

УДК 576.8.097.31
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-108-115

Влияние вирус-индуцированной клеточной трансформации на онкогенез

А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹, А.В. Жестков², М.О. Золотов²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (Санкт-Петербург, Россия)

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – обобщить изложенные в современной литературе научные данные об опухолеассоциированных процессах, вызванных вирусами. Был проведен анализ 23 зарубежных публикаций, посвященных особенностям развития и течения опухолеассоциированных процессов, ассоциированных с онкогенными вирусами.

В основе опухолеассоциированных механизмов лежат процессы трансформации клеток, которые во многом зависят от состояния теломера. Не меньшее значение также имеют вирусные и клеточные онкогены, молекулярные схемы, контролирующие пролиферацию клеток. Онкогены вирусов кодируют белки, увеличивающие концентрацию теломеразы в инфицированных клетках, и тем самым увеличивают количество клеточных циклов деления. Иммуный гомеостаз, поддержание целостности тканей организма регулируются активирующими и ингибирующими метаболические пути сигналами. Ошибки в функционировании этих сигнальных путей, вызванных онкогенными вирусами, могут приводить к трансформации клеток и онкогенезу. Гуаниннуклеотид-связывающий белок RAS, протеинкиназа АКТ являются важными компонентами сигнальных путей, которые способствуют продукции циклинов D-типа, управляющих клеточным циклом и регуляцией активности метаболических ферментов. Циклин-зависимая киназа является важным фактором, контролирующим клеточные циклы, повреждения и проблемы с репликацией нуклеиновых кислот, а также правильной сборки митотического веретена. Эти процессы могут нарушаться трансформацией, вызванной онкогенными вирусами. В большинстве случаев вирусные онкогены претерпевают дополнительные изменения, способствующие их трансформационному потенциалу. Трансформирующая активность вирусных генных продуктов коррелирует со связыванием со

специфическими клеточными белками. В иммунопатогенезе онкогенеза важная роль принадлежит как инактивации опухолевых супрессоров, так и процессам фосфорилирования.

Ключевые слова: вирусы, ген, культура клеток, мутации, нуклеиновые кислоты, онкогенез, теломераза, трансформация.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Жестков А.В., Золотов М.О. Влияние вирус-индуцированной клеточной трансформации на онкогенез. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(2):108-115. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-108-115

Сведения об авторах

Москалев А.В. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры микробиологии.

ORCID: 0000-0002-3403-3850 E-mail: alexmav195223@yandex.ru

Гумилевский Б.Ю. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии. E-mail: gumbu@mail.ru

Жестков А.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии.

ORCID: 0000-0002-3960-830X E-mail: a.v.zhestkov@samsmu.ru

Золотов М.О. – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии. ORCID: 0000-0002-4806-050X E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

Автор для переписки

Москалев Александр Витальевич

Адрес: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

ул. Академика Лебедева, 6, г. Санкт-Петербург, Россия, 190444.

E-mail: alexmav195223@yandex.ru

КК – культура клетки; ВГ – вирусный гепатит; ВГЧ – вирус герпеса человека; ВПЧ

– вирус папилломы человека; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК –

рибонуклеиновая кислота; ЭБ – вирус Эпштейна – Барр, CDK – циклин-зависимая

киназа (от англ. cyclin-dependent kinase), LTR – длинные концевые повторы (от

англ. long terminale repeat), FAC – фокальная адгезионная киназа (от англ. focal

adhesion kinase).

Рукопись получена: 25.12.2022

Рецензия получена: 18.01.2023

Решение о публикации принято: 23.01.2023

The effect of virus-induced cellular transformation on oncogenesis

Aleksandr V. Moskalev¹, Boris Yu. Gumilevskii¹, Aleksandr V. Zhestkov², Maksim O. Zolotov²

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia)

²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to summarize the scientific data presented in the recent publications on tumor-associated processes induced by viruses. We analyzed 23 international publications devoted to the development and course of tumor-related processes associated with oncogenic viruses.

The tumor-associated mechanisms are based on the processes of cell transformation, which largely depend on the state of telomeres. No less important are viral and cellular oncogenes, molecular circuits that control cell proliferation. Viral oncogenes encode proteins that increase the concentration of telomerase in the infected cells, and thereby increase the number of cell division cycles. The immune homeostasis, maintaining the integrity of body tissues, is regulated by activating and inhibiting metabolic pathways. The errors in the functioning of these signaling

pathways caused by oncogenic viruses can lead to cell transformation and oncogenesis. Guaninenucleotide-binding protein RAS and protein kinase AKT are important components of signaling pathways that contribute to the production of D-type cyclins that control the cell cycle and regulate the activity of metabolic enzymes. Cyclin-dependent kinase is an important factor controlling cell cycles, damage and problems with nucleic acid replication, as well as proper assembly of the mitotic spindle. These processes can be disrupted by the transformation caused by oncogenic viruses. In most cases, viral oncogenes undergo additional changes that contribute to their transformation potential. The transformative activity of viral gene products correlates with binding to specific cellular proteins. In the immunopathogenesis of oncogenesis, an important role belongs to the inactivation of tumor suppressors, and the processes of phosphorylation.

