

**РЕЦЕПТОР ВИРУСА ЛЕЙКОЗА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА:
СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ**
Климов Е.А.¹, Шевцова А.А.², Ковальчук С.Н.³ Email: Klimov1150@scientifictext.ru

¹Климов Евгений Александрович – доктор биологических наук, доцент,
заместитель директора по науке,
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий,
ведущий научный сотрудник,
кафедра генетики, биологический факультет,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова;
²Шевцова Анна Александровна – младший научный сотрудник,
отдел молекулярных биотехнологий,
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий,
аспирант,
кафедра генетики, биологический факультет,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова;
³Ковальчук Светлана Николаевна – кандидат биологических наук, директор
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий,
г. Москва

Аннотация: вирус лейкоза крупного рогатого скота (ВЛКРС), являющийся причиной развития лейкоза, широко распространен во всем мире. В настоящее время нет подходов к лечению зараженных животных. Существующая генетическая устойчивость к заболеванию обуславливается двумя факторами: наличие аллелей устойчивости главного комплекса гистосовместимости и связанным с проникновением вируса в клетку неизвестным пока механизмом. Целью работы было провести анализ имеющихся на настоящий момент данных о возможных рецепторах вируса. Результаты работы дают основания полагать, что потенциальным рецептором ВЛКРС является белок CD209.

Ключевые слова: вирус лейкоза крупного рогатого скота, белок CD209.

**RECEPTOR FOR BOVINE LEUKEMIA VIRUS: A SYSTEMATIC ANALYSIS OF
LITERATURE AND SIGNALING PATHWAYS**
Klimov E.A.¹, Shevtsova A.A.², Kovalchuk S.N.³

¹Klimov Evgeniy Aleksandrovich – Doctor of Science in Biology, Assistant Professor, Deputy Director,
FEDERAL STATE BUDGET SCIENTIFIC INSTITUTION
CENTER OF EXPERIMENTAL EMBRYOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOTECHNOLOGIES,
Leading Researcher,
DEPARTMENT OF GENETICS, FACULTY OF BIOLOGY,
FEDERAL STATE BUDGET EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
LOMONOSOV MOSCOW STATE UNIVERSITY;
²Shevtsova Anna Aleksandrovna – Junior Researcher,
DEPARTMENT OF MOLECULAR BIOTECHNOLOGY,
FEDERAL STATE BUDGET SCIENTIFIC INSTITUTION
CENTER OF EXPERIMENTAL EMBRYOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOTECHNOLOGIES,
PhD Student,
DEPARTMENT OF GENETICS, FACULTY OF BIOLOGY,
FEDERAL STATE BUDGET EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
LOMONOSOV MOSCOW STATE UNIVERSITY;
³Kovalchuk Svetlana Nikolaevna – PhD in Biology, Director,
FEDERAL STATE BUDGET SCIENTIFIC INSTITUTION
CENTER OF EXPERIMENTAL EMBRYOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOTECHNOLOGIES,
MOSCOW

Abstract: the bovine leukemia virus (BLV), which is the cause of the development of leukemia, is widespread throughout the world. Currently, there are no approaches to the treatment of infected animals. The existing genetic resistance to the disease is due to two factors: the presence of stability alleles of the main histocompatibility complex and associated with the penetration of the virus into the cell by an unknown

mechanism. The aim of the work was to analyze the currently available data on possible receptors of the virus. The results of the work suggest that the potential receptor of BLV is the CD209 protein.

Keywords: bovine leukemia virus, CD209 protein.

