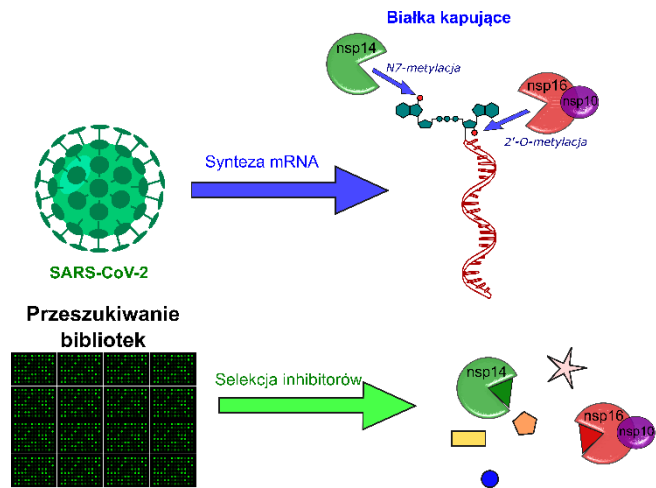


Tytuł: Maszyna biosyntezy kapu mRNA wirusa SARS-CoV-2 – badania nad aktywnością metylotransferazy białek nsp14 i nsp16 z użyciem wysokoprzepustowej metody fluorescencyjnej.

Kierownik: dr hab. Jacek Jemielity, prof. UW, Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego

Informacyjne RNA (mRNA) stanowi genetyczny przepis na biosyntezę białka w komórkach. Produkowane jest w jądrze w procesie zwanym transkrypcją podczas którego sekwencja DNA przepisywana jest na mRNA. Następnie mRNA ulega dodatkowym modyfikacjom w procesie dojrzewania, a pierwszą z nich jest przyłączenie specjalnej struktury na końcu 5' mRNA zwanej kapem. Struktura ta zapewnia odpowiednią trwałość mRNA i efektywną biosyntezę białka, czyli translację. Dodatkowo u organizmów



wyższych takich jak człowiek, mRNA jest dodatkowo oznakowane (metylowane w odpowiedniej pozycji), aby odróżnić je od obcych mRNA. Niektóre wirusy w celu zwiększenia ekspresji własnych białek i ucieczki przed odpowiedzią immunologiczną gospodarza wykształciły własne systemy przyłączania kapu do swego RNA. SARS-CoV2, który jest przyczyną trwającej obecnie na całym świecie pandemii COVID-19, posiada w swoim materiale genetycznym dwa enzymy zaangażowane w ten proces (nsp14, nsp16) oraz jedno dodatkowe białko regulatorowe (nsp 10).

Celem projektu jest zbadanie pochodzących z wirusa SARS-CoV2 białek nsp14 i nsp16 będących metylotransferazami (MTazami) zaangażowanymi w syntezę kapu na końcu 5' wirusowych RNA. Ich aktywność jest niezbędna do ekspresji białek wirusowych, namnażania się wirusa i uniknięcia aktywacji systemu immunologicznego. Zahamowanie aktywności tych białek może być punktem wyjścia do nowych terapii przeciwko chorobie COVID-19.

Zamierzamy opracować specjalne sondy molekularne, które umożliwią badania aktywności metylotransferaz z koronawirusa (nsp14 i nsp16) oraz porównania ich z odpowiednikami ludzkimi. Sondy te pozwolą na bardzo szybkie poszukiwanie inhibitorów poszczególnych enzymów. Najlepsze inhibitory zostaną scharakteryzowane metodami biochemicznymi i biofizycznymi pod kątem zahamowania aktywności białek wirusowych. Zbadany zostanie również udział trzeciego białka wirusowego zaangażowanego w syntezę kapu, nsp10.

Realizacja projektu pozwoli lepiej zrozumieć w jaki sposób wirus jest w stanie wykorzystać naturalne mechanizmy biologiczne do namnażania się w komórkach gospodarza. Poznanie procesu biosyntezy kapu wirusa SARS-CoV-2 może być punktem wyjścia do opracowania leków przeciwko chorobie COVID-19.