

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Регуляция активности интегразы ВИЧ-1 модифицированными олигонуклеотидами

Анисенко Андрей Николаевич

Студент

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

E-mail: a_anisenko@mail.ru

Вирус иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1) поражает иммунную систему человека и приводит к ВИЧ-инфекции, последней стадией которой является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Начавшаяся около 30 лет назад пандемия ВИЧ-инфекции и СПИДа захватила все регионы мира, при этом ежедневно инфицируются ВИЧ 7400 человек. До сих пор не существует эффективных способов лечения, которые могут привести к полному выздоровлению, однако разработаны схемы, позволяющие значительно снизить темпы развития заболевания. Привлекательной мишенью для лечения ВИЧ-инфекции является третий фермент – интегразы, катализирующий реакцию интеграции генома вируса в геном клетки-хозяина. Отсутствие данных рентгеноструктурного анализа полноразмерной интегразы и недостаточное понимание механизмов взаимодействия интегразы с ингибирующими молекулами осложняет разработку новых лекарственных препаратов, направленных на этот фермент. На данный момент только один ингибитор интегразы – Исентрес (Ральтегравир) одобрен для лечения ВИЧ-1.

Ранее было показано, что конъюгаты коротких одноцепочечных олигонуклеотидов с гидрофобными молекулами являются ингибиторами интегразы ВИЧ-1 *in vitro*. При этом при низких концентрациях таких ингибиторов наблюдается стимуляция каталитической активности интегразы. В настоящей работе, обнаружено, что немодифицированные одноцепочечные олигонуклеотиды способны стимулировать каталитическую активность интегразы ВИЧ-1, при этом степень активации интегразы зависит от длины олигонуклеотида. Для описания механизма взаимодействия интегразы с олигонуклеотидами была изучена каталитическая активность интегразы в присутствии различных концентраций ингибитора (конъюгата 15-звенного олигонуклеотида с эозином) и активатора (15-звенного олигонуклеотида). На основании полученных экспериментальных данных была предложена кинетическая модель взаимодействия интегразы с активатором и ингибитором олигонуклеотидной природы. В рамках модели установлено, что ингибитор способен связываться как в активационном сайте, так и в сайте, отвечающем за ингибирование активности интегразы, в то время как активатор взаимодействует только с сайтом активации. Установлены константы диссоциации для комплексов интегразы-олигонуклеотидный активатор и интегразы-олигонуклеотидный ингибитор. Показано, что молекула ингибитора связывается с центром, отвечающим за активацию, с константой в 36 раз лучшей, чем молекула активатора. Полученные данные позволяют лучше понять механизм взаимодействия интегразы с ДНК и могут быть использованы для идентификации новых сайтов связывания ингибиторов с интегразой.

Работа поддержана грантами РФФИ 09-04-93108-НЦНИЛ_а и 09-04-93109-НЦНИЛ_а.