

Fysiikka kohtaa biologian – Biomateriaalien teoria ja mallinnus

Ilpo Vattulainen ja Mikko Karttunen

Teoria ja mallintaminen – kyniä, paperia ja tietokoneaikaa

Biologiset molekyylit kuten DNA, ATP, lipidit, proteiinit ja vesi ovat elämän kulmakiviä. Ilman niitä ei elämää olisi siinä muodossa, missä me sen nyt ympärillämme havaitsemme. DNA on elämän informaation magnus opus, ATP huolehtii soluissa energian siirrosta, lipidit ovat solukalvojen tärkeimmät rakennuspalikat, proteiinien vastuulla on monien elämälle välttämättömien toimintojen suorittaminen, ja vesi – kuka haluaisi elää ilman vettä.

Suorin ja konkreettisin tapa tutkia näitä molekyylejä ja niiden muodostamia systeemejä on toki elämän perusteiden selvittäminen suoraan luontoa kokeellisesti tarkastelemalla. Toisaalta kokeellinen lähestymistapa on tietyllä tavalla varsin rajoitettu, koska on monia ilmiöitä, joihin kokeellisilla menetelmillä ei päästä käsiksi. Oma ongelmansa on koetulosten tulkinta, sillä koeolosuhteisiin liittyy aina epävarmuutta ja kokeiden avulla on yksinkertaisesti hyvin vaikeaa “nähdä” elävään aineeseen sisälle.

Laskennallisella mallintamisella tätä ongelmaa ei ole. Mallintaminen mahdollistaa sen, että biologisia systeemejä voidaan tarkastella periaatteessa mielivaltaisella tarkkuudella. Ennen kaikkea mallintaminen suo tekijälleen mahdollisuuden katsoa omin silmin biologisen systeemin pienimpiäkin yksityiskohtia ja selvittää, mitä siellä täsmälleen tapahtuu. Voidaankin perustellusti sanoa, että mallintaminen on keino tehdä hyvin täsmällisesti määriteltyjä teoreettisia “kokeita”. Kun laskennallinen mallintaminen vielä yhdistetään teorioiden antamiin ennustuksiin, tarjoaa tämä lähestymistapa sen kehyksen, johon kokeellisia tuloksia voidaan verrata. Parhaimmillaan tämä kolminaisuus voi siten selvittää ne fysikaaliset lait, joilla tarkasteltavaa ilmiötä voidaan yksinkertaisimmillaan kuvata.

Biologisten systeemien teorian ja mallintamisen erityishaasteet

Näiden positiivisten ajatusten vastapainoksi on kuitenkin myönnettävä, etteivät teoria ja mallintaminenkaan ole oikoteitä onnelaan. Sekä teorian että mallintamisen antamien tulosten luotettavuus perustuu aina siihen, kuinka hyvin todellista, luonnossa esiintyvää systeemiä voidaan kuvata teoreettisten mallien avulla.

Laskennallisen mallintamisen kannalta voidaan varsin yleisesti sanoa, että mitä suurempaan tarkkuuteen halutaan päästä, sitä suurempia ovat mallintamiseen liittyvät laskennalliset vaatimukset. Hyvin yksityiskohtainen laskennallinen tutkimus, jossa biologisten molekyylien muodostamia systeemejä kuvataan atomitasolla, tai jopa sitäkin mikroskooppisemmalla tarkkuudella, suo siten mahdollisuuden vain erittäin pienten systeemien tutkimiseen. Jos taas otetaan hivenen rennommin ja päätetäänkin katsoa biologisia systeemejä kauempaa, eivät mikroskooppiset yksityiskohdat enää tunnukaan niin tärkeiltä. Tällöin voidaan soveltaa pelkistetympiä malleja, jotka voivat silti antaa häikäisevän paljon lisätietoa ja näkemystä näiden elävän aineen systeemien käyttäytymisestä suuremmilla mitta- ja aikaskaaloilla.

Nämä molemmat lähestymistavat ovat biologisten systeemien mallintamisessa käytännössä välttämättömiä. Biologisten systeemien ominaispiirteensä on, että niitä kuvaavat erittäin laajat

mittakaavat. Esimerkiksi yksittäisen biologisen molekyylin toiminnan kannalta vesi on ensiarvoisen tärkeä, sen koon ollessa luokkaa 10^{-10} m ja vesimolekyylin värähtelyjen tapahtuessa noin 10^{-15} s aikaskaaloilla. Toisaalta ihmisen koko on luokkaa 1 – 2 m ja hänen keskimääräinen elinikänsä on noin 2×10^9 s. Elävälle aineelle tyypilliset pituus- ja aikaskaalat vaihtelevat siis huomattavan laajojen mittakaavojen yli, ollen tässä nimenomaisessa esimerkissä välillä 10^{-10} – 10^1 m ja 10^{-15} – 10^9 s!

