

**КЛЕТОЧНЫЕ И НАДКЛЕТОЧНЫЕ УРОВНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
РЕТРОВИРУСОВ С ХОЗЯИНОМ НА ПРИМЕРЕ ВИРУСА БЫЧЬЕГО
ЛЕЙКОЗА. Сообщение II. КРИТИЧЕСКИЕ СТАДИИ —
ПОЛИВАРИАНТНОСТЬ, УНИВЕРСАЛЬНОСТЬ***
(обзор)

В.И. ГЛАЗКО^{1, 2}, Г.Ю. КОСОВСКИЙ², Л.М. ФЕДОРОВА², Т.Т. ГЛАЗКО^{1, 2} ✉

Широкое распространение вирусных инфекций, легкость преодоления видовых барьеров вирус-специфичности требуют определить критические стадии в процессах взаимодействия вирусов с многоклеточными организмами млекопитающих и ключевые молекулярно-генетические системы для каждой из стадий. К настоящему времени уже накоплено большое количество данных о разнообразии и сложности таких систем, а также вовлеченности в них широкого спектра метаболических путей. В этой связи особую актуальность приобретает выявление в них некоторых элементов, общих для разных инфекционных процессов. Настоящий обзор предлагает такой подход на примере анализа основных событий при инфицировании крупного рогатого скота вирусом бычьего лейкоза (BLV). В соответствии с критическими стадиями выделены системы, участвующие в проникновении генетического материала BLV в цитоплазму клеток хозяина, угнетении врожденного и адаптивного иммунитета, а также во взаимодействии между геномами провируса BLV и геномом хозяина. В трансмембранных системах хозяина присутствуют непосредственные участники рецепции вирусных белков (G.Yu. Kosovskii с соавт., 2017; V.I. Glazko с соавт., 2018; L. Bai с соавт., 2019; H. Sato с соавт., 2020) и факторы, модифицирующие оболочечные белки вирусов при их размножении в клетках хозяина (A. De Brogniez с соавт., 2016; W. Assi с соавт., 2020). Как и в случае оболочечных белков BLV, у SARS-CoV-2 (COVID-19) модификации белков шипа оказывают существенное влияние на патогенность (M. Hoffmann с соавт., 2020). Патогенность и BLV, и COVID-19 во многом определяется их угнетающим действием на врожденный и адаптивный иммунитет, в частности через активацию T-регуляторных клеток и повышение экспрессии рост-трансформирующего фактора TGF- β (L.Y. Chang с соавт., 2015; G.Yu. Kosovskii с соавт., 2017; W. Chen с соавт., 2020). Внутриклеточные механизмы защиты от ретротранспозиций, рекомбинаций между вирусами и ретротранспозонами хозяина, формирования новых элементов регуляторных сетей хозяина типа микроРНК, интеграции провирусной ДНК в геном хозяина тесно связаны и контролируются системами интерферирующей РНК (RNAi) с участием их ключевого гена *dicer1* (P.V. Maillard с соавт., 2019; E.Z. Poirier с соавт., 2021; G.Y. Kosovsky с соавт., 2020). Можно ожидать, что именно эти системы обеспечивают определенную устойчивость генома к встраиванию в него экзогенного генетического материала и ограничение активных транспозиций собственных мобильных генетических элементов. По-видимому, именно полигенность контроля перечисленных критических стадий вирусных инфекций приводит к сложностям прогноза и предупреждения их развития.

Ключевые слова: вирус бычьего лейкоза, BLV, SARS-CoV-2, HIV-1, трансмембранные системы, врожденный и адаптивный иммунитет, системы интерферирующей РНК, транспозиции, мобильные генетические элементы.

В последние годы накапливаются данные, последовательно разрушающие упрощенные представления о взаимодействии ретровирусов с клетками хозяина. Традиционно рассматриваются отдельные элементы этого процесса, что не позволяет оценить поливариантность возможностей его реализации. Более того, чаще всего взаимодействия ретровирусов с клеточными популяциями хозяина анализируют *in vitro* (в искусственных системах), что часто приводит к противоречивым результатам и усложняет разработку методов прогноза патогенеза и распространения инфекции.

Во взаимодействиях вируса с многоклеточным организмом хозяина выделяются несколько ключевых стадий. Первое, с чем сталкивается вирус, попадая в организм, — необходимость связывания белков вирусной оболочки

* Глазко В.И., Косовский Г.Ю., Глазко Т.Т., Донник И.М. Клеточные и надклеточные уровни взаимодействия ретровирусов с хозяином на примере вируса бычьего лейкоза. Сообщение I. Проникновение в клетку и интеграция в геном хозяина (обзор). *Сельскохозяйственная биология*, 2018, 53(6): 1093-1106 (doi: 10.15389/agrobiolgy.2018.6.1093rus).

с белками-рецепторами на мембранах клеток хозяина. Как правило, в этом принимает участие несколько доменов белков вируса и ряд клеточных рецепторов хозяина, чаще всего связанных с трансмембранными транспортными системами. Вторая стадия — это взаимодействие вируса с иммунной защитой хозяина, его врожденным и адаптивным иммунитетом, третий ключевой этап — интеграция провирусной ДНК в геном клеток хозяина.

В настоящем обзоре мы рассмотрим поливариантность молекулярно-генетических систем, принимающих участие в этих взаимодействиях на примере одного из самых исследованных ретровирусов — вируса бычьего лейкоза (*Bovine leukemia virus* — BLV, *Retroviridae*, *Deltaretrovirus*).

BLV входит в семейство *Retroviridae* вместе с вирусами Т-лейкемии человека типа 1 и 2 (HTLV-1 и HTLV-2). Инфекция BLV примерно у 70 % коров протекает бессимптомно (алейкемическая стадия). У 25-30 % животных развивается стойкий лимфоцитоз, у 1-5 % (после 4-5-летнего латентного периода) — В-клеточная лимфома (1).

Как известно, вакцинация против BLV пока что малоэффективна, поэтому до сих пор самым распространенным способом оздоровления молочных стад остается исключение инфицированных животных из воспроизводства. Такой подход высокочастотен и, кроме того, приводит к снижению продуктивного потенциала поголовья, поскольку относительно повышенная чувствительность к инфицированию BLV часто ассоциирована с высокой молочной продуктивностью. Сочетание двух обстоятельств (низкая частота развития собственно лейкоза у инфицированных животных и утрата части высокопродуктивного генофонда при применяемом оздоровлении стад) актуализирует вопросы прогноза индивидуальных рисков онкогенеза и инфекционной опасности носителей BLV (2). В этой связи особое значение приобретает изучение молекулярных механизмов процессов, происходящих на каждом из трех перечисленных выше этапов патогенеза, индуцируемого BLV.

Комплексность взаимодействия оболочечных белков вируса с белками плазматической мембраны клеток хозяина. Ранее мы рассматривали основы и последствия связывания оболочечного белка BLV, кодируемого геном *env*, с клеточным рецептором адаптерного комплекса (adaptor-related protein complex-3 — AP-3), участвующего в транспорте белков в лизосомы (3). Нами было обнаружено, что у инфицированных BLV коров экспрессия гена, кодирующего рецептор AP3D1, выше, но она не коррелирует с увеличением количества лимфоцитов, что обычно рассматривается как предлейкозное состояние (4). Другой мишенью рецепции продуктов гена *env* BLV, способствующей слиянию инфицированных и свободных от инфекции клеток, служит трансмембранный транспортер катионных аминокислот SLC7A1/CAT1 (5, 6).

Гены *env* BLV и вируса Т-клеточного лейкоза человека I типа (HTLV-1) по аминокислотным последовательностям идентичны на 36 % (7). Проникновение этих ретровирусов в клетки-мишени инициируется взаимодействием между *Env* и клеточными рецепторами хозяина. Транспортер глюкозы 1 (GLUT1) (8), нейропептин 1 (NRP-1) (9) и протеогликан гепарансульфата (HSPG) (10) были определены как клеточные рецепторы для прикрепления HTLV-1 и инфицирования клеток.

В структуре GLUT1 различают 12 гидрофобных трансмембранных доменов, шесть внеклеточных петель и семь внутриклеточных доменов (11). Как и GLUT1, переносчик катионных аминокислот 1 (CAT1)/SLC7A1 имеет 14 мембранных доменов и идентифицирован на клетках мыши как мем-

бранный рецептор для экотропных вирусов лейкоза мышей (eMuLV) (12). CAT1 — это белок из 622 аминокислот с выраженными гидрофобными характеристиками, он участвует в независимом от натрия транспорте аргинина, лизина и гистидина (13, 14). Два различных мотива в третьей внеклеточной петле CAT1 связываются с N-концом субъединицы продукта гена *env* (SU), что является определяющим фактором для инфекции eMuLV (15, 16). CAT1 клеток человека не обеспечивает восприимчивости к инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Однако экспрессия CAT1 мыши в клетках человека может привести к приобретенной восприимчивости (17). Подобно клеткам человека, клетки хомяка полностью устойчивы к инфекции eMuLV (18), у многих других животных белки CAT1 также не участвуют в развитии инфекции eMuLV, что указывает на то, что CAT1 может обеспечивать видовую специфичность для инфекции eMuLV. В то же время и AP-3, и CAT1 экспрессируются в различных тканях млекопитающих. Это не позволяет считать, что у ретровирусов имеются предпочтительные клетки-мишени. Очевидно, что успешность контактов вируса с дифференцированными клеточными популяциями хозяина могут обеспечивать и другие белки хозяина.

Так, по данным R. Matsuura с соавт. (19), ключевым элементом для рецепции BLV могут быть белки, несущие мотив активации иммунорецепторов на основе тирозина (immunoreceptor tyrosine-based activation motif — ITAM), который присутствует в цитоплазматических хвостах нескольких белковых компонентов антигенных рецепторов на Т- и В-клетках в дополнение к Fc-рецептору иммуноглобулина Е. Этот мотив обозначается как Yxx(L/I)-x6-8-Yxx(L/I), где x соответствует переменному остатку аминокислоты.

У нескольких вирусов (BLV, индуцирующий В-клеточные лимфомы или лейкемию у крупного рогатого скота, вирус Эпштейна-Барра, вызывающий В-клеточные лимфомы Беркитта у человека, и вирус герпеса человека 8, провоцирующий развитие сарком и первичных выпотных В-клеточных лимфом у людей) белки содержат ITAMs. Мишенью этих вирусов являются, в частности, В-лимфоциты, а также негемопоэтические клетки, например эпителиальные и эндотелиальные. Гликопротеин оболочки BLV (Env) содержит две перекрывающиеся копии последовательности (YXXL/I)2 (ITAM) в С-концевом домене трансмембранного (ТМ) белка. Белок Env BLV синтезируется в виде пептида-предшественника Pr72, который гликозилируется в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи. Pr72 расщепляется клеточной протеазой на два зрелых белка — поверхностную субъединицу gp51 и субъединицу gp30 с трансмембранной локализацией. Благодаря дисульфидным связям белки gp51 и gp30 образуют стабильный комплекс и включаются в формирующиеся вирусные частицы. Белок gp51 связывается с переносчиком катионной аминокислоты 1 (CAT1)/SLC7A1, который действует как клеточный рецептор для BLV и отвечает, как упоминалось выше (17), за его широкую хозяйскую специфичность. Белок gp30 содержит три различных домена: внеклеточный домен, который взаимодействует с gp51 и содержит на N-конце участок размером примерно 12 гидрофобных аминокислот — так называемый пептид слияния (20), собственно трансмембранный домен, который закрепляет комплекс gp51-gp30 в плазматической мембране инфицированных клеток и в вирионе (21), и цитоплазматический хвост, состоящий из 58 аминокислот и содержащий три последовательности YXXL, которые первоначально были идентифицированы как два набора ITAMs (22).

