

УДК 577.1;577.2;57.054

## РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ РЕТРОВИРУСОВ В ПРОЦЕССЕ ДОМЕСТИКАЦИИ

© 2021 г. С. И. Алипкина<sup>1</sup>, Д. С. Налобин<sup>1</sup>, М. С. Краснов<sup>2,\*</sup>, А. А. Галиакберова<sup>1</sup>,  
Д. В. Трошев<sup>1</sup>, Д. В. Богуславский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

<sup>3</sup>Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

\*e-mail: embrmsk@mail.ru

Поступила в редакцию 14.08.2020 г.

После доработки 14.08.2020 г.

Принята к публикации 14.08.2020 г.

Эндогенные ретровирусы (ЭРВ) играют важнейшую роль в регуляции экспрессии множества генов животных и человека, вовлечены в процессы транскрипционного и посттранскрипционного редактирования. ЭРВ сохраняют определенное генетическое сходство с экзогенным родовым вирусом. Исследования ЭРВ помогают узнать возраст и темпы эволюции экзогенных вирусов, которые являются контагиозными для животных и человека. Известна гипотеза, что ретровирусы возникли до появления позвоночных животных. Эта асинхрония предполагает весомый вклад ретровирусов в эволюционные процессы в генах, в частности ответственных за развитие нейронов головного мозга и нервной системы, то есть ретротранспозоны могут быть ответственными за возникновение синдрома доместикации. Инфицирование половых клеток ретровирусами постепенно привело к обеспечению ими репродуктивных функций у млекопитающих. К таким функциям относят слияние трофобластов в плаценте. Гены ЭРВ встраиваются в геном через вирусные инфекции или через ретротранспозиции. В обзоре систематизированы и обобщены знания об эволюции и переносе ЭРВ в организме, об их функциях в геноме, представлены описания основных и наиболее распространенных ЭРВ, их молекулярной структуры и свойств.

**Ключевые слова:** эндогенные ретровирусы (ЭРВ), ретротранспозоны, длинные терминальные повторы (LTR), кроличий эндогенный лентивирус типа К (RELIK), RD114-and-D-type-retrovirus (RDR), плацентарные ЭРВ, доместикация

**DOI:** 10.31857/S0042132421010178

### ВВЕДЕНИЕ

Геном ретровирусов (семейство Retroviridae) представлен РНК, репликативный цикл которых основан на использовании обратной транскрипции и интеграции вирусной геномной и провирусной ДНК в геном клетки-хозяина (Weiss, 2006). Ретровирусы попадают в хромосомы хозяина — это обязательный шаг в их жизненном цикле, другие вирусы делают это реже и, как правило, случайно (Katzourakis et al., 2007). В ситуациях, когда эндогенные ретровирусы (ЭРВ) не оказывают значительного вредного воздействия на хозяев, частота их встречаемости в попу-

ляции хозяина увеличивается, что может привести к их фиксации. Мобильные диспергированные генетические элементы играют важнейшую роль в регуляции экспрессии генов животных и, в частности, человека и вовлечены в процессы транскрипционного и посттранскрипционного редактирования путем репрограммирования некодирующего транскриптома (Steitz et al., 2011). Множественная интеграция ретровирусных геномов произошла на определенном этапе эволюции млекопитающих и закрепилась с выделением полезных для эволюции признаков (Жданов и др., 1978). После эндогенизации большинство ЭРВ

сохраняют сходство с родовым экзогенным вирусом на протяжении многих миллионов лет. Эти ЭРВ дают исследователям беспрецедентные возможности непосредственно наблюдать древние вирусы в геномах хозяина и изучить, как они могли эволюционировать и взаимодействовать с этими хозяевами. Кроме того, изучение ЭРВ глубоко повлияло на наше понимание участия вирусов в эволюции и динамичном развитии видов. Первичное инфицирование половых клеток этими вирусами с течением времени привело к дифференцировке некоторых из интегрированных генов первичных ретровирусов в направлении обеспечения репродуктивной функции млекопитающих (Cornelis et al., 2013). К важнейшим функциям ЭРВ в плаценте относятся слияние трофобластов и их дифференцировка в условиях индуцированного ЭРВ синцитиообразования. Считается, что ЭРВ возникли от древних инфекций зародышевой линии хозяина экзогенными ретровирусами. Ретротранспозиция или реинфекция зародышевой линии может генерировать дальнейшие вставки, увеличивающие количество определенной линии в геноме. ЭРВ присутствуют в геноме всех позвоночных и вертикально передаются от родителей потомству как стабильно унаследованные менделевские гены (Boeke, Stoye, 1997). ЭРВ сильно колонизировали геном всех видов животных; например, они составляют примерно 8% генома человека (Lander et al., 2001). Полный провирус ЭРВ, то есть ретровирусный геном, интегрированный в геном клетки-хозяина, имеет геномную структуру экзогенного ретровируса: четыре вирусных гена (*gag*, *pro*, *pol* и *env*) между двумя длинными терминальными повторами LTR (long terminal repeats) (Varela et al., 2009). Ген *gag* кодирует главный вирусный структурный белок, в то время как *pro* и *pol* – вирусный ферментативный механизм, необходимый для цикла репликации вируса. Ген *env* кодирует гликопротеин оболочки, который вставлен в липидный бислой клеточной мембраны, с образованием вирусной оболочки. Гликопротеин опосредует проникновение вируса в чувствительные клетки. LTR содержат элементы-энхансеры, которые обеспечивают прямую экспрессию вирусных генов. ЭРВ обречены на вымирание, если их экспрессия приносит последовательности, вызывающие делеции в геноме у хозяина. Таким образом, их устойчивость в геноме хозяина – результат тонкого баланса, достигнутого на протяжении эволюции. Большинство ЭРВ не имеют экзогенного аналога, но некоторые тесно связаны с экзогенными ретровирусами, включая ретровирус овец Jaagsiekte (JSRV), вирус опухоли молочной железы мыши (MMTV), вирус кошачьего лейкоза (FeLV) и вирус птичьего лейкоза (ALV), которые в настоящее время активны и заражают овец, мышей, кошек и птиц соответственно. Было показа-

но, что некоторые ЭРВ могут вызывать аутоиммунные заболевания у человека. Эти ЭРВ обычно называют современными ЭРВ, поскольку они интегрируются в геном хозяина после процесса видообразования и тесно связаны с экзогенными вирусами, которые все еще контагиозны. Некоторые современные ЭРВ способны производить инфекционный вирус из-за отсутствия инактивирующих мутаций. Напротив, древние ЭРВ проникли в геномы раньше видообразования и, следовательно, присутствуют в каждом организме в том же геномном локусе филогенетически родственных видов. Биологическое значение ЭРВ обсуждалось в течение нескольких десятилетий, долгое время последовательности ЭРВ считались мусорной ДНК. Тем не менее, последние исследования показывают, что ЭРВ дают разнообразные преимущества для их хозяина. По крайней мере, обилие этих элементов в геноме хозяина обеспечивает его пластичность. Кроме того, наличие транскрипционно активных ЭРВ с интактными открытыми рамками считывания, сохраняющимися миллионы лет после интеграции, говорит о том, что некоторые ЭРВ были выбраны хозяином для конкретной биологической роли. Обнаружено, что ЭРВ играют важную роль в различных физиологических процессах. ЭРВ обладают способностью регулировать экспрессию клеточных генов (Varela et al., 2009). Предполагается, что ЭРВ играют физиологическую роль в морфогенезе плаценты, ретровирусные частицы часто наблюдаются в репродуктивном тракте и плаценте некоторых видов животных.

