

Rozwój naszej cywilizacji i rosnące zanieczyszczenia, np. różnymi tworzywami sztucznymi, motywują do poszukiwania naturalnych obiektów, takich jak białka, które mogłyby takie zanieczyszczenia usuwać. Oznacza to, że musimy dowiedzieć się, jak takie białka mogłyby funkcjonować w nienatywnym środowisku. Istnieją dwa podejścia do tego celu. Jednym z nich jest zaprojektowanie hybryd polimerowo-białkowych, które są intrygującymi materiałami mogącymi wzmocnić stabilność białek w środowiskach nienatywnych, zwiększając tym samym ich użyteczność w różnych zastosowaniach medycznych, komercyjnych i przemysłowych. Jedną z strategii stabilizacji polega na projektowaniu syntetycznych losowych kopolimerów o składzie dostosowanym do powierzchni białka, aczkolwiek racjonalne projektowanie jest skomplikowane ze względu na ogromną różnorodność chemiczną i składową. Innym podejściem jest użycie tak zwanych rozpuszczalników „deep eutectic solvents” (DES), które umożliwiają stabilizację nienatywnych konformacji poprzez zmianę właściwości rozpuszczalnika; daje to zupełnie nowe możliwości stosowania białek.

W tym projekcie proponujemy podejście, które ma na celu konstruowanie odpornych termicznie i mechanicznie białek, które mogą pełnić funkcję enzymatyczną przy użyciu motywu węzła, w oparciu o aktywne uczenie maszynowe oraz zautomatyzowaną platformę do ekspresji i charakterystyki białek. Jest to nowe podejście, a ponadto może być stosowane zarówno do hybryd polimerowo-białkowych, jak i tych z DES. Zastosowanie motywów splątania w białkach z DES pozwala na stabilizację nienatywnych konformacji nie tylko poprzez zmianę właściwości rozpuszczalnika. W ten sposób rozszerza to zastosowanie rozwiązań opartych na białkach poza to, na co pozwala dostęp za pomocą tradycyjnego podejścia. W ogólności, realizacja tego projektu poszerza możliwości projektowania nowych materiałów, w tym wytrzymałych materiałów hybrydowych polimer-węzeł-białko, które wykorzystują naturalne i zmodyfikowane białka.

Projekt ten jest możliwy do przeprowadzenia dzięki ostatnim postępom w chemii i biologii strukturalnej. Wykorzystamy podejście AI związane z tegoroczną (2024) Nagrodą Nobla w dziedzinie chemii do przewidywania struktury i projektowania nowych białek. Nasze podejście idzie jednak dalej, ponieważ będziemy projektować białka o nietrywialnej topologii. Równoległe do podejścia opartego na Nagrodzie Nobla, opracowaliśmy już metody projektowania białek węzłowych, które mogą być otrzymywane i oczyszczane w organizmie *E. coli*. Wykorzystamy również inne metody sztucznej inteligencji opracowane w mojej grupie do wykrywania nietrywialnej topologii w oparciu o sekwencję i geometrię. Aby zwiększyć wskaźnik sukcesu i zrozumieć podstawowe prawa biologii strukturalnej, opracujemy również dwa powiązane tematy: 1) mechanizmy zwijania białek zawężonych, 2) oraz zbadamy ewolucyjne pochodzenie białek węzłowych w celu stworzenia sekwencji i struktury białka pierwotnego.

Szybkie i skuteczne odkrywanie nowych białek i charakteryzowanie ich aktywności ma kluczowe znaczenie dla poszerzania naszej podstawowej wiedzy i rozwoju zastosowań biotechnologicznych. Jednak obecne metody ekspresji, oczyszczania i charakteryzacji białek często wymagają czasochłonnych, pracochłonnych i podatnych na błędy procedur. Przetestowanie kilkudziesięciu wariantów białek, tak aby znaleźć te które faktycznie da się dalej oczyścić, doprowadzić do krystalizacji (konieczny element aby potwierdzić topologię przewidzianego białka) jest jednym z największych ograniczeń współczesnych klasycznych badań laboratoryjnych.

Proponowany projekt ma na celu wdrożenie zautomatyzowanego protokołu do ekspresji i charakteryzacji białek w małych ilościach poprzez zastosowanie robotów, np. OT-2. Jego zastosowanie pozwoli nam na znacznie zwiększenie wydajności pracy poprzez automatyzację powtarzalnych zadań, zmniejszenie zapotrzebowania na pracę ręczną oraz zmniejszenie zużycia odczynników i materiałów eksploatacyjnych. Takie rozwiązanie zapewni konkurencyjność naszych rozwiązań w stosunku do innych grup badawczych.