

УДК 616.523–08:281.8

КАК ВИРУСУ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА УДАЕТСЯ ПОЖИЗНЕННО ПЕРСИСТИРОВАТЬ В ОРГАНИЗМЕ ХОЗЯИНА?

- 1.
2. **П.А. Дьяченко**, канд. мед. наук;
3. **А.Г. Дьяченко***, д-р. мед. наук, профессор,
4. ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины», г. Киев;
5. *Сумский государственный университет, г. Сумы

Латентність є складовою частиною життєвого циклу вірусу простого герпесу. Чутливі нейрони є місцем перебування резидентних вірусних геномів. Під час латентності помітна експресія лише однієї LAT ділянки вірусної ДНК. Невеличка її частина довжиною лише 348 п.н. відповідальна за реактивацію сплячого вірусу. Гени у межах LAT мають антиапоптотичні властивості, що забезпечує виживання нейронів під час реактивації.

Ключові слова: вірус простого герпесу, реплікація, латентність.

Латентность является составной частью жизненного цикла вируса простого герпеса. Резидентные вирусные геномы находятся в чувствительных нейронах. Во время латентной фазы инфекции отмечается экспрессия лишь одной (LAT) области вирусной ДНК. Небольшая ее часть длиной только 348 п.н. ответственна за реактивацию дремлющего вируса. Гены в пределах LAT имеют антиапоптотические свойства, что обеспечивает выживание нейронов во время реактивации.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, репликация, латентность.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы простого герпеса (HSV-1/HSV-2), принадлежащие к подсемейству альфагерпесвирусов, являются важными патогенами человека, которые инфицируют большинство человеческой популяции во всем мире в раннем возрасте, вызывая широкий спектр клинических манифестаций, включая поражения роговицы, пищевода, желудочно-кишечного тракта, гениталий [1]. Установлено, что не менее 80% людей инфицированы по крайней мере одним штаммом вируса [2]. От 20 до 40% людей регулярно обращаются за медицинской помощью по поводу герпетических оралабиальных поражений, хотя реальное их количество намного больше [2]. В последние годы в развивающихся, и не только, странах наблюдается заметный рост генитального герпеса, вызванного HSV-1, хотя ранее ведущей его причиной являлся HSV-2 [3].

Вирусы простого герпеса ассоциированы также с неврологическими поражениями, например, энцефалитами [2]. 10-20% всех случаев этого заболевания в США связаны с HSV-1 [4]. HSV-индуцированные энцефалиты (HSE) характеризуются серьезными поражениями височной и фронтальной лобной структур, включая лимбический мезокортекс и гиппокамп. Процесс сопровождается высокой (до 70%) смертностью. Интенсивная противовирусная терапия снижает смертность до 20%, однако хроническое повреждение нервной ткани прогрессирует до 6 мес. Большинство всех случаев HSE развивается в результате реактивации персистирующего вируса. Хотя HSE часто приводит к некрозу нервных клеток вследствие репликации вируса и сопутствующего воспалительного процесса, однако прямая корреляция между размножением вируса в нервной ткани и степенью гистологических в ней изменений и неврологической симптоматики отсутствует [5]. Более того, у части пациентов в начале инфекции активная репродукция вирусной ДНК не наблюдается, что свидетельствует об участии невирусных (клеточных) факторов в патогенезе заболевания. Эпидемиологические данные указывают также на возможную связь герпесвирусов и болезни Альцгеймера [6].

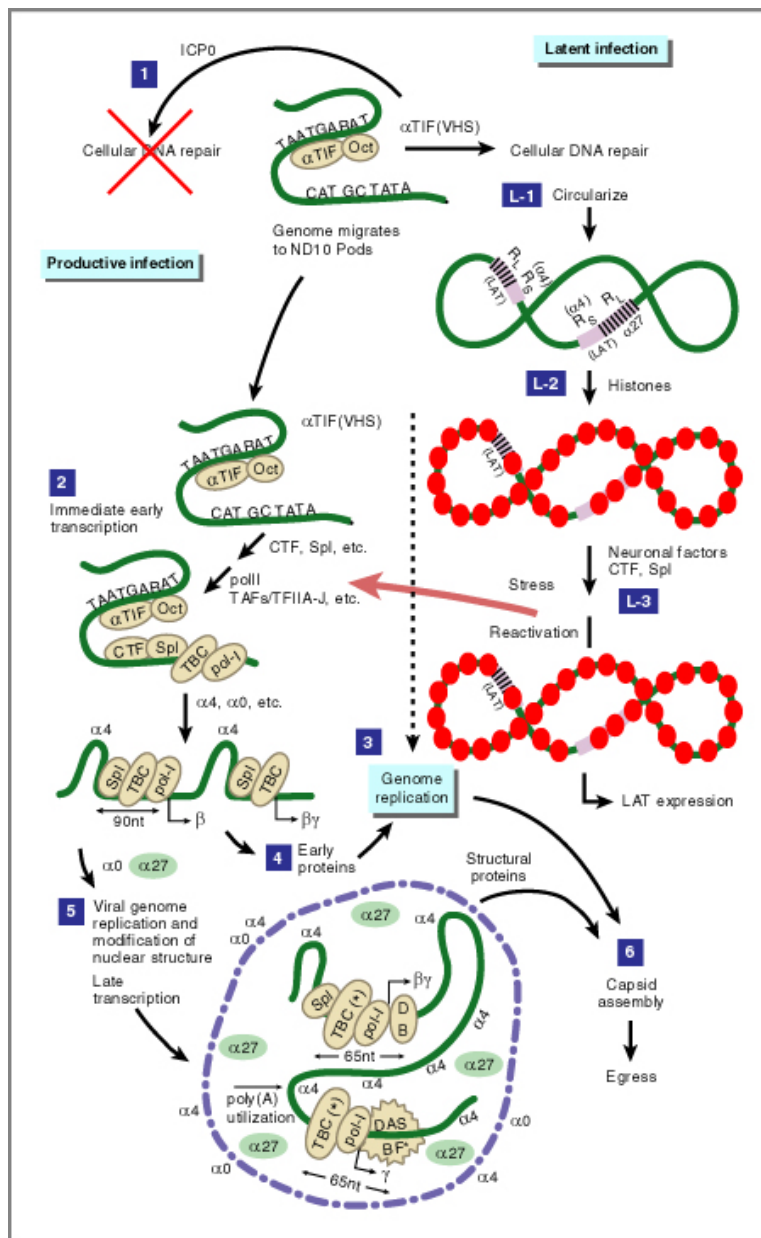


Рисунок 1 - Жизненный цикл HSV-1 [46]