## ЭВОЛЮЦИЯ ЭНДОГЕННЫХ РЕТРОВИРУСОВ

Вирусы – возможно, самая быстроразвивающаяся биологическая сущность на этой планете. Скорость их обновления в миллион раз выше скорости эволюционирования клеточных организмов-хозяев (Jenkins et al., 2002; Kumar, Subramanian, 2002; Hanada et al., 2004; Sanjuán, 2012). Необычайно высокие темпы изменений позволяют вирусам противостоять иммунитету и быстро адаптироваться к новому хозяину. Эта уникальная особенность вызывает быстрое изменение вирусных геномных последовательностей на молекулярном уровне, таким образом накапливается информация, которая может быть использована для восстановления этапов их эволюции (Holmes, 2004). При тщательном исследовании некоторых аспектов истории развития современных вирусов были получены оценки возраста, темпов эволюции и эпидемиологической динамики многих вирусов, которые в настоящее время инфицируют людей, домашних животных и сельскохозяйственные культуры (Holmes, 2008; Rybus, Rambaut, 2009). Согласно исследованиям, эволюци-

онные временные рамки современных вирусов лежат в прошлом миллионе лет, а большинство человеческих РНК-вирусов появилось менее 1000 лет назад (Holmes, 2008).

Способность ретровирусов интегрироваться в геномы хозяина и становиться ЭРВ позволяет изучать их долгосрочную эволюцию (Xu et al., 2018). В исследованиях ЭРВ, относящихся к геномам многих видов, большое внимание уделялось млекопитающим и птицам, и было выявлено множество аспектов распределения, разнообразия и эволюции ретровирусов (Bolisetty et al., 2012; Magiorkinis et al., 2012; Hayward et al., 2013, 2015; Brown et al., 2014). В настоящий момент ретровирусы позвоночных, за исключением млекопитающих и птиц, недостаточно охарактеризованы, что препятствует пониманию разнообразия и ранней эволюции ретровирусов. В недавнем исследовании был выполнен сравнительный геномный и эволюционный анализ ЭРВ у 92 позвоночных, не являющихся птицами/млекопитающими (у рыб, амфибий и рептилий). Было обнаружено присутствие ЭРВ в геномах всех челюстных позвоночных (Xu et al., 2018). Распределение ЭРВ у позвоночных показывает, что ретровирусы возникли в пределах линий позвоночных, вероятно, до появления челюстных позвоночных — более 450 млн лет назад (Hedges et al., 2015). Однако нельзя полностью исключить возможность того, что ретровирусы возникли до появления позвоночных и не смогли колонизировать зародышевую линию у ранее ветвящихся животных. Во всех видах челюстных позвоночных находят ЭРВ, что свидетельствует о высокой способности ретровирусов к эндогенизации и делает крайне маловероятной неспособность колонизировать геномы ранее разветвленных животных (Xu et al., 2018).

Эти данные показывают древнее происхождение ретровирусов и имеют принципиальное значение для понимания глубокой истории и эволюции ретровирусов, что даст возможность прогнозировать дальнейшие вспышки экзогенных контагиозных ретровирусов и разрабатывать меры контроля.

Вирусы иногда оставляют длительные отпечатки в геномах-хозяевах, известные как эндогенные вирусные элементы (ЭВЭ). Обнаружение этих вирусных импринтов позволяет более детально исследовать историю вирусов. ЭВЭ — результат процесса эндогенизации, при котором вирусные копии ДНК интегрируются в хромосомы зародышевой линии хозяина и, в свою очередь, передаются по вертикали от родителя к потомству. В тех случаях, когда ЭВЭ не оказывают значительного вредного воздействия на хозяев, их частота может увеличиться в популяции и привести к фиксации. После эндогенизации большинство ЭВЭ сохраняют сходство с наследственным экзогенным вирусом в течение многих миллио-

нов лет, поскольку они эволюционируют в соответствии со скоростью эволюции хозяина, которая на несколько порядков ниже, чем вирусов (Aiewsakun, Katzourakis, 2015).

Открытие последовательностей ЭВЭ, которые окаменели в геномах за миллионы лет, но все еще связаны с последовательностями современных вирусов и прямо сопоставимы с ними, дает возможность получить показатели вирусного замещения в гораздо более широких временных рамках. Удивительно, но такие долгосрочные показатели вирусного замещения значительно ниже, чем краткосрочные показатели, оцененные с использованием только современных вирусных последовательностей (Gilbert, Feschotte, 2010; Lefeuve et al., 2011). Возможно, что краткосрочные показатели искусственно завышены большей долей вредных мутаций, которые еще не удалены из популяции посредством очищающего отбора (Patel et al., 2011; Wertheim, Kosakovsky Pond, 2011). Мутационное насыщение является фактором, который может приводить к недооценке генетических расстояний между ЭВЭ и циркулирующими вирусами и, следовательно, долгосрочных показателей замещения (Feschotte, Gilbert, 2012). Согласно сальтационной модели, более быстрые темпы замещения связаны с экологическими переменными — с колонизацией новых хозяев или эффективностью иммунного ответа хозяина. Таким образом, повышение краткосрочных показателей замещения может отражать переходное состояние адаптации, связанное с интенсивным конфликтом с новым хозяином, тогда как большая часть оставшейся эволюционной истории вируса будет характеризоваться медленными показателями замещения, которые ближе к долгосрочным временным рамкам (Feschotte, Gilbert, 2012).

## РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ РЕТРОВИРУСОВ В ДОМЕСТИКАЦИИ КРОЛИКОВ

Помимо исследования патогенных свойств по отношению к человеку и многим растительным и животным организмам (Jern, Coffin, 2008; Mager, Stoye, 2015), выявления возможностей использования в генной терапии (Huebner, Todaro, 1969), прояснения роли ретровирусов в эволюции животных (Feschotte, Gilbert, 2012), данная группа представляет интерес в плане изучения процессов доместикиции (Rivas-Carrillo et al., 2018).

