

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι θεωρητικές προσεγγίσεις αποκάλυψης των μυστικών του κυττάρου στοχεύουν στο να μιμηθούν τη φύση, προσομοιώνοντάς την στο εικονικό εργαστήριο της οθόνης ενός υπολογιστή, προβλέποντας έτσι τη συμπεριφορά της. Στη βάση αυτών των θεωρητικών προσεγγίσεων βρίσκεται η κβαντομηχανική προσέγγιση (QM), μία προσέγγιση όμως η οποία με τις ικανότητες των υπολογιστών σήμερα απέχει ακόμη πολύ από το να μπορεί να προσομοιώσει τις χωρο-χρονικές κλίμακες μέσα στις οποίες εξελίσσονται τα κυτταρικά φαινόμενα. Μεγαλύτερες κλίμακες μπορούμε να αγγίξουμε μέσω All-Atom (AA) προσομοιώσεων κλασικής μοριακής δυναμικής (MD), οι οποίες χρησιμοποιούν πιο απλουστευμένες ενεργειακές συναρτήσεις. Ακόμα και σήμερα όμως οι προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής έχουν περιορισμένα όρια δυνατοτήτων όσον αφορά τις κλίμακες χώρου αλλά και χρόνου στις οποίες μπορούν να εφαρμοστούν. Ένας από τους τρόπους για να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός είναι η αντικατάσταση μίας All-Atom αναπαράστασης με μία Coarse-Grained (CG). Ομάδες δηλαδή ατόμων αντικαθίστανται από μία μόνο «χάντρα»-bead, μειώνοντας δραστικά το πλήθος των σωματιδίων του μελετούμενου συστήματος. Μία Coarse-Grained αναπαράσταση σε συνδυασμό με ισχυρή υπολογιστική ισχύ μπορούν σήμερα να επιτρέψουν την προσομοίωση συστημάτων μεγέθους μέχρι και μικρομέτρου και χρονικής κλίμακας microseconds ή milliseconds. Επιπλέον, οι κλίμακες αυτές συμπίπτουν με αυτές στις οποίες μπορούμε να φτάσουμε με τις πιο σύγχρονες φασματοσκοπικές τεχνικές καθιστώντας έτσι δυνατή μία απευθείας σύγκριση προσομοίωσης και πειράματος.

Το μειονέκτημα των CG-προσεγγίσεων είναι, ότι συγκριτικά με την ικανότητα πρόβλεψης των AA-προσεγγίσεων υστερούν σε ακρίβεια. Προκειμένου λοιπόν να γίνουν προβλέψεις μακρομοριακής συμπεριφοράς με ακρίβεια, είναι απαραίτητη η σταδιακή ενσωμάτωση της γνώσης από μελέτες σε μικρότερη κλίμακα χώρου, στις πιο CG-προσεγγίσεις. Εφόσον η κάθε μέθοδος προκειμένου να περιγράψει την ενέργεια των αλληλεπιδράσεων (πλην της κβαντικής χημείας) εξαρτάται από συγκεκριμένες παραμέτρους, θα μπορούσαμε να οραματιστούμε μία διαδικασία μέσω της οποίας θα μπορούμε να αναρριχηθούμε στη σκάλα της χωρικής κλίμακας, ενσωματώνοντας παραμέτρους τις οποίες πήραμε από το προηγούμενο σκαλοπάτι. Αυτή η προσέγγιση ήδη χρησιμοποιείται στις AA προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής, όπου τα σκευακά παραμέτρων που ευρέως χρησιμοποιούνται σήμερα (force fields) έχουν ενσωματώσει δεδομένα τα οποία προέκυψαν από κβαντομηχανικές προσεγγίσεις (QM).

Στην παρούσα εργασία προσπαθήσαμε να χρησιμοποιήσουμε μία Coarse-Grained προσέγγιση η οποία έχει ήδη εφαρμοστεί με επιτυχία σε λιποπρωτεϊνικά συστήματα [55]. Στο μοντέλο που χρησιμοποιήσαμε, ομάδες ατόμων έχουν αντικατασταθεί από μία χάνδρα (bead) με μία αντιστοιχία περίπου 10 άτομα ανά χάνδρα, με αποτέλεσμα το κάθε αμινοξύ να αντιπροσωπεύεται από δύο μόνο χάνδρες. Αυτό επιτρέπει τη χρήση timestep 25-50 fs, γεγονός που σε συνδυασμό με τον μικρότερο αριθμό σωματιδίων μπορεί να επιτύχει επιτάχυνση της προσομοίωσης ακόμα και 1500 φορές συγκριτικά με την

αντίστοιχη All-Atom. Το σύστημα στο οποίο εφαρμόσαμε τη μέθοδο αποτελείται από 2.161 άτομα τα οποία μετατρέψαμε σε 261 CG χάνδρες, οι οποίες αντιπροσωπεύουν ένα πρωτεϊνικό σύστημα δύο πολυπεπτιδικών αλυσίδων που χωράει σε έναν κύβο πλευράς 45 Å. Στόχος ήταν να διαπιστωθεί, εάν η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοσθεί στην μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ δύο πρωτεϊνών για τη δημιουργία συμπλόκου. Για τον σκοπό αυτό επελέγη το σύμπλοκο *hTAFII28/hTAFIII8* με γνωστή κρυσταλλική δομή (PDB code: 1BH9). Μετά την απομάκρυνση των αλυσίδων μεταξύ τους, μελετήσαμε την επαναπροσέγγισή τους τόσο με all atom όσο και με coarse grained προσομοιώσεις και συγκρίναμε στο τέλος την κρυσταλλική δομή με τις δομές οι οποίες προέκυψαν από τις προσομοιώσεις.