

АПОПТОЗ И ВИРУСЫ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

БОРОВАЯ Т. Г.¹, НАРОВЛЯНСКИЙ А. Н.²

APOPTOSIS AND HERPES SIMPLEX VIRUSES

BOROVAYA T.G., NAROVLYANSKY A.N.

ФГБУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ (¹лаборатория анатомии микроорганизмов, ²лаборатория физиологической иммунологии).

В совместной эволюции с эукариотами вирусы приобрели способность модулировать различные биомеханизмы клеток, включая апоптоз. Практически все вирусы, в том числе возбудители простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2 или HHV-1, HHV-2), синтезируют белковые факторы, которые могут ингибировать апоптоз, обеспечивая условия для репликации вируса в клетке, или (что значительно реже) индуцировать программируемую смерть клетки и распространение вирусов по организму с ее фрагментами [7, 23, 32]. Вектор модуляции апоптоза определяется сложным балансом про- и антиапоптотических отношений между вирусами и клетками. Показано, что практически все ДНК-вирусы экспрессируют антиапоптотические белки, РНК-вирусы такие белки синтезируют крайне редко [40], что связано с высокой скоростью их репликации и отсутствием необходимости в отмене апоптотического сигнала [8]. Для подавления апоптоза клеток ДНК-вирусы используют разные механизмы: малые ДНК-содержащие вирусы (например, папилломы- и аденовирусы) блокируют эффекты клеточного белка p53 – “хранителя” генома, физиологическая функция которого состоит в активации множественных проапоптотических генов в стрессовых ситуациях [64, 73, 79]. Вирусы насекомых, такие как бакуловирус, продуцируют белки, ингибирующие каспазы – специфическое ферментное семейство цистенил-аспарат-протеаз, – ключевое звено в механизме классического апоптоза [16]. Представители герпесвирусов – вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8; HHV-8), провоцирующий развитие саркомы Капоши, и вирус герпеса человека 4-го типа – вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), имеют гены, которые кодируют гомологи клеточных антиапоптотических белков семейства В-клеточной лимфомы (Bcl-2), играющих важную роль в реализации митохондриального пути

апоптоза [15, 19, 72, 75]. Способность влиять на апоптоз инфицированных клеток особенно велика у крупных ДНК-содержащих вирусов, к которым относятся вирусы простого герпеса (ВПГ) [40]. Уже на самых ранних стадиях инфицирования ВПГ [69, 70] выступают триггерами апоптоза и при прогрессировании инфекции блокируют апоптоз, используя соответствующие антиапоптотические белковые факторы, кодируемые их ранними и поздними генами [3, 4, 24, 39].

В основе антиапоптотического эффекта ВПГ лежала гипотеза, согласно которой активатором блока апоптоза является только один вирусный ген, идентифицированный как US3. Однако последующие исследования доказали, что “сценарий” влияния вирусов на апоптоз значительно сложнее. Были идентифицированы другие вирусные гены (и позже – соответствующие им белковые транскрипты), которые действовали как активные блокаторы апоптоза. Так, у ВПГ-1 определены ранние гены ICP27 и ICP4 [3, 4], делеция каждого из которых приводит к репликации дефектных и проапоптотических вирусов. У ВПГ-2 важную антиапоптотическую функцию в инфицированных клетках выполняет ранний ген ICP10PK [31, 60]. За проявление антиапоптотических качеств ВПГ-1 отвечают также его поздние гены – US3, US5, gD, gJ и соответствующие транскрипты (рис. 1). Помимо блока апоптоза, они участвуют в сохранении вируса в клетках нервных узлов и развитии вирусносительства [43, 61, 87, 88]. Отдельные вирусные антиапоптотические белки характеризуются функциональными свойствами протеинкиназ. Так, белок US3, кодируемый одноименным геном ВПГ, функционирует в качестве серин-треониновой киназы, блокирующей апоптоз клетки, вызванный проникновением в нее вируса. Молекулярный механизм этого сложного явления пока неизвестен. Предполагают, что US3-белок взаимодействует с другим белком – продуктом US5 гена, совместно с которым нарушает реализацию смертельной для клетки программы. Показано, что данный тандем белков способен также предотвращать апоптоз, вызванный действием ультрафиолетовых лучей,

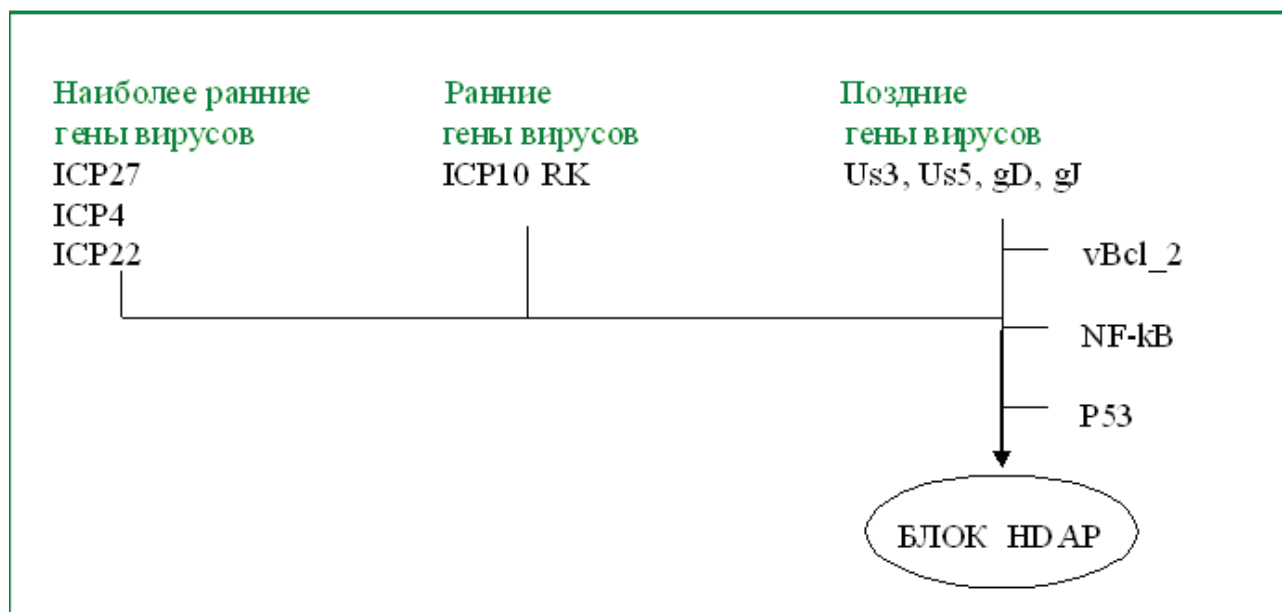


Рис. 1. Примерная схема участия генов вирусов простого герпеса 1- и 2-го типов в блоке внутреннего пути апоптоза (по Nguyen M.L., Blaho J.A., 2009 с изменениями. Объяснения в тексте).

