

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского»
Минздрава России

Научный совет по вирусологии

РУКОВОДСТВО ПО ВИРУСОЛОГИИ

ВИРУСЫ И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Под редакцией академика РАН
Д.К. Львова

Медицинское информационное агентство
Москва
2013

16. *Plagemann P.G.W.* Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: origin hypothesis // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — V. 9. — № 8. — P. 903–908.
17. *Snijder E.J., Brimicom M.A., Faaborg K.S. et al.* Family Arteriviridae // In: *Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 965–974.
18. *Song B.H., Kim J.M., Kim J.K. et al.* Packaging of porcine reproductive and respiratory syndrome virus replicon RNA by a stable cell line expressing its nucleocapsid protein // *J. Microbiol.* — 2011. — V. 49. — № 3. — P. 516–523.
19. *Spitman M.S., Welton C., Nelson E. et al.* Cryo-electron tomography of porcine reproductive and respiratory syndrome virus: organization of the nucleocapsid // *J. Gen. Virol.* — 2009. — V. 90. — Pt. 3. — P. 527–535.
20. *Van Breedam W., Van Gorp H., Zhang J.Q. et al.* The M/GP(5) glycoprotein complex of porcine reproductive and respiratory syndrome virus binds the sialoadhesin receptor in a sialic acid-dependent manner // *PLoS Pathog.* — 2010. — V. 6. — № 1. — P. e1000730.
21. *Wieringa R., de Vries A.A., van der Meulen J. et al.* Structural protein requirements in equine arteritis virus assembly // *J. Virol.* — 2004. — V. 78. — № 23. — P. 13019–13027.
22. *Zitterkopf N.L., McNeal D.W., Eyster K.M. et al.* Lactate dehydrogenase-elevating virus induces apoptosis in cultured macrophages and in spinal cords of C58 mice coincident with onset of murine amyotrophic lateral sclerosis // *Virus Res.* — 2004. — V. 106. — № 1. — P. 35–42.

1.2.2.2.2. Коронавирусы

(Coronaviridae)

(Львов Д.К., Щелканов М.Ю.)

Название семейства происходит от лат. *corona* — корона, так как на ЭМ-фотографиях пепломеры создают вокруг оболочки вирионов выраженное зубчатое обрамление. *Coronaviridae* включает 2 подсемейства: *Coronavirinae* и *Torovirinae*. Первое подразделяется на 4 рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Deltacoronavirus*. *Torovirinae* подразделяется на 2 рода: *Torovirus* (от лат. *torus* — вздутие, узел — из-за кренцелюбовидной формы вирионов) и *Bafinivirus* (от англ. Bacilliform Fish Nidoviruses — бациллоподобные нидовирусы). Серологическая кросс-реактивность между родами отсутствует.

Alphacoronavirus: альфакоронавирус 1 (AlphaCoV 1 — alphacoronavirus 1)⁵³ (прототипный); альфакоронавирус 2 (AlphaCoV 2 — alphacoronavirus 2)⁵⁴; коронавирус человека 229E (HCoV 229E — human coronavirus 229E); коронавирус человека NL63 (HCoV NL63 — human coronavirus NL63); коронавирус длиннокрылов 1 (Mi-BatCoV 1 — *Miniopterus bat coronavirus 1*); коронавирус длиннокрылов HKU8 (Mi-BatCoV HKU8 — *Miniopterus bat coronavirus HKU8*); вирус энцефалитической диареи свиней (PEDV — porcine epidemic diarrhea virus); коронавирус подковонос HKU2 (Rh-BatCoV HKU2 — *Rhinolophus bat coronavirus HKU2*); коронавирус домовых гладконосов 512 (Sc-BatCoV 512 — *Scotophilus bat coronavirus 512*).

Betacoronavirus: коронавирус мышиных (MCoV — murine coronavirus)⁵⁵ (прототипный); бетакоронавирус 1 (BetaCoV 1 — Betacoronavirus 1)⁵⁶; коронавирус человека HKU1 (HCoV HKU1 — human coronavirus HKU1); коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БВРС) (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome coronavirus); коронавирус непонурей HKU5 (Pi-BatCoV HKU5 — *Pipistrellus bat coronavirus HKU5*); коронавирус кроликов HKU14 (RbCoV HKU14 — rabbit

⁵³ AlphaCoV 1 включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: коронавирус собак (CCoV — canine coronavirus); коронавирус кошек (FCoV — feline coronavirus); респираторный вирус свиней (PRCV — porcine respiratory coronavirus); вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV — transmissible gastroenteritis virus).

⁵⁴ AlphaCoV 2 включает в качестве подвидов ранее самостоятельные вирусы: коронавирус энтерита хорьков (FRECoV — ferret enteric coronavirus); коронавирус системного поражения хорьков (FRSCoV — ferret systemic virus); коронавирус норки (MiCoV — mink coronavirus).

