

Białka są makromolekułami stanowiącymi podstawę życia na Ziemi. Tworzą one materiał budulcowy komórek, funkcjonują jako enzymy w tym te, które kontrolują informację genetyczną, przekazują sygnały z otoczenia komórki do jej wnętrza, a także pomiędzy tkankami lub organami oraz są integralną częścią układu odpornościowego. Przez długi czas przyjmowano, że dane białko ma jednoznacznie określoną strukturę, zwaną *strukturą natywną*, która jest niezbędna, aby mogło ono pełnić swoją funkcję. Jednakowoż, funkcje białek są również ściśle związane z ich giętkością, która umożliwia im dostosowanie kształtu do zmiennego otoczenia. W szczególności, *białka wewnątrznie nieuporządkowane* (IDP; *intrinsically disordered proteins*) oraz białka zawierające *obszary wewnątrznie nieuporządkowane* (IDR; *intrinsically disordered regions*) są kodowane przez ponad 40% ludzkiego genomu. Brak zdefiniowanej struktury umożliwia im wiązanie się z różnymi receptorami, a co za tym idzie pełnienie różnorodnych funkcji. Z drugiej strony, białka IDP mają na ogół dużą zdolność do asocjacji w oligomery i fibryle, które mogą prowadzić do śmierci komórki, wywołując amyloidozy i inne choroby konformacyjne.

Giętkość IDP powoduje duże trudności w badaniu ich struktury, ponieważ należy znaleźć nie jedną ale wszystkie współistniejące struktury (konformacje). Do badań struktur białek w roztworze na ogół używa się spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR; *nuclear magnetic resonance*). Ta technika umożliwia wyznaczenie charakterystyk (np. odległości między określonymi atomami) uśrednionych względem konformacji, co można porównać ze zrobieniem zdjęcia poruszającego się kota przy długim czasie ekspozycji. Wyodrębnienie struktur z tego uśrednionego obrazu musi być przeprowadzone z użyciem technik modelowania komputerowego. Zwykle do modelowania używa się metody dynamiki molekularnej (MD; *molecular dynamics*), z ograniczeniami wynikającymi z eksperymentu nałożonymi na daną strukturę. Jednak pojedyncza struktura na ogół nie może spełniać wszystkich wymaganych ograniczeń. Alternatywnie można prowadzić symulacje MD bez ograniczeń i po ich zakończeniu wybrać te konformacje, które wspólnie dają średnie zgodne z wielkościami eksperymentalnymi. Otrzymany z symulacji zbiór konformacji nie musi jednak zawierać konformacji które, nawet łącznie, ten warunek spełnią. **Dlatego pierwszym celem projektu jest opracowanie zorientowanej na zespoły statystyczne wspomaganiej danymi eksperymentalnymi metody dynamiki molekularnej (EODAMD; *Ensemble Oriented Data Assisted Molecular Dynamics*) określania dynamicznej struktury IDP oraz innych giętkich białek.**

Dwie grupy badawcze wnioskujące o projekt posiadają wzajemnie uzupełniające się doświadczenie. Kierownik zespołu chińskiego jest uznanym specjalistą w dziedzinie eksperymentalnych badań białek, również tych o giętkiej strukturze. Kierownik zespołu polskiego jest uznanym specjalistą w dziedzinie teoretycznego modelowania struktury i dynamiki białek. Proponowane podejście ma dwie unikalne cechy. Po pierwsze, metoda MD będzie użyta do równoległych symulacji wielu trajektorii w trybie wymiany replik, a średnie wielkości porównywane z tymi z eksperymentu będą liczone ze wszystkich trajektorii, zbliżając proces modelowania do tego, co dzieje się w roztworze. Po drugie, w celu przyspieszenia obliczeń (ok. 1000 razy w porównaniu z klasycznymi pakietami MD) zostanie użyty gruboziarnisty model UNRES (UNted RESidue) (www.unres.pl) białek, opracowany w grupie kierownika zespołu polskiego. Oprócz pomiarów NMR zostaną tutaj wykorzystane pomiary spektroskopii mas z sieciowaniem chemicznym (CXMS; *chemical cross-link mass spectroscopy*) oraz małokątowego rozpraszania promieni rentgenowskich (SAXS; *small X-ray scattering measurements*). Te trzy techniki uzupełniają się: NMR dostarcza informację o lokalnej geometrii łańcucha białkowego oraz ograniczoną informację o odległościach międzyatomowych, CXMS dostarcza informację o kontaktach między resztami aminokwasowymi określonych typów a SAXS mówi o średnim kształcie cząsteczki białka. **Zintegrowanie wielkości pomiarowych zmierzonych w tych eksperymentach z pakietem UNRES stanowi drugi cel projektu.**

Trzecim celem wnioskowanego projektu jest zastosowanie EODAMD do trzech reprezentatywnych białek IDP, aby zrozumieć w jaki sposób zmiany otoczenia oraz zwiększenie stężenia IDP wpływają na strukturę, a przez to określić zależność między strukturą IDP a ich asocjacją. Wspólny wysiłek grupy polskiej i chińskiej doprowadzi do rozwoju nowego podejścia do badania dynamicznej struktury zespołów statystycznych białek giętkich. Pomyślne wykonanie projektu umożliwi również uzyskanie jaśniejszego obrazu początkowych stadiów procesu asocjacji białek IDP oraz wniesie wkład od zrozumienia przyczyn chorób konformacyjnych.