

УДК 619:616.98:578.842.1

UDC 619:616.98:578.842.1

БЕЛКИ ВИРУСА АФРИКАНСКОЙ ЧУМЫ СВИНЕЙ**PROTEINS OF AFRICAN SWINE FEVER VIRUS**

Серда Алексей Дмитриевич
д.б.н., профессор

Sereda Alexey Dmitrievich
Dr.Sci.Biol., professor

Колбасов Денис Владимирович
д.в.н, профессор
ГНУ Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной вирусологии и микробиологии Россельхозакадемии, г. Покров, Россия

Kolbasov Denis Vladimirovich
Dr.Sci.Vet., professor
State Research Institution National Research Institute for Veterinary Virology and Microbiology of Russia, Russian Academy for Agricultural Science, Pokrov, Russia

В обзоре литературы представлены данные о структурных, неструктурных, регуляторных белках и ферментах вируса африканской чумы свиней (АЧС). Изменчивость биологических свойств вируса в значительной мере обусловлена белками мультигенных семейств. Сделано предположение, что формирование защиты при АЧС обеспечивается не только мембранными, но и регуляторными белками

The review presents some data on structural and non-structural, regulatory proteins and enzymes of African swine fever (ASF) virus. The variety of the virus biological characteristics is substantially caused by proteins belonging to multigenic families. It is suggested, that the protection development at ASF is provided not only by the membrane proteins, but also by the regulatory ones

Ключевые слова: ВИРУС АФРИКАНСКОЙ ЧУМЫ СВИНЕЙ, СТРУКТУРНЫЕ, ТРАНСМЕМБРАННЫЕ, РЕГУЛЯТОРНЫЕ, ПРОТЕКТИВНЫЕ БЕЛКИ

Keywords: AFRICAN SWINE FEVER VIRUS, STRUCTURAL, TRANSMEMBRANE, REGULATORY, PROTECTIVE PROTEINS

Введение

АЧС является одной из наиболее значимых и трудноконтролируемых болезней домашних свиней. Неудачи в создании средств специфической профилактики стимулировали проведение фундаментальных исследований структуры и функции его генома и многочисленных белков вируса АЧС, механизмов его высокой генетической и антигенной вариабельности, ускользания от иммунной системы хозяев [64].

Вирус АЧС, как правило, высокопатогенен для домашних свиней, но не является фатальным для аборигенных кистеухих свиней и бородавочников в Африке. Выделены в природе и получены в лабораторных условиях в результате аттенуации в культурах клеток или направленного изменения генома вируса множество авирулентных изолятов, вариантов, штаммов, клонов, которые при экспериментальном заражении не вызывают гибели домашних свиней и в ряде случаев способны формировать защиту от болезни после заражения исходным вирулентным изолятом или штаммом [3].

Очевидно, что существуют материальные носители протективности, которые индуцируют развитие механизмов штаммо- или сероиммунотипоспецифической защиты. Поэтому самым тщательным образом изучаются структурные и неструктурные белки вируса АЧС, определяются их свойства и функции.

Общие сведения о белках вируса АЧС

Сиквенс полного генома изолята вируса АЧС Ва71V свидетельствует, что вирус может кодировать 150 мажорных рамок считывания из 60 или более аминокислот и около 160 - минорных [28]. В инфицированных вирусом АЧС клетках идентифицировано 95 полипептидов с молекулярными массами от 10 до 220 кДа [49, 37]. Исследования электронной и конфокальной микроскопией, генетическими и биохимическими методами анализа позволили идентифицировать в составе вириона не менее 54 полипептидов с м.м. от 10 до 150 кДа, включая те, которые выполняют структурную роль, а также упакованные в вирусный кор ферменты [49].

Эксперименты по радиомаркированию и иммунопреципитации показали, что в инфицированных клетках, по меньшей мере, пятнадцать вирусных полипептидов фосфорилированы и пять, с м.м. 13, 33, 34, 38, 220 кДа, гликозилированы [33, 66]. Методами биоаффинной хроматографии на сорбентах с лектинами различной углеводной специфичности с последующим электрофорезом и иммуноблотингом в лизатах зараженных вирусом АЧС адгезивных клеток (А-клеток) костного мозга свиней (КМС) обнаружено до 19 полипептидов, входящих в состав вирусных гликопротеинов. Маркирование белков инфицированных вирусом АЧС А-клеток КМС ^3H -глюкозамином с последующей иммунопреципитацией гипериммунными сыворотками позволило идентифицировать 14 гликозилированных полипептидов с м.м. 14, 19, 23, 25, 32, 34, 40-42, 54, 60, 69, 76, 110-140, 220 кДа и один ацелированный – с м.м. 14 кДа, в состав которого включались ^3H -пальмитиновая и ^3H -стеариновая кислоты [5].

Имеющиеся ныне данные о белках вириона вируса АЧС представлены в таблице.

Таблица - Белки, кодируемые изолятом ВА71V вируса АЧС [28].

