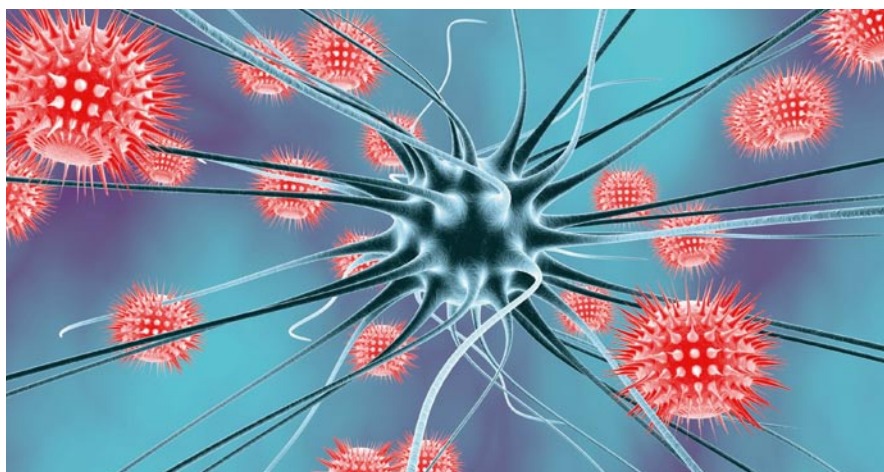


Незнаменитые представители семейства ретровирусов

Свою известность ретровирусы получили прежде всего благодаря вирусу иммунодефицита человека, а большинство других представителей этого семейства инфицируют животных. Ретровирусы часто применяют в качестве векторов в генотерапии, поскольку они обладают рядом преимуществ для этой цели, в частности широким кругом хозяев и стабильностью в интегрированном состоянии



ЛОМАЯ СТЕРЕОТИПЫ

Исследования ретровирусов привели к идее обратной транскрипции, которая вначале была очень непопулярна, так как противоречила центральной догме молекулярной биологии: «ДНК — РНК — белок». В случае же ретровирусов ДНК синтезируется из шаблонов РНК. Сейчас уже известно, что это фундаментальный способ переноса генетического материала, который встречается как у эукариотических, так и у прокариотических клеток. Полученная таким образом модель РНК-мира объясняет химическую стабильность ДНК клеточных организмов. Ретровирусная РНК служит матрицей для синтеза ДНК, которая встраивается в ДНК организма-хозяина и с этого момента становится неотъемлемой частью генома клетки. После этого вирус реплицируется как часть ДНК клетки хозяина и становится облигатным паразитом. Провирусы долгое время могут находиться в клетке в латентном состоянии перед тем как будут активированы под воздействием внешних факторов. Эти эндогенные ретровирусы составляют до 5–8% генома человека и, кроме того, ретровирусные последовательности обнаруживают в каждом новом виде, геном которого секвенируют. Большинство включений обладают неизвестной функ-

цией и часто их называют «бесполезной ДНК», однако постоянно раскрываются новые роли наших эндогенных паразитов. Вирусная ДНК включается в геном хозяина как провирус, который может передаваться клеткам-потомкам. Время от времени эти фрагменты копируют сами себя в другие части нашего генома, создавая целые семейства родственных эндогенных вирусных элементов. Часть из них дефектные, но могут дополнять последовательности генов поступающих извне экзогенных вирусов. Некоторые эндоретровирусные фрагменты обладают полным набором генов и могут самостоятельно вызывать продуктивную вирусную инфекцию. При неблагоприятном стечении факторов некоторые ретровирусы способны превратить нормальные клетки в раковые.

