

Оказывают ли популярные препараты эффект на мобильность человеческого LINE-1?

Аннотация

Транспозоны – это мобильные элементы ДНК, которые могут «прыгать» в разные места генома. Транспозоны типа LINE могут перемещаться, используя механизм копирования и вставки с помощью обратной транскриптазы. LINE очень часто встречаются в геномах, включая наш геном и геном модельного организма *Danio rerio* (zebrafish). Их мобильность иногда приводит к мутациям, так как транспозоны способны совершать вставки в кодирующие последовательности. Это может иметь как положительный, так и нейтральный или отрицательный эффект на организм, и в нашей работе мы хотим выяснить, оказывают ли часто прописываемые и используемые лекарства эффект на уровень мобильности человеческого ретротранспозона LINE-1.

Для этого мы использовали количественный анализ уровня ретротранспозиций *in vitro*, используя клетки HeLa. Ниже представлены отобранные для нашего эксперимента лекарства, каждое из которых мы использовали в двух разных концентрациях.

- Бисопролол: блокатор β 1-адренорецепторов (замедление сердцебиения и снижение кровяного давления), в высоких концентрациях блокатор β 2-адренорецепторов (оказывает действие на бронхи) и блокатор ренина (гормон, вызывающий сужение сосудов).
- Драмина: блокатор гистаминовых рецепторов (антиаллергический препарат), ингибитор синтеза ацетилхолина.
- Ацикловир: блокатор вирусной ДНК-полимеразы (используется для лечения герпеса).
- Тенофовир: нуклеозидный аналог, который может ингибировать активность обратной транскриптазы ВИЧ.

Полученные нами результаты показывают, что Тенофовир снижает мобильность LINE-1 в геноме человека, а Драмина и Бисопролол повышает уровень ретротранспозиции LINE-1 в культуре клеток. Ацикловир привел к небольшому уменьшению количества вставок ретротранспозона LINE-1.

