

Streszczenie

Nie znamy żadnych form życia pozbawionych białek. Białka są niezbędne praktycznie dla wszystkich biologicznie istotnych procesów – pełnią funkcje strukturalne, transportowe, magazynowe, receptorowe, sygnałowe, regulacyjne, a przede wszystkim enzymatyczne. Stanowią podstawowy budulec życia, a zrozumienie ich właściwości jest kluczowe dla rozwoju nowoczesnej medycyny. Jednak same białka nie mogą istnieć bez RNA – drugiego fundamentalnego biopolimeru. Co istotne, najnowsze osiągnięcia sprawiły, że badania nad RNA coraz bardziej przypominają badania nad białkami. Zarówno białka, jak i RNA znajdują się na granicy świata mikro- i makroskopowego, przyciągając uwagę badaczy z biologii, chemii, biofizyki, bioinformatyki i farmacji. Chociaż większość obecnych leków działa poprzez modulację aktywności białek, znaczenie RNA jako celu badań medycznych szybko rośnie.

Centralnym tematem nauki o białkach jest zależność między sekwencją, strukturą i funkcją. Białka są biopolimerami zbudowanymi z aminokwasów, składane przez rybosomy (duże kompleksy RNA-białko) w naszych komórkach. Powstały łańcuch aminokwasowy ulega zwijaniu do funkcjonalnego białka w procesie napędzanym przez prawa fizyki. Sekwencja aminokwasowa determinuje strukturę i dynamikę białka, a to one z kolei decydują o jego funkcji biologicznej.

Znaczenie strukturalnej biologii białek podkreśliła ubiegłoroczna Nagroda Nobla w dziedzinie chemii, przyznana „za komputerowe projektowanie białek” (David Baker) oraz „za przewidywanie struktury białek” (Demis Hassabis i John Jumper, przedstawiciele projektu AlphaFold). Rewolucja AI fundamentalnie zmieniła sposób uprawiania tej dyscypliny: z około 100 tysięcy eksperymentalnie określonych struktur białek przeszliśmy do możliwości dokładnego przewidzenia struktury dla wszystkich znanych sekwencji aminokwasowych — ponad 200 milionów — co otwiera bezprecedensowe możliwości do analizy na wielką skalę.

Klasyczny opis struktury białek dzieli je na cztery poziomy organizacji, jednak pomija kluczową cechę mającą wpływ na entropię łańcuchów białkowych: topologię. Od 25 lat wiadomo, że niektóre białka mają węzły — i nie jest to jedynie ciekawostka, lecz cecha wpływająca na ich stabilność oraz dynamikę. W ostatnich latach odkryto jeszcze więcej typów topologicznie złożonych motywów: węzły, slipknoty, lassa, θ -krzywe, kajdanki — co w dużej mierze wynika z wykorzystania metod teorii węzłów do nauk o białkach.

W tej rozprawie prezentuję moje osiągnięcia z pogranicza teorii węzłów i biologii strukturalnej białek o złożonej topologii oraz innych biopolimerów. Najpierw opisuję rozwiązanie 50-letniego problemu postawionego przez Johna Conwaya — klasyfikację splątków algebraicznych (algebraic tangles). Służą one jako fundament do klasyfikacji grafów przestrzennych, co z kolei umożliwia opis nowo odkrywanych, topologicznie złożonych fałdów białkowych.

Następnie przedstawiam charakterystykę białek lassowych oraz transbłonowych białek ze slipknotem. Ponadto opisuję odkrycia nowych form węzłów w białkach: węzła 6_3 , „Brunnian handcuff” w białku oraz — co najważniejsze — pierwszej naturalnie występującej cząsteczki RNA z węzłem typu trójlistnik (3_1). Dodatkowo wprowadzam praktyczne narzędzia: Alpha-Knot, AlphaLasso oraz biblioteka Pythonowa Topoly, które umożliwiają innym naukowcom analizę topologicznych aspektów biopolimerów — również bez zaawansowanej wiedzy z zakresu topologii czy programowania.