

Происхождение и эволюция ВИЧ.

Сообщение 1

Еремин В.Ф.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск

Eremin V.F.

The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

HIV origin and evolution. Message 1

Резюме. Пожалуй, большинство людей в мире знают, что такое ВИЧ-инфекция и ее последняя стадия СПИД, а этиологическим агентом является ретровирус, открытый лауреатами Нобелевской премии F. Barre-Sinoussi и L. Montagnier из Института Пастера в Париже. Вместе с тем в 80-х, 90-х и даже в начале 2000-х годов существовало множество теорий о происхождении ВИЧ, вплоть до полного отрицания существования вируса. Накоплено достаточно научно обоснованных данных, позволяющих утверждать, что ВИЧ-1 и ВИЧ-2 произошли от вирусов иммунодефицита некоторых видов обезьян, населяющих Африканский континент. Современные взгляды на происхождение ВИЧ-1 и ВИЧ-2 представлены в настоящем обзоре.

Ключевые слова: ВИЧ-1, ВИЧ-2, SIV, эволюция, секвенирование.

Медицинские новости. – 2014. – №11. – С. 20–24.

Summary. At present it is already clear to all that a disease «HIV-infection» and its last stage AIDS exist, and the agent is the virus isolated and described by the Nobel winners scientific from Pasteur institute in Paris doctors F. Barre-Sinoussi and L. Montagnier. In the 80th, the 90th and even at the beginning of the 2000th years there was a set of theories of an origin of a human immunodeficiency virus, up to a complete negation of its existence. Now there are enough data, allowing to claim that HIV-1 and HIV-2 occurred from a virus of an immunodeficiency of some species of the African monkeys. Modern views are presented in this review on an HIV-1 and HIV-2 origin and evolution.

Keywords: HIV-1, HIV-2, SIV, evolution, sequencing.

Meditsinskienovosti. – 2014. – N11. – P. 20–24.

В мире по расчетным оценкам ЮНЭЙДС с ВИЧ/СПИД живет более 34 миллионов человек [1]. Этиологическим агентом ВИЧ-инфекции является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). По современной классификации, на основании данных по секвенированию генома вирус относят к четырем основным группам: M (main), O (outlier), N (non-M, non-O) и P [2, 3]. Вирусы группы M разделены на 9 подтипов, обозначенных латинскими буквами: A-D, F-H, J, K. В этой же группе находятся и циркулирующие рекомбинантные формы ВИЧ (CRF – Circulating Recombinant Forms), обозначенные цифрами, соответствующими их порядковому номеру (по времени описания), и буквами, обозначающими подтипы, образовавшие данную рекомбинантную форму. Например, CRF03_AB, была выявлена в Калининграде у ВИЧ-инфицированных инъекционных наркопотребителей, описана третьей по очереди и состоит из субтипов A и B. В группу M отнесены и уникальные рекомбинантные формы (URF – Unique Recombinant forms). Насчитывается уже более 60 циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1, одна ВИЧ-2 и большое количество уникальных рекомбинантных форм вируса, широко распространенных во всем мире, в том числе в Республике Беларусь [4, 5]. Циркулирующие рекомбинантные формы участвуют в пандемии ВИЧ/СПИД, а уни-

кальные рекомбинантные формы – нет. По крайней мере 20% из 34 миллионов ВИЧ-инфицированных являются носителями циркулирующих или уникальных рекомбинантных форм ВИЧ-1 [6]. Новые рекомбинантные формы вируса образуются постоянно, и их вклад в пандемию ВИЧ/СПИД с каждым годом все больше и больше, а в некоторых странах они становятся доминирующими [7].

Таким образом, в настоящее время уже ясно, что заболевание «ВИЧ-инфекция» и ее последняя стадия СПИД существуют, а этиологическим агентом является вирус, выделенный и описанный нобелевскими лауреатами, учеными из института Пастера в Париже докторами F. Barre-Sinoussi и L. Montagnier [8].

В 80-х, 90-х и даже в начале 2000-х годов существовало множество теорий происхождения вируса иммунодефицита человека, вплоть до полного отрицания его существования [9]. Имеется достаточно данных, позволяющих утверждать, что ВИЧ-1 и ВИЧ-2 произошли от вируса иммунодефицита некоторых видов африканских обезьян. В данном сообщении представлены современные взгляды на происхождение и эволюцию ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

