

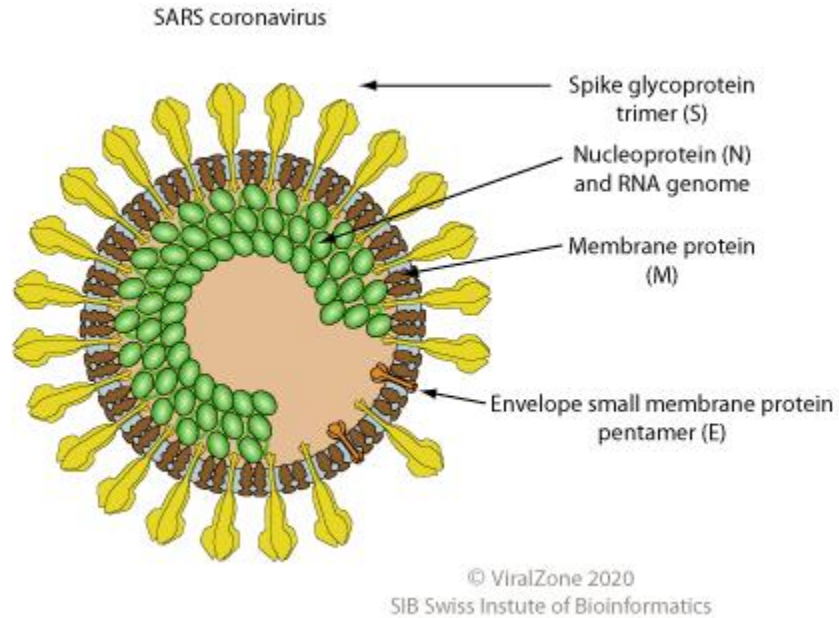
Механизмы обеспечения стабильности генома коронавирусов как потенциальные мишени для противовирусных средств

Д. О. Жарков

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
Новосибирский государственный университет



Семейство Coronaviridae



альфа-коронавирусы

229E

NL63

...

вирус трансмиссивного
гастроэнтерита свиней

вирус энтерита/инфекционного
перитонита кошек

бета-коронавирусы

OC43

HKU1

SARS-CoV

SARS-CoV-2

MERS-CoV

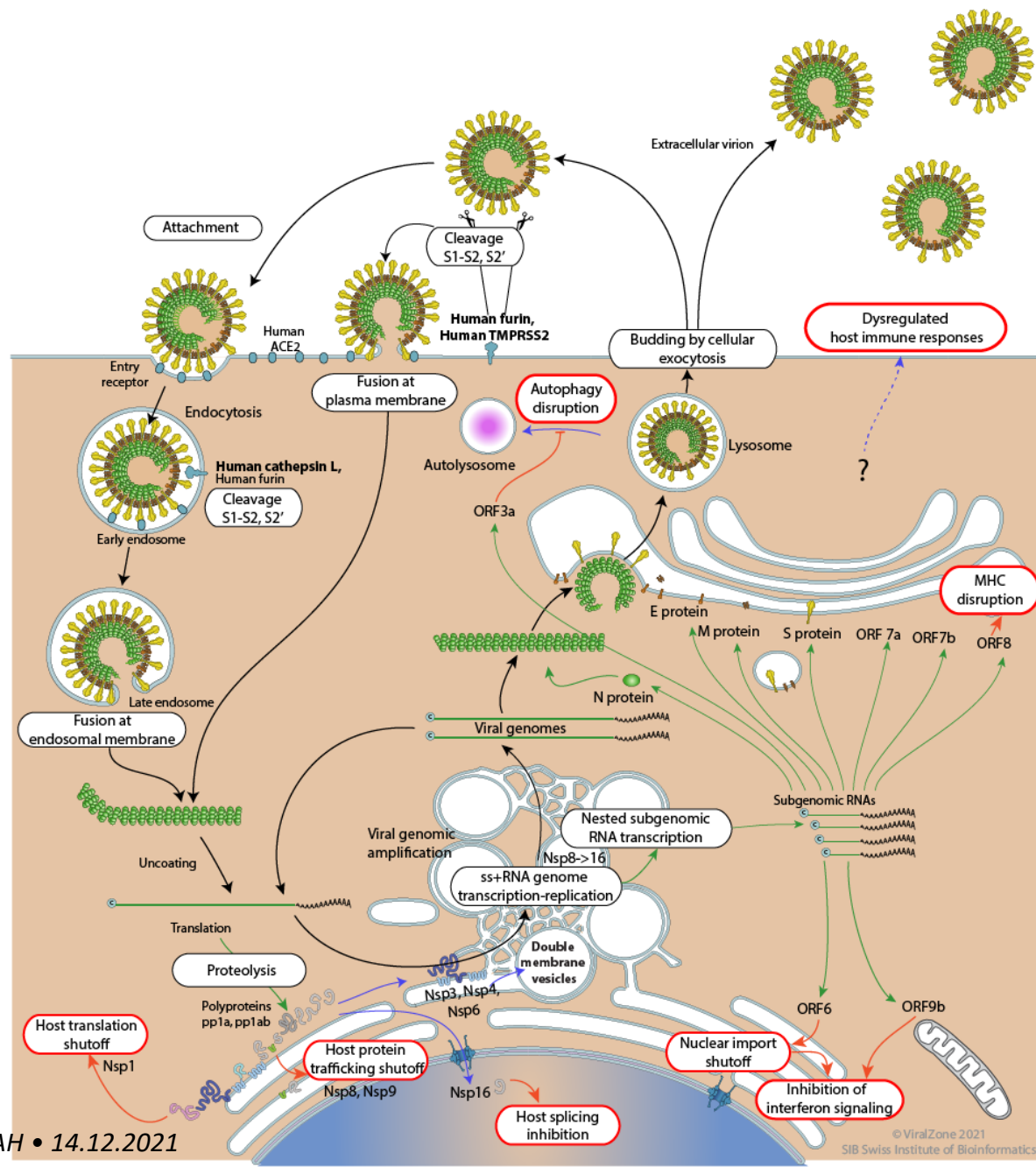
...

вирус мышинного гепатита

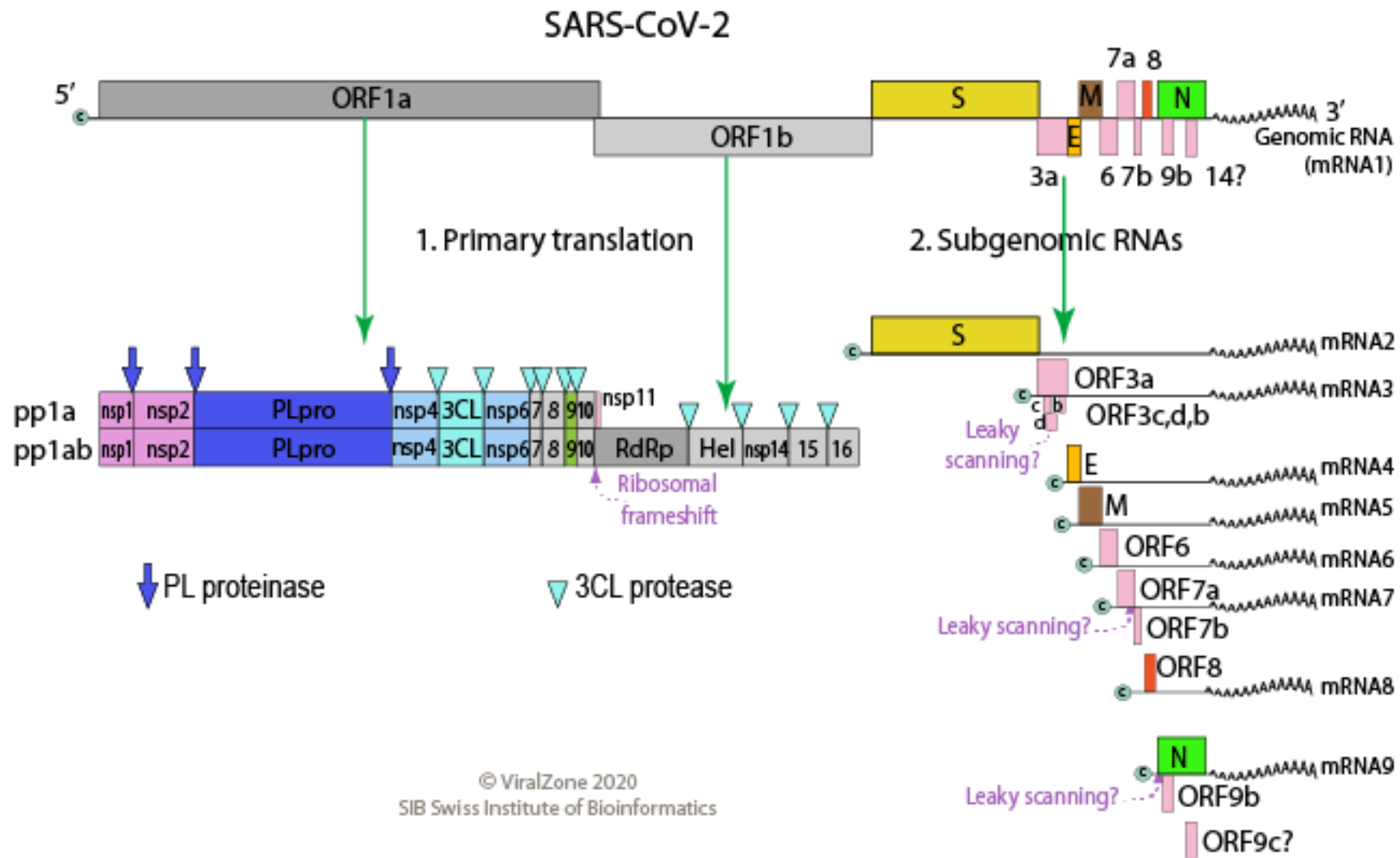
гамма...

