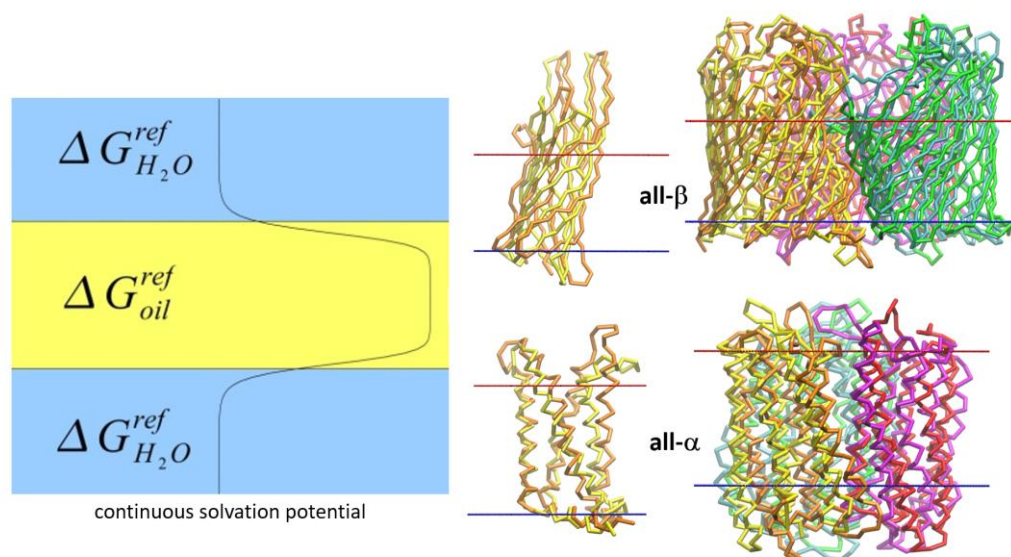


COGRIMEN - metoda modelowania gruboziarnistego dużych układów biologicznych w ośrodkach ciągłych

Najważniejsze zrealizowane zadania

Celem projektu było skonstruowanie gruboziarnistej metody modelowania molekularnego w wodno-błonowych ośrodkach ciągłych z przeznaczeniem do wykonywania dynamiki molekularnej dużych układów biomolekuł a w szczególności do badania oddziaływania ligand peptydowy-białko błonowe, białko błonowe z białkiem pozabłonowym, oddziaływania białek w oligomerach błonowych, oraz do badania efektu zatłoczenia w błonach.

W skonstruowanej metodzie COGRIMEN zostało zaimplementowane pole siłowe do gruboziarnistej reprezentacji cząsteczek MARTINI oraz potencjał błonowy używany w metodzie IMM1. Dokonano wprowadzenia i kalibracji parametrów solwatacyjnych do pola siłowego metodą algorytmów genetycznych oraz przetestowano otrzymane zbiory parametrów dla układu kilkudziesięciu białek błonowych i pozabłonowych o znanych strukturach. Dłuższe symulacje rzędu dziesiątek mikrosekund przeprowadzono dla oligomerów bakteriorodopsyny i receptorów opioidowych oraz dla układów białko błonowe-białko pozabłonowe (kompleksy receptorów GPCR z trymerem białka G oraz z arestyną). Otrzymane wyniki wskazują na stabilność wszystkich tych kompleksów w modelowanym środowisku wodno-błonowym (Rys. 1).



Rys. 1. Wizualizacja ciągłej zmiany potencjału solwatacyjnego w środowisku wodno-błonowym (**po lewej**). Porównanie struktur białek błonowych, typu all- α (wiązka helisy) i all- β (struktura β -beczki) przed i po 10 μ s symulacji w metodzie COGRIMEN. Dla białek oligomerycznych testowano tryмеры bakteriorodopsyny (all- α) i maltoporyny (all- β) (**po prawej**).

Znaczenie projektu

Użycie reprezentacji gruboziarnistej białek w ośrodkach ciągłych pozwala na wydłużenie czasów symulacji dynamiki molekularnej układów błonowych o kilka rzędów wielkości w porównaniu do symulacji pełnoatomowych w ośrodkach z wodą i błoną *explicitie*. Pozwala również na zwiększenie liczby białek w układzie też o kilka rzędów wielkości, zamiast jednego lub dwu, do setek lub tysięcy w zależności od wielkości białka. Dotyczy to także układów sferycznych takich jak liposomy czy endosomy, bowiem zaimplementowane zostały sferyczne ośrodki ciągłe. Metoda COGRIMEN może znaleźć zastosowanie do badania procesów tworzenia oligomerów białek i ich dynamiki w błonach komórkowych. Metoda ta ułatwia stosowanie dużej liczby białek w pojedynczej symulacji co umożliwi oszacowanie parametrów kinetycznych procesów związanych z oddziaływaniami białko-białko w błonie komórkowej a także wiązania ligandów peptydowych przez te białka, zatem może być także użyta do badania procesów sygnalizacji komórkowej.