

**Вирусоподобные частицы на основе бактериофага RQ465, несущие консервативные антигены вируса гриппа, как основа универсальной противогриппозной вакцины**

**Научный руководитель – Марданова Евгения Сергеевна**

***Васягин Егор Аркадьевич***

*Аспирант*

Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН», Москва, Россия

*E-mail: egor.vasyagin@gmail.com*

Ежегодные сезонные инфекции вируса гриппа приводят к высокой заболеваемости и смертности во всём мире. Современные вакцины, нацеленные на поверхностные антигены вируса – гемагглютинин (HA) и нейраминидазу (NA) – обладают ограниченной эффективностью в связи с постоянными мутациями вируса гриппа. Перспективным направлением является разработка универсальной вакцины, эффективной против широкого спектра штаммов вируса, основанной на использовании консервативных антигенов вируса гриппа. Целью данной работы было создание вирусоподобных частиц (ВПЧ), несущих консервативные антигены вируса гриппа А – эктодомен белка M2 (M2e), фрагмент нейраминидазы (NA) и стеблевой домен гемагглютинина (HA), а также изучение их иммуногенности и протективного действия в экспериментальной модели на мышах.

В качестве носителя антигенов был выбран капсидный белок бактериофага RQ465, способный собираться в вирусоподобные частицы. На его основе были сконструированы рекомбинантные белки, несущие на его С-конце как отдельный консервативный эпитоп M2e, так и различные комбинации антигенов M2e, HA и NA. Экспрессию рекомбинантных белков осуществляли в клетках *E. coli*, где они самособирались в сферические ВПЧ диаметром около 30 нм. Очистку рекомбинантных ВПЧ проводили с помощью осаждения насыщенным раствором сульфата аммония. Морфология частиц подтверждена электронной микроскопией, антигенные свойства – в иммуноферментном анализе (ИФА) с использованием специфических антител. Для оценки иммуногенности и протективного действия полученных рекомбинантных белков были проведены эксперименты на лабораторных животных. Иммунизация мышей ВПЧ, экспонирующими только M2e-пептид, индуцировала высокие уровни M2e-специфичных антител и защищала животных от летального заражения вирусом гриппа А. Однако, поскольку антитела к M2e не обладают вирус-нейтрализующей активностью, на последующих этапах в состав рекомбинантных белков были включены эпитопы HA и NA, способствующие формированию более широкого противовирусного иммунного ответа. Иммунизация ВПЧ, несущими M2e-пептид совместно с фрагментами HA и NA, приводила к индукции высоких уровней M2e-, HA-, NA- и вирус-специфичных антител и обеспечивала защиту от летального заражения вирусом гриппа А.

Таким образом, полученные химерные ВПЧ, экспонирующие M2e-пептид, фрагмент нейраминидазы и стеблевой домен гемагглютинина вируса гриппа А, способны индуцировать выраженный гуморальный иммунный ответ и обеспечивать защиту от заражения летальной дозой вируса гриппа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что капсидный белок бактериофага RQ465 является эффективной платформой для представления консервативных антигенов вируса гриппа А и может быть использован при разработке универсальной вакцины против гриппа.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект 125060406707-8).