**Теории происхождения ВИЧ**

Вопрос о происхождении ВИЧ 1-го и 2-го типов является одним из ключевых в современном понимании проблемы СПИДа, поскольку его решение в значительной мере определяет направления диагностики, лечения и профилактики данной патологии.

Итак, известны следующие возбудители СПИД:

вирус иммунодефицита человека(ВИЧ) — LAV/HTLV-3 (HIV, ВИЧ-1), распространенный в основном в Америке, Европе, центральных, восточных и южных районах Африки; родственные обезьяньим вирусы подгруппы западно-африканских Т-лимфотропных ретровирусов (LAV-2, HIV-2, ВИЧ-2), выделенные группой Л.Монтанье в 1986 г. От больных СПИД африканцев из Гвинеи. вирус HTLV-4, выделенный американскими учеными от представителей групп повышенного риска (Сенегал). Распространен в основном в Африке.

Описаны случаи одновременного существования в организме человека ВИЧ-1, ВИЧ-2 и HTLV-4 в различных сочетаниях.

По поводу происхождения вирусов иммунодефицита человека в литературе представлено много данных, порою противоречивых и не всегда полных. Споры продолжаются. По мере накопления материала возникли гипотезы происхождения ВИЧ, основные из которых будут приведены ниже.

Вирус создан искусственно в конце 70-х годов текущего столетия посредством методов генной инженерии на основе новых знаний о влиянии различного рода излучений, иммунодепрессантов и мононуклеарных антител на различные звенья иммунной системы.

В естественных условиях вирус иммунодефицита человека может иметь антропогенное происхождение, а именно:

ВИЧ — типичный экзогенный ретровирус, существовавший у людей с древних времен и эволюционировавший вместе с человеком при его расселении на Земле;

в глухих уголках Центральной Африки ВИЧ циркулировал и вызывал эндемические заболевания СПИД длительное время, затем через о. Гаити попал в США и в последующем довольно быстро распространялся на все континенты;

ВИЧ — не африканского происхождения, а возник и до нынешней пандемии, существовал в странах умеренного климата (Северная Америка, Европа), в силу слабой патогенности вызывая отдельные заболевания, практически не диагностируемые как СПИД

в начале 50-х годов нашего столетия конструирование ВИЧ произошло при генетических рекомбинациях (видимо, случайных) вируса лейкоза человека и животных (ретровируса типа С) с вирусом опухоли молочной железы мышей (ретровирус типа В) или с вирусом обезьяньего СПИД (ретровирус типа D);

в древние времена мутанты вируса иммунодефицита зеленой мартышки трансформировались и обрели нового хозяина — человека;

по структуре генома и биологическим свойствам ВИЧ близок к лентивирусу висна и вирусу инфекционной анемии лошадей, отмечается выраженная общность их внутренних (сердцевинных) белков.

Ряд авторов утверждают, что пробел в структуре и свойствах между вирусами иммунодефицита обезьян и человека уже частично заполнен сходными вирусами HTLV-4, ВИЧ-2, а также недавно открытым шведским ученым вирусом SBL, и процесс этот будет продолжаться.

Однако проблема СПИДа сегодня представляется настолько нетривиальной и многоплановой, что традиционный эпидемиологический подход к указанному заболеванию как к обычной антропозоонозной инфекции вряд ли может быть исчерпывающим в трактовке генеза ВИЧ. В пояснение этому необходимо отметить, что в эволюционном аспекте ретровирусы (в первую очередь онкогенные) часто и абсолютно оправданно рассматриваются в неразрывной связи с мобильными клеточными элементами генома эукариот. Примечательным является факт удивительного структурного сходства провирусных нуклеотидных последовательностей и перемещающихся элементов эукариотических геномов.

В первую очередь обращает на себя внимание тот факт, что как проретровирусы, так и мобильные генетические элементы ограничены с обеих сторон регуляторными последовательностями — длинными концевыми повторами (LTR).

