

УДК 576.315.42

Модификация ядерных компартментов и 3D генома в условиях вирусной инфекции

С. В. Разин*, А. А. Гаврилов, О. В. Яровая

Институт биологии гена РАН, Москва, 119334 Россия

*E-mail: sergey.v.razin@usa.net

Поступила в редакцию 04.06.2020

Принята к печати 07.07.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.11041

РЕФЕРАТ В обзоре обсуждается, как изменяется структурно-функциональная компартментализация клеточного ядра и 3D-организация клеточного генома при заражении клеток различными вирусами. Особое внимание уделено тому, как вносимые изменения способствуют реализации стратегии вируса по преодолению систем противовирусной защиты и обеспечению условий для репликации вируса. Обсуждение фокусируется на вирусах, репликация которых происходит в клеточном ядре. Цитоплазматические вирусы упоминаются в тех случаях, когда в процессе инфекции происходит существенная реорганизация ядерных компартментов либо 3D генома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА компартментализация ядра, пространственная организация генома, вирусная инфекция.

1. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнения, что структурно-функциональная компартментализация клеточного ядра играет важную роль в работе генетического аппарата. При этом сам геном является структурной платформой для компартментализации ядра [1]. Индивидуальные хромосомы занимают ограниченные области внутри ядра, которые называются хромосомными территориями [2–4]. Будучи относительно изолированными, хромосомные территории тем не менее формируют многочисленные межхромосомные контакты. Кроме того, они прикрепляются к ядерной ламине и ядрышку, организуясь, в конечном итоге, в единый хроматиновый домен. Этот домен пронизывают интерхроматиновые каналы, которые в совокупности составляют интерхроматиновый компартмент [2–6]. Внутри этого компартмента располагаются различные функциональные центры, такие, как ядрышко, тельца Кахаля, РМЛ-тельца, спеклы, транскрипционные фабрики [1, 5, 6]. Расположение в интерхроматиновом компартменте не означает, что в перечисленных функциональных центрах, многие из которых называют также ядерными тельцами, отсутствует ДНК. Ясно, что ДНК присутствует в транскрипционных фабриках, которые располагаются в так называемом перихроматиновом слое, выстилающем интерхроматиновые каналы [5, 6]. Ядрышко представляет собой частный случай транскрипционной фабрики, которая формируется вокруг

кластеров рибосомных генов [7]. Спеклы и тельца Кахаля – это реакционные центры, в которых осуществляются посттранскрипционные преобразования РНК и сосредоточены необходимые для этого ферменты [8–10]. ДНК не является составной частью этих функциональных компартментов, однако существуют многочисленные свидетельства того, что гены могут привлекаться к ним по ходу осуществления процессинга различных типов РНК [11–13].

К высшим уровням пространственной организации генома в клеточном ядре можно отнести: (i) пространственную сегрегацию активного (А) и неактивного (В) компартментов генома [14], (ii) разделение хромосом на частично инсулированные топологически-ассоциированные домены (ТАДы) [15–17], которые во многих случаях ограничивают сферу действия энхансеров [18–20], и (iii) установление пространственных контактов между удаленными геномными элементами посредством выпетливания разделяющих их сегментов хроматиновой фибриллы [21]. Функциональное значение таких пространственных контактов может быть различным. В клетках млекопитающих контакты между конвергентными сайтами связывания инсуляторного белка CTCF ограничивают ТАДы [22]. Пространственные контакты между энхансерами и промоторами (энхансер-промоторные петли) обеспечивают установление коммуникации между этими регуляторными элементами [23]. Изменения пространственной организации генома,

происходящие в том числе в результате хромосомных перестроек и утраты сайтов связывания CTCF, приводят к изменению профилей транскрипции и в ряде случаев являются причиной возникновения онкологических и иных заболеваний [18, 24–28].

Как уже говорилось выше, упакованный геном представляет собой своего рода платформу для структурно-функциональной компартиментализации клеточного ядра. Однако справедливо и обратное утверждение. Взаимодействие определенных частей генома с функциональными ядерными компартаментами поддерживает 3D-организацию генома. Так, пространственная сегрегация А- и В-компарментов генома обеспечивается привлечением активных генов к спеклам и репрессированных генов – к ядрышку и ядерной ламине [13, 29–31]. Привлечение различных генов к тельцам Кахала и общим транскрипционным фабрикам способствует установлению пространственных контактов между удаленными участками генома, в том числе и между разными хромосомами [11, 32–36].

Размножающиеся в клеточном ядре вирусы используют клеточные системы в ходе инфекционного процесса. Хотя особенности инфекционного процесса существенно различаются для разных вирусов, а также в зависимости от типа инфекции (литическая или латентная), представляется очевидным, что вирусы должны адаптировать функциональную компартиментализацию ядра под свои нужды. Несмотря на то что процесс взаимодействия вируса с клеткой-хозяином изучается в течение десятилетий, этот аспект проблемы пока не получил внимания исследователей, адекватного его значению. В этом обзоре мы попытаемся суммировать современные сведения о том, как вирусы модифицируют ядерные компарменты и 3D-организацию клеточного генома. Хотя наше обсуждение главным образом будет фокусироваться на вирусах, репликация которых происходит в клеточном ядре, в ряде случаев будут упоминаться и цитоплазматические вирусы, инфекция клеток которыми по тем или иным причинам приводит к реорганизации ядерных компарментов либо 3D генома.

2. РЕОРГАНИЗАЦИЯ И ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЕ ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИХ ЯДЕРНЫХ КОМПАРТМЕНТОВ ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

При вирусной инфекции модифицируются многие ядерные компарменты (рис. 1). Эти модификации обусловлены необходимостью подавления противовирусной защиты клетки либо использования для репликации вируса сосредоточенных в компартаментах ферментов. Вирусы контролируют процесс реорганизации ядерных компарментов посредством проникновения в эти компарменты либо направления

туда кодируемых вирусным геномом белков (рис. 1). Наиболее хорошо изучен процесс взаимодействия вирусов с ядрышком и PML-тельцами, хотя вирусы взаимодействуют и с другими ядерными компартаментами. Наряду с этим в ядрах собираются новые компарменты, в которых происходит репликация вирусов. Ниже все эти процессы рассматриваются более подробно.

2.1. Ядрышко

Ядрышко – самый узнаваемый функциональный компармент клеточного ядра. Основной функцией ядрышка является биогенез рибосом. Однако ядрышко выполняет и целый ряд иных, так называемых «неканонических» функций, будучи местом секвестрирования различных белков и участвуя в регуляции клеточного цикла, ответе на стрессы, организации неактивного компартамента генома и ряде других функциональных процессов [37]. В этой связи не удивительно, что в ходе инфекции вирусы тесно взаимодействуют с ядрышком. Это касается как вирусов, репликация которых происходит в клеточном ядре, так и вирусов, реплицирующихся в цитоплазме. Результатом взаимодействия, опосредованного направлением в ядрышко различных вирусных белков, может быть полная или частичная дезинтеграция ядрышка, релокализация ядрышковых белков в нуклеоплазму и цитоплазму и релокализация нуклеоплазменных белков в ядрышко [38–42].

Уже в самых ранних работах показано, что от взаимодействий вируса с ядрышком прямо зависит эффективность инфекционного процесса [43–45]. С развитием протеомики появились более полные данные о спектре взаимодействующих вирусных и ядрышковых белков [41, 46–49]. Эксперименты по сравнению протеома ядрышек, выделенных из здоровых и инфицированных аденовирусом клеток, позволяют заключить, что перемещение из ядрышка и в ядрышко затрагивает очень широкий круг белков [39–41, 50, 51]. В вирусные репликативные центры (см. раздел 3), нуклеоплазму и цитоплазму релокализируются типичные ядрышковые белки; одновременно в ядрышко перемещаются как вирусные белки, так и целый ряд клеточных белков, однако последствия этого перемещения не всегда понятны. Взаимодействия вирусов с ядрышком складываются в результате наложения двух диаметрально противоположных процессов: (1) антивирусной стратегии клетки и (2) стратегии вируса, направленной на преодоление антивирусного ответа и максимальное использование в своих целях имеющихся клеточных ресурсов.

Наиболее полно охарактеризована роль нуклеолина в противовирусной защите, однако остается неясным, коррелирует ли выход нуклеолина из ядрышка

