

Streszczenie

Białka stanowią fundament dla prawidłowej pracy fizjologicznej organizmów, a ich funkcje są w głównej mierze kształtowane przez sekwencję aminokwasów. Sekwencja aminokwasowa nie tylko określa trójwymiarową strukturę białka, ale także elastyczność konformacyjną i dynamiczne zachowanie w określonym środowisku. Elastyczność białka jest istotnym elementem, który określa, w jaki sposób struktura białka wpływa na jego funkcje. Z tego powodu znalezienie elastycznych obszarów w strukturze białkowej jest kluczowe dla zrozumienia roli biologicznej białek. Eksperymentalne badanie elastyczności białek jest często trudne lub wręcz niemożliwe, co sprawia, że podejścia obliczeniowe są szczególnie cenne. Obliczenia przy użyciu klasycznych narzędzi modelowania o rozdzielczości pełno-atomowej pozwalają odwzorować wszystkie atomy badanego układu, co wymaga przeprowadzenia kosztownych obliczeniowo symulacji. W latach 70. XX wieku powstały gruboziarniste modele, które pozwalają zmniejszyć ten czas, grupując kilka atomów jako jedno centrum oddziaływania, pozwalając przyspieszyć obliczenia.

W prezentowanej pracy doktorskiej przeprowadziłem symulacje komputerowe dla zestawu 100 testowanych białek, wykorzystując wybrane modele gruboziarniste (UNRES-flex, UNRES-DSSP-flex, CABS-flex oraz NOLB) do określenia dokładności w przewidywaniu elastyczności fragmentów łańcuchów aminokwasowych białek na podstawie ich struktur eksperymentalnych (uzyskanych ze spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego oraz rentgenografii strukturalnej). Na podstawie wyników symulacji wyznaczyłem średnie odchylenie standardowe fluktuacji i na ich podstawie obliczyłem wartości średnich współczynników korelacji Pearsona i Spearmana w stosunku do wartości fluktuacji eksperymentalnych. Następnie wykorzystując średnie wartości współczynników korelacji określiłem, która z metod gruboziarnistych najlepiej sprawdza się w przewidywaniu elastyczności białek dla danego typu struktury drugorzędowej (α , β , $\alpha + \beta$) oraz metody uzyskania struktury (zespołów NMR oraz X-ray). Do zweryfikowania wyników wykorzystałem odpowiednie testy statystyczne (test studenta oraz dwukierunkowa analiza wariancji). Również przeprowadziłem analizę współczynników korelacji względem liczby zliczeń, skośności oraz dystrybuanty rozkładów oraz określiłem zależność wartości współczynników korelacji od wielkości białek.

W kolejnej części przeprowadziłem symulację wykorzystując półempiryczną metodę PM7 oraz

pełnoatomowe pole siłowe ff14sb w pakiecie AMBER, uzyskując hiperpowierzchni energii potencjalnej, na podstawie których wyznaczyłem potencjały średniej siły, a następnie dopasowałem do nich funkcje analityczne dla badanych układów pomiędzy cząsteczkami z modelu UNRES oraz cząsteczkami z modelu MARTINI. Wyznaczyłem oddziaływania pomiędzy 2 cząsteczkami hydrofobowymi, 2 cząsteczkami polarnymi oraz 2 cząsteczkami naładowanymi o różnym ładunku, aby określić, która z zastosowanych metod (PM7 czy AA) jest lepsza do symulowania różnego rodzaju oddziaływań oraz wyznaczyłem potencjały średniej siły i dopasowałem do nich funkcje analityczne. Ponadto przeprowadziłem symulacje elastyczności białek otoczonych błoną lipidową za pomocą nowego pola UNRES-MARTINI.

W ostatniej części przeprowadziłem symulacje wykorzystując pełnoatomowe pola siłowe ff14sb/GLYCAM06j z pakietu AMBER oraz CHARMM36m do określenia, która spośród zastosowanych metod lepiej odzwierciedla wpływ glikozaminoglikanów na elastyczność białek w formie związanej (kompleksu) w porównaniu do form niezwiązanych, analizując uzyskane profile fluktuacji.

Uzyskane wyniki pozwoliły mi określić, która z metod gruboziarnistych może skutecznie odtworzyć elastyczność białek ze względu na występujący typ struktury drugorzędowej oraz metodę uzyskania struktury białek. Umożliwiły również porównanie półempirycznej metody PM7 z pełnoatomową ff14sb pod względem symulowania różnego rodzaju oddziaływań, a także określić dokładność przewidywania elastyczności białek w błonach lipidowych za pomocą nowego pola siłowego UNRES-MARTINI. Określiłem również, które z zastosowanych pełnoatomowych pól siłowych najlepiej odzwierciedla wpływ GAGów na elastyczność białek. Przeprowadzone przeze mnie symulacje pozwoliły określić, które z zastosowanych metod oraz modeli są w stanie prawidłowo przewidywać elastyczności struktur białkowych.