

Т.Е.Сизикова, В.Н.Лебедев, В.Б.Пантюхов, С.В.Борисевич

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВИРУСА ЭБОЛА В ПЕРМИССИВНЫЕ КЛЕТКИ*ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны, Сергиев Посад, Российская Федерация*

Вирус Эбола, являющийся представителем рода *Ebolavirus* семейства *Filoviridae*, вызывает у человека лихорадку с летальностью до 90 %. Представители рода *Ebolavirus* инфицируют многие виды клеток млекопитающих. Недавно проведенные исследования показали, что при проникновении вируса Эбола в клетку задействованы многочисленные белковые взаимодействия и молекулярные механизмы, часть из которых являются уникальными для филовирюсов, а некоторые используются всеми вирусными гликопротеинами. Клеточные факторы, используемые филовирюсами при их проникновении в перmissive клетки, полностью не изучены. Целью данного обзора является анализ особенности проникновения вируса Эбола в перmissive клетки на молекулярном уровне. Проникновение вируса Эбола в клетки инициируется взаимодействием вирусного гликопротеина с одним или несколькими рецепторами на поверхности клетки-хозяина. Главные клеточные факторы, задействованные в процессе проникновения филовирюсов в клетки, это факторы прикрепления (клеточные лектины и Т-клеточный муцин 1 (TIM-1) человека), сигнальные факторы (рецепторы тирозинкиназы и $\alpha_3\beta_1$ -интегрин), эндолизосомальные факторы клетки-хозяина (катепсины В и L, а также белок Неймана-Пика С1). Изучение особенностей проникновения вируса в клетки открывает потенциальные подходы к созданию средств профилактики и лечения болезни, вызванной вирусом Эбола.

Ключевые слова: вирус Эбола, филовирюсы, проникновение вируса, эндоцитоз, факторы присоединения, сигнальные факторы, эндолизосомальные факторы, клетка-хозяин.

Т.Е.Sizikova, V.N.Lebedev, V.B.Pantukhov, S.V.Borisevich

Molecular Mechanisms of Ebola Virus Entry into Permissive Cells*The 48th Central Research Institute of the RF Ministry of Defense, Sergiev Possad, Russian Federation*

Ebola virus, representative of the *Ebolavirus* genus, *Filoviridae* family, causes severe hemorrhagic fever in humans, with lethality rates amounting up to 90 %. The members of *Ebolavirus* genus infect a broad range of mammalian cells. Recent studies indicate that entry of Ebola virus into cells requires a series of cellular protein interactions and molecular mechanisms, some of which are unique to filoviruses, while others are commonly used by all viral glycoproteins. The cellular factors deployed by filoviruses for their entry into permissive cells are defined incompletely. The aim of this review is to analyze peculiarity of the Ebola virus penetration into permissive cells at molecular level. The Ebola virus entry into cells is initiated by the interaction of viral glycoprotein with one or more receptors on the surface of host-cell. The main host-cell factors, involved in filovirus entry, are: attachment factors (cell lectins and human T-cell mucin 1 (TIM-1)), signaling factors (tyrosinase receptors and $\alpha_3\beta_1$ -integrin), and endolysosomal host-cell factors (cathepsins B and L and Niemann-Pick C1 protein). The study of the complex set of virus entry events provides potential avenues for the development of antiviral therapies against Ebola fever.

Key words: Ebola virus, hemorrhagic fever, filovirus, virus entry, endocytosis, attachment factors, signaling factors, endolysosomal factors, host-cell.

Лихорадка Эбола, вызываемая представителями рода *Ebolavirus* семейства *Filoviridae*, является особо опасной вирусной инфекционной болезнью, характеризующейся шоком, геморрагиями, мультиорганный недостаточностью и заканчивающейся летально в 50–90 % случаев [23].

Род *Ebolavirus* включает пять видов, в состав каждого из которых входит по одному возбудителю (*Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Tai forest ebolavirus*, *Bundibugio ebolavirus*, *Reston ebolavirus*) [15, 16].

Филовирюсы представляют угрозу для здравоохранения, что особенно ярко продемонстрировала крупнейшая эпидемическая вспышка лихорадки Эбола, начавшаяся в декабре 2013 г. в Гвинее и продолжающаяся до сих пор [2]. На начало мая 2015 г. от болезни погибло свыше 15 тыс. человек.

