

Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию

Е. П. Харченко*

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН

Резюме

Актуальность. Рекомбинация геномов вирусов с геномом их хозяев хорошо известна, ее можно подразделить на реликтовую, реализованную в далеком эволюционном прошлом, и прижизненную, реализуемую в онтогенезе хозяина. Для хозяина рекомбинация может иметь различные последствия, природа которых не обнаруживается явно. **Цель** исследования состояла в анализе (на основе компьютерного сравнения первичных структур белков) распространенности двунаправленной рекомбинации малыми фрагментами генома между вирусами и человеком и ее последствий. **Материалы и методы.** Для компьютерного анализа были использованы доступные в Интернете базы данных первичных структур белков человека и вирусов. **Результаты.** Рекомбинация (скрытая и явная) малыми фрагментами генома между вирусами и человеком происходила многократно в прошлом, и в нее были вовлечены многие патогенные для человека вирусы. **Заключение.** Биоинформатика позволила «заглянуть» в прошлое вирусов и человека и выявить следы происходивших между ними обменов генетической информацией, которые могут предопределять эффекты разрабатываемых вакцин и диагностикумов.

Ключевые слова: рекомбинация, вирусы, человек, белки, компьютерный анализ, вакцины

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Распространенность генетической рекомбинации между вирусами и человеком, возможное ее влияние на вакцинацию. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (5): 4–14. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14>.

The Occurrence of Genetic Recombination between Viruses and Human, it's Possible Influence on Vaccination

E P Kharchenko**

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. The genetic recombination between viruses and men is known long ago. It can be divided on relict and ontogenic ones. For the host the recombination may display different consequences the nature of which is not exposed explicitly. **Aim** is to analyze (on the base of computer comparison of the primary structure of viral and human proteins) the occurrence of twodirectional recombination by small genome fragments between viruses and men and describe its possible after-effects. **Materials and methods.** For this computer study human and virus protein sequences were used from data bases available in INTERNET. **Results.** It was indicated that recombination (cryptical and explicit) by small genome fragments between viruses and men occurred many times in the past and many viruses pathogenic for men were involved in it. **Conclusion.** The bioinformatics approach allows to look at the past of viruses and men and find the traces of genetic information changes between them that may predetermine the effects of vaccines and diagnostic immune tests.

Key words: recombination, viruses, human, proteins, computer analysis, vaccines

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko EP. The Occurrence of Genetic Recombination between Viruses and Human – its Possible Influence on Vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (5): 4–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-4-14>.

Разработка быстрых методов секвенирования нуклеиновых кислот позволила выявить распространенность во всей иерархии живых организмов рекомбинации геномов вирусов с геномом их хозяев [1–5]. По времени возникновения рекомбинацию геномов можно подразделить на реликтовую, реализованную в далеком

эволюционном прошлом и сохранившую свои следы, и прижизненную, реализуемую в онтогенезе хозяина. Примером последней является интеграция ВИЧ в геном заразившегося им человека. Нередко она является последствием заражения человека вирусом гепатита В, как и вирусами папилломы и полиомы. Ярким примером реликтовой

* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44. +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Харченко Е. П.

** For correspondence: Kharchenko Eugene P., Dr. Sci. (Biol.), leader researcher Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, 44 Toreza pr., St. Petersburg, Russian Federation, 194223, +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Kharchenko E. P.

рекомбинации служит интеграция в геном позвоночных эндогенных ретровирусов (ЭРВ) [1]. Помимо ЭРВ, в геноме многих позвоночных – от низших до высших – выявлена эндогенизация вирусов Эбола и Борна, время возникновения которой не менее древней, чем у ЭРВ. В отличие от ЭРВ, интегрированным оказался не весь их геном, а лишь отдельные гены [5,6].

Предполагается, что внедрение ЭРВ в геном происходило многократно в процессе эволюции млекопитающих в результате инфицирования их половых клеток. О важности вклада ЭРВ в эволюцию человека свидетельствует их доля в его геноме – примерно 8% [1]. Помимо вклада в совершенствование организации и регуляции генома, ЭРВ человека (млекопитающих) являются важными участниками в механизмах репродукции, поддерживая толерантность материнской иммунной системы к плоду. Негативные проявления ЭРВ связаны с вовлеченностью их в инфекционные и аутоиммунные процессы, болезни мозга и канцерогенез [7].

Сейчас уже не вызывает сомнения, что общий признак – от вирусов до высших организмов – это генный химеризм, т.е. мозаицизм генов из фрагментов различного происхождения, и следует признать, что обмен генетической информацией между вирусами и их хозяевами был обоюдным [3,4], но в разных масштабах. Человек, как и другие виды, заселен и поражается многими вирусами, взаимодействует с ними и является средой для взаимодействия самих вирусов и многостороннего обмена генетической информацией. Вполне возможно, что реликтовая генная рекомбинация свойственна многим вирусам, хозяином которых является человек, происходила многократно и в направлении от хозяина к вирусу, свидетельством чего служит выявленный у вирусов герпеса горизонтальный перенос генов [8,9]. Однако вирусы группы герпеса обладают крупным геномом и большими размерами вириона, допускающими интеграцию генов экзогенного происхождения. В случае же малых вирусов (подавляющее большинство вирусов эукариот РНК-содержащие) допустима интеграция лишь небольших фрагментов генов, совместимая с размерами их вирионов и с их жизненным циклом. Поэтому для выявления распространенности двунаправленной рекомбинации следовало бы обратиться к анализу менее протяженных последовательностей вирусных генов и белков, т.е. к их фрагментам. Обоснованием для такого подхода служит прежде всего распространенный у архей и во всей эволюционной иерархии эукариот принцип разорванности генов, представляющих собой комбинации экзонов и интронов, различных по их численности, протяженности и происхождению. Кроме того, структуре самих белков свойствен доменный характер, и каждый домен имеет свой паттерн первичной структуры. Рекомбинация малыми фрагментами генов и для

хозяина, и для вируса имеет преимущество в том, что функциональная интеграция внедрившегося небольшого фрагмента гена потребует меньше времени и затрат по включению его в качестве носителя информации для нового домена белков и обретению ими новых функций либо для включения в системы регуляции. Примером последнего служит распространенная среди бактерий и архей адаптивная защитная система CRISPR/Cas, которая построена на механизме включения в их геном фрагментов генома поражающих их вирусов и использования транскриптов с этих фрагментов для специфической посадки на геном вторгнущегося вируса нуклеазы, расщепляющей его [10,11]. Поэтому **цель данного исследования** состояла в анализе распространенности рекомбинации малыми фрагментами генома между вирусами и человеком на основе анализа их белков.

Материалы и методы

Для компьютерного анализа были использованы последовательности структурных и неструктурных белков и геномов 16 РНК- и ДНК-содержащих вирусов, патогенных для человека. В их числе вирусы:

- с (-) односпиральной РНК – кори (штамм Ichinose-BA), паротита (штамм Miyahara vaccine), Эбола (Zaire ebolavirus штамм Ebola virus/H. sapiens-rec/LBR/2014/Makona-L2014_ZsG), Борна (штамм V);
- с (+) односпиральной РНК – гепатитов А (генотип IB, изолят HM175) и С (генотип 1a, изолят H), краснухи (штамм Therien), полио (штамм Sabin), лихорадки Денге (штамм Nauru/West Pac/1974), Зика (штамм Mr 766) и тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС – изолят Tor2);
- с неполной двуспиральной ДНК – гепатита В (штамм ауw);
- с фрагментированным РНК геномом – гриппа А/California/08/2009(H1N1);
- с обратной транскриптазой – ВИЧ 1 (группа М подтип В, изолят HXB2);
- с двуспиральной ДНК – простого герпеса 1 (штамм 17) и Эпштейна-Барр (штамм AG876).