Keywords: viruses, cell culture, gene, nucleic acids, mutations, oncogenesis, telomerase, transformation.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Moskalev AV, Gumilevskii BYu, Zhestkov AV, Zolotov MO. **The effect of virus-induced cellular transformation on oncogenesis.** *Science and Innovations in Medicine.* 2023;8(2):108-115. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-108-115

Information about authors

Aleksandr V. Moskalev – PhD, Professor of the Department of microbiology. ORCID: 0000-0002-3403-3850 E-mail: alexmav195223@yandex.ru

Boris Yu. Gumilevskii – PhD, Professor, Head of the Department of microbiology. E-mail: gumbu@mail.ru

Aleksandr V. Zhestkov – PhD, Professor, Head of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology. ORCID: 0000-0002-3960-830X E-mail: a.v.zhestkov@samsmu.ru

Maksim O. Zolotov – PhD, assistant of the Department of general and clinical microbiology, immunology and allergology. ORCID: 0000-0002-4806-050X E-mail: m.o.zolotov@samsmu.ru

Corresponding Author

Aleksandr V. Moskalev

Address: Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva st.,

Saint Petersburg, Russia, 194044.

E-mail: alexmav195223@yandex.ru

Received: 25.12.2022

Revision Received: 18.01.2023

Accepted: 23.01.2023

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рак является основной причиной смертности. Ежегодно в мире умирает около 10 млн человек. Поэтому изучение иммунопатогенеза опухолеассоциированных процессов является приоритетной задачей. На современном этапе в значительной степени расширилось понимание механизмов онкогенеза, развития рака, а также нормального роста клеток. Доказана роль вируса папилломы человека, гепатита С, вируса Эпштейна – Барр, Т-лимфатропного вируса человека в развитии онкологических заболеваний. Однако, несмотря на то что вирусная теория онкогенеза является приоритетной, многие молекулярные механизмы, вызываемые онкогенными вирусами, стали понятны лишь в последнее время.

ЦЕЛЬ

Обобщение изложенных в современной литературе данных об опухолеассоциированных процессах, вызванных вирусами. Был проведен анализ 23 зарубежных публикаций, посвященных особенностям развития и течения опухолеассоциированных процессов, ассоциированных с онкогенными вирусами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня известно, что рак – это генетическое заболевание, результат последовательного роста различных популяций клеток с накопившимися мутациями, эпигенетическими модификациями генов и связанных с ними нуклеосом. Эти изменения влияют на самые различные этапы регулирования, связанные с контролем межклеточных взаимоотношений, делением клеток, увеличением их в размерах и дезорганизацией тканей. Генетические изменения могут возникать в результате эндогенного повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), воздействия канцерогенов окружающей среды и, конечно, вирусов. Считается, что вирусы являются причиной опухолеассоциированных процессов в 15–20%, а для рака печени, шейки матки вирусы являются основной причиной. Однако необходимо понимать, что индукция злокачественности не является обязательным условием размножения онкогенных вирусов. С другой стороны, особенности роста, морфологии некоторых клеток в культуре клеток (КК) могут быть изменены при заражении определенными вирусами. Такие клетки считаются трансформируемыми. Во многих

случаях клетки, трансформируемые вирусом в КК, при имплантации животным могут индуцировать образование опухолей, но сами трансформируемые клетки не являются опухолевыми. Исследования в КК позволили установить онкогенный потенциал клеток, инфицированных вирусом, а также вирусные и клеточные онкогены, выяснить молекулярные схемы, контролирующие пролиферацию клеток [1].

Пролиферация клеток в организме – это строго регулируемый сбалансированный процесс. Некоторым клеткам (клетки кишечника, лейкоциты) свойственны высокие темпы пролиферации, всего несколько дней. Эритроциты живут около 120 дней, а клетки нейронов вообще редко погибают. Важное значение в нормальной пролиферации клеток имеют теломеры. Синтез ДНК идет в направлении от 5' к 3', при этом нить на концах линейной двухцепочечной (дц) ДНК полностью не реплицируется. Это приводит к потере генетической информации с каждой репликацией генома. У эукариот теломеры присутствуют на каждом конце линейных хромосом. Они содержат большое количество повторов последовательностей TTAGG. Повторы на 3' концах G-богатых нитей образуют лассоподобные структуры, или G-квартеты, которые, как полагают, помогают защитить концы хромосом от деградации или рекомбинации с компонентами восстановления повреждений ДНК, распознающих хромосомные разрывы. Теломерная ДНК ассоциирована с белками, защищающими ДНК, рекрутирующими теломеразу и поддерживающими теломеры. Теломераза содержит обратную транскриптазу (TERT) и теломерную рибонуклеиновую кислоту (РНК), являющуюся шаблоном TERT. Теломераза активна во всех клетках во время раннего эмбрионального развития, но дифференцировка клеток сопровождается снижением выработки этого фермента. Большинство соматических клеток взрослых млекопитающих не синтезируют TERT или содержат концентрации теломеразы слишком низкие, чтобы поддерживать теломеры в циклах деления клеток. Поэтому имеет место уменьшение размера теломер до 4 kbp, что вызывает остановку клеточного цикла, старение и смерть. В результате соматические клетки человека (фибробласты) могут пережить около 50 клеточных делений в КК. Многие линии лабораторных мышей имеют теломеры в 5–10 раз длиннее, чем клетки человека. Следовательно, фибробласты таких мышей могут размножаться в течение многих поколений

в культуре, но это и увеличивает шансы на возникновение спонтанных мутаций, которые приводят к увеличению секреции теломеразы. Клетки с такими мутациями способны размножаться бесконечно долго, то есть становятся «бессмертными». Поэтому экспрессия экзогенного TERT в КК способствует «бессмертию» фибробластов без изменения фенотипов трансформированных клеток. Кроме того, онкогены вирусов, связанных с раком у человека, кодируют белки, увеличивающие концентрацию теломеразы в инфицированных клетках [2, 3].

