

А. В. Васильев, К. Р. Ахмеров, Г. Г. Саламов, Е. В. Казеннова, М. Р. Бобкова

Анализ полиморфизма области генома ВИЧ-1, кодирующей белок слияния

ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития России, Москва

Исследована распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к ингибитору слияния энфувиртиду на территории России и стран СНГ среди пациентов, не получавших энфувиртидов в процессе лечения. Мутации лекарственной устойчивости к энфувиртиду выявлены не были. Отмечена высокая частота встречаемости (35%) мутаций природного полиморфизма, ассоциированных с повышенной чувствительностью к энфувиртиду. Также с высокой частотой (27,5%) встречались вспомогательные мутации устойчивости N126K и E137K на участке HR2. Данные мутации могут способствовать развитию резистентности ВИЧ-1 к энфувиртиду и повышению жизнеспособности вируса в случае появления мутаций резистентности на участке HR1. Также проведено сравнение полученных результатов с данными аналогичных зарубежных исследований.

Ключевые слова: *вирус иммунодефицита человека, мутации лекарственной устойчивости, вспомогательные мутации, энфувиртиды, ингибитор слияния, природный полиморфизм, белок gp41*

Analysis of the Polymorphism of the Genome Region of HIV-1 Encoding the Fusion Protein

A. V. Vasil'ev, K. R. Akhmerov, G. G. Salamov, E. V. Kazennova, and M. R. Bobkova

Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia

The prevalence of the mutations associated with HIV fusion inhibitor enfuvirtide resistance in Russia and CIS countries was studied. Enfuvirtide resistance mutations were not observed among studied viruses in Russia and CIS countries so far. It was found that high rate (35%) of natural polymorphism mutations were associated with enfuvirtide hypersusceptibility. It was also found that high frequency of accessory mutations N126K and E137K were observed in the HR2 region (27.5%). The accessory mutations in HR2 can contribute to increased resistance and improve viral fitness. Our data were compared with those obtained in similar previous studies.

Key words: *human immunodeficiency virus, drug resistance mutations, accessory mutations, enfuvirtide, fusion inhibitor, natural polymorphism, gp41 protein*

Жизненный цикл ВИЧ-1 является сложным много-стадийным процессом, и первая из важнейших его стадий – проникновение вируса в клетку хозяина.

Основными участниками процесса проникновения вируса в клетку являются поверхностные гликопротеины (env) ВИЧ-1 gp120 и gp41, а также молекулы хозяйской клетки, расположенные на поверхности клеточной мембраны, – рецептор CD4 и корецепторы CCR5 или CXCR4. Эти рецепторы имеют определенное сродство к разным клеткам: CCR5 чаще обнаруживаются на поверхности макрофагов, а CXCR4 – на мембране Т-хелперов, хотя иногда можно встретить Т-клетки, имеющие оба рецептора.

Гликопротеины имеют вид “гвоздика”, где “ножка” представляет собой gp41, а “шляпка” – gp120. Молекула gp41 “заякорена” в мембране вирусной частицы с помощью трансмембранного домена. Поверхностные гликопротеины собраны в тримеры, включающие 3 молекулы gp41 и 3 молекулы gp120. Процесс проникновения состоит из трех основных этапов (рис. 1).

На первом этапе происходит взаимодействие гликопротеина gp120 ВИЧ-1 с рецептором CD4 (потенци-

альная мишень ингибиторов присоединения).

На втором этапе происходит связывание gp120 с корецептором CCR5 или CXCR4 (мишени блокаторов корецепторов), после чего конформационные изменения приводят к отделению (диссоциации) gp120 от gp41, и фузионный пептид проникает в мембрану CD4-клетки.

В третьей, финальной стадии происходят конформационные изменения в структуре молекулы гликопротеина gp41 (мишень ингибиторов слияния), в результате которых он сокращается, вирусная и клеточная мембраны сливаются, а содержимое вирусной частицы попадает в клетку [9].