Строение вируса Эбола сходно с таковым для

других представителей семейства *Filoviridae*. Вирион содержит нефрагментированную «минус» РНК, содержащую приблизительно 19000 нуклеотидов и кодирующую 7 структурных и 1 неструктурный белок. Порядок генов на геноме: 3'-концевая лидерная область, гены нуклеопротеина (NP), вирусных белков VP35, VP40, гликопротеина (GP), VP30, VP24, РНК-зависимой РНК-полимеразы (L белок), 5'-конец. NP, белки VP30, VP35 и L ассоциированы с вирусной геномной РНК в рибонуклеопротеиновый комплекс. L белок и белок VP35 образуют полимеразный комплекс, который транскрибирует и реплицирует вирусный геном [1].

Несмотря на то, что в настоящее время хорошо изучены многие молекулярно-биологические характеристики филовирюсов, до сих пор недостаточно изучены факторы вирулентности и патогенеза болез-

ней, вызываемых данной группой возбудителей.

Целью данного обзора является анализ особенностей проникновения вируса Эбола в перmissive клетки на молекулярном уровне.

Детальное изучение патогенеза филовирозов предполагает знание механизма взаимодействия последних с чувствительными клетками.

Первым этапом жизненного цикла филовирозов в макроорганизме является проникновение возбудителя в чувствительные клетки. Выявление вирусных и клеточных факторов, вовлеченных в данный процесс, во многом определяет пути поиска эффективных средств экстренной профилактики и лечения филовирозных инфекций [11].

Ответственным за адсорбцию вирионов на чувствительные клетки является гликопротеин – единственный структурный белок липопротеидной оболочки, а потому становится единственной мишенью для вируснейтрализующих антител. Следовательно, определение конкретных участков гликопротеина, ответственных за вход в клетку, является необходимым для создания эффективных вакцин и других медицинских средств защиты. В настоящее время идентифицированы ключевые механизмы каскада взаимодействий, обеспечивающих проникновение филовирозов в клетки. Некоторые из них использованы при создании противовирусных препаратов, обладающих противовирусной активностью *in vitro* и *in vivo* при использовании мелких лабораторных животных [3, 4, 5, 21, 24].

Гликопротеин филовирозов относится к классу I белков, проникающих через мембрану. Данный белок в процессе репродукции филовироза в клетке формируется из гликопротеина-предшественника (GP_0). При транспорте последнего в аппарат Гольджи происходит преобразование предшественника белка в две субъединицы (поверхностная субъединица GP_1 и трансмембранная субъединица GP_2). Обе субъединицы остаются связанными дисульфидными связями ($GP_{1,2}$), и тримеры гетеродимеров GP_1 - GP_2 образуют шипики на оболочке вириона [29]. Субъединица GP_1 гликопротеина $GP_{1,2}$ позволяет филовирозам проникать в эндосому при условиях, благоприятных для формирования активной формы гликопротеина $GP_{1,2}$.

Субъединица GP_2 гликопротеина $GP_{1,2}$ содержит формирующий петлю N-концевой участок из 45 аминокислотных остатков. Данный участок формируется благодаря дисульфидной связи между молекулами цистеина в положениях 511 и 556. Коровая гидрофобная последовательность, состоящая из 16 аминокислотных остатков и расположенная в пределах данного участка, инициирует процесс проникновения филовирозов через эндосомальную мембрану чувствительных клеток [17, 18].

Гликопротеин филовирозов является высокогликозилированным и содержит многочисленные сайты для гликозилирования. Мутагенный анализ и исследования структуры гликопротеина филовирозов на атомном уровне показали его сходство (по

присутствию остатков цистеина в областях, обеспечивающих присоединение к клеточной мембране) со многими другими вирусными гликопротеинами, в том числе вируса иммунодефицита человека и вируса гриппа [17]. Белки указанного класса формируют тримеры, располагающиеся перпендикулярно клеточной мембране. Каждый мономер содержит N-концевую поверхностную субъединицу, содержащую рецептор-связывающий участок, C-концевую трансмембранную последовательность, связанную с оболочкой вируса, белок, обеспечивающий проникновение через мембрану инфицированных клеток и два гептидных повторяющихся участка.

Рецептор-связывающий участок осуществляет взаимодействие гликопротеина с хозяйскими клетками [28, 30, 31]. Данный участок локализован на N-конце гликопротеина и является относительно консервативным среди представителей семейства *Filoviridae* (уровень гомологии по первичной структуре белка между вирусами Марбург и Эбола составляет 47 %) [14].

