

ЭНДОГЕННЫЕ РЕТРОВИРУСЫ: СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ В ГЕНОМЕ ЧЕЛОВЕКА

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург

В 1990 г. была посмертно опубликована уникальная монография академика АМН СССР В.М. Жданова «Эволюция вирусов». Фактически, монография представляет собой уникальную попытку анализа и систематизации представителей царства Вирусов (*Virae*) в соответствии с их происхождением и эволюцией. Конец 1980-х гг. стал переломным в развитии вирусологии и предшествовал старту программы «Геном человека». До понимания роли эндогенных ретровирусов в геноме животных и человека оставалось не так и много времени. Но В.М. Жданов успел внести существенный вклад и в этот раздел фундаментальной вирусологии. Поэтому данная статья, посвящённая памяти В.М. Жданова, является попыткой связать во времени удивительную атмосферу 1970–1980 гг. в отечественной молекулярной биологии и вирусологии с уникальными открытиями в области изучения судьбы, эволюции и внутригеномной функционализации вирусных геномов и их элементов в геноме животных и человека. Активное развитие исследований по эндогенным ретровирусам (ЭРВ) относится к 1960–1970 гг. В эти годы были идентифицированы три типа ЭРВ: вирус лейкоза птиц, вирус лейкемии мышей и вирус молочной железы мышей. ЭРВ приматов и человека представлены полноценными копиями интегрированных вирусных геномов, псевдогенами и мобильными генетическими элементами различных семейств: LTR/ERV, LINE, SINE/Alu, SINE/MIR, LTR/ERV. Транскрипты последовательностей ЭРВ идентифицированы в микроРНК и некодирующих РНК транскриптома. Понимание функций эндогенных ретровирусов позволило до определенной степени объяснить главный парадокс генома человека: несоответствие между объёмом информации в геноме и многократном превышении объёма генетической информации в транскриптоме. Мобильные генетические элементы вирусного происхождения оказались вовлеченными в активное «редактирование» (ремоделирование) так называемой некодирующей части транскриптома. Отечественные исследования в этой области намного опередили время. Однако, в тот период молекулярная вирусология и исследования генома эукариот ещё не привели к объединению представлений о происхождении вирусов и их роли в эволюции и строении генома человека.

Ключевые слова: *эндогенный ретровирус, Retroviridae, провирус, геном, транскриптом, мобильный генетический элемент, ретропозон, синцитин.*

ENDOGENOUS RETROVIRUSES: STRUCTURE AND FUNCTION IN THE HUMAN GENOME

FSBI «Influenza Research Institute», Russian Ministry of Public Health, Sent-Petersburg

In 1990 there was posthumously published monograph “Evolution of viruses” written by famous academician AMS USSR V.M. Zhdanov. In fact, the monograph was an unique attempt to analyze and systematize the representatives of the kingdom of Viruses (*Virae*) according to their origin and evolution. The end of 1980s was a turning point in the development of virology and preceded the start of the program “Human Genome”. For understanding a role of endogenous retroviruses in a genome of animals and humans remained not a lot of time. But V.M. Zhdanov had made a significant contribution even in this section fundamental virology. So, this article dedicated to the memory V.M. Zhdanov is an attempt to tie the amazing atmosphere of national molecular biology and virology in 1970–1980s with unique discoveries in the field of fate and evolution of intragenome functionalization of viral genomes and their elements of animals and humans. Active development of researches of endogenous retroviruses (ERV) refers to 1960–1970. In that years three ERV types had been identified: avian leukemia virus, murine leukemia virus, and the mouse mammary tumor virus. ERV of primates and humans are represented by a complete integrated copies of viral genomes, pseudogenes and mobile genetic elements of different families: LTR/ERV, LINE, SINE/Alu, SINE/MIR, LTR/ERV. Transcripts of ERV sequences were identified as a miRNAs and non-coding RNAs in total genome transcriptome. Understanding the functions of endogenous retroviruses allowed to explain the central paradox of the human genome: the discrepancy between the information in the genome and the volume of genetic information in the transcriptome. Mobile genetic elements of viral origin have been actively involved in “editing” (remodeling) of the so-called non-coding transcriptome. National studies in this area were far ahead of the time. However, during that period of molecular virology and eukaryotic genome researches have not yet led to the unification of ideas about the origin of viruses and their role in the evolution and structure of the human genome. It is therefore valuable contribution of such scientists as V.M. Zhdanov in the development of this unique field.

