

УДК:579.25.083.1

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ОСОБО ОПАСНЫХ ЭМЕРДЖЕНТНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Попов Н. Н., Колотова Т.Ю.

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им.  
И.И.Мечникова НАМН Украины», г. Харьков

Вирусы постоянно эволюционируют. Однако иногда происходят быстрые скачкообразные изменения, приводящие к возникновению вирусов, преодолевающих межвидовой барьер и приобретающих способность инфицировать новых хозяев. Вирусы, совершившие такой качественный скачок, называются эмерджентными. Эмерджентные вирусы вызывают синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД), геморрагическую лихорадку Эбола, геморрагическую лихорадку Марбург, лихорадку Западного Нила, атипичную пневмонию и ряд других заболеваний.

В настоящее время считается, что предсказать каким будет качественный скачок, и каким образом вирус изменится невозможно. Однако изучение молекулярных механизмов мутаций, рекомбинаций и перестроек вирусов и выявление повторяемости, параллельности изменчивости генома позволяют предположить, что эволюция вирусов значительно более предсказуемый процесс, чем ранее предполагалось [1-3]. Определенные надежды также связывают с методами секвенирования генома, позволяющими быстро определить новые генетически измененные штаммы.

Выделяют тринадцать факторов, способствующих появлению новых инфекционных заболеваний [4]. К этим факторам относятся изменчивость генома, изменения климата и экосистем, изменения привычек и образа жизни человека, международная торговля и путешествия, нищета, социальное неравенство, войны, отсутствие политической воли. Peters так описывает возникновение новых вирусных инфекций: вирусные вариации плюс изменения экологии плюс путешествия [4]. Таким образом, изменения среды обитания человека и поведения делает его чувствительным к заражению новыми вирусами.

Важнейшим фактором появления новых инфекций также является снижение резистентности людей в результате воздействия на организм человека социальных (недостаточное и неполноценное питание), экологических (загрязнение атмосферы и окружающей среды), медицинских (применение лекарств) факторов, а также стрессы, употребление наркотиков, алкоголя.

Большинство эмерджентных инфекций вызывается вирусами, а не бактериями, грибами, простейшими или гельминтами и имеет зоонозную природу. Патогены зоонозного происхождения составляют 60% всех известных патогенов, способных

инфицировать человека [5]. Среди млекопитающих естественными резервуарами эмерджентных вирусов являются грызуны, приматы, плотоядные, летучие мыши. Для менее чем 20% зоонозных вирусов естественным резервуаром являются птицы. И для нескольких вирусов естественным резервуаром являются другие позвоночные [6]. Например, вирус иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1) произошел от вируса шимпанзе и гориллы; ВИЧ-2 – от вируса мангабеев, вирус тяжелого острого респираторного синдрома или атипичной пневмонии SARS -- от вирусов летучих мышей; вирус гепатита В, Т-лимфотропные вирусы человека HTLV-1 и -2, а также вирусы желтой лихорадки и лихорадки Денге произошли от вирусов приматов; коронавирус человека OC43, вирусы кори, оспы и свинки -- от вирусов домашнего скота; вирус гриппа А -- от водоплавающих и болотных птиц [6].

Подавляющее большинство вирусов не вызывает заболевания в организме своего естественного хозяина, в котором они персистируют, но становятся патогенными в том случае, когда им удастся заразить новые виды. Например, ВИЧ-1 эволюционировал несколько раз от вируса иммунодефицита обезьян SIV, который, несмотря на персистенцию в организме шимпанзе и высокую виремиею, очень редко становится патогенным, хотя и вызывает некоторые симптомы, сходные с симптомами синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [7]. В то же время при экспериментальном инфицировании макак-резусов и свинохвостных макак вирусом SIV развивается синдром приобретенного иммунодефицита подобный тому, который развивается и у человека [8]. Вирус атипичной пневмонии SARS не вызывает патологию у летучих мышей [9]. Вирусы гриппа, естественными резервуарами которых являются водоплавающие и болотные птицы, также обычно персистируют у них, не вызывая при этом заболеваний [10].

В настоящее время предлагается рассматривать процесс возникновения новых вирусов, как процесс, состоящий из 4-х стадий [6].

На первом этапе происходит воздействие вируса на организм человека. Как отмечалось выше, источником вирусов являются естественные резервуары: млекопитающие, птицы и в незначительной степени другие позвоночные. На первой стадии вирусы только проникают в организм человека (кровь, слюна, зараженная пища или вода, с помощью векторных организмов). По-видимому, такое взаимодействие между вирусами и организмом человека всеобщее.

Иногда между естественным резервуаром и человеком есть промежуточное звено - обычно домашние животные. Например, такие вирусы человека как вирусы лихорадки Нипа и лихорадки Хендра, SARS и вирус Эбола, естественным резервуаром которых являются летучие мыши, попадают в организм человека с помощью промежуточных животных переносчиков, которыми являются свиньи, лошади, циветы и приматы.

На втором уровне вирусы приобретают способность инфицировать человека, то есть они преодолевают видовой барьер. Для этого вирусам нужно проникнуть в клетки организма и реплицироваться в них, а также избежать уничтожения с помощью иммунной системы, по крайней мере на ранних стадиях инфицирования.

Возникает вопрос насколько вирусы, преодолевшие межвидовой барьер, вирулентны. Известно, что по крайней мере некоторые вирусы сменившие хозяина, а именно ВИЧ, вирус птичьего гриппа, SARS и вирус Эбола очень вирулентны. Однако другие вирусы могут не вызывать никаких симптомов. Действительно, исследования, проведенные на вирусах дрозофил, показали, что вариации в степени вирулентности у эмерджентных вирусов дрозофилы крайне велики [11].

На третьей стадии вирусы приобретают способность передаваться от человека к человеку тем или иным способом, в том числе и с помощью векторного организма.

На четвертой стадии вирусы могут полностью обходиться без естественного хозяина и вызывать пандемии у людей.

Согласно существующим на данный момент оценкам до одной трети всех вирусов, инфицирующих домашний скот и животных-компаньонов, способны проникать в организм человека, то есть находятся на первой стадии эмерджентности [6]. Количество вирусов, находящихся на второй стадии, превышает 200 видов [6]. Далее, приблизительно 50 % вирусов, которые могут инфицировать человека, также приобретают способность передаваться от человека к человеку [5].

Вызывать эпидемии может незначительное количество вирусов, к которым принадлежат такие возникшие совсем недавно вирусы как вирус ВИЧ-1, SARS, вирус свиного гриппа А и вирус Эбола.

Какие же изменения генома позволили переходить вирусам с одной стадии эмерджентности на другую? Какие мутации отвечают за те или иные фенотипические изменения вирусов? Насколько такие изменения закономерны? В настоящее время идет активный поиск ответов на эти вопросы. Однако, как будет показано ниже, пока ученым удалось выявить только отдельные эпизоды молекулярной эволюции эмерджентных вирусов. В целом молекулярная история возникновения вирусов остается крайне неполной.

**Вирус иммунодефицита человека.** ВИЧ-1 принадлежит к семейству ретровирусов, роду лентивирусов. Вирусные частицы содержат геном в виде двух копий РНК, которые в клетке служат матрицей для синтеза ДНК. Синтезированная ДНК встраивается в геном клетки хозяина. Встроившись в ДНК клетки, ВИЧ переходит в латентную форму, которая никак себя не проявляет. В таком виде он может существовать десятки лет.

