

М.В. Супотницкий

ВИЧ/СПИД-ПАНДЕМИЯ - ТАК С ЧЕМ ЖЕ В ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТИ МЫ СТОЛКНУЛИСЬ?

Аннотация: ВИЧ/СПИД-пандемия — это не отдельный эпидемический процесс, вызванный проникновением в человеческие популяции нового вируса, а одно из проявлений более сложного природного явления — эволюционного процесса, протекающего под маской инфекционного. В эволюционном аспекте ВИЧ играет роль фактора естественного отбора, ускоряющего процессы, определяемые активностью HERV-K (HML-2) и другими эндогенными ретрозлеменатами (усложнение вида и/или его «расщепление» на дочерние виды). Пандемия ВИЧ/СПИДа — это терминация неадаптивного вида, она имеет критическое значение для нашего существования как биологического вида.

Со СПИДом как-то с самого начала обнаружения этой пандемии было все ясно. «Ну, появился новый вирус, но он же не передается через рукопожатие и при чихании, значит и проблем не должно быть» — говорили нам заслуженные победители эпидемий. «Создадим вакцину, и покончим с ВИЧ как недавно с возбудителем натуральной оспой» — говорят хором они сегодня. А пока вакцины нет, то главное в борьбе с пандемией — это безопасный секс, одноразовые шприцы, обеспечение прав ВИЧ-инфицированных, да еще деньги, как можно больше денег на вакцину, на презервативы, одноразовые шприцы и правозащитную пропаганду — и это уже стандарт ВИЧ/СПИД-политики цивилизованного государства. Сегодня вряд ли есть другой микроорганизм, изученный столь обстоятельно как ВИЧ, а результатов в борьбе с вызванной им пандемией, нет. Значит дело не в ВИЧ, а в том процессе, индикатором которого он является. Так с чем же тогда в действительности мы столкнулись в эту пандемию?

Геном человека. Рассматривать ВИЧ как самостоятельное явление природы можно было в 1980-х г., но никак не сегодня, когда уже расшифрован геном человека. Результаты этой грандиозной работы стали неожиданностью для самих генетиков. Нечто подобное ждали, но что бы оказалось так как оказалось, никто из известных в 1990-х гг. генетиков и не помышлял. Почти половину генома человека составляют различные транспозлируемые элементы и только один процент — это кодирующие последовательности, экзоны, на изучении которых строилась вся генетика человека в XX столетии. Суммарные данные о содержании разных видов последовательностей в геноме человека приведены в табл. 1.

Таблица 1. Нуклеотидные последовательности, входящие в состав генома человека*

Тип последовательности	Содержание, %
Экзоны генов	1
Интроны генов	25
Транспозлируемые элементы	45
Большие дупликации	5
Простые повторы (микросателлиты)	3
Другие межгенные последовательности	20

* Из книги Тарантул В.Э., 2003

Транспозлируемые элементы делятся на два основных класса: *ДНК транспозоны* и *ретрозлементы*, последние составляют до 42 % от генома человека и мало чем отличаются от ВИЧ. Но их отличия мы рассмотрим позже, а пока только то, что их сближает. Ретроэлементы кодируют обратную транскриптазу и, как и ВИЧ, перемещаются по геному человека через образование РНК-транскрипта. Образовавшийся транскрипт транскрибируется «обратно» в ДНК-транскрипт и встраивается в хромосому клетки. При перемеще-

нии ретротранспозонов соблюдается принцип — «копировался и вставлялся» («copy and paste»), как в «доброе старое время» протоклеточных образований архейской эры (Супотницкий М.В., 2006).

Классификация транспозируемых элементов, их процентное содержание и приближительное количество показаны на рис. 1.

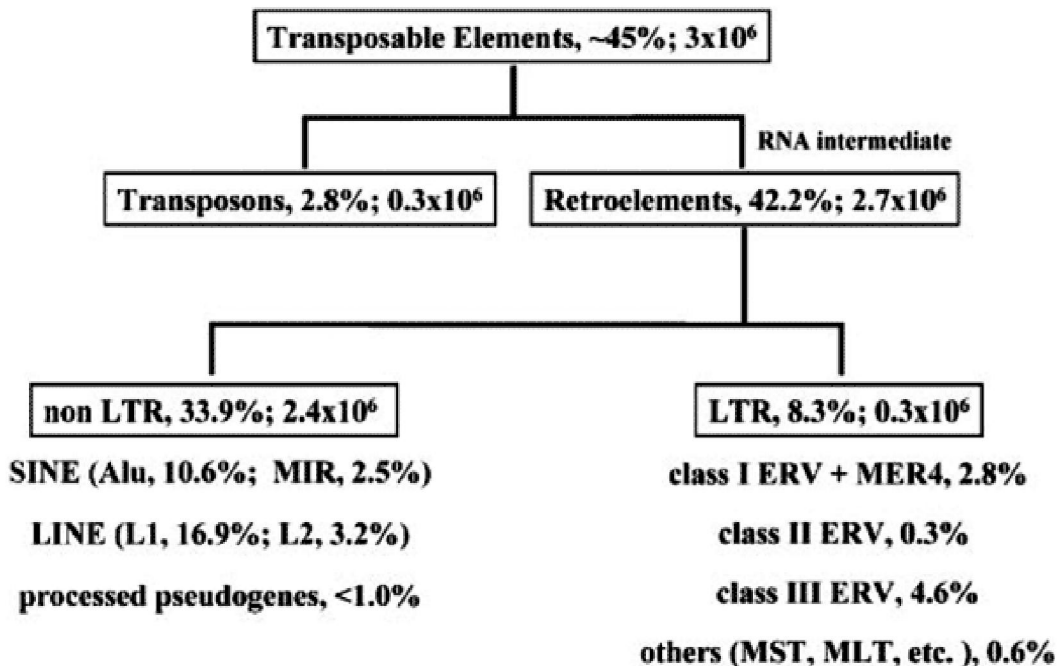


Рис. 1. Классификация транспозируемых элементов генома человека (по Bannert N., Kurth R., 2004).

По этим данным получается, что структуры подобные ВИЧ, обобщенно называемые ретроэлементами, и есть геном человека. Следовательно, они первичны, а человек и другие организмы начиная с PROTOZOA, по отношению к ним вторичны. И прежде чем мы рассмотрим эволюционный аспект этой проблемы, давайте посмотрим на то, что же такое время для нас и для них.