Доместичированные животные обладают рядом фенотипических и поведенческих признаков, которые не обнаруживаются у их диких предков. К таким признакам можно отнести изменение окраски шерсти, неотение, уменьшение размера зубов, снижение зрительной, обонятельной и слуховой чувствительности, покорное поведение и т.д. Проявление совокупности данных признаков называют синдромом доместикиции (Wilkins

et al., 2014). Анализ полногеномных последовательностей одомашненных животных и их диких предков (на примере одомашненной иранской овцы) показал, что основные отличия сосредоточены в областях генов, отвечающих за развитие нервной и иммунной систем, а также в участках, отвечающих за продуктивность одомашнированных животных. Данные выводы были получены при использовании маркеров SNP и CNV (Zamani et al., 2018). Гены, влияющие на развитие нейронов головного мозга и нервной системы, являются критически важными при одомашнивании и другого животного – кролика (Carneiro et al., 2014). Однонуклеотидный полиморфизм и ЭРВ играют важную роль в развитии покорного поведения животных и синдроме доместикации в целом.

Известно, что в геномах одомашненных животных представлено большое количество ЭРВ (Garcia-Etxebarria et al., 2014). Возможностью для идентификации последовательностей провирусных ДНК в генетическом материале организма-хозяина служит сходство некоторых участков последовательности ДНК эндогенных и экзогенных ретровирусов. Такими участками являются длинные концевые повторы, консервативные последовательности в провирусных ДНК (важно и расстояние между ними) и остатки последовательностей белков, присущих ретровирусам (Sperber et al., 2007). Ретротранспозоны, участвуя в процессах транспозиции и рекомбинации, приводят к изменению нуклеотидных последовательностей молекул ДНК и, по сути, выступают в качестве значимого мутагенного фактора. Таким образом, активность ретротранспозонов может являться причиной возникновения различных мутаций в вышеописанных участках генов, изменения в которых приводят к синдрому доместикации.

Помимо мутационной активности, ретротранспозоны могут оказывать регуляторное влияние, так как они являются источниками микроРНК. Было показано, что в геноме крупного рогатого скота консенсусная последовательность 266 пар нуклеотидов, состоящая из мобильных генетических элементов LINE и BovB, – это источник целого семейства микроРНК – miR-30. Данное семейство микроРНК участвует в регуляции процессов производства молока, развития мышечной массы, стрессового и иммунного ответов, а также вовлечено в развитие психических заболеваний и онкологии (Glazko et al., 2019). Данный пример демонстрирует влияние ретротранспозонов на продуктивность сельскохозяйственных животных.

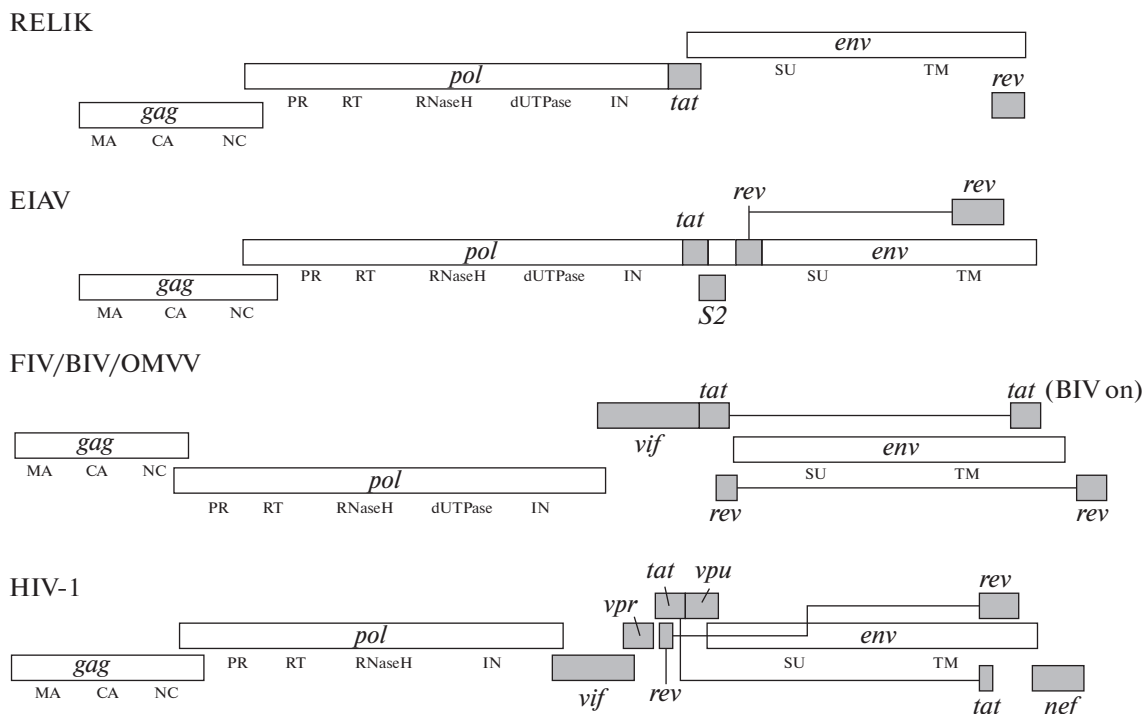
### RELİK (КРОЛИЧИЙ ЭНДОГЕННЫЙ ЛЕНТИВИРУС ТИПА К)

В 2006 г. был обнаружен первый эндогенный лентивирус (Katzourakis et al., 2007), получивший

название RELİK (rabbit endogenous lentivirus type K – кроличий эндогенный лентивирус типа К). Лентивирусы (от лат. *lentus* – медленный) – род вирусов из семейства ретровирусов (Retroviridae) с длительным инкубационным периодом. Экзогенные лентивирусы способны доставлять значительное количество генетического материала в клетку хозяина и обладают уникальной среди ретровирусов способностью реплицироваться в неделящихся клетках, что делает лентивирусы удобным вектором для доставки генетического материала в молекулярной биологии. Представителями этого рода являются вирусы иммунодефицита человека, обезьян, кошек, крупного рогатого скота и другие.

Все последовательности RELİK имеют многократные дефекты, некоторые из них также содержат короткие вставки с ядерными элементами. Большое количество полноразмерных и одиночных последовательностей LTR RELİK указывает на установленную инфекцию зародышевой линии. Примерно треть последовательностей RELİK возникла в результате сегментарной дубликации в геноме кролика, следовательно, вторжение зародышевой линии RELİK должно быть старше этого события. Анализ сегментно дублированных вставок показал предполагаемый минимальный возраст ~7–11 млн лет для RELİK. Установлено, что эволюцию лентивирусов следует рассматривать в масштабе времени, охватывающего миллионы лет, а не короткие временные рамки, ранее показанные анализом последовательностей известных экзогенных лентивирусов (Keckesova et al., 2009). Альтернативным подходом является идентификация ортологичных вставок ЭРВ у нескольких видов. Идентификация таких ортологов показывает, что интеграция должна была произойти до расхождения соответствующих видов (хозяев), и, таким образом, может позволить рассчитать предполагаемый минимальный возраст на основе предполагаемого момента расхождения видов (хозяев) (van der Loo et al., 2009).