Сравнению с первичными структурами вирусных белков подвергались более 10 200 белков человека, представляющих все ткани и органы, клеточные органеллы и межклеточное вещество, ферменты синтеза и метаболизма. Источником первичных структур белков и геномов служили доступные в Интернете базы данных (www.ncbi.nlm.nih.gov, www.nextprot.org, <http://viralzone.expasy.org>). Названия белков вирусов и человека в таблицах приводятся по сигнатуре, представленной в <http://viralzone.expasy.org> и <http://www.nextprot.org>. На уровне белков эндогенизацию геномов (ЭГ) вирусов в геном их хозяев следует различать по ее явному и скрытому проявлению. Первое обнаруживается по наличию в экспрессируемых

при инфекции вирусных белках последовательно-стей, гомологичных фрагментам (ГФ) белков человека. Поскольку ЭГ вирусов или его фрагментов в геном человека (и наоборот) могла происходить со сдвигом или без сдвига рамки считывания их в белковые последовательности, то, помимо структур белков, экспрессируемых вирусным геномом при инфекции за счет трансляции открытых рамок считывания в мРНК, сравнению с белками человека подвергались также криптоические пептидные фрагменты длиной в ≥ 25 аминокислот, полученные при компьютерной трансляции вирусных геномов со сдвигом рамки считывания на 1 и 2 нуклеотида. ЭГ вирусов в геном человека могла быть реализована включением любого фрагмента вирусного генома, поэтому стартом компьютерной трансляции принимался первый нуклеотид последовательности вирусного генома, представленной в банке данных, и по отношению к нему производили сдвиг считывания рамки на 1 и 2 нуклеотида. Гомологию фрагментов длиной в ≥ 25 аминокислот в белках человека и вирусов устанавливали

по наличию в них ≥ 13 позиций идентичных аминокислот (табл. 1), т.е. когда идентичность охватывала $> 50\%$ длины фрагмента.

Выбор длины (≥ 25 аминокислот) сопоставляемых фрагментов белков был предопределен размерностью ее доменам в белках (например, протяженность доменов «цинковые пальцы» составляет 20–23 аминокислотных остатков), размерами многих регуляторных пептидов.

В статье используется двойной международный код аминокислот: A, Ala – аланин, C, Cys – цистеин, D, Asp – аспарагиновая кислота, E, Glu – глутаминовая кислота, F, Phe – фенилаланин, G, Gly – глицин, H, His – гистидин, I, Iso – изолейцин, K, Lys – лизин, L, Leu – лейцин, M, Met – метионин, N, Asn – аспарагин, P, Pro – пролин, Q, Gln – глутамин, R, Arg – аргинин, S, Ser – серин, T, Tre – треонин, V, Val – валин, W, Try – триптофан, Y, Tyr – тирозин.

Для обозначения нуклеиновых оснований используется следующая аббревиатура: A – аденин, G – гуанин, C – цитозин, T – тимин, X – любое основание.

Таблица 1. Гомологичные фрагменты белков человека и вирусов
Table 1. The homologous fragments of human and virus proteins

LLMDCAPLDRLSPRINFHSRGDLVA 	(1399-1423) в.Борна* / Borna disease virus 1
LLMDFVPVDDKRYRYAFHSSSWLVA 	(158-182) T- box транскрипционный фактор / T-box transcription factor (TBX1)
DDVLIVFSRDVQIDNLDLIGQKIVDE 	(2081-2105) в.гепатита А* / hepatitis A virus
DKVDIVFTVDVDIKVLDLNDNKPVE RRRTSPRRRRSQSPRRRSQSRES 	(2790-2814) протокадгерин / protocadherin Fat 3 (hFAT3)
RSHSKSRSSRRRSKSPRRRRSHSRER 	(186-210) в.гепатита В, белок X / hepatitis B virus, X protein
PLPLRQPRSPRMLSPGLNAGAGLAG 	(276-300) серин/аргинин-обогащенный фактор сплайсинга / serine/ arginine-rich splicing factor 11 (SRSF11)
PAPARWPRSDPESQPLLGPAGAGAG 	(17-41) в.гепатита С* / hepatitis C virus
PYVRLRRPHGVHTARRRPSWRRCCG 	(1056-1080) ионотропный глутаматный рецептор / glutamate receptor ionotropic, NMDA 2D (GRIN2D)
LAVRLRRPLSPETRRRRSSWRRHTV 	(5-29) в.гепатита С* / hepatitis C virus
QPQPQPQPQPQPQPQPQPQPQPQPQ 	(1384-1408) Rho-типа активируемый GTPазой белок 23 / Rho-type GTPase-activating protein 23 . (ARHGAP23)
QPQLQPQPQPQPQPQPQPQPQPQPQ 	(2936-2960) вирус герпеса 1, денеддилаза / human herpesvirus 1, deneddylase
NSPPSSPASAAPASAAPASAAPASA 	(314-338) гомолог плекстрина / pleckstrin homology-like domain family A member 1 (PHLDA1)
TSAAASPLSAAAATAASFSAASASP RAPRKKGCGKCGKEGHQMKDCTERQ 	(329-353) в.Эпштейна-Бара, денеддилаза / Epstein-Barr virus, deneddylase
LAPNDRCCRVCCKIGHYMKDCPKRK 	(34-58) акирин-2 / akirin-2 (AKIRIN2)
TAFTIPSINNETPGIRYQYNVLPQG 	(29-53) ВИЧ 1, белок нуклеокапсида / human immunodeficiency virus 1, nucleocapsid protein
FAFTIPAINNKEPATRFQWKVLPQG 	(1288-1312) терминальная уридил-трансфераза 4 / terminal uridylyltransferase 4 (TUTase 4)
FRKSYPGSSSCSQWIYRSRSYSSR 	(128-152) ВИЧ 1, обратная транскриптаза/рибонуклеаза / human immunodeficiency virus 1, reverse transcriptase/ribonuclease
SHRRSYSGSRSSRSRRRSRSRSRR 	(140-164) Env полипротеин эндогенного ретровируса К человека / endogenous retrovirus group K member 113 Env polyprotein (HERVK_113)
	(3948-4122) ВИЧ 1* / human immunodeficiency virus 1,
	(186-210) серин/аргинин-обогащенный фактор сплайсинга / serine/arginine-rich splicing factor 6 (SRSF6)