дельта...

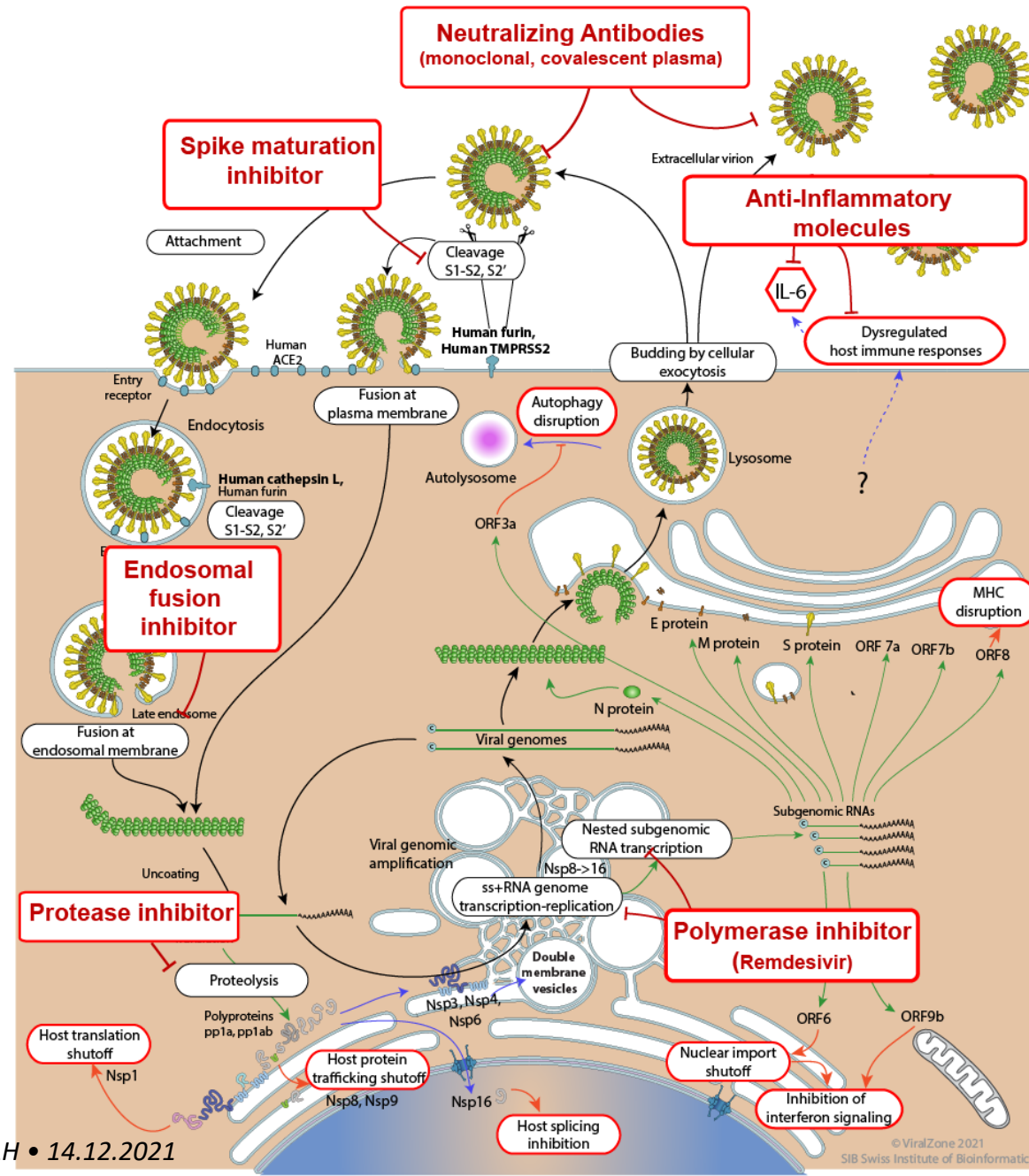
Жизненный цикл SARS-CoV-2



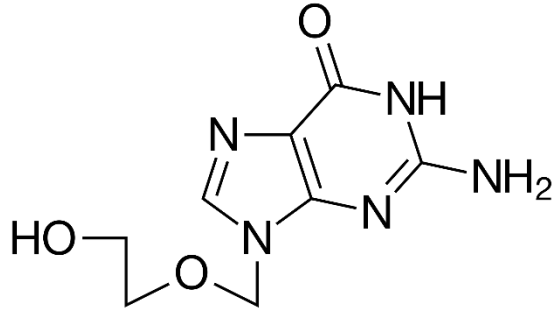
Организация генома SARS-CoV-2



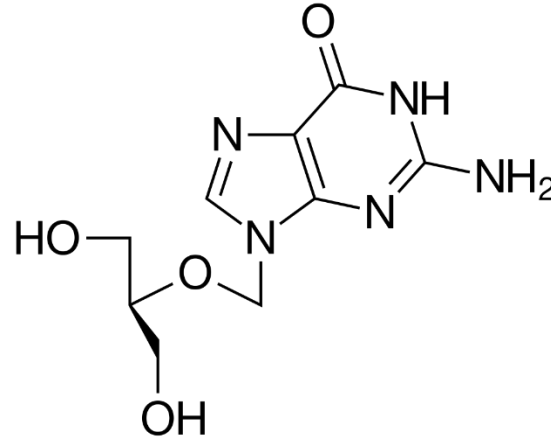
Основные мишени терапевтических средств против SARS-CoV-2



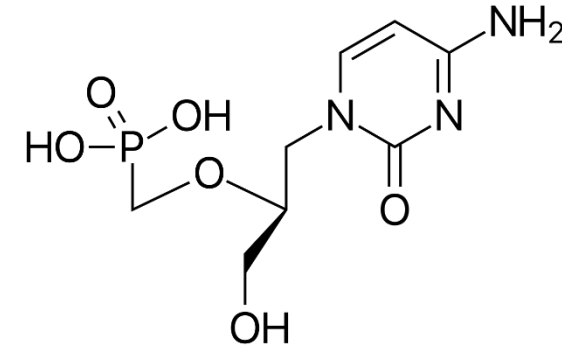
Противовирусные нуклеозидные ингибиторы — терминаторы цепи



