

УДК 578.832.1;579.22

# Уникальный геном вируса и альтернативные стратегии его реализации

О. П. Жирнов<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского, Москва, 123098 Россия<sup>2</sup>Русско-немецкая академия медико-социальных и биотехнологических наук, Инновационный центр Сколково, Москва, 121205 Россия

E-mail: zhirnov@inbox.ru

Поступила в редакцию 31.12.2022

Принята к печати 11.05.2023

DOI: 10.32607/actanaturae.11904

*Посвящается 130-летию открытия русским ученым  
Д.И. Ивановским новой формы биологической жизни – царства вирусов.*

**РЕФЕРАТ** В геноме ряда РНК-содержащих вирусов обнаружены амбиполярные гены, локализованные в вирусном геноме по принципу «стекинга» (один над другим) и кодирующие белки в противоположных направлениях. Присутствие амбиполярных генов открывает новый путь формирования вирусного разнообразия, когда вирионы, имеющие идентичный геном, могут отличаться схемой реализации (стратегией) генома и иметь различные типы дочерних вирионов, отличающихся по полярности геномной РНК и составу белков, экспрессированных положительно- или негативно-полярными генами, так называемые амбиполярные вирионы. Пока такой путь реализации вирусного генома остается гипотетическим и скрытым от нас подобно «темной стороне луны» и заслуживает пристального изучения.

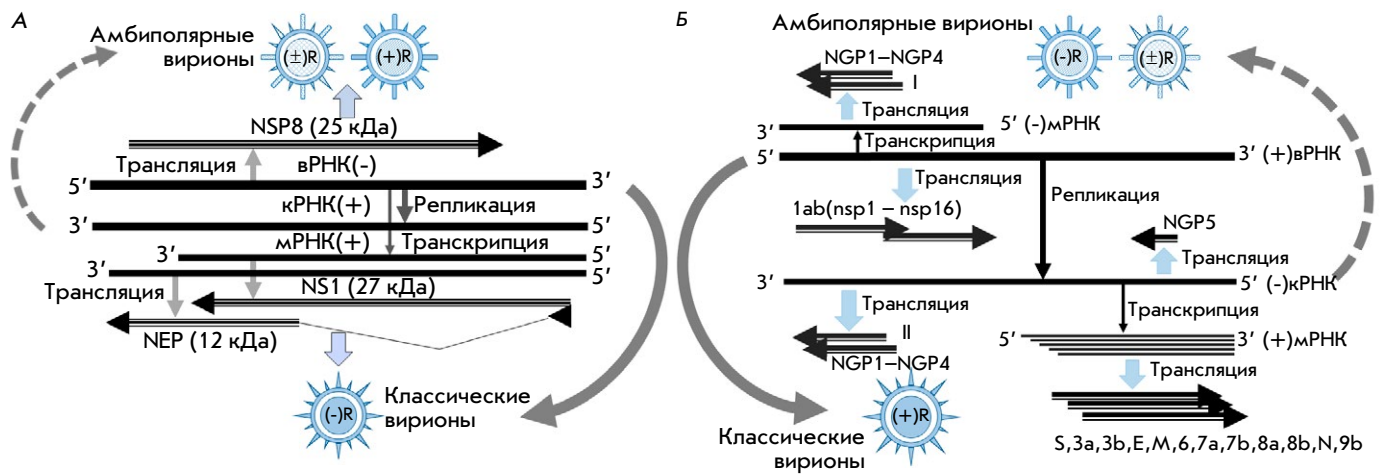
**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** разнообразие вирусов, стратегия генома, амбисенс-гены, классификация вирусов.

**130** лет назад выдающийся русский ученый Д.И. Ивановский описал новую форму биологической жизни, так называемых фильтрующихся контагиозных корпускулярных микроорганизмов («*contagium vivum fixum*») [1, 2], которая впоследствии была выделена в отдельное царство вирусов [3, 4]. По современной классификации Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV – International Committee on Taxonomy of Viruses; Current ICTV Taxonomy Release: <https://ictv.global/taxonomy>) в домене вирусов выделяют шесть надцарств, 65 отрядов, 233 семейства и 2606 родов и более 10 тысяч вариантов (штаммов) вирусов [5].