Очевидно, каждый из описанных этапов может служить мишенью ингибирующего воздействия. В соответствии с этими этапами существующие на сегодняшний день 3 группы антиретровирусных препаратов, объединяемых в группу ингибиторов проникновения, подразделяются на ингибиторы присоединения (пока находящиеся в стадии разработки), блокаторы корецепторов и ингибиторы слияния. В данной статье будет рассмотрен представитель по-

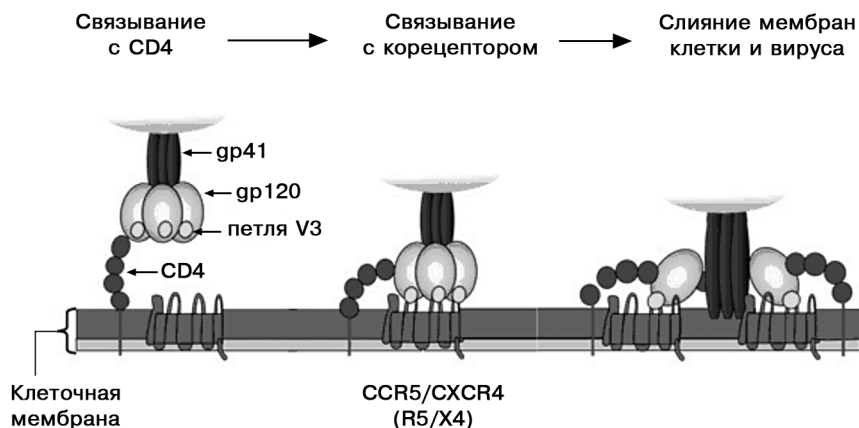


Рис. 1. Механизм взаимодействия поверхностных гликопротеинов env ВИЧ-1 с рецепторами клеточной мембраны.

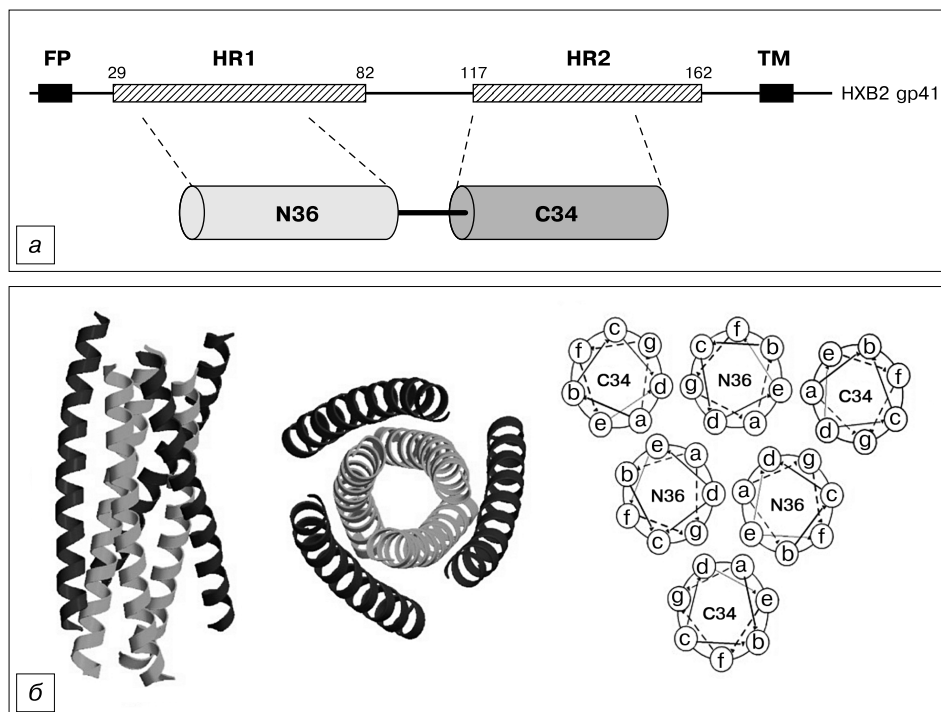


Рис. 2. Строение гликопротеина gp41 ВИЧ-1.

а – схема строения гликопротеина gp41 ВИЧ-1; б – скручивание областей N36 и C34 в спираль и образование трехмерной структуры в виде "вязанки дров".

следней группы лекарственных препаратов – Фузеон, объектом воздействия которого является процесс слияния, базирующийся на функции белка gp41.

