

Влияние белков семейства PARP на репликацию ВИЧ-1

Научный руководитель – Королёв Сергей Павлович

Шулепова Александра Андреевна

Студент (специалист)

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

E-mail: a192smaill@gmail.com

При борьбе с пандемией ВИЧ-1 создано множество лекарственных препаратов, направленных на подавление активности вирусных ферментов. Среди них зидовудин, который является ингибитором обратной транскриптазы вируса, а также ралтегравир, ингибирующий активность интегразы. Тем не менее, поиск соединений, угнетающих ВИЧ-1, продолжается, и для преодоления развития вирусной резистентности становится актуальной разработка ингибиторов взаимодействия вирусных белков с клеточными белками-партнерами. Перспективной мишенью в таких исследованиях является вирусная интеграза, которая на разных этапах жизненного цикла ВИЧ-1 взаимодействует с большим числом клеточных белков. Ранее в нашей лаборатории с помощью обработки кросс-линкирующим реагентом клеточного лизата, содержащего интегразу ВИЧ-1, последующей коиммунопреципитации белковых комплексов и масс-спектрометрической детекцией провзаимодействовавших белков было обнаружено взаимодействие интегразы с белком человека PARP1, участвующим в репарации повреждений ДНК. Для изучения роли этого белка в жизненном цикле вируса был использован ингибитор активности PARP1 – олапариб. Обнаружено дозозависимое снижение эффективности репликации вируса при добавлении ингибитора. Более того, установлено, что олапариб снижает эффективность постинтеграционной репарации провируса, но при этом не подавляет обратную транскрипцию и интеграцию. Однако, этот результат не позволяет сделать однозначный вывод о влиянии PARP1 на репликацию ВИЧ-1, поскольку мишенями олапариба, кроме PARP1, являются также белки PARP2 и PARP3. Для изучения роли трёх белков PARP в репликации ВИЧ-1 было решено получить соответствующие нокаутные линии. На данный момент удалось получить клоны с пониженным внутриклеточным содержанием PARP1 и/или PARP2. Показано, что эффективность репликации вируса в этих клонах понижена, причем наибольшее снижение достигается при понижении уровня обоих белков. Установлено также, что добавление ингибитора фермента PARP, обладающего депарилирующей активностью, повышает эффективность репликации ВИЧ-1. Таким образом, в результате работы было установлено, что белки семейства PARP являются важными участниками репликации ВИЧ-1, действующими на стадии постинтеграционной репарации.

Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В.Ломоносова.