

Wieloskalowe modelowanie struktury peptydów cyklicznych

Autor: Karol Wróblewski

Kierownik pracy: dr hab. Sebastian Kmiecik

Pracownia Teorii Biopolimerów / Laboratorium Biologii Obliczeniowej CNBCh



LABORATORY
of THEORY of
BIOPOLYMERS



Laboratory of
Computational
Biology

Badania składały się z dwóch zasadniczych etapów modelowania przy pomocy serwera internetowego CABS-fold i samodzielnego pakietu oprogramowania CABS-flex.

Serwer CABS-fold

Pierwszy etap polegał na zaplanowaniu i przetestowaniu szeregu wariantów symulacji przewidywania struktury peptydów, obejmujących różne dane wejściowe oraz parametry symulacji, takie jak temperatura, struktura drugorzędowa lub dodatkowe więzy w symulacjach. Zbadano również skuteczność odbudowy gruboziarnistych modeli peptydów cyklicznych do reprezentacji pełnoatomowej przy pomocy programu Modeller. Dla wybranego szerokiego zestawu peptydów cyklicznych otrzymano modele o wysokim lub umiarkowanym podobieństwie do struktur eksperymentalnych.



W drugim etapie najlepsze parametry symulacji z poprzedniego etapu zostały wykorzystane do uruchomienia symulacji analogicznego zestawu peptydów przy pomocy pakietu CABS-flex, który oferuje dodatkowe możliwości optymalizacji protokołu modelowania. Najlepsze z otrzymanych w symulacjach modeli są zbliżone do struktur wyznaczonych metodami eksperymentalnymi (RMSD na poziomie 2,5 – 4,1 Å).

Na końcu porównano możliwości pakietu CABS-flex z inną uznaną metodą (Pep-fold) do przewidywania struktury przestrzennej peptydów cyklicznych. Wyniki wskazują, że CABS-flex jest w stanie lepiej przewidywać struktury peptydów cyklicznych niż metoda Pep-fold. Średnie RMSD z najlepszych modeli dla poszczególnych peptydów wyniosło – 2,4 Å dla metody CABS-flex i 3,4 Å dla metody Pep-fold.

Uzyskane w obu etapach wyniki pozwoliły na opracowanie protokołów modelowania, które z powodzeniem mogą być wykorzystane do przewidywania struktur peptydów cyklicznych.

Struktura eksperymentalna z NMR

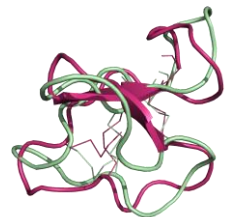
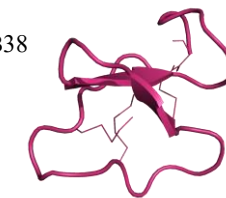
Model z symulacji

Nałożenie obu struktur

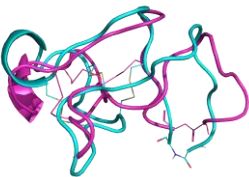
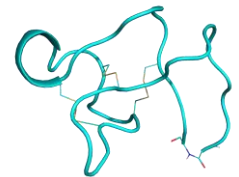
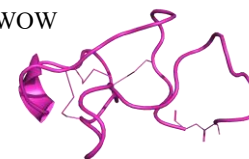
1BH4



2B38



5WOW



Porównanie struktur eksperymentalnych (natywnych) wybranych peptydów cyklicznych i modeli otrzymanych w symulacjach przy pomocy metody CABS-flex. Po lewej stronie znajdują się kody PDB wybranych struktur peptydów cyklicznych. Przedstawione struktury peptydów składają się z łańcucha głównego oraz mostków disiarczkowych.