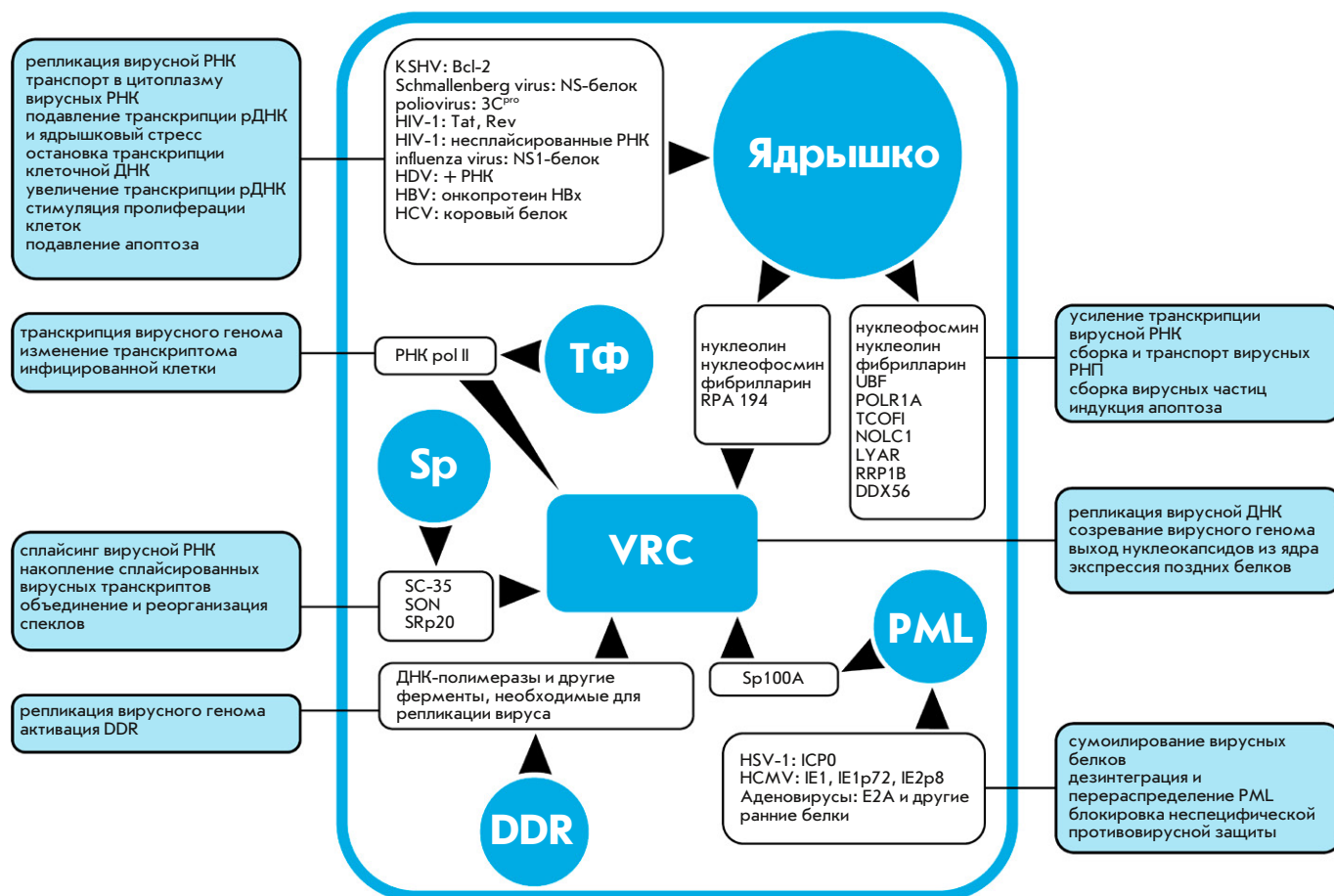


Рис. 1. Схема перемещения клеточных и вирусных белков/ нуклеиновых кислот между компартментами ядра в ходе инфекционного процесса. Синие кружки – ядерные компартменты: ТФ – транскрипционные фабрики, Sp – спеклы, PML – ядерные тельца промиелоцитарной лейкемии, DDR – фокусы репарации ДНК, VRC – вирусные репликативные центры. В рамках внутри ядра: вирусные и клеточные белки и нуклеиновые кислоты, перемещающиеся в ходе инфекционного процесса. Направления перемещения обозначены черными стрелками. В рамках на полях: последствия для клеточного и вирусного метаболизма, ассоциированные с перемещением белков/ нуклеиновых кислот в/из соответствующего компартмента в ходе инфекционного процесса

с реализацией его антивирусных свойств. Более того, помимо ядерного нуклеолина (преимущественно сосредоточенного в ядрышке) в клетке присутствует цитоплазматический нуклеолин и нуклеолин, связанный с внешней мембраной [52, 53]. В ряде случаев остается неясным, какой именно пул нуклеолина используется в противовирусной защите. При инфекции клеток высокопатогенным штаммом вируса гриппа H5N1 подавление экспрессии нуклеолина существенно увеличивает активность вирусной полимеразы, повышает уровень синтеза вирусной мРНК, усиливает апоптоз и некроз клетки-хозяина. Напротив, сверхэкспрессия нуклеолина уменьшает интенсивность инфекционного процесса [54]. Противовирусная активность нуклеолина продемонстрирована и при инфицировании вирусом чумы коз (PPRV). Эта активность связана с индукцией интер-

фероновой ответа клетки-хозяина [55]. Связывание нуклеолина с G-квадруплексами в составе вирусных РНК [56] и ДНК [57] подавляет работу вирусов, в том числе посредством блокирования промоторов [57].

Индукция апоптоза инфицированных клеток рассматривается как один из путей защиты организма от инфекции. В этом контексте стоит упомянуть, что элементом противовирусной защиты организма является секвестрирование в ядрышке вирусных антиапоптотических факторов и освобождение из ядрышка клеточных проапоптотических факторов. Так, белок PICT-1, связываясь с супрессором апоптоза KS-Bcl-2 герпесвируса человека KSHV (вирус саркомы Капоши), подавляет его антиапоптотическую активность, секвестрируя KS-Bcl-2 в ядрышке [58].

Конкретные механизмы индукции нуклеолярного стресса и апоптоза при проникновении вируса в клет-

ку, а также возможности перепрофилирования этих процессов для реализации стратегии размножения вируса не всегда понятны. Можно упомянуть множество работ, демонстрирующих комплексный характер взаимодействия вирусных белков с компонентами ядрышка. Так, белок NS вируса Шмалленберг разрушает ядрышко, вызывая перемещение нуклеофосмина из ядрышка в нуклеоплазму [59]. Протеаза полиовируса 3C^{pro}, локализуясь в ядрышке, модифицирует участвующие в транскрипции рДНК UBF и SL1, расщепляет транскрипционный фактор TAF 110 и таким образом ингибирует синтез рибосомной РНК (рРНК) [60]. Предшественники протеазы 3C^{pro} риновируса 16 человека колокализуются в ядрышке с нуклеофосмином, что сопровождается расщеплением транскрипционного фактора OCT-1 и полной остановкой транскрипции клеточной ДНК [61]. Белок Tat вируса иммунодефицита человека, взаимодействуя с фибриларином и U3 малой ядрышковой РНК (snoRNA), нарушает процесс созревания рРНК [62]. Белок NS1 вируса гриппа H3N2 взаимодействует с NOLC1, который регулирует транскрипцию рДНК, связываясь с большой субъединицей РНК-полимеразы. Взаимодействие понижает уровень NOLC1, вызывая апоптоз [63]. Связывание этого же белка с нуклеолином вызывает гиперметилирование UCE (upstream control element) генов рРНК, остановку синтеза рРНК и следующий за этим нуклеолярный стресс [64]. При заражении клеток другими вирусами и другом развитии инфекционного процесса (латентная инфекция) можно наблюдать и прямо противоположный процесс, а именно активацию транскрипции генов рРНК. Коровый белок вируса гепатита С, связываясь с нуклеофосмином, перемещается в ядрышко, где взаимодействует с UBF и РНК-полимеразой I. В результате усиливается связывание этих факторов с промотором генов рРНК и возрастает уровень их транскрипции. Ядрышко увеличивается в размерах и перемещается на периферию ядра [65]. Аналогичным образом действует онкобелок HBx вируса гепатита В. HBx транспортируется в ядрышко нуклеофосмином и ацетилюет нуклеофосмин, что вызывает высвобождение гистонов из состава хроматина промотора генов рРНК. Это, в свою очередь, увеличивает транскрипционную активность ядрышка и пролиферативную активность клетки [66]. В координации с другими механизмами контроля пролиферации [67] хроническая инфекция ведет к трансформации клеток. Значение всех этих наблюдений в контексте инфекционной стратегии вируса и механизмов антивирусной защиты еще предстоит объяснить.

Наряду с уклонением от действия систем противовирусной защиты, вирусы активно используют

в своих целях секвестрированные в ядрышке белки, а в ряде случаев и ядрышко в целом как частично изолированный от нуклеоплазмы компартмент. В ходе инфекционного процесса белки ядрышка могут прямо использоваться для процессов репликации и транскрипции вирусных нуклеиновых кислот и сборки вирусных частиц. РНК-содержащие вирусы, геном которых представлен минус цепью РНК (вирус гриппа, тогатовирус, вирус болезни Борна), реплицируют геномную РНК в ядре и тесно взаимодействуют с ядрышком. В ранних работах было показано, что вирус болезни Борна использует именно ядрышко в качестве места для репликации [68]. Смысловая цепь РНК вируса гепатита дельта транскрибируется в ядрышке, в то время как цепь РНК противоположной полярности синтезируется в нуклеоплазме [69]. Такая сегрегация позволяет вирусу максимально эффективно использовать транскрипционный аппарат и компартментализацию ядра клетки-хозяина. При инфекции вирусом иммунодефицита человека (HIV-1) ядрышко является местом сборки комплексов, обеспечивающих транспорт в цитоплазму несплайсированных и частично сплайсированных вирусных РНК. Несплайсированная РНК HIV-1 используется в качестве мРНК для синтеза белков Gag и Gag-Pol, а также в качестве геномной РНК. Не полностью сплайсированные РНК используются как мРНК для синтеза белков Vif, Vpr, Tat, Vpu и Env, в то время как полностью сплайсированные РНК используются как мРНК для синтеза белков Vpr, Tat, Rev и Nef. Несплайсированная и не полностью сплайсированная РНК HIV-1 нестабильны и быстро разрушаются в ядре. Для защиты этих РНК от разрушения и их транспорта в цитоплазму необходим белок Rev, причем образование сложного транспортного комплекса происходит в ядрышке, куда релокализуется несплайсированная и частично сплайсированная РНК HIV-1. Синтезированный в цитоплазме с использованием в качестве матрицы сплайсированной РНК белок Rev содержит сигнал локализации в ядре и сигнал локализации в ядрышке. После транспорта в ядро образуется комплекс Rev с нуклеопоринами Nup98 и Nup214 и экспортином CRM1, и этот комплекс транспортируется в ядрышко [70–72], где происходит мультимеризация Rev и его связывание со специфическими последовательностями RRE в составе вирусной РНК [73]. Таким образом, в ходе инфекционного процесса вирус использует как белки клетки-хозяина, так и ядрышко как «перевалочный пункт» и платформу для сборки вирусных РНК-частиц.

