

УДК 578.832.1;578.42

КАКИЕ АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГЕМАГГЛЮТИНИНЕ И НЕЙРАМИНИДАЗЕ НУЖНЫ ДЛЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАНДЕМИЧЕСКОГО ВИРУСА ГРИППА ИЗ ПТИЧЬЕГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА?

Обзор

© 2015 А.С. Гамбарян^{1*}, М.Н. Матросович²

¹ *Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, 142782 Москва, поселение Московский, поселок Институт Полиомиелита, 27 км Киевского шоссе; факс: +7(495)841-9330, электронная почта: al.gambaryan@gmail.com*

² *Institute of Virology, Philipps University, Hans-Meerwein-Str. 2, 35043, Marburg, Germany; fax: 06421-28 68962*

Поступила в редакцию 20.01.15

После доработки 13.03.15

Дикie утки служат первичными хозяевами для многочисленных и разнообразных вирусов гриппа А. Эпидемиологически вирусы из этого резервуара переходят к другим видам хозяев и могут вызывать вспышки заболеваний домашней птицы, свиней и лошадей и служить началом новых человеческих пандемий. Взаимодействие между вирусом и рецепторными молекулами на клетках определяет клеточный тропизм и хозяйскую принадлежность вирусов. В обзоре рассматриваются современные данные, касающиеся взаимодействия вирусов гриппа с клеточными рецепторами на молекулярном уровне и роли рецепторной специфичности вирусов в межвидовой трансмиссии. Анализ самых ранних вариантов пандемических вирусов гриппа (1918, 1957, 1968, 2009 гг.) показал, что необходимыми условиями, позволяющими вирусу эффективно распространяться в человеческой популяции, являются перенастройка гемагглютинина на распознавание 2–6 сиалосодержащих рецепторов в верхних дыхательных путях человека и изменение ферментативной активности нейраминидазы, необходимое для поддержания функционального баланса с гемагглютинином. Дополнительным условием является устойчивость вируса при пониженных значениях рН. Сочетание этих параметров делает вирус гриппа способным дать начало новой пандемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус гриппа, рецепторная специфичность, пандемия.

КАК ВОЗНИКАЮТ ПАНДЕМИИ ГРИППА?

Основной природный резервуар вирусов гриппа А – дикie водоплавающие птицы, в первую очередь утки и чайки. В этих хозяевах вирус размножается в кишечнике, вызывает в основном бессимптомную инфекцию и передается преимущественно фекально-оральным путем через контаминированную воду [1]. В ходе эволюции в птицах вирусы гриппа А дивергировали на 16 антигенных субтипов по гемагглютинуину (НА) (Н1, Н2, Н3 и т.д.) и 9 антигенных субтипов по нейраминидазе (НА) (N1, N2 и т.д.). Защита от заражения вирусом связана в основном с выработкой антител против НА и в меньшей

степени – против NA. Антитела против одного субтипа не защищают от заражения другим субтипом. Вирусы водоплавающих птиц способны заражать другие виды птиц, морских и наземных млекопитающих, в частности тюленей, лошадей и свиней. В редких случаях вирус адаптируется к новому хозяину и продолжает циркулировать в нем, образуя стабильную эволюционную линию. Общеизвестно, что все известные линии вирусов домашней птицы и млекопитающих произошли от вирусов водоплавающих птиц.

Очень редко вирусы животных случайно инфицируют человека. В исключительных случаях вирус приобретает такие мутации, которые позволяют ему эффективно размножаться в людях. При отсутствии в человеческой популяции иммунитета к НА нового вируса такой вирус способен вызвать глобальную эпидемию (пандемию). Пандемии гриппа поражали человечество по крайней мере последние 500 лет. В XX веке бы-

Принятые сокращения: НА – гемагглютинин, NA – нейраминидаза.

* Адресат для корреспонденции.

ло три пандемии гриппа. Вирус H1N1/1918, вероятно, перешел от птиц к людям как целое, со всеми генами как внутренних, так и поверхностных белков [2, 3]. Этот вирус вызвал катастрофическую эпидемию, так называемую «испанку», и гибель более 20 млн человек.

Две следующие пандемии, H2N2/1957 и H3N2/1968, были вызваны реассортантными вирусами, сохранившими большинство генов внутренних белков от предшествующих человеческих вирусов [1, 4]. Пандемический вирус 1957 г. вытеснил из циркуляции предшествующий вирус гриппа А, так же как и вирус 1968 г. вытеснил эволюционную ветвь вирусов 1957 г. В 1977 г. произошел неожиданный возврат в циркуляцию вирусов 1918–1957 гг., причем практически полное совпадение нуклеотидных последовательностей этого вируса с вирусами 1952 г. свидетельствует о том, что этот вирус сохранялся в «замороженном» состоянии. Таким образом, эта пандемия, вероятно, обусловлена утечкой вируса из лаборатории. Последняя пандемия гриппа возникла в 2009 г., когда к людям перешли вирусы свиней субтипа H1N1.

Для прогнозирования возможных новых пандемий и подготовки к ним необходимо, среди прочего, знание механизмов адаптации вирусов птиц к людям.

КАК ФОРМИРУЕТСЯ ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ВИРУС?

Общепринято, что такая адаптация может потребовать изменений во многих генах вируса. Однако адаптация HA и NA играет особую роль. Дело в том, что благодаря способности к реассортации новый вирус может заменить большинство неадаптированных птичьих генов на уже адаптированные гены человеческих вирусов, как это случилось, например, с пандемическими вирусами 1957 и 1968 гг. В то же время любой пандемический вирус должен по определению содержать HA птичьего предшественника, что необходимо для эффективного распространения нового вируса в человеческой популяции.

КАК ВИРУС ЗАРАЖАЕТ КЛЕТКУ?

Главная функция HA и NA – взаимодействие с клеточными рецепторами. На верхушечной части обоих белков имеется активный центр, который у HA отвечает за связывание с терминальной сиаловой кислотой (Sia) гликана клеточного рецептора, а у NA является каталити-

ческим центром, в котором происходит отщепление концевой сиаловой кислоты от галактозы. Такое разрушение облегчает отрыв вновь сформированных вирионов от родительской клетки, а также способствует преодолению вирусом муцинового барьера, омывающего эпителиальные клетки [5].