Время. Нам нужно ясно понимать то, что ретроэлементы генома клетки, вирусы, бактерии и одноклеточные организмы бессмертны, так как они либо копируются с матрицы, либо размножаются делением. В отличие от нас они не знают смерти, как разделения пространства и времени. Процессы, в которых они участвуют, идут вне нашего ощущения времени (год, месяц, неделя, час, минута и т.п. — этого измерения для них не существует) и вне зависимости от продолжительности существования отдельных видов живых существ, всегда являющихся для ретровирусов и ретроэлементов генома промежуточными хозяевами. Поэтому не смысла обманывать себя терминами, отражающими наше понимание времени, когда речь идет о процессах, в которых участвуют ретроэлементы и ретровирусы. И с этой точки зрения целесообразно смотреть на эволюционные процессы, в которых они участвуют (Супотницкий М.В., 2000).

Ретровирусы и ретроэлементы человека в эволюционном аспекте. Обнаруженные в геноме современного человека L1 ретротранспозоны имеют свою собственную эволюционную историю, начавшуюся еще с мезозойской эры (по нашему летоисчислению — это не менее 100 млн. лет); т.е. в известном нам виде они существовали еще до появления класса млекопитающих (Furano A.V., 2000). Эффективно дублируя сами себя, L1 играют ключевую роль в увеличении генома вида посредством размножения нетранспозируемых Alu- и SVA-элементов, и образования ретропсевдогенов. Приведу только один пример участия L1 ретротранспозонов в эволюции человека — образование секретлируемых форм человеческого трансмембранного белка аттрактина. L1 обеспечил преждевременный стоп-кодон и полиаденилационный сайт, ответственные за синтез усеченного растворимого аттрактина. Обе формы, трансмембранный и растворимый белки, вовлекаются

в клеточные взаимодействия при воспалительном процессе. В данном конкретном случае вставки L1 ретроэлементов создали для вида *Homo sapiens* более тонкие механизмы регуляции воспалительных ответов (Tang W. et al., 2000).

Среди других семейств ретроэлементов, Alu наиболее многочисленны в геноме человека. Они представлены более чем 1,4 млн. копий, которые соответствуют 10 % всей массы генома. Их число продолжает расти, и они встраиваются во все новые сайты с частотой примерно одно новое встраивание на 100–200 новорожденных (Аст Г., 2005).

Происхождение первых Alu-мономеров, называемых также «окаменелыми» Alu-мономерами (fossil Alu monomers, FAMs), неизвестно, и их история уходит в глубину геологического времени. «Современные» Alu-элементы генома человека появились не ранее чем 55 млн. лет назад, фактически в эпоху «до приматов-антропоидов».

Вставки Alu-экзонов вводят преждевременные терминальные кодоны или рамки считывания, а сами Alu-элементы генома человека действуют как очень большой резервуар альтернативных экзонов. Вот любопытный пример того, в каких временных интервалах в нашем восприятии времени, идут эволюционные процессы с участием этого ретроэлемента.

Singer S. et al. (2004) реконструировали последовательность событий, приведших к образованию альтернативного 5' -экзона гена рецептора фактора некроза человека (p75TNFR). По крайней мере, пять мутационных событий, произошедших в течение 63 млн. лет, оказались необходимыми для случайной экзонизации и фиксации гена p75TNFR в нашем геноме: 1) интеграция с геномом примата Alu-элемента; 2) приобретение альтернативного сайта начала транскрипции; 3) образование альтернативного стартового кодона; 4) формирование сайта сплайсинга; 5) и только после этого случайно появилась делеция семи нуклеотидов, приведшая к образованию открытой рамки считывания. Каждое такое событие отделяют миллионы лет и исчезнувшие виды приматов, оставшиеся неизвестными палеоантропологам. На рис. 2 суммированы результаты M. Krull et al. (2005), полученные ими при оценке возраста четырех генов и ранее описанного Singer et al. (2004) гена p75TNFR.

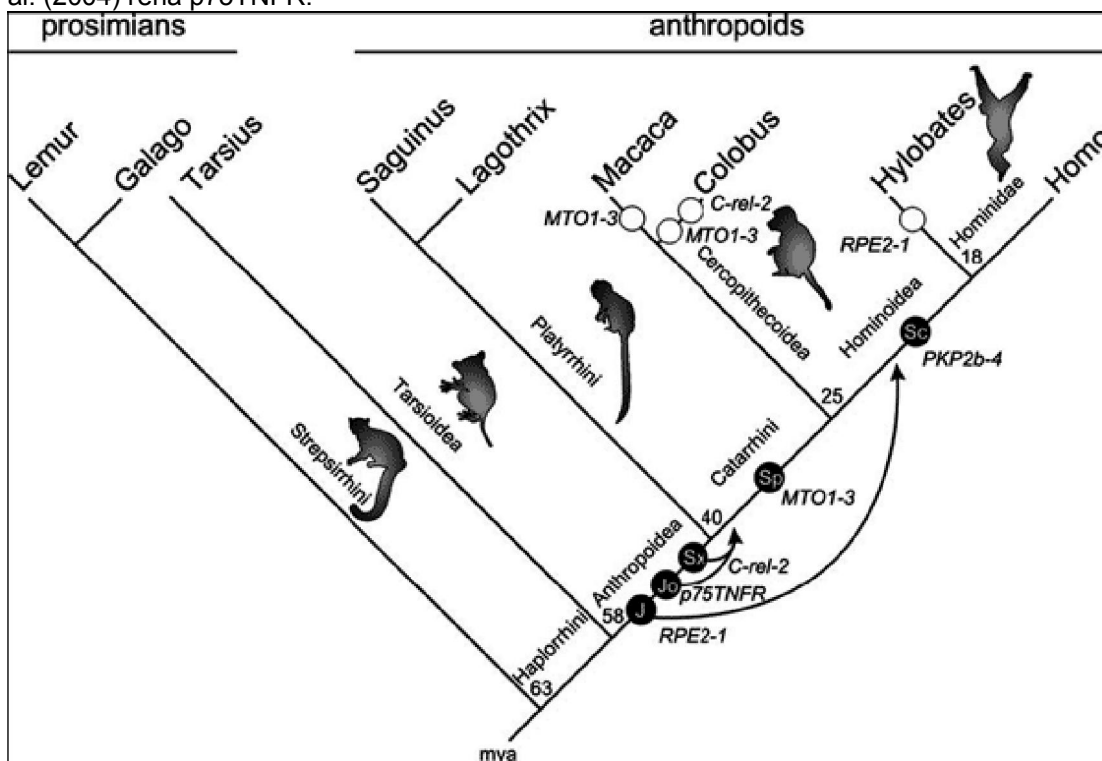


Рис. 2. Оценка возраста интеграционных актов пяти исследованных Alu-элементов и их аффинажи в субклассы

