



Специализированный учебно-научный центр
МГУ имени М.В. Ломоносова

Факультет биоинженерии и биоинформатики
МГУ имени М.В.Ломоносова



Анализ эволюции обратной транскриптазы ретровирусов

Чеченина А.А.

Научный руководитель:
В.О. Горбатенко, студент
4 курса ФББ МГУ

Май 2018

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Статистика:

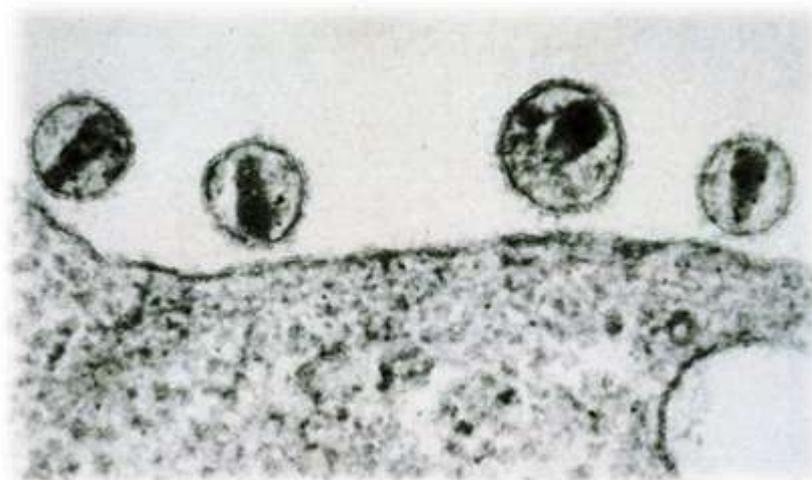
- 36.7 млн человек по всему миру
- 2.1 млн – дети

Действие:

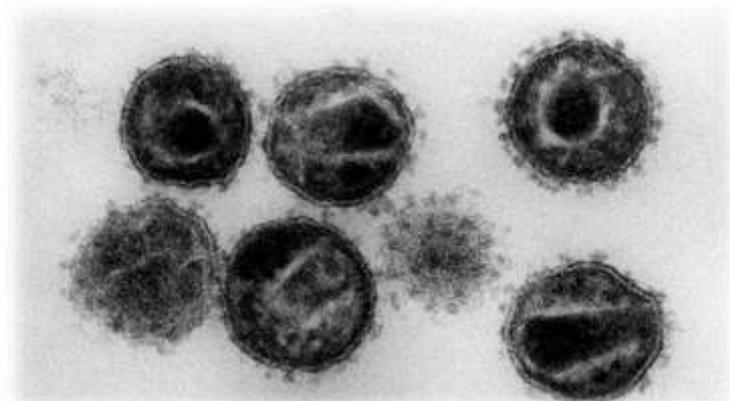
- падает число Т-хелперов



- организм не может противостоять возбудителям оппортунистических инфекций

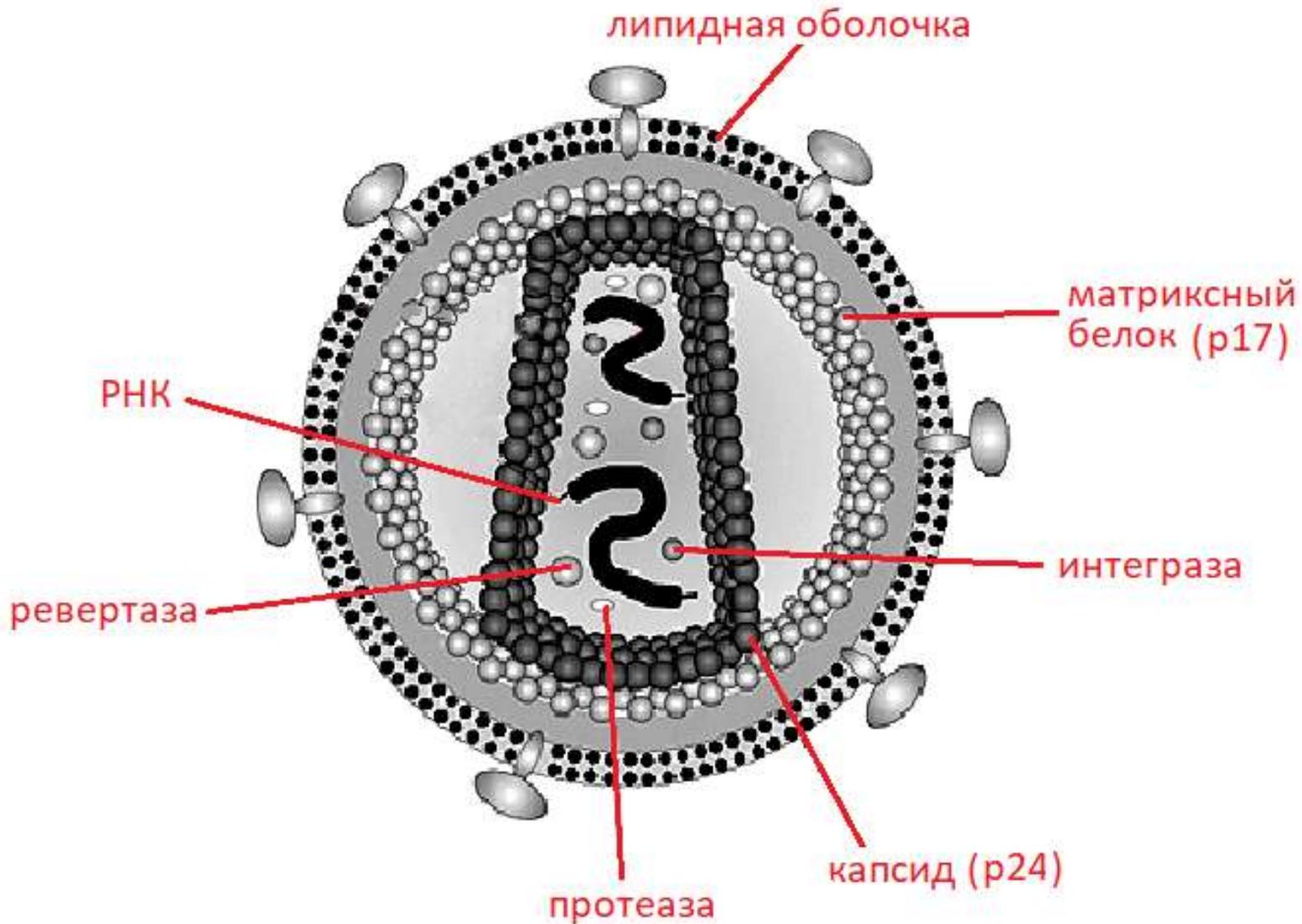


<http://www.tolzin.de/aids/fotos.htm>



https://www.dailymaverick.co.za/images/uploaded_images/article/hiv-virus

Ретровирусы



Ревертаза

Этапы работы ревертазы:

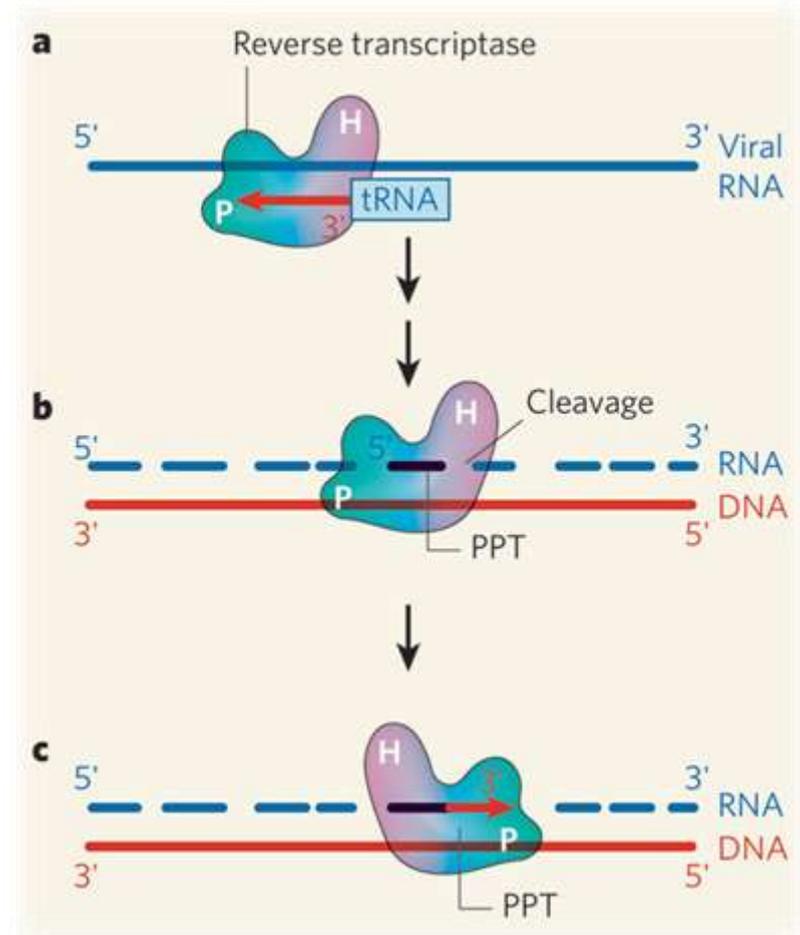
a) Как ДНК-полимераза
вирусная РНК как праймер и матрица

