

## **Zintegrowane metody modelowania kompleksów białko-białko i złożonych układów biologicznych**

Białka tworzą różnego rodzaju kompleksy. Obejmują one zarówno pary białek jak i złożone układy biologiczne składające się z wielu białek i innych biocząsteczek. Szczegółowa wiedza strukturalna o takich kompleksach na poziomie atomowym jest zawsze pomocna i często niezbędna do zrozumienia procesów biologicznych i odkrywania nowych leków. Wiele kompleksów białkowych występuje w formie różnych przejściowych struktur, co sprawia, że określenie ich struktury jest wyzwaniem dla metod eksperymentalnych, spektroskopii NMR lub krystalografii rentgenowskiej. Dane strukturalne w rozdzielczości atomowej są dostępne tylko dla niewielkiego ułamka liczby spodziewanych kompleksów białko-białko. Tej luki nie można wypełnić wyłącznie metodami eksperymentalnymi. Alternatywnym i uzupełniającym podejściem jest zastosowanie komputerowego dokowania białek. Dziedzina dokowania białek zmierza obecnie w kierunku zintegrowanego podejścia wykorzystującego dane eksperymentalne i analizy bioinformatyczne z różnych źródeł. Integracja i wykorzystanie wszystkich dostępnych, nawet skąpych danych może znacznie poprawić dokładność dokowania. Innym wyzwaniem jest modelowanie giętkości białek. Obecne metody dokowania są ograniczone do stosunkowo sztywnych białek, a skuteczne modelowanie dużych zmian konformacyjnych białek podczas dokowania pozostaje nierozwiązanym problemem.

Projekt ten ma na celu sprostanie wyżej wymienionym wyzwaniom poprzez połączenie różnych podejść do modelowania rozwijanych przez polskich i chińskich partnerów projektu. Opracujemy również dodatkowe metody, aby stworzyć zautomatyzowane systemy do integracyjnego modelowania kompleksów białko-białko i złożonych układów biologicznych. Metodologia badań będzie obejmować modelowanie wieloskalowe (gruboziarniste połączone z pełno-atomowym), które zostanie dostosowane do wykorzystania danych z różnych eksperymentów lub analiz bioinformatycznych. Zastosowanie modelowania gruboziarnistego pozwoli na przyspieszenie obliczeń, modelowanie dużych zmian konformacyjnych i dużych kompleksów białkowych. Obaj partnerzy tego projektu mają duże doświadczenie w dziedzinie dokowania i opracowali już ugruntowane metodologie dokowania białko-peptyd i białko-białko oparte na różnych podejściach. Połączenie naszych technik dokowania zapewnia wartość dodaną i jest obiecującym sposobem modelowania wymagających kompleksów białkowych i na osiągnięcie przełomu w dziedzinie. Naszym celem będzie osiągnięcie lepszych wyników, niż istniejące protokoły dokowania białko-białko, szczególnie w przypadku kompleksów, w których białka ulegają dużym zmianom konformacyjnym na skutek wiązania się.

Nowe narzędzia zostaną udostępnione społeczności naukowej w postaci publicznie dostępnych usług internetowych i samodzielnych aplikacji przeznaczonych do wykorzystania na zwykłych komputerach lub superkomputerach do masowych obliczeń. Ponadto, opracowane narzędzia zostaną zastosowane do przewidywania struktury kompleksów białkowych i złożonych układów biologicznych o znaczeniu biomedycznym, zwłaszcza tych, których poznanie umożliwi znalezienie odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby medyczne. Spodziewamy się, że projekt dostarczy nowych, wydajnych narzędzi i danych do projektowania nowych leków oraz głębszego zrozumienia mechanizmów życiowych. W szerszej perspektywie liczymy, że projekt może wywrzeć znaczący wpływ na badania w dziedzinie nauk przyrodniczych i umożliwić innowacje w medycynie, biologii i biotechnologii.