

Janusz M. Bujnicki

Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie

Tytuł projektu: Ustalenie struktury 3D kluczowych regionów regulatorowych na końcach 5' i 3' RNA wirusa SARS-CoV-2 i zidentyfikowanie małowiązących związków uniemożliwiających tworzenie się tych struktur

Pandemia choroby COVID-19, ciężkiego ostrego zespołu oddechowego powodowanego przez koronawirusa SARS-CoV-2, jest wielkim wyzwaniem dla ludzkości i dla nauki. Niezbędne jest wypracowanie nowych sposobów na diagnozę, terapię i przeciwdziałanie zakażeniom, aby powstrzymać rozprzestrzenianie się choroby COVID-19, która atakuje cały świat. Opracowanie nowych szczepionek, podejść diagnostycznych i leków przeciwwirusowych wymaga zrozumienia tego, jak koronawirus SARS-CoV-2 działa na poziomie molekularnym.

Materiał genetyczny koronawirusa stanowi kwas rybonukleinowy (RNA), który koduje białka wirusowe, a do tego zawiera różne elementy regulatorowe, które kontrolują działania wirusa, od tworzenia nowych kopii w komórkach do tłumienia odpowiedzi immunologicznych organizmu. Uwaga badaczy do tej pory skupiała się głównie na białkach wirusowych, które zostały uznane za podstawowe cele terapii. Warto zwrócić uwagę, że także wirusowe cząsteczki RNA oferują nowe możliwości poszukiwania celów dla leków przeciwwirusowych.

Pracując nad lepszym zrozumieniem wirusa SARS-CoV-2 i opracowywaniem strategii działania przeciwko temu wirusowi należy pamiętać, że SARS-CoV-2 ma wiele pokrewnych wirusów, które funkcjonują w podobny, ale nie identyczny sposób. Koronawirusy obejmują SARS i MERS oraz inne wirusy, które infekują ludzi i wiele różnych zwierząt. Znanych jest na przykład wiele koronawirusów, które infekują nietoperze. Walka z SARS-CoV-2 wymaga od nas lepszego zrozumienia nie tylko tego pojedynczego wirusa, ale także innych powiązanych z nim wirusów, a wiedza ta może również pomóc w zapobieganiu przyszłym pandemiom, które mogą być wywołane przez kolejne koronawirusy.

W ramach naszych badań proponujemy osiągnięcie dwóch głównych celów:

Po pierwsze, ustalimy trójwymiarowe struktury ważnych elementów w RNA koronawirusów, które są niezbędne dla działania wirusa. Znajomość tych struktur pozwoli nam zrozumieć, w jaki sposób działają elementy regulatorowe oraz jak można zakłócić strukturę RNA wirusa na poziomie molekularnym. Użyjemy kombinacji różnych technik doświadczalnych wraz z modelowaniem komputerowym. Nasze badania skupią się nie na jednym koronawirusie, ale na całej ich grupie, w tym wirusach SARS-CoV-2, SARS i MERS atakujących ludzi, jak również innych koronawirusach infekujących zwierzęta, aby zrozumieć podobieństwa i różnice między nimi. Wiedza ta może pomóc naukowcom w opracowaniu bardziej uniwersalnych leków przeciwwirusowych.

Po drugie, przeprowadzimy komputerowe poszukiwania wirtualne w celu zidentyfikowania cząsteczek chemicznych, które mogą wiązać się ze strukturami wspólnymi dla RNA wszystkich koronawirusów, blokując ich funkcjonowanie. Wykorzystamy analizy obliczeniowe do przeszukania baz danych milionów cząsteczek chemicznych, aby wybrać niewielką liczbę najbardziej obiecujących molekuł, które zostaną przetestowane doświadczalnie.

W naszym projekcie badawczym wykorzystamy połączenie sprawdzonych narzędzi i technik eksperymentalnych, a także prototypy innowacyjnych narzędzi opracowanych niedawno w naszym laboratorium w MIBMiK w Warszawie. Wyniki naszych badań znacząco przyczynią się do zrozumienia związków pomiędzy strukturą RNA koronawirusów a ich funkcjonowaniem. Wiedza ta będzie użyteczna dla globalnego wysiłku zrozumienia mechanizmów działania koronawirusów. Będzie też miała duży potencjał do praktycznych zastosowań w przyszłości, w tym do opracowania nowych terapii i leków ukierunkowanych na korowirusowe cząsteczki RNA.