

Biologia strukturalna wczoraj, dziś, jutro?

Mariusz Jaskólski

Biologia strukturalna bada strukturę przestrzenną makromolekuł biologicznych, białek i kwasów nukleinowych, chcąc zrozumieć (a być może i regulować) funkcjonowanie tych molekuł życia. Ze względu na ogromne rozmiary i giętkość takich molekuł-olbrzymów, ich struktury, a tym bardziej „ścieżki zwijania”, nie da się w zasadzie przewidzieć *ab initio*. Swoje początki w połowie XX w. wiąże biologia strukturalna z krystalografią rentgenowską, z którą przez wiele dekad była utożsamiana. W latach 1980. pewne wsparcie przyszło ze strony jądrowego rezonansu paramagnetycznego (NMR), umożliwiającego badania w roztworze, ale prawdziwy przełom nastąpił w ostatniej dekadzie wraz z rozwojem wysokorozdzielczej kriomikroskopii elektronowej (cryo-EM), pozwalającej na bezpośrednią wizualizację pojedynczych obiektów makromolekularnych z rozdzielczością niemal atomową. Protein Data Bank (PDB), który od 1971 r. gromadzi wyznaczone doświadczalnie struktury makromolekuł, początkowo odnotowywał kilka-kilkadziesiąt nowych struktur rocznie. W połowie lat 1990. nastąpiła „eksplozja” PDB, związana z rozwojem biotechnologii, technologii komputerowej oraz, przede wszystkim, z powszechnym zastosowaniem potężnych synchrotronowych źródeł promieniowania X. Postęp techniczny poszedł jednak dalej i dziś dysponujemy również laserami rentgenowskimi na swobodnych elektronach (XFEL) o niewyobrażalnej jasności. Umożliwia to skrócenie czasu naświetlania do kilkunastu femtosekund oraz badanie kryształów o wymiarach nanometrów, a nawet pojedynczych molekuł. Wszystko to sprawia, że w PDB jest obecnie zdeponowanych ponad 200 tys. wyznaczonych doświadczalnie struktur makromolekuł, a roczny przyrost osiąga 15 tys. Wiele z tych struktur, jak np. białka wirusa HIV czy SARS-CoV-2, ma ogromne znaczenie medyczne, gdyż na ich podstawie skutecznie projektuje się leki nowej generacji. Obok prawdziwej rewolucji na polu doświadczalnym, w ostatnim czasie nastąpił też przełom w metodach przewidywania struktury trójwymiarowej białek na podstawie ich sekwencji, tj. informacji jednowymiarowej. Stało się to możliwe dzięki algorytmom głębokiego uczenia maszynowego, które wytrenowano pod kątem rozpoznawania w sekwencjach białek wzorców strukturalnych. Nie jest to jeszcze rozwiązanie problemu ścieżki zwijania, a dla zupełnie nowych sekwencji wynik nie jest w pełni wiarygodny; niemniej dla „łatwiejszych” problemów sztuczna inteligencja (AI) potrafi znaleźć poprawne rozwiązanie błyskawicznie. Dostępny powszechnie serwer AlphaFold zaproponował już strukturę dla ponad miliona białek. Inny serwer obiecuje niebawem miliard struktur, choć wydaje się, że taka numerologiczna sztuka dla sztuki traci już sens.

Biolog strukturalny jest dziś w zupełnie innym świecie niż jeszcze 25 lat temu. Ma w ręku narzędzia, takie jak XFEL czy mikroskop cryo-EM, pozwalające badać w bardzo krótkim czasie struktury nawet pojedynczych biomolekuł, a także śledzić ich przemiany w procesach biochemicznych. Na dodatek eksperyment wsparty jest potężnymi narzędziami obliczeniowymi, ze sztuczną inteligencją włącznie. Czy pojawienie się na arenie AI oznacza koniec eksperymentu? Z całą pewnością nie, przynajmniej w możliwej do przewidzenia przyszłości. Nawet jeśli AI łatwo i szybko wygeneruje interesujący nas model, to w przypadku zupełnie nowego obiektu biostrukturalnego trzeba będzie i tak potwierdzić go doświadczalnie. A czy może, jak to już wielokrotnie przepowiadano, umrze krystalografia? Wydaje się, że w możliwej do przewidzenia przyszłości na pewno nie. Choć jest to metoda trudna, gdyż w przeciwieństwie do innych wymaga pokonania problemu krystalizacji, wyniki jakich dostarcza, są nieprześcignione pod względem jakości, rozdzielczości i możliwości weryfikacji w oparciu o bogate dane doświadczalne. Poza tym, innym metodom potrzebne są wiarygodne modele do uczenia maszynowego czy rozpoznawania obrazu. Wydaje się więc, że omówione metody będą współlistniały na zasadzie komplementarności.