

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 578.822.2.083.24:578.5: 616-036.22(476)

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-211-220>

Поступила в редакцию 11.02.2020

Received 11.02.2020

**М. А. Ермолович<sup>1</sup>, В. В. Хрусталева<sup>2</sup>, Т. А. Хрусталева<sup>3</sup>,  
В. В. Побойнев<sup>2</sup>, Е. О. Самойлович<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр эпидемиологии  
и микробиологии, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНОВАРИАНТА 1A2 ПАРВОВИРУСА B19, ДОМИНИРУЮЩЕГО ВО ВРЕМЯ ПОДЪЕМОВ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В БЕЛАРУСИ**

**Аннотация.** Среди штаммов парвовируса человека B19 (B19P) субгенотипа 1a известно два геноварианта – 1a1, 1a2, из которых преимущественное распространение в период подъема заболеваемости в Беларуси получил 1a2. Целью данного исследования являлся сравнительный анализ аминокислотной изменчивости и направления мутационного давления в разных участках генома штаммов B19P, относящихся к геновариантам 1a1 и 1a2.

Результаты изучения консенсусных аминокислотных последовательностей геновариантов B19P и моделей трехмерного строения фрагментов белков показали, что в области главного неструктурного белка NS1 у геноварианта 1a2 имеются две уникальные аминокислотные замены – I181M и E114G, одна из которых (E114G) находится в непосредственной близости к ДНК-связывающему домену, ответственному за прикрепление к участку начала репликации (OBD), и может влиять на скорость репликации и транскрипции вируса. В структурном полипептиде VP геноварианта 1a2 найдено три уникальные аминокислотные замены: V30L, S98N, N533S. Две из них располагаются в наиболее иммуногенном фрагменте VP1u, что позволяет геноварианту 1a2 уходить от иммунного ответа. Изучение направления мутационного давления выявило снижение частоты возникновения трансверсий G на T во второй рамке считывания у геноварианта 1a2, что отражает более высокую скорость транскрипции вследствие аминокислотной замены в белке OBD.

Выявленные различия в структуре антигенных сайтов и системе репликации и транскрипции между различными геновариантами B19P субгенотипа 1a могут обеспечить повышенный «фитнес» геноварианта 1a2 и его преимущественное распространение в период подъема заболеваемости.

**Ключевые слова:** эритропарвовирус приматов 1, парвовирус B19, геновариант, аминокислотная изменчивость, направление мутационного давления

**Для цитирования:** Биохимические особенности геноварианта 1a2 парвовируса B19, доминирующего во время подъемов заболеваемости в Беларуси / М. А. Ермолович [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 211–220. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-211-220>

**Marina A. Yermalovich<sup>1</sup>, Vladislav V. Khrustalev<sup>2</sup>, Tatyana A. Khrustaleva<sup>3</sup>, Victor V. Poboinov<sup>2</sup>,  
Elena O. Samoilovich<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus

## **BIOCHEMICAL FEATURES OF PARVOVIRUS B19 GENOVARIANT 1A2 DOMINATING DURING THE INCIDENCE RISE IN BELARUS**

**Abstract.** Two genovariants (1a1 and 1a2) are distinguished among Human parvovirus B19 (B19P) of subgenotype 1a, of which 1a2 was predominantly distributed during the incidence rise in Belarus. The aim of this study was a comparative analysis of the amino acid variability and of the mutational pressure directions in different parts of the genome between genovariants 1a1 and 1a2.

The analysis of the consensus amino acid sequences of two genovariants and the three-dimensional structure models of protein fragments was carried out. In total, two unique amino acid substitutions in the main non-structural protein NS1 of 1a2 were found (I181M and E114G), one of which E114G is close to the DNA-binding domain (OBD) responsible for attachment to the replication origin site and can affect the rate of virus replication and transcription. Three unique amino acid substitutions were found in the structural polypeptide VP of 1a2: V30L, S98N, and N533S. Two of them are located in the most immunogenic region VP1u and can contribute to the escape from immune response. The investigation of the mutational pressure direction revealed a decrease in the frequency of G to T transversions in the second reading frame of 1a2, which reflects a higher transcription rate as a result of amino acid substitution in the OBD protein.

The differences revealed between the genetic variants of subgenotype 1a B19P both in the antigenic sites and in the replication and transcription system can provide an increased “fitness” for the genetic variant 1a2 and explain its predominant distribution during the incidence rise.

**Keywords:** primate erythroparvovirus 1, parvovirus B19, genovariant, amino acid variability, mutational pressure direction

**For citation:** Yermalovich M. A., Khrustalev V. V., Khrustaleva T. A., Poboinev V. V., Samoilovich E. O. Biochemical features of parvovirus B19 genovariant 1a2 dominating during the incidence rise in Belarus. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 211–220 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-211-220>

**Введение.** Возбудитель парвовирусной инфекции человека, эритропарвовирус приматов 1 (общепринятое наименование – парвовирус человека B19 (B19P)), принадлежит к роду *Erythroparvovirus* подсемейства Parvovirinae семейства Parvoviridae [1]. Геном B19P представлен однонитевой линейной ДНК. В составе вирионов обнаруживаются как ДНК-плюс, так и ДНК-минус цепи длиной 5 596 нуклеотидов. Кодированная часть генома длиной 4 830 н. о. с обеих сторон окружена инвертированными повторяющимися последовательностями длиной 383 н. о. каждая [2]. Репликация ДНК B19P происходит по механизму «катящейся шпильки». В ходе синтеза ДНК образуются промежуточные репликативные формы, содержащие два полных генома и две комплементарные нити, которые затем полимеризуются в тетрамерные структуры, из которых вырезается вирионная ДНК [3].

Геном B19P имеет две длинные открытые рамки считывания: левая кодирует регуляторные белки (NS), необходимые для репликации вируса, правая – структурные белки (VP), формирующие капсид [4]. Единственный промотор Р6, расположенный на 3'-конце генома, используется для экспрессии всех вирусных белков [5]. Функциональный анализ вирусного генома показывает, что транскрипция и репликация взаимосвязаны, и геном B19P может считаться их единой функциональной единицей [6, 7]. Поскольку создание системы репликации ДНК B19V, функционирующей *in vitro*, представляет существенные трудности (из-за сложности культивирования вируса и отсутствия инфекционных клонов), современные знания о репликации ДНК B19P были в значительной степени получены при анализе аденоассоциированных вирусов, геном которых имеет сходную структуру [8].

