

ВИРУС КРАСНУХИ И ЕГО ТЕРАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ. ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ. Сообщение 1. Вирус краснухи: молекулярно-биологические свойства

А.Ю. Антипова

ФГУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

Резюме. Обзор посвящен вирусу краснухи, его тератогенному действию; описанию синдрома врожденной краснухи (СВК), современных методов диагностики и профилактики инфекции. Настоящее сообщение освещает современные представления о структурно-функциональной организации Rubella virus (род *Rubivirus*, семейство *Togaviridae*), этапах репродукции вируса.

Ключевые слова: Rubella virus, структура вириона, этапы репродукции.

RUBELLA VIRUS AND ITS TERATOGENIC ACTION. PATHOGENESIS, CLINICAL COURSE, DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF CONGENITAL RUBELLA SYNDROME. ARTICLE 1. RUBELLA VIRUS: MOLECULAR-BIOLOGICAL CHARACTERISTICS

Antipova A.J.

Abstract. This review summarizes data about rubella virus and its teratogenic action, congenital rubella syndrome (CRS), modern methods of diagnostics and prevention of infection. The current article provide information concerning modern knowledge about structural and functional organization of Rubella virus (genus *Rubivirus*, family *Togaviridae*), stages of viral reproduction. (*Infekciã i immunitet*, 2011, vol. 1, N 1, p. 23–28)

Key words: Rubella virus, virus structure, stages of reproduction.

Вирус краснухи был выделен в середине XX века. Японские ученые Niho и Tasaka в 1938 году установили наличие вируса в фильтрате смывов из верхних дыхательных путей ребенка с манифестной формой экзантемного заболевания, которое впервые было описано немецкими врачами Hoffmann в 1740 году и de Bergen и Orlow в 1752 и 1758 годах как разновидность кори и получило название «немецкая корь». Другой немецкий врач, George de Maton, в 1814 году определил немецкую корь как отдельное заболевание, и назвал его götheln, а в 1866 году хирург британской армии Henry Veale дал заболеванию латинское

название rubella [33]. В 1881 году на Международном конгрессе в Лондоне краснуха официально признана отдельным заболеванием. В 1941 году австралийский офтальмолог Норман Грегг обнаружил тератогенность краснухи. Он описал классическую триаду симптомов, характерную для СВК: врожденный порок сердца, катаракта и глухота [55]. Rubella virus был выделен в 1962 году из носоглоточных смывов больных в культуре клеток почек африканской зеленой мартышки Parkman с сотрудниками, и из образцов крови и мочи в клетках амниона человека Weller и Neva [33].

поступила в редакцию 15.11.2010
принята к печати 19.11.2010

Адрес для переписки:

Антипова Анастасия Юрьевна,
младший научный сотрудник лаборатории
детских вирусных инфекций ФГУН НИИЭМ
имени Пастера Роспотребнадзора

197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФГУН НИИЭМ имени Пастера
Роспотребнадзора.
Тел./факс: (812) 232-94-11 (служебн.).
E-mail: anti130403@mail.ru

© Антипова А.Ю., 2011

С 1970 года Rubella virus принадлежит семейству *Togaviridae* (от латинского *toga* — покрывало, накидка) и является единственным представителем рода *Rubivirus* [5, 62]. В отличие от других тогавирусов вирус краснухи содержит нейраминидазу.

Вирион вируса краснухи имеет сферический экосаэдрический нуклеокапсид 40 нм в диаметре с триангуляционным числом $T = 3$, одетый однослойной оболочкой (8–10 нм). Молекулярная масса зрелого вириона $52\text{--}60 \times 10^6$ (мДа), диаметр около 60–70 нм [3], плавучая плотность 1,18–1,19 г/мл, константа седиментации — 280–400S [1].

Нуклеокапсид образован капсидным белком (С) с заключенной внутри единственной молекулой РНК. По данным G. Bardeletti электронплотный кор составляет 32 нм [9]. Оболочка состоит из фосфолипидов и холестерина мембраны хозяйской клетки со встроенными вирусными гликопротеинами E1 и E2 (содержание липидов 24,5% на 1 г вирусного белка), которые образуют пепломеры с выступами (шипами) длиной 5–8 нм [25]. Между капсидом и оболочкой наблюдается значительная электронно-светлая область.

