

УДК: 576.8.097.31

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma121327>

Обзорная статья



# РОЛЬ ВИРУСОВ В ТРАНСФОРМАЦИИ КЛЕТОК И ОНКОГЕНЕЗЕ

А.В. Москалев<sup>1</sup>, Б.Ю. Гумилевский<sup>1</sup>, В.Я. Апчел<sup>1, 2</sup>, В.Н. Цыган<sup>1</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Анализируются данные современной научной литературы, характеризующие отдельные механизмы трансформации нормальных клеток и различные этапы онкогенеза, связанного с вирусами. Данные секвенирования геномов опухолей, аминокислотных последовательностей свидетельствуют, что большинство опухолей — это следствие накопления последовательных мутаций, значимый вклад в формирование которых внесли онкогенные вирусы. Процессы, которые изменяют или ухудшают функционирование сигнальных путей, могут способствовать трансформации и онкогенезу. Большое значение в процессах онкогенеза играет фосфорилирование рибосомального белка S6 протеинкиназой В, увеличивающее скорость и удлиняющее время трансляции. Протеинкиназа В ингибирует процессы апоптоза, принимает участие в регуляции клеточного цикла, регулирует рост тканей, повышенный уровень этого белка обнаруживается во многих опухолях. Трансформация и опухолеассоциированные процессы являются результатом комбинации доминантных мутаций с усилением функции протоонкогенов и рецессивных мутаций с потерей функций генов-супрессоров опухолей, кодирующих белки, блокирующие прогрессирование клеточного цикла. Функции любого генного продукта могут изменяться онкогенными вирусами. Трансформирующие белки изменяют пролиферацию клеток ограниченным набором молекулярных механизмов. Интеграция провирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты в определенном участке клеточного генома способствует индукции опухолеассоциированных процессов нетрансдуцирующими вирусами. Клеточные онкогены индуцируют передачу сигналов на различных стадиях клеточного цикла, что, в конечном итоге, приводит к его дисрегуляции и прогрессированию. Для процессов трансформации клеток необходимо взаимодействие вирусных белков E1A с супрессорами опухолей RB, гистонацетилтрансферазой p300/CBP и ингибиторами циклин-зависимой киназы p27 и p21. Вирус-трансформирующие белки обладают разнообразными свойствами от изменения последовательностей первичных аминокислот до индукции различных вариантов биохимической активности. Большинство опухолей, индуцированных нетрансдуцирующими ретровирусами, возникают в результате повышенной транскрипции клеточных генов (*тус*), расположенных в непосредственной близости от интегрированных провирусов. Латентный мембранный белок 1 является интегральным белком плазматической мембраны, функционирует как конститутивно активный рецептор и облегчает переход от латентного течения инфекции к литическому. При отсутствии лиганда этот белок олигомеризуется и активирует белки, контролирующие пролиферацию и выживание клеток.

**Ключевые слова:** апоптоз; гены; гены-супрессоры; последовательные мутации; онкогенные вирусы; нетрансдуцирующие вирусы; онкогенез; сигнальные пути; нуклеиновые кислоты; трансформация.

## Как цитировать:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Роль вирусов в трансформации клеток и онкогенезе // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 25, № 1. С. 133–144. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma121327>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma121327>

Review

# THE ROLE OF VIRUSES IN CELL TRANSFORMATION AND ONCOGENESIS

A.V. Moskalev<sup>1</sup>, B.Yu. Gumilevskiy<sup>1</sup>, V.Ya. Apchel<sup>1,2</sup>, V.N. Tsygan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

**ABSTRACT.** The data of modern scientific literature characterizing individual mechanisms of transformation of normal cells and various stages of oncogenesis associated with viruses were analyzed. The data of sequencing of tumor genomes and amino acid sequences indicate that most tumors are a consequence of the accumulation of sequential mutations, a significant contribution to the formation of which was made by oncogenic viruses. Processes that alter or impair the functioning of signaling pathways can contribute to transformation and oncogenesis. The phosphorylation of the ribosomal protein S6 by protein kinase B, which increases the speed, and prolongs the translation time, is critical in oncogenesis. Protein kinase B inhibits the processes of apoptosis, participates in the regulation of the cell cycle, and regulates tissue growth; an increased level of this protein is found in various tumors. Transformation and tumor-associated processes are the result of a combination of dominant mutations with increased function of proto-oncogenes and recessive mutations with a loss of function of tumor suppressor genes encoding proteins that block cell cycle progression. The function of any gene product can be altered by oncogenic viruses. Transforming proteins alter cell proliferation with a limited set of molecular mechanisms. The integration of proviral deoxyribonucleic acid in a specific region of the cellular genome contributes to the induction of tumor-associated processes by non-transductive viruses. Cellular oncogenes induce signaling at various stages of the cell cycle, which ultimately leads to its dysregulation and progression. In cell transformation, the interaction of E1A viral proteins with tumor suppressors RB, histone acetyltransferase p300/CVR, and inhibitors of cyclin-dependent kinases p27 and p21 is crucial. Virus-transforming proteins have various properties, from changing the sequences of primary amino acids to inducing various variants of biochemical activity. Most tumors induced by non-transductive retroviruses result from increased transcription of cellular genes (*myc*) located in close proximity to integrated proviruses. Latent membrane protein 1 is an integral protein of the plasma membrane and functions as a constitutively active receptor and facilitates the transition from a latent course of infection to a lytic one. In the absence of a ligand, this protein oligomerizes, and activates proteins that control cell proliferation and survival.

**Keywords:** apoptosis; genes; suppressor genes; sequential mutations; oncogenic viruses; nontransducing viruses; oncogenesis; signaling pathways; nucleic acids; transformation.

**To cite this article:**

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Tsygan VN. The role of viruses in cell transformation and oncogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(1):133–144. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma121327>

Received: 14.12.2022

Accepted: 16.02.2023

Published: 29.03.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Вирусная теория происхождения рака на сегодняшний день является основной. Благодаря изучению онкогенных вирусов стало возможным понимание молекулярных механизмов онкогенеза. В основе этих механизмов лежит увеличение популяций клеток с накопившимися мутациями и с эпигенетическими модификациями генов и нуклеосом. Данные изменения влияют на функционирование этапов сигнальных путей, регулирующих межклеточные связи. Одно или несколько генетических изменений, возникающих в результате эндогенного или экзогенного повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), могут передаваться по наследству. Важным открытием стало то, что индукция злокачественных процессов не является обязательным требованием для размножения онкогенных вирусов. Кроме того, характер роста, морфология нормальных клеток могут быть изменены при их культивировании с определенными вирусами. Такие клетки являются трансформируемыми. Исследование систем клеточных культур (КК) позволило выявить онкогенный потенциал в инфицированных вирусом клетках. В результате были установлены вирусные и клеточные онкогены, схемы, контролирующие пролиферацию клеток. Увеличение жизни трансформированных клеток, сама трансформация, онкогенез — это разные события, но которые теснейшим образом связаны между собой. Трансформированные клетки отличаются от нормальных длительным полупериодом жизни, снижением ингибирования межклеточных контактов, выработкой собственных факторов роста. Так, ретровирусы могут либо кодировать онкогены, либо интегрироваться в клеточный геном хозяина и дисрегулировать экспрессию клеточных протоонкогенов. Трансформирующие ДНК-вирусы кодируют белки, связывающиеся со специфическими клеточными белками-супрессорами опухолей — RB и p53, тем самым способствуя сокращению времени клеточного цикла. Белки, кодируемые трансформирующими вирусами, могут предотвращать апоптоз клеток, ингибировать иммунное распознавание, способствовать ангиогенезу. Индукция хронического иммунного ответа (ИО) со временем приводит к повреждению клеток и тканей, появлению клеток с измененными функциями, что и лежит в основе онкогенеза, вызванного вирусами. Все перечисленное выше не является открытием, однако современными методами выявлены многие «интимные» механизмы опухолеассоциированных процессов.

