

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Ингибирование интегразы ВИЧ-1 производными бисфосфонатов

Анисенко Андрей Николаевич

Студент

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

E-mail: a_anisenco@mail.ru

Одним из ключевых этапов жизненного цикла ВИЧ-1 является интеграция, которая осуществляется вирусным ферментом интегразой и заключается во встраивании вирусной кДНК в геном инфицированной клетки. Интеграза катализирует две последовательные реакции: 3'-процессинг - отщепление динуклеотида GT с 3'-концов вирусной кДНК и перенос цепи - встраивание процессированной вирусной кДНК в геном клетки-хозяина. Отсутствие клеточных аналогов интегразы делает ее привлекательной мишенью для разработки анти-ВИЧ препаратов. На сегодняшний день в медицинской практике применяются ингибиторы интегразы - ральтегравир и эльвитегравир. Однако показано, что применение этих препаратов приводит к появлению лекарственно устойчивых штаммов вируса. На стадии клинических испытаний находятся в основном препараты, механизм действия которых аналогичен механизму действия ральтегравира и эльвитегравира, поэтому следует ожидать перекрестной резистентности вируса и к этим новым препаратам. В этой связи оптимальным путем создания новых ингибиторов интеграции является поиск соединений, ингибирующих интеграцию по другому механизму, чем ральтегравир и его аналоги. Такие ингибиторы могут быть активными по отношению к устойчивым к ральтегравир-штаммам вируса.

Ранее нами было установлено, что некоторые производные метиленбисфосфонатов (МБФ) ингибируют 3'-процессинг в микромолярных концентрациях. В настоящей работе проведено детальное исследование влияния структуры МБФ на их анти-интегразную активность с целью оптимизации структуры этих ингибиторов и выяснения механизма их действия. Установлено, что ингибирующей активностью обладают только МБФ, содержащие хлорированный бензильный остаток. Данные соединения со сравнимой эффективностью ингибируют и 3'-процессинг, и реакцию переноса цепи. В ходе изучения механизма действия МБФ установлено, что все исследованные соединения можно условно разделить на две группы, для которых показаны разные типы ингибирования (конкурентный и неконкурентный). Механизм ингибирования зависит от природы заместителя в метилендифосфономом остове и иона металла - кофактора интегразы, Mg^{2+} и Mn^{2+} . Этот вывод подтвержден в ходе изучения действия МБФ на связывание интегразы с ДНК-субстратом.

Работа поддержана грантом РФФИ № 11-04-01586