⁵⁵ MCoV включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: вирус гепатита мышей (MHV — murine hepatitis virus); коронавирус крыс (RtCoV — rat coronavirus).

⁵⁶ BetaCoV 1 включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: коронавирус крупного рогатого скота (BCoV — bovine coronavirus); коронавирус лошадей (ECoV — equine coronavirus); коронавирус человека OC43 (HCoV OC43 — human coronavirus OC43); гематоглотинирующий вирус энцефаломиелита свиней (PHEV — porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus).

coronavirus HKU14); коронавирусы ночных крыланов HKU9 (Ro-BatCoV HKU9 — *Rousettus bat coronavirus* HKU9); ТОРС-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV — SARS coronavirus)⁵⁷; коронавирусы косолапых кожанов HKU4 (Ty-BatCoV HKU4 — *Tylonycteris bat coronavirus* HKU4). *Betacoronavirus* подразделяется на 4 подрода: А (BetaCoV 1, HCoV HKU1, MCoV, RbCoV HKU14); В (SARS-CoV); С (MERS-CoV, Pi-BatCoV HKU5, Ty-BatCoV HKU4); D (Ro-BatCoV HKU9).

Gammacoronavirus: коронавирус птиц (ACoV — avian coronavirus)⁵⁸ (прототипный); коронавирус озёрных чаек (BHGCov — black-headed gull coronavirus); коронавирус белух SW1 (BWCoV SW1 — beluga whale coronavirus SW1); коронавирус уток (DCoV — duck coronavirus); коронавирус гусей (GCoV — goose coronavirus); коронавирус голубей (PCoV — pigeon coronavirus); коронавирус фазанов (PhCoV — pheasant coronavirus).

Deltacoronavirus: коронавирус соловьёв HKU11 (BuCoV HKU11 — bulbul coronavirus HKU11) (прототипный); коронавирус азиатских леопардов (ALCCoV — Asian leopard cat coronavirus); коронавирус камышниц (CMCoV HKU21 — common moorhen coronavirus HKU21); коронавирус сорочьих славок HKU18 (MRCoV HKU18 — magpie robin coronavirus HKU18); коронавирус астрильда HKU13 (MuCoV HKU13 — munia coronavirus HKU13); коронавирус кваков (NHCoV HKU19 — night heron coronavirus

HKU19); коронавирус попугаев (PaCoV — parrot coronavirus); коронавирус свиней HKU15 (PCoV HKU15 — porcine coronavirus HKU15); коронавирус больших бакланов (PhCCoV — *Phalacrocorax carbo* coronavirus); коронавирус воробьёв HKU17 (SpCoV HKU17 — sparrow coronavirus HKU17); коронавирус дроздов (ThCoV — thrush coronavirus); коронавирус свистунов HKU20 (WCoV HKU20 — wigeon coronavirus HKU20); коронавирус белоглазок HKU16 (WYCoV HKU16 — white-eye coronavirus HKU16).

Torovirus: торовирус лошадей (EToV — equine torovirus)⁵⁹; торовирус крупного рогатого скота (BToV — bovine torovirus)⁶⁰; торовирус человека (HToV — human torovirus); торовирус свиней (PToV — porcine torovirus)⁶¹.

Bafinivirus: вирус густер (WBV — white beam virus) (прототипный); нидовирус тупоголовых голянов (FHMNV — fathead minnow nidovirus).

Неклассифицированные коронавирусы: вирус Рунде (RNDV — Runde virus).

Масса вирионов *Coronaviridae* порядка 400 МДа; $\rho_{CsCl} = 1,23-1,24$ г/см³, $\rho_{Sac} = 1,15-1,20$ г/см³; $s_{20,w} = 300-500$ S. Вирусы инактивируются жирорастворяющими агентами и неионными детергентами, формальдегидом, окислителями и УФ [14, 30].

Вирион имеет сферическую (120–160 нм) (*Coronavirinae*) (рис. 1.2.30, А–Г), бациллоподобную (170–200 × 75–88 нм) (*Bafinivirus*) (см. рис. 1.2.30, Д) или кренделеобразную (100–140 × 35–50) (*Torovirus*) (см. рис. 1.2.30, Е) форму и снабжён липидной оболочкой с отчетливо различимыми на ЭМ-фотографиях булавовидными пепломерами длиной 5–10 нм, формируемыми тримерами белка S (180–220 кДа, 1128–1472 а.о.). Представители *Torovirus* и *Betacoronavirus* подрода А содержат дополнительный поверхностный гликопротеин HE (65 кДа), обладающий гемаг-

⁵⁷ SARS-CoV включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: ТОРС-ассоциированный коронавирус китайских хорьковых барсуков (SARSr CFBCoV — SARS-related Chinese ferret-badger coronavirus); ТОРС-ассоциированный коронавирус пальмовых циветт (SARSr CiCoV — SARS-related palm civet coronavirus); ТОРС-ассоциированный коронавирус человека (SARSr HCoV — SARS-related human coronavirus), или вирус Урбани (названный в честь итальянского врача Carlo Urbani — первооткрывателя ТОРС, погибшего в процессе исследований); ТОРС-ассоциированный коронавирус подковоносов (SARSr Rh-BatCoV — *Rhinolophus bat SARS-related coronavirus*).