**Цель исследования** — проанализировать данные современной литературы, характеризующие «интимные» механизмы трансформации нормальных клеток и этапы онкогенеза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена современная научная литература, посвященная характеристике опухолеассоциированных процессов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современными высокопроизводительными методами секвенирования геномов опухолей установлено, что большинство опухолей — это следствие накопления последовательных мутаций в течение длительного периода. Количество и характер генетических изменений варьируют в зависимости от типа рака, возраста пациента, вклада мутагенов в онкогенез и других факторов, в том числе даже диеты. Так, установлено, что у курильщиков с мелкоклеточным раком легких мутационные изменения в геноме возникают в 10 раз чаще, чем у некурящих с аналогичным заболеванием. Сотни генетических изменений: замены, вставки, делеции, транслокации, изменение числа копий — накапливаются на поздних стадиях рака, особенно после мутаций в генах при репарации ДНК. Однако большинство перечисленных изменений являются вторичными мутациями. Количество мутаций, приводящих к развитию рака — небольшое, от 5 до 10. Причем чрезвычайно важна природа первой мутации, так как именно она определяет, какие субмутации дают селективное преимущество развитию опухоли. Также мутации изменяют функции путей сигнальной трансдукции, управляющих пролиферацией, апоптозом клеток, поддержанием целостности генома. В большинстве случаев такие мутации проходят в генах, кодирующих компоненты митоген-активированной протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase — MAPK), сигнальных путей WNT/APC и белка p53. MAPK обладает многогранной активностью: регулирует экспрессию генов, дифференциацию, выживание клеток и апоптоз. В результате в клетках развиваются процессы фосфорилирования, завершающиеся активацией, а возможно и супрессией факторов транскрипции, регуляторных белков, что в итоге приводит к изменению уровней экспрессии соответствующих генов [1–3].

Отличительная характеристика трансформированных клеток — независимость от сигналов или условий, контролирующих репликацию ДНК и деление клеток. Трансформированные клетки увеличены в размерах, могут делиться бесконечно долго. Для этого процесса необходима секреция теломеразы, поддерживающей теломерную ДНК на концах хромосом, что обеспечивает интракринное регулирование. У трансформированных клеток снижена потребность в факторах роста. К тому же они могут секретировать собственные факторы роста, тем самым обеспечивая себе аутокринную стимуляцию роста. Однако важно понимать, что трансформированные клетки далеко не всегда являются онкогенными. Многие линии трансформированных клеток не обладают свойствами, необходимыми для образования опухолей. Известно, что теломеразная активность не нарушает механизмы регуляции роста клеток и при этом способствует стабильности генома, предотвращает хромосомные перестройки. Однако клетки большинства опухолей человека обладают теломеразной активностью. Поэтому можно считать, что теломеразная

активность — универсальный маркер рака, а реактивация теломеразы — участие в онкогенезе [4].

Для поддержания целостности органов и тканей пролиферация клеток в организме жестко регулируется сигналами, стимулирующими или тормозящими рост клеток. Эти сигналы приводят к развитию широкого спектра физиологических реакций, включающих активацию или ингибирование метаболических путей, пролиферацию клеток при повреждении органов или тканей. Передача сигналов начинается с секреции факторов роста определенными типами клеток, которые связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток или с компонентами внеклеточного матрикса. Такое связывание лиганда со специфическим рецептором вызывает олигомеризацию молекул рецептора, передающуюся в цитоплазматическую часть рецептора. Цитоплазматический домен рецептора обладает белковой тирозинкиназной активностью, а взаимодействие фактора роста с лигандом запускает аутофосфорилирование. Эта модификация индуцирует каскад сигнальной трансдукции, а затем цепочку последовательных физических взаимодействий между мембранными и цитоплазматическими белками, а также биохимические модификации. В конечном счете функционирование клетки изменяется. Многие сигнальные каскады достигают кульминации в модификации транскрипционных активаторов или репрессоров, что способствует изменению экспрессии специфических клеточных генов. Продукты этих генов либо позволяют клетке прогрессировать через другой цикл деления клеток, либо заставляют клетку перестать дифференцироваться или вызывают апоптоз, в зависимости от того, какой механизм подходит для конкретной ситуации. Ошибки в механизмах сигнальных путей могут привести к трансформации. Формирующиеся молекулярные особенности, связанные с передачей информации, являются кратковременными, легко изменяются, так что пути трансдукции сигнала могут быть заблокированы, как только инициирующий сигнал затухает. Эти изменения, нарушающие передачу сигналов, также могут способствовать трансформации и онкогенезу (рис. 1) [5, 6].

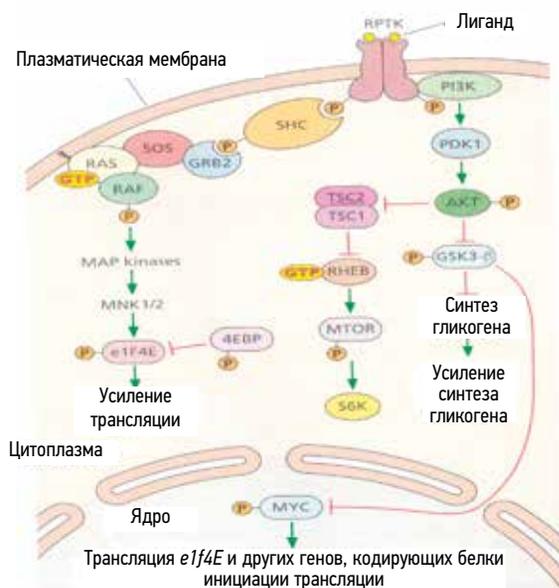
Активация инициируется связыванием лиганда с рецепторным белком тирозинкиназы (receptor protein tyrosine kinase — RPTK). Передача сигналов через RAS (белковые протоонкогенные продукты, участвуют в стимуляции клеточного деления, связаны с плазматическими мембранами клеток) и каскад MAP активируют MAPK сигнал-взаимодействующие киназы (MAPK signal-interacting kinase 1, 2 — MNK1, 2), которые фосфорилируют и активируют инициацию трансляции белка eIF4E. Активность этого иницирующего белка также повышается при передаче сигналов от RPTK через фосфатидилинозитол-3-киназу (phosphatidylinositol 3-kinase — PI3K) и 3-фосфоинозитид зависимую протеинкиназу 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase — PDK1), что стимулирует протеинкиназу B (ингибирует процессы апоптоза, принимает участие

в регуляции клеточного цикла, индуцирует синтез белка и поэтому является ключевым белком, регулирующим рост тканей, отвечает за развитие мышечной гипертрофии). Поскольку продукт гена *Akt1* блокирует апоптоз, повышенный уровень экспрессии *Akt1* отмечается во многих опухолях. Первоначально *Akt1* был охарактеризован как онкоген. Сегодня известно, что продукты гена *Akt1* блокируют апоптоз, а его повышенные уровни отмечаются в различных опухолях. Эта киназа инактивирует туберозный склерозный комплекс (tuberous sclerosis complex — TSC1/2) и активирует малый G-белок — RHEB (Ras homology enriched in brain) и mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR фосфорилирует ингибирующий 4EBP (eIF4E-связывающий белок), подавляет его способность инактивировать eIF4E. Транскрипция генов, кодирующих eIF4E, других белков инициации трансляции, стимулируется при фосфорилировании гликогенсинтазы киназы  $\beta$  (glycogen synthase kinase  $\beta$  — GSK3 $\beta$ ) активированной АКТ (АКТ — англ. V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1 (название дано по источнику выделения из клеток мышей, которым была привита тимомы, т. е. лимфома тимуса, представляет собой серин-треониновую киназу) и снимает ингибирование транскрипционного активатора MYC (семейство регуляторных генов и протоонкогенов, кодирующих транскрипционные факторы). Семейство Мус состоит из трех родственных генов человека: *c-тус* (*MYC*), *l-тус* (*MYCL*) и *n-тус* (*MYCN*). АКТ-зависимое фосфорилирование рибосомального белка S6 киназы (ribosomal protein S6 kinase — S6K) увеличивает скорость и удлиняет время трансляции. Эти механизмы увеличивают доступность и активность белков, имеющих решающее значение в выборе соответствующей скорости, необходимой для роста клеток. АКТ своими сигналами также регулирует метаболизм посредством фосфорилирования и инактивации GSK3 $\beta$  и влияния активированного mTOR на липидный обмен [7, 8].