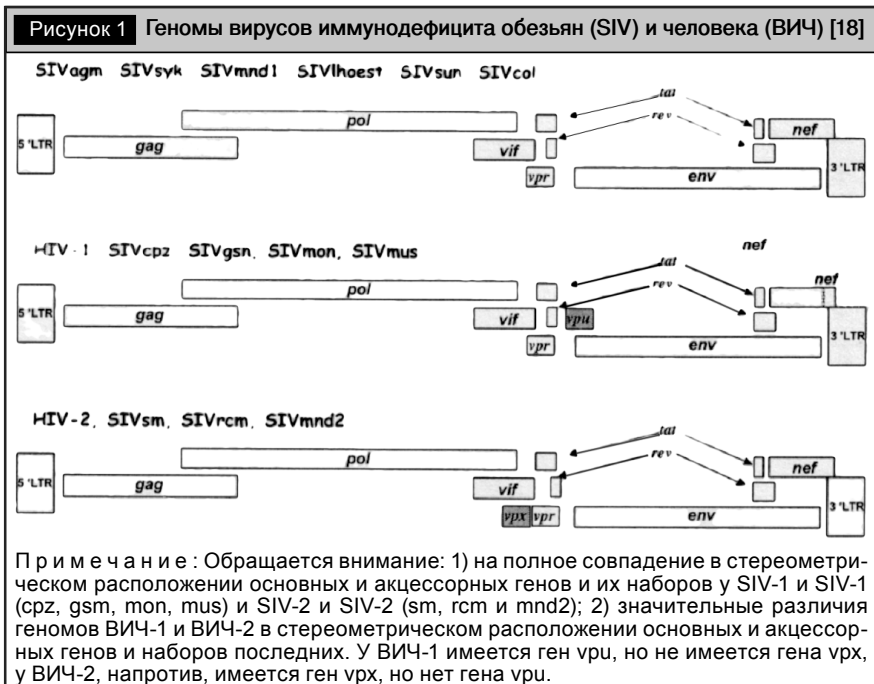
Филогенез лентивирусов приматов

Основываясь на сравнении нуклеотидных последовательностей и функцио-

нальной схожести генов, лентивирусы приматов, для которых имеются полные сиквенсы геномов, были классифицированы в 6 эквидистантных линий (рис. 1). Эти линии были идентифицированы и обозначены в соответствии с хронологическим порядком их открытия и генетической характеристикой различных SIV (simian immunodeficiency virus) или ВИО – вирус иммунодефицита обезьян:

- SIVsm от черных мангобеев (*Cercocebus atys*) и ВИЧ-2;
- SIVcpz от шимпанзе (*Pan troglodytes*) и ВИЧ-1;
- SIVagm от 4 видов африканских зеленых марьшешек (члены рода *Chlorocebus*);
- SIVsyk от обезьян Sykes (*Cercopithecus albogularis*);
- SIVlhoest от обезьян l'Hoest (*Cercopithecus lhoesti*) и SIVsun от sun-tailed обезьян (*Cercopithecus solatus*) вместе с SIVmnd-1 от мандрил (*Mandrillus sphinx*);
- SIVcol от обезьян колобусов (*Colobus guereza*).

Поскольку охарактеризовано и характеризуется много вирусов, изолированных от обезьян, скоро будет понятно, что некоторые из них, по-видимому, имеют мозаичную структуру генома. Первым вирусом с мозаичной структурой был SIVagmSab, изолированный от западно-африканской обезьяны *sabaesus* [10]. Вскоре были получены данные по характеристике и фило-



генетическому анализу полноразмерного генома SIVrcm от red-capped мангобеев, SIVmnd-2 от мандрилл из Камеруна и SIVgsn от greater spot-nosed обезьяны из Камеруна. Показано, что эти вирусы также имеют филогенетическое несоответствие, которое зависит от исследованного участка их генома [11, 12]. Это означает, что рекомбинационные события происходят между вирусами в дикой природе и что возможна как перекрестно-видовая передача, так и ко-инфекция с высокодивергентными вирусными штаммами SIV.

SIV от других видов африканских приматов были характеризованы частично, главным образом по гену *pol*. Они могут представлять разные дополнительные линии, но только анализ полного генома позволит установить действительное филогенетическое родство между этими SIV и другими лентивирусами приматов.

**Характеристика полных геномов SIV
Линия SIVsm/HIV-2**

Вирусы макак были первыми охарактеризованными SIV [13]. Штаммы SIVmac были изолированы от пойманных на африканском континенте и находящихся в неволе макак с родственными СПИД симптомами. При этом нет доказательств, что макаки, живущие в Азии, инфицированы SIV [14]. Вскоре после открытия SIVmac между 1983 и 1985 гг. ВИЧ-2 был изолирован от пациентов со СПИД, живущих в Западной Африке, а SIVsm был изолирован от здоровых черных мангобеев (*Cercopithecus atys*), живущих в неволе [15]. Молекулярный анализ обнаружил, что ВИЧ-2 и SIVsm близкородственны один

другому и SIV, изолированному от макак (см. рис. 1) [16]. Отсутствие связанной с SIV инфекции у макак в дикой природе и тот факт, что у них развивается подобное СПИДу заболевание, когда они инфицируются SIV в неволе, наводит на мысль, что SIVmac появился в результате передачи SIV от черных мангобеев макакам именно в неволе. С другой стороны, последующая изоляция и характеристика штаммов SIVsm от free-ranging (бродячие) и pet черных мангобеев в их естественной среде обитания в Западной Африке (Гвинея Биссау, Кот-д'Ивуар), подтверждает, что мангобеи являются естественными хозяевами SIVsm [17]. Преобладание SIVsm в дикой природе может превышать 20%.

