



DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-43-49

## БЕЛКИ И микроРНК, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.А. Климов<sup>1,2,3</sup>, В.В. Соболев<sup>2,4,5</sup>, А.М. Соловьев<sup>6</sup>,  
Ю.Н. Перламутров<sup>6</sup>, И.М. Корсунская<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
биологический факультет, Москва, Россия

<sup>2</sup>ООО Университетская диагностическая лаборатория, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБНУ «Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий», Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАН, Москва, Россия

<sup>5</sup>ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии  
Российской академии наук», Москва, Россия

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Обзор посвящен анализу белков, белковых комплексов и микроРНК, участвующих в папилломовирусной инфекции. Вирусы папилломы относятся к семейству ДНК-содержащих паповавирусов (Papovaviridae) и инфицируют базальные слои эпителия. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) имеют онкогенный потенциал, который существенно варьирует. Кольцевой геном ВПЧ кодирует 6 ранних белков и 2 поздних (белки оболочки), а для собственной репликации использует белки клетки хозяина. Для заражения особо важны белки оболочки, связывающиеся с мембраной клетки хозяина. Учитывая, что в большинстве процессов папилломовирусной инфекции участвуют белки клетки-хозяина, представляется интересным рассмотреть эти белки и их роль в развитии инфекции. В данной работе мы провели анализ массивов литературных данных о белках и микроРНК, участвующих в связывании, интернализации, транспорте вирионов ВПЧ, а также размножении вируса. Анализ литературных данных проведен с использованием программы PathwayStudio9® и реферативной базы данных ResNet13® компании Elsevier (США), а также онлайн сервисов. Всего было выявлено 69 связанных с инфекцией белков и белковых комплексов и 3 микроРНК (всего 72 объекта). В результате последующего детального анализа литературы отобрано 17 белков и микроРНК, участвующих в следующих процессах: проникновение вирусных частиц в клетку (7 белков), транспорт вируса в цитоплазме клетки хозяина (5 белков), перенос ДНК вируса в ядро клетки хозяина (1 белок) и регуляция транскрипции генов ВПЧ (2 белка и 2 микроРНК). Эти белки и микроРНК являются потенциальными мишенями для препаратов, способных предотвращать и подавлять инфекцию ВПЧ.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, ВПЧ, белки, микроРНК

*Ответственный за переписку:*

Евгений Александрович Климов, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, кафедра генетики биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, заместитель генерального директора ООО «Университетская диагностическая лаборатория», заместитель директора по науке ФГБНУ «Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий». E-mail: klimov@mail.bio.msu.ru

Климов Е.А. ORCID: 0000-0003-2674-5783, SPIN-код: 9866-4830

Соболев В.В. ORCID: 0000-0003-4779-156X, SPIN-код: 3035-8570

Перламутров Ю.Н. ORCID: 0000-0002-4837-8489, SPIN-код: 2330-2758

Соловьев А.М. ORCID: 0000-0003-3113-8929, ORCID: 0000-0003-3113-8929

Корсунская И.М. ORCID: 0000-0002-6583-0318, SPIN-код: 3335-2019

## ВВЕДЕНИЕ

Вирусы папилломы относятся к семейству паповавирусов (Papovaviridae) и представляют собой группу вирусов, поражающих крупный рогатый скот, птиц и человека; они способны инфицировать базальные клетки кожи и плоского эпителия. Папилломавирусы — одна из наиболее гетерогенных групп вирусов, критерием дифференцировки которой является степень генетического родства вирусов по данным молекулярной гибридизации: она может колебаться от 10 до 85%. В настоящее время идентифицировано более 100 типов вирусов папилломы человека (ВПЧ).

Вирусы папилломы инфицируют базальные слои эпителия, наиболее «уязвимым» участком является зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий. Онкогенный потенциал папилломавирусов существенно варьирует. По способности инициировать диспластические изменения и рак папилломавирусы условно разделены на группы «высокого» и «низкого» риска возникновения опухолевой трансформации инфицированного эпителия. Типы ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44 были классифицированы как типы низкого риска развития рака, типы 16, 18, 31, 33 и 45 и другие — высокого риска. Так, ВПЧ 18 имеет более высокий онкогенный потенциал, с ним связывают быстрый темп опухолевой прогрессии, низкий уровень дифференцировки инфицированного эпителия, неблагоприятный прогноз по сравнению с другими онкогенными типами [1]. Эпидемиология и классификация вирусов папилломы человека подробно рассмотрены в статьях [1, 2].