ВИЧ-1 возник в результате преодоления SIV вирусом обезьян видовой барьера. Это произошло независимо четыре раза и привело к возникновению четырех групп вирусов ВИЧ-1: М, N, O и P. Первой

была открыта группа М, которая вызвала пандемию, инфицировав поданным на 2008 год 60 миллионов человек во всем мире [12].

Вирус группы N был обнаружен в 1998, и только 20 случаев инфицирования этим вирусом были известны в 2011 году [13].

Группа O была обнаружена в 1990 году и вирусами этой группы инфицированы 100000 человек, которые в основном сосредоточены в Камеруне, Габоне и граничащих с ними странах [14, 15]. Вирус группы P был обнаружен в 2009 у одной женщины с Камеруна, живущей во Франции [16]. Известен еще один случай заболевания этим вирусом жителя Камеруна [17].

Согласно методу датирования с помощью молекулярных часов, вирусы иммунодефицита человека М и O типа образовались и инфицировали человека в начале XX века, между 1910 и 1930 годами, скорее всего в 1920-х годах [18, 19]. Вирусы распространялись в течение 50-70 лет до того как были обнаружены. М и O типы распространялись с одинаковой скоростью до 1960 года, после чего скорость распространения вирусов группы М стала превышать скорость распространения вирусов группы O [19]. N и P типы вирусов возникли позже.

Шимпанзе приобрели два различных вируса SIV от маргитшек, и все известные штаммы SIV вируса шимпанзе – SIVcpz - представляют собой гибриды, сформировавшиеся в результате рекомбинации между этими двумя вирусами в организме шимпанзе [20]. В свою очередь штамм SIVcpz, инфицировавший один из подвидов шимпанзе (*Pan troglodytes troglodytes*), приобрел способность передаваться человеку, в результате возникли вирусы ВИЧ-1 М и N типов, а также гориллам (*Gorilla gorilla*), что привело к возникновению вируса гориллы SIVgor [21, 22]. Среди SIVgor обнаружено два штамма, которые очень близки ВИЧ-1 O и P групп человека, что доказывает происхождение ВИЧ-1 этих групп от вирусов гориллы [23]. Таким образом, вирусы ВИЧ-1 М и N типов произошли от SIVcpz вирусов шимпанзе, а вирусы ВИЧ-1 P и O типа произошли от вирусов SIVgor гориллы [23].

ВИЧ-2 возник в результате эволюции вируса иммунодефицита обезьян SIV-smm, который заражает мангабеев (*Cercocebus atys*) и узконосых обезьян [24].

У SIVsm вирусов мангабеев обнаружены предсуществующие варианты белка поверхности Env, которые дают возможность вирусу эффективно реплицироваться в организмах новых хозяев [25]. Таким образом, в естественном резервуаре может создаваться генетическое разнообразие вирусов, необходимое для преодоления межвидового барьера. Образование таких вариантов обусловлено высокой скоростью изменчивости SIVsm вируса в организме хозяина [26].

В процессе жизнедеятельности в клетке вирус взаимодействует со множеством белков. Поэтому для преодоления межвидового барьера SIV вирусом должно накопиться множество генетических изменений. Обнаружены сайты, которые консервативны у SIVcpz, но изменились у ВИЧ-1 [27].

Один из таких сайтов, одинаково изменившийся у всех штаммов вируса ВИЧ-1 находится в матричном белке вируса Gag-30. Во всех белках SIV вируса в этом положении находится метионин, а у вирусов СПИДа M, N, P и O типов аргинин или лизин, в результате чего увеличивается репликация вирусов в лимфоидных тканях [28]. Если же шимпанзе инфицировать ВИЧ-1, происходит реверсия к дикому типу. Мутация возникла независимо во всех четырех штаммах и свидетельствует о том, что эволюция вирусов может быть закономерным, а значит и предсказуемым процессом.

SIV вирус иммунодефицита обезьян слабый вирус, который уничтожается иммунной системой человека в течение недели после заражения. Для его превращения в ВИЧ необходимо, чтобы у вируса появилась способность избегать иммунный ответ и передаваться от человека к человеку.

Вирус обладает способностью быстро изменяться за счет высокой скорости рекомбинации и мутагенеза. На данный момент обнаружены по крайней мере 65 циркулирующих рекомбинантных штаммов ВИЧ-1, и множество уникальных рекомбинантных штаммов. Эффективность рекомбинации в создании вариаций антигенных эпитопов была показана у больных, инфицированных более чем одной линией ВИЧ-1. До появления первых анти-ВИЧ-антител большинство циркулирующих вирусов уже являлись рекомбинантными [29]. Быстрая рекомбинация между уже существующим вирусом и новым вирусом происходит и в условиях суперинфекции. В результате образуются рекомбинанты, содержащие различные эпитопы Gag и Env белков, что дает им возможность избегать уже установившийся Т клеточный ответ. В свою очередь появление ускользающих от иммунной системы вариантов удлинит время жизни и репликации вируса, что увеличивает вероятность возникновения генетических вариантов, способных передаваться от человека к человеку [30]. У приматов рекомбинация между живыми ослабленными SIV вакцинами и патогенными штаммами SIV приводит к виремии и образованию более вирулентных штаммов SIV [31]. Видимо, ключевым в приобретении вирусом способности передаваться от человека к человеку является высокая скорость изменчивости вирусов.

Однако следует отметить, что высокая скорость изменчивости не является характерной только для ВИЧ вирусов человека, как уже отмечалось выше SIVsm вирус мангабеев быстро изменяется в организме естественных резервуаров, не вызывая при этом у них патологию [26].

Демографические исследования свидетельствуют о том, что ВИЧ-1 возник во время роста городского населения в Западной Африке [18]. Киншас (ныне Леопольдвилле), в котором возник вирус, был в то время наиболее крупным городом.

Предполагается, что заражались SIVcpz вирусом охотники на обезьян или поставщики мяса. Действительно, вероятность заражения вирусом зависит от частоты взаимодействия с обезьянами и их мясом [32].

Передаче вируса иммунодефицита обезьян от человека к человеку способствуют определённые социальные факторы, к которым относится увеличение частоты беспорядочных половых связей и заболеваний, передающихся половым путём. Например при сифилисе генитальные язвы увеличивают вероятность передачи ВИЧ инфекции в десятки раз. Начало эпидемии ВИЧ в Киншасе совпало с пиком эпидемии генитальных язв в середине 1930-х годов [18].

Согласно альтернативной точки зрения основным фактором, способствовавшим адаптации ВИЧ к людям и его распространению, является использование нестерильных многоразовых шприцов при массовых вакцинациях, инъекциях антибиотиков и противомаларийных средств [33].

Украина является лидером в Европе по масштабам распространения ВИЧ-инфекции. По оценкам экспертов UNAIDS в стране с ВИЧ-инфекцией живет около 290 тысяч человек, однако, по состоянию на 1 октября 2015 года на учете состоит 127 377 ВИЧ-позитивных пациентов. Всего с 1987 года от СПИДа умерло 37 583 человека, из них 409 случаев – это детская смертность.

