

МГУ имени М.В. Ломоносова

Отдел взаимодействия вирусов с клеткой

№ госрегистрации
АААА-А17-117120570012-1

УТВЕРЖДАЮ
Директор/декан

«__» _____ Г.

УДК
616-036.22 Эпидемии. Эпидемиология
578.2 Молекулярная вирусология
578 Вирусология
575.28 Рекомбинации и мутации у вирусов

ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

по теме:

Изучение основных закономерностей взаимоотношения структуры и
экспрессии генома пикорнавирусов
(промежуточный)

Зам. директора/декана
по научной работе

«__» _____ Г.

Руководитель темы
Дмитриев С.Е.

«__» _____ Г.

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы:
заведующий отделом, кандидат биологических наук _____ (Дмитриев С.Е.)

Исполнители темы:

техник	_____	(Гробушкин П.А.)
техник	_____	(Егоров А.А.)
ведущий специалист	_____	(Едакин Р.О.)
инженер 2-ой категории	_____	(Екамасов Н.Н.)
ведущий специалист	_____	(Иванов Л.А.)
научный сотрудник, кандидат биологических наук	_____	(Короткова Е.А.)
научный сотрудник, кандидат биологических наук	_____	(Красота А.Ю.)
младший научный сотрудник	_____	(Куценко А.С.)
младший научный сотрудник	_____	(Лашкевич К.А.)
инженер 2-ой категории	_____	(Новикова Г.В.)
инженер 2-ой категории	_____	(Нурмухомятова Э.Р.)
ведущий специалист	_____	(Самарский А.Е.)
инженер 2-ой категории	_____	(Строколист В.В.)
старший научный сотрудник, кандидат биологических наук	_____	(Тышковский А.Э.)
инженер 2-ой категории	_____	(Щербаков М.Е.)

РЕФЕРАТ

Ключевые слова:

рнк-содержащие вирусы, молекулярная эпидемиология, пикорнавирусы, вирус полиомиелита, рнк-рекомбинация, эволюция рнк-вирусов, репликация рнк-геномов, взаимодействие вируса и клетки, вирус-индуцированная патология, молекулярно-эпидемиологический мониторинг циркуляции ряда вирусов человека, врожденный клеточный иммунитет, секьюрити-белки, регуляция репликации пикорнавирусных геномов, молекулярная эпидемиология полиомиелита

Ключевые слова по-английски:

rna recombination, replication of rna genomes, virus-cell interactions, molecular epidemiology, poliovirus, rna-containing viruses, evolution of rna viruses, picornaviruses, molecular-epidemiological monitoring of the circulation of a number of viruses of human, innate cellular immunity, security-proteins, virus-induced pathology, and molecular epidemiology of poliomyelitis, regulation of replication of picornavirus genomes

В 2022 году в Отделе взаимодействия вирусов с клеткой НИИ ФХБ МГУ были проведены следующие работы. Показано, что энтеровирусы могут активно модулировать сигнальный путь Ire1-Xbp1 в клетках человека. Продолжены работы по идентификации генов человека, чьи продукты участвуют в различных вирусных инфекциях на разных стадиях, для чего использован метод CRISRP/Cas-опосредованного генетического скрининга, который позволяет идентифицировать такие гены, а также другие методы: CRISPR-нокаут, мРНК-трансфекция и *in vitro* трансляция репортерных мРНК и проч. Получены клеточные линии с нокаутами генов SLC35A1, SLC35B2, MBNL1 и др. Были изучены случаи вакциноассоциированного паралитического полиомиелита у детей в России и Таджикистане. Сделано несколько значимых находок в области системной биологии старения – в частности, показано улучшение физиологических параметров, связанных со старением, у мышей под действием периодической экспрессии гена FoxM1; выявлены уникальные особенности гемопоэза голого землекопа; показано, что консервативные гены обогащены факторами продления жизни; на двух разных моделях (мыши и рачки дафнии) показано, что лечение рапамицином во время развития увеличивает продолжительность жизни и здоровье самцов. Получена предварительная структура комплекса человеческой рибосомы с низкомолекулярным ингибитором растительного происхождения айлантоном (компонентом препаратов восточной медицины, имеющим противоопухолевую и противовирусную активность). Создана база данных транслируемых рамок в повторяющихся элементах человеческого генома: <https://riborepa.autosome.org/>. Продолжена работа по созданию мультимедальной платформы для мРНК-терапии.