RSSTHQGKEKSGAERKKSSGNRSFV 	(7248-7449)ВИЧ 1* / human immunodeficiency virus 1,
RSRTGQGKTKRSVIRKDDSSGSISEQ	(1290-1314)гистон-лизин-N-метилтрансфераза 2C / histone-lysine N-methyltransferase 2C (KMT2C)
SAEISIQALSALGGDINKVLEKLG 	(226-250)в.кори, фузогликопротеин / measles virus, fusion glycoprotein
GAEASIQAGIYATRSGGNLVLVLGLG KAVEISTLIRRCLEPGEDGLFLGEG 	252-276)сорбитол-дегидрогеназа / sorbitol dehydrogenase (SORD)
SAAEASGGLRRCLPPGLDGSFSGSE	(1784-1808)в.кори* / measles virus
RDQPHQPQSIQASSNICGPSDSGQLR 	(340-364) сфингозин-1-фосфата рецептор 5 / sphingosine 1-phosphate receptor 5 (S1PR5)
RCQSHPLGLTAVSSNICGHSFRGRLS VLLSPPEEVSETQGTKEKLTITYSSM 	(6-30) в. паротита* / mumps virus
RLLDPEDVDVPPQDEKSIITYVSSL QGSITQWLWLKETLLQQLLARESSL 	(209-233)гистаминовый рецептор H4 / histamine H4 receptor (HRH4)
QGSQIRLCLQVLRAIQKLARESSL	(511-535)в.гриппа А, белок PB2 / influenza virus A, protein PB2
RARRYGGRARPAGSTPRAVPHRALP 	(371-395)плектин / plectin (PLEC)
RARRALRRVRPASSGPPGCPGDARP	(45-69)полиовирус* / poliovirus
SDARGTPPPAPARDPPPPAPSPPPAP 	(133-157) β -субъединица Ral GTPазой-активируемого белка / Ral GTPase-activating protein subunit beta (RALGAPB)
SLTRELPPPPAPPPPPAPSPPPAP	(27-51)в. краснухи* / rubella virus
AEDRAKEDLRGTHEERRPSRLASLS 	(315-339)галаиновый рецептор, тип 3 / galanin receptor type 3 (GALR3)
KEDRAGVEAEGSRVERAPSRASPS	(753-777)в.краснухи* / rubella virus
FYAEGSRGGSQASSRSSRSRGNR 	(613-637)гистон-лизин-N-метилтрансфераза 2B / histone-lysine n-methyltransferase 2B (KMT2B)
SSAPGSRGSRGSRGSRGSRGSRG GPKVLMKQIPIWLPLGVADQKTYSF 	(1-25)в.Зика* / Zika virus
GTKEKMQKIPITLGKGIASNKTYSF	(171-195)трансдуцин-подобный энхансерный белок 2 / transducin-like enhancer protein 2 (TLE2)
ATACSPSTPRTSSTTSRTAPPATP 	(172-196) нуклеопротеин, в. тяжелого острого респираторного синдрома / SARS coronavirus, nucleoprotein
ATASSPSTPDASAPSTTPASATP NRKAIDFLLRWGGTCHILGPDCCI 	(2820-2844)десмоплакин / desmoplakin (DSP)
NRRALDLLTADKGGTCMFLGEECCY	(338-362)в.Эбола, белок VP40 / Ebola virus, protein VP40
PDTIETLMLLALIAVLTGGVTLFFL 	(378-402)печеночная триацил-глицерол-липаза / hepatic triacylglycerol lipase (LIPC)
PDAFRTLMLLALAEAGLCGEDYVFFH	(40-64)в.Эбола* / Ebola virus

Примечание: * аминокислотная последовательность, транслированная *in silico* со сдвигом рамки считывания. Для каждого белка человека в скобках указана аббревиатура его гена, цитируемая в базе данных <http://www.nextprot.org/>

Note: * the amino acid sequence translated *in silico* by reading frame shift.

For each protein an abbreviation of its gene (according to data base in <http://www.nextprot.org/>) is indicated in parentheses.

Результаты и обсуждение

Как отмечено в разделе «Материалы и методы», полная аргументация реликтовой ЭГ вирусов в геноме человека должна включать выявление гомологии между белками человека не только со структурными и неструктурными белками вирусов, транслируемых с открытой рамкой считывания в их мРНК, но и с возможными криптическими пептидными фрагментами, транслируемыми с вирусного генома со сдвигом

рамки считывания на 1 или 2 нуклеотида, отражая ситуацию, когда одна и та же нуклеотидная последовательность в геноме у хозяина и вируса транслируется в разные аминокислотные последовательности в белках.

В таблице 1, в которой приведена сводка некоторых примеров пар гомологичных фрагментов (ГФ) белков человека и вирусов, криптические последовательности вирусов соответственно не имеют наименований и заданы их адресом – областью

считывания их в полной последовательности вирусного генома. Приведенный перечень примеров пар ГФ подтверждает, во-первых, что реликтовая ЭГ вирусов у человека проявляется как явно, так и скрытно, и, во-вторых, по заданным параметрам компьютерного анализа охватывает все исследованные нами вирусы в разной степени. Она минимальна в случае вирусов гриппа А, гепатита А, Борна, Денге, Зика и полиовируса. Среди вирусов со множественной гомологией с белками человека – вирусы ТОРС (ВТОРС), Эбола, паротита, кори и особенно краснухи, простого герпеса, Эпштейна-Барр. Разные типы геномов исследованных вирусов свидетельствуют об отсутствии ограничений в распространенности реликтовой ЭГ вирусов, химерности генов и человека, и вирусов. Кажется парадоксальным, что ограничения в ЭГ не коснулись вирусов с очень высоким процентом GC в их геноме (вирусы краснухи, простого герпеса, Эпштейна-Барр) и что они содержат, по сравнению с другими вирусами максимальные количества гомологичных белкам человека фрагментов. Если выявление гомологии между белками ЭРВ человека и ВИЧ 1 было предсказуемо, то неожиданным оказалось выявление гомологии между ЭРВ человека и другими вирусами, в частности РНК-содержащим вирусом Эбола и ДНК-содержащим вирусом герпеса простого 1.

Относительно состава белков человека и вирусов, обладающих ГФ, следует заметить, что гомология охватывает самые различные белки и у человека и у вирусов, проявляя отношения: один белок человека содержит ГФ к разным белкам многих вирусов и множество белков человека содержат ГФ к белкам одного и того же вируса. Таблица 2 иллюстрирует представленность тех некоторых белков человека, которые содержат ГФ к белкам разных вирусов. К примеру, ГФ гистонлизин N-метилтрансферазы выявлены в белках вирусов гепатита С, краснухи, простого герпеса 1 и Эпштейна-Барр. В таблице 2 также видно присутствие у одного и того же вируса ГФ разных белков. Так, у вируса краснухи к 12 из 20 белков человека, представленных в таблице 2, выявляются ГФ, а общее число белков человека, с которыми белки вируса краснухи имеют ГФ превышает 100. Еще большие величины характерны для вирусов простого герпеса и Эпштейна-Барр. Родство последних отображается и в том, что перечени белков человека, с которыми они разделяют гомологичность, совпадают по большинству белков.

Уступает тройце вирусов с высоким процентом GC в геноме ВТОРС, имеющий наиболее крупный геном среди РНК-содержащих вирусов. То, что тип генома и его размеры не являются определяющими в частоте встречаемости ГФ между человеком и вирусом видно не только на примере вирусов краснухи, простого герпеса и Эпштейна-Барр, но и в случае вируса гепатита В, имеющего один из наименьших геномов среди вирусов

человека, но проявляющего гомологию с несколькими десятками его белков. Однако нельзя не заметить преобладание среди означенных вирусов тех, что имеют повышенное содержание аргинина в их первичной структуре. При ограниченности числа белков (генов) у вирусов краснухи, простого герпеса 1 и Эпштейна-Барр и особенно у вируса гепатита В высокая частота встречаемости в их белках ГФ белков человека реализуется через представленность в одном белке вируса ГФ из разных белков человека.