Каждый год количество ВИЧ-позитивных людей росло, но с 2005 года прирост новых случаев ВИЧ (ускорение эпидемии) ежегодно уменьшается: в 2005 году по сравнению с 2004 годом – плюс 15,6 процента, а в 2011 году по сравнению с 2010 годом – плюс 3,4 процента.

В 2012 году впервые в истории Украины эпидемия ВИЧ/СПИДа замедлилась – по данным официальной статистики в 2012 году темпы распространения ВИЧ-инфекции (количество новых случаев ВИЧ) оказались ниже, чем в 2011 году. Это стало результатом национальных программ по работе с уязвимыми группами и масштабных информационно-образовательных кампаний по профилактике ВИЧ/СПИДа. В 2013-2014 годах из-за сокращения программ по борьбе со СПИДом темпы эпидемии снова начали расти. Так за десять месяцев 2015 года было зарегистрировано 12 992 новых случая ВИЧ-инфекции.

**Вирус гриппа А.** Вирус гриппа А представляет собой одноцепочечную РНК и состоит из восьми генных сегментов, кодирующих 12 белков, в том числе гемагглютинин (НА) и нейраминидазу (НА). Гемагглютинин вируса присоединяется к рецепторам на эпителиальных клетках дыхательных путей, тогда как нейраминидаза необходима для выделения вирусных частиц из инфицированных клеток. Идентифицировано 16 типов НА и 9 типов НА. На основании этих двух генов построена классификация вирусов гриппа.

Природным резервуаром вируса гриппа являются водоплавающие птицы: утки, гуси, лебеди. а также прибрежные и болотные птицы: чайки, крачки и кулики [34].

В течение последнего века произошло три пандемии вируса гриппа: в 1918 пандемия испанского гриппа (H1N1), в 1957 - азиатского гриппа (H2N2) и в 1968 - Гонконгского гриппа (H3N2). В результате

пандемии 1918 года умерло 40–50 миллионов человек [35]. В 1957 вирус гриппа вызвал смерть двух миллионов человек [36]. Во время пандемии от заражения вирусом H3N2 умер один миллион человек [36].

В 2009 появился разразилась вспышка свиного гриппа, вызываемого новым вирусом гриппа А. У 30% госпитализированных больных, инфицированных вирусом, отмечались сильные респираторные осложнения [37]. Наиболее частой причиной смерти была вирусная пневмония без вторичной бактериальной инфекции. С апреля 2009 по апрель 2010 было инфицировано 61 млн. человек, из них 274000 были госпитализированы. Только в Соединенных Штатах умерло 12470 человек.

30 октября 2009 года в Украине началась эпидемия свиного гриппа H1N1. В девяти областях Украины объявлен карантин. В трех областях Украины — Львовская, Ивано-Франковская и Тернопольская состояние заболеваемости гриппом достигло эпидемиологического порога. 19 ноября — диагноз калифорнийский грипп лабораторно подтвержден у 225 человек, в том числе — у 17 умерших.

В 2015-2016 годах зафиксирована новая вспышка свиного гриппа, от которого умерло 185 человек по данным на 3 февраля 2016 года. Речь идет о лабораторно подтвержденных случаях. Реальная смертность может быть значительно выше.

Мутанты вируса гриппа относятся к двум основным группам. Мутации, которые возникают в результате антигенного дрейфа, это небольшие изменения в HA или NA генах, обычно приводящие к сезонным изменениям штаммов вируса гриппа. Механизмом антигенных сдвигов являются рекомбинация или реассортация вирусов. Перестройки генома, возникающие в результате антигенного сдвига, существенно изменяют вирус и именно такие изменения могут приводить к появлению нового штамма, вызывающего пандемии.

Из тканей человеческого тела, сохранившегося в вечной мерзлоте на Аляске, удалось выделить и восстановить гены вируса гриппа испанки [38]. Действие воскрешенной «испанки» было проверено на мышах, куриных эмбрионах и образцах живой легочной ткани человека [39]. В течение нескольких дней вирус убил всех грызунов и все куриные эмбрионы, а также продемонстрировал высокие темпы размножения в образцах легкого.

Расшифровав нуклеотидные последовательности генов, ученые вначале пришли к выводу, согласно которому вирус 1918 года был птичьим. Вирус приобрел способность заражать человека благодаря мутациям, которые затронули все восемь генов [38, 39]. Найти «ключевую» мутацию, сделавшую вирус смертоносным не удалось, виновной оказалась вся совокупность мутаций.

Однако последние данные позволяют предположить, что вирус 1918 года возник в результате реассортации между предсуществующим вирусом гриппа человека H1 типа и вирусом птичьего гриппа А, по-видимому, H7N1 типа [40]. Произошла реассортация в 14-16 годах прошлого столетия. В

результате возник вирус «испанки», в котором семь сегментов произошли от вируса птичьего гриппа и один сегмент — от вируса гриппа человека.

Вызвавшие пандемии вирусы 1957, 1968 и 2009 годов являются потомками вируса испанки 1918 [35].

H2N2 азиатский штамм 1957, образовавшийся в результате реассортации между вирусами гриппа человека и птиц, является прямым потомком H1N1 вируса 1918. Он содержит три сегмента, приобретенные от вируса птичьего гриппа H2N2 типа (второй сегмент кодирует ген основной полимеразы 1 PB1, четвертый -- NA ген и шестой -- NA ген) [41]. Остальные генные сегменты произошли от H1N1 вируса человека, циркулировавшего до 1957.

В 1968 появился Гонконгский H3N2 вирус, который циркулирует среди людей до сих пор. H3N2 произошел в результате реассортации между птичьим вирусом и вирусом человека: HA и PB1 сегменты H2N2 вируса человека были заменены двумя сегментами птичьего вируса H3 [41].

Таким образом, вирусы гриппа 1918, 1957 и 1968 годов, которые вызвали пандемии, произошли в результате реассортации вирусов птичьего гриппа и предсуществующих вирусов гриппа человека, при этом вирус 1918 года получил семь сегментов от вируса птичьего гриппа, вирус 1957 - три сегмента, а вирус 1968 – два сегмента.

Возникновение вируса гриппа H1N1 (2009) также является примером антигенного сдвига. Вирус приобрел NA ген и ген, кодирующий белок матрикса М, от вируса гриппа евразийских свиней. Остальные гены произошли от вируса гриппа свиней, который в свою очередь образовался в результате реассортации вируса гриппа человека, вируса птичьего гриппа и классического вируса гриппа свиней [42]. Вирус, вызвавший пандемию 2009 года, экспрессирует H1 гемагглютинин, антигенно сходный с гемагглютинином вируса испанки. Реассортация вирусов случилась в организме свиней. Предполагается, что свиньи могут служить «миксером», в котором смешиваются различные вирусы, и образуются новые вирусы гриппа человека.

Опасность эволюции вируса птичьего гриппа угрожает миру и в наши дни. В Гонконге в 1997 произошла вспышка, вызванная H5N1 вирусом птиц, которая явилась первым задокументированным случаем прямого переноса вируса птичьего гриппа человеку [43]. С 2003 H5N1 вирусы распространились в Азии, Европе и Африке, вызывая тяжелые инфекции у домашних птиц.