Продолжительность фаз клеточного цикла, как правило, типична для многих клеток млекопитающих, активно растущих в КК. Тем не менее существуют значительные различия в продолжительности клеточного цикла, в основном из-за различий в фазах G1 и G2. Так, ранние эмбриональные клетки животных, не увеличивая общую массу клеток, обходятся без G1 и G2, а сразу переходят из фазы синтеза ДНК (S) в митоз (M) и снова из M в S. Следовательно, они обладают чрезвычайно короткими циклами от 10 до 60 мин. Другие клетки, прекратившие рост и деление, находятся в состоянии специализированного покоя — G0. Это объясняет существующие большие различия в скоростях, с которыми размножаются клетки в многоклеточных организмах. Установлено, что вирусы могут успешно размножаться в клетках, которые проводят всю или большую часть своей жизни в G0, т. е. в состоянии «сна клеточного цикла». Во многих случаях синтез вирусных белков в таких клетках побуждает их возвращаться в клеточный цикл, быстро расти и делиться, т. е. вызывает аномальную активность [9].

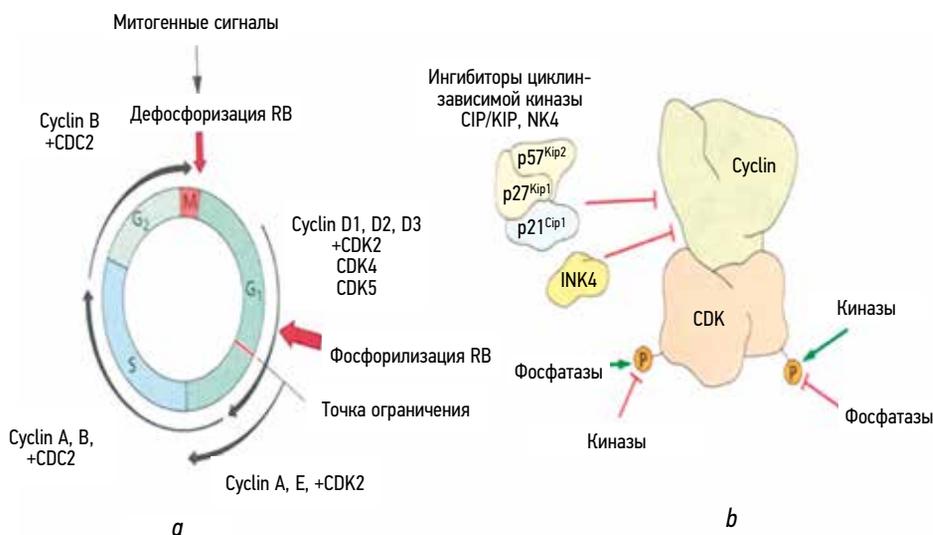
Активация киназ может сопровождаться не только связыванием с соответствующим циклином, но и фосфорилированием определенных участков и удалением фосфатных групп. Так, фосфорилирование остатков Thr и Tyr киназами WEE1 и MYT ингибирует активность нескольких циклин-зависимых киназ (cyclin-dependent kinase — CDK) и блокирует прогрессирование клеточного цикла до тех пор, пока остатки не будут дефосфорилированы фосфатазами

семейства CDC25. Активность киназ также контролируется членами двух семейств CDK-ингибирующих белков: INK4-белки контролируют активацию только G1, а CIP/KIP-белки — все остальные CDK. Оба типа ингибиторов играют решающую роль в контроле клеточного цикла. Так, высокая концентрация p27<sup>Kip1</sup> характерна для покоящихся клеток, а переход клеток в фазу G1 сопровождается снижением концентрации этого белка, ингибирование



**Рис. 1.** Сигнальные пути, способствующие увеличению размера и массы клеток (по J. Flint, Vincent R. Racaniello, G. Rall, Th. Hatzoocannon, 2020)

**Fig. 1.** Signaling pathways contributing to an increase in cell size and mass (according to J. Flint, Vincent R. Racaniello, G. Rall, Th. Hatzoocannon, 2020)



**Рис. 2.** Клеточный цикл циклической CDK млекопитающих: *a* — фазы клеточного цикла обозначены на окружности. Прогрессирующее накопление специфических циклинов и циклин-зависимых киназ (CDK) представлено расширяющимися стрелками, которые отмечают время резкого исчезновения; *b* — секреция, накопление и биологические эффекты как циклинов, так и CDK регулируются многочисленными механизмами. Зеленые стрелки и красные полосы указывают на активирующие и тормозящие эффекты, взаимодействия или посттрансляционные модификации (по J. Flint, Vincent R. Racaniello, G. Rall, Th. Hatzoocannon, 2020)

**Fig. 2.** The mammalian cyclin-CDK cell cycle engine: *a* — phases of the cell cycle are indicated on a circle. The progressive accumulation of specific cyclins and cyclin-dependent kinases (CDKs) is represented by expanding arrows that mark the time of abrupt disappearance; *b* — secretion, accumulation, and biological effects of both cyclins and CDKs are regulated by numerous mechanisms. Green arrows and red bars indicate activating and inhibitory effects, interactions, or post-translational modifications (according to J. Flint, Vincent R. Racaniello, G. Rall, Th. Hatzoocannon, 2020)

его синтеза препятствует переходу клеток в фазу покоя (рис. 2) [10].

Активация и инактивация специфических киназ лежат в основе регулирования клеточного цикла. Так, синтез E-циклина снижает скорость перехода клеток млекопитающих из фазы G1 в S-фазу, а циклин E-CDK2 накапливается во время поздней фазы G<sub>1</sub>. В S-фазе E-циклин быстро исчезает из клетки. Репликации ДНК, сегрегации хромосом, деление клеток связаны не столько с изменениями концентрации CDK, сколько с самим циклом CDK, который обеспечивает интеграцию многочисленных экзо- и эндосигналов клетки в соответствующие ответы. Темп клеточного цикла (как положительный, так и отрицательный) может модулироваться различными генными продуктами. Трансформация и опухолеассоциированные процессы являются результатом комбинации доминантных мутаций с усилением функции протоонкогенов и рецессивных мутаций с потерей функций генов-супрессоров опухолей, кодирующих белки, блокирующие прогрессирование клеточного цикла. Функции любого генного продукта могут изменяться онкогенными вирусами [11].

Онкогенные вирусы имеют ряд общих характеристик. Так, для инфицирования восприимчивой клетки достаточно одной вирусной частицы, чтобы вызвать трансформацию. В трансформированной клетке может сохраняться весь или часть вирусного генома. Чаще всего клеточная трансформация сопровождается непрерывной экспрессией специфических вирусных генов. Трансформированные клетки (за исключением некоторых ретровирусов) не секретируют инфекционные вирусные частицы, а трансформирующие белки изменяют пролиферацию клеток ограниченным набором молекулярных механизмов [12].