Белок, обеспечивающий проникновение через мембрану инфицированных клеток, играет важнейшую роль при инфицировании вирусом чувствительных клеток. К. Konduru *et al.* [13] в клетках млекопитающих экспрессировали внеклеточный участок гликопротеина вируса Эбола-Заир, взаимодействующий с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина изотипа G1 (ZEBOVGP-Fc), и показали, что гликопротеин вызывает расщепление и процессинг фуринового комплекса. Данные процессы происходят при естественном взаимодействии гликопротеина с чувствительными клетками. У белых мышей, внутрибрюшинно иммунизированных ZEBOVGP-Fc (первая иммунизация в дозе 100 мкг с полным адъювантом Фрейнда, последующие иммунизации в дозе 25 мкг с неполным адъювантом Фрейнда на 21, 45, 60-е сутки), развивался T-клеточный иммунитет в отношении гликопротеина вируса Эбола. Животные были защищены от инфицирования заведомо летальной дозой вируса Эбола (1000 БОЕ), проведенного через 74 дня после первой иммунизации.

N-концевой гептидный повторяющийся участок (HR1) гликопротеина GP_2 является высокоорганизованной альфа-геликообразной структурой, которая служит платформой для посадки гликопротеина GP_1 и содержит остатки, необходимые для связывания с другими участками HR1.

Гептидный повторяющийся участок HR2 расположен около C-конца гликопротеина GP_2 . При проникновении гликопротеина GP_2 через клеточную мембрану гептидные повторяющиеся участки формируют петлю, состоящую из трех участков HR1 и трех участков HR [17, 18].

На первой стадии инфекции основными мишенями являются мононуклеарные фагоциты, в частности, макрофаги и дендритные клетки селезенки, лимфатических узлов и печени [27]. Инфицирование этих клеток не только приводит к амплификации ви-

руса и его быстрому распространению в организме, но и к массовому выбросу цитокинов (цитокиновый шторм), обуславливая развитие ряда патологических процессов, что является характерной чертой филовиральной инфекции [10].

Вторичными клетками-мишенями филовиральной инфекции являются клетки фибробластов и эндотелиальные клетки различных внутренних органов, в том числе печени, почек и тестикул. Репродукция вируса в этих клетках сопровождается их лизисом. Репродукция вируса Эбола в васкулярном эндотелии приводит к появлению геморрагий при инфекции человека, но не низших приматов [9]. Помимо фибробластов и эндотелиальных клеток к филовиральной инфекции чувствительны почти все виды клеток, ввиду этого вирусы Марбург и Эбола можно выделить из всех исследуемых тканей [7, 9]. Единственными нечувствительными к филовирусам клетками являются лимфоциты, поскольку они не содержат рецепторов для вирусного гликопротеина, что играет немаловажную роль в патогенезе лихорадки Эбола [8].

Проникновение оболочечных вирусов в чувствительные клетки начинается с прикрепления вируса к клеточной оболочке, которое часто осуществляется за счет относительно неспецифического взаимодействия вирусного гликопротеина с клеточными факторами связывания [11]. Вход филовирусов в организм регулирует широкий спектр хозяйских клеток. Наиболее распространенными способами проникновения вирусов в чувствительные клетки являются кальвеолин-зависимый эндоцитоз, клатрин-зависимый эндоцитоз и макропиноцитоз [12]. При входе филовирусов в клетки задействованы все три механизма. Ранее считали, что наиболее значимым является кальвеолин-зависимый эндоцитоз [6]. Однако в исследованиях G. Simmons *et al.* [26] это положение не нашло подтверждения. В настоящее время считают, что основным механизмом проникновения филовирусов в чувствительные клетки является макропиноцитоз [24, 25].

Важно отметить, что процесс входа филовирусов в чувствительные клетки определяют различные молекулярные механизмы, часть из которых является общей для всех оболочечных вирусов, а некоторые – уникальными для представителей семейства *Filoviridae* [12]. Для прочного связывания вириона и последующего его проникновения через клеточную мембрану необходимо наличие в последней высокоспецифичных факторов связывания. Это факторы, ответственные за прикрепление вируса, а также сигнальные факторы, индуцирующие подготовку проникновения вируса через клеточную мембрану и эндолизосомальные факторы.