Key words: *endogenous retrovirus, Retroviridae, provirus, genome, transcriptome, mobile genetic element, retroposon, syncytin.*

В 1990 г. была посмертно опубликована уникальная монография академика АМН СССР В.М. Жданова [1]. Фактически, монография представляет собой уникальную попытку анализа и систематизации представителей царства Вирусов (*Virae*) в соответствии с их происхождением и эволюцией. Конец 1980-х годов стал переломным в развитии вирусологии и предшествовал старту в 1990 г. программы «Геном человека» [2]. До понимания роли эндогенных ретровирусов (ЭРВ) в геноме животных и человека оставалось не так уж и много времени. В.М. Жданов успел внести существенный вклад и в этот раздел фундаментальной вирусологии [1–3]. Поэтому данная статья, посвящённая памяти В.М. Жданова, является попыткой связать во времени удивительную атмосферу 1970–1980 гг. в отечественной молекулярной биологии и вирусологии с уникальными открытиями в области изучения судьбы, эволюции и внутригеномной функционализации вирусных геномов и их элементов в геноме животных и человека [4].

Активное развитие исследований по ЭРВ относится к 1960–1970 гг.. В эти годы были идентифицированы три типа ЭРВ: вирус лейкоза птиц, вирус лейкоза мышей и вирус молочной железы мышей [3–5]. ЭРВ приматов и человека представлены полноценными копиями интегрированных вирусных геномов [6, 7], псевдогенами и мобильными генетическими элементами различных семейств: LTR/ERV, LINE, SINE/Alu, SINE/MIR, LTR/ERV [7–14]. Транскрипты последовательностей ЭРВ идентифицированы в микроРНК и некодирующих РНК транскриптома и, в частности, – в vlincRNA (very long intergenic non-coding RNA (протяжённая интергенная некодирующая РНК) [7–14]. Понимание функций ЭРВ позволило до определенной степени объяснить главный парадокс генома человека: несоответствие между объемом информации в геноме и многократном превышении объема генетической информации в транскриптом. Мобильные генетические элементы вирусного происхождения оказались вовлеченными в активное «редактирование» так называемой некодирующей части транскриптома [8–10, 14, 15].

Исследования генома человека показали, что инфицирование и эндогенизация геномов ЭРВ и других мобильных генетических элементов ретровирусного происхождения, сыграли критическую роль в эволюции человека [4–7]. С точки зрения современной молекулярной вирусологии, данная проблема имеет непосредственное отношение к роли вирусов в контроле физиологических процессов и в развитии основных заболеваний человека. С экспрессией ЭРВ связывается развитие онкологических заболеваний, аутоиммунных процессов, патологии беременности и даже таких психических заболеваний, как шизофрения [6, 7, 14]. Поэтому прогресс в этой области непосредственно связан с предстоящей революцией в понимании основ патологии человека и создании новых подходов к терапии наиболее значимых для общества заболеваний.

Эндогенные ретровирусы.

Необходимо отметить, что в 1970-ые гг. между АМН СССР и профильными научными учреждениями США работала постоянная Комиссия по сотрудничеству в области вирусологии. В работе этой Комиссии принимали участие ведущие специалисты США и СССР. Совещания Комиссии проходили в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского. В составе Комиссии были крупнейшие американские вирусологи, и среди них преобладали специалисты в области исследования ретровирусов (РВ). В.М. Жданов был руководителем Комиссии с советской стороны. Комиссия была независимой от ВОЗ и работала самостоятельно. Это был очень влиятельный межгосударственный орган, ориентированный, главным образом, на научные исследования и развитие представлений в области потенциальной опасности вирусов для человечества. Аналогов такого международного взаимодействия в настоящее время нет. Исследования ЭРВ человека и приматов относятся к концу 1960-х – началу 1970-х гг.. В СССР исследования ЭРВ проводились под руководством академиков АМН СССР В.М. Жданова и Б.А. Лапина. Значительный вклад в эти исследования внесли известные вирусологи проф. А.Ф. Быковский и проф. А.Д. Альтштейн [1–3].

Позднее в рамках проекта «Геном человека» исследования ЭРВ и ретропозонов были продолжены академиком РАН Е.Д. Свердловым и группой специалистов в МГУ [8, 15]. И только в последние годы стала очевидной значительная роль этих исследований в понимании основ патологии человека: от патологии беременности до причин возникновения и развития злокачественных опухолей и нейродегенеративных заболеваний [4–7].

Открытие ЭРВ и их избирательной экспрессии в плаценте обратило на себя внимание возможностью реализации на этом уровне специфических механизмов иммуносупрессии, свойственных РВ [16, 17]. Однако, каким образом реализуется этот механизм, долгое время оставалось неизвестным.

ЭРВ, по данным исследований структуры генома человека и животных, относились к «паразитическими» генетическим элементам, свойственным большинству видов животных [4–7]. Известно, что от 5 до 20 % генома человека представлено последовательностями ЭРВ [4–7]. Изучение происхождения ЭРВ показало, что функционально важные типы ЭРВ, подвергшиеся длительной эволюции в геноме хозяина (приматов или человека), принадлежат к различным родам РВ. На рис. 1 представлено эволюционное древо РВ [4].