Крупный неструктурный белок NS1 играет ключевую роль в репликации вирусного генома B19P [8], участвует в сборке капсида, а также обладает цитотоксическим свойством и инициирует апоптоз в инфицированной клетке [9, 10]. Структурные белки VP1 и VP2 идентичны по своему составу, за исключением участка длиной 227 аминокислот, который располагается в N-терминальной области VP1 и получил название уникального (unique) – VP1u [11]. N-терминальный регион VP1u (аминокислотные остатки 1–123) содержит большое количество антигенных сайтов, ответственных за выработку вируснейтрализующих антител. Наиболее значимые из них расположены в области 30–42, 46–67 и 62–83 аминокислот [12–14]. Регион VP1u, включающий аминокислоты 130–195, обладает активностью фосфолипазы А2 и является высококонсервативным [15], мутации в этом регионе приводят к значительному снижению инфекционности вируса [16], а вирусы, у которых отсутствует фрагмент VP1u, полностью ее утрачивают [17].

Основной структурный белок VP2 представляет интерес с точки зрения его строения: в основании его лежит бета-структура из нескольких антипараллельных  $\beta$ -тяжей, а снаружи располагаются петли, преимущественно лишенные вторичной структуры. Капсидные белки в собранном вирионе сцеплены друг с другом. На N-терминальном участке молекулы VP2 расположена значительная часть эпитопов, которые распознаются нейтрализующими вирус антителами [11, 18].

Филогенетический анализ позволил идентифицировать три генотипа B19P – 1, 2 и 3 [19]. Все B19P представлены одним серотипом, однако в сравнении с генотипом 1 генотип 2 имеет две замены (N68S и N72D), а генотип 3 – одну замену (N68S) в области VP1u. В каждом генотипе позднее было выделено по два субгенотипа – а и b [20–22]. Субгенотип 1a в настоящее время получил наиболее широкое распространение в мире и является основным вариантом B19P, циркулирующим в Европе. Анализ штаммов 1a позволил идентифицировать среди них два геноварианта – 1a1 и 1a2, коциркуляция которых подтверждена в разных странах мира [23–25].

Проводимый в Беларуси в течение 14 лет (2005–2018 гг.) молекулярно-генетический мониторинг парвовирусной инфекции показал, что все изученные В19Р, за исключением одного завозного штамма субгенотипа 3b, относились к субгенотипу 1a [26]. В течение всех лет наблюдения в стране циркулировали В19Р двух известных геновариантов субгенотипа 1a, при этом геновариант 1a2 имел преимущественное распространение в период подъема заболеваемости и 1–2 последующих лет, в то время как геновариант 1a1 доминировал в годы стабильно низкой заболеваемости [26].

Учитывая наибольшую распространенность одного из геновариантов В19Р в разные периоды эпидемического процесса парвовирусной инфекции в Беларуси, представляло интерес оценить различия в структуре геновариантов, для того чтобы определить молекулярные основы, обеспечивающие преимущества одному из них. Как показало изучение основных направлений мутагенеза, причинами улучшения «фитнеса» вируса могут быть как модификации в области антигенных сайтов (иммунологические), так и изменения в системе репликации и транскрипции вируса (биохимические).

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ аминокислотной изменчивости структурных и неструктурных белков и направлений мутационного давления в разных участках генома В19Р, относящихся к геновариантам 1a1 и 1a2.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования служили нуклеотидные последовательности первой и второй длинных открытых рамок считывания парвовируса В19Р. Нуклеотидные последовательности референсного генома парвовируса В19Р (NC\_000883) были использованы для проведения BLAST анализа (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), а все последовательности с покрытием не менее 95 % – для дальнейшего филогенетического анализа. На филогенетических деревьях, построенных по методу UPGMA с помощью программы MEGA X на основании нуклеотидных эволюционных дистанций, вычисленных по методу LogDet, последовательности разделяли на соответствующие типы и подтипы вируса. После удаления представителей всех остальных типов и подтипов, кроме подтипа 1a, филогенетическое дерево представляло собой две крупные ветви.

Для первой длинной рамки считывания, кодирующей неструктурный полипептид (NS), было найдено 67 последовательностей геноварианта 1a1 и 51 последовательность геноварианта 1a2. Для второй длинной рамки считывания, кодирующей структурный полипептид (VP), было найдено 153 последовательности геноварианта 1a1 и 73 последовательности геноварианта 1a2. Для NS и VP полипептидов каждого из геновариантов была создана консенсусная последовательность. Аминокислотные замены, по которым отличаются друг от друга белки вирусов разных геновариантов, находили путем сравнения соответствующих консенсусных последовательностей.

На основании консенсусных последовательностей полипептидов были получены модели трехмерного строения их фрагментов с помощью сервера SWISS MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>) [27]. В качестве шаблона для построения модели белка OBD (origin binding domain – белок, связывающий сайт начала репликации, N-концевой фрагмент NS) сервер выбрал известную структуру гомологичного белка аденоассоциированного вируса второго типа (AAB2) с идентификатором 5DCX в Банке данных белков PDB (Protein Data Bank). С помощью сервера DB-bind [28] были предсказаны сайты связывания с ДНК для OBD каждого из двух изучаемых геновариантов В19Р, а также для OBD AAB2 и аденоассоциированного вируса пятого типа (AAB5). На приведенных в тексте аминокислотных мотивах сайты связывания с ДНК отмечены подчеркнутым курсивом.

Для каждого из геновариантов количество последовательностей оказалось достаточным для определения в них преимущественного направления нуклеотидных мутаций. Такой анализ предполагает наличие в последовательностях только одной рамки считывания. По этой причине фрагменты последовательностей с перекрывающимися альтернативными рамками считывания были удалены. Далее каждая выборка была разбита на группы по 10 последовательностей в каждой.

