

Warszawa, 25 lutego 2016

mgr Maciej Błaszczuk
Wydział Chemii
Uniwersytetu Warszawskiego

Autoreferat rozprawy doktorskiej pod tytułem:

Metody teoretyczne przewidywania struktury białek oraz ich kompleksów z peptydami

Promotor: prof. dr hab. Andrzej Koliński
Promotor pomocniczy: dr hab. Sebastian Kmiecik

Poznanie struktury przestrzennej białek ma kluczowe znaczenie dla badań nad nowymi metodami terapii różnych chorób. Dokładne modele mogą pomóc w powstaniu nowych leków, które poprzez oddziaływanie z białkami wywołują określony efekt terapeutyczny. Uważa się na przykład, że konsekwencją niewłaściwego uformowania struktury białkowej jest wiele poważnych schorzeń, takich jak choroby Alzheimera czy Creutzfeldta-Jakoba. Zrozumienie, jaki jest mechanizm zwijania białek, może doprowadzić do znalezienia przyczyny nieprawidłowego formowania ich struktury a także wskazać rozwiązania tego problemu.

Mimo dynamicznego rozwoju metody eksperymentalne pozwoliły dotychczas na wyznaczenie około 110 tysięcy struktur białkowych, co stanowi około 2 promile poznanych sekwencji białkowych. Ta olbrzymia (i wciąż powiększająca się) dysproporcja wskazuje na konieczność rozwijania innych metod służących poznawaniu struktur białek.

Celem mojej pracy doktorskiej było opracowanie ogólnodostępnych, łatwych w użyciu narzędzi teoretycznych pozwalających na przewidywanie struktury przestrzennej białek oraz kompleksów białek z peptydami.

W ramach pracy współtworzyłem trzy wygodne w użyciu serwery: do identyfikacji szablonów dla modelowania porównawczego (BioShell Threader), do przewidywania struktury białek przy użyciu modelu gruboziarnistego (CABS-fold) oraz do modelowania kompleksów białek z peptydami (CABS-dock). Wymagało to

modyfikacji oryginalnych programów, opracowania i testowania wydajnych strategii modelowania oraz udostępnienia tych metod środowisku naukowemu. Metody udostępniono w formie pozwalającej na ich wykorzystanie również (a może przede wszystkim) przez badaczy nie będących specjalistami modelowania molekularnego, ale potrzebujących wsparcia teoretycznego w prowadzonych przez nich badaniach eksperymentalnych dotyczących biologii molekularnej, projektowania nowych leków i podobnych zadań badawczych.

Serwer CABS-fold opiera się na gruboziarnistym modelu CABS, który umożliwia efektywne próbkowanie przestrzeni konformacyjnej. Metoda CABS-fold umożliwia modelowanie w oparciu wyłącznie o sekwencję aminokwasową modelowanego białka, a także wykorzystanie dodatkowych informacji o jego strukturze (np. alternatywnych modeli pochodzących z innych metod czy fragmentarycznych danych doświadczalnych).

Obiektywnym sprawdzianem skuteczności procedury zastosowanej w metodzie CABS-fold był udział w międzynarodowym konkursie przewidywania struktur CASP9. W pięciu przypadkach modele uzyskane przez moją grupę okazały się najlepsze spośród modeli przygotowanych przez 109 grup biorących udział w konkursie.

Niezwykle istotnym kierunkiem prac badawczych jest także modelowanie oddziaływań białek z innymi cząsteczkami. Zrozumienie mechanizmu takich oddziaływań ma bowiem ogromne praktyczne znaczenie dla racjonalnego projektowania nowych leków. Opracowana metoda CABS-dock do przewidywania struktury kompleksów białek z peptydami pozwala na dokowanie molekularne peptydów z uwzględnieniem pełnej giętkości peptydu i umiarkowanej giętkości całej struktury receptora białkowego. Co ważne, wysoka wydajność metody pozwala na dokowanie bez konieczności posiadania wiedzy o miejscu wiązania peptydu.

O użyteczności serwisów CABS-fold i CABS-dock świadczą statystyki ich odwiedzin. Serwis CABS-fold od czasu jego powstania (maj 2013 roku) został odwiedzony ponad 5000 razy, a użytkownicy uruchomili około 2800 symulacji. Jeszcze większą popularnością cieszy się serwer CABS-dock, który w kilkakrotnie krótszym czasie (od lutego 2015 roku) zanotował około 4000 odwiedzin i ponad 2500 wykonanych symulacji.

Wyniki badań zostały zaprezentowane w czterech pracach opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej (Nucleic Acids Research, Methods) oraz w pięciu publikacjach pokonferencyjnych.