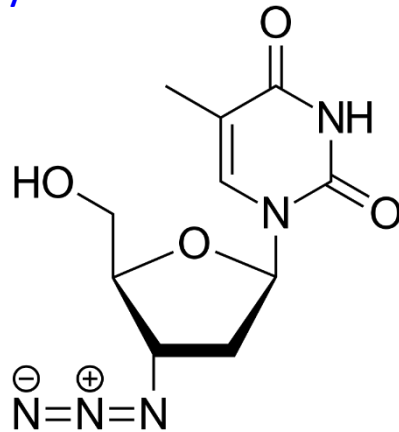
ацикловир
многие герпесвирусы



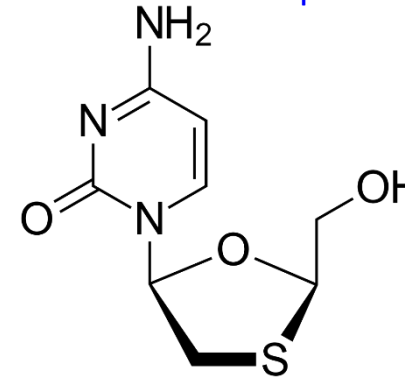
ганцикловир
цитомегаловирус



цидофовир
цитомегаловирус

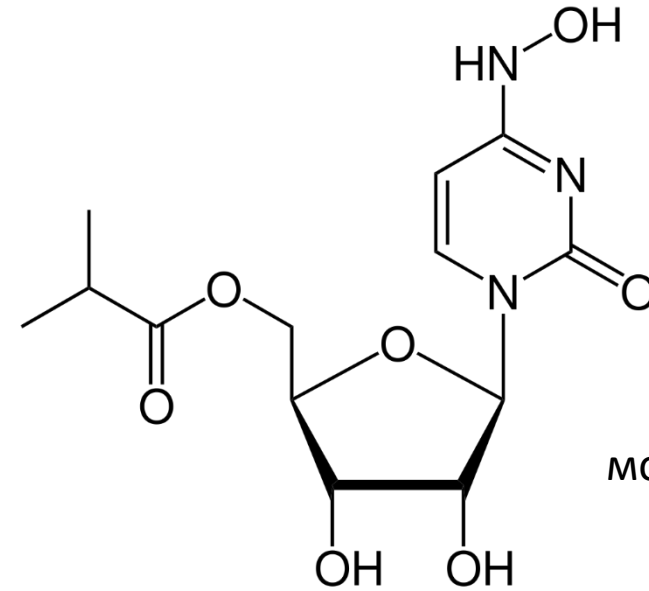
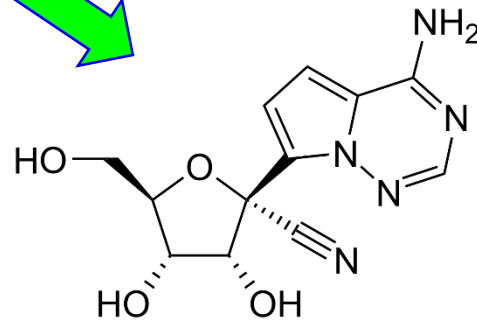
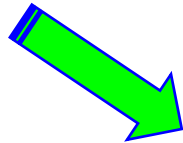
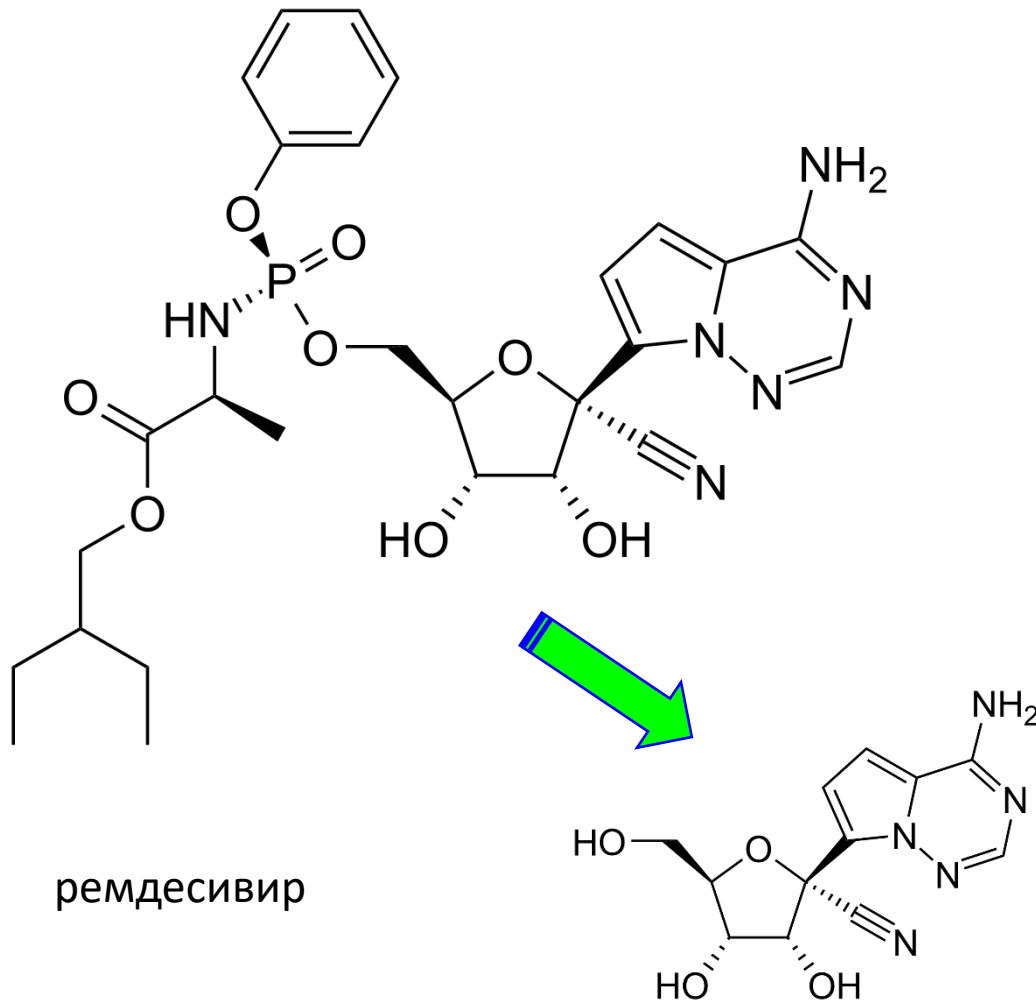


азидотимидин
ВИЧ

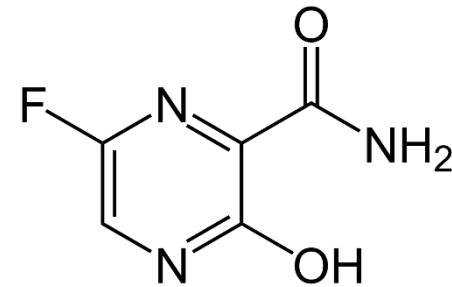