Трансмембранный белок gp41 (рис. 2) включает гидрофобный фузионный пептид (FP, от английского fusion – слияние) на N-конце, “закоривающий” gp41 в липидном бислое клетки хозяина, 2 гидрофобные α -спирали – HR1 и HR2 (hapted region 1 и 2) и гидрофобный трансмембранный домен (TM), который удерживает всю конструкцию env в липидном бислое вирусной мембраны [10].

Вначале спирализованные области HR1 и HR2 “закручиваются” в спирали (сверхскручивание); образовавшиеся 6 “суперспиралей” (3 пары областей HR1 и HR2) образуют структуру, напоминающую “вязанку дров” (см. рис. 2). Образование такой структуры приводит к сильному укорочению молекулы белка gp41, что в свою очередь ведет к сближению и завершаю-

щему слиянию вирусной и клеточной мембран [9].

Ингибитор слияния энфувиртид (Фузеон) – синтетический пептид, имеющий массу 4492 и состоящий из 36 аминокислот, имитирует С-концевой участок HR2 гликопротеина gp41 и конкурентно связывается с HR1, при этом блокируется взаимодействие между HR1 и HR2, в результате чего конформационные изменения gp41, необходимые для слияния мембран вируса и клеток, не происходят.

Препарат хорошо зарекомендовал себя в качестве средства для лечения пациентов в поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда другие возможности в основном исчерпаны. Тем не менее феномен резистентности не обошел и энфувиртид: показано, что эффективность лечения Фузеоном может снизить точечная мутация генома ВИЧ-1 с заменой всего одной аминокислоты в участке HR1 [2].

Мутации резистентности к энфувиртиду появляются относительно быстро, но, как это характерно для мутаций лекарственной устойчивости, оказывают и обратное действие, снижая фитнес ВИЧ [3]. Утрата эффективности препарата в основном связана с появлением мутаций в участке связывания энфувиртида (участок гептадных повторов 1 (HR1) гена, кодирующего gp41). Мутации, ассоциированные с устойчивостью, возникают в кодонах 36–45 участка гена, кодирующего HR1, в том числе: G36D/E/S/V, I37V, V38A/M/E/G, Q39R/H, Q40H/K/P/R/T, N42T/D/S/H/Q, N43D/K/S/Q, L44M и

L45M/L [1–4, 6–10]. Часть этих данных была получена на культурах клеток, другие были выявлены в ходе клинических исследований. Эти мутации уменьшают эффективность процесса слияния, тем самым снижая жизнеспособность вируса.

Наиболее важную роль в развитии устойчивости ВИЧ-1 к энфувиртиду относят на счет мутаций в положении 36–38, т. е. в составе мотива из трех аминокислот (GIV). Аминокислотные замены Q39H и N42S, представляющие собой проявление природного полиморфизма генома ВИЧ-1, не оказывают существенное влияние на резистентность ВИЧ-1 к энфувиртиду. Мутации в данных позициях, напротив, связаны с природной гиперчувствительностью вируса к энфувиртиду, проявляющейся снижением эффективной дозы препарата и коэффициентом резистентности [4, 7, 8].

Коэффициент резистентности (так называют отношение IC_{50} (концентрации препарата, которая по-

Изменение коэффициента резистентности ВИЧ-1 к энфувириду при различных аминокислотных заменах на участке HR1 gp41 (по данным литературы)

Аминокислотные замены	Коэффициент резистентности
G36D/N42T	> 1000
G36V/N42D	> 1000
V38E	> 1000
V38E/N42S	513
V38A/L44M	283
V38A/N42D	140
G36D/I37V	82
G36E	39,3
V38M	26
Q40H	10–28,4
I37V/N43S	11
N43S	5,6–6
N42T	3,8–4
I37V	3,2
L44M	1,8–2
N42S	0,5–1
Q39R	0,4
Q39H	0,13–0,2

давляет репликацию вируса на 50%) исследуемого штамма к IC_{50} контрольного штамма (вируса дикого типа)), который может составлять от ≤ 10 до нескольких сотен, зависит от положения заменяемой аминокислоты (точнее, от номера кодона в участке гептадных повторов 1) и от того, какая аминокислота заменила «дикую» в указанном положении. Снижение чувствительности больше при сочетанных двойных мутациях, чем при одиночных. При наличии двойных мутаций G36S+L44M, N42T+N43K, N42T+N43S или Q40H+L45M в участке HR1 IC_{50} превышает 250. Данные по изменению IC_{50} при различных аминокислотных заменах на участке HR1 gp41 представлены в табл. 1 [7].

