

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишанькин Б.Н., Водопьянов А.С., Ломов Ю. М. и др. Вариабельные тандемные повторы (VNTR-анализ) у *Vibrio cholerae* O139, выделенных от людей и из воды поверхностных водоемов России. Журн. микробиол. 2003, (6): 11-15.
2. Мишанькин Б.Н., Водопьянов А.С., Ломов Ю. М. и др. Ретроспективный VNTR-анализ генотипов штаммов *Vibrio cholerae* O1, выделенных на территории Ростовской области в годы VII пандемии холеры. Мол. генет., микробиол., вирусол. 2004, (2): 28-33.
3. Онищенко Г. Г., Ломов Ю. М., Мишанькин Б. Н. и др. Характеристика холерных вибрионов эльтор, выделенных в г. Казань в 2001 г. Журн. микробиол. 2002, 2 : 3-6.
4. Онищенко Г.Г., Мишанькин Б.Н., Водопьянов А.С. и др. Холерные вибрионы серогруппы не O1, выделенные в Узбекистане в 1987— 1990 г.: ретроспективный анализ. Эпидемиол. инфекц. бол. 2003, 6: 25-29.
5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Белковые профили масс-спектров представителей вида *Vibrio cholerae* для программы MALDI Biotyper» № 2013620585. РФ. Чайка И.А., Телесманич Н.Р., Сеина С.О., 20.06.2013.
6. Dieckmann R., Strauch E., Alter T. Rapid identification and characterization of *Vibrio* species using whole-cell MALDI-TOF mass spectrometry. J. Appl. Microbiol. 2010, 109 (1): 199-211.
7. Hazen T.H., Martinez R.J., Chen Y. et al. Rapid identification of *Vibrio parahaemolyticus* by whole-cell matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J. Appl. Environ. Microbiol. 2009, 75 (21): 6745-6756.
8. Welker M., Moore E.R. Applications of whole-cell matrix-assisted laserdesorption/ionization time-of-flight mass spectrometry in systematic microbiology. Syst. Appl. Microbiol. 2011, 34: 2-11.

Поступила 11.11.13

Контактная информация: Телесманич Наталья Робертовна, д.б.н.,
344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40, р.т. (863)240-27-03

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

В.М.Блинов¹, В.Гайслер, Г.С.Краснов¹, А.В.Шаргунов¹, М.А.Шурдов², В.В.Зверев¹

КЛЕТОЧНЫЕ АНАЛОГИ ВИРУСНЫХ БЕЛКОВ

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва; ²ООО «Панаген», Горно-Алтайск

Горизонтальный перенос генов между вирусами и их хозяевами сыграл важнейшую роль в эволюции как различных эукариот, в том числе современных млекопитающих, так и самих патогенов. В геноме животных можно встретить элементы вирусов различных типов. Эндогенные ретровирусные элементы, составляя до 8% от длины генома человека, не только обуславливают его высокую гибкость и потенциал к быстрой адаптации. Многие из вирусных генов, таких как Fv1, Lv1, Lv2, являясь аналогами капсидных и других белков, обуславливают эффективное подавление вирусной репликации после проникновения возбудителя внутрь клетки. Внедрение этих элементов в геном самых различных животных, от рыб до приматов, могло произойти на фоне глобальных природных катаклизмов вирусной природы. Интеграция в генетический аппарат животных ретровирусных генов, кодирующих поверхностные гликопротеины с иммуносупрессивными доменами, послужила толчком к развитию живорождения и распространению плацентарных млекопитающих. Их клеточные аналоги, синцитины, выполняют двойную функцию: принимают непосредственное участие в формировании синцитиотрофобластного слоя плаценты и обеспечивают толерантность иммунной системы матери к эмбриону. Приобретение вирусами клеточных генов также сыграло немаловажную роль в их эволюции: различные интерлейкины и другие модуляторы иммунного ответа, привнесенные в вирусный геном со стороны генетического аппарата клетки, стали одним из важных факторов патогенности самых различных возбудителей, включая поксвирусы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра и многие другие. Таким образом, эволюционные пути вируса и хозяи-

на неотделимы друг от друга, и характер одного из этих направлений во многом диктуется вектором другого.

Журн. микробиол., 2014, № 2, С. 101—113

Ключевые слова: ретровирусы, борнавирусы, поксвирусы, горизонтальный перенос, белки капсида, поверхностные гликопротеины, иммунная супрессия, синцитины

V.M.Blinov¹, V.Gaisler, G.S.Krasnov¹, A.V.Shargunov¹, M.A.Shurdov², V.V.Zverev¹

CELL ANALOGS OF VIRAL PROTEINS

¹Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow; ²Panagen Ltd., Gorno-Altaysk, Russia

Horizontal transfer of genes between viruses and their hosts played an important role in the evolution of various eukaryotes including contemporary mammals as well as the pathogens themselves. Elements of viruses of various types can be found in the genome of animals. Endogenous retroviral elements composing up to 8% of human genome length not only determine its high flexibility and rapid adaptation potential. Many of virus genes such as Fv1, Lv1, Lv2 being analogues of capsid and other proteins determine effective suppression of viral replication after cell penetration by the causative agent. Introduction of these elements into genome of a wide variety of animals from fish to primates could have taken place against the background of global natural cataclysms of viral origin. Integration of retrovirus genes coding surface glycoproteins with immunosuppressing domains into genetic apparatus of animals served as an impetus to the development of viviparity and spread of placental mammals. Their cell analogs syncytins perform a dual function: take direct part in the formation of syncytiotrophoblast layer of placenta and ensure tolerance of immune system of mother to embryo. The acquisition of cell genes by viruses also played an important role in their evolution: various interleukins and other modulators of immune response introduced into viral genome from cell genetic apparatus became one of the most important factors of pathogenicity of a wide variety of causative agents including poxviruses, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and many others. Evolutionary pathways of the virus and host are thus inseparable from each other, and character of one of these directions is largely dictated by the vector of another.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2014, No. 2, P. 101—113

Key words: retroviruses, bornaviruses, poxviruses, horizontal transfer, capsid proteins, surface glycoproteins, immune suppression, syncytins

Два подхода к моделированию эволюции вирусов. Эволюционные пути вируса определяются направлением эволюции его хозяина. Несмотря на то, что на данный момент времени ни одно из предположений о происхождения вирусов (регрессивная гипотеза, гипотеза клеточного происхождения и гипотеза коэволюции) не может считаться парадигмой и не позволяет объяснить многие известные факты, значительно лучше изучен вопрос о моделировании их эволюции. Вирусную эволюцию можно представить в виде колебательного процесса вокруг одной кривой, одного тренда: несмотря на высокую частоту мутаций и темпы изменчивости вирусов в краткосрочном периоде, степень вирусной дивергентности в долгосрочной перспективе относительно низка. Прежде всего, это продиктовано медленными темпами эволюции хозяев самих вирусов в купе с высокими требованиями совместимости вирус-хозяин [49, 54].

