

Autoreferat rozprawy doktorskiej

Struktura i dynamika białek globularnych – modelowanie metodami gruboziarnistymi

Promotor rozprawy: prof. dr hab. Andrzej Koliński

mgr Michał Jamróz

Pracownia Teorii Biopolimerów, Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

Funkcjonowanie organizmów żywych opiera się na mechanizmach, których ważną częścią są białka, wielkocząsteczkowe związki o złożonej strukturze. Białka uczestniczą praktycznie we wszystkich procesach zachodzących w organizmie, między innymi przy przekazywaniu sygnałów między komórkami, transporcie związków wewnątrz komórek i katalizowaniu reakcji metabolicznych.

Istotnym problemem przy badaniu białek jest pozyskanie struktury na podstawie sekwencji. Metody eksperymentalne — głównie rentgenografia strukturalna i spektroskopia NMR — wymagają zwykle dużych nakładów finansowych, choć pomimo tego części struktur nadal nie udaje się rozwiązać tymi technikami. Obecnie znamy około 30 milionów sekwencji białkowych, z których jedynie osiemdziesiąt tysięcy posiada rozwiązana strukturę.

W związku z tym wydaje się rozsądnym rozwijanie metod komputerowych modelowania struktury białek.

W rozprawie pokazałem zastosowanie metod gruboziarnistych w modelowaniu struktury (CABS) i dynamiki (CABS, Model sieci Gaussowskiej (GNM)) białek.

W trakcie badań powstały zoptymalizowane narzędzia ułatwiające modelowanie porównawcze struktury białek (na podstawie sekwencji białka celu i struktur-szablonów białek podobnych sekwencyjnie) oraz modelowanie *de novo* (na podstawie samej sekwencji-celu). Wykazałem ponadto, że model CABS nadaje się do modelowania struktur fragmentów białkowych (pętli) równie dobrze lub lepiej niż inne popularne algorytmy, wykorzystujące mniej zredukowane modele struktury (ROSETTA, MODELLER).

Zbadałem również zależność dynamiki białka od jego struktury i opracowałem unikalny model służący do przewidywania wartości bezwzględnych amplitud fluktuacji atomów C α w oparciu o strukturę.

Porównałem dynamikę stochastyczną gruboziarnistego modelu CABS z kilkoma popularnymi polami siłowymi dynamiki molekularnej przy modelowaniu stanu natywnego. Wyniki sugerują, że zredukowany model CABS jest spójny z pełnoatomowymi polami siłowymi, a co za tym idzie dynamikę stanu natywnego można modelować w znacznie krótszym czasie (w porównaniu z czasem modelowania MD).

Większość z uzyskanych przeze mnie wyników i opracowanych metod została udostępniona w sieci Internet w postaci automatycznych serwerów do modelowania oraz kodów programów na licencjach wolnego oprogramowania.