Однако более распространенным феноменом является индуцируемая вирусом релокализация ядрышковых белков в нуклеоплазму с последующим их использованием для репликации вируса. В составе

вирусных репликативных компартментов (см. раздел 3 и *рис. 1*) обнаружены многочисленные белки ядрышка: нуклеофосмин, нуклеолин, фибрилларин, UBF, Nopp140, POLR1A, TCOFI, NOLC1 [74–76]. В клетках, инфицированных герпесвирусами (HSV-1 и HCMV), структура и белковый состав ядрышка существенным образом видоизменяются [38]. Три основных белка ядрышка – нуклеолин, нуклеофосмин и фибрилларин, а также RPA 194, перемещаются в репликативные компартменты вируса, где принимают участие в репликации, транскрипции и сборке вирусных частиц. В целом ряде работ показано, что нуклеолин необходим для формирования репликативных компартментов различных герпесвирусов [38, 42]. В комплексе с вирусной нуклеазой UL12 нуклеолин обеспечивает созревание вирусного генома и выход нуклеокапсидов из ядра [77, 78]. В ходе цитомегаловирусной инфекции ассоциация нуклеолина с компонентом вирусной ДНК-полимеразы UL44 необходима для эффективной репликации ДНК и экспрессии поздних белков [79].

В ходе заражения вирусом гриппа концентрация многофункционального вирусного белка NS1 в ядрышке сопровождается вытеснением нуклеолина на периферию ядра и перераспределением фибрилларина [80]. Предполагается, что нуклеолин обеспечивает транспорт рибонуклеопротеиновых комплексов и участвует в репликации вирусной РНК. Ядрышковый белок RRP1B, участвующий в биогенезе рибосом, релокализуется из ядрышка в нуклеоплазму, где ассоциируется с РНК-зависимой РНК-полимеразой, усиливая транскрипцию вирусной РНК [81]. Один из многофункциональных белков ядрышка LYAR, перемещаясь из ядрышка в нуклеоплазму и цитоплазму, облегчает сборку рибонуклеопротеиновых комплексов вируса гриппа А [82].

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что вирусы могут напрямую воздействовать на аппарат транскрипции рибосомных генов или модифицировать белковый состав ядрышек, а также использовать ядрышко в качестве безопасного места биогенеза новых вирусных частиц. В результате в ходе вирусной инфекции может нарушаться гомеостаз ядрышка, изменяться его морфология и компартиментализация, что, в свою очередь, может использоваться для реализации максимально эффективных стратегий выживания и размножения патогена.

2.2. Фокусы репарации

Фокусы репарации (DDR-фокусы, DNA damage response) используются многими вирусами в качестве источника ферментов, необходимых для репликации вируса. К числу таких вирусов относятся различные парвовирусы, в частности MVM. Показано, что, про-

никая в клеточное ядро, ДНК MVM предпочтительно локализуется рядом с поврежденными участками клеточного генома, которые ассоциированы с фосфорилированным гистоном H2AX и факторами репарации [83, 84]. Рядом с фокусами DDR формируются вирусные репликативные центры, в которые привлекаются присутствующие в фокусах DDR ДНК-полимеразы и другие ферменты, необходимые для репликации вируса. По ходу развития инфекционного процесса предсуществующих фокусов DDR оказывается недостаточно для сборки новых вирусных репликативных центров, и вирус стимулирует внесение новых повреждений ДНК, в результате чего число доступных для вируса фокусов репарации ДНК существенно возрастает [84, 85]. Аналогичный механизм, по-видимому, используют и другие парвовирусы [86–88]. Активация DDR характерна и для инфицирования клеток вирусами ряда других групп [89, 90]. Прямо показано, что после проникновения в клетку вирус папилломы человека локализуется рядом с нестабильными участками хромосом (fragile sites) [91].

2.3. Транскрипционные фабрики, спеклы и параспеклы

Транскрипция генов ДНК-содержащих вирусов осуществляется клеточной РНК-полимеразой II, значительная часть молекул которой секвестрирована в транскрипционных фабриках [11, 32, 35, 36, 92–94]. Что представляют собой транскрипционные фабрики остается не вполне ясным. Согласно ряду данных, стабильные кластеры РНК-полимераз существуют вне зависимости от активной транскрипции. Другая точка зрения состоит в том, что в кластеры собираются инициированные транскрипционные комплексы (для обзора см. [35]). При всех условиях ясно, что транскрипционные фабрики ассоциированы с активным компартментом генома. Именно с этим компартментом генома предпочтительно контактирует большинство попадающих в клеточное ядро вирусов. На последующих этапах инфекции происходит сборка вирусных репликативных центров (см. раздел 3). Не вполне ясно, захватывают эти центры предсуществующие транскрипционные фабрики или происходит релокализация в них свободной РНК-полимеразы по мере дезинтеграции клеточных транскрипционных фабрик. В конечном счете значительная часть предсуществующих транскрипционных фабрик утрачивается, а РНК-полимераза II сосредотачивается в вирусных центрах репликации/транскрипции [95–98].

Так называемые «спеклы» представляют собой компартменты, в которых сосредоточен аппарат сплайсинга [8, 9]. При этом информация о том, являются ли эти компартменты просто местом хранения

факторов сплайсинга, которые по мере необходимости привлекаются к местам транскрипции, либо сплайсинг может осуществляться непосредственно в спеклах, остается противоречивой [99, 100]. Вирусная инфекция приводит к реорганизации спеклов [101–103]. Для ранних стадий литической инфекции характерно перераспределение факторов сплайсинга (SC-35, SON, SRp20 и др.) к центрам вирусной репликации/транскрипции [102–105] (см. раздел 3 и *рис. 1*). На поздних стадиях литической инфекции происходит объединение спеклов в более крупные компартменты, в которых обнаруживаются сплайсированные вирусные транскрипты [106, 107]. Само по себе слияние спеклов в более крупные компартменты типично для клеточного ответа на различные стрессы, к числу которых можно отнести и вирусную инфекцию [108, 109]. То обстоятельство, что на поздних стадиях инфекции в спеклах накапливаются сплайсированные транскрипты, позволяет предположить, что накопление таких транскриптов в спеклах является одним из этапов их транспорта в цитоплазму [106]. Совершенно иная ситуация наблюдается при инфекции перmissive клеток вирусом гриппа. В этом случае сплайсинг одной из вирусных РНК происходит именно в спеклах [110].

Во многих клетках рядом со спеклами локализуются небольшие компартменты, сформированные на платформе некодирующей РНК NEAT1. Эти компартменты получили название «параспеклы» [111]. Функции параспеклов не до конца ясны. Среди этих функций можно упомянуть секвестрирование редактированной РНК аденозиндезаминазы и ответ на стресс [111–113]. При инфекции клеток различными вирусами уровень NEAT1 РНК и количество параспеклов заметно увеличиваются [114–117]. По-видимому, это связано с активацией механизма врожденного иммунитета, потому что NEAT1 РНК связывает репрессор, подавляющий транскрипцию генов ряда цитокинов, в том числе интерлейкина 8 [114, 118]. В то же время в одной из опубликованных работ сообщалось о том, что вирус простого герпеса (HSV-1) использует для своей репликации секвестрированные в параспеклах белки [117]. В этой работе показано, что при литической инфекции геном HSV-1 локализуется в параспеклах и что подавление экспрессии NEAT1 приводит к снижению продукции вирусных частиц.

2.4. PML-тельца

Давно известно, что на начальных стадиях вирусной инфекции вирусспецифические белки направляются в PML-тельца и стимулируют их дезинтеграцию [119–123]. В PML-тельцах сосредоточено много различных белков, среди которых наиболее характер-

ными компонентами являются PML, hDaxx, ATRX и Sp100. Все эти белки играют важную роль в системе неспецифического противовирусного иммунитета [124–127], которую вирус должен инактивировать. Разные вирусы решают эту задачу по-разному. Так, направляемый в PML-тельца белок ICP0 HSV-1 это убиквитин-лигаза, избирательно убиквитирующая сумоилированные белки, в том числе PML и Sp100, что стимулирует их деградацию протеасомной системой [128, 129]. Ранний белок IE1 цитомегаловируса, напротив, подавляет сумоилирование PML, которое критически необходимо для формирования PML-тельца [130]. В обоих случаях конечный результат состоит в дезинтеграции PML-тельца. Ранние белки аденовирусов также направляются в PML-тельца и вызывают деградацию DAXX и перераспределение PML [131–133]. Разрушение PML-тельца происходит и при литической инфекции клеток другими ДНК-содержащими вирусами [134].

Стоит отметить, что после проникновения в ядро геномы многих вирусов локализуются рядом с PML-тельцами [135, 136]. Причины этого не вполне ясны. Не ясно также, происходит ли перемещение вирусных геномов к предсуществующим PML-тельцам либо PML-тельца формируются *de novo* рядом с вирусными геномами [137, 138]. В последнем случае сборка PML-тельца рядом с вирусными геномами может быть одним из этапов работы механизма противовирусной защиты. Ситуация может быть и более сложной. Вирус может нуждаться в ряде белков, секвестрированных в PML-тельцах, в том числе и в аппарате убиквитинования. Недавно показали, что ДНК-связывающий белок аденовируса E2A сумоилируется ферментным аппаратом хозяйской клетки и привлекает в вирусные репликативные центры транскрипционный фактор Sp100A, освобождающийся из PML-тельца после индуцированного другим вирусным белком (E4orf3) перераспределения PML из тельца в трэки [139]. Показано также, что белки IE1p72 и IE2p86 цитомегаловируса человека транзитно локализуются в PML-тельцах, где они сумоилируются [140].