К каждой группе был применен оригинальный метод определения преимущественного направления нуклеотидных замен в форме алгоритма VVTAK VarInvar (<http://chemres.bsmu.by/>) [29]. Суть метода заключается в сравнении частот использования нуклеотидов в инвариантных сайтах

и в стабильных сайтах выравнивания – отдельно в четырехкратно вырожденных сайтах, отдельно в двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов. Инвариантный сайт содержит один и тот же нуклеотид во всех последовательностях выравнивания. Стабильный сайт может содержать разные нуклеотиды в разных последовательностях выравнивания, но при этом во всех последовательностях должен оставаться или четырехкратно вырожденным, или двукратно вырожденным. Если частота использования нуклеотида в инвариантных сайтах достоверно превышает таковую в стабильных сайтах, данный нуклеотид не склонен к мутациям. Если же частота использования нуклеотида в инвариантных сайтах достоверно ниже, чем в стабильных, он признается мутабельным. Другими словами, в инвариантных сайтах накапливаются нуклеотиды, которые не склонны к мутациям.

В четырехкратно вырожденных сайтах все три возможные нуклеотидные мутации являются синонимичными. В двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов синонимична только транзигия. По результатам изучения мутабельности нуклеотидов в двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов можно сделать вывод о преимущественном направлении транзигий. На частоту использования нуклеотидов в четырехкратно вырожденных сайтах в большей степени будет влиять частота возникновения трансверсий.

После расчета показателей частоты использования нуклеотидов в инвариантных и стабильных сайтах в каждой группе последовательностей эти величины были сравнены с помощью парного *t*-теста.

**Результаты и их обсуждение. Замены в белке NS.** При сравнении полученных консенсусных последовательностей неструктурных полипептидов геновариантов 1a1 и 1a2 B19P найдено только две аминокислотные замены. Первая замена E114G (глутаминовая кислота у 1a1 и глицин у 1a2) отличается значительной радикальностью, так как отрицательно заряженный гидрофильный аминокислотный остаток уступает место остатку без боковой цепи. Вторая замена I181M (изолейцин замещается метионином) кажется более консервативной, так как оба остатка являются гидрофобными. Однако метионин (серосодержащий остаток) в большей степени склонен к формированию альфа-спирали, а изолейцин – бета-тяжей [30].

Обе обнаруженные аминокислотные замены находятся в области NS, которая гомологична белку Rep68 AAB. N-концевая часть Rep68 представляет собой домен, ответственный за связывание с участком начала репликации – OBD. Замена E114G находится в непосредственной близости от ДНК-связывающей петли, распознающей мотив GCTC [31], а замена I181M – в длинной альфа-спирали, которая ответственна за образование димеров OBD во время репликации [31]. Полученные данные дают основание предположить, что процесс репликации, в частности его скорость, у геновариантов 1a1 и 1a2 B19P имеет некоторые отличия.

Как видно на рис. 1, вторичная и третичная структуры белка OBD AAB5 и модели OBD B19P обладают достаточным сходством.

Внутренняя часть белка представлена бета-структурой, снаружи располагаются альфа-спирали, что характерно для белков класса «альфа/бета». При этом на модели белка B19P бета-структура представлена только четырьмя бета-тяжами, а у AAB формируются пять бета-тяжей. Отсутствующий на модели OBD B19P бета-тяж располагается в непосредственной близости от ДНК-связывающего участка OBD AAB (рис. 1, а). Такие различия во вторичной и третичной структурах вызваны тем, что первичные аминокислотные последовательности ДНК-связывающих участков белка OBD этих родственных вирусов значительно отличаются друг от друга.

Собственно, с ДНК у OBD AAB5 взаимодействует богатый остатками лизина мотив «KVKKGANK» (на 3D-структуре, доступной в PDB с идентификатором 1RZ9), а у AAB2 – мотив «KTRNGAGGGNK» (на 3D-структурах, доступных в PDB с идентификаторами 4ZQ9 и 5BYG). Как указывалось выше, соответствующая область белка OBD B19P обладает низкой степенью сходства с ДНК-связывающей областью AAB. У B19P внедрение глицина в последовательность «ENVKLFPLPGMTTKGK» вместо остатка глутаминовой кислоты (выделен жирным шрифтом) может существенно повысить мобильность расположенного через два остатка за ним фрагмента «KLK», который несет положительный заряд. Структурное выравнивание



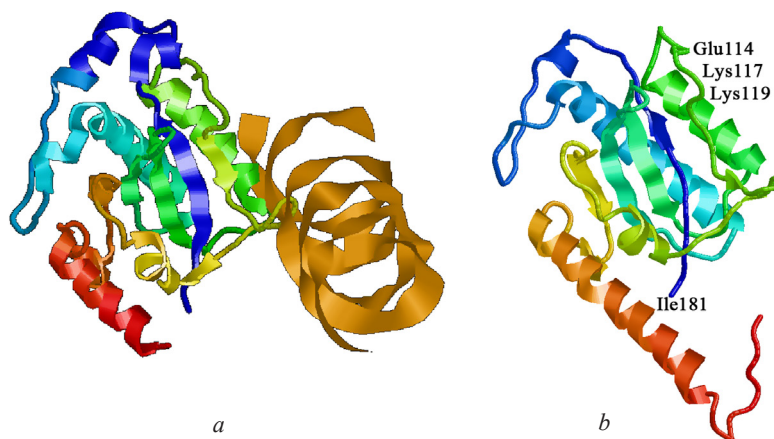


Рис. 1. Белок OBD AAB5 (1RZ9) в комплексе с фрагментом ДНК (а); модель белка OBD геноварианта 1a1 P19B (b), на которой обозначены остатки Glu114 и Ile181, мутировавшие у геноварианта 1a2, и остатки Lys117 и Lys119, которые вовлекаются в связывание ДНК

Fig. 1. Protein OBD AAB5 (1RZ9) in complex with a DNA fragment (a); a model of OBD protein of genovariant 1a1 P19B (b), which denotes Glu114 and Ile181 residues that mutated in genovariant 1a2, and Lys117 and Lys119 residues that are involved in DNA binding

показывает, что ДНК-связывающей петле белка OBD AAB непосредственно соответствует мотив «KGG». Однако связывание ДНК у OBD B19P может происходить с большей поверхностью неструктурированной петли, чем у AAB, за счет отсутствия пятого бета-тяжа. По результатам работы сервера DB-bind в связывании ДНК у OBD B19P будут принимать участие три остатка лизина, включая последний из мотива «KLK». Таким образом, аминокислотная замена E114G может отразиться как на скорости репликации вируса, так и на интенсивности и скорости его транскрипции (подтверждением чего является выявленное направление мутационного давления у 1a2, о чем более подробно будет изложено ниже). Вполне вероятно, что именно повышение скорости репликации и транскрипции геноварианта 1a2 обеспечивает ему преимущественное распространение в периоды подъема заболеваемости. Кроме того, известно, что домен OBD B19P важен не только для инициации репликации. Он способен также к регуляции транскрипции как за счет непосредственного взаимодействия с промотором [32], так и за счет связывания факторов транскрипции [33].