Близкое филогенетическое родство и сходство в организации генома показывают, что ВИЧ-2 является результатом зоонозного переноса SIVsm от черного мангобея на людей в Западной Африке. Природное обитание черных мангобеев согласуется с географическим районом, где преобладает ВИЧ-2 в Западной Африке и на черного мангобея охотятся в целях использования его мяса для еды или для содержания в качестве домашнего любимца. Таким образом происходит прямой контакт через кровь между мангобеями и людьми [19]. Более детальный филогенетический анализ показал, что межвидовая передача SIVsm на людей происходит многими способами [20]. Некоторые субтипы ВИЧ-2 были обнаружены только в тех государствах, где проживают черные мангобеи и их стада велики. Описано 8 подтипов (A–H) ВИЧ-2 [21]. Но только подтипы A и B

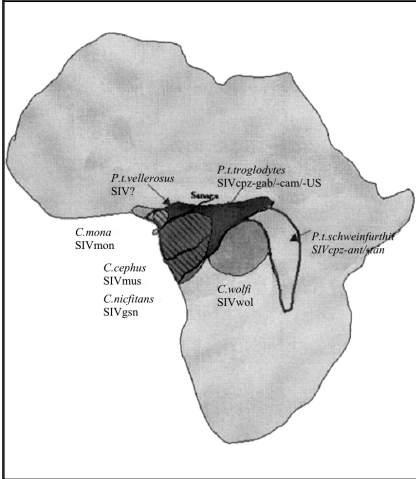
широко представлены в эпидемии ВИЧ-2: подтип A — в западной части Западной Африки (Сенегал, Гвинея-Биссау) и подтип B — преобладающий в Кот-д'Ивуаре [22]. Другие подтипы были описаны только у одного или нескольких индивидуумов. Исключение составляет только подтип G, который был изолирован из крови донора в Кот-д'Ивуаре [23]. Подтипы C, D, E и F были изолированы в сельских районах в Сьерра Леоне и Либерии, и эти вирусы более близкородственны штаммам SIVsm, изолированным от черных мангобеев и обнаруженным в тех же самых районах, где были описаны и другие изоляты ВИЧ-2 [24]. Следовательно, линии ВИЧ-2 и SIVsm филогенетически разбросаны. Это наводит на мысль, что разные клады ВИЧ-2 являются результатом множественных независимых перекрестно-видовых передач SIVsm в популяцию человека [20]. Показано значительное генетическое разнообразие среди изолятов SIVsm, было идентифицировано четыре новых линии со своей родословной у черных мангобеев в неволе, которые были инфицированы SIVsm, перед тем как их доставили в колонию в США [25].

Линия SIVcpz/HIV-1

SIVcpz, изолированный от шимпанзе (*Pan troglodytes*), близкородственен ВИЧ-1. Описано 8 штаммов SIVcpz: 2 из Габона (SIVcpz-gab1 и gab2), 3 из Камеруна (SIVcpz-Cam3, Cam4 & Cam5), один от живущего в неволе шимпанзе в США (SIVcpz-US), один от дикого животного, пойманного в Демократической Республике Кого (ДРК), задержанного на Бельгийской таможне при нелегальном ввозе из Киншасы (SIVcpz-ant) и один из Танзании (SIVcpz-Tan1) [26–28]. За исключением SIVcpz-Tan1, все остальные штаммы были изолированы от животных в неволе, пойманных в юном возрасте. Вирус SIVcpz-Tan1 является единственным, изолированным от взрослого животного, живущего на воле, и был получен после разработки неинвазивных методов для обнаружения и характеристики SIVcpz в фекальных и уринальных образцах [28].

Шимпанзе распространены на западе и в экваториальной Африке и могут быть разделены на четыре разных подвида в соответствии с последовательностями митохондриальной ДНК (mtDNA) [29]. Разные подвиды также разделены географически: *Pan troglodytes verus* (*P.t. verus*) живут на Западе Африки от южного Сенегала до Кот-д'Ивуара, *Pan troglodytes troglodytes* (*P.t. troglodytes*) представлены на Западе Центральной Африки от южного Камеруна до реки Обанги в Конго, *Pan troglodytes*

