

## BST2 как фактор рестрикции ВИЧ-1 и его роль в межклеточной трансмиссии

Научный руководитель – Мазуров Дмитрий Вячеславович

Зотова А.А.<sup>1</sup>, Атемасова А.А.<sup>2</sup>

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра иммунологии, Москва, Россия, *E-mail: ashunaeva@mail.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия, *E-mail: justatemasova@gmail.com*

Вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1) заражены более 35 миллионов человек по всему миру. В геноме ВИЧ-1, кроме структурных и регуляторных генов, закодированы также гены вспомогательных белков *Vif*, *Vpr*, *Vpu* и *Nef*. Основной функцией вспомогательных белков считается противодействие клеточным механизмам защиты от вирусов. Клеточный белок BST2 известен как фактор рестрикции ВИЧ-1 с 2008 года [1]. BST2 обладает уникальной структурой: два мембран-ассоциированных домена определяют способность белка удерживать вирусные частицы у мембраны и связывать их друг с другом. Показано, что вирусный белок *Vpu* противодействует BST2-опосредованной рестрикции. Открытым остается вопрос о роли BST2 в межклеточной передаче ВИЧ-1. На данный момент имеется несколько противоречащих друг другу данных - как о ингибирующем влиянии BST2 на межклеточную инфекцию, так и напротив, о способности BST2 стимулировать межклеточную инфекцию.

Мы получили конструкции, экспрессирующие вирусные частицы с мутациями в вспомогательных генах ВИЧ-1. Далее, с помощью разработанных ранее репортерных векторов на основе люциферазы [2], мы определяли вклад каждого из вспомогательных белков в репликацию ВИЧ-1. Инфекционные тесты проводились на нелимфоидных и лимфоидных линиях клеток человека, а также в условиях межклеточной трансмиссии в сравнении с инфекцией свободным вирусом. Делеция в гене *vpu* вдвое снижала репликацию дефектного вируса при инфицировании свободными частицами, тогда как при совместном культивировании клеток-продуцентов с клетками-мишенями, т.е. при межклеточной передаче, *Vpu*-дефектный вирус реплицировался в 1.5 раза эффективнее по сравнению с вирусом без мутаций. Далее, мы получили клеточные линии с нокаутом по гену *bst2* с помощью технологии редактирования генома CRISPR-Cas9. Оказалось, что в нокаутных по BST2 клетках *Vpu*-дефектный ВИЧ-1 и вирус без мутаций реплицируются на одном уровне. При восстановлении экспрессии BST2 наблюдалось повышение репликации *Vpu*-дефектного вируса по сравнению с контролем, что свидетельствует о вкладе BST2 в межклеточную инфекцию: в отсутствие *Vpu* клеточный фактор BST2 удерживает частицы у поверхности клетки, способствуя более успешной инфекции при межклеточных контактах. Таким образом, ВИЧ-1 способен эксплуатировать механизм межклеточной передачи с целью борьбы с клеточной защитой, в частности, BST2-опосредованной рестрикцией.

*Автор выражает благодарность к.м.н. Мазурову Д.В., под чьим руководством была проделана работа.*

### Источники и литература

- 1) Neil S.J.D., Zang T., Bieniasz P.D. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 *Vpu*. // *Nature*. 2008. Т. 451. № 7177. С. 425–430.
- 2) Shunaeva A. и др. Improvement of HIV-1 and Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Replication-Dependent Vectors via Optimization of Reporter Gene Reconstitution and Modification with Intronic Short Hairpin RNA. // *J. Virol*. 2015. Т. 89. № 20. С. 10591–601.