



УДК 575.(113+852'113)

РЕТРОВИРУСНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ГЕНОМЕ ЧЕЛОВЕКА КАК ВОЗМОЖНЫЕ ФАКТОРЫ ЕГО ЭВОЛЮЦИИ

© 1999 г. Е. Д. Свердлов[#]*Институт молекулярной генетики РАН, 123182, Москва, пл. Курчатова, 46*

Поступила в редакцию 01.04.99 г. Принята к печати 02.06.99 г.

Мини-обзор посвящен проблеме эндогенных ретровирусов человека и их возможной роли в эволюции.

Ключевые слова: ретровирусы; регуляция экспрессии; геном человека; эволюция.

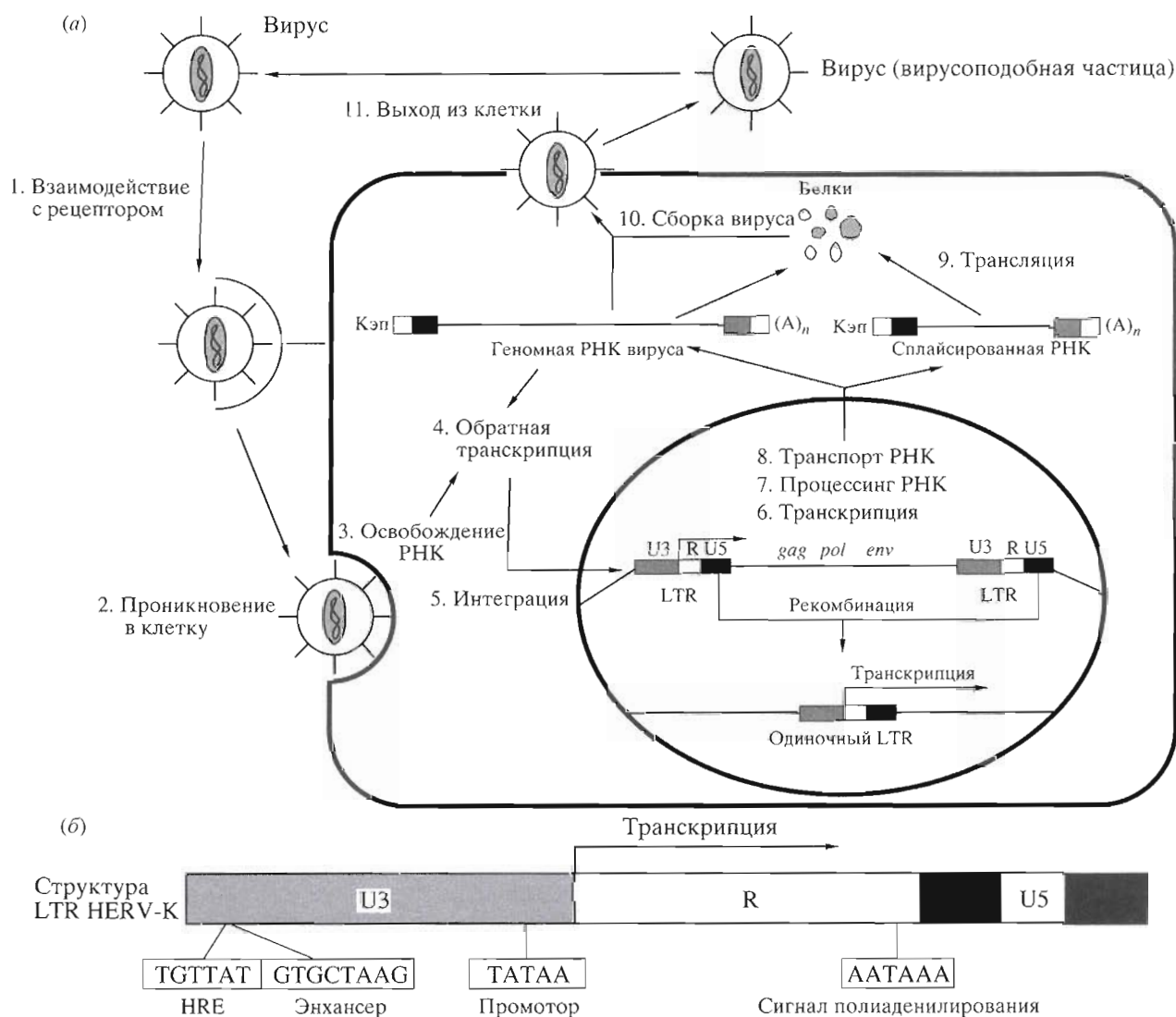
Среди множества нерешенных проблем эволюции одной из важнейших является определение молекулярно-генетических причин видообразования. В частности, чрезвычайно большой интерес вызывает вопрос, какие молекулярные изменения в структуре генома привели примерно 5 млн лет назад к дивергенции линий, ведущих к современному человеку и шимпанзе. В 1975 г. в классической работе Кинг и Вильсона, сравнивших доступную тогда информацию по генам и белкам человека и шимпанзе, был сформулирован принцип определяющей роли регуляторных мутаций, т.е. мутаций, вызывающих изменения в регуляции функционирования генома [1]. Это могут быть, например, мутации в регуляторных элементах генов или в генах, кодирующих белки, которые участвуют в регуляции экспрессии генов. Такие мутации, не вызывая массивных структурных изменений, могли бы существенно менять, например, программу развития эмбрионов и таким образом влиять на фенотипические свойства организмов, создавая основу для последующего естественного отбора. Эта концепция получила широкое признание, однако вопрос о том, какие именно регуляторные мутации играли и играют главную роль в этом процессе, остается неизвестным. Несомненно, что возможны многочисленные варианты изменения программы развития и предстоит большая работа, прежде чем удастся идентифицировать факторы, которые реально сыграли роль эволюционных преобразователей. В этом мини-обзоре речь пойдет только об одном из множества факторов, способных осуществлять регуляторные мутации – ретровирусах. При этом, учитывая химический круг читателей журнала, автор старался избегать деталей, пытаясь дать самую общую картину взаимодействия генома с одним из его неотъемлемых и загадочных элементов.