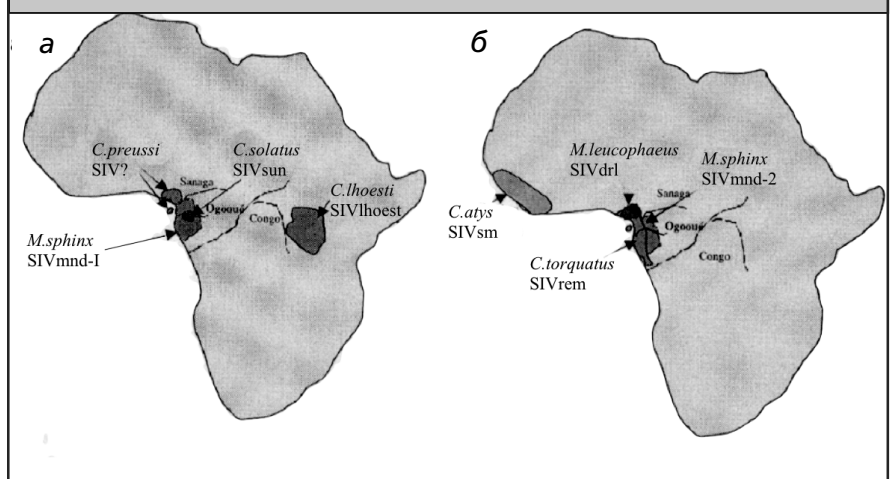
Рисунок 2 Географическое распространение приматов, инфицированных SIV, содержащим ген *env* (*C. mina*, *C. nictitans*, *C. wolfi*, *P.t. troglodytes*, *P.t. schweinfurthii*) [18]



schweinfurthii (*P.t. schweinfurthii*) живут на востоке центральной Африки, включая восток Демократической Республики Конго (ДРК), Уанду, Руанду, Бурунди и Танзанию и, наконец, генетически отличающиеся шимпанзе *Pan troglodytes vellerosus* (*P.t. vellerosus*) распространены в маленьком географическом районе между рекой Кросс в Нигерии и рекой Санга в Камеруне (рис. 2).

Естественная инфекция SIVcpz определена только у *P.t. troglodytes* и *P.t. schweinfurthii*. Было сообщение об одном случае инфекции с SIVcpz (SIVcpz-cam4) у *P.t. vellerosus*, но последовательности секвенированного участка генома были очень похожи на геном SIVcpz-Cam3, изолированного от зараженного в природе *P.t. troglodytes* и содержавшегося вместе с *vellerosus* в одной клетке, что указывало на инфицирование шимпанзе *vellerosus* уже в неволе [26]. *P.t. verus* в большом количестве завозили в приматные центры Европы и США из Западной Африки, и несколько сотен животных были проверены на перекрестные антитела с ВИЧ. Все образцы были отрицательные, что указывало на то, что, скорее всего, *P.t. verus* не инфицируются в дикой природе родственными ВИЧ-1 вирусами [30]. Штаммы SIVcpz от шимпанзе с запада и востока Центральной Африки формируют два разных кластера в линии ВИЧ-1/SIVcpz с SIVcpz-ant и SIVcpz-Tan1, изолированных от *P.t. schweinfurthii*, они сильно дивергированы от штаммов ВИЧ-1 групп М, N и О [28]. Так как все три группы ВИЧ-1 родственны штаммам SIVcpz шимпанзе с запада Центральной Африки, перекрестно-видовая передача,

Рисунок 3 Географическое распространение африканских приматов, инфицированных близкородственными вирусами иммунного дефицита обезьян (SIV): а – места обитания 3 разных приматов, относящихся к супервидам *Ihoesti*, и мандрил, инфицированных штаммами SIVmnd-1, близкородственны SIVsun; б – распространение дрилл и мандрил, инфицированных SIVmnd-2, и мангобеев. SIVrcm близкородственен по гену *polSIVdr1* и SIVmnd-2 [18]



давшая в результате ВИЧ-1, более вероятно, произошла на западе Центральной Африки [31]. Наибольшее расхождение штаммов группы М наблюдается на западе экваториальной Африки [18], близкой к району обитания западно-центральных шимпанзе. Это согласуется с мнением о происхождении группы М из данного района. Распространение ВИЧ-1 групп N и О также ограничено западом Центральной Африки [32]. Кроме того, шимпанзе и вирусы группы N из Камеруна формируют уникальный подкластер на филогенетическом дереве по участкам генов *env* и *nef* [27]. Таким образом, вероятно, ВИЧ-1 групп М, N и О представляют три разные перекрестно-видовые передачи SIVcpz [31].

