

Herpeswirusy są jednymi z najbardziej rozpowszechnionych patogenów, obok ośmiu gatunków zakażających człowieka (takich jak alfaherpeswirusy: HSV-1 i HSV-2 oraz wirus ospy wietrznej i półpaśca VZV), do tej rodziny wirusów (Herpesviridae) należą również liczne gatunki wywołujące choroby u zwierząt hodowlanych i dziko żyjących. Często są to choroby o charakterze epidemicznym, stanowiące poważny problem ekonomiczny. Najlepszym sposobem aby zapobiec rozprzestrzenianiu się herpeswirusów są szczepionki profilaktyczne. Jednak ze względu na rozwijającą się oporność herpeswirusów na obecnie stosowane szczepionki i leki, innym rozwiązaniem jest opracowanie nowych terapeutyków przeciwwirusowych. Obecnie dostępne leki to głównie analogi nukleotydów (acyklowir, gancyklowir, idoxurydyna, walacyklowir). Opracowanie skutecznych leków jest możliwe dzięki dokładnemu poznaniu molekularnych mechanizmów działania herpeswirusów, które w toku ewolucji wykształciły różnorodne mechanizmy hamowania lub unikania wrodzonej oraz nabytej odpowiedzi immunologicznej zaatakowanego organizmu. Do najbardziej charakterystycznych cech herpeswirusów wpływających na przebieg choroby należą zdolność do przebywania w organizmie gospodarza w stanie utajonym, tzw. latencji oraz zdolność do modulacji odpowiedzi immunologicznej. Odporność komórkowa, w której pośredniczą limfocyty T CD8+, jest podstawowym mechanizmem obronnym przed wieloma infekcjami wirusowymi. Odporność ta zależy od skutecznego rozpoznawania peptydów wirusowych prezentowanych przez cząsteczki MHC klasy I na powierzchni komórki. Herpeswirusy opracowały różne strategie zakłócania przetwarzania i prezentacji antygeny przez MHC I, których efektem jest obniżenie ekspresji cząsteczek MHC I na powierzchni komórki. Jednym z mechanizmów unikania odpowiedzi immunologicznej jest inhibicja transportera związany z przetwarzaniem antygeny TAP. Fizjologiczną rolą TAP jest transport peptydów antygenowych z cytoplazmy do retikulum endoplazmatycznego w celu związania ich z białkami MHC I. Produkty ortologów białka UL49.5 członków rodzaju Varicellovirus, w tym BHV-1, PRV, EHV-1 i EHV4 zostały zidentyfikowane jako nowa klasa inhibitorów. Do inhibitorów TAP należą również białka ludzkich herpeswirusów tj. EBV oraz HCMV. W odpowiedzi na zagrożenie w postaci ludzkich oraz zwierzęcych zakażeń herpeswirusami zaplanowane badania mają na celu zrozumienie jakie są kluczowe czynniki strukturalne tych białek, wpływających na ich aktywność biologiczną.

**Głównym celem przedstawionego projektu jest określenie struktury 3D immunomodulujących białek wirusowych (inhibitorów TAP) wybranych herpeswirusów oraz zbadanie ich oddziaływania z modelami dwuwarstwy lipidowej.** Aby zrealizować przyjęty cel badawczy zostaną wyznaczone struktury przestrzenne inhibitorów białka TAP z wykorzystaniem techniki dichroizmu kołowego (CD), magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) i modelowania molekularnego. Dodatkowo określone zostanie powinowactwo tych białek oraz ich siła oddziaływania z błoną lipidową za pomocą technik przesunięcie widma fluorescencji (SSA) oraz mikrowagi kwarcowej z funkcją monitorowania dyssypacji (QCM-D). W ramach projektu planujemy przeprowadzenie badań dla następujących białek: białko UL49.5 bydlęcego herpeswirusa typu 5 (BHV-5), białko UL49.5 końskiego herpeswirusa typu 1 oraz 4 (EHV-1, EHV-4), białko UL49.5 wirusa pseudowściekizny (PRV), białko US6 ludzkiego wirusa cytomegalii (HCMV), białko BNLF2a wirus Epsteina-Barra (EBV) oraz białko CPXV012 wirusa ospy krowiej (CPX). Zaproponowane badania wpisują się w nowoczesny trend badań białek wirusowych. Projekt ten może przyczynić się do rozwoju badań nad herpeswirusami, a określenie struktur 3D tych białek może pomóc w zrozumieniu patogenezы i przebiegu odpowiedzi immunologicznej. Uzyskane wyniki pozwolą lepiej zrozumieć, co dzieje się w ludzkim organizmie w czasie choroby, ale również w przyszłości mogą pozwolić na stworzenie nowych terapeutyków.