Трансформированные клетки не зависят от условий, которые контролируют репликацию ДНК, увеличены в размерах, делятся бесконечно долго при условии замены питательной среды. Им присуща минимальная потребность в факторах роста, кроме того, они сами могут их секретировать, то есть обеспечивать себе аутокринную стимуляцию роста. Трансформированные клетки формируют слой высокой плотности, могут накладываться друг на друга, а также расти поверх нетрансформированных клеток, образуя идентифицируемые скопления – очаги. Важно понимать, что трансформируемые клетки обязательно являются онкогенными [3].

Спектр физиологических реакций, направленных на поддержание целостности тканей организма, регулируется сложными активирующими и ингибирующими метаболические пути сигналами. Информация об этих сигнальных путях получена при изучении клеточных генов, трансдуцированных или активированных онкогенными вирусами. Передача сигналов осуществляется через взаимодействие со специфическими рецепторами, что приводит к его олигомеризации. Цитоплазматическая часть рецептора обладает тирозинкиназной активностью, способствующей аутофосфорилированию. Эти процессы запускают каскад сигнальной трансдукции, последовательное взаимодействие мембранных и цитоплазматических белков и биохимические модификации. Все эти процессы изменяют экспрессию специфических клеточных генов, а их продукты либо способствуют росту клеток через другие циклы деления, либо, наоборот, снижают рост клеток, их дифференцировку и вызывают гибель клеток, в зависимости от того, какой процесс подходит для конкретной ситуации. Ошибки в функционировании этих сигнальных путей могут приводить к трансформации клеток и онкогенезу [4].

Механизмы, регулирующие рост нормальных клеток, интегрированы с механизмами, приводящими к пролиферации клеток в ответ на митогенные сигналы. Малый G (гуаниннуклеотид-связывающий) белок RAS (rats sarcoma virus) и протеинкиназа АКТ являются важными компонентами сигнальных путей, которые способствуют продукции белков, управляющих клеточным циклом (циклины D-типа) и регуляцией активности метаболических ферментов. Продолжительность фаз клеточного цикла типична для многих клеток, растущих в КК. Однако существуют и другие особенности, касающиеся продолжительности клеточного цикла из-за различий в

фазах разрыва (G1 и G2). Так, эмбриональные клетки животных обходятся без G1 и G2, не увеличивают массу, а сразу переходят из фазы синтеза ДНК (S) в митоз (M) и снова из M в S. Следовательно, они обладают чрезвычайно короткими циклами от 10 до 60 минут. На другом полюсе находятся клетки, которые прекратили рост и деление. Изменчивость продолжительности этого специализированного состояния покоя (G0) объясняет большие различия в скоростях, с которыми размножаются клетки в многоклеточных организмах [2].

Таким образом, рост и трансформация клеток представляют собой процесс с очень сложными регуляторными схемами. Известно, что клетки содержат белки, контролирующие переходы из одной фазы клеточного цикла в другую. Так, установлено, что ядра клеток плесени (*Physarum polycephalum*) содержат фактор, способствующий митозу в фазах G2 или M. Это позволило выявить S-фазостимулирующий фактор, оказавшийся необычной протеинкиназой с нестабильной регуляторной субъединицей – циклином, получившей название циклин-зависимая киназа (cyclin-dependent kinase – CDK). Эти белки вовлечены в контроль клеточного цикла грибов *Saccharomyces cerevisiae*. Установлено, что все эукариотические клетки содержат несколько циклинов и CDK, которые действуют в определенных комбинациях для контроля прогрессирования клеточного цикла, повреждений и проблем с репликацией ДНК, а также правильной сборки митотического веретена. Упорядоченные, воспроизводимые репликации ДНК, сегрегации хромосом, деление клеток зависят не столько от колеблющихся концентраций отдельных CDK, сколько сам цикл CDK является определяющим для интегрирования многочисленных экзо- и эндоклеточных сигналов в соответствующие ответы. Регуляторные цепи, обеспечивающие функционирование цикла, многочисленны и сложны. С регуляторными сигналами связано увеличение клеточной массы и последующее деление клетки. Именно поэтому многочисленные пути сигнальной трансдукции, передающие информацию о локальной среде, о глобальном состоянии организма, связаны с циклической CDK. Такие механизмы защищают клетки от потенциально катастрофических последствий продолжения цикла деления клеток, который не может быть завершен правильно. Это в первую очередь механизмы сигнализации, управляющие циклом CDK, которые могут трансформироваться онкогенными вирусами. Темп клеточного цикла модулируется (как положительно, так и отрицательно) различными генными продуктами. Трансформация и рак возникают в результате комбинаций доминантных мутаций с усилением функций протоонкогенов и рецессивных мутаций с потерей функций генов – супрессоров опухолей, кодирующих белки, блокирующие прогрессирование клеточного цикла в различных точках. Практически любая функция, любые генные продукты могут быть изменены онкогенными процессами [5–7].

