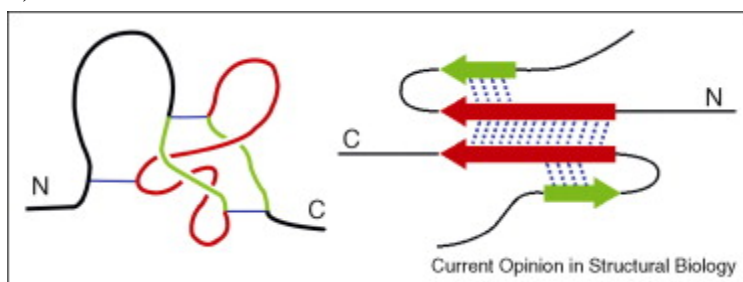


Prof. dr hab. Marek Cieplak
 Instytut Fizyki Polskiej Akademii Nauk,
 Al. Lotników 32/46, 02-668 Warszawa
 E-mail: mc@ifpan.edu.pl

Prof. dr hab. Sławomir Filipek
 Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego,
 ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa.
 E-mail: sfilipek@chem.uw.edu.pl

Symulacja mechanicznego rozwijania białek

Rozwój technologiczny umożliwił badanie pojedynczych molekuł co pozwoliło uniknąć uśredniania związanego z badaniem zbioru cząsteczek. Oprócz wielu korzyści jakie te techniki przynoszą pozwalają one badać stany przejściowe oraz alternatywne konformery. Ważną cechą eksperymentów na pojedynczych molekułach jest to, że można je porównywać bezpośrednio do symulacji dynamiki molekularnej (MD – molecular dynamics). Symulacje MD dostarczają opisu badanego układu w skali atomowej, co nie jest dostępne doświadczalnie. Obecnie stosowane metody MD są bardzo dokładne a nawet mogą być predyktywne co prowadzi do efektywnego współdziałania metod teoretycznych i doświadczalnych. Mechaniczna stabilność białka, mierzona jako średnia siła powodująca rozpad tego białka przy jego rozciąganiu, zapewnia zachowanie odpowiedniego zwinięcia białka (fold) pod wpływem przyłożonej siły. Przy użyciu symulacji MD znaleziono, że stabilność jest własnością lokalną związaną z określonym typem struktury drugorzędowej każdej domeny białkowej. Dodatkowo, dzięki symulacjom można było wyjaśnić pochodzenie subtelnych efektów obserwowanych doświadczalnie (używając mikroskopii sił atomowych - AFM) takich jak odchylenia od regularnych piłokształtnych wykresów sił nawet przy szybkościach rozciągania zbliżonych do doświadczalnych. Każdy pik siły jest związany z zerwaniem pewnych wiązań wodorowych w białku z powodu przyłożenia rozciągającej siły do jednego z końców tego białka. W szczególności działanie mechanizmów zaciskowych w białku (Rys. 1) może być związane z oddziaływaniem sąsiednich β -nici, które są zwykle położone blisko końców białka. Inne wyjątkowo stabilne geometrie białek (aż do 1000 pN) zostały także przewidziane poprzez symulacje MD; geometrie te obejmują np. ślizgowy węzeł cysteinowy (Rys. 1).



Rys. 1. Ślizgowy węzeł cysteinowy (po lewej), mostki disulfidowe są przedstawione jako niebieskie łączniki; oraz mechaniczny zacisk (po prawej).

Techniki manipulacji pojedynczymi molekułami w połączeniu z symulacjami oraz z inżynierią białek pozwoliły na bezpośrednie badania własności białek powodując powstanie nowej dziedziny - nanomechaniki białek. Badania prowadzone tymi technikami pomogły zrozumieć w jaki sposób odpowiednia struktura białek zapobiega ich rozwijaniu oraz pozwoliły poznać motywy strukturalne związane ze stabilnością. Rozwój tych technik pozwolił także na rzucenie nowego światła na procesy zwijania białek. Nowe dane pokazały, że własności mechaniczne białek są także niezwykle istotne w sygnalizacji komórkowej i chorobach, oraz że można je modulować aby otrzymać białka o określonych własnościach.

Stosując kombinację metod symulacji pełnoatomowych oraz gruboziarnistych jest możliwe wyznaczenie stanów przejściowych podczas rozwijania białek. Takie stany, związane z najwyższymi siłami, są istotne w procesie zwijania białka i wskazują na rejony o najwyższej stabilności tzw. rdzeń białka. Celem projektu będzie otrzymanie ścieżek rozwijania białek oraz ich analiza prowadząca do wyznaczenia rejonów stabilności tych białek oraz wyjaśniania mechanizmów ich rozwijania i zwijania.

Kandydaci nie muszą uzyskiwać zgody opiekunów projektu przed rozmową kwalifikacyjną o przyjęcie na studia doktoranckie MISDoMP.