



Politechnika Wroclawska

Model Poissona-Nernsta-Plancka w predykcji struktury kanałów białkowych

mgr inż. Witold Dyrka

Opiekun: dr hab. inż. Małgorzata Kotulska
Instytut Inżynierii Biomedycznej i Pomiarowej

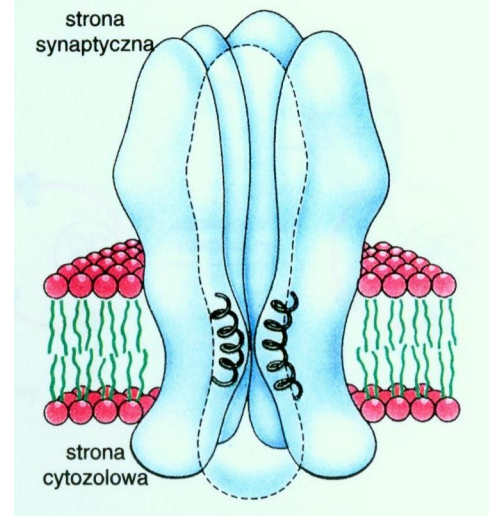
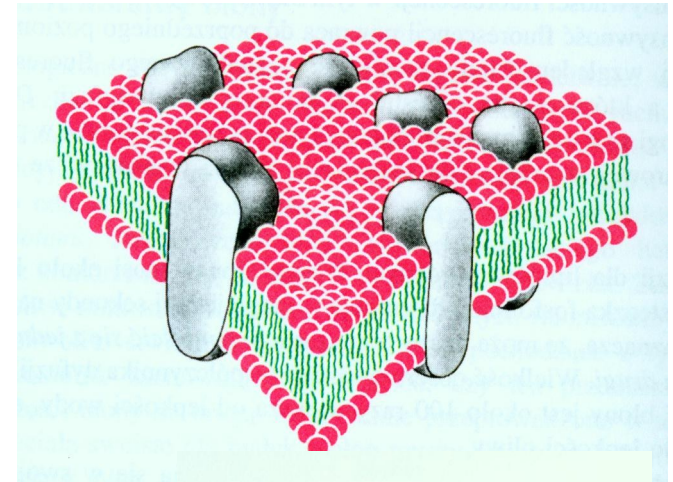


Plan wystąpienia

- Nanopory i kanały jonowe
- Model Poissona-Nernsta-Plancka
- Optymalizacja algorytmu
- Podsumowanie

Nanopory i kanały jonowe

- Błona lipidowa
 - zasadniczo nieprzepuszczalna
- Nanopory i kanały jonowe
 - umożliwiają selektywną przepuszczalność





Znaczenie badań nad nanoporami

- Zrozumienie mechanizmu transportu jonów
- Możliwość tworzenia bionarzędzi wykorzystujących selektywność porów:
 - szybkie sekwencjonowanie, rozróżnianie pojedynczych i podwójnych nici DNA,
 - określanie długości i rozdzielanie na tej podstawie polimerów
- Budowa interfejsów komputerów molekularnych



Nanopory i kanały jonowe (2)

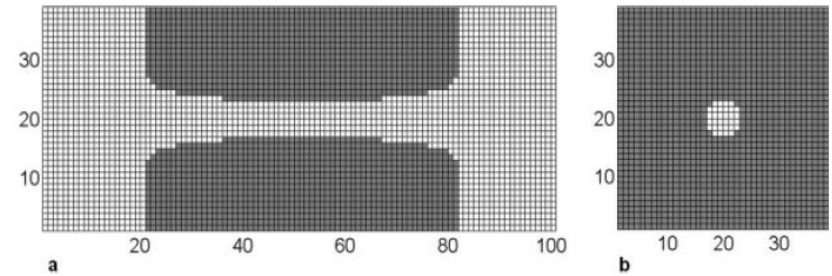
- Nanopory i kanały jonowe
 - selektywność dzięki kompatybilnej strukturze
 - może być także opisana na podst. własności makroskopowych (kształt, rozmiar, rozkład ładunku...)
- Modele:
 - Molecular Dynamics (dyskretno-dyskretne)
 - Brownian Dynamics (dyskretno-ciągłe)
 - Poissona-Nernsta-Plancka (ciągło-ciągłe)