Установлено, что от 15 до 20% всех видов рака могут быть индуцированы вирусом Эпштейна – Барр (ЭБ), вирусами гепатитов (ВГ) В и С, вирусом герпеса человека (ВГЧ) тип 8, Т-клеточным лимфотропным вирусом человека тип 1, вирусами папилломы человека (ВПЧ) и полиомавирусом клеток Меркеля. Онкогенные вирусы, вызывающие лейкоз у птиц, были выявлены Вильгельмом Эллерманом и Олафом Бангом (1908). В 1911 году Пэйтон Роуз продемонстрировал, что введение клеточных экстрактов саркомы курам вызывает образование солидных опухолей. Все эти онкогенные вирусы оказались членами семейства *Retroviridae*. В зависимости от скорости, с какой они могли индуцировать рак, их разделили на две группы. Первая группа – быстро трансформирующие, трансдуцирующие онкогенные вирусы, являющиеся высококанцерогенными агентами. Они вызывают злокачественные новообразования почти у 100% инфицированных животных в течение нескольких дней. Позже было установлено, что они обладают способностью трансформировать восприимчивые клетки в культуре. Вторая группа – нетрансдуцирующие онкогенные ретровирусы, являющиеся менее канцерогенными агентами. Опухоли у инфицированных животных развиваются редко и только через недели или месяцы после заражения. В конце 1980-х годов у людей был выявлен третий тип онкогенных ретровирусов, которые вызывали опухолевый генез очень редко – через месяцы или даже годы после заражения. Эта группа включает в себя два лентивируса, человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус типа 1 и 2. Заражение каждой группой онкогенных ретровирусов вызывает опухоли по определенному механизму. Геномы трансдуцирующих ретровирусов содержат клеточные гены, которые становятся онкогенами при экспрессии. Трансдуцированные вирусом клеточные гены являются V-онкогенами, а нетрансформированные клеточные аналоги – это с-онкогены или протоонкогены. Геномы нетрансдуцирующих ретровирусов не кодируют онкогены клеточного происхождения. Важно отметить, что ряд вирусов (аденовирусы, вирус обезьян SV40 и др.) не индуцирует онкогенез у своих естественных хозяев, однако эти вирусы могут вызывать опухоли у грызунов и трансформировать клетки млекопитающих в КК. Поэтому ряд типов клеток в течение нескольких дней может быть разрушен, а в других типах может происходить только ограниченное размножение вирусов без существенного повреждения клеток (отсутствие цитопатического эффекта). Тем не менее, эти вирусы могут индуцировать онкогенез и трансформировать клетки млекопитающих. В отличие от ретровирусных онкогенов, трансформирующие гены полиомавирусов и аденовирусов необходимы для размножения вирусов. Клеточная трансформация является побочным следствием деятельности вирусных белков, способствующих трансформации путем изменения активности клеточных генных продуктов. В некоторых случаях такие клеточные белки кодируются теми же протоонкогенами. Исследования Т-антигена (mT)

мышинного полиомавируса показали, что ретровирусы, ДНК-вирусы могут трансформировать клетки с помощью близких механизмов. Белки, кодируемые трансформирующими генами ДНК-вирусов, могут блокировать прогрессирование клеточного цикла и продукты генов – супрессоров опухолей. Так, вирусы ЭБ, выделенные из клеток лимфомы Беркитта, способствуют развитию опухолей у животных. Эта агрессивная злокачественность клеток возникает спорадически во всем мире, наблюдается в основном у детей и молодых людей, но эндемична в тропической Африке. Заражение восприимчивых клеток в КК членами этого семейства может привести к индукции типичных трансформированных фенотипов. Продукты генов вируса ЭБ изменяют рост и пролиферацию клеток с помощью механизмов, которые также используют и ретровирусы при трансформации. Кроме того, геномы некоторых ДНК-вирусов также кодируют микро-РНК (миРНК), способствующие трансформации [8–11].

Несмотря на то что онкогенные вирусы являются членами разных семейств, большинство из них имеют общие признаки. Так, трансформирующие эффекты восприимчивой клетки могут вызываться лишь одной вирусной частицей. Кроме того, весь вирусный геном или его часть сохраняются в трансформированной клетке. Обычно клеточная трансформация сопровождается непрерывной экспрессией специфических вирусных генов. А с другой стороны, за редким исключением, в трансформированных клетках репродукции вирусных частиц не происходит. Однако самое главное заключается в том, что трансформирующие белки изменяют пролиферацию клеток ограниченным репертуаром молекулярных механизмов [12].

Клетки, трансформированные онкогенными вирусами, сохраняют вирусную ДНК в своих ядрах. Вирусные последовательности ДНК могут быть интегрированы в клеточный геном или сохраняться автономно в реплицирующихся эписомах. Большое значение в обеспечении вирусного репродуктивного цикла имеет вирусный фермент интегразы, обеспечивающий интеграцию ретровирусной ДНК, которая может осуществляться на разных участках клеточной ДНК. Интеграция провирусной ДНК в определенных областях клеточного генома является отличительной чертой индукции опухолей нетрансдуцирующими ретровирусами. Провирусные последовательности, присутствующие в каждой клетке опухоли, обнаруживаются в одном и том же участке хромосомы. Это свидетельствует о том, что опухоль возникла из одной трансформированной клетки. Такие опухоли являются моноклональными. Провирусы в опухолевых клетках обычно теряют некоторые или большинство провирусных последовательностей, но сохраняют по крайней мере один длинный терминальный повтор (long terminale repeat – LTR), содержащий контрольную область транскрипции. Интеграция провирусов активирует транскрипцию клеточных онкогенов, способствует интеграции в непосредственной близости