Белки	Наименование гена
Энзимы, которые могут быть вовлечены в модулирование функций клетки-хозяина	
Геранил геранил пирофосфат синтетаза	B318L
Сериновая протеин киназа	R298L
Убиквитин связывающий фермент	I215L
Nudix гидролаза	D250R
Ингибитор апоптоза клетки-хозяина	A224L
Bcl-2 ингибитор апоптоза	A179L
IкВ гомолог и ингибитор кальций нейрин фосфатазы	A238L
С-типа лектиноподобный белок	EP153R
CD2 подобный гликопротеин, вызывает гемадсорбцию	EP402R
Сходный с HSV ICP34.5 фактором нейровирулентности	DP71L (I14L)
Nif S подобный	QP383R
ERV 1 подобный, вовлечен в окислительно-восстановительный метаболизм	B119L
Белки структурные белки и вовлеченные в морфогенез	
p22	KP177R
Гистоно-подобный	A104R
p11.5	A137R
p10	A78R
p72, мажорный капсидный белок, вовлечен в проникновение вируса	B646L
p49	B438L
Шейперон, вовлечен в упаковывание капсида.	B602L
Sumo 1 подобная протеаза, вовлечена к кливедж полипротеинов.	S273R
p220, полипротеин, предшественник p150, p37, p14, p34, необходим для упаковки кора нуклеопротеина	CP2475L
p32, фосфопротеин, вовлечен в вирусное проникновение	CP204L
p60, полипротеин, предшественник p35 и p15	CP530R
p12, белок связывания	O61R
p17	D117L
J5R	H108R
p54 (j13L), вовлечен в проникновение вируса в клетку	E183L
J18L	E199L
p14.5, ДНК связывающий.	E120R
Члены мультигенных семейств	
Мультигенное семейство 360	KP360L, KP362L, L356L, UP60L, J319L, A125L, A276R, DP63R, DP148R
Мультигенное семейство 110	U104L, XP124L, V82L, Y118L
Мультигенное семейство 300	J154R, J104L, J182L
Мультигенное семейство 505/530	A489R, A280R, A505R, A498R, A528R, A505R, A542R, A542L
Мультигенное семейство 100	DP141L

Структурные белки

В результате процессинга полипротеина pp220 образуются дискретные интермедиаты от 90 до 55 кДа и зрелые структурные белки p150, p37, p34 и p14, которые вместе с p10 и p14.5 формируют кор вириона с нуклеоидом внутри [41, 52]. У белков вируса АЧС p10 и p14.5 обнаружены нуклеотидные последовательности, гомологичные сигналам ядерной локализации Т-антигена SV40. Установлено, что эти белки обеспечивают активный импорт в цитоплазму синтезированных фрагментов вирусспецифической ДНК из ядра клетки, где происходит инициация ее синтеза [21]. В нуклеоиде локализован сходный с бактериальными гистон-подобными белками продукт гена LMW5-AR, который, вероятно, участвует в упаковке ДНК в вирусные частицы [10].

Кор окружен вирусным капсидом или внутренней вирусной оболочкой, основным компонентом которого является белок p72 [32]. На его долю приходится 35 % массы белков вириона, поэтому рекомбинантный p72 используют в диагностических реакциях [23]. Помимо p72 в состав капсида входят вирусные белки p12, p17 и продукт гена j18L [24, 29].

Вокруг капсида располагается внутренняя мембрана вириона, включающая p22, p54 и p30/32 (фосфопротеин, представленный в гексамерной форме), p12 (димер) и CD2v [24]. Белки p12, p30 и p54 функционально важны в прикреплении ВАЧС к клетке-мишени, p12 находится на поверхности вирусной частицы, формируя связанные дисульфидными мостиками димеры с относительной молекулярной массой 17 кДа. Кодированный p12 ген содержит последовательности трансмембранного домена и богатого цистеином участка на С-конце, который, вероятно, обеспечивает димеризацию. Сравнение аминокислотной последовательности этого белка у одиннадцати изолятов ВАЧС показало высокую степень его консервативности. Антитела к p54 блокируют связывание вириона с макрофагом, тогда как антитела к p30 ингибируют проникновение вириона в клетку [57]. Внеклеточные вирионы

имеют внешнюю оболочку, которую приобретают при почковании через плазматическую мембрану клетки.

В состав вириона входят еще ряд белков, точная локализация и функциональная роль которых исследуется. Это р49, р11.5, белок с м.м. 25-27 кДа, а также р35 и р15, которые образуются в результате процессинга рр62 [31, 48].

Белок CD2v обуславливает гемадсорбирующие свойства вируса и кодируется геном EP402R. CD2v не существенен для вирусной репликации в культурах клеток, у выделенных в природе негемадсорбирующих изолятов ген EP402R отсутствует. Его экстрацеллюлярный домен сходен с белком связывания CD2 хозяина и содержит два Ig-подобных домена и 15 потенциальных сайтов для N-гликозилирования, по сравнению с тремя-четырьмя, имеющимися у CD2 [34, 13, 51]. Цитоплазматический домен CD2v длиной 150 аминокислот не имеет сходства с цитоплазматическим доменом CD2 хозяина. Он варьирует у изолятов из-за наличия различного числа повторов последовательности KPCPPP.

