

Adenowirusy to powszechne wirusy, które mogą powodować różne choroby, takie jak infekcje dróg oddechowych, żołądka czy oczu. U zdrowych osób infekcje te zazwyczaj są łagodne lub niezauważalne. Jednak u małych dzieci, osób starszych i tych z osłabionym układem odpornościowym adenowirusy mogą prowadzić do poważnych powikłań, a nawet zagrażać życiu. Wirusy te są trudne do zwalczania, ponieważ mogą przetrwać przez długi czas w środowisku i są odporne na wiele powszechnie stosowanych środków dezynfekcyjnych. Dzięki temu łatwo rozprzestrzeniają się w szpitalach, szkołach i innych miejscach.

W celu namnażania, adenowirusy potrzebują stworzyć swoje kopie wewnątrz komórek gospodarza. Przejmują one mechanizmy komórkowe i wykorzystują je do budowy nowych cząstek wirusa. Kluczowym elementem tego procesu jest maszyna wirusa, która kopiuje jego materiał genetyczny. Składa się ona z trzech białek wirusowych:

- polimerazy DNA (Ad Pol, ang. *adenoviral polymerase*), która wykonuje właściwe powielanie materiału genetycznego (DNA),
- białka preterminalnego (pTP, ang. *preterminal protein*), które pomagają rozpocząć ten proces,
- białka wiążącego DNA (DBP, ang. *DNA binding protein*), które stabilizuje materiał genetyczny i utrzymuje sprawny przebieg powielania DNA.

Dodatkowo wirus wykorzystuje białka gospodarza, takie jak NFI i Oct-1, do wspomagania powielania DNA.

Choć wiele już wiadomo o namnażaniu adenowirusów, wciąż brakuje szczegółowych trójwymiarowych obrazów białek wirusa i ich wzajemnych kontaktów. Bez takich obrazów trudno w pełni zrozumieć, jak działa maszyna namnażająca materiał genetyczny wirusa i dlaczego jest tak skuteczna. Celem tego projektu jest rozwiązanie tej zagadki poprzez badania przestrzennych struktur atomowych kluczowych białek biorących udział w replikacji adenowirusa oraz ich oddziaływań z białkami gospodarza. Dzięki zaawansowanym technikom obrazowania chcemy zwizualizować działanie.

W projekcie wykorzystamy mikroskopię krioelektronową (cryo-EM), nowoczesną technologię pozwalającą zobaczyć cząsteczki na poziomie poszczególnych atomów. Cryo-EM pozwala zamrozić białka w ich naturalnym stanie i uzyskać szczegółowe obrazy przestrzenne ich kształtów i kontaktów między nimi. Zastosujemy też klasyczne podejście, w którym, aby otrzymać obrazy białek, uzyskuje się ich mikrokryształy i załamuje na nich promieniowanie rentgenowskie. Techniki te pozwolą nam zwizualizować m.in., jak Ad Pol łączy się z pTP na początku replikacji, jak pTP wspomaga pierwsze etapy procesu i jak DBP pomaga organizować materiał genetyczny. Za pomocą tych technik pokażemy także, jak białka gospodarza, takie jak NFI i Oct-1, wspomagają namnażanie wirusa.

Głównym celem badań jest odkrycie sposobu działania maszyny adenowirusów na poziomie poszczególnych atomów. Ta wiedza będzie podstawą do projektowania leków przeciwwirusowych. Choć ten projekt nie skupia się na opracowywaniu nowych terapii, uzyskane w nim dane będą pomocne w tworzeniu leków celujących w kluczowe elementy maszyny wirusa, takie jak na przykład oddziaływanie między Ad Pol i pTP.

Badania te są ważne, ponieważ wypełniają jedną z największych luk w naszej wiedzy o adenowirusach: zrozumieniu jak ich maszyna powielająca materiał genetyczny działa na poziomie atomowym. W dłuższej perspektywie badania te mogą pomóc w opracowywaniu skuteczniejszych metod zwalczania infekcji adenowirusowych i ochrony podatnych grup, takich jak dzieci i osoby z osłabioną odpornością, przed ciężkimi chorobami.