

Białka i kwasy nukleinowe to dwie najważniejsze klasy cząsteczek w organizmach żywych. DNA, czyli kwas deoksyrybonukleinowy, zawiera plan genetyczny organizmu i przechowuje informacje niezbędne do funkcjonowania komórek. RNA, czyli kwas rybonukleinowy, jest chemicznie podobny do DNA, ale pełni bardziej zróżnicowane i dynamiczne funkcje. Przede wszystkim przenosi informacje z DNA do aparatu komórkowego odpowiedzialnego za syntezę białek, lecz wiele cząsteczek RNA pełni także funkcje regulatorowe, katalityczne i detekcyjne. RNA może kontrolować aktywność genów, brać udział w reakcjach chemicznych i wpływać na liczne procesy komórkowe. Większość tych funkcji RNA realizuje we współdziałaniu z białkami..

Białka są zbudowane z 20 rodzajów aminokwasów. Ich sekwencja determinuje sposób, w jaki dana cząsteczka zwija się w trójwymiarową strukturę, która decyduje o jej funkcji. Cząsteczki RNA zbudowane są z czterech podstawowych rybonukleotydów A, C, G i U, które mogą tworzyć pary zasad i inne oddziaływania, umożliwiając RNA przyjmowanie określonych struktur przestrzennych niezbędnych do działania w komórce. Sekwencja rybonukleotydów determinuje strukturę RNA podobnie jak sekwencja aminokwasów determinuje strukturę białka.

Oddziaływania RNA i białek odgrywają istotną rolę w regulacji procesów biologicznych. Uczestniczą w regulacji genów, biosyntezie białek, odpowiedzi na stres i ochronie przed wirusami. Pomimo ich fundamentalnego znaczenia, naukowcy wciąż nie w pełni rozumieją mechanizmy rozpoznawania konkretnych sekwencji i struktur RNA przez białka, ani nie dysponują metodami pozwalającymi na przewidywalne projektowanie nowych układów RNA i białek. Jest to jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej biologii molekularnej i biotechnologii.

W ostatnich latach nastąpił przełom w przewidywaniu struktur białek dzięki metodom sztucznej inteligencji, takim jak AlphaFold. Możliwe stało się nie tylko dokładne przewidywanie sposobu zwijania białek, ale również projektowanie nowych cząsteczek o określonych właściwościach. Niestety, podobne narzędzia nie są jeszcze dostępne ani dla RNA, ani dla kompleksów RNA z białkami. Brakuje metod umożliwiających projektowanie cząsteczek RNA i białek, które oddziałują ze sobą z wysoką dokładnością i selektywnością.

Nasz zespół od lat rozwija metody komputerowe do modelowania RNA i oddziaływań RNA z białkami. Opracowaliśmy program SimRNA do przewidywania struktur przestrzennych RNA oraz jego wersję SimRNA/SimRNP do modelowania kompleksów RNA z białkami. Stworzyliśmy także DesiRNA – metodę projektowania sekwencji RNA o określonych strukturach, oraz ClaPNAC – narzędzie do analizy kontaktów między aminokwasami a zasadami RNA w znanych kompleksach.

W ramach niniejszego projektu połączymy nasze dotychczasowe narzędzia z nowymi metodami, w celu opracowania platformy komputerowej umożliwiającej projektowanie cząsteczek RNA i białek, które będą oddziaływać ze sobą z wysoką specyficznością i stabilnością. Opracujemy dwie metody obliczeniowe, które będą mogły działać niezależnie, ale także być łączone ze sobą. Pierwsza z nich będzie wykorzystywać sieci neuronowe do przewidywania par sekwencji RNA i białek, pasujących do zadanych przez użytkownika struktur przestrzennych. Druga polegać będzie na rozszerzeniu funkcjonalności naszego pakietu modelowania SimRNA/SimRNP o możliwość jednoczesnego modelowania struktury i dynamiki cząsteczek RNA i białek oraz optymalizacji ich sekwencji w kontekście dopasowania do siebie, z uwzględnieniem zmian konformacyjnych wynikających ze wzajemnych oddziaływań. Przewidywania komputerowe będą weryfikowane doświadczalnie z wykorzystaniem metod biochemicznych i biofizycznych, a dla najbardziej obiecujących kompleksów RNA z białkami podejmiemy próby ustalenia struktury przestrzennej metodami krystalograficznymi i z użyciem mikroskopii krioelektronowej. Uzyskane wyniki posłużą do dalszego doskonalenia algorytmów i zwiększenia precyzji projektowania.

Łącząc metody sztucznej inteligencji z modelowaniem struktur biomakrocząsteczek stworzymy uniwersalne narzędzia do projektowania kompleksów RNA-białko. Umożliwi to tworzenie nowych systemów molekularnych i ich wariantów, lepsze zrozumienie procesów biologicznych, a także opracowanie nowych technologii przydatnych w medycynie i biotechnologii.