Запуск процесса заражения клетки вирусом начинается с прикрепления вируса к сиалилигосахаридным остаткам клеточных гликопротеинов и ганглиозидов [6]. И те, и другие представлены на клетках-мишенях и в принципе могут служить рецепторами для вирусов гриппа [7]. К 90-м гг. прошлого века было показано, что рецепторная специфичность вирусов гриппа птиц отличается от рецепторной специфичности вирусов гриппа человека тем, что первые преимущественно связываются с концевыми Sia α 2–3Gal-остатками рецепторов, а вторые обладают более высоким сродством к рецепторам, содержащим Sia α 2–6Gal. Примечательно, что HA пандемических вирусов человека, произошедших от вирусов птиц, отличались от родительского HA птичьих вирусов лишь по нескольким аминокислотным позициям и имели уже измененную рецепторную специфичность [6, 8–12].

КАКИЕ ВИРУСЫ ГРИППА СПОСОБНЫ ЗАРАЖАТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ ЧЕЛОВЕКА?

До 2004 г. господствовала точка зрения, что в дыхательном эпителии человека доминируют гликаны с сиалил2-бгалактозидными остатками [13]. Неспособность вирусов с 2–3 специфичностью инфицировать человека объясняли тем, что на эпителиальных клетках дыхательных путей человека доминируют Sia α 2–6Gal-, а на муцинах человека – Sia α 2–3Gal-группировки, в результате чего такие вирусы не находят подходящих рецепторов и испытывают сильное ингибирующее действие со стороны муцинов [14].

Однако эта точка зрения пришла в противоречие со способностью вирусов H5N1 успешно инфицировать людей, несмотря на их Sia α 2–3Gal-специфичность [15–17].

Изучение культур дифференцированных клеток дыхательного эпителия человека с помощью лектинов, а также по способности связывать и быть инфицированными птичьим и человеческим вирусами гриппа показало, что реснитчатые клетки эпителия содержат значительные количества остатков Sia α 2–3Gal и хорошо инфицируются птичьими вирусами, в то время как человеческие вирусы преимущественно инфицируют секреторные клетки, на которых лучше пред-

тавлены $\text{Sia}\alpha 2\text{--}6\text{Gal}$ -рецепторы [18]. Это исследование показало, что различия в патогенности и репликации человеческих и птичьих вирусов в людях могут быть связаны с разным клеточным тропизмом вирусов.

К аналогичным выводам пришли и Томпсон с соавт. [19]. Они подтвердили, что культуры дыхательного эпителия человека содержат как $\text{Sia}\alpha 2\text{--}3\text{Gal}$ -, так и $\text{Sia}\alpha 2\text{--}6\text{Gal}$ -рецепторы, причем первые лучше представлены на реснитчатых, а вторые – на нереснитчатых клетках. Птичий вирус размножается исключительно в реснитчатых клетках, в то время как современный человеческий вирус H3N2 – преимущественно в нереснитчатых.

Оба типа рецепторов ($\text{Sia}\alpha 2\text{--}3\text{Gal}$ - и $\text{Sia}\alpha 2\text{--}6\text{Gal}$ -терминированные) были выявлены на поверхности бронхиальных эпителиальных клеток человека с помощью лектинов MAA и SNA [20].

ВОЗДУШНО-КАПЕЛЬНАЯ ПЕРЕДАЧА – РЕШАЮЩЕЕ УСЛОВИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАНДЕМИИ

Суммируя, можно сказать, что: 1) в человеческом дыхательном эпителии присутствуют рецепторы как для человеческих, так и для птичьих вирусов гриппа, и 2) и те, и другие вирусы способны размножаться в дыхательных путях человека. Однако вирусы, распознающие $\text{Sia}\alpha 2\text{--}3\text{Gal}$ -рецепторы, никогда не закрепляются в человеческой популяции, и для формирования пандемического штамма необходимо изменение рецепторной специфичности. Общеизвестно, что решающим условием формирования человеческого пандемического штамма является приобретение способности к воздушно-капельной передаче вируса от человека к человеку. В последние годы появилось много работ, посвященных изучению этого вопроса на модели хорьков, поскольку эти животные болеют гриппом наподобие человека, и содержание сиалогликоконъюгатов в дыхательном эпителии хорьков в основном соответствует таковому у человека. Современные вирусы гриппа человека, эффективно распространяющиеся воздушно-капельным путем, демонстрируют хорошую трансмиссибельность на хорьковой модели, в то время как вирусы H5N1, высокопатогенные для хорьков, так же как для птиц и людей, не передаются воздушно-капельным путем [21].

Почему же вирусы, распознающие $\text{Sia}\alpha 2\text{--}6\text{Gal}$ -терминированные рецепторы, лучше передаются воздушно-капельным путем, чем вирусы, распознающие $\text{Sia}\alpha 2\text{--}3\text{Gal}$? Отчасти это связано с

распределением в дыхательных путях клеток, несущих $\text{Sia}\alpha 2\text{--}3\text{Gal}$ и $\text{Sia}\alpha 2\text{--}6\text{Gal}$.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ $\text{Sia}\alpha 2\text{--}6\text{Gal}$ - И $\text{Sia}\alpha 2\text{--}3\text{Gal}$ -ТЕРМИНИРОВАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ ЧЕЛОВЕКА

В работе Шинья и Каваока было показано, что $\text{Sia}\alpha 2\text{--}6\text{Gal}$ -терминированные рецепторы доминируют на эпителиальных клетках верхних дыхательных путей человека. Их содержание постепенно убывает в ряду: назальный эпителий, параназальный синус, трахея, бронхи, бронхиолы. $\text{Sia}\alpha 2\text{--}3\text{Gal}$ -терминированные рецепторы были обнаружены на кубоидных бронхиолярных клетках и клетках, выстилающих альвеолярные стенки. Человеческий вирус гриппа хорошо связывается с бронхиальными клетками и совсем не связывается с альвеолярными, в то время как птичий вирус, включая H5N1, лучше связывается с альвеолярными клетками [22]. На образцах тканей заболевшего человека было показано, что репликация вируса H5N1 в дыхательных путях человека ограничена легкими, в первую очередь – пневмоцитами [23].