Зависимость частоты встречаемости ГФ между белками человека и вирусов от протекания их жизненного цикла в ядре или цитоплазме не замечена. В числе вирусов с высокой частотой ГФ и те, репликация которых протекает в ядре (вирусы гепатита В, герпеса простого или Эпштейна-Барр), и те, жизненный цикл которых ограничен цитоплазмой (вирусы краснухи, ТОРС).

Данные выполненного анализа свидетельствуют о распространенности обмена ГФ между белками человека и вирусов, существование которого могло бы быть обусловлено происходившей многократно в прошлом и возможной в настоящем генетической рекомбинации между ними. Очевидны два аспекта обсуждения. Один из них связан с рассмотрением молекулярных механизмов, реализующих рекомбинацию в обоих направлениях: от человека к вирусу и от вируса к человеку. Другой аспект имеет отношение к анализу возможных последствий рекомбинации для вакцинации.

Созидая шаг за шагом свои многочисленные усложняющиеся творения из клеток, эволюция позаботилась одарить их вирусами, рассеивая возникавшие клеточные вариации по всей созданной ею иерархии живых организмов (как растений, так и животных). Природа наделила вирусы широкими полномочиями: поражать один либо несколько видов, избирательно размножаться в одном или другом типе клетки или ткани, выбирать пути входа в организм и выхода из него, облекая свою нуклеиновую кислоту в разные оболочки, устанавливать с хозяином различные по характеру отношения, реализуя свой жизненный цикл либо в ядре либо в цитоплазме или в них обоих. Изощренность природы неисчерпаема, но только в царстве вирусов она позволила себе фантазировать по части выбора для них генетического материала (кольцевые и линейные, фрагментарные, односпиральные, двуспиральные и частично двуспиральные формы РНК и ДНК), позволяя некоторым из них встраивать их геном в геном хозяина либо рекомбинацию между ними. Само многообразие типов геномов у вирусов предполагает существование разных механизмов генетической рекомбинации их с геномом человека, и с помощью только известных в настоящее время их моделей трудно объяснить все возможные варианты рекомбинации. Если рекомбинация между вирусами семейства *Herpesviridae* и человеком объяснима,

Таблица 2.

Белки человека, содержащие гомологичные фрагменты к белкам нескольких вирусов**Table 2. The human proteins containing homologous fragments to the proteins of some viruses**

Белки человека/human proteins	Вирусы/ viruses
Убиквилин-4/Ubiquilin-4 (UBQLN4)	Эбола, простого герпеса 1, Эпштейна-Барр/Ebola v., HHV1, EBV
Коллаген, альфа-1(VII) цепь/ Collagen alpha-1(VII) chain (COL7A1)	Эбола, краснухи/ Ebola v., rubella v.
Протокадгерин Fat 3/Protocadherin Fat 3(FAT3)	Гепатита А, гепатита В/HAV, HBV
Серин/аргинин-обогащенный фактор сплайсинга 6 (SRSF6) Serine/arginine-rich splicing factor 6	Гепатита В, краснухи, ВИЧ 1/HBV, rubella, HIV1
РНК-связывающий белок с серин-богатым доменом 1/ RNA-binding protein with serine-rich domain 1 (RNPS1)	Гепатита В, краснухи, Эпштейна-Барр, ТОРС/HBV, rubella, EBV, SARS v.
Матриксный белок 2 с серин/аргинин повтором/ Serine/arginine repetitive matrix protein 2 (SRRM2)	Эпштейна-Барр, краснухи, гепатита В/EBV, rubella v., HBV
Белок SON/ Protein SON (SON)	Гепатита В, Эпштейна-Барр/HBV, EBV
Forkhead- бокс белок K1 / Forkhead box protein K1 (FOXK1)	Эпштейна-Барр, краснухи, гепатита С/ EBV, rubella v., HCV
Белок цинковый палец 265/Zinc finger Ran-binding domain-containing protein 2 (ZRNAB2)	Гепатита С, ТОРС, Эпштейна-Барр / HCV, SARS v., EBV
Rho GTPаза –активирующий белок 23 / Rho GTPase-activating protein 23 (ARHGAP23)	Простого герпеса 1, гепатита С / HHV1, HCV
WAS/WASL- взаимодействующий белок/ WAS/WASL-interacting protein family member 3 (WIPF3)	Гепатита С, кори, краснухи, простого герпеса 1, Эпштейна-Барр/HCV, measles v., rubella v., HHV1, EBV
WD повтор-содержащий белок 44 / WD repeat-containing protein 44 (WDR44)	Краснухи, гепатита С/rubella v., HCV
Гистон-лизин N-метилтрансфераза / Histone-lysine N-methyltransferase SETD1B (SETD1B)	Гепатита С, краснухи, простого герпеса 1, Эпштейна-Барр/ HCV, rubella v., HHV1, EBV
Митоген-активируемая протеин-киназа / Mitogen-activated protein kinase (MAPK1)	Гепатита С, ТОРС / HCV, SARS v.
CREB-связывающий белок/ CREB-binding protein (CREBBP)	Простого герпеса 1, кори/HHV1, measles v.
Белок биоориентации хромосом при клеточном делении, 1-подобный/Biorientation of chromosomes in cell division protein 1-like (BOD1L1)	Краснухи, кори/rubella v., measles v.
Акрозин/Acrosin (ACR)	Кори, краснухи, простого герпеса 1, Эпштейна-Барр/ measles v., rubella v., HHV1, EBV
Таперин/Taperin (TPRN)	Эпштейна-Барр, простого герпеса 1, ТОРС, краснухи/EBV, HHV1, SARS v., rubella v.
Эспин /Espn (ESPN)	Краснухи, простого герпеса 1, Эпштейна-Барр/rubella v., HHV1, EBV
Белки эндогенных ретровирусов человека/Human endogenous retrovirus proteins	Эбола, простого герпеса 1, ВИЧ 1/Ebola v., HHV1, HIV1

Примечание: в скобках указана аббревиатура белков, принятая в базе данных <http://www.nextprot.org>Note: protein abbreviations (according to <http://www.nextprot.org>) are in parentheses.

Abbreviations: EV – Ebola virus; EBV – Epstein-Barr virus; HBV – hepatitis B virus; HCV – hepatitis C virus; HHV1 – human herpesvirus 1; HIV 1 – human immunodeficiency virus 1; MV – measles virus; RV – rubella virus; SARSV – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus.

поскольку обе стороны имеет в качестве генома двуспиральную ДНК, а для интеграции генома РНК-содержащих вирусов в геном человека предполагается посредничество ЭРВ человека [3], то объяснения варианта рекомбинации через механизм вставки в ген гемагглютинаина вируса гриппа А фрагмента длиной в 54 нуклеотида из 28S субъединицы рибосомальной РНК при адаптации вируса к росту в культуре клеток фибробластов цыпленка

[12] на сегодняшний день нет. Соответственно возникает вопрос: какая новая гипотетическая модель могла бы объяснить выявленный экспериментальный феномен?

Применительно к описанной интеграции в ген гемагглютинаина фрагмента рибосомальной РНК можно предложить модель, допускающую возможность рекомбинации между мРНК хозяина и комплементарной РНК вируса в цитоплазме, расширив

ее за счет смены матрицы репликации [13]. В последней предполагается однократный переход РНК-зависимой РНК-репликазы с одной матрицы на другую, и она приложима для объяснения рекомбинации между близкородственными штаммами вируса. На рисунке 1 представлена схема гипотетической модели рекомбинации, объясняющая вставку фрагмента мРНК хозяина в геном вируса с онРНК.