Известные типы папилломавирусов человека сходны по своей генетической структуре. Генетический материал вируса представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК длиной около 7200—8000 пар оснований. Одна нить ДНК содержит 8 открытых рамок считывания, которые кодируют 8 протеинов, и регуляторный участок генома (URR — upstream regulatory region). Другая нить ДНК не кодирующая. Для собственной репликации вирус использует клеточные белки [3].

Открытые рамки считывания генома вируса разделены на ранний (early, E) и поздний (late, L) участки. Транскрипция эписомальной формы ДНК вируса инициируется в URR, продолжается последовательно через гены E6, E7, E1, E2, E4 и E5 (при этом может формироваться несколько сплайсированных вариантов РНК) и терминируется в конце всего раннего участка генома в полиА-сайте на конце гена E5. Гены E1 и E2 ответственны за репликацию вируса, участвуют в регуляции транскрипции генов вируса, а также блокируют апоптоз в трансформированных клетках [4]. Продукт гена E1 также отвечает за поддержание персистенции генома вируса в эписомальной форме. Ген E2 кодирует продукты, которые могут как транс-активировать, так и подавлять экспрессию ранних генов вируса [5]. Белок E4 участвует в процессе реорганизации кератина и созревания вирусных частиц [6]. Маленький белок вируса E5 важен на ранних стадиях инфекции [7]. Белки E6 и E7 взаимодействуют с клеточными белками (TP53 и RB1 соответственно), подавляя апоптоз [4,8]. Также они способны подавлять клеточный иммунитет, нарушая TNFR и TLR сигналинг в инфицированной клетке [9]. Поздний фрагмент генома состоит из генов L1 и L2, кодирующих структурные белки вириона, необходимые для проникновения вируса в клетку и его транспорт в ядро [10].

Поскольку в большинстве процессов папилломавирусной инфекции участвуют белки клетки-хозяина, интересно рассмотреть эти белки и их роль в развитии инфекции. Целью данной работы был анализ массивов литературных данных о белках, участвующих в связывании, интернализации, транспорте вирионов ВПЧ, а также размножении вируса.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для составления списка белков мы использовали программу PathwayStudio9® и реферативную базу данных ResNet13® компании Elsevier (США). База данных ResNet13 содержит информацию о находящихся в интернет-доступе

источниках на момент 15.01.2017 (данные экстрагированы в процессе обработки 30,2 миллионов полнотекстовых статей и резюме). Были экстрагированы связи от белков, белковых комплексов и микроРНК на папилломавирусную инфекцию (*Papillomavirus Infections*). Дополнительный поиск был проведен с использованием онлайн-сервисов <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> и <https://demo.elsevtextmining.com/>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было выявлено 69 связанных с инфекцией белков и белковых комплексов и 3 микроРНК (всего 72 объекта). Далее все ссылки в связях были проверены по первоисточникам и отобрана

информация, непосредственно связанная с их участием в трансформации и развитии инфекции. Критерии включения информации: только экспериментальные статьи, в которых подтверждено участие белка в процессе вирусной инфекции; в работе анализировались ткани/клетки человека. Критерии исключения информации: белок или микроРНК задействованы в онкогенезе, а не в прогрессии вирусной инфекции; также исключена информация о белках иммунитета. Таким образом, было отобрано 17 объектов, информация о которых представлена в табл. 1. Следует отметить, что основные работы датируются 2005—2014 гг.