Гу с соавт. изучали распределение экспрессии фрагментов $\text{Sia}\alpha 2\text{--}3\text{Gal}$ и $\text{Sia}\alpha 2\text{--}6\text{Gal}$ по дыхательному тракту человека, используя образцы биопсий человеческих тканей. Больше всего последовательностей $\text{Sia}\alpha 2\text{--}3\text{Gal}$ было обнаружено в альвеолярных клетках легких, с убыванием вверх по респираторному тракту, в то время как $\text{Sia}\alpha 2\text{--}6\text{Gal}$ демонстрировали противоположное распределение [24].

Способность вирусов H5N1 размножаться в разных отделах человеческого дыхательного тракта изучали также Николас с соавт. Они заражали образцы биопсий в органной культуре птичьим вирусом H5N1 и человеческим вирусом H3N2 и показали, что и тот, и другой прекрасно размножаются в тканях, взятых из нозофарингальных, аденоидных и миндалевидных областей [25].

Рейл с соавт. сравнивали связывание вируса H5N1 с клетками нижнего респираторного тракта. У человека вирус преимущественно связывался с пневмоцитами типа II, альвеолярными макрофагами и нереснитчатыми кубоидными клетками терминальных бронхиол. При продвижении к трахее связывание ослабевало. Авторы высказали предположение, что локализация вируса исключительно в нижних дыхательных путях ответственна за неспособность вирусов H5N1 передаваться от человека к человеку воздушно-капельным путем [26].

Главным результатом этих работ является вывод, что расположение клеток-мишеней для человеческих вирусов и вирусов птичьего гриппа в дыхательных путях человека не совпадает. Для человеческих вирусов это, в первую очередь, верхние дыхательные пути, а для птичьих — терминальные бронхиолы и альвеолы легких. Главным фактором приобретения способности к воздушно-капельной передаче считается перенастройка рецептор-связывающего участка вируса на узнавание Sia α 2–6Gal-терминированных рецепторов, т.к. именно верхние дыхательные пути обогащены ими.

КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРОЕНИИ ГЕМАГГЛЮТИНИНА ОБЕСПЕЧИВАЮТ ПЕРЕНАЦЕЛИВАНИЕ ВИРУСА НА НОВЫЙ РЕЦЕПТОР?

За связывание с рецептором ответственен специальный участок на верхушечной части HA, называемый рецептор-связывающим участком. На кристаллических структурах H1, H3, H5, H7 и H9 HA, закристаллизованных в комплексе с олигосахаридом, видно, что сиаловая кислота олигосахарида погружена в углубление на поверхности белка, стенки которого выстланы консервативными и полуконсервативными аминокислотами (рис. 1, см. цветную вклейку) [27–32]. Дно рецептор-связывающего участка образуют абсолютно консервативные Trp153, His183 и консервативный для всех субтипов, кроме 16-го, Tyr98. Стенки образуют абсолютно консервативный остаток Gly134, консервативные для всех утиных вирусов Glu190, Leu194, Gly225, Gln226, Gly228 и полуконсервативные Thr155 и Ser227. Такое строение рецептор-связывающего участка обеспечивает оптимальное связывание сиалогликоконъюгатов, терминированных Sia α 2–3Gal. Сродство утиных вирусов к Sia α 2–3Gal-группировке выше, чем к свободной α -форме сиаловой кислоты, что свидетельствует об энергетически выгодных взаимодействиях с галактозой, к которой сиаловая кислота присоединена 2–3-связью [10].

Четыре последних пандемии демонстрируют два механизма приобретения способности к распознаванию Sia α 2–6Gal [12]. Первый механизм — это замены Gln226/Leu и Gly228/Ser (рис. 2, см. цветную вклейку). Эта пара замен независимо возникла у вирусов субтипов H2N2 и H3N2, обусловивших пандемии 1957 и 1968 гг. Интересно, что эти же две замены были обнаружены у изолированного от свиней вируса H4N6. Рецепторная специфичность данного изолята полностью совпадала с рецепторной специфичностью раннего вируса H3N2 — A/Aichi/2/68 [33].

Второй механизм распознавания 2–6 сиалилгалактозных рецепторов реализовался у вирусов H1N1 (рис. 2). Во всех пяти секвенированных человеческих вирусах H1N1 1918 г. была обнаружена замена Glu190Asp. Те из них, у которых эта замена была единственной, по сравнению с «консенсусом» птичьих вирусов, проявляют смешанную α 2–6/ α 2–3-рецепторную специфичность. Вирусы с дополнительной заменой Gly225Asp перестают связывать Sia α 2–3Gal-терминированные рецепторы и обладают максимальным сродством к расширенному трисахаридному участку 6'-сиалил-N-ацетиллактозамину (6'SLN) [34–36]. Мутация 190-й аминокислоты обнаружена также у всех свиных вирусов H1N1 и H9N2 и у одной из эволюционных ветвей вирусов домашней птицы H9N2 [37–39].

Кристаллографический анализ HA человеческого и свиного вирусов H1N1 выявил водородные связи между Asp225 и галактозой, предшествующей сиаловой кислоте (2–6-связь), и между Asp190 и азотом аминокислотной группы глюкозамина в составе трисахарида 6'SLN [30].

КАКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СОВРЕМЕННЫХ ВИРУСАХ ПТИЧЬЕГО ГРИППА ОКАЖЕТСЯ ДОСТАТОЧНО ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ ЭТИ ВИРУСЫ ПРИБРЕЛИ СПОСОБНОСТЬ К ВОЗДУШНО-КАПЕЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧЕ?

К счастью для человечества, высокопатогенные вирусы H5N1, как правило, не передаются от человека к человеку. Однако отмечалось несколько случаев групповых заболеваний, когда, по всей вероятности, такая передача происходила. В частности, в 2003 г. заболело несколько членов одной семьи. От заболевших людей был выделен вирус, который имел мутацию Ser227Asn в рецептор-связывающем участке, обладал резко пониженным сродством к Sia α 2–3Gal-терминированным рецепторам и приобрел способность связывать 6'SLN [40, 41].

