ОБЗОРЫ | БОЛЕЗНИ ВОДНЫХ ЖИВОТНЫХ REVIEWS | AQUATIC ANIMAL DISEASES

УДК 619:591.524.1:619:578:619:616-092 DOI: 10.29326/2304-196X-2020-2-33-115-121

Нидовирусы, ассоциированные с водными животными

Л. П. Бучацкий¹, В. В. Макаров²

- 1 Институт рыбного хозяйства Национальной академии аграрных наук, Киев, Украина
- ² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия
- 1 e-mail: iridolpb@gmail.com
- ² ORCID 0000-0002-8464-6380, e-mail: vvm-39@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Нидовирусы в отношении их многочисленности, филогенеза, систематики, видовой идентификации, генетических связей внутри таксона, прогрессивной изменчивости являются наиболее сложной группировкой среди прочих вирусов. Как и другие вирусы с односпиральной РНК, нидовирусы обладают сравнительно высокой способностью к мутациям и рекомбинациям, что позволяет им быстро адаптироваться к новым хозяевам и новым экологическим нишам. Хотя бо́льшая часть известных представителей нидовирусов ассоциирована с наземными хозяевами, в последнее время появляется все больше сведений о нидовирусах, изолированных из водных организмов. В обзоре анализируется современная информация о представителях отряда Nidovirales, ассоциированных с водными животными. Согласно современной классификации вирусов все они входят в состав восьми семейств. Наиболее изученными среди них являются члены семейств Coronaviridae, Tobaniviridae и Roniviridae. Представители остальных семейств нидовирусов водных животных были выявлены методом углубленного секвенирования (метагеномики), но их влияние на организм хозяев пока изучено недостаточно. Приведены данные по распространению нидовирусов среди водных животных в различных водных системах мира, описаны клинические признаки заболевания, дана краткая характеристика нидовирусов и их геномов. Предполагается возможная роль нидовирусов водных животных, как наиболее древних представителей животного мира, в эволюции нидовирусов наземных животных. Поэтому нидовирусы водных животных могут иметь большое значение для установления новых, неизвестных науке природных резервуаров, межвидового их переноса между морскими, пресноводными и наземными хозяевами.

Ключевые слова: нидовирусы, коронавирусы, тобанивирусы, ронивирусы, распространение, патогенез.

Для цитирования: Бучацкий Л. П., Макаров В. В. Нидовирусы, ассоциированные с водными животными. *Ветеринария сегодня*. 2020; 2 (33): 115—121. DOI: 10.29326/2304-196X-2020-2-33-115-121.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Бучацкий Леонид Петрович, доктор биологических наук, профессор, Институт рыбного хозяйства Национальной академии аграрных наук, 03164, Украина, Киев-164, ул. Обуховская, 135, e-mail: iridolpb@qmail.com.

UDC 619:591.524.1:619:578:619:616-092

Nidoviruses associated with aquatic animals

L. P. Buchatsky¹, V. V. Makarov²

- ¹ Institute of Fisheries of the National Academy of Agrarian Sciences (NAAS), Kyiv, Ukraine
- $^{\rm 2}$ People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
- ¹ e-mail: iridolpb@gmail.com
- ² ORCID 0000-0002-8464-6380, e-mail: vvm-39@mail.ru

SUMMARY

Nidoviruses comprise the most complex grouping among other viruses with respect to their multiplicity, phylogeny, systematics, species identification, genetic relationships within a taxon, progressive variability. Like other single-stranded RNA viruses, nidoviruses have a relatively high ability to mutate and recombine, which allows them to quickly adapt to new hosts and new ecological niches. Although most of the known representatives of nidoviruses are associated with terrestrial hosts, more and more data has recently appeared on nidoviruses recovered from aquatic organisms. This review is the analysis of current data on the representatives of the order *Nidovirales* associated with aquatic animals. They are all included in the eight families based on the current classification of viruses. The most studied among them are members of the families *Coronaviridae*, *Tobaniviridae* and *Roniviridae*. Representatives of the other families of aquatic animal nidoviruses were identified using metagenomic deep sequencing (metagenomics), but their effect on the host organism has not yet been adequately studied. Data on the distribution of nidoviruses among aquatic animals in different global aquatic systems are presented, clinical signs of the disease are described, a brief description of nidoviruses and their genomes is given. Nidoviruses of aquatic animals as the earliest members of the animal kingdom are supposed to have played a possible role in the evolution of terrestrial animal nidoviruses. Therefore, aquatic animal nidoviruses could play a significant role in the formation of new natural reservoirs unknown to science, as well as in their interspecies transfer between marine, freshwater and terrestrial hosts.

Key words: nidoviruses, coronaviruses, tobaniviruses, roniviruses, spread, pathogenesis.

For citation: Buchatsky L. P., Makarov V. V. Nidoviruses associated with aquatic animals. Veterinary Science Today. 2020; 2 (33): 115–121. DOI: 10.29326/2304-196X-2020-2-33-115-121.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Leonid P. Buchatsky, Doctor of Science (Biology), Professor, Institute of Fisheries of the National Academy of Agrarian Sciences, 03164, Ukraine, Kyiv-164, Obukhovskaya str., 135, e-mail: iridolpb@gmail.com.