РЕТРОВИРУСНАЯ ИНТЕРВЕНЦИЯ В ГЕНОМЫ

Жизненный цикл ретровирусов представлен на рисунке [2–5]. Вирусный геном исходно представляет собой РНК, которая при инфекции превращается в ДНК и внедряется в геном хозяйской клетки, становится провирусом. Внедренный ретровирусный геном навсегда остается в составе генома клетки хозяина. Его судьба зависит от множества обстоятельств, которые в конечном счете определяют, будет ли он активен или его активность будет подавлена клеткой. Активный провирус синтезирует РНК, которая подвергается процессингу, направляет синтез вирусных белков, упаковывается в них и дает новый инфекционный вирус. Как правило, ретровирусы инфицируют соматические клетки. Но изредка может происходить инфекция и клеток зародышевого пути, из которых развиваются половые клетки, и тогда внедренный провирус становится наследуемым и превращается в новый генетический элемент генома. Он становится эндогенным ретровирусом (ЭР). Способность ЭР образовывать инфекционные вирусные частицы теряется вследствие мутаций. Но способность синтезировать РНК и белки, по крайней мере для некоторых из множества внедренных в геном ЭР, сохраняется в течение десятков миллионов лет эволюции. Более того, в течение длительного времени сохраняется также способность к ретропозиции, т.е. к обратной транскрипции провирусной РНК и внедрению синтезированной копии обратно в геном. При ретропозиции исходный провирус сохраняется на своем месте. Вновь синтезированная копия внедряется в другое место. Таким образом, если сохраняется способность к ретропозиции, число копий провируса в геноме возрастает, хотя новых инфекций не происходит.

ЭР и родственные элементы существуют, по-видимому, у всех позвоночных [2–4]. В геноме человека, в частности, в большом количестве суще-

[#] E-mail: eds@glasnet.ru; тел.: (095) 196-00-00.



Жизненный цикл ретровируса (а) и структура длинного концевого повтора (б).

(а) Вирусная частица, включающая в себя две молекулы геномной вирусной РНК, и ферменты, нужные для обратной транскрипции и интеграции в геном, проникает в клетку после взаимодействия с клеточным рецептором и эндоцитоза (стадии 1–3). В цитоплазме происходит обратная транскрипция вирусной РНК (стадия 4). Полученная копия ДНК внедряется в геном хозяйской клетки (стадия 5), образуя провирус. Провирус содержит два длинных концевых повтора (LTR) и вирусные гены *gag*, *pol* и *env*. Рекомбинация между двумя ретровирусными LTR приводит к образованию индивидуальных LTR. Стрелка с надписью “транскрипция” указывает точку начала и направление транскрипции, регулируемой LTR. U3, R, U5 – компоненты LTR, содержащие регуляторные элементы. Провирусная ДНК служит матрицей для синтеза вирусных РНК под контролем LTR. Транскрипция производится транскрипционным аппаратом (РНК-полимеразой II) хозяйской клетки. Вирусные РНК могут сплайсироваться и присоединять poly(A)- и копирующую (Кэп) структуры. Синтез вирусных белков происходит на матрицах вирусных РНК. Несплайсированная РНК может включаться во вновь образуемые вирусные частицы, давая новый вирус. Эндогенные ретровирусы теряют способность к выполнению стадий 1 и 2.