Стивенс с соавт. исследовали как меняется рецепторный фенотип вирусов H5N1 в результате «классических» мутаций, ответственных за распознавание Sia α 2–6Gal у человеческих вирусов [42]. Они показали, что замена Glu190Asp ухудшает связывание с Sia α 2–3Gal, замена Gly225Asp не влияет на связывание, а обе эти мутации вместе полностью нарушают способность связывать любые рецепторы. Т.е. механизм, реализованный у вирусов H1N1, для H5N1 неприемлем. Замена Gln226Leu тоже «неэффективна», т.е. только снижает сродство к ре-

цептору, но дополнительные замены Ser227Asn и, особенно, Gly228Ser придают вирусу способность связывать Sia α 2–6Gal. Сочетание замен 226 и 228 (как у вирусов H3N2) приводит к смешанному рецепторному фенотипу с хорошим сродством к Sia α 2–6Gal-терминированным рецепторам. Было показано, что клоны вирусов H5N1, содержащие мутации Ser227Asn и Gln196Arg либо мутации Gly143Arg и Asn197Lys, распознавали Sia α 2–6Gal. Искусственное внесение этих замен в HA другого вируса H5N1 также приводило к сдвигу рецепторной специфичности в сторону распознавания Sia α 2–6Gal [43].

Выделенный от человека вирус H5N1 с заменами Ala134Val и Ile151Phe обладал пониженным сродством к «птичьему» рецептору Sia α 2–3Gal [44].

Однако, несмотря на изменение рецепторной специфичности и принципиальную возможность передачи от человека к человеку, ни один из вышеописанных штаммов не распространился среди людей. Одной только смены рецепторной специфичности мало для формирования пандемического штамма. Исследования на хорьковой модели выявили ряд дополнительных факторов, повышающих эффективность воздушно-капельной передачи. Сравнение эффективности воздушно-капельной передачи у реассортантов вируса человека (H3N2) и кур (H5N1) показало, что эффективная трансмиссия обеспечивается как наружными, так и внутренними белками вируса [21].

Однако пандемический штамм может быть сформирован в результате реассортации, т.е. нести внутренние гены, уже адаптированные к эффективной передаче. Поэтому особенно важно понять, как формируются поверхностные белки пандемического штамма. Исходя из этого, в последние годы появился ряд работ, где изучались искусственно созданные методом обратной генетики вирусы с внутренними генами от вирусов, продемонстрировавших способность к эффективной передаче, и генами внешних белков от птичьих вирусов [45, 46]. Во всех этих работах подтверждается, что изменение рецепторной специфичности HA – необходимое, но не достаточное условие воздушно-капельной передачи.

СТАБИЛЬНОСТЬ ВИРУСА В КИСЛОЙ СРЕДЕ – ВАЖНОЕ УСЛОВИЕ ЭФФЕКТИВНОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ

Одним из дополнительных важных условий оказалась величина pH конформационного перехода HA, предшествующего слиянию мембра-

ны и проникновению вирусной РНК в цитоплазму хозяйской клетки, вторым – стабильность HA в кислой среде. Известно, что у высокопатогенных вирусов H5N1 величина pH-перехода выше, чем у вирусов человека, и HA устойчив при низких значениях pH. В результате эти вирусы быстро разрушаются в кислой среде верхних дыхательных путей, что резко снижает выброс инфекционного материала при кашле и чихании.

Имаи с соавт. [47] и Линстер с соавт. [48] исследовали вирус H5N1 с мутациями, изменяющими рецепторную специфичность HA. Такой вирус распознавал Sia α 2–6Gal, однако воздушно-капельная передача была незначительная. Введение в такой вирус дополнительных мутаций HA T318I или H103Y, снижающих pH-оптимум конформационного перехода и повышающих стабильность HA, резко повысило эффективность воздушно-капельной передачи у хорьков.

ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО РАЗМНОЖЕНИЯ ВИРУСА ДОЛЖЕН ПОДДЕРЖИВАТЬСЯ БАЛАНС АКТИВНОСТЕЙ ГЕМАГГЛЮТИНИНА И НЕЙРАМИНИДАЗЫ

Помимо рецепторной специфичности и стабильности HA во взаимоотношениях вируса с хозяином большое значение имеет баланс активностей HA и NA. Если сродство вируса к клеточным рецепторам велико, а способность NA разрушать эти рецепторы слабая, то вирус успешно инфицирует клетку в первом цикле, но дочернее потомство вирионов плохо отрывается от родительской клетки, и распространение инфекционного процесса от клетки к клетке затруднено. Такие вирусы бывают низкоурожайными и малоспособными к передаче [49, 50].

Польсон с соавт. изучали баланс функциональных активностей HA и NA вирусов гриппа свиней, ряда вирусов H1N1, циркулирующих после 2009 г., и начальных изолятов пандемий 1918, 1957, 1968 и 2009 гг. Показано, что для всех человеческих вирусов, закрепившихся в дальнейшей эволюции, характерно примерно одинаковое соотношение активностей HA и NA, в то время как для свиных вирусов это соотношение резко сдвинуто. Авторы заключают, что «установление функционального баланса между HA и NA является необходимым условием эффективной трансмиссии между людьми и может быть индикатором пандемического потенциала зоонозного вируса» [51].

Т.к. рецепторная активность HA при переходе к новому хозяину будет изменена, восстано-

ление баланса активностей НА и NA входит в число условий формирования пандемического штамма. Как изменения в НА, так и изменения в NA могут способствовать решению этой «задачи». Поскольку NA значительно более консервативна, чем НА, а поверхностные участки НА, окружающие рецептор-связывающий участок, гипервариабельны, то взаимная подгонка может происходить в два этапа. Усиление или ослабление связывания вируса с клеткой может очень быстро достигаться за счет зарядовых мутаций. В работах Каверина с соавт. приводится много случаев восстановления баланса активностей НА и NA, нарушившегося в реассортантах с низкоактивной нейраминидазой, за счет мутаций на верхушечной части НА, сдвигающей заряд в отрицательную сторону [52–54].

