

Cel projektu

Celem tego projektu badawczego jest opracowanie niskocząsteczkowych inhibitorów przeciwko białkom wirusa SARS-CoV-2, które zaangażowane są w procesie dojrzewania wirusowego RNA. Ze względu na wysoką zmienność genetyczną wirusa szczepienia nie są w stanie zapewnić odpowiedniej ochrony populacyjnej i tym samym uniemożliwić rozwój pandemii. Proponowany projekt obejmować będzie badania przesiewowe niskocząsteczkowych związków, które połączone z badaniami strukturalnymi ich interakcji z białkami wirusowymi, umożliwią opracowania nowej strategii metod leczenia przyszłych zakażeń wirusowych.

Opis badania

Niniejszy projekt badawczy koncentruje się na znalezieniu sposobów na powstrzymanie namnażania się koronawirusa poprzez analizę mechanizmu działania określonych białek, odpowiedzialnych za proces dojrzewania wirusowego RNA.

Projektowanie specyficznych inhibitorów, które mogą wchodzić w interakcje z białkami wirusa, ma na celu opracowanie nowej strategii kontrolowania wczesnego etapu infekcji.

Pierwszy etap projektu obejmować będzie analizę bibliotek niskocząsteczkowych związków pod kątem ich aktywności wobec wybranych białek wirusa. Planowane są również badania strukturalne, które umożliwią szczegółową analizę interakcji inhibitor-białko wirusowe na poziomie molekularnym. Struktura krystalograficzna krytycznej metylotransferazy nsp14, którą uzyskaliśmy w trakcie badań nad koronawirusem w podczas pandemii jest doskonałą bazą do opracowania bibliotek inhibitorów zarówno metodą SAR, jak również z zaangażowaniem nowoczesnych metod sztucznej inteligencji (AI). Jest to możliwe dzięki licznym współpracom zagranicznym i krajowym oraz w obrębie naszej jednostki naukowej.

Powody dla których podjęta została dana tematyka badawcza

Pandemia COVID-19 wywołała globalny kryzys zdrowotny, który wymagał natychmiastowych rozwiązań. Mimo iż szczepionki odegrały kluczową rolę w walce z wirusem, nie stanowią one wystarczającego zabezpieczenia na przyszłość ze względu na nowe warianty wirusa. Dlatego nowatorskie strategie walki z wirusem są ciągle poszukiwane. Jednym z obiecujących rozwiązań jest opracowanie inhibitorów ukierunkowanych na określone białka wirusa zwane metylotransferazami. Białka te są odpowiedzialne za kontrolę RNA wirusa, jego funkcjonowania i ochrony. Opracowując inhibitory, które mogą blokować aktywność tych białek, można wpłynąć na zdolność replikacji i rozprzestrzeniania się wirusa. Ukierunkowanie procesu ochrony (ang. capping) wirusowego RNA za pomocą inhibitorów mogłoby zapewnić dodatkową formę obrony. Poprzez kontynuację prac badawczo-rozwojowych zamierzam przyczynić się do opracowania skuteczniejszych metod leczenia i interwencji w celu kontrolowania rozprzestrzeniania się wirusa, minimalizując jego wpływ na zdrowie publiczne.

Najważniejsze spodziewane efekty

Podczas realizacji przedstawionego projektu badawczego planowane jest opracowanie specyficznych i selektywnych inhibitorów, których celem molekularnym będą enzymy z grupy metylotransferaz biorące udział w dojrzewaniu wirusowego RNA. Realizacja projektu umożliwi:

1. Identyfikację nowych inhibitorów metylotransferaz wirusa SARS-CoV-2. Przeprowadzenie analizy przesiewowej bibliotek niskocząsteczkowych związków i wyselekcjonowanie potencjalnych inhibitorów metylotransferaz. Dalsza szczegółowa analiza wytypowanych związków pozwoli potwierdzić ich aktywność oraz wybrać kandydatów do dalszych badań.
2. Poznanie mechanizmu działania wyselekcjonowanych inhibitorów. Dzięki technikom takim jak ko-kryształizacja - wgląd w mechanizmy działania inhibitorów na docelowe białka.
3. Opracowanie wysoce specyficznych inhibitorów. Planowana analiza inhibitorów o różnych mechanizmach działania: inhibitory allosteryczne, kowalencyjne czy też kompetycyjne, które oddziałują z różnymi fragmentami cząsteczki białek wirusowych. Strategia ta ma na celu stworzenie cząsteczek, które są wysoce specyficzne, minimalizując równocześnie ich wpływ na białka gospodarza.
4. Postępy w opracowywaniu leków przeciwwirusowych. Ostatecznym celem tych badań jest przyczynienie się do opracowania specyficznych i ukierunkowanych leków przeciwwirusowych do leczenia przyszłych chorób koronawirusowych. Blokując aktywność metylotransferaz, w szczególności nsp14 i nsp16, badania mają na celu zablokowanie zdolności wirusa do replikacji, otwierając możliwości terapeutyczne.
5. Poszerzenie wiedzy naukowej: Badania poszerzą wiedzę na temat mechanizmów działania wirusowych metylotransferaz oraz ich rolę w dojrzewaniu wirusowego RNA, celem głębszego zrozumienia mechanizmów replikacji wirusa i będą służyć jako podstawa przyszłych badań nad odkrywaniem leków przeciwwirusowych. Realizacji zaproponowanych badań umożliwi opracowanie nowatorskiej, skuteczniejszej metody leczenia oraz zapobiegania rozprzestrzenianiu się chorób koronawirusowych. Identyfikując nowe inhibitory, poznając ich mechanizmy działania, poprawiając ich specyficzność oraz selektywność chcę pomóc rozwijać nowe alternatywne do szczepień podejście umożliwiające skuteczne kontrolowanie pandemii.