и Fas-зависимую гибель клетки. При этом белок US5 проявляет более выраженную апоптоз-ингибиторную активность по сравнению с US3 [36, 43]. Одиночная делеция поздних генов приводит к генерированию вирусов, которые утрачивают способность влиять на апоптоз (например, ICP27- и ICP4-ноль-вирусы). Вирусы простого герпеса, предотвращая апоптоз, воздействуют на активность определенных проапоптотических представителей Bcl-2-семейства. Так, экспрессия гена US3 ВПГ способствует предотвращению клеточной гибели и, как показали результаты исследований [51, 56], приводит к блоку каспазной активности, искусственно индуцированной суперэкспрессией таких проапоптотических факторов Bcl-2-семейства как Bax, Bcl-2, Bad или Bid (рис. 2). Интересным и важным явилось доказательство аккумуляции Bax в митохондриях при апоптозе, индуцируемом ВПГ (англ.: Herpes simplex dependent apoptosis – HDAP) [6]. Заслуживающим внимания представляется сведение о том, что Bad – другой представитель проапоптотического подсемейства Bcl-2, находится в ВПГ-инфицированных клетках в фосфорилированном (неактивном) состоянии [13], и за это также “ответствен” US3 ген вируса (см. рис. 2). Выявленная способность вируса блокировать активность Bad может служить одним из слагаемых предотвращения HDAP. В других экспериментах, проведенных практически одновременно с выше указанными, продемонстрировано [25, 64], что экзогенная экспрессия членов антиапоптотического подсе-

мейства Bcl-2 блокировала апоптоз, индуцированный ВПГ-инфекцией в клетках линий HEp-2 (клетках рака гортани человека) и U-937 (клетках лимфомы). В U-937-клетках сверхэкспрессия Bcl-2 приводила к увеличению активности репликации ВПГ-2, свидетельствуя о том, что манипуляция с апоптотическими механизмами может влиять на эффективность воспроизводства вируса в определенных типах клеток [74].

Важным представляется открытие способности многих вирусов кодировать белки-гомологи клеточных Bcl-2 белков, обозначаемые в литературе как vBcl-2 белки (рис. 2). Последние могут индуцировать апоптоз (проапоптотические белки) или предотвращать его (антиапоптотические белки), помогая тем самым вирусам завершить свой жизненный цикл в клетке-хозяине [9, 38, 75]. Несмотря на то, что vBcl-2 и клеточные Bcl-2 белки имеют ограниченное число гомологичных последовательностей, их вторичные структуры весьма сходны [18, 19, 23]. Во время первичной инфекции взаимодействие между vBcl-2 и другими белками, участвующими в механизме апоптоза, увеличивает продолжительность жизни клетки-хозяина и приводит к эффективной продукции вирусов и их распространению в организме. Активность вирусных Bcl-2-гомологов, как показали исследователи [71], проявляется на уровне митохондрий и включает предотвращение или, напротив, индукцию так называемой “потери физиологической проницаемости митохондриальной мембраны”, что является ключевым событием в митохондриальном

Белок Us3 вируса простого герпеса переводит Bad клетки-хозяина (проапоптотический фактор семейства Bcl_2) в неактивное фосфорилированное состояние; блокирует каспазную активность, индуцированную в опыте суперэкспрессии проапоптотических факторов Bax, Bcl_2, Bad, Bid семейства Bcl_2

Про- и антиапоптотические вирусные гомологи клеточных белков семейства Bcl_2 (vBcl_2) концентрируются у митохондрий и изменяют физиологическую проницаемость их наружной митохондриальной мембраны – ключевое слагаемое внутреннего (митохондриального) пути апоптоза

Регуляторный протеин ICP0 ВПГ-1 медирует убиквитинирование клеточного белка p53, приводящее к его разрушению

Белок UL12.5 ВПГ-1 локализуется в митохондриях клетки, индуцирует истощение содержания митохондриальной ДНК с последующим изменением физиологических функций этих органелл, включая функцию реализации внутреннего пути апоптоза

Рис. 2. Некоторые аспекты механизма модуляции апоптоза вирусами простого герпеса 1- и 2-го типов (объяснения в тексте).

пути апоптоза. Индукция потери физиологической проницаемости митохондриальной мембраны сопровождается высвобождением цитохрома-С и других проапоптотических сигнальных молекул в цитозоль, что далее приводит к активации каспаз, клеточной гибели и распространению вирусов по организму.

Транскрипционный фактор NF- κ B, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, играет важную роль в воспалении и иммунитете [44], и, как показали результаты многочисленных исследований, его изучение важно с позиции анализа механизма апоптоза клеток, инфици-

рованных вирусами. В неактивной форме NF- κ B связан с ингибиторным белком I κ B и распределен в цитоплазме клетки. После взаимодействия с соответствующим стимулом I κ B фосфорилируется и деградирует, при этом NF- κ B перемещается в ядро [14, 26]. В ядре он индуцирует экспрессию генов, вовлеченных в сохранение клетки как биологической единицы, способствуя пролиферации или развитию воспаления [57, 78]. В целом ряде исследований, проведенных на рубеже XX – XXI-го веков [27, 30, 47, 58], показано, что при ВПГ-1-инфицировании NF- κ B также перемещается в ядро клетки и по времени это совпадает с

блокированием апоптоза. Мутантные проапоптотические ВПГ-1 вирусы такого перемещения NF- κ B в клетках не вызывают [27]. Эти результаты указывают на роль NF- κ B в предотвращении апоптоза при ВПГ-1-инфицировании. Но существует и противоположная точка зрения [76, 77], согласно которой активация NF- κ B не является самостоятельной причиной блока апоптоза. Результаты более поздних исследований [54] все же подтвердили участие NF- κ B в предупреждении апоптоза, установив, что транслокация NF- κ B в ядро HEp-2 клеток обнаруживается не только при инфицировании ВПГ-2, но и ВПГ-1 [29, 83]. Эти исследования подвели черту в дискуссии о роли NF- κ B в регуляции механизма апоптоза при герпес-вирусной инфекции, представив доказательства идентичности участия NF- κ B в блоке апоптоза разными штаммами вирусов простого герпеса. Результаты работы [50] показали, что ВПГ-1 эффективен в блокировании апоптоза HEp-2 клеток, индуцированного Fas-лигандом и циклогексимидом.