Капсидный белок ($M = 30\text{--}38$ kDa) из 300 аминокислотных остатков (а.о.) в нуклеокапсиде имеет вид негликозилированного, фосфорилированного гомодимера, соединенного дисульфидными мостиками [15]. С-протеин регулирует процесс репликации и сбор вириона путем изменения фосфорилирования [36], может взаимодействовать с вирусным неструктурным белком P150 (репликазой), модулирует синтез геномной и субгеномной РНК [53] и индуцирует апоптоз RK-13 клеток [21].

На N-терминальной половине С-белка, обладающей гидрофильными свойствами из-за большого количества аргининовых остатков, имеется домен из 28 а.о., который, вероятно, непосредственно присоединяется к РНК. Предполагается, что этот процесс регулируется с помощью р32-связывающего сайта С-белка, который перекрывает РНК-связывающий домен капсида [12]. На карбоксильном конце С-протеина имеются: сигнальная последовательность из 23 гидрофобных аминокислотных остатков, которая отвечает за прикрепление С-белка к клеточной мембране в ходе репликации и необходима для трансляции E2 гликопротеина в эндоплазматическом ретикулуме, и область, которая связывается с цитоплазматическим доменом гликопротеина E1. Возможно, это взаимодействие типа рецептор-лиганд запускает последний этап почкования вируса [52].

Оболочечные белки вируса краснухи E1 и E2 являются мембранными гликопротеинами I типа. Главный поверхностный гликопротеин E1 ($M = 55\text{--}63$ kDa) [33] из 481 а.о., является гемагглютинином. E1 содержит

трансмембранный домен (22 а.о.), цитоплазматический домен (13 а.о.), встроенную в структуру белка дисульфидную группу, 3 N-linked гликозилированных сайта и, по крайней мере, 6 эпитопов, 3 из которых ассоциируются с гемагглютинацией и образованием вируснейтрализующих антител [14]. Изменения в сайтах N-гликозилирования наблюдаются у аттенуированных штаммов [25]. Аминокислотная последовательность KCLYYLRGAIAPR цитоплазматического домена (469–481 а.о.) обеспечивает транспорт вирусных белков в аппарат Гольджи. Участок YYLRG отвечает за способность E1 связываться с другими белками [57]. Уровень репродукции вируса снижается в 10–100 раз при заменах цистеина и лейцина в положениях 467 и 471 соответственно [58]. При делеции или замене цитоплазматического и трансмембранного доменов не образуются цельные вирионы [28]. Внутренний гидрофобный участок E1 (28 а.о.) отвечает за слияние вирусной оболочки с мембраной клетки и за образование гетеродимера E1-E2 с помощью дисульфидных связей. Нейтрализация E1 аминокислотной последовательности 208–239 замедляет выход вирионов из клетки [19]. Белок E1 проявляет наиболее выраженные иммуногенные свойства и используется для создания рекомбинантных вакцин [13].

Гликопротеин E2 (282 а.о.) имеет трансмембранный домен (39 а.о.), N-linked гликозилированные сайты, O-linked гликозилированные сайты, сигнальную последовательность (20 а.о.), необходимую также для E1 гликопротеина. В структуру белка интегрированы дисульфидная группа и асимметричная амфипатическая α -спираль, которая облегчает проникновение вируса в клетку благодаря встраиванию под углом в липидный бислой с дестабилизацией последнего [49]. Положительно заряженный участок трансмембранного домена RRACRRR (7 а.о.) взаимодействует с негативно заряженными фосфолипидными головными группами цитоплазматической мембраны. Делеция или замена трансмембранного домена E2 отменяет прикрепление структурных белков к аппарату Гольджи [28]. Внутриклеточная форма белка имеет массу 30 kDa. Масса вирионной формы, несмотря на одинаковую аминокислотную последовательность у разных штаммов, меняется в зависимости от степени гликозилирования с 42 до 47 kDa, на основании чего выделяют 2 формы белка: E2a ($V = 47$ kDa) и E2b ($V = 43\text{--}45$ kDa) [25, 51]. Гликопротеин индуцирует образование антител, имеются гемагглютинирующие эпитопы [6, 45]. Антигенные сайты E2 изучены недостаточно [33].

Неструктурные белки обеспечивают реализацию генома.