Согласно общепризнанной классификации D. Baltimore [6], основанной на характеристике геномной нуклеиновой кислоты (НК) и стратегии ее реализации в инфицированной клетке, вирусы были разделены на семь генетических классов: I. Двухцепочечные ДНК-вирусы; II. Вирусы с одноцепочечной (+) смысловой ДНК; III. Двухцепочечные РНК-вирусы; IV. Вирусы с одноцепочечной (+)

смысловой РНК; V. Вирусы с одноцепочечной (-) смысловой РНК; VI. Одноцепочечные (+) смысловые РНК-вирусы с промежуточной ДНК в жизненном цикле; VII. Двухцепочечные ДНК-вирусы с промежуточной РНК. Центральное место в классификации занимает понятие о положительной полярности вирусных мРНК, т.е. молекул РНК, способных транслироваться клеточными рибосомами с образованием вирусных белков [7, 8]. Напротив, НК негативной полярности способны кодировать и транслировать белки через промежуточный синтез комплементарной (положительно полярной) цепочки мРНК. Для геномных вирусных ДНК принято считать положительной цепочку, идентичную последовательности транслируемой молекулы плюс-мРНК, и, наоборот, цепочку, комплементарную мРНК, обозначают как отрицательно полярную.

Различия в структуре вирусного генома и вариации схем его реализации в инфицированной клетке (т.е. стратегий реализации вирусного генома) порождают разнообразие вирусов, пантропную адаптацию вирусов к различным организмам, будь то бактерии,



**Рис. 1.** Локализация амбиполярных генов в РНК-геноме вируса гриппа А и коронавируса, формирование амбиполярных вирионов. А – схема кодирования генов в сегменте NS генома вируса гриппа на модели A/Aichi/2/68 (H3N2). Вирус гриппа имеет геном негативной полярности, который кодирует три белка: негативно-полярные NS1 и NEP и позитивно-полярный стекинг-белок NSP8. Показан канонический путь стратегии сегмента № 8 (NS). Данный путь осуществляется посредством синтеза белков NS1 и NEP с образованием классических оболочечных вирионов, содержащих белки PB1, PB2, PA, HA, NP, NA, M1, M2, а также возможный альтернативный путь с образованием неканонического (амбиполярного) белка NSP8 и аналогичных амбиполярных белков позитивно-полярных генов, обнаруженных в сегментах PB1, PB2, PA, NP, M, NS (белки NSP1–NSP8 соответственно нумерации РНК сегментов вирусного генома). Неканонические амбиполярные вирионы, структурированные белками NSP1–NSP8, пока не обнаружены и имеют гипотетический характер (показано пунктирной стрелкой). Б – схема кодирования генов в РНК-геноме коронавируса на модели SARS-CoV2. Коронавирус имеет геном позитивной полярности, кодирующий пять основных структурных (S1/S2, N, E, M) и 16 (nsp 1–16) вспомогательных неструктурных полипептидов. Классический путь позитивно-полярной стратегии ведет к образованию классических оболочечных вирионов, содержащих белки S1/S2, N, E, M (показан сплошной стрелкой). В негативном направлении генома (3'→5') обнаружены протяженные рамки трансляции со всеми необходимыми элементами, такими, как инициаторный AUG, элемент Козак, структура IRES, стоп-кодоны. Эти трансляционные рамки (гены) обозначены как NGP (Negative Gene Protein) и наиболее протяженные из них, NGP1–NGP5, имели мол. массу в диапазоне 7–20 кДа [17]. Альтернативный путь стратегии генома с образованием неканонических (амбиполярных) вирионов показан прерывистой стрелкой. Белки и направление их кодирования в геноме показаны двойной стрелкой. Синтез амбиполярных полипептидов NGP1–NGP5 возможен посредством образования субгеномной (-) мРНК и ее трансляции (путь I), а также возможен через трансляцию полноразмерной комплементарной геномной (-) кРНК (путь II)

грибы, растения, рыбы, животные, включая человека, и обеспечивают глобальное распространение вирусов на земле, а, возможно, и в космосе, и на других планетах [6].

