

**Производные пирроло[1,2-А]хинолина в качестве ингибиторов
взаимодействия интегразы ВИЧ-1 и клеточного белка Ku70**

Научный руководитель – Анисенко Андрей Николаевич

Петрухин Егор Романович

Студент (специалист)

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

E-mail: georgepetruhin@gmail.com

На сегодняшний день созданы десятки уникальных препаратов, применяемых в современной медицинской практике по борьбе с вирусом иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1). К сожалению, в организме пациентов, получающих терапию, все равно появляются вирусные частицы, способные эффективно реплицироваться даже в присутствии антиретровирусных агентов. Дело в том, что все анти-ВИЧ препараты действуют именно на вирусные белки, а при репликации вируса в организме из-за низкой точности работы обратной транскриптазы в этих белках возникают мутации, часть из которых обеспечивают резистентность к препаратам. Таким образом, актуальным является поиск новых мишеней для создания препаратов с минимальным риском развития резистентности.

Таковыми потенциальными мишенями могут быть комплексы вирусных белков с клеточными белками, участвующими в репликации вируса. Одним из таких комплексов является комплекс вирусной интегразы (IN) с клеточным белком Ku70. Как компонент ДНК-зависимой протеинкиназы (DNA-РК), Ku70 играет ключевую роль в репарации двуцепочечных разрывов ДНК по пути негомологического соединения концов (NHEJ) [1]. Взаимодействие IN и Ku70 способствует рекрутированию функционального комплекса DNA-РК к сайтам интеграции вирусной кДНК и активации каталитической субъединицы комплекса (DNA-РКcs) в условиях отсутствия двуцепочечных разрывов ДНК в интеграционном интермедиате. Были идентифицированы точечные мутации в составе IN, которые предотвращают связывание Ku70 и нарушают репликацию ВИЧ-1, влияя на постинтеграционную репарацию ДНК. В связи с этим поиск ингибиторов, нарушающих взаимодействие IN и Ku70, является актуальной задачей.

Мы обнаружили, что соединение, являющееся производным пирроло[1,2-А]хинолина (далее s17), предотвращает образование комплекса вирусной IN и клеточного белка Ku70 *in vitro*, а также эффективно подавляет репликацию ВИЧ-1 с EC50=12.5±4 мкМ в культуре клеток человека НЕК293Т.

Целью моей работы было изучить влияние разных заместителей в данном веществе на способность нарушать это взаимодействие. Для этих задач были синтезированы 6 веществ с разными заместителями и один предшественник для всех производных, который использовался в качестве отрицательного контроля. Нами продемонстрировано, что одно из веществ проявляет схожую активность с s17, другое вещество продемонстрировало сниженную активность, а все остальные вещества, включая предшественник, не проявляли активность вплоть до 100 мкМ.

Полученные в работе данные позволили прояснить роль конкретных заместителей в структуре s17 на его способность предотвращать образование комплекса интегразы ВИЧ-1 с клеточным белком Ku70, что в дальнейшем позволит разработать модификации s17, обладающие более высокой растворимостью.

TRANSLATE with x
English

#ar #he #pl
#bg #hi #pt
#ca #mww #ro
#zh-CHS #hu #ru
#zh-CHT #id #sk
#cs #it #sl
#da #ja #es
#nl #tlh #sv
#en #ko #th
#et #lv #tr
#fi #lt #uk
#fr #ms #ur
#de #mt #vi
#el #no #cy
#ht #fa
//
<https://go.microsoft.com/?linkid> target=
TRANSLATE with
COPY THE URL BELOW
Back
EMBED THE SNIPPET BELOW IN YOUR SITE
Enable collaborative features and customize widget: <http://www.bing.com/widget/translator> Back
//

Источники и литература

- 1) Blackford, A.N.; Jackson, S.P. ATM, ATR, and DNA-PK: The Trinity at the Heart of the DNA Damage Response. Mol. Cell 2017, 66, 801–817.