Model Poissona-Nernsta-Plancka

- Równanie Nernsta-Plancka (Smoluchowskiego):
 - $j_c = -D (\nabla n + ze / kT * n \nabla \Phi)$ - dla każdego jonu
- Równanie Poissona:
 - $\epsilon_0 \nabla \cdot (\epsilon \nabla \Phi) = -e \sum_v z_v n_v - \rho_{ex}$
- Brak rozwiązania analitycznego
- Metody numeryczne, np. różnic skończonych
- Czasochłonność i niestabilność procesu zbiegania

Model PNP - dyskretnie



- Równanie Poissona:

$$\epsilon_0 \sum_{j=1}^6 \epsilon_j \frac{\Phi(r_i + h_j \vec{j}) - \Phi(r_i)}{h_j} \cdot \frac{V}{h_j} = -Ve \sum_v z_v n_v(r_i) - \rho_{ex}(r_i)$$

$$\Phi_i = \frac{\sum_j \epsilon_j \Phi_j / h_j^2 + \sum_v z_v e n_{vi} / \epsilon_0 + q_i / (\epsilon_0 V)}{\sum_j \epsilon_j / h_j^2}$$

- Równanie Nernsta-Plancka (Smoluchowskiego):

$$J_j = -D \left(\frac{n_j - n_i}{h_j} + \frac{n_j + n_i}{2} \cdot \frac{\Phi_j - \Phi_i}{h_j} \cdot \frac{ze}{kT} \right)$$

$$\nabla J = 0$$

$$n_i = \frac{\sum_{j=1}^6 n_j \frac{(D_i + D_j)}{h_j} [1 + (ez/2kT)(\Phi_j - \Phi_i)]}{\sum_{j=1}^6 \frac{(D_i + D_j)}{h_j} [1 - (ez/2kT)(\Phi_j - \Phi_i)]}$$



Metoda różnic skończonych i jej ulepszenia

$$n_{i\text{NEW}} = w_n \cdot n_{i\text{OLD}} + (1 - w_n) \cdot n_{i\text{CALC}}$$

$$\Phi_{i\text{NEW}} = w_\Phi \cdot \Phi_{i\text{OLD}} + (1 - w_\Phi) \cdot \Phi_{i\text{CALC}}$$

Trzy rozszerzenia:

- algorytm gradientowy z adaptacyjnym skokiem
- adaptacyjna relaksacja
- segmentacja przestrzeni obliczeniowej