Клетки, трансформированные онкогенными вирусами, сохраняют вирусную ДНК в своих ядрах. Эти последовательности ДНК соответствуют всему или части инфицированного генома, или провирусной ДНК, синтезированной в клетках, инфицированных ретровирусом. Вирусные последовательности ДНК могут быть интегрированы в клеточный геном или сохраняться автономно как реплицирующие эписомы. Ведущее значение в интеграции вирусной ДНК и в последующем вирусном репродуктивном цикле играет фермент интегразы. Интеграция происходит на разных участках клеточной ДНК, но это не нарушает фиксированный порядок вирусных генов и последовательностей провируса. Интеграция провирусной ДНК в определенном участке клеточного генома способствует индукции опухолеассоциированных процессов нетрансдуцирующими вирусами. В каждой опухолевой клетке в одном и том же участке хромосомы обнаруживаются провирусные последовательности. Интеграция провирусов активирует транскрипцию клеточных онкогенов. Несмотря на то, что интеграция не является обязательным условием распространения любого онкогенного ДНК-вируса, тем не менее она необходима для трансформации клеток аденовирусами

или полиомавирусами. А сама трансформация зависит от вирусных белков, необходимых для персистенции вирусных эписом, непосредственно модулирующих рост и пролиферацию клеток [13].

Идеальными моделями исследований онкогенеза и трансформации стали мышинный полиомавирус (*Polyomavirus muris* или *Mus musculus polyomavirus 1*) и вирус оспы обезьян SV40. Полиомавирусы человека 1 и 2 (ВК и JC соответственно), открытые в 1971 г. индуцируют персистирующие инфекции и могут быть патогенными для иммуносупрессированных лиц. Затем из ткани опухолей пациентов, страдающих карциномой клеток Меркеля, были выявлены восемь типов других полиомавирусов, геном которых близок к организации генома полиомавирусов приматов. Геном полиомавируса клеток Меркеля присутствует в большинстве карцином клеток Меркеля, но не обнаружен в неизмененных тканях или других типах опухолей. Понятно, что интеграция вирусной ДНК предшествовала пролиферации клеток. Кроме того, именно опухолевые клетки синтезируют Т-антиген (антигены). Это отражает то, что продукты гена полиомавирусов клеток Меркеля необходимы для поддержания онкогенного фенотипа трансформированных клеток. Таким образом, установлена выраженная причинно-следственная связь между вирусной инфекцией и развитием карциномы клеток Меркеля. Хотя карцинома клеток Меркеля встречается редко, заражение полиомавирусом клеток Меркеля широко распространено. Вирус обнаруживается на коже примерно у 80 % людей. Невысокая частота индукции опухолеассоциированных процессов в этом случае связана с формированием иммуносупрессии вследствие самых различных причин. Кроме того, трансформация и онкогенез зависят от редких реакций интеграции, поддерживающих кодирующие последовательности вирусных трансформирующих белков — LT, sT [14–15].

В настоящее время генетическими методами установлены трансформирующие гены онкогенных вирусов, характеристика вирусных генов, присутствующих и экспрессируемых трансформированными клеточными линиями, а также анализ трансформирующей активности вирусных фрагментов ДНК, вводимых в клетки. Это позволило выявить спонтанную делецию вирусного генома. Такие мутанты не могли трансформировать зараженные клетки, но сохраняли способность размножаться. Эти особенности мутантов показали, что клеточная трансформация и размножение вирусов являются различными процессами [16].

Выявленные делеции у мутантов позволили получить образец нуклеиновой кислоты, специфичной для v-онкогена — v-src. Было установлено, что v-src гибридизуется с клеточной ДНК, тем самым подтверждая, что v-онкогены имеют клеточное, а не вирусное происхождение. Это важнейшее открытие показало, что такие клеточные гены могут стать онкогенами, хотя подобные изменения происходят очень редко. Большинство трансдуцирующих ретровирусов в своих геномах имеют один

v-онкоген, однако некоторые, в частности вирус птичьего эритробластоза *ES4*, имеют два онкогена — *erbA*, *erbB*. В таких случаях один онкоген индуцирует трансформацию, а второй ускоряет этот процесс. Клеточные онкогены могут вмешиваться в пути передачи сигналов на различных стадиях, что в конечном итоге приводит к дисрегуляции прогрессирования клеточного цикла [17].

Для процессов трансформации клеток необходимо взаимодействие вирусных белков E1A с супрессорами опухолей: RB, гистонацетилтрансферазой p300/CBP и ингибиторами циклин-зависимой киназы p27 и p21. Белковые замены E1A, ухудшающие эти взаимодействия, снижают или прекращают трансформирующую активность. Белок E6 вирусов папилломы человека 16-го или 18-го типов также взаимодействует с p300/CBP и супрессором опухолей белком p53, а также с белками, содержащими домен PDZ (общий структурный домен обнаружен в сигнальных белках бактерий, дрожжей, растений, вирусов и животных. Название объединяет первые буквы трех белков — постсинаптический белок плотности (PSD95), супрессор опухолей большого диска дрозофилы (Dlg1) и белок *zonula occludens-1* (*zo-1*)). Домен PDZ вовлечен в активацию сигнальных путей трансдукции, способствующих росту клеток и ингибирующих апоптоз. Кроме того, белок E6 связывается с транскрипционными регуляторами c-MYC и NFX1-91 для стимуляции транскрипции гена, кодирующего белковый компонент теломеразы. Эти взаимодействия были вовлечены в увеличение секреции теломеразы клетками, синтезирующими белок E6. Кроме p53 и NFX1-91 в процессы активации вовлечены клеточная убиквитин-лигаза E6-AP, а также другие клеточные белки, нацеленные на протеасомальную деградацию. Деградация PDZ-домен-содержащих белков также индуцируется вирусным белком E6 [18].

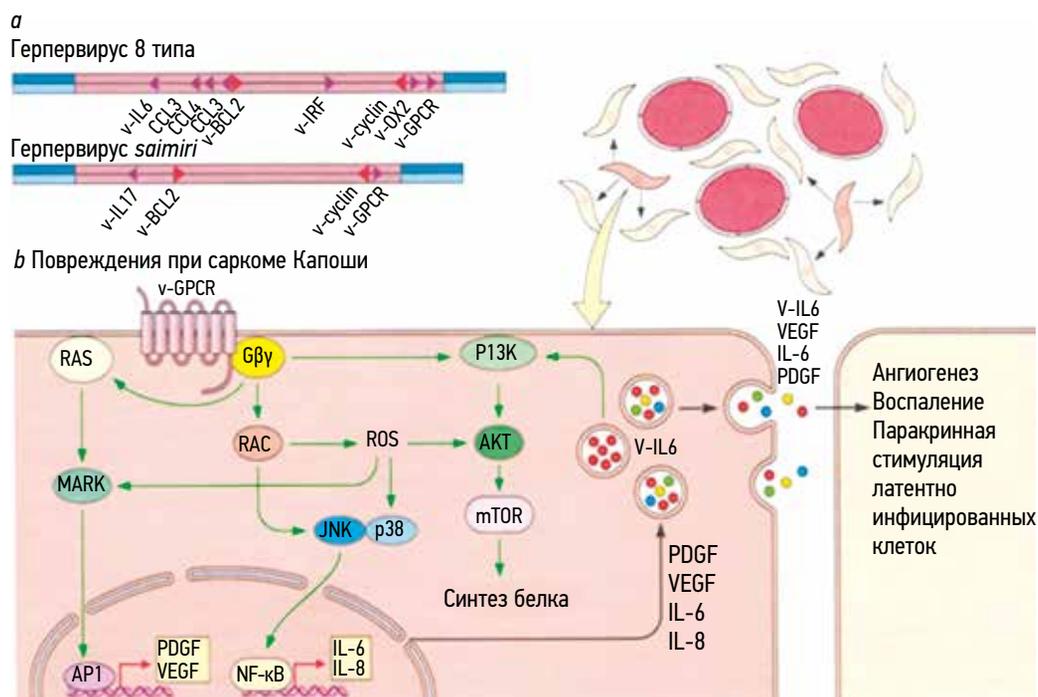
Вирус-трансформирующие белки обладают разнообразными свойствами, способствующими как изменению последовательностей первичных аминокислот, так и развитию различных вариантов биохимической активности. Они различаются по количеству и характеру сигнальных путей, которые они изменяют. Несмотря на такие вариации, эти вирусные белки индуцируют непрерывную пролиферацию клеток и способствуют формированию окончательного варианта трансформации. Они приводят к постоянной активации трансдукции каскадов клеточных сигналов, индуцирующих пролиферацию клеточного цикла, или к нарушению путей, регулирующих или сдерживающих этот процесс. Белок v-src был первым идентифицированным трансформирующим белком, обладающим функцией протеинтирозинкиназы. Изучение свойств этого белка привело к идентификации большого количества других белков с аналогичной ферментативной активностью и особой ролью в клеточной сигнализации [19].