Геном вируса представлен однонитевой не-сегментированной инфекционной положительно направленной молекулой РНК, протяженностью от 9600 до 10 000 нуклеотидов (Нк) (38–40S, $M = 3200\text{--}3800$ kDa) [4, 33], содержит метил-7-гуанозиновый кэп на 5'-конце и poly(A)-хвост на 3' конце. В репликативном цикле служит непосредственно матрицей и имеет 2 открытые рамки считывания (ORF). С 5'-ORF (6345–6351 Нк) считываются неструктурные протеины, р150 и р90, а 3'-ORF (3189–3194 Нк) обеспечивает структурные белки С, Е1 и Е2.

Гены в 40S геномной РНК располагаются в следующем порядке: 5' — нетранслируемая область (UTR) — р150 (метилтрансфераза — белок Х — цистеиновая протеаза) — р90 (хеликаза — репликаза) — соединительная нетранслируемая область (JR) — С — Е2 — Е1 — нетранслируемая область (UTR) — 3' [6, 25]. Например, вакцинный штамм RA27/3 и 19 вирусов разных генотипов (1a, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F1, 2A, 2B и 2C) имеют длину 9760–9762 Нк: 40 Нк в 5'-UTR, 6351 Нк кодируют неструктурные белки, 118–120 Нк JR, 3194 Нк кодируют структурные белки и 59 Нк относятся к 3'-UTR [59, 60, 61].

Участок геномной РНК длиной 29 Нк, с 347 по 375, является сигналом упаковывания, взаимодействует с капсидным белком и инициирует формирование капсида [36]. Геном вируса краснухи характеризуется наивысшим среди известных РНК вирусов количеством G+C пар оснований (около 69,5% генома) [33].

Вирус способен воспроизводиться во многих клеточных линиях. Соотношение количества зараженных к общему числу клеток зависит от клеточного типа. Биполярные клетки могут инфицироваться и с апикальной, и с базальной сторон [27]. Обнаруженные детерминанты тропизма к клеткам соединительной ткани располагаются в 5'-конце геномной РНК и связаны с этапами адсорбции, проникновения и внутриклеточной репродукции вируса [6].

Весь жизненный цикл вируса краснухи осуществляется в цитоплазме. Рецептором вириона на клеточной поверхности, предположительно, является молекула убиквитина [33, 39]. Также в адгезии участвуют фосфолипиды и гликолипиды. Прикрепление вириона осуществляется с помощью оболочечных гликопротеинов Е1 и Е2 в течение 3 минут после добавления вируса к клеточному монослою [18, 48]. Проникновение в клетку происходит по эндоцитозному пути в период от 30 минут до 3 часов после добавления вируса к монослою [25]. При рН 6,0 и меньше Е1 и Е2 меняют конформацию, при этом вирусная оболочка объединяется с эндосомальной мембраной клетки, и нуклеокапсид попадает внутрь эндосомы. К эндосоме, содержащей вирусный материал, присоединяются

лизосомы с кислой средой. При рН 5,0–5,5 С-белок приобретает гидрофобные свойства взамен гидрофильных [40]. Благодаря этому геномная РНК вируса краснухи высвобождается. На базе модифицированных лизосом (цитопатических вакуолей) образуются «репликативные комплексы» вируса краснухи [32] и формируется «вирусная фабрика» [22] из шероховатого эндоплазматического ретикулума, митохондрий и аппарата Гольджи. Участие митохондрий в воспроизводстве вируса характерно только для вируса краснухи в семействе *Togaviridae* [12].

Вирус краснухи характеризуется медленной репликацией с латентным периодом 8–12 часов. Репликативный цикл в культуре клеток ВНК-21 составляет 12–15 часов [54]. Инициация репликации осуществляется без помощи клеточных ферментов [20, 34].

Вначале с 5'-ORF (+) 40S геномной РНК транслируется предшественник неструктурных белков — полипротеин Р200 ($M = 200$ kDa), обладающий РНК-зависимой РНК-полимеразной активностью [44], и синтезирующий «—» нить 40S РНК. Р200 содержит 5 консервативных энзимных домена: NH₂-метилтрансфераза — Х-домен — протеаза — хеликаза — репликаза (РНК-зависимая РНК-полимераза) — СООН. Репликация вируса краснухи невозможна без дальнейшего процессинга Р200 [34].

Предшественник саморазрезается на два белка — Р150 и Р90 — вирусспецифической папаин-подобной тиоловой протеазой (NSP), способной нарезать полипротеины в цис- и транс-положениях [8, 31, 35].