Algorytm gradientowy

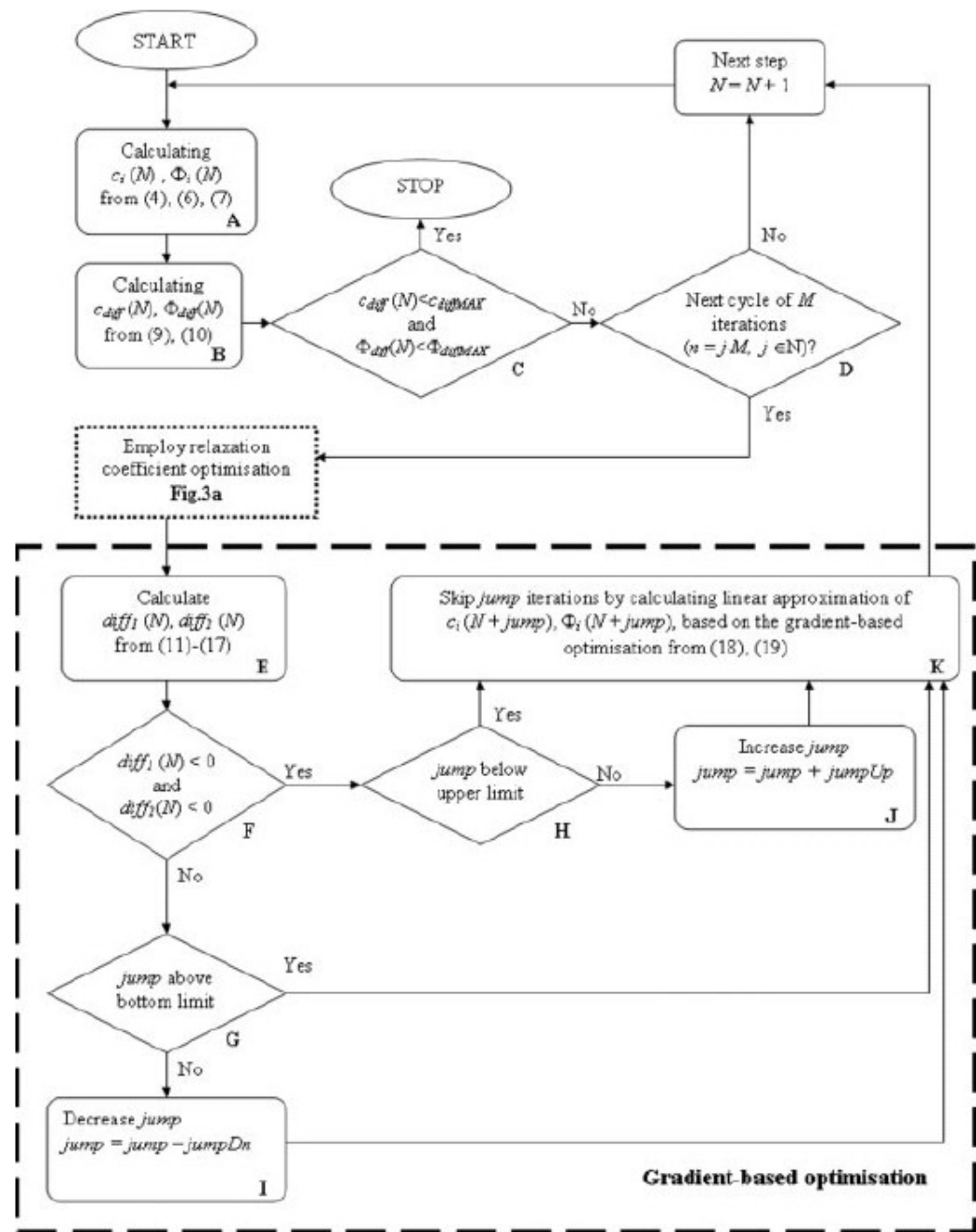


Figure 3. Overall scheme of the algorithm with the gradient-based optimization. (a) Relaxation coefficient optimization.



