

Najlichnieszą grupą wirusów wywołujących choroby u ludzi są wirusy, które kodują swój materiał genetyczny w formie kwasu rybonukleinowego (RNA). Należą do nich na przykład wirusy wywołujące gripę, SARS, COVID-19, choroby Zika czy Ebola. Jedną z podgrup wirusów RNA zawiera pojedynczą nić RNA, która może bezpośrednio posłużyć jako matryca do produkcji białek składowych nowych cząsteczek wirusa w zainfekowanej komórce. Wirusy te są nazywane wirusami (+)ssRNA. W celu wytworzenia nowych kopii wirusa, RNA musi zostać namnożone. Specjalny enzym zwany replikazą najpierw kopiuje nić RNA do jej formy komplementarnej (forma komplementarna to w pewnym sensie lustrzane odbicie sekwencji kodu genetycznego, w którym w ramach czterech liter kodu genetycznego każda litera jest zamieniona na swój odpowiednik). Następnie komplementarna RNA jest użyta do syntezy wielu kopii nici RNA, identycznych z formą wyjściową, które mogą zostać wbudowane do nowych wirusów.

W tym projekcie będziemy badać replikazy z dwóch grup wirusów (+)ssRNA. Pierwsza to togawirusy, do których należy jeden z ważniejszych nowych patogenów - wirus Chikungunya wywołujący epidemie w krajach tropikalnych. Objawy infekcji to gorączka oraz ból stawów, który może utrzymywać się miesiącami. Śmiertelność to ok. 1 na 1000 przypadków. Druga grupa to matonawirusy, do których należy wirus różyczki, dość powszechnej infekcji o stosunkowo łagodnych objawach. Różyczka może jednak powodować uszkodzenia płodu, jeśli dojdzie do infekcji kobiety ciężarnej.

Atomowa struktura przestrzenna replikaz z toga- i matonawirusów oraz mechanizm ich działania pozostają nieznane. Replikazy te zawierają kilka współdziałających elementów (enzymów) i występują w dwóch formach. Pierwsza obecna jest we wczesnych etapach namnażania wirusa a jej elementy są w niej połączone ze sobą w jeden długi łańcuch. Jej rolą jest synteza komplementarnej formy RNA. Druga forma pojawia się później w trakcie infekcji komórki. Jej poszczególne elementy są oddzielone od siebie, ale pozostają szczipione ze sobą. Rolą tej formy jest synteza wyjściowego RNA na podstawie formy komplementarnej. Nie wiadomo na czym dokładnie polegają różnice w budowie obu form i dlaczego posiadają one inne własności. Naszym celem jest określenie dokładnej budowy replikaz na poziomie poszczególnych atomów. Planujemy użyć do tego m. in. mikroskopii elektronowej, która zapewnia powiększenia pozwalające wizualizować pojedyncze cząsteczki dużych enzymów takich jak replikazy. Umożliwi nam to zrozumienie sposobu ich działania.

Na każdym etapie syntezy musi dojść do odnalezienia przez replikazę specjalnych regionów genomu, od których możliwe jest rozpoczęcie syntezy. Regiony te zostały zidentyfikowane, ale nie jest wiadomo, w jaki sposób replikaza je rozpoznaje. Przeprowadzimy doświadczenie biochemiczne i badania struktury, aby odpowiedzieć na to pytanie.

Obecnie nie są dostępne żadne leki zwalczające infekcje toga- i matonawirusami. Jednym z celów tego projektu jest zidentyfikowanie substancji, które mogą zahamować działanie replikaz z tych wirusów, a co za tym idzie namnażanie samego wirusa. Substancje te mogłyby być używane jako leki antywirusowe.

Podsumowując, projekt ten dostarczy podstawowej wiedzy na temat mechanizmów namnażania wirusów, które powodują między innymi chorobę Chikungunya i różyczkę. Poznanie tych mechanizmów pozwoli zaproponować nowe sposoby hamowania namnażania się tych wirusów.