Известный универсальный клеточный модулятор апоптоза – белок p53 [42] в здоровых клетках обычно удерживается в низких концентрациях в силу его чрезвычайно быстрого биохимического превращения. Однако в ответ на клеточный стресс p53 стабилизируется и аккумулируется в клетке в форме тетрамеров. Тетрамеры p53 действуют как факторы транскрипции, индуцирующие разные гены, вовлеченные в репарацию ДНК, остановку клеточного цикла и апоптоз. В разных источниках приводятся доказательства прямого эффекта вирусов простого герпеса на уровень p53. Так, в исследованиях *in vitro* регуляторный протеин ICP0 ВПГ-1 являлся промежуточным звеном при убиквитинировании p53 (убиквитинирование белков от англ.: ubiquitous – вездесущий, – ковалентное посттрансляционное присоединение одного или нескольких мономеров убиквитина ферментами убиквитин-лигазами к боковым группам белка-мишени, что может сопровождаться разрушением белковой молекулы) [10]. Однако при ВПГ-1-инфицировании не была обнаружена дестабилизация p53 [11] в фибробластах кожи крайней плоти человека и эпителиальных клетках первичного рака молочной железы, инфицированных ВПГ-1: в этих случаях p53 находился в стабильном фосфорилированном состоянии. Более того, в клетках легкого эмбриона человека, инфицированных дефектным (в плане репликации) мутантом ВПГ, который экспрессировал ICP0, происходила стабилизация p53 [33].

Для увеличения выживаемости и воспроизводства в клетке, помимо блока митохондриального пути апоптоза, многие вирусы выработали механизм повреждения ДНК этих органелл. Ми-

тохондрии млекопитающих содержат небольшой “циркулярный” геном, отвечающий за синтез ферментов окислительного фосфорилирования и митохондриальной РНК [12]. Поскольку митохондрии выполняют функцию источника энергии и играют важную роль в антивирусном иммунитете, вероятно, что происходящее при инфицировании вирусами разрушение митохондриальной ДНК существенно влияет на полноценный иммунный ответ организма [68]. В исследованиях *in vitro* в инфицированных ВПГ-1 клетках млекопитающих индуцируется быстрая деградация митохондриальной ДНК [68]. Один из белков ВПГ-1, а именно, белок UL12.5, локализуется в митохондриях и влияет на содержание митохондриальной ДНК [17, 68]. Так называемый ранний белок Zta вируса Эпштейна-Барр взаимодействует с ДНК-связывающим белком, что приводит к уменьшению содержания митохондриальной ДНК и, следовательно, – к повышению репликации вирусной ДНК [80]. Вирус гепатита С (англ.: Hepatitis C virus – HCV) стимулирует разрушение митохондриальной ДНК в клетке-хозяине, “используя” реактивный кислород или оксид азота [34, 45]. Истощение содержания ДНК в митохондриях гепатоцитов наблюдалось у людей при сочетанном инфицировании вирусом иммунодефицита человека (англ.: human immunodeficiency virus-1 – HIV) и вирусом гепатита С (англ.: hepatitis C virus – HCV) [21]. Воздействие вирусов на митохондрии клеток-хозяев не ограничивается приведенными примерами. Дополнительным важным свойством вирусов является способность изменять внутриклеточное распределение митохондрий “в свою пользу”. Вирусы способны концентрировать митохондрии вблизи мест воспроизводства вирионов для получения необходимой энергии. Такие изменения расположения митохондрий в цитоплазме инфицированных клеток способствует предотвращению высвобождения медиаторов апоптоза. Перемещение митохондрий вирусы осуществляют, используя элементы цитоскелета. Так, X-белок вируса гепатита В (англ.: hepatitis B virus – HBV) вызывает перинуклеарную кластеризацию митохондрий, влияя на транспортные свойства микротрубочек с помощью p38-митоген-активирующей протеинкиназы, которая связана с активностью динеина [37]. Вирус африканской чумы свиней (англ.: african swine fever virus – ASFV) также способен управлять транспортной активностью микротрубочек цитоскелета и увеличивать число митохондрий у мест сборки и выделения из клетки своих вирионов [66]. Белок NS4A вируса гепатита-С (англ.: nonstructural protein 4A) самостоятельно или совместно с другим белком – NS3 (в форме NS3/4A полипротеина) накапливается на мембранах митохондрий гепатоцитов и изме-

няет внутриклеточное расположение этих оргanelл [55]. Одним из признаков HIV-1 инфекции в клетке-хозяине также является кластеризация митохондрий [65].

Стратегия влияния вирусов на митохондрии, помимо блока апоптоза, включает также “захват” вирусами митохондриальных белков клетки-хозяина. Одним из белковых компонентов, участвующих в транспортных процессах между цитозолем и ядром клетки, служит белок p32, ассоциированный с митохондриями. Показано, например, что аденовирусы “захватывают” этот белок при проникновении в клетку и используют его для транспорта своего генома в ядро клетки-хозяина. Таким способом вирусы увеличивают шансы сохраниться в клетке и размножиться.