Таблица 1

Белки и микроРНК, участвующие в папилломавирусной инфекции

Белок или комплекс белков, микроРНК	Полное название	Эффект
ITGA6-ITGB4	альфа6-бета4 интегрин (комплекс)	Комплекс ITGA6-ITGB4 необходим на ранней стадии инфекции для начала эндоцитоза [11]
DEFA1	дефензин, альфа 1	Блокируют выход вируса из эндоцитозных везикул, но не блокируют связывание и интернализацию вирионов [12]
DEFA5	дефензин, альфа 5	
gamma-secretase	комплекс белков (NCSTN, PSEN1, PSEN2, APH1A, APH1B, BACE1)	Расщепляет или белок вируса L2 или клеточный рецептор, с которым он связывается, что способствует доставке ДНК вируса к ядерной мембране [13]
HNRNPAB, HNRNPD	гетерогенные ядерные нуклеопротеины A/B и D	Препятствуют связыванию транскрипционных факторов клетки с промотором поздних генов вируса [14]
LTF	лактоферин	Ингибирует папилломавирусную инфекцию, блокируя связывание вирусных частиц с клеточной мембраной [15, 16]
MIR122	микроРНК 122	Ингибирует вирусную продукцию посредством связывания и разрушения мРНК вирусного гена E6 и стимуляции SOCS1-зависимого IFN сигнального пути [17]
MIR125B1	микроРНК 125b-1	Гомология между белком ВПЧ L2 и microRNA 125b-1, что, вероятно, вызывает ингибирование синтеза белка L2 (нет возможности для сборки вириона) [18]
PML	белок промиелоцитарного лейкоза	Вероятно, участвует в транспорте комплекса L2-ДНК вируса в ядро [19]
S100A10	S100 кальций связывающий белок A10	Связывается с белком ВПЧ L2 и необходим для интернализации вирусных частиц [20].
SDC1, SDC4, GPC1	синдекан-1, синдекан-4, глипикан-1	Гепарансульфат-протеогликаны увеличивают вероятность проникновения вирусных частиц в клетку. Могут являться рецепторами вируса [21]
SNX17	сортирующий нексин 17	Связывается с белком ВПЧ L2 и способствует покиданию комплексом L2-ДНК вируса поздних эндосом/лизосом [22]
TRAPPC8	часть комплекса белка трафика 8	Связывание L2 с TRAPPC8 ингибирует его функции, что приводит к дестабилизации аппарата Гольджи и дает возможность ДНК вируса покинуть его [23]
TSG101	белок опухолевой восприимчивости 101	Взаимодействует с белком ВПЧ L2, необходим для его внутриклеточного транспорта и полиубиквитинизации [24]

Table 1

## Proteins and microRNA involved in papillomavirus infection

Protein or a complex of proteins, microRNAs	Full title	Effect
ITGA6-ITGB4	alpha6beta4 integrin (complex)	The ITGA6-ITGB4 complex is essential at the early stage of infection for the initiation of endocytosis [11]
DEFA1	defensin, alpha 1	Block the exit of the virus from endocytotic vesicles, but do not block the binding and internalization of virions [12]
DEFA5	defensin, alpha 5	
gamma-secretase	Complex of proteins (NCSTN, PSEN1, PSEN2, APH1A, APH1B, BACE1)	Breaks down either the viral protein L2 or the corresponding cell receptor, thus promoting delivery of the viral DNA to the cell membrane [13]
HNRNPAB, HNRNPD	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B и D	Prevent the binding of cellular transcriptional factors to the promoter of the late viral genes [14]
LTF	lactotransferrin	Inhibits papillomavirus infection by blocking the binding of viral particles to the cell membrane [15, 16]
MIR122	microRNA 122	Inhibits viral production by binding and destroying the mRNA of the viral gene E6 and stimulating the SOCS1-dependent IFN signaling pathway [17]
MIR125B1	microRNA 125b-1	Homology between the HPV L2 protein and microRNA 125b-1, which probably leads to inhibited synthesis of the L2 protein (the virion cannot be assembled) [18].
PML	promyelocytic leukemia	Probably participates in the transport of the L2-viral DNA complex into the nucleus [19]
S100A10	S100 calcium binding protein A10	Binds to the HPV L2 protein, required for the internalization of viral particles [20]
SDC1, SDC4, GPC1	syndecan-1, syndecan-4, glypican-1	Heparan sulfate proteoglycans increase the probability of viral particles entering the cell. May act as receptors for the virus [21]
SNX17	sorting nexin 17	Binds to the HPV L2 protein and promotes the exit of the L2-DNA viral complex from the late endosomes / lysosomes [22]
TRAPPC8	trafficking protein particle complex 8	Binding between L2 and TRAPPC8 inhibits its functions, thus impairing the stability of the Golgi apparatus and promoting the exit of the viral DNA from the Golgi apparatus [23]
TSG101	tumor susceptibility 101	Interacts with the HPV L2 protein, indispensable for its intracellular transport and polyubiquitination [24]