Вирусная частица приобретает CD2v при почковании через плазматическую мембрану клетки [51]. У свиней, инфицированных мутантным штаммом, с делецией CD2v, снижалась вирулемия и диссеминация вируса. Считают, что CD2v является ответственным за конкурентную ингибицию взаимодействия между лимфоцит/CD2 и макрофаг/LFA3 [34]. Также сообщалось, что внутрицитоплазматическая часть белка CD2v взаимодействует с актинсвязывающим адаптатором SH3P7, который, возможно, играет большую роль в транслокации белков в и из аппарата Гольджи и, таким образом, модулирует белковый транспорт внутри инфицированных клеток [59].

По-видимому, белку CD2v соответствует обнаруженный в оболочке зараженных А-клеток КМС сероиммунотипоспецифический гликопротеин

с м.м. 110-140 кДа (ГП 110-140) [5]. На радиоавтографах электрофореграмм иммунопреципитатов белков он проявлялся в виде мажорной гантелеобразной полосы, когда в качестве антигенов брали лизаты ³H-глюкозаминмеченных А-клеток КМС, зараженных гемадсорбирующими референс-штаммами ВАЧС, а источника антител - гомологичные каждому из них по серотипу, высокоактивные в реакции задержки гемадсорбции (РЗГАд) антисыворотки. ГП 110-140 не обнаруживали, когда использовали негемадсорбирующие штаммы вируса АЧС или не активные в РЗГАд гомологичные антисыворотки. Методом количественной радиоиммунопреципитации с использованием очищенного изоэлектрофокусированием в гранулированном геле ГП 110-140 и высокоактивных в РЗГАд антисывороток установлено, что показатели специфичности связывания препаратов ГП 110-140 в гетерологичных реакциях находятся в пределах 20-45 % от значений в гомологичных реакциях, что свидетельствует о наличии на ГП 110-140 серологически гетерологичных и гомологичных эпитопов [6]. С использованием ингибиторов гликозилирования и тримминга гликопротеинов было продемонстрировано, что около 50 % его массы приходится на углеводные цепи [5]. Они могут являться значительным препятствием для иммунологического распознавания протективно значимых эпитопов, о чем косвенно свидетельствовали данные о повышении процента опосредованного вирусспецифическими ЦТЛ цитолиза зараженных гемадсорбирующими штаммами вируса АЧС А-клеток КМС в присутствии ингибитора гликозилирования - туникамицина. По-видимому, высокоманнозные углеводы ГП 110-140 и определяют феномен гемадсорбции, поскольку обработка зараженных гемадсорбирующим штаммом вируса АЧС А-клеток КМС маннозидазой или внесение в среду культивирования альфа-метилманнопиранозида временно подавляли феномен гемадсорбции [1, 4, 7]. Не следует сбрасывать со счетов и

возможные стерические препятствия для клеточно-опосредованных механизмов специфической защиты (ЦТЛ, АЗКЦ), возникающих в результате адсорбции эритроцитов свиньи на циркулирующие в крови лейкоциты зараженных свиней.

Причастным к гемадсорбции оказался и кодируемый геном EP153R белок, сходный с лектином С-типа. Он увеличивает связывание инфицированных вирусом АЧС клеток с эритроцитами, но самостоятельно гемадсорбцию не вызывает. Этот белок несущественен для репродукции вируса в культурах клеток свиных макрофагов *in vitro* и не влияет на его вирулентность для домашних свиней [27].

Ферменты и регуляторные белки

Вирус АЧС содержит гены, кодирующие ферменты, вовлечённые в нуклеотидный метаболизм (рибонуклеотидредуктаза, тимидинкиназа, тимидилаткиназа, дезоксиуридинтрифосфатаза), репликацию, репарацию и транскрипцию ДНК (ДНК-полимераза, ДНК-лигаза, топоизомераза II, гуанилтрансфераза, метилтрансфераза, РНК-трифосфатаза, нуклеозид дифосфат X гидролаза (Nudix), три члена суперсемейства II ДНК-геликаз, 8-гидрокси-ГТФ-аза, апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза, ДНК-зависимая-РНК-полимераза). Имеются ферменты посттрансляционной модификации белков (убиквитин-конъюгирующий фермент и серин/треонин протеинкиназа), а также ферменты, участвующие в синтезе изопреновых соединений (пренилтрансферазы) [14-16, 30, 35, 39, 55, 58, 61, 65, 67]. Активной цистеиновой протеазой, способной процессировать pp62 и pp220 в месте последовательности Gly-Gly-X, является вирусспецифическая цистеиновая протеиназа pS273R [46].

Вирус АЧС кодирует вирусный гомолог клеточных убиквитин конъюгированных ферментов (pI215L, UBCs), белков катализирующих промежуточные шаги в процессе, при котором белок убиквитин присоединяется к другим белкам для переноса их в протеосомы с целью

деградации или других регуляторных функций. UBC или vUBC1 вируса АЧС активен *in vitro*, формирует тиоловые связи с активированным убиквитином, который затем переносит конъюгаты к другим субстратам (включая vUBC1), что свидетельствует, что вирус АЧС может управлять убиквитин-зависимыми ответами клетки-хозяина и/или модифицировать вирусные или хозяйские белки [11].