Домен SH4 различных вирус-трансформирующих белков содержит сайт для миристиновой кислоты,

закрепляющей белок в клеточной мембране. Домены SH2 и SH3 опосредуют белково-белковые взаимодействия, связывая фосфотирозинсодержащие и богатые пролином последовательности, участвуя таким образом в сигнальных трансдукционных путях и фосфорилируя белок Y527. Трансдуцированные онкогены — гомологи клеточных генов кодируют компоненты сигнальной трансдукции. Так, геном вируса герпеса человека (ВГЧ) 8-го типа содержит гомологи различных клеточных генов. Вирусный геном кодирует белки, необходимые для репродукции и сборки вирусных частиц. Гомологи клеточных генов находятся между основными генными блоками. Одни связаны с клеточными хемокинами (v-IL-6, v-IL-17, CCL-3, 4), хемокиновыми рецепторами (v-GPCR) — другие с сигнальными молекулами (интерферон-чувствительным белком (interferon-responsive protein — v-IRF), трансмембранным белком семейства N-CAM, участвующим в межклеточной сигнализации v-OX2). v-IL-6, v-IRF блокируют эффекты интерферона. Вирусные гены, ассоциированные с клеточными генами, кодируют белки (v-cyclin, v-BCL-2), регулирующие пролиферацию клеток и апоптоз. Инфицированные клетки ВПГ 8-го типа секретируют v-GPCR, v-IL-6. Продукция инфицированными клетками v-FLIP способствует их выживанию и латентному течению инфекции, а секреция v-ciclin — пролиферации. Литическое течение инфекции сопровождается цитотоксическими эффектами, поэтому была предложена паракринная модель онкогенеза (рис. 3).

В этой модели v-GPCR, секретируемый инфицированными клетками, запускает передачу сигналов через RAS ( $\beta$  и  $\gamma$  субъединицы тримерного G-белка — G $\beta\gamma$ ), через MAPK, PI3K и N-концевую киназу (N-terminal kinase). Это стимулирует экспрессию клеточных генов, кодирующих интерлейкины (IL-6, 8), васкулоэндотелиальный фактор роста (Vascular endothelial growth factor — VEGF), тромбоцитарный фактор роста (Platelet growth factor — PDGF). Передача сигналов через малый G-белок RAC (играют важную регуляторную роль в подвижности и росте клеток. Rac1 экспрессируется различными тканями и стимулирует подвижность клеток. Нарушение регуляции подвижности клеток является одним из основных осложнений при инвазии и метастазировании раковых клеток. Гиперэкспрессия Rac1 V12 у мышей вызывает опухоль, фенотипически неотличимую от саркомы Капоши человека) способствует секреции активных форм кислорода (АФК), которые активируют путь АКТ/mTOR и тем самым способствуют синтезу белка. v-IL-6 совместно с другими вирокинами, которые также секретируют литически инфицированные клетки, воздействуют на соседние клетки (паракринная регуляция) для поддержания пролиферации латентно инфицированных клеток и индуцирования ангиогенеза. Эта модель встречается у лиц, страдающих саркомой Капоши [20–21].

Большинство опухолей, индуцированных нетрансдуцирующими ретровирусами, возникает в результате



**Рис. 3.** Модель паракринного онкогенеза, вызванного продуктами гена ВГЧ 8-го типа (по J. Flint, Vincent R. Racaniello, G. Rall, Th. Hatzoocannon, 2020)

**Fig. 3.** A model of paracrine oncogenesis caused by products of type 8 HCV gene (according to J. Flint, Vincent R. Racaniello, G. Rall, Th. Hatzoocannon, 2020)

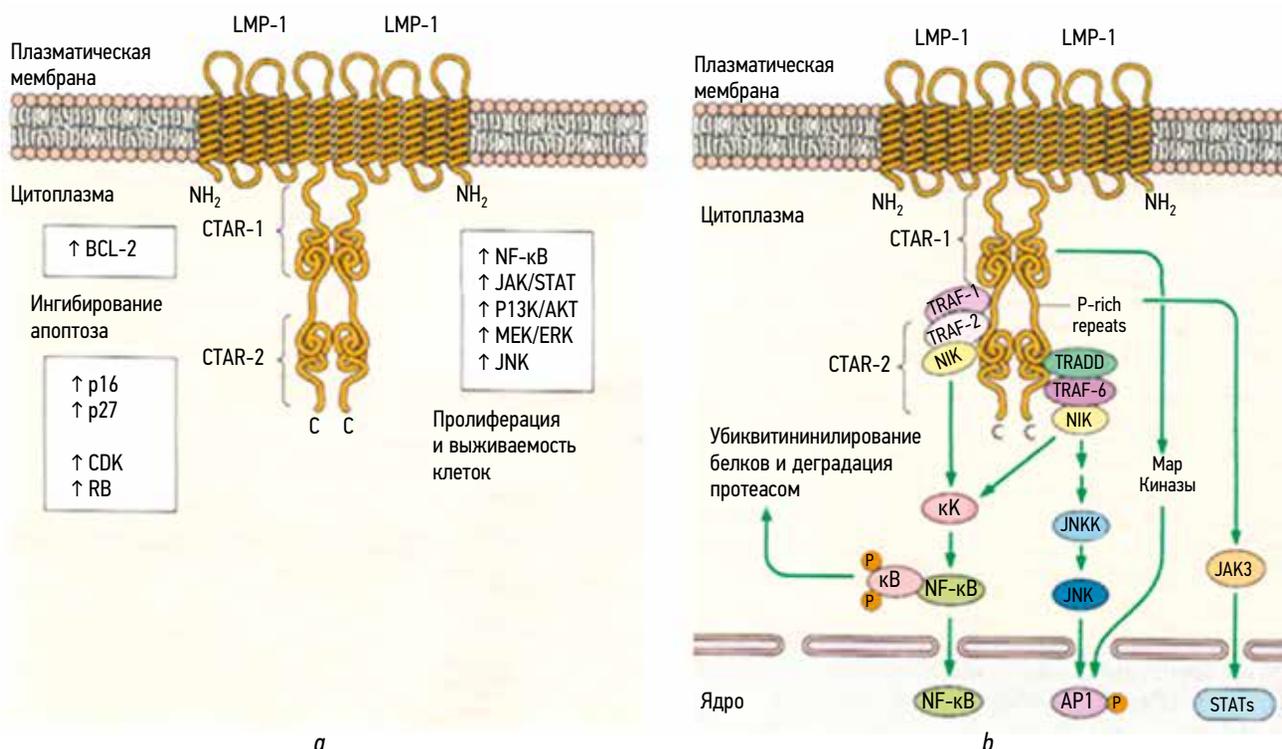
повышенной транскрипции клеточных генов (*тис*), расположенных в непосредственной близости от интегрированных провирусов. Этот механизм онкогенеза получил название «инсерционная активация протоонкогенов» (потенциальных онкогенов), или «вставочный канцерогенез» — разновидность перестройки хромосом, когда какой-либо ген может встраиваться в геном клетки и усиливать активность близлежащих протоонкогенов. Инсерционные гены называют еще генами-энхансерами. Их носителями являются рибонуклеинокислотные (РНК) ретровирусы, в то время как ДНК-вирусы способны вызывать клеточную трансформацию преимущественно посредством блокады генов-супрессоров [22].