Таким образом, выделен список белков, участвующих в прогрессии папилломавирусной инфекции. В основном это белки и микроРНК, которые участвуют в процессе проникновения вирусных частиц в клетку (7 белков), транспорта вируса в цитоплазме клетки хозяина (5 белков), переноса ДНК вируса в ядро клетки хозяина (1 белок) и регуляции транскрипции генов ВПЧ (2 белка и 2 микроРНК). Эти белки и микроРНК являются потенциальными мишенями для препаратов, способных предотвращать и подавлять инфекцию ВПЧ.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // The New England journal of medicine. Feb 6 2003;348(6):518—527.
2. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses // Virology. Jun 20 2004;324(1):17—27.
3. Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer // Biochemical Society transactions. Dec 2007; 35(Pt 6):1456—1460.
4. Cai Q, Lv L, Shao Q, Li X, Dian A. Human papillomavirus early proteins and apoptosis // Archives of gynecology and obstetrics. Mar 2013;287(3):541—548.
5. Bellanger S, Tan CL, Nei W, He PP, Thierry F. The human papillomavirus type 18 E2 protein is a cell cycle-dependent target of the SCFSkp2 ubiquitin ligase // Journal of virology. Jan 2010;84(1):437—444.
6. Doorbar J. The E4 protein; structure, function and patterns of expression // Virology. Oct 2013;445(1—2):80—98.
7. Venuti A, Paolini F, Nasir L, et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions // Molecular cancer. 2011;10:140.
8. Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical im-

- plications // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Nov 15 2009;15(22):6758—6762.
9. Zhou Q, Zhu K, Cheng H. Ubiquitination in host immune response to human papillomavirus infection // *Archives of dermatological research*. May 2011;303(4):217—230.
  10. Horvath CA, Boulet GA, Renoux VM, Delvenne PO, Bogers JP. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview // *Virology journal*. 2010;7:11.
  11. Aksoy P, Abban CY, Kiyashka E, Qiang W, Meneses PI. HPV16 infection of HaCaTs is dependent on beta4 integrin, and alpha6 integrin processing // *Virology*. Jan 20 2014;449:45—52.
  12. Buck CB, Day PM, Thompson CD, et al. Human alpha-defensins block papillomavirus infection // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Jan 31 2006;103(5):1516—1521.
  13. Karanam B, Peng S, Li T, Buck C, Day PM, Roden RB. Papillomavirus infection requires gamma secretase // *Journal of virology*. Oct 2010;84(20):10661—10670.
  14. Wang X, Liu H, Ge H, et al. Viral DNA Replication Orientation and hnRNPs Regulate Transcription of the Human Papillomavirus 18 Late Promoter // *mBio*. May 30 2017;8(3).
  15. Mistry N, Drobni P, Naslund J, Sunkari VG, Jenssen H, Evander M. The anti-papillomavirus activity of human and bovine lactoferricin // *Antiviral research*. Sep 2007; 75(3):258—265.
  16. Drobni P, Naslund J, Evander M. Lactoferrin inhibits human papillomavirus binding and uptake in vitro // *Antiviral research*. Oct 2004;64(1):63—68.
  17. He J, Ji Y, Li A, et al. MiR-122 directly inhibits human papillomavirus E6 gene and enhances interferon signaling through blocking suppressor of cytokine signaling 1 in SiHa cells // *PloS one*. 2014;9(9):e108410.
  18. Nuovo GJ, Wu X, Volinia S, et al. Strong inverse correlation between microRNA-125b and human papillomavirus DNA in productive infection // *Diagnostic molecular pathology: the American journal of surgical pathology, part B*. Sep 2010;19(3):135—143.
  19. Day PM, Baker CC, Lowy DR, Schiller JT. Establishment of papillomavirus infection is enhanced by promyelocytic leukemia protein (PML) expression // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Sep 28 2004;101(39):14252—14257.
  20. Woodham AW, Da Silva DM, Skeate JG, et al. The S100A10 subunit of the annexin A2 heterotetramer facilitates L2-mediated human papillomavirus infection // *PloS one*. 2012;7(8):e43519.
  21. Shafti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E, Meneguzzi G, Slupetzky K, Kirnbauer R. Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses // *Journal of virology*. Dec 2003;77(24): 13125—13135.
  22. Bergant Marusic M, Ozbun MA, Campos SK, Myers MP, Banks L. Human papillomavirus L2 facilitates viral escape from late endosomes via sorting nexin 17 // *Traffic*. Mar 2012;13(3):455—467.
  23. Ishii Y, Nakahara T, Kataoka M, et al. Identification of TRAPPC8 as a host factor required for human papillomavirus cell entry // *PloS one*. 2013;8(11):e80297.
  24. Broniarczyk J, Bergant M, Gozdzicka-Jozefiak A, Banks L. Human papillomavirus infection requires the TSG101 component of the ESCRT machinery // *Virology*. Jul 2014;460—461:83—90.