Проникновение филовирусов в инфицированные клетки обеспечивают:

- факторы, ответственные за прикрепление вируса к клеточной мембране. Сюда входят: клеточные лектины DC-SIGN (в дендритных клетках, макрофагах, тромбоцитах), DC-SIGNR (в эндотели-

альных клетках плаценты, печени, лимфатических узлов), LSECtin (в синусоидальных эндотелиальных клетках печени, лимфатических узлов и костного мозга), ASPGR-1 (в гепатоцитах), hMCL (в моноцитах и предшественниках макрофагов), человеческий T-клеточный муцин (TIM-1) (в эпителиальных клетках) [12]. Следует отметить, что мутации в гликопротеине филовирусов могут привести к утрате способности прикрепления вируса к чувствительным клеткам. Так, вирусподобные частицы, содержащие мутантный гликопротеин вируса Эбола, были неспособны проникать в различные клетки человека, в том числе в такие антигенпрезентирующие клетки, как макрофаги и дендритные. В то же время данные частицы сохранили способность к проникновению в антигенпрезентирующие клетки мышей CD 11b+ [19];

- сигнальные факторы, к которым относятся рецепторы тирозинкиназы и $\alpha_5\beta_1$ -интегрин (трансмембранный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц (α и β)) [11];

- эндолизосомальные хозяйские клеточные факторы (катепсины В и L), в состав которых входят сериновая, аспарагиновая и цистеиновая протеазы, белок Неймана-Пика [11].

Удельный вес указанных факторов является различным. Исследование влияния на репродукцию вируса Эбола в чувствительных клетках *in vitro* и *in vivo* катепсинов В и L выявило, что катепсин В оказывал положительный эффект на внедрение вируса Эбола-Заир в чувствительные клетки [20]. Интересно отметить, что на аналогичный процесс для других представителей рода *Ebolavirus* (*Sudan ebolavirus*, *Tai forest ebolavirus*, *Bundibugio ebolavirus*, *Reston ebolavirus*) ни катепсин В, ни катепсин L влияния не оказывали. При изучении влияния катепсинов В и L на процесс репродукции вируса Эбола-Заир *in vivo* использовали мышей, инфицированных адаптированным к данным животным вариантом возбудителя. Установлено, что чувствительность животных контрольной группы не отличалась от таковой для групп животных с отсутствием катепсина В и/или катепсина L. Различий не выявлено ни по уровню репродукции вируса, ни по среднему сроку гибели животных [20].

По данным зарубежных специалистов, именно белок Неймана-Пика является критическим для филовирусов рецептором [22]. Человеческий белок Неймана-Пика обладает всеми свойствами вирусного рецептора: он придает чувствительность к филовиральной инфекции нечувствительных к возбудителям данного семейства клеток рептилий, содержит участок, обеспечивающий прямое специфическое связывание с гликопротеином филовирусов. Очищенный белок Неймана-Пика связывает только расщепленную форму гликопротеина, которая образуется при входе вируса в клетку.

Следовательно, на основании представленной информации можно предложить следующие направления (таблица) создания профилактических средств, направленных на предотвращение первых

Перспективные направления создания профилактических средств, направленных на предотвращение взаимодействия вируса Эбола с пермиссивными клетками

Воздействие препарата на	Мишень	Место нахождения	Направленность действия препаратов, используемых в качестве профилактических средств
Клеточные структуры	Лектины типа C: DC-SIGN DC-SIGNR LSECtin ASPGR-1 hMCL	Дендритные клетки, макрофаги, тромбоциты Эндотелиальные клетки плаценты, печени, лимфатических узлов Синусоидальные эндотелиальные клетки, печень, лимфатические узлы, костный мозг Гепатоциты Моноциты и предшественники макрофагов	Блокаторы лектинов типа C
	T-клеточный муцин	Эпителиальные клетки	Блокатор T-клеточного муцина
	Сигнальные факторы: рецепторы тирозинкиназы, $\alpha_3\beta_1$ -интегрин	Клеточные мембраны	Блокаторы сигнальных факторов
	Эндолизосомальные хозяйские клеточные факторы	«	Препараты, интерферирующие с катапсинами (например, ингибитор катапсина CA074, относящейся к классу дипептиднитрилов)
	Катапсин В	«	
	Катапсин L	«	
	Белок Неймана-Пика C1	Эндоплазматический ретикулум	Ингибитор белка Неймана-Пика U18666A, (механизм действия – блокирование репродукции вируса в результате транспорта холестерина через эндосомы)
Вирусные структуры	Гептидные повторяющиеся участки HR1 и HR2	Гликопротеин вируса	Препараты, блокирующие взаимодействие HR1 и HR2
Клеточные и вирусные структуры	Макропиноцитоз	Гликопротеин вируса, клеточные мембраны	Препараты, блокирующие процесс макропиноцитоза

этапов инфекции, вызываемой вирусом Эбола (этапы адсорбции вируса на клетку и проникновения вируса в пермиссивные клетки).

