

## Walidacja modeli PDB potencjalnych celów terapeutycznych dla SARS-CoV-2

Mariusz Jaskólski

Biologia strukturalna, a w szczególności krystalografia białek, całkowicie zmieniły nasze podejście do projektowania leków. Dzięki nim, nowoczesne leki powstają na bazie eksperymentalnej wiedzy o strukturze docelowych makromolekuł, wykorzystywanej już to do modelowania małowcząsteczkowych „pocisków” precyzyjnie trafiających w czułe miejsca celów, już to poprzez składanie ich z fragmentów wyłowionych z koktajlu molekuł-kandydatów. Historycznie pierwszy spektakularny sukces racjonalne projektowanie leków odniosło w obliczu grożącej światu pandemii i polegało na wykorzystaniu do leczenia infekcji HIV inhibitorów proteazy tego retrowirusa. W kolejnych latach biologia strukturalna wielokrotnie reagowała błyskawicznie, dostarczając celów makromolekularnych dla leków przeciwko takim zagrożeniom jak SARS, MERS, Ebola czy Zika.

To niezwykle budujące, że w sytuacji obecnego zagrożenia pandemicznego spowodowanego przez koronawirusa SARS-CoV-2 (w skrócie CoV-2) bardzo wielu biologów strukturalnych i innych specjalistów w dziedzinie biologii molekularnej odpowiedziało momentalnie, generując w bezprecedensowym tempie wiele modeli struktur białek tego wirusa i udostępniając je specjalistom od projektowania leków poprzez deponowanie w Banku Struktur Białkowych (PDB), zwykle bez żadnego zysku na czasie i przed opublikowaniem.

Jednak pośpiech w badaniach naukowych, mimo że uzasadniony przez globalne zagrożenie, ma i swoje negatywne skutki, takie jak omyłki i błędy, a w skrajnych przypadkach fałszywe i niepowtarzalne wyniki. Błędy takie zamiast pomagać - szkodzą nauce, gdyż kierują uwagę i siły w złym kierunku, prowadzą do zamieszania, podważają wiarygodność nauki a ostatecznie rujną jej społeczny prestiż. Historia zna wiele przykładów błędów popełnionych w pośpiechu, przy braku nadzoru czy kontroli jakości. Dobrze znany jest przypadek, gdy szaleńczy wyścig o poznanie struktury proteazy retrowirusowej doprowadził do błędnego modelu, skutkującego błędnym „wyjaśnieniem” procesu dojrzewania wirionów HIV. Jest więc ważne, by za pierwszą linią zmagania o odkrycie strukturalnych podstaw dla pilnie potrzebnej terapii, zawsze postępował drugi front badań, gdzie wyniki z pierwszej linii będą starannie sprawdzane i walidowane.

Kilka grup, w tym nasza, wniosło spory wkład na tym polu, prowadząc kampanie walidacyjne, zwykle poświęcone pilnym wyzwaniom biomedycznym, polegające na tropieniu błędnych modeli w PDB i zapobieganiu generowanemu przez nie zjawisku niekontrolowanej propagacji błędów w literaturze. Wyłuskanie modeli wymagających znacznej korekty zawsze wiązało się ze współdziałaniem z jego autorami w celu wspólnego zdeponowania korekty w PDB.

W niniejszym projekcie zamierzam poddać szczegółowej analizie zdeponowane w PDB modele białek koronawirusa CoV-2 i przedstawić jej wyniki w postaci dedykowanego i dostępnego publicznie serwera, w celu zbudowania solidnej - bo zweryfikowanej - bazy danych strukturalnych dla specjalistów projektujących leki przeciwko COVID-19. Jeśli jakiś model wymagał będzie istotnej korekty, jego poprawiony wariant zdeponujemy w PDB, zawsze jednak po próbie nawiązania współpracy z autorami i pozyskania oryginalnych danych eksperymentalnych. Szczególną uwagę zwrócę na kompleksy białko-ligand, gdyż to one są potencjalnie najlepszym źródłem wskazówek, jak najszybciej dotrzeć do molekuł chemicznych będących kandydatami na leki przeciw COVID-19.