СКРЫТАЯ УГРОЗА ОРТОРЕТРОВИРУСОВ

По данным Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV) по состоянию на 2017 г. в семейство *Retroviridae* включено два подсемейства *Orthoretrovirinae* и *Spumaretrovirinae* с шестью и одним родом соответственно. Все роды крупного подсемейства *Orthoretrovirinae*, кроме вирусов иммунодефицита, получили название в соответствии с буквами греческого алфа-

вита. Альфаретровирусы (*Alpharetrovirus*) вызывают злокачественные опухоли у птиц. В геноме вируса *Roussarcomavirus* выявлен онкоген, экспрессия которого превращает клетку в раковую, вызывая саркому Рауса у кур. Бетаретровирусы (*Betaretrovirus*) поражают мышей, овец и некоторых приматов. Гаммаретровирусы (*Gammaretrovirus*) служат причиной саркомы, лейкемии и иммунодефицита у кошачьих, рептилий и птиц. Представители дельтаретровирусов (*Deltaretrovirus*) могут вызывать лейкоз крупного рогатого скота. Эпсилонретровирусы (*Epsilonretrovirus*) обитают в воде, где поражают рыб, вызывая у них саркому и эпидермальную гиперплазию. Как можно заметить, среди орторетровирусов много онкогенных, но по имеющимся на сегодня данным они не представляют опасности для человека. При этом лентивирусы (*Lentivirus*), к которым относится ВИЧ, вначале тоже не поражали людей и были распространены среди обезьян. Скрытая опасность вирусов заключается в их паразитической изменчивости и потенциальной способности к смене хозяев. Примечательно, что некоторые эндогенные ретровирусы не могут реплицироваться в клетках своих природных хозяев, зато начинают активно воспроизводиться, попадая в клетки других видов. Особую на-

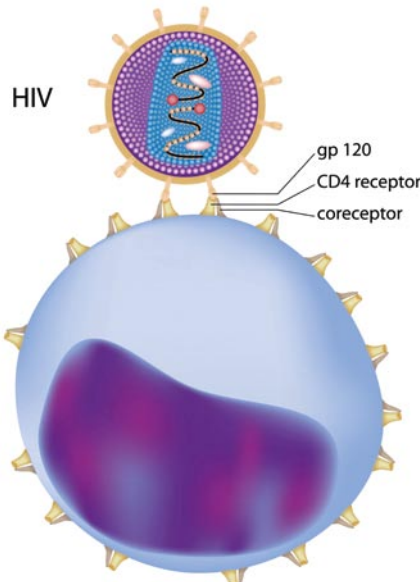
стороженность вызывают случаи репликации эндогенных вирусов свиней и мышей в клетках человека.

МЕДЛЕННЫЙ ЯД

Название рода лентивирусов (*Lentivirinae*) из подсемейства *Orthoretrovirinae* происходит от латинских слов «*lentus*» — медленный и «*virus*» — яд, поскольку для них характерен длительный период между инфицированием и появлением первых симптомов. Классификацию лентивирусов осуществляют по таксонам позвоночных (приматы, овцы и козы, лошади, кошки, крупный рогатый скот), которых заражают соответствующие вирусные серотипы. Первый лентивирус — вирус инфекционной анемии лошадей — был выявлен в 1904 г. Затем были открыты другие лентивирусные инфекции сельскохозяйственных животных: вирус мэди-висна овец, артритозного энцефалита коз и овец, вирусы иммунодефицита крупного рогатого скота и кошек. ВИЧ-1 и ВИЧ-2 — единственные патогенные для человека представители подсемейства *Lentivirinae*. Размеры геномов лентивирусов больше всех других известных патогенных ретровирусов. Они способны заражать соседние клетки при непосредственном контакте без образования внеклеточных частиц. Лентивирусы обладают уникальной среди ретровирусов способностью реплицироваться в неделящихся клетках. В экспериментальной биологии и медицине лентивирусы применяют в качестве векторов для переноса генов в культуры клеток и для генной терапии. Использование таких векторов имеет ряд преимуществ: лентивирусы заражают делящиеся и неделящиеся клетки, длительно экспрессируют трансген и при этом обладают низкой иммуногенностью. Векторы на основе лентивирусов и гаммаретровирусов были применены уже более чем в 300 клинических испытаниях, направленных на разработку новых ЛП и способов лечения различных заболеваний.