Изучение вирусов птиц, выделенных из саркомы Руса, позволило оценить основные механизмы процессов вставочной активации. Как правило, эти вирусы не несут онкоген, но у молодых кур могут индуцировать В-клеточные лимфомы, возникающие в сумке Фабрициуса. Анализ участков интеграции провирусной ДНК и генных продуктов, образующихся в этих опухолях, позволил выделить два типа инсерционной активации: вставку промотора и введение энхансера (усилителя). Промоторная вставка приводит к образованию химерной РНК. При энхансерной вставке вирусные и клеточные транскрипты не сливаются. Активация клеточного гена опосредована вирусными энхансерами, которые усиливают транскрипцию клеточного промотора [23].

Вирусы за счет белков сигнальной трансдукции влияют на рост и пролиферацию инфицированных клеток.

Они осуществляют эти процессы различными механизмами (рис. 4).

Так, геномы некоторых вирусов кодируют мембранные белки, инициирующие сигнальную трансдукцию. Наиболее известным является латентный мембранный белок 1 вируса Эпштейна — Барр (latent membrane protein 1 — LMP-1). LMP-1 является одним из основных генных продуктов необходимых для увеличения продолжительности жизни В-лимфоцитов и синтезируется большинством клеток опухолей с вирусной этиологией. LMP-1 является интегральным белком плазматической мембраны, функционирует как конститутивно активный рецептор и облегчает переход от латентного течения инфекции к литическому. При отсутствии лиганда LMP-1 олигомеризуется и активирует белки, контролирующие пролиферацию и выживание клеток. Цитоплазматический С-концевой домен LMP-1 содержит три сегмента, участвующих в активации сигнализации (С-terminal activation regions — STAR) 1 и 2, и промежуточные повторы, богатые пролином. Несколько белков, ассоциированных с рецепторами фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor receptor-associated protein family — TRAFs), связываются с STAR-1, что приводит к активации NF-κB-индуцирующей киназы (NF-κB-inducing kinase — NIK и IκK (Iκ-киназа) и, в конечном счете, NF-κB. Домен STAR-2 LMP-1 также индуцирует активацию NF-κB через ассоциацию с белком домена смерти, связанного с рецептором фактора некроза опухоли 1-го типа (tumor necrosis factor receptor type 1-associated



**Рис. 4.** Конститутивная активация клеточной мембраны белком 1 вируса Эпштейна — Барр: *a* — краткое описание транскрипционных и других регуляторов, которые стимулируются или подавляются передачей сигналов от LMP-1; *b* — LMP-1 олигомеризуется в отсутствие лиганда. При локализации на плазматической мембране С-концевой сегмент LMP-1, с которым связываются клеточные белки, активирует клеточные транскрипционные регуляторы и увеличивает продолжительность жизни В-клеток. Длинный цитоплазматический С-концевой домен вирусного белка участвует в активации сигнализации (STAR) 1 и 2. Как показано, несколько членов семейства белков, ассоциированных с рецепторами фактора некроза опухоли (TRAF), связываются с STAR-1, что приводит к активации протеинкиназы NIK (NF-κB-индуцирующая киназа) и IκK (Iκ-киназа) и, в конечном счете, NF-κB. Домен STAR-2 LMP-1 также индуцирует активацию NF-κB через ассоциацию с TRADD и TRAF-6. Он также отвечает за активацию AP-1 через путь JUN N-концевой киназы (JNK). Кроме того, TRAF-связывающий домен STAR-1 индуцирует активацию каскада киназы MAP, в то время как богатая пролином область необходима для активации JAK3 и STATs. Эти реакции на LMP-1 необходимы для трансформации фибробластов крыс (по J. Flint, Vincent R. Racaniello, G. Rall, Th. Hatzoocannon, 2020)

**Fig. 4.** Constitutive activation of the cell membrane by Epstein-Barr virus protein 1: *a* — Summary of transcriptional and other regulators that are stimulated or repressed by signaling from LMP-1; *b* — LMP-1, which possesses six membrane-spanning segments but no large extracellular domain, oligomerizes in the absence of ligand, a property represented by the LMP-1 dimer depicted. When localized to the plasma membrane, the C-terminal segment of LMP-1 to which cellular proteins bind is sufficient for both activation of cellular transcriptional regulators and immortalization of B cells. The long cytoplasmic C-terminal domain of the viral protein contains three segments implicated in the activation of signaling, designated C-terminal activation regions (CTARs) 1 and 2, and the intervening proline-rich repeats. As shown, multiple members of the tumor necrosis factor receptor-associated protein family (TRAFs) bind to STAR-1, leading to activation of the protein kinase NIK (NF-κB-inducing kinase) and IκK (Iκ-kinase), and ultimately of NF-κB. The CTAR-2 domain of LMP-1 further induced activation of NF-κB via association with TRADD and TRAF-6. Moreover, it is responsible for the activation of AP-1 via the JUN N-terminal kinase pathway. Additionally, the TRAF-binding domain of STAR-1 induces the activation of the MAP kinase cascade, whereas the proline-rich repeat region is crucial for the activation of JAK3 and STATs. These responses to LMP-1 are required for the transformation of rat fibroblasts. (according to J. Flint, Vincent R. Racaniello, G. Rall, Th. Hatzoocannon, 2020)

death domain protein — TRADD) и фактором 6, ассоциированным с рецептором фактора некроза опухолей (TNF receptor-associated factor 6 — TRAF-6). Он также отвечает за активацию AP-1 через путь JUN N-концевой киназы (JNK). Кроме того, TRAF-связывающий домен STAR-1 индуцирует каскадную активацию киназы MAP, в то время как область повторов, богатая пролином, необходима для активации JAK3 и STATs. Эти реакции на LMP-1 необходимы для трансформации фибробластов крыс. Таким образом, LMP-1 индуцирует высвобождение NF-κB из ассоциации с цитоплазматическими ингибиторами несколькими механизмами, а также активирует

второй транскрипционный регулятор AP-1 и передачу сигналов через фосфоинозитид-киназу (phosphoinositide 3-kinases — PI3Ks) и протеинкиназу АКТ. С активацией этих путей связана повышенная экспрессия большинства клеточных генов, которая есть в клетках, секретирующих LMP-1 и изменения свойств этих клеток. С этими изменениями связано увеличение секреции адгезионных молекул и активация пролиферации клеток. Надо учитывать то, что LMP-1 синтезируется не во всех клетках опухолей, связанных с вирусом Эпштейна — Барр. Однако на эти клетки будет оказывать влияние LMP-1, секретируемый в экзосомах, которые образуются в эндосо-

мальном компартменте большинства эукариотических клеток [24–26].

Вирусы семейств *Polyomaviridae*, *Herpesviridae* кодируют белки, постоянно активирующие пути сигнальной трансдукции в результате связывания с тирозинкиназами семейства SRC. Этот механизм впервые был выявлен при исследовании полиомавирусного белка — mT. Этот белок обладает способностью трансформировать клеточные линии грызунов и индуцировать образование эндотелиом у трансгенных животных. N-концевая последовательность mT, присутствующая в sT, связывается с белковой фосфатазой 2A (protein phosphatase 2A — PP2A) в цитоплазме, что необходимо для последующей ассоциации с c-SRC в эндоплазматическом ретикулуме. Когда эта киназа связана с mT, ее каталитическая активность уменьшается. Несмотря на активацию киназ семейства c-SRC, mT-трансформированные клетки не содержат повышенных уровней фосфотиозина. Вероятно, что фосфорилирование специфических остатков тирозина mT активированной c-SRC обеспечивает некоторым клеточным белкам, содержащим домены распознавания, возможность связаться с mT. Это приводит к тому, что сигнальные белки запускают трансдукцию путем активирования RAS и MAP-киназы. Следовательно, mT обходит нормальный механизм, с помощью которого регулируется киназная активность c-SRC, а также служит вирус-специфическим адаптером, объединяющим белки, которые в норме не задействованы, для трансдукции клеточных сигналов. Во всех случаях замены, нарушающие связывание клеточного белка с mT, ухудшают трансформирующую активность вирусного белка [27–28].