Данный вирус, несмотря на свое древнее происхождение, обладает многими чертами современных лентивирусов: последовательность ретровируса содержит длинные ORF (open reading frame – открытая рамка считывания), кодирующие полипротеины Gag, Pol и Env; два дополнительных белка Tat и Rev идентифицированы по сходству последовательностей с дополнительными белками других лентивирусов (рис. 1); ген *tat* расположен непосредственно ниже *pol*, частично перекрывая ген *env*, тогда как *rev* расположен ближе к 3'-концу *env* в альтернативной рамке считывания. Другие лентивирусные особенности RELİK: область TAR, реагирующая на трансактивацию (trans-activation response), – ниже вирусного промотора; Rev-отзывчивый элемент RRE (Rev responsive element) – в пределах *env*; рибосомный



**Рис. 1.** Геномная организация провируса RELIK показана в сравнении с организациями генома других подгрупп лентивирусов: лошади (вирус инфекционной анемии лошадей EIAV), кошки (вирус иммунодефицита кошек FIV), быка (вирус иммунодефицита крупного рогатого скота BIV), овцы (вирус овцы маеди-висна OMVV) и приматов (HIV-1). У большинства линий приматов отсутствует ген *vpu* (Katzourakis et al., 2007).

сайт смещения — в начале *pol*; dUTPase — между RNaseH и интегразой в *pol*, обнаруженная у неприматных лентивирусов; сайт связывания с консервативной лентивирусной тРНК лизина и с отмеченным смещением нуклеотидной композиции, с сильным предпочтением аденина (A) над гуанином (G) и тимина (T) над цитозином (C) — через всю область кодирования. RELIK имеет геномную организацию, простейшую из всех лентивирусов, и не имеет гена *vif*, что свойственно также вирусу инфекционной анемии лошадей. Можно предположить, что лентивирусы кроликов или, возможно, других вымерших зайцеобразных могли быть предшественниками современных экзогенных лентивирусов. При этом сами кролики не болеют экзогенными лентивирусными инфекциями (Keckesova et al., 2009).

#### RD114-AND-D-TYPE-RETROVIRUS

Вирусные интерференционные группы представляют собой сборные группы таксономически различных ретровирусов, обнаруженных у млекопитающих и птиц, которые различаются по генам *gag* и *pol*, но имеют общие гомологи гена *env* и используют один и тот же рецептор на клеточной поверхности для проникновения в клетку (Sommerfelt, Weiss, 1990).

Интерференционная группа RD114-and-D-type-retrovirus (RDR) включает в себя ряд таксономически разнообразных ретровирусов, в том числе вирусы типа С (ЭРВ) и типа D (экзогенные ретровирусы), вирусы, классифицируемые как β-ретровирусы и γ-ретровирусы, а также растущий список локусов ЭРВ с последовательностями, очень похожими на ген RDR (Sinha, Johnson, 2017).

Десять представителей интерференционной группы RDR — вирусы, классифицируемые либо морфологически как тип С или тип D, либо по их способности передаваться по зародышевой линии хозяина (эндогенные) или горизонтально (экзогенные). Ретровирус RD114 впервые был обнаружен в начале 1970-х гг. в качестве кандидата онкогенных вирусов человека.

В настоящее время известно, что RD114 является кошачьим эндогенным вирусом типа С, который, кроме того, заражает и клетки человека, приматов и собак, вызывая синцитиальный цитопатический эффект (Klement, McAllister, 1972; McAllister et al., 1972; Niman et al., 1977).

Два других вируса типа С в группе RDR — вирус некроза селезенки SNV и эндогенный вирус бабуина BaEV. SNV — вирус птичьего ретикулоэндотелиоза, который приводит к смерти или иммунодефициту уток в зависимости от возраста на момент заражения и вызывает цитопатический

эффект в культивируемых клетках птиц, собак и крыс (Kalter et al., 1973; Kewalramani et al., 1992).

Вирусы типа D, относящиеся к группе интерференции RD114/типе D, включают вирус очкового лангура PO-1-Lu, вирус беличьих обезьян, вирус обезьян Мэйсона–Пфайзера (MPMV, также называемый SRV-3) и другие ретровирусы обезьян, сгруппированные в отдельные серотипы (SRV-1, SRV-2, SRV-4 и SRV-5), которые вызывают глубокий иммунодефицит, забрюшинный фиброз и анемию, наблюдаемые у многих видов азиатских макаков (Chopra, Mason, 1970; Stromberg et al., 1984).

Ген *env* кодирует гликопротеин оболочки вируса, который позволяет ему прикрепляться к мембранам определенных типов клеток хозяина и проникать в них. Продукт гена *env* состоит из двух частей: поверхностного белка SU и трансмембранного белка TM. Именно поверхностный домен определяет тропизм вируса, поскольку он отвечает за рецептор-связывающую функцию. Таким образом, домен SU определяет специфичность вируса к определенному рецептору (Vogt, 1997).

Хотя сходство в белках Env среди вирусов RDR-группы составляет всего около 20%, как SU-, так и TM-домены имеют консервативные мотивы, позволяющие узнавать один и тот же тип клеточного рецептора. Основными типами элементов, распознаваемыми ретровирусами RDR-группы, являются ASC-аминокислотные транспортеры 1 и 2 (ASCT1, ASCT2). ASCT2, который используется большинством RDR-вирусов, – натрий-зависимый аминокислотный транспортер с широкой субстратной специфичностью. Он принимает в качестве субстрата нейтральные аминокислоты, в том числе глутамин, аспарагин, лейцин, а также аминокислоты с разветвленной цепью и ароматические (Rasko et al., 1999).

Экспрессия ретровирусного гликопротеина Env часто вызывает устойчивость к повторному заражению клетки тем же типом вируса или неродственными вирусами, которые используют один и тот же клеточный поверхностный рецептор. Это явление называют суперинфекционной интерференцией (СИ). В основе явления лежит подавление экспрессии рецептора на поверхности клетки или блокирование его вирус-связывающего домена. Исследования СИ позволяют определять тропизм разных ретровирусов к одному рецептору и объединять вирусы в интерференционные группы (Sinha, Johnson, 2017).

#### ПЛАЦЕНТА И СИНЦИТИЙ И ИХ СВЯЗЬ С ЭНДОГЕННЫМИ РЕТРОВИРУСАМИ

Оплодотворенные яйцеклетки дифференцируются во внутреннюю клеточную массу (ВКМ) и наружную трофобластодерму. Из ВКМ в дальней-

