

Wieloskalowe modelowanie molekularne białek

Andrzej Koliński

Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa

<http://www.biocomp.chem.uw.edu.pl>

W odpowiednich warunkach ogromna większość białek przyjmuje gęsto upakowaną formę globularną o ściśle zdefiniowanej strukturze przestrzennej. Struktura ta umożliwia wykonywanie przez białka skomplikowanych funkcji biologicznych.

Znamy obecnie około 30 mln sekwencji aminokwasowych białek. Jedynie dla około 30 tysięcy białek udało się dotychczas wyznaczyć doświadczalnie (krystalografia białek, jądrowy rezonans magnetyczny) ich struktury. Takie strukturalne badania doświadczalne są bardzo kosztowne, czasochłonne i z wielu względów nie zawsze wykonywalne. Znajomość struktur białek jest niezbędna dla zrozumienia ich funkcji biologicznych na poziomie molekularnym, co z kolei jest konieczne dla racjonalnego projektowania nowych leków, opisanie i kontrolowanie mechanizmów sygnalizacyjnych w żywych organizmach (co warunkuje wy tłumaczenie molekularnych podstaw procesów chorobowych), projektowania nowych biotechnologii, itp.

Ze względu na ograniczenia metod doświadczalnych ogromne znaczenie uzyskują metody modelowania komputerowego białek. Najważniejszymi celami są tu: przewidywanie struktury białek na podstawie ich sekwencji aminokwasowej, przewidywanie oddziaływań pomiędzy biomakromolekułami, opisanie dynamiki procesów biologicznych na poziomie molekularnym, itp.

Wiele biologicznych procesów molekularnych jest bardzo powolnych, z charakterystyczną skalą czasową rzędu od milisekund do minut. Metody klasycznej dynamiki molekularnej w zastosowaniu do układów zawierających tysiące atomów ograniczają się do skali czasowej rzędu nanosekund, a w najprostszych przypadkach mikrosekund. Stąd potrzeba stosowania modeli molekularnych wykorzystujących zredukowany opis przestrzeni stanów i uproszczony model oddziaływań molekularnych.

W trakcie wykładu pokazano takie mezoskopowe podejście do przewidywania struktury, termodynamiki i dynamiki białek. Opiera się ono na odpowiedniej dyskretyzacji przestrzeni konformacyjnej, statystycznych potencjałach średniej siły i bardzo wydajnych algorytmach Monte Carlo. Metoda pozwala symulować cały proces fałdowania struktury białek, od losowego kłębka, charakterystycznego dla stanu zdenaturowanego, do uporządkowanej strukturalnie globuli, odpowiadającej stanowi natywnemu. Model obudowano narzędziami bioinformatycznymi umożliwiającymi wewnątrznie spójne wieloskalowe symulacje, od bardzo uproszczonego poziomu mezoskopowego do poziomu atomowego. Przedstawiono wybrane przykłady zastosowań (przewidywanie struktury, modelowanie oddziaływań makromolekularnych, dynamika wielkich układów biomolekularnych).