

## RNA:ta sitovista proteiineista uusia lääkekohteita

Itä-Suomen yliopiston farmasian laitoksen lääketutkijan Piia Bartoksen kiinnostuksen kohteena on RNA, RNA:ta sitovat proteiinit ja miten tähän järjestelmään vaikuttamalla voisi estää syövän kasvua. RNA:ta ja siihen sitoutuvan argonautti- proteiinin toimintaa hän on tutkinut massiivisilla simulaatioilla.



Molekyylidynamiikan simulaatiot ovat antaneet tietoa, miten biomolekyylit vuorovaikuttavat toisiinsa atomien tasolla. Koska atomit ovat jatkuvassa liikkeessä, niiden väliset voimat lasketaan ja tämän perusteella selvitetään esimerkiksi proteiinin atomien uudet sijainnit, nopeudet ja energiat. Näin saadaan uutta tietoa lääkeainesuunnitteluun.

Bartos on tutkinut RNA:han sitoutuvia proteiineja (RBP-proteiinit), joilla voi olla merkitystä syövän hoitamisessa. Niillä on havaittu olevan merkitystä syöpäsoluille etenkin lääkevasteissa ja lääkeresistenssin muodostumisessa. Yli 1500 RBP-proteiinia on löydetty. Muutoksen näiden proteiinien toiminnassa voivat vaikuttaa syöpägeenin ilmentymisen tasoon.

RNA-häirintä (RNA-interferenssi eli RNAi) on biokemiallinen mekanismi, jossa RNA aiheuttaa lähetti-RNA:n pilkkoutumisen solussa, jolloin geenin ilmentyminen häiriintyy. RNAi:n löytäneet tutkijat **Andrew Fire** ja **Craig Mello** saivat työstään lääketieteen Nobelin palkinnon vuonna 2006. RNAi:n avulla voidaan sammuttaa syövän kasvua edistävien proteiinien ilmentyminen.

”Erytisenä kiinnostuksen kohteenamme ovat argonauttiproteiinit, joilla on tärkeä rooli RNA-välitteisessä geenien hiljentämisessä eli RNA-häirinnässä. Näistä tärkeimpänä on Ago2,” sanoo Bartos.

Kun RNA on sitoutunut Ago2-proteiiniin, tätä yhdistelmää kutsutaan RNA-Ago2-kompleksiksi. Argonautti 2-proteiini sitoo mikro-RNA-molekyylejä soluissa.

”Koska argonautti-2 on solun toiminnalle elintärkeä proteiini, se todennäköisesti vaikuttaa kaikkiin syöpätyyppeihin. Jos se poistetaan soluista, solut eivät pysy elossa. Jos sen toiminta pystyttäisiin poistamaan syöpäsoluissa, syöpäsolutkaan eivät pysyisi elossa. Näin voitaisiin estää syöpäsolujen kasvaminen ja leviäminen.”

### Proteiinin rakenteen simulaation avulla etsitään täsmälääkkeitä

Haasteena on, että RNA-Ago2-kompleksissa voi olla sitoutuneena kahdenlaisia RNA-molekyylejä. Ensimmäinen estää, mutta toinen lisää proteiinin tuotantoa. Jälkimmäisessä tapauksessa syöpäsolujen tuotanto voikin lisääntyä.

”Simuloin RNA:n toimintaa erikseen ja yhdessä Ago-2-proteiinin kanssa. Olen pyrkinyt selvittämään, miten Ago-2-kompleksit eroavat rakenteellisesta toisistaan, siis silloin kun siinä on sellainen RNA, joka lisää proteiinin tuotantoa ja silloin kun siinä on proteiinin tuotantoa vähentävä RNA. Olemme vasta saaneet simulaatiot ajettua ja nyt tuloksia analysoidaan.”

Molekyylidynamiikkasimulaation avulla voidaan tehdä eräänlaisia videoita Ago2-RNA-kompleksien liikkeistä ja vertailla aktivoivien ja hiljentävien kompleksien eroja.

Simulaatioissa käytetty RNA-sekvenssi-data saatiin A.I Virtanen-instituutista. Simulaatioissa oli kuusi RNA-molekyylejä, joista kolme lisäsi ja kolme vähensi proteiinin tuotantoa. Näille kaikille tehtiin molekyylidynamiikan simulaatioita noin 50 mikrosekuntia eli sekunnin miljoonasosa systeemiä kohden. Simulaatioissa tarvittiin paljon Suomen ELIXIR-keskuksen CSC laskentaresursseja.