Что касается влияния на апоптоз других представителей микромира вирусов, то многие из них, как и ВПГ, кодируют гомологи клеточных антиапоптотических белков семейства Bcl-2. Аденовирус человека, например, кодирует белок E1B19K, содержащий BH1 и BH3-домены (подобные Bcl-2-гомологичным доменам в структуре представителей одноименного семейства). С помощью этого белка блокируется TNF- α -сигнал клеточной смерти путем ингибирования формы Bax, прерывающей каскад превращений каспазы-8 и каспазы-9 [59, 62]. Герпесвирус саймири (Rhadinovirus; saimiriine herpesvirus 2 – SaHV-2) имеет Bcl-2-гомолог (vBcl-2), содержит BH3 и BH4-подобные домены и при взаимодействии с Bax стабилизируют проницаемость митохондриальных мембран, предотвращая клеточную смерть [22]. Белковый фактор E4 ORF, принадлежащий вирусу герпеса лошадей 3-его типа (ВГЛ-3), имеет BH1 и BH2-гомологичные домены [46], взаимодействующие с Bax и отвечающие за антиапоптотическую активность этого типа вируса [84].

Несмотря на потенциальную способность вирусов блокировать апоптоз, клетки, в свою очередь, “наделены природным свойством чувствовать вирусы и принимать все возможные меры для ограничения их репликации и распространения”. Существуют разные способы клеточной антивирусной защиты, включая синтез цитокинов и так называемый суицидальный ответ, или апоптоз. Вирусы простого герпеса наиболее хорошо известны как этиологические факторы herpes labialis и herpes genitalis [1, 2], течение и последствия которых не представляются опасными для жизни. Однако, если соответствующие вирусы поражают ткани других органов (глаза, мозга), то возникают гораздо более серьезные последствия и исходы вплоть до слепоты, тяжелейших форм энцефалита и даже гибели организма. Исследования, проведенные на животных и человеке, привели к заключению о важной роли феномена апоптоза в

патогенезе самых разнообразных и, прежде всего, – наиболее опасных вирусных инфекций. Так, клетки со специфическими морфологическими признаками апоптоза обнаружены у животных в моделях кератита, спровоцированного ВПГ [48, 63, 81]. При этом количество апоптозно измененных клеток, практически всегда обратно коррелировало со степенью тяжести течения кератита [49, 86]. Эти результаты указывают на апоптоз как активный защитный механизм клеток, инфицированных вирусами. Апоптоз является “обязательным признаком” и герпетического энцефалита (herpes simplex encephalitis) [20, 60, 67], однако в отличие от вирусного кератита в этом случае существует прямая положительная корреляция между тяжестью заболевания и степенью активности апоптоза [67]. Вероятно, что множественный апоптоз, происходящий при тяжелом течении энцефалита, способствует усилению вирулентности вируса и служит некой “биологической платформой” для распространения возбудителя по организму. Важная самостоятельная роль в проблеме “апоптоз – вирусы” принадлежит активации вирусами программы самоуничтожения иммунокомпетентных клеток. Это составляет не только основу для тяжелого течения инфекции, но и способствует сохранению вируса в организме с последующей хронизацией инфекционного процесса или формированием носительства.

В последние годы была получена новая информация о механизме апоптоза клеток, инфицированных ВПГ, – одним из наиболее распространенных представителей вирусов в природе [28]. Результаты множественных независимых исследований позволили установить, что апоптоз, индуцируемый ВПГ, является каспаза-зависимым [3, 6, 25, 39, 41, 85]. Показано, что применение малых пептидов из разряда панкаспаз-ингибиторов, таких как z-VAD-fmk, приводит к эффективному подавлению биохимических и морфологических проявлений апоптоза при ВПГ-инфицировании. Использование специфических ингибиторов каспаз позволило выяснить путь, с помощью которого индуцируется апоптоз при разных вирусных инфекциях [6]. Так, ингибитор каспазы-9 – z-LEHD-fmk, подавлял HDAP в HEp-2 клетках аналогично панкаспаз-ингибиторам. Однако ингибитору каспазы-8 – z-LETD-fmk, не удавалось блокировать HDAP, несмотря на то, что он вызывал блок апоптоза, индуцированного фактором некроза опухолей и циклогексимином. В дополнении к этому цитохром-С при HDAP высвобождался в каспаза-независимом режиме [6]. Эти наблюдения привели к заключению, что HDAP реализуется через внутренний, или митохондриальный, путь апоптоза. Одной из эффекторных каспаз, облигатно утилизирующихся при вну-

тренингом пути апоптоза, является каспаза-3. Это доказано многими исследованиями, в том числе [54], использовавшими методы генетического анализа. Основоположающими для соответствующих выводов стали наблюдения, что опухолевые клетки, которые высоко резистентны к HDAP, также сверх устойчивы к другим формам апоптотической индукции. Авторы предположили, что резистентность этих клеток к HDAP могла возникнуть вследствие мутаций, которые придали клеткам свойство блокировать апоптоз [53]. Одной из таких опухолевых линий клеток являются клетки MCF-7 – рака молочной железы. Они известны как дефектные по ведущему компоненту апоптотического каскада – каспазе-3 [35]. Оказалось, что если в MCF-7 клетках экспериментально восстановить экспрессию каспазы-3 (MCF-7C3) и совместно с клетками, не имеющими каспазы-3 и обозначаемыми как каспаза-3-ноль копии (MCF-7PV), инфицировать проапоптотическим мутантом вируса простого герпеса, то MCF-7C3-клетки подвергаются апоптозу, в то время как идентично инфицированная линия клеток MCF-7PV сохраняет жизнеспособность [41]. Эти факты не только убедили в том, что восстановление целостности апоптотического ферментного каскада (в рассматриваемом случае включение недостававшего ведущего звена – экспрессии эффекторной каспазы-3) придало клеткам линии MCF-7C3 чувствительность к HDAP, но и позволили идентифицировать каспазу-3 как ключевую клеточную детерминанту HDAP. Каспаза-3 играет важную роль в апоптозе при гриппе [82]: ее ингибирование при этой инфекции приводит к значительному уменьшению титра вируса в организме. Каспаза-3 в активной форме обнаружена во время инфекции диким типом ВПГ [41].

Онкогены как медиаторы HDAP впервые были обозначены в исследованиях по анализу чувствительности к апоптозу клеток рака человека [5]. Результаты этих исследований показали, что “трансформация статуса” клеток четко коррелирует с их чувствительностью к апоптозу, индуцированному вирусом. При сравнительном изучении линии жизнеспособных не трансформированных клеток Vero (линия клеток почки африканской зеленой марьяшки, на которых выращивают вирусные культуры) и высоко чувствительных к трансформации клеток HEp-2 было обнаружено существование некоего клеточного белка, облегчающего реализацию программы апоптоза при инфекциях [52]. Как оказалось, клетки Vero нуждались в продукции подобного “облегчающего протеина”, в то время как клетки HEp-2 были независимы от него. Получены доказательства, что разные клеточные линии неодинаково реагируют на ВПГ и исход инфицирования зависит не только от свойств конкретного штамма вируса, но и от

проявлений про- и антиапоптотических качеств клеток на основе разной детерминации представителей разных клеточных линий.

