



## Dr Dawid Dułak

### Rozmowa z autorem pracy: „Mechanizm transformacji amyloidowej bazujący na zmianie rozkładu hydrofobowości”

*Jak rozpoczęła się Pańska przygoda z nauką? Czy może się Pan z nami podzielić swoją historią?*

W moim wypadku prowadzenie badań doktoranckich wynikało z pasji do tematów biofizycznych. Kierunek moich zainteresowań zaczął się kształtować na przedmiocie „Bioinformatyka” na studiach magisterskich (Informatyka na Uniwersytecie Jagiellońskim). Dalej rozwijałem swoją wiedzę medyczną poprzez studia inżynierskie (Fizyka Medyczna na Akademii Górniczo-Hutniczej), gdzie pisałem pracę inżynierską związaną tematycznie z fałdowaniem białek. Wstępne zrozumienie tematu i moje zainteresowanie badaniami na tym etapie przerodziło się w regularną współpracę z Zakładem Bioinformatyki i Telemedycyny Uniwersytetu Jagiellońskiego.

*Nie pozostało to bez wpływu na kolejne decyzje...*

Od dziesięciu lat współpracowałem z Zakładem Bioinformatyki i Telemedycyny Uniwersytetu Jagiellońskiego, badając temat fałdowania się białek w kontekście modelu stworzonego w ramach pracy wyżej wymienionego Zakładu. Dalsza droga była niejako naturalną konsekwencją podjętych wcześniej wyborów. Chciałem prowadzić badania w obszarze, w którym już od lat się poruszałem. Kwestią otwartą pozostawał wybór, który fragment lub jaki element badań przyjąć jako oś przewodnią rozprawy doktorskiej.

Fałdowanie się białek jest niezwykle fascynującym procesem, w którym ogromna liczba aminokwasów łącząc się ze sobą przyjmuje zawsze jedną i tę samą formę (o ile aminokwasy są ułożone w tej samej kolejności). Choć organizm wykonuje tę operację bardzo szybko i bardzo często, my nie jesteśmy go w stanie odtworzyć. Badając ten problem, Zakład Bioinformatyki i Telemedycyny Uniwersytetu Jagiellońskiego pod przewodnictwem prof. Ireny Roterman-Koniecznej stworzył informatyczny model fałdowania się białka. Moim celem stało się usprawnienie tego modelu poprzez zrozumienie przyczyny, dla której niektóre białka fałdują się niepoprawnie (tzw. amyloidy, które przyczyniają się m.in. do rozwoju choroby Alzheimera).

*Jak wspomina Pan pracę z zespołem naukowym?*

Byłem zaangażowany w prace najbardziej od strony informatycznej, a kontakty z zespołem pozwalały mi szybko i w przystępny sposób zrozumieć niuanse świata biologiczno-chemiczno-fizycznego. Najbardziej cieszyła mnie wymiana spostrzeżeń, rezultatów badań i wzajemnej pomocy przy pracy badawczej.

*Czy w trakcie prac wystarczający był własny sprzęt komputerowy?*

Do tego typu obliczeń, tj. symulacji fałdowania wykorzystuje się modelowanie komputerowe, które jest bardzo wymagające obliczeniowo ze względu na ilość elementów (w tym wypadku atomów) i sił działających pomiędzy nimi. Należało najpierw odnaleźć odpowiednie oprogramowanie. Korzystałem z pakietów wchodzących w skład programu GROMACS, a także z autorskiego programu napisanego przez Panią Małgorzatę Gadzała. O ile pierwszy z nich jest dosyć popularny i można w łatwy sposób dotrzeć do informacji na jego temat, to działanie drugiego pozwolę sobie krótko opisać. Umożliwia on symulowanie środowiska wodnego jako pole i jego wpływ na fałdowanie białek. Modelowanie wymagało naprzemiennego działania jednej i drugiej aplikacji w różnej ilości powtórzeń, więc wykonywałem ok. 500 symulacji dla jednego białka. Podczas kilkuletniej

pracy badawczej poddałem symulacji fałdowania kilkudziesięciu sekwencji aminokwasów (niektóre z nich kilkakrotnie) tworzących natywnie konkretne białka. Do pracy doktorskiej wybrałem pięć z nich w związku z przyjmowaniem przez nie formy amyloidowej. Głównymi komputerami wykorzystywanymi przeze mnie na etapie prowadzenia obliczeń (symulacji komputerowych) były superkomputery Zeus, a później Prometheus. Zwykły komputer osobisty – nawet wyposażony w najwyższej klasy procesor, kartę graficzną i pamięć – wykonywałby pojedynczą symulację kilka dni, tygodni, a nawet miesięcy, więc jest to wielka rzecz, że takie maszyny są w Krakowie i możemy je wykorzystywać do tak ważnych – w mojej ocenie – badań naukowych.

Współpraca z ACK Cyfronet AGH trwa już dobrych kilka lat, a istotna dla badań aplikacja właśnie tam powstała. Tylko dzięki superkomputerom – które są kluczowe w symulacjach dynamiki molekularnej – byłem w stanie przeprowadzić opisane wyżej badania. Zespół ACK Cyfronet AGH zawsze był dostępny i pomocny przy wszelkiego rodzaju wyzwaniach, więc liczę na dalszą, owocną współpracę i możliwość korzystania z zasobów ośrodka.

*Cieszymy się, że mogliśmy pomóc, a i w przyszłości zapraszamy do kontaktu z Cyfronetem! Bazując na własnych doświadczeniach, jaką radę może Pan dać młodym naukowcom?*

Może zabrzmiało to bajkowo, ale w mojej ocenie człowiek rozpoczynający karierę naukową powinien dać ponieść się marzeniom i wyobraźni, bo te rodzą pasję. A potem cóż... Trzeba wytrwale i cierpliwie realizować kolejne postawione sobie cele.

*Czy planuje Pan kontynuowanie swojego rozwoju w obranym kierunku?*

Jak już wspominałem, temat ten jest dla mnie niezwykle interesujący. Pomimo silnie rozwijającego się obszaru sztucznej inteligencji, która jest w stanie w dużym stopniu przewidzieć strukturę białka bazując na jego sekwencji aminokwasów, nie jest ona w stanie odpowiedzieć na pytanie jak ten mechanizm dokładnie wygląda. Dlatego jeszcze długa droga przed nami, aby w pełni zrozumieć naturalny proces, który za fałdowaniem białek stoi. Niewątpliwie będę kontynuował badania w tym obszarze, więc kto wie, może przyjdzie czas także na wyższy stopień „wtajemniczenia”.

*Dziękujemy za rozmowę i życzymy spełnienia planów naukowych.*



*Białko TAU czyli amyloid tworzący złogi (tj. wiele łańcuchów połączonych ze sobą) w przestrzeni międzykomórkowej (choroba Alzheimera)*

	I-TASSER	Robetta	FOD
MODEL 1			
MODEL 2			
MODEL 3			
MODEL 4			
MODEL 5			

*5 najlepszych struktur (modeli) pojedynczych łańcuchów, bazujących na sekwencji białka TAU, wygenerowanych przy użyciu trzech różnych narzędzi (I-TASSER, ROBOTTA i DRIPPY). Pogrubiono te, które potencjalnie nie powinny tworzyć złogów. Struktury (modele) wygenerowane przy użyciu narzędzia DRIPPY uzyskano z wykorzystaniem oprogramowania w ramach infrastruktury PLGrid w ACK Cyfronet AGH*