Генетическое разнообразие вирусов, положенное в основу классификации D. Baltimore, рассматривалось с позиции: один уникальный вирусный геном – одна стратегия генома, т.е. один геном имеет одну схему репликации и направляет образование одного структурно-функционального класса вирионов (т.е. один тип репродукции вируса). При этом подразумевается однотипный и унифицированный процесс синтеза вирусных частиц (вирионов) в рамках одного рода (или семейства) вирусов [7, 8]. Однако обнаружение нами у РНК вирусов уникальных генов, локализованных в геномной РНК по принципу стопки (так называемый «genes stacking») и кодирующих белки в противоположных (амбиполярных)

направлениях, приводит к идее о возможном существовании нескольких альтернативных стратегий реализации генома у одного вируса, ведущих к образованию различных структурных классов вирусных частиц.

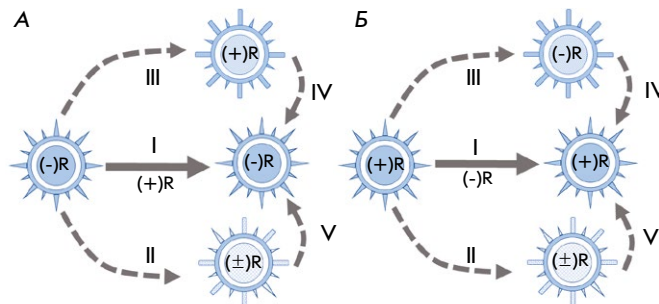
В 2007 году при анализе негативно-полярного генома вирусов гриппа А (семейство ортомиксовирусов) мы обнаружили протяженные рамки трансляции (open reading frame – ORF), которые, в отличие от канонических генов вирусов гриппа (PB1, PB2, PA, HA, NP, NA, M, NS) с негативной полярностью кодирования в геномной РНК в направлении 3'→5', имели позитивную полярность кодирования (в направлении 5' → 3' геномной молекулы) (рис. 1А). Особенность обнаруженных амбиполярных генов состояла в том, что они локализовались в геноме в участках, перекрывающих соответствующие классические негативно-полярные гены,

так называемое стопчатое расположение [9–14]. Позднее, в 2019 году в позитивно-полярном РНК-геноме коронавируса нами были идентифицированы протяженные открытые рамки трансляции с негативно-полярным направлением кодирования (3'→5') [15–18] (рис. 1Б). Обнаруженные в геномах ортомиксо- и коронавируса амбиполярные гены характеризовались наличием всех функциональных элементов, необходимых для экспрессии данных генетических рамок как трансляционных генов [19, 20]: стартовых кодонов ATG (или альтернативного CUG-кодона), трансляционных стоп-кодонов [21], канонических инициаторных последовательностей Козак в зоне инициаторного кодона (Kozak element [22]), присутствием в стартовой области амбиполярного гена типичных по вторичной структуре сайтов посадки рибосом (IRES – internal ribosome entry site [23]). Компьютерный анализ алгоритмов первичной структуры вирусных геномов выявил различные структурные и функциональные домены в пока еще гипотетических белковых продуктах амбиполярных генов, в частности, трансмембранных элементов белков ионных каналов, структурных доменов убиквитин-дегидрогеназы, ряда доменов, характерных для белков, способных участвовать в регуляции иммунитета и воспаления [9, 14, 18].

В настоящее время признана точка зрения, согласно которой геном одного вида (рода) вируса имеет одну стратегию, обуславливающую образование вирусных частиц определенного (канонического) строения и характерного круга хозяев. Обнаружение амбиполярных стекинг-генов в геномах РНК-содержащих вирусов наводит на мысль о наличии альтернативных стратегий в геноме одного вида (рода) вируса, реализация которых может (1) направлять синтез нескольких структурно-функциональных классов вирионов, отличающихся как белковым составом, так и структурной формой (полярностью) геномной РНК, и/или (2) формировать несколько различных стратегий репликации вируса и его патогенеза в инфицированном макроорганизме. Наличие нескольких стратегий у одного вирусного генома создает резерв адаптивных свойств вируса, который можно рассматривать как способ (или разновидность) генетического хеджирования (т.е. генетического спасения вирусов).