Заражение человека происходило при прямом контакте с инфицированной домашней птицей, тем не менее были зарегистрированы единичные случаи передачи вируса от человека к человеку [44]. Таким образом, пока еще вирус находится на второй стадии эмерджентности. Однако реассортация H5N1 вируса с вирусами гриппа человека или мутагенез может сделать его способным к устойчивой передаче от человека к человеку. Так, генетические исследования показали, что штамм H5N1 уже приобрел ряд признаков, которые в свое время сделали «испанку»

смертельно опасной. Как H5N1, так и вирус «испанки» приобрели мутацию HA гена, позволяющую расщеплять гемагглютинин не только трипсином. Оба вируса очень патогенны для мышей [39]. Все это позволяет ученым предполагать, что в случае приобретения вирусом птичьего гриппа способности передаваться от человека к человеку, он вызовет пандемию.

Практически все подтипы вируса гриппа присутствуют у птиц и являются слабопатогенными для них. В этом естественном резервуаре, состоящем из водоплавающих и болотных птиц, происходит частая реассортация вирусов [45]. Домашние утки и гуси могут служить мостиком для переноса вирусов домашним птицам. Как у домашних, так у диких птиц в основном инфекция проходит бессимптомно. Однако H5 и H7 подтипы вирусов являются исключением: они эволюционировали в организме домашних птиц и превратились в высокопатогенные птичьи вирусы, вызывающие сильное заболевание и гибель птиц [46].

В конце марта 2013 в Китае возник новый вирус гриппа H7N9, который инфицировал 137 человек, 45 из которых умерли. Вирус практически не вызывает симптомов заболевания у домашних птиц. Однако у человека вирус вызывает тяжелую пневмонию. Вирус H7N9 возник в результате реассортации H7, N9 и H9N2 вирусов птичьего гриппа [47].

Таким образом, в результате постоянно идущих процессов реассортации в природных резервуарах появляются новые штаммы вирусов гриппа, способные преодолевать межвидовой барьер. Для перехода вирусов на третью и четвертую стадии эмерджентности нужны дополнительные события реассортации и мутации, которые, по всей вероятности, происходят в организме человека, а также в организме свиней, служащих «миксерами» для генетического смешивания вирусов гриппа [46].

**Вирус атипичной пневмонии SARS-CoV.** Возбудителем тяжёлого острого респираторного синдрома является коронавирус SARS-CoV. Вирионы SARS-CoV содержат плюс-цепь полиаденилированной РНК длиной 29 тысяч пар нуклеотидов. Геном кодирует 9 открытых рамок считывания.

Вирус вызывает атипичную пневмонию, и его основной мишенью являются пневмоциты, которые он разрушает. При атипичной пневмонии появляется лихорадка, головная боль, затем развиваются респираторные симптомы и пневмония. Основным путем передачи вируса воздушно-капельный, но не исключена и возможность передачи при прямом контакте. Восприимчивость невысокая, о чем свидетельствует небольшое число заболевших. К болезни восприимчивы только взрослые.

Первый случай заболевания зарегистрирован в ноябре 2002 года в китайской провинции Гуандун. К апрелю 2003 г. очаги инфекции были зарегистрированы в 32 странах мира. Общее число заболевших составляет около 8,5 тыс. Из них 5 тыс. пациентов были зарегистрированы в Китае. Погибло 774 человека [48]. К концу мая 2003 г. официально эпидемия закончилась.

Повторная вспышка SARS-CoV произошла в провинции Гуандун зимой 2003-2004 в результате были инфицированы 4 человека, все из которых выжили [49].

Инфекции 2002-2003 и 2003-2004 не были первым случаем заражения вирусом SARS-CoV, поскольку почти 2% (17 из 938) образцов сыворотки, собранной в 2001 в Гонконге, т.е. до того как возникла эпидемия, распознавали и нейтрализовали вирус [50].

SARS-CoV подобные вирусы пальмовых или гималайских цивет (*Paguma larvata*) и енотовидных собак (*Nyctereutes procyonoides*) на 99.8% сходны с SARS-CoV человека по нуклеотидной последовательности ДНК [51]. SARS-CoV могут персистировать у пальмовых цивет в течение недель [52]. А эпидемия 2003-2004 годов связана с ресторанами, в которых готовили и употребляли мясо пальмовых цивет [53].

Несмотря на то, что циветы являются непосредственным источником вирусной инфекции человека, они лишь передаточное звено от естественных резервуаров. Об этом свидетельствует тот факт, что большинство цивет, живущих на фермах и в дикой природе, не содержат вирус [54, 55].

SARS-подобные коронавирусы (SL-CoV) были обнаружены у летучих мышей [56]. Обычно SL-CoV вирусы обладают сходством друг с другом на уровне 88–90 % и сходством 87–92 % с SARS-CoV вирусом цивет и человека. В 2013 году в одной из колоний летучих мышей *Rhinolophus sinicus* были обнаружены два штамма вирусов Rs3367 и RsSHC014, сходство геномов которых с геномами вирусов человека и цивет составляет более чем 95 % [57].

Тропизм и инфекционность коронавирусов определяется спайк белком. Протеазы клетки расщепляют спайк белок вируса на две субъединицы N концевую S1 субъединицу, содержащую домен связывания с рецептором RBD, и С концевую трансмембранную S2 субъединицу, состоящую из трансмембранного домена и пептида для слияния и содержащую HR1 и HR2 повторы. RBD домены спайк белка непосредственно связываются с рецепторами клеток и определяют спектр организмов-хозяев вируса. Мутации в RBD, HR1 и HR2 районах играют ключевую роль в смене вирусом организма хозяина [58].

Спайк белки вирусов цивет и человека различаются в RBD домене по шести аминокислотам, три из которых непосредственно взаимодействуют с ACE2 рецептором (ангиотензин конвертирующий энзим II), используемым вирусами человека и цивет для поступления в клетку [59].

Спайк белки большинства SL-CoV вирусов летучих мышей не способны использовать ACE2 рецептор. Однако Rs3367 штамм особенно сходен по аминокислотному составу RBD района с SARS-CoV вирусом и идентичен SARS-CoV по нескольким ключевым аминокислотным остаткам, участвующим в связывании с рецептором [57].

Более того, из фекалий летучих мышей был изолирован штамм SL-CoV вирусов WIV1, который использует ACE2 рецептор человека, цивет и

китайских летучих мышей для поступления в клетку, а также способен инфицировать клетки Vero E6 линии и реплицироваться в них [57]. WIV1 практически идентичен Rs3367 штамму вируса летучих мышей (99,9 %). Эта находка окончательно подтвердила происхождение SARS-CoV от SL-CoV вирусов летучих мышей [57].

Генетическое разнообразие SL-CoV вирусов у летучих мышей и отсутствие заболеваний также подтверждают, что они являются естественными резервуарами для предшественников SARS-CoV [60].

Несмотря на то, что Rs3367 и WIV1 вирусы очень сходны с SARS-CoV, существует значительное различие между ними и вирусом человека в гипервариабельной открытой рамке считывания, кодирующей белок ORF8. Rs3367 штамм вируса обладает сходством аминокислотной последовательности с ORF8 белком человека и цивет только на уровне 33 % [61].