Р150 включает в себя метилтрансферазный/гуанилтрансферазный домен на N-конце для эпитирования геномных и субгеномных РНК; Х-мотив, ассоциированный с NSP, в центральной части, необходимый для транс-разрезания, и NSP на С-конце [31].

Р90 содержит хеликазу (GxGKT и DExx) и репликазу (GDD) на N- и С-концах соответственно [20, 34]. Репликаза (РНК-зависимая РНК-полимераза) благодаря последовательности LXCXE взаимодействует с ретинобластомным клеточным протеином. Делеция этого участка является летальной для вируса, а замена цистеинового остатка резко снижает репликативную способность [23, 24, 38]. Р90 может связываться с хозяйской цитрон-К-киназой, которая регулирует клеточный цикл и останавливает его сразу после S-фазы [8].

Р150 и Р90 [8, 34] обеспечивают транскрипцию «+» 40S и 24S цепей с «—» 40S РНК в конце латентного периода. Первые 24 часа после инфицирования Р150 ассоциируется с вакуолярными структурами клетки, через 48 часов вместе с капсидным белком — клеточной тубулиновой сетью [31].

Установлено что образуется 4 продукта репликации: 40S, 24S, 21S и 19–20S РНК [33].

24S субгеномная РНК ($1,2 \times 10^3$ kDa) комплиментарна первой трети геномной РНК с 3'-конца (3'-ORF); благодаря 5'-метил-7-гуанозиновому кэпу и 3'-poly(A)-хвосту выступает в роли мРНК (3383 Нк у штамма М33) для предшественника структурных белков (p110), и транслируется в порядке NH₂-C-E2-E1-COOH [46, 47].

Репликативная 21S РНК является частично двунитевой (dsРНК), а 19–20S полностью двунитевая молекула РНК [33]. Их функции неизвестны. Синтез «+» и «-» цепей РНК возрастает в течение первых 3–3,5 часов после инфицирования клетки. Затем синтез «-» нитей прекращается, а «+» 40S и 24S продолжается с неизменной скоростью [2].

Структурные белки появляются на 4 часа позже, чем 24S РНК [17, 37]. Синтезированный предшественник структурных белков перемещается в эндоплазматический ретикулум (ЭР) за счет 2 сигнальных пептидов, 23 и 20 а.о., расположенных на аминоконце E2 и E1 соответственно. В ЭР P110 разрезается на С, E2 и E1 клеточными сигналазами [10, 16, 26, 29, 50, 52]; E1 и E2 образуют гетеродимеры, а С-протеин формирует гомодимер [11]. При сверхэкспрессии структурных белков вируса краснухи регуляция процесса сборки вирионов осуществляется путем взаимодействия С и р32 белков в митохондриях, которые собираются в околядерном пространстве [12]. С репликативным комплексом ассоциированы коровые частицы около 33 нм в диаметре, в которых (+) 40S РНК упаковывается с С-протеином в нуклеокапсид [32]. Оболочечные гликопротеины встраиваются в мембрану клетки, С-белок связывается с ними [30]. Созревание вирусных частиц в клетках ВНК-21 осуществляется на цитоплазматической мембране и, в больших количествах, в аппарате Гольджи и вакуолях [9]. Пик вирусной продукции наблюдается между 36 и 48 часами после заражения [33]. Вирусные частицы освобождаются сначала с апикальной, а потом с базолатеральных сторон [28]. Через 65 часов после инфицирования клеток появляются абберантные формы вирионов (удлиненные и двоянные).

Активное изучение вируса краснухи и заболевания, которое этот вирус вызывает, началось после пандемии 1960–1965 гг., охватившей страны Европы, Северной и Южной Америки, Австралии и другие. В эпидемический процесс только в США были вовлечены более 50 000 беременных женщин, что привело к рождению более чем 20 000 детей с синдромом врожденной краснухи, из них с глухотой — 56%, 17,9% — слепых и 9% — умственно отсталых детей. Кроме того, инфицирование беременных женщин вирусом

краснухи было причиной 5000 аборт по медицинским показаниям, вызвало 6250 спонтанных аборт, 21 000 случаев мертворождений или перинатальной смертности [41, 42, 43]. Эти события привлекли внимание эпидемиологов, клиницистов и вирусологов к СВК [7].

