

Связь клеточного старения и репликации вируса гепатита С

Научный руководитель – Козлов Максим Викторович

Земская А.С.¹, Щербакова А.С.²

1 - Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия, *E-mail: a.zemskaja@mail.ru*; 2 - Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия, *E-mail: nas.sherbakova@yandex.ru*

Воспаление и фиброзное поражение тканей печени у людей, страдающих хроническим гепатитом С, коррелирует с клеточным старением (КС) в поврежденных тканях. Влияние КС на репликацию вируса гепатита С (ВГС), однако, до сих пор не изучено, хотя оно может играть крайне важную роль на поздних стадиях заболевания. В данной работе с помощью ингибитора CDK4/6, палбоциклиба, нам удалось индуцировать в клетках гепатомы человека линии Huh7-luc/neo состояние клеточного старения и изучить его влияние на репликацию ВГС.

Перепрограммирование клеток палбоциклибом вызывало эффективный G1 арест клеточного цикла, рост содержания активных форм кислорода, резкое ускорение биогенеза лизосом, проявление ассоциированной со старением β -галактозидазной активности (маркер клеточного старения [1]) и морфологические изменения, характерные для прогрессирующего старения [2]. В ходе работы было установлено, что при обработке палбоциклибом резко увеличивалось количество вирусной РНК и возрастало содержание кодируемых репликацией вирусных ферментов: протеазы NS3 и полимеразы NS5B. Однако, одновременно с этим наблюдался рост протеасомальной активности, что объясняло падение содержания вирусных белков относительно РНК репликаона.

Благодаря конструкции репликаона, включающего в себя ген репортерной люциферазы, мы измеряли эффективность анти-ВГС препаратов по подавлению люминесцентного сигнала в клеточных лизатах. Было установлено, что КС по-разному влияет на противовирусную активность агентов прямого действия (АПД): ингибитора протеазы NS3 - теллапревира, и нуклеозидных аналогов субстратов NS5B - 2'-Me-Ad, софосбувира и рибавирина. Из четырех препаратов концентрационная зависимость ингибирования репликаона теллапревиром и 2'-Me-Ad практически совпадала и в свободно пролиферирующих и в сенесцентных клетках, как и ожидалось для АПД, эффективность которых против вирусных ферментов не зависит от статуса клетки-хозяина.

Неожиданно для нас в сенесцентных клетках анти-ВГС активность софосбувира и рибавирина уменьшалась в 2,5 и 3 раза соответственно. В случае софосбувира это можно объяснить замедлением метаболизма пролекарственной формы препарата, а в случае рибавирина - плейотропным механизмом противовирусной активности. Дальнейшее изучение экспрессии клеточных ферментов, вовлеченных в противовирусное действие данных препаратов, вероятно, позволит точнее определить природу полученных эффектов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-04-00504.

Источники и литература

- 1 Höhn A, Weber D, Jung T, Ott C, Hugo M, Kochlik B et al (2017) Happily (n)ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. *Redox Biol* 11:482-501. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.001>
- 2 Li C, Qi L, Bellail AC, Hao C, Liu T (2014) PD 0332991 induces G1 arrest of colorectal carcinoma cells through inhibition of the cyclin dependent kinase-6 and retinoblastoma protein axis. *Oncol Lett* 7:1673-1678. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.1957>