Главной особенностью этих вирусов является их способность к пожизненной персистенции в чувствительных нейронах. HSV первоначально инфицирует клетки эпителия, что приводит к литической инфекции, разрушению инфицированных клеток и инвазии окончаний периферических нервов. Посредством ретроградного аксонного транспорта вирус инфицирует чувствительные нейроны региональных ганглиев. Выжившие нейроны сохраняют вирус в латентной форме неопределенно долго. При этом вирусная ДНК формирует эписому (кольцевую, ковалентно замкнутую молекулу), в то время как транскрипция большей части генома остается репрессированной. Реактивация из состояния латентности может происходить в результате физического или эмоционального стресса, рекуррентных заболеваний. Во время периода реактивации вирус распространяется от инфицированного хозяина, у которого зачастую отсутствуют какие-либо клинические симптомы, к другим восприимчивым индивидуумам.

Несмотря на интенсивный иммунный ответ во время острой инфекции, в чувствительных нейронах периферических ганглиев, таких, как тройничный (ТГ) или крестцовые, устанавливается латентная HSV-инфекция. При этом могут быть латентно инфицированы от 40 до 60% сенсорных нейронов [7]. Вирусная ДНК обнаруживается также в центральной нервной системе значительного процента людей [4]. Эффективность иммунного ответа при первичной инфекции определяет число нейронов, содержащих латентный вирус, и количество копий вирусного генома в каждом латентно инфицированном нейроне. Оба эти фактора кажутся важными в определении вероятности реактивации [7].

Жизненный цикл вируса можно разделить на три основных этапа: установление латентности, сохранение латентности, реактивация (рис.1). Установление латентности начинается с проникновения вируса в чувствительные нейроны с последующей интенсивной экспрессией вирусных генов и репликации

ДНК (острая инфекция). Затем экспрессия большинства вирусных генов прекращается при сохранении выраженной экспрессии латентно ассоциированной области (LAT). Латентная персистенция вируса может поддерживаться на протяжении всей жизни хозяина, при этом инфекционный вирус не обнаруживается стандартными методами. Экспрессии вирусных генов, требующихся для продуктивной инфекции, не происходит. LAT – единственный транскрипт, который устойчиво экспрессирует во время этой фазы инфекции. Реактивация латентной инфекции инициируется внешним стимулом (стресс или иммуносупрессия), что сопровождается экспрессией вирусных генов. Это приводит к продуктивной инфекции, т.е. продукции инфекционных вирусных частиц. Остается неясно, выживают ли нейроны, в которых наблюдается реактивация герпесвирусной инфекции, или они погибают.

Проникновение вируса в клетку происходит в результате взаимодействия специфических вирусных мембранных гликопротеинов, прежде всего gC и gD, с клеточными факторами [8]. Клеточный медиатор (HveA/HVEM), относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухолей (TNF- α R), первоначально экспрессирует в активированных Т-клетках [8]. Проникновение HSV-1 в эпителиальные и другие нелимфоидные клетки опосредуется неродственным мембранным гликопротеином, который напоминает рецептор полиовируса (HveB/HveC) [9]. HveC является активным входным медиатором для всех изученных герпесвирусов, который интенсивно экспрессирует в нейронах и может блокировать проникновение вируса в клеточные линии нейронного типа [9]. После проникновения в клетку освобожденные от мембраны нуклеокапсиды переносятся к ядерным порам, через которые они проникают в ядро в сопровождении клеточного белка α -TIF, который усиливает транскрипцию предранних продуктов, взаимодействуя с клеточными факторами транскрипции. В то же время важный вирусный белок VHS/UL41 остается в цитоплазме, вызывая деградацию клеточной и вирусной РНК и полирибосом.

Сразу после проникновения в клетку стратегия вируса реализуется в двух альтернативных вариантах: продуктивная инфекция либо установление латентной инфекции. Во время миграции к ядерным образованиям ND10 вирусная ДНК либо образует кольцевую структуру при помощи клеточной ДНК-репаразы, действующей на концевые «а» последовательности линейной молекулы, либо остается линейной в результате действия IE-белка ICP0, который ингибирует этот фермент. В первом случае устанавливается латентная инфекция, в то время как в последнем начинаются репликация вирусной ДНК и продукция зрелых вирусных частиц – продуктивная инфекция.

i. Экспрессия вирусных генов при продуктивной экспрессии

Продуктивная инфекция состоит из трех различных фаз, которые контролируются разными областями генома HSV: предранняя (IE), ранняя (E) и поздняя (L).

Экспрессия предранних генов не требует синтеза белка и стимулируется белком VP16 [10]. Пять IE-генов HSV-1 (a4-ICP4, a0-ICP0, a27-ICP27/UL54, a22-ICP22/US1 и a47-ICP47/US12) экспрессируют на самой ранней фазе вирусной репликации. Их функционирование опосредуется клеточным белком α -TIF. Белки ICP0, ICP4 и ICP27 активируют экспрессию вирусных генов на уровне mRNA. Белки ICP4 и ICP27 требуются для роста вируса в тканевой культуре [11,12]. В целом ICP4 подавляет экспрессию IE-генов и активирует экспрессию E- и L-генов путем взаимодействия с транскрипционными факторами РНК-полимеразы II, в то время как ICP27 принимает участие в сплайсинге IE-транскриптов и селекции поли(A) участков E- и L-генов [13]. Таким образом, ICP27 необходим для перехода от экспрессии IE-генов к экспрессии E- и L-РНК. ICP47 предотвращает транспорт антигенных пептидов в эндоплазматический ретикулум и является критически важным в реализации нейровирулентных свойств вируса, поскольку он ингибирует ответы CD8+ Т-клеток, влияя на презентацию вирусных антигенов на поверхности инфицированной клетки [14]. Аминотерминальный хвост ICP0 активирует IE-промотор, другие домены – E- и L-промоторы [15]. ICP0 связывается также с несколькими клеточными белками: фактором элонгации 1 α [16], циклином D3 [17] и убиквитинспецифической протеазой [18], что способствует вирусной репликации в дифференцированных клетках.