Наибольшая часть изложенной выше информации о влиянии вирусов простого герпеса (и некоторых других типов вирусов) на апоптоз, получена в опытах на опухолевых линиях клеток. Для развития онкологии знание этого процесса наиболее актуально как в понимании патогенеза злокачественных новообразований, так и при определении перспектив профилактики и лечения. Прошло более 20 лет с тех пор как была доказана способность вирусов простого герпеса предохранять клетки от апоптоза, вызванного разными агентами: фактором некроза опухолей, антителами к Fas, C2-церамидом, осмотическим и термальным шоками [24].

Результаты практически всех опытов по изучению феномена апоптоза вирус-инфицированных клеток демонстрировали вариабельность исходов. Как про-, так и антиапоптотический ответ клеток зависимы от множества факторов: типов и штаммов вирусов, уровня дифференцировки и характера детерминации клеток, наличия или отсутствия у клеток мутаций и др. При инфицировании SK-N-SH-клеток (нейробластомы человека) и клеток HeLa (клеток раковой опухоли шейки матки) мутантом ВПГ-1, например, не имеющим A4 и US3 генов, возникала фрагментация ДНК. При инфицировании клеток обеих линий диким типом этого же вируса апоптоз отсутствовал. Дикий тип ВПГ-1 предохранял SK-N-SH (но не HeLa-клетки) от индукции апоптоза при воздействии анти-Fas-антител, TNF α , C2-церамида и термального шока, но не защищал эту же линию клеток от действия осмотического шока. О широкой вариабельности клеточных ответов на действие одного и того же штамма вируса (как потенциального модулятора апоптоза) сообщили результаты целого ряда аналогичных опытов. В совокупности они позволили говорить о сложности, динамичности и зыбкости баланса между про- и антиапоптотическими “силами” клеток и вирусов в разных условиях экспериментов. Судьба инфицированных клеток, как и перспектива воспроизводства вирусов, зависит от соотношения про- и антиапоптотических сигналов и модулирующих свойств клетки и вируса, влияния на них факторов микроокружения и др. В этой связи однозначного ответа на вопрос, какими качествами – индуцирующими или блокирующими апоптоз эукариотических клеток обладают вирусы, в том числе вирусы простого герпеса 1- и 2-го типов, на данном этапе развития науки еще не существует.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Т.Г. Боровая, Н.В. Шевлягина, А.М. Иванова,

- А.Н. Наровлянский, Н.В. Калмыкова, О.Ю. Третьяков, Л.В. Диденко. Структурные изменения коры надпочечников при экспериментальной генитальной герпесвирусной инфекции//Морфология. – 2013. – Т. 144. – № 6. – С.52-56.
2. Боровая Т.Г. К вопросу о роли клеточных рецепторов во взаимодействии с вирусами простого герпеса//Морфологические ведомости. –2013. – № 4. –С. 34 –40.
3. Aubert M., Blaho J.A. The herpes simplex type 1 regulatory protein ICP27 is required for the prevention of apoptosis in infected human cells//J. Virol. – 1999. –V. 73. – P. 2803 – 2813.
4. Aubert M., Blaho J.A. Modulation of apoptosis during HSV infection in human cells//Microbes infect. – 2001. – V. 3. – P. 859 – 866.
5. Aubert M, Blaho JA. Viral oncoapoptosis of human tumor cells//Gene Ther. -2003. – V. 10. P. 1437 – 1445.
6. Aubert M, Pomeranz LE, Blaho JA. Herpes simplex virus blocks apoptosis by precluding mitochondrial cytochrome c release independent of caspase activation in infected human epithelial cells//Apoptosis. – 2007. – V. 12. – P. 19 – 35.
7. Benedict CA, Norris PS, Ware CF. To kill or be killed: viral evasion of apoptosis// Nature Immunology. – 2002. – V. 3(11). – P. 1013 – 1018.
8. Blaho J.A., Virus infection and apoptosis (issue II) an introduction: cheating death or death as a fact of life//Int.Rev.Immunol. – 2004. – V. 23. – P. 1– 6.
9. Borutaite V. Mitochondria as decision-makers in cell death//Environmental and Molecular Mutagenesis. – 2010. – V. 51(5). – P. 406 – 416.
10. Boutell C, Everett RD. The herpes simplex virus type 1 (HSV-1) regulatory protein ICP0 interacts with and Ubiquitinates p53//J Biol Chem. – 2003. – V. 278. – P. 36596 – 36602.
11. Boutell C, Everett RD. Herpes simplex virus type 1 infection induces the stabilization of p53 in a USP7- and ATM-independent manner//J Virol. – 2004. –V. 78. – P. 8068 – 8077.
12. Burger G, Gray MW, Lang BF. Mitochondrial genomes: anything goes.//Trends in Genetics. – 2003. – V. 19(12). – P. 709 – 716.
13. Cartier A, Komai T, Masucci MG. The Us3 protein kinase of herpes simplex virus 1 blocks apoptosis and induces phosphorylation of the Bcl-2 family member Bad//Exp Cell Res. – 2003. – V. 291. – P. 242 – 250.
14. Chen ZJ, Parent L, Maniatis T. Site-specific phosphorylation of IkappaBalpha by a novel ubiquitination-dependent protein kinase activity//Cell. – 1996. – V. 84. – P. 853 – 862.
15. Cheng E.H., Nicholas J., Bellows D.S., Hayward G.S., Guo H.G., Reitz M.S., Hardwick J.M. A Bcl-2 homolog encoded by Kaposi sarcoma-associated virus, human herpes virus 8, inhibits apoptosis but not heterodimerize with Bax or Bak//Proc.Natl.Acad. Sci.USA. – 1997. – V.94. – P. 690 – 694.
16. Clem R.J., Fechheimer M., Miller L.K. Prevention of apoptosis by a baculovirus gene during infection of insect cells//Science. – 1991. – V. 254. – P. 1388 – 1390.
17. Corcoran JA, Saffran HA, Duguay BA, Smiley JR. Herpes simplex virus UL12.5 targets mitochondria through a mitochondrial localization sequence proximal to the N terminus//Journal Virology. – 2009. – V. 83(6). – P. 2601 – 2610.
18. Cuconati A, White E. Viral homologs of BCL-2: role of apoptosis in the regulation of virus infection// Genes and Development. – 2002. – V. 16(19). – P. 2465 – 2478.
19. Danial NN, Gimenez-Cassina A, Tondera D. Homeostatic functions of BCL-2 proteins beyond apoptosis//Advances in Experimental Medicine and Biology. –2010. – V. – 687. – P. 1–32.
20. DeBiasi R.L., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Weinberg A., Tyler K.L. Use of PCR for the diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system//J. Clin. Virol. – 2002. – V. 25. – P. 5 – 11.
21. De Mendoza C, Martin-Carbonero L, Barreiro P, et al. Mitochondrial DNA depletion in HIV-infected patients with chronic hepatitis C and effect of pegylated interferon plus ribavirin therapy//AIDS. – 2007. – V. 21(5). – P. 583 – 588.
22. Derfuss T, Fickenscher H, Kraft MS, et al. Antiapoptotic activity of the herpesvirus saimiri-encoded Bcl-2 homolog: stabilization of mitochondria and inhibition of caspase-3-like activity//Journal of Virology. – 1998. – V. 72(7). – P. 5897 – 5904.
23. Galluzzi L, Brenner C, Morselli E, Touat Z, Kroemer G. Viral control of mitochondrial apoptosis// PLoS Pathogens. – 2008. – V. 4(5) e1000018
- 24.V. Galvan, B. Roizman Herpes simplex virus 1 induces and blocks apoptosis at multiple steps during infection and protects cells from exogenous inducers in a cell-type-dependent manner//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95. – P. 3931 – 3936.
25. Galvan V, Brandimarti R, Munger J, Roizman B. Bcl-2 blocks a caspase-dependent pathway of apoptosis activated by herpes simplex virus 1 infection in HEp-2 cells//J Virol. – 2000. – V. 74. – P. 1931 – 1938.
26. Ghosh S, Baltimore D. Activation in vitro of NF-kappa B by phosphorylation of its inhibitor I kappa B// Nature. – 1990. – V. 344. – P. 678 – 680.
27. Goodkin ML, Ting AT, Blaho JA. NF-kappaB is required for apoptosis prevention during herpes simplex virus type 1 infection//J Virol. – 2003. – V. 77. – P. 7261 – 7280.
28. Goodkin ML, Morton ER, Blaho JA. Herpes simplex virus infection and apoptosis// Int Rev Immunol. – 2004. – V. 23(1). P. 141 – 72.
29. Goodkin ML, Epstein S, Asbell PA, Blaho JA. Nuclear translocation of NF-kappaB precedes