В то же время сходство на аминокислотном уровне ORF8 двух Rf штаммов вирусов, выделенных из летучих мышей *Rhinolophus ferrumequinum*, с ORF8 вирусов цивет и человека достигает 81.3 % [61]. В районе ORF8 рамки считывания был обнаружен сайт рекомбинации. На основании этих данных предположили, что возник SARS-CoV вирус цивет в результате рекомбинации между Rf штаммом вируса *R. ferrumequinum* и Rs3367 штаммом вируса *R. sinicus* [61].

У SARS-CoV вирусов, выделенных из цивет и из организма человека на ранних стадиях пандемии 2002-2003 годов, последовательность ORF8 отличается от ORF8 последовательности вирусов человека, выделенных на средних и поздних стадиях пандемии. Последняя разорвана на две рамки считывания в результате делеции 29 нуклеотидов [62]. Возможно, мутация нужна для приобретения вирусом способности передаваться от человека к человеку.

Таким образом, в результате рекомбинации коронавируса возник штамм, преодолевший межвидовой барьер, а дальнейший мутагенез в гипервариабельных районах генома позволил появиться варианту вируса, способному передаваться от человека человеку.

**Вирус лихорадки Эбола.** Вирус Эбола (EBOV) принадлежит к Filoviridae семейству вирусов. Геном состоит из одной цепи РНК негативной полярности и кодирует семь открытых рамок считывания.

У человека и приматов вирус вызывает геморрагическую лихорадку, часто с летальным исходом. Для лихорадки Эбола характерны внезапное повышение температуры тела, выраженная общая слабость, мышечные и головные боли, а также боли в горле. Иногда наблюдаются внутренние и внешние кровотечения.

Род Эболавирус (*Ebolavirus*) включает пять видов: суданский, заирский, кот-д'ивуарский, рестонский, а также бундибугио. Заболевание у человека вызывают 4 вида. Для рестонского вида характерно бессимптомное течение. Летальными

являются суданский, заирский и бундибугио штаммы [63].

Заирский вирус был выделен в 1976 году в бассейне реки Эбола в Заире. В течение последних 40 лет в Африке зафиксировано множество небольших вспышек заболеваний вызванных заирским вирусом Эбола. Однако в 2013-2015 годах вирус вызвал сильную эпидемию в Западной Африке [64]. В течение эпидемии было зафиксировано около 27000 случаев заражения, из них более 11 тыс. с летальным исходом. Никогда прежде вирус не передавался от человека к человеку в течение столь длительного времени.

Несмотря на высокую смертность, проявление заболевания на индивидуальном уровне очень варьирует. Некоторые люди погибают от вируса, другие выживают, а у некоторых заболевание протекает бессимптомно. После эпидемии в Габоне 1996 года было обнаружено, что у 45% контактирующих с больными людей не развивались симптомы заболевания, хотя они содержали вирус и обладали противовирусным специфическим иммунитетом [65].

В 2010 обследовано 4000 людей в Габоне показало, что 15% из людей сельской местности и 19% людей из лесных районов обладают специфическими иммуноглобулинами G к вирусу Эбола, а также специфическим Т-клеточным ответом [66]. По-видимому, вирус попадает в организм человека при питании фруктами, контаминированными слюной инфицированных вирусом летучих мышей. Если некоторые виды летучих мышей действительно являются естественными резервуарами вируса Эбола, то наличие этих мышей, их количество, распространение и поведение в данной местности определяют контакты между ними и человеком и развитие иммунной защиты у человека. Предполагается, что изучение особенностей контактов между человеком и естественными резервуарами вирусов позволит понять, какие из них вызывают асимптоматическое течение инфекции и образование иммунной защиты, а какие вызывают эпидемии.

Вирус Эбола приобрел способность передаваться от человека к человеку при прямом контакте с кровью, выделениями, другими жидкостями и органами инфицированного человека, но не воздушно-капельным путём.

Исходя из этих данных, можно предположить, что вирус Эбола находится на третьей стадии эмерджентности. Для вспышки заболевания нужен контакт человека с животными. Однако вирус приобрел способность передаваться от человека к человеку, а между вспышками заболевания вирус находится в естественных резервуарах, которыми, по-видимому, являются летучие мыши.

В целом процесс молекулярной эволюции вируса Эбола изучен очень плохо, остается много неясностей [67]. Какие изменения генотипа происходят при преодолении вирусом межвидового барьера на данный момент неизвестно, поскольку до сих пор точно не установлено, какие животные являются естественным резервуаром вируса Эбола. Как отмечалось выше, считается, что естественным

резервуаром вируса являются летучие мыши. Это предположение подтверждается выделением из организма насекомоядных летучих мышей (*Miniopterus schreibersii*) практически полного РНК генома вируса [68, 69]. У летучих мышей вирус не вызывает заболевание [70].

Секвенирование генома вируса Эбола, выделенного в 1976 году, и сравнение его с вирусом, выделенным в Западной Африке и Республике Конго, показывает, что геном вируса 1976 на 97% идентичен геному вируса 2014, выделенному в Западной Африке, и на 99% идентичен геному вируса, вызвавшему в 2014 вспышку в Республике Конго [71]. Таким образом, вирус за этот период изменился незначительно.

В то же время вирус циркулирует у человекообразных обезьян и антилоп [72,73], которые не являются его естественными резервуарами. Контакт с инфицированными животными может вызывать вспышки заболевания у людей [74]. С помощью филогенетического анализа вируса Эбола у человекообразных обезьян было показано быстрое накопление генетических вариаций посредством мутаций и рекомбинаций [75].

Анализ 85 секвенированных геномов, взятых от больных с июля по ноябрь 2014, показал устойчивую передачу трех вирусных линий в Гвинее. Несмотря на генетическую консервативность вирусов, каждая линия содержит множество мутаций, в том числе и несинонимических, которые концентрируются в межгенных районах и внутри вариабельных последовательностей генов, кодирующих белок вириона 35 (VP35), гликопротеин (GP) и РНК-зависимую РНК-полимеразу (L) [76]. GP белок вируса связывается с рецептором мембран и вызывает их слияние. Изменчивость гликопротеина GP, способствует ускользанию от иммунного ответа и приобретению нового клеточного тропизма. Изменения РНК-зависимой РНК-полимеразы необходимы для приспособления вируса к репликации в новых условиях. Белок VP35 связывается с двухпочечной РНК, образуемой во время репликации генома вируса, и подавляет продукцию клеткой интерферонов альфа и бета, а также необходим для репликации вируса. Соответственно изменчивость этого белка может влиять на способность вируса ускользать от защитных механизмов клетки.

Ряд данных указывает на то, что мутации вируса Эбола могут возникать в результате активности ферментов редактирования РНК аденозиновой дезаминазы ADAR и, не исключено даже, цитозинового дезаминазы APOBEC семейства [77-79]. Оба фермента кодируются клеточными генами и являются своего рода «мутагенами» РНК и ДНК молекул как клеток, так и вирусов. Предварительные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что использование клеточных механизмов геномной изменчивости может способствовать локализации мутаций в вариабельных районах генома вируса, а также о регуляции скорости, с которой они образуются [77]. Другими словами, у вирусов Эбола процесс мутагенеза может быть локализован в вариабельных районах, подобно тому,

как локализован гипермутагенез иммуноглобулиновых генов. Однако для доказательства гипотезы требуются дальнейшие исследования.