Идея многовариантной стратегии генома у одного вида (рода) вирусов и схемы реализации классической и альтернативной стратегий отображены на рис. 2 на модели вируса гриппа и коронавируса. Для вируса гриппа, имеющего геномную (-) РНК, характерно наличие как классического пути реализации генома (путь I; центральная стрелка на рис. 2А), так и возможность альтернативных

стратегий, показанных на рис. 2 цифрами II–V. В результате реализации альтернативных стратегий генома могут формироваться амбиполярные вирионы, которые помимо классических белков (PB1, PA, PB2, HA, NA, NP, M1, M2) могут содер-



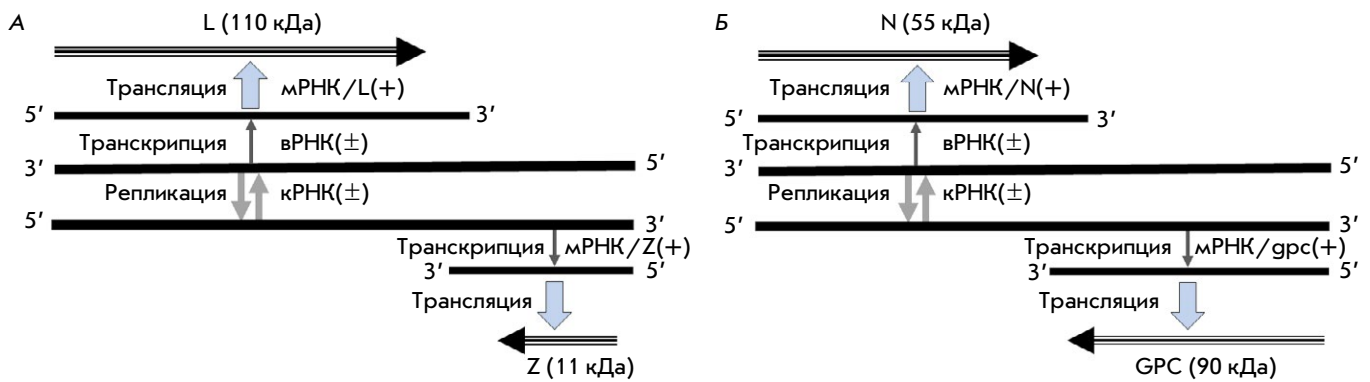
**Рис. 2.** Альтернативные стратегии генома вируса гриппа, имеющего негативно-полярный геномом, и формирование амбиполярных вирионов. Схема иллюстрирует альтернативные стратегии вирусного генома на модели генома вирусов гриппа (А) и коронавируса (Б) и применима для других вирусов – пневмо-, парамиксо-, рабдо-, филовирусов и т.д., имеющих негативно-полярный РНК-геном (-R). Стратегия генома представлена как путь репликации вирусного генома, приводящий к формированию канонических вирусных частиц определенного строения и состава как в части полярности вирусного генома, так и белкового состава вирусной оболочки. Показано три альтернативных стратегии, возможных для одного уникального вирусного генома. В настоящее время каноническим считается путь I, когда как четыре другие стратегии пока являются гипотетическими. При этом вполне вероятно, что в определенном биохимическом контексте инфицированных клеток могут реализоваться стратегии II–V, когда полноразмерные цепочки геномной РНК ((+)R и (±)R) будут упаковываться белками различного состава (показано различными значками (▲, ■, ▲, ▲)), включая белки амбиполярных генов. При этом различные типы вирионов могут иметь различную оболочечную структуру, содержащую либо не содержащую клеточные липиды, так называемые оболочечные и не оболочечные вирионы. Генетическая реализация репликации вирусного генома осуществляется РНК-зависимой полимеразой, которая может включаться в состав вириона и обеспечивать начало репликации вируса в клетке-мишени. (+)R, (-)R, (±)R – три возможных варианта геномной РНК дочерних вирионов: одноцепочечной позитивной и негативной полярности и двухцепочечной структуры соответственно. Возможные пути смены стратегии экспрессии генома у вируса одного вида показаны пунктирными стрелками и знаками (II–V); классический путь негативно-полярной стратегии вируса гриппа показан главной стрелкой (I) соответственно. Для раскрытия стратегий II–V необходимы целенаправленные исследования поиска вирионов, указанных неканонических структурных классов II–V