Три последовательности YXXL в цитоплазматическом хвосте BLV gp30 также соответствуют мотиву на основе тирозина YXXφ, где X — это переменный остаток, а φ — аминокислота с гидрофобной боковой цепью (23). Мотив YXXφ функционирует как мотив эндоцитарной сортировки и напрямую связывается с субъединицей μ2 белка-адаптера-2 (AP2) (24). Комплекс AP2 играет существенную роль в инициации эндоцитоза, опосредованного клатрином (25). Белок Env большинства ретровирусов (например, вируса иммунодефицита человека HIV, вируса иммунодефицита обезьян SIV и HTLV-1) содержит только один мотив YXXφ (26-28). В случае HIV последовательность YSPL, содержащаяся в белке Env, важна для вирусного эндоцитоза и необходима для репликации и инфекционности вируса (29). In vivo последовательности YXXL gp30 опосредовали высокие провирусные нагрузки у овец, экспериментально инфицированных BLV (30). Обнаружено, что мутация во второй последовательности YXXL, приводящая к замене тирозина в положении 498 на аланин, заметно снижает вирусную инфекционность в результате уменьшения как частоты проникновения вируса в клетку, так и включения белка вирусной оболочки в вирионы (23). Таким образом, две из трех последовательностей YXXL в gp30, по-видимому, играют решающую роль в развитии вирусной инфекции, а именно в связывании с мембранными белками клеток, в частности T- и B-лимфоцитов.

Посттрансляционная модификация вирусных белков, например гликозилирование и метилирование аргинина, могут вносить значительный вклад в их рецепцию клетками хозяина. Так, gp51 содержит восемь остатков аспарагина (N), они предположительно служат сайтами N-гликозилирования (31), которое может существенно влиять на репликацию вируса, конформацию антигена, способность к образованию синцития in vitro (32, 33) и инфекционность in vivo (32). Гликозилирование Env происходит и при прикреплении вирионов к клеточным мембранам, и при слиянии клеток с клетками с образованием синцития (34-36). При этом ассоциированные с Env гликаны могут защищать поверхностные вирусные белки от нейтрализующих антител (36, 37). Метилирование аргинина (38) катализируется семейством белок-специфических аргинин-метилтрансфераз (protein arginine-N-methyltransferase — PRMT). PRMT5 представляет собой аргинин-метилтрансферазу II типа. Метилирование аргинина играет решающую роль в биологии нескольких вирусов, в частности вируса гепатита дельта, вируса гепатита В, вируса иммунодефицита человека 1, вируса Эпштейна-Барра и герпесвируса, ассоциированного с саркомой Капоши, а также, судя по представленным данным (38), BLV. Авторы этого исследования сообщают, что высокая экспрессия PRMT5 обнаруживается у инфицированного BLV крупного рогатого скота только при высокой, но не низкой провирусной нагрузке (38). Как оказалось, это справедливо и при искусственном заражении BLV, начиная с самых ранних стадий развития BLV инфекции и до стадии лимфомы.

Следует отметить, что многокомпонентность молекулярных систем взаимодействия с клеткой хозяина не уникальна для BLV. В связи с пандемией SARS-CoV-2 (*Coronaviridae*, *Alphacoronavirus*), похоже, становится вирусом, у которого молекулярно-генетические системы, вовлеченные в таких взаимодействиях, наиболее исследованы. В контактах SARS-CoV-2 с клетками млекопитающих, как и в случае BLV, можно выделить белки хозяина, прямо участвующие в связывании оболочечного белка SARS-CoV-2 (шипа), а также ряд систем, принимающих в этом косвенное участие. SARS-CoV-2 является оболочечным вирусом с одноцепочечной положительной вирусной

РНК (ssRNA). Его проникновение в клетки человека инициируется через связывания белка шипа (белок S), присутствующего в вирусной оболочке, с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) на клетках хозяина. Белок S расщепляется на S1 и S2 трансмембранной сериновой протеазой типа 2 (TMPRSS2) и эндосомальными цистеиновыми протеазами катепсином В и L (CatB/L). Считается, что TMPRSS2 имеет первостепенное значение для проникновения SARS-CoV-2 в клетки хозяина. ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются в разных типах клеток, включая не только клетки эндотелия капилляров, но и пневмоциты, макрофаги, другие клетки (39). С-концевой домен субъединицы S1 отвечает за связывание SARS-CoV-2 с ACE2, а субъединица S2 претерпевает конформационные изменения, которые приводят к слиянию оболочки вируса с клеточной мембраной и проникновению содержимого вируса в клетку-мишень. В цитоплазме РНК вируса высвобождается, синтезируется вирусная РНК-полимераза, необходимая для репликации вируса. Врожденный иммунный ответ является первой линией защиты хозяина при инфекции SARS-CoV-2. Toll-подобные рецепторы распознают вирусную РНК — двуцепочечную (dsRNA) (рецептор TLR3) и одноцепочечную (ssRNA) (TLR7 и TLR8) — и служат триггерами врожденных иммунных реакций, включая экспрессию генов интерферонов типа I и ряда цитокинов (40). Кроме непосредственной рецепции вируса белками клеток хозяина, определенную роль на этом этапе могут играть другие метаболические модификации, осуществляемые клеточными ферментами, например гликозилирование или метилирование аргенинов, локализованных в участке протеолиза S белка шипа, при котором он расщепляется на субъединицы S1 и S2 (39).

Если обобщать эти данные для таксономически неродственных ДНК- и РНК-содержащих вирусов, принадлежащих к группам с разным типом репликации, получается, что при первом контакте вируса с клетками и на этапе созревания его вирионов в цитоплазме происходят два комплексных события — взаимодействие оболочечного белка вируса с несколькими белками плазматической мембраны клетки-хозяина и посттрансляционные модификации, выполняемые ферментами хозяина в процессе синтеза вирусных белков, что может существенно влиять на последующее распространение патогена.

Патогенность вируса и адаптивный иммунитет. Следующий ключевой этап взаимодействия вируса с многоклеточным организмом хозяина — активация адаптивного ответа. Она начинается с антиген-презентации, в которой определяющую роль выполняют продукты генов класса II главного комплекса гистосовместимости (МНС). Главный комплекс гистосовместимости контролируется высокополиморфным набором генов, ответственных за презентацию пептидных антигенов и иммунную реакцию, следовательно, он связан с восприимчивостью к заболеваниям. BoLA — это главный комплекс генов гистосовместимости крупного рогатого скота. В частности, BoLA-DRB3 — высокополиморфный локус BoLA класса II с 365 аллелями, зарегистрированными в базе данных иммунополиморфизма (IPD базе) МНС (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/mhc/group/BoLA/>). Его полиморфизм ассоциирован со многими инфекционными заболеваниями крупного рогатого скота (41–43). Ассоциации полиморфизмов BoLA-DRB3 с провирусной нагрузкой (proviral load — PVL) BLV и связанными с ней симптомами хорошо документированы (44–46).

Впервые связь между некоторыми аллельными вариантами BoLA-DRB3 и устойчивостью к BLV была описана более 30 лет назад (47, 48).

Показано, что полиморфизмы BoLA-DRB3 влияют на регуляцию PVL BLV при экспериментальной инфекции крупного рогатого скота (49, 50). Однако в последние годы выяснилось, что у голштинских коров PVL BLV и развитие лимфомы могут быть связаны с разными аллельными вариантами BoLA-DRB3 (51).

Лимфома, индуцированная BLV, развивается в результате взаимодействия элементов генома вируса и продуктов генома хозяина в дополнение к BoLA-DRB3. Например, интеграция провируса BLV в районе генов хозяина, вовлекаемых в процесс онкогенеза, влияет на их экспрессию (52-55). В ряде работ отмечается, что достаточно часто интеграция провируса BLV выявляется в районах локализации ретровирусов (56-60).

Особое значение имеет взаимодействие вирусных генов с генами хозяина. Например, продукты ряда лимфоцитарных генов хозяина (факторы транскрипции, регуляторы клеточного цикла, протеинкиназы, фосфатазы), которые влияют на процессы апоптоза, пролиферацию, способствуют имортализации клеток и в конечном итоге приводят к онкогенезу, трансктивируют вирусный белок Tax — активатор транскрипции провирусной ДНК, интегрированной в геном хозяина (53, 58, 61-63). В то же время активация провирусной ДНК BLV в определенной степени обусловлена тем, что Tax снижает активность метилирования промоторной области BLV (64).

Tax опосредует активацию экспрессии генов по пути NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (61). Tax снижает стабильность различных ингибиторов NF- κ B в цитоплазме (таких как I κ B α и оксидоредуктаза, содержащая домен WW) и индуцирует ядерную транслокацию NF- κ B (65). Tax взаимодействует с субъединицей RelA комплекса NF- κ B (65, 66). Известно, что Tax индуцирует увеличение экспрессии многих генов хозяина, в частности фактора некроза опухолей альфа — TNF α (67, 68). В наших собственных исследованиях было обнаружено, что одним из наиболее общих изменений у инфицированных BLV коров (независимо от происхождения и хозяйств, в которых они содержались), кроме различий в количестве тромбоцитов (69), оказалось уменьшение экспрессии NK-лизины — одного из основных белков цитотоксических гранул Т-киллеров и NK-клеток, что отражает угнетение факторов врожденного иммунитета (4).

На этом основании нами была предложена схема, объясняющая угнетение не только врожденного иммунитета, но и антителигенеза, суть которой заключается в следующем: Tax индуцирует увеличение экспрессии TNF α , который активирует клетки Treg — продуценты TGF- β (трансформирующий фактор роста бета) (70). TGF- β ингибирует пролиферацию и активность Т-киллеров и NK-клеток — продуцентов NK-лизинов и увеличивает количество и активность тромбоцитов, в частности тромбоцитарную антиапоптозную активность, что было описано другими авторами (71-73).

Накопленные к настоящему времени данные в целом не противоречат высказанной нами ранее гипотезе о механизме угнетения вирусом врожденного и адаптивного иммунитета хозяина через активацию белками BLV одного из ведущих регуляторов иммунного ответа — TNF (4). Следует отметить, что, по нашему мнению, ключевой характеристикой патогенности (агрессивности) вируса является способность белков вируса подавлять различные звенья иммунитета хозяина.