шем развивается сам эмбрион, а также амнион, желточный мешок и аллантоис, тогда как трофобластодерма образует хорионическую мембрану и позже становится основной частью зародышевой плаценты. Для получения питательных веществ и газообмена в утробе матери формируется плацента, строение которой значительно отличается у разных млекопитающих. Можно выделить следующие типы клеток, которые формируют барьер между эмбриональной и материнской кровью: эндотелий материнских капилляров, эндометрий матки (stroma и/или децидуа), эпителиальный слой эндометрия матки, слой/слои трофобластов, которые составляют эпителий хориона, соединительные ткани плода и эндотелий капилляров плода. Материнские питательные вещества и газы должны пройти через эти клеточные слои, чтобы достичь плода, а метаболиты должны быть удалены обратно в материнскую кровеносную систему (Гилберт, 2010). В эпителиохориальной плаценте эпителий матки контактирует с мембраной хориона. Этот тип плаценты встречается у копытных, китов и дельфинов, а также у низших приматов. В эндотелиохориальной плаценте эндотелий материнских капилляров расположен близко к трофобласту, что обусловлено истончением стромы и потерей эпителия матки. Этот тип плаценты наблюдается у плотоядных, но также встречается у слонов (Enders, Carter, 2004). В гемохориальной плаценте, напротив, материнская кровь находится в непосредственном контакте с трофобластом, функционируя без эндотелия капилляров. Этот тип плаценты наблюдается у многих грызунов и у высших приматов, включая людей. Когда-то считалось, что эволюция плаценты прошла от наименее инвазивной формы – эпителиохориальной плаценты – до самой инвазивной – гемохориальной плаценты. Тем не менее, филогенетический анализ наборов молекулярных данных не подтверждает вывод о том, что наиболее инвазивный трофобласт является новейшим и более совершенным типом плаценты. Например, гиены относятся к отряду плотоядных, но, в отличие от собак и кошек, для гиен характерна гемохориальная плацента (Enders et al., 2006). Кроме того, крупные животные, в том числе домашние, имеют эпителиохориальную или эндотелиохориальную плаценту, которая служит не только для обмена питательными веществами и газами, но также и для поддержки роста эмбриона в утробе матери. Эти плацентарные вариации и сходства между отдельными филогенетическими деревьями подтверждают конвергентную эволюцию плаценты у млекопитающих (Lavialle et al., 2013).

## ЭВОЛЮЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕРЕЗ СИНЦИТИОТРОФОБЛАСТЫ

Образование и функционирование синцитиотрофобласта также подтверждает конвергентную эволюцию плаценты. Клетки синцитиотрофобласта, составляющие хорионическую мембрану, образуются в результате слияния поверхностных клеток трофэктодермы и участвуют в эффективном обмене питательных веществ и газа, а также производстве плацентарного лактогена и хорионического гонадотропина (Bischof, Irminger-Finger, 2005; Moffett, Loke, 2006). Эта структура также играет ключевую роль в иммунотолерантности эмбриона к материнской иммунной системе. В случае гемохориальной плаценты можно рассматривать следующие типы структур синцитиотрофобласта в зависимости от количества слоев трофобласта: у крыс плацента характеризуется как монохориальная с одним слоем синцитиотрофобласта; человеческая плацента классифицирована как монохориальная, несмотря на отсутствие лабиринтной зоны, подобной крысиной; мыши и хомяки имеют три слоя трофобластов, поэтому их плацента классифицируется как трихориальная (Bhiwgade et al., 1992; Pfarrer et al., 1999). Эти наблюдения указывают на то, что, хотя плаценты выполняют аналогичные функции питания и газообмена, их морфология гораздо более разнообразна, и морфологические вариации не ограничиваются принадлежностью к специфическому участку эволюционного древа млекопитающих (Imakawa et al., 2015).

## ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ЭНДОГЕННЫЕ РЕТРОВИРУСЫ

Благодаря многочисленным анализам геномной ДНК млекопитающих было выявлено, что повторяющиеся последовательности составляют по меньшей мере 45 и 40% генома человека и мыши соответственно (Lander et al., 2001; Chinwalla et al., 2002). Из них ЭРВ и ретротранспозоны с LTR составляют 8 и 10% этих геномов соответственно. Как часть генома организма ЭРВ могут потенциально проявлять некоторые функции, хотя их нуклеотидные структуры в основном демонстрируют делеции и/или мутации. Было выявлено, что белки Env индуцируют слияние клеток (Dupressoir et al., 2012; Lavielle et al., 2013). У людей было идентифицировано 18 нуклеотидных структур ЭРВ-*env*, среди которых 16 генов полностью кодируют гены *env* и транскрибируются в нескольких здоровых тканях; однако только три из 18 ЭРВ обладают фузогенной активностью (De Parseval et al., 2003; Blaise et al., 2005).

У человека были выявлены синцитин-1, принадлежащий к семейству HERV-W, и синцитин-2, относящийся к семейству HERV-FRD — они оба

экспрессируют белки Env и обладают фузогенной активностью (Blaise et al., 2003). При анализе генома мыши были найдены и названы два *env*-гена, кодирующих белки с фузогенной активностью — синцитин-А и синцитин-В (Dupressoir et al., 2005). В последнее время были выявлены и охарактеризованы новые синцитин-подобные гены. Несмотря на то, что семейство Leporidae (кролики и зайцы) лишь отдаленно связано с видами приматов и мышей, их плацентарные структуры имеют сходную морфологию. Было установлено, что *синцитин-Ory1* кодирует специфический плацентарный белок с фузогенной активностью, который обнаружен у Leporids (Heidmann et al., 2009). Он существует у этих видов более 12 млн лет, и что более важно, его рецептор ASCT2 является ортологом человеческого рецептора синцитин-1, хотя их происхождение различно (Heidmann et al., 2009). Экспрессия этого гена в зоне контактов плаценты предполагает, что *синцитин-Ory1* может участвовать в формировании синцитиотрофобластов.

Гены, происходящие из ЭРВ, появляются главным образом через вирусные инфекции и/или ретротранспозиции; они обычно не образуют кластеров в геноме. Например, *Fematin-1* был интегрирован в интрон 18 гомолога опухолевого супрессора 2 (*Fat2*), и в соседних регионах не было обнаружено никаких ЭРВ (Nakaya et al., 2013). Кроме того, интеграция экзогенного вируса всегда связана с различными компонентами генов (например, *gag*, *pol* и *env*), а также с сайтами регуляции транскрипции LTR, и поэтому эволюционные пути приобретения ЭРВ должны быть функциональными, а также специфичными для конкретного локуса.

При экспрессии генов синцитина-1 и -2 человека GCM1 является транскрипционным фактором, регулирующим их транскрипционную активность (Yu et al., 2002). CD9 — еще один регуляторный фактор, контролирующий гены *GCM1* и *синцитин* (Muroi et al., 2009). Как и у людей, GCM1 контролирует экспрессию мышечных генов синцитина-А и синцитина-В (Schubert et al., 2008). Транскрипционный фактор GCM1 контролирует эти гомологичные гены у разных видов, что объясняется тем, что ортологичные гены были заменены гомологичными посредством интеграции ЭРВ. Интеграция одного ЭРВ может также сопровождаться интеграцией другого ЭРВ; хотя окончательный вывод сделать невозможно, изначально релевантными генами были не обязательно ЭРВ, а скорее общие ортологичные гены, возможно, *ADAM1*, *ADAM2* и *ITG*. Вновь приобретенные ЭРВ могут функционировать в плацентарном морфогенезе с большей эффективностью, чем ранее существовавшие гены. При исследовании синцитина-Rum1 и Fematin-1 было показано, что последний обладал гораздо лучшей фузоген-

