

Przewidywanie stabilności termicznej kompleksów peptydowego kwasu nukleinowego z RNA przy pomocy symulacji dynamiki molekularnej

Maciej Jasiński

Popularnonaukowy opis projektu

Poszukiwanie nowych antybiotyków to jedno z większych wyzwań współczesnej nauki. Bakterie odpowiedzialne za groźne dla ludzi infekcje coraz częściej wytwarzają mechanizmy obronne i stają się odporne na dotychczas stosowane leki. Naukowcy stoją przed koniecznością rozwoju metod, które pozwolą szybko projektować i testować nowe antybiotyki. Coraz częściej w tym celu wykorzystuje się symulacje komputerowe. Symulacje komputerowe są znacznie tańsze od badań eksperymentalnych. Pozwalają też na szybsze weryfikowanie użyteczności badanego związku chemicznego posiadającego właściwości potencjalnie użyteczne dla medycyny.

Działanie większości stosowanych dziś antybiotyków opiera się na tym, że wiążą się one ze specyficznym celem w komórce bakterii i zaburzają jego działanie. Jednym z takich celów może być bakteryjny rybosom. Rybosomy, obecne we wszystkich żywych komórkach, odpowiadają za produkcję niezbędnych do życia białek. Zaburzenie ich pracy może w łatwy sposób doprowadzić do śmierci komórki. Bardzo ważny jest też fakt, że rybosomy bakterii różnią się od rybosomów innych organizmów, przez co są doskonałym celem dla cząsteczek o potencjalnym działaniu przeciwbakteryjnym.

Rybosomy składają się z RNA i białek. Ich funkcjonalność opiera się jednak głównie na RNA, podczas gdy białka stanowią tylko szkielet konstrukcyjny. Większość ze znanych antybiotyków, których działanie opiera się na oddziaływaniach z rybosomem, wiąże się właśnie z rybosomalnym RNA. W swoich badaniach próbujemy wykorzystać nową klasę cząsteczek, do tego aby wiązały się z RNA rybosomów bakterii i zatrzymywały produkcję bakteryjnych białek. Te cząsteczki to syntetyczne kwasy nukleinowe, a w szczególności jeden ich przedstawiciel: peptydowy kwas nukleinowy (PNA). Posiada on zdolność wiązania się z RNA, a dodatkowo jest odporny na degradację wewnątrz komórek bakterii, ponieważ nie jest rozpoznawany przez enzymy rozkładające naturalne kwasy nukleinowe.

Celem projektu jest zbadanie przy pomocy symulacji komputerowych stabilności kompleksu tworzonego przez nici kwasu PNA i RNA. PNA jest stosunkowo niedawno odkrytą cząsteczką, przez co istniejące metody obliczeniowe nie zawsze dobrze opisują jej właściwości. W realizowanym projekcie zajmę się rozwojem jednej z metod obliczeniowych (dynamiki molekularnej) stosowanych do badania między innymi kompleksów tworzonych przez syntetyczne i naturalne kwasy nukleinowe. Metoda ta jest zwykle stosowana do badania naturalnych kwasów nukleinowych (DNA, RNA) i ich kompleksów z białkami. W przypadku kompleksu PNA z RNA konieczne jest dopracowanie parametrów symulacji opisujących właściwości PNA, tak aby w prawidłowy sposób oddawały zachowanie się kompleksów PNA-RNA w szerokim zakresie temperatur.

Efektom realizacji projektu będzie zestaw parametrów do symulacji komputerowych dynamiki molekularnej cząsteczek PNA i ich kompleksów z RNA. Uzyskane wyniki pozwolą na przyspieszenie badań nad wykorzystaniem PNA jako leku antybakteryjnego nowej klasy. Możliwe będzie szybkie i tanie przewidywanie stabilności kompleksów PNA z wybranymi fragmentami RNA rybosomów bakteryjnych. Wyniki zostaną także wykorzystane w przyszłości przy tworzeniu parametrów do symulacji innych syntetycznych kwasów nukleinowych o potencjalnym działaniu terapeutycznym.