3. СБОРКА НОВЫХ КОМПАРТМЕНТОВ – ВИРУСНЫЕ РЕПЛИКАТИВНЫЕ ЦЕНТРЫ

Характерная особенность литической инфекции ДНК-содержащими вирусами – появление в ядрах клеток нового типа функциональных компартментов – вирусных репликативных центров (viral replication compartment, VRC). Такие центры собираются вокруг проникших в клеточное ядро индивидуальных вирусных геномов и служат местами репликации и транскрипции вирусной ДНК [74, 141]. На поздних стадиях инфекции каждый VRC со-

держит много копий вирусной ДНК, причем все они представляют собой реплики исходной молекулы вирусной ДНК, вокруг которой был собран VRC [142–144]. При этом зоны активной репликации и транскрипции внутри VRC могут быть пространственно сегрегированы [145]. Белковый состав VRC достаточно сложный, он включает как вирусспецифичные, так и клеточные компоненты [74, 141]. К последним относятся прежде всего ферменты репликации ДНК, РНК-полимераза II и компоненты аппарата транскрипции, широкий круг репаративных ферментов, факторы ремоделирования хроматина [49, 146, 147].

Интересным представляется вопрос о том, что обеспечивает поддержание структуры VRC. В последние годы появилось много свидетельств того, что в процессе сборки ядерных функциональных компартментов важную роль играет процесс разделения жидких фаз [148]. При этом выделение того или иного компартмента в отдельную фазу обеспечивается множественными взаимодействиями неструктурированных белковых доменов (intrinsically disordered regions, IDR), присутствующих в этом компартменте [149]. В этой связи заслуживает упоминание тот факт, что IDR присутствуют в составе многих вирусспецифичных белков, в том числе ранних белков, которые играют ключевую роль в перепрофилировании клеточного метаболизма, дезинтеграции PML-телец и сборке VRC [150–153]. К особенностям IDR относится их способность взаимодействовать с большим количеством различных партнеров, обеспечивая таким образом платформу для сборки функциональных компартментов [151]. VRC могут объединяться друг с другом [107, 154], что типично для жидких конденсатов. В то же время в недавно опубликованной работе показано, что VRC вируса простого герпеса не разрушаются 1,6-гександиолом (агент, нарушающий разделение фаз), и кинетика обмена РНК-полимеразой II между VRC и нуклеоплазмой не соответствует ожидаемой для жидких конденсатов [155]. Авторы предполагают, что платформой для привлечения РНК-полимеразы II и ряда других ДНК-связывающих белков в VRC служит свободная от нуклеосом вирусная ДНК, и что VRC не являются типичными жидкими конденсатами, хотя процесс разделения жидких фаз может играть определенную роль на этапе их формирования [155].

По крайней мере для герпесвирусной инфекции показано, что VRC могут перемещаться внутри клеточного ядра, и на поздних стадиях инфекции возможно их слияние, обеспечивающее возможность рекомбинации между вирусными геномами, реплицированными в разных VRC [144]. Перемещение VRC внутри ядра является активным процессом, так как оно подавляется ингибиторами актина и миозина. В результа-

те направленного перемещения VRC приближаются к спеклам, что, по-видимому, способствует осуществлению сплайсинга вирусных транскриптов [107]. Показано также, что при литической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, белки SC-35, SON, SRp20 и ряд других компонентов аппарата сплайсинга релокализуются из спеклов в особые структуры на поверхности VRC [104]. Таким образом, стратегии организации сплайсинга вирусных транскриптов могут различаться у разных герпесвирусов.

4. МОДИФИКАЦИЯ 3D ГЕНОМА В УСЛОВИЯХ ЛИТИЧЕСКОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПРИ ИНТЕГРАЦИИ ВИРУСНЫХ ГЕНОМОВ

4.1. Литическая инфекция: ассоциация вирусов предпочтительно с А-компаратментом генома и увеличение А-компаратмента на поздних стадиях инфекции

В последние годы опубликовано несколько работ, посвященных изучению возможности существования в геноме хозяйских клеток областей, с которыми вирусный геном предпочтительно контактирует на различных стадиях литической инфекции. Во всех этих работах использованы методы, основанные на лигировании близкорасположенных фрагментов ДНК в фиксированных ядрах (так называемые C-методы [156, 157]). С использованием экспериментальных протоколов, позволяющих отследить весь спектр контактов вирусного генома с геномом клетки-хозяина, показано, что при литической инфекции вирусы предпочтительно контактируют с активным (А) компартментом генома [158, 159]. В рамках А-компаратмента аденовирусы предпочтительно контактируют с любыми промоторами и энхансерами [159], а вирус гепатита В – с CpG-островками [158]. На примере вируса Эпштейна–Барр показано, что один и тот же вирус предпочтительно контактирует с неактивным хроматином при латентной инфекции [160, 161] и перемещается в активный хроматиновый компартмент после индукции репликации вируса [161]. Ассоциация с активным хроматином характерна и для РНК-содержащего вируса гриппа, репликация генома которого происходит в клеточном ядре [162]. По ходу литической инфекции этим вирусом и аденовирусами стимулируется расширение А-компаратмента. В случае вируса гриппа раскрыт механизм этого феномена. Вирусспецифичный белок NS1 препятствует терминации транскрипции клеточных генов на сайтах полиаденилирования. Следствием этого является продолжение транскрипции на значительные (иногда более 100 т.п.н.) расстояния за пределами гена. Авторы показали, что движущаяся РНК-полимераза способствует удалению

когезина с сайтов связывания CTCF, что приводит к утрате хроматиновых петель и существенному изменению конфигурации генома. Кроме того, ассоциированные с транскрибирующей РНК-полимеразой ферменты могут способствовать ремоделированию хроматина, снимая репрессивные метки [162]. Преимущества, которые получает вирус от расширения А-компартамента, еще предстоит выяснить. Массированное подавление терминации транскрипции на концах клеточных генов происходит и при литической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса [163, 164]. При этом происходит экспансия активного хроматина в ранее неактивные области. О том, насколько значительно расширение активного хроматинового компартамента при герпесвирусной инфекции судить пока сложно, поскольку в этом случае влияние инфекции на компартаментализацию генома не было изучено с использованием метода Hi-C.

4.2. Модификация 3D генома хозяйской клетки при латентной инфекции, направляемая вирусными транскрипционными факторами

Как уже говорилось выше, вирус Эпштейна–Барр может как инфицировать клетки литически, так и поддерживать в клетках в латентной форме в виде ассоциированной с хроматином кольцевой эписомы. Выделяют несколько типов латентной инфекции, различающихся по спектрам экспрессируемых вирусных белков [165]. Латентная инфекция вирусом Эпштейна–Барр ассоциирована с возникновением различных онкологических заболеваний [166, 167], в силу чего механизмы эпигенетического репрограммирования клеток вирусспецифичными белками и микроРНК являются предметом интенсивного изучения. Показано, что вирусспецифичный белок EBNA2 связывается с энхансерами и модулирует экспрессию клеточных генов посредством реконфигурации пространственной организации генома [168] (рис. 2А). При этом EBNA2 активирует транскрипцию ряда генов, в том числе *c-myc*, стимулируя возникновение новых энхансер-промоторных петель [168, 169]. Активация транскрипции *c-myc* приводит к трансформации клеток, приобретающих способность к неограниченной пролиферации. EBNA3A–С инициируют репрессию определенной группы генов, в том числе проапоптотических. Эти вирусспецифичные белки также связываются предпочтительно с энхансерными элементами [169, 170]. В ряде ситуаций они препятствуют установлению энхансер-промоторных контактов (разрушают энхансер-промоторные петли) (рис. 2А). В других случаях EBNA3A–С инициируют сборку репрессорных «хабов». Эти репрессорные «хабы» формируются посредством привлечения репрессорных комплексов Polycomb [169, 171].

Транскрипционный регулятор Tat вируса HIV-1 обладает способностью проникать в любые клетки благодаря домену клеточного проникновения (CPD) [172]. Tat секретируется в кровь Т-лимфоцитами, зараженными HIV-1 и, попадая в В-клетки человека, изменяет взаиморасположение генов в ядре [173].

В настоящее время трудно сказать, насколько распространены механизмы реорганизации 3D генома вирусными регуляторами транскрипции. Этот вопрос безусловно заслуживает дальнейшего изучения.

4.3. Изменение 3D генома при интеграции вирусной ДНК в геном хозяйской клетки

Проблема инсерционного мутагенеза, обусловленного интеграцией ретровирусов в геном хозяйской клетки, широко обсуждается [174–178]. При этом дискуссия касается, как правило, повреждения собственно генов либо стимуляции транскрипции клеточных генов, попавших под контроль вирусных промоторов и энхансеров [177, 179]. Мы предлагаем посмотреть на эту проблему в контексте 3D-организации генома.

Прежде всего, стоит упомянуть, что после интеграции в геном вирусы могут использовать предсуществующую геномную архитектуру для активации транскрипции удаленных генов хозяина [180] (рис. 2Б). Этот механизм показан, в частности, для активации гена циклина D1 (*Ccnd1*) ретровирусами, интегрированными в геном на значительном расстоянии (100 и 170 т.п.н) перед этим геном [180]. Аналогичным образом осуществляется активация онкогена *c-myc* вирусами лейкоза мышей (MLV), интегрированными в геном на значительных расстояниях от промотора этого онкогена [181]. Исследования, выполненные с использованием полногеномных методов анализа, показали, что предпочтительные места интеграции в геном различных ретровирусов, вызывающих развитие опухолей у мышей (так называемые общие кластеры интеграции (Common Insertion Sites) [182]), на уровне пространственной организации генома колокализуются с различными онкогенами [183].