ностью, чем первый (Nakaya et al., 2013). Таким образом, происходят последовательные приобретения ЭРВ с той же функцией благодаря использованию гомологичных генов (Carter, 2014). Получается, что два (или более) гена выполняют одну и ту же функцию в геноме данного вида хозяина, и в конце концов недавно приобретенный ген берет верх, становясь более значимым, чем предыдущий (Nakaya et al., 2013; Imakawa et al., 2015). Предыдущий ген может быть потерян или использован для другой функции, например, для регуляции иммуносупрессии, которая также необходима для нормального прохождения беременности у млекопитающих (Lavialle et al., 2013). В этой гипотезе эволюция генов посредством интеграции ЭРВ может протекать быстрее, чем в более традиционных моделях эволюции генов, поскольку транскрипция тканеспецифичных и/или соседних генов может регулировать экспрессию генов ЭРВ (Yu et al., 2002; Muroi et al., 2009; Nakaya et al., 2013). Для ЭРВ, которые функционируют в репродуктивных процессах, интеграция ЭРВ должна быть специфичной для локуса, потому что они могут транскрибироваться с их собственными LTR или вместе с генами, специфичными для плаценты (Dewannieux, Heidmann, 2013; Nakaya et al., 2013).

Эта гипотеза также может быть применена для объяснения структурного разнообразия плаценты среди млекопитающих. Функции трофобластов и их фузогенная активность демонстрируют больше сходства, чем различий, независимо от их инвазивной и неинвазивной природы. Из-за своего распределения среди генов млекопитающих *Peg10* и *Peg11* можно считать общими генами, первоначально необходимыми для эволюции плацентарных млекопитающих (Ono et al., 2006; Sekita et al., 2008). Сохраняя те же функции, плацентарные структуры были диверсифицированы благодаря приобретению новых генов, таких как ЭРВ. По мере того как хозяин приобретает новые ЭРВ, ген обеспечивает репродуктивные преимущества, которые затем отбираются в популяции, в конечном итоге становясь общими для вида (Imakawa et al., 2015).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндогенные ретровирусы могут быть использованы как маркеры в сравнительной геномике в дополнение к анализу SNP и использоваться в популяционных генетических исследованиях (Carneiro et al., 2014; Meadows, Lindblad-Toh, 2017; Rivas-Carrillo et al., 2018). Этому способствует и то, что ЭРВ сегрегированы в основном вдоль филогении хозяина, что позволяет датировать вирусные вставки в геном и оценивать их эволюционные последствия в развитии отношений вирус—хозяин. Таким образом, присутствие гомологичных

последовательностей (от 65 до 95% гомологичности) ЭРВ связано с экспансией экзогенных ретровирусов. ЭРВ не являются участниками горизонтального переноса, они являются самим объектом горизонтального переноса, за счет чего происходят микро- и макроэволюции. В геноме млекопитающих представлено большое количество ЭРВ, их число может различаться в зависимости от того, является ли животное диким или одомашненным. Наибольшее количество вставок ЭРВ обнаружено не у одомашненных, а у диких животных вне зависимости от ареала их проживания, что указывает на снижение генетического разнообразия среди домашних животных и коррелирует с ранее описанным снижением SNP-разнообразия у них.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гилберт С. Биология развития // СПб: Информ-планета, 2010. 850 с.
- Жданов В.М., Лапин Б.А., Быковский А.Ф. и др. Биофизические и биохимические свойства лейковируса, пассируемого на обезьянах // Докл. АН СССР. 1978. Т. 208. С. 230–232.
- Aiwasakun P., Katzourakis A. Endogenous viruses: connecting recent and ancient viral evolution // *Virology*. 2015. V. 479–480. P. 26–37.
- Bhiwgade D.A., Singh A.B., Manekar A.P., Menon S.N. Ultrastructural development of chorioallantoic placenta in the Indian *Miniopterus* bat, *Miniopterus schreibersii fuliginosus* (Hodgson) // *Acta Anat.* 1992. V. 145 (3). P. 248–264.
- Bischof P., Irmlinger-Finger I. The human cytotrophoblastic cell, a mononuclear chameleon // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005. V. 37. P. 1–16.
- Blaise S., De Parseval N., Bénit L., Heidmann T. Genomewide screening for fusogenic human endogenous retrovirus envelopes identifies syncytin 2, a gene conserved on primate evolution // *PNAS USA*. 2003. V. 100 (22). P. 13013–13018.
- Blaise S., De Parseval N., Heidmann T. Functional characterization of two newly identified human endogenous retrovirus coding envelope genes // *Retrovirology*. 2005. V. 2. Art. 19.
- Boeke J.D., Stoye J.P. Retrotransposons, endogenous retroviruses and the evolution of retroelements // *Retroviruses* / Eds J.M. Coffin, S.H. Hughes, H.E. Varmus. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997. P. 343–436.