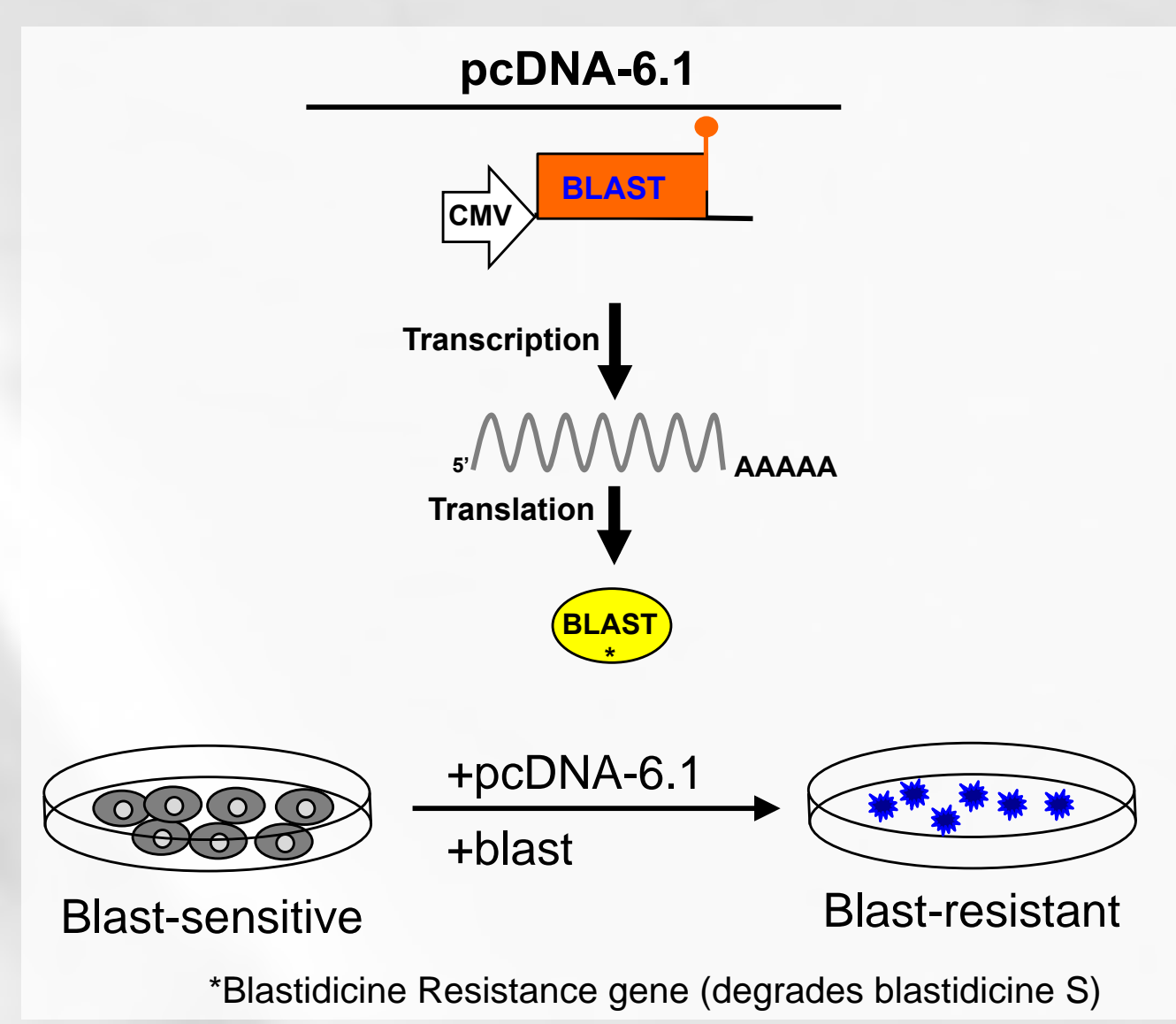
