

Spektroskopia jądrowego rezonansu magnetycznego (*ang. Nuclear Magnetic Resonance – NMR*) jest techniką instrumentalną badającą zachowanie cząsteczek pod wpływem silnego, zewnętrznego pola magnetycznego oddziałującego z momentami magnetycznymi jąder atomowych. Jej główną zaletą jest możliwość opisu z rozdzielczością atomową nie tylko statycznej struktury badanych obiektów, ale także ich dynamiki oraz wzajemnych oddziaływań i podczas reakcji chemicznych. Możliwe są także pomiary stosunkowo dużych obiektów, takich jak białka i kwasy nukleinowe. Z tego powodu spektroskopia NMR stała się jednym z podstawowych narzędzi stosowanych w współczesnej chemii i biologii strukturalnej.

Pod koniec roku 2019 nowy ludzki koronawirus wirus pojawił się w Chinach i bardzo szybko rozprzestrzenił się po całym świecie powodując globalną pandemię. Aby zwalczyć nową chorobę, którą powoduje, proponowanych jest kilka strategii – prace nad nową szczepionką są jedną z nich. Inną jest projektowanie takich cząsteczek chemicznych, które zaburzałyby funkcjonowanie białkowej nano-maszynarii umożliwiającej wirusom infekcję i namnażanie się w ludzkich komórkach. Takie cząsteczki mogłyby stać się potencjalnymi lekami.

Spektroskopia NMR w roztworze jest szczególnie skuteczną metodą do badań dynamiki cząsteczek białek oraz oddziaływań zachodzących między nimi. Badania opisane w niniejszym projekcie mają na celu wykorzystanie metody NMR w badaniach kluczowych enzymów hydrolizujących kwasy nukleinowe i białka w procesie replikacji wirusa SARS CoV-2. Będziemy badać strukturę i dynamikę tych białek w stanie wolnym, podczas reakcji enzymatycznych oraz w stanie związanym z inhibitorami. Z drugiej strony, będziemy rozwijać nowe metody NMR służące badaniom dużych cząsteczek białkowych. Projekt będzie wymagał zaprojektowania i implementacji sekwencji impulsowych NMR, a także modyfikacji i optymalizacji technik eksperymentalnych już istniejących.

Głównym celem projektu jest uzyskanie informacji o strukturalnych właściwościach dużych białek wirusowych niezbędnych do funkcjonowania i namnażania wirusa oraz zidentyfikowanie takich regionów na ich strukturze, które mogłyby posłużyć jako miejsce wiązania dla potencjalnych leków. Leki takie hamowałyby aktywność tych kluczowych enzymów wirusowych. Planujemy skupić się między innymi na białkach 3CLpro oraz NSP15, które mają wiele podjednostek, a komunikacja między nimi wydaje się mieć istotne znaczenie w regulowaniu ich funkcji biologicznej. Reasumując, nasze badania pozwolą na zrozumienie na poziomie atomowym jak funkcja białek wirusowych jest regulowana przez oddziaływanie z innymi cząsteczkami chemicznymi. Na podstawie tej wiedzy możliwe stanie się zaproponowanie nowych strategii, których celem będzie dezaktywacja białek wirusowych. Naszym zdaniem, interdyscyplinarne podejście na styku chemii, biologii i fizyki pozwoli na uzyskanie danych najwyższej jakości i pozwoli uzyskać pełny obraz wirusowych białek podczas pełnienia swojej funkcji fizjologicznej.

Wynik projektu będzie miał kluczowe znaczenie nie tylko dla pełnego zrozumienia zjawisk zachodzących na poziomie cząsteczkowym podczas infekcji wirusowej w żywej komórce. Pomimo faktu, że projekt odpowiada na pytania istotne z punktu widzenia badań podstawowych, jego rezultaty powinny umożliwić kolejnym badaczom zaproponowanie innowacyjnych strategii terapeutycznych w walce z koronawirusem SARS CoV-2.