Понимание в этом контексте основных законов вирусной эволюции, оценка возможности горизонтального переноса, реассортации и рекомбинации — важный аспект, который необходимо учитывать при моделировании филогенеза вирусов и разработке превентивных вакцин. Для некоторых видов вирусов человека можно проследить активную дивергенцию вместе с популяцией человека на протяжении десятков тысяч лет, для других — вместе с различными видами приматов и млекопитающих на про-

тяжении существенно большего срока, миллионов лет, а обозримая история эволюции третьей группы вирусов может насчитывать и десятки миллионов лет [54]. Тем не менее, даже краткосрочная оценка характера вирусной эволюции невозможна без знания особенностей эволюционной изменчивости их основных переносчиков и хозяев.

Существует два наиболее часто используемых подхода моделирования вирусной эволюции и оценки ее характера. Первый подход заключается в построении филогенетического дерева, сравнительном анализе штаммов в его вершинах и узлах, соответствующих определенным моментам времени. Далее проводится оценка темпов и характера дивергенции и экстраполяция в сторону прошлого [15]. Такие «молекулярные часы» используются для того, чтобы, проникнув глубже, обозначить хотя бы приблизительные черты тех древних вирусов, которые послужили прародителями для штаммов, циркулирующих в настоящее время.

Другой подход, напротив, в качестве отправных точек предполагает использование древних штаммов, для которых сведения о геноме, в общем-то, почти всегда оказываются весьма скудны. Однако если есть данные о продолжительной коэволюции вируса и его хозяина и если известен характер изменений, которые претерпел вид — хозяин вируса, то появляется шанс связать историю эволюции этого организма и вируса, пролив свет на черты древних предшественников этого микроорганизма [54].

У каждого подхода есть свои положительные и отрицательные стороны, каждый подход оставляет много нерешенных вопросов. В частности, использование метода «молекулярных часов» часто приводит к противоречивым результатам — имеется различие между предсказанной скоростью эволюции многих вирусов и реальной разницей между геномами у различных видов вируса (например, в 50 раз для полиомавируса [52]). Что же касается второго подхода, полного совпадения филогенеза вирусов и их хозяев наблюдать практически нельзя. На это может быть несколько причин, как связанных с горизонтальным переносом генов и сегментов, так и с тем, что можно отметить как главную причину — ограниченностью факторов взаимодействия вируса и его хозяина, а именно с тем, что эффективность размножения патогена в клетке определяется лишь сравнительно небольшим набором генов организма-хозяина: мембранных рецепторов, белков ядерного транспорта, системами защиты и т.д. 54. Таким образом, наибольшее соответствие можно отметить между филогенезом вируса и эволюцией определенных генетических маркеров, но не генома в целом.

Несмотря на то, что эти подходы, казалось бы, являются взаимоисключающими, наиболее информативной стратегией в некоторых случаях можно назвать синтез этих двух концепций, когда в рамках одной модели как рассматривается коэволюция вирусов и их хозяев, так и анализируются более детальные черты характера изменчивости микроорганизмов на основе сопоставления геномных данных, полученных для различных вирусных штаммов. Применение первого подхода позволяет оценить краткосрочный, а второго — долгосрочный характер вирусной эволюции, определяющий общий тренд колебаний изменчивости вирусов. Тем не менее, совместное их применение должно быть строго обосновано и контролируемо — область разумного применения такого объединенного подхода все же ограничена. Для многих, если не для большинства вирусов, бесконтрольное использование этой методики может привести к противоречивым результатам [30, 54].

Свидетельства в пользу коэволюции вирусов и их хозяев многочисленны. В их качестве выступает удивительное сходство филогенетических деревьев, построенных для самых различных микроорганизмов и их основных хозяев. Классическим примером является достаточно широко распространенный среди приматов пенящийся вирус (ПВО, или спумавирус) [56]. Наглядные свидетельства можно наблюдать и сейчас: не исключено, что ПВО может повторить судьбу вируса иммунодефицита обезьян (ВИО), с которым он имеет близкое родство — после возникновения и развития популяции человека на Земле произошла адаптация ВИО к существованию в

новых условиях, что привело к появлению ВИЧ. И в настоящее время различные представители рода африканских зеленых мартышек (*Chlorocebus tantalus*, *C. sabaues*, *C. pygerythrus* и др.) имеют различные формы ВАО [35].

ПВО, не вызывающий в настоящее время у человека каких-либо клинических проявлений заражения, аналогично ВАО может пройти несколько последовательных стадий мутации и бросить серьезный вызов для медицины бб. То же можно сказать и о зоонозном вирусе гриппа А, столь часто преодолевавшим межвидовые барьеры и становившимся причиной масштабных вспышек и пандемий — всего несколько мутаций отделяют многие штаммы животного гриппа от возможности передачи человеку.

Обмен генетическим материалом между вирусами и их хозяевами. Особого внимания заслуживает явление горизонтального переноса генов (ГПГ) от хозяина к вирусу, и наоборот. Такие случаи приобретения новых элементов как геномом животных, так и геномом возбудителя представляют собой важнейшие вехи истории вирусной эволюции, которые в дальнейшем определяют тот их фенотип, те особенности, с которыми мы сталкиваемся сегодня. Не зря мобильные элементы генома называют водителями эволюции [38].

Подавляющее большинство случаев обмена генетическим материалом между вирусами и хозяином относится именно к ретровирусам, в то время как случаи вставки в геном хозяина нуклеотидных фрагментов других вирусных групп, в том числе и ДНК-содержащих, встречаются существенно реже [32]. Эндогенные аналоги ретровирусных генов составляют около 8% от размера генома человека [34]. Помимо прочего, они играют важные роли в геномной рекомбинации, что придает последнему невероятную гибкость и способность к быстрой адаптации [34].