Список литературы

1. Анджапаридзе О.Г., Червонский Г.И. Краснуха. — Москва, 1975. — 102 с.
2. Вирусология: пер. с англ. / Под ред. Б. Филда, Д. Найпа. — М.: Мир, 1989. — Т. 2. — 494 с.
3. Гайдамович С.Я., Логинова Н.В. Общая и частная вирусология / Под ред. В.М. Жданова, С.Я. Гайдамович — М.: Медицина, 1986. — Т. 2. — С. 49–95.
4. Лаврентьева И.Н. Штамм «Орлов-Д» для получения живой аттенуированной вакцины против краснухи: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. — 328 с.
5. Львов Д.К., Урываев Л.В. Тогавирусы (Togaviridae) // Медицинская вирусология: Руководство; под ред. Д.К. Львова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — С. 217–224.
6. Львов Д.К., Урываев Л.В. Краснуха // Медицинская вирусология: Руководство; под ред. Д.К. Львова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — 447–450 с.
7. Семериков В.В., Лаврентьева И.Н., Таточенко В.К., Нисевич Л.Л., Фельдблюм И.В., Краснуха. — Пермь-СПб.-М.: ИПК «Звезда», 2002. — 175 с.
8. Atreya C.D., Kulkarni S., Mohan K.V. Rubella virus P90 associated with cytokinesis regulatory protein Citron-k kinase and the viral infection and constitutive expression of 90 protein both induce cell cycle arrest following S phase in the cell culture // Arch. Virol. — 2004. — Vol. 149, N 4. — P. 779–789.
9. Bardeletti G., Tektoff J., Gautheron D. Rubella Virus maturation and production in two host cell systems // Intervirology. — 1979. — Vol. 11, N 2. — P. 97–103.
10. Baron M.D., Ebel T., Suomalainen M. Intracellular transport of rubella virus structural proteins expressed from cloned cDNA // J. Gen. Virol. — 1992. — Vol. 73. — P. 1073–1086.
11. Baron M.D., Forsell K. Oligomerization of the structural proteins of rubella virus // Virology. — 1991. — Vol. 185. — P. 811–819.
12. Beatch M.D., Hobman T.C. Rubella virus capsid associates with host cell protein p32 and localizes to mitochondria // J. Virol. — 2000. — Vol. 74, N 12. — P. 5569–5576.
13. Chaye H.H., Mauracher C.A., Tingle A.J., Gillam S. Cellular and humoral immune responses to rubella virus structural proteins E1, E2 and C // J. Clin. Virol. — 1992. — Vol. 30, N 9. — P. 2323–2329.
14. Chaye H.H., Chong P., Tripet B., Brush B., Gillam S. Localization of the virus neutralizing and hemagglutinin epitopes of E1 glycoprotein of rubella virus // Virology. — 1992. — Vol. 189. — P. 483–492.

