

/Miejscowość (Place)/, /data (date)/

/Imię i nazwisko (Name and surname)/ Hung Van Nguyen

Warsaw, 11/09/2024

/Dane kontaktowe (Contact details)/ phone: (+48) 729488191

e-mail: hungnv@ifpan.edu.pl

Rozprawa doktorska:

SARS-CoV-2: Przeciwciała i wpływ białek niestrukturalnych na syntezę białek w ludzkich rybosomach

Streszczenie:

Ciężki ostry zespół oddechowy koronawirus 2 (SARS-CoV-2) odpowiedzialny jest za wybuch pandemii COVID-19, ogłoszonej przez Światową Organizację Zdrowia w marcu 2020 roku. W celu przeciwdziałania skutkom koronawirusa prowadzone są liczne badania naukowe. Doprowadziły one do opracowania wielu szczepionek, leków i terapii immunologicznych, które odegrały kluczową rolę w ratowaniu niezliczonych ludzkich istnień. Jednak przeciwdziałanie COVID-19 ciągle trwa, co jest szczególnie istotne ze względu na pojawienie się nowych wariantów koronawirusa, takich jak Delta i Omikron, które potrafią unikać odpowiedzi immunologicznej organizmu.

W dążeniu do opracowania bardziej skutecznych terapii i zrozumienia złożoności skutków ubocznych wywołanych przez szczepionki i środki terapeutyczne, konieczne jest dogłębne zrozumienie ich oddziaływań z molekułami koronawirusa oraz składnikami komórkowymi ludzkiego ciała. Metody obliczeniowe odgrywają kluczową rolę w udoskonalaniu metod projektowania leków przeciwwirusowych, szczepionek oraz przeciwciał/nanocząsteczek (Abs/Nbs) do leczenia COVID-19. Są one również niezbędne do zrozumienia złożonych procesów, takich jak fuzja błon, składanie RNA, translacja mRNA i transportu białek. Jest to szczególnie istotne, ponieważ niestrukturalne białka koronawirusa (NSP) biorą udział w funkcjonowaniu rybosomu. Podejścia obliczeniowe obejmują szerokie spektrum od modeli na pełnoatomowych do modeli zgrubnych (gruboziarnistych), umożliwiając pełne zrozumienie tych skomplikowanych zjawisk.

W niniejszej dysertacji przedstawione są trzy badania obliczeniowe, które koncentrują się na SARS-CoV-2, realizując dwa główne cele badawcze. Po pierwsze, zbadałem oddziaływanie Abs i Nbs z białkiem kolca (S) SARS-CoV-2. Po drugie, dostarczam wskazówek molekularnych dotyczących wpływu niestrukturalnego białka 1 (NSP1) SARS-CoV-2 na proces syntezy białek w ludzkim rybosomie. Dysertacja składa się z pięciu rozdziałów opisujących te badania.

Rozdział 1 zawiera wstępną sekcję, obejmującą kluczowe aspekty, w tym pandemię COVID-19, strukturę SARS-CoV-2 i jego wariantów, cykl życia koronawirusa, opis oddziaływania Abs i Nbs z białkiem S oraz NSP1 z ludzkim rybosomem.

Rozdział 2 przedstawia przegląd metod obliczeniowych użytych w badaniach przedstawionych w tej dysertacji. Obejmuje on także krótki opis symulacji dynamiki molekularnej użytych do oszacowania siły wiązania różnych kompleksów biomolekularnych SARS-CoV-2, takich jak sterowane dynamiki molekularne (SMD), próbkowanie typu „parasola” (US) i symulacje alchemiczne.

Rozdział 3 poświęcony jest oddziaływaniu Abs i Nbs z domeną wiążącą receptor (RBD) białka S SARS-CoV-2, gdzie oceniana jest ich siła wiązania przy użyciu symulacji SMD na poziomie pełnoatomowym i gruboziarnistym. Rozdział ten obejmuje dwie oddzielne publikacje badawcze: W pierwszej publikacji badania koncentrują się na wiązaniu przeciwciała REGN10933, REGN10987 i ich kombinacji z RBD. Obserwuje się, że REGN10933 wykazuje większą siłę wiązania z RBD niż REGN10987. Co ciekawe, kombinacja REGN10933 i REGN10987 wykazuje jeszcze silniejsze wiązanie z RBD, a stabilność kompleksów REGN10933-RBD i REGN10933+REGN10987-RBD jest głównie determinowana przez oddziaływania elektrostatyczne, podczas gdy stabilność kompleksu REGN10987-RBD zależy głównie od oddziaływań van der Waalsa (vdW). W szczególności, REGN10933 i REGN10933+REGN10987 wykazują podobną skuteczność przeciwko wariantowi Delta i dzikiemu typowi, są jednak mniej skuteczne przeciwko wariantowi Omikron, co potwierdza niedawne wyniki eksperymentalne. Druga publikacja bada jednoczesne wiązanie nanocząsteczki H11-H4 i przeciwciała CR3022 z RBD, wykazując znacznie większą siłę wiązania w porównaniu do ich indywidualnych oddziaływań z RBD, a kombinacja H11-H4 i CR3022 zwiększa zdolność do neutralizacji SARS-CoV-2. Stabilność kompleksu H11-H4-RBD jest głównie wynikiem oddziaływań vdW, podczas gdy oddziaływania elektrostatyczne odgrywają większą rolę w stabilności kompleksów CR3022-RBD i H11-H4+CR3022-RBD. CR3022 wydaje się być obiecującym kandydatem do leczenia COVID-19, zwłaszcza przeciwko standardowemu typowi. Ponadto warto zauważyć, że H11-H4 wykazuje silne zdolności neutralizujące przeciwko wariantom Alpha, Kappa i wariantowi Delta, co jest zgodne z najnowszymi danymi eksperymentalnymi.

Rozdział 4 koncentruje się na oddziaływaniach między mRNA a rybosomem 40S w obecności i nieobecności NSP1. Korzystając z pełnoatomowych symulacji SMD i gruboziarnistych symulacji alchemicznych wykazałem, że mRNA charakteryzuje się znacznie większą siłą wiązania z kompleksem 40S-NSP1 w porównaniu do samego rybosomu 40S – wyniki te są zgodne z obserwacjami eksperymentalnymi. Ponadto nasze badania wykazały, że oddziaływania elektrostatyczne między mRNA a rybosomem 40S odgrywają kluczową rolę w napędzaniu procesu translacji mRNA. Po wnikięciu do komórek gospodarza, NSP1 może wiązać się z rybosomem 40S, zakłócając w ten sposób proces translacji.

Rozdział 5 zawiera podsumowanie wyników przedstawionych w tej dysertacji oraz przedstawia potencjalne kierunki przyszłych badań.

/czytelny podpis/ (/legible signature/)