Высокая частота интеграции и закрепления ретровирусных фрагментов в клеточном геноме обусловлена тем, что их жизненный цикл предполагает синтез на основе РНК матрицы двухцепочечной ДНК, которая в дальнейшем интегрируется в геном клетки во время ее деления, в тот момент, когда нет ядерной оболочки (за исключением ВИЧ со способностью активного транспорта ДНК в ядро). В течение продолжительного времени лишь ретровирусам приписывалась возможность закрепляться в клеточном геноме, однако сейчас показана возможность и интеграция в геном человека элементов различных ДНК-содержащих вирусов и РНК-вирусов, не относящихся к группе ретровирусов. В частности, это было показано для вируса лимфоцитарного хориоменингита: наблюдаемая рекомбинация вРНК с эндогенным IAP-ретротранспозоном приводила к ее обратной транскрипции и встраиванию в составе IAP-элемента в геном клеток мыши [18]. Аналогичные случаи встраивания не-ретровирусной вРНК были обнаружены для вирусов Эбола/Марбург, возбудителей болезни Борна и геномами различных млекопитающих, а также — тотивирусов и некоторых грибов, партитивирусов и растений [6, 31].

В геномах этих животных локализованы, как правило, одна или несколько копий инсерционных элементов, в то время как разнообразие самих элементов весьма велико. Отсутствие стоп-кодиров в многих из этих областей, наблюдаемое на фоне их сравнительно большой вариабельности, позволяет говорить о высокой значимости потенциально кодируемых белковых продуктов, синтез которых, вероятно, происходил миллионы лет назад. Интеграция в геном новых элементов вирусного происхождения приносила определенные важные преимущества их хозяину. Так, например, ранее было показано, что внедрение в генетический аппарат пчел фрагментов генома дицистровируса, кодирующих его структурные белки, делает их невосприимчивыми к этому вирусу, вызывающему у обычных пчел острый паралич [43].

Клеточные аналоги белков РНК-содержащих вирусов. Что касается позвоночных животных, большая часть инсерций в их геном со стороны РНК-вирусов, не относящихся к группе ретро, восходит к представителям семейств борна- и филовирюсов. Вирусы этих семейств вызывают тяжелейшие клинические проявления с летально-

стью, достигающей 80% у лошадей с болезнью Борна, и 90% у людей с геморрагической лихорадкой Эбола. В то же время, борнавирусы могут в течение продолжительного времени персистировать в клетках организма, не вызывая патогенного эффекта [60]. Для встраивания участков генома борна- и филовиров в клеточный геном необходимо их взаимодействие с LINE-элементами [32]. Наибольшее распространение получила инсерция генов N и L борнавируса, кодирующих белок нуклеокапсида р40 и РНК-зависимую РНК-полимеразу р190. Клеточные аналоги нуклеокапсида N борнавируса, получившие наибольшее распространение в геномах различных животных, кодируются генами EBLN1 и 2 [32].

Ген EBLN1 имеет протяженную рамку считывания (366 а.о.), практически полностью соответствующую размерам своего вирусного аналога (370 а.о.), в то время как EBLN2 своим происхождением, вероятно, обязан рекомбинации как клеточного, так и вирусного гена [32]. Ранее было показано, что эти элементы транскрибируются в различных клеточных линиях человека [31]. Результаты исследований позволяют говорить о том, что миллионы лет назад эти элементы играли важные роли в стабильности развития организмов и в способности «дать ответ» факторам окружающей среды, а именно — лавинообразному распространению борнавирусов среди животных. В пользу этого свидетельствует факт, что многие животные, в геноме которых найдены EBLN, устойчивы к болезни Борна или легче переносят ее течение [6]. Аналогично элементам Fv, Lv и Ref1 (TRIM5), о которых речь пойдет ниже, белковые продукты EBLN также могут обладать выраженной противовирусной функцией: показано, что избыточное количество нуклеокапсида в клетке хозяина замедляет или делает невозможной репликацию вируса, нарушая функцию вирусной полимеразы [65]. Однако сейчас эти гены, утратив свою прежнюю значимость, могут быть как рудиментарны, так и все же успеть найти свои новые функции — так, например, для ENBL2 была показана возможность взаимодействия с различными клеточными белками [16].

Стоит особо отметить, что элементы борнавирусов в составе геномов различных животных, как правило, не восходят к единственному предку — вставки происходили параллельно, уже после разделения многих видов, например, лемура и галаго, сумчаткой крысы и кенгуру-валлаби и даже рыб. Оценочная дата внедрения борнавирусных элементов в геномы животных — около 40 млн лет назад. Таким образом, для них были найдены одни из самых древних свидетельств их коэволюции с геномами их хозяев [31], в то время как сам возраст этого рода вирусов может достигать 93 млн лет.

Несколько реже в геномы позвоночных встраивались участки филовиров, в частности, вирусов Эбола/Марбург [6]. Вирусные гены NP и VP35 кодируют, соответственно, нуклеопротеин и структурный белок с выраженной функцией подавления синтеза интерферона. Клеточные аналоги этих вирусных генов можно найти у летучих мышей, сумчатой крысы, кенгуру-валлаби и др. Внедрение этих новых элементов в геномы животных также происходило параллельно. По данным анализа базы данных EST, эндогенные аналоги NP могут транскрибироваться, однако сведений о синтезе белка по этим генам до сих пор нет [32]. Наиболее вероятно, что эти элементы, включающие в себя гомологию лишь с N-концевым фрагментом нуклеопротеина, также играли противовирусную роль: ранее было показано, что экспрессия усеченных N-концевых участков NP блокирует репликацию вируса Эбола за счет конкуренции с полноценными нуклеопротеинами [65].

Элементы ДНК-содержащих вирусов в геномах животных. В геномах различных животных также можно найти древние включения ДНК-содержащих вирусов. Наибольшее распространение среди них получили гены представителей семейства Parvoviridae — парвовируса и, в особенности, депендовируса, а также цирковирусов, в то время как гены геминивирусов и нановирусов могут быть найдены у растений [36, 37]. Фрагменты ДНК депендовирусов, в частности, последовательности его белков Rep и Cap, могут быть обнаружены в геномах мышей, крыс, свиней, коров и

многих других животных, однако непосредственные функции этих эндогенных элементов остаются неизученными. Возможно, они также играли противовирусную роль.

Что же касается ретро-ДНК вирусов, составляющих VII группу в соответствии с классификацией по Балтимору, их следы в геномах животных встречаются значительно реже. Так, например, элементы вируса птичьего гепатита В (ВПГВ) найдены в геноме зебровой амадины, птице семейства вьюрковых ткачиков, а также в геномах ряда других птиц [19, 37]. Анализ вирусных последовательностей, локализованных сразу в нескольких различных хромосомах зебровой амадины и других птиц, позволил оценить возраст ВПГВ — более 19 млн лет, при этом наиболее ярко обозначив разницу в скорости долгосрочных и краткосрочных изменений вирусного генома, которая составила порядка 1000 раз [19].