ламивудин
ВИЧ, гепатит В

Противовирусные нуклеозидные ингибиторы — терминаторы цепи



молнупиравир



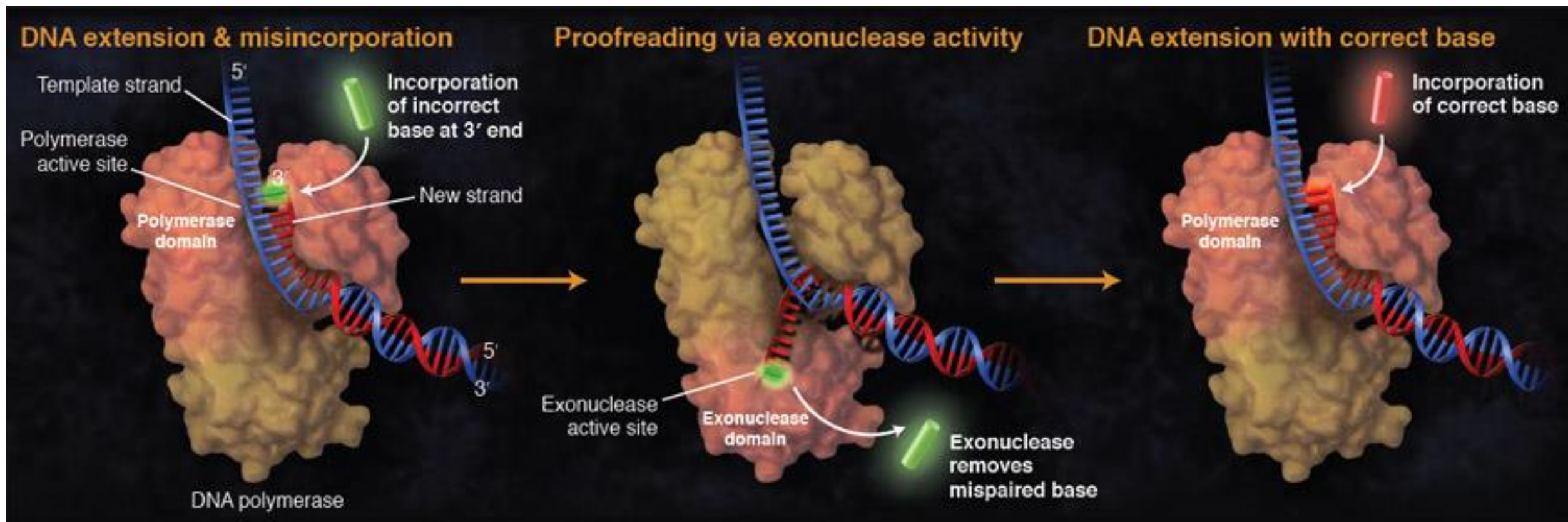
фавипиравир

Механизм действия ремдесивира

Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir

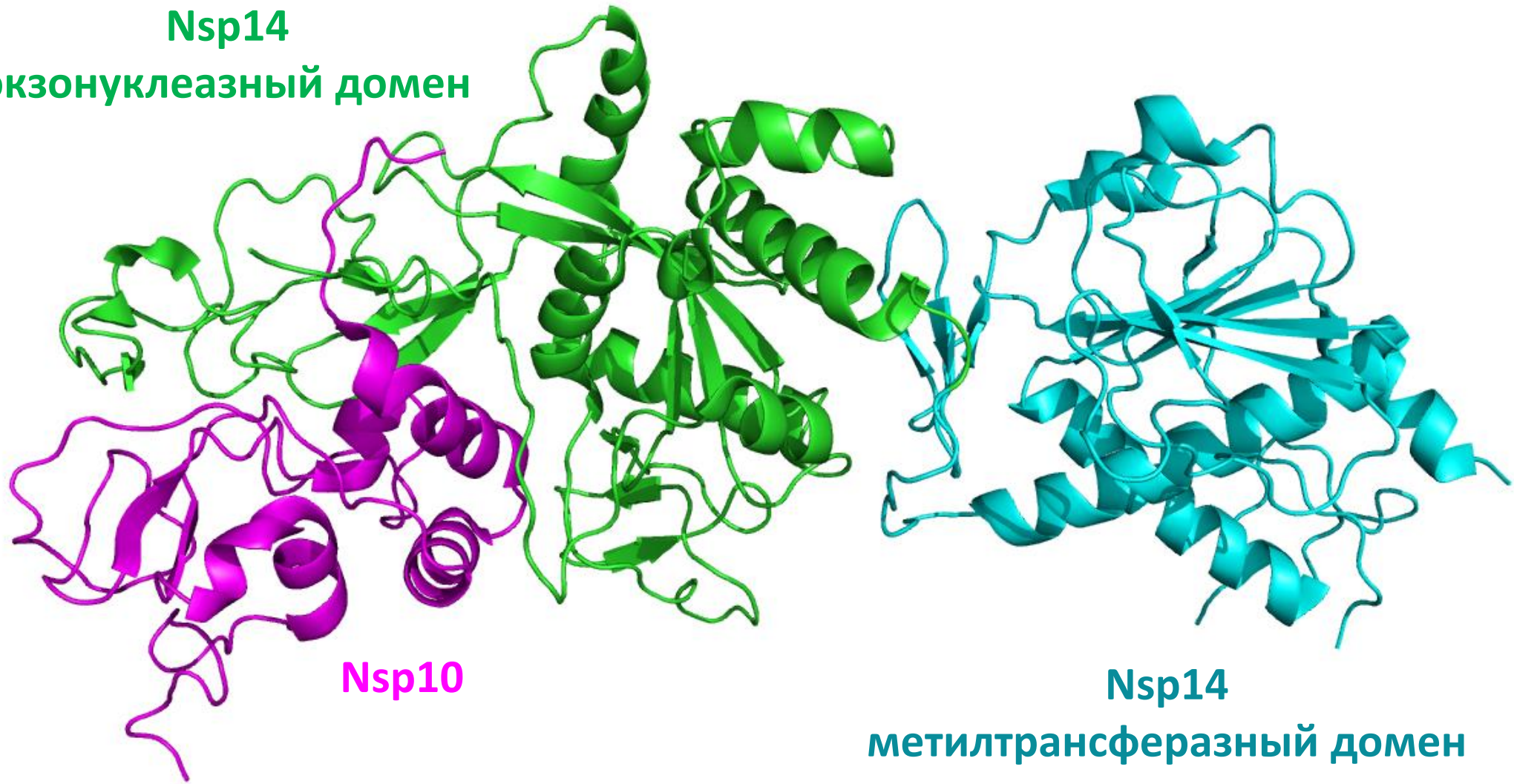
Олег Юрьевич Жарков, Денис Александрович Жарков, Сергей Александрович Жарков, Ольга Александровна Жаркова

