

# Charakterystyka i rola nietrywialnej topologii w białkach i RNA

*Opis badań w ramach studiów doktoranckich*

*w kolegium Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych UW*

## **Cel badań**

Celem projektu jest charakterystyka różnego rodzaju nietrywialnych topologii (węzłów, pseudo-węzłów, genusów) w białkach i RNA oraz zrozumienie ich wpływu na funkcję biologiczną badanych biomolekuł. W przypadku białek wykazano, że poprawne działanie białka metylującego tRNA jest oparte na konformacji miejsca aktywnego, którego lokalizacja skorelowana jest z zawężeniem struktury. W jaki sposób genus charakteryzuje własności białek jest zupełnie nowym, nie badanym do tej pory tematem. Pseudowęzły są kolejnym obiektem, których istnienie i wpływ na RNA nie jest dobrze zrozumiany, a wydaje się, że pełnią one kluczową rolę dla stabilności i funkcji RNA. Celem projektu będzie także wyjaśnienie przyczyn dla których występujące w przyrodzie struktury RNA są bardzo niewielkim podzbiorem możliwych struktur. Wykazano, iż liczba struktur drugorzędowych RNA (układów parowań pomiędzy zasadami nukleinowymi) rośnie wykładniczo z długością łańcucha (lub łańcuchów) RNA. Wykazano też, że wśród możliwych struktur drugorzędowych większość stanowią struktury zawierające skomplikowane topologicznie pseudo-węzły. Wyjaśnienie i zbadanie tych zależności będzie jednym z celów niniejszego projektu.

## **Opis problematyki**

Białka są fundamentalnymi składnikami żywych organizmów. Zrozumienie ich funkcji wymaga poznania ich struktury przestrzennej, dynamiki oraz związku pomiędzy strukturą i dynamiką. Ten standardowy opis jest wystarczający w przypadku białek o trywialnej topologii. Jednak odkryte białka o nietrywialnej topologii wymagają nowego interdyscyplinarnego opisu, uwzględniającego metody matematyczne związane z topologią. Przykładem takiej metody jest scharakteryzowanie danej struktury poprzez genus związanej z nią (lub jej częścią) dwuwymiarowej powierzchni. Dotychczas tego typu analizy były tylko w niewielkim stopniu przeprowadzane w kontekście RNA, i nigdy nie były stosowane w przypadku białek.

Kolejna część projektu będzie dotyczyć projektowania struktur RNA. Częsteczki kwasu rybonukleinowego (RNA) pełnią we wszystkich żywych organizmach wiele istotnych ról, począwszy od kodowania i transportu informacji genetycznej (mRNA), regulacji ekspresji genów (miRNA, ryboprzełączniki, termometry RNA), aż do biosyntezy białek (rRNA) i innych funkcji katalitycznych. Struktura przestrzenna cząsteczek RNA jest w dużym stopniu pochodną struktury drugorzędowej — układów parowań pomiędzy zasadami nukleinowymi. Jedną z miar stopnia skomplikowania struktury drugorzędowej jest właśnie wyżej wspomniany genus — czyli liczba dziur w powierzchni, na której opisujący strukturę drugorzędową graf można narysować bez przecięć pomiędzy krawędziami. W najprostszych strukturach graf ten daje się narysować na płaszczyźnie (a tym samym na sferze), co odpowiada genusowi równemu 0, a w nomenklaturze biologicznej określa się takie struktury jako pozbawione pseudo-węzłów. Pomimo, że jak wykazano liczba struktur drugorzędowych RNA rośnie wykładniczo z liczbą reszt nukleinowych i liniowo z długością rośnie też średni genus tych struktur, to spotykane w przyrodzie pseudo-węzły ograniczają się do najprostszych (tzw. pseudo-węzły typu H i typu „kissing-loops”) i kilku wyjątków (rybozemu HDV i operonu-alfa).

Wykonanie tego projektu wymaga interdyscyplinarnego podejścia łączącego elementy matematyki (charakterystyka topologiczna białek, poszukiwania cech metodami statystycznymi, teoria grafów), biofizyki (krajobraz energetyczny, metody modelowania własności układu w różnych skaldach czasowych), bioinformatyki (analiza struktur, sekwencji, przeszukiwanie), chemii (opracowanie modelu do konstrukcji RNA) i biologii (biologiczna interpretacja danych).

## **Metody**

Projekt opiera się na użyciu szeregu metod łączących analizę układów modelowych, badania topologii istniejących struktur i projektowanie. Część projektu dotycząca RNA opierać się będzie na użyciu istniejących algorytmów przewidywania struktury drugorzędowej.

## **Opiekunowie**

Analiza korelacji pomiędzy wyznaczonym genusem a strukturą drugo- i trzeciorzędową, funkcją biologiczną, i dynamiką białek będzie realizowana pod opieką dr hab. Joanny Sułkowskiej. Joanna Sułkowska jest ekspertem w dziedzinie analizy struktury białek o nietrywialnej topologii. Jej badania doprowadziły do odkrycia nietrywialnej topologii typu lasso oraz splotów w białkach. Znalazła także związki pomiędzy tymi nietrywialnymi topologiami a własnościami fizyko-chemicznymi, które mogą mieć wpływ na funkcję biologiczną białek. Jej wiedza i doświadczenie gwarantuje powodzenie projektu. Część badań będzie finansowana z grantu Idea Plus Joanny Sułkowskiej.

Część projektu wymagająca zaawansowanej wiedzy matematycznej do wyznaczania nietrywialnej topologii zostanie wykonana pod opieką dra hab. Piotra Sułkowskiego. Jest on ekspertem w fizyce matematycznej i teoretycznej – zajmuje się matematycznymi (w tym także topologicznymi) aspektami kwantowej teorii pola i teorii strun, oraz ich związkami z teorią węzłów. Niezależnie prowadzi również badania w dziedzinie biofizyki, dotyczące zawężonych białek oraz topologicznych własności RNA. Wielokrotnie nagradzany za działalność naukową, laureat grantu ERC.

Część projektu dotycząca analizy i przewidywania struktury RNA będzie wykonana pod opieką dr Grzegorza Łacha.

dr hab. Joanna Sułkowska  
Wydział Chemii UW i Centrum Nowych Technologii UW  
sulkowska@cent.uw.edu.pl  
modelowanie molekularne, bioinformatyka, biofizyka

dr hab. Piotr Sułkowski  
Instytut Fizyki Teoretycznej, Wydział Fizyki UW  
piotr.sulkowski@fuw.edu.pl  
topologia, klasyfikacja struktur biopolimerów

dr Grzegorz Łach  
Instytut Fizyki Teoretycznej, Wydział Fizyki UW  
grzegorz.lach@fuw.edu.pl  
fizyka statystyczna, termodynamika, bioinformatyka RNA