Однако ретровирусы не только используют предсуществующую 3D-организацию генома, но и направляют его реконфигурацию (рис. 2В). Так, показано, что в клетках HeLa, в геноме которых присутствуют множественные копии вируса папилломы человека (HPV), возникает *de novo* активаторный комплекс, включающий промотор гена *c-myc*, фрагмент генома HPV, интегрированный на расстоянии 500 т.п.н. перед этим промотором, и еще некий участок хромосомы 8, расположенный на расстоянии 3300 т.п.н. от интегрированного HPV-генома. Интегрированный HPV-геном играет ключевую роль в формировании данного комплекса, так как его экспериментально вызванная делеция приводит к утра-

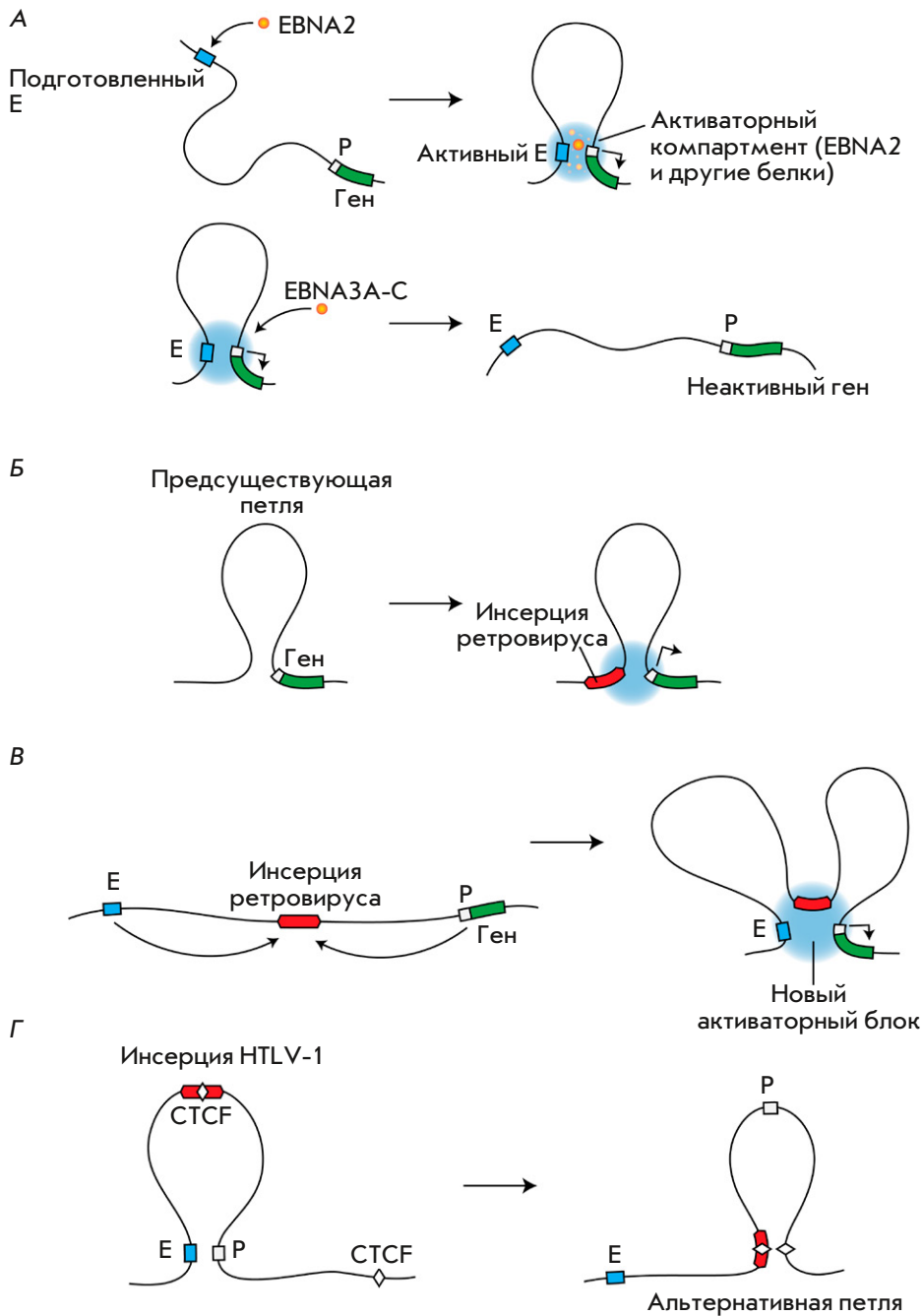


Рис. 2. Индуцированная вирусом реорганизация 3D генома. **А** – возникновение (вверху) или разрушение (внизу) промотор-энхансерных контактов, направляемое вирусными белками группы EBNA, с сопутствующей активацией или дезактивацией гена хозяина. **Б** – использование предсуществующей архитектуры генома для активации гена, расположенного на значительном расстоянии от места интеграции ретровируса в геном. **В** – создание нового активаторного блока путем привлечения энхансера и промотора к месту интеграции ретровируса с сопутствующей активацией транскрипции хозяйского гена. **Г** – разрушение промотор-энхансерной коммуникации в результате внедрения сайта связывания CTCF и возникновения альтернативной петли. P – промотор; E – энхансер

те всех взаимодействий и резкому снижению уровня транскрипции *c-myc* [184].

Другой интересный пример пространственной реконфигурации генома, направляемой интегрированным вирусом, предоставляет ретровирус HTLV-1. В ДНК-копии генома этого вируса присутствует сайт связывания CTCF [185]. Показано, что в хромосомах, содержащих интегрированный провирус HTLV-1, возникают многочисленные пространственные контакты между этим провирусом и удаленными геном-

ными участками, которые могут находиться на расстоянии в несколько миллионов пар нуклеотидов [186]. Установление таких контактов коррелирует с изменением профиля транскрипции. Эти изменения носят комплексный характер и не могут быть объяснены только активацией генов, находящихся в пространственном контакте с провирусом [186]. В этой связи стоит обратить внимание на то, что внедрение в геном новых сайтов связывания CTCF не только приводит к возникновению новых пространственных

контактов, но и дезорганизует предсуществующую систему таких контактов, в том числе может нарушать предсуществующие энхансер-промоторные контакты [187, 188] (рис. 2Г). Сайты связывания CTCF присутствуют и в геномах других ретровирусов [189]. Однако вклад интеграции таких ретровирусов в организацию архитектуры генома не был пока изучен.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В научной литературе можно найти много работ, констатирующих факт взаимодействия вирусспецифичных белков с функциональными компартаментами клеточного ядра. В настоящем обзоре мы сфокусировали внимание на тех работах, где предлагается некое механистическое объяснение событиям, происходящим с внутриядерными компартаментами под действием вирусных белков в контексте задач, которые должны решаться по мере развития инфекционного процесса. В то же время стоит сказать, что многие из опубликованных результатов не укладываются в какую-либо общую схему. Это касается, например, причин временного депонирования различных вирусных белков в ядрышке и релокализации компонентов ядрышка в нуклеоплазму [39–41]. Некоторое время назад были опубликованы результаты, свидетельствующие о том, что большую роль в поддержании структурно-функциональной организации ядрышка играют присутствующие в ядрышке транскрипты ретроэлементов SINE (aluRNA) [190, 191]. В других исследованиях показано, что транскрипция ретроэлементов SINE активируется в ходе инфекции клеток рядом ДНК-содержащих вирусов [192]. Вопрос о том, влияет ли сверхэкспрессия этих РНК на структуру ядрышка, остается открытым. Можно полагать, что интегральная картина станет более ясной по мере накопления новых наблюдений.

Индукцированные вирусами изменения 3D-структуры генома привлекли внимание исследователей лишь в последние несколько лет. Учитывая ограниченное количество публикаций на эту тему, можно лишь

предполагать, что эти изменения являются частью стратегии вируса по обеспечению контроля над работой клеточного генома. Предположение это безусловно нуждается в дальнейших подтверждениях. Среди перспективных направлений можно указать на изучение возможности реконфигурации 3D генома посредством транскрипции клеточной ДНК, индуцированной с промоторов генома провирусов, интегрированных в клеточный геном [179, 193, 194]. В настоящее время такая транскрипция анализируется лишь в контексте возможности активации расположенных рядом генов. Между тем показано, что интергенная транскрипция способствует удалению когезина с сайтов связывания CTCF [162], что, безусловно, должно приводить к реконфигурации 3D генома.

Еще одним перспективным направлением исследований представляется возможность модификации профиля разделения хромосом на ТАДы при активации транскрипции провирусов. В настоящее время показано, что активация транскрипции эндогенного ретротранспозона может приводить к разделению ТАДа [195]. Можно предполагать, однако, что и активная транскрипция провирусов, интегрированных в клеточный геном при ретровирусной инфекции, будет приводить к аналогичным последствиям. Безусловно интересным представляется и продолжение изучения возможности изменения пространственной организации генома под действием вирусных белков, связывающихся с регуляторными участками генома клетки-хозяина. Нет никаких оснований предполагать, что этот феномен ограничивается лишь белками EBNA вируса Эпштейна–Барр, у которых такой эффект уже показан [169, 170]. Новые работы по перечисленным и ряду других связанных направлений существенно расширят наши представления о механизмах реализации процесса инфекции клеток различными вирусами. ●

*Работа выполнена при поддержке гранта
РФФИ № 18-29-07001.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ulianov S.V., Gavrilov A.A., Razin S.V. // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2015. V. 315. P. 183–244.
2. Cremer T., Cremer C. // *Nat. Rev. Genet.* 2001. V. 2. P. 292–301.
3. Cremer T., Cremer M. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010. V. 2. P. a003889.
4. Cremer T., Kurz A., Zirbel R., Dietzel S., Rinke B., Schrock E., Speicher M.R., Mathieu U., Jauch A., Emmerich P., et al. // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1993. V. 58. P. 777–792.
5. Cremer T., Cremer M., Hubner B., Silaharoglu A., Hendzel M., Lanctot C., Strickfaden H., Cremer C. // *Bioessays.* 2020. V. 42. P. e1900132.
6. Cremer T., Cremer M., Cremer C. // *Biochemistry (Moscow).* 2018. V. 83. P. 313–325.
7. Huang S. // *J. Cell. Biol.* 2002. V. 157. P. 739–741.
8. Lamond A.I., Spector D.L. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003. V. 4. P. 605–612.
9. Spector D.L., Lamond A.I. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011. V. 3. P. a000646.
10. Machyna M., Heyn P., Neugebauer K.M. // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2013. V. 4. P. 17–34.
11. Wang Q., Sawyer I.A., Sung M.H., Sturgill D., Shevtsov S.P., Pegoraro G., Hakim O., Baek S., Hager G.L., Dundr M. // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 10966.
12. Brown J.M., Green J., das Neves R.P., Wallace H.A., Smith A.J., Hughes J., Gray N., Taylor S., Wood W.G., Higgs D.R., et al. // *J. Cell. Biol.* 2008. V. 182. P. 1083–1097.
13. Chen Y., Belmont A.S. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2019. V. 55.