(б) Ретровирусные LTR могут включать в себя следующие регуляторные элементы: элемент ответа на глюкокортикоидные гормоны (HRE), промотор (TATA-бокс), энхансер и сигнал полиаденилирования AATAAA.

ствуют эндогенные ретровирусы человека – human endogenous retroviruses, HERV. Считается, что они занимают примерно 1% общей длины генома. Это следы древних инфекций, возможно, ретровирусных эпидемий, подобных эпидемии СПИД, которая происходит сейчас на наших глазах и вызвана одним из ретровирусов – вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Существует множество разных типов HERV, которые образуют семейст-

ва, объединяемые по принципу максимального структурного сходства. Неизвестно, сохранили ли HERV ретропозиционную активность, но обнаружение очень недавних интеграций (см. ниже) позволяет думать, что это вполне возможно.

Разные аспекты поведения HERV в экологической нише их обитания – геноме – были обсуждены в обзорах [2–7]. Очень серьезно и интенсивно исследуется роль HERV в различных патологиях

человека [7]. В частности, отмечались корреляции экспрессии HERV с иммуноглобулинопатиями, воспалительными заболеваниями и с развитием ряда злокачественных новообразований. Недавно появились данные, позволяющие рассматривать HERV как пятую колонну ВИЧ [8]. Согласно предположению авторов этой работы, протеиназа, кодируемая геном *pol* одного из типов HERV, активна и способна выполнять функции протеиназы ВИЧ, будучи при этом устойчивой к ингибиторам, применяемым для подавления размножения ВИЧ. Возможно, ВИЧ может использовать эту протеиназу, когда его собственный фермент ингибируют. Понятно, какую тревогу вызвала подобная информация. К этому можно добавить, что присутствие в геномах млекопитающих множества эндогенных ретровирусов ставит проблемы, которые не так очевидны, как содействие размножению ВИЧ, но не менее серьезны. Одна из них – проблема ксенотрансплантации, при которой органы животного пересаживают человеку. Вопрос в том, не окажутся ли эндогенные ретровирусы животного активными в человеческих клетках и не появится ли новый тип вируса за счет рекомбинаций эндогенных ретровирусов животного и человека.

Можно продолжить обсуждение проблем и опасений, связанных с обнаружением активно, хотя и неполноценно работающих HERV, но в этом мини-обзоре акцент будет сделан на регуляторных элементах HERV – их длинных концевых повторах (long terminal repeats, LTR) и их потенциальной способности влиять на регуляцию соседних генов человека. Эта способность в сочетании с особенностью ретровирусов внедряться рядом с генами [5] и придает ретровирусам качества, необходимые для воздействия на процесс эволюции.

ДЛИННЫЕ КОНЦЕВЫЕ ПОВТОРЫ РЕТРОВИРУСОВ КАК ПАКЕТЫ РЕГУЛЯТОРНОЙ ИНФОРМАЦИИ

Синтез ретровирусной РНК на матрице, встроенной в геном провирусной ДНК, контролируется особыми структурами, которые образуются при превращении вируса в провирус, – LTR. Типичный LTR включает в себя весь комплекс регуляторных элементов, участвующих в эффективной транскрипции провирусной ДНК: промоторы и энхансеры, необходимые для инициации транскрипции, и сигналы терминации и полиаденилирования РНК [2, 5]. Кроме того, некоторые LTR содержат также элементы реагирования (response elements, RE) на сигналы, поступающие в клетку извне, – например, на глюкокортикоидные гормоны (hormone response elements, HRE). Легко представить себе что внедрение LTR рядом с каким-либо клеточным геном может добавить к собственным контрольным элементам этого гена

регуляторные элементы LTR и таким образом повлиять на регуляцию экспрессии генов. Выше уже упоминалось о многочисленности разных HERV в геноме человека. Помимо мутировавших в разной степени провирусов, геном насыщен десятками тысяч индивидуальных LTR, не связанных с вирусными генами и образующимися за счет рекомбинаций между двумя LTR, окаймляющими провирусную последовательность.

LTR могут влиять на транскрипцию не только путем предоставления своих регуляторных элементов в энхансер-промоторную систему гена, но и путем изменения структуры хроматина [5], которое является необходимым элементом регуляции транскрипции в эукариотической клетке.