Вирусы	Продукты генов	Эффекты
<i>Adenoviridae</i> Аденовирус человека тип 2	E1A: 243R, 289R	Контакт с белками E1B для преобразования первичных клеток; недостаточно для выявления трансформированных клеточных линий.
	E1B: 55 kDa, 19 kDa	Необходим для E1A-зависимой трансформации первичных и стабильных клеточных линий; противодействует апоптозу различными механизмами.
<i>Papillomaviridae</i> Вирус папилломы человека тип 16, 18	E6	Необходим для эффективной иммобилизации первичных фибробластов и кератиноцитов человека.
	E7	Контактирует с E6 для преобразования первичных клеток грызунов; необходим для эффективной иммобилизации первичных фибробластов или кератиноцитов человека.
<i>Polyomaviridae</i> Полиомавирус мышей, вирус обезьян SV40	LT	Стабилизирует первичные клеточные линии; необходим для активации, но не для поддержания трансформации первичных клеточных линий.
	sT	Требуется при многих условиях, в зависимости от концентрации LT, генетического фона клеток-реципиентов и анализа трансформации.
Полиомавирус мышей	mT	Преобразует стабильные клеточные линии; требуется как для активации, так и для поддержания трансформации клеток первичных линий.

Таблица 1. Трансформирующие продукты генов аденовирусов, папилломавирусов и полиомавирусов

Table 1. Transforming gene products of adenoviruses, papillomaviruses and polyomaviruses

от клеточных онкогенов, захваченных трансдуцирующими ретровирусами. Поскольку интеграция ретровирусной ДНК в геном хозяина может происходить на разных участках, существует вероятность того, что именно интеграция активирует онкоген. Индукция вирусами длительного латентного состояния опухоли может быть объяснена необходимостью нескольких циклов репликации и интеграции. Интеграция вирусных последовательностей ДНК не является обязательным условием для успешного распространения любого онкогенного ДНК-вируса. Однако сама интеграция – результат редких рекомбинаций, катализируемых клеточными ферментами вирусных последовательностей ДНК и ДНК хозяина с короткими участками гомологичных последовательностей. Клетки, преобразованные вирусами, сохраняют только частичные последовательности вирусного генома, а сами клетки сохраняют минимальный набор генов, преобразованных одним и тем же вирусом. Интегрированная вирусная ДНК всегда сохраняет кодирующие последовательности для вирусных онкогенных белков (E6 и E7), которые секретируются в больших количествах. Низкая частота реакций интеграции, которые не нарушают вирусные гены, по-видимому, объясняет тот факт, что у подавляющего большинства людей, инфицированных ВПЧ 16 или 18 типа, рак не развивается. Напротив, эписомальные вирусные геномы являются характерной чертой клеток, инфицированных вирусом ЭБ или другими онкогенными ВГЧ. Вирусные эписомы формируются в концентрациях несколько десятков копий на клетку как путем репликации вирусного генома в сочетании с синтезом клеточной ДНК, так и упорядоченной сегрегации вирусной ДНК с дочерними клетками. Следовательно, трансформация зависит от вирусных белков, необходимых для персистенции вирусных эписом, а также от тех белков, которые непосредственно модулируют рост и пролиферацию клеток [13–16].

На основании сходства клеточных характеристик выделяют два класса вирусных онкогенов. Онкогены трансдуцирующих ретровирусов тесно связаны с клеточными генами. Вполне вероятно, что это результат рекомбинации между вирусными и клеточными

нуклеиновыми кислотами. Ретровирусы могут содержать некоторые клеточные РНК, поэтому реакции рекомбинации во время обратной транскрипции могут приводить к трансдукции ретровирусов. Два механизма могут увеличить вероятность захвата генов. Эти механизмы зависят от интеграции провируса в клеточный ген и включения клеточных последовательностей в транскрипт LTR. Заключительным этапом являются реакции рекомбинации между негомологичными последовательностями химерного транскрипта и вирусного генома дикого типа, когда они оба включены в вирусную частицу. Многие v-онкогены, полученные из клеточных протоонкогенов, были сохранены на протяжении всей эволюции. Так многие позвоночные имеют такие гомологи в дрожжевых клетках [17].

Вирусные последовательности нуклеиновых кислот могут повышать эффективность трансляции онкогенной мРНК, стабилизировать белок, определять его расположение в клетке. Нерегулируемая экспрессия или гиперэкспрессия клеточных последовательностей вирусного промотора могут индуцировать трансформацию v-онкогенами (тус, мос). В большинстве случаев вирусные онкогены претерпевают дополнительные изменения, способствующие их трансформационному потенциалу. Эти изменения касаются перестановок в нуклеотидах на одном или обоих концах, а также других перестановок, влияющих на нормальные функции генных продуктов. В трансформации клеток ДНК-вирусами задействованы продукты двух и более вирусных генов. Большинство этих генов способны изменять свойства клеток, которые их экспрессируют. Некоторые из них требуются для индукции специфических трансформированных фенотипов, другие активности не проявляют. Так, ген аденовируса E1B вместе с геном E1A необходим для трансформации клеток грызунов в КК, однако белки E1B сами по себе не обладают способностью индуцировать появление какого-либо трансформированного фенотипа. Это является следствием того, что продукты гена E1A индуцируют апоптоз, а белки E1B подавляют этот ответ и способствуют выживанию и экспрессии трансформированных фенотипов клетками, синтезирующими белки E1A (таблица 1) [18, 19].

Современными исследованиями установлено, что трансформирующая активность вирусных генных продуктов коррелирует со связыванием со

специфическими клеточными белками. Так, аденовирусный белок E1A, LT-белки вируса SV-40 обезьян, E7-белки онкогенных ВПЧ взаимодействуют с супрессором опухоли ретинобластомы RB. Однако для трансформации также требуется взаимодействие этих трансформирующих белков со вторым клеточным супрессором опухоли – белком p53. Еще одной важной чертой является то, что трансформирующие белки могут оказывать влияние и на другие клеточные белки и пути. Таким образом, в иммунопатогенезе онкогенеза важная роль принадлежит инактивации опухолевых супрессоров.