РВ представляют собой сем. *Retroviridae*, геном которых представлен РНК, репликативный цикл которых основан на использовании обратной транскрипции и интеграции вирусной геномной провирусной ДНК в геном клетки-хозяина [4–7].

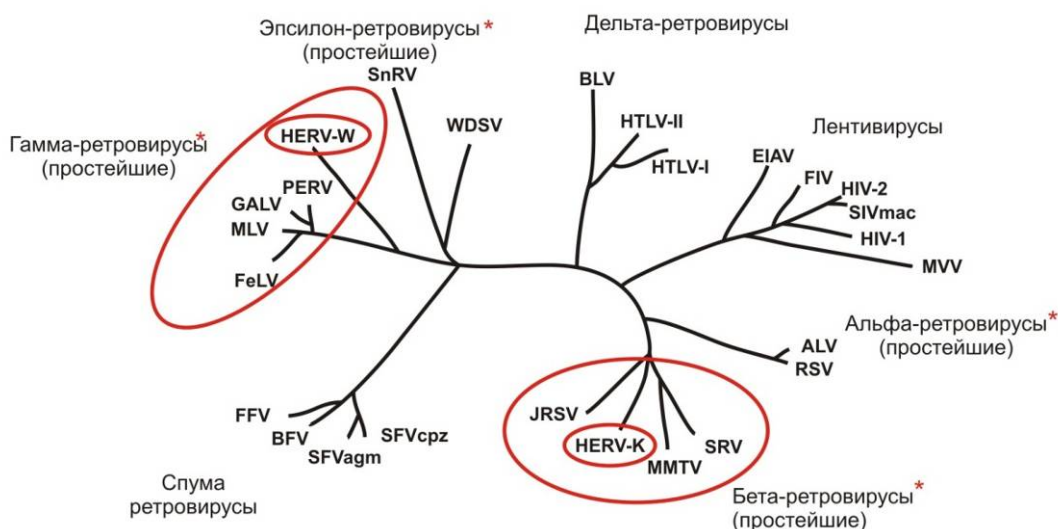


Рисунок 1. Филогенетическое происхождение ретровирусов [4]. Сокращенные названия вирусов даны в соответствии с международной номенклатурой [4].

На рис. 1 красными кружками выделены гамма- и бетаретровирусы, к которым относятся HERV-W (HERV-FRD) и HERV-K, играющие важную функциональную роль в морфогенезе плаценты и онкопатологии человека [4–7].

ЭРВ в геноме представлены разнообразными полидисперсными последовательностями, среди которых идентифицированы полноценные открытые рамки считывания, кодирующие вирусные белки, или их гомологи, и регуляторные элементы, известные, как LTR – long terminal repeats – длинные концевые повторы, мобильные генетические элементы LINE и SINE [5–16].

В отношении функциональной активности ЭРВ в плаценте представляют интерес два рода РВ – гамма и бета (HERV–W и HERV–FRD) (см. рис. 1) [4, 18].

Роль ЭРВ в репродуктивных функциях животных и человека.

Ниже, в табл. 1, приводятся основные представители ЭРВ и их возможные функции в плаценте. Важнейшими из функций ЭРВ в плаценте относятся к функциям слияния трофобластов и их дифференцировки в условиях индуцированного ЭРВ синцитиообразования. Эти функции эволюционно «закрепились» за ЭРВ человека ERVWE1 (HERV–W) и HERV–FRD [6, 16].

Отдельные элементы ЭРВ относятся к мобильным генетическим элементам – ретротранспозонам, участвующим в регуляции активности генов [4–7, 8, 15], которые в процессе дивергенции разделились на отдельные семейства и подсемейства с чётко дифференцированными функциями [5, 18]. В табл. 2 представлены основные, наиболее

распространённые мобильные генетические элементы (МГБ) и их представительство в геноме человека.

Таблица 1. Эндогенные ретровирусы человека (HERV), играющие роль в репродуктивных функциях и, в частности, в плаценте*.

