

ФЕРМЕНТЫ КЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ КАК МИШЕНИ АНТИВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Готтих М.Б., Анисенко А.Н.

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, строение 40, Москва, Россия
gottikh@belozersky.msu.ru*

Для обнаружения участков повреждений ДНК, которые могут нарушить целостность генома, и для координации процесса репарации этих повреждений эукариоты развили сложную сигнальную сеть, которая в первую очередь регулируется киназами семейства PI3K: ATM, ATR и DNA-PK и поли(АДФ-рибозо)полимеразами. Многие вирусы вызывают повреждение ДНК и генетическую нестабильность в инфицированных клетках в течение своего жизненного цикла и могут влиять на работу систем репарации. Интересно, что некоторые вирусы используют системы репарации для собственной выгоды. Выяснение взаимодействий между вирусами и участниками систем репарации важно как для понимания патогенеза вирусных инфекций, так и для разработки новых подходов к борьбе с ними. Так, ВИЧ-1 может использовать в своих интересах белки из системы репарации двухцепочечных разрывов в ДНК по пути нехомологичного соединения концов. Интеграция вирусной ДНК в геном клетки, осуществляемая вирусным ферментом интегразой, приводит к образованию одноцепочечных брешей в клеточной ДНК, которые необходимо репарировать. Мы проанализировали участие киназ семейства PI3K, ATM, ATR и DNA-PK, в пост-интеграционной репарации ДНК (ПИР) и обнаружили, что ингибирование DNA-PK и ATM, но не ATR, значительно снижает эффективность ПИР. Это довольно неожиданный результат, учитывая, что обе киназы являются сенсорами двухцепочечных разрывов, которые не возникают при интеграции. Мы показали, что DNA-PK рекрутируется в сайты интеграции в результате связывания своей субъединицы Ku70 с вирусной интегразой, и нарушение этого связывания нарушает репликацию ВИЧ-1. Изучение структуры сайта связывания этих белков позволило провести молекулярный докинг и найти ингибиторы взаимодействия интегразы и Ku70. Соединение-лидер способно подавлять пост-интеграционную репарацию и репликацию вируса в микромолярных концентрациях. Несомненно, требуется дальнейшая оптимизация структуры ингибитора, но тем не менее можно говорить о новом подходе к подавлению репликации ВИЧ-1 путем блокирования ПИР.

Работа выполнена при поддержке грантов РНФ 19-74-10021, 17-14-01107.