⁵⁸ ACoV включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: вирус инфекционного бронхита кур (IBV — infectious bronchitis virus); коронавирус индюков (TCoV — turkey coronavirus).

⁵⁹ EToV синонимичен вирусу Берн (BEV — Berne virus) (устар.).

⁶⁰ BToV синонимичен вирусу Бреды (BREV — Breda virus) (устар.).

⁶¹ PToV синонимичен вирусу Маркело (Markelo virus) (устар.).

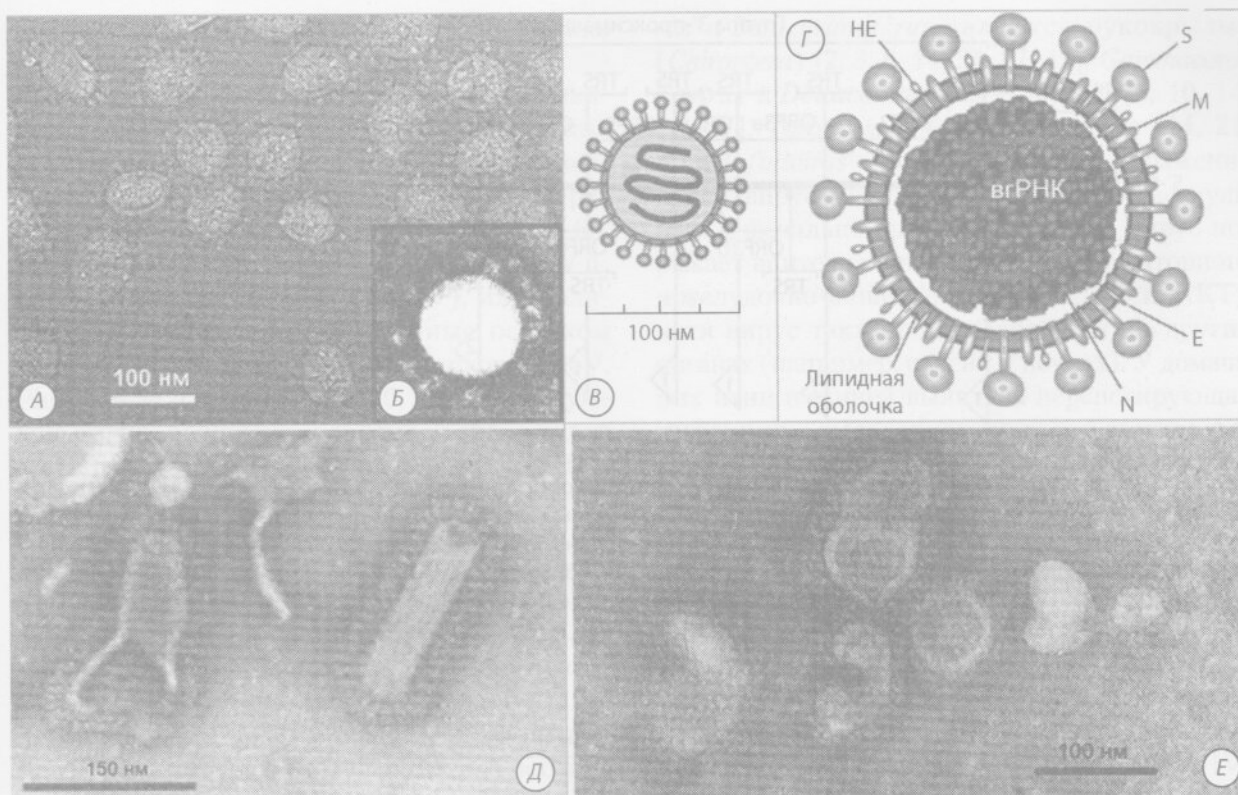


Рис. 1.2.30. Морфология вириона представителей *Coronaviridae* [14, 21, 28, 30]:

А–Г — *Coronavirinae*: А — ЭМ-фотография (криотехнология) вирионов SARS-CoV (*Betacoronavirus*); Б — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вириона SARS-CoV (*Betacoronavirus*); В — схематическое изображение вириона; Г — расположение субъединиц вириона. Д–Е — *Torovirinae*: Д — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов WBV (*Bafinivirus*); Е — ЭМ-фотография (негативное контрастирование) вирионов HTov (*Torovirus*)

