

mgr Filip Leonarski  
Wydział Chemii  
Uniwersytetu Warszawskiego

Autoreferat rozprawy doktorskiej pod tytułem:

**Coarse-grained models for molecular dynamics of RNA. Evolutionary algorithm optimization of the potential energy function parameters.**

Tytuł w języku polskim:

Gruboziarniste modele dynamiki molekularnej RNA. Optymalizacja parametrów funkcji energii potencjalnej przy użyciu algorytmu ewolucyjnego.

Promotorzy: dr hab. Joanna Trylska, prof. UW  
prof. dr hab. Andrzej Leś

Zrozumienie dynamiki cząstek kwasów nukleinowych jest zadaniem fascynującym, choć trudnym w wykonaniu. Obecnie dostępne są liczne struktury kwasów nukleinowych otrzymane przy użyciu dyfrakcji promieniowania X, mikroskopii elektronowej lub jądrowego rezonansu magnetycznego. Jednakże są to struktury statyczne, uśrednione w czasie. Niezwykle trudno jest z nich odczytać, jak wygląda dynamika tych cząstek.

Symulacje komputerowe przy użyciu dynamiki molekularnej pozwalają na uzupełnienie statycznych struktur molekuł o ruch. Od lat 70-tych metoda ta jest stale ulepszana i stosowana do licznych zagadnień z pogranicza biologii, fizyki i chemii. Ograniczenia symulacji przy użyciu dynamiki molekularnej zmniejszają się każdego roku dzięki stale rosnącej mocy obliczeniowej dostępnych komputerów. Jednakże nadal znaleźć można cząsteczki zbyt duże lub skale czasowe zbyt długie dla dynamiki molekularnej. Na dzień dzisiejszy najdłuższe symulacje przy użyciu pełnoatomowej (każdy atom w cząsteczce symulowany jest niezależnie) dynamiki molekularnej obejmują czas milisekund dla średniej wielkości białek. Jednakże istotne procesy biologiczne, jak np. translacja białek na rybosomie, trwają sekundy lub minuty.

Symulacja tych problemów przy użyciu metod pełnoatomowych możliwa będzie najprawdopodobniej dopiero za kilka lat. Rozwiązaniem na chwilę obecną może być użycie modeli zredukowanych (lub gruboziarnistych). Cząstka w takim modelu symulowana jest nie jako zbiór atomów, ale zbiór centrów interakcji (kulek) odpowiadających grupom

chemicznym lub nawet całym nukleotydom i aminokwasom. Liczba symulowanych obiektów i oddziaływań pomiędzy nimi znacznie maleje, a zatem ograniczenia skali symulacji ulegają redukcji o kilka rzędów wielkości. Jednakże uproszczenie symulacji pociąga za sobą pogorszenie zgodności symulacji z danymi eksperymentalnymi.

Jak silny jest ten spadek, zależy od tego, jak dobrze przybliżona jest energia potencjalna układu przez model zredukowany. Jeżeli przybliżenie jest dobrze dopasowane do potrzeb konkretnego problemu biologicznego, to wyniki otrzymane przy użyciu modelu zredukowanego będą satysfakcjonujące. W przeciwnym przypadku mogą okazać się zupełnie bezużyteczne. Przygotowanie dobrego przybliżenia energii potencjalnej (pola siłowego) nie jest jednak zadaniem prostym.

Parametry pola siłowego dla modelu zredukowanego mogą być otrzymane z analizy zbioru znanych struktur eksperymentalnych lub z analizy symulacji pełnoatomowej dynamiki molekularnej. Ze względu na niedoskonałości danych wejściowych parametry otrzymane wymienionymi sposobami często wymagają dalszej optymalizacji za pomocą licznych prób i błędów.

W rozprawie zaprezentowano metodę pozwalającą na optymalizację parametrów gruboziarnistego pola siłowego przy użyciu algorytmów metaheurystycznych. Dzięki temu drugi etap tworzenia pola, optymalizacja za pomocą prób i błędów, jest zautomatyzowany i mniej arbitralny. Program komputerowy sprawdza tysiące kombinacji parametrów gruboziarnistego pola siłowego, by zaproponować optymalne rozwiązanie. Algorytm ocenia zestawy parametrów, wykonując przy ich użyciu testowe symulacje dynamiki molekularnej, a następnie weryfikując zgodność trajektorii z tych dynamik z danymi odniesienia.

Razem z opracowaniem metody optymalizacji parametrów przygotowano zostało oprogramowanie, RedMDStream, implementujące metodę. Jest ono dostępne pod adresem:

<http://bionano.cent.uw.edu.pl/Software/RedMD>

Program pozwala nie tylko na optymalizację parametrów, ale także można przy jego pomocy przygotować struktury gruboziarniste na podstawie współrzędnych atomów i opisu topologii modelu gruboziarnistego. RedMDStream pozwala również na prowadzenie gruboziarnistych dynamik molekularnych i ich ocenę pod kątem stabilności, mobilności atomów oraz dystrybucji odległości w trakcie symulacji.

W rozprawie, poza opisem metody i oprogramowania, przedstawiono też przykład przygotowania gruboziarnistego pola siłowego dla termometru RNA. Opisano całą procedurę: (1) wykonanie pełnoatomowej dynamiki molekularnej, jako punktu odniesienia dla dalszej parametryzacji, (2) projektowanie modelu zredukowanego z jedną kulką

opisującą nukleotydy, (3) optymalizacja parametrów gruboziarnistego pola siłowego. Pokazano również, w jaki sposób powyższa metoda pozwala na wybór najlepszego zestawu równań dla funkcji energii potencjalnej.

Rozprawa doktorska przygotowana została w języku angielskim. Rozprawa obejmuje wyniki opisane w trzech oryginalnych artykułach, opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym oraz w jednym rozdziale książkowym (wyd. Springer). Wyniki prezentowane były również na 9 zagranicznych i 5 krajowych konferencjach naukowych.