Использование трансгенных мышей показало, что IE-промоторы по-разному регулируются специфическими нейронными факторами. Так, промотор HSV-1 ICP4 активен в Шванновских клетках, но не в чувствительных нейронах ТГ [19]. ICP0-промотор также дифференцированно регулируется в ТГ-нейронах в зависимости от возраста мышей. Этот промотор содержит цис-элемент, который связывается со специфическим транскрипционным фактором нейронов, Olf-1, дифференцированно экспрессирующим в специфических группах чувствительных нейронов [20], предполагая тем самым, что этот Olf-1-участок играет роль в активации промоторной активности в некоторых нейронах.

Все IE-промоторы содержат общую цис-регуляторную последовательность (TAATGARAT), которая требуется для опосредованной белком VP16 трансактивации [21]. Для эффективной индукции IE промоторной активности VP16 должен взаимодействовать с двумя клеточными белками, Oct-1 и HCF. Напротив, клеточные факторы транскрипции Zhangfei и Luman, связываясь с HCF, уменьшают его количество в цитоплазме чувствительных нейронов и препятствуют активации промотора ICP0. Эти факторы имеют консенсусный мотив для связывания HCF. В нейронах последний локализуется в основном в цитоплазме, в клетках других типов – в ядре [22]. Предполагается, что при высоком уровне Zhangfei и

Уменьшение количества HCF, способного реагировать с VP16, уменьшается и, как следствие, репрессируется экспрессия IE-генов. Считается также, что VP16 присутствует в ядрах чувствительных нейронов в количествах, недостаточных для эффективной стимуляции продуктивной инфекции [22].

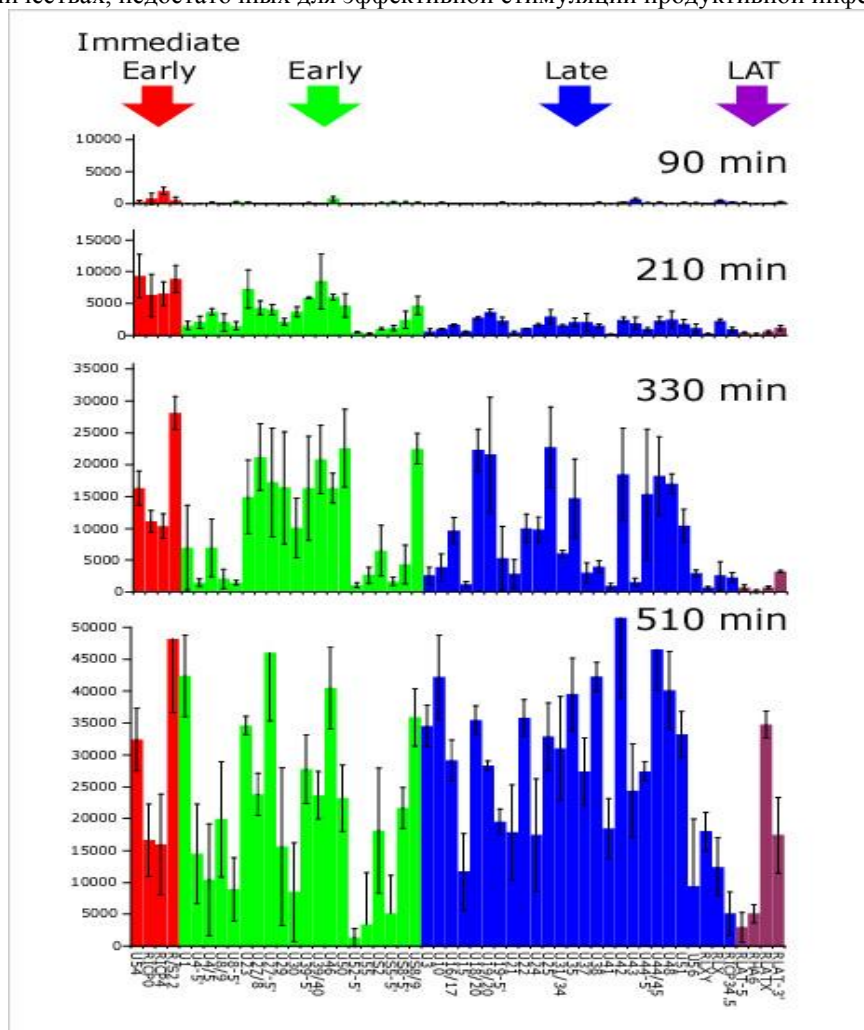


Рисунок 2 - Кинетика экспрессии вирусных генов в ходе HSV-инфекции [43]

В чувствительных нейронах имеются и другие клеточные факторы транскрипции, которые регулируют экспрессию IE-генов, например, Vm-3.0 N-Okt3 [23]. Связываясь с некодирующими последовательностями HSV-1 генома, члены семейств этих факторов могут оказывать противоположный эффект на промотор-мишень, регулируя тем самым экспрессию генов HSV во время цикла латентности-реактивации [24]. Таким образом, вслед за инфекцией первичных нейронов ICP0 не накапливается в ядрах инфицированных клеток и функционирует неэффективно: транскрипция вируса не активируется, вследствие чего продуктивная инфекция в нейронах подавляется [25].