глютинирующей и эстеразной активностью⁶². Трансмембранный белок М (23–35 кДа) имеет трёхзаходную $N^{exo}C^{endo}$ -топологию, однако у AlphaCoV 1 дополнительно встречается белок М в четырёхзаходной $N^{endo}C^{exo}$ -топологии (т.н. М'). Белок Е (9–12 кДа, 74–109 а.о.) (выявлен только у *Coronavirinae*), пентамеры которого способны формировать ионные каналы, содержится в количестве всего нескольких копий на вирион, но является важным фактором вирулентности. Нуклеокапсид (60–70 нм) имеет спиральную симметрию и формируется фосфорилированным белком N (50–60 кДа, 349–470 а.о.) в комплексе с оц вгРНК⁺ (26,4–

31,7 тыс. н.о.⁶³), структура которой описана в пар. 1.2.2.2 (см. рис. 1.2.27, А; 1.2.31–1.2.33) [2, 11, 14, 17, 28, 30, 39, 41].

Инфицирование коронавирусами вызывает появление высокотитражных сывороток против эпитопов, расположенных на S-, М-, N- и HE-антигенах. S- и HE-белки имеют основные эпитопы для нейтрализующих антител; М- и N-белки содержат менее эффективные нейтрализующие детерминанты, однако наибольший защитный эффект при иммунизации достигается при сочетании использования S- и N-белков. Антитела против М-белка выявляются в реакции связывания комплемента. Антиагглютинирующие антитела связываются с эпитопами S- и HE-белков. Детерминанты клеточного

⁶² HE коронавирусов — так же как и первая субъединица HEF FLUCV (*Orthomyxoviridae*, *Influenza C virus*), с которой HE высокоомологична — является ферментом, отщепляющим терминальные остатки О-ацетилированной нейраминной кислоты от полисахаридных цепочек.

⁶³ BWCoV SW1 является вирусом с крупнейшим из известных науке РНК-геномом: 31 686 н.о.



Рис. 1.2.31. Структура 3'-проксимальной области ORF *Coronavirinae* на примере SARS-CoV [16, 19, 27, 31, 42]. Знаком ∇ обозначено начало сгмРНК, содержащей n цистронов. Структурные белки: S, E, M, N (подробно см. в тексте). Акцессорные белки: asp3a, asp3b, asp6, asp7b — фрагментируют мембраны ЭР и формируют двухслойные везикулы (asp3b — дополнительно угнетает продукцию ИФН); asp7a, asp8a — ингибируют синтез клеточных белков; asp9b — участвует в формировании вирусной частицы



Рис. 1.2.32. Структура 3'-проксимальной области ORF *Torovirus* на примере EToV [14]. Знаком ∇ обозначено начало сгмРНК, содержащей n цистронов. Содержащая ORF2 сгмРНК синтезируется с разрывом цепи (см. рис. 1.2.27, B) и содержит 5'-LS, так как комбинация DTE и TP функционально аналогична TRS; остальные сгмРНК синтезируются без разрыва цепи (см. рис. 1.2.27, Г)

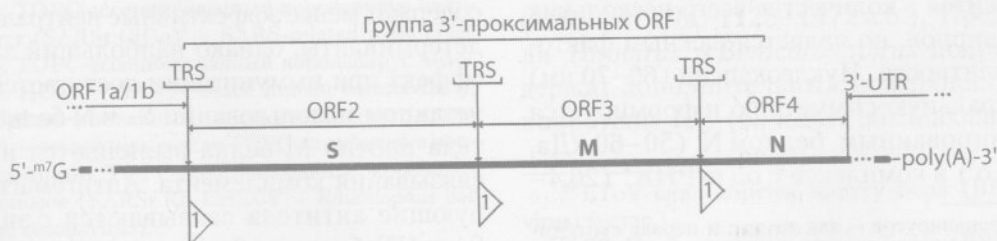


Рис. 1.2.33. Структура 3'-проксимальной области ORF *Bafinivirus* на примере WBV [14, 17]. Знаком ∇ обозначено начало сгмРНК, содержащей n цистронов

иммунного ответа находятся в составе N-белка [9, 14, 29, 30].