HERV	Роль в репродукции
ERVWE1 (HERV-W)	Дифференцировка синцитиобластов и слияние клеток с образованием синцития (env = синцитин-1).
HERV-FRD	Образование синцитиобластов путём слияния (трофобластов). Также играют роль в плацентарной защите от отторжения плода материнской иммунной системы (env = синцитину-2). Преимущественно этот белок выполняет иммуносупрессивные функции в синцитиотрофобластах.
ERV-3	Фьюжин и образование синцитиобластов и возможный вклад в развитие функционально активной плаценты. Оценивается как не очень важный компонент генома.
HERV-K	Экспрессируется в синцитиотрофобластов. Возможен вклад в развитие плаценты и иммунную протекцию плода.
HERV-E.PTN	HERV интегрированный в ген, кодирующий ростовой фактор плейотрофин. Инсерция приводит к появлению нового промотора, направляющего экспрессию функциональных HERV-PTN транскриптов, которые транскрибируются и накапливаются в пролиферирующих и инвазивных трофобластов в беременной матке или в злокачественных трофобластах хорионкарциномы (хорионэпителиомы).
LTR10A-HERV-1	Эксклюзивный плацентарный ген, кодирующий NO-синтазу (NOS3).
HERV-H7/F(XA34)	Специфический для трофобластов транскрипт с пониженной экспрессией в плаценте беременных женщин, страдающих гипертензией (преэклампсия), вызванной беременностью.
HERV-Fb1	Специфический для трофобластов транскрипт с пониженной экспрессией в плаценте женщин, страдающих гипертензией (преэклампсия), вызванной беременностью.
HERV-HML6-c14	Специфический для трофобластов транскрипт. В отличие от синцитина, HERV-Fb1 и HERV-H7/F (XA34) этот транскрипт локализуется в ядре и его экспрессия возрастает в плаценте у беременных женщин с гипертензией (преэксальмпсия).
Неизвестный HERV LTR	Специфический для плаценты человека ген семейства Инсулинов-INSL4. В процессе дифференцировки цитотрофобластов в синцитий трофобласты ген INSL4 экспрессируется на высоком уровне под контролем HERV-3LTR.
HERV-E LTR	Вносит вклад в экспрессию гена рецептора эндотелина В – одного из двух рецепторов, опосредующих вазоконстрикторный эффект Эндотелинов.
HERV-E LTR	Альтернативный тканево-специфический транскрипционный регулятор гена человека Opitz (Mid11), кодирующего белок, ассоциированный с микротрубулярным аппаратом цитоскелета.

* экспрессирующиеся в плаценте гены env ЭРВ относятся к синцитинам 1 и 2 и являются гомологами вирусных белков env [5].

Таблица 2. Мобильные генетические элементы, диспергированные в геноме человека [5].

Повторяющиеся мобильные генетические элементы	Представительство в геноме человека	
	число копий	содержание в геноме человека (%)
ДНК- транспозоны	294	3
LTR – ретротранспозоны	443	8
LTR-независимые ретротранспозоны:	2 426	34
LINE – (длинный диспергированный повтор)	868	21
SINE - (короткий диспергированный повтор)	1 558	13

Мобильные диспергированные генетические элементы играют важнейшую роль в регуляции экспрессии генов животных и человека и вовлечены в процессы транскрипционного и посттранскрипционного редактирования путём репрограммирования некодирующего транскрипта [10–14].

Происхождение и эволюция ЭРВ.

Известные РВ условно можно классифицировать на две основные группы:

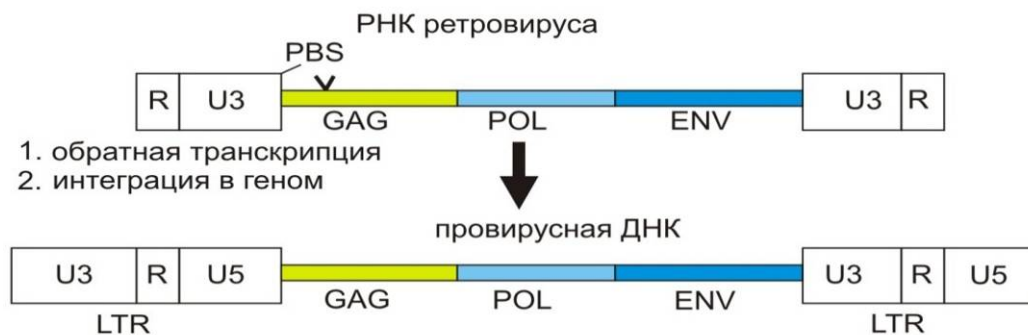
- с простой организацией геномов: альфа-, бета-, гамма- и эпсилонретровирусы;
- со сложной организацией геномов: лентивирусы, дельтавирусы, спумавирусы (см. рис. 1) [6–8, 11].

Следует отметить, что только простейшие из РВ стали «эндогенными в их хозяевах» [5]. К этим вирусам относятся ЭРВ человека. В пределах обширной популяции ЭРВ генома человека произошла эволюция двух представителей этих вирусов, в результате которой гены *env* были кооптированы для выполнения необходимых хозяину его репродуктивных функций. Эти белки получили название синцитины [7].