Экспрессия ранних генов. Активация IE продуктами вирусных транскрипционных промоторов приводит к экспрессии ранних E-генов. Семь из них необходимы и достаточны для репликации вирусной ДНК: ДНК-полимераза (UL30), ДНК-связывающие белки (UL42 и UL29 или ICP8), ORI-связывающий белок (UL9) и комплекс геликаза/праймаза (UL5,8 и 52). Экспрессия этих генов зависит, минимум, от одного IE-белка. Вслед за накоплением достаточных количеств этих белков начинается репликация вирусной ДНК. Другие ранние белки участвуют в накоплении в инфицированной клетке дезоксирибонуклеотидов, репарации синтезированных вирусных геномов. Эти дополнительные вирусные белки являются «несущественными» для вирусной репликации, поскольку аналогичные клеточные продукты могут полностью либо частично замещать их функцию. Однако мутации этих генов часто оказывают серьезное воздействие на вирусный патогенез и способность к репликации в определенных типах клеток.

Репликация генома и экспрессия поздних генов. Репликация вирусной ДНК является критическим и важнейшим событием вирусного репликативного цикла. Репликация ДНК необратимо приводит к продукции зрелого вируса и разрушению клетки. Репликация вирусной ДНК также влияет на экспрессию вирусных генов: с началом репликации экспрессия ранних генов ограничивается или выключается, в то время как поздние гены начинают экспрессировать на высоком уровне (рис.2). Транскрипты поздних генов являются структурными компонентами вирусной частицы. Их можно разделить на два подкласса: bg- и g.

Вg-транскрипты экспрессируют на низком уровне до начала репликации ДНК, достигая максимума вскоре после ее начала. Напротив, g-транскрипты вообще не обнаруживаются до начала репликации вирусной ДНК.

Показано, что репликация ДНК и поздняя транскрипция происходят в дискретных участках ядер. До начала ДНК репликации белок a4 и белок b, связывающий однонитчатую ДНК, ICP8/UL29, распределены диффузно по всему ядру, также, как клеточные транскрипционные комплексы. С началом репликации ДНК распределение этих белков становится точечным. В этих изменениях принимают участие белки a0 и a27.

Свыше 30 генных продуктов HSV-1 являются структурными компонентами вириона и экспрессируют на поздней стадии вирусного развития. Капсиды собираются вокруг скелетных вирусных белков в ядрах. Синтезированная de novo вирусная ДНК в ассоциации с полиаминами и тегументными (матриксными) белками инкапсулируется возле ядерной мембраны.

Зрелые капсиды почкуются через внутреннюю ядерную мембрану, содержащую вирусные гликопротеины. На раннем этапе созревания капсид окружен тегументным белком UL31, который управляет почкованием через внутреннюю ядерную мембрану, фосфорилируя вместе с UL34 мембранными белками, которые затем встраиваются в вирусную оболочку. При прохождении капсида через внешнюю ядерную мембрану эта первичная вирусная оболочка теряется. В цитоплазме капсиды связываются с различными тегументными белками зрелого вириона, включая α -TIF и VHS. Далее вирион почкуется во внутриклеточные везикулы, приобретая при этом мембрану, содержащую все вирусные гликопротеины. Зрелые вирионы могут длительное время находиться внутри этих везикул и распространяться посредством межклеточных контактов или высвобождаться в межклеточное пространство.

ii. Геномные основы латентности

Вслед за инфекцией вирусом HSV-1 в мукозном эпителии инициируется продуктивная инфекция. Вирусные частицы проникают в нейроны и переносятся по аксонам в чувствительные ганглии. Примерно через 1 неделю после инфекции в тройничных и других ганглиях начинаются интенсивная экспрессия вирусных генов и репликация вируса, вслед за чем устанавливается латентный статус, т.е. переход в фазу персистентной латентной инфекции, при которой экспрессируют лишь отдельные вирусные функции без продукции зрелого инфекционного вируса. Следует отметить, что репликация вируса не является обязательным условием для установления латентности, поскольку дефектные, не способные к репликации мутанты также формируют латентную инфекцию [26].

Во время латентной инфекции вирусный геном находится интактным в чувствительных нейронах. Осуществляется транскрипция лишь очень ограниченной области генома. Общая схема цикла такова.

Установление латентной инфекции. В результате первичной острой инфекции вирус интенсивно размножается на периферии в местах проникновения. Обычно в течение двух недель инфекция разрешается, и вирус перестает определяться в организме. За это время он мигрирует по аксонам в чувствительный нервный ганглий, который иннервирует участок инфекции. Развивается острая инфекция в ганглии, которая также быстро разрешается. Однако в части нейронов сохраняется вирусная ДНК в форме эписомы. При этом наблюдаются серьезные ограничения экспрессии вирусных генов, так что цитопатический эффект, свойственный продуктивной инфекции, отсутствует. Хотя точные детали процесса еще не вполне ясны, основные его этапы установлены достаточно четко.

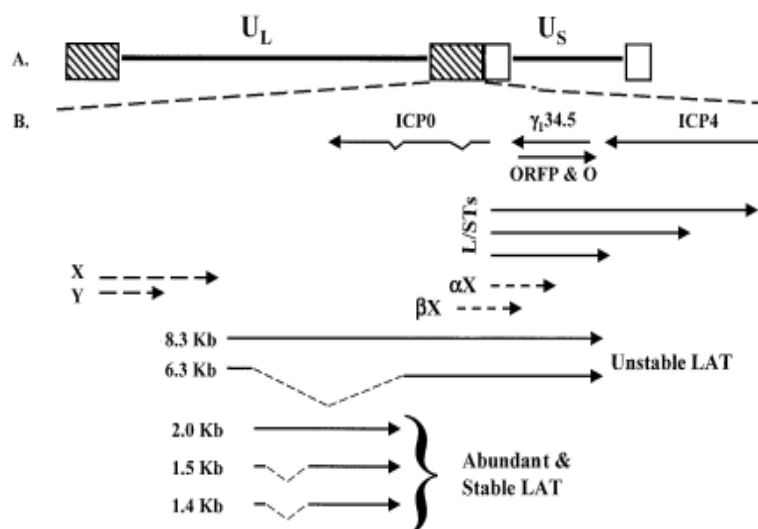


Рисунок 3 - Локализация генов и транскриптов в пределах внутренних повторов HSV-1 [47]

