

Влияние структуры олигонуклеотидного ингибитора на способность нарушать образование комплекса интегразы ВИЧ-1 и клеточного белка Ku70

Научный руководитель – Анисенко Андрей Николаевич

Розина Анна Александровна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: anarou@inbox.ru

Розина А. А., Галкин С.О., Анисенко А.Н.

МГУ, Москва, Россия, НИИФХБ, Москва, Россия.

Вирус иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1) остается нерешенной проблемой во многих странах мира, в том числе и в России. Поэтому поиск новых мишеней для противовирусной терапии является актуальной задачей. Проблема появления резистентности к препаратам вследствие мутирования вирусных белков диктует необходимость поиска новых стратегий. Одной из них является создание препаратов, нарушающих взаимодействие вирусных белков с важными клеточными белками помощниками. Для ВИЧ одной из таких перспективных структур является комплекс интегразы ВИЧ-1 (ИН) и клеточного белка системы репарации Ku70. Прямое взаимодействие между ними обеспечивает эффективную постинтеграционную репарацию ВИЧ-1, а нарушение взаимодействия между ними негативно сказывается на репликации псевдовируса на основе генома ВИЧ-1 [2]. Понимание механизма комплексообразования между этими двумя белками важно для создания ингибиторов этого взаимодействия. Ранее в лаборатории было установлено, что конъюгат 11-звенного олигонуклеотида с эозином (11-ОМ-Е) нарушает образование исследуемого комплекса, а также на основании экспериментальных данных была предложена компьютерная модель взаимодействия между ИН и 11-ОМ-Е [1]. Согласно этой модели 11-ОМ-Е заякоривается в С-концевом домене ИН, а олигонуклеотидной частью экранирует удаленные аминокислотные остатки α 6-спирали ИН, важные для взаимодействия с Ku70. При этом взаимодействие олигонуклеотидной части с ИН происходит преимущественно за счет контактов с азотистыми основаниями, а не сахарофосфатным остовом. Для подтверждения данной модели, мы изучили *in vitro* ингибирующее действие серии производных 11-ОМ-Е, в которых: а) варьировали длину олигонуклеотидной части (5-15 звеньев); б) удалены азотистые основания; в) нейтрализованы заряды сахарофосфатного остова. С использованием разработанной в лаборатории флуоресцентной системы для тестирования ингибиторов взаимодействия ИН/Ku70 нам удалось показать, что соединения эффективно подавляют образование комплекса, если содержат от 10-звеньев в олигонуклеотидной части. Молекулярная динамика комплекса укороченных ингибиторов с ИН показала невозможность экранирования аминокислотных остатков, вовлеченных во взаимодействие с Ku70, при длине олигонуклеотидной части 5 и 7-звеньев. Также мы установили, что удаление азотистых оснований, но не модификация сахаро-фосфатного остова снижают ингибирующее действие соединений. Все вышеописанные данные подтверждают исходную гипотезу о типе взаимодействия между интегразой ВИЧ-1 и ингибитора 11-ОМ-Е, а также проливает свет на структуру комплекса интегразы ВИЧ-1 и клеточного белка Ku70 и возможности нарушения данного взаимодействия.

Работа поддержана грантом РФФИ_мк 18-29-08012.

Источники и литература

- 1) Andrey N. Anisenko, Ekaterina S. Knyazhanskaya, Artur O. Zalevsky, Julia Yu Agapkina, Aleksander I. Sizov, Timofey S. Zatsepin & Marina B. Gottikh Characterization of HIV-1 integrase interaction with human Ku70 protein and initial implications for drug targeting //Scientific Reports 2017
- 2) Ekaterina Knyazhanskaya, Andrey Anisenko , Olga Shadrina, Anastasia Kalinina, Timofei Zatsepin, Arthur Zalevsky, Dmitriy Mazurov, and Marina Gottikh NHEJ pathway is involved in post-integrational DNA repair due to Ku70 binding to HIV-1 integrase// Retrovirology 2019