Для ее реализации необходимо наличие между рекомбинируемыми РНК двух пар комплементарных фрагментов, расположенных в вирусной РНК поблизости, а в мРНК хозяина – на отдалении друг от друга, что позволяет при спаривании обеих РНК по комплементарным фрагментам образование петли с пересекающимися концами у мРНК. Первоначально стартовавшая репликация вирусной РНК переключается на репликацию образовавшейся петли мРНК хозяина. По достижении конца петли мРНК РНК-зависимая РНК-полимераза вновь переходит на репликацию вирусной РНК, что обеспечивает интеграцию петлевого фрагмента мРНК в состав геномной РНК вируса. Для включения же экзогенного фрагмента РНК в конец геномной вирусной РНК достаточно наличия одной пары комплементарных фрагментов для обеих РНК и соответственно однократной перемены матрицы репликации [13] с окончанием самой репликации на мРНК.

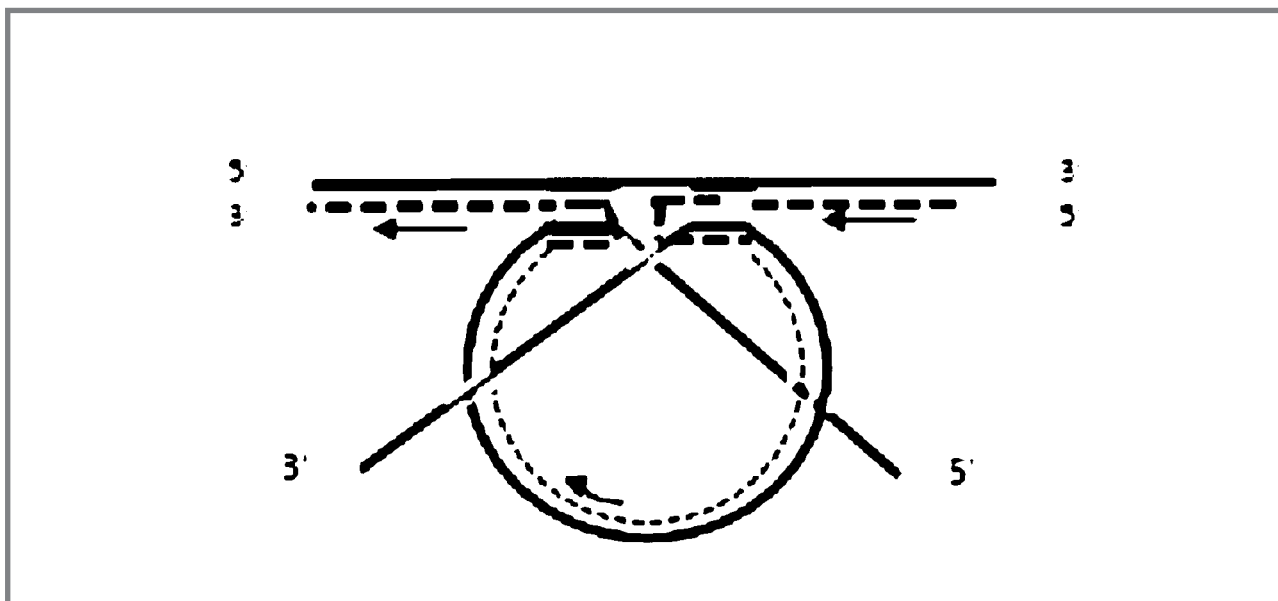
Предлагаемая нами модель также применима для объяснения механизма рекомбинации между вирусами с (+)- и (-) онРНК. Не исключено, что

расшифровка механизмов рекомбинации между геномом человека и вирусов приведет к новым открытиям в молекулярной биологии, многие достижения которой были связаны с изучением жизненного цикла различных по своей природе вирусов.

Сравнение первичных структур белков человека и вирусов выявило явную и скрытую распространенность среди них ГФ, и объяснение этому укладывается в концепцию, предполагающую ЭГ вирусов в геном человека в разные моменты, с разными вирусами и типами генома. Если в случае ЭРВ либо генов вирусов Эбола и Борна, их включение в геном человека извне не вызывает сомнения [1,5,6], то в случае выявления коротких ГФ среди белков человека и вирусов возникает неопределенность относительно направленности рекомбинации: привнесены ли фрагменты генов от человека вирусу либо от вируса человеку, имея в виду возможность обоюдного обмена генетической информацией. В тех случаях, когда некоторые белки человека содержат ГФ к белкам разных вирусов, то при наличии у одного и того же вируса ГФ разных белков человека (табл. 2) весьма вероятно направленность происшедших рекомбинаций от человека вирусу. Выявление распространенности скрытой эндогенизации малых фрагментов генов затрудняет понимание происхождения белков, так как белки могут быть совершенно различными по своей первичной структуре, но считываемыми с разным сдвигом с одной и той же нуклеотидной последовательности гена, возможно, являющейся мозаикой фрагментов различного происхождения.

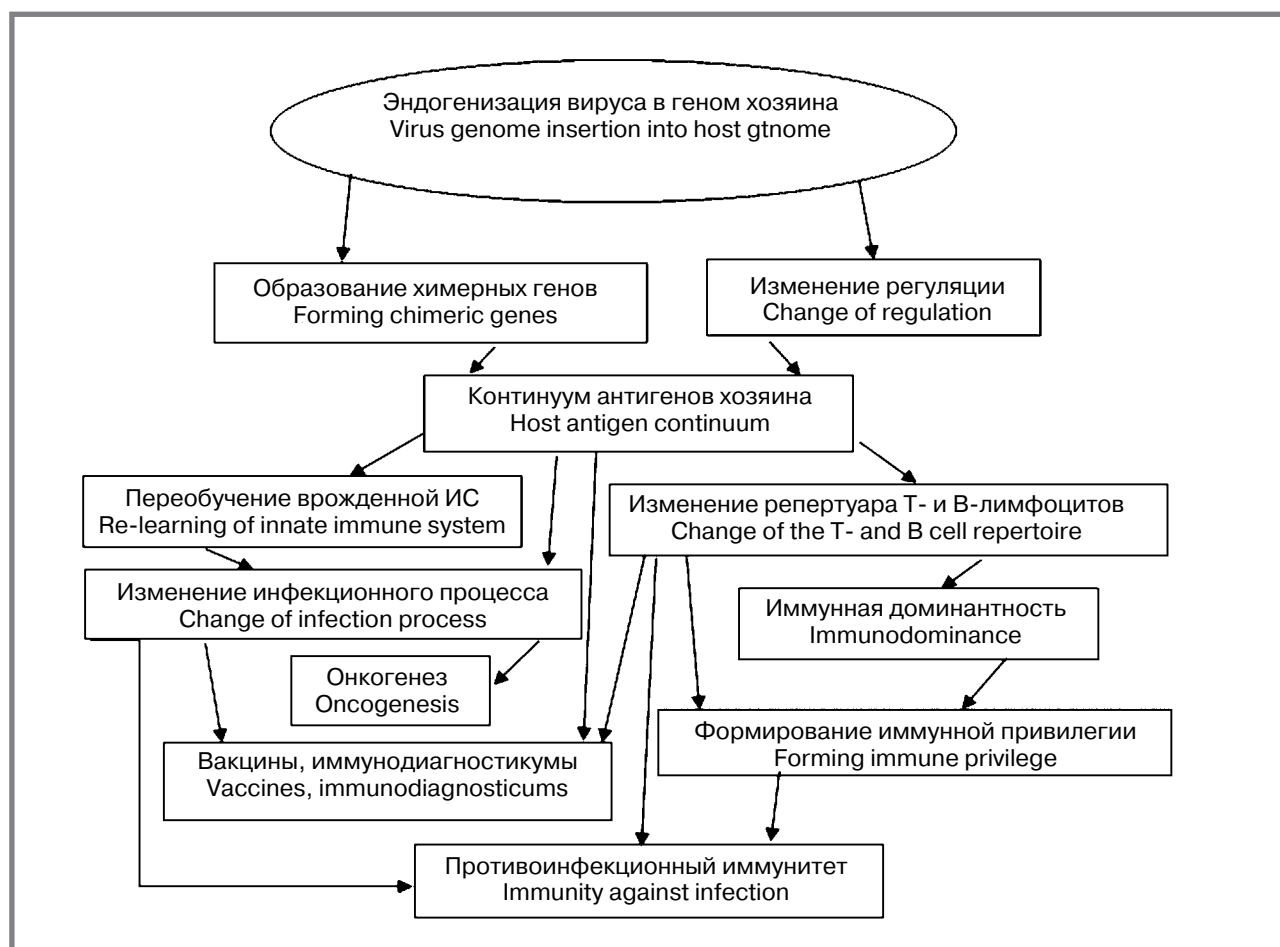
Рисунок 1. Рекомбинация между мРНК хозяина и комплементарной РНК вируса по модели, основанной на смене матрицы репликации

