

## **Biomechanika molekularna wariantów SARS-CoV-2: wiązanie wirus - komórka gospodarz i omijanie układu odpornościowego**

Proponowane badania skoncentrują się na podstawach molekularnych biomechaniki wirusa SARS-CoV-2. W szczególności, planujemy zbadać białko kolca (S) i jego interakcje z ludzkim receptorem enzymu konwertującego angiotensynę 2 (hACE2) i neutralizację przeciwciał umożliwiającą omijanie systemu odpornościowego. W tych badaniach rozważymy kilka wariantów wirusa (VoC) i właściwy model wirusowej błony lipidowej. Nasze podejście wieloskalowe łączy dane z eksperymentów spektroskopii siły dla pojedynczej molekuly (SMFS) i symulacje dynamiki molekularnej. Nasza praca ma na celu uchwycenie biomechaniki w ewolucji SARS-CoV-2. Technika SMFS nie daje w krótkim czasie wglądu w mikroskopowe szczegóły procesu wiązania białka do komórki i rozpoznawania przeciwciał. Będzie to jednak możliwe dzięki proponowanym przez nas badaniom opartym na naszym wieloskalowym podejściu. Naszym celem jest przeprowadzenie dokładnej charakterystyki parametrów biomechanicznych istotnych dla przyłączenia białka S SARS-CoV-2 (VoC) do komórki gospodarza, takich jak stabilność mechaniczna kompleksów S/hACE2 i S/Ab. W naszych badaniach wykorzystamy najnowsze dane o strukturach, zdeponowane w Protein Data Bank. Podstawowa hipoteza, którą będziemy badać, to pytanie, czy wyższa stabilność mechaniczna obserwowana w przypadku domeny receptora wiążącego (RBD) do białka S wirusa SARS-CoV-2 (wariant Wuhan-Hu-1 z grudnia 2019) uległa zwiększeniu w nowych wariantach, wzmacniając siłę wiązania S/hACE2, a tym samym łatwość rozprzestrzeniania się choroby. Nasze podejście będzie zawierać opis błony komórkowej wirusa, który zapewni lepszy zrozumienie typowych wahań białka S pod wpływem siły odkształcającej.

Nasze badania będą miały bezpośredni wpływ na szczepionkę przeciw COVID-19 i dalszy rozwój terapii. Zaproponowane przez nas podejście czyni symulacje dynamiki molekularnej szczególnie atrakcyjnym i potężnym narzędziem badań nad biomechaniką molekularną, gdyż oferuje możliwość bezpośredniej obserwacji i monitorowania molekularnej siły w reżimie pN-nN. Kilka wyników eksperymentów molekularnych będzie w stanie wyjaśnić zmiany strukturalne w obecności manipulacji mechanicznych. Nasze podejście wieloskalowe połączy zaawansowane metody SMFS i symulacje dynamiki molekularnej poprzez umożliwienie monitorowania poszczególnych grup atomowych w dowolnym momencie podczas charakteryzacji nanomechanicznej. W rezultacie planujemy opisać mechanizm leżący u podstaw każdego procesu. Opis omawianych procesów poprawi nasze zrozumienie biomechaniki wirusa SARS-CoV-2 i jego ewolucji. Proponowane badania doprowadzą również do opracowanie potężnego narzędzia obliczeniowego w dziedzinie symulacji biomolekularnych. Ponadto, planujemy zbadać stabilność kompleksów białka S i monoklonalnego przeciwciała oraz oszacować reżim ich stabilności mechanicznej. Proponowane badania skupiają się na badaniach podstawowych i opierają się na wstępnych wynikach zarówno eksperymentalnych, jak i implementacjach numerycznych, które ułatwią szybki start z projektu. Z tego też powodu spodziewamy się, że projekt ten przyniesie wiele korzyści dla szerokiego grona społeczności naukowej zainteresowanej zarówno oddziaływaniami wirus-komórka, jak i wirusowymi infekcjami dróg oddechowych.