

**Wirus Zika (ZIKV) jest to patogen przenoszony przez komary, należący do rodzaju *Flavivirus*, który powoduje chorobę gorączkową, ale także jest połączony z występowaniem zespołu Guillain- Barré, a także małogłowia u noworodków. Biorąc pod uwagę ryzyko rozwoju małogłowia u płodów, ZIKV stanowi poważny problem dla kobiet w ciąży.** Do tej pory 84 kraje zgłaszało przypadki infekcji wirusem Zika od pierwszej dużej epidemii w 2007 roku. Nagła transmisja ZIKV, była przede wszystkim spowodowana rozpowszechnieniem kompetentnych komarów, których zakres geograficzny a także innych flawiwirusów ciągle się powiększa np. aktywna transmisja ZIKV była odnotowana w Europie. Na stan obecny, żadna szczepionka ani terapia antywirusowa nie została zatwierdzona do użycia pomimo faktu, że po wybuchu pandemii w 2015-2016 roku, wiele badań zostało przeprowadzonych na całym świecie.

ZIKV jest to wirus osłonkowy i jego dwa białka prM/M oraz E są zakotwiczone w tej osłonce. Te białka w czasie cyklu replikacyjnego, podlegają jednej z najbardziej powszechnych modyfikacji potranslacyjnych, którym jest glikozylacja. Najważniejszym typem glikozylacji jest N-glikozylacja i N-glikany na powierzchni wirusowych białek są zaangażowane w wejście wirusa do komórki gospodarza, składanie potomnych cząstek wirusowych i także w unikaniu odpowiedzi immunologicznej, przez ochronę wirusa przed przeciwciałami neutralizującymi. **Drugim najważniejszym typem glikozylacji jest O-glikozylacja. Jednakże, na stan obecny nie ma żadnych informacji na temat roli O-glikanów w tych procesach cyklu replikacyjnego wirusa Zika. Dlatego też, ten projekt zamierza ocenić rolę O-glikozylacji białek prM/M i E osłonki wirusa Zika w wejściu i składaniu wirusa oraz unikaniu odpowiedzi immunologicznej.** Oba białka mogą być udekorowane wielokrotnymi miejscami O-glikozylacji, wg analizy bioinformatycznej, więc różne podjęcia zostaną użyte aby ustalić rolę O-glikanów w cyklu replikacyjnym wirusa Zika.

**Pierwszy etap projektu skupi się na ocenie roli O-glikanów na proces wejścia wirusa do komórki gospodarza.** Aby spełnić ten cel, użyjemy specjalnych cząsteczek nazywanych lektynami, które wiążą różne i specyficzne reszty cukrowe O- a także N-glikanów na glikoproteinach, aby zneutralizować wirusa. Przy użyciu tych lektyn zbadamy poziom neutralizacji ZIKV w modelach hodowli komórkowych *in vitro*. **W następnym etapie, rola O-glikanów w składaniu wirionów będzie ustalona.** Mutacje w sekwencji białek prM/M i E będą wprowadzone, aby usunąć O-glikozylację. Do tego celu planujemy użyć cząstek wirusopodobnych (*ang. virus-like particles, VLPs*), które zbudowane są z białek prM/M i E, jako model składania wirusa aby zminimalizować ryzyko modyfikacji genetycznych wirusa Zika. Dodatkowo, chemiczne inhibitory procesu glikozylacji oraz linie komórkowe nieprzeprowadzające O-glikozylacji będą użyte. Dzięki temu podejściu zbadamy również wpływ O-glikanów bezpośrednio na cykl replikacyjny wirusa. Następnie, składanie zmodyfikowanych VLPs będzie przeanalizowane używając różnych technik immunologicznych. **Ostatni etap projektu skupi się na ewaluacji wpływu O-glikanów na antygenowość białek wirusa Zika lub VLPs.** Białka prM, E i VLPs z wprowadzonymi mutacjami O-glikanów będą użyte aby ocenić, czy wprowadzone zmiany wpływają na rozpoznanie białek przez różne neutralizujące przeciwciała. Dodatkowo, zmutowane VLPs będą użyte w analizie wiązania ze specyficznymi receptorami, które są obecne w komórce gospodarza i są zaangażowane w wejście wirusa Zika.

**W świetle przytoczonych informacji, byłoby wysoce ważne żeby zbadać rolę O-glikanów w celu zaprojektowania nowych związków antywirusowych, celujących w wejście i składanie wirusa, przez ingerencję w glikozylację białek wirusa Zika. Dodatkowo, jeżeli O-glikany biorą udział w unikaniu odpowiedzi immunologicznej, to analiza ich roli pomoże w racjonalnym zaprojektowaniu antygenów szczepionkowych. Ten projekt byłby pierwszym w polu flawiwirusów, a ponieważ flawiwirusy są wysoce podobne, to mogłyby to pomóc w rozwikłaniu roli O-glikanów innych wirusów z tego rodzaju.**