↓
“-” цепь ДНК

b) Как РНКаза (нуклеаза)
разрезает вирусную РНК, но оставляет
некоторые сегменты – РРТ

c) Как ДНК-полимераза
Использует РРТ как праймер

↓
“+” цепь ДНК



Arnold E., Sarafianos S.G. *Molecular biology: An HIV secret uncovered*. Nature, 2008, 453 (7192), pp. 169-170

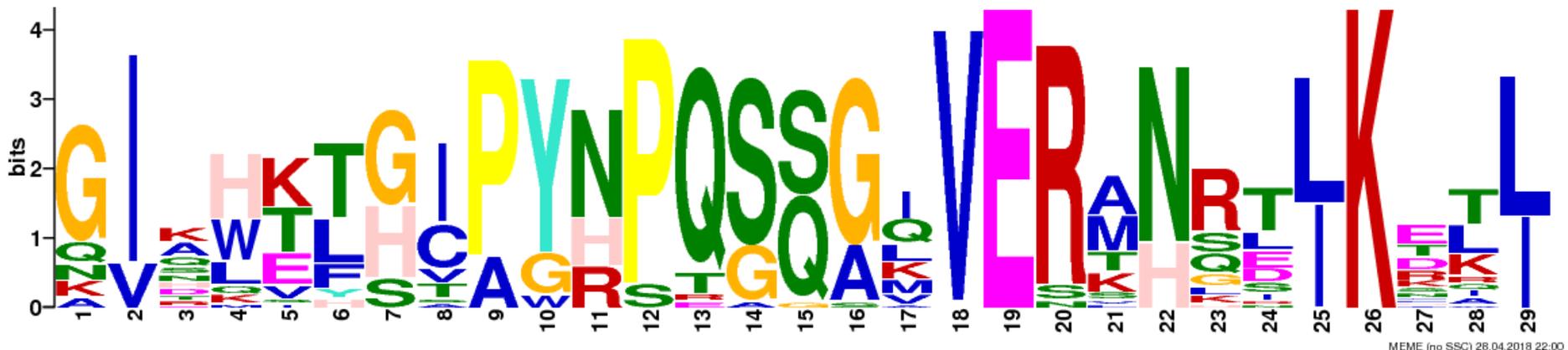
Цель: Изучить эволюцию ревертаз ретовирусов в зависимости от условий обитания вируса.

Задачи:

- 1) Составить список ретровирусов и подобрать последовательности ревертаз для них.
- 2) Изучить консервативность ревертаз различных ретровирусов.
- 3) Сравнить консервативность ревертазы:
 - в зависимости от степени влияния антропогенного фактора на жизнь организмов хозяев;
 - между вирусами, для которых есть лекарства и для которых нет.

Методы

- поиск и анализ мотивов с помощью “MEME”
 - Сайт — это специфическая последовательность нуклеотидов или аминокислот, часто выполняющая строго определенные функции.
 - Мотив — паттерн, составленный из вариаций сайта в разных последовательностях.