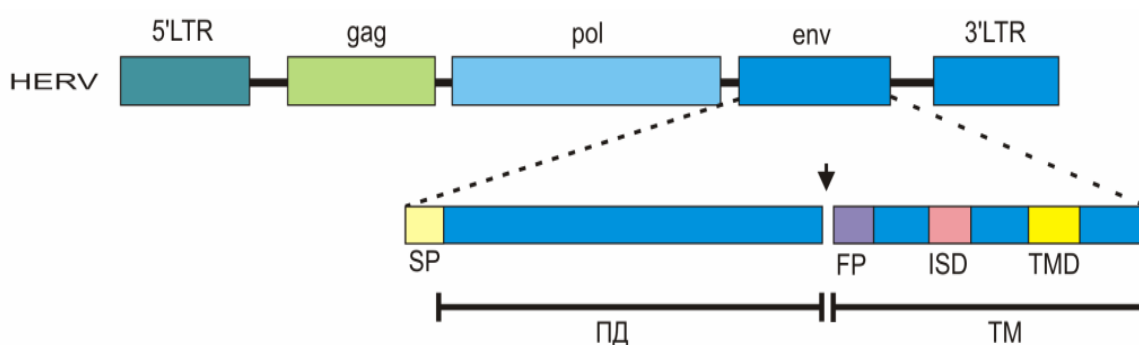
На рис. 2 представлены общие характеристики генома, интегрированной провирусной ДНК, физическая карта белка *env* [4].

Интегрированная в клеточные хромосомы провирусная ДНК ЭРВ фланкирована длинными концевыми обращенными повторами (LTR) и кодирует 4 основных белка: *gag*, *pro*, *pol* и *env*. Некоторые представители ретровирусов кодируют также неструктурные белки (*rev*, *tat*, *nef* и др.), синтез которых осуществляется через сплайсинг транскриптов вирусного генома [5, 6]. Эти ретровирусы относятся к инфекционным вирусам, вызывающим заболевания животных и человека.

A



Б



В

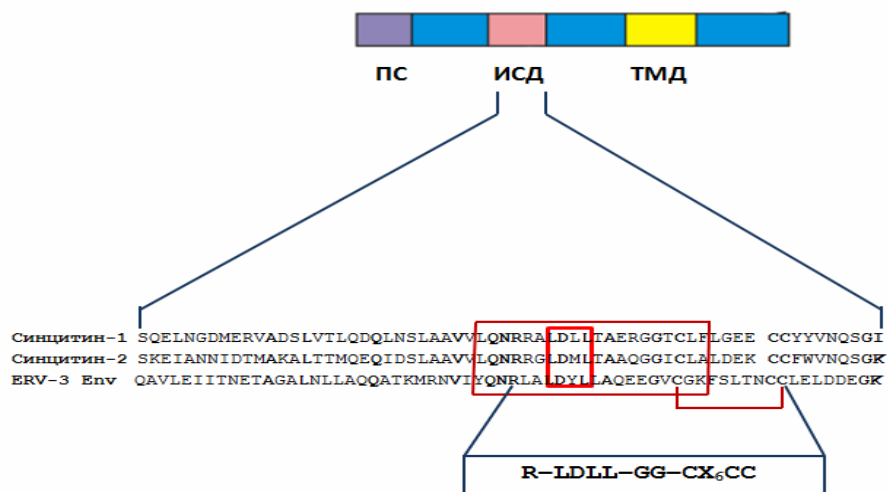


Рисунок 2. Блок иллюстраций строения и свойств ЭРВ (HERV-W), белка env и иммуносупрессивного домена [8].

На рис. 2.А представлена структура и обратная транскрипция полноразмерной геномной РНК ЭРВ, фланкированной с 5'-и 3'- концов последовательностями U5 и U3, соответственно. На концевых участках после этих последовательностей локализованы прямые повторяющиеся участки – прямые повторы – R (repeats). В процессе синтеза ДНК (обратная транскрипция) на

5'-и 3'- концах образуются так называемые LTR – длинные концевые повторы: U3-R-U5. LTR содержат сильные промоторы и энхансеры транскрипции, а также регуляторные последовательности для связывания транскрипционных факторов, включая такие, как рецептор стероидов, факторы процессинга и полиаденилирования. LTR также являются участниками процессов интеграции, катализируемых вирусной интегразой. На стыке LTR с кодирующей последовательностью обозначен сайт связывания природного праймера (тРНК) – PBS.

На рис. 2.Б представлена физическая карта интегрированной в геном провирусной, ДНК HERV с картой одного из продуктов экспрессии – белка env: обозначены основные домены, начиная с сигнального пептида (SP) и доменов ПД и ТМ, разделенных сайтом расщепления протеазой.

Рис. 2.В содержит карту расширенного ТМ домена, частично экспонированного над премаембранной областью. На рисунке обозначены домены ПС – пептид слияния, ИСД – иммуносупрессивный домен и ТМД – трансмембранный (гидрофобная часть) домен. Коровий пептид ИСД выделен в рамку: R-LDLL---GG-CX6CC. Последовательность CX6CC – консервативный участок ИСД последовательности, предположительно относящийся с области инициации фьюжина.

Гомологи белков env ЭРВ – синцитины в результате дивергентной эволюции разделились на две линии: с доминантными фьюзогенными свойствами и сильно выраженной иммуносупрессивной активностью (envHERV-W – синцитин-1 и envHERV-FRD – синцитин-2) [16, 18–20]. На рис. 3 представлено филогенетическое древо белков env ЭРВ и синцитинов [20].

