

Вирусоподобные частицы на основе капсидного белка бактериофага RQ465 в качестве носителей консервативных эпитопов вируса гриппа А

Научный руководитель – Марданова Евгения Сергеевна

Васягин Егор Аркадьевич

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра вирусологии, Москва, Россия

E-mail: egor.vasyagin@gmail.com

Вирусоподобные частицы (ВПЧ) представляют собой самособирающиеся, из мономеров вирусного капсидного белка мультимерные структуры, имитирующие конформацию нативных вирусов. ВПЧ не содержат вирусную нуклеиновую кислоту и, следовательно, являются привлекательной основой для создания безопасных вакцин. Более того, ВПЧ используются в качестве ‘платформ’ для презентации различных антигенов на своей поверхности и, благодаря высокой плотности их расположения, обеспечивают эффективный иммунный ответ, а их высокая стабильность обеспечивает удобство хранения и транспортировки.

Целью исследования является получение кандидатной вакцины от вируса гриппа А на основе вирусоподобных частиц, образуемых капсидным белком бактериофага RQ465. В качестве антигенов использовали 4 копии внеклеточного домена мембранного белка M2 вируса гриппа А (M2e). Данный антиген является консервативным и может быть использован в качестве основы “универсальных” вакцин, эффективных против широкого спектра штаммов вируса.

Антигены вируса гриппа присоединяли на генетическом уровне к белку оболочки бактериофага RQ465, выступающего в роли носителя. 4 копии M2e пептида присоединяли как к N, так и к C-концу белка-носителя, капсидного белка бактериофага RQ465. В качестве контрольного препарата использовали капсидный белок RQ465. Созданы синтетические гены, кодирующие гибридные белки, рекомбинантные белки экспрессированы в бактериях *Escherichia coli*. Оптимизированы методы выделения и очистки рекомбинантных белков. С помощью электронной микроскопии показано, что как немодифицированный белок RQ465, так и рекомбинантные белки RQ465, содержащие M2e пептиды, формируют вирусоподобные частицы размером ~30 нм.

С помощью ИФА было показано, что антитела к M2e пептиду могут связываться с рекомбинантными частицами RQ465-M2e, что указывает на расположение M2e на поверхности. Для оценки иммуногенности и протективного действия полученных белков были проведены эксперименты на лабораторных животных. В сыворотках мышей, иммунизированных RQ465-M2e, наблюдались высокие титры антител против M2e. Причем, при расположении 4M2e на C-конце титры были значительно выше по сравнению с вариантом расположения 4M2e на N-конце RQ465. Иммунизация белком, содержащим 4 копии M2e на C-конце RQ465, обеспечивала 90% выживаемость мышей после заражения штаммом вируса гриппа А/Аичи/02/68 (H3N2) в дозе 5LD50, в то время как препарат, содержащий 4 копии M2e на N-конце, обеспечивал только 40% выживаемость, что согласуется с более низким уровнем антител к M2e в сыворотках иммунизированных животных.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о возможности использования белка оболочки бактериофага RQ465 в качестве носителя антигенов, а созданный рекомбинантный белок, содержащий 4 копии M2e на C-конце RQ465, может стать основой для получения кандидатной вакцины от вируса гриппа А.