Мотив №1 для всех вирусов

Были найдены 5 мотивов для всех вирусов.
Самые длинные и статистически значимые мотивы:



Мотив №1: e-value=2.8e-461, домен интегразы



Мотив №2: e-value=1.2e-438, характерен только для обратной транскриптазы

Хозяева вирусов



“Дикие”

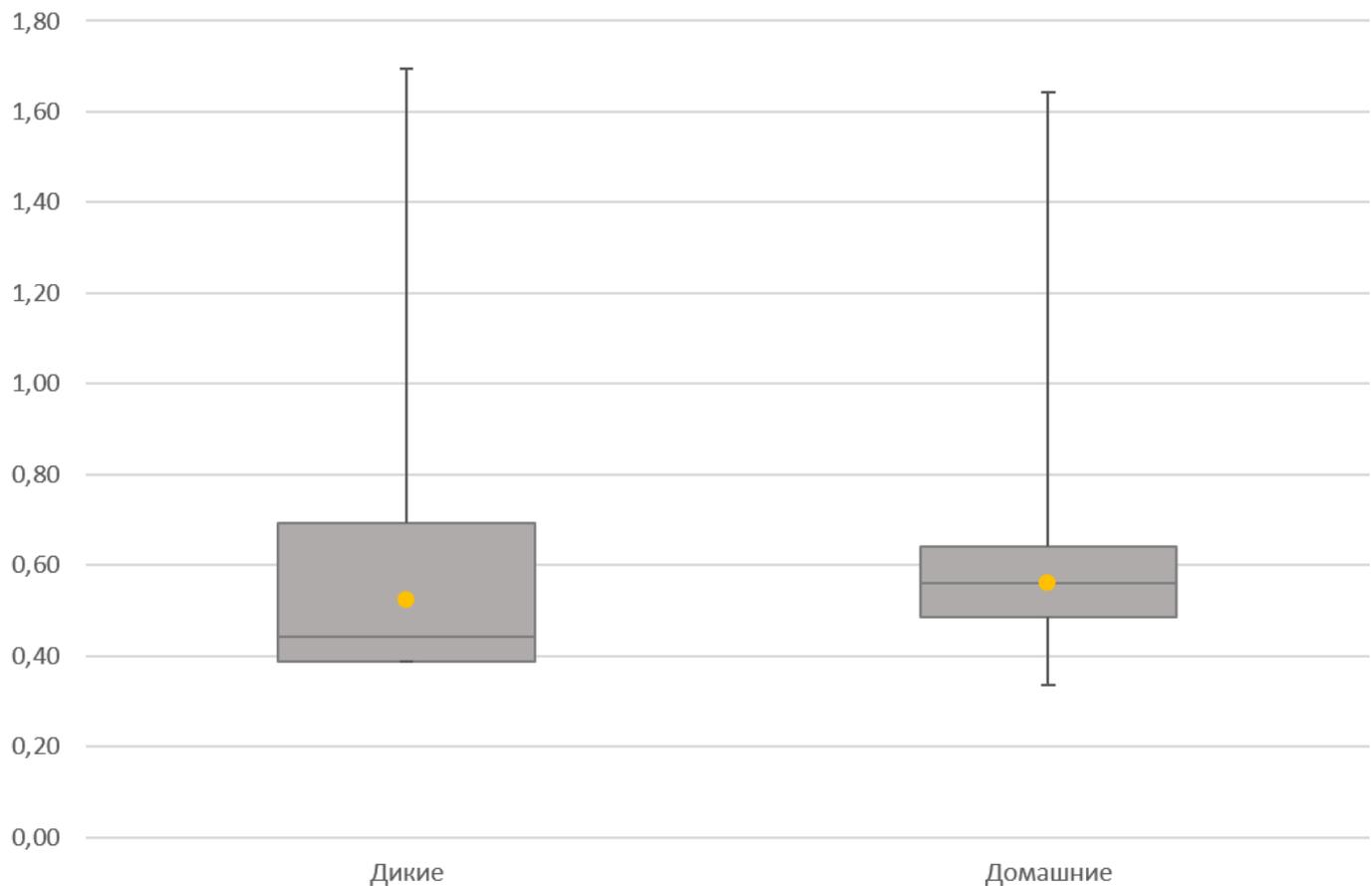
- Судак (*Sander vitreus*)
- Сухоносые обезьяны
(п/о *Harporhini*)
- Коала (*Phascolarctos cinereus*)

“Домашние” (живущие рядом с человеком)

- Человек
- Кошки (*Felis*)
- Крупный рогатый скот
(п/с Быки (*Bovinae*))
- Лошади (род *Equus*)
- Свины (род *Sus*)
- Мыши
- Домашние птицы
- Овцы (*Ovis aries*)
- Козы (*Capra hircus*)