Biologisten systeemien mallintamisen kannalta näin laajat mittakaavat aiheuttavat teki-
jölleen runsaasti harmaita hiuksia. Pohjimmiltaan ongelma johtuu siitä, että mikään yksittäinen mallintamismenetelmä ei kykene toimimaan sekä luotettavasti että tehokkaasti kovin laajan skaalan ylitse. Hyvänä esimerkkinä mainittakoon nk. *ab initio* -menetelmät, jotka mahdollistavat juuri sen yksityiskohtaisen tarkastelun atomitasoakin pienemmillä mittakaavoilla, josta yllä lyhyesti mainittiin. Nämä menetelmät pohjautuvat siihen, että niissä huomioidaan aineen kvanttimekaaninen luonne. Kvanttimekaaniset laskut ovat laskennallisesti kuitenkin hyvin raskaita, mistä johtuen niillä tutkittavien systeemien koot ovat erittäin pieniä. Hyvänä esimerkkinä voidaan ottaa esille proteiinien laskostumisongelma, joka on edelleen yksi suurimmista biologiseen tieteeseen liittyvistä haasteista. *Pienten* proteiinien laskostuminen avoimesta rakenteesta kohti tasapainotilaa kestää noin yhden mikrosekunnin. *Ab initio* -menetelmillä voidaan tutkia näitä muodonmuutoksia muutamaa pikosekuntiin saakka, ja tätäkin simulaatiota yksittäinen tietokone jyskyttää noin yhden vuoden ajan. Jos siis *ab initio* -menetelmällä haluttaisiin katsoa pienten proteiinien laskostumista, menisi siihen nykyisillä tietokoneilla noin 10 000 vuotta. Suuremmilla proteiineilla laskostuminen kestää 0.1 – 1000 sekuntia, joten tarvittava laskenta-aika kasvaa merkittävästi.

Tästä seuraa hyvin luonnollinen tosiasia, että kvanttimekaanisia menetelmiä käytetään biologisten systeemien mallintamiseen vain ja ainoastaan silloin, kun halutaan erittäin yksityiskohtaista tietoa ilmiöistä, joihin muut mallintamismenetelmät eivät sovellu. Tällaisia ilmiöitä ovat esimerkiksi kemialliset reaktiot ja aktivoitumisprosessit proteiinien läheisyydessä.

Kvanttimekaniikasta molekylaarisiin mopoihin

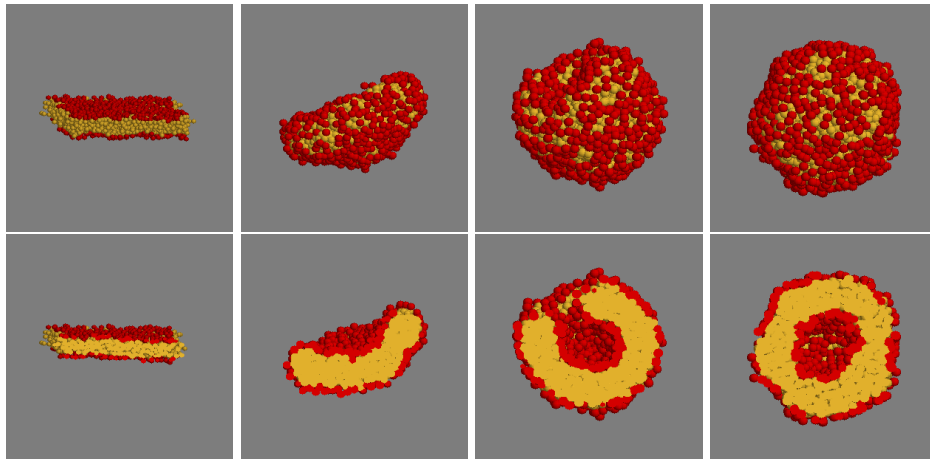
Elävän aineen kokonaisvaltaisen toiminnan ymmärtämiseksi on siis mietittävä vaihtoehtoisia menetelmiä. Luonnollinen etenemispolku on yksinkertaistaa mallia siten, että kvanttimekaniikan sijaan käytetään klassista mekaniikkaa. Tämä on oleellisesti aivan sama asia kuin Newtonin yhtälöiden ratkaiseminen lukion fysiikan pohjalta, kun nuori oppilas pätkäilee, kuinka mopo kiihtyy levosta huippuvauhtiinsa. Biologisten molekyylien tapauksessa Sir Isaac Newtonin liikeyhtälöitä on vain niin paljon enemmän, ettei laskujen tekeminen enää onnistu muuten kuin tietokoneita käyttäen. Koska kvanttimekaniikkaa ei enää ole huomioitu, ovat laskut kuitenkin laskennallisesti paljon helpompia, ja tutkittavat systeemit voivat vastavuoroisesti olla merkittävästi suurempia. Jos proteiinien laskostumista käytetään edelleen esimerkkinä, voidaan klassisen molekyyliidynamiikan avulla tutkia tätä ilmiötä pienille proteiineille aina yhteen mikrosekuntiin saakka. Tietyissä erikoistapauksissa laskostumisen fysikaalisia mekanismeja voidaan siis jo mallintaa atomaarisella tarkkuudella.