- P. 91–99.
14. Lieberman-Aiden E., van Berkum N.L., Williams L., Imakaev M., Ragozy T., Telling A., Amit I., Lajoie B.R., Sabo P.J., Dorschner M.O., et al. // *Science*. 2009. V. 326. P. 289–293.
 15. Dixon J.R., Selvaraj S., Yue F., Kim A., Li Y., Shen Y., Hu M., Liu J.S., Ren B. // *Nature*. 2012. V. 485. P. 376–380.
 16. Dixon J.R., Gorkin D.U., Ren B. // *Mol. Cell*. 2016. V. 62. P. 668–680.
 17. Nora E.P., Lajoie B.R., Schulz E.G., Giorgetti L., Okamoto I., Servant N., Piolot T., van Berkum N.L., Meisig J., Sedat J., et al. // *Nature*. 2012. V. 485. P. 381–385.
 18. Lupianez D.G., Kraft K., Heinrich V., Krawitz P., Brancati F., Klopocki E., Horn D., Kayserili H., Opitz J.M., Laxova R., et al. // *Cell*. 2015. V. 161. P. 1012–1025.
 19. Symmons O., Uslu V.V., Tsujimura T., Ruf S., Nassari S., Schwarzer W., Ettliller L., Spitz F. // *Genome Res*. 2014. V. 24. P. 390–400.
 20. Razin S.V., Ulianov S.V. // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2017. V. 22. P. 18.
 21. Rao S.S., Huntley M.H., Durand N.C., Stamenova E.K., Bochkov I.D., Robinson J.T., Sanborn A.L., Machol I., Omer A.D., Lander E.S., et al. // *Cell*. 2014. V. 159. P. 1665–1680.
 22. Sanborn A.L., Rao S.S., Huang S.C., Durand N.C., Huntley M.H., Jewett A.I., Bochkov I.D., Chinnappan D., Cutkosky A., Li J., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. V. 112. P. E6456–E6465.
 23. Krivega I., Dean A. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2012. V. 22. P. 79–85.
 24. Krivega I., Dean A. // *Nat. Cell. Biol.* 2017. V. 19. P. 883–885.
 25. Kaiser V.B., Semple C.A. // *F1000Res*. 2017. V. 6. P. F1000 Fac. Rev.-314.
 26. Ibrahim D.M., Mundlos S. // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2020. V. 64. P. 1–9.
 27. Achinger-Kawecka J., Taberlay P.C., Clark S.J. // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2016. V. 81. P. 41–51.
 28. Valton A.L., Dekker J. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2016. V. 36. P. 34–40.
 29. Hu S., Lv P., Yan Z., Wen B. // *Epigenetics Chromatin*. 2019. V. 12. P. 43.
 30. Quinodoz S.A., Ollikainen N., Tabak B., Palla A., Schmidt J.M., Detmar E., Lai M.M., Shishkin A.A., Bhat P., Takei Y., et al. // *Cell*. 2018. V. 174. P. 744–757.
 31. Chen Y., Zhang Y., Wang Y., Zhang L., Brinkman E.K., Adam S.A., Goldman R., van Steensel B., Ma J., Belmont A.S. // *J. Cell. Biol.* 2018. V. 217. P. 4025–4048.
 32. Xu M., Cook P.R. // *J. Cell. Biol.* 2008. V. 181. P. 615–623.
 33. Schoenfelder S., Fraser P. // *Nat. Rev. Genet.* 2019. V. 20. P. 437–455.
 34. Schoenfelder S., Sexton T., Chakalova L., Cope N.F., Horton A., Andrews S., Kurukuti S., Mitchell J.A., Umlauf D., Dimitrova D.S., et al. // *Nat. Genet.* 2010. V. 42. P. 53–61.
 35. Razin S.V., Gavrilov A.A., Ioudinkova E.S., Iarovaia O.V. // *FEBS Lett.* 2013. V. 587. P. 1840–1847.
 36. Cook P.R., Marenduzzo D. // *Nucl. Acids Res.* 2018. V. 46. P. 9895–9906.
 37. Iarovaia O.V., Minina E.P., Sheval E.V., Onichtchouk D., Dokudovskaya S., Razin S.V., Vassetzky Y.S. // *Trends Cell. Biol.* 2019. V. 29. P. 647–659.
 38. Calle A., Ugrinova I., Epstein A.L., Bouvet P., Diaz J.J., Greco A. // *J. Virol.* 2008. V. 82. P. 4762–4773.
 39. Salvetti A., Greco A. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. V. 1842. P. 840–847.
 40. Rawlinson S.M., Moseley G.W. // *Cell. Microbiol.* 2015. V. 17. P. 1108–1120.
 41. Hiscox J.A., Whitehouse A., Matthews D.A. // *Proteomics*. 2010. V. 10. P. 4077–4086.
 42. Strang B.L. // *J. Gen. Virol.* 2015. V. 96. P. 239–252.
 43. Hiscox J.A. // *Arch. Virol.* 2002. V. 147. P. 1077–1089.
 44. Hiscox J.A. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2007. V. 5. P. 119–127.
 45. Wang L., Ren X.M., Xing J.J., Zheng A.C. // *Virol. Sin.* 2010. V. 25. P. 151–157.
 46. Calderone A., Licata L., Cesareni G. // *Nucl. Acids Res.* 2015. V. 43. P. D588–D592.
 47. Guirimand T., Delmotte S., Navratil V. // *Nucl. Acids Res.* 2015. V. 43. P. D583–D587.
 48. Nouri K., Moll J.M., Milroy L.G., Hain A., Dvorsky R., Amin E., Lenders M., Nagel-Steger L., Howe S., Smits S.H., et al. // *PLoS One*. 2015. V. 10. P. e0143634.
 49. Reyes E.D., Kulej K., Pancholi N.J., Akhtar L.N., Avgousti D.C., Kim E.T., Bricker D.K., Spruce L.A., Koniski S.A., Seeholzer S.H., et al. // *Mol. Cell Proteomics*. 2017. V. 16. P. 2079–2097.
 50. Emmott E., Wise H., Loucaides E.M., Matthews D.A., Digard P., Hiscox J.A. // *J. Proteome Res.* 2010. V. 9. P. 5335–5345.
 51. Ni L., Wang S., Zheng C. // *J. Med. Microbiol.* 2012. V. 61. P. 1637–1643.
 52. Jia W., Yao Z., Zhao J., Guan Q., Gao L. // *Life Sci.* 2017. V. 186. P. 1–10.
 53. Chaudhry U., Malik D.A., Saleem N., Malik M.T. // *EC Microbiology*. 2018. V. 14. P. 631–640.
 54. Gao Z., Hu J., Wang X., Yang Q., Liang Y., Ma C., Liu D., Liu K., Hao X., Gu M., et al. // *Arch. Virol.* 2018. V. 163. P. 2775–2786.
 55. Dong D., Zhu S., Miao Q., Zhu J., Tang A., Qi R., Liu T., Yin D., Liu G. // *J. Gen. Virol.* 2020. V. 101. P. 33–43.
 56. Bian W.X., Xie Y., Wang X.N., Xu G.H., Fu B.S., Li S., Long G., Zhou X., Zhang X.L. // *Nucl. Acids Res.* 2019. V. 47. P. 56–68.
 57. Tosoni E., Frasson I., Scalabrin M., Perrone R., Butovskaya E., Nadei M., Palu G., Fabris D., Richter S.N. // *Nucl. Acids Res.* 2015. V. 43. P. 8884–8897.
 58. Kalt I., Borodianskiy-Shteinberg T., Schachor A., Sarid R. // *J. Virol.* 2010. V. 84. P. 2935–2945.
 59. Gouzil J., Fablet A., Lara E., Caignard G., Cochet M., Kundlacz C., Palmarini M., Varela M., Breard E., Sailleau C., et al. // *J. Virol.* 2017. V. 91. P. e01263–16.
 60. Banerjee R., Weidman M.K., Navarro S., Comai L., Dasgupta A. // *J. Gen. Virol.* 2005. V. 86. P. 2315–2322.
 61. Amineva S.P., Aminev A.G., Palmenberg A.C., Gern J.E. // *J. Gen. Virol.* 2004. V. 85. P. 2969–2979.
 62. Ponti D., Troiano M., Bellenchi G.C., Battaglia P.A., Gigliani F. // *BMC Cell. Biol.* 2008. V. 9. P. 32.
 63. Zhu C., Zheng F., Zhu J., Liu M., Liu N., Li X., Zhang L., Deng Z., Zhao Q., Liu H. // *Oncotarget*. 2017. V. 8. P. 94519–94527.
 64. Yan Y., Du Y., Wang G., Li K. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. P. 17761.
 65. Kao C.F., Chen S.Y., Lee Y.H. // *J. Biomed. Sci.* 2004. V. 11. P. 72–94.
 66. Ahuja R., Kapoor N.R., Kumar V. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. V. 1853. P. 1783–1795.
 67. Rajput P., Shukla S.K., Kumar V. // *Virol. J.* 2015. V. 12. P. 62.
 68. Pyper J.M., Clements J.E., Zink M.C. // *J. Virol.* 1998. V. 72. P. 7697–7702.
 69. Li Y.J., Macnaughton T., Gao L., Lai M.M. // *J. Virol.* 2006. V. 80. P. 6478–6486.
 70. Behrens R.T., Aligeti M., Pocock G.M., Higgins C.A., Sherer N.M. // *J. Virol.* 2017. V. 91. P. e02107–16.
 71. Michienzi A., Cagnon L., Bahner I., Rossi J.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. V. 97. P. 8955–8960.
 72. Zolotukhin A.S., Felber B.K. // *J. Virol.* 1999. V. 73. P. 120–127.
 73. Vercruyse T., Daelemans D. // *Curr. HIV Res.* 2013. V. 11. P. 623–634.
 74. Charman M., Weitzman M.D. // *Viruses*. 2020. V. 12. P. 151.