Figure 1. The recombination between a host mRNA and complementary virus RNA according to the model based on the matrix replication change



Примечание: Пунктирная линия – траектория следования полимеразы по локально комплементарно стыкованным цепям нуклеиновых кислот
Note: The dashed line is the trajectory of RNA polymerase path along RNA chains that are locally connected by two complementary sites.

Рисунок 2. Некоторые возможные проявления эндогенизации генома вируса в геном хозяина
Figure 2. Some possible manifestations of the virus genome insertion into host genome



Дальнейшее обсуждение эффектов рекомбинаций между геномами человека и вируса хотелось бы предварить замечанием, что они множественны и проявляются на разных уровнях, и автор далек от мысли дать исчерпывающий обзор связанных с ними рассматриваемых ниже эффектов.

Последствия реликтовой и прижизненной рекомбинации геномов человека и вируса могут иметь как сходные, так и различные проявления. В случае реликтовой рекомбинации цепь индуцированных последствий может иметь множество сценариев в иммунологическом аспекте, определяемых тем, что возник ли в результате химерный ген, изменилась ли система регуляции либо произошли оба события (рис. 2).

Возникновение химерного гена и тем более эндогенизация полностью нового гена из вируса в геном человека несомненно повлечет изменения в его иммунной системе (ИС), так как изменится антигенный континуум в организме, а с ним произойдет переобучение врожденной ИС и изменения репертуара Т- и В-лимфоцитов, перестроится реакция организма на инфицирование этим вирусом, которая будет эволюционировать, поскольку эндогенизированный фрагмент гена (ген или геном) вируса будет претерпевать изменения, отличные

от изменений самого вируса, влияя на спектр иммунодоминантных антигенов и формирование противоинфекционного иммунитета и создавая коллизии для исследователей при поисках специфических диагностикомов и вакцин. Последнее особенно остро ощущается сегодня в случае ВИЧ, вирусов Денге и Эбола. В реликтовой рекомбинации геномов вирусов и человека можно увидеть дополнительное объяснение полиреактивности и аутореактивности антител [14,15], являющихся серьезной помехой при создании вакцин.

Изменение репертуара В- и Т-клеток при эндогенизации генома вируса в геном человека может проявиться, например, элиминацией тех клеток, рецепторы которых специфичны к белкам вируса, поскольку последние становятся для организма «своими», тем самым «ослепляя» ИС при экзогенном вторжении вируса в организм человека. Для проникшего вируса создается иммунная привилегия – для развития продуктивной клинической инфекции потребуется минимальное количество вирусов, т.е. инфекция реализуется при участии предельно минимального количества вирионов, а выраженный ответ пораженной ИС на инфекцию разворачивается, когда вирусом оказывается поражено множество клеток и органов хозяина

с формированием практически не устранимого резервуара вируса. Иллюстрацией такого сценария служит ВИЧ-инфекция [16]. Другой сценарий разворачивается, возможно, при инфекции вирусом Эбола: его реликтовая эндогенизация в геноме человека, по-видимому, обеспечивает распознавание его ИС как «своего» и беспрепятственное распространение в организме хозяина с высокой летальностью. Несравнимое превосходство вирусов в скорости размножения и мутаций их геномов (ВИЧ, вирусы гепатита С и Денге) над темпами развертывания механизмов адаптивного иммунитета хозяина обрекает ИС на роль аутсайдера. Отсроченная же выработка антител к вторгшемуся вирусу может быть неэффективной, что характерно, например, при инфекции ВИЧ или гепатите С, поскольку индуцируемые ими антитела не обладают протективным эффектом, и инфекция становится хронической. Здесь параллельно следует заметить, что и успешное противостояние ИС хозяина вирусу, и выведение его из организма, как известно, связано с выработкой иммунного ответа к широкому спектру эпитопов возбудителя, в то время как при его персистенции в организме ИС хоть и не пассивна, ее реакция является ограниченной и охватывает узкий спектр эпитопов вируса. Кроме того, вирусная инфекция дезорганизует саму ИС. В случае, например, ВИЧ или герпеса адаптивная ИС обедняется по линии CD4-лимфоцитов, а при гепатите С поражение паренхимы печени ведет к резкому изменению выработки ею гуморальных компонентов врожденной ИС.

Существование иммунопrivилегированных органов (мозг, печень, глаз и др.) дает основание полагать, что они могут служить надежным щитом от ИС для проявляющих к ним тропизм вирусов. В первом приближении эта мысль подкрепляется беспрецедентными масштабами поражения человечества вирусами гепатитов В и С. Однако объяснение их только иммунной привилегией печени, либо изменением репертуара В- и Т-лимфоцитов на системном уровне в результате реликтовой эндогенизации фрагментов генома вируса в геном человека было бы явно недостаточным [17], поскольку после инфицирования развивается персистирующая иммунопатологическая реакция на вирусы со стороны организма и в результате происходит прогрессирование деструкции печени, а сами вирусы гепатитов В и С наделены различными механизмами ускользания от ИС, вызывая часто необратимость инфекционного процесса. При заражении вирусом гепатита С происходит дезорганизация экспрессии сотен генов клетки [18–20]. Трудно дать оценку масштабу изменений, вызываемых вирусом в клетках и затрагивающих экспрессию столь большого числа генов, но следует иметь в виду, что необратимость изменений, как отмечают И. Р. Пригожин и И. Стенгерс [21], начинается тогда, когда сложность эволюционирующей системы превосходит некий порог.