**Замены в белке VP.** В структурном полипептиде найдено всего три аминокислотные замены, отличающие 1a1 от 1a2: V30L, S98N, N533S. Первые две замены располагаются в уникальном фрагменте VP<sub>lu</sub>, который входит в состав только минорного капсидного белка VP1. Замена V30L произошла в описанной ранее антигенной области VP<sub>u</sub> [12]. Получить модель этого фрагмента не представляется возможным, так как отсутствуют гомологичные белки с известной структурой. Следует отметить, что сходный с фосфолипазой A2 высококонсервативный домен, 3D-модель которого была получена, находится в районе от 123-го до 199-го остатка. Структура мажорного капсидного белка VP2 для B19P известна. Замена N533S (в последовательности белка VP2 она соответствует N306S) находится в петле, которая не визуализируется ни на одной из двух известных 3D-структур VP2 (идентификаторы в PDB: 1S58 и 6NN3) (рис. 2). Действительно, область, в которой произошла замена, отличается высокой гидрофильностью и наличием трех остатков глицина (STKEGDSSNTGAGK). Гипотетически эта область может взаимодействовать с рецепторами (или ко-рецепторами) на клетках в процессе прикрепления к ним вириона, так как отличается нестабильной и достаточно гибкой для таких взаимодействий структурой. Расположение выявленных аминокислотных замен в функционально важных участках белков (а не по всей последовательности) указывает на существование положительного отбора у данного геноварианта B19P.

**Особенности мутационного давления у геновариантов 1a1 и 1a2.** Результаты работы оригинального алгоритма VVTAK VarInvar свидетельствуют о том, что в первой открытой рамке считывания у геноварианта 1a1 существует  $T_4T_2$  мутационное давление. То есть частота использования тимина растет как в четырехкратно вырожденных, так и в двукратно вырожденных сай-

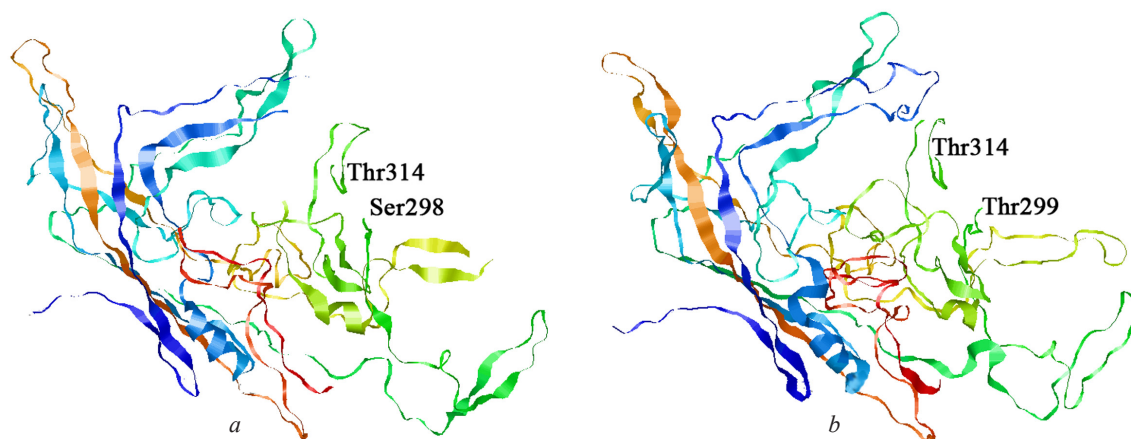


Рис. 2. Строение белка VP2 согласно 3D-структуре 6NN3 (a) и 1S58 (b) и границы структурно неустойчивой петли (a: Ser298 – Thr314; b: Thr299 – Thr314), содержащей мутацию N306S

Fig. 2. The structure of the protein VP2 according to the 3D structure of 6NN3 (a) and 1S58 (b) and the boundaries of the structurally unstable loop (a: Ser298 – Thr314; b: Thr299 – Thr314) containing the N306S mutation

тах третьих положений кодонов. Мутационное давление такого же направления в первой открытой рамке считывания характерно и для геноварианта 1a2. Однако если у 1a1 разница в частоте использования гуанина в инвариантных и стабильных сайтах недостоверна, то у 1a2 она становится достоверной в двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов (см. таблицу).

**Частота использования нуклеотидов в четырехкратно и двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов в инвариантных сайтах (ИС), стабильных сайтах (СС), в генах NS и VP**

**The nucleotide frequency in four-fold and two-fold degenerate sites of the third positions of the codons in invariant sites (IS), in stable sites (SS), in the NS and VP genes**

Показатель	NS 1a1		NS 1a2		VP 1a1		VP 1a2	
	ИС	СС	ИС	СС	ИС	СС	ИС	СС
A4f	0,3628	0,3635	0,3691	0,3649	<b>0,3906</b>	<b>0,3803</b>	<b>0,3995</b>	<b>0,3857</b>
T4f	<b>0,3352</b>	<b>0,3250</b>	<b>0,3239</b>	<b>0,3164</b>	<b>0,3608</b>	<b>0,3501</b>	0,3423	0,3397
G4f	0,1850	0,1866	0,1849	0,1894	<b>0,0938</b>	<b>0,1047</b>	0,0983	0,1005
C4f	<b>0,1170</b>	<b>0,1249</b>	<b>0,1221</b>	<b>0,1293</b>	<b>0,1548</b>	<b>0,1649</b>	<b>0,1598</b>	<b>0,1740</b>
A2f3p	0,2679	0,2666	0,2546	0,2521	<b>0,3410</b>	<b>0,3366</b>	<b>0,3452</b>	<b>0,3348</b>
T2f3p	<b>0,3876</b>	<b>0,3813</b>	<b>0,3955</b>	<b>0,3892</b>	<b>0,3554</b>	<b>0,3456</b>	0,3594	0,3558
G2f3p	0,1331	0,1387	<b>0,1372</b>	<b>0,1440</b>	<b>0,1106</b>	<b>0,1218</b>	<b>0,1166</b>	<b>0,1234</b>
C2f3p	0,2114	0,2134	0,2128	0,2147	0,1929	0,1960	<b>0,1788</b>	<b>0,1860</b>

Примечание. Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) между частотой нуклеотидов в ИС и СС показана жирным подчеркнутым шрифтом.

