

ОБРАТНАЯ ТРАНСКРИПТАЗА И АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Щербак Л. А.

Научный руководитель: к. х. н., Красникова Елена Николаевна

Кафедра биологической химии

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Щербак Лидия Аркадьевна- студентка 2 курса, педиатрический факультет.

E-mail: lida.shcherbak.01@mail.ru

Ключевые слова: обратная транскриптаза, ингибиторы, транспозоны, ретровирусы, антиретровирусная терапия.

Актуальность исследования: ретровирусы сейчас являются одной из самых главных проблем в медицине, по состоянию на 2019 год число заболевших ВИЧ инфекцией достигло 38 млн человек в мире, в России ситуация с распространением ВИЧ инфекции характеризуется как эпидемия. Ретровирусы быстро мутируют, а сегодняшняя антиретровирусная терапия направлена только на приостановление болезни, но не на полное излечение.

Цель исследования: изучение обратной транскриптазы, на основе механизмов размножения ретровирусов понять действие антиретровирусной терапии, изучить эволюцию ретровирусов.

Материалы и методы исследования: обзор современной научной литературы.

Результаты: обратная транскриптаза (ОТ) используется ретровирусами, применяется для перемещения транспозонов у эукариот и прокариот, используется в качестве теломеразы. Имеет три биохимических активности: РНК-зависимую ДНК-полимеразную активность, рибонуклеазу H, ДНК-зависимую ДНК-полимеразную активность. При синтезе минусовой цепи ДНК использует в качестве праймера тРНК клетки-хозяина, для синтеза плюсовой цепи ДНК использует ППТ фрагменты, оставшиеся после расщепления РНК матрицы при работе в рибонуклеазном режиме. Обратная транскриптаза имеет высокий уровень ошибок при синтезе ДНК на матрице РНК, что позволяет мутациям накапливаться с большей скоростью, вызывая устойчивость вирусов к лекарствам [1]. Ближайшими родственниками ретровирусов являются ретротранспозоны, которые, приобретая гены обратной транскриптазы, инвертазы, капсидного белка, белка инфекционности env, становились ретровирусами [2].

Блокировка ретровирусов происходит с помощью ингибирования связывания вируса с рецепторами CD4 (Ибализумаб) и CCR5 (Маравирик) или слияния (Энфувиртид). Используются также ингибиторы ферментов интегразы (Долутегравир), протеазы (Дарунавир), обратной транскриптазы. На этапе обратной транскрипции размножение вируса блокирует очень большое количество препаратов из двух классов — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ — ламивудин, абакавир, тенофовир) и не нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ — эфавиренз, рилпивирин). Принцип действия у веществ из обеих групп похожий: молекула лекарства связывается с обратной транскриптазой вируса, нарушает ее работу и так блокирует перенос генов вируса из РНК в ДНК. Это не позволяет генам вируса встроиться в ДНК клетки-хозяина и начать производство новых вирусных частиц. В антиретровирусной терапии применяются также и комплексное лечение препаратами из разных групп, так как главной проблемой лечения ретровирусов является их мутагенность [1].

Выводы: для лечения ВИЧ используют ингибиторы разных этапов жизненного цикла вируса, в том числе, ингибирование обратной транскрипции. В настоящее время высокая мутагенность ретровирусов затрудняет подбор эффективного лечения. Дальнейшее изучение механизма действия ОТ, возможно, приведет к появлению новых, более эффективных подходов к лечению ВИЧ, как, например, модификация ППТ сайтов и остановка обратной транскрипции.

Литература

1. Elio A. Abbondanzieri, Gregory Bokinsky, Jason W. Rausch, Jennifer X. Zhang, Stuart F. J. Le Grice, Xiaowei Zhuang. Dynamic binding orientations direct activity of HIV reverse transcriptase. Nature. 2008, 453, 184–189;
2. Эволюционная роль мобильных генетических элементов остается загадочной (синописис к статье Л. А. Васильевой и др. «Отклик геномного рисунка МГЭ412 на отбор по количественному признаку у Drosophila melanogaster» // Журнал общей биологии