Нидовирусы (Nidovirales) – отряд оболочечных вирусов, содержащих односегментную линейную одноцепочечную РНК позитивной полярности – (+)РНК. Среди прочих вирусов это наиболее сложная группировка в отношении их многочисленности, филогенеза, систематики, видовой идентификации, генетических связей внутри таксона, прогрессивной изменчивости. Как облигатные паразиты нидовирусы формируют паразитарные системы с резервуарными хозяевами всех значимых в ветеринарном и медицинском отношении категорий – продуктивных и мелких домашних животных, человека, синантропов, грызунов, рукокрылых, диких животных, птиц, рыб.

Спектр патогенности нидовирусов и их эпидемиологической значимости распространяется от достаточно сбалансированных отношений взаимной толерантности с паразитосистемным хозяином, когда они остаются «сиротскими», не вызывая специфической патологии, до тяжелых, летальных, нозологически определенных эпидемических инфекций типа трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV), инфекционного перитонита кошек (FIPV), зимней диареи коров, инфекционного

Таблица Нидовирусы, ассоциированные с водными организмами

Table
Nidoviruses associated with aquatic organisms

Семейство	Род	Вид	Хозяин
Coronaviridae	Alphacoronavirus	Harbor seal coronavirus (HSCoV)	Тюлень
	Gammacoronavirus	Beluga whale coronavirus (SW1) Bottlenose dolphin coronavirus (BdCoV)	Белуха Дельфин
	Alphaletovirus	Microhyla alphaletovirus 1 (MLeV)	Лягушка*
Tobaniviridae	Bafinivirus	White bream virus (WBV) Fathead minnow nidovirus (FHMNV)	Белый лещ Гольян
	Oncotshavirus	1. Chinook salmon nidovirus (CSBV) 2. Crucian carp nidovirus (CCNV)	Чавыча Карась
Roniviridae	Okavirus	1. Gill-associated virus (GAV) 2. Yellow head virus (YHV) 3. Palaemon nidovirus (PAN)	Креветка Креветка Краб-плавунец
Euroniviridae	Charybnivirus	1. Charybnivirus (CharNV) 2. Decronivirus (DecNV)	Краб Креветка
	Paguronivirus	Paguronivirus (PagRV)	Рак-отшельник
Mononiviridae	Alphamononivirus	Planidovirus 1 (PSCNV)	Планария
Mesoniviridae	Alphamesonivirus	Alphamesonivirus 1 (NDiV)	Комары*
Abyssoviridae	Alphaabyssovirus	Aplysia abyssovirus 1 (AAbV)	Моллюск
Medioniviridae	Bolenivirus	Botrylloides leachi virus	Туникаты

^{*} Животные, обитающие в водной среде лишь на личиночной стадии.

бронхита кур, тяжелого острого и ближневосточного респираторных синдромов через ряд промежуточных явлений клинического и эпидемического уровней. В числе последних заслуживает серьезного внимания вероятность развития факторной, условно-зависимой патологии в виде пневмоэнтеритов, возникающей при стрессовых воздействиях на организм хозяина со снижением резистентности последнего, провоцирующей нарушение паразитосистемного баланса, превращающей хозяина-носителя в активный источник инфекции (заражения) [1, 2].

Хотя бо́льшая часть известных представителей нидовирусов ассоциирована с наземными хозяевами, в последнее время появляется все больше сведений о нидовирусах, изолированных из водных организмов. Некоторые нидовирусы водных животных были выявлены методом углубленного секвенирования (метагеномики) недавно, и их влияние на организм хозяев изучено недостаточно. В этой связи нидовирусы водных животных, как наиболее древних представителей животного мира, могут иметь важное значение для установления новых, неизвестных науке природных резервуаров, межвидового их переноса между морскими, пресноводными и наземными хозяевами.

Согласно современной классификации вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2019) все ассоциированные с водными организмами нидовирусы входят в состав восьми семейств (таблица). Наиболее изученными среди них являются члены семейств Coronaviridae, Tobaniviridae и Roniviridae. Представители остальных семейств нидовирусов водных животных исследованы недостаточно.

Коронавирус тюленей впервые обнаружен в США в 1987 г. у трех особей обыкновенного тюленя (Рһоса vitulina), обитающих в морском аквапарке штата Флорида [3]. У одного из них был выявлен лейкоцитоз, сопровождавшийся обезвоживанием и гиперхлоремией, а два тюленя умерли без проявлений каких-либо клинических признаков. На вскрытии у всех трех особей были выявлены интенсивные бронхоальвеолярные геморрагии с выраженным диффузным застоем в легких. Селезенка, висцеральные и периферические лимфоузлы характеризовались лимфоидным истощением. Методом люминесценции с применением антисывороток к различным коронавирусам было показано, что положительная реакция наблюдалась только с антисыворотками к альфакоронавирусам (TGEV, FIPV, CCoV – коронавирусный энтерит собак) и отсутствовала в случае применения антисыворотки к бетакоронавирусу крупного рогатого скота (BCoV). На этом основании было принято решение отнести данный вирус (HSCoV) к роду Alphacoronavirus. Частичная последовательность нуклеотидов коронавируса морских котиков находится в GenBank (NCBI) под номером FJ766501 (https://www. ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/FJ766501.1/).

