

RNApolis – metody i algorytmy do modelowania i analizy struktury RNA

Marta Szachniuk

¹ Europejskie Centrum Bioinformatyki i Genomiki, Wydział Informatyki, Politechnika Poznańska

² Zakład Bioinformatyki, Instytut Chemii Bioorganicznej, Polska Akademia Nauk, Poznań

Niniejszy projekt ma na celu rozwiązanie otwartych problemów w dziedzinie bioinformatyki strukturalnej cząsteczek RNA związanych z komputerowym modelowaniem struktury oraz jej analizą i oceną jakości. Stworzone przez nas metody i algorytmy przyczynią się do generowania struktur 3D RNA cechujących się wysoką dokładnością i rozdzielczością charakterystycznymi dla RNA ustalonych metodami eksperymentalnymi (krystalografii czy NMR). Ułatwią również ocenę przewidywanych modeli RNA oraz tworzenie rankingów tych modeli na podstawie zbioru wielu kryteriów.

Metody wykorzystywane obecnie do modelowania struktur 3D RNA nie znajdują zastosowania w przypadku modelowania dużych struktur o złożonej budowie. Problematiczne okazuje się osiągnięcie wysokiej dokładności i rozdzielczości tych modeli metodą obliczeniową tak, jak ma to miejsce w przypadku struktur ustalonych metodami eksperymentalnymi.

W naszych badaniach chcemy podjąć się stworzenia nowych metod i algorytmów odpowiadających na aktualne potrzeby biologów molekularnych i bioinformatyków zajmujących się modelowaniem struktur 3D RNA. Metoda będzie działała na podstawie zgromadzonej dotąd wiedzy o strukturach RNA oraz informacji pozyskiwanych najnowszymi metodami eksperymentalnymi z dziedziny chemii i biologii molekularnej RNA. Niewątpliwym atutem naszego zespołu jest wieloletnie doświadczenie w dziedzinie, świadomość złożoności podejmowanej problematyki, a także nasze dotychczasowe osiągnięcia, których rezultatem jest szereg opublikowanych już metod i narzędzi dedykowanych strukturze RNA, m.in. RNA FRABASE - baza danych strukturalnych RNA (*Nucl Acids Res* 2008; *BMC Bioinf* 2010), RNAComposer - system do automatycznego przewidywania struktury 3D RNA (*Nucl Acids Res* 2012), RNApdbee – system do anotowania struktury drugorzędowej oraz klasyfikacji pseudowęzłów (*Nucl Acids Res* 2014), MCQ4Structures – metoda oceny jakości struktur oparta o reprezentację kątową RNA (*CEJOR* 2014), RNAnalyzer i RNAAssess – systemy do oceny jakości oparte o reprezentację algebraiczną struktury RNA (*Nucl Acids Res* 2013; *Nucl Acids Res* 2015).

Nasz zespół stanowią zarówno ludzie prowadzący badania informatyczne i bioinformatyczne, a także te z dziedziny chemii oraz biologii molekularnej i strukturalnej RNA. Tak szeroka specjalizacja stanowi nasz niewątpliwą atut, dając nam unikatowe na skalę światową możliwości w jakości i komplementarności prowadzonych badań jak i proponowanych rozwiązań. W wyniku współpracy z eksperymentatorami, będziemy przetwarzać otrzymane od nich dane pochodzące z metod enzymatycznego i chemicznego próbkowania struktury RNA w tym SHAPE oraz spektrofluorymetrii. Te z kolei posłużą nam do opracowania nowych modeli kombinatorycznych, a także bazujących na nich algorytmów, pozwalających na zwiększenie dokładności przewidywanych struktur, m.in. poprzez porównawczą analizę sekwencji, optymalizację etapu udokładniania struktury w przestrzeni kątów torsyjnych czy automatyczną identyfikację i eliminację zapętlonych modeli struktur 3D. Stworzone rozwiązania wzbogacą spektrum metod tworzących nasze RNApolis – platformę obliczeniową dedykowaną strukturom RNA. Następnie część nowych algorytmów zostanie wkomponowana w nasze systemy do modelowania, analizy, wyszukiwania i ewaluacji struktur i motywów strukturalnych RNA.

Niewątpliwie opracowanie nowych metod wspomagających przewidywanie struktur 3D dużych RNA o wysokiej dokładności oraz ocenę ich jakości w sposób istotny wpłynie na rozwój badań relacji struktura - funkcja we wszystkich dyscyplinach badań RNA. Dotyczy to w szczególności, projektowania nowych dróg diagnostyki i terapii zorientowanej na RNA czy generowania sztucznych RNA na potrzeby nanotechnologii.

Literatura

- Popenda, M, Blazewicz, M, Szachniuk, M, Adamiak, RW, RNA FRABASE version 1.0: an engine with a database to search for the three-dimensional fragments within RNA structures, *Nucleic Acids Res* 36(1), 2008, D386-D391.
- Popenda, M, Szachniuk, M, Blazewicz, M, Wasik, S, Burke, EK, Blazewicz, J, Adamiak, RW, RNA FRABASE 2.0: an advanced web-accessible database with the capacity to search the three-dimensional fragments within RNA structures, *BMC Bioinformatics* 11, 2010, 231.
- Popenda, M, Szachniuk, M, Antczak, M, Purzycka, KJ, Lukasiak, P, Bartol, N, Blazewicz, J, Adamiak, RW, Automated 3D structure composition for large RNAs. *Nucleic Acids Res* 40, 2012, e112.
- Antczak, M, Zok, T, Popenda, M, Lukasiak, P, Adamiak, RW, Blazewicz, J, Szachniuk, M, RNApdbee - a webserver to derive secondary structures from pdb files of knotted and unknotted RNAs. *Nucleic Acids Res* 42, 2014, W368-72.
- Zok, T, Popenda, M, Szachniuk, M, MCQ4Structures to compute similarity of molecule structures, *Central European Journal of Operations Research* 22(3), 2014, 457-474.
- Lukasiak, P, Antczak, M, Ratajczak, T, Bujnicki, JM, Szachniuk, M, Adamiak, RW, Popenda, M, Blazewicz, J, RNAnalyzer-novel approach for quality analysis of RNA structural models. *Nucleic Acids Res* 41, 2013, 5978-90.