## References

1. Stern, D.L. Is Genetic Evolution Predictable? [Text]/ D. L. Stern, V. Orgogozo // Science. – 2009. – V.323. – P. 746-751.
2. Neverov, A. D. Coordinated Evolution of Influenza A Surface Proteins [Text] / A. D. Neverov, S. Kryazhimskiy, J. B. Plotkin, G. A. Bazykin // PLoS Genet. -- 2015. – V. 11. – N. 8. -- e1005404.
3. Longdon, B. The evolution and genetics of virus host shifts [Text] / B. Longdon, M. A. Brockhurst, C. A. Russell, J. J. Welch, F. M. Jiggins // PLoS Pathog. -- 2014. – V. 10. – N. 11. -- e1004395.
4. Peters, C.J. Emerging viral diseases [Text] / C. J. Peters // Fields Virology. -- 5th. ed. – Lippincott, Williams, Wilkins. -- Philadelphia, --2007. – P. 605–625.
5. Taylor, L. H. Risk factors for human disease emergence [Text]/ L. H. Taylor, S. M. Latham, M. E. J. Woolhouse // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. – 2001. -- V. 356. – P. 983–989.
6. Woolhouse, M. Chase-Topping Human viruses: discovery and emergence [Text] / M. Woolhouse, F. Scott, Z. Hudson, R. Howey // Phil. Trans. R. Soc. B. – 2012. -- V.367. – P. 2864–2871.
7. Keele, B.F. Increased mortality and AIDS-like immunopathology in wild chimpanzees infected with SIVcpz [Text]/ B. F. Keele, J. H. Jones, K. A. Terio, J. D. Estes, R. S. Rudicell, [et al.] // Nature. – 2009. – V. 460. – P. 515–519.
8. Lederer, S. Transcriptional profiling in pathogenic and non-pathogenic SIV infections reveals significant distinctions in kinetics and tissue compartmentalization [Text]/ S. Lederer, D. Favre, K. A. Walters, S. Proll, B. Kanwar, [et al.] // PLoS Pathog. – 2009. -- V. 5 -- e1000296.
9. Holmes, E.C. Viral evolution and the emergence of SARS coronavirus [Text]/ E.C. Holmes, A. Rambaut, // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. – 2004. – V. 359. – P. 1059–1065.
10. Cohen, J. As swine flu circles globe, scientists grapple with basic questions [Text] / J. Cohen, M. Enserink // Science – V. 2009. – V. 324. – P. 572–573.
11. Longdon, B. The Causes and Consequences of Changes in Virulence following Pathogen Host Shifts [Text] / B. Longdon, J. D. Hadfield, J. P. Day, S. C. Smith, J. E. McGonigle, [et al.] // PLoS Pathog. – 2015. – V.11. – N. 3. -- e1004728.
12. Merson, M.H. The history and challenge of HIV prevention [Text] / M. H. Merson, J. O'Malley, D. Serwadda, C. Apisuk // Lancet. – 2008 – V. 372. – P. 475–488.
13. Delaunay, C. HIV-1 group N: Travelling beyond Cameroon [Text] / C. Delaunay, F. De Oliveira, C. Lascoux-Combe, J. C. Plantier, F. Simon // Lancet. – 2011. – P. 378. – P. 1894.
14. Peeters, M. Geographical distribution of HIV-1 group O viruses in Africa [Text] / M. Peeters, A. Gueye, S. Mboup, [et al.] // AIDS. – 1997. -- V. 11. – P. 493–498.

15. Kluge, S.F. Nef proteins of epidemic HIV-1 group O strains antagonize human tetherin [Text] / S. F. Kluge, K. Mack, S. S. Iyer [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2014. – V. 16. – P. 639–650.
16. Plantier, J-C. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas [Text] / J-C. Plantier, M. Leoz, J. E. Dickerson, [et al.] // *Nat. Med.* – 2009. – V. 15. -- V. 871–872.
17. Vallari, A. Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon [Text] / A. Vallari, Holzmayr V, Harris B, [et al.] // *J. Virol.* 2011. – V. 85. – P. 1403–1407.
18. Worobey M. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960 [Text] / M. Worobey, M. Gemmel, D. E. Teuwen, [et al.] // *Nature*. – 2008. – V.455. -- P. 661–664.
19. Faria, N.R. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations [Text] / N. R. Faria, A. Rambaut, M. A. Suchard [et al.] // *Science* – 2014. – V.346. – P. 56–66.
20. Bailes, E. Hybrid origin of SIV in chimpanzees [Text] / E. Bailes, F. Gao, F. Bibollet-Ruche [et al.] // *Science*. – 2003. – V. 300.-- P. 1713.
21. Keele, B.F. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1 [Text] / B. F. Keele, F. Van Heuverswyn, Y. Li, [et al.] // *Science*. -- 2006. – V. 313. – P. 523–526.
22. Van Heuverswyn, F. Human immunodeficiency viruses: SIV infection in wild gorillas [Text] / F. Van Heuverswyn, Y. Li, C. Neel, [et al.] // *Nature*. – 2006. – V. 444. – P.164.
23. D'arc, M. Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas [Text] / M. D'arc, A. Ayoub, A. Esteban, [et al.] // *Proc. Nat.l Acad. Sci. U S A*. – 2015. -- V.112. – E1343-1352.
24. Reeves, J. D. Human Immunodeficiency Virus Type 2 [Text] / J. D. Reeves, R. W. Doms // *J. Gen. Virol.* 2002. – V. 83. – P. 1253–1265.
25. Demma, L.J. SIV quasispecies adaptation to a simian new host [Text] / L. J. Demma, J. M. J. Logsdon, T. H. Vanderford, M. B. Feinberg, S. I. Staprans // *PLoS Path.* – 2005. – P. 1. -- e3.
26. Demma, L.J. Evolution of the uniquely adaptable lentiviral envelope in a natural reservoir host [Text] / L. J. Demma, T. H. Vanderford, J. M. Logsdon, M. B. Feinberg, S. I. Staprans // *Retrovirology*– 2006. – V. 203. – P. 19.
27. Wain, L.V. Adaptation of HIV-1 to its human host [Text] / L. V. Wain, E. Bailes, F. Bibollet-Ruche, [et al.] // *Mol. Biol. Evol.* – 2007. -- V. 24. -- P. 1853–1860.
28. Bibollet-Ruche, F. Efficient SIVcpz replication in human lymphoid tissue requires viral matrix protein adaptation [Text] / F. Bibollet-Ruche, A. Heigele, B. F. Keele, [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2012 – V. 122. – P. 1644–1652.
29. Li, H. High Multiplicity Infection by HIV-1 in men who have sex with men [Text] / H. Li, K. J. Bar, S. Wang, J. M. Decker, [et al.] // *PLoS Pathog.*-- 2010. – V. 6. -- e1000890.
30. Streeck, H. Immune-driven recombination and loss of control after HIV superinfection [Text] / H. Streeck,; B. Li, A. F. Poon, A. Schneidewind, A. D. Gladden, [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – V. 205. – P. 1789–1796.
31. Gundlach, B.R. Evidence for recombination of live, attenuated immunodeficiency virus vaccine with challenge virus to a more virulent strain [Text] / B. R. Gundlach, M. G. Lewis, S. Sopper, T. Schnell, J. Sodroski, [et al.] // *J. Virol.* – 2000. – V. 74, 3537–3542.
32. Kalish, M.L. Central African hunters exposed to simian immunodeficiency virus [Text] / M. L. Kalish, N. D. Wolfe, C. D. Ndongmo, J. McNicholl, K. E. Robbins, [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* 2005. – V. 11. – P. 1928–1930.
33. Chitnis, A. Origin of HIV Type 1 in Colonial French Equatorial Africa? [Text] / A. Chitnis, D. Rawls, J. Moore // *AIDS Research and Human Retroviruses* –2000. – V. 16. – P. 5–8.
34. Olsen, B. Global patterns of influenza a virus in wild birds [Text] / B. Olsen, V. J. Munster, A. Wallensten, J. Waldenstrom, A. D. Osterhaus, [et al.] // *Science*. – 2006. --V.312. – P. 384–388.
35. Taubenberger, J.K. 1918 Influenza: the mother of all pandemics [Text] / J. K. Taubenberger, D. M. Morens // *Emerg. Infec. Dis.* – 2006. – V. 12. – P. 15–22.
36. Kilbourne, E.D. Influenza pandemics of the 20th century [Text] / E. D. Kilbourne // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – V.12. – P. 9–14.
37. Dawood, F.S. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans [Text] / F. S. Dawood, S. Jain, L. Finelli, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – V. 360. – P. 2605–2615.
38. Taubenberger, J.K. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes [Text] / J. K. Taubenberger, A. H. Reid, R. M. Lourens, R. Wang, G. Jin, T.G. Fanning // *Nature*. -- 2005. – V.437. – P. 889–893.
39. Tumpey, T.M. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus [Text] / T. M. Tumpey, C. F. Basler, P. V. Aguilar, H. Zeng, A. Solorzano, [et al.] // *Science*. -- 2005. – V. 310. – P. 77–80.
40. Worobey, M. Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus [Text] / M. Worobey, G.-Z. Han, A. Rambaut // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2014 – V. 111. – P.8107-8112.
41. Scholtissek, C. On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2 [Text] / C. Scholtissek, W. Rohde, V. von Hoyningen, R. Rott // *Virology*. – 1978. – V. 87. – P. 13–20.
42. Garten, R.J. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin A(H1N1) influenza viruses circulating in humans [Text] / R. J. Garten, C. T. Davis, C. A. Russell, [et al.] // *Science*. –2009. – V. 325 – P.197–201.
43. de Jong, J.C. A pandemic warning? [Text] / J. C. de Jong, E. C. Claas, A. D. Osterhaus, R. G. Webster, W. L. Lim // *Nature*. – 1997. – V. 389. – P. 554.
44. Wang, H. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China [Text] / H. Wang, Z. Feng, Y. Shu [et al.] // *Lancet*. – 2008. – V. 371. – P. 1427–1434.
45. Hatchette, T.F. Influenza A viruses in feral Canadian ducks: extensive reassortment in nature [Text] / T. F. Hatchette, D. Walker, C. Johnson, A. Baker, S. P. Pryor, R. G. Webster // *J. Gen. Virol.* – 2004. -- V. 85. -- Pt 8. – P. 2327–2337.
46. Schrauwen, E.J. Host adaptation and transmission of influenza A viruses in mammals [Text] / E. J. Schrauwen, R. A. Fouchier // *Emerg. Microbes. Infect.* – 2014. – V. 3. – e.9.