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-43-49

## PROTEINS AND microRNAs INVOLVED IN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

E.A. Klimov<sup>1,2,3</sup>, V.V. Sobolev<sup>2,4,5</sup>, A.M. Solov'ev<sup>6</sup>,  
Yu.N. Perlamutrov<sup>6</sup>, I.M. Korsunskaya<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>University Diagnostic Laboratory, LLC, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Center of Experimental Embryology and Reproductive Biotechnologies, Moscow, Russia

<sup>4</sup>I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Centre of Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow, Russia

<sup>6</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**Abstract.** The review is devoted to the analysis of proteins, protein complexes and microRNAs involved in papillomavirus infection. The papilloma viruses belong to the family of DNA-containing papovaviruses (Papovaviridae) and infect the basal layers of the epithelium. Human papillomaviruses (HPV) have an oncogenic potential, which varies significantly. The ring genome HPV encodes 6 early proteins and 2 later proteins (envelope proteins), and uses the host cell proteins for its own replication. For infection

the membrane proteins that bind to the host cell membrane are especially important. In this paper we analyzed the arrays of literature data on proteins and microRNAs involved in binding, internalization, transport of HPV virions, and virus multiplication. The analysis of literature data was carried out using the program PathwayStudio9® and the database ResNet13® of Elsevier (USA), as well as online services. Total was revealed 69 infection-related proteins and protein complexes and 3 microRNAs (72 in total). As a result of the subsequent detailed analysis of the literature, 17 proteins and microRNAs involved in the following processes were selected: penetration of virus particles into the cell (7), transport of the virus in the cytoplasm of the host cell (5), transfer of the virus DNA into the core of the host cell (1) and regulation of gene transcription HPV (4). These proteins and microRNAs are potential targets for drugs that can prevent and suppress HPV infection.

**Key words:** human papillomavirus, HPV, proteins, microRNA

*Correspondence Author:*

E.A. Klimov, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia. E-mail: klimov@mail.bio.msu.ru.