Корректирующие экзонуклеазы



Эксонуклеаза Nsp14/Nsp10

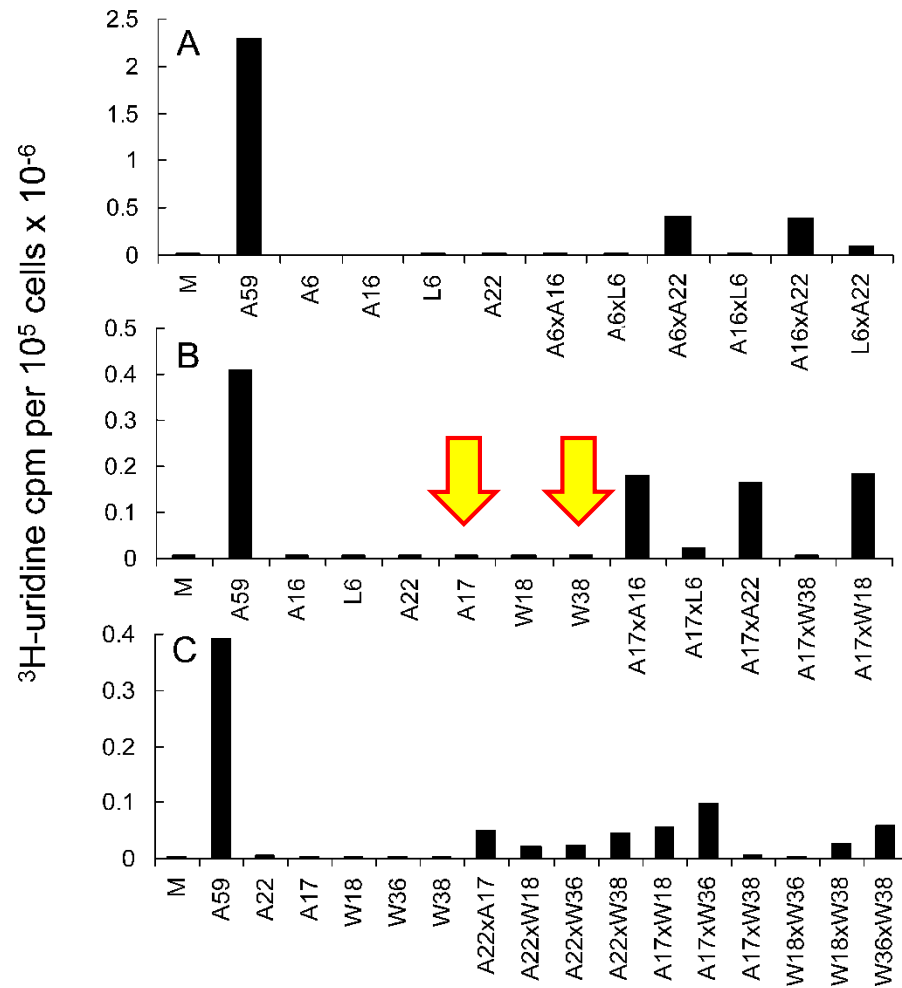
Nsp14
эксонуклеазный домен



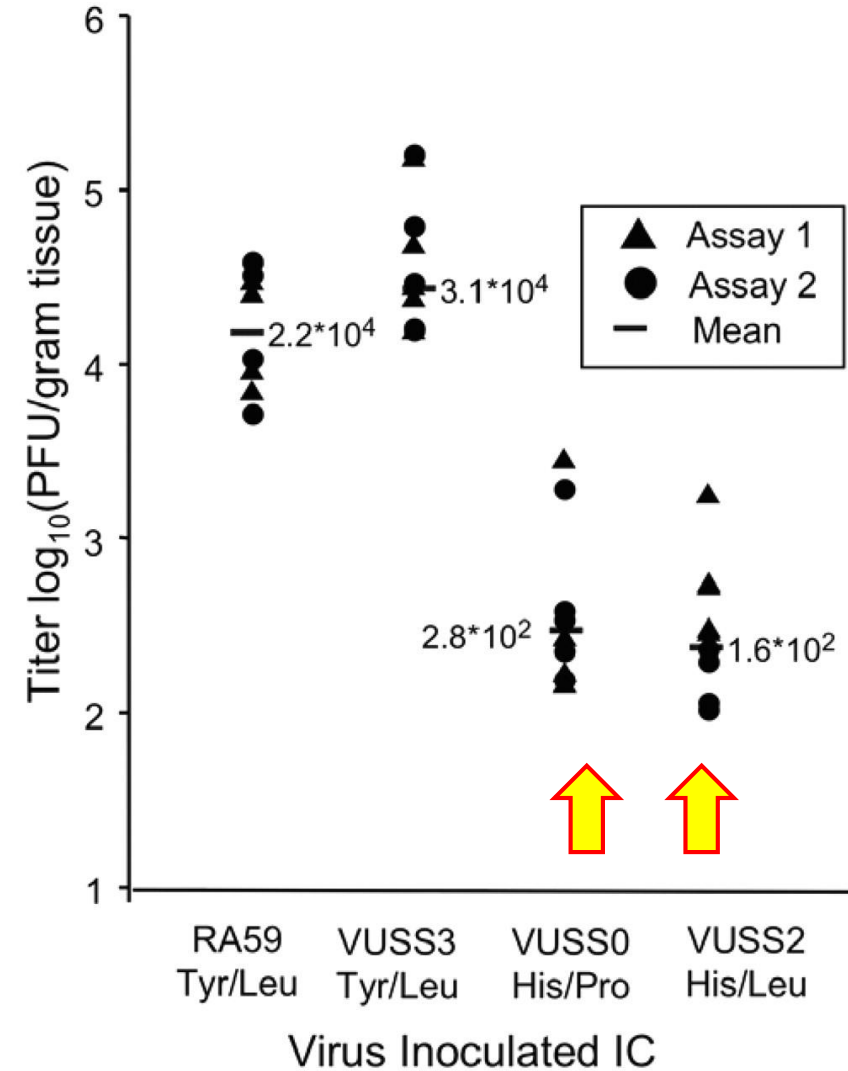
Nsp14
метилтрансферазный домен

Ma et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **112**:9436–41, 2015

Экзонуклеаза Nsp14/Nsp10 важна для репликации вируса



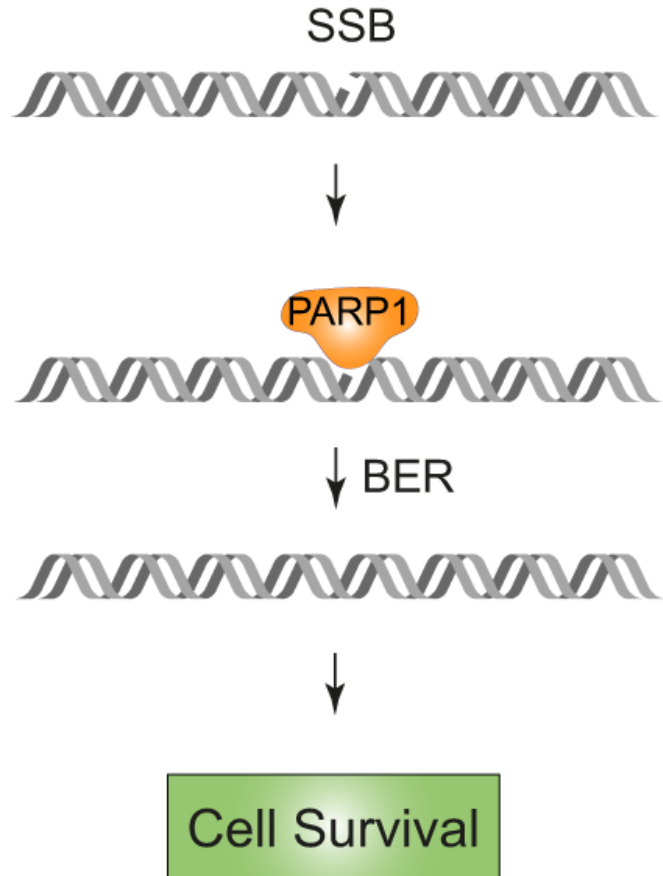
Sawicki et al. PLoS Pathog. 1:e39, 2005



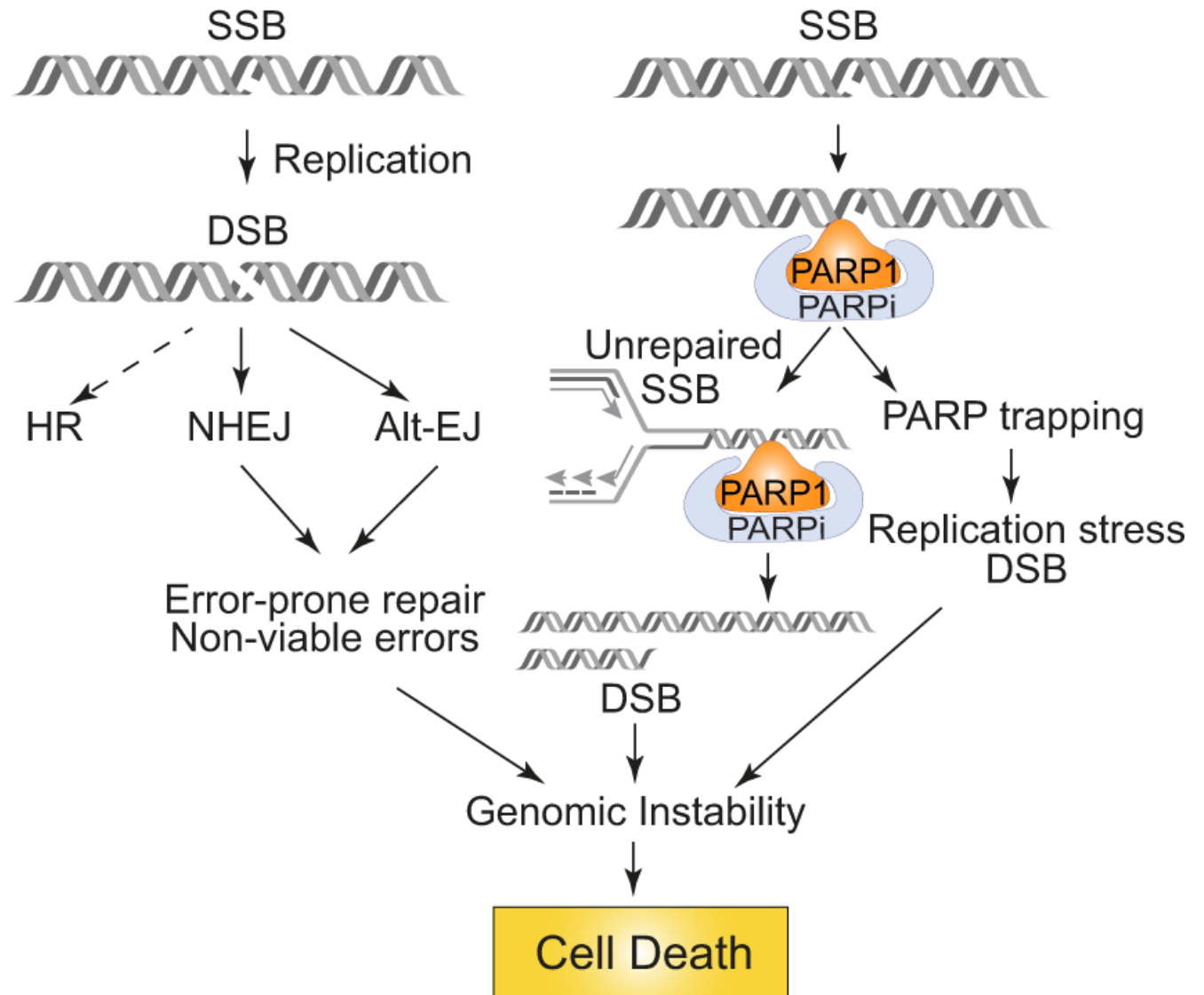
Sperry et al. J. Virol. 79:3391–400, 2005