Algorytm adaptacyjnej relaksacji

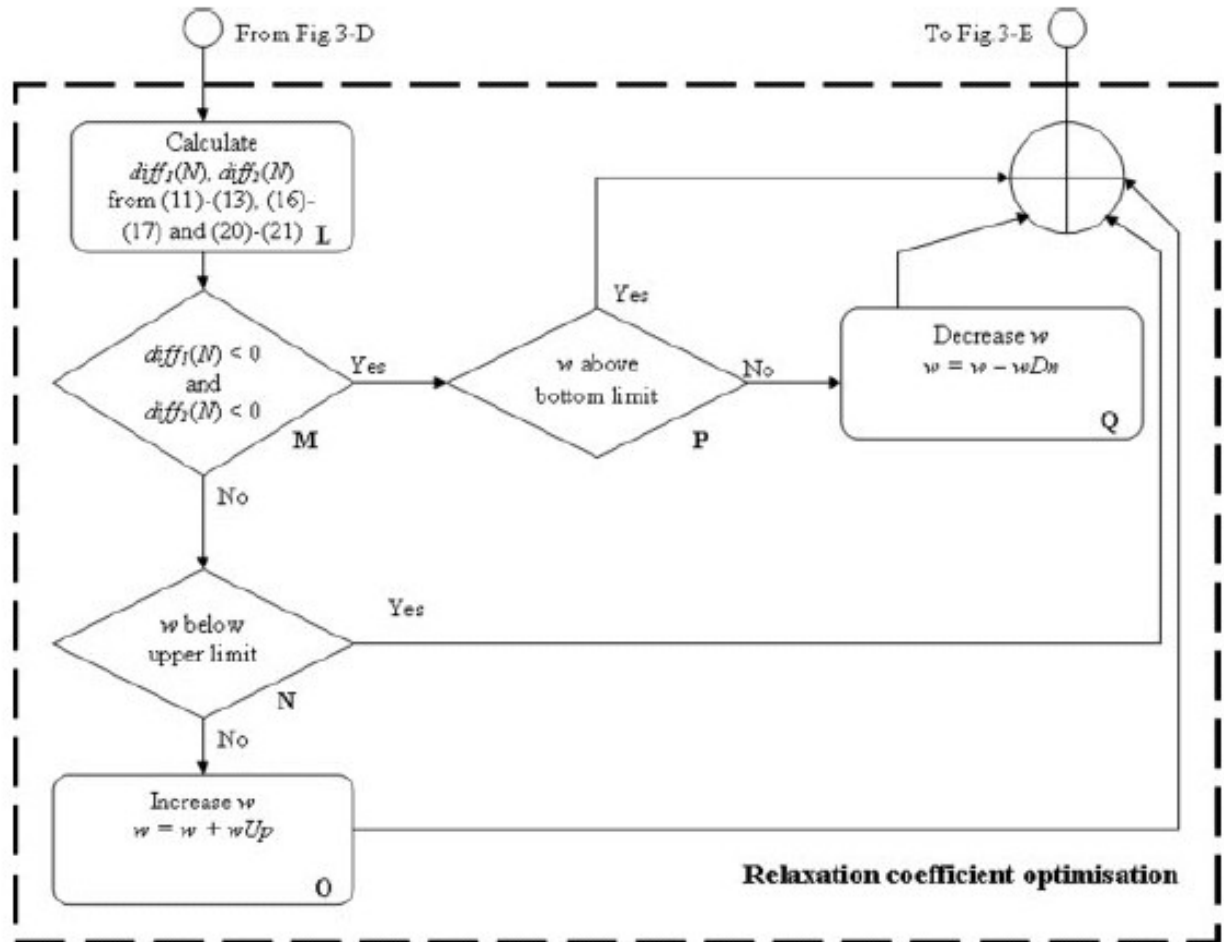


Figure 3a

Segmentacja przestrzeni