15. Chen M.H. Rubella virus capsid protein modulates viral genome replication and virus infectivity // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78, N 8. — P. 4314–4322.
16. Clark D.M., Loo T.W., McDonald H., Gillam S. Expression of rubella virus cDNA coding for the structural proteins // *Gene.* — 1988. — Vol. 65. — P. 23–30.
17. Clarke D.M., Loo T.W., Hui I., Chong P., Gillam S. Nucleotide sequence and in vitro expression of rubella virus 24S subgenomic messenger RNA encoding the structural proteins E1, E2 and C // *Nucleic Acids Research.* — 1987. — Vol. 15, N 7. — P. 3041–3056.
18. Claus C., Hofmann J., Überla K., Liebert U.G. Rubella virus pseudotypes and cell-cell fusion assay as tools for functional analysis of the rubella virus E2 and E1 envelope glycoproteins // *J. Gen. Virol.* — 2006. — Vol. 87. — P. 3029–3037.
19. Corboba P., Grutaduria S., Cuffini C., Zapata M. Neutralizing monoclonal antibody to the E1 glycoprotein epitope of rubella virus mediates virus arrest in vero cells // *Viral. Immunol.* — 2000. — Vol. 13, N 1. — P. 83–92.
20. Dominguez C., Wang C.Y., Frey T.K. Sequence of the genome RNA of Rubella virus: evidence for genetic rearrangement during togavirus evolution // *Virology.* — 1990. — N 177. — P. 225–238.
21. Duncan R., Esmaili A., Law L., Bertholet S., Hobman T., Nakhasi H. RUBV capsid protein induces apoptosis in transfected RK 13 cells // *Virology.* — 2000. — Vol. 275. — P. 20–29.
22. Fontana J., López-Iglesias C., Tzenh W.-P., Frey T.K., Fernández J.J., Risco C. Three-dimensional structure of Rubella virus factories // *Virology.* — 2010. — Vol. 405, N 2. — P. 579–591
23. Forng R.J., Frey T.K. Identification of the Rubella virus nonstructural proteins // *Virology.* — 1995. — Vol. 206. — P. 843–853.
24. Forng R.J., Atreya C.D. Mutations in the retinoblastoma protein-binding LXCXE motif of rubella virus putative replicase affect virus replication // *J. Gen. Virol.* — 1999. — Vol. 80. — P. 327–332.
25. Frey T.K. Molecular biology of RUBV // *Adv. Virus Res.* — 1994. — Vol. 44. — P. 69–160.
26. Frey T.K., Marr L.D. Sequence of the region coding for virions proteins C and E2 and the carboxy terminus of the nonstructural proteins of rubella virus: comparison with alphaviruses // *Gene.* — 1988. — Vol. 62. — P. 85–99.
27. *Fundamental virology* // Chief Edition B.N. Fields, D.M. Knipe. — N.Y., 1989. — Vol. 2. — P. 344–346.
28. Garbutt M., Law L.M., Chan H., Horban T.C. Role of rubella virus domains in assembly of virus-like particles // *J. Virol.* — 1999. — Vol. 73. — P. 3524–3533.
29. Hobman T.C., Gillam S. In vitro and in vivo expression of rubella virus glycoprotein E2: the signal peptide is contained in the C-terminal region of capsid protein // *Virology.* — 1989. — Vol. 173. — P. 241–250.
30. Horban T.C., Lundstrem M.L., Gillam S. Processing and intracellular transport of rubella virus structure protein in COS cells // *Virology.* — 1990. — Vol. 78. — P. 122–123.
31. Kujala P. Intracellular distribution of rubella virus nonstructural protein 150 // *J. Virol.* — 1999. — Vol. 73, N 9. — P. 7805–7811.
32. Lee J.Y., Marshall J.A., Bowden D.S. Localization of rubella virus core particles in vero cells // *Virology.* — 1999. — Vol. 265, N. 1. — P. 110–119.
33. Lee J.-Y., Bowden D.S. Rubella virus replication and links to teratogenicity // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2000. — Vol. 13, N 4. — P. 571–587.
34. Liang Y., Gillam S. Mutational analysis of the rubella virus nonstructural polyprotein and its cleavage products in virus replication and RNA synthesis // *J. Virol.* — 2000. — Vol. 74, N 11. — P. 5133–5141.
35. Liang Y., Yao J., Gillam S. Rubella virus nonstructural protein protease domains involved in trans- and cis-cleavage activities // *J. Virol.* — 2000. — Vol. 74, N 12. — P. 5412–5423.
36. Liu Z.Y., Qui Z., Lim K.T., Chong P., Gillam S. Identification of domains in RUBV genomic RNA and capsid protein necessary for specific interaction // *J. Virol.* — 1996. — Vol. 70. — P. 2184–2190.
37. Marr L.D., Sanchez A., Frey T.K. Efficient in vitro translation and processing of rubella virus structural proteins in the presence of microsomes // *Virology.* — 1991. — Vol. 180. — P. 400–405.
38. Marr L.D., Wang C.-J., Frey T.K. Expression of the rubella virus nonstructural protein ORF and demonstration of proteolytic processing // *Virology.* — 1994. — Vol. 198. — P. 586–592.
39. Mastromarino P., Cioe L., Rieti S., Orsi N. Role of membrane phospholipids and glycolipids in the Vero cells surface receptor for rubella virus // *Med. Microbiol. Immunol.* — 1990. — Vol. 179. — P. 105–114.
40. Mauracher C.A., Gillam S., Shukin R., Tingle A.J. pH-dependent solubility shift of rubella virus capsid protein // *Virology.* — 1991. — Vol. 181. — P. 773–777.
41. Menser M.A., Harley J.D., Hertzberg R., Dorman D.C., Murphy A.M. Persistence of virus in lens for three years after prenatal rubella // *Lancet.* — 1967. — Vol. 2, N 7512. — P. 387–388.
42. Menser M.A., Forrest J.M. Rubella — high incidence of defect in children considered normal at birth // *JAMA.* — 1974. — Vol. 1. — P. 123–126.
43. Modin J.E., Brandling-Bennet A.D. Surveillance of Congenital Rubella Syndrom 1969–1973 // *Rev. Infect. Dis.* — 1974. — Vol. 130. — P. 316–318.
44. Nakhasi H.L., Zheng D., Hewlett K., Liu T. RUBV replication: effect on interferon and actinomycin D // *Virus Res.* — 1988. — Vol. 10. — P. 1–15.
45. Oker-Blom C., Petterson R.F., Summers M.D. Baculovirus polyhedron promoter-directed expression of rubella virus envelope glycoproteins, E1 and E2, in *Spodoptera frugiperda* cells // *Virology.* — 1989. — Vol. 172, N 1. — P. 82–91.
46. Oker-Blom C., Ulmanen I., Kääriäinen L., Pettersson R.F. Rubella virus 40S genome RNA specifies