УДК 578.23

Лейкоз крупного рогатого скота – хроническая ретровирусная пролиферативная болезнь, возбудителем которой является вирус лейкоза крупного рогатого скота (ВЛКРС) – Bovine Leukemia virus (BLV), относящийся к семейству Retroviridae, роду Deltaretrovirus. Первое сообщение о болезни было сделано Leisering в 1871 году, а тремя годами позже Bollinger описал лейкоз КРС как ясно очерченную нозологическую форму. Сам вирус впервые выделен в 1969 году [1]. Природного резервуара ВЛКРС не выявлено [2]. Геном вируса полностью секвенирован в 1985 году [3]. У большинства животных, инфицированных ВЛКРС (около 70%), заболевание протекает бессимптомно, приблизительно у трети животных развивается легкая форма – персистентный лимфоцитоз [4]. Летальная лимфосаркома возникает менее чем у 0,6–5% заражённых животных, преимущественно взрослых (старше 4–5 лет). Основные подходы, применяемые для борьбы с ВЛКРС, заключаются в идентификации и элиминации или изоляции заражённых ВЛКРС животных.

В целом, ВЛКРС с крайне малой вероятностью способен поражать клетки человека. Однако его сходство (58%) с Т-лимфотропным вирусом человека (HTLV), относящиеся к тому же роду, не позволяет быть уверенным в отсутствии негативных последствий инфицирования вирусом [5]. Особенно негативные последствия могут быть при рекомбинации ВЛКРС и HTLV, т.к. показано, что замена участка РНК ВЛКРС, содержащего первичный и вторичный сигналы инкапсулирования на гомологичный регион HTLV, позволяет получить рекомбинантный вирус, способный реплицироваться в клеточной культуре [6]. Этот факт требует более серьёзного изучения распространённости ВЛКРС, его биологии, а также механизмов устойчивости крупного рогатого скота (КРС) к вирусу.

Устойчивость к ВЛКРС определяется в первую очередь наличием у животных аллелей устойчивости гена *Bola-DRB3*, кодирующего одну из цепей антител, связывающих и белки капсида вируса [7]. Частоты аллелей устойчивости, восприимчивости и нейтральные к ВЛКРС сильно варьируют между породами [8–10]. При этом существуют породы КРС, несущие минимальное количество аллелей устойчивости гена *Bola-DRB3*, не болеющие лейкозом и показывающие низкий уровень вирусоносительства, например, якутская и костромская породы, зебувидные гибриды и зебу (*Bos indicus*). Определённо устойчивость данных пород к ВЛКРС обеспечивается не только иммунным ответом, но и другими механизмами. Мы предполагаем, что в данном случае может иметь место полиморфизм гена, кодирующего рецептор ВЛКРС, необходимый для его проникновения в клетку. Целью данной работы является выявление потенциального рецептора вируса с использованием анализа литературных данных и описанных межмолекулярных взаимодействий.

Методы исследования. В работе использованы следующие ресурсы для поиска информации: PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и TargetInsights (<https://demo.elseviertextmining.com>). Анализ межмолекулярных взаимодействий проведен с использованием программы Pathway Studio® 9 и реферативную базу данных ResNet® 13 (Elsevier), содержащую информацию, касающуюся млекопитающих. Объектами базы данных ResNet являются аннотации биологических объектов (в частности, белков, клеточных процессов, болезней и т.д.), а также аннотации функциональных связей между ними, сформированные в результате обработки текстового массива полнотекстовых статей и абстрактов, индексированных в Medline.

Результаты и обсуждение. В результате анализа литературы выявлено, что вирусу для проникновения важен собственный белок SU (гликозирированный) [11]. Показано высокое сходство вторичной структуры С-терминальной поверхностной части вирусного белка SU с таковой белка ERVW-1 (syncytin 1) человека [11]. Этот белок схож по строению с ретровирусными белками и играет важную роль в формировании синцития плаценты, обеспечивая слияние клеток [12]. Анализ межмолекулярных взаимодействий с использованием базы данных ResNet13 позволил выявить несколько белков, с которыми связывается ERVW-1 (рисунок 1).