Вирус Эпштейна — Барр способствует развитию нескольких видов рака В-лимфоцитов и эпителиальных клеток. Вирусный геном присутствует во всех таких опухолях, имеющих моноклональное происхождение, однако экспрессия гена, кодирующего трансформирующий белок LMP-1, изменчива и редко обнаруживается в образцах опухолей. LMP-1 секретируется внеклеточными везикулами — экзосомами. Экзосомы являются уникальными структурами, которые вовлечены в процессы презентации антигена, супрессии ИО, связи между нейронами, а также в процессы трансформации и опухолевого генеза. Экзосомы могут переносить не только многочисленные растворимые и мембранные белки, но и матричную, а также малую интерферирующую РНК из одной клетки в другую. Все это свидетельствует об участии экзосом в опухолеассоциированных процессах [29–30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение иммунопатогенеза вирусных инфекций внесло огромный вклад в понимание особенностей молекулярных механизмов онкогенеза. В онкогенезе задействованы различные белковые молекулы, сигнальные пути, участвующие в активации и трансформации клеток. Так, значимый вклад

в сохранение физиологических параметров клеток вносят теломеры и теломеразы. Свойства, морфология трансформированных клеток выражено отличаются от нормальных, что может свидетельствовать о критических изменениях. Трансформация начинается с секреции факторов роста. Индуцирующие пролиферацию клеток митогенные и стимулирующие рост сигналы приводят к метаболическим изменениям, необходимым для стимулирования и поддержания роста клеток. Итоги трансформации во многом зависят от регуляции клеточного цикла, который обеспечивается сложными регуляторными механизмами. Идентификация онкогенов, позволила установить их роль в инактивации продуктов генов-супрессоров опухолей. Онкогенным вирусам присущи общие характеристики, что позволило выявить молекулярные особенности иммунопатогенеза опухолеассоциированных процессов. В первую очередь это связано с особенностями нахождения вирусной генетической информации в трансформированных клетках. Так, вирусные последовательности могут быть интегрированы в геном или сохраняться автономно. Поэтому важное значение имеет идентификация изменений и свойств клеток после вирусной трансформации генов, которые являются результатом рекомбинации между вирусными и клеточными нуклеиновыми кислотами. Активность процессов трансформации, вызванных онкогенными вирусами, коррелирует с связыванием со специфическими клеточными белками. Открытие того, что трансформирующий v-SRC-белок, а также большое количество родственных ему белков обладают активностью протеинтирозинкиназ, показало, что фосфорилирование клеточных белков имеет решающее значение в онкогенезе. Индуцировать опухолеассоциированные процессы могут и нетрансдуцирующие вирусы механизмами инсерсионной активации в результате повышенной транскрипции клеточных генов, расположенных в непосредственной близости от интегрированных провирусов. Некоторые вирусы способны изменять рост и пролиферацию инфицированных клеток белками вирусной сигнальной трансдукции, которые, как оказалось, практически не связаны с клеточными белками.

Таким образом, среди огромного количества механизмов, контролирующих пролиферацию клеток, можно выделить два основных. Вирусная трансформация может быть результатом конститутивной активации каскадов трансдукции сигналов либо нарушения путей, негативно регулирующих прогрессирование клеточного цикла. В обоих случаях имеет место нарушение тонко настроенных механизмов, с которыми связано увеличение клеток в размерах, массе, их выживание, дублирование своей ДНК и деление клетки только при благоприятных внешних и внутренних условиях.

К сожалению, наше понимание вирусного онкогенеза по-прежнему остается неполным. Поэтому для понимания сложного процесса онкогенеза предстоит еще более глубокая оценка дополнительных параметров, которые связаны с реакцией хозяина на трансформируемые клетки.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Griffin D.E. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity // *Viruses*. 2016. Vol. 10, No. 8. P. 282–291. DOI: 10.3390/v8100282
2. Katze M.G., Korh M.J., Law G.L., et al. *Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology*. San Diego, CA: Academic Press, 2016. 422 p.
3. Stecca B., Rovida E. Impact of ERK5 on the Hallmarks of Cancer // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, No. 6. ID 1426. DOI: 10.3390/ijms20061426
4. Guo Y.-J., Pan W.-W., Liu S.-B., et al. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis // *Exp Ther Med*. 2020. Vol. 19, No. 3. P. 1997–2007. DOI: 10.3892/etm.2020.8454
5. Lee H.-J., Kim M.-Y., Park H.-S. Phosphorylation-dependent regulation of Notch1 signaling: the fulcrum of Notch1 signaling // *BMB Rep*. 2015. Vol. 48, No. 8. P. 431–437. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.8.107
6. Luo L.Y., Hahn W.C. Oncogenic Signaling Adaptor Proteins // *J Genet Genomics*. 2015. Vol. 42, No. 10. P. 521–529. DOI: 10.1016/j.jgg.2015.09.001
7. Gong B.-L., Mao R.-Q., Xiao Y., et al. Improvement of enzyme activity and soluble expression of an alkaline protease isolated from oil-polluted mud flat metagenome by random mutagenesis // *Enzyme Microb Technol*. 2017. Vol. 106. P. 97–105. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2017.06.015
8. MacDonald B.T., He X. Frizzled and LRP5/6 Receptors for Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012. Vol. 12, No. 4. P. 1–23. DOI: 10.1101/cshperspect.a007880
9. Burrell C., Howard C., Murphy F. Fenner and White's Medical Virology, 5th ed. San Diego, CA: Academic Press, 2016. 454 p.
10. Mok Y.K., Swaminathan K., Zeeshan N. Engineering of serine protease for improved thermostability and catalytic activity using rational design // *Int. J. Biol. Macromol*. 2019. Vol. 126. P. 229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.218
11. Ashraf N.M., Krishnagopal A., Hussain A., et al. Engineering of serine protease for improved thermo stability and catalytic activity using rational design // *Int J Biol Macromol*. 2019. Vol. 126. P. 229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.18
12. Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses // *Cell Host Microbe*. 2017. Vol. 22. P. 176–184. DOI: 10.1016/j.chom.2017.07.012
13. Lee S., Liu H., Wilen C.B., et al. A secreted viral non-structural protein deters intestinal norovirus pathogenesis // *Cell Host Microbe*. 2019. Vol. 25, No. 6. P. 845–857.E5. DOI: 10.1016/j.chom.2019.04.005845–857
14. Thapa R.J., Ingram J.P., Ragan K.B., et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 20, No. 5. P. 674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
15. Ahmad L., Mostowy S., Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease // *Front Cell Dev Biol*. 2018. Vol. 6. ID 155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
16. Yang L., Shi P., Zhao G., et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy // *Signal Transduct Target Ther*. 2020. Vol. 5. ID 8. DOI: 10.1038/s41392-020-0110-5
17. Tubita A., Lombardi Z., Tusa I., et al. Beyond Kinase Activity: ERK5 Nucleo-cytoplasmic shuttling as a novel target for anticancer therapy // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, No. 3. ID 938. DOI: 10.3390/ijms21030938
18. Xu X., Zhang M., Xu F., Jiang S. Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities // *Mol Cancer*. 2020. Vol. 19. ID 165. DOI: 10.1186/s12943-020-01276-5
19. Wang B., Li X., Liu L., Wang M.  $\beta$ -Catenin: oncogenic role and therapeutic target in cervical cancer // *Biol Res*. 2020. Vol. 53. ID 33. DOI: 10.1186/s40659-020-00301-7
20. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function // *Immunity*. 2019. Vol. 50, No. 1. P. 37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
21. Takata M.A., Gonçalves-Carneiro D., Zang T.M., et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA // *Nature*. 2017. Vol. 550, No. 7674. P. 124–127. DOI: 10.1038/nature24039
22. Nash A., Dalziel R., Fitzgerald J. Mims' Pathogenesis of Infectious Disease, 6th ed. San Diego, CA: Academic Press, 2015. 348 p.
23. Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., e Sousa C.R. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals // *EMBO J*. 2019. Vol. 38, No. 8. ID e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
24. Ma Z., Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 19, No. 2. P. 150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010
25. Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., Cristea I.M. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIF16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression // *Mol Cell Proteomics*. 2015. Vol. 14, No. 9. P. 2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
26. van Gent M., Braem S.G.E., de Jong A., et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling // *PLoS Pathog*. 2014. Vol. 10, No. 2. ID e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960
27. Hemann E.A., Green R., Turnbull J.B., et al. Interferon- $\lambda$  modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity ion with influenza A virus // *Nat Immunol*. 2019. Vol. 20. P. 1035–1045. DOI:10.1038/s41590-019-0408-z
28. Hadjidj R., Badis A., Mechri S., et al. Purification, biochemical, and molecular characterization of novel protease from *Bacillus licheniformis* strain K7A // *Int J Biol Macromol*. 2018. Vol. 114. P. 1033–1048. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.167
29. Behzadi P., Garcia-Perdomo H.A., Karpiński T.M. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology // *J Immunol Res*. 2021. Vol. 2021. ID 9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
30. Jeong Y.J., Baek S.C., Kim H. Cloning and characterization of a novel intracellular serine protease (IspK) from *Bacillus megaterium* with a potential additive for detergents // *Int J Biol Macromol*. 2018. Vol. 108. P. 808–816. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.173