ВВЕДЕНИЕ

События последнего времени показали, что человечество по-прежнему обладает недостаточным уровнем знаний о вирусных инфекциях, из-за чего ежегодно их жертвами становятся миллионы людей. Скрытые природные резервуары неизвестных вирусов будут и в будущем преподносить нам неприятные сюрпризы. Единственный способ защититься от них – это тщательное и всесторонне изучение всего многообразия представителей вирусного царства, анализ молекулярных механизмов их размножения и взаимодействия с клеткой. Современная биология, химия, математика и медицина дают в руки вирусологов богатый арсенал методов, обеспечивая синергию при исследовании новых и уже известных вирусов – возбудителей заболеваний человека, животных и хозяйственно важных растений. В Отделе взаимодействия вирусов с клеткой НИИ ФХБ трудятся высококлассные специалисты во всех этих областях, что позволяет проводить мультидисциплинарные изыскания в области молекулярной биологии вирусов с применением широкого арсенала современных методов молекулярной, клеточной и системной биологии, вирусологии и биохимии, а также проводить исследования в смежных направлениях.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В Отделе взаимодействия вирусов с клеткой НИИ ФХБ МГУ ведутся работы по изучению молекулярных механизмов экспрессии генов и их изменения в ходе вирусных инфекций, а также по ряду смежных направлений – изучению биосинтеза белка в клетках эукариот и биологии старения (на разных моделях). В 2022 году мы продолжили изучать эпидемиологию пикорнавируса – возбудителя полиомиелита. Были изучены случаи вакциноассоциированного паралитического полиомиелита у детей в России и Таджикистане. Мы также продвинулись в понимании механизмов проникновения в клетку вирусов Льюнган (парэховируса) и вируса японского энцефалита: в первом случае было показано участие гена SCL35A1, продукт которого участвует в синтезе остатков сиаловой кислоты – что подразумевает участие соответствующих гликопротеинов наружной мембраны человеческой клетки в заражении вирусом Льюнган – первичной адсорбции вирионов на клеточной поверхности. Во втором случае важность гена SLC35B2 аналогичным образом предполагает участие гепарансульфатов, в синтезе которых участвует продукт этого гена. Были продолжены исследования роли белка MBNL1 в энтеровирусной инфекции. Было показано, что в клеточных линиях, нокутных по гену этого белка, гораздо хуже размножаются некоторые энтеровирусы группы В – при том, что энтеровирусы групп А и С размножаются так же или даже лучше. Чем в клетках «дикого типа». В ходе изучения инфекции, вызываемой полиовирусом и вирусом Коксаки В3, было показано, что эти энтеровирусы вызывают фосфорилирование ключевого участника сигнального каскада стрессового ответа на развёрнутые белки – нуклеазы Ire1 – однако одновременно инактивируют его активность в неканоническом цитоплазматическом сплайсинге мРНК Xbp1 (частично благодаря протеолитическому расщеплению белка Ire1), в результате сигнальный путь Ire1-Xbp1, который играет роль в антивирусном ответе, оказывается инактивирован. Было также сделано несколько значимых находок в области системной биологии старения. А именно, нам удалось показать улучшение физиологических параметров, связанных со старением, у мышей под действием периодической экспрессии гена FoxM1. Мы также выявили уникальные особенности гемопоэза голого землекопа, подтверждающие неотенические черты этого уникального млекопитающего. В ходе биоинформатического исследования было также показано, что среди консервативных генов присутствует много генов, которые кодируют факторы продления жизни. Наконец, на двух разных моделях - млекопитающего (мыши) и членистоногого (рачка дафнии) - было показано, что включение в рацион питания рапамицина во время раннего развития увеличивает продолжительность жизни и здоровье животных (но в первую очередь самцов). В области изучения биосинтеза белка было также сделано несколько интересных открытий. Так, была получена предварительная структура комплекса человеческой рибосомы с низкомолекулярным ингибитором растительного происхождения айлантоном (компонентом препаратов восточной медицины), имеющим противоопухолевую и противовирусную активность. Это взаимодействие вкупе с продемонстрированным нами влиянием этого вещества на биосинтез белка в системах *in vitro* и в культивируемых клетках позволяет объяснить терапевтические эффекты айлантона. Была также показана его антипролиферативная активность на культурах опухолевых кле-

ток и подавление пикорнавирусной инфекции на клетках культуры. Было продолжено изучение транслятома (транслируемых открытых рамок считывания) в повторяющихся элементах человеческого генома. Была создана и размещена в открытом доступе база данных таких транслируемых рамок: <https://ribopera.autosome.org/>. Были продолжены работы по созданию мультимодальной платформы для мРНК-терапии: проводилось изучение влияния разных генетических элементов в составе модельных терапевтических мРНК на эффективность их трансляции в разных системах, включая человеческие клеточные линии, первичные культуры мышечных клеток, а также живых мышей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённая работа позволила добавить новые жемчужины в копилку знаний, накопленных человечеством о механизмах вирусных инфекций и других аспектах молекулярной биологии вирусов и клеток. Жемчужины были конвертированы в несколько научных статей, опубликованных в 2022 году в отечественных и международных журналах:

1. Characterization of naked mole-rat hematopoiesis reveals unique stem and progenitor cell patterns and neotenic traits / S. Emmrich, A. Trapp, F. T. Zakusilo et al. // *EMBO Journal*. — 2022. doi: 10.15252/emboj.2021109694
2. Enteroviruses manipulate the unfolded protein response through multifaceted deregulation of the Ire1-Xbp1 pathway / A. Shishova, I. Dyugay, K. Fominykh et al. // *Viruses*. — 2022. — Vol. 14, no. 11. — P. 2486. doi: 10.3390/v14112486
3. Evidence that conserved essential genes are enriched for pro-longevity factors / N. Oz, E. M. Vayndorf, M. Tsuchiya et al. // *GEROSCIENCE*. — 2022. doi: 10.1007/s11357-022-00604-5
4. In vivo cyclic induction of the foxm1 transcription factor delays natural and progeroid aging phenotypes and extends healthspan / R. Ribeiro, J. C. Macedo, M. Costa et al. // *Nature Aging*. — 2022. — Vol. 2, no. 5. — P. 397-411. doi: 10.1038/s43587-022-00209-9
5. Rapamycin treatment during development extends life span and health span of male mice and daphnia magna / A. V. Shindyapina, Y. Cho, A. Kaya et al. // *Science Advances*. — 2022. — Vol. 8, no. 37. — P. eabo5482. doi: 10.1126/sciadv.abo5482
6. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in a child: fast transformation from sabin-like virus to vaccine-derived poliovirus triggered an epidemiological response in two countries of the european region / O. E. Ivanova, L. I. Kozlovskaya, T. P. Ereemeeva et al. // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2022. — Vol. 125. — P. 35-41. doi: 10.1016/j.ijid.2022.09.034

ПРИЛОЖЕНИЕ А
Объем финансирования темы в 2022 году
Таблица А.1

Источник финанси- рования	Объем (руб.)	
	Получено	Освоено собственными силами