Ретровирусный трансформирующий белок v-SRC обладает активностью протеинтирозинкиназы. Это свидетельствует о том, что фосфорилирование в иммунопатогенезе онкогенеза играет решающую роль. Открытие тирозинкиназы привело к выявлению большого количества других белков с аналогичной ферментативной активностью и важной ролью в клеточной сигнализации. v-SRC имеет тирозинкиназный домен – SH1 (область гомологии SRC1) и два домена, опосредующих белково-белковые взаимодействия. Домен SH4 способствует миграции SRC к плазматической мембране. Все четыре домена участвуют в преобразовании SRC. Модификации SRC регулируют его специфическую активность. Так, фосфорилирование Y416 в домене киназы активирует фермент, а фосфорилирование Y527 в С-концевом сегменте ингибирует его активность. Важная роль в этих процессах принадлежит доменам SH2 и SH3. Внутримолекулярное взаимодействие SH2 с Y527 с фосфотирозин-содержащими мотивами других белков инициирует конформационные изменения, активирующие киназу. Этот, по сути дела, ауторегуляторный механизм объясняет то, что трансдукция и гиперсекреция нормального белка SRC не приводят к клеточной трансформации, а конститутивная онкогенная активность v-src нуждается в утрате или мутационных изменениях кодона Y527. V-SRC локализуется в фокальных спайках, где клетки вступают в контакт с внеклеточным матриксом. Это позволило выявить в этих областях другой белок, способствующий фосфорилированию тирозина в v-SRC-трансформированных клетках – фокальную адгезионную киназу (focal adhesion kinase – FAC). FAC, белки семейства SRC являются важнейшими компонентами каскада сигнальной трансдукции, модулирующего свойства актинового цитоскелета и соответственно морфологию и адгезию клеток. Этот каскад сигнальной трансдукции сигнализирует о пути киназы RAS/MAP (mitogen-activated

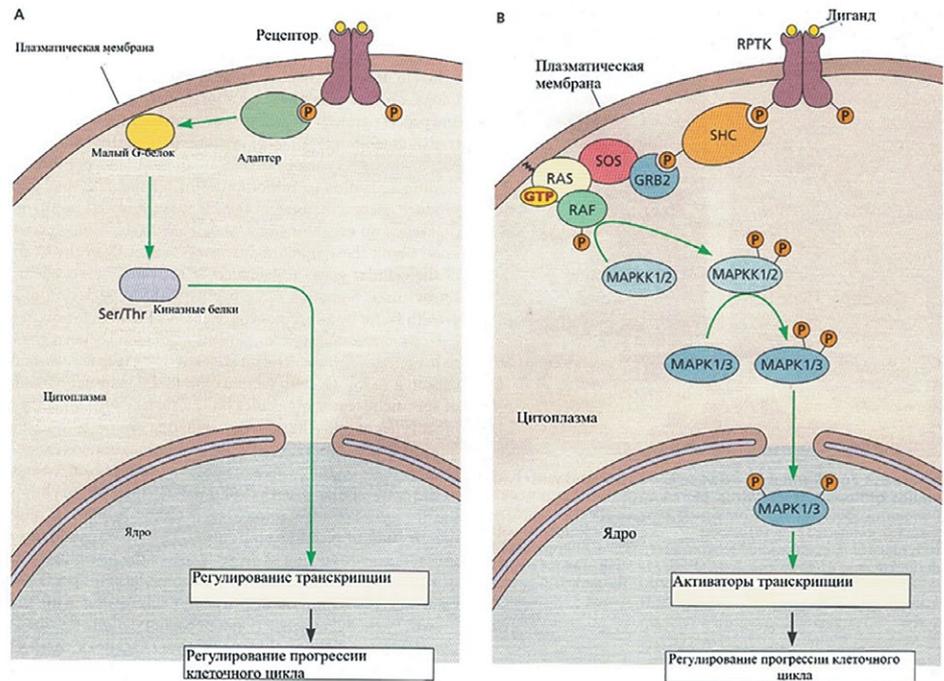


Рисунок 1. Путь сигнальной трансдукции митоген-активированной протеинкиназы (МАРК). (По материалам J. Flint, Vincent R. Racaniello, G. Rall, Th. Hatzioannou, 2020)

Figure 1. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) signal transduction pathway.

protein), контролирующего пролиферацию клеток. Таким образом, конститутивной активностью v-SRC можно объяснить морфологические и ростовые свойства клеток, трансформируемых онкогенными продуктами (рисунок 1) [20].