Такой эффект изучен на примере LTR вируса опухоли молочной железы мышей (mouse mammary tumor virus, MMTV). Этот вирус гомологичен большой группе HERV [2] и поэтому может рассматриваться как модель, демонстрирующая возможности HERV в геноме. Транскрипционно неактивный LTR MMTV в области своей интеграции организует хроматин в геноме таким образом, что предотвращается связывание транскрипционных факторов с их мишенями на ДНК [9–11]. Этот тип LTR содержит в своей структуре HRE. Комплекс рецептора глюкокортикоида с его лигандом ассоциирует с LTR, упакованным в хроматин, что приводит к изменению структуры хроматина и открывает доступ транскрипционным факторам. Так осуществляется гормональная индукция этого LTR. Способность LTR влиять на упаковку хроматина может играть существенную роль в их функционировании. Важно, что внедрившись, LTR, по-видимому, необратимо меняет структуру хроматина в области внедрения и, таким образом, нарушает некий эволюционно сложившийся регуляторный баланс в той части хромосомы, где он оказался. Неизвестно, способны ли LTR использовать также и другие пути регуляции транскрипции.

В последнее время появились данные об участии LTR в регуляции посттранскрипционного процессинга РНК и трансляции [12, 13].

В ГЕНОМЕ ЧЕЛОВЕКА LTR ЧАСТО ВСТРЕЧАЮТСЯ В НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ БЛИЗОСТИ ОТ ГЕНОВ

Данные о распределении LTR в геноме человека далеко неполны. Известно, что LTR встречаются на всех хромосомах, но разные семейства распределены по-разному. Одни хромосомы оказываются более густо заселенными представителями определенного семейства, тогда как другие – относительно “пустынными”. Еще меньше сведений о распределении LTR вдоль хромосом и совсем плохо обстоит дело с анализом взаиморасположения

LTR и генов. Имея в виду этот дефицит данных, мы предприняли исследование распределения LTR по хромосомам и относительно генов. В настоящее время завершен анализ распределения одного из типов LTR, соответствующих наиболее биологически активному HERV, так называемому HERV-K, на хромосомах 19 [14] и 21 [Курдюков и др., готовится к печати]. В первом случае 72 LTR, приписанных хромосоме 19, оказались равномерно распределенными вдоль ее длины. Во втором – наблюдается увеличение плотности LTR (в расчете на единицу длины хромосомы 21) по направлению к ее концам. Важно, что в обоих случаях наблюдается прямая корреляция между распределением LTR и генов вдоль хромосом.

Ретровирусы имеют тенденцию внедряться более охотно в активно транскрибируемые участки генома (для больших деталей см. обзор [5] и ссылки в нем). Следовательно, не было бы сюрпризом, если бы частота встречаемости LTR вблизи от генов была выше случайной. К сожалению, в настоящее время трудно произвести исчерпывающий анализ совпадений положений LTR и генов, поскольку, несмотря на высокий темп секвенирования генома человека, сегодня известно не более 10% его последовательности. Тем не менее, известно достаточное число примеров локализации LTR вблизи от генов [12–24]. В наших работах было исследовано взаиморасположение известных генов и LTR одного из типов HERV хромосомы 19 человека [14]. Было обнаружено частое совпадение положений LTR и известных картированных генов. Интересно, что с частотой, значительно превышающей ожидаемую на основе просто статистических совпадений, LTR оказываются по соседству с генами, кодирующими белки, содержащие Zn-фингерные мотивы, а иногда даже располагаются в их интронах. Zn-фингерные белки часто являются регуляторами транскрипции и в геноме человека представлены многочисленными семействами. В литературе известны примеры участия ретровирусных последовательностей в регуляции экспрессии генов, кодирующих Zn-фингерные белки [26, 27]. Недавно был найден новый ген человека, кодирующий Zn-фингерный белок и содержащий эндогенный ретровирус [17]. Возможно, участие LTR в регуляции экспрессии генов, кодирующих Zn-фингерные белки, имеет довольно распространенный характер, биологическое значение которого еще предстоит понять.

Частые совпадения расположения LTR и генов на геномной ДНК вполне могли бы приводить к изменению характера экспрессии генов у видов, содержащих LTR по соседству с данными генами, по сравнению с видами, которые их в данной области не содержат. Вопрос заключается в том, насколько активны многочисленные геномные LTR в регуляции близлежащих генов. Выше уже упоминалось,