Распространение инфекции SIVcpz в дикой природе до сих пор изучено недостаточно. Большинство проверенных животных были в неволе с детского возраста, и их инфицирование произошло, вероятно, в результате вертикальной передачи. Такая ситуация не отражает преобладание инфекции среди взрослых животных. Шимпанзе очень опасный вид, собрать образцы в дикой природе реально только с помощью неинвазивных методов, которые были разработаны для обнаружения штамма SIVcpz-Tan1 [28]. Исследования среди живущих в дикой природе шимпанзе от восточных (*P.t. schweinfurthii*) и западных (*P.t. verus*) африканских шимпанзе показали низкое распространение вируса [28]. Однако необходимы дополнительные полевые исследования на большом количестве животных, с обязательным включением *P.t. troglodytes* и *P.t. vellerosus*, для которых данных нет.

Отсутствие инфекции SIVcpz у *P.t. verus* наводит на мысль, что шимпанзе были инфицированы лентивирусами после географической изоляции западно-африканских шимпанзе. Низкий уровень распространенности может также быть результатом уменьшения популяции шимпанзе и сокращением районов обитания, что может привести даже к прекращению циркуляции SIVcpz в некоторых общностях обезьян [28].

Линия SIVagm

Африканские зеленые мартышки широко распространены повсюду в Суб-Сахарной Африке и были классифицированы как отдельный род (*Chlorocebus*), который включает в себя четыре вида из разных географических районов: *grivets* (*Chlorocebus aethiops*), живущих в Эфиопии и Судане, *vervets* (*Chlorocebus pygerythrus*) из Западной и Южной Африки, обезьян *tantalus* (*Chlorocebus tantalus*), преобладающих в Центральной Африке, и обезьян *sabaeus* (*Chlorocebus sabaeus*), распространенных по Западной Африке. Первый вирус SIVagm был изолирован от африканской зеленой мартышки, привезенной из Кении, но впоследствии SIV были характеризованы также у других видов обезьян, происходящих из разных районов Африки [33, 34]. Сиквенс и филогенетический анализ показали, что каждый из 4 видов обезьян является носителем своего видоспецифического вируса SIV, поскольку вирусы от каждого из 4 видов африканских зеленых мартышек формируют четыре разных монофилетических кластера, которые более близко родственны друг другу, чем к другим SIVs.

Эти наблюдения наводят на мысль, что разные варианты SIVagm могут эволюционировать вместе со своими хозяевами [33, 35]. В соответствии с названиями видов хозяев обезьян *vervets*, *grivets*, *sabaeus* и *tantalus* изоляты SIVagm были обозначены как SIVagmVer, SIVagmGri, SIVagmSab, SIVagmTan.

Вирус SIVagmSab, изолированный от обезьян *sabaeus*, имеет мозаичную структуру генома. Часть генома (3' конец гена *gag* и 5' конец гена *pol*) кластрируется вместе с линией SIVsm/ВИЧ-2, в то время как остальная часть генома группируется с линией SIVagm [36]. Это указывает, как упоминалось выше, что рекомбинация между дивергировавшими SIV происходила во время эволюции SIVagmSab.

Высокую серопревалентцию и естественное разнообразие наблюдали в дикой природе среди разных популяций африканских зеленых мантышек [37], а также в неволе. Инфицирование обезьян вирусом SIVagm не влияет вообще или влияет незначительно на их выживаемость, и вирус главным образом передается при сексуальных контактах или, реже, при травмах или от матери детенышу.

Линия SIVsyk

SIVsyk был изолирован и идентифицирован от обезьян *Sykes* (*Cercopithecus albogularis*) из Кении. Пока описан и характеризован только один полный сиквенс SIVsyk [38]. Подобно Африканским зеленым мантышкам и черным мангобеям, обезьяны *Sykes* проявляют высокий уровень серопревалентции к SIV в дикой природе.

Линия SIVhoest

Эта линия включает вирусы, изолированные от трех разных видов приматов: l'Hoest (*Cercopithecus lhoesti*), sun-tailed (*Cercopithecus solatus*), мандрил (*Mandrillus sphinx*). SIVmndGB1, изолированный от мандрил из Габона, более 10 лет был единственным представителем этой линии. SIVmnd был описан в 1988 г. Вирусы от обезьян sun-tailed и l'Hoest были описаны в 1999 г. [39, 40]. Мандрилы представляют род от трибы *Papionini*, обезьяны l'Hoest и sun-tailed являются представителями супервида l'hoesti из трибы *Cercopithecini*. Супервид *C. lhoesti* содержит три вида приматов: 1. Обезьяны l'hoest (*Cercopithecus lhoesti*), живущие от восточного Конго до запада Уганды, Руанды и Бурунди; 2. Обезьяны sun-tailed (*Cercopithecus solatus*), распространенные в зеленых лесах в центральном Габоне и 3. Обезьяны *Preuss's* (*Cercopithecus preussi*) на юге Нигерии до юго-запада Камеруна. Близкое родство SIVhoest и SIVsun совпадает с близким

родством двух видов хозяев и является дополнительным примером зависимой от хозяина эволюции [39].