В нескольких исследованиях были также выявлены вспомогательные мутации в участке гена, кодирующего HR2 (а именно N126K, E137K и S138A), способные повышать фитнес вируса, имеющего мутации устойчивости на участке HR1 [8]. Так, у изолятов вируса с единичной мутацией G36D на участке HR1 IC_{50} составлял от 4 до 450, при этом у изолятов с IC_{50} 450 выявлялась также гетерозиготная замена в кодоне 126 участка гена, кодирующего HR2 (N/K) [3].

В ограниченном исследовании [11] у 6 из 17 пациентов с вирусологической неэффективностью лечения энфувиридом дополнительно появлялась мутация S138A в участке гена, кодирующем участок HR2 гликопротеина gp41, которая в большинстве случаев сочеталась с мутацией в кодоне 43 участка гена, кодирующего участок HR1 гликопротеина gp41, а также с различными полиморфизмами участка гена, кодирующего участок HR2.

Репликативная способность вируса при наличии мутаций в участке гена, кодирующего HR1, как правило, существенно снижается по сравнению с вирусом дикого типа. По убыванию репликативной способности вирус дикого типа и мутантные штаммы можно расположить в следующем порядке: вирус дикого типа > N42T > V38A > N42T, N43K \approx N42T, N43S > V38A, N42D \approx V38A, N42T. Как правило, наблюдается обратная корреляция между репликативной способностью вируса и его резистентностью к энфувириду [3, 8].

Следует отметить, что подавляющее большинство (более 90%) зарегистрированных к настоящему моменту случаев ВИЧ-инфекции на территории СНГ вызвано одним и тем же вариантом подтипа А вируса (IDU-A). Этот вариант, получивший широкое распространение среди наркоманов России и их гетеросексуальных партнеров, доминирует в нашей стране и заметно отличается от всех остальных распространенных в мире вариантов ВИЧ-1. В связи с уникальностью данного варианта действие и эффективность антиретровирусных препаратов в отношении него могут иметь особенности. Сведения о мутациях резистентности к энфувириду у российского варианта IDU-A в литературе полностью отсутствуют.

Цель настоящей работы заключалась в исследовании распространенности первичных мутаций резистентности к энфувириду (на участке HR1 белка gp41) и вспомогательных мутаций на участке HR2 среди вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в России и на территории стран СНГ. Было также проведено сравнение полученных данных с результатами аналогичных исследований, выполненных в странах дальнего зарубежья.

Материалы и методы

В работе были проанализированы 40 последовательностей генома ВИЧ-1, полученные в России (29), Казахстане (7) и Киргизии (4), независимо от стадии инфекции. Хромосомная ДНК, включающая провирус ВИЧ-1, была взята из коллекции лаборатории вирусов лейкозов ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского. Образцы хранили при -20°C .

Среди пациентов были как получавшие специфическую антиретровирусную терапию, так и «наивные». В работе использовали следующие праймеры для постановки двух раундов ПЦР (по данным литературы) [9].

Для первого раунда:

L3'env: GGTGGTAGCTGAAGAGGCACAGG;

L5'gp41: TTCAGACCTGGAGGAGGAGATA.

Для второго раунда:

L3'HR2: GGTGAGTATCCCTGCCTAAGTCT;

L5'HR1: AGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAA.

Кроме того, были подобраны праймеры, адаптированные к варианту ВИЧ-1 IDU-A подтипа А, распространенного на территории России и стран СНГ.

Для первого раунда:

L3'env(A): GGTGGTAGCTGAAGAGACACAGG;

L5'gp41(A): TTCAGACCTATAGGAGGAAATA.

Для второго раунда:

L3'HR2(A): GGTGAGTATCCCTGCCTGGCTCT;

L5'HR1(A): AGAAGAGTGGTGGAGAGAGAAAA.