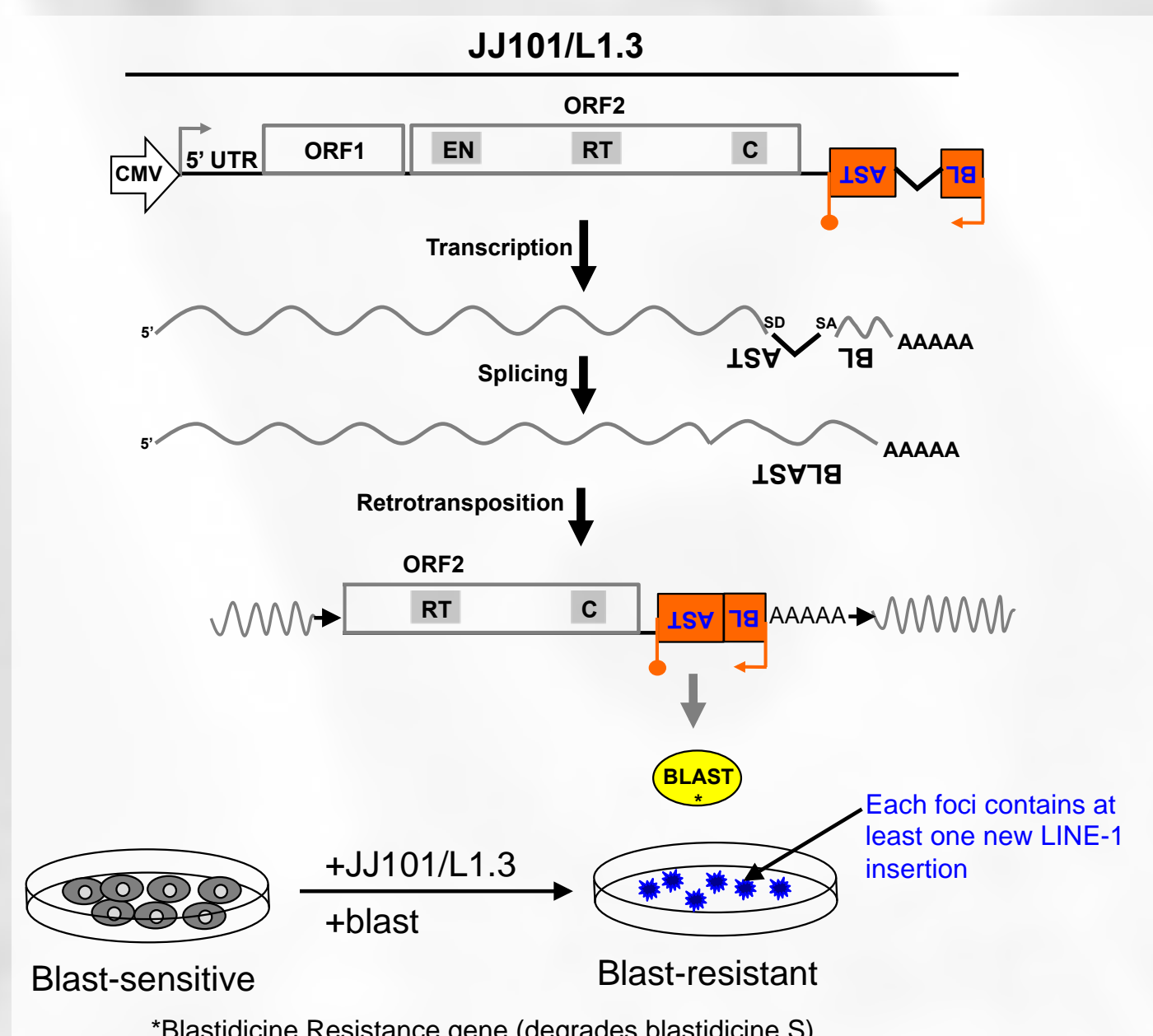