Интеграционные акты показаны в виде черных кружков с белыми надписями, указывающими субсемейства Alu. Стрелками показано спроецированное время экзонизации в

миллионах лет после интеграции Alu. Вероятное полное анулирование экзонизации этих же генов для *Sarcopithecoides* и *Hylobates* показано открытыми кольцами. Феномен анулирования экзонизации уже сам по себе свидетельствует не только о возможности «прогрессивной эволюции» под воздействием процессов, в которых участвуют ретроэлементы, но и, наоборот, о возможности регресса вида и его замещения более примитивными эволюционными ветвями. Ген RPE2-1 (ribulose-5-phosphate-3-epimerase transcript variant 2) — у людей найден в пределах хромосомы 2q32-q33.3. Ген C-rel-2 (изоформа C-rel прото-онкогенного протеина) — у людей расположен в хромосоме 2p13-p12. Ген MTO1 (mitochondrial translation optimization gene homolog) — у людей расположен в хромосоме 6q13. Ген PKP2 (plakophilin) — у людей расположен в хромосоме 12p11.

Таким образом, давление естественного отбора закрепило за *эндогенными ретротро-элементами* функцию постепенного наращивания генома вида-хозяина путем образования новых собственных копий; его усложнения путем образования новых экзонов из интронов и/или увеличения количества генов, подвергающихся альтернативному сплайсингу. Они придают виду способность к многовариантности эволюционных ответов на изменения в окружающей среде. Благодаря избыточности создаваемого эндогенными ретротроэлементами генетического материала, под давлением естественного отбора происходит усложнение вида (анагенез); и/или его «расщепление» на дочерние виды (кладогенез). Исходные виды, ставшие в изменившихся условиях среды неадаптивными, вымирают.

Еще более интересные результаты дают исследования участия в эволюции человека эндогенных ретровирусов человека (human endogenous retroviruses, HERVs). Их идентифицировано уже более 50. Они сохранили структуру, сходную с экзогенными ретровирусами типа ВИЧ, за исключением того, что очень немногие содержат открытые рамки считывания для генов трех основных структурных белков *Gag*, *Pol* и *Env*. Все из этих наиболее полных провирусов принадлежат к их молодому семейству HERV-K, которое исключительно поддерживается в геноме приматов Старого света (Old World monkeys, OWMs), включая человекообразных обезьян и людей (Greenwood A. D. et al., 2005). Происхождение многих эндогенных ретровирусов человека уходит в глубину эволюционной истории приматов примерно на 30–45 млн. лет (см. работы Sverdlov E.D., 2000; и Hughes J. F., Coffin J.M., 2005). В действительности они должны быть намного древнее, так как некоторые ретроэлементы геномов приматов Старого Света имеют возраст не менее 55 млн. лет (Bannert N., Kurth R., 2004).

Ретровирусы семейства HERV-K были активны перед и после эволюционного разделения человека и шимпанзе 5–6 млн. лет назад. Некоторые из них встречаются исключительно только у людей, тем самым показывая, что они интегрировались с его геномом уже после разделения этих линий (табл. 2).

Теперь мы подходим к самому интересному результату совместной эволюции приматов и ретровирусов. По данным P. Jern et al. (2006), в эволюции шимпанзе и людей участвовали разные эндогенные вирусы и с разными сценариями активности. Авторы нашли различия в недавней (т.е. имевшей место в ближайшие 5 млн. лет) активности бета-подобных и гамма-подобных эндогенных ретровирусов в геномах этих видов приматов. Сама же гамма-ретровирусная интеграционная активность была разделена во времени от бета-ретровирусной. На этот же период времени приходится разделение сценариев активности других ретроэлементов современных приматов — Alu-элементов (Hedges D. J. et al., 2004). Давайте запомним эту цифру — 5 млн. лет. Ниже мы сопоставим ее с находками палеоантропологов, относящихся к этому времени, и нам будет о чем подумать.

Сравнение генома людей и близкородственных приматов, показало, что различия между ними являются следствием не столько вариаций в их генах, сколько результатом различий в экспрессии и регуляции одних и тех же генов. Например, исследования, основанные на микроанализе ДНК, показывают, что экспрессия сложных генов человеческого мозга значительно превышает их же экспрессию у нечеловекообразных приматов. Но ткани, иные чем мозг, у этих же приматов не показывают значительных различий в экспрессии генов. В этой связи любопытны эксперименты A. Stengel et al. (2006), обнаруживших повышенную экспрессию HERV в тканях мозга человека, но оказывавшихся либо полностью неактивными в аналогичных тканях обезьян Старого Света, либо их экспрессия была незначительной.

Таблица 2. Видовое распределение и время интеграции HERV - К элементов в геном человека *

HERV-K	Положение в хромосоме человека	Наибольшая дистанция до вида, в котором провирус был обнаружен	Оценка времени интеграции (млн. лет)	Дата «расхождения» с общим предком (млн.лет)
4q32	166274445-166281673	шимпанзе	7.2-10.5	6
HERVK(II) (Chr. 3)	102893427-102902549	горилла	4.9-5.9	7
12q24	132277472-132283414	горилла	6.6-9.8	7
10p14	6906147-6915609	горилла	9.0-12.6	7
19p13.11A	22549664-22556401	горилла	10.3-15.4	7
22q11	22204481-22215171	горилла	28.6-38.9	7
9q34.3	136950603-136960065	орангутанг	11.1-12.7	14
3p25	9864346-9871236	орангутанг	13.4-19.8	14
1q23	163306258-163311916	орангутанг	15.9-17.3	14
19p13.11B	20248400-20258515	орангутанг	26.4-28.1	14
11q12	61892539-61907139	гиббон	17.5-21.0	18
19q13.1	42289389-42298906	гиббон	21.0-36.3	18
6p22	28758347-28768714	гиббон	25.0-32.4	18
20q11	32179289-32188037	OWM**	12.8-18.3	25
6p21	42969390-42979344	OWM	7.4-13.1	25

• По J . F . Hughes и J.M. Coffin (2005); недавно в геноме человека было идентифицировано новое семейство эндогенных ретровирусов — см. работу N. Polavarapu et al. (2006).