Судя по накапливающимся данным, еще одним источником влияния элементов вирусного генома BLV на иммунологические реакции хозяина может быть экспрессия микроРНК (miRNA) и длинных некодирующих последовательностей РНК (74-77).

МикроРНК ретровирусов активно влияют на различные метаболические пути хозяина не только через подавление трансляции хозяйской мРНК, но и посредством взаимодействий с его микроРНК профилем (78) либо за счет вмешательства в процессы, посредством которых микроРНК участвуют в регуляции клеточного деления и функций врожденного иммунитета (79, 80). В последние годы микроРНК привлекает все большее внимание, поскольку накапливаются данные о том, что эти небольшие молекулы РНК (18-23 нуклеотидов) вносят существенный вклад в регуляцию профилей генной экспрессии, будучи одним из ведущих компонентов в формировании эпигенома (81).

К настоящему времени описан спектр генов и генных сетей, регуляция которых у современных высокопродуктивных пород крупного рогатого скота принципиально отличается от таковой у древних предковых форм благодаря различиям в мишенях для микроРНК более чем в 1600 структурных генах. Эти гены вовлечены в разные метаболические пути, в том числе ассоциированные с иммунитетом (82). Выявлены профили экспрессии микроРНК, участвующих в регуляции транскрипции структурных генов, продукты которых активны в разных метаболических путях, и в частности в ключевых для функций иммунной системы процессах на разных стадиях лактации коров (83, 84).

Особое внимание в последние годы уделяется изучению организации, экспрессии и мишеней действия микроРНК BLV из-за известного сходства этого ретровируса с вирусом Т-клеточного лейкоза человека I и II типов (HTLV-1 и HTLV-2) (52, 85-87). Секвенирование коллекции малых РНК, полученных из В-лимфом у инфицированных BLV овец, позволило выделить 10 участков 20-23-нуклеотидных последовательностей пяти микроРНК BLV, которые транскрибировались с провирусной ДНК между геном *env* и экзоном 2 R3 с координатами провирусной ДНК BLV в позиции от 6398 до 6906 нуклеотида (88). Обнаружено, что в клетках лимфом транскрипты микроРНК BLV суммарно составляют около 40 % всех микроРНК этих клеток и что транскрипция осуществляется с участием РНК-полимеразы III. Отмечается подавление экспрессии полногеномной провирусной ДНК при соответствующей эпигенетической модификации 5'LTR, препятствующей транскрипции, при отсутствии такого подавления в области локализации генов микроРНК (86). Авторы полагают, что активация транскрипции микроРНК BLV в предлейкозных и лейкозных клеточных клонах обусловлена отбором, осуществляемым иммунной системой хозяина и направленным против клеточных клонов, экспрессирующих белки BLV. Более того, оказалось, что одна из микроРНК BLV — BLV-miR-B4, идентичная по нуклеотидной последовательности в области «зерна» (2-7-й нуклеотиды) miR-29 генома крупного рогатого скота, по уровню экспрессии превосходит miR-29 — члена семейства miR-17-92 (oncomir-1) (79, 89). Гиперэкспрессия miR-29 выявляется в инфицированных BLV опухолевых клетках, как и в В-лимфомах человека и мыши (90). Имеющиеся данные свидетельствуют также о том, что микроРНК BLV играет существенную роль в индуцируемом BLV онкогенезе, при этом ее антагонистом выступает бессмысловый транскрипт с 3'-конца провирусной ДНК BLV (76). В то же время недостаточно изучена связь между экспрессией провирусной ДНК BLV, микроРНК BLV и лейкоцитозом. Кроме того, исследования на инфицированных BLV клеточных культурах позволяют предполагать наличие определенного антагонизма между экспрессией полноразмерной провирусной ДНК BLV и микроРНК как результата отбора против экспрессирующих

белки BLV клеточных клонов, осуществляемого иммунной системой хозяина.

Дополнительным фактором агрессивности ретровирусов служит их мутагенная активность по отношению к разным генам хозяина, контролирующим процессы клеточного деления, апоптоза и клеточной дифференцировки. Так, мутации хозяйского гена *p53* и полиморфизмы фактора некроза опухоли α (TNF α) непосредственно связаны с развитием лимфомы (91-93). Также оказалось, что уровни экспрессии белков репарации ДНК MSH2 (DNA Mismatch Repair Protein *Msh2*) и EXO1 (Exonuclease 1) ассоциированы с развитием BLV-индуцированных лимфом. Это дает основания полагать, что одним из механизмов, вызывающих начало заболевания, является накопление мутаций в ряде генов хозяина (94). Кроме того, экспрессия того же гена, что и на стадии рецепции вируса клетками хозяина, — гена аргинин-N-метилтрансферазы (PRMT5), положительно коррелировала с высокой провирусной нагрузкой BLV и развитием стадии лимфомы. Показано, что снижение регуляции экспрессии PRMT5 ассоциировано с изменением патогенности BLV (95).

Таким образом, как и на этапе рецепции, ряд геномных элементов BLV активно влияют на большое число звеньев врожденного и адаптивного иммунитета хозяина, угнетая их. Можно ожидать, что ключевым эффектом угнетения служат такие белки, как Tax, кроме того, существенное влияние на лимфогенез у инфицированных BLV коров оказывают микроРНК, кодируемые BLV (77, 96). По-видимому, именно этим можно объяснить многолетнюю неуспешность вакцинации крупного рогатого скота белками BLV.

Комплексность изменчивости интеграции провирусной ДНК BLV в геном хозяина. Множественность путей контроля проникновения генетического материала BLV в клетки хозяина и взаимодействия вируса с элементами врожденного и адаптивного иммунитета хозяина своей критической точкой имеет интеграцию провирусной ДНК в геном хозяина. Этот процесс также комплексный и обслуживается разными молекулярно-генетическими системами (3). В то же время есть два принципиальных момента, существенных для появления агрессивных клеточных клонов — предшественников развития лимфом. Это масштабы самой интеграции и предрасположенность к мутагенезу интегрированной в геном провирусной ДНК.

Массовая интеграция BLV в геномы В-лимфоцитов с последующей элиминацией большинства клеточных клонов, как и частота мутационных событий в них в ключевых для онкогенеза генах BLV, рассматривалась в ряде работ (52-53, 55, 77, 97). В некоторых из них упоминается о том, что достаточно часто интеграция провирусной ДНК BLV обнаруживается в участках локализации ретротранспозонов.

При полногеномном секвенировании генома крупного рогатого скота было обнаружено, что частота встречаемости тринуклеотидного микросателлита (AGC) $_n$ в геноме крупного рогатого в 90 и в 142 раза выше, чем в геноме человека и собаки. Оказалось также, что в геноме крупного рогатого скота 39 % микросателлитных локусов с кором AGC ассоциированы с эволюционно молодым и видоспецифичным для крупного рогатого скота ретротранспозоном Bov-A2 SINE (98). Bov-A2 по своему происхождению тесно связан с длинным диспергированным ядерным элементом (LINE) BovB (99). BovB — это автономный ретротранспозон, для которого известен горизонтальный перенос у целого ряда видов (100).

Ранее мы получили данные о тесной связи между микросателлитами и ретротранспозонами (101). Затем мы сравнили частоту встречаемости фрагментов геномной ДНК разных длин, фланкированных инвертированными

повторами микросателлитов (AGC)₆G, (GAG)₆C и (AG)₉C, у черно-пестрых гоштинизированных коров, различающихся по инфицированности BLV (судя по выявленному в ПЦР-тесте присутствию в геномах провирусной ДНК BLV) и по молочной продуктивности. Оказалось, что полиморфизм таких фрагментов в спектрах (AGC)₆G и (GAG)₆C совпадает у животных, инфицированных BLV, и отличает их от свободных от инфекции особей вне зависимости от их молочной продуктивности, а спектры (AG)₉C дифференцируют коров по молочной продуктивности, но не по присутствию в геномах провирусной ДНК BLV (102, 103). При секвенировании фрагментов ДНК, фланкированных инвертированным повтором (AGC)₆G, оказалось, что у инфицированных BLV животных по сравнению со свободными от инфекции наблюдается «перепредставленность» участков гомологии с ретротранспозонами и продуктами их рекомбинаций (104). Анализ ассоциаций последовательностей, локализованных между инвертированным повтором (GAG)₆C в геномах черно-пестрого голштинизированного скота, со структурными генами показал, что в большинстве случаев такие последовательности связаны с генами иммунной и клеточной сигнальной систем или с их 5'-флангами в межгенном пространстве. У инфицированных вирусом бычьего лейкоза коров, в отличие от свободных от инфекции, такую последовательность выявили в гене НК-лизина (105). Обнаружено также, что у инфицированных BLV животных во фрагментах геномной ДНК, фланкированных инвертированным повтором идентификационной последовательности ДНК транспозона Helitron, частота встречаемости суперсемейства NonLTR/SINE/SINE2 в 5 раз больше, чем у коров, свободных от инфекции. В целом в секвенированных фрагментах плотность мобильных генетических элементов (в частности, ретротранспозонов) у инфицированных BLV животных оказалась выше, чем у свободных от инфекции (106-108).

На основании этих данных нами была выдвинута гипотеза о наличии внутриклеточных механизмов, снижение активности которых облегчает интеграцию провирусной ДНК BLV в геном хозяина, чего не происходит у резистентных к инфицированию животных (104). Повышенную устойчивость к ретротранспозициям и интеграции в геном ДНК-копий ретровирусных последовательностей мы назвали геномной резистентностью к ретротранспозициям.

Интересным представляется тот факт, что наличие отмеченного нами феномена геномной резистентности к ретротранспозициям подтверждают данные о последствиях перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 — вирусом с иным типом репликации генома, чем у BLV. Это может свидетельствовать в пользу универсальности механизма геномной резистентности к ретротранспозициям. Так, инфицирование клеток легкого и кишечника человека SARS-CoV-2 индуцировало увеличение экспрессии ретротранспозонов (109, 110). Предполагается, что активация ретротранспозонов приводит к увеличению количества кодируемой ими обратной транскриптазы, и формируемый более высокий внутриклеточный уровень этого фермента дополнительно повышает риск ретротранспозиций (109, 110). Так, обнаружены химерные транскрипты (продукты рекомбинаций) ретротранспозона и РНК SARS-CoV-2, что предполагает потенциальную вставку провирусных фрагментов в геном человека (109, 110). Отмечается, что лидирующая и терминирующая части генома SARS-CoV-2 чаще образуют химерную РНК. Следовательно, SARS-CoV-2 может проникать в клетки человека и взаимодействовать с ретротранспозонами в геноме хозяина, вызывая более тяжелые симптомы у па-

циентов с основными заболеваниями (109, 110).