Haastavat ongelmat eivät kuitenkaan pääty tähän. Jopa klassisen molekyyliidynamiikan ongelmana on sen huomattava tarkkuus, mistä johtuen suurimmat sillä tutkittavat systeemikoot ovat halkaisijaltaan noin 20 nm (20×10^{-9} m). Kuitenkin solun koko on noin 20 μ m (20×10^{-6} m), joten solutason ilmiöihin tällä lähestymistavalla ei päästä.

Miksi mallintaa?

Kuinka voimme mallintaa solutason ilmiöitä, jos tärkein työkalu – klassinen molekyyldynamiikka – sallii ilmiöitten tutkimisen mittakaavassa, joka on suurimmillaan vain millin sadastuhannesosa ja aikaskaalassa, joka on noin sekunnin miljardisosa?

Ratkaisuksi tähän ongelmaan on ehdotettu aivan uusia mallintamismenetelmiä, joiden kannattavana ajatuksena on yksinkertaistaa malleja niin paljon kuin mahdollista. Atomitason tarkkuuden sijaan pyritäänkin malleihin, joissa molekyylit esitetään paljon pelkistetyimmässä muodossa, kuin mitä ne oikeasti ovat. Yksinkertaistamalla eli karkeistamalla voimme vähentää atomien määrää korvaamalla osan niistä keskiarvoistetuilla ominaisuuksilla. Näin on mahdollista päästä tarkastelemaan jopa solutason ilmiöitä, koska parhaimmillaan nämä uudet menetelmät tuovat jopa kymmentuhattokertaisen nopeutuksen verrattuna klassisen molekyyldynamiikan edustamaan molekylaariseen moppoon ja sallivat solun kokoluokkaa olevien systeemien mallintamisen. Näiden yksinkertaistettujen mallien ja simulointimenetelmien kehittäminen on yksi suurimmista haasteista teoreettisessa ja laskennallisessa biofysiikassa, ja niitä varten on Euroopan Tiedesäätiö perustanut laajan tutkimusverkoston, johon kuuluu noin 140 laboratoriota kaikkialta Euroopasta (allekirjoittaneet ovat osa tätä tutkimusverkostoa).



Kuva 1: Kuvassa liposomin muodostuminen tietokonesimuloinnissa. Punaiset atomit kuvaavat rasvamolekyylien päitä ja oranssit niiden hiilivetyhäntiä. Ympäröivä vesi on poistettu kuvasta selkeyden vuoksi. Alakuvissa poikkileikkaus samasta systeemistä. Tietokonesimulointi: P. Nikunen, M. Karttunen ja I. Vattulainen, Teknillinen korkeakoulu.

Helposti ja ilmaiseksi tämä nopeutus ei kuitenkaan tule: kuten jo edellä mainittiin, mallin yksinkertaistus on tehtävä huolellisesti siten, että uusi malli on tärkeimpien ominaisuuksiensa kannalta yhtenevä alkuperäisen kanssa. Tätä kutsutaan moniskaalamallinnukseksi. Kuvassa 1 on simuloitu liposomin syntyä käyttäen yksinkertaistettua systeemiä. Kuvassa jokainen yksittäinen “karkeistettu partikkeli” sisältää kolme mikroskooppista oikeaa atomia tai atomiryöstä. Liposomit muodostuvat erilaisista rasvamolekyyleistä ja niitä käytetään esimerkiksi kosmetiikkatuotteissa. Kauneudenhoidon lisäksi niillä on muutakin merkitystä: liposomeja halutaan tulevaisuudessa käyttää lääkeaineiden kuljetuksessa siten, että liposomiin lisätään reseptoreita eli tunnistimia, jotka voivat kiinnittää sen juuri haluttuihin soluihin tai kudoksiin. Nämä liposomit voidaan pakata lääkeaineella tai esimerkiksi pätkällä DNA:ta – jälkimmäisessä tapauksessa liposomia käytetään siis geeninsiirtoon. Mutta miksi mallintaa, eikö ole riittävää vain kokeilla ja

mitata?