Два разных варианта SIVmnd: SIVmnd-1 и SIVmnd-2

Первый вирус SIVmnd (SIVmndGB1) был идентифицирован в 1988 г. у родившейся в дикой природе мандрилы, находившейся в приматологическом центре в Габоне (CIRMF) [41]. Недавно был описан второй высокодивергентный вирус SIVmnd, выделенный от родившейся в дикой природе мандрилы, положительной в отношении SIV, находившейся в том же приматологическом центре в Габоне [41]. Геномная организация у вирусов мандрил отличается значительно, что дало основание обозначить их как SIVmnd-1 и SIVmnd-2 (прототипный штамм SIVmndGB1 и новый SIVmndGB14 соответственно). SIVmnd-2 имеет ген *vpx*, также как и линия SIVsm/ВИЧ-2. SIVmnd-1 и SIVmnd-2 родственны друг другу только в районах генов *env* и *nef*. В районах генов *gag-pol* SIVmnd-2 более родственен SIVrcm, изолированному от red-capped мангобеев и как SIVmnd-2, так и SIVrcm кластрируются по гену *pol* вместе с lineage ВИЧ-1/SIVcpz. С другой стороны, по генам *gag-pol*, SIVmnd-1 стоит ближе к lineage SIVl'hoest/SIVsun. Географическое распространение двух типов SIVmnd ограничено рекой Оуге в Габоне, штаммы SIVmnd-1 были идентифицированы у мандрил из центрального и южного Габона, а SIVmnd-2 у обезьян с северного и западного Габона и в Камеруне [42].

Распространение мандрил ограничено западом Центральной Африки, они живут от юга реки Санага в Камеруне до севера Конго. Распространение мандрил и обезьян sun-tailed частично покрывает Габон. Присутствие близкородственных вирусов у таких отдаленно родственных хозяев наводит на мысль, что могла происходить перекрестно видовая передача в этих местах в прошлом между обезьянами sun-tailed или между предками обезьян sun-tailed и l'Hoest, и мандрилами.

Необходима характеристика как можно большего количества штаммов SIV от мандрил из разных географических районов, чтобы найти точный источник SIV мандрил. Важно, что наблюдения за мандрилами в природе показывают, что эти виды приматов могут быть носителями двух типов SIV. Распространение обоих вирусов кажется высоким в популяции дико живущих мандрил [42]. На рис. 3 показано распространение супервида l'Hoest, мандрил и вирусов SIVmnd-1 и SIVmnd-2.

Линия SIVcol

SIVcol был первым лентивирусом приматов, изолированным от mantled guerezas субсемейства *Colobinae*. Во время серологического скрининга в Камеруне были проверены 25 рожденных в дикой природе обезьян *Colobus* (*Colobus guereza*) и у 7 были обнаружены перекрестно-реагирующие антитела ВИЧ/SIV. Был получен только один полный сиквенс генома SIVcolCGU1 [43]. Генетический и филогенетический анализы подтвердили, что SIVcol генетически далек от всех других ранее охарактеризованных изолятов SIV/ВИЧ и кластрируется независимо, формируя отдельную линию. Факт, что SIVcol очень отличается от всех известных SIV, может отражать изменения линии хозяина. *Colobids* отщепились от других обезьян Старого Света по крайней мере 11 миллионов лет назад.

SIVrcm от red-capped мангобеев

SIVrcm был изолирован от red-capped мангобеев, живущих в Нигерии и Габоне [11]. Полный геном был секвенирован только у одного штамма SIVrcm – NG411 [11]. Частичные сиквенсы показали, что red-capped мангобеи из разных географических районов являются носителями общей линии SIV. И это подтверждает, что эти животные являются естественными хозяевами SIVrcm. Вирус SIVrcm имеет организацию генома, характерную для линии SIVsm/ВИЧ-2, т. е. имеют ген *vpx*. Однако филогенетический анализ показал, что SIVrcm достаточно отличается от SIVsm. По гену *pol* SIVrcm был более близко родственен к SIVcpz и SIVmnd-2 от мандрилл (см. рис. 1), в то время как в другой части генома вирус кластрировался с SIVagm-sab или SIVsm, что указывает на рекомбинацию между SIV разных линий в прошлом. По генам *env* и *nef* вирус кластрируется с SIVsm и SIVagm.

Red-capped и sooty мангобеи филогенетически близкородственные виды, оба относятся к роду *Cercocebus*. Мангобеи (*Cercocebus sp*), родственные мандрилам, наиболее вероятно произошли от общего предка. Только ген *vpx* является общим для изолятов SIV от двух представителей рода *Cercocebus* и для SIVmnd-2 от мандрил. Это могло бы указать также на общего предка SIV для этой группы приматов, однако различия между SIVsm и SIVrcm указывают на разную эволюцию разных мангобеев. SIVrcm и SIVmnd-2 имеют большую степень гомологии в некоторых участках генома, чем SIVrcm и SIVsm. Географическое распространение red-capped мангобеев частично перекрывает места обитания мандрил и дррилл, давая воз-

возможность перекрестно-видовой передачи вируса между ними, а черные мангобеи на протяжении долгого времени распространены только в Западной Африке.