Схема типичного каскада трансдукции от внеклеточного лиганда к регуляторам ядерной транскрипции. Лиганды могут быть циркулирующими белками или гормонами, или белком, связанным с поверхностью соседней клетки. Связывание с рецептором плазматической мембраны вызывает инициирование передачи сигналов (часто путем фосфорилирования рецептора) и рекрутирование цитоплазматического адаптера и небольших G-белков, что приводит к активации нескольких киназ и, в конечном счете, транскрипционных регуляторов, которые функционируют в ядре. Каскады трансдукции сигнала могут также включать ферменты, которые продуцируют небольшие молекулы (например, циклический АМР – сАМР и некоторые липиды), которые действуют как диффузионные вторичные мессенджеры в реле сигнала. Изменения потока ионов через плазматическую мембрану или в мембранах эндоплазматического ретикулума также могут способствовать передаче сигналов. Трансдукция сигнала через каскад MAPK инициируется связыванием лиганда с внеклеточным доменом RPTK (рецепторной протеин тирозинкиназы), например, рецепторами эпидермального фактора роста или тромбоцитарным фактором роста. Связывание лигандов индуцирует димеризацию рецепторов и аутофосфорилирование остатков тирозина в цитоплазматическом домене. Белки-адаптеры, такие как SHC и компонент GRB2

комплекса GRB2-SOS, рекрутируются к мембране путем связывания с этими фосфотирозин-содержащими последовательностями (или с субстратом, фосфорилированным активированным рецептором) вместе с RAS. SOS является гуаниннуклеотидным обменным белком для малого гуанинового нуклеотид-связывающего белка RAS и стимулирует обмен GDP на GTP, связанный с RAS. GTP-связанная форма RAS связывается с членами семейства серин/треониновых (Ser/Thr) протеинкиназ RAF. Затем RAF становится автофосфорилированным и инициирует каскад MAPK. Показанный путь содержит двойную специфичность MAP киназы (MAPKK1/2) и MAPK1/3. Фосфорилированные молекулы MAPK1/3 могут проникать в ядро, где модифицируют и активируют транскрипционные регуляторы. Эти киназы также могут регулировать транскрипцию косвенно, путем воздействия на другие протеинкиназы. Передача сигнала может прекращаться на цитоплазматических участках для изменения метаболизма или морфологии и адгезии клеток, но передача сигналов транскрипционным регуляторам, как указано, является общей. Чтобы прекратить передачу сигналов, лиганд-связанные рецепторные тирозинкиназы интернализируются, ГТФазы-активирующие белки индуцируют гидролиз ГТФ, связанных с небольшими G-белками, такими как RAS, а белковые фосфатазы катализируют гидролиз фосфатных групп на сигнальных белках.

В каскаде сигнальной трансдукции принимают участие и другие онкогены, представляющие собой гомологи клеточных генов, кодирующих трансдукцию от внешних сигнальных молекул (*v-SIS*), их рецепторов (*v-ERBB*, *v-KIT*), ядерных белков (*v-FOS*, *v-MYC*). Поэтому вполне вероятно, что любой белок может выполнять функции трансформирующего онкогена. Онкогенный потенциал таких трансдуцированных белков реализуется генетическими изменениями, которые способствуют конститутивной активности белка, а также гипо- или гиперсекрецией белка. Такой цикл контролируется GTP-активирующими и гуаниновыми нуклеотидными обменными белками. Белки SOS стимулируют высвобождение GDP после гидролиза GTP. Однако белки *v-RAS* не могут эффективно гидролизовать GTP, и, следовательно, обеспечивается возможность передачи сигнала на каскад киназы MAP. Такая конститутивная активность является результатом мутаций, приводящих к замещению специфических аминокислот, что способствует невосприимчивости белка к белку, активирующему GTP. Аналогичные мутации распространены при таких опухолеассоциированных процессах у человека, как колоректальный рак, и являются первыми дискретными генетическими изменениями в протоонкогене. Реже при нарушении нормального физиологического поведения клеток встречаются чрезмерная или неправильная экспрессия трансдуцированного онкогена [21].

Геномы многих вирусов содержат кодирующие последовательности, связанные с клеточными генами, кодирующими молекулы сигнальной трансдукции.

Эти сигнальные белки группируются в областях, находящихся между блоками генов, являющихся общими для вирусов всего семейства. Так, к наиболее характерным генам вирусов семейства *Herpesviridae* относится ген *v-gpcr*, который экспрессируется во время ранней фазы литического цикла и необходим как для размножения вируса, так и для онкогенеза. Этот вирусный ген через гуанин-нуклеотид-связывающий белок наиболее тесно связан с клеточным рецептором семейства хемокинов CXС. Ген *v-gpcr* индуцирует при введении морфологическую трансформацию мышинных фибробластов, эндотелиальных клеток в КК и образование опухолей, напоминающих саркому Капоши у трансгенных мышей. Для активизации сигнальной трансдукции хемокиновые рецепторы клетки связывают хемокины, экспрессируемые в участках воспаления. Напротив, *v-GPCR* полностью активен даже в отсутствии какого-либо лиганда и обеспечивает передачу сигналов различными путями для повышения выживаемости клеток (PI3K – фосфатидил-инозитол 3-киназа / АКТ – протеинкиназа B), для активации транскрипции клеточных генов (через AP-1 – активатор белка 1 и NF-Kb – ядерный фактор Kb). Также важное значение имеют гены, кодирующие секретируемые цитокины и факторы роста, такие как интерлейкин 6 (IL-6) и васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF). Эти секретируемые белки и вирусные ортологи (*vIL-6*) вызывают устойчивую пролиферацию латентно инфицированных клеток и ангиогенез, пролиферацию новых кровеносных сосудов, что способствует прогрессированию опухоли. Вирусный геном также кодирует белки, в том числе три вирусных IRF (регуляторные факторы интерферона), которые противостоят врожденным и адаптивным иммунным реакциям и, следовательно, способствуют выживанию трансформированных клеток [22, 23].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие того, что вирусы могут быть причиной индукции опухолеассоциированных процессов, дало в течение последних десятилетий впечатляющий прогресс в понимании молекулярных механизмов трансформации и онкогенеза. Выявлены многие реакции, сопровождающие сложные схемы, регулирующие пролиферацию клеток в ответ как на внешние, так и на внутренние сигналы. Идентификация клеточных протоонкогенов, установление путей сигнальной трансдукции позволили понять, как работают кодируемые ими белки. Поэтому сегодня в отдельных случаях можно описать механизмы, с помощью которых мутационные изменения геномов осуществляют конститутивную активацию сигнализации. Такие вирусные гены, их клеточные аналоги со специфическими мутационными изменениями в опухолях являются доминантными онкогенами. Опухлеассоциированные процессы могут также развиваться в результате потери функций генов – супрессоров опухолей.

