

Противовирусная активность ингибиторов метаболизма биогенных полиаминов в отношении вируса гепатита С, SARS-CoV-2 и других вирусов человека

Научный руководитель – Иванов Александр Владимирович

Зенов Мартин Андреевич

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра вирусологии, Москва, Россия

E-mail: Martin.zenov@yandex.ru

В последние годы роль биогенных полиаминов в оптимальном функционировании клеток стала одной из самых обсуждаемых тем в молекулярной вирусологии. Клеточные полиамины — это положительно-заряженные алифатические молекулы, включающие спермин, спермидин и их предшественник путресцин, которые присутствуют во всех типах клеток млекопитающих. В контексте клеточных процессов они выполняют множество функций: от модуляции конформации нуклеиновых кислот до участия в клеточной пролиферации и сигналинге. Более того, они считаются ключевыми модуляторами патогенеза многих вирусов, а их повышенный уровень в клетках часто ассоциируется с широким спектром патологий, включая рак. Поскольку метаболизм клеток тесно связан с их пролиферацией и дифференцировкой, развитие широкого спектра заболеваний сопровождается метаболическими нарушениями. Вирусные инфекции также вызывают изменение клеточного метаболизма. Обширные данные свидетельствуют об изменениях в обмене аминокислот, жирных кислот и метаболитов гликолиза в инфицированных клетках. Нарушение этих путей является одним из механизмов, определяющих патогенез онкогенных вирусов, включая вирус гепатита С. Тем не менее, связь между вирусами и многими метаболическими путями остается неизученной.

Таким образом, целью данной работы была оценка противовирусной активности ингибиторов метаболизма полиаминов против вируса гепатита С и некоторых других вирусов человека. Подобная активность ингибиторов катаболизма полиаминов была оценена на клеточных моделях репликации вирусов гепатита В, С и дельта, а также SARS-CoV-2 и полиовируса. Уровни мРНК вирусов и экспрессия метаболических ферментов оценивались с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени, а также путем определения TCID₅₀ в инфицированных клетках.

Мы продемонстрировали, что ингибитор катаболизма полиаминов MDL72.527 подавляет репликацию вируса гепатита С и SARS-CoV-2, но не активен против других вышеупомянутых вирусов. Это соединение аннотируется как ингибитор сперминоксидазы (SMOX) и ацетилполиаминоксидазы (PAOX). Мы показали, что PAOX, в отличие от SMOX, не экспрессируется в клетках печени или других клеточных линиях в нормальных условиях и при различных типах стресса. В заключение установлено, что фермент SMOX является важным фактором репликации вируса гепатита С, а его фармакологический ингибитор MDL72.527 может рассматриваться как потенциальный противовирусный агент. Результаты работы могут способствовать пониманию метаболических дисфункций в клетках человека и подчеркнуть важность обмена биогенных полиаминов при вирусных инфекциях.