В июне 2000 г. на центральном побережье Калифорнии среди стада отдыхающих тихоокеанских

^{*} Animals living in the aquatic environment only at the larval stage.

тюленей (*Phoca vitulina richardsii*) обнаружили мертвыми 21 особь (рис. 1) [4].

Из патологического материала от погибших тюленей было изолировано три различных вируса. У пяти животных с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) был выделен коронавирус. При биопсии у погибших тюленей были выявлены застои в легких и обширные геморрагии.

Коронавирус белухи (Delphinapterus leucas), представителя семейства нарваловых, отряда китообразных, обитающей во всех прибрежных водах морей Арктического бассейна, а также Белого, Берингова, Охотского, иногда Балтийского морей, впервые выявлен в США в 2008 г. и назван SW1 [5]. Родившийся в неволе самец белухи умер от печеночной недостаточности после острой генерализованной болезни легких. Гистологическими исследованиями в печени были установлены многочисленные красно-желтые некрозы (рис. 2).

При электронной микроскопии в инфицированных тканях обнаружены сферические вирусные частицы диаметром 60–80 нм. Попытки культивировать изолят вируса в перевиваемых культурах клеток были безуспешными. Геном вируса содержит 31700 нуклеотидов и кодирует неструктурные (ORF1 и ORF1b) и структурные (ORF2, ORF3, ORF4 и ORF11) белки. Нуклеотидная последовательность SW1 была депонирована в GenBank (NCBI) под номером EU111742. В 2008 г. при изучении последовательности аминокислот родства с известными коронавирусами выявлено не было. В настоящее время установлено его близкое родство с коронавирусом афалины [6].

Коронавирус афалины, или бутылконосого дельфина (*Tursiops truncatus*), обитающего в умеренных и теплых водах Мирового океана, а также в Средиземном, Балтийском и Черном морях, выявлен китайскими исследователями в 2014 г. [6]. Вирус получил название ВdCoV. При изучении полной последовательности генома установлено, что он близок к коронавирусу белухи (SW1) и принадлежит вместе с ним к гаммакоронавирусам.

Геном BdCoV содержит 32 000 нуклеотидов и в 2014 г. являлся самим большим среди всех известных коронавирусов. Большие размеры его генома связаны с многократным повторением одной из открытых рамок считывания (NS5a, NS5b, NS5c, NS6, NS7, NS8, NS9, NS10), находящейся между генами М и N. Основное различие между двумя вышеуказанными коронавирусами заключается в генах, кодирующих белки шипов (S) [6].

Коронавирус лягушки (MLeV) выявлен с помощью метагеномного анализа общего пула внутриклеточной РНК карликовой лягушки *Microhyla fissipes* [7]. Эта лягушка размером до 3–4 см широко распространена во многих странах Юго-Восточной Азии. Геном вируса содержит 22 304 нуклеотида, последовательность нуклеотидов представлена в GenBank под номером GECV01031551. В процессе метаморфоза лягушек количество вирусных транскриптов уменьшается в 7–14 раз, у взрослых лягушек они вовсе не выявляются [7].

Бафинивирусы карповых рыб выделены в отдельный род (*Bafinivirus*), который входит в состав семейства *Tobaniviridae*. Название рода составлено из первых двух букв английских слов **ba**cilla, **fi**sh и **ni**dovirus и обусловлено тем, что вирус имеет форму бациллы (рис. 3).

Первый бафинивирус рыб изолирован немецкими ихтиопатологами от белого амура (Ctenopharyngodon idella) в 1987 г. [8]. Белый амур интродуцирован



Puc. 1. Тихоокеанские тюлени (Phoca vitulina richardsii) на побережье Центральной Калифорнии

Fig. 1. Pacific seals (Phoca vitulina richardsii) on the Central California coast (https://specials-images.forbesimg.com/imageserve/1170425445/960x0.jpg?fit=scale)

во многие страны и сейчас занимает первое место в мире по объемам товарного выращивания. Вирус белого амура был выявлен у внешне здоровых особей из Венгрии в процессе трансграничного ветеринарного контроля. Вирусный изолят хорошо размножался в перевиваемых клетках, полученных из плавников золотой рыбки Carassius auratus (CAR), в лейкоцитах карпа Cyprinus carpio (CLC), в каудальных стволовых клетках толстоголового гольяна Pimephales promelas (FHM) при температурах 15-25 °C. Инфицированные клетки со временем слипались между собой, затем происходил лизис. Электронно-микроскопическими исследованиями пораженных клеток было установлено, что вирусные частицы имеют форму бациллы длиной 170-220 нм, диаметром 50-55 нм. С помощью окраски клеток раствором оранжевого акридина было показано, что вирус содержит однонитчатую РНК. Вирус инактивируется хлороформом и в кислых средах (pH 3,0), а также при температуре 56 °C.