Во второй рамке считывания у 1a1 обнаружено симметричное мутационное АТ-давление в четырехкратно вырожденных сайтах: частота использования как гуанина, так и цитозина снижается, а аденина и тимина – растет. В двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов содержание цитозина достоверно не изменяется, частота использования гуанина падает, а аденина и тимина – растет.

Геновариант 1a2 демонстрирует иную картину мутационного давления во второй рамке считывания: в четырехкратно вырожденных сайтах частота использования цитозина достоверно снижается, аденина – достоверно растет, а гуанина и тимина – достоверно не изменяется. В двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов содержание тимина достоверно не изменяется, частота использования цитозина и гуанина – падает, а аденина – растет.

Общей закономерностью для этих двух вариантов вируса остается описанная нами ранее [29] стабилизация частоты использования аденина в первой рамке считывания и рост частоты его использования – во второй. Судя по результатам, представленным в таблице, у геноварианта 1a2

снижена частота возникновения трансверсий G на T во второй рамке считывания. Причиной таких замен является окисление остатков гуанина на плюс-цепи вируса [34]. Поскольку описанные особенности характерны именно для второй рамки считывания, вполне вероятно, что они имеют место во время транскрипции вируса в период острой инфекции, а не в период латенции [29]. Чем дольше ДНК вируса пребывает в одноцепочечном состоянии, тем выше вероятность окисления в ней остатков гуанина [34]. Получается, что у 1a2 нетранскрибируемая ДНК-плюс цепь пребывает в одноцепочечном состоянии не так долго, как у 1a1. Это может быть связано с более высокой скоростью транскрипции (РНК-полимераза добавляет большее число нуклеотидов в единицу времени) и/или со сниженной ее интенсивностью (транскрипция иницируется реже). Причиной и тех и других изменений могут быть описанные выше аминокислотные замены в белке OBD. Этот белок известен своей способностью как подавлять транскрипцию у аденоассоциированных вирусов в отсутствие вируса-помощника [35], так и активировать ее в присутствии вируса-помощника [36]. В нашем случае быстрое распространение геноварианта 1a2 в периоды подъема заболеваемости с большой вероятностью свидетельствует в пользу повышения скорости его транскрипции.

**Заключение.** В результате анализа мутаций в кодирующей области генома B19P двух известных геновариантов только у геноварианта 1a2, доминирующего в Беларуси в периоды подъема заболеваемости, в области главного неструктурного белка NS1 обнаружены две уникальные аминокислотные замены – E114G и I181M, одна из которых (E114G) находится в непосредственной близости к ДНК-связывающему домену, ответственному за прикрепление к участку начала репликации (OBD), и может влиять на скорость репликации и транскрипции вируса.

Изучение направления мутационного давления выявило снижение частоты возникновения трансверсий G на T во второй рамке считывания у геноварианта 1a2, что отражает более высокую скорость транскрипции вследствие аминокислотной замены в белке OBD.

В структурном полипептиде VP геноварианта 1a2 найдено три уникальные аминокислотные замены. Две из них (V30L, S98N) располагаются в наиболее иммуногенном фрагменте VP1u и могут вносить вклад в уход геноварианта 1a2 от иммунного ответа. Третья замена (N533S) локализована в петле мажорного капсидного белка VP2 и также может обеспечить повышенный «фитнес» геноварианта 1a2 за счет усиления сродства с клеточным рецептором или ко-рецептором.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. Rationalization and extension of the taxonomy of the family *Parvoviridae* / S. F. Cotmore [et al.] // ICTV Official Taxonomy: Updates since the 8th Report, code 2013.001a-aaaV / International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). – Washington, 2013. – 65 p.
2. Heegaard, E. D. Human parvovirus B19 / E. D. Heegaard, K. E. Brown // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15, N 3. – P. 485–505. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.3.485-505.2002>
3. Role of capsid proteins in parvoviruses infection / M. Tu [et al.] // Virol. J. – 2015. – Vol. 12, N 1. – Art. 114. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0344-y>
4. ICTV Virus Taxonomy Profile: *Parvoviridae*. ICTV Report Consortium / S. F. Cotmore [et al.] // J. Gen. Virol. – 2019. – Vol. 100, N 3. – P. 367–368. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001212>
5. The effects of the 11 kDa protein and the putative X protein on the p6 promoter activity of parvovirus B19 in HeLa cells / Y. Dong [et al.] // Virus Genes. – 2013. – Vol. 46, N 1. – P. 167–169. <https://doi.org/10.1007/s11262-012-0839-1>
6. Parvovirus B19 genome as a single, two-state replicative and transcriptional unit / F. Bonvicini [et al.] // Virology. – 2006. – Vol. 347, N 2. – P. 447–454. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.12.014>
7. Functional analysis and quantitative determination of the expression profile of human parvovirus B19 / F. Bonvicini [et al.] // Virology. – 2008. – Vol. 381, N 2. – P. 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.09.002>
8. Molecular and functional analyses of a human parvovirus B19 infectious clone demonstrates essential roles for NS1, VP1, and the 11-kilodalton protein in virus replication and infectivity / N. Zhi [et al.] // J. Virol. – 2006. – Vol. 80, N 12. – P. 5941–5950. <https://doi.org/10.1128/JVI.02430-05>
9. Human parvovirus B19 nonstructural protein (NS1) induces cell cycle arrest at G(1) phase / E. Morita [et al.] // J. Virol. – 2003. – Vol. 77, N 5. – P. 2915–2921. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.5.2915-2921.2003>
10. Human parvovirus B19 causes cell cycle arrest of human erythroid progenitors via deregulation of the E2F family of transcription factors / Z. Wan [et al.] // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120, N 10. – P. 3530–3544. <https://doi.org/10.1172/JCI41805>
11. Kaufmann, B. The structure of human parvovirus B19 / B. Kaufmann, A. A. Simpson, M. G. Rossmann // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2004. – Vol. 101, N 32. – P. 11628–11633. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402992101>
12. The VP1-unique region of parvovirus B19: amino acid variability and antigenic stability / S. Dorsch [et al.] // J. Gen. Virol. – 2001. – Vol. 82, N 1. – P. 191–199. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-82-1-191>