Синцитины 1 и 2 (Syncytin 1, 2 на рис. 3) являются гомологами, белка env ЭРВ человека: envHERV-W (синцитин-1) и envHERV-FRD (синцитин-2). На рис. 3 красным цветом выделен синцитин-Car1 (*Carnivora*), который относится к наиболее ранним предшественникам синцитинов плацентарных животных и человека [18–20].

Известно, что от 8,0 до 20 % последовательностей генома человека представлены ретровирусными генами [5–7, 16]. Множественная интеграция ретровирусных геномов произошла на определенном этапе эволюции млекопитающих и закрепилась с выделением полезных для эволюции признаков [2]. Первичное инфицирование половых клеток этими вирусами с течением времени привело к дифференцировке некоторых из интегрированных генов первичных ретровирусов в направлении обеспечения репродуктивной функции млекопитающих [6, 19–20].

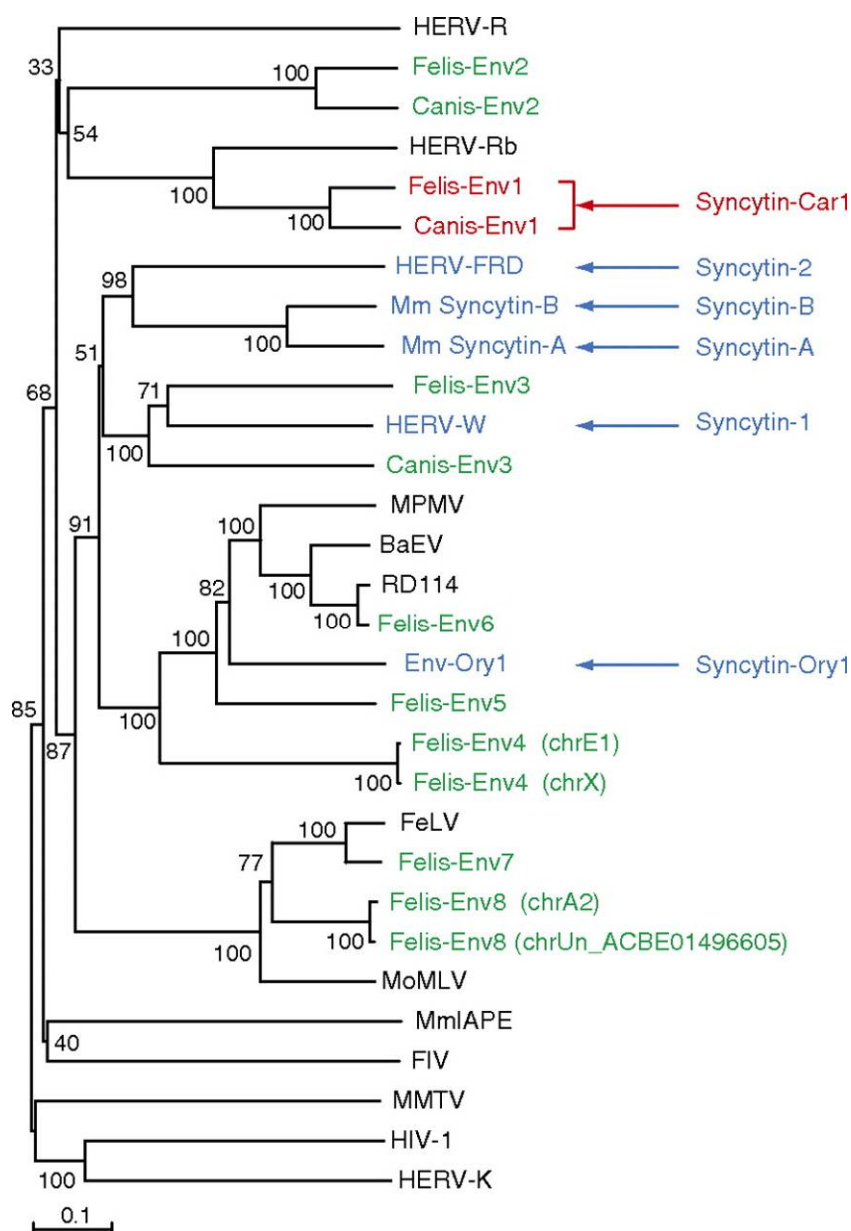


Рисунок 3. Филогенетическое древо белков env ЭРВ и происхождение синцитинов [20].

Ретровирусы, синцитины и плацента.

Изучение роли ЭРВ в норме и в патологических процессах свидетельствует о том, при выполнении необходимых для плаценты функций контроля морфогенеза и иммунной привилегии плода, их участие в развитии и прогрессировании опухолей также очевидно [7].