Второй способ восстановления баланса – изменения в NA. Изучение ферментативной активности N2 NA в ходе эволюции в человеческих вирусах H2N2 и H3N2 показало постепенное нарастание способности расщеплять связь Sia α 2–6Gal [55]. NA птичьих вирусов эту связь расщепляют плохо, т.е. у них и НА, и NA настроены на Sia α 2–3Gal-рецепторы. Нейраминидазы самых ранних человеческих вирусов, изолированных во время пандемий 1918 и 2009 гг., также почти неспособны расщеплять Sia α 2–6Gal-связь, в то время как N2 NA вирусов H2N2 и H3N2 приобрела эту способность [51]. Это можно трактовать как адаптацию NA к Sia α 2–6Gal-рецепторной специфичности НА.

**ГЕМАДСОРБИРУЮЩИЙ
ЦЕНТР НЕЙРАМИНИДАЗЫ –
ХАРАКТЕРНАЯ ЧЕРТА ВИРУСОВ ГРИППА
ПТИЦ – УТРАЧИВАЕТСЯ ПРИ ПЕРЕХОДЕ
ВИРУСА К МЛЕКОПИТАЮЩИМ**

Изменение в NA при переходе вируса от птиц к людям может происходить не только за счет мутаций в каталитическом центре. На поверхности каждой из субъединиц NA вирусов птиц помимо каталитического центра находится второй независимый центр, способный связывать сиаловую кислоту (рис. 1) [56]. Он получил название гемадсорбирующего центра, т.к. его наличие было впервые обнаружено благодаря способности NA связываться с эритроцитами. Шесть аминокислот, которые отвечают за взаимодействие с сиаловой кислотой в гемадсорбирующем центре, практически константны у девяти известных в настоящее время антигенных субтипов NA (рис. 2). Наличие гемадсорбирующей активности – это характерное свойство NA вирусов гриппа птиц. У вирусов человека эта активность отсутствует.

Анализ опубликованных аминокислотных последовательностей NA вирусов, изолированных в ходе пандемии 1957 г., показал, что большинство вирусов 1957 и 1958 гг. имели мутации в одной из шести вышеупомянутых аминокислот, т.е. изменения гемадсорбирующего центра начались сразу по возникновении нового пандемического вируса. Каждая из этих мутаций приводила к утрате гемадсорбирующей активности, характерной для их птичьего предшественника [57].

Сравнение гемадсорбирующей активности N1 NA пандемического вируса 1918 г. и NA родственных вирусов птиц также выявило снижение гемадсорбирующей активности у пандемического вируса [57].

Аналогичные результаты были получены и с NA пандемического вируса 2009 г. Этот вирус содержит NA вирусов гриппа свиней, которые берут свое начало от птичьего вируса H1N1, проникшего и адаптировавшегося в популяции свиней около 35 лет назад. NA этих свиных вирусов обеспечивает лучшую элюцию вирусов с эритроцитов, меньшую ингибируемость трахеальными муцинами и более эффективное размножение в клетках трахеобронхиального эпителия человека, чем NA птичьих вирусов и NA «эпидемических» человеческих вирусов [58]. Сравнение пяти вирусов с N1 NA продемонстрировало, что вирусы птиц обладали гемадсорбирующей активностью; ранний «avian-like» вирус свиней тоже обладал ею, однако у современных вирусов свиней гемадсорбирующая активность отсутствует, так же как и у вирусов человека ([57], Д. Улендорф и М.Н. Матросович, неопубликованные данные).

Таким образом, самые ранние изоляты человеческих вирусов всех четырех последних пандемий гриппа утратили гемадсорбирующую активность NA, которой обладали «родительские» птичьих вирусы. По всей вероятности, эти изменения в NA напрямую связаны с адаптацией вируса к другому клеточному рецептору и изменением рецепторной специфичности НА.

**ПАНДЕМИИ ГРИППА
В ПРОШЛОМ И БУДУЩЕМ**

Ретроспективный анализ заболеваемости и образцов человеческих сывороток позволяет выявить пандемии гриппа в далеком прошлом: в 1830 г. – H1N1, 1847 г. – H1N8, 1889 г. – H3N8 и 1900 г. – H1N8 [59]. Регулярная повторяемость в течение двух веков не оставляет надежды на то, что в будущем пандемий не будет. Все попытки предсказать, какой же вирус вызовет следую-

шую пандемию, до сих пор были безуспешны. «Кандидатами» являлись высокопатогенные вирусы кур H5N1 и H7 и низкопатогенные вирусы H9N2, поскольку они заражали людей эпизодически. Вирусы свиней тоже эпизодически заражали людей, однако пандемия 2009 г. была совершенно неожиданной. В рамках подготовки к возможному будущим пандемиям разрабатываются новые типы вакцин, более универсальные, чем современные, и новые лекарства от гриппа. Вошли в практику новые препараты, являющиеся ингибиторами нейраминидазы (лекарства занамивир и озелтамивир), но тем временем стали совершенно неэффективны старые препараты – амантадин и римантадин – ингибиторы белка M2, т.к. практически все современные вирусы гриппа приобрели к ним устойчивость. Интерес представляет попытка разработки лекарства, являющегося ингибитором связывания вируса с клеткой [60]. Строгая нацеленность всех человеческих вирусов гриппа на одну и ту же рецепторную детерминанту (Sia α 2–6Gal1–4GlcNAc) дает уверенность, что и будущий пандемический вирус будет связываться с этой же группировкой. С другой стороны, идентичность клеточного рецептора и потенциального ингибитора не оставляет для вируса возможности

снижать сродство к ингибитору, не снижая способности связываться с клеткой. Наличие подобного универсального препарата могло бы смягчить последствия возможной новой пандемии гриппа.