Основными клетками-мишенями коронавирусов являются эпителиальные клетки и макрофаги, имеющие на своей поверхности рецепторы, с которыми взаимодействуют поверхностный S-белок вируса: ACE2 (HCoV NL63, SARS-CoV), APN (CD13) (AlphaCoV 1, HCoV 229E), CEACAM1 (MCoV), или полисахариды, α 2-3-терминированные остатком О-ацетилированных сиаловых кислот (ACoV, PhCoV, BetaCoV 1) [5, 23, 30, 38]. Последующие стадии репликации являются общими для всего отряда *Nidovirales* (см. пар. 1.2.2.2). Полипротеин pp1ab *Coronaviridae* процессируется в 16 неструктурных белков: *nsp1* — ингибитор продукции ИФН, блокатор клеточного цикла; *nsp2*, *nsp4*, *nsp6*, *nsp11* — участвуют в формировании двухслойных везикул в мембранах ЭР; *nsp3* — ингибитор продукции ИФН, протеиназа (PL1^{pro}), АДФ-рибоза-1'-фосфатаза; *nsp5* — протеиназа (M^{pro}); *nsp7*, *nsp9* — связывание с оцРНК; *nsp8* — в комплексе с *nsp7* способна выполнять функцию RdRp; *nsp10* — формирует «цинковый палец»; *nsp12* — RdRp; *nsp13* — Hel; *nsp14* — ExoN, гуанин-N7-метилтрансфераза; *nsp15* — NendoU; *nsp16* — О-МТ [11, 14, 18, 24, 30, 35, 39, 41]. Структура 3'-проксимальной области генома и сгмРНК представлена на рис. 1.2.31–1.2.33. У *Coronavirinae* эта область характеризуется консервативной последовательностью структурных S-, E-, M-, N-генов и значительным разнообразием аксессуарных генов даже в пределах штаммовых различий одного и того же вируса (см. рис. 1.2.31) [2, 8, 14, 25, 30, 37]. *Torovirus* отличается от остальных родов *Coronaviridae* наличием на 5'-концах ORF последовательности TP (см. рис. 1.2.27, 1.2.33), которая терминирует синтез сгРНК⁺ и иницирует синтез комплементарной сгмРНК без разрыва цепи (см. рис. 1.2.27, Г) — и только ORF2 содержит комбинацию TP с дополнительным DTE (см. рис. 1.2.33), что позволяет ей транскрибироваться по стандартному для нидовирусов механизму с разрывом цепи (см. рис. 1.2.27, В).

Коронавирусы распространены повсеместно. Природным резервуаром *Alphacoronavi-*

rus и *Betacoronavirus* являются рукокрылые (*Chiroptera*) [2, 3, 6, 14, 24, 27, 42]; *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus* — птицы [8, 10, 14, 20, 37]; *Torovirus* — млекопитающие [14, 21, 30]; *Bafinivirus* — рыбы [4, 14, 17]. Заражение коронавирусами происходит капельно-воздушным и фекально-оральным путями. Вирус поражает эпителиальные клетки респираторного и желудочно-кишечного трактов (РТ и ЖКТ), хотя вирус также обнаруживается и в других органах (например, печени и почках). У домашних птиц и свиней выявлена персистирующая инфекция с выделением вируса в составе фекалий. Основные формы заболеваний, этиологически связанных с коронавирусами, — это респираторный синдром и гастроэнтерит. Несмотря на то что большинство коронавирусов вызывают клинически слабовыраженные или даже бессимптомные формы инфекции, некоторые представители *Coronaviridae* являются этиологическими агентами заболеваний, смертельно опасных для своих хозяев. Так, некоторые варианты MCoV (например, MHV) вызывают у мышей гепатит и острую нейроинфекцию с демиелинизацией и параличами [5, 23]; клинические симптомы выражены настолько чётко, что адаптированные к мышам демиелинизирующие штаммы MCoV используются как модель рассеянного склероза [12]. Вариант ACoV, известный как IBV, вызывает тяжёлое респираторное заболевание кур и поражение почек с летальностью порядка 25%. Этот вирус имеет большое ветеринарное значение. Известны антигенные варианты, против которых неэффективна разработанная вакцина [8, 9, 26]. Дикие птицы являются резервуаром ACoV и способны разносить его на огромные расстояния во время сезонных миграций [10, 20, 22]. Ряд вариантов AlphaCoV 1 обладает повышенной патогенностью в отношении отдельных видов млекопитающих, вызывая у них смертельно опасное системное поражение иммунной системы: CCoV — собак; FCoV — кошек; PRCV и TGEV — домашних свиней [7, 13]. BetaCoV 1 (в частности, вариант HCoV OC43) и HCoV 229E являются причиной порядка 5% опасных инфекций нижних отделов РТ у детей младшего возраста [14].

Наиболее известным примером ERED-ситуации, связанной с коронавирусом, является SARS-CoV, который вызывает смертельно опасный для человека ТОРС и был впервые зафиксирован в ноябре 2002 г. в провинции Гуандун (КНР) [1, 36]. К августу 2003 г. ВОЗ сообщила о 8422 случаях в 30 странах с 916 (10,9%) смертельными исходами [36]. Наиболее вероятен следующий путь проникновения SARS-CoV в человеческую популяцию: летучие мыши → мелкие дикие млекопитающие (гималайские циветты (*Paguma larvata*), енотовидные собаки (*Nyctereutes procyonoides*), бирманские хорьковые барсуки (*Melogale personata*) и др.) → непрожаренное мясо в ресторанах → человек [3, 6, 27, 42]. От летучих мышей SARS-CoV изолирован в Европе, Африке, Азии, Америке [3, 6, 14, 15, 18, 42], и опасность возникновения новых ERED-ситуаций чрезвычайно высока.