Александра Чурганова, Фернандо Гастон, Тамара Лосева, Марта Масрамон, Олеся Пастухова, Арсений Пелевин, Габриэлла Волкова, Мила Зудина, Ева Вильчез, Нурия Руис, Томас Вилдман, Хосе Луис Гарсиа.

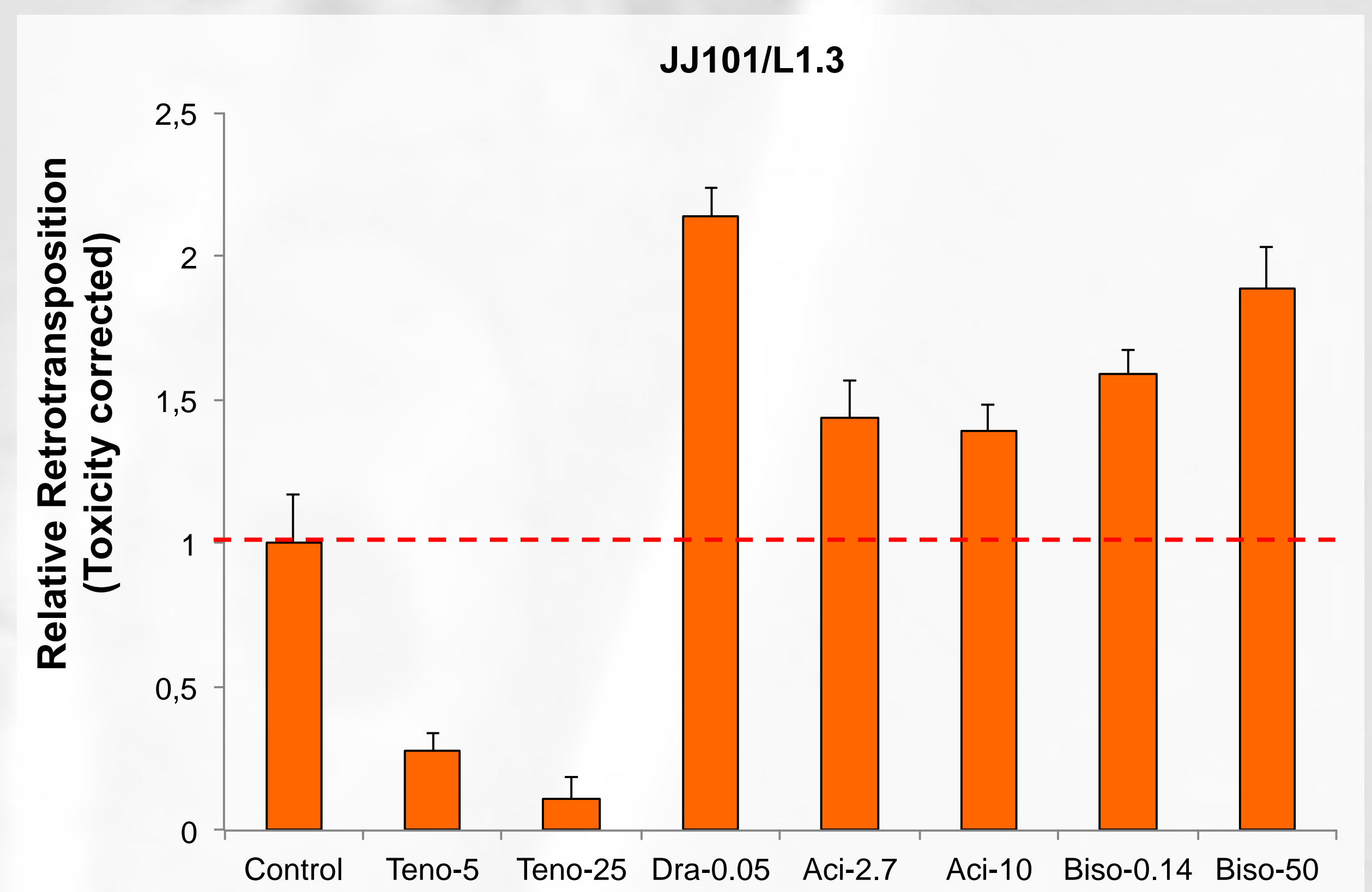
Гипотеза

Известно, что уровень ретротранспозиции LINE-1 в культуре клеток HeLa подвержен влиянию клеточных факторов. Однако эффект этих широко применяемых лекарств на мобильность LINE-1 неизвестен. Чтобы проверить их эффект, мы использовали анализ уровня ретротранспозиции LINE-1 *in vitro* в культуре клеток HeLa.

Методы



Результаты



Обсуждение

ТЕНОФОВИР: используется для лечения СПИДа. Является нуклеозидным аналогом, который ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ. Он также снижает уровень ретротранспозиции человеческого LINE-1 в культивируемых клетках HeLa, и его ингибирующий эффект зависит от концентрации.

БИСОПРОЛОЛ: снижает кровяное давление и замедляет сердцебиение. Используется при гипертонии для нормализации состояния пациента. Исходя из нашего количественного анализа, можно утверждать, что бисопролол повышает частоту ретротранспозиций LINE-1 в культивируемых клетках, и этот эффект возрастает при увеличении концентрации.

АЦИКЛОВИР: используется для лечения инфекций, вызываемых вирусом герпеса, блокирует вирусную ДНК-полимеразу. В нашем исследовании мы наблюдали небольшое увеличение числа транспозиций, не зависящее от концентрации препарата. Можно сказать, что ацикловир не имеет значимого эффекта на мобильность LINE-1.