Klimov E.A. ORCID: 0000-0003-2674-5783, SPIN: 9866-4830

Sobolev V.V. ORCID: 0000-0003-4779-156X, SPIN-код: 3035-8570

Perlamutrov Yu.N. ORCID: 0000-0002-4837-8489, SPIN-код: 2330-2758

Solov'ev A.M. ORCID: 0000-0003-3113-8929, ORCID: 0000-0003-3113-8929

Korsunskaya I.M. ORCID: 0000-0002-6583-0318, SPIN-код: 3335-2019

## REFERENCES

- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England journal of medicine*. Feb 6 2003;348(6):518—527.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. Jun 20 2004;324(1):17—27.
- Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochemical Society transactions*. Dec 2007; 35(Pt 6):1456—1460.
- Cai Q, Lv L, Shao Q, Li X, Dian A. Human papillomavirus early proteins and apoptosis. *Archives of gynecology and obstetrics*. Mar 2013;287(3):541—548.
- Bellanger S, Tan CL, Nei W, He PP, Thierry F. The human papillomavirus type 18 E2 protein is a cell cycle-dependent target of the SCFSkp2 ubiquitin ligase. *Journal of virology*. Jan 2010;84(1):437—444.
- Doorbar J. The E4 protein; structure, function and patterns of expression. *Virology*. Oct 2013;445(1—2):80—98.
- Venuti A, Paolini F, Nasir L, et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. *Molecular cancer*. 2011;10:140.
- Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Nov 15 2009;15(22):6758—6762.
- Zhou Q, Zhu K, Cheng H. Ubiquitination in host immune response to human papillomavirus infection. *Archives of dermatological research*. May 2011;303(4):217—230.
- Horvath CA, Boulet GA, Renoux VM, Delvenne PO, Bogers JP. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview // *Virology journal*. 2010;7:11.
- Aksoy P, Abban CY, Kiyashka E, Qiang W, Meneses PI. HPV16 infection of HaCaTs is dependent on beta4 integrin, and alpha6 integrin processing. *Virology*. Jan 20 2014; 449:45—52.
- Buck CB, Day PM, Thompson CD, et al. Human alpha-defensins block papillomavirus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Jan 31 2006;103(5):1516—1521.
- Karanam B, Peng S, Li T, Buck C, Day PM, Roden RB. Papillomavirus infection requires gamma secretase. *Journal of virology*. Oct 2010;84(20):10661—10670.
- Wang X, Liu H, Ge H, et al. Viral DNA Replication Orientation and hnRNPs Regulate Transcription of the Human Papillomavirus 18 Late Promoter. *mBio*. May 30 2017;8(3).
- Mistry N, Drobni P, Naslund J, Sunkari VG, Jenssen H, Evander M. The anti-papillomavirus activity of human and bovine lactoferricin. *Antiviral research*. Sep 2007; 75(3):258—265.
- Drobni P, Naslund J, Evander M. Lactoferrin inhibits human papillomavirus binding and uptake in vitro. *Antiviral research*. Oct 2004;64(1):63—68.
- He J, Ji Y, Li A, et al. MiR-122 directly inhibits human papillomavirus E6 gene and enhances interferon signaling through blocking suppressor of cytokine signaling 1 in SiHa cells. *PloS one*. 2014;9(9):e108410.
- Nuovo GJ, Wu X, Volinia S, et al. Strong inverse correlation between microRNA-125b and human papillomavirus DNA in productive infection. *Diagnostic molecular pathology : the American journal of surgical pathology, part B*. Sep 2010;19(3):135—143.
- Day PM, Baker CC, Lowy DR, Schiller JT. Establishment of papillomavirus infection is enhanced by promyelocytic leukemia protein (PML) expression. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America*. Sep 28 2004;101(39):14252—14257.
20. Woodham AW, Da Silva DM, Skeate JG, et al. The S100A10 subunit of the annexin A2 heterotetramer facilitates L2-mediated human papillomavirus infection. *PloS one*. 2012;7(8):e43519.
  21. Shafti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E, Meneguzzi G, Slupetzky K, Kirnbauer R. Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses. *Journal of virology*. Dec 2003;77(24):13125—13135.
  22. Bergant Marusic M, Ozbun MA, Campos SK, Myers MP, Banks L. Human papillomavirus L2 facilitates viral escape from late endosomes via sorting nexin 17. *Traffic*. Mar 2012;13(3):455—467.
  23. Ishii Y, Nakahara T, Kataoka M, et al. Identification of TRAPPC8 as a host factor required for human papillomavirus cell entry. *PloS one*. 2013;8(11):e80297.
  24. Broniarczyk J, Bergant M, Gozdzicka-Jozefiak A, Banks L. Human papillomavirus infection requires the TSG101 component of the ESCRT machinery. *Virology*. Jul 2014;460—461:83—90.

Received 11.01.2018

Accepted 16.03.2018