Спорадическая заболеваемость БВРС, этиологически связанным с MERS-CoV, с 50% летальностью — ещё один пример опасной ERED-ситуации. Природным резервуаром MERS-CoV являются летучие мыши, от которых заражаются люди. Нельзя исключать прямую передачу инфекции людям через продукты жизнедеятельности летучих мышей, днёвки которых могут находиться на чердаках жилых строений.

Первые случаи заболевания БВРС у людей были идентифицированы на Ближнем Востоке в сентябре 2012 г. Основная заболеваемость наблюдается в восточной части Саудовской Аравии. Завозные случаи заболевания выявлены в других странах Ближнего Востока (в Иордании, Катаре, Арабских Эмиратах), северной Африке (в Тунисе), а в Европе — во Франции, Германии, Великобритании и Италии. На конец мая 2013 г. были подтверждены 45 случаев, из которых 22 (49%) оказались летальными. Установлена возможность передачи вируса от человека к человеку при тесном контакте, в том числе и медицинским работникам.

Необходимо помнить, что обитающие в России виды летучих мышей, подобно птицам, осуществляют сезонные миграции, зимую на эндемичной по БВРС территории. Таким образом, этот вирус может быть занесён к нам — помимо

инфицированных людей — также и летучими мышами.

Неклассифицированный RNDV был изолирован в 1977 г. из иксодовых клещей *Ixodes uriae*, собранных в гнездовых колониях птиц на о. Рунде (Норвегия) [34]. Была показана нейротропность этого вируса для развивающегося куриного эмбриона (ПКЭ) и цыплят [32], а также для интрацеребрально инфицированных новорождённых белых мышей [33]. Отнесение RNDV к *Coronavirinae* было сделано на основании морфологических признаков вирионов на ЭМ-фотографиях и нуждается в дополнительной верификации.

Литература

1. Чучалин А.Г. Тяжёлый острый респираторный синдром // Арх. патол. — 2004. — № 3. — С. 5–11.
2. Arden K.E., Nissen M.D., Sloots T.P. et al. New coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia // J. Med. Virol. — 2005. — V. 75. — P. 455–462.
3. Balboni A., Battilani M., Prosperi S. The SARS-like coronaviruses: the role of bats and evolutionary relationships with SARS coronavirus // New Microbiol. — 2012. — V. 35. — № 1. — P. 1–16.
4. Batts W.N., Goodwin A.E., Winton J.R. Genetic analysis of a novel nidovirus from fathead minnows // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — Pt. 6. — P. 1247–1252.
5. Bender S.J., Phillips J.M., Scott E.P. et al. Murine coronavirus receptors are differentially expressed in the central nervous system and play virus strain-dependent roles in neuronal spread // J. Virol. — 2010. — V. 84. — № 21. — P. 11030–11044.
6. Bolles M., Donaldson E., Baric R. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission // Curr. Opin. Virol. — 2011. — V. 1. — № 6. — P. 624–634.
7. Brown M.A. Genetic determinants of pathogenesis by feline infectious peritonitis virus // Vet. Immunol. Immunopathol. — 2011. — V. 143. — № 3–4. — P. 265–268.
8. Cavanagh D. Coronaviruses in poultry and other birds // Avian Pathol. — 2005. — V. 34. — № 6. — P. 439–448.
9. Cavanagh D., Gebb J. Infectious bronchitis // In: Diseases of poultry / Ed. Y.M. Saif. — 12th ed. — Wiley-Blackwell Publ., 2008. — P. 101–120.
10. Chu D.K., Leung C.Y., Gilbert M. et al. Avian coronavirus in wild aquatic birds // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 23. — P. 12815–12820.
11. Chu D.K., Peiris J.S., Chen H. et al. Genomic characterizations of bat coronaviruses (1A, 1B and HKU8) and