** OWM – древние обезьяны (old world monkeys).

Теперь сопоставим эти данные с более ранними наблюдениями палеоантропологов эволюции мозга человекообразных приматов, обобщенных в работе С. Оппенгеймера (2004).

Его собственные объяснения эволюции человека сводятся к необходимости приспособления приматов к внешним факторам, среди которых он на первое место ставит похолодание климата Земли, начавшееся 7-8 млн. лет назад. И в качестве адаптивного признака к холоду антрополог Оппенгеймер почему-то видит увеличения объема мозга человекообразных приматов, а не увеличение длины их шерсти.

По данным антропологических исследований примерно 7-8 млн. лет назад произошло резкое сокращение числа видов человекообразных приматов, совпавшее по времени с расширением площади безлесых травяных степей и глобальным похолоданием, продолжавшимся несколько миллионов лет. Но именно в этот период произошла дивергенция какого-то неизвестного вида приматов на виды, в последующем дивергировавшие на гоминидов (наших ближайших предков), горилл, орангутангов, бабуинов и шимпанзе (рис. 3).

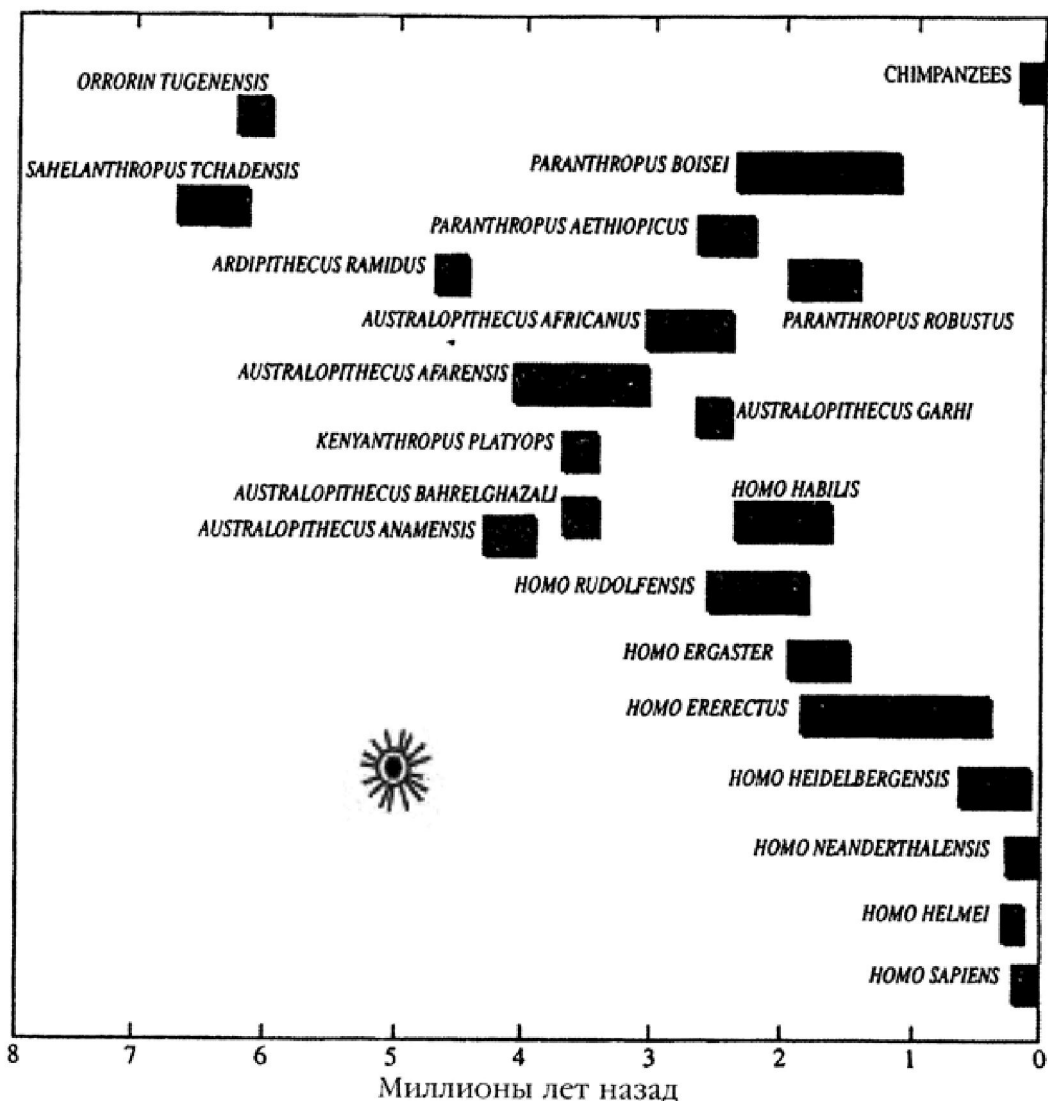


Рис. 3. «Взрывная» дивергенция видов гоминоидов. Произошла 5-2 млн. лет назад после процессов эндогенизации ретровирусов, наиболее представленных в нашем геноме в настоящее время. «Звездочкой» обозначена массовая ретровирусная эпизоотия, ее «следы» сегодня обнаруживаются в геноме приматов в качестве эндогенных ретровирусов (за основу взята схема Оппенгеймера С., 2004)

«Списать» оба эти процесса только на «похолодание» не удастся, так как тогда же вспыхнули массовые эпизоотии ретровирусных инфекций, оставивших в качестве «отпечатков» в геноме этих видов не менее семи типов эндогенных ретровирусов. Эпизоотии были настолько масштабными, что почти не сохранили в геноме выживших видов приматов «следов» других подобных эпизоотий за предшествующие несколько миллионов лет (см. табл. 2). Любопытно и то, что с этого периода времени у предков шимпанзе и предков человека функционируют разные эндогенные ретровирусы и Alu-элементы с разными сценариями активности (см. выше данные Jern P. et al., 2006). С этого же времени у крупных травоядных обезьян за весь период сравнения (5 млн. лет) не было выявлено никаких признаков увеличения объема мозга, тогда как у гоминоидов обеих ветвей Homo (ergaster и babilis) и Parantbropus (boisei) такие изменения произошли. В этот период появилось не только несколько новых видов Homo и Parantbropus со значительно большим объемом мозга, но и, что весьма показательно, объем мозга увеличился у всех гоминоидов в пределах каждого вида с 400 до 900 см³ (Elton S. et al., 2001).

