformacyjnej zarówno w modelowaniu CG jak i AA. Wykorzystując te narzędzia będziemy badać kinetykę dużych układów, np. wybranych receptorów GPCR (G protein-coupled receptors) z ich białkami efektorowymi (białko G i arestyna) wraz z niezbędnymi modyfikacjami potranslacyjnymi, błonowy kompleks γ -sekreazy z wybranymi substratami, w tym peptydami β -amyloidu, oraz białkowo-nukleinowy kompleks rybosomu, który będzie największym badanym układem.

Powody, dla których podjęta została ta tematyka badawcza

Długie symulacje MD są niezbędne aby móc poznać dynamiczne własności badanych układów biologicznych, w tym również procesy składania i rozpadu kompleksów. Zastosowanie środowisk ciągłych zarówno w metodach CG jak i AA pozwoli znacznie wydłużyć skalę czasową obliczeń z powodu usunięcia cząsteczek rozpuszczalnika (błona/woda) ale także przyspieszyć zachodzenie zmian konformacyjnych z powodu wygładzenia hiperpowierzchni energii potencjalnej.

Najważniejsze spodziewane efekty

Użycie obliczeń CG i implicit solvent pozwoli na zwiększenie szybkości ok. 3 rzędów wielkości, w porównaniu do obliczeń pełnoatomowych w pełnym środowisku. Z kolei obliczenia implicit AA, przystosowane przez nas do najbardziej aktualnego pola siłowego CHARMM36m dla biomolekuł, pozwolą także na przyspieszenie obliczeń o ok. jeden rząd wielkości w porównaniu do obliczeń pełnoatomowych w pełnym środowisku.

Dzięki nowoczesnym metodom mikrokrytalografii i cryo-EM (niskotemperaturowej mikroskopii elektronowej), znana jest już duża liczba struktur kompleksów istotnych dla funkcjonowania naszego organizmu, natomiast badanie ich dynamiki, procesów wiązania się czy rozpadu ich kompleksów pozostaje daleko w tyle, głównie ze względu na konieczne, bardzo długie czasy obliczeń, nawet 100 μ s. Wykorzystując pakiet COGRIMEN 2.0 wykonane zostaną symulacje istotnych biologicznie układów: (1) receptory GPCR odpowiadają za większość procesów przekazywania sygnału przez błonę komórkową; (2) γ -sekreaza jest istotną proteazą błonową która tnie ponad 150 substratów peptydowych; (3) a z kolei rybosom jest ogromnym kompleksem RNA i białek, w którym produkowane są białka. Dzięki otrzymanym wynikom będzie można określić jaka jest dynamika poszczególnych części tych kompleksów i jak to może wpływać na ich funkcje.

Zbudowany pakiet COGRIMEN 2.0, po sparametryzowaniu i przetestowaniu, będzie udostępniony bezpłatnie dla wszystkich grup badawczych. Zostanie także zbudowany serwer, w którym będzie można dokonywać symulacji i analiz online za pomocą wytworzonych narzędzi.