Эндогенные ретровирусные элементы у животных и человека: защитные функции. Наиболее известными клеточными аналогами вирусных белков у млекопитающих являются элементы, перешедшие в их геном из ряда онкогенных ретровирусов. Наличие в клетке этих генов, кодирующих вирусный капсидный белок, позволяет значительно ограничить эффективность размножения вируса. В частности, присутствие в клетках мыши Fv1 (аналога белка СА вируса мышинного лейкоза, ВМЛ) обуславливает невосприимчивость к некоторым ВМЛ. Fv1 связывается с капсидом вируса после того, как возбудитель проникает внутрь клетки [58], препятствуя дальнейшей обратной транскрипции вРНК. В частности, Fv1 образует множественные контакты с гексагональной капсидной решеткой, формируемой вирусным белком СА [58]. Есть данные о точечных мутациях ВМЛ, определяющие его устойчивость к воздействию Fv1, в частности замены в положении СА-110, причем эта «горячая» точка мутаций, приводящих к резкому изменению патогенных свойств ретровирусов, является далеко не единственной [63].

Исследования начала 2000-х годов позволили определить наличие в клетках человека, коров, свиней и обезьян элементов, выполняющих схожие защитные функции [61]. Так, например, было показано, что степень патогенности ВМЛ с поверхностным гликопротеином, замещенным на белок G вируса пузырчатого стоматита (что делает способным ВМЛ проникать в клетки различных животных), также напрямую определяется мутационным статусом по положению СА110 [62].

Такую функцию в клетках человека выполняет TRIM5 (Ref1). Человеческий TRIM5 способен ограничивать распространение некоторых ретровирусов: N-ВМЛ, вирусу инфекционной анемии лошадей (ВИНАН), но, к сожалению, практически не способен влиять на эффективность размножения лентивирусов ВИЧ-1/2, а также ВЮ макак и африканских зеленых мартышек (*Chlorocebus*). В то же время, его аналоги (Lv1) у некоторых приматов (в частности, *Chlorocebus*) могут связываться и блокировать жизнедеятельность как ВИЧ-1/2, так и N-ВМЛ, ВИНАН и ВЮ макак [27]. Несмотря на это, ряд мутаций TRIM5 человека значительно расширяет его спектр воздействий [14].

Механизм воздействия фактора TRIM5 двояк. TRIM5, взаимодействуя с капсидной решеткой, состоящей из белка СА, способен формировать «комплементарную» белковую решетку [23]. Находясь в таком состоянии, TRIM5 взаимодействует с гетеродимером UBC13-UEV1A, отвечающим за присоединение к комплексу убиквитиновых цепочек и его дальнейшую утилизацию протеасомой. Также TRIM5 активирует киназу MAP3K7 (TAK1), про-воспалительные транскрипционные факторы NF-κB и AP-1, контролирующие экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [48].

Таким образом, TRIM5 не только способен блокировать процессы жизнедеятельности вируса в клетке, но и, по сути, представляет собой элемент системы врожденного иммунитета, вызывая индукцию экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов [13].

Известен также и другой эндогенный анти-ретровирусный фактор человека — Lv2, способный частично ограничивать репликацию ВИЧ-2 [26, 51]. Как было показано, в этом играют роль не только капсидные белки CA, но и поверхностные гликопротеины Env, однако этот вопрос требует дальнейших исследований.

Таким образом, горизонтальный перенос вирусных генов в генетический аппарат их хозяев, сопряженный с дальнейшими актами рекомбинации и накопления мутаций в них, послужил серьезной вехой в истории развития млекопитающих и других животных. Возможно, это могло привести к преимуществам не только в фенотип хозяина, но и дать определенные предпочтения для вирусной популяции — животные, обретшие в значительной мере устойчивость к заболеванию, не теряя своих жизненных функций, могут стать естественными резервуарами для самых различных возбудителей [39, 41]. Однако с появлением к настоящему времени новых аминокислотных замен в белках ретровирусов такой «мирный договор» уже во многом расторгнут.

Эндогенные иммуносупрессивные домены. Самый яркий пример ретровирусных генов, экспрессируемых в составе генома современных животных — это синцитины, проникшие в генетический аппарат плацентарных млекопитающих десятки миллионов лет назад. Благодаря внедрению этих элементов стало возможно такое явление как живорождение. Своим происхождением синцитины обязаны поверхностным гликопротеинам ретровирусов, содержащим иммуносупрессивный (ИС) домен [10].

В клетках человека экспрессируется, как минимум, два синцитина, кодируемые генами ERVW-1 и ERVFRD-1. Эти белки, синтез которых происходит, как правило, лишь в тканях плаценты на различных стадиях развития эмбриона, играют двойную роль. Во-первых, они обуславливают способность трофобластов плаценты к агрегации и последующей интеграции (фьюзу) при формировании синцитиотрофобластного слоя, во-вторых, синцитины призваны обеспечить неприкосновенность плаценты и эмбриона со стороны иммунной системы матери [8]. ИС домены, входящие в состав синцитинов, обладают высокой степенью гомологии по сравнению с ИС доменами различных ретровирусов — например, возбудителей лейкозов Гросса, Молони, Френда, Мейсона-Пфайзера, вируса ретикулоэндотелиоза и др.

В течение многих лет активно изучались иммуномодуляторные механизмы воздействия ретровирусных ИС доменов, в частности, их высококонсервативного 17 а.о. участка CKS-17 [24]. Механизмы воздействия CKS-17 на иммунную систему хозяина достаточно многогранны. Несмотря на то, что до сих пор нет точных данных о первичной мишени CKS-17, можно с уверенностью говорить, что она относится к рецепторным тирозин-киназам (RTK). Взаимодействие ИС-домена и RTK приводит к индукции сигнала по важнейшим клеточным путям Ras-Raf-MEK-MAPK и PI3K-Akt-mTOR. Медиаторами этого процесса выступают фосфолипаза PLC γ -1, протеинкиназы (PKC и PKD) и много других регуляторных белков. Конечным результатом этих процессов, затрагивающих огромное число различных игроков, является подавление секреции стимуляторных цитокинов (ИЛ-12 и др.) и активация экспрессии противовоспалительных (ИЛ-10 и др.) [24]. Это, в свою очередь, приводит к ингибированию функций натуральных киллеров, макрофагов (в том числе выбросу моноцитами активных форм кислорода), цитотоксических Т-лимфоцитов, торможению их пролиферации, снижению продукции IgG и подавлению экспрессии генов, индуцируемой интерферон-регулирующим фактором IRF-1 [25, 46]. На настоящий момент изучаются как возможности применения ИС в медицине, так и их роль в развитии ряда заболеваний, включая рассеянный склероз [17].