С. Оппенгеймер (2004) отмечает прерывистость увеличения объема мозга при переходе от древних гоминоидов к современному человеку. Он приводит следующий пример. Увеличение объема мозга между древнейшим Homo babilis, жившим примерно 2 млн. лет

назад; и *Homo rhodesiense*, жившем 1,07-1,3 млн. лет назад, т.е. в период 700 тыс. лет, составило более чем в 2,5 раза. В последующие же 1,2 млн. лет, несмотря на тот факт, что гоминоидам было присуще некоторое увеличение объема мозга, от достижения объема мозга современного человека их отделяло всего 6%. Фактически же за последние 150 тыс. лет у человека современного типа имело место снижение объема мозга. Оппенгеймер, привязавший свою теорию эволюции гоминоидов к похолоданиям климата, не смог скрыть своего удивления, когда не нашел очередных скачков роста объема их мозга в ледниковые периоды последнего миллиона лет и, в частности, ледникового периода, закончившегося 30 тыс. лет назад. Но и в геноме человека не находят следов масштабных ретровирусных атак, пришедшихся на последний ледниковый период (см. табл. 2). А теперь мысленно переместимся в глубь времени в нашем его восприятии и сопоставим другие ретровирусные атаки с дивергенцией приматов (рис. 4).

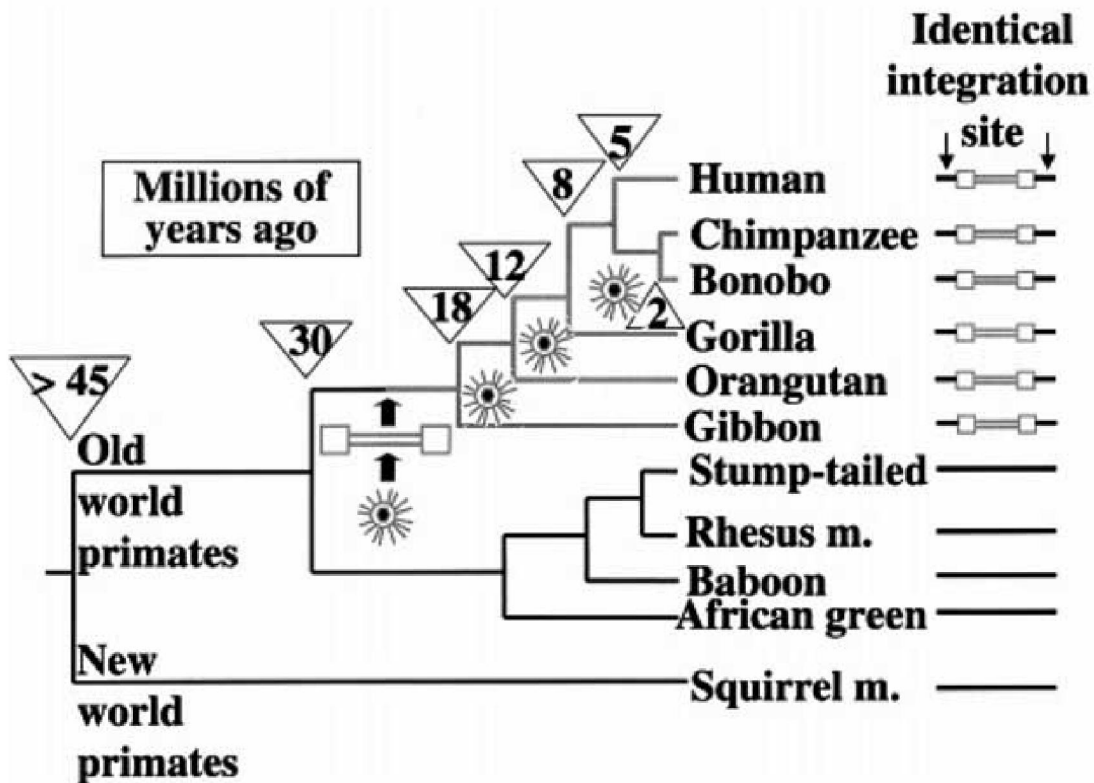


Рис. 4. Дивергенция видов приматов. Показано распределение эндогенных ретровирусов, интегрировавшегося с геномом передкового вида современных приматов в период от 30 до 5 млн. лет назад. «Звездочками» указаны периоды ретровирусных эпизоотий, следы которых обнаруживаются в геноме современных приматов (см. табл. 2). Числа в перевернутых треугольниках показывает ориентировочное время (в млн. лет) расхождения отдельных эволюционных ветвей приматов (за основу взята схема Coffin J. M., 2004)

Получается, что толчком к дивергенции приматов становились эпизоотии ретровирусных инфекций, заканчивающиеся эндогенизацией вызвавших их ретровирусов. Правда J.M. Coffin (2004), нарисовавший большую часть этой схемы, представляет дивергенцию приматов бесхитростно, как некое прогрессивное явление, имеющее своей целью создание именно тех их видов, во главе которых сегодня как венец творения Природы стоит человек, на чем этот процесс, разумеется, заканчивается.

