

Негидроксамовые ингибиторы HDAC8 подавляют репликацию вируса гепатита С.

Научный руководитель – Козлов Максим Викторович

Щербакова Анастасия Сергеевна

Сотрудник

Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия

E-mail: nas.sherbakova@yandex.ru

Большой интерес в качестве блокаторов репликации вируса гепатита С (ВГС) вызывают ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC). Ранее в литературе был описан новый класс селективных ингибиторов HDAC8 с пиримидо[1,2-с][1,3]бензотиазин-6-иминовым каркасом, структура которых не вписывается в общепринятый фармакофор ингибиторов HDAC с обязательным наличием цинк-связывающей группы (ZBG) [1]. В представленной работе нами был осуществлен упрощенный путь синтеза требуемых гетерополициклических соединений и была показана корреляция между ингибированием HDAC8 и анти-ВГС активностью этих соединений в системе полноразмерного вирусного репликона. Кроме того, нами было установлено, что ингибиторы данного класса увеличивают стехиометрическое соотношение между РНК ВГС и вирусными ферментами — протеазой/хеликазой NS3 и РНК-зависимой РНК-полимеразой NS5B. Вестерн-блот анализ содержания NS3 и NS5B в зависимости от концентраций ингибиторов, выявил преимущественную дегградацию NS5B. Ранее нами было показано, что уровень содержания NS5B в равной степени контролируется процессами аутофагии и протеасомной дегградации, в то время как уровень NS3 зависит только от активности протеасом [2]. В соответствии с литературными данными, селективное ингибирование HDAC8 индуцирует аутофагию, в том числе биогенез лизосом и аутофагосом [3]. Таким образом, в данной работе мы не только подтвердили важное значение HDAC8 в качестве мишени для анти-ВГС терапии, но и получили первые указания на новый механизм противовирусного действия ингибиторов HDAC8 через активацию аутофагической дегградации NS5B.

Работа поддержана РФФИ № 20-04-00504

Источники и литература

- 1) Kleinschek, A., Meyners, C., Digiorgio, E., Brancolini, C., Meyer-Almes, F. Potent and Selective Non-hydroxamate Histone Deacetylase 8 Inhibitors. ChemMedChem. 2016, 11.
- 2) Malikova, A.Z., Shcherbakova, A.S., Konduktorov, K.A., Zemskaya, A.S., Dalina, A.A., Popenko, V.I., Leonova, O.G., Morozov, A.V., Kurochkin, N.N., Smirnova, O.A., Kochetkov, S.N., Kozlov, M.V. Pre-Senescence Induction in Hepatoma Cells Favors Hepatitis C Virus Replication and Can Be Used in Exploring Antiviral Potential of Histone Deacetylase Inhibitors. Int J Mol Sci. 2021, 22, 4559.
- 3) Chiu, C.F., Chin, H.K., Huang, W.J., Bai, L.Y., Huang, H.Y., Weng, J.R. Induction of apoptosis and autophagy in breast cancer cells by a novel hdac8 inhibitor. Biomolecule. 2019, 9, 824.