Один из механизмов внутриклеточной защиты от ретровирусов — активность эндогенной нуклеазы Dicer (111, 112). Сами внутренние клеточные противовирусные механизмы являются частью врожденного иммунного ответа и включают РНК-интерференцию (RNAi) и систему интерферонов (IFN). Эти две системы работают совершенно по-разному, хотя обе могут индуцироваться вирусной длинной двуцепочечной РНК (dsRNA) или одноцепочечной РНК (ssRNA) с высокой парностью оснований. Источником dsRNA может быть сам вирус (в случае вируса с геномом dsRNA) или две нити комплементарных РНК, которые образуются в качестве промежуточных продуктов репликации РНК вируса или конвергентных транскриптов ДНК вируса. Спаренные участки ssRNA, которые обычно тоже называют dsRNA, с высокой плотностью локализуются в шпильках в вирусных геномах или в вирусных транскриптах. Оба типа dsРНК (геномная двуцепочечная РНК вируса или шпилечные структуры у вирусов с одноцепочечными геномными РНК) в заметных количествах отсутствуют в неинфицированных клетках и действуют как признаки вирусной инфекции, вызывая врожденные противовирусные иммунные реакции. Длинная dsРНК расщепляется эндорибонуклеазой III типа Dicer на малые интерферирующие РНК (siRNAs) — дуплексы РНК длиной 21-24 нуклеотида. Одна нить каждого дуплекса siRNA связывается с белком Argonaute (Ago), который вместе с доступными белками образует РНК-индуцированный комплекс глушения (RNA-induced silencing complex — RISC) и опосредует эндонуклеолитическое расщепление (нарезку) комплементарных целевых РНК. Ago участвует в процессе, связанном с RNAi и опосредованном микроРНК, который приводит к деградации мРНК и/или ингибирует трансляцию (111).

Согласно имеющимся данным, системы интерферонов и РНК-интерференции находятся в антагонистических взаимоотношениях как разные компоненты антивирусной защиты у млекопитающих (112). Наши собственные исследования показали, что у коров с высоким лейкоцитозом наблюдается тенденция пониженной экспрессии *ifn- α* по сравнению с животными, свободными от инфекции BLV, и с умеренным лейкоцитозом (4), причем для первой группы обнаружено статистически достоверное ($p < 0,5$) увеличение экспрессии генов Dicer1 (*dc1*) и *ago2* по сравнению со второй из указанных трех групп (113). Интересно отметить, что нами также обнаружены статистически достоверные ($p < 0,5$) положительные корреляции между экспрессией этих двух генов у коров, свободных от инфекции BLV (113). Если не учитывать уровень лейкоцитоза и рассматривать суммарно животных, у которых есть встройка провирусной ДНК BLV в геном и экспрессия обратной транскриптазы BLV (*pol*), то тоже наблюдается статистически достоверная корреляция между экспрессией *dc1* и *ago*. Экспрессия обоих генов положительно коррелирует ($p < 0,5$) с увеличением количества лейкоцитов и лимфоцитов и с экспрессией *pol*. Если же разбить эту группу (животные со встройкой провирусной ДНК и экспрессией *pol*) на особей с умеренным (менее 20×10^9 /л) и высоким (более 20×10^9 /л) лейкоцитозом, то оказывается, что корреляции между *dc* и *ago2* исчезают у коров с умеренным лейкоцитозом, но появляется негативная корреляция между экспрессией *ago2* и тромбоцитозом, причем у животных с высоким лейкоцитозом сохраняется корреляция ($p < 0,5$) между экспрессией *dc1* и *pol* и выявляются корреляции экспрессии *dc1* и *pol* с количеством эозинофилов (113). В группе инфицированных BLV коров, у которых выявлена экспрессия микроРНК, обнаруживаются корреляционные взаимоотношения между количеством

лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, экспрессией *pol* и *dc1*, но отсутствуют корреляции между экспрессией *dc1* и *ago2* (113).

Сложность полученных нами данных и изменчивость корреляционных взаимоотношений между экспрессией исследованных генов и лейкоцитарной формулой крови, очевидно, обусловлены тем, что в системе *in vivo* в периферической крови высока динамика численности клеток с различным направлением клеточной дифференцировки, а также стадий созревания, особенно на разных этапах инфекционного процесса. В то же время экспрессия генов, доступная для анализа, меняется в существенно меньшем количестве клеток, из которых на первых этапах исследования выделяется суммарная мРНК. Особую наглядность эта проблема приобретает в связи с данными о динамике присутствия изоформы продукта гена *dc1* (*aviDicer1*) с делециями 7-го и 8-го экзонов исходного гена в стволовых эмбриональных и дифференцированных соматических клетках (112). В наших исследованиях (113) активность экспрессии *dc1* оценивалась по концевому участку транскрипта (29-й экзон), то есть очевидно, что в популяции клеток крови мы могли типировать экспрессию и полного транскрипта, и изоформы *aviDicer1*.

Таким образом, внутриклеточная защита от интеграции последовательности ДНК-копий ретровирусов и, по-видимому, ретротранспозиций в геноме хозяина тоже зависит от набора генов. Конечный результат может оказаться сходным при вкладе активности разных генов в зависимости от сетевых взаимоотношений между ними.

Еще одна причина вариабельности взаимоотношений между вирусом и хозяином — повышенная мутабельность нуклеотидных последовательностей вируса. В некоторых работах частота мутирования у ретровирусов оценивается в среднем около 10^{-3} - 10^{-5} на нуклеотид за один транскрипционный цикл (114). Такая изменчивость в первую очередь обусловлена предрасположенностью некоторых участков нуклеотидной последовательности самой вирусной РНК к формированию вторичных структур. В частности, к таким мотивам относятся последовательности с повышенной способностью образовывать G4-квадруплексы (115). В своих исследованиях (116, 117) мы оценили распределение нуклеотидных мотивов, предрасположенных к формированию вторичных структур (G4-квадруплексы, триплексы, инвертированные повторы), как в РНК, так и в провирусной ДНК BLV и показали, что в гене *env* BLV по сравнению с геном *pol* количество и плотность локализации последовательностей, способных формировать G4-квадруплексы, повышена. Мы обнаружили (116, 117), что ген *pol* содержит последовательности, у которых на флангах присутствуют мотивы G4-квадруплексов, которые имеют определенную гомологию (> 70 %) с участками ретровирусов, принадлежащих к иным группам ретровирусов и обнаруженных у других видов, что в определенной степени совпадает с данными литературы (118). Повышенная плотность нуклеотидных мотивов с предрасположенностью к формированию вторичных структур выявлена нами и в длинных терминальных повторах (LTR) генома BLV при сопоставлении результатов их секвенирования, представленных в GenBank (National Center for Biotechnology Information, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Полиморфные участки в секвенированных последовательностях LTR BLV, представленных в GenBank, были проанализированы отдельно по первично инфицированным животным, отдельно по лимфомам (119). Оказалось, что совпадают лишь частично. Это может свидетельствовать о разной клональной селекции в популяциях инфицированных BLV клеток и в лимфомах, проходящих этапы опухолевой прогрессии. Наибольший полиморфизм обнаруживается

в обоих случаях в районах расположения регуляторных последовательностей. Из трех последовательностей потенциальных G4-квадруплексов первая (позиции 49-68 п.н. LTR BLV) совпадает с наиболее полиморфным районом в последовательностях как у разных изолятов, так и в лимфомах, а также с регуляторным участком TxRE (117). Две другие характеризуются относительно повышенным полиморфизмом в лимфомах и находятся в позициях 469-508 п.н., то есть на 5'-фланге участка гомологии к эндогенному ретровирусу приматов (позиции 505-531 п.н.), что согласуется с высказанными нами ранее предположении о связи локализации потенциальных G4-квадруплексов с рекомбинационными событиями, в частности в гене *pol* BLV (117).

Кроме того, выявлены два неперекрывающихся инвертированных повтора, которые различались сложностью и неодинаковым полиморфизмом участков локализации (117). В последовательностях из GenBank и из лимфом (119) первый инвертированный повтор локализуется в районе ряда регуляторных последовательностей в области U3 с относительно пониженным полиморфизмом, второй — в области U5 в районах с высоким полиморфизмом, при этом он перекрывается с пурин-пиримидиновыми треками, предрасположенными к формированию внутримолекулярных триплексов. Еще одна пурин-пиримидиновая последовательность, предрасположенная к формированию ДНК-РНК триплексов, локализована в относительно консервативном участке и перекрывается со вторым регуляторным участком TxRE (117).

Можно ожидать, что обнаруженная генетическая гетерогенность регуляторных мотивов LTR связана с повышенной плотностью локализованных в них неканонических структур нуклеиновых кислот (в частности, G4-квадруплексов), что вносит свой вклад во взаимодействие белков вируса с различными защитными системами хозяина. Следует отметить, что G4-квадруплексы присутствуют в геномах как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов и контролируют критические этапы их репликации. Например, G4-квадруплексы в геноме HIV-1 регулируют обратную транскрипцию и этапы транскрипции провирусной ДНК, что требует их взаимодействия с клеточными белками и/или с РНК (120). Проводится поиск лигандов для G4-квадруплексов, которые могли бы обеспечивать антивирусную защиту, получены определенные обнадеживающие результаты (121).

Значение G4-квадруплексов в мутагенезе и регуляции экспрессии генов вирусов, предпочтительная локализация G4-квадруплексов в определенных районах генома как вирусов, так и их хозяев позволяют предполагать тесную коэволюцию вируса с хозяином и взаимное «мимикрирование» в геномном распределении таких неканонических последовательностей (122).

Важно отметить, что у вирусов разного происхождения все три критических этапа взаимодействия с клетками хозяина имеют определенное сходство. Этап проникновения во всех случаях связан с белками хозяина, обеспечивающими транспорт через плазматическую мембрану клетки (и, соответственно, с гликозилированием белков вируса и модификациями расположенных на них мишеней для протеаз хозяина), угнетение врожденного иммунитета — с увеличением продукции рост-трансформирующего фактора TGF- β регуляторными Т-клетками млекопитающих (123, 124), взаимодействие геномов вируса и хозяина — с активностью молекулярно-генетических систем, обслуживающих рекомбинации, с обратной транскрипцией и влиянием на регуляторные сети хозяина.