13. Peptides derived from the unique region of B19 parvovirus minor capsid protein elicit neutralizing antibodies in rabbits / S. Anderson [et al.] // *Virology*. – 1995. – Vol. 206, N 1. – P. 626–632. [https://doi.org/10.1016/s0042-6822\(95\)80079-4](https://doi.org/10.1016/s0042-6822(95)80079-4)
14. Identification of immunodominant peptide in the parvovirus B19 VP1 unique region able to elicit a long-lasting immune response in humans / E. Zuffi [et al.] // *Viral Immunol.* – 2001. – Vol. 14, N 2. – P. 151–158. <https://doi.org/10.1089/088282401750234529>
15. A viral phospholipase A2 is required for parvovirus infectivity / Z. Zádori [et al.] // *Dev. Cell.* – 2001. – Vol. 1, N 2. – P. 291–302. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(01\)00031-4](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(01)00031-4)
16. VPlu phospholipase activity is critical for infectivity of full-length parvovirus B19 genomic clones / C. Filippone [et al.] // *Virology*. – 2008. – Vol. 374, N 2. – P. 444–452. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.01.002>
17. The determinants for the enzyme activity of human parvovirus B19 phospholipase A2 (PLA2) and its influence on cultured cells / X. Deng [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, N 4. – P. e61440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061440>
18. Visualization of the externalized VP2 N termini of infectious human parvovirus B19 / B. Kaufmann [et al.] // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 82, N 15. – P. 7306–7312. <https://doi.org/10.1128/JVI.00512-08>
19. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes / A. Servant [et al.] // *J. Virol.* – 2002. – Vol. 76, N 18. – P. 9124–9134. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.18.9124-9134.2002>
20. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19, indicating two subgroups of genotype 1 in Vietnamese patients / N. L. Toan [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2006. – Vol. 87, N 10. – P. 2941–2949. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82037-0>
21. Identification and genetic diversity of two human parvovirus B19 genotype 3 subtypes / A. Parsyan [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2007. – Vol. 88, N 2. – P. 428–431. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82496-0>
22. Insights into epidemiology of human parvovirus B19 and detection of an unusual genotype 2 variant, Bulgaria, 2004 to 2013 / S. K. Ivanova [et al.] // *Eurosurveill.* – 2016. – Vol. 21, N 4. – Pii 30116. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.4.30116>
23. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions / M. W. A. Molenaar-de Backer [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, N 8. – P. e43206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043206>
24. Molecular and phylogenetic analyses of human parvovirus B19 isolated from Brazilian patients with sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia major and healthy blood donors / S. N. Slavov [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 84, N 10. – P. 1652–1665. <https://doi.org/10.1002/jmv.23358>
25. Human parvovirus B19 surveillance in patients with rash and fever from Belarus / M. A. Yermalovich [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 84, N 6. – P. 973–978. <https://doi.org/10.1002/jmv.23294>
26. Ермолович, М. А. Генетические варианты парвовируса В19, циркулирующие в Беларуси в течение эпидемического цикла инфекции, 2005–2016 годы / М. А. Ермолович, Г. В. Семейко, Е. О. Самойлович // *Вест. Нац. акад. Беларуси. Сер. мед. наук.* – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 35–45.
27. Swiss-model: homology modelling of protein structures and complexes / A. Waterhouse [et al.] // *Nucl. Acids Res.* – 2018. – Vol. 46, N W1. – P. W296–W303. <https://doi.org/10.1093/nar/gky427>
28. Hwang, S. DP-Bind: a web server for sequence-based prediction of DNA-binding residues in DNA-binding proteins / S. Hwang, Z. Gou, I. B. Kuznetsov // *Bioinformatics.* – 2007. – Vol. 23, N 5. – P. 634–636. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl672>
29. Transcription-associated mutational pressure in the parvovirus B19 genome: reactivated genomes contribute to the variability of viral populations / V. V. Khrustalev [et al.] // *J. Theor. Biol.* – 2017. – Vol. 435. – P. 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.09.019>
30. Khrustalev, V. V. Amino acid content of beta strands and alpha helices depends on their flanking secondary structure elements / V. V. Khrustalev, T. A. Khrustaleva, V. V. Poboinev // *Biosystems.* – 2018. – Vol. 168. – P. 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2018.04.002>
31. Structural studies of AAV2 Rep68 reveal a partially structured linker and compact domain conformation / F. N. Musayev [et al.] // *Biochemistry.* – 2015. – Vol. 54, N 38. – P. 5907–5919. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00610>
32. Gros, L. Enzymology of the repair of free radicals-induced DNA damage / L. Gros, M. K. Saparbaev, J. Laval // *Oncogene.* – 2002. – Vol. 21, N 58. – P. 8905–8925. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206005>
33. Control of adeno-associated virus type 2 cap gene expression: relative influence of helper virus, terminal repeats, and rep proteins / S. Weger [et al.] // *J. Virol.* – 1997. – Vol. 71, N 11. – P. 8437–8447. <https://doi.org/10.1128/jvi.71.11.8437-8447.1997>
34. The adeno-associated virus type 2 regulatory proteins rep78 and rep68 interact with the transcriptional coactivator PC4 / S. Weger [et al.] // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73, N 1. – P. 260–269. <https://doi.org/10.1128/jvi.73.1.260-269.1999>
35. Nonstructural protein of parvoviruses B19 and minute virus of mice controls transcription / C. Doerig [et al.] // *J. Virol.* – 1990. – Vol. 64, N 1. – P. 387–396. <https://doi.org/10.1128/jvi.64.1.387-396.1990>
36. NS1 protein of parvovirus B19 interacts directly with DNA sequences of the P6 promoter and with the cellular transcription factors Sp1/Sp3 / U. Raab [et al.] // *Virology.* – 2002. – Vol. 293, N 1. – P. 86–93. <https://doi.org/10.1006/viro.2001.1285>

## References

1. Cotmore S. F., Agbandje-McKenna M., Chiorini J. A., Gatherer D., Mukha D. V., Pintel D. J., Qiu J., Soderlund-Venermo M., Tattersall P., Tijssen P. Rationalization and extension of the taxonomy of the family Parvoviridae. *ICTV official taxonomy: Updates since the 8th Report, code 2013.001a-aaaV. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV).* Washington, 2013. 65 p.