- a 24S subgenomic mRNA that encodes for a precursor to structural proteins // *J. Virol.* — 1984. — Vol. 49. — P. 403–408.
47. Oker-Blom C. The gene order for rubella virus structural proteins is NH₂-C-E2-E1-COOH // *J. Virol.* — 1984. — Vol. 51. — P. 354–358.
 48. Petruzzello R., Orsi N., Macchia S., Rieti S.W., Frey T.K., Mastromarino P. Pathway of rubella virus infectious entry into Vero cells // *J. Gen. Virol.* — 1996. — Vol. 77. — P. 303–308.
 49. Peuvot J.A., Schanck L., Linds L., Brasseur R. Are the fusion processes involved in birth, life and death of the cell depending on tilted insertion of peptides into membranes? // *J. Theoretic Biol.* — 1999. — Vol. 198, N 2. — P. 173–181.
 50. Suomalainen M.H., Garoff H., Baron M.D. The E2 signal sequence of rubella virus remains part of the capsid protein and confers membrane association in vitro // *J. Virol.* — 1990. — Vol. 64. — P. 5500–5509.
 51. Terry G.M., Ho-Terry L., Rees K.R. Localization of rubella E1 epitopes // *Arch. Virol.* — 1988. — Vol. 98. — P. 189–197.
 52. Tzeng W.P., Frey T.K. C-E1 fusion protein synthesized by rubella virus DI RNAs maintained during serial passage // *Virology.* — 2006. — Vol. 356, N 1–2. — P. 198–207.
 53. Tzeng W.P., Frey T.K. Rubella virus capsid protein modulation of viral genomic and subgenomic RNA synthesis // *Virology.* — 2005. — Vol. 337, N 2. — P. 327–334.
 54. Vaheri A., Sedwick W.D., Plotkin S.A. Growth of the rubella virus in BHK 21 cells. 1. Virus production and infectivity assays // *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.).* — 1967. — Vol. 125. — P. 1086–1092.
 55. Webster W.S. Teratogen update: congenital rubella // *Teratology.* — 1998. — Vol. 58. — P. 13–23.
 56. WHO. Standardization of the nomenclature for genetic characteristics of wild-type rubella viruses // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2005. — Vol. 80. — P. 126–132.
 57. Yao J., Gillam S. A single-amino-acid substitution of a tyrosine residue in the rubella virus E1 cytoplasmic domain blocks virus release // *J. Virol.* — 2000. — Vol. 74, N 7. — P. 3029–3036.
 58. Yao J., Gillam S. Mutational analysis, using a full-length rubella virus CAN clone, of rubella virus E1 transmembrane and cytoplasmic domains required virus release // *J. Virol.* — 1999. — Vol. 73. — P. 4622–4630.
 59. Zheng D.-P., Katow Sh., Abernathy E.S., Song Ki-J., Xu W.-B., Yarulin V., Desjatskova R.G., Aboudy Y., Enders G., Croxson M. Global distribution of Rubella virus genotypes // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 9, N 12. — P. 1523–1530.
 60. Zheng D.-P. Update of standard nomenclature for wild-type rubella viruses, 2007 // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2007. — Vol. 82, N 4. — P. 216–222.
 61. Zhou Y. Genomic analysis of diverse rubella virus genotypes // *J. Gen. Virol.* — 2007. — Vol. 88. — P. 932–941.
 62. <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2009>