Итак, во взаимодействии ретровирусов с клетками млекопитающих,

примером которого служат процессы при инфицировании крупного рогатого скота вирусом бычьего лейкоза (BLV), можно выделить следующие критические события: рецепция вируса белками клеток хозяина, защитная реакция врожденного и адаптивного иммунитета хозяина и интеграция провирусной ДНК в геном хозяина. В процессах, происходящих на всех этапах взаимодействия вирус—клетка—хозяин, участвует множество генов хозяина, и такая полигенность характерна для разных вирусных инфекций. Для первого этапа можно выделить два уровня источников изменчивости — само взаимодействие с белками хозяина (рецепция, слияние мембран) и модификация белков вируса при его размножении в клетках хозяина (гликозилирование, метилирование). Взаимодействие с иммунной системой хозяина реализуется через вовлечение белков и микроРНК вирусов в метаболические пути, обеспечивающие врожденный и адаптивный иммунитет, причем посттрансляционные модификации белков вируса могут вносить свой вклад и модулировать происходящие на этом этапе процессы. Третий этап также характеризуется взаимодействием продуктов генов вируса и хозяина, по-видимому, вовлеченных в метаболические пути, которые имеют прямое отношение к процессам интеграции провирусной ДНК и ретроинтеграции в геноме хозяина. Все эти процессы сопровождаются высокой скоростью мутирования и даже рекомбинаций между вирусными последовательностями. Полигенность взаимоотношений патогена и хозяина (по сути формирование сетей их взаимодействующих генов) приводит к выраженности индивидуальных проявлений заболевания. Эффективность прогноза его развития может быть основана на одновременной оценке экспрессии совокупности генов, критических для взаимоотношений в системе патоген—хозяин на разных стадиях этого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aida Y., Murakami H., Takahashi M., Takeshima S.N. Mechanisms of pathogenesis induced by bovine leukemia virus as a model for human T-cell leukemia virus. *Front Microbiol.*, 2013, 4: 328 (doi: 10.3389/fmicb.2013.00328).
2. Kosovskii G.Yu., Glazko V.I., Andreichenko I.A., Koval'chuk S.N., Glazko T.T. The infection hazard of carriers of proviral bovine leukemia virus and its evaluation with regard to leukocytosis. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2016, 51(4): 475-482 (doi: 10.15389/agrobiology.2016.4.475eng).
3. Glazko V.I., Kosovskii G.Yu., Glazko T.T., Donnik I.M. Cellular and extracellular levels of retrovirus—host interactions on the example of the bovine leukose virus. 1. Cell penetration and integration into the host genome (review) *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2018, 53(6): 1093-1106 (doi: 10.15389/agrobiology.2018.6.1093eng).
4. Kosovskii G.Yu., Glazko V.I., Koval'chuk S.N., Arkhipova A.L., Glazko T.T. Expression of *NK-lysin*, *blvr*, *ifn-a* and blood cell populations in cows infected by bovine leukemia virus. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2017, 52(4): 785-794 (doi: 10.15389/agrobiology.2017.4.785eng).
5. Bai L., Sato H., Kubo Y., Wada S., Aida Y. CAT1/SLC7A1 acts as a cellular receptor for bovine leukemia virus infection. *FASEB J.*, 2019, 33(12): 14516-14527 (doi: 10.1096/fj.201901528R).
6. Sato H., Bai L., Borjigin L., Aida Y. Overexpression of bovine leukemia virus receptor SLC7A1/CAT1 enhances cellular susceptibility to BLV infection on luminescence syncytium induction assay (LUSIA). *Virology*, 2020, 57(1): 57 (doi: 10.1186/s12985-020-01324-y).
7. Gillet N., Florins A., Boxus M., Burteau C., Nigro A., Vandermeers F., Balon H., Bouzar A.B., Defoiche J., Burny A., Reichert M., Kettmann R., Willems L. Mechanisms of leukemogenesis induced by bovine leukemia virus: prospects for novel anti-retroviral therapies in human. *Retrovirology*, 2007, 4: 18 (doi: 10.1186/1742-4690-4-18).
8. Manel N., Kim F.J., Kinet S., Taylor N., Sitbon M., Battini J.L. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell*, 2003, 115(4): 449-459 (doi: 10.1016/s0092-8674(03)00881-x).

9. Ghezzi P.C., Dolcini G.L., Gutiérrez S.E., Bani P.C., Torres J.O., Arroyo G.H., Esteban E.N. Virus de la leucosis bovina (BLV): prevalencia en la Cuenca Lechera Mar y Sierras entre 1994 y 1995 [Bovine leukemia virus (BLV): prevalence in the Cuenca Lechera Mar y Sierras from 1994 to 1995]. *Revista Argentina de Microbiología*, 1997, 29(3): 37-146 (in Span.).
10. Jones K.S., Petrow-Sadowski C., Bertolette D.C., Huang Y., Ruscetti F.W. Heparan sulfate proteoglycans mediate attachment and entry of human T-cell leukemia virus type 1 virions into CD4+ T cells. *J. Virol.*, 2005, 79(20): 12692-12702 (doi: 10.1128/JVI.79.20.12692-12702.2005).
11. Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *European Journal of Biochemistry*, 1994, 219(3): 713-725 (doi: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb18550.x).
12. Albritton L.M., Tseng L., Scadden D., Cunningham J.M. A putative murine ecotropic retrovirus receptor gene encodes a multiple membrane-spanning protein and confers susceptibility to virus infection. *Cell*, 1989, 57(4): 659-666 (doi: 10.1016/0092-8674(89)90134-7).
13. Kim J.W., Closs E.I., Albritton L.M., Cunningham J.M. Transport of cationic amino acids by the mouse ecotropic retrovirus receptor. *Nature*, 1991, 352(6337): 725-728 (doi: 10.1038/352725a0).
14. Wang H., Kavanaugh M.P., North R.A., Kabat D. Cell-surface receptor for ecotropic murine retroviruses is a basic amino-acid transporter. *Nature*, 1991, 352(6337): 729-731 (doi: 10.1038/352729a0).
15. Albritton L.M., Kim J.W., Tseng L., Cunningham J.M. Envelope-binding domain in the cationic amino acid transporter determines the host range of ecotropic murine retroviruses. *J. Virol.*, 1993, 67(4): 2091-2096 (doi: 10.1128/JVI.67.4.2091-2096.1993).
16. Yoshimoto T., Yoshimoto E., Meruelo D. Identification of amino acid residues critical for infection with ecotropic murine leukemia retrovirus. *J. Virol.*, 1993, 67(3): 1310-1314 (doi: 10.1128/JVI.67.3.1310-1314.1993).
17. Bae E.H., Park S.H., Jung Y.T. Role of a third extracellular domain of an ecotropic receptor in Moloney murine leukemia virus infection. *J. Microbiol.*, 2006, 44(4): 447-452.
18. Kakoki K., Shinohara A., Izumida M., Koizumi Y., Honda E., Kato G., Igawa T., Sakai H., Hayashi H., Matsuyama T., Morita T., Koshimoto C., Kubo Y. Susceptibility of muridae cell lines to ecotropic murine leukemia virus and the cationic amino acid transporter 1 viral receptor sequences: implications for evolution of the viral receptor. *Virus Genes*, 2014, 48(3): 448-456 (doi: 10.1007/s11262-014-1036-1).
19. Matsuura R., Inabe K., Otsuki H., Kurokawa K., Dohmae N., Aida Y. Three YXXL sequences of a bovine leukemia virus transmembrane protein are independently required for fusion activity by controlling expression on the cell membrane. *Viruses*, 2019, 11(12): 1140 (doi: 10.3390/v11121140).
20. Vonèche V., Callebaut I., Kettmann R., Brasseur R., Burny A., Portetelle D. The 19-27 amino acid segment of gp51 adopts an amphiphilic structure and plays a key role in the fusion events induced by bovine leukemia virus. *Journal of Biological Chemistry*, 1992, 267(21): 15193-15197 (doi: 10.1016/S0021-9258(18)42164-3).
21. Johnston E.R., Radke K. The SU and TM envelope protein subunits of bovine leukemia virus are linked by disulfide bonds, both in cells and in virions. *J. Virol.*, 2000, 74: 2930-2935 (doi: 10.1128/JVI.74.6.2930-2935.2000).
22. Reth M. Antigen receptor tail clue. *Nature*, 1989, 338: 383-384 (doi: 10.1038/338383b0).
23. Inabe K., Nishizawa M., Tajima S., Ikuta K., Aida Y. The YXXL sequences of a transmembrane protein of bovine leukemia virus are required for viral entry and incorporation of viral envelope protein into virions. *J. Virol.*, 1999, 73(2): 1293-1301 (doi: 10.1128/JVI.73.2.1293-1301.1999).
24. Ohno H., Stewart J., Fournier M.C., Bosshart H., Rhee I., Miyatake S., Saito T., Gallusser A., Kirchhausen T., Bonifacino J.S. Interaction of tyrosine-based sorting signals with clathrin-associated proteins. *Science*, 1995, 269: 1872-1875 (doi: 10.1126/science.7569928).
25. Mettlen M., Chen P.H., Srinivasan S., Danuser G., Schmid S.L. Regulation of clathrin-mediated endocytosis. *Annu. Rev. Biochem.*, 2018, 87: 871-896 (doi: 10.1146/annurev-biochem-062917-012644).
26. Boge M., Wyss S., Bonifacino J.S., Thali M. A membrane-proximal tyrosine-based signal mediates internalization of the HIV-1 Envelope glycoprotein via interaction with the AP-2 clathrin adaptor. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273: 15773-15778 (doi: 10.1074/jbc.273.25.15773).
27. Yuste E., Reeves J.D., Doms R.W., Desrosiers R.C. Modulation of Env content in virions of simian immunodeficiency virus: correlation with cell surface expression and virion infectivity. *J. Virol.*, 2004, 78: 6775-6785 (doi: 10.1128/JVI.78.13.6775-6785.2004).
28. Delamarre L., Pique C., Rosenberg A.R., Blot V., Grange M.P., Le Blanc I., Dokhélar M.C. The Y-S-L-I tyrosine-based motif in the cytoplasmic domain of the human T-cell leukemia virus type 1 envelope is essential for cell-to-cell transmission. *J. Virol.*, 1999, 73(11): 9659-9663 (doi: 10.1128/JVI.73.11.9659-9663.1999).
29. Lambele M., Labrosse B., Roch E., Moreau A., Verrier B., Barin F., Roingard P., Mammano F., Brand D. Impact of natural polymorphism within the gp41 cytoplasmic tail of human immunodeficiency virus type 1 on the intracellular distribution of Envelope glycoproteins and viral assembly. *J. Virol.*, 2007, 81: 125-140 (doi: 10.1128/JVI.01659-06).