Выявление и анализ взаимодействий вируса и хозяина в инфекционном процессе представляются всегда трудной проблемой, и их сложность может служить основанием для признания в живых системах таких процессов и явлений, которые в физике уже более 100 лет назад, благодаря вкладу А. Эйнштейна, воспринимались как находящиеся за пределами человеческого восприятия и жизненного опыта, открытие которых невозможно без предшествующих логических построений, и лишь основанные на них эксперименты способны подтвердить реальность этих процессов. В анализируемой нами проблеме скрытым для исследователя процессом может быть синтез криптоических пептидных последовательностей с вирусных геномов за счет изменения рамки считывания и участие их в патогенезе инфекции. Как новые источники иммунных эпитопов криптоические пептидные последовательности могут влиять на иммунную доминантность и индуцировать образование антител, идентификация которых требует использования криптоических эпитопов, воссоздание структуры которых на первом этапе возможно лишь через логическое построение, используя методы биоинформационного анализа.

Как и прижизненная, реликтовая интеграция фрагментов генома человека в геном вируса не повлияет на собственный континуум антигенов человека и репертуар его Т- и В-клеток, но возникшие химерные гены у вируса, мимикрируя частично белки человека, затрудняют распознавание ИС хозяина как «несвоих» компонентов вирусов, облегчая развитие инфекционного процесса. Соответственно выработка к ним антител и формирование иммунитета также будут ограничены или невозможными, и они будут слабыми иммунгенами при попытке создать на их основе вакцины. Внедренные в геном вируса фрагменты генома человека гипотетически могли бы служить консервативной основой тех вирусных белков, в которые они интегрированы, поскольку кодируемые ими фрагменты белков, являясь «своими» для ИС хозяина, будут менее подвержены селекционному давлению с ее стороны. В этом аспекте следует предостеречь от больших надежд и ожиданий относительно создания вакцин к быстро мутирующим вирусам, нацеленных на консервативные области их белков без предварительного анализа их происхождения. Существующая сегодня огромная база данных первичных структур белков человека и вирусов позволяет до развертывания экспериментальных исследований выявить с помощью компьютерного анализа являются ли консервативные области белков вирусов гомологичными белкам человека, т.е. реликтовыми приобретениями, и при их обнаружении предотвратить заведомо бесплодные направления поиска. Эпоха абсолютного эмпиризма в вакцинологии уходит в прошлое.

Последствия прижизненной интеграции вирусного генома в геном человека рассматриваются

как «обоюдоострый меч» [22]. С одной стороны, ЭГ вируса (например, ВИЧ 1 или вирусы семейства *Herpesviridae*) переводит его в латентное состояние, которое может длиться долго, но способное под воздействием различных факторов прерваться, приводя к реактивации вируса. Пожизненное латентное состояние вирусов затрудняет создание и использование вакцин против них и практически не поддается искоренению. В случае же персистирующих инфекций (например, гепатит В) вирус не элиминируется из клеток после первичной инфекции и продолжает реплицироваться с различной скоростью, которая и будет определять спектр клинических проявлений: от бессимптомного течения до перерождения пораженного органа, включая и онкогенез.

В завершение обсуждения хотелось бы подчеркнуть, что одно из проявлений полезности биоинформатики применительно к анализу вирусов, патогенных для человека, заключается в том, что стало возможно «заглянуть» в прошлое вирусов и человека и выявить следы происходивших между ними обменов генетической информацией [23–26]. Они особенно очевидны в случае полногеномной интеграции ЭРВ человека.

Выполненный анализ позволяет предполагать, что рекомбинация меньших масштабов происходила многократно в прошлом и в нее были вовлечены многие патогенные для человека вирусы, а для некоторых из них интеграция с геномом человека (облигатная или возможная) является одной из стадий

их жизненного цикла. Исход вирусной инфекции определяется реакциями ИС хозяина, распознаванием ею чужеродных компонентов вторгшегося в организм вируса, и в этом аспекте рекомбинация в обоих направлениях (с переносом части генома от человека вирусу и от вируса человеку) дополняет возможности вируса ускользать от ИС хозяина и уменьшает шансы для создания вакцин против него и высокоспецифичных диагностик.

Нельзя не отметить, что рекомбинация геномов человека и поражающих его вирусов – не единственный канал изменения генетического содержания вирусов. Природа не лишила их возможности рекомбинироваться друг с другом даже при наличии резких структурных отличий их геномов. Поэтому понимание происхождения вирусов возможно лишь при системном анализе, охватывающем всю иерархию царства вирусов; он открывает неожиданные связи как между вирусом и хозяином, так и между кажущимися далеко отстоящими друг от друга по происхождению вирусами [1–6, 23–26]. Их выявление способствует лучшему пониманию функционирования ИС против патогена и формированию новых принципов создания вакцин. Приоритеты фундаментальной иммунологии как основы вакцинологии должны быть первостепенными. Их игнорирование может обернуться продолжением бесплодной и нескончаемой чередой попыток поймать удачу, как это случилось с поисками вакцины против ВИЧ.

Литература

- Johnson W.E. Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
- Jachiet P.A., Colson P., Lopez P., Baptiste E. Extensive gene remodeling in the viral world: new evidence for nongradual evolution in the mobilome network. *Genome Biol. Evol.* // 2014. Vol. 6, N. 9. P. 2195–2205. doi:10.1093/gbe/evu168
- Stedman K. M. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. // *Annu. Rev. Virol.* 2015. Vol. 2, P. 203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
- Georgiades K., Raoult D. How microbiology helps define the rhizome of life. // *Front Cell Infect Microbiol.* 2012. Vol. 2:60. doi: 10.3389/fcimb.2012.00060.
- Katzourakis A., Gifford R.J. Endogenous Viral Elements in Animal Genomes. // *PLoS Genet.* 2010. Vol. 6(11): e1001191. doi:10.1371/journal.pgen.1001191.
- 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. Vol. 6(7): e1001030. doi: 10.1371/journal.ppat.1001030.
- Suntsova M., Garazha A., Ivanova A., Kaminsky D., Zhavoronkov A., Buzdin A. Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2015. Vol. 72, P. 3653–3675. DOI 10.1007/s00018-015-1947-6.
- Fu M., Deng R., Wang J., Wang X. (2008). Detection and analysis of horizontal gene transfer in herpesvirus. // *Virus Res.* Vol. 131, P. 65–76. DOI:10.1016/j.virusres.2007.08.009.
- Holzerlandt R., Orengo C., Kellam P., Alba, M. M. Identification of new herpesvirus gene homologs in the human genome. // *Genome Res.* 2002. Vol. 12, P. 1739–1748. DOI: 10.1101/gr.334302.
- Barrangou R. CRISPR-Cas systems and RNA-guided interference. // *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2013. Vol. 4, N. 3, P. 267–78. doi:10.1002/wrna.1159.
- Charpentier E., Richter H., van der Oost J., White M.F. Biogenesis pathways of RNA guides in archaeal and bacterial CRISPR-Cas adaptive immunity. // *FEMS Microbiology Reviews.* 2015. Vol. 39, N. 3. P. 428–441. doi: 10.1093/femsre/fuv023.
- Khatchikian D., Orlich M., Rott R. Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. *Nature.* 1989; 340 (6229): 156–157. DOI: 10.1038/340156a0.
- Romanova L.I., Blinov V.M., Tolskaya E.A. et al. The primary structure of crossover regions of intertypic poliovirus recombinants: a model of recombination between RNA genomes. // *Virology.* 1986; 155 (1): 202–213.
- Харченко Е.П. Иммуноэпитопный континуум родства белков и полиреактивность и аутореактивность антител // *Медицинская иммунология.* 2015. Т. 17, № 4. С. 335–346. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
- Харченко Е.П. Возможные коллизии в иммунодиагностике вирусных инфекций и вакцинации. // *Инфекция и иммунитет.* 2016. Т. 6, № 2. С. 157–164. doi: 10.15789/2220-7619-20162-157-164.
- Keele B.F., Giorgi E.E., Salazar-Gonzalez J.F. et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008. Vol. 105, P. 7552–7557. doi: 10.1073/pnas.0802203105.
- Харченко Е.П. Иммуная привилегия: патологический аспект // *Иммунология.* 2009. Т. 30. N. 4. С. 249–255.
- Gale M.Jr, Foy E.M. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. // *Nature.* 2005. Vol. 436. P. 939–945.
- Lloyd A.R., Jagger E., Post J.J. et al. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection. // *Immunology and Cell Biology.* 2007. Vol. 85, P. 24–32.
- Rehermann B., Nascimben M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. // *Nature Reviews Immunology* – 2005. – Vol. 5 – P. 215–229.
- Пригожин И.П., Стенгерс И. Порядок из хаоса. М.: Прогресс 1986. с432.
- Traylen C.M., Patel H.R., Fondaw W. et al. Virus reactivation: a panoramic view in human infections. // *Future Virol.* 2011. Vol. 6, N. 4. P. 451–463. DOI: 10.2217/fvl.11.21.
- Koonin E.V., Doljab V.V., Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. // *Virology.* 2015; 479–480; 2–25. doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.039.
- Krupovic M., Zhi N., Li J., Hu G. et al. Multiple layers of chimerism in a single-stranded DNA virus discovered by deep sequencing. // *Genome Biol Evol.* 2015; 7 (4): 993–1001. doi: 10.1093/gbe/evv034.
- Krupovic M., Forterre P. Single-stranded DNA viruses employ a variety of mechanisms for integration into host genomes. // *Ann NY Acad Sci.* 2015; 134: 41–53. doi: 10.1111/nyas.12675.

