

Ludzkie koronawirusy (CoV) wywołują infekcje o różnorodnym przebiegu, od zwykłego przeziębienia po ciężkie choroby układu oddechowego. Niedawny wybuch pandemii COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2) spowodował globalne zagrożenie dla zdrowia. W tym interdyscyplinarnym projekcie skupiamy się na proteazie podobnej do papainy (PLpro) SARS-CoV-2, kluczowym enzymie wirusowym. Enzymy to cząsteczki biologiczne, które znacznie przyspieszają reakcje chemiczne zachodzące w komórkach. Proteaza jest enzymem, który zwiększa szybkość rozkładu białek na mniejsze polipeptydy lub pojedyncze aminokwasy. Ze względu na swoje znaczenie w przetwarzaniu innych białek SARS-CoV-2 i osłabieniu ludzkiej odpowiedzi immunologicznej, PLpro jest doskonałym celem dla potencjalnych leków. PLpro jest obecny także w innych CoV i był badany w przypadku poprzednich epidemii. Podobne enzymy z różnych gatunków CoV wykazują jednak znaczne różnice. Dlatego **naszym celem jest porównanie PLpro z SARS-CoV-2 i innych CoV, zwłaszcza najbardziej pokrewnego SARS-CoV**. Ponadto białko to wykazuje strukturalne podobieństwo do ludzkiej hydrolazy C-końca ubikwityny L1 (UCH-L1). UCH-L1 należy do unikalnej grupy białek, które są zawężone (co oznacza, że tworzą węzły, takie jak na linie). Dlatego bardzo ważne jest zrozumienie różnic między tymi dwoma enzymami (niezawężonymi i zawężonymi). Wiedza ta będzie miała kluczowe znaczenie dla projektowania bezpiecznych leków, blokujących tylko białka wirusowe, bez wpływu na białka ludzkie. Dzięki wszystkim tym informacjom **będziemy szukać nowych związków chemicznych, selektywnie blokujących działanie PLpro, a tym samym działających jako bezpieczne, potencjalne leki przeciw SARS-CoV-2**.

Realizacja tych celów wymaga niestandardowego podejścia i opracowania nowych technik, a także najwyższej jakości i precyzji badań. W tym celu został powołany interdyscyplinarny zespół, który tworzą chemicy, fizycy, bioinformatycy, farmaceuci i lekarz. Ponadto ten zespół posiada unikalne doświadczenie w badaniu enzymów.

W realizacji niniejszy projektu zostaną wykorzystane różne metody bioinformatyczne oraz narzędzia związane z projektowaniem leków. Na początku scharakteryzujemy i porównamy proteazę SARS-CoV-2 z proteazami z innych koronawirusów, takich jak SARS-CoV i MERS-CoV. Oba te wirusy wywołały epidemie w ostatnich latach. Aby wyjść poza struktury statyczne, które można uzyskać z baz danych, przeprowadzimy komputerowe symulacje zachowania białka w roztworze wodnym, które naśladują jego naturalne środowisko. Tak otrzymane dane są kluczowe do zrozumienia dynamicznego charakteru białek, a także zapewnią jego strukturalnie różne reprezentacje, które wykorzystamy w tym projekcie na etapach projektowania leków. Następnie skupimy się na znalezieniu najlepszego kandydata na inhibitor PLpro na podstawie znanych leków. Co ważne, w naszym projekcie skupiamy się nie tylko na docelowym białku wirusowym, ale także weźmiemy pod uwagę podobne, ludzkie białka. Mianowicie, użyjemy ludzkiego białka UCH-L1, aby sprawdzić toksyczność leku wobec ludzkich komórek. Stosując metody dokowania ustalimy siłę wiązania związków z PLpro i UCH-L1. Leki o najwyższym powinowactwie do PLpro i najniższym do UCH-L1 zostaną wybrane do dalszej weryfikacji eksperymentalnej.

Co więcej, cele tego projektu obejmują również stworzenie internetowej bazy danych zawierającej informacje o potencjalnych lekach blokujących PLpro. Baza danych będzie zawierała nie tylko dane, które uzyskamy z naszej analizy, ale także dostępne informacje opublikowane przez innych.

Zrozumienie SARS-CoV-2 PLpro na poziomie molekularnym pozwoli nam uzyskać cenny wgląd w jego mechanizmy i unikalne cechy. Porównanie tego enzymu z analogicznymi z lepiej znanych CoV dostarczy informacji o tym, które cechy wcześniej badanych białek można przełożyć na nasz cel. To z kolei ułatwi proces projektowania nowych leków przeciw SARS-CoV-2. Określenie różnic między wirusowym PLpro a ludzkim UCH-L1 będzie miało zasadnicze znaczenie dla projektowania leków selektywnych tylko dla pierwszego białka, a zatem pozbawionych toksyczności.

Informacje zebrane podczas tego projektu nie tylko doprowadzą do opracowania potencjalnych środków przeciwwirusowych, ale także przyczynią się do poszerzenia naszej wiedzy na temat koronawirusów. Ponadto, utworzenie internetowej bazy danych potencjalnych inhibitorów PLpro będzie cennym zasobem dla globalnej społeczności naukowej. W ten sposób projekt odpowiada na wyzwania, jakie stawia SZYBKA ŚCIEŻKA DOSTĘPU DO FUNDUSZY NA BADANIA NAN COVID-19. Jednakże, dostarczone narzędzia wykrócą poza to i będą miały olbrzymie znaczenie w przypadku przyszłych epidemii.