30. Willems L., Gatot J.S., Mammerickx M., Portetelle D., Burny A., Kerkhofs P., Kettmann R. The YXXL signalling motifs of the bovine leukemia virus transmembrane protein are required for in vivo infection and maintenance of high viral loads. *J. Virol.*, 1995, 69(7): 4137-4141 (doi: 10.1128/JVI.69.7.4137-4141.1995).
31. De Brogniez A., Mast J., Willems L. Determinants of the bovine leukemia virus envelope glycoproteins involved in infectivity, replication and pathogenesis. *Viruses*, 2016, 8: 88 (doi: 10.3390/v8040088).
32. De Brogniez A., Bouzar A.B., Jacques J.-R., Cosse J.-P., Gillet N., Callebaut I., Reichert M., Willems L. Mutation of a single envelope N-linked glycosylation site enhances the pathogenicity of bovine leukemia virus. *J. Virol.*, 2015, 89: 8945-8956 (doi: 10.1128/JVI.00261-15).
33. Rizzo G., Forti K., Serroni A., Cagiola M., Baglivo S., Scoccia E., De Giuseppe A. Single N-glycosylation site of bovine leukemia virus SU is involved in conformation and viral escape. *Vet. Microbiol.*, 2016, 197: 21-26 (doi: 10.1016/j.vetmic.2016.10.024).
34. Mamoun R.Z., Morisson M., Rebeyrotte N., Busetta B., Couez D., Kettmann R., Hospital M., Guillemain B. Sequence variability of bovine leukemia virus env gene and its relevance to the structure and antigenicity of the glycoproteins. *J. Virol.*, 1990, 64: 4180-4188 (doi: 10.1128/JVI.64.9.4180-4188.1990).
35. Pikora C. Glycosylation of the ENV spike of primate immunodeficiency viruses and antibody neutralization. *Curr. HIV Res.*, 2004, 2: 243-254 (doi: 10.2174/1570162043351264).
36. Aguilar H.C., Matreyek K.A., Filone C.M., Hashimi S.T., Levrony E.L., Negrete O.A., Bertolotti-Ciarlet A., Choi D.Y., McHardy I., Fulcher J.A., Su S.V., Wolf M.C., Kohatsu L., Baum L.G., Lee B. N-glycans on Nipah virus fusion protein protect against neutralization but reduce membrane fusion and viral entry. *J. Virol.*, 2006, 80: 4878-4889 (doi: 10.1128/JVI.80.10.4878-4889.2006).
37. Wei X., Decker J.M., Wang S., Hui H., Kappes J.C., Wu X., Salazar-Gonzalez J.F., Salazar M.G., Kilby J.M., Saag M.S., Komarova N.L., Nowak M.A., Hahn B.H., Kwong P.D., Shaw G.M. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature*, 2003, 422: 307-312 (doi: 10.1038/nature01470).
38. Assi W., Hirose T., Wada S., Matsuura R., Takeshima S.N., Aida Y. PRMT5 is required for bovine leukemia virus infection in vivo and regulates BLV gene expression, syncytium formation, and glycosylation in vitro. *Viruses*, 2020, 12(6): 650 (doi: 10.3390/v12060650).
39. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Puhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280.e8. (doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052).
40. Lee I.H., Lee J.W., Kong S.W. A survey of genetic variants in SARS-CoV-2 interacting domains of ACE2, TMPRSS2 and TLR3/7/8 across populations. *Infect. Genet. Evol.*, 2020, 85: 104507 (doi: 10.1016/j.meegid.2020.104507).
41. Lei W., Liang Q., Jing L., Wang C., Wu X., He H. BoLA-DRB3 gene polymorphism and FMD resistance or susceptibility in Wanbei cattle. *Mol. Biol. Rep.*, 2012, 39: 9203-9209 (doi: 10.1007/s11033-012-1793-7).
42. Yoshida T., Mukoyama H., Furuta H., Kondo Y., Takeshima S.N., Aida Y., Kosugiyama M., Tomogane H. Association of the amino acid motifs of BoLA-DRB3 alleles with mastitis pathogens in Japanese Holstein cows. *Anim. Sci. J.*, 2009, 80: 510-519 (doi: 10.1111/j.1740-0929.2009.00664.x).
43. Morales J.P.A., López-Herrera A., Zuluaga J.E. Association of BoLA DRB3 gene polymorphisms with BoHV-1 infection and zootechnical traits. *Open Vet. J.*, 2020, 10: 331-339 (doi: 10.4314/ovj.v10i3.12).
44. Takeshima S.-N., Ohno A., Aida Y. Bovine leukemia virus proviral load is more strongly associated with bovine major histocompatibility complex class II DRB3 polymorphism than with DQA1 polymorphism in Holstein cow in Japan. *Retrovirology*, 2019, 16: 1-6 (doi: 10.1186/s12977-019-0476-z).
45. Miyasaka T., Takeshima S.-N., Jimba M., Matsumoto Y., Kobayashi N., Matsuhashi T., Sent-sui H., Aida Y. Identification of bovine leukocyte antigen class II haplotypes associated with variations in bovine leukemia virus proviral load in Japanese Black cattle. *Tissue Antigens*, 2012, 81: 72-82 (doi: 10.1111/tan.12041).
46. Udina I.G., Karamysheva E.E., Turkova S.O., Orlova A.R., Sulimova G.E. Genetic mechanisms of resistance and susceptibility to leukemia in Ayrshire and Black Pied cattle breeds determined by allelic distribution of gene Bola-DRB3. *Russ. J. Genet.*, 2003, 39: 306-317 (doi: 10.1023/a:1023279818867).
47. Lewin H.A. Bernoco D. Evidence for BoLA-linked resistance and susceptibility to subclinical progression of bovine leukaemia virus infection. *Anim. Genet.*, 1986, 17(3): 197-207 (doi: 10.1111/j.1365-2052.1986.tb03191.x).
48. Lewin H.A. Disease resistance and immune response genes in cattle: strategies for their detection and evidence of their existence. *J. Dairy Sci.*, 1989, 72(5): 1334-1348 (doi: 10.3168/jds.S0022-0302(89)79241-9).

49. Forletti A., Lützelshwab C.M., Cepeda R., Esteban E.N., Gutiérrez S.E. Early events following bovine leukaemia virus infection in calves with different alleles of the major histocompatibility complex DRB3 gene. *Vet. Res.*, 2020, 51: 4 (doi: 10.1186/s13567-019-0732-1).
50. Jimba M., Takeshima S.N., Murakami H., Kohara J., Kobayashi N., Matsubashi T., Ohmori T., Nunoya T., Aida Y. BLV-CoCoMo-qPCR: a useful tool for evaluating bovine leukemia virus infection status. *BMC Vet. Res.*, 2012, 8: 167 (doi: 10.1186/1746-6148-8-167).
51. Lo C.-W., Borjigin L., Saito S., Fukunaga K., Saitou E., Okazaki K., Mizutani T., Wada S., Takeshima S.-n., Aida Y. BoLA-DRB3 polymorphism is associated with differential susceptibility to bovine leukemia virus-induced lymphoma and proviral load. *Viruses*, 2020, 12: 352 (doi: 10.3390/v12030352).
52. Rosewick N., Durkin K., Artesi M.M., Marçais A.A., Hahaut V.V., Griebel P., Arsic N.N., Avettand-Fenoel V., Burny A., Charlier C.C., Hermine O., Georges M., Van den Broeke A. Cis-perturbation of cancer drivers by the HTLV-1/BLV proviruses is an early determinant of leukemogenesis. *Nat. Commun.*, 2017, 8: 15264 (doi: 10.1038/ncomms15264).
53. Gillet N.A., Gutiérrez G., Rodriguez S.M., De Brogniez A., Renotte N., Alvarez I., Trono K., Willems L. Massive depletion of bovine leukemia virus proviral clones located in genomic transcriptionally active sites during primary infection. *PLoS Pathog.*, 2013, 9: e1003687 (doi: 10.1371/journal.ppat.1003687).
54. Safari R., Hamaidia M., de Brogniez A., Gillet N., Willems L. Cis-drivers and trans-drivers of bovine leukemia virus oncogenesis. *Current Opinion in Virology*, 2017, 26: 15-19 (doi: 10.1016/j.coviro.2017.06.012).
55. Ohnuki N., Kobayashi T., Matsuo M., Nishikaku K., Kusama K., Torii Y., Inagaki Y., Hori M., Imakawa K., Satou Y. A target enrichment high throughput sequencing system for characterization of BLV whole genome sequence, integration sites, clonality and host SNP. *Sci. Rep.*, 2021, 11(1): 4521 (doi: 10.1038/s41598-021-83909-3).
56. Murakami H., Yamada T., Suzuki M., Nakahara Y., Suzuki K., Sentsui H. Bovine leukemia virus integration site selection in cattle that develop leukemia. *Virus Res.*, 2011, 156(1-2): 107-112 (doi: 10.1016/j.virusres.2011.01.004).
57. Miyasaka T., Oguma K., Sentsui H. Distribution and characteristics of bovine leukemia virus integration sites in the host genome at three different clinical stages of infection. *Arch. Virol.*, 2015, 160: 39-46 (doi: 10.1007/s00705-014-2224-y).
58. Lo C.W., Takeshima S.N., Okada K., Saitou E., Fujita T., Matsumoto Y., Wada S., Inoko H., Aida Y. Association of bovine leukemia virus-induced lymphoma with BoLA-DRB3 polymorphisms at DNA, amino acid, and binding pocket property levels. *Pathogens*, 2021, 10(4): 437 (doi: 10.3390/pathogens10040437).
59. Miyazato P., Katsuya H., Fukuda A., Uchiyama Y., Matsuo M., Tokunaga M., Hino S., Nakao M., Satou Y. Application of targeted enrichment to next-generation sequencing of retroviruses integrated into the host human genome. *Sci. Rep.*, 2016, 6: 28324 (doi: 10.1038/srep28324).
60. Rosewick N., Hahaut V., Durkin K., Artesi M., Karpe S., Wayet J., Griebel P., Arsic N., Marçais A., Hermine O., Burny A., Georges M., Van den Broeke A. An improved sequencing-based bioinformatics pipeline to track the distribution and clonal architecture of proviral integration sites. *Front Microbiol.*, 2020, 11: 587306 (doi: 10.3389/fmicb.2020.587306).
61. Pluta A., Jaworski J.P., Douville R.N. Regulation of Expression and latency in BLV and HTLV. *Viruses*, 2020, 12(10): 1079 (doi: 10.3390/v12101079).
62. Arainga M., Takeda E., Aida Y. Identification of bovine leukemia virus tax function associated with host cell transcription, signaling, stress response and immune response pathway by microarray-based gene expression analysis. *BMC Genomics*, 2012, 13: 121 (doi: 10.1186/1471-2164-13-121).
63. Arainga M., Murakami H. Aida Y. Visualizing spatiotemporal dynamics of apoptosis after G1 arrest by human T cell leukemia virus type 1 Tax and insights into gene expression changes using microarray-based gene expression analysis. *BMC Genomics*, 2012, 13: 275 (doi: 10.1186/1471-2164-13-275).
64. Pierard V., Guiguen A., Colin L., Wijmeersch G., Vanhulle C., Van Driessche B., Dekoninck A., Blazkova J., Cardona C., Merimi M., Vierendeel V., Calomme C., Nguyen T.L., Nuttinck M., Twizere J.C., Kettmann R., Portetelle D., Burny A., Hirsch I., Rohr O., Van Lint C. DNA cytosine methylation in the bovine leukemia virus promoter is associated with latency in a lymphoma-derived B-cell line: potential involvement of direct inhibition of cAMP-responsive element (CRE)-binding protein/CRE modulator/activation transcription factor binding. *J. Biol. Chem.*, 2010, 285(25): 19434-19449 (doi: 10.1074/jbc.M110.107607).
65. Fu J., Qu Z., Yan P., Ishikawa C., Aqeilan R.I., Rabson A.B., Xiao G. The tumor suppressor gene WWOX links the canonical and noncanonical NF- κ B pathways in HTLV-I Tax-mediated tumorigenesis. *Blood*, 2011, 117(5): 1652-1661 (doi: 10.1182/blood-2010-08-303073).
66. Huguet C., Crepieux P., Laudet V. Rel/NF-kappa B transcription factors and I kappa B inhibitors: evolution from a unique common ancestor. *Oncogene*, 1997, 15(24): 2965-2974 (doi: 10.1038/sj.onc.1201471).

