

Tytuł polski: „Zastosowanie metod ulepszanego próbkowania do modelowania przemian strukturalnych białek w obecności węglowych kropek kwantowych” - staż naukowy

Tytuł angielski: „Application of enhanced sampling methods for modeling structural changes in proteins in the presence of carbon quantum dots” - internship

Kierownik projektu: dr Paweł Wolski

Numer projektu: 2021/05/X/ST4/00852

Zrozumienie interakcji białek z nanocząsteczkami (ang. nanoparticles, NPs) ma kluczowe znaczenie dla racjonalnego projektowania nowych narzędzi w nanobiotechnologii, nanomedycynie czy inżynierii biomateriałów. Metody teoretyczne, a zwłaszcza symulacje dynamiki molekularnej, są szeroko stosowane do badania mechanizmów wiązania białek do powierzchni NPs, wpływu NPs na strukturę natywną biomolekuł (np. utratę struktur drugorzędowych i/lub trzeciorzędowych) czy termodynamiki i kinetyki adsorpcji. Wyzwania oraz ograniczenia związane z konwencjonalnymi metodami dynamiki molekularnej w tego typu badaniach, wynikają głównie z wysokiego poziomu złożoności przestrzeni konformacyjnej białek z wieloma stanami metastabilnymi oddzielonymi barierami o wysokiej energii, które determinują ruch biomolekuły. Aby rozwiązać ten problem, w ostatnich latach wprowadzono wiele zaawansowanych metod ulepszanego próbkowania (ang. enhanced sampling), takich jak hamiltonian replica-exchange, bias-exchange metadynamics czy metadynamics, które umożliwiają dokładne próbkowanie przestrzeni konformacyjnej badanych układów. Jednakże, wybór odpowiedniej metody jest ściśle powiązany z biologicznymi fizycznymi właściwościami układu, a w szczególności z jego rozmiarem. Dodatkowo, skuteczność większości z wymienionych metod jest silnie uzależniona od właściwego doboru zestawu collective variables (CVs). Jeżeli ważna CV zostanie pominięta, obserwowane mechanizmy mogą być jakościowo błędne. Pomimo iż Kierownik projektu posiada doświadczenie w prowadzeniu badań z wykorzystaniem metod dynamiki molekularnej, to dotychczasowe prace skupiały się wokół projektowania układów do dostarczania leków, bez zaangażowania białek. Jednakże, mając na uwadze znaczącą rolę metod enhanced sampling w zrozumieniu interakcji białek z nanocząsteczkami wyjazd na miesięczny staż naukowy miałby na celu: 1. omówienie metod umożliwiających wyznaczenie: • mechanizmu fałdowania białek w obecności NPs, • energii wiązania białek do powierzchni NPs; 2. doskonalenie w zakresie prowadzenia symulacji enhanced sampling za pomocą pakietu PLUMED oraz jego implementacja z programami do dynamiki molekularnej takimi jak LAMMPS i GROMACS; 3. weryfikację problemów związanych ze złym doбором metody enhanced sampling oraz CVs do analizowanej właściwości układu; Powyższe zadania będą realizowane dla układów analizujących: a) wpływ węglowych kropek kwantowych (ang. Carbon Quantum Dots, CQDs) na dwa peptydy reprezentujące dwie najważniejsze struktury drugorzędowe w białkach tj. helisę alfa i zwrot beta, b) oddziaływania CQDs z szeregiem aminokwasów różniących się od siebie polarnością łańcucha bocznego. Ze względu na swoje unikalne właściwości CQDs cieszą się dużym zainteresowaniem w wielu dziedzinach, jednakże z uwagi na fakt, iż jest to stosunkowo nowa klasa nanomateriałów węglowych, związek pomiędzy ich właściwościami, a sposobem w jaki oddziałują z białkami pozostaje w dużej mierze nieznany. Tym samym, efektem realizacji prezentowanego projektu, oprócz pozyskania wiedzy na temat stosowania metod enhanced sampling do modelowania białek, może być uzyskanie nowych informacji na temat kluczowych interakcji biorących udział w wiązaniu aminokwasów do CQDs oraz wpływu nanomateriału na drugorzędową strukturę białek.