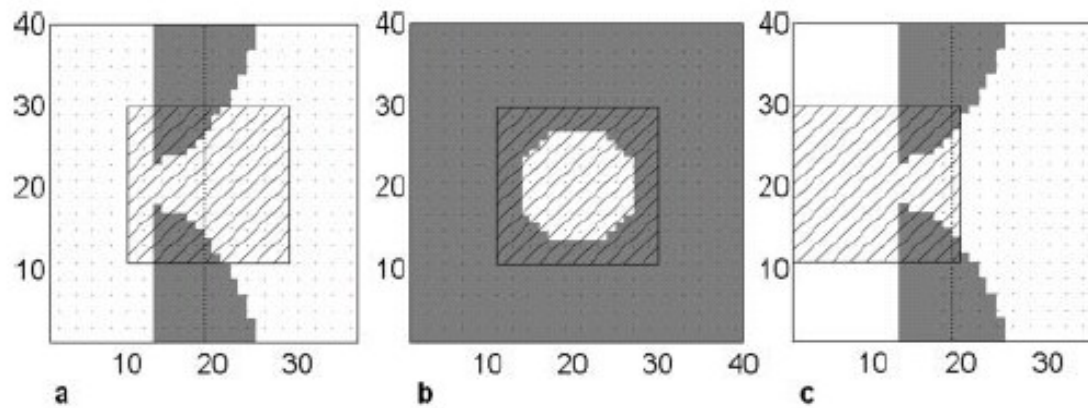
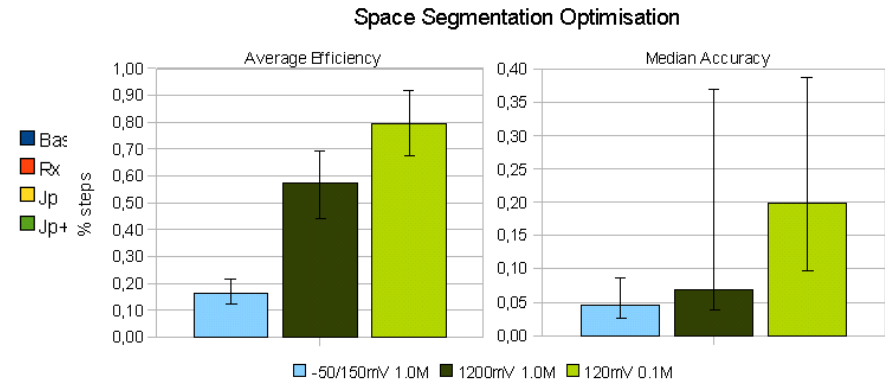
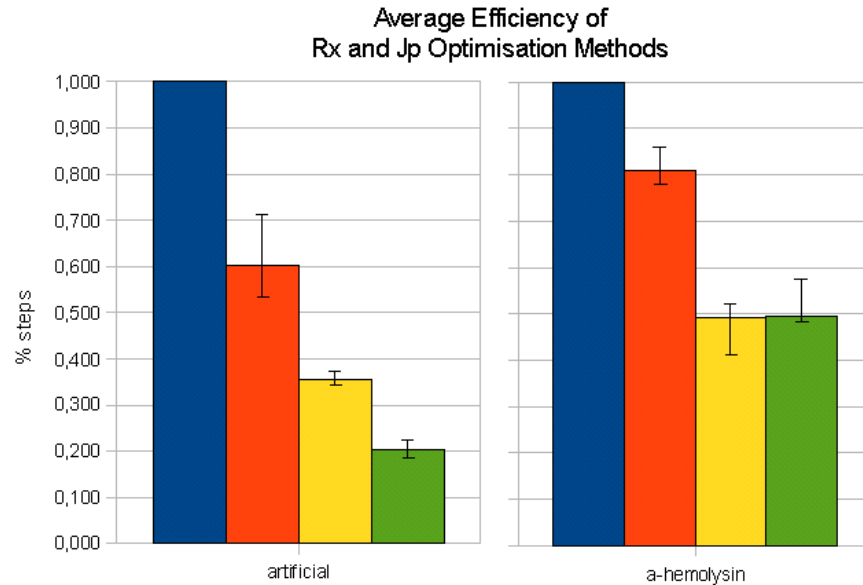