Проведенные лабораторные и доклинические испытания препаратов указанных классов выявили, что многие не обладают (или обладают минимальной) цитотоксичностью, что обычно является существенным фактором, ограничивающим применение ряда противовирусных химиопрепаратов. Поэтому дальнейшее изучение противовирусной эффективности перечисленных в таблице классов препаратов, наряду с разработкой высокоэффективных вакцин и средств экстренной профилактики и лечения, будет важным этапом борьбы с представляющей глобальную угрозу для здравоохранения болезнью, вызванной вирусом Эбола.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Albarino C.G., Shoemaker T., Khristova M.L., Wamala J.F., Muyembe J.J., Balinandi S., Tumusiime A., Campbell S., Cannon D., Gibbons A., Bergeron E., Bird B., Dodd K., Spiropoulou C., Erickson B.R., Guerrero L., Knust B., Nichol S.T., Rollin P.E., Stroher U. Genomic analysis of filoviruses associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and the Democratic Republic of the Congo in 2012. *Virology*. 2013; 442:97–100.
- Baize S., Pannetier D., Oestereich L., Rieger T., Koivogui L. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(15):1418–25.
- Barrientos L.G., O'Keefe B.R., Bray M., Sanches A., Gronenborn A.M., Boyd M.R. Cyanovirin-N binds to viral surface glycoprotein. G 1,2 and inhibits infectivity of Ebola virus. *Antivirus Res.* 2003; 58:47–56.
- Basu A., Li B., Mills D.M., Panchal R.G., Cardinale S.C., Butler M.M., Peet N.P. Identification of small molecule entry inhibi-

- tor for filoviruses. *J. Virol.* 2011; 85:3106–19.
- Cote M., Misasi J., Ren T., Bruches A., Lee K., Filone C.M., Hensley L., Li Q., Ory D., Chandran K. Small molecule inhibitors reveal Niemann-Pick C1 is essential for Ebola virus infection. *Nature*. 2011; 477:344–8.
- Empig C.J., Goldsmith M.A. Association of the calveola vesicular system with cellular entry by filoviruses. *J. Virol.* 2003; 76:5266–70.
- Feldmann H., Geisbert T.W. Ebola hemorrhagic fever. *Lancet*. 2011; 377:849–62.
- Geisbert T.W., Hensley L.E., Gibb T.R., Steele K.E., Jaax N.K., Jahrling P.B. Apoptosis induced *in vitro* and *in vivo* during infection by Ebola and Marburg viruses. *Lab. Invest.* 2000; 80:171–86.
- Geisbert T.W., Hensley L.E., Larsen T., Young H.A., Reed D.S., Geisbert J.B., Scott D.P., Kagan E., Jahrling P.B., Davis K.J. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am. J. Pathol.* 2003; 163:2347–70.
- Hartman A.L., Towner J.S., Nichol S.T. Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *Clin. Lab. Med.* 2010; 30:161–77.
- Hofmann-Winkler H., Kaup F., Pohlman S. Host cell factors in filovirus entry; novel players, new insights. *Viruses*. 2012; 4:3336–62.
- Hunt C.L., Lennenmann N.J., Maury W. Filovirus entry: a novelty in the virofusion world. *Viruses*. 2012; 4:258–75.
- Konduru K., Bradfute S.B., Jasquess J., Manangeeswaran M., Nakamura S., Morshed S., Wood S.C., Bavary S., Kaplan G.G. Ebola virus glycoprotein Fc fusion protein confer protection against lethal challenge in vaccinated mice. *Vaccine*. 2011; 29:2968–77.
- Kuhn J.H., Radoshitzky S.R., Guth A.C., Warfield K.L., Li W., Vincent M.J., Towner J.S., Nichol S.T., Bavary S., Choe H. Conserved receptor-binding domains of Lake Victoria marburgvirus and Zaire ebolavirus bind a common receptor. *J. Biol. Chem.* 2006; 281:15951–8.
- Kuhn J.H., Becker S., Ebihara H., Geisbert T.W., Johnson K.M., Kawaoka Y., Lipkin W.I., Negro A.I., Netesov S.V., Nichol S.T., Palacios G., Peters C.J., Tenorio A., Volchkov V.E., Jahrling P.B. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: Classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. *Arch. Virol.* 2010; 155:2083–103.
- Kuhn J.H., Bao Y., Bavary S., Becker S., Bradfute S., Brauburger K., Rodney Brister J., Bukreyev A.A., Cai Y., Chandran K., Davey R.A., Dolnik O., Dye J.M., Enterlein S., Gonzalez J.P., Formenty P., Freiberg A.N., Hensley L.E., Hoenen T., Honko A.N., Ignatyev G.M., Jahrling P.B., Johnson K.M., Klenk H.D., Kobinger G., Lackmeyer M.G., Leroy E.M., Lever M.S., Mühlberger E., Netesov S.V., Olinger G.G., Palacios G., Patterson J.L., Paweska