26. Харченко Е.П. Распространенность в геноме вирусов человека малых гомологичных и комплементарных фрагментов и возможная их роль // *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7, № 4. С. 393–404. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404.

References

- Johnson WE. Endogenous Retroviruses in the Genomics Era. *Annu. Rev. Virol.* 2015; 2: 135–159. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-054945.
- Jachiet PA, Colson P, Lopez P, Baptiste E. Extensive gene remodeling in the viral world: new evidence for nongradual evolution in the mobilome network. *Genome Biol. Evol.* 2014; 6 (9): 2195–2205. doi:10.1093/gbe/evu168
- Stedman KM. Deep Recombination: RNA and ssDNA Virus Genes in DNA Virus and Host Genomes. *Annu. Rev. Virol.* 2015; 2: 203–217. doi: 10.1146/annurev-virology-100114-055127.
- Georgiades K, Raoult D. How microbiology helps define the rhizome of life. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2: 60. doi: 10.3389/fcimb.2012.00060.
- Katzourakis A, Gifford RJ. Endogenous Viral Elements in Animal Genomes. *PLoS Genet.* 2010; 6 (11): e1001191. doi:10.1371/journal.pgen.1001191.
- Belyi VA, Levine AJ, Skalka AM. Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient Bornavirus and Ebolavirus/Marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLOS Pathog.* 2010; 6 (7): e1001030. doi: 10.1371/journal.ppat.1001030.
- Suntsova M, Garazha A, Ivanova A et al. Molecular functions of human endogenous retroviruses in health and disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015; 72: 3653–3675. DOI: 10.1007/s00018-015-1947-6.
- Fu M, Deng R, Wang J, Wang X. Detection and analysis of horizontal gene transfer in herpesvirus. *Virus Res.* 2008; 131: 65–76. DOI:10.1016/j.virusres.2007.08.009.
- Holzerlandt R, Orengo C, Kellam P, Alba MM. Identification of new herpesvirus gene homologs in the human genome. *Genome Res.* 2002; 12: 1739–1748. DOI: 10.1101/gr.334302.
- Barrangou R. CRISPR-Cas systems and RNA-guided interference. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2013; 4 (3): 267–78. doi:10.1002/wrna.1159.
- Charpentier E, Richter H, van der Oost J, White M.F. Biogenesis pathways of RNA guides in archaeal and bacterial CRISPR-Cas adaptive immunity. *FEMS Microbiology Reviews.* 2015; 39 (3): 428–441. doi: 10.1093/femsre/fuv023.
- Khatchikian D, Orlich M, Rott R. Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. *Nature.* 1989; 340 (6229): 156–157. DOI: 10.1038/340156a0.
- Romanova LI, Blinov VM, Tolskaya EA et al. The primary structure of crossover regions of intertypic poliovirus recombinants: a model of recombination between RNA genomes. *Virology.* 1986; 155 (1): 202–213.
- Kharchenko EP. Immune epitope continuum of the protein relationships, poly- and autoreactivity of antibodies. *Medical Immunology (Russia).* 2015; 17 (4): 335–346 (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346.
- Kharchenko EP. The possible collisions in virus infection immunodiagnostics and vaccination. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016; 6 (2): 157–164 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-157-164.
- Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 7552–7557. doi: 10.1073/pnas.0802203105.
- Kharchenko EP. Immune privilege: pathological aspect. *Immunology.* 2009; 30 (4): 249–255 (In Russ.).
- Gale MJr, Foy EM. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature.* 2005; 436: 939–945.
- Lloyd AR, Jagger E, Post JJ et al. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection. *Immunology and Cell Biology.* 2007; 85: 24–32.
- Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis b virus and hepatitis c virus infection. *Nature Reviews Immunology.* 2005; 5: 215–229.
- Prigogine IR, Stengers I. Order out of chaos. Moscow. Progress 1986: 432.
- Traylen CM, Patel HR, Fondaw W. et al. Virus reactivation: a panoramic view in human infections. *Future Virol.* 2011; 6 (4): 451–463. DOI: 10.2217/fvl.11.21.
- Koonin EV, Doljab VV, Krupovic M. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. *Virology.* 2015; 479–480: 2–25. doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.039.
- Krupovic M, Zhi N, Li J, Hu G et al. Multiple layers of chimerism in a single-stranded DNA virus discovered by deep sequencing. *Genome Biol Evol.* 2015; 7 (4): 993–1001. doi: 10.1093/gbe/evv034.
- Krupovic M, Forterre P. Single-stranded DNA viruses employ a variety of mechanisms for integration into host genomes. *Ann NY Acad Sci.* 2015; 134: 41–53. doi: 10.1111/nyas.12675.
- Kharchenko EP. Occurrence of small homologous and complementary fragments in human virus genomes and their possible role. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2017; 7 (4): 393–404 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-393-404.

Об авторе

- Евгений Петрович Харченко – к. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, РАН. 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Поступила: 05.08.2019. Принята к печати: 06.11.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- Eugene P. Kharchenko – Dr. Sci. (Biol.), leader researcher of I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy Sciences. 194223, Russian Federation, St. Petersburg, Toreza pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Received: 05.08.2019. Accepted: 06.11.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.