

Produkcja białka w komórce może być regulowana na różnych etapach tego procesu. Jednym z etapów, interesującym z punktu widzenia naszego projektu, jest etap tłumaczenia sekwencji mRNA na określoną sekwencję aminokwasów białka. Niektóre naturalnie występujące fragmenty mRNA zmieniają swoją strukturę po związaniu małych cząsteczek, na przykład metabolitów. Zmiana struktury tych fragmentów mRNA reguluje produkcję białka kodowanego przez dane mRNA. Takie niekodujące fragmenty mRNA są nazywane ryboprzełącznikami, ponieważ włączają lub wyłączają translację mRNA w zależności od obecności określonej małej cząsteczki.

Ryboprzełączniki mogą być używane do kontrolowania ekspresji genów w szlakach metabolicznych u patogennych bakterii. Co więcej, podjęto próby stosowania ryboprzełączników jako celów dla związków przeciwbakteryjnych. Istotnie, stwierdzono, że sztucznie zaprojektowane ryboprzełączniki, wstawione w odpowiednim miejscu do sekwencji mRNA, mogą regulować produkcję określonych białek w komórkach.

Zaprojektowano między innymi syntetyczny ryboprzełącznik, który wiąże antybiotyki aminoglikozydowe i potwierdzono jego aktywność regulatorową w komórkach. Ten ryboprzełącznik to 27 nukleotydowy fragment RNA, którego trójwymiarową strukturę na poziomie atomowym i w kompleksie z aminoglikozydami wyznaczono metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego. Jednak specyficzność tego ryboprzełącznika w stosunku do różnych aminoglikozydów musi zostać lepiej poznana, żeby można było zaprojektować ryboprzełączniki i ich warianty zdolne do regulacji tylko w odpowiedzi na jeden rodzaj cząsteczki aminoglikozydu. Stwierdzono, że aminoglikozydy, oprócz swojej głównej roli jako antybiotyki, wiążą też naturalny ryboprzełącznik związany z opornością bakterii na aminoglikozydy, więc mogą być używane do regulacji ekspresji genów na poziomie ryboprzełączników.

Głównym celem projektu jest wyznaczenie dynamiki ryboprzełącznika aminoglikozydowego, po to żeby zrozumieć mechanizm rozpoznawania aminoglikozydów i podstawy strukturalne aktywności tego ryboprzełącznika. Zaproponujemy także strukturę ryboprzełącznika w formie niezwiązanej z aminoglikozydem. Celem nadrzędnym jest wyznaczenie powinowactwa aminoglikozydów do ryboprzełącznika i jego wariantów. Umożliwi to nam zaproponowanie modyfikacji aminoglikozydów i ryboprzełącznika w celu ulepszenia regulowania ekspresji genów.

Zastosujemy modelowanie molekularne i symulacje z wykorzystaniem komputerów dużej mocy. Technika dynamiki molekularnej zostanie rozszerzona, aby uchwycić więcej możliwych konformacji ryboprzełącznika, czyli ułożeń jego atomów w przestrzeni, oraz wyznaczyć ścieżkę, którą musi pokonać aminoglikozyd, żeby związać się z ryboprzełącznikiem. Symulacje ryboprzełącznika w formie wolnej i w kompleksach z różnymi aminoglikozydami (obydwa rodzaje ze zmienną sekwencją nukleotydów ryboprzełącznika) pozwolą wyjaśnić powody jego różnej specyficzności i aktywności w stosunku do różnych aminoglikozydów. Na przykład, ryboprzełącznik wiąże zarówno paromomycynę, jak i neomycynę, pomimo tego, że te dwa aminoglikozydy różnią się tylko jedną małą grupą chemiczną.

W tym projekcie naszym partnerem zagranicznym będzie instytut badawczy RIKEN w Japonii. Ten instytut powstał w 1917 roku, a obecnie tworzy sieć najlepszych centrów badawczych w Japonii. Centra badawcze RIKEN posiadają aż cztery superkomputery (w tym tzw. *K-computer*) na liście Top500, czyli pięciuset najmocniejszych na świecie superkomputerów. Prof. Sugita, nasz współpracownik, ma tytuł *Chief Scientist* w RIKEN i kieruje dwiema grupami: *Theoretical Molecular Science Laboratory* w Wako oraz *Computational Biophysics Research Team* w Kobe. Najważniejszym dla nas jest fakt, że współpracujące grupy badawcze w RIKEN, zarówno w Wako jak i w Kobe, prześlą nam swoją wiedzę, dostarczą oprogramowanie i umożliwią symulacje na ich superkomputerach. Prof. Sugita rozwija metody wzmocnionego i wielowymiarowego próbkowania w symulacjach dynamiki molekularnej od prawie dwóch dekad. Jest najlepszym naukowcem, aby nam pomóc w rozwoju tej metody dla badanego układu.