- Bolisetty M., Blomberg J., Benachenhou F. et al.* Unexpected diversity and expression of avian endogenous retroviruses // *mBio*. 2012. V. 3 (5). P. e00344–12.
- Brown K., Emes R.D., Tarlinton R.E.* Multiple groups of endogenous epsilon-like retroviruses conserved across primates // *J. Virol.* 2014. V. 88. P. 12464–12471.
- Carneiro M., Rubin C., Di Palma F. et al.* Rabbit genome analysis reveals a polygenic basis for phenotypic change during domestication // *Science*. 2014. V. 345. P. 1074–1079.
- Carter A.M.* Evolution of placental structure and function in ruminants // *Reproduction in domestic ruminants VIII* / Eds J.L. Juengel, A. Miyamoto, C. Price, L.P. Reynolds, M.F. Smith, R. Webb. Leicestershire, UK: Context Prod. Ltd., 2014. P. 387–398.
- Chinwalla A.T., Cook L.L., Delehaunty K.D. et al.* Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome // *Nature*. 2002. V. 429. P. 520–562.
- Chopra H.C., Mason M.M.* A new virus in a spontaneous mammary tumor of a rhesus monkey // *Canc. Res.* 1970. V. 30 (8). P. 2081–2086.
- Cornelis G., Heidmann O., Degrelle S.A. et al.* Captured retroviral envelope syncytin gene associated with the unique placental structure of higher ruminants // *PNAS USA*. 2013. V. 110 (9). P. E828–E837.
- De Parseval N., Lazar V., Casella J.F. et al.* Survey of human genes of retroviral origin: identification and transcriptome of the genes with coding capacity for complete envelope proteins // *J. Virol.* 2003. V. 77 (19). P. 10414–10422.
- Dewannieux M., Heidmann T.* Endogenous retroviruses: acquisition, amplification and taming of genome invaders // *Curr. Opin. Virol.* 2013. V. 3. P. 646–656.
- Dupressoir A., Marceau G., Vernochet C. et al.* Syncytin-A and syncytin-B, two fusogenic placenta-specific murine envelope genes of retroviral origin conserved in Muridae // *PNAS USA*. 2005. V. 102 (3). P. 725–730.
- Dupressoir A., Lavielle C., Heidmann T.* From ancestral infectious retroviruses to bona fide cellular genes: role of the captured syncytins in placentation // *Placenta*. 2012. V. 33 (9). P. 663–671.
- Enders A.C., Carter A.M.* What can comparative studies of placental structure tell us? // *Placenta*. 2004. V. 25. P. 3–9.
- Enders A.C., Blankenship T.N., Conley A.J., Jones C.J.* Structure of the midterm placenta of the spotted hyena, *Crocuta crocuta*, with emphasis on the diverse hemophagous regions // *Cells Tiss. Org.* 2006. V. 183. P. 141–155.
- Feschotte C., Gilbert C.* Endogenous viruses: insights into viral evolution and impact on host biology // *Nat. Rev. Genet.* 2012. V. 13. № 4. P. 283–296.
- Garcia-Etxebarria K., Sistiaga-Poveda M., Jugo B.M.* Endogenous retroviruses in domestic animals // *Curr. Genom.* 2014. V. 15 (4). P. 256–265.
- Gilbert C., Feschotte C.* Genomic fossils calibrate the long-term evolution of hepadnaviruses // *PLoS Biol.* 2010. V. 8 (9). P. e1000495.
- Glazko V.I., Glazko T.T., Zybaylov B.L., Glazko G.V.* Domestication and mobile genetic elements // *Holocene*. 2019. V. 29 (3). P. 518–522.
- Hanada K., Suzuki Y., Gojobori T.* A large variation in the rates of synonymous substitution for RNA viruses and its relationship to a diversity of viral infection and transmission modes // *Mol. Biol. Evol.* 2004. V. 21. P. 1074–1080.
- Hayward A., Grabherr M., Jern P.* Broad-scale phylogenomics provides insights into retrovirus–host evolution // *PNAS USA*. 2013. V. 110 (50). P. 20146–20151.
- Hayward A., Cornwallis C.K., Jern P.* Pan-vertebrate comparative genomics unmasks retrovirus macroevolution // *PNAS USA*. 2015. V. 112 (2). P. 464–469.
- Hedges S.B., Marin J., Suleski M. et al.* Tree of life reveals clock-like speciation and diversification // *Mol. Biol. Evol.* 2015. V. 32 (4). P. 835–845.
- Heidmann O., Vernochet C., Dupressoir A., Heidmann T.* Identification of an endogenous retroviral envelope gene with fusogenic activity and placenta-specific expression in the rabbit: a new “syncytin” in a third order of mammals // *Retrovirology*. 2009. V. 6. P. 107.
- Holmes E.C.* The phylogeography of human viruses // *Mol. Ecol.* 2004. V. 13. P. 745–756.
- Holmes E.C.* Evolutionary history and phylogeography of human viruses // *Ann. Rev. Microbiol.* 2008. V. 62. P. 307–328.
- Huebner R.J., Todaro G.J.* Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer // *PNAS USA*. 1969. V. 64 (3). P. 1087–1094.
- Imakawa K., Nakagawa S., Miyazawa T.* Baton pass hypothesis: successive incorporation of unconserved endogenous retroviral genes for placentation during mammalian evolution // *Genes Cells*. 2015. V. 20. № 10. P. 771–788.
- Jenkins G.M., Rambaut A., Pybus O.G., Holmes E.C.* Rates of molecular evolution in RNA viruses: a quantitative phylogenetic analysis // *J. Mol. Evol.* 2002. V. 54. P. 156–165.
- Jern P., Coffin J.M.* Effects of retroviruses on host genome function // *Ann. Rev. Genet.* 2008. V. 42. P. 709–732.
- Kalter S.S., Helmke R.J., Panigel M. et al.* Observations of apparent C-type particles in baboon (*Papio cynocephalus*) placentas // *Science*. 1973. V. 179 (4080). P. 1332–1333.
- Katzourakis A., Tristem M., Pybus O.G., Gifford R.J.* Discovery and analysis of the first endogenous lentivirus // *PNAS USA*. 2007. V. 104 (15). P. 6261–6265.
- Keckesova Z., Ylinen L.M.J., Towers G.J. et al.* Identification of a RELIK orthologue in the European hare (*Lepus europaeus*) reveals a minimum age of 12 million years for the lagomorph lentiviruses // *Virology*. 2009. V. 384 (1). P. 7–11.
- Kewalramani V.N., Panganiban A.T., Emerman M.* Spleen necrosis virus, an avian immunosuppressive retrovirus, shares a receptor with the type D simian retroviruses // *J. Virol.* 1992. V. 66 (5). P. 3026–3031.
- Klement V., McAllister R.M.* Syncytial cytopathic effect in KB cells of a C-type RNA virus isolated from human rhabdomyosarcoma // *Virology*. 1972. V. 50 (1). P. 305–308.
- Kumar S., Subramanian S.* Mutation rates in mammalian genomes // *PNAS USA*. 2002. V. 99. P. 803–808.