Как можно видеть в табл. 3, активная экспрессия ЭРВ свойственна опухолям репродуктивных органов человека или опухолям, имеющим эмбриональное происхождение. В связи с этим, следует подчеркнуть, что эти типы опухолей преимущественно относятся к наиболее злокачественным, проявляющим агрессивный инвазивный рост и высокий метастатический потенциал.

Таблица 3. Наиболее распространённые ЭРВ человека и локализация их экспрессии в нормальных и раковых клетках * [5, 7].

Наименование семейства HERV	Клеточная и тканевая локализация (экспрессии)
HERV-E (HERV4.1, HML)	Моноциты и плацента
HERV-H (RTLH-H)	Плацента, тератокарцинома, рак легких, семинома, лимфоидные клетки, рак мочевого пузыря
HERV-Kb (HTDV)	Клетки тератокарциномы, миелобласты (миелоидная лейкемия), семинома, лимфоидные клетки
HERV-K(C4)	Клетки рака простаты
HERV-R (ERV3); SY1-4d	Плацента, моноцитарная клеточная линия U-937, ткани плода
ERV9 (XA34-38)	Клеточная линии глиомы, плацента, тератокарцинома
RR HERV-I	Тератокарцинома яичников, клетки рака молочной железы 747D и MCF-7

* В расширенных обзорных статьях N. Bannert и R. Kurth представлено более детальное описание всех таксонов ЭРВ [5, 7, 18].

Роль мобильных генетических элементов ЭРВ в наследственной патологии и онкологии.

К МГЭ ЭРВ относятся: LINE/L1, LINE/L2, SINE/Alu, SINE/MIR, LTR/ERV1, LTR/ERVK, LTR/ERVL, LTR/ER, DNA/hArlie. Функции МГЭ разнообразны и включают в себя регуляцию активности генов. В процессе эволюции эти элементы распространились по геному и способствовали перемещению невирусных промоторных элементов в пределах контролируемого локуса. Кроме этого, семейства элементов LINE, SINE/Alu, и LTR выявлены в последовательностях генома человека, кодирующих клеточные белки, значительная часть этих элементов локализуется в интронах (около 533 генов) [21]. LTR выполняют функции альтернативных промоторов, вовлечены в сплайсинг РНК. Исследуется роль этих элементов в развитии и физиологической активности мозга [12].

Наибольший интерес представляет роль МГЭ в наследственной патологии [5]. В частности, МГЭ путём инсерционного мутагенеза и рекомбинации вызывают наследственные мутации. Среди известных наследственных заболеваний гемофилия А, мышечная дистрофия (миопатии), миелопролиферативные заболевания, нейрофиброматоз. С МГЭ LINE1 связана высокая частота развития рака молочной железы и прямой кишки [5]. Наиболее известные мутации, вызванные транспозицией МГЭ, представлены в табл. 4.

Изучение роли МГЭ в геноме человека свидетельствует о том, что их важнейшей функцией является контроль и ремоделирование некодирующей РНК – первично неорганизованной части транскрипта с образованием транслируемых продуктов экспрессии генома, определяющей эпигеномную наследственность и обеспечивающую пластичность генома [12, 13].

Таблица 4. Заболевания, вызванные инсерциями и рекомбинацией МГЭ в генах человека.

МГЭ	Ген МГЭ	Функциональная роль
LINE-1	Фактор VIII	Гемофилия А
LINE-1	Дистрофин	Миопатия (Мышечная дистрофия)
SINE	Фукутин	Мышечная дистрофия
Alu	NF1	Нейрофиброматоз
LINE-1	mys*	Рак молочной железы
LINE-1	APC*	Рак прямой кишки
HERV-K	FGFR1-киназа	Миелопролиферативные заболевания.
HERV-K	AZFa локус мужское бесплодие	Мужское бесплодие

Заключение.

Таким образом, открытие ЭРВ и вирусспецифических МГЭ привело к открытию функций, эволюционное становление которых непосредственно связано с эволюцией этих вирусов в геноме хозяина. В результате эволюции в составе генома хозяина ЭРВ разделились на две основные ветви: функционализированные и адаптированные к функциям генома хозяина индивидуальные гены и совокупность семейств МГЭ, обеспечивающих не только регуляцию экспрессии генов хозяина, но и ремоделирующих гигантский объём информации, содержащийся в некодирующих РНК-транскриптах и, фактически, составляющих основу эпигеномной наследственности. Пластичность и совершенство генома высших организмов обеспечивается, в значительной степени, именно этими механизмами [2, 9, 11]. Не будет преувеличением утверждение, что первичная интеграция вирусных геномов ЭРВ в геном высших организмов сначала привела к генетическому апокалипсису, а затем в течение продолжительной эволюции (от 45 до 85 млн. лет) к поразительному совершенству геномов современных млекопитающих и, в первую очередь, – человека [2, 17, 18]. Фактически,

удивительные свойства ЭРВ создали условия в геноме человека для развития информационной основы развития и генетического контроля человеческого языка и связанных с ним культуры и социального развития [12].