Если придерживаться распространенной точки зрения на эндогенизацию ретровирусов как на процесс «перехода» экзогенного ретровируса, вызывающего эпидемии среди своих новых хозяев (а для наших отдаленных предков правильнее использовать термин «эпизоотии»), в эндогенный вирус-мутант, не способный образовывать вирусные частицы и передаваться горизонтально, то надо предполагать еще и ту цену, которую заплатил отряд приматов за эту «интеграцию». Такая «эндогенизация ретровируса» неизбежно должна сопровождаться массовым вымиранием их отдельных видов и, даже, семейств. Учитывая особенности этих инфекционных процессов, «эндогенизация» в нашем вос-

приятии времени длилась десятки тысяч лет (см. [Supotnitskii M. V., 1995](#); [Супотницкий М.В., 2000](#); [2006](#)). Обычно палеоантропологи теряются в догадках о причинах вымирания видов без вроде бы должных на то оснований (а это у них не менее чем изменения климата, тектонические и космические катастрофы и т.п.; других себе они не представляют — см. работу Оппенгеймера С., 2004). Массовая гибель приматов после каждой ретровирусной атаки снижала заполненность занимаемых ими экологических ниш и способствовала увеличению темпов видообразования у тех представителей их отряда, которые «прошли» через процесс эндогенизации новых ретровирусов. В плане сравнения, интересно посмотреть на тех приматов, которые в своей эволюционной истории не сталкивались с ретровирусными атаками. К счастью раскол континента Гондваны, произошедший почти 35-40 млн. лет назад, предоставил нам эту возможность.

Известно, что обезьяны Нового Света (New World monkeys, NWMs) обычно либо вообще не имеют, либо имеют только сильно редуцированные копии эндогенных ретровирусов большинства классов (Greenwood A. D. et al., 2005). Объяснение причин отсутствия следов «ретровирусных атак» в геноме обезьян Нового Света представляет собой не менее интересную задачу, чем объяснение их наличия для обезьян Старого Света. Получается, что существуют либо неизвестные источники ретровирусов для приматов (и с ними не соприкасались приматы Американского континента — в качестве таких источников мы предполагаем почвенных амёб; см. [Супотницкий М.В., 2006](#)), либо в природе имеются какие-то терминаторы ретровирусных эпизоотий, которые не представлены в Старом Свете. А вот результат эволюции без «эндогенизации» ретровирусов, как говорится, «на лицо». Обычно обезьян Нового Света относят к надсемейству примитивных широконосых обезьян. Это мелкие обезьяны с широкой хрящевой носовой перегородкой, с направленными вперед ноздрями и с когтеобразными ногтями. Большой палец не противопоставляется другим, полушария мозга гладкие. Свою цену за эволюцию они явно не заплатили.

Заканчивая рассмотрение роли эндогенных ретровирусов человека в его эволюции важно отметить тот факт, что процесс эндогенизации ретровирусов в ограниченных масштабах с пока не обнаружившимися эволюционными последствиями, имел место уже после его формирования как вида *Homo sapiens* (т.е. приблизительно 170 тыс. лет назад — оценка Оппенгеймера С., 2004). Например, возраст обнаруженного G. Turner et al. (2001) провируса HERV-K113 не превышает 100 тыс. лет. Он локализован в хромосоме 19 (19p13.11) и пока не полностью зафиксирован в человеческих популяциях. Генотипирование генетически различных популяций показало, что его аллельная частота зависит от исследуемой этнической группы. Провирус весьма распространен среди людей, живущих в Африке, Азии и Полинезии. С точки зрения масштабов времени, в которых происходят эволюционные процессы у приматов, его «возраст» незначителен. Выше мы уже привели данные, показывающие, что для эволюции современного гена *p75TNFR* человека потребовалось 65 млн. лет, пять мутационных событий и неизвестное количество вымерших видов приматов-предшественников, в геноме которых эти события и происходили.

Основываясь на данных G. Turner et al. (2001), N. Bannert N. и R. Kurth (2004) предположили, что полностью интактные и активные аллели HERV все же либо представлены в популяциях людей с очень низкой частотой, либо встречаются с высокой частотой, но в генетически разделенных этнических группах. Сами же G. Turner et al. (2001) полагают, что их находка показывает способность HERV-K реинфицировать популяции людей в недавнем эволюционном прошлом, и что HERV-K113 реинфицирует людей даже сегодня. Следовательно, возможна не только эндогенизация ретровирусов, но и их экзогенизация и реинфекция. По этому аспекту проблемы есть весьма интересные наблюдения, которые мы рассмотрим ниже.

Таким образом, роль в эволюции *экзогенных ретровирусов, не способных к эндогенизации*, заключается в увеличении биологического разнообразия через терминацию эволюции неадаптивных видов. Увеличение темпов видообразования происходит уже после массовых вымираний таких видов и снижения степени заполненности ими экологических ниш. Ретровирусное инфицирование вида, сопровождающееся эндогенизацией вируса, возможно не при всех сценариях его существования, однако если оно произошло, то влечет за собой труднопрогнозируемые эволюционные последствия на протяжении нескольких миллионов лет. У людей эволюционные процессы с участием HERV, еще до дивергенции приматов на предков шимпанзе и предков человека, создали определенный

генетический «задел на будущее», предопределяя альтернативы нашей дальнейшей эволюции.

Реинфекция. Количество копий эндогенных ретровирусов в пределах зародышевой линии без их репликации, может увеличиваться по двум альтернативным механизмам: 1) ретротранспозицией в *cis* — когда вирусы используют свои собственные гены белков для мобилизации; они копируют сами себя и вставляются в новые участки хромосомы в пределах той же клетки, без обычной для ретровирусов экстрацеллюлярной фазы жизненного цикла; 2) через комплементацию в *trans*, когда белки, необходимые для пролиферации вирусов, добавляются другими эндогенными и экзогенными вирусами. Ретротранспозиция в *cis* не требует интактного гена *env* (он необходим вирусу для перемещения за пределы клетки); комплементация в *trans* не нуждается в наличии у эндогенного ретровируса функционирующих генов. Достаточно что бы он имел промотор и другие «мотивы» для экспрессии и упаковки РНК. Пролиферация эндогенных ретровирусов посредством таких механизмов приводит к накоплению в их геноме большого количества мутаций и стоп-кодонов (Belshaw R. et al., 2004).

Эти изменения почти не затронули эндогенный ретровирус HERV-K(HML-2), обнаруженный в геноме приматов Старого Света. «Возраст» вируса оценивается в 6 млн. лет (см. рис. 2). Но не только у приматов Нового Света находят «пустые» сайты интеграции этих ретровирусов, но и в геноме многих людей (Belshaw R. et al., 2005), что показывает их сравнительно недавнее участие эволюции человека. HERV-K(HML-2) содержат неповрежденные открытые рамки считывания почти во всех генах, включая *env*. У них низкое соотношение несинонимичных и синонимичных замен (dN/dS). Эти находки указывают на постоянную селекцию именно интактных генов белков HERV-K(HML-2), необходимых для экстрацеллюлярной фазы жизненного цикла ретровируса, а не дефектных; и на то, что HERV-K(HML-2) увеличивали количество своих копий в геноме человека преимущественно через реинфекцию, а не через ретротранспозицию в *cis* или комплементацию в *trans*.