ГОРИЗОНТАЛЬНО ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ЭНДОГЕННЫЕ ВИРУСЫ

Другой примечательный род из подсемейства *Orthoretrovirinae* — дельтаретровирусы (*Deltaretrovirus*), включающие экзогенные горизонтально передаваемые вирусы, которые выделяются в нескольких группах млекопитающих. После того как дельтаретровирусы интегрировали свои гены в линию воспроизводства клеток хозяина, их геномы передаются следующим поколениям. Они вызвали пристальное внимание ученых в ходе исследований, связанных с иммунологией патологических аутоиммунных состояний.



В экспериментальной биологии и медицине лентивирусы применяют в качестве векторов для переноса генов в культуры клеток и для генной терапии

Хотя еще окончательно не выяснена роль дельтаретровирусов в возникновении рассеянного склероза, не исключено их некоторое влияние на развитие аутоиммунных заболеваний. При этом многие эндогенные дельтаретровирусы играют важную роль в биологии хозяина, в частности управляют генной транскрипцией и клеточным делением в ходе плацентарного развития эмбриона, а также обеспечивают устойчивость к экзогенным ретровирусным инфекциям.

ПЕНЯЩИЕ ВИРУСЫ SPUMAVIRINAE SPUMARETRO VIRINAE

Название подсемейства спумавирусы (*Spumaretro virinae*) происходит от *lat. spuma* — губка, поскольку характерной особенностью этих вирусов является слияние инфицированных клеток. В зараженных ими клетках образуется множество вакуолей и культура клеток *in vitro* выглядит как бы вспененной, отсюда и название — «пенящие вирусы». Спумавирусы распространены везде и поражают многие виды млекопитающих, включая человека. К подсемейству относятся шесть видов синцитиальных вирусов человека, обезьян, коров, кошек, хомяков и других животных. Хотя в природных условиях пенящие вирусы редко вызывают болезнь у своих хозяев, они могут вызвать

нейродегенерацию при экспрессии трансгена. Пока не обнаружены прямые связи спумавирусов с какими-либо известными патологиями человека и не отмечено случаев природного инфицирования, однако зарегистрированы отдельные случаи заражения людей от нечеловекообразных обезьян. Естественная инфекция протекает без симптомов и патологических изменений. По морфологии и химическому составу спумавирусы сходны с другими членами семейства, но не обладают онкогенностью. У этих вирусов нет группоспецифического антигена. В отличие от большинства представителей ретровирусов геном *Spumaretrovirinae* представляет собой двухцепочечную ДНК, хотя окончательно его структура еще не определена. Вызывает удивление, почему к одному семейству относят ДНК- и РНК-вирусы. Это объясняется их общим происхождением и аналогичным способом репликации, представленными сдвинутыми по фазе этапами цикла — обратная транскрипция у спумавирусов происходит до освобождения вирионов из пораженной клетки, а у *Orthoretrovirinae* — после проникновения вируса в клетку.

ЛЕЧЕНИЕ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Для лечения ретровирусных инфекций разрабатываются различные классы антиретровирусных препаратов, которые действуют на определенные стадии жизненного цикла патогена. Сочетание нескольких антиретровирусных препаратов (обычно трех или четырех) называют высокоактивной противоретровирусной терапией. Многие препараты предназначены для атаки специфических участков вирусных ферментов. Однако обратная вирусная транскриптаза не слишком тщательно проверяет правильность репликации ДНК, поэтому ретровирусы очень часто мутируют. В связи с этим промышленно произведенные препараты, которые разработаны как ингибиторы протеазы и обратной транскриптазы, могут оказаться неэффективными, потому что кодирующие генные последовательности вирусов подвергаются многим замещениям. Это позволяет вирусу становиться устойчивым к противовирусным препаратам и тормозит разработку эффективных вакцин и ингибиторов для ретровирусов. Для преодоления резистентности в качестве одного из способов рассматривают возможность гидролиза молекулярных связей определенных участков вируса, что должно повлечь за собой лизис и гибель всей вирусной частицы.

Татьяна Кривомаз, д-р техн. наук, канд. биол. наук, профессор