Итак, можно сказать, что для возникновения человеческих пандемических вирусов из их птичьих предшественников необходимы: 1) перенастройка HA на распознавание 2–6-сиало-содержащих рецепторов в верхних дыхательных путях человека и 2) изменение ферментативной активности NA, необходимое для поддержания функционального баланса с HA. Эти изменения требуют, как минимум, 1–2 мутаций в консервативных участках рецепторного сайта HA и как минимум одной – в гемадсорбирующем центре NA. Кроме того, несколько мутаций в HA, по видимому, необходимы для повышения эффективности воздушно-капельной передачи от человека человеку.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 14-04-00547-а), The Deutsche Forschungsgemeinschaft (грант SFB1021) и The European Union 7th Framework Programme 278433 PREDEMICS.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Webster, R.G., Bean, W.J., Gorman, O.T., Chambers, T.M., and Kawaoka, Y. (1992) Evolution and ecology of influenza A viruses, *Microbiol. Rev.*, **56**, 152–179.
- Taubenberger, J.K., Reid, A.H., Krafft, A.E., Bijwaard, K.E., and Fanning, T.G. (1997) Initial genetic characterization of the 1918 «Spanish» influenza virus, *Science*, **275**, 1793–1796.
- Tumpey, T.M., Basler, C.F., Aguilar, P.V., Zeng, H., Solorzano, A., Swayne, D.E., Cox, N.J., Katz, J.M., Taubenberger, J.K., Palese, P., and Garcia-Sastre, A. (2005) Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus, *Science*, **310**, 77–80.
- Cox, N.J., and Subbarao, K. (2000) Global epidemiology of influenza: past and present, *Annu. Rev. Med.*, **51**, 407–421.
- Matrosovich, M.N., Matrosovich, T.Y., Gray, T., Roberts, N.A., and Klenk, H.D. (2004) Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium, *J. Virol.*, **78**, 12665–12667.
- Paulson, J.C. (1985) Interactions of animal viruses with cell surface receptors, in *The Receptors* (Conn, M., ed.), Academic Press, Orlando, **2**, pp. 131–219.
- Varki, A. (1997) Sialic acids as ligands in recognition phenomena, *FASEB J.*, **11**, 248–255.
- Rogers, G.N., and D'Souza, B.L. (1989) Receptor-binding properties of human and animal H1 influenza virus isolates, *Virology*, **173**, 317–322.
- Connor, R.J., Kawaoka, Y., Webster, R.G., and Paulson, J.C. (1994) Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates, *Virology*, **205**, 17–23.
- Matrosovich, M.N., Gambaryan, A.S., Teneberg, S., Piskarev, V.E., Yamnikova, S.S., Lvov, D.K., Robertson, J.S., and Karlsson, K.A., (1997) Avian influenza A viruses differ from human viruses by recognition of sialyloligosaccharides and gangliosides and by a higher conservation of the HA receptor-binding site, *Virology*, **233**, 224–234.
- Gambaryan, A.S., Tuzikov, A.B., Piskarev, V.E., Yamnikova, S.S., Lvov, D.K., Robertson, J.S., Bovin, N.V., and Matrosovich, M.N. (1997) Specification of receptor-binding phenotypes of influenza virus isolates from different hosts using synthetic sialylglycopolymers: non-egg-adapted human H1 and H3 influenza A and influenza B viruses share a common high binding affinity for 6'-sialyl(N-acetyllactosamine), *Virology*, **232**, 345–350.
- Matrosovich, M., Tuzikov, A., Bovin, N., Gambaryan, A., Klimov, A., Castrucci, M.R., Donatelli, I., and Kawaoka, Y. (2000) Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals, *J. Virol.*, **74**, 8502–8512.
- Baum, L.G., and Paulson, J.C. (1990) Sialyloligosaccharides of the respiratory epithelium in the selection of human influenza virus receptor specificity, *Acta Histochem. Suppl.*, **40**, 35–38.
- Couceiro, J.N., Paulson, J.C., and Baum, L.G. (1993) Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium; the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity, *Virus Res.*, **29**, 155–165.
- Subbarao, K., Klimov, A., Katz, J., Regnery, H., Lim, W., Hall, H., Perdue, M., Swayne, D., Bender, C., Huang, J.,