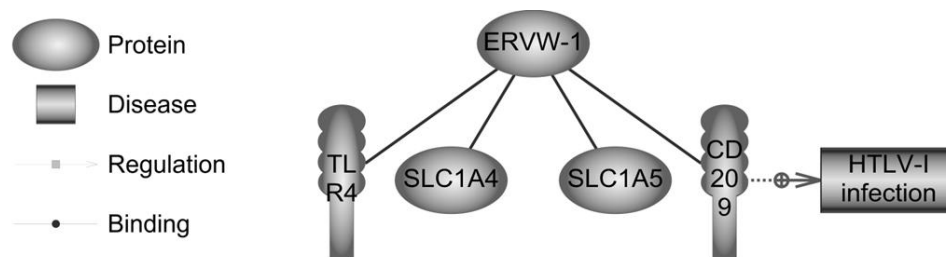


Рис. 1. Взаимодействие ERVW-1 с другими белками. Легенда на рисунке. Подготовлено в программе PathwayStudio9 (Elsivier)

Toll-like рецептор 4 (TLR4) участвует в распознавании патогенов и активации врождённого иммунитета. Предположительно ERVW-1 способен связываться с TLR4, а также и ингибировать секрецию липопротеинов при иммунном ответе [13], однако это является только предположением. Переносчик L-серина (SLC1A4) и натрий-зависимый переносчик нейтральных аминокислот (SLC1A5) являются рецепторами ERVW-1 [14]. Эти три белка экспрессируются в большинстве типов клеток, включая клетки крови, что не позволяет рассматривать их как потенциальные рецепторы ВЛКРС, т.к. вирус поражает только клетки крови (В-клетки).

Специфичная для дендринных клеток межклеточная молекула адгезии (CD209, dendritic cell-specific intracellular adhesion molecules (ICAM)-3 grabbing non integrin) наиболее интересна, т.к. из всех выявленных это единственная молекула, связанная с инфекцией вируса Т-клеточного лейкоза человека [15,16]. Показана связь полиморфизма промотора гена *CD209* с инфицированием вирусом Т-клеточного лейкоза человека [17]. Экспериментально показано, что ERVW-1 связывается с CD209 [18]. Также CD209 экспрессируется в ограниченном числе клеток, среди которых не на последнем месте В-клетки. Эти факты свидетельствуют в пользу CD209 как потенциального рецептора вируса лейкоза КРС.

Заключение. Таким образом, проведя анализ имеющихся на сегодня данных, мы предполагаем, что потенциальным рецептором ВЛКРС является CD209. Это предположение требует экспериментальной проверки – анализ взаимодействия вирусных частиц с CD209 и поиск полиморфных вариантов гена *CD209* у разных пород КРС и подвидов *Bos taurus*.

Список литературы / References

1. Miller J.M., Miller L.D., Olson C., Gillette K.G. Virus-like particles in phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte cultures with reference to bovine lymphosarcoma // J. Natl. Cancer. Inst., 1969. V. 43. P. 1297-1305.
2. Willems L., Burny A., Collete D., Dangoisse O., Dequiedt F., Gatot J.S., Kerkhofs P., Lefebvre L., Merezak C., Peremans T., Portetelle D., Twizere J.C., Kettmann R. Genetic determinants of bovine leukemia virus pathogenesis // AIDS Res. Hum. Retroviruses, 2000. V. 16. P. 1787-1795.
3. Sagata N., Yasunaga T., Tsuzuku-Kawamura J., Ohishi K., Ogawa Y., Ikawa Y. Complete nucleotide sequence of the genome of bovine leukemia virus: its evolutionary relationship to other retroviruses // Proc. Natl. Acad. Sci., 1985. V. 82. P. 677-681.
4. Rodriguez S.M., Florins A., Gillet N., de Brogniez A., Sanchez-Alcaraz M.T., Boxus M., Boulanger F., Gutierrez G., Trono K., Alvarez I., Vagnoni L., Willems L. Preventive and Therapeutic Strategies for Bovine Leukemia Virus: Lessons for HTLV // Viruses, 2011. V. 3. P. 1210-1248.
5. Климов Е.А., Косовский Г.Ю. К вопросу о возможности заражения человека вирусом лейкоза крупного рогатого скота // Ветеринарная медицина, 2012. № 2. С. 9-10.
6. Wang H., Norris K.M., Mansky L.M. Involvement of the matrix and nucleocapsid domains of the bovine leukemia virus gag polyprotein precursor in viral RNA packaging // J. Virol., 2003. V. 77. P. 9431-9438.
7. Prajapati B.M., Gupta J.P., Pandey D.P., Parmar G.A., Chaudhari J.D. Molecular markers for resistance against infectious diseases of economic importance // Vet. World, 2017. V. 10. № 1. P. 112-120.
8. Takeshima S.N., Corbi-Botto C., Giovambattista G., Aida Y. Genetic diversity of BoLA-DRB3 in South American Zebu cattle populations // BMC Genet, 2018. V. 19. № 1:33.
9. Peters S.O., Hussain T., Adenaike A.S., Adeleke M.A., De Donato M., Hazzard J., Babar M.E., Imumorin I.G. Genetic Diversity of Bovine Major Histocompatibility Complex Class II DRB3 locus in cattle breeds from Asia compared to those from Africa and America // J. Genomics, 2018. V. 12. № 6. P. 88-97.
10. Рузина М.Н. Анализ полиморфизма гена BOLA-DRB3 в связи с генетической устойчивостью крупного рогатого скота к лейкозу и вирусносительством // Диссертация на соискание уч. ст. к.б.н. Москва, 2012. 147 с.