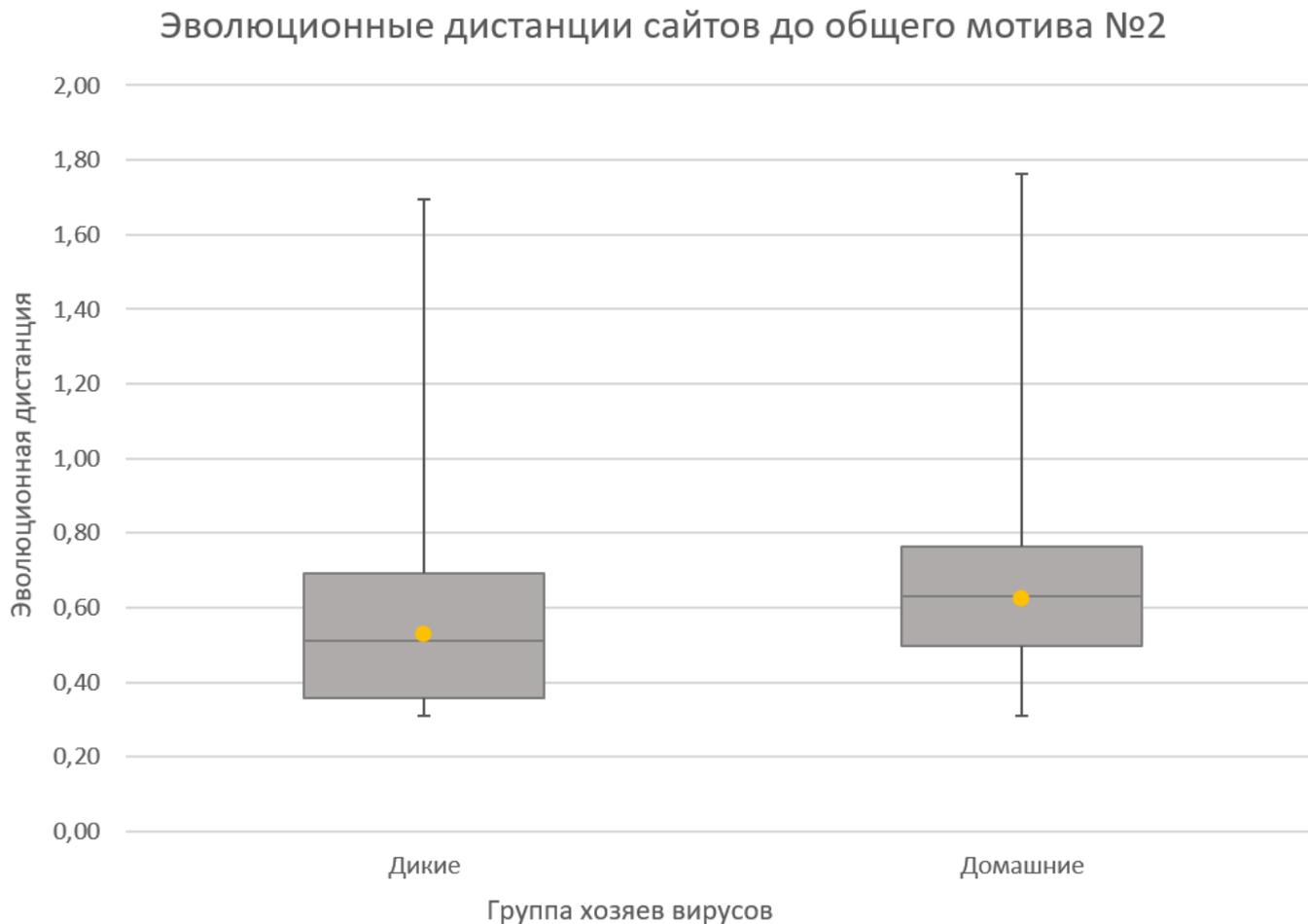
Закономерность изменения эволюционных дистанций относительно общего мотива №1 достоверно не различается.