Макрофаги являются высокодифференцированными и неделящимися клетками, они не способны синтезировать нуклеотиды, и, следовательно, имеют ограниченный пул доступных нуклеотидов, особенно низко содержание ТТР и dСТР. Предполагается, что присутствие вирусной dUTPазы в цитоплазме инфицированных клеток обеспечивает высокое соотношение ТТР/dUTP, чтобы минимизировать неправильное включение урацила в вирусную ДНК. Несмотря на отсутствие вирусного фермента в клеточном ядре, его раннее присутствие в цитоплазме достаточно эффективно, чтобы поддерживать целостность синтезируемой вирусной ДНК [50]. Делеция гена, кодирующего dUTPазу, снижает репликацию вируса в макрофагах [12].

Делеция гена B119L, вовлеченного в вирусный морфогенез как компонент окислительно-восстановительной цепи, снижает репликацию вируса в макрофагах в 100 раз, а также его вирулентность для свиней [22].

Делеция гена тимидинкиназы приводит к снижению репродукции вируса АЧС в свинных макрофагах (0,1-1 % от уровня исходного вируса). Делеционный мутант по ТК-гену вызывал скоротечную лихорадку у свиней и характеризовался пониженными показателями титров виремии и смертности животных. Таким образом, было показано, что ТК-ген необходим вирусу АЧС для репродукции в макрофагах свиньи *in vitro* и является фактором, влияющим на его вирулентность для свиней [64].

Неструктурный белок pB602L играет важную роль в сборке двадцатигранного капсида вириона. Репрессия pB602L приводит к

ингибированию процессинга pp220 и pp62 и снижению образования p72. pB602L рассматривают как молекулярный шейперон, вовлеченный в правильную укладку p72 [54]. Аналогично, репрессия белка pB438L приводит к нарушению формирования двадцатигранной структуры капсида [38]. В отсутствие p17 блокируются ранние стадии вирусного морфогенеза - сборка икосаэдрических частиц [56].

Основная стратегия, используемая вирусом АЧС для уклонения от защиты хозяина, состоит в модуляции сигнальных путей в инфицированных макрофагах, что приводит к интерференции экспрессии определенных генов, играющих роль во врожденном и приобретенном иммунитете [22]. В составе вирусной частицы содержатся белки, которые могут модулировать ответ хозяина на вирусную инфекцию: сходные с Т-клеточным поверхностным белком CD2, IкВ, ингибиторами апоптоза Bcl2 и IAP, фактором нейровирулентности ICP34.5, кодируемым Herpes simplex virus, и белком gadd34 [28].

Продукт гена A179L содержит высококонсервативную центральную область, сходную с ингибиторами апоптоза протоонкогеном bcl-2 человека и IAP бакуловирусов [17, 53]. Вероятно, он предотвращает раннюю гибель инфицированных клеток с помощью контроля над активностью каспазы-3, обеспечивая тем самым продуктивный цикл репродукции вируса [26].

Сходную функцию выполняет продукт гена A224L, который взаимодействует с протеолитическим фрагментом каспазы-3, ингибируя активность этой протеазы во время инфекции. В результате не происходит фрагментации хозяйской ДНК, являющейся признаком ядерного апоптоза [18].

Ген вируса АЧС A238L кодирует белок, играющий критическую роль в контроле за иммунными реакциями. Этот белок имеет IкВ-подобный домен, который ингибирует транскрипционный фактор NF-кВ (nuclear factor kappa B) хозяина [28]. NF-кВ регулирует экспрессию генов,

вовлеченных в защитные процессы организма, процессы воспаления, выживания клеток, в частности, генов, кодирующих противовоспалительные цитокины, хемоцитокины и антиапоптозные белки, такие как IAP, Bcl2 и Bcl-IX. Члены семейства IκB связывают транскрипционный фактор NF-κB, что приводит к блокированию генов транскрипции и, в частности, ингибируется индукция синтеза противовоспалительных цитокинов [40, 47]. A238L белок имеет на C-терминальном конце домен RхIхIхT, который связывает каталитическую субъединицу кальцетейрина — серинтреонин фосфатазу. Кальцетейрин имеет широкий диапазон действия, как активация транскрипционных факторов, модуляция рецепторной активности и регуляция клеточного апоптоза через активацию проапоптозного Bad белка. До некоторой степени активность A238L сходна с таковой, индуцируемой циклоспорином А, иммунодепрессантом, который также связывает кальцетейрин и ингибирует фосфатазную активность. Блокирование активации макрофагов приводит к пониженной регуляции NFAT (ядерный фактор активации Т-клеток) и/или транскрипционного фактора Elk1 и, следовательно, предотвращает активацию лимфоцитов. Кроме того, продукция белка A238L в инфицированных макрофагах уменьшает экспрессию циклооксигеназы-2 и продукцию простагландина E2 [60].