Y.N. Lee et al. (2007) попытались воспроизвести инфекционный провирус HERV-K(HML-2). Для определения способности структурных белков и ферментов, закодированных в геноме HERV-K, «собирать» ретровирус-подобные частицы, ими были сконструированы плазмиды, экспрессирующие *Gag*, *Gag - PR* и *Gag - PR - Pol*. Геном HERV-K имеет необычный нуклеотидный состав, в котором много кодонов, кодирующих аденин (A-rich). Не случайным является то, что такая особенность генома HERV-K характерна и для ВИЧ-1.

Первоначально Y.N. Lee et al. (2007) для получения инфекционного ретровируса был использован HERV-K-K113, имеющий интактные открытые рамки считывания для вирусных белков (за исключением одного гена) и считающийся сегодня самым «молодым» среди эндогенных ретровирусов HML-2 (см. выше). Однако плазмиды, сконструированные на основе генов этого провируса, плохо их экспрессировали в культурах клеток и вирусные частицы не образовывались. Тогда исследователи пришли к выводу, что относительная «молодость» эндогенного ретровируса еще не гарантирует экспрессии всех его генов. Они отобрали группу из 10 вирусов, имевших дефекты, по крайней мере, в одном структурном гене, и установили консенсусные последовательности каждого гена. Синтезированный вирус с такой последовательностью нуклеотидов они назвали HERV-K CON. На построенном филогенетическом древе HERV-K CON занимает место, соответствующее предковой последовательности HERV-K, интегрировавшегося с геномом гоминид 6 млн. лет назад (рис. 5).

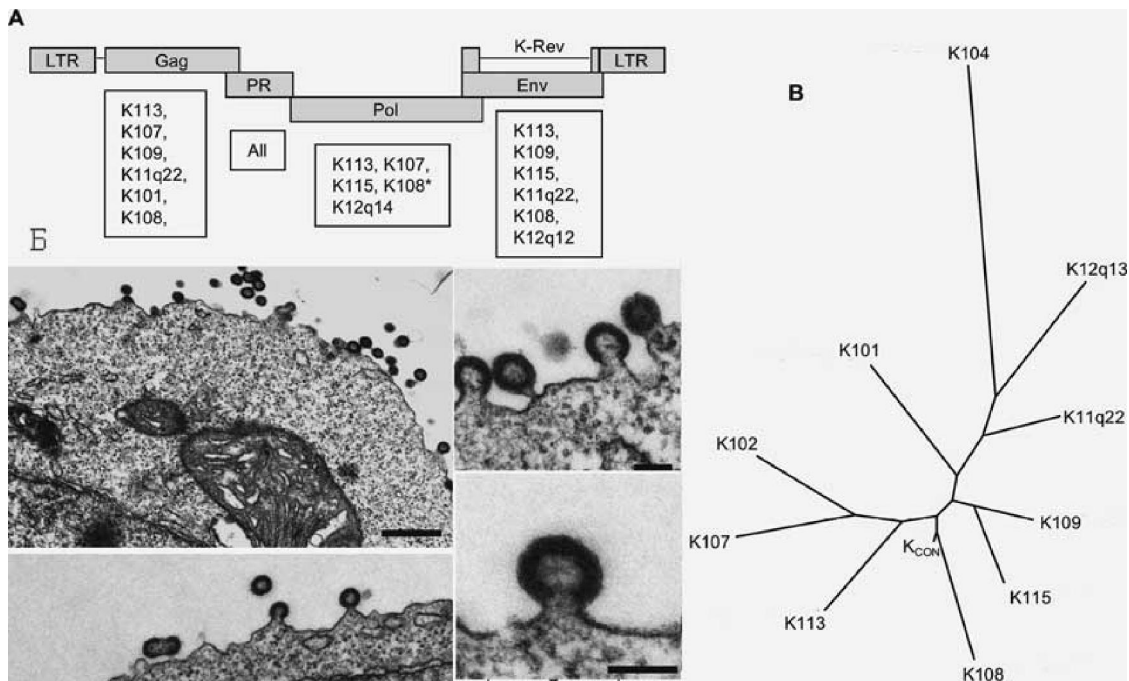


Рис. 5. Синтезированный вирус HERV - K CON . Схематическое изображение провируса HERV-K (А) и филогенетического дерева этого семейства (Б). Электронная микрофотография ретровирусных частиц HERV-K CON , образовавшихся в культуре клеток 293Т (В). Открытые рамки считывания изображены прямоугольниками. Под ними приведен список ретровирусов, чьи нуклеотидные последовательности были использованы для установления консенсусных последовательностей структурных генов HERV-K CON . Сборка вирусных частиц происходит также как и у ВИЧ, на плазматической мембране клетки (Lee Y.N. et al., 2007)

Эксперименты Y.N. Lee et al. (2007) показали, что геном HERV-K CON содержит все функциональные компоненты, необходимые для осуществления им полного цикла ретровирусной репликации. В дальнейших экспериментах исследователями установлено, что HERV-K CON оказался способен образовать псевдотипные частицы с ВИЧ-1 и вызывать их проникновение в линии клеток человека. На основе анализа генома эндогенных ретровирусов HERV-K (HML-2) и собственных экспериментальных данных, Y.N. Lee et al. (2007) сделали вывод о существовании пока неизвестных механизмов активации эндогенных ретровирусов, позволяющих им реинфицировать людей и сегодня. Они предположили возможность существования штаммов HERV-K в еще не идентифицированных репликационно-активных формах у отдельных людей и/или в их изолированных популяциях, что говорит за то, что современные пандемии ретровирусных инфекций среди людей не ограничиваются только ВИЧ.