- J.T., Pitt L., Radoshitzky S.R., Ryabchikova E.I., Saphire E.O., Shestopalov A.M., Smither S.J., Sullivan N.J., Swanepoel R., Takada A., Towner J.S., van der Groen G., Volchkov V.E., Volchkova V.A., Wahl-Jensen V., Warren T.K., Warfield K.L., Weidmann M., Nichol S.T. Virus nomenclature below the species level: a standardized nomenclature for filovirus strains and variants rescued from cDNA. *Arch. Virol.* 2014; 159(5):1229–37.
17. Lee J.E., Fusco M.L., Hessel A.J., Oswald W.B., Burton D.R., Saphire E.O. Structure of Ebola virus glycoprotein bound to an antibody from a human survivor. *Nature.* 2008; 454:177–82.
18. Lee J.E., Saphire E.O. Ebolavirus glycoprotein structure and mechanism of entry. *Future Virol.* 2009; 4:621–35.
19. Martinez O., Ndungo E., Tantral L., Miller E.H., Leung L.W., Chandran K., Basler C.F. A mutation in the Ebola virus envelope glycoprotein restricts viral entry in a host species- and cell-type – specific manner. *J. Virol.* 2013; 87:3324–34.
20. Marzi A., Reinheckel T., Feldmann H. Cathepsin B and L are not required for Ebola virus replication. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6:1–9.
21. Muller E.H., Harrison J.S., Radoshitzky S.R., Huggins C.D., Chi X., Dong L., Kuhn J.H., Bavari S., Lai J.R., Chanran K. Inhibition of Ebola virus entry by a C-peptide targeted to endosomes. *J. Biol. Chem.* 2011; 286:15854–61.
22. Muller E.H., Obernoster G., Raaben M., Herbert A.S., Deffieu M.S., Krishnan A., Ndungo E., Sandesara R.G., Carette J.E., Kuehne A.I., Ruthel G., Pfeffer S.R., Due J.R., Whelan S.P., Brummelkamp T.R., Chandran K. Ebola virus entry requires the host-programmed recognition of an intracellular recognition of an intracellular receptor. *EMBO J.* 2012; 31:1947–60.
23. Sanchez A., Geisbert T.W., Feldmann H. Filoviridae: Marburg and Ebola Viruses. In: Fields virology. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. P. 1279–304.
24. Saseed M.F., Kolokoltsov A.A., Freiberg A.N., Holbrook M.R., Davey R.A. Phosphoinositide-3 kinase -act pathway controls cellular entry of Ebola virus. *PLoS Pathog.* 2008; 4(8):1–11.
25. Saseed M.F., Kolokoltsov A.A., Albrecht T., Davey R.A. Cellular entry of Ebola virus involves uptake by macropinosytosis-like mechanism and subsequent trafficking through early and late endosomes. *PLoS Pathog.* 2010; 6(9):1–15.
26. Simmons G., Rennekamp A.J., Chai N., Vandenberghe L.H., Riley J.L., Bates P. Folate receptor alpha and calveola are not required for Ebola virus glycoprotein-mediated virus infection. *J. Virol.* 2003; 77:13433–8.
27. Stroher U., West E., Bugany H., Klenk H.D., Schnittler H.J., Feldman H. Infection and activation of monocytes by Marburg and Ebola viruses. *J. Virol.* 2001; 75:11025–33.
28. Takada A., Robinson G., Goto H., Sanchez A., Murty R.G., Whitt M.A., Kawaoka Y.A. A system for functional analysis of Ebola virus glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1997; 94:14764–9.
29. Volchkov V.E., Feldmann H., Volchkova V.A., Klenk H.D. Processing of Ebola virus glycoprotein by polyprotein convertase furin. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1998; 95:5762–7.
30. Wool-Lewis R.J., Bates P. Characterization of Ebola virus entry by using pseudotyped viruses: identification of receptor – deficient cell lines. *J. Virol.* 1998; 72(4):3155–60.
31. Yang Z.Y., Duckers H.J., Sullivan N.J., Sanchez A., Nabel E.G., Nabel G.J. Identification of the Ebola virus glycoprotein as main viral determinant of vascular cell cytotoxicity and injury. *Nat. Med.* 2000; 6:886–9.
- of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am. J. Pathol.* 2003; 163:2347–70.
10. Hartman A.L., Towner J.S., Nichol S.T. Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *Clin. Lab. Med.* 2010; 30:161–77.
11. Hofmann-Winkler H., Kaup F., Pohlman S. Host cell factors in filovirus entry: novel players, new insights. *Viruses.* 2012; 4:3336–62.
12. Hunt C.L., Lennenmann N.J., Maury W. Filovirus entry: a novelty in the viral fusion world. *Viruses.* 2012; 4:258–75.
13. Konduru K., Bradfute S.B., Jasques J., Manangeeswaran M., Nakamura S., Morshed S., Wood S.C., Bavary S., Kaplan G.G. Ebola virus glycoprotein Fc fusion protein confer protection against lethal challenge in vaccinated mice. *Vaccine.* 2011; 29:2968–77.
14. Kuhn J.H., Radoshitzky S.R., Guth A.C., Warfield K.L., Li W., Vincent M.J., Towner J.S., Nichol S.T., Bavary S., Choe H. Conserved receptor-binding domains of Lake Victoria marburgvirus and Zaire ebolavirus bind a common receptor. *J. Biol. Chem.* 2006; 281:15951–8.