- Hemphill, M., Rowe, T., Shaw, M., Xu, X.Y., Fukuda, K., and Cox, N. (1998) Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness, *Science*, **279**, 393–396.
16. Claas, E.C., Osterhaus, A.D., Van Beek, R., Jong, J.C., Rimmelzwaan, G.F., Senne, D.A., Krauss, S., Shortridge, K.F., and Webster, R.G. (1998) Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus, *Lancet*, **351**, 472–477.
 17. Matrosovich, M.N., Zhou, N., Kawaoka, Y., and Webster, R. (1999) The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties, *J. Virol.*, **73**, 1146–1155.
 18. Matrosovich, M.N., Matrosovich, T.Y., Gray, T., Roberts, N.A., and Klenk, H.D. (2004) Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 4620–4624.
 19. Thompson, C.I., Barclay, W.S., Zambon, M.C., and Pickles, R.J. (2006) Infection of human airway epithelium by human and avian strains of influenza A virus, *J. Virol.*, **80**, 8060–8068.
 20. Kogure, T., Suzuki, T., Takahashi, T., Miyamoto, D., Hidari, K.I., Guo, C.T., Ito, T., Kawaoka, Y., and Suzuki, Y. (2006) Human trachea primary epithelial cells express both sialyl(alpha2-3)Gal receptor for human parainfluenza virus type 1 and avian influenza viruses, and sialyl(alpha2-6)Gal receptor for human influenza viruses, *Glycoconj. J.*, **23**, 101–106.
 21. Maines, T.R., Chen, L.M., Matsuoka, Y., Chen, H., Rowe, T., Ortin, J., Falcon, A., Hien, N.T., Mai, L.Q., Sedyaningsih, E.R., Harun, S., Tumpey, T.M., Donis, R.O., Cox, N.J., Subbarao, K., and Katz, J.M. (2006) Lack of transmission of H5N1 avian-human reassortant influenza viruses in a ferret model, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 12121–12126.
 22. Shinya, K., and Kawaoka, Y. (2006) Influenza virus receptors in the human airway, *Uirusu*, **56**, 85–89.
 23. Uiprasertkul, M., Puthavathana, P., Sangsriwut, K., Pooruk, P., Srisook, K., Peiris, M., Nicholls, J.M., Choekhaibulkit, K., Vanprapar, N., and Auewarakul, P. (2005) Influenza A H5N1 replication sites in humans, *Emerg. Infect. Diseases*, **11**, 1036–1041.
 24. Gu, J., Xie, Z., Gao, Z., Liu, J., Korteweg, C., Ye, J., Lau, L.T., Lu, J., Gao, Z., Zhang, B., McNutt, M.A., Lu, M., Anderson, V.M., Gong, E., Yu, A.C., and Lipkin, W.I. (2007) H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study, *Lancet*, **370**, 1137–1145.
 25. Nicholls, J.M., Chan, M.C., Chan, W.Y., Wong, H.K., Cheung, C.Y., Kwong, D.L., Wong, M.P., Chui, W.H., Poon, L.L., Tsao, S.W., Guan, Y., and Peiris, J.S. (2007) Tropism of avian influenza A (H5N1) in the upper and lower respiratory tract, *Nature Med.*, **13**, 147–149.
 26. Riel, D., Munster, V.J., Wit, E., Rimmelzwaan, G.F., Fouchier, R.A., Osterhaus, A.D., and Kuiken, T. (2006) H5N1 virus attachment to lower respiratory tract, *Science*, **312**, 399.
 27. Skehel, J.J., and Wiley, D.C. (2000) Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin, *Annu. Rev. Biochem.*, **69**, 531–569.
 28. Ha, Y., Stevens, D.I., Skehel, J.J., and Wiley, D.C. (2001) X-ray structures of H5 avian and H9 swine hemagglutinins bound to avian and human receptor analogs, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 11181–11186.
 29. Ha, Y., Stevens, D.J., Skehel, J.J., and Wiley, D.C. (2003) X-ray structure of the hemagglutinin of a potential H3 avian progenitor of the 1968 Hong Kong pandemic influenza virus, *Virology*, **309**, 209–218.
 30. Gamblin, S.J., Haire, L.F., Russell, R.J., Stevens, D.J., Xiao, B., Ha, Y., Vasisht, N., Steinhauer, D.A., Daniels, R.S., Elliot, A., Wiley, D.C., and Skehel, J.J. (2004) The structure and receptor binding properties of the 1918 influenza hemagglutinin, *Science*, **303**, 1838–1842.
 31. Russell, R.J., Gamblin, S.J., Haire, L.F., Stevens, D.J., Xiao, B., Ha, Y., and Skehel, J.J. (2004) H1 and H7 influenza haemagglutinin structures extend a structural classification of haemagglutinin subtypes, *Virology*, **325**, 287–296.
 32. Russell, R.J., Stevens, D.J., Haire, L.F., Gamblin, S.J., and Skehel, J.J. (2006) Avian and human receptor binding by hemagglutinins of influenza A viruses, *Glycoconj. J.*, **23**, 85–92.
 33. Bateman, A.C., Busch, M.G., Karasin, A.I., Bovin, N., and Olsen, C.W. (2008) Amino acid 226 in the hemagglutinin of H4N6 influenza virus determines binding affinity for alpha2,6-linked sialic acid and infectivity levels in primary swine and human respiratory epithelial cells, *J. Virol.*, **82**, 8204–8209.
 34. Reid, A.H., Fanning, T.G., Hultin, J.V., and Taubenberger, J.K. (1999) Origin and evolution of the 1918 «Spanish» influenza virus hemagglutinin gene, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 1651–1656.
 35. Glaser, L., Stevens, J., Zamarin, D., Wilson, I.A., Garcia-Sastre, A., Tumpey, T.M., Basler, C.F., Taubenberger, J.K., and Palese, P. (2005) A single amino acid substitution in 1918 influenza virus hemagglutinin changes receptor binding specificity, *J. Virol.*, **79**, 11533–11536.
 36. Stevens, J., Blixt, O., Glaser, L., Taubenberger, J.K., Palese, P., Paulson, J.C., and Wilson, I.A. (2006) Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities, *J. Mol. Biol.*, **355**, 1143–1155.
 37. Matrosovich, M., Krauss, S., and Webster, R. (2001) H9N2 influenza A viruses from poultry in Asia have human-virus-like receptor specificity, *Virology*, **281**, 156–162.
 38. Olsen, C.W., Carey, S., Hinshaw, L., and Karasin, A.I. (2000) Virologic and serologic surveillance for human, swine and avian influenza virus infections among pigs in the north-central United States, *Arch. Virol.*, **145**, 1399–1419.
 39. Liu, J., Okazaki, K., Ozaki, H., Sakoda, Y., Wu, Q., Chen, F., and Kida, H. (2003) H9N2 influenza viruses prevalent in poultry in China are phylogenetically distinct from A/quail/Hong Kong/G1/97 presumed to be the donor of the internal protein genes of the H5N1 Hong Kong/97 virus, *Avian Pathol.*, **32**, 551–560.
 40. Gambaryan, A., Tuzikov, A., Pazyrynina, G., Bovin, N., Balish, A., and Klimov, A. (2006) Evolution of the receptor binding phenotype of influenza A (H5) viruses, *Virology*, **344**, 432–438.
 41. Shinya, K., Hatta, M., Yamada, S., Takada, A., Watanabe, S., Halfmann, P., Horimoto, T., Neumann, G., Kim, J.H., Lim, W., Guan, Y., Peiris, M., Kiso, M., Suzuki, T., Suzuki, Y., and Kawaoka, Y. (2005) Characterization of a human H5N1 influenza A virus isolated in 2003, *J. Virol.*, **79**, 9926–9932.
 42. Stevens, J., Blixt, O., Tumpey, T.M., Taubenberger, J.K., Paulson, J.C., and Wilson, I.A. (2006) Structure and receptor specificity of the hemagglutinin from an H5N1 influenza virus, *Science*, **312**, 404–410.
 43. Yamada, S., Suzuki, Y., Suzuki, T., Le, M.Q., Nidom, C.A., Sakai-Tagawa, Y., Muramoto, Y., Ito, M., Kiso, M., Horimoto, T., Shinya, K., Sawada, T., Kiso, M., Usui, T., Murata, T., Lin, Y., Hay, A., Haire, L.F., Stevens, D.J., Russell, R.J., Gamblin, S.J., Skehel, J.J., and Kawaoka, Y. (2006) Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human type receptors, *Nature*, **444**, 378–382.
 44. Crusat, M., Liu, J., Palma, A.S., Childs, R.A., Liu, Y., Wharton, S.A., Lin, Y.P., Coombs, P.J., Martin, S.R., Matrosovich, M., Chen, Z., Stevens, D.J., Hien, V.M.,