- Lander E.S., Linton L.M., Birren B. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome // *Nature*. 2001. V. 409. P. 860–921.
- Lavialle C., Cornelis G., Dupressoir A. et al. Paleovirology of ‘syncytins’, retroviral *env* genes exapted for a role in placentation // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2013. V. 368 (1626). P. e20120507.
- Lefevre P., Harkins G.W., Lett J.M. et al. Evolutionary time-scale of the begomoviruses: evidence from integrated sequences in the *Nicotiana* genome // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 5. P. e19193.
- Mager D., Stoye J. Mammalian endogenous retroviruses // *Microbiol. Spectr.* 2015. V. 3 (1). P. 1079–1100.
- Magiorkinis G., Gifford R.J., Katzourakis A. et al. Env-less endogenous retroviruses are genomic superspreaders // *PNAS USA*. 2012. V. 109. P. 7385–7390.
- McAllister R.M., Nicolson M., Gardner M.B. et al. C-type virus released from cultured human rhabdomyosarcoma cells // *Nat. New Biol.* 1972. V. 235 (53). P. 3–6.
- Meadows J.R.S., Lindblad-Toh K. Dissecting evolution and disease using comparative vertebrate genomics // *Nat. Rev. Genet.* 2017. V. 18. P. 624–636.
- Moffett A., Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals // *Nat. Rev. Immunol.* 2006. V. 6. P. 584–594.
- Muroi Y., Sakurai T., Hanashi A. et al. CD9 regulates transcription factor GCM1 and ERVWE1 expression through cAMP/protein kinase A signaling pathway // *Reproduction*. 2009. V. 138. P. 945–951.
- Nakaya Y., Koshi K., Nakagawa S. et al. Fematrin-1 is involved in fetomaternal cell-to-cell fusion in Bovinae placenta and has contributed to diversity of ruminant placentation // *J. Virol.* 2013. V. 87 (19). P. 10563–10572.
- Niman H.L., Stephenson J.R., Gardner M.B., Roy-Burman P. RD-114 and feline leukaemia virus genome expression in natural lymphomas of domestic cats // *Nature*. 1977. V. 266 (5600). P. 357–360.
- Ono R., Nakamura K., Inoue K. et al. Deletion of *Peg10*, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality // *Nat. Genet.* 2006. V. 38. P. 101–106.
- Patel M.R., Emerman M., Malik H.S. Paleovirology – ghosts and gifts of viruses past // *Curr. Opin. Virol.* 2011. V. 1. P. 304–309.
- Pfarrer C., Winther H., Leiser R., Dantzer V. The development of the endotheliochorial mink placenta: light microscopy and scanning electron microscopical morphometry of maternal vascular casts // *Anat. Embryol.* 1999. V. 199 (1). P. 63–74.
- Pybus O.G., Rambaut A. Evolutionary analysis of the dynamics of viral infectious disease // *Nat. Rev. Genet.* 2009. V. 10. P. 540–550.
- Rasko J.E., Battini J.L., Gottschalk R.J. et al. The RD114/simian type D retrovirus receptor is a neutral amino acid transporter // *PNAS USA*. 1999. V. 96 (5). P. 2129–2134.
- Rivas-Carrillo S.D., Pettersson M.E., Rubin C.-J., Jern P. Whole-genome comparison of endogenous retrovirus segregation across wild and domestic host species populations // *PNAS USA*. 2018. V. 115 (43). P. 11012–11017.
- Sanjuán R. From molecular genetics to phylodynamics: evolutionary relevance of mutation rates across viruses // *PLoS Pathog.* 2012. V. 8. P. e1002685.
- Schubert S.W., Lamoureux N., Kilian K. et al. Identification of integrin- $\alpha$ 4, Rb1, and syncytin A as murine placental target genes of the transcription factor GCMA/Gcm1 // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 5460–5465.
- Sekita Y., Wagatsuma H., Nakamura K. et al. Role of retrotransposon-derived imprinted gene, *Rtl1*, in the fetomaternal interface of mouse placenta // *Nat. Genet.* 2008. V. 40. P. 243–248.
- Sinha A., Johnson W.E. Retroviruses of the RDR superinfection interference group: ancient origins and broad host distribution of a promiscuous *env* gene // *Curr. Opin. Virol.* 2017. V. 25. P. 105–112.
- Sommerfelt M.A., Weiss R.A. Receptor interference groups of 20 retroviruses plating on human cells // *Virology*. 1990. V. 176 (1). P. 58–69.
- Sperber G.O., Airola T., Jern P., Blomberg J. Automated recognition of retroviral sequences in genomic data – RetroTector // *Nucl. Ac. Res.* 2007. V. 35. P. 4964–4976.
- Steitz J., Borah S., Cazalla D. et al. Noncoding RNPs of viral origin // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011. V. 3. P. a005165.
- Stromberg K., Benveniste R.E., Arthur L.O. et al. Characterization of exogenous type D retrovirus from a fibroma of a macaque with simian AIDS and fibromatosis // *Science*. 1984. V. 224 (4646). P. 289–292.
- van der Loo W., Abrantes J., Esteves P.J. Sharing of endogenous lentiviral gene fragments among leporid lineages separated for more than 12 million years // *J. Virol.* 2009. V. 83 (5). P. 2386–2388.
- Varela M., Spencer T.E., Palmarini M., Arnaud F. Friendly viruses: the special relationship between endogenous retroviruses and their host // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009. V. 1178. P. 157–172.
- Vogt V.M. Retroviral virions and genomes // *Retroviruses* / Eds J.M. Coffin, S.H. Hughes, H.E. Varmus. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997. P. 27–69.
- Weiss R.A. The discovery of endogenous retroviruses // *Retrovirology*. 2006. V. 3. P. 67–78.
- Wertheim J.O., Kosakovsky Pond S.L. Purifying selection can obscure the ancient age of viral lineages // *Mol. Biol. Evol.* 2011. V. 28. P. 3355–3365.
- Wilkins A.S., Wrangham R.W., Tecumseh Fitch W. The ‘domestication syndrome’ in mammals: a unified explanation based on neural crest cell behavior and genetics // *Genetics*. 2014. V. 197 (3). P. 795–808.
- Xu X., Zhao H., Gong Z., Han G. Endogenous retroviruses of non-avian/mammalian vertebrates illuminate diversity and deep history of retroviruses // *PLoS Pathog.* 2018. V. 14. № 6. P. e1007072.
- Yu C., Shen K., Lin M. et al. GCMA regulates the syncytin-mediated trophoblastic fusion // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 50062–50068.
- Zamani W., Ghasempouri S.M., Rezaei H.R. et al. Comparing polymorphism of 86 candidate genes putatively involved in domestication of sheep, between wild and domestic Iranian sheep // *Meta Gene*. 2018. V. 17. P. 223–231.

## Role of Endogenic Retroviruses in the Domestication Process

S. I. Alipkina<sup>a</sup>, D. S. Nalobin<sup>a</sup>, M. S. Krasnov<sup>b, \*</sup>, A. A. Galiakberova<sup>a</sup>,  
D. V. Troshev<sup>a</sup>, and D. V. Boguslavsky<sup>c</sup>

<sup>a</sup>*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, RAS, Moscow, Russia*

<sup>c</sup>*Koltsov Institute of Developmental Biology, RAS, Moscow, Russia*

\*e-mail: embrmsk@mail.ru

Endogenous retroviruses (ERVs) play an important role in the regulation of the expression of many animal and human genes, and are involved in the processes of transcriptional and post-transcriptional editing. ERVs retain a certain genetic similarity to the exogenous generic virus. ERV research helps to know the age and rate of evolution of exogenous viruses that are contagious to animals and humans. It is known that retroviruses arose before the appearance of vertebrates, which makes it possible to assess their contribution to the evolutionary development of organisms. ERVs have no species boundaries, which is due to horizontal transfer, however, the movement of retrotransposons in the genome of animals can lead to cytogenetic defects and bring a negative effect on the fitness of the species genome of the organism. One of the striking examples of horizontal transfer is the LINE 1 retrotransposon, which encompasses 559 species, including animals, plants, and fungi, which confirms the assumption about the time of the emergence of retroviruses. Retrotransposons, participating in the processes of transposition and recombination, lead to a change in the nucleotide sequences in DNA, which leads to mutational processes in genes, in particular those responsible for the development of neurons in the brain and nervous system and, thereby, to be responsible for the occurrence of the “domestication syndrome”. Infection of germ cells with retroviruses gradually led them to ensure reproductive functions in mammals. These functions include the fusion of trophoblasts in the placenta. Genes derived from ERV are incorporated into the genome through viral infections or through retrotransposition. The review systematizes and summarizes knowledge about the evolution and transfer of ERVs in the body, their functions in the genome, presents the main and widespread ERVs, their molecular structure and properties.

*Keywords:* endogenous retroviruses (ERV), retrotransposons, long terminal repeats (LTR), rabbit endogenous lentivirus type K (RELİK), RD114-and-D-type-retrovirus (RDR), placental ERV, domestication