В результате ПЦР получали фрагменты генома ВИЧ-1 с координатами 7754–8342 (относительно штамма HXB2, регистрационный номер в GenBank K03455). Полученные фрагменты подвергали секвенированию, анализ проводили, как описано в работе [5]. Филогенетический анализ последовательностей и генотипирование ВИЧ-1 осуществляли с помощью компьютерной программы MEGA 4.

Результаты и обсуждение

В работе были получены 40 последовательностей участка HR1 гена *gp41* вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории России и стран СНГ. Среди исследуемых образцов 12 относились к подтипу A1, 8 – к подтипу B, 6 – к подтипу G, 8 – к рекомбинанту A/B (ген *env* – от подтипа B) и 6 образцов – к рекомбинанту A/G (ген *env* – от подтипа A). Подтип в каждом из образцов определяли по генам *env*, *gag* и *pol* в ранее проведенных исследованиях.

Анализ первичной структуры данной области генома показал наличие следующих мутаций в позициях, потенциально ассоциированных с устойчивостью вируса к энфувиртиду на участке HR1 *gp41*: Q39H (в 2 образцах из 40, 5%), N42S (в 12 образцах из 40, 30%), N42G (в 1 образце из 40, 2,5%) (табл. 2).

Были также выявлены вспомогательные мутации на участке HR2, в частности мутация N126K в 1 образце (частота встречаемости 2,5%), мутация E137K в 10 образцах (частота встречаемости 25%). Из литературы известно, что мутации Q39H и N42S не являются мутациями лекарственной устойчивости к энфувиртиду, а представляют собой проявление природного полиморфизма вируса, ассоциированного с повышенной чувствительностью вируса к энфувиртиду [4, 8]. Замена N42S присутствовала во всех образцах из России, отнесенных по результатам генотипирования различных областей генома к подтипу A1.

Кроме того, на исследованном участке генома обнаружена замена, не описанная в литературе как мутация устойчивости, – N42G. Поскольку эта замена локализована в той же позиции, которая в случае мутаций N42T/D/H/Q ассоциирована с резистентностью, она заслуживает внимания как потенциально способная влиять на устойчивость вируса.

Выявленные вспомогательные мутации N126K и E137K на участке HR2 могут способствовать развитию резистентности ВИЧ-1 к энфувиртиду и повышению фитнеса в случае появления мутаций резистентности на участке HR1. Особенно высока частота встречаемости мутации E137K (25%), которая, по всей вероятности, является характерным природным полиморфизмом данных вариантов вируса. Частота встречаемости мутации N126K составляет 2,5% среди всех образцов и 8,3% среди образцов подтипа A1.

Интерес представляло сравнение полученных нами результатов по распространенности мутаций, ассоциированных с устойчивостью к энфувиртиду, среди «наивных» пациентов с аналогичными данными, по-

лученными зарубежными исследователями. Так, в исследовании, проведенном в США [8], были изучены 175 образцов от «наивных» пациентов. Все образцы принадлежали подтипу B. Как и в нашем исследовании, мажорные мутации (с более чем 10-кратным уменьшением чувствительности к энфувиртиду) выявлены не были. Были обнаружены 6 (3,4%) образцов с минорными мутациями устойчивости к энфувиртиду на участке HR1 (V38G, N43K, L44M, L45M). Мутация V38G была найдена в 2 образцах (частота встречаемости 1,1%), мутация L44M – в 3 образцах (частота встречаемости 1,7%), и еще в 1 образце были обнаружены 2 мутации одновременно – N43K и L45M.

Как и в настоящем исследовании, указанными авторами была выявлена высокая частота встречаемости мутации N42S (16%, наблюдалась у 28 пациентов), ассоциированной с повышенной чувствительностью вируса к энфувиртиду, при этом у 2 пациентов данная мутация сочеталась с мутацией устойчивости L44M, а один из них имел также вспомогательную мутацию E137K на участке HR2. Вспомогательная мутация E137K была выявлена в 27 (15,4%) образцах, мутация S138A – в 15 (8,6%), и мутация N126K не была выявлена. Как можно видеть, по набору вспомогательных мутаций образцы из США отличаются от образцов из СНГ. В отличие от образцов из США среди образцов из СНГ мутация S138A выявлена не была, зато была обнаружена мутация N126K (с частотой 2,5%), не выявленная среди образцов из США. Частота встречаемости мутации E137K среди образцов из США примерно в 1,5 раза выше, чем среди наших образцов.