жать и белки – продукты амбиополярных генов *NSP1–NSP8*, соответствующих сегментов геномной РНК (*NSP* – Negative Strand Protein) (см. *рис. 2А*). При реализации классической для коронавируса стратегии также формируются вирионы, содержащие канонический (+) РНК-геном и классические структурные белки: N (нуклеокапсидный белок), S (поверхностный гликопротеин), E (мембранный белок), M (белок внутреннего матрикса), и образуется ряд вспомогательных неструктурных регуляторных белков, поддерживающих репликацию вируса в клетках-мишенях и подавление иммунного ответа хозяина. При этом от внимания ускользают продукты основных амбиополярных генов, обозначенных нами *NGP1–NGP5* (Negative Gene Proteins, так называемые белки негативно-полярных генов [17]), которые могут формировать новый структурный класс вирионов (так называемых амбиополярных вирионов; показано на *рис. 2Б* пунктирной стрелкой). Пока такие белки, кодируемые открытыми амбиополярными генами, в инфицированных клетках не обнаружены. Возможная причина кроется либо в минимальном уровне их синтеза, либо строго селективной экспрессии только в специализированных клетках организма, содержащих уникальные факторы, необходимые для экспрессии данных вирусных генов «стекинг»-типа при определенных условиях внутриклеточной и/или окружающей внеклеточной среды. Вместе с тем, имеются косвенные признаки экспрессии амбиополярных генов в инфицированном макроорганизме. У животных, инфицированных вирусом гриппа А, удавалось обнаружить клоны цитотоксических лимфоцитов, распознающих специфические пептидные домены амбиополярных белков вируса гриппа, в частности белка *NSP8*, кодируемого амбиополярным геном *NSP8* сегмента *NS* вируса гриппа А [24–26].

Можно предположить, что такие неканонические белки будут способны декорировать вирусный геном, формируя новый класс вирусных частиц, а также выполнять уникальные регуляторные функции и изменять поведение вируса в пораженном организме, например, переключая продуктивный тип инфекции на скрытую персистентную (низко репродуктивную) вирусную инфекцию. Более того, не исключена альтернативная возможность использования в качестве геномной молекулы цепочки РНК, комплементарной (амбиополярной реплики) каноническому геному: минус-цепочки РНК коронавирусов или плюс-РНК у вирусов гриппа (*рис. 2*). Таким образом амбиополярные вирусные частицы могут содержать как амбиополярные белки, так и амбиополярные реплики геномной РНК, обеспечивая альтернативный путь стратегии вирусного генома.

В результате, на одном уникальном вирусном геноме может реализоваться несколько альтернативных стратегий: с участием и без участия амбиополярных генов, а сами вирусы могут иметь несколько возможных жизненных путей в зависимости от контекста окружающих клеточных процессов. Эта идея отражена на *рис. 2*. Такой мультивариантный механизм стратегии уникального вирусного генома можно рассматривать как способ хеджирования (от английского *bet-hedging* – спасение) вирусов, способствующий формированию альтернативных путей размножения вирусов и созданию резервных адаптивных потенциалов у вирусов различных семейств. В этом аспекте РНК-вирусы могут иметь сходство с ДНК-вирусами и РНК-содержащими ретровирусными (вирус-подобными) транспозонами, имеющими двойной образ жизни – в форме ДНК-провируса и зрелого вируса, соответственно, который определяет вертикальный (в форме интегрированной в клеточный геном ДНК-копии вирусного генома) и горизонтальный (в форме зрелых вирионов) пути их существования в хозяине в зависимости от условий среды размножения и круга хозяев [27–29].