Через год подобный вирус был выявлен в Японии во время вспышки острой инфекции обыкновенного карпа (*Cyprinus carpio*). У пораженных особей наблюдалась эритема в области брюшка и некрозы в печени и почках. Передача вируса молоди карпа осуществлялась через воду при температуре 20 °С. В этой же стране бафинивирус был описан у цветного карпа (*C. carpio haematopterus*) при изучении заболевания под названием «ана-аки-био» [9]. Поражения у карпа наблюдались в висцеральных органах, вирусные частицы выявляли в гематопоэтических тканях и селезенке. В инфицированных клетках папилломатозной эпителиомы карповых рыб (EPC) вирус вызывает кариопикноз и происходит формирование внутриклеточных вакуолей.

Бафинивирус белого леща, или густеры (Blicca bjoerkna L.), широко распространенного в бассейнах Балтийского, Черного и Каспийского морей, в странах Европы и Закавказья, впервые изолирован в Германии при исследовании здоровья рыб из естественной среды [10]. В англоязычной литературе вирус обозначен как WBV. Вирус не вызывает видимых патологических изменений в организме белого леща, его действие проявляется лишь в перевиваемых культурах клеток рыб.



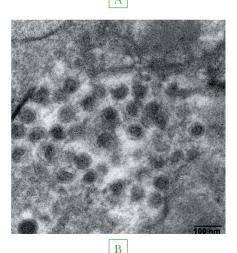


Рис. 2. А. Некрозы в печени белухи, пораженной коронавирусом SW1. В. Скопления сферических вирусных частиц в инфицированных тканях [5]

Fig. 2. A. Necrosis areas in the liver of the beluga whale affected by SW1 coronavirus.

B. The aggregates of spherical viral particles in infected tissues [5] (https://jvi.asm.org/content/jvi/82/10/5084/F1.large.jpq)

Вирусные частицы WBV имеют типичную для бафинивирусов форму бациллы длиной 130–160 нм и диаметром 37–45 нм. Вирион покрыт липидной оболочкой, на которой расположены отростки высотой 25 нм. Полиаденилированная PHK WBV имеет пять генов, кодирующих открытые рамки считывания: ORF1a, ORF1b, ORF 2, ORF 3 и ORF 4. Ген ORF1a/1b кодирует полипротеины pp1a и pp1ab, содержащие протеиназу, полимеразу и другие ферменты репликации, общие для всех нидовирусов, а ORF2, ORF3 и ORF4 – гликопротеин отростков (S), мембранный (M) и нуклеокапсидный (N) белки соответственно [11].

Бафинивирус толстоголового гольяна (*Pimephales promelas*) выявлен в США в 1997 г. [12]. Голья́ны (*Phoxinus*) – род мелких, размером не более 20 см, пресноводных рыб семейства карповых. Вирус получил название *Fathead minnow virus* (FHMNV). Он размножается в перевиваемых клетках ЕРС, FHM и RTG (из гонад радужной форели) при температурах от 15 до 25 °С. В клетках, инфицированных FHMNV, происходит образование синтициев.

Заболевание толстоголового гольяна проявляется в поведенческих изменениях, характеризующихся тем, что рыбы сначала беспорядочно плавают по кругу, а затем становятся вялыми и опускаются на дно аквариума либо зависают у поверхности воды с направленной вверх головой. Течение болезни зависит от температурного режима. В воде с температурой 19 °С смертность наступает уже через 3 сут после заражения, а при температуре воды 17 °С – через 13 сут после заражения. У инфицированных особей наблюдаются геморрагические высыпания на коже, а также в печени, почках и селезенке. Также могут быть кровоизлияния в мышцы, почки у многих рыб становятся видимыми из-за их потемнения и отека мускулатуры. FHMNV обладает высокой видоспецифичностью, к нему нечувствительны канальный сом, карась и золотистый синец [12].

Вирионы FHMNV имеют форму бацилл длиной 130—185 нм и диаметром 31–47 нм. Установлена полная последовательность нуклеотидов вируса [11]. Однонитчатая РНК вируса содержит 27 000 нуклеотидов и имеет сходство с коронавирусом белого леща. Филогенетический анализ консервативного геликазного домена FHMNV показал, что он является ближайшим родственником WBV. Сравнение генных продуктов геликазы (домен pp1ab), S, M, N и ORF1ab с продуктами гена WBV показывает различные уровни гомологии, которые варьируют от 15 (белок S) до 70% (геликаза) [13].

Нидовирус чавычи (Oncorhynchus tshawytscha) впервые выявлен в Канаде в 2014 г. [14]. Вирус получил название CSBV. Он реплицируется и индуцирует цитопатические эффекты в клетках RTG-2 и EPC при 15, 20 и 25 °C. Вирусные частицы имеют палочковидную форму диаметром 45 нм и длиной 120–130 нм. Геном вируса содержит 27 004 нуклеотида с организацией генов, соответствующей нидовирусам. Полная последовательность нуклеотидов находится в базе данных GenBank (NCBI) под номером КJ681496. По аминокислотному составу установлено, что этот вирус родственен WBV и FHMNV [15].

Второй вирус лососевых выявлен канадскими исследователями у атлантического лосося (Salmo salar) [15]. Вирус получил название ASBV. При изучении полной последовательности нуклеотидов его генома установлено, что он на 99% схож с коронавирусом чавычи (CSBV). Однако у него имеется большая делеция в гене полипротеина репликазы pp1a. Анализ последовательности генома также выявил предполагаемый шестой белок, который может представлять собой белок оболочки [15, 16]. Широкий спектр чувствительности перевиваемых культур клеток к этому вирусу может свидетельствовать о широком круге его хозяев в естественной среде.