Нет оснований полагать, что клеточные механизмы воздействия синцитинов на иммунную систему матери значительно отличаются от CKS-17. Тем не менее, характер иммунной модуляции, проявляемый синцитинами 1 и 2, несколько различен между собой. В 2007 г. было показано, что основной вклад в формирование локальной иммунной толерантности к эмбриону лежит на синцитине 2, а именно на его участке, затрагивающем CKS-17 [42]. Дальнейшие исследования позволили показать, что

синцитин 1, будучи секретиром тканями плаценты в составе экзосом и микровезикул в кровотоке, также проявляет иммуномодуляторные функции по отношению к материнскому организму. На модели мононуклеарных клеток периферической крови было показано, что синцитин-1 ингибирует синтез различных регуляторных белков — интерферона гамма, TNF, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, а также хемокина CXCL10, секреция которых была активирована в ответ на введение фитогемагглютина (ФГГ) или липополисахаридов (ЛПС) [28, 59]. При этом было показано и характерное для CXCL17 подавление секреции иммуностимулирующего ИЛ-12, и активация ингибиторного ИЛ-10 [28]. Однако в отсутствие возбудителей иммунного ответа, таких как ФГГ и ЛПС, синцитин 1 может сам выступать в качестве стимулятора иммунной реакции, а именно, повышать уровень синтеза различных хемокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др. [28, 29]. Таким образом, помимо того, что они играют фьюзогенную роль, эти белки вносят вклад в своего рода балансировку иммунной системы материнского организма, с одной стороны, обеспечивая толерантность по отношению к эмбриону, а с другой — приводя к увеличению ИЛ-1 β , ИЛ-6 и других хемокинов, синцитин 1 способствует ее активации.

Также как и его ретровирусные гомологи, синцитин 1 синтезируется в форме неактивного предшественника, который далее подвергается N-гликозилированию и расщеплению клеточными протеазами (по-видимому, фурином) в аппарате Гольджи до двух субъединиц, поверхностной (gp50) и трансмембранной (gp24). В то время как gp50 отвечает за связывание с рецепторами, gp24 обеспечивает связывание всего белкового комплекса с клеточной мембраной и непосредственно несет на себе фьюзогенную роль [9]. Возможность расщепления и секреции синцитина 1 в кровоток ярко перекликается со способностью секреции во внеклеточное пространство усеченных форм поверхностных белков различных вирусов. Находясь вне клетки, эти формы гликопротеинов могут конкурировать за антитела против основного вируса, тем самым, вызывая на себя «отток» иммунного ответа со стороны организма. В частности, это явление «иммунной абсорбции» было показано для вируса Эбола [44], в поверхностных белках которого также картированы ИС-домены [7, 64].

Горизонтальный перенос элементов генома хозяина в вирусы. Предыдущие разделы были посвящены обзору переноса вирусных генов в клетки хозяина и тем особенностям фенотипа, которые они с собой привнесли. Такое направление переноса генетического материала является преобладающим, и его многочисленные свидетельства можно найти в геномах самых различных животных [34, 57]. Но известны и случаи ГПГ в другом направлении — от хозяина к вирусу. Идентификация этих случаев, как правило, затруднена по нескольким причинам. Во-первых, их дискриминация среди всех событий обмена генетическим материалом между вирусами и их хозяевами достаточно сложна, поскольку не всегда удастся правильно определить его направление. Во-вторых, высокая скорость мутаций, накапливаемых новыми вирусными генами, обуславливает их низкую консервативность и трудность поиска ближайших гомологов. Тем не менее, исследования, посвященные этому вопросу, позволили выявить многочисленные случаи внедрения генов позвоночных и беспозвоночных животных, растений и бактерий в состав генетического аппарата вирусов [50].

Филогенетический анализ поксвирусов и различных генных семейств животных позволил предположить несколько актов потери и приобретения поксвирусами различных животных генов [33], которые имели место на протяжении их эволюции. Большинство белков, кодируемых этими генами, относятся к регуляторам иммунного ответа — МНС I, ИЛ-10, ИЛ-24, ИЛ-18, рецепторам интерферона гамма и фактору некроза опухоли. Среди белков поксвирусов (а именно variola и vaccinia) нами были найдены участники системы комплемента человека, белки, связывающиеся с лимфокинами, сериновые протеазы [55], геликазы [22], анкириноподобные домены [3] и другие гомологии [1, 2, 4]. Широко распространенные сериновые протеазы бы-

ли идентифицированы нами также в протеоме флави- и пестивирусов [20], а геликазы — не только в поксвирусах, но вирусах герпеса [22], коронавирусах [21].

Другие гены, привносимые в геном поксвирусов из клеточного генома, отвечают за выживание клетки в условиях оксидативного стресса и кодируют глутаредоксин и глутатионпероксидазу [33]. Таким образом, поксвирусы — одни из наиболее сложно организованных вирусов, их процесс репликации затрагивает более 100 различных генов, входящих в состав вирусного генома, значительная часть которых была перенесена из генома животных.

В настоящее время благодаря активному развитию технологий секвенирования решение задачи поиска случаев ГПГ в различных вирусах кардинально упрощается, в то время как прежние методы идентификации участков, вошедших в состав возбудителя из генома своего хозяина, были основаны на оценке нуклеотидного ГС-состава, который может значительно отличаться от основного вирусного генома (в частности, для большинства поксвирусов содержание ГС колеблется около 20%), и на анализе предпочтений кодонов [12]. Подобный анализ также позволил идентифицировать ряд областей генома поксвирусов протяженностью несколько тыс. п.н. и включающих в себя гены, кодирующие ИЛ-18 связывающие, а также секретируемые гликопротеины, один из белков вирусного капсида, мембранный протеин, играющий важнейшую роль в процессе проникновения вируса в клетку, как перешедшие вследствие ГПГ [12]. Все эти исследования еще раз подчеркивают обмен между геномами вируса и его хозяина как важнейший фактор вирусной эволюции и патогенности возбудителя.

Среди наиболее ярких фактов внедрения генов хозяина в геном вирусов или фагов можно отметить ГПГ основных компонентов системы фотосинтеза II цианобактерий (*Synechococcus* и *Prochlorococcus*) в геном Т4-подобного цианофага P-SSM2 [53], а также перенос генов, кодирующих дУТФазу (*dut*), важный регулятор клеточного уровня дУТФ, из эукариот в различные вирусы [5]. Другим возможным примером ГПГ является перенос генов между фитопланктоном, а именно микроводорослей *Emiliania huxleyi*, и паразитирующим на ней вирусе EhV. В этом случае впервые приходится говорить о переносе целого набора из 7 генов, которые кодируют различные белки, отвечающие за биосинтез сфинголипидов. Однако с уверенностью утверждать о направлении такого ГПГ преждевременно [45].