Более того, LTR проретровирусов и подвижных генетических элементов сами характеризуются сходством молекулярной организации. У всех перечисленных полинуклеотидных последовательностей LTR несут на концах инвертированные концевые повторы. Появление коротких концевых повторов по краям проретровирусов и перемещающихся элементов генома эукариот связано с удвоением соседних участков ДНК, то есть указывает на общий механизм их интеграции с клеточным геномом. Одной из общих характеристик процесса интеграции в геном мобильных элементов (ретропозонов) и ретровирусов является использование обратной транскрипции.

Сходным образом осуществляется и их прямая транскрипция: как провирусы, так и мобильные генетические элементы транскрибируются в виде полноразмерной РНК от начала одного LTR до конца другого. Оба вида образующихся транскриптов имеют почти одинаковую длину.

Приведенные выше и некоторые другие признаки структурно-функционального сходства ретровирусов и мобильных генетических элементов дали основания Х. Темину выдвинуть гипотезу о происхождении ретровирусов из мобильных клеточных элементов эукариотического генома. Согласно предположению Темина эволюция ретровирусов начиналась с того, что два небольших мобильных элемента, переместившись к краям гена ДНК-полимеразы, в дальнейшем в виде единого транспозона мигрировали совместно с названным геном, причем последний постепенно трансформировался в ген РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы), а фланкирующие последовательности превратились в LTR. В дальнейшем подобный новообразованный мобильный элемент в процессе транспозиции мог захватить и включить в свой состав другие структурные гены, характерные для ретровирусов (gag, env).

Одним из убедительных современных подтверждений Темина могут служить данные, указывающие на высокую степень структурно-функциональной близости ретровирусов и мобильного элемента генома дрожжей Ту. Ретротранспозон Ту обладает длинными концевыми повторами и двумя структурными генами: Ту А и Ту В. При этом ген Ту А является аналогом гена gag ретровирусов, кодирующего синтез сердцевинных белков вириона, а Ту В — аналогом гена pol, управляющего синтезом обратной транскриптазы и протеазы.

Если признать правомочным вытекающее из изложенного предположения о происхождении ВИЧ из ретротранспозонов лимфоидных клеток человека, то следующим закономерным этапом было бы решение вопроса о механизмах активации определенных ретротранспозонов и приобретения ими автономности с последующим функционировании в форме ВИЧ.

Необходимо отметить, что идея связи иммунодефицитных состояний в целом с нестабильностью генома уже получила достаточно широкое распространение в клинических наблюдениях и экспериментальных исследованиях. Однако в качестве характеристики нестабильности генома в большей части проанализированных работ рассматривается только уровень хромосомных аберраций, являющийся показателем грубых нарушений структуры хроматина. Конкретные молекулярные механизмы лабилизации генома в упомянутых исследованиях не освещены.

Одним из таких принципиальных механизмов можно считать неспецифические реакции клеточного стресса, сопровождающиеся синтезом белков теплового шока. Убедительно показано, что тепловой шок и некоторые химические индукторы клеточного стресса, приводящие к экстренному синтезу стрессовых белков, резко активируют экспрессию длинных концевых повторов ВИЧ а культуре клеток. Более того, зона LTR ВИЧ, которая связывает белки, распознающие ДНК, оказывается гомологичной соответствующей зоне в составе генов синтеза белков теплового шока. Это указывает на отчетливую взаимосвязь экспрессии генетических элементов ретровируса (ретротранспозона?) с клеточным стрессом. Если подобные явления имеют место in vivo, то это позволило бы приблизиться к пониманию не только самих внутриклеточных процессов, но и природы конкретных биохимических медиаторов (типа белков теплового шока), способствующих увеличению лабильности генома.

Среди факторов-индукторов клеточного стресса особая роль принадлежит ультрафиолетовому излучению. Продемонстрирована интенсивная наработка мРНК, гибридизующейся с ДНК гена белка теплового шока hsp 70, под влиянием ультрафиолета in vivo.