Проникшая в клетку вирусная ДНК локализуется в ядерных образованиях (ND10) вместе с предранним белком ICP0, образуя репликативные компартменты. Роль белка ICP0 состоит в разрушении или ингибировании клеточных ДНК репараз в ND10-структурах, что нарушает нормальный процесс образования репликативных интермедиатов. В случае мутации ICP0 образование кольцевых репликативных структур происходит, но образующиеся структуры остаются стабильными. Предполагается, что точка дивергенции репликации и латентности связана с количеством или модификацией ICP0: при критическом его количестве начинается репликация вируса, недостаток – приводит к установлению латентности.

Поддержка латентности. Во время латентной фазы гены продуктивного цикла не экспрессируют. Единственный экспрессируемый транскрипт – LAT. Промотор LAT содержит специфические для нейронов цис-активирующие элементы, которые взаимодействуют с клеточными факторами транскрипции. До сих пор не понятно, почему этот слабый промотор обеспечивает транскрипцию ассоциированного с латентностью участка генома, в то время как другие, гораздо более сильные, промоторы молчат. Латентный геном HSV укрывается в ядрах неделящихся чувствительных нейронов и не нуждается в репликации. Сохранение вирусного генома в латентно инфицированных нейронах – процесс пассивный, так как не требует экспрессии вирусных генов или генных продуктов. Впрочем, возможна незначительная репликация вирусного генома для эффективной и быстрой реактивации.

В отличие от других промоторов HSV-1-промотор, который управляет экспрессией латентно-ассоциированного транскрипта (LAT), активируется в чувствительных нейронах. Он включает два отдельных фрагмента: сильный промотор (LAP1) и слабый промотор (LAP2), которые могут цис-образом активировать контролируемые гены [27]. Эти два фрагмента несут, по-видимому, различную функциональную нагрузку: если последовательность, включающая ТАТА-боксы LAP1, критически важна для управления экспрессией LAT в чувствительных нейронах [27], то LAP2 стимулирует длительную экспрессию LAT в чувствительных нейронах и может активировать экспрессию новых транскриптов на определенных этапах инфекции чувствительных нейронов. Последовательность LAP2 функционирует как долговременный инхансер, она поддерживает промоторную активность LAP1. Хотя LAT-промотор является специфичным для нейронов, он может управлять также экспрессией соответствующих генов и в клетках других типов, что свидетельствует об избыточности сайтов связывания клеточных факторов транскрипции в пределах промотора. Идентифицированы специфические для нейронов факторы, которые связываются с LAT-промотором. Показано, что один из IЕ-белков, ICP4, связывается с ДНК вблизи ТАТА-боксов и репрессирует LAT-промотор. Это является одной из важнейших причин, почему LAT не транскрибирует при продуктивной инфекции [28]. Во время латентной фазы вирусной инфекции этот локус связан с ацетилированными гистонами и транскрипционно активен, в то время как ICP0, промотор продуктивной инфекции, гипоацетилирован и репрессирован [29].

LAT интенсивно экспрессирует в чувствительных нейронах во время латентности и обнаруживается преимущественно в их ядрах. LAT комплементарен ICP0 и перекрывает его транскрипт, предполагая, что LAT ингибирует экспрессию ICP0 посредством антисмыслового и, возможно, других механизмов (рис. 3) [30].

Сплайсинг 8,5 т.н. LAT транскрипта приводит к появлению избыточного 2 т.н. LAT и нестабильного 6,5 т.н. LAT [31]. Точный сплайсинг 2 т.н. LAT необходим для установления и поддержки латентности [32]. В целом стабильный 2 т.н. LAT не кодируется, имеет полиА участок, кольцевой по форме и является стабильным интроном по факту [33]. Хотя LAT преимущественно обнаруживается в ядрах, однако он присутствует также в цитоплазме, где он ассоциирован с полирибосомами или факторами сплайсинга [34].

Помимо классических промоторов вирусный геном содержит и другие регуляторные последовательности. Одними из них являются малые некодирующие РНК, которые могут регулировать экспрессию генов, способствовать дифференцировке нейронов [35] или ингибировать апоптоз [36]. Известно несколько типов таких РНК, включая короткую интерферирующую (si) РНК, гетерохроматиновую siРНК, крошечные некодирующие РНК и микро (mi) РНК. miРНК – это некодирующие молекулы, которые синтезируются в ядре как 70-90 нуклеотидные предшественники и затем процессируются в цитоплазме нуклеазой в 21-23 нуклеотидные однонитчатые РНК. Подобные РНК выявлены в геномах ряда вирусов (EBV, CMV, MDV, SV40 и др.). Показано, что LAT HSV-1 является предшественником 4 miРНК, а две другие кодируются в пределах последовательностей LAT-промотора [37]. Одна из этих miРНК, LAT miR-N6, ингибирует уровень белка, но не РНК, ICP4. Уровень белка, но не РНК, ICP0 снижает другая LAT miРНК, miR-N2-3p. Эти данные позволяют предположить, что LAT-специфические miРНК способствуют установлению и поддержанию латентности. Следует отметить, что все 6 LAT-специфических miРНК локализованы за пределами первых 1,5 т.п.н. кодирующих LAT-последовательностей. В пределах этих последовательностей кодируются две другие малые (s) РНК (LAT s-РНК1 и s-РНК2) размером 62 и 36 нуклеотидов соответственно [38]. Экспрессия этих РНК обнаруживается в тройничных ганглиях латентно инфицированных мышей [39]. В экспериментах по трансфекции они интенсивно подавляют продуктивную инфекцию [39].

Помимо указанных РНК в пределах LAT-последовательности имеется еще ряд ORF, кодирующих несколько небольших транскриптов, некоторые из которых ориентированы противоположно LAT [40].