В рамках той же работы [8] 5 из 6 образцов, имеющих мутации устойчивости на участке HR1, были исследованы на чувствительность к энфувиртиду фено-типическим методом. Из проанализированных образцов только один имел сниженную чувствительность к этому препарату (образец с набором мутаций N42S + L44M + E137K), для него увеличение IC_{50} составило 24. Остальные образцы оказались вполне чувствительными к энфувиртиду.

Таким образом, можно сделать вывод, что среди «наивных» к энфувиртиду пациентов с подтипом B ВИЧ-1 на территории США мутации устойчивости встречаются чаще, чем среди исследованных нами пациентов на территории СНГ, хотя частота встречаемости данных мутаций низка.

В Италии проводилось исследование мутаций, ассоциированных с успешностью лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих энфувиртид [4]. В рамках данной работы была изучена распространенность мутаций, ассоциированных с устойчивостью к энфувиртиду, среди 55 «наивных» пациентов. Все образцы принадлежали к подтипу B. Как и в нашем случае, исследователями были выявлены мутации на участке HR1, связанные с гиперчувствительностью к энфувиртиду [4, 7]: Q39H (в 2 образцах, 3,6%) и N42S (в 9 образцах, 16,4%).

Помимо данных мутаций полиморфизма, в этом исследовании в 1 (1,8%) образце была обнаружена мутация устойчивости N42D. Данных об изменении IC_{50} для одиночной мутации N42D нет, однако известно, что сочетание мутаций G36V + N42D повышает IC_{50} до более 1000, а сочетание мутаций V38A + N42D – до 140 [7].

Таблица 2

Результаты анализа наличия мутаций резистентности к энфувиртиду в образцах, исследованных в данной работе

Область <i>gp41</i>	Выявленная мутация	Частота встречаемости среди всех образцов		Частота встречаемости среди образцов, принадлежащих к варианту IDU-A	
		абс.	%	абс.	%
HR1	Q39H	2	5	0	0
	N42S	12	30	12	100
	N42G	1	2,5	0	0
HR2	N126K	1	2,5	1	8,3
	E137K	10	25	3	25

В итальянском исследовании, как и в нашем, была выявлена высокая частота встречаемости вспомогательной мутации E137K на участке HR2 (30 образцов, 54,5%), однако вспомогательная мутация N126K не была выявлена. Как видно из представленных данных, распространение мутаций, ассоциированных с устойчивостью ВИЧ-1 к энфувиртиду, в Италии имеет сходство с данными на территории СНГ, но имеются и отличия (присутствие мутации N42D и отсутствие мутации N126K).

Исследование распространенности мутаций устойчивости к энфувиртиду среди «наивных» пациентов проводилось также в Пакистане [9] на примере 100 образцов. Мутации, ассоциированные с устойчивостью к энфувиртиду в кодонах 36–45 участка HR1, в данном исследовании выявлены не были, однако отмечена очень высокая частота встречаемости вспомогательной мутации S138A на участке HR2 (88 образцов, 88%), что, очевидно, является характерным полиморфизмом вируса из данного региона. В то же время в отличие от вариантов вируса из СНГ мутации E137K и N126K на участке HR2 отсутствуют, так же как и мутации полиморфизма Q39H и N42S.

Выводы. 1. Собственно мутации лекарственной устойчивости к энфувиртиду в проведенном нами исследовании среди образцов из России и стран СНГ выявлены не были.

2. В позициях, ассоциированных с мутациями устойчивости, с высокой частотой (35%) были обнаружены мутации природного полиморфизма, ассоциированные с повышенной чувствительностью к энфувиртиду и не являющиеся мутациями лекарственной устойчивости.