Эволюционные дистанции сайтов до общего мотива



Тест Манна-Уитни:
 $p=0.3586$

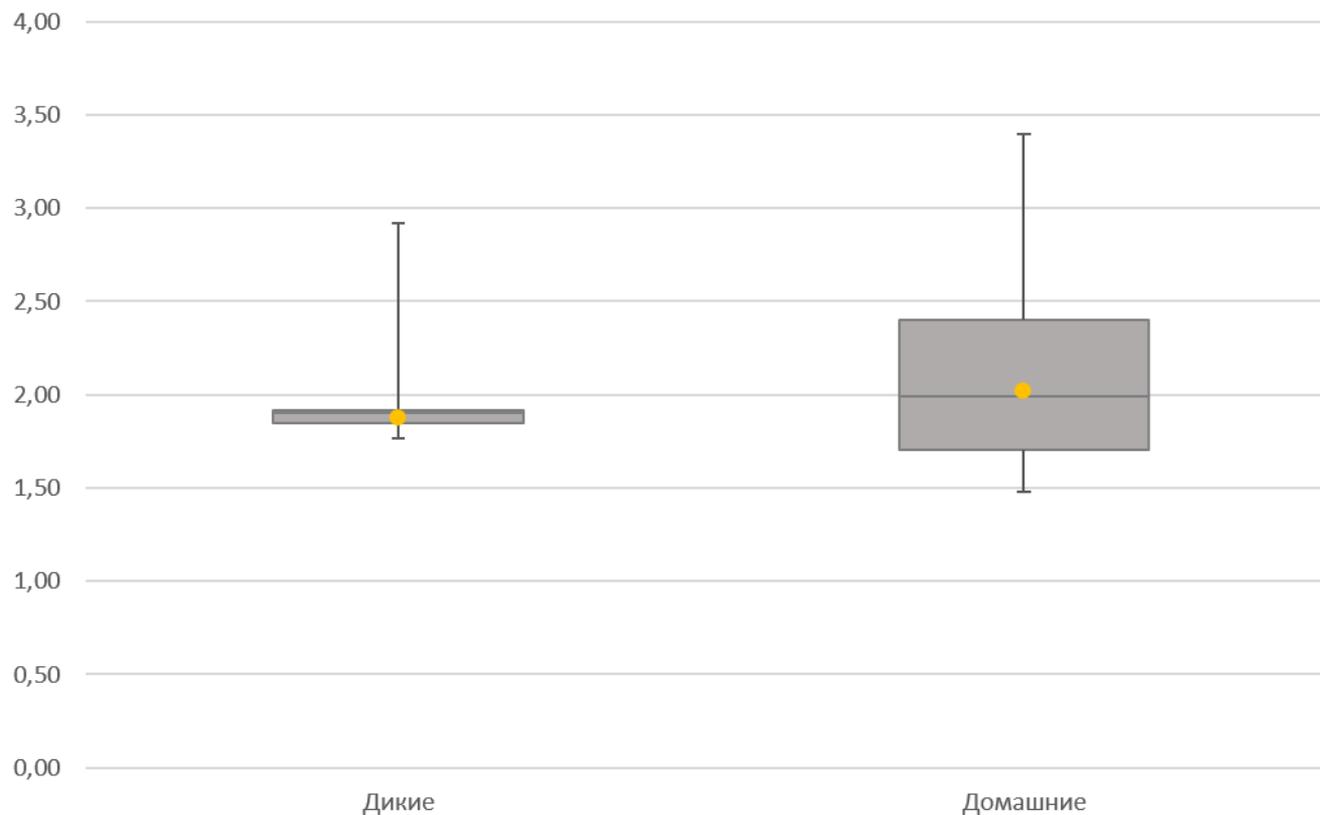
Закономерность изменения эволюционных дистанций относительно общего мотива №2 достоверно не различается.



Тест Манна-Уитни:
 $p=0.1484$

Закономерность изменения эволюционных дистанций относительно ревертазы *Saccharomyces cerevisiae Ty1 virus* достоверно не различается.