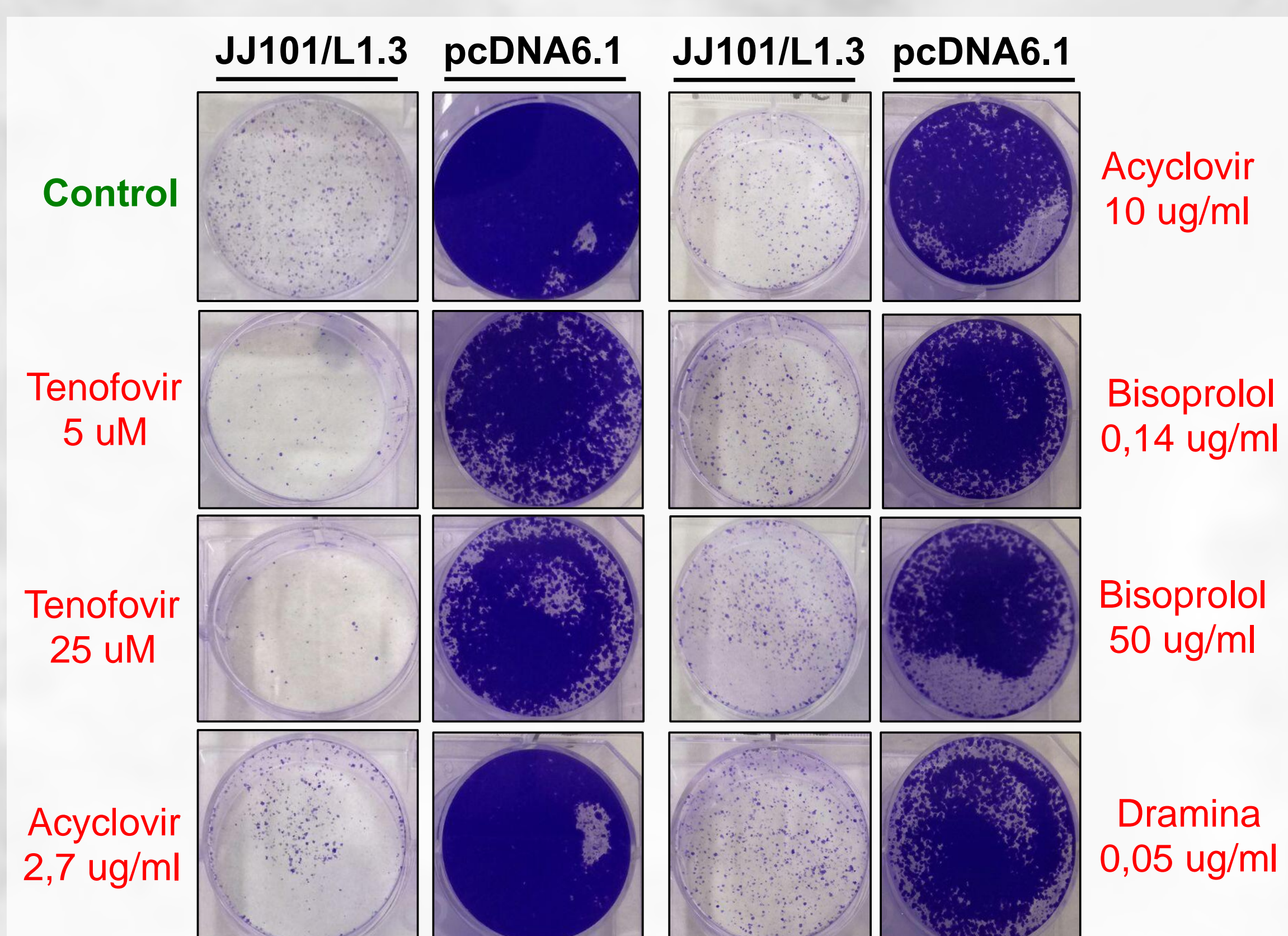
ДРАМИНА: этот препарат ингибирует синтез ацетилхолина и широко используется для предотвращения тошноты, рвоты и головокружения, связанных с укачиванием. В проведенном анализе Драмина увеличивала частоту ретротранспозиции LINE-1, но мы проверили эффект только одной концентрации. Мы также использовали более высокую дозу (50 мкг/мл), но обнаружили высокую токсичность и не зачили полученные результаты.

Полученные данные демонстрируют, что:

- 1) Люди, употребляющие Бисопролол и Драмину, могут накопить большее количество вставок LINE-1 в течение жизни,
- 2) ВИЧ-инфицированные пациенты, принимающие Тенофовир, аккумулируют меньшее количество вставок LINE-1 в течение жизни.

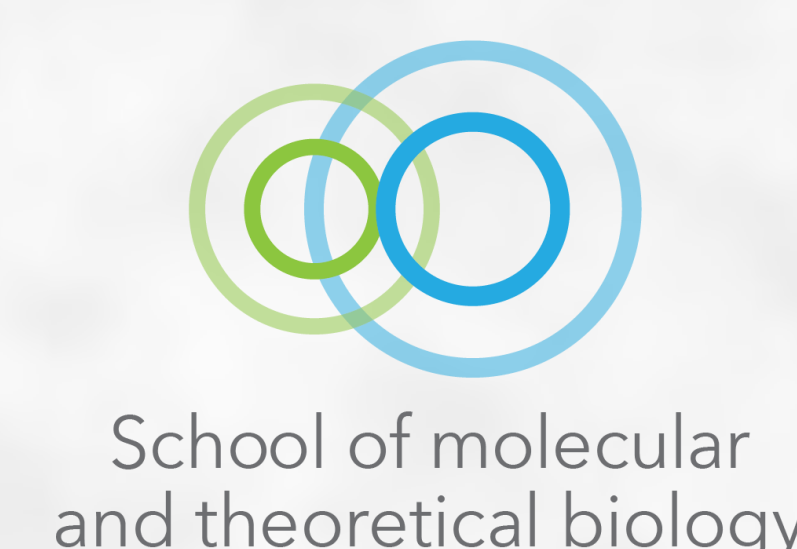
Ингибирующий эффект Тенофовира может быть объяснен его способностью ингибировать Обратную Транскриптазу, в то время как стимулирующие эффекты Драмина и Бисопролола нуждаются в дальнейшем изучении.

Результаты



Благодарности

Мы благодарим Сергея Моргунова за предоставление изображений для постера и Zimin Foundation за поддержку.



School of molecular and theoretical biology