

Zastosowanie modelu Markova do badania ścieżek zwijania białek

Mateusz Pikora

Białka są liniowymi polimerami najczęściej pochodzenia biologicznego składającymi się z reszt aminokwasowych połączonych wiązaniami peptydowymi. Przyjmują one złożoną, kilkupoziomową strukturę trójwymiarową warunkującą pełnienie przez białka wyspecjalizowanych funkcji. Badanie tej struktury jest istotnym zagadnieniem w biologii molekularnej i biochemii. W żywych organizmach białka pełnią wiele różnorodnych funkcji, do najważniejszych możemy zaliczyć enzymatyczną, strukturalną, mechaniczną i receptorową.

Dynamika molekularna jest techniką pozwalającą na symulowanie ruchu atomów w danym systemie przy wykorzystaniu równań dynamiki Newtona. Dynamika molekularna z wymianą replik jest odmianą tej metody, w której jednocześnie symulowane jest kilka kopii (replik) układu w różnych temperaturach. W określonych odstępach czasu temperatury są wymieniane pomiędzy replikami, co pomaga w wyjściu z lokalnych minimów energetycznych. Wynikiem takiej symulacji jest seria kolejnych struktur reprezentujących ewolucję badanego układu molekularnego w czasie, razem z informacjami o ich energii i temperaturze występowania. Jednym ze sposobów analizy tych danych jest analiza skupień (grupowanie). To proces dzielenia struktur w grupy pod względem określonych kryteriów, takich jak podobieństwo strukturalne. Poszczególne grupy reprezentują stany przejściowe układu, a przejścia pomiędzy nimi mogą być analizowane z wykorzystaniem metody łańcuchów Markova. Łańcuch Markova to matematyczny, stochastyczny model opisujący zmiany stanu układu w czasie.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było zbadanie mechanizmu fałdowania, czyli sposobu uzyskiwania struktury trzeciorzędowej, dla kilku wybranych białek. Chciałem zweryfikować następującą hipotezę badawczą: Białka nie posiadają jednej dominującej ścieżki fałdowania rozumianej jako jednoznaczna i powtarzalna sekwencja zdarzeń prowadząca od struktury całkowicie rozwiniętej do konformacji natywnej. Dodatkowo struktura natywna nie jest idealnie stabilna i białko może z niej rozwijać się w różne, częściowo zwinięte struktury. Tworzy się w ten sposób sieć częściowo stabilnych stanów którą chciałem pokazać.

Moją strategią umożliwiającą osiągnięcie tego celu było przeprowadzenie analizy skupień struktur pochodzących z symulacji, budowa modelu Markova na jej podstawie i uzyskanie diagramów przejść pomiędzy otrzymanymi grupami struktur. Użyłem do tego zmodyfikowanego przeze mnie Algorytmu Najbliższego Sąsiada. Środkiem technicznym do realizacji celu pracy był program, który zaprojektowałem i napisałem w języku C z wykorzystaniem biblioteki OpenMP służącej do przeprowadzenia obliczeń równoległych. We współpracy z Wydziałem Chemii UG przeprowadziłem symulacje dynamiki molekularnej z wymianą replik wybranych białek, które następnie przeanalizowałem przy pomocy wspomnianego programu. Udało mi się pozytywnie zweryfikować moją hipotezę badawczą dla kilku wybranych białek w dwóch różnych polach siłowych.