

Создание конструкции, потенциально стимулирующей иммунный ответ на поверхностные гликопротеины Вируса иммунодефицита человека 1.

Научный руководитель – Гущин Владимир Алексеевич

Волосовец Владислав Дмитриевич

Студент (магистр)

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

E-mail: volosovetsvlad@mail.ru

Несмотря на успешную антиретровирусную терапию, вирус иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) продолжает ежегодно уносить жизни сотен тысяч людей по всему миру, поэтому необходимо разработать эффективный вакцинный препарат, стимулирующий образование широко нейтрализующих антител. Современная технология мРНК-вакцин является кандидатом для решения данной проблемы, поскольку она доказала свою эффективность в борьбе с COVID-19. Основой для данной технологии является создание генетической конструкции, кодирующей вирусный модифицированный антиген, который способен стимулировать как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ. На данный момент существует модифицированная форма антигена *Env* ВИЧ-1 (SOSIP664), в котором субъединицы gp120 и gp41 ковалентно связаны между собой дисульфидной связью, а изолейцин в положении 559 заменен на пролин. Эти и дополнительные мутации направлены на создание стабильного и растворимого тримера *Env*, как в нативной вирусной частице [1].

Целью данной работы является оценка уровня иммуногенности полученных препаратов мРНК-вакцин, кодирующие варианты модифицированных антигенов *Env* ВИЧ-1.

Используя классические методы генной инженерии, нами была получена генетическая конструкция, кодирующая модифицированную форму антигена поверхностных гликопротеинов ВИЧ-1 субтипа С, тример которого участвует в проникновении ВИЧ-1 в перmissive клетки.

С помощью реакции *in vitro* транскрипции на базе генетической конструкции был получен мРНК препарат, состоящий из кэпа, открытой рамки считывания, окруженной 3' и 5'-нетранслируемыми участками, и поли(А) участка.

Затем с помощью метода микрофлюидного смешивания мРНК были инкапсулированы в липидные наночастицы, необходимые для ее доставки внутрь клеток.

После иммунизации полученным препаратом мышей линии BALB/c проводился анализ иммуногенности мРНК-препаратом методом ИФА.

Результаты иммуноферментного анализа показали, что мРНК, кодирующая модифицированный вариант поверхностных гликопротеинов ZM53M SOSIP.664.ts1, образует стабильный тример за счет дополнительных и классических мутаций SOSIP.664. Также он показал высокий уровень иммуногенности, поскольку индуцирует выработку первичных антител и поэтому является одним из перспективных кандидатов для дальнейших модификаций с целью разработки вакцинного препарата, способного индуцировать эффективный широко нейтрализующий иммунный ответ.

Источники и литература

- 1) Sanders R.W., Derking R., Cupo A., Julien J.P., Yasmeen. A., de Val N, Kim H.J., Blattner C., de la Peña A.T., Korzun J., Golabek M., de Los Reyes K., Ketas T.J.,

van Gils M.J., King C.R., Wilson I.A., Ward A.B., Klasse P.J., Moore J.P. A Next-Generation Cleaved, Soluble HIV-1 Env Trimer, BG505 SOSIP.664 gp140, Expresses Multiple Epitopes for Broadly Neutralizing but Not Non-Neutralizing Antibodies // PLoS Pathog / под ред. Trkola A. 2013. Т. 9, № 9. С. e1003618.