что в ряде случаев такая регуляторная активность обнаруживалась [26, 27]. Но неясно, какая доля имеющихся LTR обладает этой активностью. В этой связи можно упомянуть интересное явление: если сравнивать последовательности множества LTR, то оказывается, что они в одних своих участках отличаются достаточно сильно, тогда как другие их участки довольно консервативны. Положение некоторых из таких консервативных участков совпадает с расположением тех сигнальных последовательностей, которые важны для регуляции транскрипции функционально активными LTR [28]. К ним относятся ТАТА-бокс, энхансерный элемент, сигнал полиаденилирования и ряд других. Не вполне ясно, что означает этот, иногда очень сильно выраженный, консерватизм. Простейшим объяснением было бы то, что достаточно большая доля LTR участвует в функционировании генома. Но такое объяснение предполагает весьма существенные функциональные следствия, имея в виду многочисленность LTR в геноме человека. Среди этих следствий, например, могут быть отличия в тканеспецифичности экспрессии множества генов между геномом человека, который содержит LTR HERV, и геномом грызунов, которые их не содержат. Этот анализ различий – дело будущего. Можно добавить, что клетки человека содержат белки, способные специфически взаимодействовать с определенными последовательностями в LTR [29]. Это обстоятельство также может служить доводом в пользу функциональной активности некоторых из эндогенных LTR.

HERV И LTR КАК СИМБИОНТЫ ГЕНОМА

Если LTR сохраняют активность, то как можно представить себе появление и существование десятков тысяч таких потенциально мощных регуляторных элементов в геноме без полного разрушения его координированного функционирования? Одно из возможных объяснений заключается в том, что эволюция отсеивала любые, даже слегка вредные, варианты внедрений ретровирусов и ретротранспозонов. Другая гипотеза [30] объясняет это, в частности, тем, что за миллионы лет сосуществования ретроэлементы выработали симбиотический характер взаимоотношений с геномом: геном использует их в своих целях для регуляции, а они стараются мигрировать в геноме таким образом, чтобы не нарушать его функционирование. И тот и другой варианты ставят вопрос, как достигалась нейтральность или даже полезность новых внедрений, чтобы они не были отторгнуты эволюцией. Для этого существует несколько путей. В одном из них новые внедрения могут направляться в области генома, заведомо несущественные для его функциональной активности, например, в гетерохроматин, или в определенные межгенные районы. Действительно, множество LTR обнаруживается именно в таких участках ге-

нома. Более того, наблюдается многократное внедрение разных ретроэлементов в одни и те же положения генома и даже друг в друга. Образуются своеобразные “свалки” ретроэлементов. Содержание элементов в таких “свалках” иногда очень велико, особенно в геномах растений [30]. Но и в геноме человека, как показано в наших исследованиях [31] и в работах других авторов [30], такое многократно повторяющееся внедрение в одно место встречается очень часто. По неопубликованным оценкам, выполненным в лаборатории автора П.П. Хилем, примерно 75% LTR в геноме человека существует в кластерах других ретроэлементов.

Еще один путь заключается в подавлении активности LTR, например путем метилирования. Однако вряд ли такие пути эволюционно перспективны, поскольку они не влияют на фенотип. Изменение же фенотипа связано с вторжением в очень жестко координированную сеть функциональных активностей генома. Здесь нужно упомянуть, что есть обоснованная концепция, связывающая увеличение сложности организма в эволюции с увеличением числа функциональных нагрузок на каждый регуляторный ген, существенный для развития [32]. Иными словами, множество продуктов в процессе развития сложного организма участвует каждый не в одном, а во множестве разных биохимических процессов. Можно привести разнообразные примеры, показывающие справедливость этой концепции. Но тогда, меняя экспрессию данного гена, LTR одновременно должен воздействовать сразу на много биохимических процессов, в которые вовлечен продукт данного гена. Трудно представить себе, что это пройдет для организма безболезненно. Поэтому кажется логичным, что эволюция могла “терпеть” только те LTR, функционирование которых приводит к изменениям в очень узком диапазоне (“окне”) признаков. Например, был бы не отторгнут и отобран LTR, который, не меняя ничего в экспрессии генов в нормальных условиях, мог бы добавить определенным генам либо вновь приобретенную, либо более эффективную способность индуцироваться в ответ на стрессовые воздействия. В частности, я уже упоминал о том, что некоторые LTR содержат элементы отклика на индукцию глюкокортикоидными гормонами. Внедрение такого LTR рядом с неким геном может придать ему способность индуцироваться гормонами. Еще одна возможность: к имеющейся тканеспецифичности экспрессии некоего гена добавляется способность экспрессироваться в еще одной ткани, где продукт гена оказывается выгодным по той или иной причине. Есть много сведений, что LTR работают тканеспецифично. В пользу этого говорит тканеспецифичность экспрессии ретровирусных генов, которая хорошо известна [2, 3, 33]. Например, некоторые HERV экспрессиру-

ются предпочтительно в плаценте, другие в моноцитах и плаценте, третьи в лимфоидных клетках [6]. Поскольку экспрессия вирусных генов определяется LTR, то логично думать, что и индивидуальные LTR должны влиять на экспрессию соседних генов в тех же тканях. Тем не менее, пока нельзя утверждать, что это общая закономерность.