Амбиополярные гены вирусов обладают высокой популяционной стабильностью. В частности, в природной популяции высоковариабельных вирусов гриппа данные гены сохраняются в геноме со всеми необходимыми регуляторными элементами на протяжении более 100 лет, несмотря на заметную популяционную вариабельность как канонических, так и выявленных амбиополярных генов с характерным высоким коэффициентом *dN/dS*, показывающим выраженное иммунологическое давление со стороны макроорганизма-хозяина [14]. Эволюционная стабильность сохранения амбиополярных генов в природной популяции вирусов подчеркивает их необходимость для вируса и, как следствие, устойчивость к естественному селективному отбору. Присутствие амбиополярных генов в геноме РНК-содержащих вирусов открывает новый путь формирования вирусного разнообразия, когда вирионы, имеющие идентичный геном, могут отличаться схемой реализации (стратегией) генома и иметь различные типы, отличающиеся как по составу белков, экспрессированных «положительными» или «негативными» генами (так называемые амбиополярные вирионы), так и по полярности генома [17]. Наличие альтернативных стратегий генома и смена профиля синтезируемых белков и вирусной оболочки дают вирусу дополнительные возможности адаптации к новому хозяину и расширению круга хозяев. При этом вирус может не только использовать разные стратегии экспрессии своего генома, но и способен менять эти стратегии в за-



**Рис. 3.** Схема биполярной (амбисенс) стратегии генома аренавируса (семейство *Arenaviridae*; род *Mammarenavirus*). Представлен геном аренавируса (вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV); ас.п. AY847350; AY847351). Семейство объединяет возбудителей особо опасных для человека геморрагических лихорадок Ласса, Луйо, Мачупо, Хунин, Чапаре, Гуанарито, Сабиа и др. Геном аренавирусов содержат четыре гена, которые кодируют: А – белок полимеразы (L, 110 кДа) и неструктурный белок (Z, 11 кДа); Б – нуклеокапсидный белок (N, 55 кДа) и поверхностный гликопротеин (GPC; 90 кДа) [31]. Как показано на схеме, кодирование генов L и N имеет негативную, а генов GPC и Z противоположную (позитивную) полярности соответственно. Все четыре гена разобщены в геноме аренавируса и не имеют перекрытий, а для экспрессии каждого из генов в инфицированных клетках необходим синтез индивидуальных кепированных на 5'-конце мРНК

висимости от хозяина, что отражено на *рис. 2* (показано пунктирными стрелками). Пока такой путь множественной реализации вирусного генома остается гипотетическим и скрытым от нас, подобно «темной стороне луны». Экспериментальная проверка данного предположения позволит оценить возможность существования амбиполярных классов вирионов-невидимок, скрытых пока от пытливого ока исследователей. На сегодняшний момент пока не выявлено образование в инфицированном организме зрелых белковых продуктов, кодируемых обнаруженными амбиполярными вирусными генами. Но это не означает, что процесс экспрессии вирусных генов данного «стекинг»-класса не реализуется в природе. Для идентификации экспрессии генов данного типа потребуется целенаправленный поиск с применением оригинальных подходов и высокочувствительных методов идентификации белков в различных органах и специфических клетках инфицированного макроорганизма-хозяина. Не исключено, что раскрытие альтернативных стратегий вирусных геномов может иметь важное значение для понимания эволюции вирусов и патогенеза вирусных инфекций, как, например, при ковиде-2019, когда отдаленные и тяжелые осложнения вирусной инфекции могут быть обусловлены формированием амбиполярных вирионов, скрытых пока от внимания ученых и практикующих медиков.

