Группа учёных из калифорнийского Научно-исследовательского института Скриппса (Scripps Research Institute, TSRI) и нью-йоркского медицинского колледжа Вейл Корнелл (Weill Cornell Medical College) впервые смогла получить изображения атомарной структуры белка env, формирующего оболочку вирусных частиц ВИЧ.

Определение химического состава и структуры органических молекул – неотъемлемый этап исследования микроорганизмов и разработки лекарств против них. Изучение структуры белка env уже давно считается одной из наиболее сложных проблем молекулярной биологии – и одной из наиболее важных. Этот белок – «кирпичик» оболочки вируса иммунодефицита человека; он не только выполняет защитную функцию, но и участвует в процессе проникновения вируса внутрь клетки организма-носителя. Именно env считается вероятной «ахиллесовой пятой» СПИДа, и многие биологи стремятся найти препарат, блокирующий или разрушающий env.

В большинстве случаев структурные исследования сосредоточены на отдельных сегментах белка, однако в Калифорнии и Нью-Йорке выбрали другую стратегию. Учёные попытались увидеть структуру целиком, чтобы оценить её потенциальные слабые места. Env имеет сложный вид: это тример, составленный из трёх идентичных сегментов, в каждый из которых входит гликопротеины gp41 и gp120. В итоге белок имеет форму «гриба», который ножкой прикрепляется к липидной мембране вирусной частицы. Такая частица способна прикрепиться к мембране клетки человека, проникнуть внутрь и начать воспроизводиться. Хотя в общих чертах env изучен неплохо, у разных подтипов ВИЧ он выглядит по разному, легко сцепляется с молекулами углеводов и часто мутирует. Поэтому ни естественный иммунный ответ, ни всевозможные фармацевтические разработки до сих пор особой эффективности в борьбе с механизмом заражения клетки ВИЧ не показали. На данный момент этим заболеванием заражено около 33,4 млн. человек, из них почти 10% – дети. Препараты, сдерживающего распространение вируса в организме, являются основным способом лечения болезни.

Главная сложность при изучении env – в его хрупкости. Этот белок имеет тенденцию разрушаться, даже находясь на поверхности вирусной частицы, «в естественных условиях». Попытка же изучить его в лаборатории, под рентгеновским микроскопом, например, оборачивается заведомым провалом. Поэтому учёные попробовали сконструировать аналог белка, обладающий достаточной для исследований стабильностью, и при этом сохраняющий свойства четвертичной структуры оригинального env. После нескольких лет попыток им это удалось.

Дальнейшая работа велась в направлении анализа модифицированного белка. Использовались два современных инструментария: рентгеноструктурный анализ и электронная микроскопия. Оба метода подтвердили ряд выводов, сделанных биологами за последние 15 лет, однако улучшенная детализация изображений позволила объяснить многие особенности частиц ВИЧ впервые. В числе прочего был исследован процесс сборки и кардинальных изменений формы env во время проникновения в клетку. Подобные трансформации известны и для белков других опасных вирусов – гриппа и лихорадки Эбола.

Важнейшим следствием для разработок вакцины от ВИЧ является получение сведений о том, как специфические блокирующие антитела связываются с вирусными частицами, делая невозможным заражение клеток. Эти антитела встречаются в организмах некоторых – очень немногих – носителей ВИЧ, у которых СПИД не развивается. Естественный ВИЧ-иммунитет – объект пристального внимания врачей; отдельные люди и целые популяции изолированных народов не заболевают СПИДом, и только несколько лет назад удалось обнаружить антитела, ответственные за это.

Открытие совершила та же группа, что сейчас спроектировала стабильную форму env. Поскольку производить антитела «в пробирке» и вводить пациентам невозможно, исследователи стремятся разработать препарат, который стимулировал бы выработку этих антител. И одновременно с этим – установить, как именно антитела блокируют env. В процессе создания и изучения стабильного мембранного белка выяснилась причина, по которой раньше выявить механизм блокировки не получалось: антитела используют изменчивость формы env и связанные с ними углеводы, а эти «побочные эффекты» в прежних исследованиях не учитывались. Дальнейшие работы должны рассказать больше об этом сложном механизме.