SIVgsn от greater spot-nosed обезьян

Проведены масштабные исследования по определению серопреваленции у рожденных в природе обезьян в Камеруне: 27 из 165 обезьян greater spot-nosed (*Cercopithecus nictitans*) имели антитела, перекрестно реагирующие с антигенами ВИЧ [44]. У двух животных (99СМ71 и 99СМ166) был успешно амплифицирован и секвенирован полный геном SIVgsn [12]. Вместе с SIVsyk SIVgsn был вторым вирусом, изолированным от обезьян, относившихся к группе *C. mitis* рода *Cercopithecus*. Полный сиквент генома двух штаммов SIVgsn (SIVgsn-99СМ71 и SIVgsn-СМ166) установил, что, несмотря на близкое филогенетическое родство их хозяев, штаммы SIVgsn сильно отличались от SIVsyk. Удивительно, но организация генома SIVgsn была сходна с вирусом SIVcpz и ВИЧ-1, т.е. геном содержал дополнительный вспомогательный ген *vpr*, специфичный для этой линии (см. рис. 1). Гены *vpr* от SIVgsn-99СМ71 и SIVgsn-СМ166 были близкородственны один другому, с 72% идентичности, но с меньшей, чем 35% их идентичностью с геном *vpr* от ВИЧ-1 или SIVcpz. Это не удивительно, поскольку даже между белком *Vpr* от SIVcpz или ВИЧ-1 групп М или О имеется высокая вариабельность. Как бы то ни было, позиция в геноме участка ORF (open reading frame – открытая рамка считывания), так же как гидрофильный профиль дедуцированного им белка подобного *Vpr*, позволило идентифицировать эту ORF как ген *vpr* [12]. SIVgsn является, таким образом, первым вирусом, изолированным от более низших видов обезьян, который имеет ген *vpr* (см. рис. 1).

Филогенетический анализ последовательностей разных участков геномов вируса в отношении ранее описанной линии ВИЧ/SIV показывает, что SIVgsn может иметь мозаичные последовательности с разной эволюционной историей. SIVgsn был родственен SIVsyk по участку гена *gag* и частично по гену *pol* и родственен SIVcpz в по участку гена *env*. Когда же сравнивали последовательности гена *env*

SIVgsn с SIVcpz, наблюдали удивительную консервативность по участку петли V3 поверхностного гликопротеида [12].

Наличие гена *vpr* у SIVgsn и родственность этого вируса с SIVcpz в оболочке допускает связь между SIVgsn и SIVcpz. Места распространения обоих подвидов шимпанзе, инфицированных SIVcpz, имели перекрывающиеся географические районы с spot-nosed обезьянами и другими видами обезьян, позволяющие, таким образом, перекрестно-видовые передачи и рекомбинации между ко-инфицирующими вирусами.

Таким образом, как видно из приведенных в данном обзоре данных, можно достоверно говорить о происхождении ВИЧ-1 от SIVcpz, а ВИЧ-2 от SIVsm. Вместе с тем, остается много нерешенных вопросов, чтобы точно определить прародителей для ретровирусов человека. Так же как и в популяции человека, в популяции приматов происходит постоянный «обмен» вирусами, в результате образуются новые варианты с новыми свойствами. В то же время исследования по секвенированию ДНК ряда лентивирусов приматных обезьян и человека дали веские доказательства, что они являются единой эволюционирующей системой с общим предком и периодами повышенной эволюционной активности. Эти доказательства в свою очередь указали на единство паразитической системы «лентивирусы – приматы (включая человека)», функционирующей на основе парентеральных контактов (инфицировании через кровь) приматных обезьян различных таксонов между собой и человека, так как лентивирусы поражают систему крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о глобальной эпидемии ВИЧ/СПИДа / ЮНЭЙДС. – 2011.
2. Robertson D.L., Anderson J.P., Bradac J.A. et al. // Science. – 2000. – Vol.288. – P.55–60.
3. Plantier J.C., Leoz M., Dickerson J.E. et al. // Nat. Med. – 2009. – Vol.8. – P.871–872.
4. <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>.
5. Eremin V.F., Gasich E.L., Sasinovich S.V. // AIDS Res Human Retroviruses. – 2011. – Vol.27. – P.1323–1326.
6. Peeters M., Jung M., Ayouba A. // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. – 2013. – Vol.11. – P.885–896.
7. Yebra G., de Mulder M., Marin L. et al. Cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS) // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol.2. – P.407–413.
8. Barre-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F. et al. // Science. – 1983. – Vol.220. – P.868–870.
9. Duesberg P.H., Mandrioli D., McCormack A. et al. // Ital. J. Anat. Embryol. – 2011. – Vol.2. – P.73–92.