47. Lam, T.T. The genesis and source of the H7N9 influenza viruses causing human infections in China [Text] / T. T. Lam, J. Wang, Y. Shen [et al.] // *Nature*. – 2013. – V. 502. – P. 241–244.
48. Cleri, D. J. Severe acute respiratory syndrome (SARS) [Text] / D. J. Cleri, A. J. Ricketti, J. R. Vernaleo // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2010. – V. 24. – P.175–202.
49. Song, H.D. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human [Text] / H. D. Song, C. C. Tu, G. W. Zhang, S. Y. Wang, K. Zheng, L. C. Lei, [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2005. – V. 102. – P.2430–2435.
50. Zheng, B. J. SARS-related virus predating SARS outbreak, Hong Kong [Text] / B. J. Zheng, K. H. Wong, J. Zhou, K. L. Wong, B. W. Young, L. W. Lu, S. S. Lee. // *Emerg. Infect. Dis.*– 2004. – V. 10. – P.176–178.
51. Guan, Y. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China [Text] / Y. Guan, B. Zheng, Y. He, X. Liu, Z. Zhuang, [et al.] // *Science*.—2003. – V. 302. – P. 276–278.
52. Wu, D. Civets are equally susceptible to experimental infection by two different severe acute respiratory syndrome coronavirus isolates [Text] / D. Wu, C. Tu, C. Xin, H. Xuan, Q. Meng, Y. [et al.] // *J. Virol.* – 2005. – V.79. – P. 2620–2625.
53. Liang, G. Laboratory diagnosis of four recent sporadic cases of community-acquired SARS, Guangdong province, China [Text] / G. Liang, Q. Chen, J. Xu, Y. Liu, W. Lim, J. S. Peiris, L. J. Anderson, [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – 10. – P.1774–1781.
54. Kan, B. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms [Text] / B. Kan, M. Wang, H. Jing, H. Xu, X. Jiang, M. Yan, [et al.] // *J. Virol.* – 2005. –V.79. – P.11892–11900.
55. Poon, L.L. Identification of a novel coronavirus in bats [Text] / L. L. Poon, D. K. Chu, K. H. Chan, O. K. Wong, T. M. Ellis, Y. H. Leung, [et al.] // *J. Virol.* – 2005. – V. 79. – P. 2001–2009.
56. Li, W. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses [Text] / W. Li, Z. Shi, M. Yu, W. Ren, C. Smith, J. H. Epstein, [et al.] // *Science*. – 2005. – V.310. – P. 676–679.
57. Ge, X.Y. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor [Text] / X. Y. Ge, J. L. Li, X. L. Yang, A. A. Chmura, G. Zhu, [et al.] // *Nature*.—2013. – V.503. – P. 535–538.
58. Graham, R. L. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission [Text] / R. L. Graham, R. S. Baric // *J. Virol.* – 2010. – V. 84. – P. 3134–3146.
59. Li, F. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor [Text] / F. Li, W. Li, M. Farzan, S. C. Harrison. // *Science*. –2005. – V. 309. – P. 1864–1868.
60. Bolles, M. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission [Text] / M. Bolles, E. Donaldson, R. Baric // *Curr. Opin. Virol.* – 2011. – V. 6. – P. 624–634.
61. Lau, S.K. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) coronavirus ORF8 protein is acquired from SARS-related coronavirus from greater horseshoe bats through recombination [Text] / S. K. Lau, Y. Feng, H. Chen, H. K. Luk, W. H. Yang, [et al.] // *J. Virol.* – 2015. – V. 89. – 10532–10547.
62. Oostra, M. The 29-nucleotide deletion present in human but not in animal severe acute respiratory syndrome coronaviruses disrupts the functional expression of open reading frame 8 [Text] / M. Oostra, C. A. de Haan, P. J. Rottier // *J. Virol.* –2007. – V. 81. – P.13876–13888.
63. Paessler, S. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers [Text] / S. Paessler, D. H. Walker // *Annu. Rev. Pathol.* – 2013. – V. 8. – P.411–440.
64. Lefebvre, A. Case fatality rates of Ebola virus diseases: a meta-analysis of World Health Organization data [Text] / A. Lefebvre, C. Fiet, C. Belpois-Duchamp, M. Tiv, K. Astruc, [et al.] // *Med. Mal. Infect.* – 2014 – V. 44. – P. 412–416.
65. Leroy, E.M. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response [Text] / E. M. Leroy, S. Baize, V. E. Volchkov, S. P. Fisher-Hoch, M. C. Georges-Courbot, [et al.] // *Lancet*. –2000 – V.355. – P. 2210–2215.
66. Becquart, P. High prevalence of both humoral and cellular immunity to Zaire ebolavirus among rural populations in Gabon [Text] / P. Becquart, N. Wauquier, T. Mahlakoiv, D. Nkoghe, C. Padilla, [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – V. 5. – e. 9126.
67. de La Vega, M-A. Ebolavirus Evolution: Past and Present [Text] / M-A. de La Vega, D. Stein, G. P. Kobinger // *PloS Pathog.* – 2015. – V. 11. – e1005221.
68. He, B. Filovirus RNA in fruit bats, China [Text] / B. He, Y. Feng, H. Zhang, L. Xu, W. Yang, [et al.] // *Emerg. Infect. Diseases*– 2015. – V.21. –P. 1675–1677.
69. Negredo, A. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe [Text] / A. Negredo, G. Palacios, S. Vazquez-Moron, F. Gonzalez, H. Dopazo, [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2011. – V. 7. – e1002304.
70. Olival, K.J. Filoviruses in bats: current knowledge and future directions [Text] / K. J. Olival, D. T. Hayman // *Viruses*. – 2014. – V. 6. – P. 1759–1788.
71. Bermejo, M. Ebola outbreak killed 5000 gorillas [Text] / M. Bermejo, J. D. Rodriguez-Teijeiro, G. Illera, A. Barroso, C. Vila, [et al.] // *Science*. – 2006. – V.314. – P. 1564.
72. Lahm, S.A. Morbidity and mortality of wild animals in relation to outbreaks of Ebola haemorrhagic fever in Gabon, 1994–2003 [Text] / S. A. Lahm, M. Kombila, R. Swanepoel, R. F. Barnes // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2007. – 101. – P. 64–78.
73. Pourrut, X. The natural history of Ebola virus in Africa [Text] / X. Pourrut, B. Kumulungui, T. Wittmann, G. Moussavou, A. Delicat, [et al.] // *Microbes Infect.* – 2005. – V. 7. – P. 1005–1014.
74. Wittmann, T.J. Isolates of Zaire ebolavirus from wild apes reveal genetic lineage and recombinants [Text] / T. J. Wittmann, R. Biek, A. Hassanin, P. Rouquet, P. Reed, [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – V. 104. – P. 17123–17127.
75. Jun, S.R. Ebolavirus comparative genomics [Text] / S. R. Jun, M. R. Leuze, I. Nookaew, E. C. Uberbacher, M. Land, Q. Zhang, [et al.] // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2015. – V. 39. – P. 764–778.