”Se on aika iso proteiini. Yhdessä RNA:n ja ympäröivän veden kanssa siinä on noin 300 000 atomia, ja niille kaikille piti laskea nopeus ja paikka neljän femtosekunnin välein.”

Femtosekunti on miljoonasosa sekun-  
nin miljardisosasta. Bartos haluaa selvittää,  
muuttuuko kompleksin muoto ja liikkeuko  
joku proteiinin osa eri tavalla, kun siinä on  
lisäävä tai vähentävä RNA sitoutuneena.

”Kompleksin muodon muuttuminen voi  
todennäköisesti indikoida sitä, että komplek-  
si sitoutuu eri proteiineihin.”

Kompleksien rakenteissa tai liikkeissä  
täytyy siis olla jokin ero, joka saa aikaan  
erilaiset geenien ilmentymistä lisäävät ja  
vähentävät vaikutukset.

Ymmärtämällä geenien ilmentymistä  
vähentävien ja lisäävien RNA-proteiini-  
kompleksien rakenteelliset erot, pystytään  
suunnittelemaan ja etsimään lääkeaineita,  
jotka sitoutuvat vain haluttuun komplek-  
siin. Bartosin mukaan tällaiset lääkeaineet  
olisivat lääketieteellinen läpimurto ja tar-  
joaisivat uuden mahdollisuuden hoitaa syö-  
päsairauksia, joissa proteiinien tuotanto on  
häiriintynyt.

”RNA-häirintään perustuvat lääkkeet  
ovat hyvä vaihtoehto. Nämä lääkkeet ver-  
rattuna tavalliseen pienimolekyyliseen syö-  
pälääkkeeseen voisivat olla spesifisempiä  
ja tarkemmin syöpäsoluun kohdentuvia.  
RNA-häirinnällä pystyisimme tarvittaes-  
sa estää minkä tahansa haluamamme pro-  
teiinin ilmentymisen syövässä. Eli siitä saisi  
täsmälääkkeitä.”

Bartosin mukaan RNA:n toiminnan mal-  
lintaminen on kuitenkin vielä haasteellista.  
Simulaatioissa voimakenttämallit toimivat  
hyvin proteiineille, mutta eivät RNA:lle.

*Kompleksi, jossa RNA on esitetty palloina ja  
Ago2:n (argonautti 2) eri osat (domeenit) eri  
väreillä. Nämä kompleksit voivat hyödyntää  
muita proteiineja lääkevaikutusten aikaansaa-  
miseksi. Hyvä lääkeaine ei  
synny, ellei tiedetä, mihin  
proteiineihin se elimis-  
tössämme vaikuttaa.*

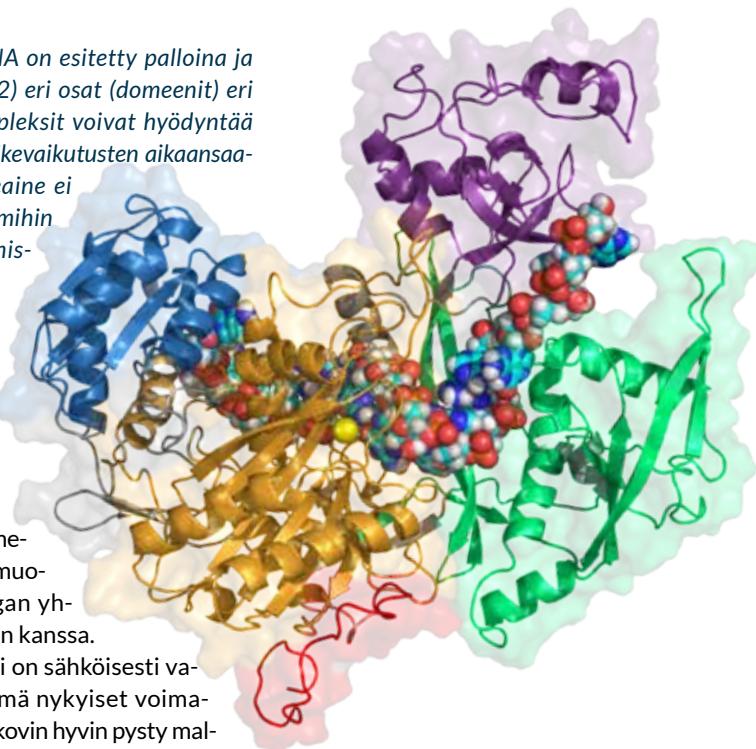
”Se johtuu siitä,  
että se RNA on ke-  
miallisesti ja fysikaal-  
lisesti aika erilainen  
kuin proteiinit.”