Крупномасштабный сравнительный анализ позволил выявить целый ряд генных семейств, перешедших в различные вирусы из генома эукариот [50]. Дивергенция эти элементов значительно выше по сравнению с мутабельностью вирусных элементов в геномах животных и других эукариот. Так, например, среди 187 белков с высокой степенью гомологии между вирусами и различными эукариотами лишь для единиц показано их эукариотическое происхождение. Среди этих белков можно отметить бета-1,6-ацетилглюкозаминилтрансферазу, убиквитин и противовоспалительный ИЛ-10, ортологи которого могут быть найдены у вируса Эпштейна-Барра, вируса конского герпеса, цитомегаловируса и в других патогенах [11, 50]. При этом ярко выражена локализация большинства вариаций в N-концевой сигнальной последовательности, в то время как положение структурообразующих дисульфидных связей в ИЛ-10 остается неизменным.

Дальнейший анализ позволил выявить ряд других белковых семейств, однако с существенно меньшей консервативностью между вирусами и эукариотами: ИЛ-6, которому обязаны своим происхождением, как минимум, 10 различных вирусных белков; различные белки, включающие так называемый пирин-домен (также известный как PAAD/DAPIN) и участвующие в регуляции воспаления и апоптоза.

При этом можно отметить несколько общих закономерностей ГПГ от эукариот в геном вирусов [50]. Для большинства вирусов характерна тенденция к уменьшению размера своего генома за счет удаления из него второстепенных и не играющих какой-либо роли элементов. Это приводит, в свою очередь, к увеличению эффективности

вирусной репликации [67]. Исключением являются некоторые гигантские вирусы (мимивирус, марселевирус и др.), число генов в которых может достигать до 1000 и происхождение которых, также как и закономерности их эволюции, остаются неясными.

Как правило, вирусные аналоги клеточных белков обладают существенно меньшей длиной по сравнению со своими эукариотическими первоисточниками. При этом для подавляющего большинства случаев ГПГ хозяин-вирус, как правило, характерен перенос генов, кодирующих однодоменные белки. В случае же горизонтального переноса генов с белковыми продуктами мультидоменной структуры, число таких доменов часто сокращается (например, для фосфатидилинозитол киназы у мимивируса, паразитирующего на амебах *Acanthamoeba polyphaga*), также как и уменьшается длина междоменных линкеров и фланкирующих концевых пептидов [50]. Подбор аминокислотной последовательности белка, обладающего линкерами минимальной длины, очень важен для эффективной репликации вируса, поскольку это не только ускоряет его синтез, но существенно снижает сложность его правильной укладки в условиях клеточного стресса.

В завершение хочется отметить, что многие вирусные гены, кодирующие белки оболочки или капсида, обязаны своим происхождением клеточным аналогам своего хозяина [47]. За продолжительное время коэволюции они претерпели значительную дивергенцию, и в настоящее время уже достаточно сложно найти гомологии между многими вирусными белками и эндогенными лигандами клеточных рецепторов. Однако рецепторы для вирусов различных семейств присутствуют практически на всех хромосомах человека, в то время как их эндогенные лиганды, прародители белков вирусной оболочки или капсида, часто неизвестны, распространены по геному человека еще шире.

Многие вирусные элементы в составе генетического аппарата животных, имея протяженные рамки считывания, до сих пор сохранили способность к транскрипции. Значительное их число несет на себе противовирусную функцию, которая, позволив дать достойный ответ вызову со стороны окружающей среды в прошлом, к настоящему моменту уже во многом утратила свою значимость [32, 40]. Интеграция в генетический аппарат ретровирусных генов, кодирующих ИС домены, послужила толчком к развитию живорождения и распространению плацентарных млекопитающих [10]. Более того, эндогенные ретровирусные элементы обуславливают высокую гибкость генома эукариот за счет возможности разного рода рекомбинаций [34].

Видовой тропизм вирусов определяется не только мембранными или капсидными белками, отвечающими за проникновение частицы в клетку, но и во многом — внутриклеточными ограничительными факторами, которые можно обозначить как своего рода «внутриклеточные вирусные антирецепторы» и отнести к системе врожденного иммунитета [48]. Распространенность эндогенных вирусных элементов в геномах самых различных животных позволяет говорить о том, что они могли произойти на фоне глобальных катаклизмов вирусной природы.

С появлением методов высокопроизводительного секвенирования появилась возможность массовой расшифровки геномов различных организмов. Безусловно, те многочисленные следы интеграции вирусных генов в геном животных, которые удалось найти за последние несколько лет — это лишь часть айсберга, и очень многое предстоит еще изучить. В особенности, это касается функций эндогенных вирусных элементов в контексте современных условий среды [34]. До сих пор остается неясным, почему многие из этих элементов остаются жестко закрепленными в геномах животных и, более того, сохраняют высокую консервативность, хотя, по-видимому, их основная функция уже перестала играть важную роль [32].

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинов В.М., Тотменин А.В., Ресенчук С.М. и др. Изучение структурно-функциональной организации генома вируса натуральной оспы. Секвенирование и анализ последователь-