После установления латентности это состояние сохраняется в течение всей жизни хозяина, изредка сменяясь периодами реактивации. Совершенно очевидно, что вирусный геном программирует удачную

самодостаточную стратегию установления и поддержки латентности в чувствительных нейронах. В этой стратегии огромная роль отведена LAT-области HSV-1. Однако роль LAT-последовательностей в реактивации инфекции не столь очевидна. Получены данные, что LAT важен для реактивации, а дефектные по LAT мутанты не способны к спонтанной реактивации [30]. Кажется, особенно важна для спонтанной реактивации 1,5 т.п.н. часть гена, кодирующего LAT [30]. Пока не ясно, кодируется ли в пределах LAT белок, который регулирует латентно-реактивационный цикл.

Реактивация LAT. Успешная реактивация HSV приводит к появлению инфекционного вируса чаще всего в местах первичной инфекции у иммунного хозяина. Установлено, что экспрессия LAT способствует, но не является абсолютно необходимым условием реактивации. Только очень ограниченная область LAT содействует реактивации, а уровень вирусной ДНК остается одинаковым при инфекции LAT(+) и LAT(-) мутантами вируса. Не требуется ни стабильный интрон LAT, ни экспрессия любого первичного транскрипта LAT. Только замещение или делеция маленькой (348 п.н.) критической области на 5' конце LAT или удаление LAT промотора снижает эффективность реактивации. Процесс реактивации включается стрессом или другим сигналом. При этом реактивация может происходить даже в отсутствие необходимого клеточного (α -TIF) и вирусного (a_0) факторов в условиях митоза или метаболического стресса в неделящихся клетках. Таким образом, латентность представляется динамическим процессом, во время которого ограниченное количество латентно инфицированных клеток в ответ на стресс спорадически входят в состояние экспрессии вирусных генов. Однако обычно этот процесс прерывается без гибели клеток, возвращая их в состояние латентной инфекции. Чувствительные нервные ганглии могут переживать неоднократные эпизоды реактивации без потери функции. Возможно, это происходит за счет синтеза небольшого числа копий вирусной ДНК, что ограничивает цитопатический эффект. Кроме того, некоторые вирусные белки, например, ICP34.5, предотвращают апоптоз нейронов. Наконец, небольшое количество продуцированных de novo зрелых вирионов уничтожается при помощи эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета. Успешной реактивация может быть в случае физиологического или психологического стресса, который, по определению, является иммуносупрессивным.

Вирусные гены, регулирующие апоптоз инфицированных клеток

Известно, что одним из способов борьбы организма с вирусной инфекцией является индукция апоптоза инфицированных вирусом клеток. Это изменяет иммунное распознавание, уменьшает воспаление, ограничивает распространение вируса. Как и другие вирусы подсемейства *Alphaherpesvirinae*, HSV-1 может индуцировать или ингибировать апоптоз после инфекции культивируемых клеток или *in vivo* [41]. В пределах HSV-1 генома идентифицированы несколько генов, блокирующих апоптоз. Среди них можно упомянуть ICP27, Us3, Us5, gJ, gD, LAT [41]. Одним из наиболее важных генов является Us3. Это протеинкиназа, которая ингибирует расщепление BAD и образование его активной формы. Us3 является единственным вирусным белком, который необходим для предотвращения активации каспазы 3. Вслед за активацией каспазы 3 апоптоз становится неизбежным. Одной из важнейших последовательностей, принимающих участие в ингибировании апоптоза, является LAT [40]. Более того, подавление апоптоза является, возможно, важнейшей функцией LAT.

Наличие нескольких антиапоптотических генов предполагает их участие в инфекционном процессе. С другой стороны, HSV инфекция может индуцировать апоптоз прежде всего через повреждение клеточной ДНК, что является мощным стимулом апоптоза.

Возможный механизм регулирования латентно- реактивационного цикла

При острой инфекции ТГ (1-4 дня после инфекции) происходит интенсивная экспрессия вирусных генов. Цитотоксический эффект HSV-инфекции, в частности ICP0 [42] и Us1,5 [43], повышает восприимчивость нейронов к повреждениям и смерти вследствие реализации митохондриального пути апоптоза. Способность ряда вирусных генов блокировать апоптоз способствует выживанию нейронов при острой инфекции.

При переходе от острой инфекции к латентности экспрессия вирусных генов подавляется. Небольшие РНК, кодируемые в пределах LAT-последовательностей вирусного генома (miРНК и s-РНК1/2), ингибируют экспрессию белков ICP0 и ICP4, подавляя продуктивную инфекцию и способствуя переходу в латентное состояние [39]. Еще более важным при установлении латентности представляется антиапоптотический эффект LAT. Пермиссивные нейроны, в которых наблюдается продуктивная инфекция, подвержены апоптозу в отсутствие экспрессии LAT. Непермиссивные нейроны, укрывающие вирусный геном в отсутствие экспрессии основных вирусных генов, имеют лучшие возможности для выживания даже в отсутствие LAT. Действительно, в ТГ мышей идентифицированы две субпопуляции нейронов, различающихся по их восприимчивости к инфекции HSV-1 [44].

Физическая травма, психический стресс, иммуносупрессия могут вызвать реактивацию дремлющей HSV-инфекции. Природные и синтетические кортикостероиды индуцируют экспрессию вирусных генов, стимулируя источник репликации (Ori-L) HSV-1 в нейронах [45]. Кортикостероиды и другие виды воздействий могут также индуцировать повреждение и гибель нейронов через апоптоз. Поскольку во время реактивации индуцируется экспрессия всех вирусных генов, включая антиапоптотических, выживаемость нейронов повышается, что пролонгирует вирусную продукцию.

SUMMARY

WHY HERPES SIMPLEX VIRUS CAN LIFE-LONG PERSISTS IN THE HOST BODY?