Ongelma on esime-  
riksi fosfaatti, joka muo-  
dostaa RNA:n rangan yh-  
dessä deoksiriboosin kanssa.

”RNA:n fosfaatti on sähköisesti va-  
rautunut ja sitä nämä nykyiset voima-  
kenttäyhtälöt eivät kovin hyvin pysty mal-  
lintamaan. Eli tässä on selkeästi työsarkaa  
työkalujen kehittämisessä.”

Lääkeainesuunnittelu etenee suurin  
harppauksin monella tasolla. DeepMindin  
tekoäly AlphaFold osaa jo ratkaista, miten  
sekvenssi muuttuu proteiinirakenteeksi.  
Se käyttää tunnettuja proteiinirakenteita  
ja ennustaa rakenteen kaikille tunnetuille  
proteiineille.

Seksensoinnin avulla voidaan puoles-  
taan selvittää syövässä esiintyvät mutaati-  
ot ja mallien avulla tutkia, miten mutaatiot  
vaikuttavat syöpälääkkeiden toimintaan.



”Mutaatio voi esimerkiksi estää syö-  
pälääkkeen sitoutumisen kohdeproteiiniin  
lääkevaikutuskohteeseen, jolloin kyseisestä  
lääkityksestä harvoin on potilaalle hyötyä.”

Laskentakapasiteetin kasvaessa voidaan  
tulevaisuudessa myös simuloida isompia  
kokonaisuuksia.

”Olisi hienoa simuloida yksittäistä pro-  
teiinia isompaa yksikköä, esimerkiksi solu-  
tasolla. Voitaisiin simuloida, miten proteiini  
vaikuttaa muiden proteiinien, solukalvojen  
ja soluelinten kanssa.”

25.9.2024 | Ari Turunen

## LISÄTIETOJA:

Hanna Baltrukevich & Piia Bartos: RNA-protein  
complexes and force field polarizability. *Front. Chem.*,  
22 June 2023. Sec. Theoretical and Computational  
Chemistry. Volume 11 - 2023 |  
<https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1217506>

Milla Kurki et al: *Structure of POPC Lipid Bilayers in  
OPLS3e Force Field*. *Journal of Chemical Information  
and Modeling*. Vol 62/Issue 24  
<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jcim.2c00395>

Itä-Suomen yliopisto <https://www.uef.fi>

### CSC – Tieteen tietotekniikan keskus Oy

on valtion omistama, opetus- ja kulttuuriminis-  
terion hallinnoima, voittoa tavoittelematon osa-  
keyhtiö. CSC ylläpitää ja kehittää valtion omis-  
tamaa keskitettyä tietotekniikkainfrastruktuuria.

<http://www.csc.fi>

<https://research.csc.fi/cloud-computing>

### ELIXIR

rakentaa infrastruktuurin bioalan tutkimuksen  
tueksi. Se yhdistää 21 Euroopan maan ja Euroopan  
molekyylibiologian laboratorion EMBL:n johtavat  
organisaatiot yhteiseksi biologisen informaation  
infrastruktuuriksi. Sen Suomen keskus on CSC –  
Tieteen tietotekniikan keskus Oy.

<http://www.elixir-finland.org>

<http://www.elixir-europe.org>

### SUOMEN ELIXIR

Puh. +358 9 457 2821 e-mail: [servicedesk@csc.fi](mailto:servicedesk@csc.fi)  
[www.elixir-europe.org/about-us/who-we-are/nodes/finland](http://www.elixir-europe.org/about-us/who-we-are/nodes/finland)

[www.elixir-finland.org](http://www.elixir-finland.org)

### ELIXIR PÄÄMAJA

EMBL-European Bioinformatics Institute  
[www.elixir-europe.org](http://www.elixir-europe.org)