- apoptotic poly(ADP-ribose) polymerase cleavage during productive HSV-1 replication in corneal epithelial cells//*Invest Ophthalmol vis Sci.* – 2007. – V. 48. – P. 4980 – 4988.
30. Gregory D, Hargett D, Holmes D, Money E, Bachenheimer SL. Efficient replication by herpes simplex virus type 1 involves activation of the I κ B kinase-I κ B-p65 pathway//*J Virol.* – 2004. – V. 78. – P. 13582 – 13590.
31. Han J.Y., Miller S.A., Wolfe T.M., Pourhassan H., Jerom K.R. Cell type-specific induction and inhibition of apoptosis by herpes simplex virus type 2 ICP10//*J. Virol.* – 2009. – V. 83. – P. 2765 – 2769.
32. Hay S, Kannourakis G. A time to kill: viral manipulation of the cell death program// *Journal of General Virology.* – 2002. – V. 83(7). – P. 1547–1564.
33. Hobbs WE, DeLuca NA. Perturbation of cell cycle progression and cellular gene expression as a function of herpes simplex virus ICP0//*J Virol.* – 1999. – V. 73. – P. 8245 – 8255.
34. Hsieh MJ, Hsieh YS, Chen TY, Chiou HL. Hepatitis C virus E2 protein induce reactive oxygen species (ROS)-related fibrogenesis in the HSC-T6 hepatic stellate cell line//*Journal of Cellular Biochemistry.* – 2010. – V. 112(1). – P. 233 – 243.
35. Janicke RU, Sprengart ML, Wati MR, Porter AG. Caspase-3 is required for DNA fragmentation and morphological changes associated with apoptosis//*J Biol Chem.* – 1998. – V. 273. – P. 9357–9360.
36. Jerome K.R., Fox R., Chen Z. et al. Herpes simplex virus inhibits apoptosis through the action of two genes, Us5 and Us3 // *J. of Virology.* – 1999. – V. 73. – P. 8950 – 8957.
37. Kim S, Kim HY, Lee S, et al. Hepatitis B virus X protein induces perinuclear mitochondrial clustering in microtubule- and dynein-dependent manners// *Journal Virology.* – 2007. – V. 81(4). – P. 1714 – 1726.
38. Kim YJ, Jung JK, Lee SY, Jang KL. Hepatitis B virus X protein overcomes stress-induced premature senescence by repressing p16INK4a expression via DNA methylation//*Cancer Letters.* – 2010. – V. 288(2). – P. 226 – 235.
39. Koyama A.H., Miwa Y. Suppression of apoptotic DNA fragmentation in herpes simplex virus type 1-infected cells//*J. Virol.* – 1997. – V. 71. – P. 2567 – 2571.
40. Koyama A.H., Adachi A., Irie H. Physiological significance of apoptosis during animal virus infection//*Int. Rev. Immunol.* – 2003. – V. 23. – P. 341– 359.
41. Kraft RM, Nguyen ML, Yang XH, Thor AD, Blaho JA. Caspase 3 activation during herpes simplex virus 1 infection//*Virus Res.* – 2006. – V. 120. – P. 163–175.
42. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome// *Nature.* – 1992. – V. 358. – P. 15 – 16.
43. Leopardi R., Van Sant C., Roizman B. The herpes simplex virus 1 protein kinase US3 is required for protection from apoptosis induced by the virus//*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – V. 94. – P. 7891 – 7896.
44. Liou HC. Regulation of the immune system by NF- κ B and I κ B//*J Biochem Mol Bio.* – 2002. – V. 35. – P. 537 – 546.
45. Machida K, Cheng KT, Lai CK, Jeng KS, Sung VM, Lai MMC. Hepatitis C virus triggers mitochondrial permeability transition with production of reactive oxygen species, leading to DNA damage and STATS activation//*Journal Virology.* – 2006. – V. 80(14). – P. 7199 – 7207.
46. Marshall WL, Yim C, Gustafson E, et al. Epstein-Barr virus encodes a novel homolog of the bcl-2 oncogene that inhibits apoptosis and associates with Bax and Bak//*Journal of Virology.* – 1999. – V. 73(6). – P. 5181 – 5185.
47. Medici MA, Sciortino MT, Perri D, Amici C, Avitabile E, Ciotti M, Balestrieri E, De Smaele E, Franzoso G, Mastino A. Protection by herpes simplex virus glycoprotein D against Fas-mediated apoptosis: role of nuclear factor κ B// *J Biol Chem.* – 2003. – V. 278. – P. 36059 – 36067.
48. Miles D., Athmanathan S., Thakur A., Willcox M. A novel apoptotic interaction between HSV-1 and human corneal epithelial cells//*Curr. Eye Res.* – 2003. – V. 26. – P. 165 – 174.
49. Miles D.H., Willcox M.D., Athmanathan S. Ocular and neuronal cell apoptosis during HSV-1 infection: a review//*Curr. Eye Res.* – 2004. – V. 29. – P. 79 – 90.
50. Morton ER, Blaho JA. Herpes simplex virus blocks Fas-mediated apoptosis independent of viral activation of NF- κ B in human epithelial HEp-2 cells//*J Interferon Cytokine Res.* – 2007. – V. 27. – P. 365 – 376.
51. Munger J, Roizman B. The US3 protein kinase of herpes simplex virus 1 mediates the posttranslational modification of BAD and prevents BAD-induced programmed cell death in the absence of other viral proteins//*Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2001. – V. 98. – P. 10410 – 10415.
52. Nguyen ML, Kraft RM, Blaho JA. African green monkey kidney Vero cells require de novo protein synthesis for efficient herpes simplex virus 1-dependent apoptosis//*Virology.* – 2005. – V. 336. – P. 274 – 290.
53. Nguyen ML, Kraft RM, Blaho JA. Susceptibility of cancer cells to herpes simplex virus-dependent apoptosis//*J Gen Virol.* – 2007. – V. 88. – P. 1866 – 1875.
54. Nguyen ML1, Blaho JA Cellular players in the herpes simplex virus dependent apoptosis balancing act//*Viruses.* – 2009. – V. 1(3). – P. 965 – 978.
55. Nomura-Takigawa Y, Nagano-Fujii M, Deng L, et al. Non-structural protein 4A of Hepatitis C virus accumulates on mitochondria and renders the cells prone to undergoing mitochondria-mediated apoptosis//*Journal General Virology.* – 2006. – V.