11. *De Brogniez A., Bouzar A.B., Jacques J.R., Cosse J.P., Gillet N., Callebaut I., Reichert M., Willems L.* Mutation of a Single Envelope N-Linked Glycosylation Site Enhances the Pathogenicity of Bovine Leukemia Virus // *J. Virol.*, 2015. V. 89. № 17. P. 8945-8956.
12. *Bolze P.A., Mommert M., Mallet F.* Contribution of Syncytins and Other Endogenous Retroviral Envelopes to Human Placenta Pathologies // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2017. V. 145. P. 111-162.
13. *Bolze P.A., Patrier S., Cheynet V., Oriol G., Massardier J., Hajri T., Guillotte M., Bossus M., Sanlaville D., Golfier F., Mallet F.* Expression patterns of ERVWE1/Syncytin-1 and other placentally expressed human endogenous retroviruses along the malignant transformation process of hydatidiform moles // *Placenta*, 2016. V. 39. P. 116-124.
14. *Costa M.A.* Scrutinising the regulators of syncytialization and their expression in pregnancy-related conditions // *Mol. Cell Endocrinol.*, 2016. V. 420. P. 180-193.
15. *Ceccaldi P.E., Delebecque F., Prevost M.C., Moris A, Abastado J.P., Gessain A., Schwartz O., Ozden S.* DC-SIGN facilitates fusion of dendritic cells with human T-cell leukemia virus type 1-infected cells // *J. Virol.*, 2006. V. 80. № 10. P. 771-780.
16. *Kampani K., Quann K., Ahuja J., Wigdahl B., Khan Z.K., Jain P.* A novel high throughput quantum dot-based fluorescence assay for quantitation of virus binding and attachment // *J. Virol. Methods*, 2007. V. 141. № 2. P. 125-132.
17. *Kashima S., Rodrigues E.S., Azevedo R., da Cruz Castelli E., Mendes-Junior C.T., Yoshioka F.K., da Silva I.T., Takayanagui O.M., Covas D.T.* DC-SIGN (CD209) gene promoter polymorphisms in a Brazilian population and their association with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection // *J. Gen. Virol.*, 2009. V. 90. Pt. 4. P. 927-934.
18. *Cheyne V., Ruggieri A., Oriol G., Blond J.L., Boson B., Vachot L., Verrier B., Cosset F.L., Mallet F.* Synthesis, assembly, and processing of the Env ERVWE1/syncytin human endogenous retroviral envelope // *J. Virol.*, 2005. V. 79. № 9. P. 5585-5593.