Я высказал эти соображения, поскольку они позволяют определить перспективные направления поиска тех LTR, которые могли быть эволюционно значимыми. Эти LTR следует искать рядом с генами, тканеспецифичность или индуцируемость экспрессии которых отличается у видов, содержащих LTR вблизи с этими генами, и видов, которые их не содержат.

Тканеспецифичность и/или индуцируемость любого регуляторного элемента означает существование механизмов, обеспечивающих его работу в одних типах клеток и молчание в других. Возможно, по-видимому, существование множества механизмов, которые могут приводить к такому эффекту. Например, активность элемента может подавляться в одних тканях, но не в других за счет метилирования. Метилирование у позвоночных широко используется в регуляции активности генов [34]. В ходе эволюции оно появляется в геномах параллельно с резким увеличением числа генов при переходе от беспозвоночных к позвоночным. Это, возможно, связано с необходимостью дополнительной регуляции транскрипции генов. В сложных организмах метилирование ДНК обеспечивает механизм выключения больших групп генов в клетках данного типа. Это выключение носит стабильный характер и наследуется данным типом клеток при делении [34]. Вскоре после оплодотворения происходит массивное деметилирование, которое удаляет почти все метильные группы из генома очень раннего эмбриона. В процессе дальнейшего развития происходит новое метилирование. В результате регуляторные участки генов, которые должны экспрессироваться во всех типах клеток остаются неметилированными, а регуляторные области тканеспецифичных генов метилируются. Деметилирование тканеспецифичных генов затем происходит в процессе дальнейших клеточных дифференцировок. Это деметилирование, возможно, нужно, для того чтобы началась транскрипция тканеспецифичных генов. Считают, что большая часть метилированных последовательностей ДНК содержится именно в разного рода ретроэлементах [35]. Высказывалась даже гипотеза, что основной смысл метилирования заключается в подавлении активности таких геномных интервентов, как HERV, чтобы не допустить катастрофических последствий нарушения регуляции функционирования генома. Но эта гипотеза подверглась серьезной и, по-видимому, в значитель-

ной степени справедливой критике именно потому, что на ранних стадиях развития, когда особенно важна координированность регуляции экспрессии генов, ретроэлементы могут быть деметилированы и, следовательно, активны [36]. Хотя, конечно, возможно, что для многих ретроэлементов метилированность сохраняется и в зародышевых клетках и передается по наследству, подобно тому как это имеет место при геномном импринтинге [34].

Возможно также, что тканеспецифичность (или индуцируемость) определяется доступностью на данной стадии развития в данном типе ткани (или появлением в ней после индукции) факторов и кофакторов транскрипции, активаторов, репрессоров, коактиваторов и корепрессоров, которые: (i) способны прямо или опосредованно взаимодействовать с регуляторными элементами LTR и, (ii) будучи связанными с LTR, обеспечивать активацию (репрессию) транскрипционного комплекса на основном промоторе гена, подвергающегося регуляторному воздействию. В этом случае тканеспецифичность экспрессии LTR вторична и определяется тканеспецифичностью/индуцируемостью экспрессии факторов, способных взаимодействовать с LTR. Ясно, что это – объяснение неизвестного посредством непонятого, поскольку все равно остается вопрос, как достигается тканеспецифичность экспрессии этих факторов. Этот заколдованный круг отражает общую недостаточность знаний о механизмах регуляции генома, как целого. Предстоит еще очень большая работа, чтобы получить как спектры тканеспецифичности экспрессии различных РНК под контролем индивидуальных LTR, так и информацию о факторах транскрипции, вовлеченных в эту экспрессию.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИНТЕГРАЦИИ LTR В ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА КАК НАМЕК НА УЧАСТИЕ РЕТРОВИРУСОВ В ДИВЕРГЕНЦИИ ЧЕЛОВЕКА ОТ ЧЕЛОВЕКООБРАЗНЫХ ОБЕЗЬЯН

Один из подходов к идентификации изменений генома, возможно вовлеченных в дивергенцию человека и человекообразных обезьян, заключается в сравнении последовательностей геномов и продуктов экспрессии генов этих видов, идентификации всех различий и анализе функциональных следствий этих различий. Такой интегральный обратно генетический подход, немислимый несколько лет назад, сейчас, в связи с успешным развитием программы “Геном человека”, обещающей к весне 2000 г. получить первый “черновой” вариант полногеномной последовательности [37], становится реальным. Успешно развивается секвенирование геномов других многоклеточных организмов и начинается обсуждение необходимости начала программы по исследованию генома шимпанзе и других человекообразных обезьян [38].

