

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА РАЗВИТИЯ СИНХРОТРОННЫХ И НЕЙТРОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ИНФРАСТРУКТУРЫ НА 2019-2027 ГОДЫ**

**Соглашение о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации от 12.10.2021 г. № 075-15-2021-1355**

**ОТЧЕТ  
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ**

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИНХРОТРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ  
ДЛЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
(2 этап, промежуточный)**

**РЕФЕРАТ**

Отчет 250 стр., 122 рис., 26 табл., 173 источника

**СИНХРОТРОННОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ, БЕЛКОВАЯ КРИСТАЛЛОГРАФИЯ, РЕНТГЕНОГРАФИЯ ЖИВОТНЫХ, ОНКОЛИТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ, РЕКОМБИНАНТНЫЕ ВИРУСНЫЕ БЕЛКИ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Новые и вновь возникающие инфекционные вирусные заболевания угрожали человечеству на протяжении всей его истории, например, натуральная оспа долгое время занимала одно из первых мест среди инфекционных заболеваний из-за высокой смертности и инвалидизации переболевших, или же новая коронавирусная инфекция COVID-19, которая уже в наше время уже унесла более 6,7 миллиона человеческих жизней. Для ускоренной разработки вакцин и противовирусных препаратов важно получить детальные знания о пространственной структуре вирусных белков и их комплексов, формирующихся при инфицировании организма человека вирусами, а для качественного проведения клинических и доклинических испытаний важен своевременный подбор чувствительных животных моделей и изучение с их помощью патогенеза инфекционного заболевания. Все эти исследования могут быть проведены с использованием нового мощного исследовательского инструмента – источника синхротронного излучения.

В ходе выполнения этапа № 2 исследовательской программы были получены основные, перечисленные ниже результаты. Сконструированы три рекомбинантных варианта вируса осповакцины штамма Л-ИБП – VV-mNIS-NS1, VV-mNIS-Apo и VV-mNIS-dGF, несущих встройку трансгена симпортера йодида натрия мыши (mNIS). Проведены рентгеноскопические исследования мышей с аллографтами B16-F10 в процессе виротерапии рекомбинантом VV-NIS-NS1 на синхротроне ВЭПП-4М в ИЯФ СО РАН в режиме фазового

контраста и при контрастировании йодом. В режиме фазового контраста визуализированы границы опухоли, а при использовании йодсодержащего препарата – четко видны ткани и органы мышей. Методом малоуглового рассеяния изучен комплекс RBD домена S-белка с антителом DA-НМС и уточнено взаимное расположение мономерных частей полноразмерного S-белка. Разработано несколько продуцентов вирусных белков, произведена их наработка в про- и эукариотических системах. Проведены эксперименты по кристаллизации основной протеазы 3CL и пикоранина 3С риновируса А28. Синтезирована трансмембранная область протонного канала М2 вируса гриппа твердофазным методом, охарактеризован специфический ингибитор белка. Методом КриоЭМ определены и оптимизированы условия пробоподготовки образцов рекомбинантного S-белка SARS-CoV-2. Осуществлен поиск новых потенциальных Т- и В-клеточных эпитопов к спайковому белку SARS-CoV-2. КриоЭМ-исследованием показано, что гликобелок ВИЧ-1 подвержен агрегации. Структурные исследования белка Е ВКЭ выявили условия его кристаллизации: белок кристаллизуется в ограниченные монокристаллы в кислых буферных системах. Получены синхротронные дифракционные данные с разрешением до 3.2 Å. Для ряда амидов производных бензойной кислоты, содержащих адамантановый фрагмент, для которых показана противовирусная активность, получены монокристаллические образцы и проведены рентгеноструктурные исследования. Получены пространственные структуры потенциальных ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2, а также белок-лигандных комплексов методами молекулярного моделирования.

Разработана метрологическая синхротронная методика получения рентгеновского рассеяния от монокристаллических образцов.

Созданы две научные лаборатории: Учебно-методический центр «Кристаллизация» и лаборатория синхротронных исследований в вирусологии.

Организованы и проведены два курса повышения квалификации, школа молодых ученых, стажировка сотрудников на КИСИ-Курчатов, а также обучение методам белковой кристаллографии и хроматографической очистки белков.

Все мероприятия, заявленные в плане-графике работ на 2022 год, выполнены в полном объеме.

Полученные результаты соответствуют мировому уровню и позволяют приступить к выполнению этапа № 3 исследовательской программы.