Нидовирус карася, или золотой рыбки (Carassius auratus), впервые описан китайскими учеными в 2019 г. [17]. Вирус получил название CCNV (Crucian carp nidovirus). Геном CCNV содержит 25 971 нуклеотид, имеет пять открытых рамок считывания, кодирующих полипротеин 1ab (pp1ab), гликопротеин пепломеров (S), белок мембран (M) и белок нуклеокапсида (N). По организации генома этот вирус близок к нидовирусу чавычи.

Окавирус креветок. Нидовирусы креветок входят в состав рода Okavirus семейства Roniviridae. В названии семейства объединены два слова, которые обозначают форму вириона (rod – палочка) и таксономическое название отряда (Nidovirales). Название рода Okavirus происходит от названия лимфоидного органа креветок (от англ. oka), в котором вирус обнаруживается наиболее часто. Окавирусы представляют собой

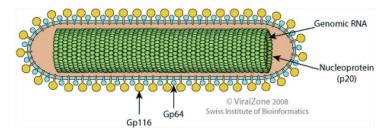
комплекс, состоящий из шести генотипов. Генотип 1 – это окавирус креветок YHV, вызывающий заболевание у тигровой креветки (*Penaeus monodon*) под названием «желтая голова»; генотип 2 – окавирус, ассоциированный с жабрами креветок (GAV); вирусы генотипов 3–6 являются слабопатогенными и не вызывают проявлений признаков заболевания.

Впервые болезнь «желтая голова» описана в Таиланде у тигровой креветки. На начальных стадиях у креветок в течение нескольких дней отмечается необычно высокий аппетит, но вскоре после этого они внезапно перестают питаться, происходит опухание пищеварительных желез. Днем позже зараженные особи начинают хаотично и беспокойно плавать вблизи поверхности воды [18]. YHV может поражать креветок и других видов, а также некоторые виды криля. В настоящее время вирус выявлен во всей Юго-Восточной Азии, Австралии, Америке и Восточной Африке [19, 20]. YHV приводит к 90-100%-й гибели креветок в течение 3-5 сут после проявления первых симптомов. У них часто наблюдают белесоватые или бледно-желтые жабры и бледно-желтый гепатопанкреас (парные придатки средней кишки беспозвоночных, соединяющие в себе функцию поджелудочной железы и печени). Еще через сутки головогрудь креветок приобретает интенсивно желтый цвет. Затем количество пораженных инфекцией особей резко увеличивается, и на третьи сутки после появления симптомов гибнет все поголовье. После окончания эпизоотии при температуре 25–28 °C вирус YHV может оставаться жизнеспособным в воде около 4 сут.

К окавирусу GAV наиболее восприимчивы личинки креветок, масса которых составляет 5-15 г [21, 22]. Взрослые креветки также восприимчивы к вирусу. Заражение коронавирусом происходит при поедании креветками погибших особей или может осуществляться напрямую через зараженную воду и инфицированные сети или инструменты. У инфицированных особей течение заболевания может быть как острым, так и хроническим, возбудитель передается как горизонтально, так и вертикально. Смертность креветок в случае острого течения болезни бывает значительной, и вирус при этом обнаруживается в большинстве тканей экто- и мезодермального происхождения, наиболее часто – в лимфоидном органе. В некротических клетках присутствуют базофильные цитоплазматические включения.

Вирионы окавирусов креветок имеют внешнюю оболочку, палочковидную форму с закругленными концами размером 40–60 × 150–200 нм. Оболочка усеяна шипами (пепломерами), выступающими примерно на 11 нм над поверхностью вириона. Нуклеокапсиды имеют диаметр 20–30 нм и спиральную симметрию с периодичностью 5–7 нм. В цитоплазме инфицированных клеток присутствуют длинные нитевидные предшественники нуклеокапсида (приблизительно 15 нм в диаметре и длиной 80–450 нм), там они приобретают оболочки путем почкования на мембранах эндоплазматического ретикулума. Вновь образованные зрелые вирионы часто появляются в виде скоплений, в результате чего могут возникать их паракристаллические упаковки.

Окавирусы креветок содержат один линейный сегмент однонитчатой РНК позитивного смысла, длина которой варьирует от 26 235 нуклеотидов для вируса GAV до 26 662 нуклеотидов для YHV. У окавируса YHV



Puc. 3. Схема строения бафинивирусов
Fig. 3. Schematic structure of bafiniviruses
(https://viralzone.expasy.org/resources/Roniviridae_virion.jpq)

ORF4 значительно укорочена по сравнению с другими известными генотипами и не всегда может экспрессироваться. Доступна полная последовательность генома GAV и частичные последовательности генома YHV [21].