Развивающиеся технологии “микрочипов” [39] позволяют осуществлять массивный сравнительный анализ экспрессии генов. Это открывает серьезные перспективы для эволюционных выводов, однако сегодня доступны только фрагментарные сравнения. В частности, задавшись вопросом о возможной роли LTR в эволюции человека, нужно прежде всего выяснить, есть ли различия между геномом человека и других приматов в отношении распределения LTR в сравниваемых геномах. Недавно внедрения LTR, специфичные для человека, были обнаружены [40, Ю.Б. Лебедев и др., готовится в печать]. Этот результат подкрепляет предположение о возможности участия LTR в дивергенции линий человека и шимпанзе, но для более строгого анализа необходима идентификация генов, расположенных вблизи LTR, специфичных для человека, и анализ тканеспецифичности их экспрессии в сравнении с генами видов, не содержащих этих конкретных LTR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объем мини-обзора не позволяет более детально рассмотреть роль HERV и их LTR в функционировании и эволюции геномов. Но даже из вышеизложенного сжатого и неполного материала ясно, что в этой области сегодня больше вопросов, чем ответов. Тем не менее, судя по росту числа публикаций, посвященных этой проблеме, ее популярность растет. В немалой степени этому способствует нарастающее убеждение, что HERV могут быть вовлечены в возникновение различных патологий. Поэтому можно надеяться, что в ближайшие годы будет получена значительная информация о различиях в распределении LTR в геномах приматов, о корреляциях между положениями LTR и генов и о вовлеченности LTR в функционирование геномов. Завершение секвенирования геномов человека, мыши и дрозофилы и возможное секвенирование геномов приматов позволит составить сравнительные карты распределения генов и их регуляторных элементов в разных организмах. При этом станет возможным увидеть, где и когда в эволюции к уже существовавшему регуляторному элементу определенного гена добавился дополнительный регулятор, такой как LTR, и какие изменения в функционировании этого гена произошли в результате этого внедрения.

Подобные глобальные компьютерные анализы распределения генов и регуляторных элементов недавно были сделаны для *E. coli* [41] и дрожжей [42], полногеномные последовательности которых установлены. Они позволяют выделить потенциальные функциональные взаимосвязи на уровне целых геномов и, с одной стороны, определить возможные регуляторные эффекты, а с другой – отсеять заведомо невозможные. Для генома