Сенситизация к повреждениям генома: парадигма BRCA/PARP

BRCA1/2 Deficiency

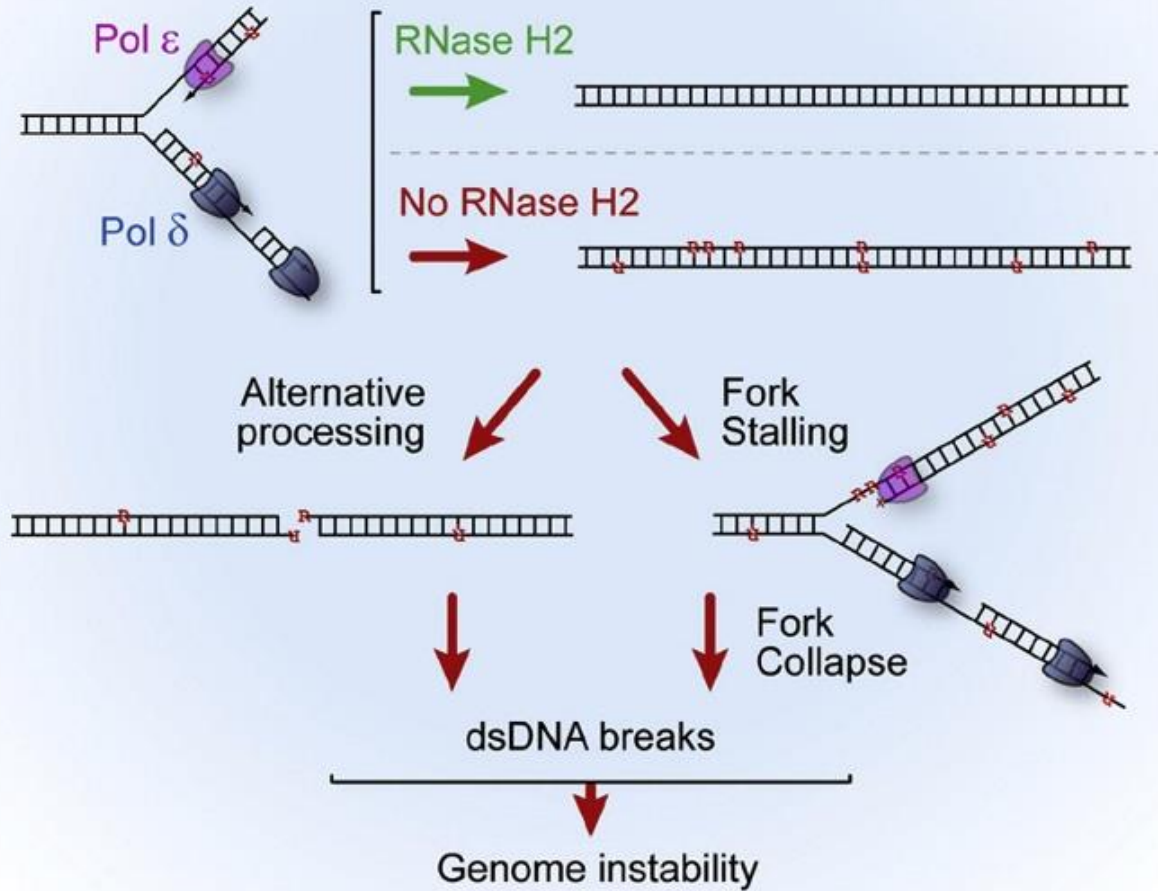


BRCA1/2 + PARP Deficiency or Inhibition

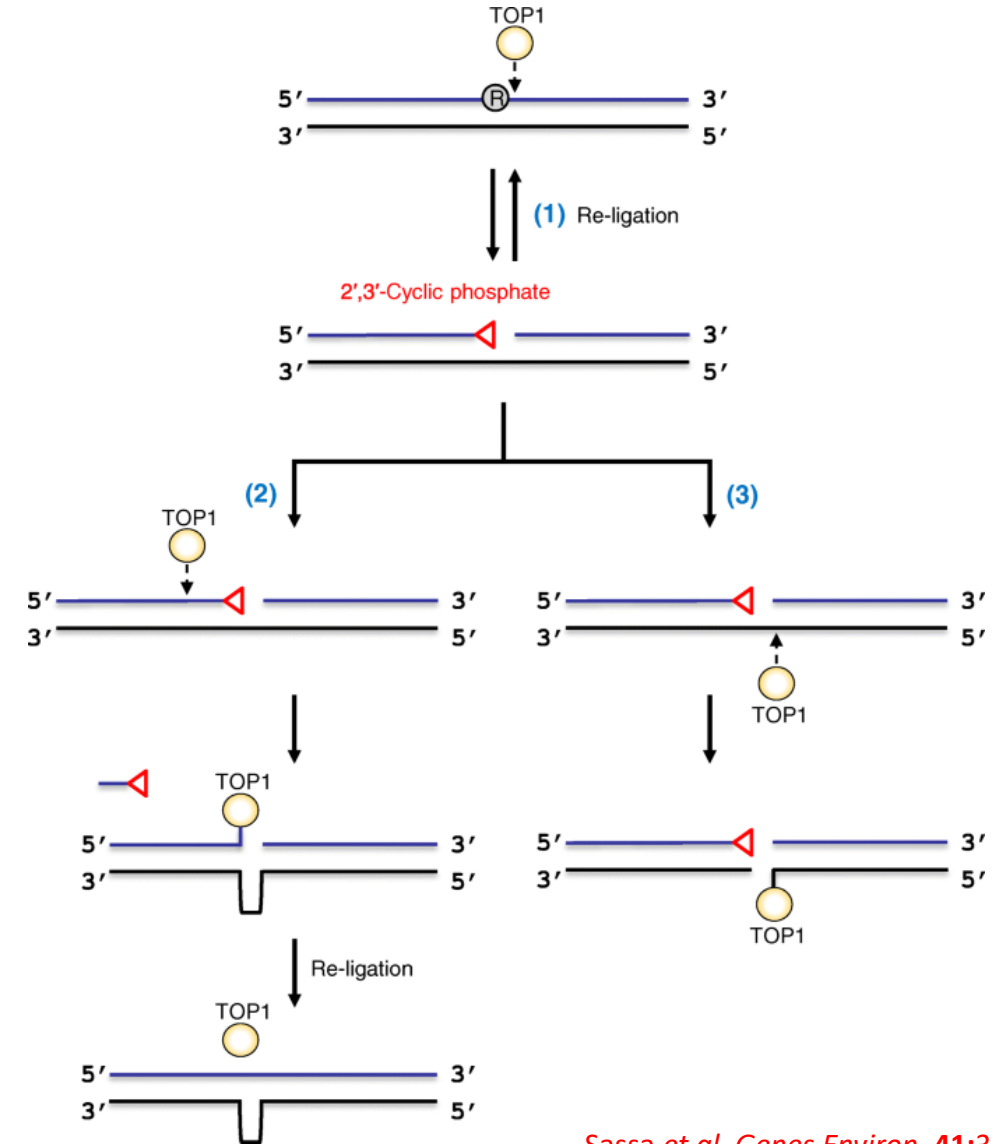


Сенситизация к повреждениям генома: парадигма BRCA/PARP

Misincorporation of **ribonucleotides** during replication



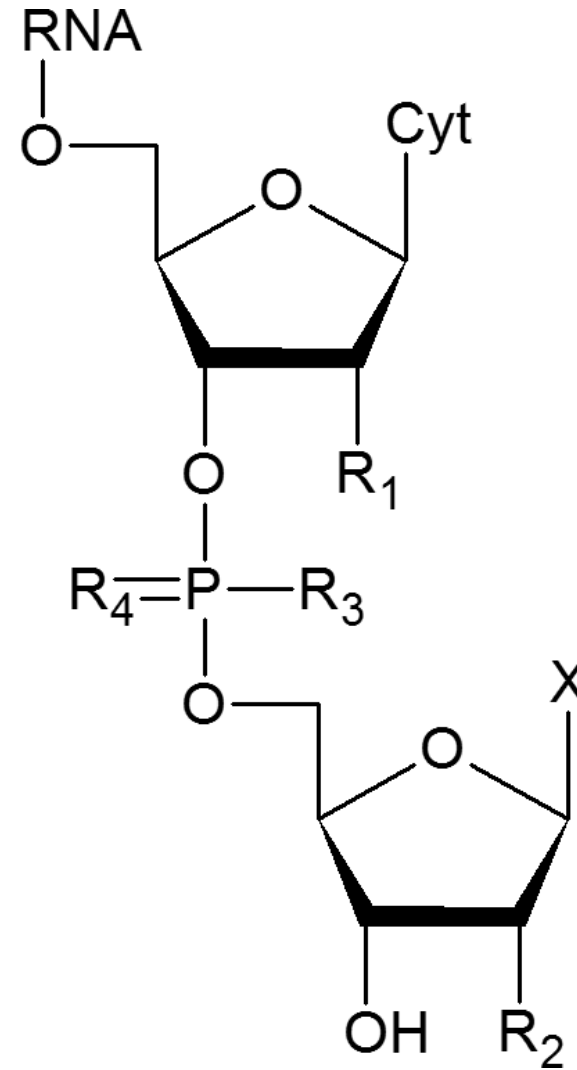
Reijns et al. *Cell* **149**:1008–22, 2012



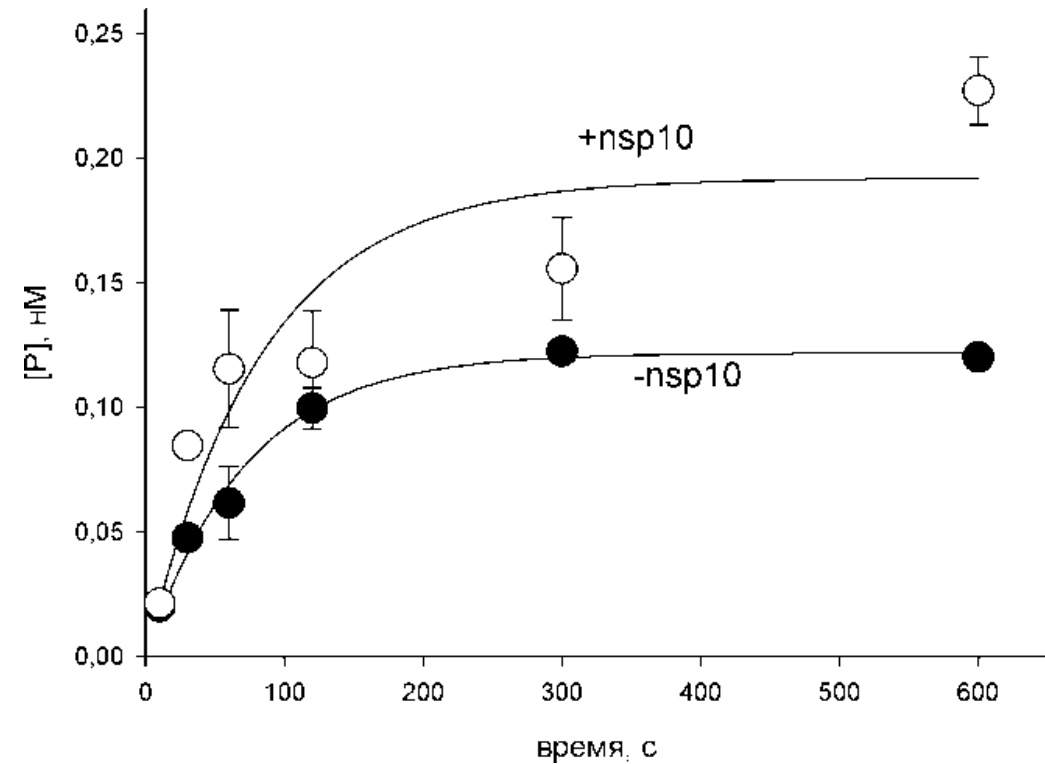
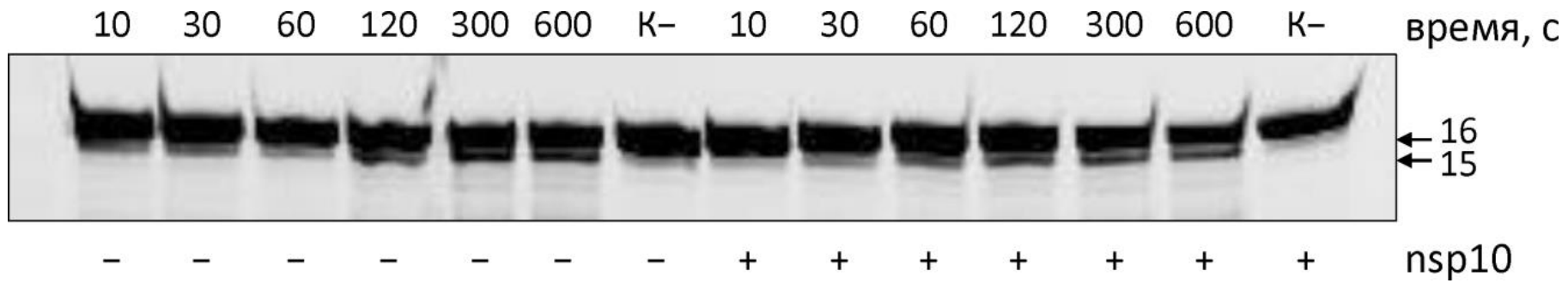
Sassa et al. *Genes Environ.* **41**:3, 2019

Устойчивые к Nsp14 модификации?