15. Kuhn J.H., Becker S., Ebihara H., Geisbert T.W., Johnson K.M., Kawaoka Y., Lipkin W.I., Negredo A.I., Netesov S.V., Nichol S.T., Palacios G., Peters C.J., Tenorio A., Volchkov V.E., Jahrling P.B. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: Classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. *Arch. Virol.* 2010; 155:2083–103.
16. Kuhn J.H., Bao Y., Bavari S., Beckers S., Brauburger K., Rodney Brister J., Bukreyev A.A., Cai Y., Chandran K., Davey R.A., Dolnik O., Dye J.M., Enterlein S., Gonzalez J.P., Formenty P., Freiberg A.N., Hensley L.E., Hoenen T., Honko A.N., Ignatyev G.M., Jahrling P.B., Johnson K.M., Klenk H.D., Kobinger G., Lackemeyer M.G., Leroy E.M., Lever M.S., Muhlberger E., Netesov S.V., Olinger G.G., Palacios G., Patterson J.L., Paweska J.T., Pitt L., Radoshitzky S.R., Ryabchikova E.I., Saphire E.O., Shestopalov A.M., Smither S.J., Sullivan N.J., Swanepoel R., Takada A., Towner J.S., van der Groen G., Volchkov V.E., Volchkova V.A., Wahl-Jensen V., Warren T.K., Warfield K.L., Weidmann M., Nichol S.T. Virus nomenclature below the species level: a standardized nomenclature for filovirus strains and variants rescued from cDNA. *Arch. Virol.* 2014; 159(5):1229–37.
17. Lee J.E., Fusco M.L., Hessel A.J., Oswald W.B., Burton D.R., Saphire E.O. Structure of Ebola virus glycoprotein bound to an antibody from a human survivor. *Nature.* 2008; 454:177–82.
18. Lee J.E., Saphire E.O. Ebolavirus glycoprotein structure and mechanism of entry. *Future Virol.* 2009; 4:621–35.
19. Martinez O., Ndungo E., Tantral L., Miller E.H., Leung L.W., Chandran K., Basler C.F. A mutation in the Ebola virus envelope glycoprotein restricts viral entry in a host species- and cell-type – specific manner. *J. Virol.* 2013; 87:3324–34.
20. Marzi A., Reinheckel T., Feldmann H. Cathepsin B and L are not required for Ebola virus replication. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6:1–9.
21. Muller E.H., Harrison J.S., Radoshitzky S.R., Huggins C.D., Chi X., Dong L., Kuhn J.H., Bavari S., Lai J.R., Chanran K. Inhibition of Ebola virus entry by a C-peptide targeted to endosomes. *J. Biol. Chem.* 2011; 286:15854–61.
22. Muller E.H., Obernoster G., Raaben M., Herbert A.S., Deffieu M.S., Krishnan A., Ndungo E., Sandesara R.G., Carette J.E., Kuehne A.I., Ruthel G., Pfeffer S.R., Due J.R., Whelan S.P., Brummelkamp T.R., Chandran K. Ebola virus entry requires the host-programmed recognition of an intracellular recognition of an intracellular receptor. *EMBO J.* 2012; 31:1947–60.
23. Sanchez A., Geisbert T.W., Feldmann H. Filoviridae: Marburg and Ebola Viruses. In: Fields virology. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. P. 1279–304.
24. Saseed M.F., Kolokoltsov A.A., Freiberg A.N., Holbrook M.R., Davey R.A. Phosphoinositide-3 kinase -act pathway controls cellular entry of Ebola virus. *PLoS Pathog.* 2008; 4(8):1–11.
25. Saseed M.F., Kolokoltsov A.A., Albrecht T., Davey R.A. Cellular entry of Ebola virus involves uptake by macropinosytosis-like mechanism and subsequent trafficking through early and late endosomes. *PLoS Pathog.* 2010; 6(9):1–15.
26. Simmons G., Rennekamp A.J., Chai N., Vandenberghe L.H., Riley J.L., Bates P. Folate receptor alpha and calveola are not required for Ebola virus glycoprotein-mediated virus infection. *J. Virol.* 2003; 77:13433–8.
27. Stroher U., West E., Bugany H., Klenk H.D., Schnittler H.J., Feldman H. Infection and activation of monocytes by Marburg and Ebola viruses. *J. Virol.* 2001; 75:11025–33.
28. Takada A., Robinson G., Goto H., Sanchez A., Murty R.G., Whitt M.A., Kawaoka Y.A. A system for functional analysis of Ebola virus glycoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1997; 94:14764–9.
29. Volchkov V.E., Feldmann H., Volchkova V.A., Klenk H.D. Processing of Ebola virus glycoprotein by polyprotein convertase furin. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1998; 95:5762–7.
30. Wool-Lewis R.J., Bates P. Characterization of Ebola virus entry by using pseudotyped viruses: identification of receptor – deficient cell lines. *J. Virol.* 1998; 72(4):3155–60.
31. Yang Z.Y., Duckers H.J., Sullivan N.J., Sanchez A., Nabel E.G., Nabel G.J. Identification of the Ebola virus glycoprotein as main viral determinant of vascular cell cytotoxicity and injury. *Nat. Med.* 2000; 6:886–9.