P.A. Dyachenko, A.G. Dyachenko

Latency of HSV-1/2 is a complicated virus-host interaction that plays a crucial role in the pathogenic potential of this virus. Numerous studies have indicated that sensory neurons are the primary sites of HSV latency. The ability of these viruses to reactivate from latency is responsible for recurrent disease and virus transmission. Since LAT is only known viral transcript that are abundantly transcribed in latently infected neurons, it is reasonable to hypothesize that it regulate latency. LAT protein expression is tightly regulated and may occur only at specific times during latency to prevent immune recognition. Recent studies demonstrating that the genes encoding LAT have antiapoptotic properties strongly suggest that this function plays a crucial role in promoting neuronal survival and thus latency.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Nahmias A.J. Infection with herpes-simplex viruses 1 and 2 / A.J. Nahmias, B. Roizman // N. Engl. J. Med. - 1973. - V.289. - P.781-789.
2. Deshpande S.P. Why do we lack an effective vaccine against herpes simplex virus infections? / S.P. Deshpande, U. Kumaraguru, B.T. Rose // Microbes Infect. -2000.-V.2.-P.973-978.
3. Xu F. Trends in HSV1/2 seroprevalence in the United States / F. Xu // JAMA.-2006. - V.296. - P.864-873.
4. Corey L. Herpes simplex virus / In Principles and Practice of Infectious Diseases / G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, eds.- Elsevier/Churchill Livingstone, Pa, USA. - 2005. - P.1762-1780.
5. Central nervous system apoptosis in human herpes simplex virus and cytomegalovirus encephalitis / R.L. DeBiasi, B.K. Kleinschmidt-DeMasters, S. Richardson-Burns, K.L. Tyler // J.Infect.Dis. - 2002. - V.186. - P.1547-1557.
6. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease / R.F. Itzhaki, W.R. Lin, D. Shang et al. // Lancet. - 1997. - V.349. - P.241-244.
7. Sawtell N.M. Comprehensive quantification of herpes simplex virus latency at the single-cell level / N.M. Sawtell // J.Virol. - 1997. - V.71. - P.5423-5431.
8. Spear P.G. HSV: receptors and ligands for cell entry / P.G. Spear // Cell.Microbiol. - 2004. - V.6. - P.401-410.
9. Entry of alphaherpesviruses mediated by poliovirus receptor-related protein 1 and poliovirus receptor / R.J. Geraghty, C. Krummenacher, G.H. Cohen et al. // Science. - 1998. - V.280. - P.1618-20.
10. O'Hare P. The virion transactivator of herpes simplex virus / P. O'Hare // Sem.Virol.-1993.-V.4.-P.145-155.
11. DeLuca N.A. Activation of immediate-early, early, and late promoters by temperature-sensitive and wild-type forms of herpes simplex virus type 1 protein ICP4 / N.A. DeLuca, P.A. Schaffer // Mol.Cell.Biol.-1985.-V.5.-P. 1997-2008.
12. Herpes simplex virus type 1 ICP27 is an essential regulatory protein / W.R. Sacks, C.C. Greene, D.P. Aschman, P.A. Schaffer // J.Virol. - 1985. - V.55. - P.796-805.
13. Hardy W.R. Herpes simplex virus inhibits host cell splicing, and regulatory protein ICP27 is required for this effect / W.R. Hardy, R.M. Sandri-Goldin // J.Virol. - 1994. - V.68. - P.7790-7799.
14. Infected cell protein (ICP)47 enhances herpes simplex virus neurovirulence by blocking the CD8+ T cell response / K. Goldsmith, W. Chen, D.C. Johnson, R.L. Hendricks // J. Exp. Med. - 1998. - V.187. - P.341-348.
15. The NH₂ terminus of herpes simplex virus type 1 regulatory protein ICP0 contains a promoter-specific transcription activation domain / E.K. Liem, C.A. Panagiotidis, X. Wen, J. Silverstein // J. Virol. - 1998. - V.72. - P.7785-7795.
16. Kawaguchi Y. Interaction of HSV-1 alpha regulatory protein ICP0 with elongation factor 1 delta: ICP0 affects translation machinery / Y. Kawaguchi, R. Bruni, B. Roizman // J. Virol. - 1997. - V.71. - P.1019-24.
17. Kawaguchi Y. HSV 1 alpha regulatory protein ICP0 interacts with and stabilizes the cell cycle regulator cyclin D3 / Y. Kawaguchi, C. Van Sant, B. Roizman // J. Virol. - 1997. - V.71. - P.7328-7336.
18. Meredith M. Herpes simplex virus type 1 IE protein Vmw 110 binds strongly and specifically to a 135-kDa cellular protein / M. Meredith, A. Orr, R. Everett // Virology. - 1994. - V.200. - P.457-469.
19. Taus N.S. The transgenic ICP4 promoter is activated in Schwann cells in trigeminal ganglia of mice latently infected with herpes simplex virus type 1 / N.S. Taus, W.J. Mitchell // J. Virol. - 2001. - V.75. - P.10401-10408.
20. Devireddy L.R. Olf-1, a neuron-specific transcription factor, can activate the herpes simplex virus type 1-infected cell protein 0 promoter / L.R. Devireddy, C.J. Jones // J. Biol. Chem. - 2000. - V.275. - P.77-81.
21. O'Hare P. Herpes simplex virus regulatory elements and the immunoglobulin octamer domain bind a common factor and are both targets for virion transactivation / P.O'Hare, C.R. Goding // Cell. - 1988. - V.52. - P.435-445.
22. Kristie T.M. Nuclear localization of the C1 factor (host cell factor) in sensory neurons correlates with reactivation of herpes simplex virus from latency / T.M. Kristie, J.L. Vogel, A.E. Sears // Proc.Natl Acad.Sci.USA. - 1999. - V.96. - P.1229-1233.
23. Turner E.E. The POU-domain factor Brn-3.0 recognizes characteristic sites in the herpes simplex virus genome / E.E. Turner, J.M. Rhee, L.T. Feldman // Nuc.Acids Res. - 1997. - V.25. - P.2589-2594.
24. The opposite and antagonistic effects of the closely related POU family transcription factors Brn-3a and Brn-3b on the activity of a target promoter are dependent on differences in the POU domain / P.J. Morris, T. Theil, C.J.A. Ring et al. // Mol. Cell. Biol. - 1994. - V.14. - P.6907-6914.
25. Herpes simplex virus type 1 ICP0 protein does not accumulate in the nucleus of primary neurons in culture / X-P. Chen, J. Li, M. Mata et al. // J. Virol. - 2000. - V.74. - P.10132-10141.
26. A HSV-1 mutant containing a nontransducing Vmw65 protein establishes latent infection in vivo in the absence of viral replication and reactivates efficiently from explanted trigeminal ganglia / I. Steiner, J.G. Spivack, S.L. Deshmane et al. // J. Virol. - 1990. - V.64. - P.1630-1638.
27. Two herpes simplex virus type 1 latency-active promoters differ in their contributions to latency-associated transcript expression during lytic and latent infections / X. Chen, M.C. Schmidt, W.F. Goins, J.C. Glorioso // J. Virol. - 1995. - V.69. - P.7899-7908.
28. Binding and repression of the latency-associated promoter of herpes simplex virus by the immediate early 175K protein / A.H. Batchelor, K.W. Wilcox, P. O'Hare // J. Gen. Virol. - 1994. - V.75. - P.753-767.
29. Specific histone tail modification and not DNA methylation is a determinant of herpes simplex virus type 1 latent gene expression / N.J. Kubat, R.K. Tran, P. Mc Anany, D.C. Bloom // J. Virol. - 2004. - V.78. - P.1139-1149.
30. The spontaneous reactivation function of the herpes simplex virus type 1 LAT gene resides completely within the first 1.5 kilobases of the primary transcript / G.C. Perng, H. Ghiasi, S.M. Slanina et al. // J. Virol. - 1996. - V.70. - P.976-984.
31. Activity of herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript (LAT) promoter in neuron-derived cells: evidence for neuron specificity and for a large LAT transcript / J.C. Zwaagstra, H. Ghiasi, S.M. Slanina et al. // J. Virol. - 1990. - V.64. - P.5019-5028.
32. Kang W. Establishment and maintenance of HSV latent infection is mediated through correct splicing of the LAT primary transcript / W. Kang, R. Mukerjee, N.F. Fraser // Virology. - 2003. - V.312. - P.233-244.