В семейство Roniviridae, наряду с родом Okavirus, предполагается включить новый род, единственным представителем которого пока является нидовирус, изолированный от китайского мохнаторукого краба Eriocheir sinensis [23]. Этот краб – опасный инвазивный вид, распространившийся из Желтого моря во многие страны Европы и Северной Америки. Встречается в Карелии и на Волге. Нидовирус краба (EsRNV, Eriocheir sinensis ronivirus) вызывает заболевание под названием «болезнь вздохов», так как пораженные крабы ночью издают звуки, похожие на вздохи. Вирионы EsRNV палочковидные, диаметром 16-18 нм и длиной 15-20 нм, иногда до 400 нм. При экспериментальном инфицировании 100%-я гибель крабов наступает через 13-17 сут. Вирусные частицы присутствуют в соединительных тканях многих органов, включая жабры, гепатопанкреас, сердце, кишечник и яичники [23].

Геномы представителей семейства Euroniviridae изучены с использованием методов биоинформатики, однако биологические свойства этих нидовирусов пока недостаточно известны.

Нидовирус планарии описан в конце 2018 г. у средиземноморской планарии Schmidtea mediterranea [24]. Это один из видов плоских червей, обитающий в пресной воде на островах Средиземного моря, в Испании и Тунисе, является ценным объектом для изучения процессов регенерации. Нидовирус планарии выявлен путем метагеномного анализа общего пула внутриклеточной РНК. Получил название Planarian secretory cell nidovirus (PSCNV). Размножается в секреторных клетках планарий. С помощью электронной микроскопии показано, что в цитоплазме инфицированных клеток находятся сферические, слегка удлиненные, связанные с мембранами эндоплазматического ретикулума вирусные частицы диаметром 90-150 нм. PSCNV содержит в составе генома 40 671 нуклеотид [24]. В настоящее время это самый крупный геном среди всех известных РНК-вирусов.

Основным отличием PSCNV от других нидовирусов является наличие в составе его генома необычно большой рамки считывания ORF1b. По-видимому, PSCNV давно отделился от нидовирусов и приобрел дополнительные гены, присущие крупным ДНК-содержащим вирусам, а именно гены, кодирующие анкирин и фибронектин. Вновь приобретенные гены, возможно, могут существенно влиять на процессы взаимодействия вируса с новыми хозяевами [24].

Нидовирус комаров выявлен во Вьетнаме методом метагеномного анализа из пула кровососущих комаров рода *Culex* [25]. Из-за названия местности, где собирали комаров для исследования, вирус получил название Nam Dinh (NDiV). Патологических изменений у комаров он не вызывает. Вирус размножается в перевиваемых культурах клеток комаров C6/36, полученных из представителей вида *Aedes albopictus*. Вирионы сферические, диаметром 60–80 нм. Геном вируса содержит 20 192 нуклеотида, имеет 5 открытых рамок считывания. По строению генома этот вирус выделен в отдельное семейство *Mesoniviridae*, являющееся переходным от «крупных нидовирусов» до «мелких» (*Arteriviridae*).

Нидовирус аплизии, или морского зайца (Aplysia), одного из крупнейших представителей моллюсков, достигающих 1 м длиной, растительноядного, обитающего в теплых и субтропических морях, описан одновременно двумя независимыми группами исследователей [7, 26]. Как и вирус планарии, нидовирус аплизии также выявлен с помощью метагеномного анализа общего пула внутриклеточной РНК брюхоногого моллюска Aplysia californica. Результаты биоинформационных вычислений с помощью программы BLAST показали, что по строению генома этот вирус имеет характеристики, свойственные нидовирусам. Вирус получил название AAbV. Геном содержит 35 906 нуклеотидов, что указывает на его принадлежность к «крупным» нидовирусам. Самое большое количество РНК вируса находится в нейронах, ее выявляют также в жабрах, слюнных железах и в мышцах. Схожие нидовирусы были описаны у туникат (Botrylloides leachi), морской улитки (Turritella sp.) и других водных организмов [27, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ имеющейся по данной теме литературы свидетельствует, что применение принципов геномной идентификации на основе метагеномики представляет возможность выявления непредсказуемого количества новых вирусов, как это следует из распространения нидовирусов среди водных животных. Изучение глобальной виросферы значительно расширяет сведения о потенциальных резервуарах эмерджентных патогенов [29]. Общепризнанным является тот факт, что преобладающее их большинство имеет зоогенное происхождение [30]. В последнее время в связи со вспышкой тяжелого коронавирусного заболевания COVID-19 [31] интерес к этой группе вирусов значительно возрос. Как и другие вирусы с односпиральной РНК, нидовирусы обладают сравнительно высокой способностью к мутациям и рекомбинациям, что позволяет им быстро адаптироваться к новым хозяевам и новым экологическим нишам [2, 13, 32]. Например, описаны случаи выявления коронавирусов, подобных коронавирусу SARS-CoV-1, у людей, гималайских пальмовых циветт и енотовидной собаки [33]. Филогенетический анализ геномов различных нидовирусов животных свидетельствует о том, что многие из них могут быть потомками нидовирусов водных животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (п. п. 2—28, 30—33 см. REFERENCES)

1. Макаров В. В., Лозовой Д. А. Коронавирусные зоонозы, ассоциированные с рукокрылыми. *Ветеринария сегодня*. 2016; 2: 66–70. Режим доступа: https://veterinary.arriah.ru/jour/article/view/251. 29. Макаров В. В. Метагеномный анализ – новая методология и направление в инфекционной диагностике. *Вестинк РАСХН*. 2014; 1: 28–30. eLIBRARY ID: 21481767.