Kuten jo alussa mainittiin, mallinnuksella on omat tärkeät etunsa. Tietokonemallinnuksen avulla voidaan tarkastella systeemin pienimpiäkin yksityiskohtia hallitusti täsmälleen halutuissa olosuhteissa. Lisäksi mallin ominaisuuksia voidaan helposti muuttaa. Esimerkiksi lääkeaineiden tai DNA:n kuljetuksen kannalta on välttämätöntä tietää kuinka ja missä olosuhteissa voimme tehokkaasti pakata liposomeja. Tietokonesimulointi voi antaa mikroskooppisen tarkkaa tietoa niistä mekanismeista, jotka vaikuttavat vaikkapa liposomin syntyyn ja hajoamiseen, lääkeaineen sitoutumiseen liposomiin ja liposomin kulkeutumiseen oikeaan paikkaan. Tällaista tietoa on usein mahdotonta saada suoraan kokeellisesti, tai kokeellisen tiedon hankinta voi olla erittäin hankalaa, kallista ja aikaavievää.

Toinen tietokonesimuloinnin vahvuus liittyy sen joustavuuteen: ne mikroskooppiset ilmiöt, jotka ovat läsnä liposomeissa vaikuttavat niinkin erilaisissa prosesseissa kuten jäteveden puhdistuksessa. Käytännön sovellus näistä samoista mekanismeista on myös parempien ja ympäristöystävällisempien pesuaineiden suunnittelu. Koska on mahdollista käyttää samantyyppistä tietokonemallinnusta kaikissa edellämainituissa tapauksissa, niin jo näiden kolmen esimerkin valossa sovellusalueiden määrä on melkoinen.

Malleista ymmärtämiseen

Biologisten solutason ilmiöiden teoria ja mallintaminen ulottuu nykyisin hyvin monentyyppisiin sovelluksiin, alkaen yksittäisten molekyylien kuten DNA:n ja proteiinien tutkimisesta, edeten suhteellisen pieniin molekyyliyrppäisiin kuten lipidien muodostamiin miselleihin ja liposomeihin, ja jopa suuriin solukalvomaisiin rakenteisiin. Jatkuvan kehitystyön ansiosta kompleksisten biologisten systeemien muodostamat haasteet murtuvat yksi kerrallaan, ja tämä näkyy myös tutkimustyöstä koituvina käytännön elämän sovelluksina: lääkeaineiden kehitys ja niiden hakeutuminen oikeaan paikkaan elimistössä ovat tästä aitoja esimerkkejä.

Laskennallisen mallintamisen arvoa voi tukea ajattelemalla, että se toimii siltana puhtaan teorian ja kokeellisen tutkimuksen välillä. Laskennallisesti voidaan tutkia kompleksisia malleja, joiden teoreettinen ratkaiseminen kynällä ja paperilla ei ole mahdollista. Toisaalta mallintamisella voidaan perehtyä ilmiöihin, joiden kokeellinen selvittäminen on joko hankalaa tai jopa mahdotonta: virus-populaation monimutkaista leviämistä yhteisössä voidaan toki mallintaa turvallisesti, kun taas sen kokeellinen tutkimus ei liene toivottua. Biologisten systeemien kattava ymmärtäminen edellyttääkin siten kaikkien kolmen lähestymistavan vuoropuhelua, ja tässä suhteessa teoria ja mallintaminen tukevat kokeellista tutkimusta hyvin oman arvonsa tuntien.

Ilpo Vattulainen
Fysiikan laboratorio ja
Fysiikan tutkimuslaitos
Teknillinen korkeakoulu
PL 1100, 02015 TKK
E-mail: Ilpo.Vattulainen@csc.fi
Web: www.fyslab.hut.fi/~ilp/

Mikko Karttunen
Biofysiikan ja statistisen mekaniikan ryhmä
Laskennallisen tekniikan laboratorio
Teknillinen korkeakoulu
PL 9203, 02015 TKK
E-mail: Mikko.Karttunen@hut.fi
Web: www.softsimu.org