

Связь липофагии и репликации вируса гепатита С

Научный руководитель – Козлов Максим Викторович

Земская Анастасия Сергеевна

Аспирант

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

E-mail: a.zemskaja@mail.ru

Степень воспаления и фиброзного поражения печени у людей, страдающих хроническим гепатитом С, коррелирует с интенсивностью процессов клеточного старения (КС) в поврежденных тканях. Влияние КС на репликацию вируса гепатита С (ВГС), однако, до сих пор не изучено, хотя оно может играть крайне важную роль на поздних стадиях заболевания. Ранее нами было показано, что КС в клетках может индуцировать как трансформирующий фактор роста 1 (TGF- β 1), так и ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6 палубоциклиб [1]. Сравнение действия палубоциклиба и TGF- β 1 с помощью методов конфокальной микроскопии и вестерн-блот анализа показало, что активация липофагии, вызванная действием TGF- β 1, играет крайне негативную роль в репликации ВГС за счет слияния реплисом в составе двухмембранных липидных везикул с лизосомами.

На основании полученных результатов нами была высказана гипотеза о том, что блокаторы полного течения аутофагии способны компенсировать падение вирусной репликации в присутствии TGF- β 1. Из трех протестированных нами ингибиторов слияния аутофагосом и лизосом - CID-1067700 (ингибитор киназы Rab7), NC03 (ингибитор киназы PI4K2A) и бафиломицин A1 (BafA1, ингибитор ацидификации лизосом) - третье соединение обладало очевидным антагонизмом действия по отношению к TGF- β 1. При совместном добавлении TGF- β 1 и BafA1 к культуре клеток содержание репликона в клетке повышалось относительно теоретически рассчитанного значения. Наблюдаемое восстановление репликации ВГС в присутствии BafA1 было зарегистрировано, как по изменению активности репортерной люциферазы, так и по результатам ПЦР-анализа содержания вирусной РНК. Известно, что вирусный белок p7 встраивается в мембрану лизосом и, действуя как протонный канал, повышает значения pH внутри лизосом [2]. К аналогичному результату приводит и действие BafA1. Весьма вероятно, что комбинация BafA1 и TGF- β 1 влияет на размножение репликона ВГС и на индукцию старения в клетках Huh7-luc/neo через те же самые механизмы и сигнальные пути, которые работают и в хронически инфицированных гепатоцитах. Мы полагаем, что клеточная тест-система с вирусным репликоном, созданная на базе такого подхода, позволит более достоверно оценивать эффективность противовирусных препаратов на поздних стадиях хронического гепатита С.

Работа поддержана грантом РФФИ 20-04-00504

Источники и литература

- 1 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
- 2 Wozniak AL, Griffin S, Rowlands D, Harris M, Yi M, Lemon SM, Weinman SA. Intracellular proton conductance of the hepatitis C virus p7 protein and its contribution to infectious virus production. *PLoS Pathog.* 2010 Sep 2;6(9):e1001087.