2. Heegaard E. D., Brown K. E. Human parvovirus B19. *Clinical Microbiology Reviews*, 2002, vol. 15, no. 3, pp. 485–505. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.3.485-505.2002>
3. Tu M., Liu F., Chen Sh., Wang M., Cheng A. Role of capsid proteins in parvoviruses infection. *Virology Journal*, 2015, vol. 12, art. 114. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0344-y>
4. Cotmore S. F., Agbandje-McKenna M., Canuti M., Chiorini J. A., Eis-Hubinger A. M., Hughes J. [et al.]. ICTV Virus Taxonomy Profile: Parvoviridae. ICTV Report Consortium. *Journal of General Virology*, 2019, vol. 100, no. 3, pp. 367–368. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001212>
5. Dong Y., Huang Y., Wang Y., Xu P., Yang Y., Liu K., Tijssen P., Peng J., Li Y. The effects of the 11 kDa protein and the putative X protein on the p6 promoter activity of parvovirus B19 in Hela cells. *Virus Genes*, 2013, vol. 46, no. 1, pp. 167–169. <https://doi.org/10.1007/s11262-012-0839-1>
6. Bonvicini F., Filippone C., Delbarba S., Manaresi E., Zerbini M., Musiani M., Gallinella G. Parvovirus B19 genome as a single, two-state replicative and transcriptional unit. *Virology*, 2006, vol. 347, no. 2, pp. 447–454. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.12.014>
7. Bonvicini F., Filippone C., Manaresi E., Zerbini M., Musiani M., Gallinella G. Functional analysis and quantitative determination of the expression profile of human parvovirus B19. *Virology*, 2008, vol. 381, no. 2, pp. 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.09.002>
8. Zhi N., Mills I. P., Lu J., Wong S., Filippone C., Brown K. E. Molecular and functional analyses of a human parvovirus B19 infectious clone demonstrates essential roles for NS1, VP1, and the 11-kilodalton protein in virus replication and infectivity. *Journal of Virology*, 2006, vol. 80, no. 12, pp. 5941–5950. <https://doi.org/10.1128/JVI.02430-05>
9. Morita E., Nakashima A., Asao H., Sato H., Sugamura K. Human parvovirus B19 nonstructural protein (NS1) induces cell cycle arrest at G(1) phase. *Journal of Virology*, 2003, vol. 77, no. 5, pp. 2915–2921. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.5.2915-2921.2003>
10. Wan Z., Zhi N., Wong S., Keyvanfar K., Liu D., Raghavachari N. [et al.]. Human parvovirus B19 causes cell cycle arrest of human erythroid progenitors via deregulation of the E2F family of transcription factors. *Journal of Clinical Investigation*, 2010, vol. 120, no. 10, pp. 3530–3544. <https://doi.org/10.1172/JCI41805>
11. Kaufmann B., Simpson A. A., Rossmann M. G. The structure of human parvovirus B19. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, vol. 101, no. 32, pp. 11628–11633. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402992101>
12. Dorsch S., Kaufmann B., Schaible U., Prohaska E., Wolf H., Modrow S. The VP1-unique region of parvovirus B19: amino acid variability and antigenic stability. *Journal of General Virology*, 2001, vol. 82, no. 1, pp. 191–199. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-82-1-191>
13. Anderson S., Momoeda M., Kawase M., Kajigaya S., Young N. S. Peptides derived from the unique region of B19 parvovirus minor capsid protein elicit neutralizing antibodies in rabbits. *Virology*, 1995, vol. 206, no. 1, pp. 626–632. [https://doi.org/10.1016/s0042-6822\(95\)80079-4](https://doi.org/10.1016/s0042-6822(95)80079-4)
14. Zuffi E., Manaresi E., Gallinella G., Gentilomi G. A., Venturoli S., Zerbini M., Musiani M. Identification of immunodominant peptide in the parvovirus B19 VP1 unique region able to elicit a long-lasting immune response in humans. *Viral Immunology*, 2001, vol. 14, no. 2, pp. 151–158. <https://doi.org/10.1089/088282401750234529>
15. Zádori Z., Szelei J., Lacoste M. C., Li Y., Gariépy S., Raymond P., Allaire M., Nabi I. R., Tijssen P. A viral phospholipase A2 is required for parvovirus infectivity. *Developmental Cell*, 2001, vol. 1, pp. 291–302. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(01\)00031-4](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(01)00031-4)
16. Filippone C., Zhi N., Wong S., Lu J., Kajigaya S., Gallinella G., Kakkola L., Söderlund-Venermo M., Young N. S., Brown K. E. VP1u phospholipase activity is critical for infectivity of full-length parvovirus B19 genomic clones. *Virology*, 2008, vol. 374, no. 2, pp. 444–452. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.01.002>
17. Deng X., Dong Y., Yi Q., Huang Y., Zhao D., Yang Y., Tijssen P., Qiu J., Liu K., Li Y. The determinants for the enzyme activity of human parvovirus B19 phospholipase A2 (PLA2) and its influence on cultured cells. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 4, p. e61440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061440>
18. Kaufmann B., Chipman P. R., Kostyuchenko V. A., Modrow S., Rossmann M. G. Visualization of the externalized VP2 N termini of infectious human parvovirus B19. *Journal of Virology*, 2008, vol. 82, no. 15, pp. 7306–7312. <https://doi.org/10.1128/JVI.00512-08>
19. Servant A., Laperche S., Lallemand F., Marinho V., De Saint Maur G., Meritet J. F., Garbarg-Chenon A. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *Journal of Virology*, 2002, vol. 76, no. 18, pp. 9124–9134. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.18.9124-9134.2002>
20. Toan N. L., Duechting A., Kremsner P. G., Song L. H., Ebinger M., Aberle S. [et al.]. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19, indicating two subgroups of genotype 1 in Vietnamese patients. *Journal of General Virology*, 2006, vol. 87, no. 10, pp. 2941–2949. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82037-0>
21. Parsyan A., Szmaragd C., Allain J.-P., Candotti D. Identification and genetic diversity of two human parvovirus B19 genotype 3 subtypes. *Journal of General Virology*, 2007, vol. 88, no. 2, pp. 428–431. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82496-0>
22. Ivanova S. K., Mihneva Z. G., Toshev A. K., Kovaleva V. P., Andonova L. G., Muller C. P., Hübschen J. M. Insights into epidemiology of human parvovirus B19 and detection of an unusual genotype 2 variant, Bulgaria, 2004 to 2013. *Eurosurveillance*, 2016, vol. 21, no. 4, pii 30116. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.4.30116>
23. Molenaar-de Backer M. W. A., Lukashov V. V., van Binnendijk R. S., Boot H. J., Zaaijer H. L. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 8, p. e43206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043206>
24. Slavov S. N., Haddad S. K., Silva-Pinto A. C., Amarilla A. A., Alfonso H. L., Aquino V. H., Covas D. T. Molecular and phylogenetic analyses of human parvovirus B19 isolated from Brazilian patients with sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia

major and healthy blood donors. *Journal of Medical Virology*, 2012, vol. 84, no. 10, pp. 1652–1665. <https://doi.org/10.1002/jmv.23358>

25. Yermolovich M. A., Hübschen J. M., Semeiko G. V., Samoilovich E. O., Muller C. P. Human parvovirus B19 surveillance in patients with rash and fever from Belarus. *Journal of Medical Virology*, 2012, vol. 84, no. 6, pp. 973–978. <https://doi.org/10.1002/jmv.23294>

26. Ermolovich M. A., Semeiko G. V., Samoilovich E. O. Genetic variants of parvovirus B19 circulating in Belarus during the epidemic cycle of infection (2005–2016). *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 35–45 (in Russian).

27. Waterhouse A., Bertoni M., Bienert S., Studer G., Tauriello G., Gumienny R. [et al.]. Swiss-model: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Research*, 2018, vol. 46, no. W1, pp. W296–W303. <https://doi.org/10.1093/nar/gky427>

28. Hwang S., Gou Z., Kuznetsov I. B. DP-Bind: a web server for sequence-based prediction of DNA-binding residues in DNA-binding proteins. *Bioinformatics*, 2007, vol. 23, no. 5, pp. 634–636. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl672>

29. Khrustalev V. V., Ermolovich M. A., Hübschen J. M., Khrustaleva T. A. Transcription-associated mutational pressure in the parvovirus B19 genome: reactivated genomes contribute to the variability of viral populations. *Journal of Theoretical Biology*, 2017, vol. 435, pp. 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.09.019>

30. Khrustalev V. V., Khrustaleva T. A., Poboinev V. V. Amino acid content of beta strands and alpha helices depends on their flanking secondary structure elements. *Biosystems*, 2018, vol. 168, pp. 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2018.04.002>

31. Musayev F. N., Zarate-Perez F., Bardelli M., Bishop C., Saniev E. F., Linden R. M., Henckaerts E., Escalante C. R. Structural studies of AAV2 Rep68 reveal a partially structured linker and compact domain conformation. *Biochemistry*, 2015, vol. 54, no. 38, pp. 5907–5919. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00610>

32. Gros L., Saparbaev M. K., Laval J. Enzymology of the repair of free radicals-induced DNA damage. *Oncogene*, 2002, vol. 21, no. 58, pp. 8905–8925. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206005>

33. Weger S., Wistuba A., Grimm D., Kleinschmidt J. A. Control of adeno-associated virus type 2 cap gene expression: relative influence of helper virus, terminal repeats, and rep proteins. *Journal of Virology*, 1997, vol. 71, no. 11, pp. 8437–8447. <https://doi.org/10.1128/jvi.71.11.8437-8447.1997>

34. Weger S., Wendland M., Kleinschmidt J. A., Heilbronn R. The adeno-associated virus type 2 regulatory proteins rep78 and rep68 interact with the transcriptional coactivator PC4. *Journal of Virology*, 1999, vol. 73, no. 1, pp. 260–269. <https://doi.org/10.1128/jvi.73.1.260-269.1999>

35. Doerig C., Hirt B., Antonietti J. P., Beard P. Nonstructural protein of parvoviruses B19 and minute virus of mice controls transcription. *Journal of Virology*, 1990, vol. 64, no. 1, pp. 387–396. <https://doi.org/10.1128/jvi.64.1.387-396.1990>

36. Raab U., Beckenlehner K., Lowin T., Niller H. H., Doyle S., Modrow S. NS1 protein of parvovirus B19 interacts directly with DNA sequences of the P6 promoter and with the cellular transcription factors Sp1/Sp3. *Virology*, 2002, vol. 293, no. 1, pp. 86–93. <https://doi.org/10.1006/viro.2001.1285>

## Информация об авторах

Ермолович Марина Анатольевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: yermolovich@mail.ru

Хрусталеv Владислав Викторович – канд. биол. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: vvkhrustalev@mail.ru

Хрусталева Татьяна Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tanissia.lir@gmail.com

Побойнев Виктор Витольдович – магистр мед. наук, аспирант. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dre-mozzew@mail.ru

Самойлович Елена Олеговна – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: esamoilovich@gmail.com

## Information about the authors

Marina A. Yermolovich – Ph. D. (Med.), Leading researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yermolovich@mail.ru

Vladislav V. Khrustalev – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vvkhrustalev@mail.ru

Tatyana A. Khrustaleva – Ph. D. (Biol.), Senior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tanissia.lir@gmail.com

Victor V. Poboinev – Master of Med. Sci., Postgraduate student. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dre-mozzew@mail.ru

Elena O. Samoilovich – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: esamoilovich@gmail.com