Белки мультигенных семейств

С появлением рестрикционного анализа были предприняты попытки определить участки генома вируса АЧС, ответственные за изменение фенотипа вируса. Сравнение геномов различных изолятов показало, что 85-92 % закодированных белков идентичны. Наиболее вариабельные из них находятся в мультигенных семействах (MGF): MGF 360, MGF 110, MGF 300, MGF 530 (или 505) и MGF 100, содержащих суммарно 31 открытую рамку считывания [36, 42-44, 63]. MGF -110 и 300 локализованы на левом концевом участке, MGF -100 на правом, а MGF -360 и 505 – на

обоих концах генома [42, 52, 62]. Приобретение или утрата фрагментов этих мультигенных семейств приводит к вариациям длины геномной ДНК, наблюдаемой между различными изолятами вируса АЧС. Изменение свойств вируса зачастую происходит при изменении количества аминокислот в tandemных повторах. Они были определены у 14 вирусных белков, среди которых CD2v, ДНК полимеразы и белок p54 [13, 28].

Концевые участки генома у разных штаммов сильно варьируют по размеру из-за гомологичной и негомологичной рекомбинации, приводящей к делециям генов нескольких мультигенных семейств. Потеря участков вирусного генома может сопровождаться снижением вирулентности, как это, в частности, обнаружено для вирулентного штамма Ф-32 и его авирулентного делеционного мутанта ФК-135 [2]. Сходные изменения наблюдали в геномах изолятов, при их адаптации на культуре фибробластов обезьян [39].

При изучении штаммов вируса АЧС MS16 и BA71V, адаптированных к культурам клеток MS и Vero обнаружено, что они теряют способность реплицироваться в культурах клеток макрофагов свиньи, вызывая их гибель. В экспериментах по спасению маркера, космида, содержащая фрагмент из левого конца генома патогенного изолята E70, размером 38 тыс. пар оснований, полностью восстанавливала рост MS16 и BA71V в макрофагах свиньи. Этот фрагмент содержал гены MGF-360 и MGF-530, которые копируют существенные для выживания инфицированных макрофагов белки. Показано, что элиминация MGFs 530 и 360 приводит к снижению вирусной репликации в клетках [19, 20].

В правой вариабельной части генома вируса АЧС была картирована открытая рамка считывания DP71L, очень сходная с генами, ответственными за первичный ответ миелоидной дифференциации MyD116 и нейровирулентности вируса простого герпеса ICP34.5. Это сходство предполагает его возможную роль в определении круга

чувствительных хозяев при АЧС [45].

Ген P11L, расположенный в правом вариабельном регионе генома высоковирулентного изолята Malawi Lil-20/1, кодирует последовательность (2,75 тыс. п.о.), которая отсутствует в непатогенном - BA71V. Однако делеция этого гена не влияет на репродукцию вируса в культуре клеток свинных макрофагов и на вирулентность для домашних свиней [8].

Делеция гена DP96R в изоляте E70 не влияла на размножение вируса в макрофагах, но уменьшала виремину у инфицированных свиней от 10 до 1000 раз [9].

Заключение.

Вирус АЧС чрезвычайно сложно устроен, как в структурном, так и функциональном отношении. Долгое время его классифицировали как члена семейства иридовирусов, паразитов насекомых, морских беспозвоночных, рыб, лягушек, которые эволюционно появились значительно раньше млекопитающих. Поэтому можно предположить, что в ходе эволюции вирусу АЧС удалось помимо мягких клещей приспособиться к размножению на африканских аборигенных свиньях, проводящих часть жизни в норах, где созданы благоприятные условия для длительного и тесного их контакта с кровососущими. Вероятно, что это стало возможным благодаря приобретению новых генов, большинство из которых сосредоточены в мультигенных семействах на левом и правом концах генома вируса АЧС, являются наименее стабильными и наиболее вариабельными, и в то же время существенными для репродукции в макрофагах свиней.

Можно констатировать, что исследования по изучению структурно-функциональной организации белков вируса АЧС пока однозначно не ответили на основной вопрос, какие из них являются протективными. Исходя из локализации белков в оболочке вирионов и клеток, претендентами на участие в протективных реакциях могут быть p22, p30,

p54, CD2v. Вполне возможно, что формирование специфической защиты обеспечивается набором белков, которые обеспечивают полноценный противоклеточный иммунитет, обусловленный как цитотоксическими Т-лимфоцитами, так и антителозависимой клеточной цитотоксичностью. Из всех перечисленных белков только ГП 110-140 (или CD2v) обладает свойством сероиммунотиповой специфичности, определяемой по данным РЗГАд и иммунной пробе на «привитых» свиньях. Но все может быть гораздо запутаннее. Не исключено, что для формирования защиты необходимы и обязательны проявления определенных свойств регуляторных белков, способных влиять на синтез медиаторов иммунитета макрофагами и далее лимфоцитами свиней.

