

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Ивина Юрия Юрьевича на тему: «Роль секьюрити-белков L и 2A вируса энцефаломиокардита в развитии клеточной патологии», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология

Диссертационная работа Ивина Юрия Юрьевича посвящена изучению роли секьюрити-белков L и 2A модельного вируса энцефаломиокардита 1 (EMCV-1) серотипа в процессе гибели зараженных клеток и модификации трансляционных процессов.

Вирус энцефаломиокардита 1 серотипа (EMCV-1) является представителем рода *Cardiovirus* способен инфицировать многие виды позвоночных животных, в том числе человека, обезьян, свиней, мышей, вызывая развитие миокардита, энцефаломиелита и диабета. Вспышки этого вируса являются одной из важных экономических проблем и наносят ущерб питомниками приматов, свиным животноводческим хозяйствам.

Развитие клеточной патологии при вирусной инфекции – это результат взаимодействия клеточных защитных противовирусных и вирусных противозащитных механизмов. В ответ на реакции клеточного иммунитета вирус энцефаломиокардита вырабатывает белки, позволяющие ограничивать действие защитных систем, модифицирующие внутриклеточную среду для собственного эффективного размножения. Такие вирусные белки были названы секьюрити-белками. Одним из важнейших свойств секьюрити-белков является участие в модификации клеточной смерти. От того, каким типом клеточной смерти погибнет клетка: апоптотическим, некротическим или иным, зависит потенциальное распространение инфекции и общее течение заболевания.

В составе генома EMCV-1 выделяют по меньшей мере два секьюрити-белка: L и 2A. Изучение свойств и механизмов их взаимодействия с клеточным иммунитетом повысит уровень понимания биологии пикорнавирусов и молекулярных основ вызываемых ими заболеваний. Несмотря на то, что вирус EMCV-1 является хорошо изученным представителем рода *Cardiovirus* функциональных свойств его секьюрити-белков недостаточно изучены. Существует ряд научных работ, в которых авторы приписывают каждому из них множество функций, однако часто результаты

исследований противоречат друг другу. Роль в подавлении клеточной трансляции, как одного из способов борьбы с иммунитетом клетки, как и антиапоптозные функции приписывают разным секьюрити-белкам L или 2A. Механизм функционирования обоих белков остается неясен. Противоречия в описании функциональных свойств секьюрити-белков, видимо, связаны с различными моделями и способами изучения этих свойств, в том числе с использованием различных клеточных линий.

В данной работе применен подход, который основан на создании мутантных вирусов энцефаломиокардита 1 серотипа с функционально инактивированными секьюрити-белками L и 2A и последующем сравнении течения инфекции нескольких клеточных линий зараженными мутантными вирусами и вирусом дикого типа, что позволило более глубоко и системно изучить функции обоих белков.

В ходе работы получены: 1) генетическая конструкция pM16.2_Δ2A, кодирующая геном EMCV-1, содержащая делецию в последовательности гена белка 2A, которая лишает белок 2A функциональной активности; 2) конструкция pM16.1_Zfmut&Δ2A, кодирующая геном EMCV-1 с инактивированными белками L и 2A одновременно. Впервые был получен жизнеспособный вирус энцефаломиокардита с инактивированными белками L и 2A одновременно, что показало факультативную роль этих белков в размножении. Впервые в экспериментах на клеточных культурах разного происхождения (HeLa и ВНК-21) показано: 1) отсутствие влияния белка 2A на течение трансляционных процессов в зараженных клетках, обнаружено постадийное ингибирование клеточной трансляции в течение инфекции, зависимое от присутствия в геноме активного белка L; 2) что тип клеточной смерти при инфекции EMCV-1 зависит как от активности белков L и 2A, так и от типа культуры клеток, выявлена зависимость активности секьюрити-белков и типа клеточной смерти в трех клеточных культурах. Впервые описана гибель клеток при кардиовирусной инфекции, сочетающая некротические и апоптотические признаки. Показана возможность ингибирования развития патологических процессов в зараженных клетках путем подавления развития апоптотической программы и нарушения работы вирусных секьюрити-белков при активном вирусном размножении.

Научная и практическая значимость данной работы заключается в том, что изученные свойства аттенуированных вирусных мутантов EMCV-1, имеющих функционально инактивированные секьюрити-белки, являются теоретической

основой для создания живых аттенуированных вакцин против кардиовирусов. Подход, используемый в исследовании, который заключается в создании вирусных мутантов по исследуемым белкам, их адаптации к клеточным культурам с целью повышения жизнеспособности, может быть применен для изучения свойств многих вирусных секьюрити-белков. Применение химической инактивации функций белков и программ гибели внутри клетки может привести к ингибированию развития клеточной патологии и, как следствие – возникновению нового комплексного подхода к лечению вирусных заболеваний.

Материалы диссертации в автореферате изложены грамотно, последовательно и языком доступным для понимания.

В автореферате сформулированы цели и задачи исследования, полностью отражены основные результаты исследований, представлены положения, выносимые на защиту, сформулирована научная новизна исследований, дано обоснование теоретической и практической значимости работы. Выводы логически вытекают из представленных в автореферате результатов исследований.

Материалы диссертации представлены в 3 печатных работах: 1 в рецензируемом научном издании, рекомендованном ВАК, 2 в журналах, индексируемых в международных библиографических базах данных – Web of Science, Scopus, PubMed.

Заключение

Анализ автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Ивина Юрия Юрьевича «Роль секьюрити-белков L и 2A вируса энцефаломиокардита в развитии клеточной патологии», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Ишмухаметова Айдара Айратовича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение актуальной задачи, связанной с изучением в рамках одной экспериментальной системы роли белков L и 2A модельного вируса энцефаломиокардита 1 серотипа в процессе гибели зараженных клеток и модификации трансляционных процессов, имеющей значение для вирусологии и биотехнологии. Диссертационная работа по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п. 9-14 Положения «О порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.; №650 от 29.05.2017 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.01.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; №101 от 26.01.2023 г.; с изменениями в действующей ред. №62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Ивин Юрий Юрьевича, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Отзыв составил:

Руководитель отдела эпидемиологии, заведующий лабораторией механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
доктор биологических наук

Гущин Владимир Алексеевич

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Подпись д.б.н. Гущина В.А. заверяю.
Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
доктор биологических наук, профессор

31.10.2024 г.



Пронин Александр Васильевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 123098 г. Москва ул. Гамалеи, д. 18. Контактный телефон: + 7 (499) 193-30-01. E - mail: info@gamaleya.org.