- Thanh, T.T., Nhu, le N.T., Nguyet, L.A., Ha, do Q., van Doorn, H.R., Hien, T.T., Conradt, H.S., Kiso, M., Gamblin, S.J., Chai, W., Skehel, J.J., Hay, A.J., Farrar, J., de Jong, M.D., and Feizi, T. (2013) Changes in the hemagglutinin of H5N1 viruses during human infection – influence on receptor binding, *Virology*, **447**, 326–327.
45. Lu, X., Shi, Y., Zhang, W., Zhang, Y., Qi, J., and Gao, G.F. (2013) Structure and receptor-binding properties of an airborne transmissible avian influenza A virus hemagglutinin H5 (VN1203mut), *Protein Cell*, **4**, 502–511.
 46. Xiong, X., Coombs, P.J., Martin, S.R., Liu, J., Xiao, H., McCauley, J.W., Locher, K., Walker, P.A., Collins, P.J., Kawaoka, Y., Skehel, J.J., and Gamblin, S.J. (2013) Receptor binding by a ferret-transmissible H5 avian influenza virus, *Nature*, **497**, 392–396.
 47. Imai, M., Watanabe, T., Hatta, M., Das, S.C., Ozawa, M., Shinya, K., Zhong, G., Hanson, A., Katsura, H., Watanabe, S., Li, C., Kawakami, E., Yamada, S., Kiso, M., Suzuki, Y., Maher, E.A., Neumann, G., and Kawaoka, Y. (2012) Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets, *Nature*, **486**, 420–428.
 48. Linster, M., van Boheemen, S., de Graaf, M., Schrauwen, E.J., Lexmond, P., Manz, B., Bestebroer, T.M., Baumann, J., van Riel, D., Rimmelzwaan, G.F., Osterhaus, A.D., Matrosovich, M., Fouchier, R.A., and Herfst, S. (2014) Identification, characterization, and natural selection of mutations driving airborne transmission of A/H5N1 virus, *Cell*, **157**, 329–339.
 49. Mitnaul, L.J., Matrosovich, M.N., Castrucci, M.R., Tuzikov, A.B., Bovin, N.V., Kobasa, D., and Kawaoka, Y. (2000) Balanced hemagglutinin and neuraminidase activities are critical for efficient replication of influenza A virus, *J. Virol.*, **74**, 6015–6020.
 50. Wagner, R., Matrosovich, M.N., and Klenk, H.D. (2002) Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections, *Rev. Med. Virol.*, **12**, 159–166.
 51. Xu, R., Zhu, X., McBride, R., Nycholat, C.M., Yu, W., Paulson, J.C., and Wilson, I.A. (2012) Functional balance of the hemagglutinin and neuraminidase activities accompanies the emergence of the 2009 H1N1 influenza pandemic, *J. Virol.*, **86**, 9221–9232.
 52. Kaverin, N.V., Matrosovich, M.N., Gambaryan, A.S., Rudneva, I.A., Shilov, A.A., Varich, N.L., Makarova, N.V., Kropotkina, E.A., and Sinitsin, B.V. (2000) Intergenic HA-NA interactions in influenza A virus: postreassortment substitutions of charged amino acid in the hemagglutinin of different subtypes, *Virus Res.*, **66**, 123–129.
 53. Kaverin, N. (2010) Postreassortment amino acid substitutions in influenza A viruses, *Future Microbiol.*, **5**, 705–715.
 54. Rudneva, I.A., Timofeeva, T.A., Shilov, A.A., Kochergin-Nikitsky, K.S., Varich, N.L., Ilyushina, N.A., Gambaryan, A.S., Krylov, P.S., and Kaverin, N.V. (2007) Effect of gene constellation and postreassortment amino acid change on the phenotypic features of H5 influenza virus reassortants, *Arch. Virol.*, **152**, 1139–1145.
 55. Baum, L.G., and Paulson, J.C. (1991) The N2 neuraminidase of human influenza virus has acquired a substrate specificity complementary to the hemagglutinin receptor specificity, *Virology*, **180**, 10–15.
 56. Air, G.M. (2012) Influenza neuraminidase, *Influenza Other Respir. Viruses*, **6**, 245–256.
 57. Uhlenhorff, J., Matrosovich, T., Klenk, H.-D., and Matrosovich, M. (2009) Functional significance of the hemadsorption activity of influenza virus neuraminidase and its alteration in pandemic viruses, *Arch. Virol.*, **154**, 945–957.
 58. Gerlach, T., Kehling, L., Uhlenhorff, J., Laukemper, V., Matrosovich, T., Czudai-Matwich, V., Schwalm, F., Klenk, H.D., and Matrosovich, M. (2012) Characterization of the neuraminidase of the H1N1/09 pandemic influenza virus, *Vaccine*, **30**, 7348–7352.
 59. Worobey, M., Han, G.Z., and Rambaut, A. (2014) Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 8107–8112.
 60. Bovin, N.V., Tuzikov, A.B., Chinarev, A.A., and Gambaryan, A.S. (2004) Multimeric glycotherapeutics: new paradigm, *Glycoconj. J.*, **21**, 471–478.

WHAT ADAPTIVE CHANGES IN HEMAGGLUTININ AND NEURAMINIDASE ARE REQUIRED FOR EMERGENCE OF PANDEMIC INFLUENZA VIRUSES FROM THEIR AVIAN PRECURSORS?

A. S. Gambaryan^{1*}, M. N. Matrosovich²

¹ M. P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalites, poselok Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskogo shosse, Moscow 142782, Russia; fax: +7(495)841-9330, E-mail: al.gambaryan@gmail.com

² Institute of Virology, Philipps University, Hans-Meerwein-Str. 2, Marburg 35043, Germany; fax: 06421-28 68962

Received January 20, 2015

Revision received March 13, 2015

Wild ducks are the primary natural hosts for a large variety of influenza A viruses. Occasionally viruses are transmitted from this reservoir to other species and may then cause outbreaks in domestic poultry, pigs, horses, or give rise to human influenza pandemics. The interactions between the virus and cellular receptors determine virus host-range and tissue tropism. Here we give an overview of current knowledge of the interactions of influenza virus with cellular receptors at the molecular level, the role of virus receptor specificity in interspecies transmission, and discusses the parameters of the virus that make it able to lead to a new pandemic.

Key words: influenza virus, receptor specificity, pandemic