

УДК 578.2

ПОЛУЧЕНИЕ И АНАЛИЗ ЭСКЕЙП-МУТАНТА РЕКОМБИНАНТНОГО ВИРУСА ВЕЗИКУЛЯРНОГО СТОМАТИТА, НЕСУЩЕГО ГЛИКОПРОТЕИН ВИРУСА ЭБОЛА**П.П. Голдовская, И.А. Климкина, О. Попова, Т.А. Ожаровская, О.В. Зубкова***НИЦЭМ имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия*

Болезнь, вызванная вирусом Эбола, (БВВЭ) является острым высококонтагиозным заболеванием, протекающим с выраженным геморрагическим синдромом. Лихорадка Эбола относится к наиболее тяжелым инфекционным болезням человека с летальностью до 90 % [1].

Одним из потенциальных способов экстренной терапии БВВЭ являются лекарственные препараты моноклональных антител [2]. В результате многочисленных исследований моноклональные антитела, например в препаратах ZMAb, Immazeб, ZMapp, MB-003, продемонстрировали высокую эффективность в качестве лечения лихорадки Эбола [3, 4, 5]. Вирион вируса имеет только один поверхностный белок – гликопротеин (GP). GP отвечает за связывание вируса с рецептором и проникновение в клетку и, таким образом, является единственной мишенью для нейтрализующих антител. Однако, в случае возникновения мутаций в структуре GP, антитела не смогут связаться с вирусом, так как обладают антигенной специфичностью. Определение сайтов связывания является важной характеристикой препаратов моноклональных антител. Широкие возможности для решения этой задачи дает получение и анализ эскейп-мутантов.

Целью исследования являлось получение эскейп-мутанта рекомбинантного вируса везикулярного стоматита, несущего гликопротеин вируса Эбола (VSV-GP) для определения локализации антигенных сайтов моноклональных антител.

Для получения эскейп-мутанта VSV-GP обрабатывали моноклональным антителом, обладающим вируснейтрализующей активностью и пассировали для отбора устойчивого к данному антителу варианта вируса. В результате секвенирования по Сэнгеру гена гликопротеина эскейп-мутанта вируса VSV-GP в сравнении с гликопротеином дикого типа были выявлены аминокислотные замены в субъединице GP1 в двух положениях – замена глутаминовой кислоты на лизин в положении 280 (280E→K) и замена треонина на изолейцин в положении 485 (485T→I). Первый аминокислотный остаток расположен в конце гликанового кэпа перед муциновым доменом. Второй аминокислотный остаток расположен после муцинового домена. Таким образом, полученные результаты показывают, что антигенные сайты моноклонального антитела локализуются между муциновым доменом GP1 субъединицы.

Литература

- Борисевич И.В., Сыромятникова С.И. «Геморрагическая лихорадка Эбола», 2015.
- Kilgore, P.E., Grabenstein, J.D., Salim, A.M., & Rybak, M. (2015). Treatment of Ebola Virus Disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(1), 43–53.
- Audet, J., Wong, G., Wang, H., Lu, G., Gao, G.F., Kobinger, G., & Qiu, X. (2014). Molecular Characterization of the Monoclonal Antibodies Composing ZMAb: A Protective Cocktail Against Ebola Virus. *Scientific Reports*, 4(1).
- Mendoza, E.J., Racine, T., & Kobinger, G.P. (2017). The ongoing evolution of antibody-based treatments for Ebola virus infection. *Immunotherapy*, 9(5), 435–450.
- Frederick Hansen, Heinz Feldmann, Michael A Jarvis (2021). Targeting Ebola virus replication through pharmaceutical intervention: *Expert Opin Investig Drugs*, 30(3), 201–226.