67. Arainga M., Takeda E., Aida Y. Identification of bovine leukemia virus tax function associated with host cell transcription, signaling, stress response and immune response pathway by microarray-based gene expression analysis. *BMC Genomics*, 2012, 13: 121 (doi: 10.1186/1471-2164-13-121).
68. Lendez P.A., Passucci J.A., Poli M.A., Gutierrez S.E., Dolcini G.L., Ceriani M.C. Association of TNF- α gene promoter region polymorphisms in bovine leukemia virus (BLV)-infected cattle with different proviral loads. *Arch. Virol.*, 2015, 160(8): 2001-2007 (doi: 10.1007/s00705-015-2448-5).
69. Kosovskii G.Yu., Glazko V.I., Koval'chuk S.N., Glazko T.T. Changes in leukocyte and erythrocyte blood profile and parameters under a combined *Anaplasma marginale* and Bovine leukemia virus infection in cattle *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2017, 52(2): 391-400 (doi: 10.15389/agrobiology.2017.2.391eng).
70. Chang L.Y., Lin Y.C., Chiang J.M., Mahalingam J., Su S.H., Huang C.T., Chen W.T., Huang C.H., Jeng W.J., Chen Y.C., Lin S.M., Sheen I.S., Lin C.Y. Blockade of TNF- α signaling benefits cancer therapy by suppressing effector regulatory T cell expansion. *Oncoimmunology*, 2015, 4(10): e1040215 (doi: 10.1080/2162402X.2015.1040215).
71. Ohira K., Nakahara A., Konnai S., Okagawa T., Nishimori A., Maekawa N., Ikebuchi R., Kohara J., Murata S., Ohashi K. Bovine leukemia virus reduces anti-viral cytokine activities and NK cytotoxicity by inducing TGF- β secretion from regulatory T cells. *Immun. Inflamm. Dis.*, 2016, 4(1): 52-63 (doi: 10.1002/iid3.93).
72. Vlasova A.N., Saif L.J. Bovine Immunology: implications for dairy cattle. *Front. Immunol.*, 2021, 12: 643206 (doi: 10.3389/fimmu.2021.643206).
73. Tao S.C., Yuan T., Rui B.Y., Zhu Z.Z., Guo S.C., Zhang C.Q. Exosomes derived from human platelet-rich plasma prevent apoptosis induced by glucocorticoid-associated endoplasmic reticulum stress in rat osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad/Bcl-2 signal pathway. *Theranostics*, 2017, 7(3): 733-750 (doi: 10.7150/thno.17450).
74. Safari R., Jacques J.R., Brostaux Y., Willems L. Ablation of non-coding RNAs affects bovine leukemia virus B lymphocyte proliferation and abrogates oncogenesis. *PLoS Pathog.*, 2020, 16(5): e1008502 (doi: 10.1371/journal.ppat.1008502).
75. Zhang X., Ma X., Jing S., Zhang H., Zhang Y. Non-coding RNAs and retroviruses. *Retrovirology*, 2018, 15(1): 20 (doi: 10.1186/s12977-018-0403-8).
76. Durkin K., Rosewick N., Artesi M., Hahaut V., Griebel P., Arsic N., Burny A., Georges M., Van den Broeke A. Characterization of novel Bovine Leukemia Virus (BLV) antisense transcripts by deep sequencing reveals constitutive expression in tumors and transcriptional interaction with viral microRNAs. *Retrovirology*, 2016, 13(1): 33 (doi: 10.1186/s12977-016-0267-8).
77. Pluta A., Blazhko N.V., Ngirande C., Joris T., Willems L., Kuzmak J. Analysis of nucleotide sequence of Tax, miRNA and LTR of bovine leukemia virus in cattle with different levels of persistent lymphocytosis in Russia. *Pathogens*, 2021, 10: 246 (doi: 10.3390/pathogens10020246).
78. Herbert K.M., Nag A. A tale of two RNAs during viral infection: how viruses antagonize mRNAs and small non-coding RNAs in the host cell. *Viruses*, 2016, 8(6): 154 (doi: 10.3390/v8060154).
79. Kincaid R.P., Chen Y., Cox J.E., Rethwilm A., Sullivan C.S. Noncanonical microRNA (miRNA) biogenesis gives rise to retroviral mimics of lymphoproliferative and immunosuppressive host miRNAs. *mBio*, 2014, 5(2): e00074-14 (doi: 10.1128/mBio.00074-14).
80. Ojha C.R., Rodriguez M., Dever S.M., Mukhopadhyay R., El-Hage N. Mammalian microRNA: an important modulator of host-pathogen interactions in human viral infections. *J. Biomed. Sci.*, 2016, 23(1): 74 (doi: 10.1186/s12929-016-0292-x).
81. Te Pas M.F., Madsen O., Calus M.P., Smits M.A. The importance of endophenotypes to evaluate the relationship between genotype and external phenotype. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, 18(2): 472 (doi: 10.3390/ijms18020472).
82. Braud M., Magee D.A., Park S.D.E., Sonstegard T.S., Waters S.M., MacHugh D.E., Spillane C. Genome-wide microRNA binding site variation between extinct wild aurochs and modern cattle identifies candidate microRNA-regulated domestication genes. *Front. Genet.*, 2017, 8: 3 (doi: 10.3389/fgene.2017.00003).
83. Do D.N., Li R., Dudemaine P.L., Ibeagha-Awemu E.M. MicroRNA roles in signalling during lactation: an insight from differential expression, time course and pathway analyses of deep sequence data. *Sci. Rep.*, 2017, 7: 44605 (doi: 10.1038/srep44605).
84. Wang D., Liang G., Wang B., Sun H., Liu J., Guan L.L. Systematic microRNAome profiling reveals the roles of microRNAs in milk protein metabolism and quality: insights on low-quality forage utilization. *Sci. Rep.*, 2016, 6: 21194 (doi: 10.1038/srep21194).
85. Derse D., Casey J.W. Two elements in the bovine leukemia virus long terminal repeat that regulate gene expression. *Science*, 1986, 231: 1437-1440 (doi: 10.1126/science.3006241).
86. Van Driessche B., Rodari A., Delacourt N., Fauquenoy S., Vanhulle C., Burny A., Rohr O., Van Lint C. Characterization of new RNA polymerase III and RNA polymerase II transcriptional promoters in the Bovine Leukemia Virus genome. *Sci. Rep.*, 2016, 6: 31125 (doi: 10.1038/srep31125).
87. Tan B.J., Sugata K., Reda O., Matsuo M., Uchiyama K., Miyazato P., Hahaut V., Yamagishi M., Uchimarui K., Suzuki Y., Ueno T., Suzushima H., Katsuya H., Tokunaga M., Uchiyama Y.,

- Nakamura H., Sueoka E., Utsunomiya A., Ono M., Satou Y. HTLV-1 infection promotes excessive T cell activation and transformation into adult T cell leukemia/lymphoma. *J. Clin. Invest.*, 2021, 131(24): e150472 (doi: 10.1172/JCI150472).
88. Rosewick N., Momont M., Durkin K., Takeda H., Caiment F., Cleuter Y., Vernin C., Mortreux F., Wattel E., Burny A., Georges M., Van den Broeke A. Deep sequencing reveals abundant noncanonical retroviral microRNAs in B-cell leukemia/lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, 110(6): 2306-2311 (doi: 10.1073/pnas.1213842110).
 89. Kincaid R.P., Burke J.M., Sullivan C.S. RNA virus microRNA that mimics a B-cell oncomiR. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(8): 3077-3082 (doi: 10.1073/pnas.1116107109).
 90. Olive V., Jiang I., He L. mir-17-92, a cluster of miRNAs in the midst of the cancer network. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2010, 42(8): 1348-1354 (doi: 10.1016/j.biocel.2010.03.004).
 91. Tajima S., Zhuang W.Z., Kato M.V., Okada K., Ikawa Y., Aida Y. Function and conformation of wild-type p53 protein are influenced by mutations in bovine leukemia virus-induced B-cell lymphosarcoma. *Virology*, 1998, 243: 235-246 (doi: 10.1006/viro.1998.9051).
 92. Dequiedt F., Kettmann R., Burny A., Willems L. Mutations in the p53 tumor-suppressor gene are frequently associated with bovine leukemia virus-induced leukemogenesis in cattle but not in sheep. *Virology*, 1995, 209: 676-683 (doi: 10.1006/viro.1995.1303).
 93. Konnai S., Usui T., Ikeda M., Kohara J., Hirata T.-I., Okada K., Ohashi K., Onuma M. Tumor necrosis factor-alpha genetic polymorphism may contribute to progression of bovine leukemia virus-infection. *Microbes Infect.*, 2006, 8: 2163-2171 (doi: 10.1016/j.micinf.2006.04.017).
 94. Bai L., Hirose T., Assi W., Wada S., Takeshima S.-N., Aida Y. Bovine leukemia virus infection affects host gene expression associated with DNA mismatch repair. *Pathogens*, 2020, 9: 909 (doi: 10.3390/pathogens9110909).
 95. Assi W., Hirose T., Wada S., Matsuura R., Takeshima S.-N., Aida Y. PRMT5 is required for bovine leukemia virus infection in vivo and regulates BLV gene expression, syncytium formation, and glycosylation in vitro. *Viruses*, 2020, 12: 650 (doi: 10.3390/v12060650).
 96. Frie M.C., Droscha C.J., Greenlick A.E., Coussens P.M. MicroRNAs encoded by bovine leukemia virus (BLV) are associated with reduced expression of B cell transcriptional regulators in dairy cattle naturally infected with BLV. *Front. Vet. Sci.*, 2018, 4: 245 (doi: 10.3389/fvets.2017.00245).
 97. Bello-Morales R., Andreu S., Ripa I., López-Guerrero J.A. HSV-1 and endogenous retroviruses as risk factors in demyelination. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(11): 5738 (doi: 10.3390/ijms22115738).
 98. Elsik C.G., Tellam R.L., Worley K.C. The genome sequence of taurine cattle: a window to ruminant biology and evolution. By the bovine genome sequencing and analysis consortium. *Science*, 2009, 324(5926): 522-528 (doi: 10.1126/science.1169588).
 99. Gallus S., Kumar V., Bertelsen M.F., Janke A., Nilsson M.A. A genome survey sequencing of the Java mouse deer (*Tragulus javanicus*) adds new aspects to the evolution of lineage specific retrotransposons in *Ruminantia* (*Cetartiodactyla*). *Gene*, 2015, 571(2): 271-278 (doi: 10.1016/j.gene.2015.06.064).
 100. Ivancevic A.M., Kortschak R.D., Bertozzi T., Adelson D.L. Horizontal transfer of BovB and L1 retrotransposons in eukaryotes. *Genome Biol.*, 2018, 19(1): 85 (doi: 10.1186/s13059-018-1456-7).
 101. Glazko V.I., Gladyr E.A., Feofilov A.V., Bardukov N.V., Glazko T.T. ISSR-PCR and mobile genetic elements in genomes of farm mammalian species. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya [Agricultural Biology]*, 2013, 2: 71-76 (doi: 10.15389/agrobiol.2013.2.71eng).
 102. Kosovsky G.Y., Glazko V.I., Arkhipov A.V., Petrova I.O., Glazko T.T. Dairy cattle population-specific genetic differentiation based on ISSR-PCR markers. *Russ. Agricult. Sci.*, 2014, 40: 463-466 (doi: 10.3103/S1068367414060135).
 103. Глазко В.И., Косовский Г.Ю., Тагмазян А.А., Глазко Т.Т. Вовлечение микросателлита AGC в популяционно-генетическую дифференциацию крупного рогатого скота по устойчивости к инфицированию вирусом бычьего лейкоза. *Живые и биокосные системы*, 2017, 20: article 9.
 104. Глазко В.И., Косовский Г.Ю., Ковальчук С.Н., Архипов А.В., Петрова И.О., Дедович Г.О., Глазко Т.Т. Инвертированный повтор микросателлита (AGC)₆G фланкирует районы ДНК с участками гомологии к ретроинтерспозонам в геноме крупного рогатого скота. *Инновационные технологии в медицине*, 2014, 2(3): 63-79.
 105. Глазко В.И., Косовский Г.Ю., Ковальчук С.Н., Глазко Т.Т. Ассоциации инвертированного повтора (GAG)₆C (ISSR-PCR маркеры) со структурными генами в геноме крупного рогатого скота. *Вестник ПАЕИ*, 2015, 15(1): 75-81.
 106. Babii A.V., Koval'chuk S.N., Glazko T.T., Glazko V.I., Kosovskii G.I. Functional insights into genic neighbourhood organization of helitron transposons in *Bos taurus* genomes. *Journal of Siberian Federal University. Biology*, 2018, 11(1): 60-74 (doi: 10.17516/1997-1389-0003).
 107. Babii A., Kovalchuk S., Glazko T., Kosovsky G., Glazko V. Helitrons and retrotransposons are co-localized in *Bos taurus* genomes. *Curr. Genomics*, 2017, 18(3): 278-286 (doi: 10.2174/1389202918666161108143909).
 108. Glazko V., Kosovsky G., Glazko T. High density of transposable elements in sequenced sequences in cattle genomes, associated with AGC microsatellites. *Global Advanced Research Journal of Agricultural Science*, 2018, 7(2): 034-045e.