- 87(7). – P. 1935 – 1945.
56. Ogg PD, McDonnell PJ, Ryckman BJ, Knudson CM, Roller RJ. The HSV-1 Us3 protein kinase is sufficient to block apoptosis induced by overexpression of a variety of Bcl-2 family members//*Virology*. – 2004. – V. 319. – P. 212 – 224.
57. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors// *Oncogene*. – 1999. – V. 18. – P. 6853 – 6866.
58. Patel A, Hanson J, McLean TI, Olgiate J, Hilton M, Miller WE, Bachenheimer SL. Herpes simplex type 1 induction of persistent NF-kappa B nuclear translocation increases the efficiency of virus replication//*Virology*. – 1998. – V. 247. – P. 212 – 222.
59. Perez D, White E. TNF- α signals apoptosis through a bid-dependent conformational change in Bax that is inhibited by E1B 19K//*Molecular Cell*. – 2000. – V. 6(1). – P. 53 – 63.
60. Perkins D., Gyure K.A., Pereira E.F., Aurelian L. Herpes simplex type 1-induced encephalitis has an apoptotic component associated with activation of c-Jun N-terminal kinase//*J. Neurovirol.* – 2003. – V. 9. – P. 101 – 111.
61. Perng G.C., Jones C., Ciacci-Zanella J., Stone M., Henderson G., Yukht A., Slanina S.M., Hofman F.M., Ghiasi H., Nesburn A.B., Wechsler S.L. Virus-induced neuronal apoptosis blocked by the herpes simplex virus latency-associated transcript//*Science*. – 2000. – V. 287. – P. 1500 – 1503.
62. Pützer BM, Stiewe T, Parssanedjad K, Rega S, Esche H. E1A is sufficient by itself to induce apoptosis independent of p53 and other adenoviral gene products//*Cell Death and Differentiation*. – 2000. – V. 7(2). – P. 177 – 188.
63. Qian H., Atherton S. Apoptosis and increased expression of Fas ligand after uniocular anterior chamber (AC) inoculation of HSV-1//*Curr. Eye Res.* – 2003. – V. 26. – P. 195 – 203.
64. Querido E., Marcellus R.C., Lai A., Charbonneau R., Teodoro J.G., Ketner G., Branton P.E. Regulation of p53 levels by the E1B55-kilodalton protein and E4orf6 in adenovirus-infected cells//*J. Virol.* – 1997. – V. 71. – P. 3788 – 3798.
65. Radovanović JS, Todorović V, Boričić I, Janković-Hladni M, Korać A. Comparative ultrastructural studies on mitochondrial pathology in the liver of AIDS patients: clusters of mitochondria, protuberances, “minimitochondria,” vacuoles, and virus-like particles//*Ultrastructural Pathology*. – 1999. – V. 23(1). P. 19 – 24.
66. Rojo G, Chamorro M, Salas ML, Vinuela E, Cuezva JM, Salas J. Migration of mitochondria to viral assembly sites in African swine fever virus-infected cells// *Journal Virology*. – 1998. – V. 72(9). – P. 7583 – 7588.
67. Sabri F., Granath F., Hjalmarsson A., Aurelius E., Skoldenberg B. Modulation of sFas indicates apoptosis in human herpes simplex encephalitis// *J. Neuroimmunol.* – 2006. – V. 171. – P. 171 – 176.
68. Saffran HA, Pare JM, Corcoran JA, Weller SK, Smiley JR. Herpes simplex virus eliminates host mitochondrial DNA//*EMBO Reports*. – 2007. – V. 8(2). – P. 188 – 193.
69. Sanfilippo C.M., Chirimuuta F.N., Blaho J.A., Herpes simplex virus type 1 immediated-early gene expression is required for the induction of apoptosis in human epithelial HEp-2 cells//*J. Virol.* – 2004. – V. 78. – P. 224 – 239.
70. Sanfilippo C.M., Blaho J.A., ICP0 gene expression is a herpes simplex virus type 1 apoptotic trigger//*J. Virol.* – 2006. – V. 80. – P. 6810 – 6821.
71. Sanjeev K. Anand and Suresh K. Tikoo Viruses as Modulators of Mitochondrial Functions//*Adv Virol.* – 2013. – V. 13. – P. 738 – 794.
72. Sarid R., Sato T., Bohenzky R.A., Russo J.J., Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes a functional bcl-2 homologue//*Nat. Med.* – 1997. – V. 3. – P. 293 – 398.
73. Scheffner M., Munger K., Byrne J.C., Howley P.M. The state of the p53 and retinoblastoma genes in human cervical carcinoma cell lines//*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1991. – V. 88. – P. 5523 – 5527.
74. Sciortino MT, Perri D, Medici MA, Grelli S, Serafino A, Borner C, Mastino A. Role of Bcl-2 expression for productive herpes simplex virus 2 replication// *Virology*. – 2006. – V. 356. – P. 136 – 146.
75. Soriano ME, Scorrano L. The interplay between BCL-2 family proteins and mitochondrial morphology in the regulation of apoptosis//*Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010. – V. 687. – P. 97 – 114.
76. Taddeo B, Luo TR, Zhang W, Roizman B. Activation of NF-kappaB in cells productively infected with HSV-1 depends on activated protein kinase R and plays no apparent role in blocking apoptosis//*Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2003. – V. 100. – P. 12408 – 12413.
77. Taddeo B, Zhang W, Lakeman F, Roizman B. Cells lacking NF-kappaB or in which NF-kappaB is not activated vary with respect to ability to sustain herpes simplex virus 1 replication and are not susceptible to apoptosis induced by a replication-incompetent mutant virus//*J Virol*. – 2004. – V. 78. – P. 11615 – 11621.
78. Wang CY, Mayo MW, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin AS., Jr NF-kappaB antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation//*Science*. – 1998. – V. 281. – P. 1680 – 1683.
79. Werness B.A., Levine A.J., Howley P.M. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53//*Science*. – 1990. – V. 248. – P. 76 – 79.
80. Wiedmer A, Wang P, Zhou J, et al. Epstein-Barr virus immediate-early protein Zta co-opts mitochondrial single-stranded DNA binding protein