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Обычная РНК	–OH	–OH	–OH	=O
	–OH	–OCH ₃	–OH	=O
	–OH	–F	–OH	=O
	–OCH ₃	–OH	–OH	=NSO ₂ CH ₃
	–OH	–OH	–SH	=O
	–F	–OH	–OH	=O
	–F	–OH	–SH	=O
	–F	–OH	–OH	=NSO ₂ CH ₃

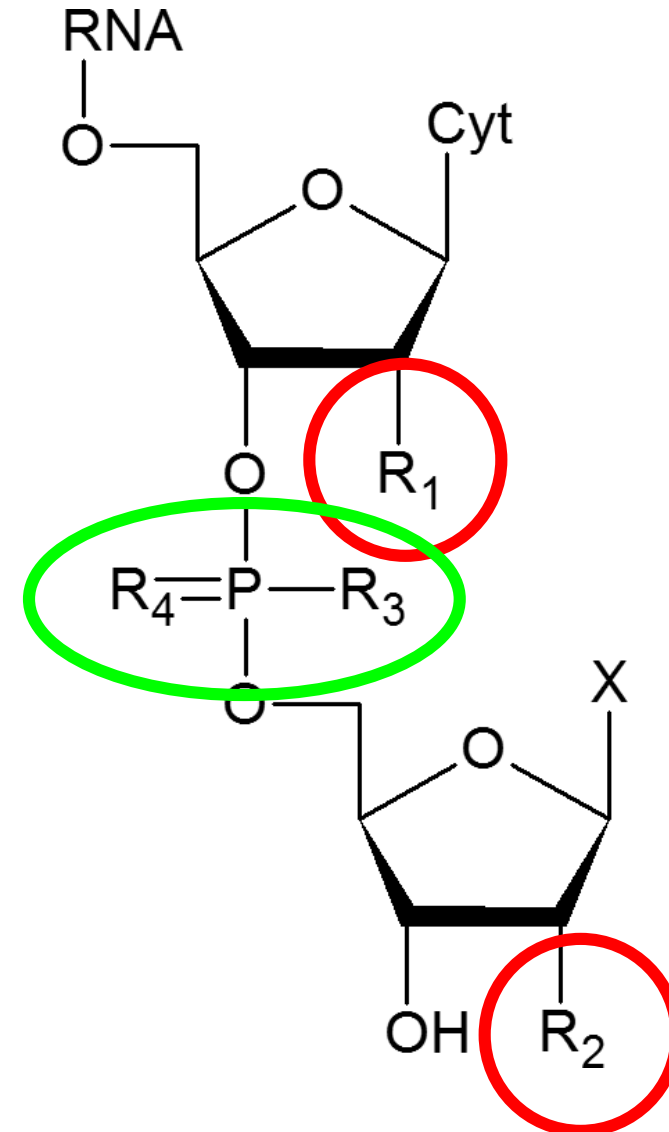


Устойчивые к Nsp14 модификации?

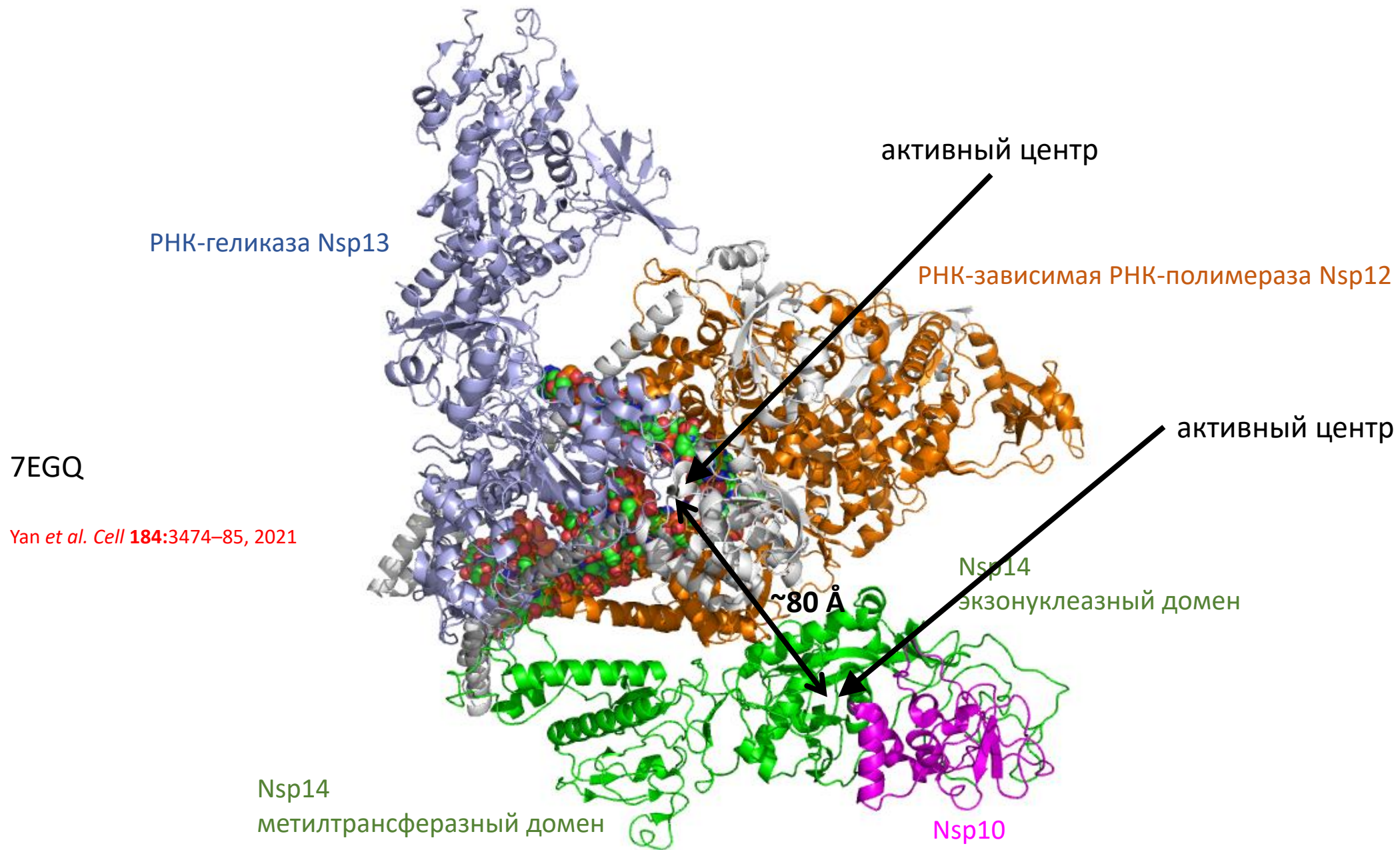


Устойчивые к Nsp14 модификации?

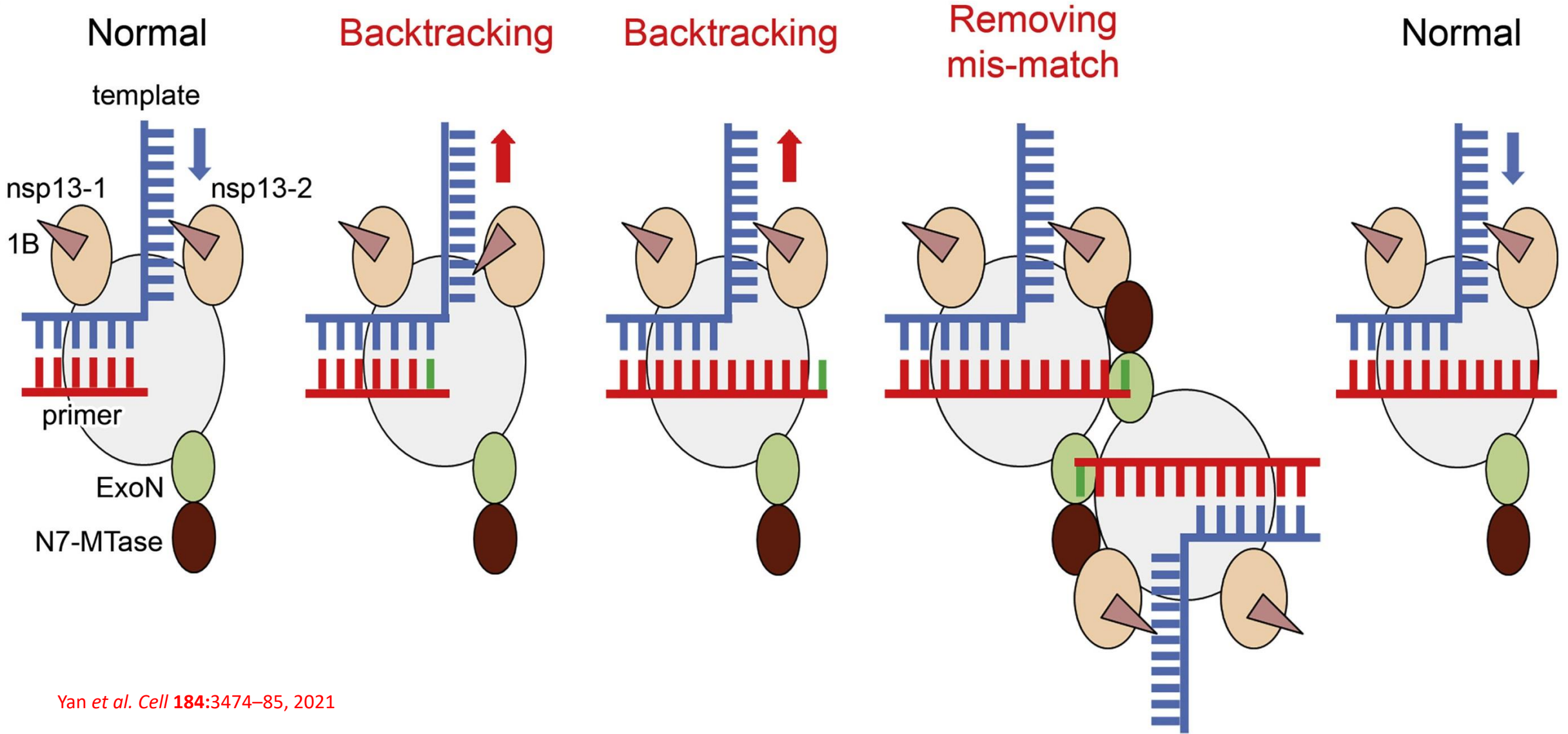
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Обычная РНК	–OH	–OH	–OH	=O
	–OH	–OCH ₃	–OH	=O
	–OH	–F	–OH	=O
	–OCH ₃	–OH	–OH	=NSO ₂ CH ₃
	–OH	–OH	–SH	=O
	–F	–OH	–OH	=O
	–F	–OH	–SH	=O
	–F	–OH	–OH	=NSO ₂ CH ₃