10. Jin M.J., Hui H., Robertson D.L. et al. // EMBO J. – 1994. – Vol.12. – P.2935–2947.
11. Beer B.E., Foley B.T., Kuiken C.L. et al. // J. Virol. – 2001. – Vol.75. – P.12014–12027.
12. Courgnaud V., Salemi M., Pourrut X. et al. // J. Virol. – 2002. – Vol.76. – P.8298–8309.
13. Daniel M.D., Letvin N.L., King N.W. et al. // Science. – 1985. – Vol.228. – P.1201–1204.
14. Wu X.X., Tu X.M., He F.Q. et al. // Chin. J. Lab. Anim. Sci. – 1991. – Vol.1. – P.179–183.
15. Lowenstine L.J., Pedersen N.C., Higgins J. et al. // Int. J. Cancer. – 1986. – Vol.38. – P.563–574.
16. Hirsch V.M., Olmsted R.A., Murphey-Corb M. et al. // Nature. – 1989. – Vol.339. – P.389–392.
17. Peeters M., Janssens W., Franssen K. et al. // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 1994. – Vol.10. – P.1289–1294.
18. Peeters M., Sharp P.M. // AIDS. – 2000. – Vol.14. – P.129–140.
19. Marx P.A., Li Y., Lerche N.W. et al. // J. Virol. – 1991. – Vol.65. – P.4480–4485.
20. Hahn B.H., Shaw G.M., De Cock K.M. et al. // Science. – 2000. – Vol.287. – P.607–614.
21. Diamond F., Worobey M., Campa P. et al. // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2004. – Vol.20. – P.666–672.
22. Esteves A., Parreira R., Piedade J. et al. // Virus Research. – 2000. – Vol.68. – P.51–61.
23. Yamaguchi J., Devare S.G., Brennan C.A. // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2000. – Vol.16. – P.925–930.
24. Chen Z., Luckay A., Sodora D.L. et al. // J. Virol. – 1997. – Vol.71. – P.3953–3960.
25. Ling B., Santiago M.L., Meleth S. et al. // J. Virol. – 2003. – Vol.77. – P.2214–2226.
26. Corbet S., Muller-Trutwin M.C., Versmissen P. et al. // J. Virol. – 2000. – Vol.74. – P.529–534.
27. Gao F., Bailes E., Robertson D.L. et al. // Nature. – 1999. – Vol.397. – P.436–441.
28. Santiago M.L., Rodenburg C.M., Kamenya S. et al. // Science. – 2002. – Vol.295. – P.465.
29. Gagneux P., Willis C., Gerloff U. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol.96. – P.5077–5082.
30. Prince A.M., Brotman B., Lee D.H. et al. // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2002. – Vol.18. – P.657–660.
31. Sharp P.M., Bailes E., Chaudhuri R.R. et al. // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 2001. – Vol.356. – P.867–876.
32. Ayouba A., Souquiere S., Njinku B. et al. // AIDS. – 2000. – Vol.14. – P.2623–2625.
33. Allan J.S., Short M., Taylor M.E. et al. // J. Virol. – 1991. – Vol.65. – P.2816–2828.
34. Soares M.A., Robertson D.L., Hui H. et al. // Virology. – 1997. – Vol.228. – P.394–399.
35. Fomsgaard A., Hirsch V.M., Allan J.S., Johnson P.R. // J. Med. Primatol. – 1997. – Vol.26. – P.120–128.
36. Jin M.J., Hui H., Robertson D.L. et al. // Embo J. – 1994. – Vol.13. – P.2935–2947.
37. Bibollet-Ruche F., Brengues C., Galat-Luong A. et al. // J. Virol. – 1997. – Vol.71. – P.307–313.
38. Hirsch V.M., Dapolito G.A., Goldstein S. et al. // J. Virol. – 1993. – Vol.67. – P.1517–1528.
39. Beer B.E., Bailes E., Goeken R. et al. // J. Virol. – 1999. – Vol.73. – P.7734–7744.
40. Hirsch V.M., Campbell B.J., Bailes E. et al. // J. Virol. – 1999. – Vol.73. – P.1036–1045.
41. Tsujimoto H., Hasegawa A., Maki N. et al. // Nature. – 1989. – Vol.341. – P.539–541.
42. Souquiere S., Bibollet-Ruche F., Robertson D.L. et al. // J. Virol. – 2001. – Vol.75. – P.7086–7096.
43. Courgnaud V., Pourrut X., Bibollet-Ruche F. et al. // J. Virol. – 2001. – Vol.75. – P.857–866.
44. Peeters M., Courgnaud V., Abela B. et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – Vol.8. – P.451–457.

Поступила 21.05.2014 г.