

Analiza rekonstrukcji makrocząsteczek z mikroskopii elektronowej przy użyciu przewidywanych modeli

Dr Grzegorz Chojnowski

Białka i ich kompleksy pełnią niezliczone role w żywej komórce, a ich funkcje podlegają zmianom poprzez złożone procesy regulatorowe. Procesy te często obejmują zmiany struktury białek lub wzorców oddziaływań, które muszą być opisane mechanistycznie, aby pokierować badaniami funkcjonalnymi i umożliwić potencjalne wykorzystanie jako cele terapeutyczne. Dotychczasowe wysiłki w zakresie określania struktury przestrzennej makromolekuł były jednak zdominowane przez krystalografię i ograniczały się głównie do statycznych obrazów kompleksów białek rekombinowanych, co jest niewystarczające do badania złożonych procesów regulacyjnych.

Ostatnie lata przyniosły znaczących zmiany, napędzane przez dwie „rewolucje” w metodach określania struktury. Pierwsza rewolucja miała miejsce w kriogenicznej mikroskopii elektronowej i umożliwiła szczegółową wizualizację dużych kompleksów makrocząsteczkowych bez kryształów; oczyszczonych (kriogeniczna mikroskopia elektronowa; cryo-EM) lub bezpośrednio w ich środowisku komórkowym (kriogeniczna tomografia elektronowa; cryo-ET) [1]. Druga rewolucja, oparta na sztucznej inteligencji (AI), dostarczyła prostych narzędzi komputerowego przewidywania struktur białek [2], a ostatnio także ich kompleksów z kwasami nukleinowymi, małymi cząsteczkami i jonami [3]. Obie rewolucje wydają się doskonale się uzupełniać, ponieważ ograniczone możliwości przewidywania struktur dużych kompleksów makromolekularnych mogą być uzupełnione rekonstrukcjami z mikroskopii elektronowej. W praktyce jednak dopasowanie przewidywanych modeli do rekonstrukcji struktur dużych kompleksów makromolekularnych pozostaje bardzo trudne i czasochłonne, w szczególności przy obniżonej jakości rekonstrukcji i w obecności niezidentyfikowanych składników [4].

Celem naukowym tego projektu jest wypełnienie luki pomiędzy mikroskopią elektronową a metodami przewidywania struktur makrocząsteczek poprzez opracowanie narzędzi do szybkiego dopasowywania i identyfikacji modeli białek w rekonstrukcjach [5,6]. Podejście opiera się na wykorzystaniu zredukowanej reprezentacji struktur białkowych określonych bezpośrednio w rekonstrukcjach przy użyciu narzędzi AI. W ramach projektu zostaną również opracowane narzędzia obliczeniowe pozwalające na poprawianie jakości przewidywań struktur białek, w separacji lub ich kompleksów na podstawie modeli wstępnie wbudowanych w niskorozdzielcze rekonstrukcje [7].

Proponowane badania pomogą poszerzyć ograniczoną wiedzę na temat struktur, oddziaływań i heterogeniczności kompleksów białkowych. Będzie to kluczowe dla lepszego zrozumienia chorobotwórczych mechanizmów molekularnych na poziomie biologii systemowej, oraz ukierunkowania rozwoju strategii terapeutycznych.

1. Kühlbrandt, Werner. "The resolution revolution." *Science* 343.6178 (2014): 1443-1444.
2. Bryant, P et al "Improved prediction of protein-protein interactions using AlphaFold2." *Nature communications* 13.1 (2022): 1265.
3. Abramson, Josh, et al. "Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3." *Nature* (2024): 1-3.
4. Mosalaganti, S, et al. "AI-based structure prediction empowers integrative structural analysis of human nuclear pores." *Science* 376.6598 (2022): eabm9506.
5. Chojnowski, G, et al. "findMySequence: a neural-network-based approach for identification of unknown proteins in X-ray crystallography and cryo-EM." *IUCrJ* 9.1 (2022): 86-97.
6. Skalidis, I, et al. "Cryo-EM and artificial intelligence visualise endogenous protein community members." *Structure* 30.4 (2022): 575-589.
7. Chojnowski, G. "Sequence-assignment validation in cryo-EM models with checkMySequence." *Acta Crystallographica Section D* 78.7 (2022): 806-816