Следовательно, УФ, индуцируя синтез белков теплового шока в облученных клетках, должно было бы тем самым усиливать экспрессию элементов генома ВИЧ. Действительно, в экспериментах установлен факт более чем 150-кратного увеличения экспрессии ВИЧ-специфичных LTR, интегрированных в геном клеток HeLa, после облучения их УФ. Более того, степень ее интенсификации оказалась пропорциональной дозе излучения.

При анализе результатов исследований постоянно возникал вопрос о конкретных механизмах действия УФ-излучения как фактора геномного стресса, приводящего к активации экспрессии LTR ВИЧ. Особое внимание привлекла гипотеза участия в названном процессе УФ-эндонуклеазы — фермента, катализирующего образование однонитевых разрывов ДНК под влиянием УФ-излучения и инициирующего ее репарацию.

После ряда экспериментов для подтверждения данной гипотезы был сделан вывод, что лимфоциты крови больных ВИЧ-инфекцией характеризуются повышенной лабильностью генома, степень которого возрастает по мере развития заболевания. Одним из ключевых патобиохимических механизмов дестабилизации генома лимфоцитов в этих условиях являются процессы свободнорадикального окисления. Атака ДНК лимфоцитов свободными радикалами вызывает образование однонитевых разрывов, что одновременно служит инициирующим сигналом для репарации указанных повреждений.

УФ-эндонуклеаза, активируемая под влиянием УФ-миметического действия активных форм кислорода, инициирует репарационные процессы, которые в силу своей избыточной интенсивности приводят к формированию олигонуклеотидных последовательностей гораздо большей протяженности, чем это необходимо для репарации разрывов ДНК. Возможно, что образующиеся последовательности могут служить либо факторами регуляции продукции и экспрессии ретротранспозонов (в зависимости от сайтов их встраивания в репарирующую ДНК), либо даже структурными их элементами. В пользу данного предположения косвенным образом свидетельствуют результаты работы, согласно которым тепловой шок и окислительный стресс существенно усиливают транскрипцию ретротранспозонов у дрозофилы.

Последующая автономизация ретротранспозонов в лимфоидных клетках (в том числе в процессе пассирования через организм реципиента генетического материала лимфоцитов) посредством соответствующих реаранжировок и сплайсинга, согласно представленной гипотезе, приводит к постепенной трансформации ретротранспозонов в ВИЧ.

Несомненно, значение факта значительной лабилизации генома лимфоцитов в условиях ВИЧ-инфекции может быть интерпретировано неоднозначно. Можно предположить, что дестабилизированный геном лимфоидной клетки является гораздо более восприимчивым к интеграции в него ДНК-транскриптов ВИЧ и, таким образом, подобные лимфоциты являются лишь “благодатной почвой” для распространения ВИЧ-инфекции. Однако имеется ряд результатов, которые могут свидетельствовать в пользу предложенной выше гипотезы.

При обследовании семи пациентов, в клетках которых отсутствовал генетический материал ВИЧ (по данным исследования методом ДНК-зондов), а в сыворотке отсутствовали антитела к белкам ВИЧ, было установлено, что после переливания донорской крови (не имевшей никаких маркеров ВИЧ) и последующей процедуры реинфузии аутокрови, облученной ультрафиолетом, в сроки от 1 до 3 месяцев в сыворотке этих пациентов появляются антитела к белкам р17 и р24 ВИЧ. Результаты обнаружения провирусных последовательностей с помощью ДНК-зондов в лимфоцитах обследованных к настоящему моменту оцениваются как неопределенные.

Безусловно, эти данные еще трудно трактовать как однозначные, однако в целом они могут являться подтверждением положения: проблема СПИДа как в фундаментальных, так и в прикладных ее аспектах не может быть решена в рамках традиционных подходов к рассматриваемой патологии как к тривиальной вирусной инфекции.

Очевидно, что многие из имеющихся сведений и гипотез о природе возбудителя синдрома приобретенного иммунодефицита человека требуют уточнения, дополнительных исследований и всестороннего анализа.

**Список литературы**

Для подготовки данной работы были использованы материалы с сайта <http://www.policlinica.ru/>