Figure 10. Illustration of a segmentation of the pore model. Areas covered by coarser grids are marked with dots, while areas covered by finer grids are marked with skewed lines. Transverse sections of (a) the IOSa and IOPa models in the xy plane at the midpoint. (b) The IOSa, IOPa, and LRPa models in the yz plane, as indicated in (a, c). (c) The LRPa model in the xy plane at the midpoint.

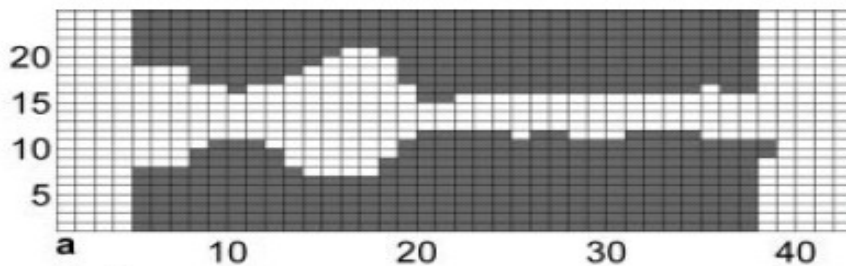
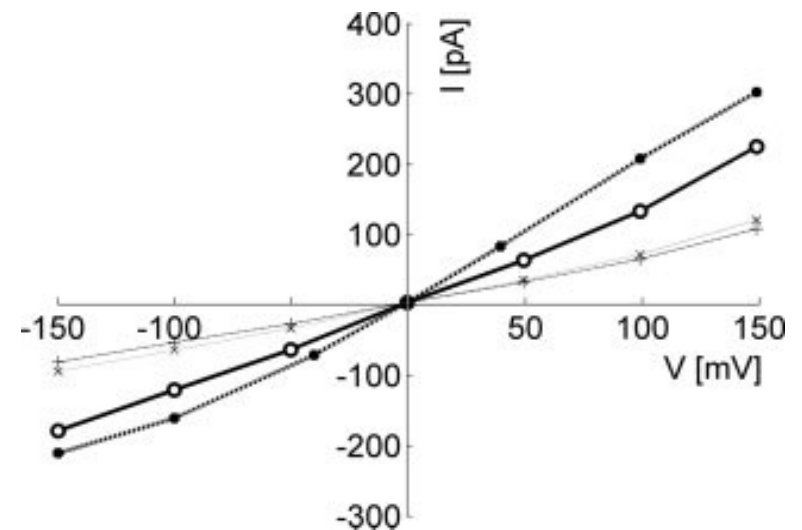
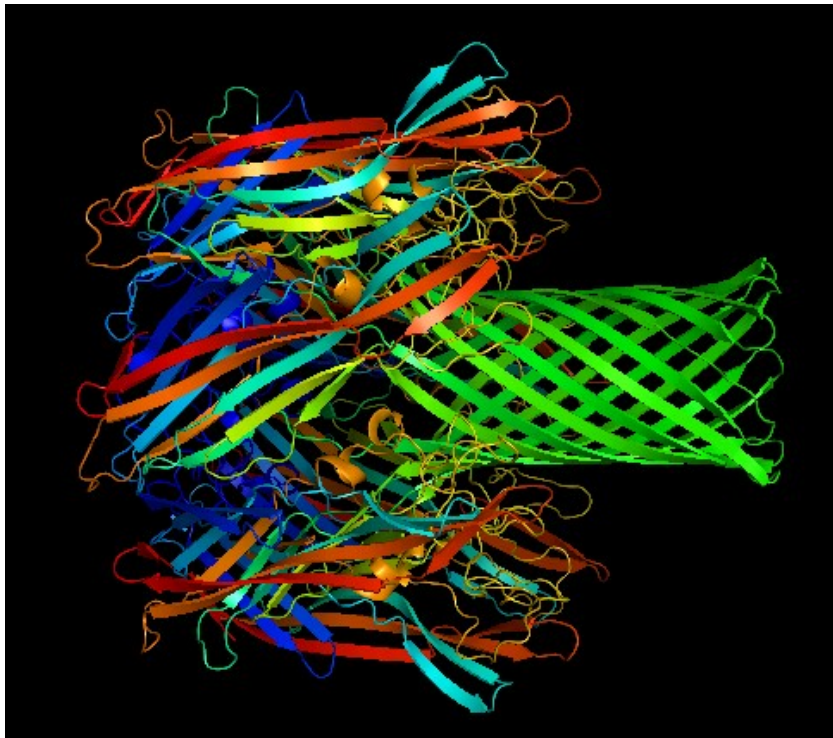
Optymalizacja algorytmu PNP - wyniki



Połączone metody optymalizacji pozwalają uzyskać nawet ponad 10-krotne przyspieszenie obliczeń.



Charakterystyka funkcjonalna kanału jonowego





Podsumowanie

- Połączone metody optymalizacji algorytmu rozwiązywania równań PNP pozwalają uzyskać nawet ponad 10-krotne przyspieszenie obliczeń.
- Przetestowałem procedurę uzyskiwania charakterystyk funkcjonalnych z trójwymiarowego modelu kanału białkowego



Plan dalszej pracy

- **Metoda gramatyk probabilistycznych**
 - usprawnienie procesu uczenia gramatyk
 - przystosowanie systemu PCFG do detekcji kontaktów helisa-helisa
- **Integracja z metodą przewidywania struktury 3D**
 - np. ROSETTA
- **Zastosowanie i walidacja metody dla konkretnych kanałów białkowych**



Dziękuję za uwagę

- W.Dyrka, J.-C.Nebel, 2007, *A probabilistic context-free grammar for the detection of binding sites from a protein sequence*, BMC Systems Biology 2007, 1(Suppl. 1):P78.
- W.Dyrka, 2007, *Probabilistic Context-Free Grammar for pattern detection in protein sequences* (MSc thesis), Kingston University, Londyn, UK
- W.Dyrka, A.Augousti, M.Kotulska, 2008, *Ion flux through membrane channels - an enhanced algorithm for the Poisson-Nernst-Planck model*, Journal of Computational Chemistry (w druku).
- W.Dyrka, A.Augousti, M.Kotulska, 2008, *An accelerated algorithm for the 3D Poisson-Nernst-Planck calculations of ion flux through membrane channels*, BioSysBio 2008, Londyn, UK, 20-22/04/2008
- W.Dyrka, J.-C.Nebel, *A Stochastic Context Free Grammar based Framework for Analysis of Protein Sequences* (preprint)