

МГУ имени М.В. Ломоносова

Отдел взаимодействия вирусов с клеткой

№ госрегистрации
AAAA-A17-117120570012-1

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

Структура и функционирование клетки. Межклеточные взаимодействия.
Молекулярные механизмы клеточной дифференцировки, иммунитета и
онкогенеза. Взаимодействие вирус-клетка.

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:

старший научный сотрудник
техник

_____ (Агол В.И.)

_____ (Егоров А.А.)

инженер 2-ой категории

_____ (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

_____ (Кущенко А.С.)

младший научный сотрудник

_____ (Лашкевич К.А.)

заведующий лабораторией

_____ (Липская Г.Ю.)

инженер 2-ой категории

_____ (Новикова Г.В.)

инженер 2-ой категории

_____ (Нурмухаметова Э.Р.)

ведущий специалист

_____ (Самарский А.Е.)

инженер 2-ой категории

_____ (Строколист В.В.)

старший научный сотрудник,

_____ (Тышковский А.Э.)

кандидат биологических наук

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, молекулярно-эпидемиологический мониторинг циркуляции ряда вирусов человека, врожденный клеточный иммунитет, секьюрити-белки, вирус-индуцированная патология, 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

Налажена работа по проведению CRISPR/Cas-генетического скрининга в целях поиска генов клетки-хозяина, необходимых для заражения и продуктивной вирусной инфекции. Найдены гены рецепторов для некоторых пикорнавирусов (как известные ранее, так и новые) и белков, предположительно участвующих в инициации трансляции вирусных мРНК, опосредованной участками внутреннего связывания рибосомы (IRES-элементами). Опубликован большой обзор о неканонических механизмах инициации трансляции вирусных мРНК. В другом обзоре рассмотрена классическая классификация вирусов «по Балтимору» в свете накопленных данных о разнообразии и эволюции вирусных геномов. Подготовлены две аналитические статьи, в которых методами статистики и биоинформатики показано отсутствие в геноме коронавируса SARS-CoV-2 каких-либо указаний на его искусственное происхождение. Опубликован аналитический обзор о ситуации с распространением в мире вакциноассоциированных штаммов полиовируса и необходимости продолжения разработки более современных живых вакцин. Проанализирована ситуация с вирусом гепатита С в некоторых странах.

ВВЕДЕНИЕ

События последних двух лет продемонстрировали чрезвычайную важность вирусологии, жизненную необходимость изучения вирусной изменчивости, молекулярных механизмов взаимодействия вирусов с клеткой. Разработка и использование новых, всё более эффективных научных подходов и методов изучения микромира вооружают учёных необходимыми знаниями для обеспечения безопасности людей. Дают возможность вырабатывать грамотную и адекватную стратегию в борьбе с инфекцией. Выявление с помощью CRISPR/Cas-опосредованного генетического скрининга генов клетки-хозяина, необходимых для заражения вирусом и для продуктивной вирусной инфекции, и дальнейшее изучение этих находок может привести к новым открытиям, имеющим не только научное, но и практическое значение, указать новые направления исследований.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В последние годы всё более очевидной становится необходимость диверсификации исследований в области молекулярной вирусологии. Делать шаги к новым открытиям позволяют как ранее накопленный научный опыт (который нуждается в обобщении и систематизации), так и применение новых революционных подходов – таких, как методы системной биологии. В 2021 году членами коллектива отдела взаимодействия вируса с клеткой в сотрудничестве с другими учёными проведена большая аналитическая работа. Опубликован большой обзор о неканонических механизмах инициации трансляции вирусных мРНК. В другом обзоре рассмотрена классическая классификация вирусов «по Балтимору» в свете накопленных данных о разнообразии и эволюции вирусных геномов. Подготовлены две аналитические статьи, в которых методами статистики и биоинформатики показано отсутствие в геноме коронавируса SARS-CoV-2 каких-либо указаний на его искусственное происхождение. Опубликован аналитический обзор о ситуации с распространением в мире штаммов полиовируса и необходимости продолжения разработки более современных живых вакцин. Проанализирована ситуация с вирусом гепатита С в некоторых странах. Что касается практической части работы: в тесном сотрудничестве с Федеральным научным центром исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН был проведён ряд исследований с использованием нового эффективного метода - CRISPR/Cas-опосредованного генетического скрининга. Многочисленные опыты по скринингу клеток НЕК293Т, заражённых различными вирусами человека и животных, позволили идентифицировать кандидатные гены, которые строго обязательны для заражения или размножения вирусов. Основная часть вирусов относилась к семейству Picornaviridae – традиционному объекту интереса сотрудников отдела, но также было уделено внимание и представителям семейств Flaviviridae и Coronaviridae. Кроме давно известных и совсем недавно описанных генов вирусных рецепторов, нам удалось выявить и гены, ранее не ассоциированные с соответствующими вирусными инфекциями (например, с четырьмя разными эховирусами - ген, кодирующий фактор альтернативного сплайсинга). В дальнейших исследованиях будет подробно изучена их роль в жизненном цикле вирусов. Другое направление работы задали эксперименты с пареховирусом В, приведшие к обнаружению генов, вероятно, способствующих созданию условий, необходимых для проникновения вируса в клетку. Проведён также скрининг клеток, заражённых вирусом клещевого энцефалита. В сотрудничестве с коллегами из лаборатории Петра Чумакова (ИМБ РАН) также была сделана интересная находка на клеточной линии, заражённой вирусом Коксаки В5. Полученные данные могут иметь прикладное значение и быть использованы для поиска новых мишеней и разработки препаратов для противовирусной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённая работа позволила расширить представление о некоторых аспектах взаимодействия вируса с клеткой и о законах эволюции вирусов. Список статей, опубликованных исполнителями в 2021 году:

2021 Сорокин И.И., Василенко К.С., Теренин И.М., Калинина Н.О., Агол В.И., Дмитриев С.Е. Неканонические механизмы инициации трансляции мРНК вирусов эукариот. Биохимия. 86, № 9, 1273-1313.

2021 Лашкевич К.А., Дмитриев С.Е. Адресация, транспорт и локальная трансляция мРНК в клетках эукариот: от классического взгляда к многообразием современных концепций. Молекулярная биология. 55, № 5, 796-828.

2021 Koonin E.V., Krupovic M., Agol V.I. The Baltimore Classification of Viruses 50 Years Later: How Does It Stand in the Light of Virus Evolution? Microbiology and Molecular Biology Reviews. 85, № 3.

2021 Chumakov K., Ehrenfeld E., Agol V.I., Wimmer E. Polio eradication at the crossroads (Review). Lancet Glob Health. 9(8):e1172-e1175.

2021 Sorokin I.I., Vassilenko K.S., Terenin I.M., Kalinina N.O., Agol V.I., Dmitriev S.E. Non-Canonical Translation Initiation Mechanisms Employed by Eukaryotic Viral mRNAs. Biochemistry (RF). 86, № 9, 1060-1094.

2021 Lashkevich K.A., Dmitriev S.E. mRNA Targeting, Transport and Local Translation in Eukaryotic Cells: From the Classical View to a Diversity of New Concepts. Molecular Biology (RF). 55, № 4, Epub.

2021 Egorov A.A., Alexandrov A.I., Urakov V.N., Makeeva D.S., Edakin R.O., Kushchenko A.S., Gladyshev V.N., Kulakovskiy I.V., Dmitriev S.E. A standard knockout procedure alters expression of adjacent loci at the translational level. Nucleic Acids Research. 49, № 19, 11134-11144.

2021 Davidian A.G., Dyomin A.G., Galkina S.A., Makarova N.E., Dmitriev S.E., Gaginskaya E.R. 45S rDNA Repeats of Turtles and Crocodiles Harbour a Functional 5S rRNA Gene Specifically Expressed in Oocytes. Molecular Biology and Evolution. 39.

2021 Vorontsov I.E., Egorov A.A., Anisimova A.S., Eliseeva I.A., Makeev V.J., Gladyshev V.N., Dmitriev S.E., Kulakovskiy I.V. Assessing Ribosome Distribution Along Transcripts with Polarity Scores and Regression Slope Estimates. Methods Mol Biol. 2252:269-294.

2021 Tyshkovskiy A., Panchin A.Y. There is no evidence of SARS-CoV-2 laboratory origin: Response to Segreto and Deigin (<https://doi.org/10.1002/bies.20200024>) BioEssays.

2021 Tyshkovskiy A., Panchin A.Y. There is still no evidence of SARS-CoV-2 laboratory origin: Response to Segreto and Deigin (10.1002/bies.202100137) BioEssays. 43, № 12.

2021 Vetter B.N., Reipold E.I., Ongarello S., Fajardo E., Tyshkovskiy A., Ben I., Vasylyev M. Prospective evaluation of hepatitis C virus antibody detection in whole blood collected on dried blood spots with the INNOTEST® HCV Ab IV enzyme immunoassay. Journal of Clinical Virology. 137

2021 Kaya A., Phua C.Z.J., Lee M., Wang L., Tyshkovskiy A., Ma S., Barre B., Liu W., Harrison B.R., Zhao X., Zhou X., Wasko B.M., Bammler T.K., Promislow D.E., Kaerberlein M., Gladyshev V.N. Evolution of natural lifespan variation and molecular strategies of extended lifespan in yeast. Elife. 10:e64860.

2021 Markby J., Gupta E., Soni D., Sarin S., Murya M., Katapur P., Tewatia N., Ramachandran B.E., Ruiz R.J., Gaeddert M., Tyshkovskiy A., Adey M., Chhatwal

J., Miglani S., Easterbrook P., Sarin S.K., Shilton S. Feasibility, effectiveness and cost of a decentralized HCV care model among the general population in Delhi, India. *Liver Int.*

ПРИЛОЖЕНИЕ А
Объем финансирования темы в 2021 году
Таблица А.1

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