- ности нуклеотидов правого конца генома штамма Индия-1967. Молекулярная биология. 1995, 29 (4): 772-89.
2. Блинов В.М., Шелкунов С.Н., Сандахчиев Л.С. Возможный молекулярный фактор, обуславливающий генерализацию инфекции вирусом натуральной оспы. Доклады РАН. 1993, 238 (1): 109-111.
 3. Шелкунов С.Н., Блинов В.М., Ресенчук С.М. и др. Семейство анкиринподобных белков ортопоксвирусов. Доклады РАН. 1993, 328 (2): 256-258.
 4. Шелкунов С.Н., Маренникова С.С., Блинов и др. Полная кодирующая последовательность генома вируса натуральной оспы. Доклады РАН. 1993, 328 (5): 629-632.
 5. Baldo A.M., McClure M.A. Evolution and horizontal transfer of dUTPase-encoding genes in viruses and their hosts. *J. Virol.* 1999, 73 (9): 7710-7721.
 6. Belyi V.A., Levine A.J., Skalka A.M. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLoS Pathog.* 2010, 6 (7): e1001030.
 7. Bukreyev A., Volchkov V.E., Blinov V.M., Netesov S.V. The GP-protein of Marburg virus contains the region similar to the 'immunosuppressive domain' of oncogenic retrovirus P15E proteins. *FEBS Lett.* 1993, 323 (1-2): 183-187.
 8. Chen C.P., Chen L.F., Yang S.R. et al. Functional characterization of the human placental fusogenic membrane protein syncytin 2. *Biol. Reprod.* 2008, 79 (5): 815-823.
 9. Cheynet V., Ruggieri A., Oriol G. et al. Synthesis, assembly, and processing of the Env ERVWE1/syncytin human endogenous retroviral envelope. *J. Virol.* 2005, 79 (9): 5585-5593.
 10. Cornelis G., Heidmann O., Bernard-Stoecklin S. et al. Ancestral capture of syncytin-Car1, a fusogenic endogenous retroviral envelope gene involved in placentation and conserved in Carnivora. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012, 109 (7): E432-441.
 11. Couper K.N., Blount D.G., Riley E.M. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J. Immunol.* 2008, 180 (9): 5771-5777.
 12. Da Silva M., Upton C. Host-derived pathogenicity islands in poxviruses. *Virol. J.* 2005, 2: 30.
 13. de Silva S., Wu L. TRIM5 acts as more than a retroviral restriction factor. *Viruses.* 2011, 3 (7): 1204-1209.
 14. Diaz-Griffero F., Perron M., McGee-Estrada K. et al. A human TRIM5alpha B30.2/SPRY domain mutant gains the ability to restrict and prematurely uncoat B-tropic murine leukemia virus. *Virology.* 2008, 378 (2): 233-242.
 15. Drummond A.J., Ho S.Y., Phillips M.J., Rambaut A. Relaxed phylogenetics and dating with confidence. *PLoS Biol.* 2006, 4 (5): e88.
 16. Ewing R.M., Chu P., Elisma F. et al. Large-scale mapping of human protein-protein interactions by mass spectrometry. *Mol. Syst. Biol.* 2007, 3: 89.
 17. Garcia-Montojo M., Dominguez-Mozo M., Arias-Leal A. et al. The DNA copy number of human endogenous retrovirus-w (msrv-type) is increased in multiple sclerosis patients and is influenced by gender and disease severity. *PLoS One.* 2013, 8 (1): e53623.
 18. Geuking M.B., Weber J., Dewannieux M. et al. Recombination of retrotransposon and exogenous RNA virus results in nonretroviral cDNA integration. *Science.* 2009, 323 (5912): 393-396.
 19. Gilbert C., Feschotte C. Genomic fossils calibrate the long-term evolution of hepadnaviruses. *PLoS Biol.* 2010, 8 (9): e2613.
 20. Gorbalenya A.E., Donchenko A.P., Koonin E.V., Blinov V.M. N-terminal domains of putative helicases of flavi- and pestiviruses may be serine proteases. *Nucleic Acids Res.* 1989, 17 (10): 3889-3897.
 21. Gorbalenya A.E., Koonin E.V., Donchenko A.P., Blinov V.M. Coronavirus genome: prediction of putative functional domains in the non-structural polyprotein by comparative amino acid sequence analysis. *Nucleic Acids Res.* 1989, 17 (12): 4847-4861.
 22. Gorbalenya A.E., Koonin E.V., Donchenko A.P., Blinov V.M. Two related superfamilies of putative helicases involved in replication, recombination, repair and expression of DNA and RNA genomes. *Nucleic Acids Res.* 1989, 17 (12): 4713-4730.
 23. Grutter M.G., Luban J. TRIM5 structure, HIV-1 capsid recognition, and innate immune signaling. *Curr. Opin. Virol.* 2012, 2 (2): 142-150.
 24. Haraguchi S., Good R.A., Day-Good N.K. A potent immunosuppressive retroviral peptide: cytokine patterns and signaling pathways. *Immunol. Res.* 2008, 41 (1): 46-55.
 25. Harrell R.A., Cianciolo G.J., Copeland T.D. et al. Suppression of the respiratory burst of human monocytes by a synthetic peptide homologous to envelope proteins of human and animal retroviruses. *J. Immunol.* 1986, 136 (10): 3517-3520.
 26. Harrison I.P., McKnight A. Cellular entry via an actin and clathrin-dependent route is required for Lv2 restriction of HIV-2. *Virology.* 2011, 415 (1): 47-55.