Литература:

1. Макаров, В.В. Функциональная роль гликозилирования вирусных компонентов / В.В. Макаров, А.Д. Серeda, А.А. Пиря [и др.] // *Вопр. вирусологии.* - 1992. - № 5-6. - С. 267-270.
2. Селянинов, Ю.О. Вирус африканской чумы свиней: физическое картирование генома штаммов / Ю. О. Селянинов, В.М. Балышев, С.Ж. Цыбанов // *Вестн. РАСХН.* - 2000. - № 5. - С. 75-76.
3. Серeda, А.Д. Антигенное разнообразие вируса африканской чумы свиней / А.Д. Серeda, В.И. Балышев // *Вопр. вирусологии.* - 2011. - № 4. - С. 38-42.
4. Серeda, А.Д. Гликопротеины вируса африканской чумы свиней / А.Д. Серeda, Е.Г. Анохина, В.В. Макаров // *Вопр. вирусологии.* - 1994. - Т.39. - № 6. - С. 278-281.
5. Серeda, А.Д. Идентификация изолятоспецифического гликополипептида вируса африканской чумы свиней / А.Д. Серeda, В.В. Макаров // *Ветеринария.* - 1992. - № 1. - С. 22-24.
6. Серeda, А.Д. Количественное определение антигенного родства гемадсорбирующих штаммов вируса АЧС / А.Д. Серeda // *Ветеринария.* - 2011. - № 6. - С. 26-28.
7. Серологические и физико-химические свойства ГП 110-140 вируса африканской чумы свиней / А.Д. Серeda, Е.Г. Анохина, Л.Г. Фугина [и др.] // *Ветеринария.* - 1993. - Т. 1. - С.26-28.
8. A conserved african swine fever virus right variable region gene, P11L, is non-essential for growth in vitro and virulence in domestic swine / S.B. Kleiboeker, G.F. Kutish G.F., J.G. Neilan [et al.] // *J. Gen. Virol.* - 1998. - № 79 (Pt 5). - P. 1189-1195.
9. A nonessential African swine fever virus gene UK is a significant virulence determinant in domestic swine / L. Zsak, E. Caler, Z. Lu [et al.] // *J. Virol.* - 1998. - № 72. - P. 1028-1035.
10. A structural DNA binding protein of African swine fever virus with similarity to bacterial histone-like proteins / M.V. Borca, P.M. Irusta, G.F. Kutish [et al.] // *Arch. Virol.* - 1996. - № 141 (2). - P. 301-313.

11. A ubiquitin conjugating enzyme encoded by African swine fever virus/ P.M. Hingamp, J.E. Arnold, R.J. Mayer [et al.] // EMBO J. - 1992. - № 11. – P. 361–366.
12. African swine fever virus dUTPase is a highly specific enzyme required for efficient replication in swine macrophages / M. Oliveros, R.Garcia-Escudero, A. Alejo [et al.] // J. Virol. – 1999. - № 73. – P. 8934–8943.
13. African swine fever virus encodes a CD2 homolog responsible for the adhesion of erythrocytes to infected cells / J.M. Rodriguez, R.J. Yanez, F. Almazan [et al.] // J. Virol. – 1993. - № 67. – P. 5312–5320
14. African swine fever virus encodes a gene with extensive homology to type II DNA topoisomerases / S.A. Baylis, L.K. Dixon, S. Vydelingum [et al.] // J. Mol. Biol. – 1992. - № 228(3). – P. 1003-1010.
15. African swine fever virus encodes a serine protein kinase which is packaged into virions / S.A. Baylis, A.H. Banham, S. Vydelingum [et al.] // J. Virol. – 1993. - № 67 (8). – P. 4549-4556.
16. African swine fever virus encodes two genes which share significant homology with the two largest subunits of DNA-dependent RNA polymerases / R.J. Yanez, M. Bournnell, M.L. Nogal [et al.] // Nucleic Acids Res. – 1993. - № 21 (10). – P. 2423-2427.
17. African swine fever virus gene A179L, a viral homologue of bcl-2, protects cells from programmed cell death / A. Brun, C. Rivas, M. Esteban [et al.] // Virology. – 1996. - № 225 (1). – P. 227-230.
18. African swine fever virus LAP homologue inhibits caspase activation and promotes cell survival in mammalian cells/ M.L. Nogal, G. Buitrago, C. Rodrigues [et al.] // J. Virol. – 2001. - № 75 (6) – P. 2535-2543.
19. African swine fever virus multigene family 360 and 530 genes are novel macrophage host range determinants / L. Zsak, Z. Lu, T.G. Burrage [et al.] // J. Virol. – 2001. - № 75. – P. 3066–3076.
20. African swine fever virus multigene family 360 genes affect virus replication and generalization of infection in *Ornithodoros porcinusticks* / T.G. Burrage, Z. Lu, J.G. Neilan [et al.] // J. Virol. – 2004. – № 78. – P. 2445–2453.
21. African swine fever virus p10 protein exhibits nuclear import capacity and accumulates in the nucleus during viral infection/ I. Nunes-Correia, J.M. Rodriguez, A. Eulálio [et al.] // Vet. Microbiol. – 2008. - V. 27. - № 130(1-2). – P. 47-59.
22. African swine fever virus proteins involved in evading host defence systems / L.K. Dixon, C.C. Abrams, G. Bowick [et al.] // Vet. Immunol. Immunopathol. – 2004. – № 100. – P. 117–134.
23. African swine fever virus structural protein p72 contains a conformational neutralizing epitope / M.V. Borca, P. Irusta, C. Carrillo [et al.] // Virology. – 1994. - № 201 (2). – P. 413-418.
24. Amino acid sequence and structural properties of protein p12, an African swine fever virus attachment protein / A. Alcamí, A. Angulo, C. Lopez-Otin [et al.] // J. Virol. – 1999. – № 66. – P. 3860–3868.
25. An african swine fever virus ERV1-ALR homologue, 9GL, affects virion maturation and viral growth in macrophages and viral virulence in swine / Lewis T., Zsak L., Burrage T.G [et al.] // J. Virol.. – 2000. - № 74. – P. 1275–1285.
26. An african swine fever virus gene with similarity to the proto-oncogene bcl-2 and the Epstein-Barr virus gene BHRF1/ J.G. Neilan, Z. Lu, C.L. Afonso [et al.] // J. Virol. – 1993. - № 67. – P. 4391-4394.
27. An african swine fever virus ORF with similarity to C-type lectins is non-essential for growth in swine macrophages in vitro and for virus virulence in domestic swine/ J.G. Neilan, M.V. Borca, Z. Lu [et al.] // J. Gen. Virol. – 1999. - № 80 (Pt 10). – P. 2693-2697.

