

Pola siłowe to modele wykorzystujące klasyczne prawa mechaniki Newtona do opisu zachowań cząsteczek w najmniejszej, atomistycznej skali. Pomimo z gruntu kwantowej natury zjawisk atomistycznych, przybliżenie takie umożliwia badanie procesów molekularnych dzięki znacznie większej przestrzennej i czasowej skali zjawisk znajdujących się w zasięgu modeli klasycznych. Przez wiele lat społeczność biofizyków obliczeniowych rozwinęła modele białek, układów błonowych i DNA do punktu, w którym wykazują one siłę predykcyjną, tj. sprawdzają się również w sytuacjach nowych i nigdy nie testowanych.

Wyjątkiem od tej reguły są wciąż jednak symulacje cząsteczek RNA, których wyjątkowa elastyczność i zdolność do formowania metastabilnych, alternatywnych struktur sprawiają, że modele obliczeniowe nawet najprostszych motywów strukturalnych potrafią wykazywać się brakiem stabilności termodynamicznej. Co więcej, lata rozwijania modeli w oparciu o cząsteczki RNA o zdefiniowanej strukturze doprowadziły do tego, że czołowe modele nie odzwierciedlają właściwości układów molekularnych pozbawionych pojedynczej struktury: łańcuchy RNA charakteryzujące się elastycznością mają w symulacjach przesadną tendencję do przyjmowania kompaktowej, statycznej formy, głównie z powodu zbyt silnego wzajemnego powinowactwa pomiędzy zasadami nukleinowymi. Pomimo wielu głosów podkreślających znaczenie RNA jako obiecujących celów molekularnych dla nowatorskich terapii, problemy te uniemożliwiają wiarygodną eksplorację oddziaływań RNA z potencjalnymi lekami, jak również badanie licznych molekularnych mechanizmów bazujących na komponentach RNA, m.in. w procesach splicingu albo translacji.

W ramach projektu proponujemy nowatorskie rozwiązanie tego stanu rzeczy: wykorzystując zaawansowane podejścia kwantowochemiczne i uczenie maszynowe, zbudujemy klasyczne poprawki do istniejących pól siłowych, kompatybilne z istniejącą metodologią i o praktycznie identycznej wydajności obliczeniowej. Za cel obraliśmy człony oddziaływań odpowiadające za znane problemy istniejących pól siłowych: tendencję do agregacji, naprężenia wewnątrz-molekularne i dynamiczny wpływ rozpuszczalnika. Po wytrenowaniu odpowiednich modeli przeprowadzimy ich dogłębną walidację, wykorzystując niedawno pozyskane zbiory danych eksperymentalnych otrzymane metodą magnetycznego rezonansu jądrowego, jak również dobrze znane społeczności RNA przypadki, których zachowanie w istniejących modelach nie pokrywa się z danymi referencyjnymi. Wreszcie udostępnimy zoptymalizowany protokół do samodzielnego przeprowadzenia parametryzacji, jak również przeprowadzimy niezależną jego walidację na DNA oraz wybranych przykładach zmodyfikowanych kwasów nukleinowych, tzw. XNA.

Dzięki połączeniu szybkości i dokładności możliwe będzie predykcyjne podejście do oddziaływań uwzględniających cząsteczki RNA - tak z cząsteczkami lekopodobnymi, jak i z białkami czy innymi kwasami nukleinowymi, zarówno naturalnymi, jak i zaprojektowanymi przez człowieka. To z kolei otworzy nowe ścieżki badań biomedycznych w obszarze racjonalnego projektowania terapii, interpretacji eksperymentów, a także odkrywania funkcji wciąż nowo odkrywanych klas i motywów RNA u ludzi i ludzkich patogenów.