3. С высокой частотой (27,5%) выявлены вспомогательные мутации N126K и E137K на участке HR2, также являющиеся природным полиморфизмом вируса. Данные мутации могут способствовать развитию резистентности ВИЧ-1 к энфувиртиду и повышению

фитнеса в случае появления мутаций резистентности на участке HR1.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Седьмой рамочной программы Европейского Союза по проекту «Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network (CHAIN)» N 223131.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бартлетт Дж., Галант Дж., Фам П.* Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009–2010. – М.: Р. Валент, 2010.
2. Фузеон: монография по препарату. Базель: Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., 2003.
3. *Хоффманн К., Рокитро Ю. К.* Лечение ВИЧ-инфекции 2009. – М.: Р. Валент, 2010.
4. *Aquaro S., D'Arrigo R., Svicher V.* et al. Specific mutations in HIV-1 gp41 are associated with immunological success in HIV-1-infected patients receiving enfuvirtide treatment // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. – Vol. 58, N 4. – P. 714–722.
5. *Bobkov A., Garaev M. M., Rzhainova A.* et al. Molecular epidemiology of HIV-1 in the former Soviet Union: analysis of env V3 sequences and their correlation with epidemiologic data // *AIDS.* – 1994. – Vol. 8, N 5. – P. 619–624.
6. *Cecilia C., Garcia E., Marfil S.* et al. Genotypic evolution of T-20 resistance-associated mutations in heavily treated HIV infected patients on long-term treatment with T-20 // 3rd European HIV Drug Resistance Workshop. – Athens, 2005. – P. 7.
7. *Guide to Management of HIV Drug Resistance, Antiretrovirals Pharmacokinetics and Viral Hepatitis in HIV Infected Subjects.* – 9-th Ed. – Barcelona: Fundacio de Lluita contra la SIDA, 2009.
8. *Hudelson S. E., Marlowe N., Huang W.* et al. Analysis of HIV type 1 gp41 and enfuvirtide susceptibility among men in the United States who were HIV infected prior to availability of HIV entry inhibitors // *AIDS Res. Hum. Retrovirus.* – 2009. – Vol. 25, N 7. – P. 701–705.
9. *Qadir M. I., Malik S. A.* Genetic variation in the HR region of the env gene of HIV: a perspective for resistance to HIV fusion Inhibitors // *AIDS Res. Hum. Retrovirus.* – 2010. – Vol. 26, N 11. – P. 1–7.
10. *Qadir M. I., Malik S. A.* HIV fusion inhibitors // *Rev. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 20. – P. 23–33.
11. *Xu L., Pozniak A., Wildfire A.* et al. Emergence and evolution of enfuvirtide resistance following long-term therapy involves heptad repeat 2 mutations within gp41 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, N 3. – P. 1113–1119.

Поступила 23.01.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 578.833.26:578.5

*Т. В. Демина¹, Ю. П. Джиев², И. В. Козлова^{1,2}, М. М. Верхозина³, С. Е. Ткачев⁴, Е. К. Дорощенко²,
О. В. Лисак², А. И. Парамонов², В. И. Злобин¹*

Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования

¹Иркутский государственный медицинский университет; ²Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, Иркутск; ³ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области;

⁴Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

На основе сравнения полногеномных структур 32 штаммов и фрагментов гена *E* (160 нуклеотидных оснований, н. о.) 643 штаммов и изолятов РНК вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) подтверждено ранее высказанное нами предположение (Злобин В. И. и др., 2001) о существовании наряду с 3 основными генотипами генотипов 4 (штамм 178-79) и 5 (штамм 886-84). Установлена «мозаичность» в структуре полипротеинов обоих штаммов. Она проявляется в частности в последовательностях 14 позиций (С-3, E-206, NS1-54, NS1-285, NS2A-100, NS2A-127, NS2A-174, NS2A-175, NS2A-225, NS3-376, NS4B-28, NS4B-96, NS5-18, NS5-671), содержащих строго консервативные для каждого из 3 основных генотипов аминокислоты, и согласуется с равномерным характером распределения нуклеотидных замен, специфичных для генотипов 1, 2 и 3. Рассмотрен возможный сценарий происхождения генотипов 4 и 5 ВКЭ.

Ключевые слова: генотипы ВКЭ, нуклеотидные и аминокислотные последовательности, молекулярная гибридизация, рекомбинация

Контактная информация:

Демина Татьяна Васильевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.; e-mail: demina2006@mail.ru