Очевидно, что обнаруженный у РНК-содержащих вирусов амбиполярный стекинг генов дает вирусу, во-первых, увеличение информационной емкости генома. Во-вторых, определяет сцепленную (реци-

прокную) эволюцию вирусных генов, когда мутации в одном гене будут порождать изменение в стекинг-гене и, таким образом, представлять собой разновидность генетической синтении. В-третьих, белковые продукты стопчатых генов могут быть сцеплены функционально и иметь предопределенное структурное соответствие друг другу, что пока остается гипотетическим предположением и требует экспериментального подтверждения [14, 17]. Признак стекинга генов отличает указанные вирусы от уже известных в настоящее время четырех родов амбиполярных вирусов (тоспо-, флебо-, арена- и буньявирусов), у которых амбиполярные гены локализованы в геноме отдельно, не перекрывая другие гены, и функционируют как основные гены, направляющие синтез главных структурных и регуляторных вирусных белков [30]. Данная стратегия вирусного генома с разделенными амбисенс-генами, т.е. лишенными стекинг-локализации, показана на *рис. 3* на модели аренавирусов (семейство *Arenaviridae*, род *Mammarenavirus*). В этой связи различие по признаку стекинга позволяет рассматривать две группы амбиполярных вирусов. На текущий момент представляется логичным следующее разделение: у первой группы вирусов (вирусы гриппа, коронавирусы), имеющих стекинг генов в вирусном геноме, реализация амбиполярных стратегий генома может иметь альтернативный (необязательный) характер, тогда как для вирусов, лишенных стекинга генов (тоспо-, флебо-, арена- и буньявирусов), реализацию амбисенс-стратегии генома следует рассматривать как облигатный

(обязательный) характер для репликации вируса. Дальнейший целенаправленный поиск реализации альтернативных стратегий генома у одного вирусного вида и идентификация пока гипотетического класса амбиоплярных вирионов позволят ответить на вопрос о существовании данной разновидности многообразия вирусной жизни и ее роли в эволюции

вирусов различных родов и применить эти знания в разработке новых типов вакцин и противовирусных лекарств, а также для понимания молекулярных основ патогенеза вирусных болезней. ●