28. Analysis of the complete nucleotide sequence of African swine fever virus / R. J. Yanez, J. M. Rodriguez, M. Nogal [et al.] // *Virology*. – 1995. - № 208. – P. 249-278.
29. Characterization of the African swine fever virion protein j18L / H. Sun, J. Jenson, L.K. Dixon et al. // *J. Gen. Virol.* - 1996. - № 77. – P. 941–946.
30. Characterization of an african swine fever virus 20-kDa DNA polymerase involved in DNA repair / M. Oliveros, R.J. Yanez, M.L. Salas [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1997. - № 272 (49). – P. 30899-30910.
31. Characterization of the African swine fever virus protein p49: a new late structural polypeptide / I. Galindo, E. Vinuela, L. Angel [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2000. - № 81. – P. 59–65.
32. Cobbold, C. The major structural protein of African swine fever virus, p73, is packaged into large structures, indicative of viral capsid or matrix precursors, on the endoplasmic reticulum / C. Cobbold, T. Wileman // *J. Virol.* – 1998. – № 72. – P. 5215–5223.
33. del Val, M. Glycosylated components induced in African swine fever (ASF) virus-infected Vero cells/ M. del Val, E. Viñuela // *Virus Res.* – 1987. - № 7. – P. 297–308.
34. Deletion of a CD2-like gene, 8-DR, from African swine fever virus affects viral infection in domestic swine/ M.V. Borca, C. Carrillo, L. Zsak [et al.] // *J. Virol.* – 1998. – № 72. – P. 2881–2889.
35. DNA polymerase X of african swine fever virus: insertion fidelity on gapped DNA substrates and AP lyase activity support a role in base excision repair of viral DNA/ R. Garcia-Escudero, M. Garcia-Diaz, M.L. Salas [et al.] // *J. Mol. Biol.* – 2003. - № 326 (5). – P. 1403-1412.
36. Duplicated genes within the variable right end of the genome of a pathogenic isolate of African swine fever virus / S. Vydellingum, S.A. Baylis, C. Bristow [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 1993. - № 74. – P. 2125–2130.
37. Estevez, A. Two-dimensional analysis of African swine fever virus proteins and proteins induced in infected cells/ A. Estevez, M.I. Marquez., J.V. Costa // *Virology*. – 1986. - № 152. – P. 192–206.
38. Generation of Filamentous Instead of Icosahedral Particles by Repression of African Swine Fever Virus Structural Protein pB438L/ C. Epifano, J. Krijnse-Locker, M.L. Salas [et al.] // *J. Virol.* – 2006. - P. 11456–11466.
39. Genetic variation of African swine fever virus: variable regions near the ends of the viral DNA. / R. Blasco, I. de la Vega, F. Almazan [et al.] // *Virology*. – 1989. – № 173.- P. 251–257.
40. Inhibition of nuclear factor kappaB activation by a virus-encoded IkappaB-like protein / Y. Revilla, M. Callejo, J.M. Rodriguez [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. - № 273. – P. 5405–5411.
41. Mapping and sequence of the gene encoding protein p37, a major structural protein of African swine fever virus/ C. Lopez-Otin, C. Simon, E. Mendez [et al.] // *Virus Genes.* – 1988. - № 1. – P. 291–303.
42. Multigene families in African swine fever virus: family 110 / J.M. Almendral, F. Almazan, R. Blasco [et al.] // *J. Virol.* – 1990. - № 64. – P. 2064–2072.
43. Multigene families in African swine fever virus: family 360/ A. Gonzalez, V. Calvo, F. Almazan [et al.] // *J. Virol.* – 1990. - № 64. – P. 2073–2081.
44. Multigene families in African swine fever virus: family 505 / J.M. Rodriguez, R.J. Yanez, R. Pan [et al.] // *J. Virol.* – 1994. - № 68. – P. 2746–2751.
45. Nuclear and nucleolar localization of an african swine fever virus protein, I14L, that is similar to the herpes simplex virus-encoded virulence factor ICP34.5/ L.C. Goatley, M.B. Marron, S.C. Jacobs [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 1999. – № 80 (Pt 3). – P. 525-535.

