

Bunyawirusowe strategie reorganizacji i wykorzystania translacji komórkowej

Wirusy to po prostu otoczki białkowo-lipidowe okalające materiał genetyczny. Kiedy dostaną się do komórki gospodarza, muszą go powielić, zapakować w nowe cząsteczki wirusowe i rozprzestrzenić. Różne grupy wirusów posiadają własne, wyspecjalizowane, wielofunkcyjne polimerazy, odpowiedzialne za kopiowanie genomu wirusa i przepisywanie go w mRNA, które jest następnie tłumaczone na białka wirusowe. Jednocześnie wirusy są w pełni zależne od rybosomów - molekularnych maszyn komórkowych odpowiedzialnych za budowę białek. W rzeczywistości translacja białek jest jednym z głównych frontów walki między wirusami a komórką gospodarza. Z jednej strony infekcja wirusowa wyzwala wrodzoną odpowiedź immunologiczną, która uruchamia w komórce alarm przeciw-wirusowy. Większość translacji komórkowej jest wówczas wyłączana i produkowane są tylko wybrane białka, wykorzystywane do walki z wirusem. Z drugiej strony wirusy wykorzystują specjalne strategie, aby przejąć kontrolę nad rybosomami, zmuszając je do produkcji swoich białek.

Planuję zbadać strategie wykorzystywane przez bunyawirusy do reorganizacji i wykorzystywania translacji komórkowej. Bunyawirusy to duża i zróżnicowana grupa niedostatecznie zbadanych wirusów RNA. Trzy z nich są wymienione przez WHO wśród ośmiu zakaźnych wirusów RNA, które mogą spowodować przyszłe pandemie. Co niepokojące, w świetle globalnego ocieplenia niektóre z tych przenoszonych przez komary patogenów pojawiają się w nowych regionach świata, takich jak Europa Środkowa. U ludzi bunyawirusy wywołują śmiertelne gorączki krwotoczne lub stany zapalne układu nerwowego. Biorąc pod uwagę, że nie mamy przeciwko nim konkretnych środków zaradczych, bardzo ważne jest poszerzenie naszej wiedzy na temat ich molekularnego repertuaru.

Polimeraza bunyawirusowa inicjuje transkrypcję genomu wirusowego do mRNA poprzez kradzież czapeczki 5' z mRNA gospodarza. Gwarantuje to, że koniec 5' wirusowego mRNA nie zostanie uznany za obcy. Inną sprytną strategią bunyawirusową, zapewniającą wydajną translację wirusowego mRNA, jest unikalne dla systemu eukariotycznego sprzężenie wirusowej polimerazy z rybosomem. Pomimo znacznych postępów w dziedzinie bunyawirusów w ciągu ostatniej dekady, szczegóły molekularne tych dwóch ważnych mechanizmów pozostają niejasne.

Swoim projektem SonataBis wypełnię te luki w naszej wiedzy. Planuję przeprowadzić eksperymenty na ludzkich liniach komórkowych i wykorzystywać tylko te elementy wirusa, które są niezbędne do jego transkrypcji i translacji. Innymi słowy, nie zostaną użyte kompletne wirusy, co uprości wszystkie procedury eksperymentalne. Zidentyfikuję białka gospodarza wykorzystywane przez bunyawirusy podczas obu tych procesów. Będę również monitorować, jak translacja białek bunyawirusowych wpływa na ogólną produkcję białek komórkowych. Ponadto użyję mikroskopii krioelektronowej do określenia struktur kompleksów białkowych zaangażowanych w transkrypcję i translację bunyawirusów. Uzyskane wyniki wytyczą nowe kierunki badań w dziedzinie wirusów RNA i pozwolą na zaprojektowanie innowacyjnych terapii i leków przeciw-wirusowych o szerokim spektrum działania, zwiększając w ten sposób naszą gotowość na przyszłe pandemie.