## REFERENCES

1. Griffin DE. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses*. 2016;10(8):282–291. DOI: 10.3390/v8100282
2. Katze MG, Korh MJ, Law GL, et al. *Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology*. San Diego, CA: Academic Press; 2016. 422 p.
3. Stecca B, Rovida E. Impact of ERK5 on the Hallmarks of Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1426. DOI: 10.3390/ijms20061426

4. Guo Y-J, Pan W-W, Liu S-B, et al. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):1997–2007. DOI: 10.3892/etm.2020.8454
5. Lee H-J, Kim M-Y, Park H-S. Phosphorylation-dependent regulation of Notch1 signaling: the fulcrum of Notch1 signaling. *BMB Rep*. 2015;48(8):431–437. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.8.107
6. Luo LY, Hahn WC. Oncogenic Signaling Adaptor Proteins. *J Genet Genomics*. 2015;42(10):521–529. DOI: 10.1016/j.jgg.2015.09.001
7. Gong B-L, Mao R-Q, Xiao Y, et al. Improvement of enzyme activity and soluble expression of an alkaline protease isolated from oil-polluted mud flat metagenome by random mutagenesis. *Enzyme Microb Technol*. 2017;106:97–105. DOI: 10.1016/j.enzmictec.2017.06.015
8. MacDonald BT, He X. Frizzled and LRP5/6 Receptors for Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;12(4):1–23. DOI: 10.1101/cshperspect.a007880
9. Burrell C, Howard C, Murphy F. *Fenner and White's Medical Virology, 5th ed.* San Diego, CA: Academic Press, 2016. 454 p.
10. Mok YK, Swaminathan K, Zeeshan N. Engineering of serine protease for improved thermostability and catalytic activity using rational design. *Int. J. Biol. Macromol*. 2019;(26):229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.218
11. Ashraf NM, Krishnagopal A, Hussain A, et al. Engineering of serine protease for improved thermo stability and catalytic activity using rational design. *Int J Biol Macromol*. 2019;126:229–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.18
12. Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host Microbe*. 2017;22:176–184. DOI: 10.1016/j.chom.2017.07.012
13. Lee S, Liu H, Wilen CB, et al. A secreted viral nonstructural protein deters intestinal norovirus pathogenesis. *Cell Host Microbe*. 2019;25(6):845–857.E5. DOI: 10.1016/j.chom.2019.04.005845–857
14. Thapa RJ, Ingram JP, Ragan KB, et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death. *Cell Host Microbe*. 2016;20(5):674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
15. Ahmad L, Mostowy S, Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
16. Yang L, Shi P, Zhao G, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:8. DOI: 10.1038/s41392-020-0110-5
17. Tubita A, Lombardi Z, Tusa I, et al. Beyond Kinase Activity: ERK5 Nucleo-cytoplasmic shuttling as a novel target for anticancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):938. DOI: 10.3390/ijms21030938
18. Xu X, Zhang M, Xu F, Jiang S. Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities. *Mol Cancer*. 2020;19:165. DOI: 10.1186/s12943-020-01276-5
19. Wang B, Li X, Liu L, Wang M.  $\beta$ -Catenin: oncogenic role and therapeutic target in cervical cancer. *Biol Res*. 2020;53:33. DOI: 10.1186/s40659-020-00301-7
20. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity*. 2019;50(1):37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
21. Takata MA, Gonçalves-Carneiro D, Zang TM, et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA. *Nature*. 2017;550(7674):124–127. DOI: 10.1038/nature24039
22. Nash A, Dalziel R, Fitzgerald J. *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease, 6th ed.* San Diego, CA: Academic Press, 2015. 348 p.
23. Maillard PV, van der Veen AG, Poirier EZ, e Sousa C.R. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J*. 2019;38(8):e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
24. Ma Z, Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010
25. Diner BA, Lum KK, Javitt A, Cristea IM. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIF16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14(9):2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
26. van Gent M, Braem SGE, de Jong A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling. *PLoS Pathog*. 2014;10(2):e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960
27. Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Interferon- $\lambda$  modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity ion with influenza A virus. *Nat Immunol*. 2019;20:1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
28. Hadjidj R, Badis A, Mechri S, et al. Purification, biochemical, and molecular characterization of novel protease from *Bacillus licheniformis* strain K7A. *Int J Biol Macromol*. 2018;114:1033–1048. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.167
29. Behzadi P, Garcia-Perdomo HA, Karpiński TM. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology. *J Immunol Res*. 2021;2021:9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
30. Jeong YJ, Baek SC, Kim H. Cloning and characterization of a novel intracellular serine protease (IspK) from *Bacillus megaterium* with a potential additive for detergents. *Int J Biol Macromol*. 2018;108:808–816. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.173

## ОБ АВТОРАХ

\*Александр Витальевич Москалев, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3403-3850>; eLibrary SPIN: 8227-2647; e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Борис Юрьевич Гумилевский, д-р мед. наук, профессор; Scopus Author ID: 6602391269; Researcher ID: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

Василий Яковлевич Апчел, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7658-4856>; Scopus Author ID: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Василий Николаевич Цыган, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>; eLibrary SPIN: 7215-6206

## AUTHORS INFO

\*Alexander V. Moskalev, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3403-3850>; eLibrary SPIN: 8227-2647; e-mail: alexmav195223@yandex.ru

Boris Yu. Gumilevsky, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; Scopus Author ID: 6602391269; Researcher ID: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

Vasiliy Ya. Apchel, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7658-4856>; Scopus Author ID: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Vasiliy N. Tsygan, MD, Dr. Sci. (Med.), professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>; eLibrary SPIN: 7215-6206

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author