46. Polyprotein processing protease of African swine fever virus: purification and biochemical characterization / D. Rubio , A. Alejo, I. Rodriguez [et al.] // *J. Virol.* – 2003. - № 77. – P. 4444–4448.
47. Powell, P.P. An IKB homolog encoded by African swine fever virus provides a novel mechanism for downregulation of proinflammatory cytokine responses in host macrophages / P.P. Powell, L.K. Dixon, R.M.E. Parkhouse // *J. Virol.* – 1996. - № 70. – P. 8527–8533.
48. Proteolytic processing in African swine fever virus: evidence for a new structural polyprotein pp62 / C. Simon-Mateo, G. Andres, F. Almazan [et al.] // *J. Virol.* – 1997. - № 71. - P. 5799–5804.
49. Purification and properties of African swine fever virus / A. L. Carrascosa., M. del Val, J. F. Santaren [et al.] // *J. Virol.* – 1985. – № 54. – P. 337-344.
50. Role of the host cell nucleus in the replication of African swine fever virus DNA/ R. Garcia-Beato, M.L. Salas, E. Viñuela [et al.] // *Virology.* – 1992. - № 188. – P. 637–649.
51. Ruiz-Gonzalvo, F. Functional and immunological properties of the baculovirus-expressed hemagglutinin of African swine fever virus / F. Ruiz-Gonzalvo, F. Rodriguez, J. M. Escribano // *Virology.* – 1996. - № 218. – P. 285–289.
52. Simon-Mateo, C. Polyprotein processing in African swine fever virus: a novel gene expression strategy for a DNA virus / C. Simon-Mateo, G. Andres, E. Viñuela // *EMBO J.* – 1993. - № 12. – P. 2977–2987.
53. The african swine fever virus IAP homolog is a late structural polypeptide/ M.R. Chacon, F. Almazan, M. Nogal [et al.] // *J. Virol.* - 1995.- № 214 (2). - P.670-674.
54. The African Swine Fever Virus Nonstructural Protein pB602L Is Required for Formation of the Icosahedral Capsid of the Virus Particle/ C. Epifano, J. Krijnse-Locker, M. L. S. Salas [et al.] // *J. Virol.* – 2006. - P. 12260–12270.
55. The african swine fever virus prenyltransferase is an integral membrane transgeranylgeranyl-diphosphate synthase / A. Alejo, G. Andres, E. Vinuela [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1999. - № 274(25). – P. 18033-18039.
56. The African Swine Fever Virus Protein p17 is Essential for the Progression of the Viral Membrane Precursors towards Icosahedral Intermediates / C. Suárez, J. Gutiérrez-Berzal, G. Andrés [et al.] // *J. Virol.* - 2010; DOI: 10.1128/JVI.00600-10.
57. The African Swine Fever Virus Proteins p54 and p30 Are Involved in Two Distinct Steps of Virus Attachment and Both Contribute to the Antibody-Mediated Protective Immune Response/ P. Gomez-Puertas, F. Rodriguez, J. M. Oviedo [et al.] // *Virology.* – 1998. - № 243. – P. 461–471.
58. The african swine fever virus thymidine kinase gene is required for efficient replication in swine macrophages and for virulence in swine/ D.M. Moore, L.Zsak, J.G. Neilan [et al.] // *J. Virol.* – 1998. - № 72 (12). – P. 10310-10315.
59. The CD2v protein of African swine fever virus interacts with the actin-binding adaptor protein SH3P7 / P.C. L. Kay-Jackson, C. Goatley, L. Cox [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2004. - № 85. – P.119–130.
60. The viral protein A238L inhibits cyclooxygenase-2 expression through a nuclear factor of activated T cell-dependent transactivation pathway / A.G. Granja, M.L. Nogal, C. Hurtado [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. - № 279. – P. 53736–53746.
61. Three african swine fever virus genes encoding proteins with homology to putative helicases of vaccinia virus / S.A. Baylis, S.R.F. Twigg, S. Vydellingum [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 1993. - № 74. – P. 1969-1974.
62. Transcriptional analysis of multigene family 110 of african swine fever virus / F. Almazan, J.M. Rodriguez, G. Andres [et al.] // *J. Virol.* – 1992. - № 66. – P. 6655-6667.

63. Two novel multigene families, 530 and 300, in the terminal variable regions of african swine fever virus genome / T. Yozawa, G.F. Kutish, C.L. Afonso [et al.] // *Virology*. – 1994. - № 202 (2). – P. 997-1002.

64. Tulman, E.R. African swine fever virus / E.R. Tulman , G.A. Delhon, B.K. Ku // *Curr. top. microbial. and immunol.* - 2009. - № 328. - P. 43-87.

65. Two putative african swine fever virus helicases similar to yeast 'DEAH' pre-mRNA processing proteins and vaccinia virus ATPases D11L and D6R/ R.J. Yanez, J.M. Rodriguez, M. Bournnell [et al.] // *Gene*. – 1993. - № 134 (2). – P. 161-174.

66. Urzainqui, A. Proteins synthesized in African swine fever virus infected cells analyzed by two-dimensional gel electrophoresis/ A. Urzainqui, E. Tabares, L. Carrasco // *Virology*. – 1987. - № 160. – P. 286–291.

67. Yanez, R.J. African swine fever virus encodes a DNA ligase / R.J. Yanez, E. Vinuela // *Virology*. – 1993. - № 193 (1). – P. 531-536.