- evidence for co-infections in *Miniopterus* bats // *J. Gen. Virol.* — 2008. — V. 89. — Pt. 5. — P. 1282–1287.
12. *Das Sarma J., Kenyon L.C., Hingley S.T. et al.* Mechanisms of primary axonal damage in a viral model of multiple sclerosis // *J. Neurosci.* — 2009. — V. 29. — № 33. — P. 10272–10280.
 13. *Decaro N., Buonavoglia C.* Canine coronavirus: not only an enteric pathogen // *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* — 2011. — V. 41. — № 6. — P. 1121–1132.
 14. *de Groot R.J., Baker S.C., Baric R. et al.* Family Coronaviridae // In: *Virus Taxonomy: Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses* / Eds. A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz. — Elsevier Science, 2011. — P. 806–828.
 15. *Kochier R.A., Kuiken T., Schutten M. et al.* Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus // *Nature.* — 2003. — V. 423. — P. 240.
 16. *Freundt E.C., Yu L., Goldsmith C.S. et al.* J. The open reading frame 3a protein of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus promotes membrane rearrangement and cell death // *Virol.* — 2010. — V. 84. — № 2. — P. 1097–1109.
 17. *Granzow H., Weiland F., Fichtner D. et al.* Identification and ultrastructural characterization of a novel virus from fish // *J. Gen. Virol.* — 2001. — V. 82. — Pt. 12. — P. 2849–2859.
 18. *Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al.* Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China // *Science.* — 2003. — V. 302. — P. 276–278.
 19. *Gunalan V., Mirazimi A., Tan Y.J.* A putative diacidic motif in the SARS-CoV ORF6 protein influences its subcellular localization and suppression of expression of co-transfected expression constructs // *BMC Res. Notes.* — 2011. — V. 25. — № 4. — P. 446.
 20. *Hughes L.A., Savage C., Naylor C. et al.* Genetically diverse coronaviruses in wild bird populations of northern England // *Emerg. Infect. Dis.* — 2009. — V. 15. — № 7. — P. 1091–1094.
 21. *Jamieson F.B., Wang E.E., Bain C. et al.* Human torovirus: a new nosocomial gastrointestinal pathogen // *J. Infect. Dis.* — 1998. — V. 178. — № 5. — P. 1263–1269.
 22. *Jonassen C.M., Kofstad T., Larsen I.L. et al.* Molecular identification and characterization of novel coronaviruses infecting graylag geese (*Anser anser*), feral pigeons (*Columbia livia*) and mallards (*Anas platyrhynchos*) // *J. Gen. Virol.* — 2005. — V. 86. — Pt. 6. — P. 1597–1607.
 23. *Langereis M.A., Zeng Q., Heesters B. et al.* The murine coronavirus hemagglutinin-esterase receptor-binding site: a major shift in ligand specificity through modest changes in architecture // *PLoS Pathog.* — 2012. — V. 8. — № 1. — P. e1002492.
 24. *Lau S.K., Woo P.C., Yip C.C. et al.* Isolation and characterization of a novel Betacoronavirus subgroup A coronavirus, rabbit coronavirus HKU14, from domestic rabbits // *J. Virol.* — 2012. — V. 86. — № 10. — P. 5481–5496.
 25. *Li F.* Evidence for a common evolutionary origin of coronavirus spike protein receptor-binding subunits // *J. Virol.* — 2012. — V. 86. — № 5. — P. 2856–2858.
 26. *Li M., Wang X.Y., Wei P. et al.* Serotype and genotype diversity of infectious bronchitis viruses isolated during 1985–2008 in Guangxi, China // *Arch. Virol.* — 2012. — V. 157. — № 3. — P. 467–474.
 27. *Marra M.A., Jones S.J., Astell C.R. et al.* The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus // *Science.* — 2003. — V. 300. — № 5624. — P. 1399–1404.
 28. *Neuman B.W., Adair B.D., Yoshioka C. et al.* Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy // *J. Virol.* — 2006. — V. 80. — № 16. — P. 7918–7928.
 29. *Reguera J., Ordoco D., Santiago C. et al.* Antigenic modules in the N-terminal S1 region of the transmissible gastroenteritis virus spike protein // *J. Gen. Virol.* — 2011. — V. 92. — Pt. 5. — P. 1117–1126.
 30. *Spaan W.J.M., Brian D., Cavanagh D. et al.* Family Coronaviridae // In: *Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* / Eds. C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff et al. — Elsevier Academic Press, 2005. — P. 947–964.
 31. *Thiel V., Ivanov K.A., Putics A. et al.* Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression // *J. Gen. Virol.* — 2003. — V. 84. — P. 2305–2315.
 32. *Traavik T.* Experimental «Runde» virus infections in embryonated eggs and chickens // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. B.* — 1978. — V. 86. — № 5. — P. 299–301.
 33. *Traavik T.* The influence of specific antisera and unheated guinea pig serum on the pathogenicity of «Runde» virus for mice // *Acta Pathol. Microbiol. Scand. B.* — 1979. — V. 87. — № 1. — P. 1–8.
 34. *Traavik T., Mehl R., Kjeldsberg E.* «Runde» virus, a coronavirus-like agent associated with seabirds and ticks // *Arch. Virol.* — 1977. — V. 55. — № 1–2. — P. 25–38.
 35. *Wang L.F., Shi Z., Zhang S. et al.* Review of bats and SARS // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — V. 12. — № 12. — P. 1834–1840.
 36. *WHO.* Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 – 7 August 2003 // www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/index.html.
 37. *Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S. et al.* Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as

- the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus // J. Virol. — 2012. — V. 86. — № 7. — P. 3995–4008.
38. Wu K., Chen L., Peng G. et al. A virus-binding hot spot on human angiotensin-converting enzyme 2 is critical for binding of two different coronaviruses // J. Virol. — 2011. — V. 85. — № 11. — P. 5331–5337.
 39. Xu J., Hu J., Wang J. et al. Genome organization of the SARS-CoV // Genomics Proteomics Bioinformatics. — 2003. — V. 1. — № 3. — P. 226–235.
 40. Yuen K.Y., Lau S.K., Woo P.C. Wild animal surveillance for coronavirus HKU1 and potential variants of other coronaviruses // Hong Kong Med. J. — 2012. — Suppl. 2. — P. 25–26.
 41. Zhang X., Hasoksuz M., Spiro D. et al. Quasispecies of bovine enteric and respiratory coronaviruses based on complete genome sequences and genetic changes after tissue culture adaptation // Virology. — 2007. — V. 363. — № 1. — P. 1–10.
 42. Zhou P., Li H., Wang H. et al. Bat severe acute respiratory syndrome-like coronavirus ORF3b homologues display different interferon antagonist activities // J. Gen. Virol. — 2012. — V. 93. — Pt. 2. — P. 275–281.