человека, который в 1000 раз сложнее бактериального и в 300 раз сложнее дрожжевого генома, такой компьютерный отсев особенно важен. Он позволит выделить популяцию генов – кандидатов на взаимодействия с пришлыми ретроэлементами и сузить дальнейший анализ особенностей их экспрессии. Можно полагать, что такой глобальный анализ станет доступен в ближайшие три-пять лет. Он принесет много неожиданностей. Но какие-то предсказания сделать можно уже сейчас. Среди них – предсказание существенной роли LTR эндогенных ретровирусов в функционировании и эволюции генома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. King M.C., Wilson A.C. // *Science*. 1975. V. 188. P. 107–116.
2. Leib-Mosch C., Seifarth W. // *Virus Genes*. 1996. V. 11. P. 133–145.
3. Lower R., Lower J., Kurth R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. V. 93. P. 5177–5184.
4. Patience C., Wilkinson D.A., Weiss R.A. // *Trends in Genet.* 1997. V. 13. P. 116–120.
5. Sverdlov E.D. // *FEBS Lett.* 1998. V. 428. P. 1–6.
6. Harris J.R. // *BioEssays*. 1998. V. 20. P. 307–316.
7. Urnovitz H.B., Murphy W.H. // *Clinical Microbiol. Reviews*. 1996. V. 9. P. 72–93.
8. Towler E.M., Gulnik S.V., Bhat T.N., Xie D., Gustschina E., Sumpter T.R., Robertson N., Jones C., Sauter M., Mueller-Lantzsch N., Debouck C., Erickson J.W. // *Biochemistry*. 1998. V. 37. P. 17137–17144.
9. Eisfeld K., Candau R., Truss M., Beato M. // *Nucl. Acids Res.* 1997. V. 25. P. 3733–3742.
10. Truss M., Bartsch J., Hache R.S., Beato M. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993. V. 47. P. 1–10.
11. Fragoso G., John S., Roberts M.S., Hager G.L. // *Genes Dev.* 1995. V. 9. P. 1933–1947.
12. Kapitonov V.V., Jurka J. // *J. Mol. Evol.* 1999. V. 48. P. 248–251.
13. Kowalski P.E., Mager D.L. // *J. Virol.* 1998. V. 72. P. 6164–6168.
14. Vinogradova T., Volik S., Lebedev Yu., Shevchenko Yu., Lavrentyeva I., Khil P., Grzeschik K.H., Ashworth L.K., Sverdlov E. // *Gene*. 1997. V. 199. P. 255–264.
15. Kowalski P.E., Freeman J.D., Nelson D.T., Mager D.L. // *Genomics*. 1997. V. 39. P. 38–46.
16. Schulte A.M., Lai S., Kurtz A., Czubyko F., Riegel A.T., Wellstein A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. V. 93. P. 14759–14764.
17. Baban S., Freeman J.D., Mager D.L. // *Genomics*. 1996. V. 33. P. 463–472.
18. Andersson G., Svensson A.-C., Setterblad N., Rask L. // *Trends in Genet.* 1998. V. 14. P. 109–114.
19. Opavsky R., Pastorekova S., Zelnik V., Gibadulinova A., Stanbridge E.J., Zavada J., Kettmann R., Pastorek J. // *Genomics*. 1996. V. 33. P. 480–487.
20. Kelleher C.A., Wilkinson D.A., Freeman J.D., Mager D.L., Gelfand E.W. // *J. Gen. Virol.* 1996. V. 77. P. 1101–1110.
21. Хиль П.П., Лебедев Ю.Б., Сverdlov E.D. // *Биоорган. химия*. 1998. Т. 24. С. 1–5.
22. Kowalski P.E., Freeman J. D., Mager D.L. // *Genomics*. 1999. V. 3. P. 371–379.
23. Liao D., Pavelitz T., Weiner A.M. // *J. Mol. Evol.* 1998. V. 46. P. 649–660.
24. Schulte A.M., Wellstein A. // *J. Virol.* 1998. V. 72. P. 6065–6072.
25. Kato N., Shimotohno K., VanLeeuwen D., Cohen M. // *Mol. Cell. Biol.* 1990. V. 10. P. 4401–4405.
26. Di Cristofano A., Strazullo M., Longo L., La Mantia G. // *Nucl. Acids Res.* 1995. V. 23. P. 2823–2830.
27. Britten R.J. // *Gene*. 1997. V. 205. P. 177–182.
28. Lavrentyeva I., Khil P., Vinogradova T., Akhmedov A., Lapuk A., Shakhova O., Lebedev Yu., Monastyrskaya G., Sverdlov E.D. // *Hum. Genet.* 1998. V. 102. P. 107–116.
29. Akopov S.B., Nikolaev L.G., Khil P.P., Lebedev Y.B., Sverdlov E.D. // *FEBS Lett.* 1998. V. 421. P. 229–233.
30. Kidwell M.G., Lisch D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94. P. 7704–7711.
31. Хиль П.П., Костина М.Б., Ажикина Т.Л., Колесник Т.Б., Лебедев Ю.Б., Сverdlov E.D. // *Биоорган. химия*. 1997. Т. 23. С. 434–440.
32. Duboule D., Wilkins A.S. // *Trends in Genet.* 1998. V. 14. P. 54–59.
33. Seifarth W., Baust C., Murr A., Skladny H., Krieg-Schneider F., Blusch J., Werner T., Hehlmann R., Leib-Mosch C. // *J. Virol.* 1998. V. 72. P. 8384–8391.
34. Monk M. // *Genetics*. 1995. V. 17. P. 188–197.
35. Yoder J.A., Walsh C.P., Bestor T.H. // *Trends in Genet.* 1997. V. 13. P. 335–340.
36. Bird A. // *Trends in Genet.* 1997. V. 13. P. 469–470.
37. Pennisi E. // *Science*. 1999. V. 283. P. 1822.
38. Gibbons A. // *Science*. 1998. V. 281. P. 1433.
39. Graves D.J. // *Trends in Biotech.* 1999. V. 17. P. 127–134.
40. Medstrand P., Mager D.L. // *J. Virol.* 1998. V. 72. P. 9782–9787.
41. Thieffry D., Huerta A.M., Perez-Rueda E., Collado-Vides J. // *BioEssays*. 1998. V. 20. P. 433–440.
42. Wagner A. // *Genomics*. 1998. V. 50. P. 293–295.

Retroviral Regulators of Gene Expression in Human Genome as Possible Factors of Its Evolution

E. D. Sverdlov[#]

Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, ul. Kurchatova 46, Moscow, 123182 Russia

Human endogenous viruses, including their possible role in evolution, are reviewed.

Key words: retroviruses; expression regulation; human genome; evolution

[#] To whom correspondence should be addressed; phone: +7 (095) 196-00-00; e-mail: eds@glasnet.ru.