Среди огромного количества схем, контролирующих пролиферацию клеток, можно выделить две

основные. Вирусная трансформация может быть результатом конститутивной активации каскадов трансдукции сигналов, либо нарушения путей, негативно регулирующих прогрессирующее клеточное деление. В обоих случаях вирусные белки, транскрипционные сигналы нарушают тонко настроенные механизмы, которые обычно гарантируют увеличение клеток в размерах, в массе, их выживание, дублирование своей ДНК и деление клетки только при благоприятных внешних и внутренних условиях. Однако необходимо понимать, что трансформация в КК не обязательно сопровождается индукцией опухолеассоциированных процессов. Опухолевый генез зависит от приобретения клетками фенотипов «признаков рака». Установлено некоторое представление о механизмах, с помощью которых вирусные инфекции способствуют появлению этих конкретных фенотипов. Тем не

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

Расширение знаний о вирус-индуцированной трансформации клеток позволит более эффективно вмешиваться в иммунопатогенез механизмов онкогенеза на самых ранних стадиях. Создание антигенных вакцин нового поколения, генотерапия выведут меры профилактики на гораздо более высокий уровень, что не только значительно улучшит качество жизни больных, но и увеличит ее продолжительность.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Griffin DE. The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. *Viruses*. 2016;10(8):282-291. doi: 10.3390/v8100282
- Li G. Improvement of enzyme activity and soluble expression of an alkaline protease isolated from oil-polluted mud flat metagenome by random mutagenesis. *Enzyme Microb Technol*. 2017;106:97-105. doi: 10.1016/j.enzmictec.2017.06.015
- Burrell C, Howard C, Murphy F. *Fenner and White's Medical Virology*. Academic Press, San Diego, CA, 2016.
- Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity*. 2019;50(1):37-50. doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
- Wacliche VS, Landay A, Routy JP, Ancuta P. The Th17 Lineage: From Barrier Surfaces Homeostasis to Autoimmunity, Cancer, and HIV-1 Pathogenesis. *Viruses*. 2017;10(9):303-312. doi: 10.3390/v9100303
- Mok YK, Swaminathan K, Zeeshan N. Engineering of serine protease for improved thermostability and catalytic activity using rational design. *Int J Biol Macromol*. 2019;126:229-237. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.218
- Hadjidj R, Badis A, Mechri S, et al. Purification, biochemical, and molecular characterization of novel protease from *Bacillus licheniformis* strain K7A. *Int J Biol Macromol*. 2018;114:1033-1048. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.167
- Thapa RJ, Ingram JP, Ragan KB, et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death. *Cell Host Microbe*. 2016;20(5):674-681. doi: 10.1016/j.chom.2016.09.014
- Nash A, Dalziel R, Fitzgerald J. *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease*. Academic Press, San Diego, CA, 2015.
- Ma Z, Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses. *Cell Host Microbe*. 2016;19:150-158. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.010
- Takata MA, Gonçalves-Carneiro D, Zang TM, et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA. *Nature*. 2017;550(7674):124-127. doi: 10.1038/nature24039
- Katze MG, Korth MJ, Law GL, et al. *Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology*. Academic Press, San Diego, CA, 2016.
- Garcia-Sastre A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. *Cell Host Microbe*. 2017;22:176-184. doi: 10.1016/j.it.2014.05.004
- Maillard PV, van der Veen AG, Poirier EZ, et al. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J*. 2019;38(8):e100941. doi: 10.15252/emboj.2018100941
- Behzadi P, Garcia-Perdomo HA, Karpiński TM. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology. *Journal of Immunology Research*. 2021;2021:9914854. doi: 10.1155/2021/9914854
- Lee S, Liu H, Wilen CB, et al. A secreted viral nonstructural protein deters intestinal norovirus pathogenesis. *Cell Host Microbe*. 2019;25(6):845-857.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.04.005845-857
- Ahmad L, Mostowy S, Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2018;19:155. doi: 10.3389/fcell.2018.00155
- Ashraf NM, Krishnagopal A, Hussain A, et al. Engineering of serine protease for improved thermo stability and catalytic activity using rational design. *Int J Biol Macromol*. 2019;126:229-237. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018
- Jeong YJ, Baek SC, Kim H. Cloning and characterization of a novel intracellular serine protease (IspK) from *Bacillus megaterium* with a potential additive for detergents. *Int J Biol Macromol*. 2018;108:808-816. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.173
- Diner BA, Lum KK, Javitt A, et al. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIF16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14(9):2341-2356. doi: 10.1074/mcp.M114.047068
- Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Interferon-λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity with influenza A virus. *Nat Immunol*. 2019;20:1035-1045. doi: 10.1038/s41590-019-0408-z
- Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors. *Trends Immunol*. 2014;35(7):345-351. doi: 10.1016/j.it.2014.05.004
- van Gent M, Braem SG, de Jong A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling. *PLoS Pathog*. 2014;10(2):e1003960. doi: 10.1371/journal.ppat.1003960