References

1. Albarino C.G., Shoemaker T., Khristova M.L., Wamala J.F., Muyembe J.J., Balinandi S., Tumusiime A., Campbell S., Cannon D., Gibbons A., Bergeron E., Bird B., Dodd K., Spiropoulou C., Erickson B.R., Guerrero L., Knust B., Nichol S.T., Rollin P.E., Stroher U. Genomic analysis of filoviruses associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and the Democratic Republic of the Congo in 2012. *Virology.* 2013; 442:97–100.
2. Baize S., Pannetier D., Oestereich L., Rieger T., Koivogui L. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(15):1418–25.
3. Barrientos L.G., O'Keefe B.R., Bray M., Sanches A., Gronenborn A.M., Boyd M.R. Cyanovirin-N binds to viral surface glycoprotein, G 1,2 and inhibits infectivity of Ebola virus. *Antiviral Res.* 2003; 58:47–56.
4. Basu A., Li B., Mills D.M., Panchal R.G., Cardinale S.C., Butler M.M., Peet N.P. Identification of small molecule entry inhibitor for filoviruses. *J. Virol.* 2011; 85:3106–19.
5. Cote M., Misasi J., Ren T., Bruches A., Lee K., Filone C.M., Hensley L., Li Q., Ory D., Chandran K. Small molecule inhibitors reveal Niemann-Pick C1 is essential for Ebola virus infection. *Nature.* 2011; 477:344–8.
6. Empig C.J., Goldsmith M.A. Association of the calveola vesicular system with cellular entry by filoviruses. *J. Virol.* 2003; 76:5266–70.
7. Feldmann H., Geisbert T.W. Ebola hemorrhagic fever. *Lancet.* 2011; 377:849–62.
8. Geisbert T.W., Hensley L.E., Gibb T.R., Steele K.E., Jaax N.K., Jahrling P.B. Apoptosis induced *in vitro* and *in vivo* during infection by Ebola and Marburg viruses. *Lab. Invest.* 2000; 80:171–86.
9. Geisbert T.W., Hensley L.E., Larsen T., Young H.A., Reed D.S., Geisbert J.B., Scott D.P., Kagan E., Jahrling P.B., Davis K.J. Pathogenesis

Authors:

Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Пантюхов В.Б., Борисевич С.В. The 48th Central Research Institute of the RF Ministry of Defense, Sergiev Possad, Russian Federation

Об авторах:

Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Пантюхов В.Б., Борисевич С.В. «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны. Российская Федерация, Сергиев Посад.

Поступила 24.03.15.