REFERENCES

- 1. Makarov V. V., Lozovoy D. A. Coronavirus zoonozes associated with *Chiroptera. Veterinary Science Today.* 2016; 2: 66–70. Available at: https://veterinary.arriah.ru/jour/article/view/251. (in Russian)
- 2. Lai M. M., Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus. Res.* 1997: 48: 1–100. DOI: 10.1016/S0065-3527(08)60286-9.
- 3. Bossart G. D., Schwartz J. C. Acute necrotizing enteritis associated with suspected coronavirus infection in three harbor seal (*Phoca vitulina*). *J. Zoo Wildl. Med.* 1990; 21 (1): 84–87. Available at: http://www.jstor.org/stable/20095024.
- 4. Nollens H. H., Wellehan J. F., Archer L., Lowenstine L. J., Gulland F. M. Detection of a respiratory coronavirus from tissues archived during a pneumonia epizootic in free-ranging Pacific harbor seals *Phoca vitulina richardsii*. *Dis. Aquat. Organ.* 2010; 90 (2): 113–120. DOI: 10.3354/dao02190.
- 5. Mihindukulasuriya K. A., Wu G., St Leger J., Nordhausen R. W., Wang D. Identification of a novel coronavirus from a beluga whale by using a panviral microarray. *J. Virol.* 2008; 82 (10): 5084–5088. DOI: 10.1128/JVI.02722-07.
- 6. Woo P. C., Lau S. K., Lam C. S., Tsang A. K., Hui S. W., Fan R. Y., et al. Discovery of a novel bottlenose dolphin coronavirus reveals a distinct species of marine mammal coronavirus in Gammacoronavirus. *J. Virol.* 2014; 88 (2): 1318–1331. DOI: 10.1128/JVI.02351-13.
- 7. Bukharia A., Mulley G., Gulyaeva A. A., Zhao L., Shu G., Jiang J., et al. Description and initial characterization of metatranscriptomic nidovirus-like genomes from the proposed new family *Abyssoviridae*, and from a sister group to the *Coronavirinae*, the proposed genus *Alphaletovirus*. *Virology*. 2018; 524: 160–171. DOI: 10.1016/j.virol.2018.08.010.
- 8. Ahne W., Jiang Y., Thomsen I. A new virus isolated from cultured grass carp *Ctenopharyngodon idella*. *Dis. Aquat. Organ.* 1987; 3: 181–185. Available at: http://www.int-res.com/articles/dao/3/d003p181.pdf.
- 9. Miyazaki T., Okamoto H., Kageyama T., Kobayashi T. Viremia-associated ana-aki-byo, a new viral disease in color carp *Cyprinus carpio* in Japan. *Dis. Aquat. Organ.* 2000; 9: 183–192. DOI: 10.3354/dao039183.
- 10. Granzow H., Weiland F., Fichtner D., Schütze H., Karger A., Mundt E., et al. Identification and ultrastructural characterization of a novel virus from fish. *J. Gen. Virol.* 2001; 82 (Pt 12): 2849–2859. DOI: 10.1099/0022-1317-82-12-2849.
- 11. Schütze H., Ulferts R., Schelle B., Bayer S., Granzow H., Hoffmann B., et al. Characterization of White bream virus reveals a novel genetic cluster of nidoviruses. *J. Virol.* 2006; 80 (23): 11598–11609. DOI: 10.1128/
- 12. Iwanowicz L. R., Goodwin A. E. A new bacilliform fathead minnow rhabdovirus that produces syncytia in tissue culture. *Arch. Virol.* 2002; 147 (5): 899–915. DOI: 10.1007/s00705-001-0793-z.
- 13. Batts W. N., Goodwin A. E., Winton J. R. Genetic analysis of a novel nidovirus from fathead minnows. *J. Gen. Virol.* 2012; 93 (Pt 6): 1247–1252. DOI: 10.1099/vir.0.041210-0.
- 14. Lord S. D., Raymond M. J., Krell P. J., Kropinski A. M., Stevenson R. M. W. Novel chinook salmon bafinivirus isolation from Ontario fish health monitoring. In: *Proceedings of the Seventh International Symposium on Aquatic Animal Health* (August 31 September 4). Portland, Oregon, United States. 2014; 242 p.
- 15. Mordecai G. J., Miller K. M., Di Cicco E., Schulze A. D., Kaukinen K. H., Ming T. J., et al. Endangered wild salmon infected by newly discovered viruses. *eLife*. 2019; 8:e47615. DOI: 10.7554/eLife.47615.
- 16. Durzynska I., Sauerwald M., Karl N., Madhugiri R., Ziebuhr J. Characterization of a bafinivirus exoribonuclease activity. *J. Gen. Virol.* 2018; 99 (9): 1253–1260. DOI: 10.1099/jgv.0.001120.
- 17. Xiao-yu C., Yong Z., Xin C., Jian Z., Xian-Dong Z., Feng J., et al. Isolation and genetic analysis of a nidovirus from crucian carp (*Carassius auratus*). *Arch. Virol.* 2019; 164 (6): 1651–1654. DOI: 10.1007/s00705-019-04221-0.
- 18. Chantanachookin C., Boonyaratpalins S., Kasornchandra J., Direkbusarakom S., Ekpanithanpong U., Supamataya K., et al. Histology and ultrastructure reveal a new granulosis-like virus in *Penaeus monodon* affected by yellow-head disease. *Dis. Aquat.Organ.* 1993; 17: 145–157. Available at: http://www.int-res.com/articles/dao/17/d017p145.pdf.
- 19. Flegel T. W., Boonyaratpalin S., Withyachumnarnkul B. Progress in research on yellow-head virus and white-spot virus in Thailand. In: *Diseases in Asian Aquaculture III*. eds. T. Flegel, I. MacRae. Manila: Asian Fisheries Society. 1997; 285–296.
- 20. Wongteerasupaya C., Sriurairatana S., Vickers J. E., Akrajamorn A., Boonsaeng V., Panyim S., et al. Yellow-head virus of *Penaeus monodon* is an RNA virus. *Dis. Aquat. Organ.* 1995; 22 (1): 45–50. DOI: 10.3354/dao022045.
- 21. Cowley J. A., Dimmock C. M., Spann K. M., Walker P. J. Gill-associated virus of *Penaeus monodon* prawns: an invertebrate virus with ORF1a and ORF1b genes related to arteri- and coronaviruses. *J. Gen. Virol.* 2000; 81 (Pt 6): 1473–1484. DOI: 10.1099/0022-1317-81-6-1473.