Эволюционные дистанции до *Saccharomyces cerevisiae Ty1 virus*



Тест Манна-Уитни:
 $p=0.4501$

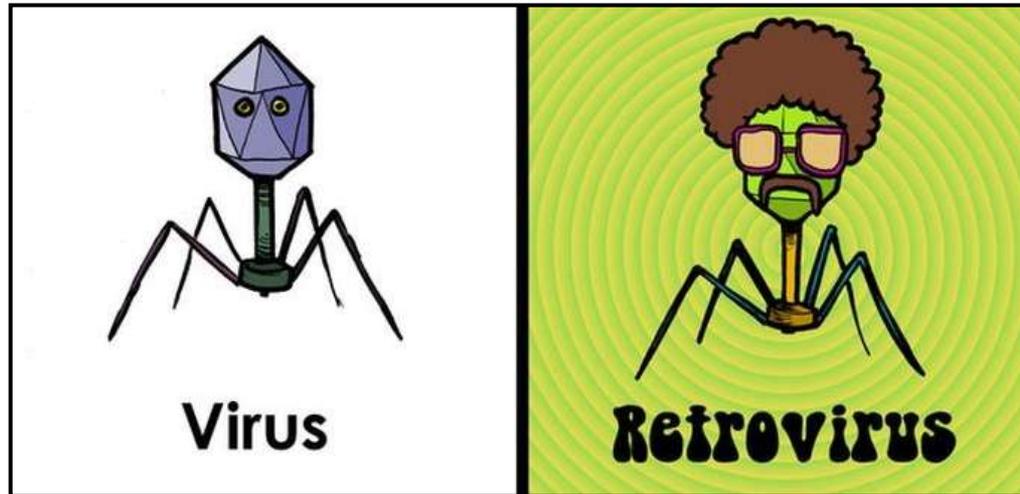
Выводы:

1. Мы нашли два универсальных достаточно консервативных мотива обратной транскриптазы.
2. Из-за большой скорости эволюции ретровирусов существует мало лекарств, поэтому некорректно сравнивать эволюцию обратной транскриптазы относительно наличия лекарства.
3. Скорость эволюции обратной транскриптазы не зависит от степени влияния антропогенного фактора на хозяев ретровирусов.

Список используемой литературы

1. <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/global-statistics>
2. http://www.vet.cornell.edu/fhc/health_information/brochure_felv.cfm
3. Бессарабов Б. Ф., Вашутин А. А., Воронин Е. С., 2007. Инфекционные болезни животных.
4. Филдс Б. Н. и др., 1986. Вирусология. Т.1, 2. Пер. с англ. Гудкова А. В. Под ред. Н.В. Каверина М.: Мир. 1989
5. Luis Menéndez-Arias, Alba Sebastián-Martín, Mar Álvarez, 2017. Viral reverse transcriptases // *Virus Research*, №234, p.153-176.
6. А.Ржешевский, 2015. Ретровирусы: «пятая колонна» ДНК // Популярная механика, №7
7. Abbondanzieri EA1, Bokinsky G, Rausch JW, Zhang JX, Le Grice SF, Zhuang X., 2008. Dynamic binding orientations direct activity of HIV reverse transcriptase // *Nature*. 2008 May 8. doi: 10.1038/nature06941 PMID: 18464735
8. Arnold E., Sarafianos S.G., 2008. Molecular biology: An HIV secret uncovered // *Nature*, 2008, 453 (7192), p.169-170.
9. Lieberman-Blum, Sharon S. et al., 2007. Maraviroc: A CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection // *Clinical Therapeutics*, Vol. 30, Issue 7, p.1228-250 PMID: 18691983
10. Bai Y1, Xue H, Wang K, 2013. Covalent fusion inhibitors targeting HIV-1 gp41 deep pocket // *Amino Acids*, February 2013, Vol. 44, Issue 2, p. 701-713. doi: 10.1007/s00726-012-1394-8 PMID: 22961335
11. Das K.; Arnold E., 2013. HIV-1 reverse transcriptase and antiviral drug resistance. Part 1 // *Current Opinion in Virology*, Vol. 3(2), p.111–8. doi:10.1016/j.coviro.2013.03.012 PMID 23602471
12. Gilead Sciences. http://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/liver-disease/viread/viread_pi.pdf
13. Mathieu Métifiot, Christophe Marchand, Yves Pommier, 2013. Chapter Three - HIV Integrase Inhibitors: 20-Year Landmark and Challenges // *Advances in Pharmacology*, Vol. 67, p.75-105. doi:10.1016/B978-0-12-405880-4.00003-2
14. Hull MW1, Montaner J.S., 2011. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy // *Annals of medicine*, Vol. 43, Issue 5, p. 375-88. doi: 10.3109/07853890.2011.572905
15. Thomas Splettstoesser (www.scistyle.com) – Own work, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=29443283>

Спасибо за внимание!



Чеченина Анна
(che4enina.a@yandex.ru)