

Dr hab. Ewelina Król, prof. UG

„Rola glikozylacji białek strukturalnych w cyklu życiowym koronawirusa SARS-CoV-2”.

Choroby wirusowe stanowią od wieków bezpośrednie zagrożenie dla ludzkości. Niezwykle poważna sytuacja epidemiologiczna spowodowana bezprecedensowym rozprzestrzenieniem się COVID-19 wymagała natychmiastowych działań, takich jak opracowanie nowych testów genetycznych i immunologicznych do wykrywania SARS-CoV-2. Jednak na dłuższą metę kluczowe jest opracowanie środków terapeutycznych, które w niedalekiej przyszłości mogą całkowicie wygasić epidemię i zapewnią długotrwałą odporność. Jednym z najważniejszych elementów zwalczania chorób zakaźnych jest immunoprofilaktyka swoista przy użyciu szczepień. Szybki postęp w dziedzinach nauki takich jak biologia molekularna, inżynieria genetyczna czy wirusologia przyczynił się do opracowania wielu szczepionek wobec groźnych patogenów wirusowych. W niektórych, bardzo rzadkich przypadkach, już zatwierdzone szczepionki zawiodły przy podawaniu na dużą skalę i musiały zostać wycofane; tak było w przypadku szczepionki przeciwko gorączce denga. Dzięki ogromnym wysiłkom naukowców z całego świata, wielkiemu zaangażowaniu firm farmaceutycznych i ogromnemu wkładowi finansowemu rządów bogatych krajów, cztery szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 zostały do dziś zatwierdzone przez FDA. Jednak pomimo szeroko zakrojonych badań klinicznych tylko jeden lek Veklury (remdesivir) został zatwierdzony do leczenia infekcji wywołanych przez SARS-CoV-2. Z tego względu trwająca pandemia COVID-19 wymaga pilnego opracowania nowych, skutecznych terapii przeciwwirusowych.

Glikoproteina S (z ang. spike) koronawirusów odpowiedzialna jest za produkcję przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2. Białko to jest bardzo silnie glikozylowane; złożone struktury glikanów stanowią połowę masy cząsteczkowej. Dzięki niezwykle intensywnym wysiłkom naukowców z całego świata udało się uzyskać wiele danych na temat struktury N-glikanów obecnych w białku S. Natomiast nasza wiedza na temat roli tych glikanów w procesie infekcji SARS-CoV-2 jest wciąż bardzo ograniczona. Większość dostępnych danych opiera się na modelach obliczeniowych lub podobieństwach do innych wirusów. Ponieważ glikoproteina powierzchniowa S wirusa SARS-CoV-2 jest celem większości opracowywanych szczepionek i terapii ze względu na jej najbardziej zewnętrzną lokalizację i istotną rolę w cyklu życiowym wirusa, w proponowanym projekcie planujemy dogłębnie scharakteryzować rolę N-glikozylacji tego białka w procesie infekcji wirusa przy użyciu różnych podejść eksperymentalnych. Dodatkowo zbadana zostanie rola N-glikozylacji innych białek strukturalnych M i E SARS-CoV-2 w infekcji wirusowej.

Jako zespół naukowy zajmujący się od wielu lat badaniami aktywności przeciwwirusowej szerokiej gamy inhibitorów N-glikozylacji przeciwko wielu ważnym patogenom zwierzęcym i ludzkim takim jak wirus grypy, wirus kleszczowego zapalenia mózgu, wirus zapalenia wątroby typu C, czy wirus Zika; w projekcie planujemy wykorzystać naszą wiedzę i opracowaną metodologię w celu zbadania roli N-glikozylacji wszystkich białek SARS-CoV-2 na wnikanie wirusa oraz powstawanie i infekcyjność cząstek wirusowych. W przedstawionym projekcie zamierzamy zbadać znaczenie różnych miejsc N-glikozylacji białek S, M i E w tworzeniu i infekcyjności cząstek wirusowych stosując różne podejścia: namnażanie koronawirusów w hodowli komórkowej *in vitro* (mysiego MHV-1 oraz ludzkiego hCoV-NL63 i SARS-CoV-2) w obecności inhibitorów N-glikozylacji, produkcję cząstek wirusopodobnych SARS-CoV-2 (VLPs) i pseudocząsteczek SARS-CoV-2 zarówno natiwnych jak i niosących mutacje w miejscach N-glikozylacji białek. Prace wstępne w tym kierunku zostały już rozpoczęte w naszym laboratorium.

Mamy nadzieję, że wiedza uzyskana podczas wykonywania tego projektu przyczyni się do opracowania nowych strategii projektowania związków antywirusowych. Przewidujemy, że badania z wykorzystaniem naszych nowych zsyntetyzowanych związków przyczynią się do dalszych badań nad opracowywaniem sposobów wykorzystania hamowania procesu N-glikozylacji białek SARS-CoV-2 w leczeniu COVID-19. Podejścia ukierunkowane na N-glikany mogą być bardziej korzystne niż te oparte na hamowaniu funkcji białek wirusowych, ponieważ N-glikozylacja jest procesem mniej zmiennym niż typowe zmiany sekwencji aminokwasowej prowadzące do zmian struktury białka, często powodujących osłabienie efektu działania leku.