76. Simon-Loriere, E. Distinct lineages of Ebola virus in Guinea during the 2014 West African epidemic [Text] / E. Simon-Loriere, O. Faye, O. Faye, [et al.] // Nature. – 2015. – V. 524. -- P. 102–104.
77. Shabman, R. S. Deep sequencing identifies noncanonical editing of Ebola and Marburg virus RNAs in infected cells [Text] / R. S. Shabman, O. J. Jabado, C. E. Mire, [et al.] // mBio. – 2014. – V. 5. -- e02011.
78. Park, D.J. Ebola Virus Epidemiology, Transmission, and Evolution during Seven Months in Sierra Leone [Text] / D. J. Park, G. Dudas, S. Wohl, A. Goba, [et al.] // Cell. – 2015. – V. 161. -- P. 1516-1526.
79. Tong, Y.-G. Genetic diversity and evolutionary dynamics of Ebola virus in Sierra Leone [Text] / Y.-G. Tong, W.-F. Shi, Di Liu, J. Qian, L. Liang, [et al.] China Mobile Laboratory Testing Team in Sierra Leone // Nature. -- 2015. – V. 524. – P. 93-96.

**UDC:579.25.083.1**

**THE MOLECULAR EVOLUTION OF THE MOST DANGEROUS EMERGING VIRUS INFECTIONS**

**Popov N. N., Kolotova T. Yu.**

In this paper we reviewed what is known about the emerging viruses, the hosts that they originate in, and the molecular events that drive their emergence. When a pathogen crosses over from animals to humans, or an existing human disease suddenly increases in incidence, the infectious disease is said to be ‘emerging’. Most of the emerging pathogens originate from nonhuman animal species which has been termed natural reservoirs. The number of emerging infectious diseases has increased over the last few decades, driven by both anthropogenic and environmental factors such as population growth, urbanization, global travel and trade, intensification of livestock production. Now it has been believed that the emergence process may include four steps. On the first step the exposure of the humans to a novel virus occurs. On the second step the subset of the viruses overcome the cross-species barrier. Host shifts have resulted in multiple human pandemics, such as HIV from chimps the H1N1, “spanish flu” from birds, SARS-CoV and virus Ebola from bats. Then some viruses enables to transmit from one human to another. And on the last step the viruses that are sufficiently transmissible between humans cause outbreaks and become endemic in human populations without the requirement of a natural reservoir. This review aims to discuss the molecular mechanisms that govern virus cross-species transmission and following stage, using the emergence of HIV, SARS-CoV, virus Ebola and influenza virus A as the models. Populations of many viruses harbour abundant genetic variability due to a combination of high mutation, recombination or reassortation rates and large population sizes. Mutations and recombinations has been associated with the increases in virulence, the evasion of host immunity and the evolution of resistance to antivirals. Genetic alterations in one species may results in the acquisition of variations that allow them to overcome cross species barriers and infect new hosts. Really, many recently emerged human diseases are caused by viruses that display active recombination or reassortment. The continual shuffling of

genes of influenza A represents a example of the key role of reassortment for the new virus emergence. Available data demonstrate the possible origin of SARS-CoV from recombination of different bat SL-CoVs viruses strains. However in other cases the emergence of a specific virus cannot be directly attributed to its ability to recombine. For example, although SIV recombines at a high rate in natural reservoirs, there is no evidence that recombination assisted the cross-species transfer of the virus from the chimpanzee into humans. But mutagenesis and recombination actively shape the further molecular history of HIV in humans. Also it is not proved that recombination precede the cross-species jump of the Ebola virus. In summary, the available data suggest that although recombination, reassortment and mutagenesis is sometimes directly involved to the process of cross-species transmission, it is not a necessary precursor to successful viral emergence. Further investigations are required to reveal the role of genetic change in the history of virus emergence. We believe that comprehensive description of molecular evolution of new viruses has led to a better understanding of the causes and predictability of infection emergence.

**Key words:** emerging viruses, four stage of the emergence, natural reservoir, recombination, reassortment, mutagenesis, HIV-1, HIV-2, SIV, SARS-CoV, virus Ebola, influenza virus A