Возвращаясь к книге В.М. Жданова [1] об эволюции вирусов следует отметить, что важнейшую роль в эволюции вирусов играла последовательная адаптация к определённому хозяину, включая промежуточных хозяев. Поэтому неудивительно, что после интеграции в геном хозяина вирусы стали «инструментом» эволюции. Кроме этого, концепция эндогенной геномной эволюции ЭРВ и невероятно высокая генетическая лабильность транскриптома высших животных, вероятно, играли важнейшую роль в происхождении и вирусов. Нельзя также не отметить, что приоритет в исследованиях МГЭ принадлежит отечественным учёным [22]. Расшифровка механизмов транскрипции генома эукариот и открытие гигантских ядерных РНК в начале 1970-х гг. и последующие исследования МГЭ показали, что избыточная транскрипция генома непосредственно связана с МГЭ. Этот цикл работ представлен в коллективной статье сотрудников академика Г.П. Георгиева [22].

Литература.

1. Жданов В.М. Эволюция вирусов. М.: Медицина, 1990.
2. Жданов В.М., Лапин Б.А., Быковский А.Ф. и др. Биофизические и биохимические свойства лейковируса, пассируемого на обезьянах. ДАН СССР. 1978; 208 : 230–232.
3. Косякова Н.П., Посевая Т.А., Жданов В.М. К изучению свойств нового, ассоциированного с онкорнавирусом D антигена. Вопросы вирусологии. 1979; 4 : 381–384.
4. Weiss R.A. The discovery of endogenous retroviruses. Retrovirology. 2006; 3 : 67–78.
5. Villarreal L., Ryan F. Viruses in host evolution: general principles and future extrapolations. Curr. Top. Virol. 2011; 9 : 79–90.
6. Dupressoir A., Laviolle C., Heidmann T. From ancestral infectious retroviruses to bona fide cellular genes: Role of the captured syncytins in placentation. Placenta. 2012; 33 : 663–671.
7. Ryan F. Human endogenous retroviruses in health and disease: a symbiotic perspective. J. Royal Soc. Med. 2004; 97 : 560–565.
8. Ovchinnikov I., Rubin A., Swergold G.D. Tracing the LINES of human evolution. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002; 99 : 10522–10527.
9. Kelley D., Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell-specific class of long noncoding RNAs. Genome Biol. 2012; 13 : R107.

10. Kelley D.R., Schatz M.C., Salzberg S.L. Quake: quality-aware detection and correction of sequencing errors. *Genome Biology*. 2010; 11 : R116.
11. Steitz J., Borah S., Cazalla D., et al. Noncoding RNPs of Viral Origin. *Cold Spring Harb Perspect. Biol.* 2011; 3 : a005165.
12. Sasaki T., Nishihara H., Hirakawa M., et al. Possible involvement of SINEs in mammalian-specific brain formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105 : 114220–4225.
13. St. Laurent G., Shtokalo D., Dong B., et al. VlincRNAs controlled by retroviral elements are a hallmark of pluripotency and cancer. *Genome Biol.* 2013; 14 : R73.
14. Fuchs N.V., Loewer S., Daley G.Q., Izsvák Z., et al. Human endogenous retrovirus K (HML-2) RNA and protein expression is a marker for human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Retrovirology*. 2013; 10 : 115.
15. Khodosevich K., Lebedev Y., Sverdlov E. Conference Review. Endogenous retroviruses and human evolution. *Comparative and Functional Genomics. Comp. Funct. Genom.* 2002; 3 : 494–498.
16. Mangeney M., de Parseval N., Thomas G., Heidmann T. The full-length envelope of an HERV-H human endogenous retrovirus has immunosuppressive properties. *J. Gen. Virol.* 2001; 82 : 2515–2518.
17. Киселёв О.И. Иммуносупрессия при беременности и грипп. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57 : 5–8.
18. Bannert N., Kurth R. The evolutionary dynamics of Human endogenous retroviral families. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2006; 7 : 149–173.
19. Cornelis G., Heidmann O., Degrelle S.A., et al. Captured retroviral envelope syncytin gene associated with the unique placental structure of higher ruminants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; E828–E837.
20. Cornelis G., Heidmann O., Bernard-Stoecklin S., et al. Ancestral capture of syncytin-Car1, a fusogenic endogenous retroviral envelope gene involved in placentation and conserved in Carnivora. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109 (7) : E432–E441.
21. Hadjiargyrou M., Delihis N. Review. The Intertwining of Transposable Elements and Non-Coding RNAs. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14 : 13307–13328.
22. Ильин Ю.В., Ананьев Е.В., Чуриков Н.А., Гвоздев В.А., Георгиев Г.П. Новый тип организации генетического материала у эукариот. М.: АН СССР. Сер. «Биологическая». 1978; 5 : 761–764.