75. Hidalgo P, Gonzalez R.A. // *FEBS Lett.* 2019. V. 593. P. 3518–3530.
76. Shulla A, Randall G. // *Curr. Opin. Microbiol.* 2016. V. 32. P. 82–88.
77. Crump C. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. V. 1045. P. 23–44.
78. Sagou K, Uema M., Kawaguchi Y. // *J. Virol.* 2010. V. 84. P. 2110–2121.
79. Strang B.L., Boulant S., Coen D.M. // *J. Virol.* 2010. V. 84. P. 1771–1784.
80. Terrier O, Carron C., De Chassez B., Dubois J., Traversier A., Julien T., Cartet G., Proust A., Hacot S., Ressenkoff D, et al. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 29006.
81. Su W.C., Hsu S.F., Lee Y.Y., Jeng K.S., Lai M.M. // *J. Virol.* 2015. V. 89. P. 11245–11255.
82. Yang C., Liu X., Gao Q., Cheng T., Xiao R., Ming F., Zhang S., Jin M., Chen H., Ma W., et al. // *J. Virol.* 2018. V. 92. P. e01042–18.
83. Ruiz Z., Mihaylov I.S., Cotmore S.F., Tattersall P. // *Virology.* 2011. V. 410. P. 375–384.
84. Majumder K., Wang J., Boftsi M., Fuller M.S., Rede J.E., Joshi T., Pintel D.J. // *Elife.* 2018. V. 7. P. e37750.
85. Adeyemi R.O., Landry S., Davis M.E., Weitzman M.D., Pintel D.J. // *PLoS Pathog.* 2010. V. 6. P. e1001141.
86. Deng X., Yan Z., Cheng F., Engelhardt J.F., Qiu J. // *PLoS Pathog.* 2016. V. 12. P. e1005399.
87. Schwartz R.A., Carson C.T., Schuberth C., Weitzman M.D. // *J. Virol.* 2009. V. 83. P. 6269–6278.
88. Luo Y., Chen A.Y., Qiu J. // *J. Virol.* 2011. V. 85. P. 133–145.
89. McKinney C.C., Hussmann K.L., McBride A.A. // *Viruses.* 2015. V. 7. P. 2450–2469.
90. Weitzman M.D., Fradet-Turcotte A. // *Annu. Rev. Virol.* 2018. V. 5. P. 141–164.
91. Jang M.K., Shen K., McBride A.A. // *PLoS Pathog.* 2014. V. 10. P. e1004117.
92. Jackson D.A., Hassan A.B., Errington R.J., Cook P.R. // *EMBO J.* 1993. V. 12. P. 1059–1065.
93. Eskiw C.H., Rapp A., Carter D.R., Cook P.R. // *J. Cell. Sci.* 2008. V. 121. P. 1999–2007.
94. Carter D.R., Eskiw C., Cook P.R. // *Biochem. Soc. Trans.* 2008. V. 36. P. 585–589.
95. Chen C.P., Lyu Y., Chuang F., Nakano K., Izumiya C., Jin D., Campbell M., Izumiya Y. // *J. Virol.* 2017. V. 91. P. e02491–16.
96. Baquero-Perez B., Whitehouse A. // *PLoS Pathog.* 2015. V. 11. P. e1005274.
97. Li L., Johnson L.A., Dai-Ju J.Q., Sandri-Goldin R.M. // *PLoS One.* 2008. V. 3. P. e1491.
98. Jenkins H.L., Spencer C.A. // *J. Virol.* 2001. V. 75. P. 9872–9884.
99. Girard C., Will C.L., Peng J., Makarov E.M., Kastner B., Lemm I., Urlaub H., Hartmuth K., Luhrmann R. // *Nat. Commun.* 2012. V. 3. P. 994.
100. Galganski L., Urbanek M.O., Krzyzosiak W.J. // *Nucl. Acids Res.* 2017. V. 45. P. 10350–10368.
101. Simoes M., Rino J., Pinheiro I., Martins C., Ferreira F. // *Viruses.* 2015. V. 7. P. 4978–4996.
102. Aspegren A., Rabino C., Bridge E. // *Exp. Cell Res.* 1998. V. 245. P. 203–213.
103. Bridge E., Xia D.X., Carmo-Fonseca M., Cardinali B., Lamond A.I., Pettersson U. // *J. Virol.* 1995. V. 69. P. 281–290.
104. Park R., Miller G. // *J. Virol.* 2018. V. 92. P. e01254–18.
105. Jimenez-Garcia L.F., Spector D.L. // *Cell.* 1993. V. 73. P. 47–59.
106. Bridge E., Riedel K.U., Johansson B.M., Pettersson U. // *J. Cell. Biol.* 1996. V. 135. P. 303–314.
107. Chang L., Godinez W.J., Kim I.H., Tektonidis M., de Lanerolle P., Eils R., Rohr K., Knipe D.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. P. E136–144.
108. Melcak I., Cermanova S., Jirsova K., Koberna K., Malinsky J., Raska I. // *Mol. Biol. Cell.* 2000. V. 11. P. 497–510.
109. Spector D.L., Fu X.D., Maniatis T. // *EMBO J.* 1991. V. 10. P. 3467–3481.
110. Mor A., White A., Zhang K., Thompson M., Esparza M., Munoz-Moreno R., Koide K., Lynch K.W., Garcia-Sastre A., Fontoura B.M. // *Nat. Microbiol.* 2016. V. 1. P. 16069.
111. Fox A.H., Lamond A.I. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010. V. 2. P. a000687.
112. Nakagawa S., Hirose T. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2012. V. 69. P. 3027–3036.
113. Pisani G., Baron B. // *Noncoding RNA Res.* 2019. V. 4. P. 128–134.
114. Ma H., Han P., Ye W., Chen H., Zheng X., Cheng L., Zhang L., Yu L., Wu X., Xu Z., et al. // *J. Virol.* 2017. V. 91. P. e02250–16.
115. Zhang Q., Chen C.Y., Yedavalli V.S., Jeang K.T. // *mBio.* 2013. V. 4. P. e00596–12.
116. Saha S., Murthy S., Rangarajan P.N. // *J. Gen. Virol.* 2006. V. 87. P. 1991–1995.
117. Wang Z., Fan P., Zhao Y., Zhang S., Lu J., Xie W., Jiang Y., Lei F., Xu N., Zhang Y. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2017. V. 74. P. 1117–1131.
118. Imamuchi K., Imamachi N., Akizuki G., Kumakura M., Kawaguchi A., Nagata K., Kato A., Kawaguchi Y., Sato H., Yoneda M., et al. // *Mol. Cell.* 2014. V. 53. P. 393–406.
119. Ahn J.H., Hayward G.S. // *J. Virol.* 1997. V. 71. P. 4599–4613.
120. Chelbi-Alix M.K., de The H. // *Oncogene.* 1999. V. 18. P. 935–941.
121. Everett R.D., Freemont P., Saitoh H., Dasso M., Orr A., Kalthoria M., Parkinson J. // *J. Virol.* 1998. V. 72. P. 6581–6591.
122. Adamson A.L., Kenney S. // *J. Virol.* 2001. V. 75. P. 2388–2399.
123. Everett R.D. // *Oncogene.* 2001. V. 20. P. 7266–7273.
124. Tavalai N., Stamminger T. // *Viruses.* 2009. V. 1. P. 1240–1264.
125. Stepp W.H., Meyers J.M., McBride A.A. // *mBio.* 2013. V. 4. P. e00845–13.
126. Mitchell A.M., Hirsch M.L., Li C., Samulski R.J. // *J. Virol.* 2014. V. 88. P. 925–936.
127. Bonilla W.V., Pinschewer D.D., Klenerman P., Rousson V., Gaboli M., Pandolfi P.P., Zinkernagel R.M., Salvato M.S., Hengartner H. // *J. Virol.* 2002. V. 76. P. 3810–3818.
128. Boutell C., Cuchet-Lourenco D., Vanni E., Orr A., Glass M., McFarlane S., Everett R.D. // *PLoS Pathog.* 2011. V. 7. P. e1002245.
129. Smith M.C., Boutell C., Davido D.J. // *Future Virol.* 2011. V. 6. P. 421–429.
130. Lee H.R., Kim D.J., Lee J.M., Choi C.Y., Ahn B.Y., Hayward G.S., Ahn J.H. // *J. Virol.* 2004. V. 78. P. 6527–6542.
131. Schreiner S., Wimmer P., Sirma H., Everett R.D., Blanchette P., Groitl P., Dobner T. // *J. Virol.* 2010. V. 84. P. 7029–7038.
132. Leppard K.N., Emmott E., Cortese M.S., Rich T. // *J. Gen. Virol.* 2009. V. 90. P. 95–104.
133. Ullman A.J., Hearing P. // *J. Virol.* 2008. V. 82. P. 7325–7335.
134. Rivera-Molina Y.A., Martinez F.P., Tang Q. // *World J. Virol.* 2013. V. 2. P. 110–122.
135. Ishov A.M., Maul G.G. // *J. Cell. Biol.* 1996. V. 134. P. 815–826.
136. Maul G.G., Ishov A.M., Everett R.D. // *Virology.* 1996. V. 217. P. 67–75.
137. Everett R.D. // *PLoS Pathog.* 2013. V. 9. P. e1003386.
138. Everett R.D., Murray J. // *J. Virol.* 2005. V. 79. P. 5078–5089.
139. Stubbe M., Mai J., Paulus C., Stubbe H.C., Berscheminski J., Karimi M., Hofmann S., Weber E., Hadian K., Hay R., et al. //