33. Farrell M.J. Herpes simplex virus latency-associated transcript is a stable intron / M.J. Farrell, A.T. Dobson, L.T. Feldman // Proc. Natl Acad.Sci. USA. - 1991. - V.88. - P.790–794.
34. Ahmed M. HSV type 1 2-kilobase latency-associated transcript intron associates with ribosomal proteins and splicing factors / M. Ahmed, N.W. Fraser // J. Virol. - 2001. - V.75. - P.12070–12080.
35. A small modulatory dsRNA specifies the fate of adult neural stem cells / T. Kuwabara, J. Hsieh, K. Nakashima et al. // Cell. - 2004. - V.116. - P.779–793.
36. Xu P. MicroRNAs and the regulation of cell death / P. Xu, M. Guo, B.A. Hay // Trends Gen. - 2004. - V.20. - P.617–624.
37. MicroRNAs expressed by herpes simplex virus 1 during latent infection regulate viral mRNAs / J.L. Umbach, M.F. Kramer, I. Jurak et al. // Nature. - 2008. - V.454. - P.780–783.
38. Identification of two small RNAs within the first 1.5-kb of the HSV-1 encoded latency-associated transcript / W. Peng, O. Vitvitskaia, D. Carpenter et al. // J. Neuro Virol. - 2008. - V.14. - P.41–52.
39. Two small RNAs encoded within the first 1.5 kilobases of the herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript can inhibit productive infection and cooperate to inhibit apoptosis / W. Shen, M.S. Silva, T. Jaber et al. // J. Virol. - 2009. - V.83. - P.9131–9139.
40. Perng G.-C., Jones C. Towards an understanding of the HSV-1 latency-reactivation cycle. Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. V. 2010; Article ID 262415, 18p, doi: 10.1155 / 2010 / 262415.
41. Galvan V. 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 / V. Galvan, B. Roizman // Proc.Natl Acad.Sci. USA. - 1998. - V.95. - P.3931–3936.
42. Samaniego L.A. Persistence and expression of the herpes simplex virus genome in the absence of immediate-early proteins / L.A. Samaniego, L. Neiderhiser, N.A. DeLuca // J. Virol. - 1998. - V.72. - P.3307–3320.
43. Hagglund R., Munger J., Poon A.P.W., Roizman B. U_S3 protein kinase of herpes simplex virus 1 blocks caspase 3 activation induced by the products of U_S1.5 and U_L13 genes and modulates expression of transduced U_S1.5 open reading frame in a cell type-specific manner / R. Hagglund, J. Munger, A.P.W. Poon, B. Roizman // J. Virol. - 2002. - V.76. - P.743–754.
44. Yang L. Immunohistochemical analysis of primary sensory neurons latently infected with herpes simplex virus type 1 / L. Yang, C.C. Voytek, T.P. Margolis // J. Virol. - 2000. - V.74. - P.209–217.
45. Hardwicke M.A., Schaffer P.A. Differential effects of nerve growth factor and dexamethasone on herpes simplex virus type 1 oriL- and oriS-dependent DNA replication in PC12 cells / M.A. Hardwicke, P.A. Schaffer // J. Virol. - 1997. - V.71. - P.3580–3587.
46. Practical approaches to long oligonucleotide-based DNA microarray: lessons from herpes viruses / E.K. Wagner, J.J. Garcia Ramirez, S.W. Stingley et al. // Prog. Nucl. Acids Res. - 2002. - V.71. - P.445–492.
47. Jones C. Herpes simplex virus type 1 and bovine herpesvirus 1 latency / C. Jones // Clin. Microbiol. Rev. - 2003. - V.16(1). - P.79–95.

Поступила в редакцию 22 ноября 2010 г.