*Автор выражает благодарность А.И. Чернышовой за помощь в подготовке настоящей статьи.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ивановский Д.И. // Сельское хозяйство и лесоводство. 1892. № 2. С. 108–121.
2. Ivanowsky D. Concerning the mosaic disease of the tobacco plant. 1892. (English Translation. J. Johnson. in: *Phytopathological Classics*. 1942. № 7. P. 27–30. American Phytopathological Society, St. Paul, MN).
3. Жирнов О.П., Георгиев Г.П. // Вестник РАМН. 2017. Т. 72. № 1. С. 84–86.
4. Lvov D.K., Alkhovsky S.V., Zhirnov O.P. // *Probl. Virol.* 2022. V. 67. № 5. P. 357–384. doi: 10.36233/0507-4088-140
5. Walker P.J., Siddell S.G., Lefkowitz E.J., Mushegian A.R., Adriaenssens E.M., Alfenas-Zerbini P., Dempsey D.M., Dutilh B.E., García M.L., Curtis Hendrickson R., et al. // *Arch. Virol.* 2022. V. 167. № 11. P. 2429–2440. doi: 10.1007/s00705-022-05516-5.
6. Baltimore D. // *Bacteriol. Rev.* 1971. V. 35. № 3. P. 235–241. doi: 10.1128/br.35.3.235-241.1971.
7. Koonin E.V., Krupovic M., Agol V.I. // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2021. V. 85. № 3. P. e0005321. doi: 10.1128/MMBR.00053-21.
8. Agol V.I. // *Biosystems.* 1974. V. 6. № 2. P. 113–132. doi: 10.1016/0303-2647(74)90003-3.
9. Zhirnov O.P., Poyarkov S.V., Vorob'eva I.V., Safonova O.A., Malyshev N.A., Klenk H.D. // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2007. V. 414. P. 127–133.
10. Gong Y.N., Chen G.W., Chen C.J., Kuo R.L., Shih S.R. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 12. P. e115016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115016>.
11. Clifford M., Twigg J., Upton C. // *Viol. J.* 2009. V. 6. P. 198. doi: 10.1186/1743-422X-6-198.
12. Yang C.W., Chen M.F. // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 1. P. e0146936. doi: 10.1371/journal.pone.0146936.
13. Sabath N., Morris J.S., Graur D. // *J. Mol. Evol.* 2011. V. 73. № 5-6. P. 305–315. doi: 10.1007/s00239-011-9477-9.
14. Zhirnov O.P. // *Biochemistry (Moscow)*. 2020. V. 85. № 3. P. 387–392. <https://doi.org/10.1134/S000629792003014132564743>
15. Zhirnov O.P., Poyarkov S.V. Unknown negative genes in the positive RNA genomes of coronaviruses. *Authorea* 2020. doi:10.22541/au.160614900.06870227/v2.
16. Zhirnov O.P., Poyarkov S.V. // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2021. V. 496. № 1. P. 27–31. doi: 10.1134/S1607672921010130.
17. Zhirnov O. // *World J. Virol.* 2021. V. 10. № 5. P. 256–263. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.256.
18. Bartas M., Volná A., Beaudoin C.A., Poulsen E.T., Červeň J., Brázda V., Špunda V., Blundell T.L., Pečinka P. // *Brief Bioinform.* 2022. V. 23. № 3. P. bbac045. doi: 10.1093/bib/bbac045.
19. Zhirnov O.P., Klenk H.D. // *Vopr. Virusol. (Rus.)* 2010. V. 55. № 2. P. 4–8.
20. Zhirnov O.P., Akulich K.A., Lipatova A.V., Usachev E.V. // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2017. V. 473. № 1. P. 122–127. <https://doi.org/10.1134/S160767291702009028510127>
21. Kears M.G., Wilusz J.E. // *Genes Dev.* 2017. V. 31. P. 1717–1731. doi:10.1101/gad.305250.117.
22. Acevedo J.M., Hoermann B., Schlimbach T., Teleman A.A. // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 4018. doi:10.1038/s41598-018-22330-9.
23. Kolekar P., Pataskar A., Kulkarni-Kale U., Pal J., Kulkarni A. // *Sci. Rep.* 2016. № 6. P. 27436. doi:10.1038/srep27436.
24. Zhong W., Reche P.A., Lai C.C., Reinhold B., Reinherz E.L. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 45135–45144. doi:10.1074/jbc.M307417200.
25. Hickman H.D., Mays J.W., Gibbs J., Kosik I., Magadán J.G., Takeda K., Das S., Reynoso G.V., Ngudiankama B.F., Wei J. // *J. Immunol.* 2018. V. 201. P. 2187. doi:10.4049/jimmunol.1801100.
26. Zhirnov O.P., Konakova T.E., Anhlan D., Ludwig S., Isaeva E.I. // *MIR J.* 2019. № 6. P. 28–36. doi:10.18527/2500-2236-2019-6-1-28-36.
27. Krupovic M., Blomberg J., Coffin J.M., Dasgupta I., Fan H., Geering A.D., Gifford R., Harrach B., Hull R., Johnson W., et al. // *J. Virol.* 2018. № 92. P. e00515-18. doi:10.1128/JVI.00515-18.
28. Avlund M., Dodd I.B., Semsey S., Sneppen K., Krishna S. // *J. Virol.* 2009. V. 83. № 22. P. 11416–11420. doi: 10.1128/JVI.01057-09. Erratum in: *J. Virol.* 2012. V. 86. № 5. P. 2898.
29. Maslov S., Sneppen K. // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 10523. doi: 10.1038/srep10523.
30. Nguyen M., Haenni A.L. // *Virus Res.* 2003. V. 93. P. 141–150. doi:10.1016/s0168-1702(03)00094-7.
31. Grande-Pérez A., Martin V., Moreno H., de la Torre J.C. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2016. V. 392. P. 231–276. [https://doi.org/10.1007/82\\_2015\\_468](https://doi.org/10.1007/82_2015_468).