27. Hatzioannou T., Cowan S., Goff S.P. et al. Restriction of multiple divergent retroviruses by Lvl and Refl. *EMBO J.* 2003, 22 (3): 385-394.
28. Holder B.S., Tower C.L., Forbes K. et al. Immune cell activation by trophoblast-derived microvesicles is mediated by syncytin 1. *Immunology.* 2012, 136 (2): 184-191.
29. Holder B.S., Tower C.L., Jones C.J. et al. Heightened pro-inflammatory effect of preeclamptic placental microvesicles on peripheral blood immune cells in humans. *Biol. Reprod.* 2012, 86 (4): 103.
30. Holmes E.C. Molecular clocks and the puzzle of RNA virus origins. *J. Virol.* 2003, 77 (7): 3893-3897.
31. Horie M., Honda T., Suzuki Y. et al. Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature.* 2010, 463 (7277): 84-87.
32. Horie M., Tomonaga K. Non-retroviral fossils in vertebrate genomes. *Viruses.* 2011, 3 (10): 1836-1848.
33. Hughes A.L., Friedman R. Poxvirus genome evolution by gene gain and loss. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2005, 35 (1): 186-195.
34. Jern P., Coffin J.M. Effects of retroviruses on host genome function. *Annu. Rev. Genet.* 2008, 42: 709-32.
35. Jin M.J., Hui H., Robertson D.L. et al. Mosaic genome structure of simian immunodeficiency virus from west African green monkeys. *EMBO J.* 1994, 13 (12): 2935-2947.
36. Kapoor A., Simmonds P., Lipkin W.I. Discovery and characterization of mammalian endogenous parvoviruses. *J. Virol.* 2010, 84 (24): 12628-12635.
37. Katzourakis A., Gifford R.J. Endogenous viral elements in animal genomes. *PLoS Genet.* 2010, 6 (11): e1001191.
38. Kazazian H.H., Jr. Mobile elements: drivers of genome evolution. *Science.* 2004, 303 (5664): 1626-1632.
39. Keele B.F., Van Heuverswyn F., Li Y. et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science.* 2006, 313 (5786): 523-526.
40. Kobayashi Y., Horie M., Tomonaga K., Suzuki Y. No evidence for natural selection on endogenous borna-like nucleoprotein elements after the divergence of Old World and New World monkeys. *PLoS One.* 2011, 6 (9): e24403.
41. Leroy E.M., Kumulungui B., Pourrut X. et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature.* 2005, 438 (7068): 575-576.
42. Mangeney M., Renard M., Schlecht-Louf G. et al. Placental syncytins: Genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007, 104 (51): 20534-20539.
43. Maori E., Lavi S., Mozes-Koch R. et al. Isolation and characterization of Israeli acute paralysis virus, a dicistrovirus affecting honeybees in Israel: evidence for diversity due to intra- and inter-species recombination. *J. Gen. Virol.* 2007, 88 (12): 3428-3438.
44. Mohan G.S., Li W., Ye L. et al. Antigenic subversion: a novel mechanism of host immune evasion by Ebola virus. *PLoS Pathog.* 2012, 8 (12): e1003065.
45. Monier A., Pagarete A., de Vargas C. et al. Horizontal gene transfer of an entire metabolic pathway between a eukaryotic alga and its DNA virus. *Genome Res.* 2009, 19 (8): 1441-1449.
46. Ogasawara M., Haraguchi S., Cianciolo G.J. et al. Inhibition of murine cytotoxic T lymphocyte activity by a synthetic retroviral peptide and abrogation of this activity by IL. *J. Immunol.* 1990, 145 (2): 456-462.
47. Panaro M.A., Calvello R., Lisi S. et al. Chemokine receptor-related viral protein products. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2010, 32 (1): 17-27.
48. Pertel T., Hausmann S., Morger D. et al. TRIM5 is an innate immune sensor for the retrovirus capsid lattice. *Nature.* 2011, 472 (7343): 361-365.
49. Pond S.L., Murrell B., Poon A.F. Evolution of viral genomes: interplay between selection, recombination, and other forces. *Methods Mol. Biol.* 2012, 856: 239-272.
50. Rappoport N., Linial M. Viral proteins acquired from a host converge to simplified domain architectures. *PLoS Comput. Biol.* 2012, 8 (2): e1002364.
51. Schmitz C., Marchant D., Neil S.J. et al. Lv2, a novel postentry restriction, is mediated by both capsid and envelope. *J. Virol.* 2004, 78 (4): 2006-2016.
52. Shackelton L.A., Rambaut A., Pybus O.G., Holmes E.C. JC virus evolution and its association with human populations. *J. Virol.* 2006, 80 (20): 9928-9933.
53. Sharon I., Tzahor S., Williamson S. et al. Viral photosynthetic reaction center genes and transcripts in the marine environment. *ISME J.* 2007, 1 (6): 492-501.

54. Sharp P.M., Simmonds P. Evaluating the evidence for virus/host co-evolution. *Curr. Opin. Virol.* 2011, 1 (5): 436-441.
55. Shchelkunov S.N., Blinov V.M., Sandakhchiev L.S. Genes of variola and vaccinia viruses necessary to overcome the host protective mechanisms. *FEBS Lett.* 1993, 319 (1-2): 80-83.
56. Switzer W.M., Salemi M., Shanmugam V. et al. Ancient co-speciation of simian foamy viruses and primates. *Nature.* 2005, 434 (7031): 376-380.
57. Taylor D.J., Leach R.W., Bruenn J. Filoviruses are ancient and integrated into mammalian genomes. *BMC Evol. Biol.* 2010, 10: 193.
58. Taylor W.R., Stoye J.P. Consensus structural models for the amino terminal domain of the retrovirus restriction gene Fv1 and the murine leukaemia virus capsid proteins. *BMC Struct. Biol.* 2004, 4: 1.
59. Tolosa J.M., Schjenken J.E., Clifton V.L. et al. The endogenous retroviral envelope protein syncytin-1 inhibits LPS/PHA-stimulated cytokine responses in human blood and is sorted into placental exosomes. *Placenta.* 2012, 33 (11): 933-941.
60. Tomonaga K., Kobayashi T., Ikuta K. Molecular and cellular biology of Borna disease virus infection. *Microbes Infect.* 2002, 4 (4): 491-500.
61. Towers G., Bock M., Martin S. et al. A conserved mechanism of retrovirus restriction in mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000, 97 (22): 12295-12299.
62. Towers G., Collins M., Takeuchi Y. Abrogation of Ref1 retrovirus restriction in human cells. *J. Virol.* 2002, 76 (5): 2548-2550.
63. Ulm J.W., Perron M., Sodroski J. et al. Complex determinants within the Moloney murine leukemia virus capsid modulate susceptibility of the virus to Fv1 and Ref1-mediated restriction. *Virology.* 2007, 363 (2): 245-255.
64. Volchkov V.E., Blinov V.M., Netesov S.V. The envelope glycoprotein of Ebola virus contains an immunosuppressive-like domain similar to oncogenic retroviruses. *FEBS Lett.* 1992, 305 (3): 181-184.
65. Watanabe S., Noda T., Kawaoka Y. Functional mapping of the nucleoprotein of Ebola virus. *J. Virol.* 2006, 80 (8): 3743-3751.
66. Wolfe N.D., Switzer W.M., Carr J.K. et al. Naturally acquired simian retrovirus infections in central African hunters. *Lancet.* 2004, 363 (9413): 932-937.
67. Worobey M., Holmes E.C. Evolutionary aspects of recombination in RNA viruses. *J. Gen. Virol.* 1999, 80 (10): 2535-2543.

Поступила 17.10.13

Контактная информация: Блинов В.М.,
105064, Москва, М.Казенный пер., 5А, р.т. (495)917-49-00

© А.Ф.ШАМСУТДИНОВ, Ю.А.ТЮРИН, 2014

А.Ф. Шамсутдинов¹, Ю.А. Тюрин^{1,2}

БЕЛКОВЫЕ ТОКСИНЫ STAPHYLOCOCCUS AUREUS

¹Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, ²Казанский государственный медицинский университет

Анализируются основные научно-исследовательские работы, касающиеся белковых бактериальных токсинов наиболее распространенных бактерий, относящихся к роду *Staphylococcus* spp. и, в частности, наиболее патогенного для человека вида *Staphylococcus aureus*. Представлены структурные и биологические свойства белковых токсинов, получивших название пирогенных токсинов стафилококка (PTSAg), сведения, касающиеся генетической регуляции секреции и синтеза этих токсинов, и три основные регуляторные генетические системы (agr — accessory gene regulator, xpr — extracellular protein regulator, sar — staphylococcal accessory regulator), которые координируют синтез важнейших для вирулентности белковых токсинов и ферментов *S. aureus*.

Журн. микробиол., 2014, № 2, С. 113—120

Ключевые слова: энтеротоксины, токсины, *Staphylococcus aureus*