- mBio. 2020. V. 11. P. e00049–20.
140. Reuter N., Schilling E.M., Scherer M., Muller R., Stamminger T. // *J. Virol.* 2017. V. 91. P. e02335–16.
141. Schmid M., Speiseder T., Dobner T., Gonzalez R.A. // *J. Virol.* 2014. V. 88. P. 1404–1420.
142. Nagaraju T., Sugden A.U., Sugden B. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. V. 116. P. 24630–24638.
143. Kobiler O., Brodersen P., Taylor M.P., Ludmir E.B., Enquist L.W. // *mBio.* 2011. V. 2. P. e00278–11.
144. Tomer E., Cohen E.M., Drayman N., Afriat A., Weitzman M.D., Zaritsky A., Kobiler O. // *FASEB J.* 2019. V. 33. P. 9388–9403.
145. Li Z., Fang C., Su Y., Liu H., Lang F., Li X., Chen G., Lu D., Zhou J. // *Virol. J.* 2016. V. 13. P. 65.
146. Taylor T.J., Knipe D.M. // *J. Virol.* 2004. V. 78. P. 5856–5866.
147. Dembowski J.A., DeLuca N.A. // *PLoS Pathog.* 2015. V. 11. P. e1004939.
148. Strom A.R., Brangwynne C.P. // *J. Cell. Sci.* 2019. V. 132. P. jcs235093.
149. Uversky V.N. // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2017. V. 239. P. 97–114.
150. Tamarozzi E.R., Giuliatti S. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. P. 198.
151. Pelka P., Ablack J.N., Fonseca G.J., Yousef A.F., Mymryk J.S. // *J. Virol.* 2008. V. 82. P. 7252–7263.
152. Xue B., Bloquel D., Habchi J., Uversky A.V., Kurgan L., Uversky V.N., Longhi S. // *Chem. Rev.* 2014. V. 114. P. 6880–6911.
153. Peng Q., Wang L., Qin Z., Wang J., Zheng X., Wei L., Zhang X., Zhang X., Liu C., Li Z., et al. // *J. Virol.* 2020. V. 94. P. e01771–19.
154. Taylor T.J., McNamee E.E., Day C., Knipe D.M. // *Virology.* 2003. V. 309. P. 232–247.
155. McSwiggen D.T., Hansen A.S., Teves S.S., Marie-Nelly H., Hao Y., Heckert A.B., Umemoto K.K., Dugast-Darzacq C., Tjian R., Darzacq X. // *Elife.* 2019. V. 8. P. e47098.
156. Denker A., de Laat W. // *Genes Dev.* 2016. V. 30. P. 1357–1382.
157. Sati S., Cavalli G. // *Chromosoma.* 2017. V. 126. P. 33–44.
158. Hensel K.O., Cantner F., Bangert F., Wirth S., Postberg J. // *Epigenetics Chromatin.* 2018. V. 11. P. 34.
159. Moreau P., Cournac A., Palumbo G.A., Marbouty M., Mortaza S., Thierry A., Cairo S., Lavigne M., Koszul R., Neuveut C. // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. P. 4268.
160. Kim K.D., Tanizawa H., De Leo A., Vladimirova O., Kossenkova A., Lu F., Showe L.C., Noma K.I., Lieberman P.M. // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. P. 877.
161. Moquin S.A., Thomas S., Whalen S., Warburton A., Fernandez S.G., McBride A.A., Pollard K.S., Miranda J.L. // *J. Virol.* 2018. V. 92. P. e01413–17.
162. Heinz S., Texari L., Hayes M.G.B., Urbanowski M., Chang M.W., Givarkes N., Rialdi A., White K.M., Albrecht R.A., Pache L., et al. // *Cell.* 2018. V. 174. P. 1522–1536.
163. Rutkowski A.J., Erhard F., L'Hernault A., Bonfert T., Schilhabel M., Crump C., Rosenstiel P., Efstathiou S., Zimmer R., Friedel C.C., et al. // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 7126.
164. Hennig T., Michalski M., Rutkowski A.J., Djakovic L., Whisnant A.W., Friedl M.S., Jha B.A., Baptista M.A.P., L'Hernault A., Erhard F., et al. // *PLoS Pathog.* 2018. V. 14. P. e1006954.
165. Kanda T. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. V. 1045. P. 377–394.
166. Farrell P.J. // *Annu. Rev. Pathol.* 2019. V. 14. P. 29–53.
167. Sall F.B., Germini D., Kovina A.P., Ribrag V., Wiels J., Toure A.O., Iarovaia O.V., Lipinski M., Vassetzky Y. // *Biochemistry (Moscow).* 2018. V. 83. P. 402–410.
168. Jiang S., Zhou H., Liang J., Gerdt C., Wang C., Ke L., Schmidt S.C.S., Narita Y., Ma Y., Wang S., et al. // *Cell Host Microbe.* 2017. V. 22. P. 561–573 e4.
169. Wood C.D., Veenstra H., Khasnis S., Gunnell A., Webb H.M., Shannon-Lowe C., Andrews S., Osborne C.S., West M.J. // *Elife.* 2016. V. 5. P. e18270.
170. McClellan M.J., Wood C.D., Ojieniyi O., Cooper T.J., Kanhere A., Arvey A., Webb H.M., Palermo R.D., Harth-Hertle M.L., Kempkes B., et al. // *PLoS Pathog.* 2013. V. 9. P. e1003636.
171. Paschos K., Parker G.A., Watanatanasup E., White R.E., Allday M.J. // *Nucl. Acids Res.* 2012. V. 40. P. 7233–7246.
172. Musinova Y.R., Sheval E.V., Dib C., Germini D., Vassetzky Y.S. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2016. V. 73. P. 589–601.
173. Germini D., Tsfasman T., Klibi M., El-Amine R., Pichugin A., Iarovaia O.V., Bilhou-Nabera C., Subra F., Bou Saada Y., Sukhanova A., et al. // *Leukemia.* 2017. V. 31. P. 2515–2522.
174. Maeda N., Fan H., Yoshikai Y. // *Rev. Med. Virol.* 2008. V. 18. P. 387–405.
175. Katsura Y., Asai S. // *Am. J. Med. Sci.* 2019. V. 358. P. 384–388.
176. Johnson W.E. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2019. V. 17. P. 355–370.
177. Bushman F.D. // *Mol. Ther.* 2020. V. 28. P. 352–356.
178. Uren A.G., Kool J., Berns A., van Lohuizen M. // *Oncogene.* 2005. V. 24. P. 7656–7672.
179. Rosewick N., Durkin K., Artesi M., Marçais A., Hahaut V., Griebel P., Arsic N., Avettand-Fenoel V., Burny A., Charlier C., et al. // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 15264.
180. Pattison J.M., Wright J.B., Cole M.D. // *PLoS One.* 2015. V. 10. P. e0120256.
181. Zhang J., Markus J., Bies J., Paul T., Wolff L. // *J. Virol.* 2012. V. 86. P. 10524–10532.
182. de Ridder J., Uren A., Kool J., Reinders M., Wessels L. // *PLoS Comput. Biol.* 2006. V. 2. P. e166.
183. Babaei S., Akhtar W., de Jong J., Reinders M., de Ridder J. // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 6381.
184. Shen C., Liu Y., Shi S., Zhang R., Zhang T., Xu Q., Zhu P., Chen X., Lu F. // *Int. J. Cancer.* 2017. V. 141. P. 540–548.
185. Satou Y., Miyazato P., Ishihara K., Yaguchi H., Melamed A., Miura M., Fukuda A., Nosaka K., Watanabe T., Rowan A.G., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. V. 113. P. 3054–3059.
186. Melamed A., Yaguchi H., Miura M., Witkover A., Fitzgerald T.W., Birney E., Bangham C.R. // *Elife.* 2018. V. 7. P. e36245.
187. Hou C., Zhao H., Tanimoto K., Dean A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. P. 20398–20403.
188. Rawat P., Jalan M., Sadhu A., Kanaujia A., Srivastava M. // *Mol. Cell. Biol.* 2017. V. 37. P. e00557–16.
189. Goodman M.A., Arumugam P., Pillis D.M., Loberg A., Nasimuzzaman M., Lynn D., van der Loo J.C.M., Dexheimer P.J., Keddache M., Bauer T.R., Jr., et al. // *J. Virol.* 2018. V. 92. P. e01639–17.
190. Caudron-Herger M., Pankert T., Rippe K. // *Nucleus.* 2016. V. 7. P. 308–318.
191. Caudron-Herger M., Pankert T., Seiler J., Nemeth A., Voit R., Grummt I., Rippe K. // *EMBO J.* 2015. V. 34. P. 2758–2774.
192. Schaller A.M., Tucker J., Willis I., Glaunsinger B.A. // *J. Virol.* 2020. V. 94. P. e00262–20.
193. Kataoka K., Nagata Y., Kitanaka A., Shiraishi Y., Shimamura T., Yasunaga J., Totoki Y., Chiba K., Sato-Otsubo A., Nagae G., et al. // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. P. 1304–1315.
194. Sokol M., Wabl M., Ruiz I.R., Pedersen F.S. // *Retrovirology.* 2014. V. 11. P. 36.
195. Zhang Y., Li T., Preissl S., Amaral M.L., Grinstein J.D., Farah E.N., Destici E., Qiu Y., Hu R., Lee A.Y., et al. // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. P. 1380–1388.