1.2.2.2.3. Ронивирусы (*Roniviridae*)

(Львов Д.К., Щелканов М.Ю.)

Название семейства этимологически указывает на форму вирионов — от англ. ROd-shape Nidoviruses — палочковидные нидовирусы. *Roniviridae* содержит единственный род *Okavirus* (от англ. oka — лимфоидный орган креветок, в котором чаще всего обнаруживается прототипный вирус) и включает вирус, поражающий жабры креветок (GAV — gill-associated virus)⁶⁴ (прототипный), и вирус Нам-Динх (NDiV — Nam Dinh virus).

Для вирионов *Roniviridae* $\rho_{\text{Sac}} = 1,18\text{--}1,20\text{ г/см}^3$. Инактивируются гипохлоритом кальция и SDS, а также нагреванием $60\text{ }^{\circ}\text{C} \times 30\text{ мин}$ (но сохраняют жизнеспособность при $25\text{--}28\text{ }^{\circ}\text{C}$ в морской воде по крайней мере несколько суток) [5].

⁶⁴ GAV включает в качестве подвидов следующие ранее самостоятельные вирусы: вирус австралийских креветок (AUSSV — Australian shrimp virus); вирус лимфоидных органов креветок (LOV — lymphoid organ virus); вирус, ассоциированный с синдромом массовой гибели молодых креветок (MCMSV — mid-crop mortality syndrome-related virus); вирус желтоголовости креветок (YHV — yellow head virus).

Вирион ронивирусов имеет бациллоподобную ($40\text{--}60 \times 150\text{--}200\text{ нм}$) (GAV; рис. 1.2.34, А–В) [8] или близкую к сферической ($60\text{--}80\text{ нм}$) (NDiV; см. рис. 1.2.34, Г) [9] форму. Липидная оболочка снабжена пепломерами, составленными из трансмембранных gp116 ($110\text{--}135\text{ кДа}$) и gp64 ($63\text{--}67\text{ кДа}$), которые слабо выделяются на ЭМ-фотографиях. Нуклеокапсид ($20\text{--}30\text{ нм}$ в диаметре) со спиральной укладки с шагом $5\text{--}7\text{ нм}$ содержит р20 ($20\text{--}22\text{ кДа}$) и оц вгРНК⁺ протяжённостью 20 192 н.о. (NDiV) или 2662 н.о. (GAV), структура которой описана в пар. 1.2.2.2 (см. рис. 1.2.27, А и рис. 1.2.35) [4, 5, 7, 8, 14]. Антигенные свойства ронивирусов изучены недостаточно подробно, но известно, что р20 содержит ряд линейных эпитопов, которые могут быть использованы для идентификации вируса серологическими методами [13].

Наиболее вероятным клеточным рецептором для *Roniviridae* является ламинин, с которым взаимодействует gp116 [1]. После проникновения вируса в клетку-мишень происходит его репликация в ЭР по общей для всего отряда *Nidovirales* схеме (см. пар. 1.2.2.2). Среди продуктов процессинга pp1ab *Roniviridae* обнаружены CL^{pro}, RdRp, Hel, ExoN, NendoU, O-MT [6, 11, 12]. Экспрессия структурных и акцессорных белков 3'-проксимальной области представлена на рис. 1.2.35: pp3 процессируется на р25 и поверхностные gp116 и gp64 [4, 5, 7, 11]. 5'-IGR ORF4 имеет нуклеотидные замены, не позволяющие ORF4 эффективно экспрессироваться [15].

Хозяевами ронивирусов являются ракообразные (GAV) и насекомые (NDiV).

GAV, распространяясь горизонтальным и вертикальным путём в популяциях морских тепловодных креветок сем. Пенеидовых (*Penaeidae*), вызывает развитие синдрома массовой гибели молодых креветок (MCMSV — mid-crop mortality syndrome-related virus), который проявляется в отказе от корма особей в возрасте послеличиночной стадии $20\text{--}25\text{ сут}$ и апоптозе тканей эпителия жабр, стенки желудка и пищевода, субэпителиального эпителия, лимфоидного органа, поперечно-полосатой и сердечной мускулатуры. Из шести генотипов GAV лишь 1-й и 2-й способны вызвать клинически выражен-