- 22. Cowley J. A., Hall M. R., Cadogan L. C., Spann K. M., Walker P. J. Vertical transmission of gill-associated virus (GAV) in the black tiger prawn *Penaeus monodon*. *Dis. Aquat. Organ.* 2002; 50 (2): 95–104. DOI: 10.3354/dao050095.
- 23. Zhang S., Bonami J.-R. A roni-like virus associated with mortalities of the freshwater crab, *Eriocheir sinensis* Milne Edwards, cultured in China, exhibiting 'sighs disease' and black gill syndrome. *J. Fish Dis.* 2007; 30 (3): 181–186. DOI: 10.1111/i.1365-2761.2007.00796.x.
- 24. Saberi A., Gulyaeva A. A., Brubacher J. L., Newmark P. A., Gorbalenya A. E. A planarian nidovirus expands the limits of RNA genome size. *PLoS Pathoq.* 2018; 14 (11):e1007314. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007314.
- 25. Nga P. T., Parquet Md. C., Lauber C., Parida M., Nabeshima T., Yu F., et al. Discovery of the first insect nidovirus, a missing evolutionary link in the emergence of the largest RNA virus genomes. *PLoS Pathog.* 2011; 7 (9):e1002215. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002215.
- 26. Debat H. J. Expanding the size limit of RNA viruses: Evidence of a novel divergent nidovirus in California sea hare, with a ~35.9 kb virus genome. *BioRxiv.* 2018; preprint DOI: 10.1101/307678.
- 27. Shi M., Lin X. D., Tian J. H., Chen L. J., Chen X., Li C. X., et al. Redefining the invertebrate RNA virosphere. *Nature*. 2016; 540 (7634): 539–546. DOI: 10.1038/nature20167.
- 28. Shi M., Lin X. D., Chen X., Tian J. H., Chen L. J., Li K., et al. The evolutionary history of vertebrate RNA viruses. *Nature*. 2018; 556 (7700): 197–202. DOI: 10.1038/s41586-018-0012-7.

- 29. Makarov V. V. Metagenome analysis new methodology and line in infection diagnostics. *Vestnik of the Russian agricultural sciences*. 2014; 1: 28–30. eLIBRARY ID: 21481767. (in Russian)
- 30. Taylor L. H., Latham S. M., Woolhouse M. E. Risk factors for human disease emergence. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2001; 356 (1411): 983–989. DOI: 10.1098/rstb.2001.0888.
- 31. Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X., et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 2020; 63 (3): 457–461. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- 32. Wijegoonawardane P. K., Cowley J. A., Phan T., Hodgson R. A., Nielsen L., Kiatpathomchai W., et al. Genetic diversity in the yellow head nidovirus complex. *Virology*. 2008; 380 (2): 213–225. DOI: 10.1016/j.virol.2008.07.005.
- 33. Guan Y., Zheng B. J., He Y, Q., Liu X. L., Zhuang Z. X., Cheung C. L., et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science*. 2003; 302 (5643): 276–278. DOI: 10.1126/science.1087139.

Поступила 07.04.2020 Принята в печать 28.04.2020

Received on 07.04.2020 Approved for publication on 28.04.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бучацкий Леонид Петрович, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологий в рыбоводстве Института рыбного хозяйства НААН, Киев, Украина.

Макаров Владимир Владимирович, доктор биологических наук, профессор ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия.

Leonid P. Buchatsky, Doctor of Science (Biology), Professor, Leading Researcher, Laboratory for Fishery Biotechnology, Institute of Fisheries of the National Academy of Agrarian Sciences, Kyiv, Ukraine.

Vladimir V. Makarov, Doctor of Science (Biology), Professor, RUDN University, Moscow, Russia.