

Podstawowym celem projektu jest odkrycie, w jaki sposób poprzez regulację pH można wpływać na transport cząsteczek do wnętrza komórek. Badania zostaną przeprowadzone na przykładzie dwóch wirusów istotnie zagrażających ludzkiemu zdrowiu: ludzkiego koronawirusa OC43 (HCoV-OC43, od ang. *human coronavirus OC43*), wywołującego częste zakażenia górnych dróg oddechowych, oraz wirusa Zika (ZIKV, od ang. *Zika virus*), którego infekcja może wiązać się z poważnymi zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak małogłowie u noworodków, czy zespół Guillaina-Barrégo u dorosłych. Są to patogeny, które do infekcji komórek gospodarza wykorzystują proces endocytozy, który w fizjologicznych warunkach służy komórkom m.in. do odżywiania się czy odbierania cząsteczek sygnałowych. Początek infekcji przebiega zatem następująco: wirusy przyłączają się do powierzchni komórek gospodarza i oddziałują ze znajdującymi się tam białkami receptorowymi. W konsekwencji uruchamiają szereg czynników prowadzących proces wpukania się błony komórkowej w miejscu przyłączenia wirusów, następuje ich pogłębianie, aż ostatecznie tworzą się wewnątrzkomórkowe pęcherzyki z wirusami w środku. Aby mogło dojść do replikacji wirusowego RNA i stworzenia potomnych wirionów, wirusy muszą wydostać się z pęcherzyków do cytoplazmy. Przedstawione w tym projekcie badania pozwolą scharakteryzować drogę ZIKV w wewnątrzkomórkowych strukturach, aż do miejsca, gdzie zachodzi fuzja otoczki wirusowej z błoną gospodarza i uwolnienie RNA do cytoplazmy.

Co ciekawe, zaobserwowano, że proces internalizacji zarówno ZIKV, jak i HCoV-OC43 jest bardzo wrażliwy na zmiany pH, a inkubacja komórek z NH_4Cl , czynnikiem zwiększającym wewnątrzkomórkowe pH, spowodowała akumulację wirusów na powierzchni komórek i ~100% zahamowanie infekcji. Postawiono hipotezę, że NH_4Cl może wpływać na wewnątrzkomórkowy transport, przez co pęcherzyki zawierające wirusy przestają się kierować do swoich standardowych przedziałów, a zamiast tego dochodzi do indukcji ich recyklingu na powierzchnię komórek. Alternatywnym wyjaśnieniem obserwowanego zjawiska mogłoby być zatrzymanie wirusów od początku na powierzchni komórki, poprzez zablokowanie ich wprowadzenia do przedziału endosomalnego. Realizacja tego projektu pozwoli wyjaśnić tę kwestię i poznać mechanizm hamowania infekcji powodowaną przez te wirusy.

Zaproponowane badania nad wewnątrzkomórkowymi drogami HCoV-OC43 i ZIKV pozwolą zrozumieć molekularne podłoże infekcji wywoływanej przez te wirusy oraz zidentyfikować potencjalne cele terapii przeciwwirusowej, dzięki czemu przyczynią się do rozwoju innych dziedzin nauki, m.in. chemii. Analiza transportu wirusów wewnątrz komórek przyczyni się również do poszerzenia wiedzy z dziedziny biologii komórki w temacie przebiegu i regulacji procesu endocytozy. Ponadto, przyniesie postęp w generalnym rozumieniu interakcji patogenów z atakowanymi przez nie komórkami, ponieważ do tej pory hamowanie wejścia wirusów do komórek przez czynniki alkalizujące było postrzegane tylko w kontekście uniemożliwienia zmian strukturalnych białek wirusowych potrzebnych do zajścia fuzji, tymczasem w wyniku zaproponowanych badań może zostać wykryta alternatywna rola modyfikacji wewnątrzkomórkowego pH: zatrzymanie wnikania wirusów do przedziału endosomalnego lub ukierunkowania ich transportu na powierzchnię komórek.