Репликативный комплекс SARS-CoV-2

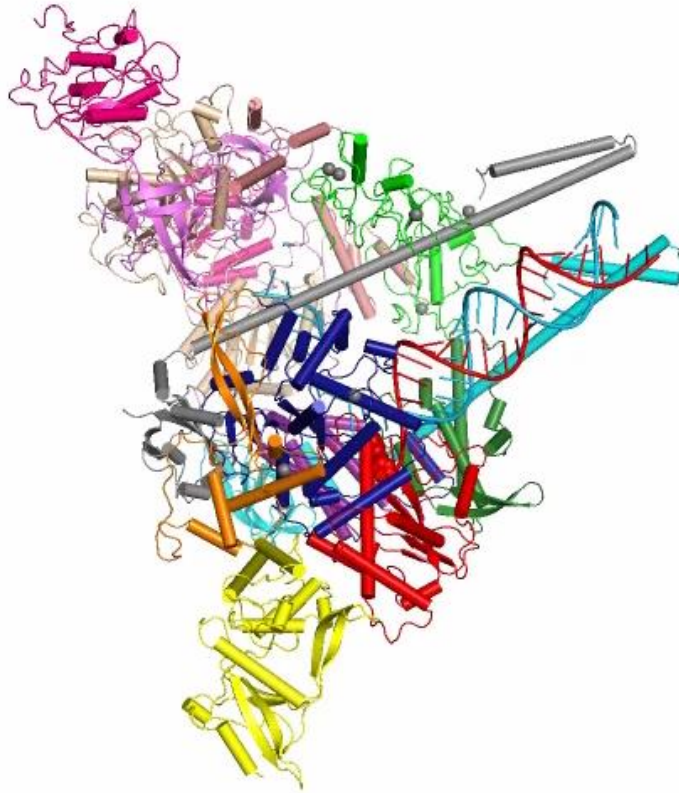


Как происходит переключение с синтеза на коррекцию?

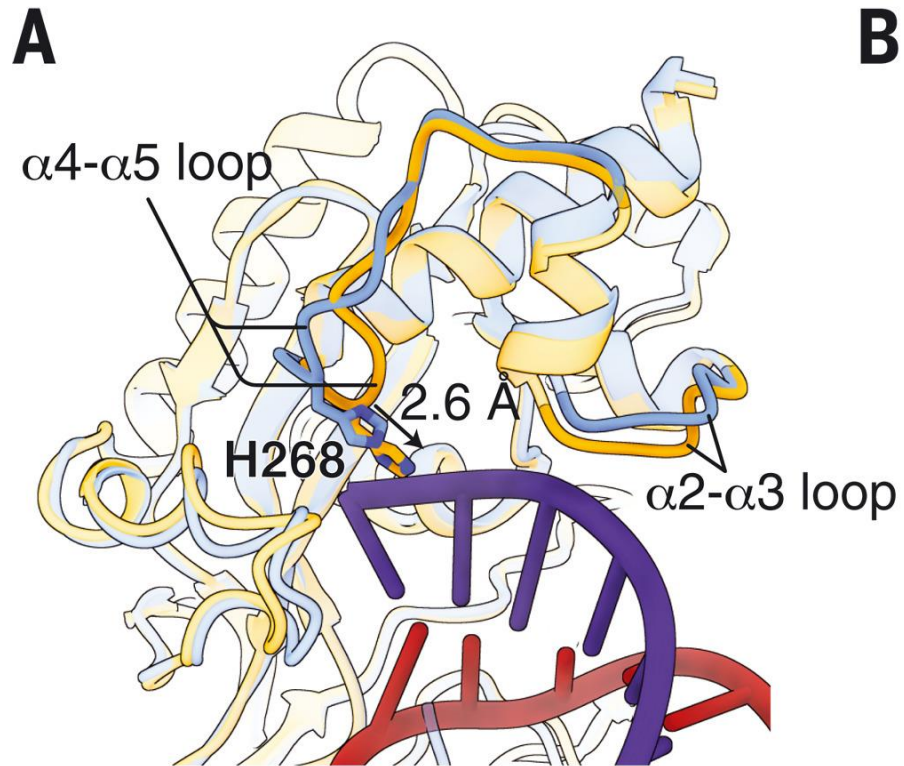


Yan *et al. Cell* **184**:3474–85, 2021

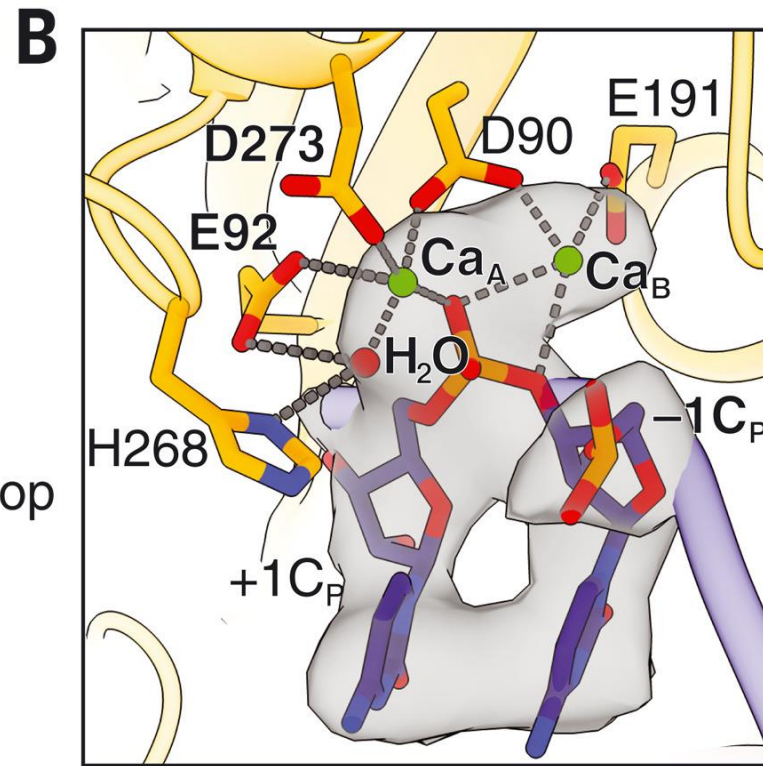
Как происходит переключение с синтеза на коррекцию?



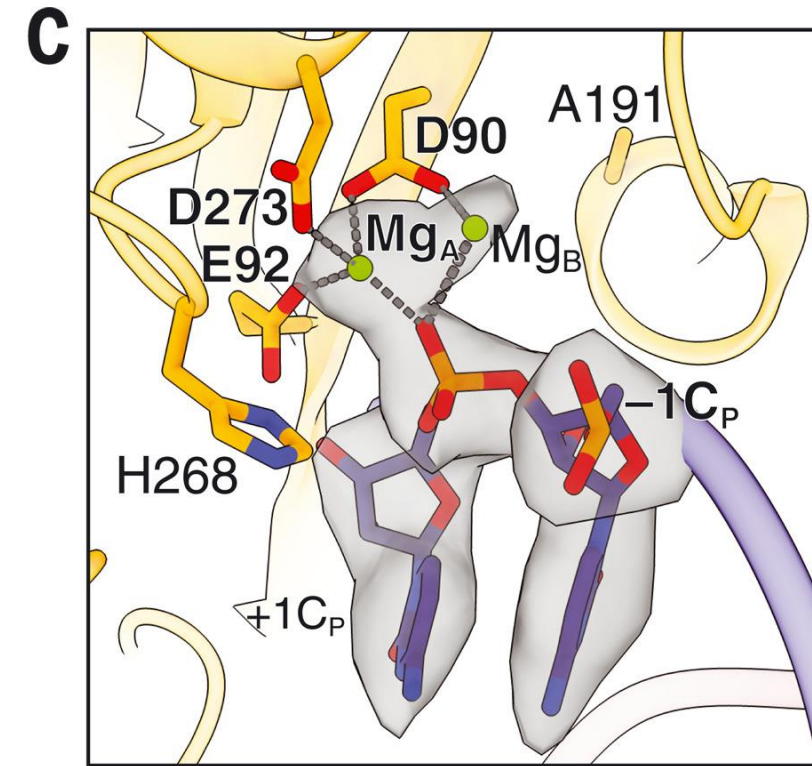
Экзонуклеаза Nsp14/Nsp10



SARS-CoV-2 nsp10-nsp14-RNA
SARS-CoV nsp10-nsp14



nsp10-nsp14 (WT)-RNA



nsp10-nsp14 (E191A)-RNA

● nsp14 ExoN ● T-strand RNA ● P-strand RNA

Liu et al. Science **373**:1142–6, 2021