to promote viral and inhibit mitochondrial DNA replication//*Journal Virology*. – 2008. – V. 82(9). – P. 4647 – 4655.

81. Wilson S.E., Pedroza L., Beuerman R., Hill J.M. Herpes simplex virus type-1 infection of corneal epithelial cells induced apoptosis of the underlying keratocytes//*Exp. Eye Res.* – 1997. – V. 64. – P. 775 – 779.

82. Wurzer WJ, Planz O, Ehrhardt C, Giner M, Silberzahn T, Pleschka S, Ludwig S. Caspase 3 activation is essential for efficient influenza virus propagation//*Emb. J.* – 2003. – V. 22. – P. 2717 – 2728.

83. Yedowitz JC, Blaho JA. Herpes simplex virus 2 modulates apoptosis and stimulates NF-kappaB nuclear translocation during infection in human epithelial HEP-2 cells//*Virology*. – 2005. – V. 342. – P. 297 – 310.

84. Yin XM, Oltvai ZN, Korsmeyer SJ. BH1 and BH2 domains of Bcl-2 are required for inhibition of apoptosis and heterodimerization with Bax//*Nature*. – 1994. – V. 369. – P. 321–32.

85. Zachos G, Koffa M, Preston CM, Clements JB, Conner J. Herpes simplex virus type 1 blocks the apoptotic host cell defense mechanisms that target Bcl-2 and manipulates activation of p38 mitogen-activated protein kinase to improve viral replication//*J Virol*. – 2001. – V. 75. – P. 2710 – 2728.

86. Zheng X., Silverman R.H., Zhou A., Goto T., Lwon B.S., Kaufman H.E., Hill J.M. Increased severity of HSV-1 keratitis and mortality in mice lacking the 2-5A-dependent RNase L gene//*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – V. 42. – P. 120 – 126.

87. Zhou G., Galvan V., Campadelli-Fiume G., Roizman B. Glicoprotein D or Delivered in trans

block apoptosis in SK-N-SH cells induced by herpes simplex virus 1 mutant lacking intact genes expressing both glycoproteins//*J.Virol.* – 2000. – V. 74. – P. 11782 – 11791.

88. Zhou G., Roizman B. The domains of glycoprotein D required to block apoptosis depend on whether glycoprotein D is present in the virions carrying herpes simplex virus 1 genome lacking the gene encoding the glycoprotein//*J. Virol.* – 2001. – V. 75. – P. 6166 – 6172.

REFERENCES:

1. Borovaya T.G., Shevlyagina N.V., Ivanova A.M., Narovlyanskiy A.N., Kalmykova N.V., Tretyakov O.Yu., Didenko L.V. Strukturnye izmeneniya kory nadpochechnikov pri eksperimentalnoy genitalnoy herpesvirusnoy infektsii//*Morfologiya*. – 2013. – T. – 144(№ 6). – S. 52 – 56.

2. Borovaya T.G. K voprosu o roli kletochnykh retseptorov vo vzaimodeystvii s virusami prostogo herpesa//*Morfologicheskie vedomosti*. – 2013. – № 4. – С. 34-40.

Авторская справка:

1. Боровая Татьяна Геннадьевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, гл.н.с. лаборатории анатомии микроорганизмов ФГБУ НИИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России, tbor27@yandex.ru, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18.

2. Наровлянский Александр Наумович, д.м.н., профессор, зав. лабораторией физиологической иммунологии ФГБУ НИИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России, narovl@yandex.ru. 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18.