109. Cohen J. Do coronavirus genes slip into human chromosomes? *Science*, 2021, 372(6543): 674-675 (doi: 10.1126/science.372.6543.674).
110. Yin Y., Liu X.Z., He X., Zhou L.Q. Exogenous coronavirus interacts with endogenous retrotransposon in human cells. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 2021, 11: 609160 (doi: 10.3389/fcimb.2021.609160).
111. Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., Reis e Sousa C. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *The EMBO Journal*, 2019, 38(8): e100941 (doi: 10.15252/embj.2018100941);
112. Poirier E.Z., Buck M.D., Chakravarty P., Carvalho J., Frederico B., Cardoso A., Healy L., Ulferts R., Beale R., Reis E Sousa C. An isoform of Dicer protects mammalian stem cells against multiple RNA viruses. *Science*, 2021, 373(6551): 231-236 (doi: 10.1126/science.abg2264).
113. Kosovsky G.Y., Glazko V.I., Glazko G.V., Zybailov B.L., Glazko T.T. Leukocytosis and expression of bovine leukemia virus microRNAs in cattle. *Front. Vet. Sci.*, 2020, 7: 272 (doi: 10.3389/fvets.2020.00272).
114. Duffy S., Shackelton L.A., Holmes E.C. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nat. Rev. Genet.*, 2008, 9(4): 267-276 (doi: 10.1038/nrg2323).
115. Глазко В.И., Глазко Т.Т. Квадруплексы как источник геномной нестабильности. *Нанотехнологии и охрана здоровья*, 2013, 5(1): 40-54.
116. Glazko V.I., Kosovsky G.Y. Structure of genes coding the envelope proteins of the avian influenza A virus and bovine leucosis virus. *Russ. Agricult. Sci.*, 2013, 39: 511-515 (doi: 10.3103/S1068367413060074).
117. Самуйленко А.Я., Косовский Г.Ю., Гринь С.А., Синковец С.М., Глазко Т.Т., Глазко В.И. Полиморфизм и потенциальные неканонические структуры в LTR вируса бычьего лейкоза. *Мат. Межд. науч.-практ. конф., посвященной 45-летию института ВНИТИБП «Научные основы производства и обеспечения качества биологических препаратов для АПК»*. М., 2014: 106-117.
118. Henzy J.E., Johnson W.E. Pushing the endogenous envelope. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2013, 368(1626): 20120506 (doi: 10.1098/rstb.2012.0506).
119. Moratorio G., Fischer S., Bianchi S., Tomé L., Rama G., Obal G., Carriyn F., Pritsch O., Cristina J. A detailed molecular analysis of complete bovine leukemia virus genomes isolated from B-cell lymphosarcomas. *Vet. Res.*, 2013, 44(1): 19 (doi: 10.1186/1297-9716-44-19).
120. Lavigne M., Helynck O., Rigolet P., Boudria-Souilah R., Nowakowski M., Baron B., Brülé S., Hoos S., Raynal B., Guittat L., Beauvineau C., Petres S., Granzhan A., Guillon J., Pratviel G., Teulade-Fichou M.P., England P., Mergny J.L., Munier-Lehmann H. SARS-CoV-2 Nsp3 unique domain SUD interacts with guanine quadruplexes and G4-ligands inhibit this interaction. *Nucleic Acids Res.*, 2021, 49(13): 7695-7712 (doi: 10.1093/nar/gkab571).
121. Ruggiero E., Richter S.N. Viral G-quadruplexes: new frontiers in virus pathogenesis and antiviral therapy. *Annu. Rep. Med. Chem.*, 2020, 54: 101-131 (doi: 10.1016/bs.armc.2020.04.001).
122. Bohálová N., Cantara A., Bartas M., Kaura P., Štastný J., Pecinka P., Fojta M., Brázda V. Tracing dsDNA virus—host coevolution through correlation of their G-quadruplex-forming sequences. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22: 3433 (doi: 10.3390/ijms22073433).
123. Chen W. A potential treatment of COVID-19 with TGF- β blockade. *Int. J. Biol. Sci.*, 2020, 16(11): 1954-1955 (doi: 10.7150/ijbs.46891).
124. Глазко Г.В., Косовский Г.Ю., Зыбайлов Б.Л., Глазко В.И., Глазко Т.Т. Генетика, геномика и метагеномика COVID-19. *Вестник РАН*, 2020, 3: 18-38.

¹ФГБОУ ВПО Российский государственный аграрный университет—МСХА им. К.А. Тимирязева, 127550 Россия, г. Москва, ул. Тимирязевская, 49, e-mail: vigvalery@gmail.com, tglazko@rambler.ru ✉;

Поступила в редакцию 7 сентября 2021 года

²ФГБНУ НИИ пушиного звероводства и кролиководства им. В.А. Афанасьева, 140143 Россия, Московская обл., Раменский р-н, пос. Родники, ул. Трудовая, 6, e-mail: gkosovsky@mail.ru, felami@mail.ru

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology], 2021, V. 56, № 6, pp. 1079-1098

CELLULAR AND EXTRACELLULAR LEVELS OF RETROVIRUS—HOST INTERACTIONS ON THE EXAMPLE OF THE BOVINE LEUKOSE VIRUS. 2. CRITICAL STAGES — MULTIPLICITY AND VERSATILITY (review)

V.I. Glazko^{1, 2}, G.Yu. Kosovsky², L.M. Fedorova², T.T. Glazko^{1, 2} ✉

¹Timiryazev Russian State Agrarian University—Moscow Agrarian Academy, 49, ul. Timiryazevskaya, Moscow, 127550 Russia, e-mail vigvalery@gmail.com, tglazko@rambler.ru (✉ corresponding author);

²Afanas'ev Research Institute of Fur-Bearing Animal Breeding and Rabbit Breeding, 6, ul. Trudovaya, pos. Rodniki, Ramenskii Region, Moscow Province, 140143 Russia, e-mail gkosovsky@mail.ru, felami@mail.ru

ORCID:

Glazko V.I. orcid.org/0000-0002-8566-8717

Fedorova L.M. orcid.org/0000-0002-1514-3050

Kosovsky G.Yu. orcid.org/0000-0003-3808-3086

Glazko T.T. orcid.org/0000-0002-3879-6935

The authors declare no conflict of interests

Received September 7, 2021

doi: 10.15389/agrobiol.2021.6.1079eng

Abstract

The wide spread of viral infections and the ease of overcoming the species-specific barriers require the identification of critical stages in the virus interaction with multicellular organisms of mammals and the analysis of key molecular genetic systems involved. To date, a large amount of data has already been accumulated on the diversity and complexity of such systems, as well as the involvement in them the wide range of metabolic pathways. In this regard, attempts to identify some common elements that are implemented in different infectious processes are of particular relevance. This paper is such attempt made on the example of the analysis of the main events of cattle infection by bovine leukemia virus (BLV). Systems involved in the entry of BLV genetic material into the cytoplasm of host cells, the suppression of innate and adaptive immunity, as well as interactions between the genomes of the BLV provirus and the host genome are the identified critical stages. The direct participants in the reception of viral proteins are parts of some host transmembrane systems (G.Yu. Kosovsky et al., 2017; V.I. Glazko et al., 2018; L. Bai et al., 2019; H. Sato et al., 2020). During virus reproduction in host cells, host enzymes modify virus envelope proteins by (A. De Brogniez et al., 2016; W. Assi et al., 2020). Importantly, modifications of SARS-CoV-2 spike proteins, as well as BLV envelope proteins, have a significant impact on their pathogenicity (M. Hoffmann et al., 2020). Pathogenicity and depressing effect of both BLV and SARS-CoV-2 on innate and adaptive immunity is realized in part through the activation of T regulatory cells and an increase in the expression of the growth transforming factor TGF- β (L.Y. Chang et al., 2015; G.Yu. Kosovsky et al., 2017; W. Chen et al., 2020). Intracellular mechanisms of protection against retrotranspositions, recombinations between viruses and host retrotransposons, the formation of new elements of host regulatory networks such as microRNAs, and the integration of proviral DNA into the host genome are closely related and controlled by interfering RNA (RNAi) systems with the key gene *dicer1* (P.V. Maillard et al., 2019; E.Z. Poirier et al., 2021; G.Y. Kosovsky et al., 2020). These systems can provide a certain «resistance» of the host genome both to the integration of exogenous genetic material and to transpositions of own mobile genetic elements. Apparently, it is the polygenicity of the control of these critical stages of viral infection that leads to difficulties in predicting their development and developing methods for their prevention.

Keywords: bovine leukemia virus, SARS-CoV-2, HIV-1, transmembrane systems, innate and adaptive immunity, interfering RNA systems, transpositions, mobile genetic elements.