Однако темпы и эволюционное значение для вида *Homo sapiens* пандемий, вызываемых HERV-K и ВИЧ, скорее всего, различаются. Пока мы не знаем, с какой частотой происходила эндогенизация ретровирусов HERV-K (HML-2) в геноме древних гоминидов и человека, и не можем предполагать ни такую возможность для ВИЧ, ни темпы этого процесса в нашем ощущении времени. С учетом того, что интеграционные сайты для ВИЧ обнаружены в основном в активных транскрипционных участках (см. работу Lewinski M.K et al., 2006), его эндогенизация обещает «возвращение назад», т.е. регресс вида через анулирование экзонизации. Для пытливых исследователей в этом аспекте геномных исследований содержится масса задач для творчества и возможность сделать фундаментальные научные открытия. Надо быть слишком нелюбопытным, что бы за 25 лет пандемии ВИЧ/СПИДа «не заметить», что это совершенно иной процесс, чем пандемии гриппа, натуральной оспы или чумы.

Вывод

ВИЧ/СПИД-пандемия — это не отдельный эпидемический процесс, вызванный проникновением в человеческие популяции нового вируса, а одно из проявлений более сложного природного явления — эволюционного процесса, протекающего под маской ин-

фекционного. В эволюционном аспекте ВИЧ играет роль фактора естественного отбора, ускоряющего процессы, определяемые активностью HERV-K (HML-2) и другими эндогенными ретровирусами (усложнение вида и/или его «расщепление» на дочерние виды). Пандемия ВИЧ/СПИДа — это терминация неадаптивного вида, она имеет критическое значение для нашего существования как биологического вида.

Литература:

1. Аст Г. *Альтернативный геном // В мире науки.* — 2005. — № 7. — С. 37–43.
2. Оппенгеймер С. *Изгнание из Эдема. Хроника демографического взрыва.* — М., 2004.
3. Супотницкий М.В. *Микроорганизмы, токсины и эпидемии.* — М., 2000, 2005.
4. Супотницкий М.В. *К вопросу о месте ВИЧ/СПИД-пандемии среди других инфекционных, эпидемических и пандемических процессов // Эпидемия ВИЧ/СПИД в Украине.* — 2006. — № 2. — С. 163–196.
5. Тарантул В.З. *Геном человека. Энциклопедия, написанная четырьмя буквами.* — М., 2003.
6. Bannert N., Kurth R. *Retroelements and the human genome: New perspectives on an old relation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. Vol. 101, Suppl. 2. — P. 14572–14579.
7. Belshaw R., Dawson A.L., Woolven-Allen J. et al. *Genomewide screening reveals high levels of insertional polymorphism in the human endogenous retrovirus family HERV-K(HML2): Implications for present-day activity // J. Virol.* — 2005. — Vol. 79. — P. 12507–12514.
8. Coffin J. M. *Evolution of Retroviruses: Fossils in our DNA // Proceedings of The American Philosophical Society.* — 2004. — Vol. 148, № 3. — P. 264–280.
9. Elton S. et al. // *Journal of Human Evolution.* — 2001. — Vol. 41. — P. 1–27.
10. Furano A.V. *The biological properties and evolutionary dynamics of mammalian LINE-1 retrotransposons // Prog. Nucleic Acids Res. Mol. Biol.* 2000. — Vol. 64. — P. 255–294.
11. Greenwood A. D., Stengel A., Erfle V. et al. *The distribution of pol containing human endogenous retroviruses in non-human primates // Virology.* — 2005. — Vol. 334. — P. 203–213.
12. Hughes J.F., Coffin J.M. *Human endogenous retroviral elements as indicators of ectopic recombination events in the primate genome // Genetics.* — 2005. — September 12.
13. Krull M., Brosius J., Schmitz J. *Alu-SINE Exonization: En Route to Protein-Coding Function // Mol. Biol. Evol.* — 2005. — Vol. 22, — № 8. — P. 1702–1711.
14. Lee Y.N., Bieniasz P. *Reconstitution of an Infectious Human Endogenous Retrovirus // PLoS Pathogens.* — 2007. — Vol. 3, № 1. — P. 0119–0130.
15. Lewinski M.K., Yamashita M., Emerman M. et al. *Retroviral DNA integration: Viral and cellular determinants of target-site selection // PLoS Pathog.* — 2006. — Vol. 2, № 6. — P. 611–620.
16. Polavarapu N., Bowen N., McDonald J. *Newly Identified Families of Human Endogenous Retroviruses // Journal of Virology.* — 2006. — Vol. 80, № 9. — P. 4640–4642.
17. Singer S. S., Maennel D. N., Hehlgans T. et al. *From "junk" to gene: curriculum vitae of a primate receptor isoform gene // J. Mol. Biol.* — 2004. — Vol. 341. — P. 883–886.
18. Stengel A., Roos C., Hunsmann G. et al. *Expression Profiles of Endogenous Retroviruses in Old World Monkeys // Journal of Virology.* — 2006. — Vol. 80, № 9. — P. 4415–4421.
19. Супотницкий М. В. *After AIDS // Mendeleev Chemistry Journal.* — 1995. — Vol. 40, № 2. — P. 189–208.
20. Sverdlov E. D. *Retroviruses and primate evolution // Bioessays.* — 2000. — Vol. 22. — P. 161–171.
21. Tang W., Gunn T. M., McLaughlin D. F. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 6025–6030.
22. Turner G., Barbulescu M., Su Mei et al. *Insertional polymorphisms of full-length endogenous retroviruses in humans // Current Biology.* — 2001 — Vol. 11, № 19. — P. 1531–1535.

Анотація: ВІП/ СНІД-Пандемія — це не окремий епідемічний процес, викликаний проникненням у людські популяції нового вірусу, а одне із проявів більше складного природного явища — еволюційного процесу, що протікає під маскою інфекційного. В еволюційному аспекті ВІП відіграє роль фактора природного добору, що прискорює процеси, обумовлені активністю HERV-K (HML-2) і іншими ендогенними ретровірусами (ускладнення виду й/або його "розщеплення" на дочірні види). Пандемія ВІП/СНІД - це терминація не адаптивного виду, вона має критичне значення для нашого існування як біологічного виду.

Abstract: HIV/AIDS pandemic is not the separate epidemic process called by penetration into human populations of a new virus, and one of developments of more comprehensive natural phenomenon - the evolutionary process leaking under a mask infectious. In evolutionary aspect of a HIV plays a role of the factor of natural selection accelerating processes, determined by activity of HERV-K (HML-2) and others retroviridae. HIV/AIDS pandemic is possible termination of non-adaptive biological species.

Поступила в редакцію

II.4. СОЦІАЛЬНО-ПОЛІТИЧНІ ПРОЦЕСИ І ЕКОГЕОДИНАМІКА

