**УДК: 578.828**

**Филогенетический анализ эндогенных ретровирусов человека семейств HERV-K HML-3 и HML-5**

***А.А. Спальвис1*Научный руководитель - магистрант биологических наук *А.А. Макашов2***

**1**ГБОУ гимназия №406

**2**ЧНОУ “Биомедцентр”

Разные авторы группируют эндогенные ретровирусы человека в разное число семейств: от 26 [1] до 50 [2,3], или даже до 350 [4]. Самым молодым семейством эндогенных ретровирусов человека на сегодняшний день является семейство HERV-K, в котором есть представители, специфичные только для человека, то есть интегрировавшиеся в геномы его эволюционных предков уже после расхождения родов *Pan* и *Homo* [5,6]. Возраст наиболее древних представителей этого семейства может достигать 40 миллионов лет. Семейство HERV-K включает в себя 10 подсемейств – HML 1-10. Подсемейство HML-2 является самым активным, эволюционно-молодым и наиболее изученным среди всех подтипов семейства HERV-K.  
 Эндогенные ретровирусы могут быть использованы как мишени для стимуляции противоопухолевого иммунитета, например, белковый продукт HERV-K-MEL, экспрессирующийся в клетках меланомы и многих других опухолей, несет эпитоп, распознаваемый цитотоксическими Т-лимфоцитами у пациентов с меланомой.

Одними из эволюционно старых и экспрессионно малоактивных семейств эндогенных ретровирусов человека могут служить представители подсемейств HERV-K HML-3 и HML-5, чей возраст оценивается, как 35 и 55 миллионов лет соответственно. При этом внутри этих подсемейств отсутствуют человеко- и приматоспецифичные представители. Одновременно с этим представители этих подсемейств относительно плохо изучены, как с точки зрения их эволюции, так и с точки зрения экспрессии в разных тканях человека.

При анализе данных, полученных из базы HERVd было обнаружено 498 последовательностей HERV-K HML-3 и 739 последовательностей HERV-K HML-5. При поиске в них генов pol, gag и env было показано, что ген pol демонстрирует наилучшую сохранность для обоих подсемейств, в то время как гены gag и env статистически значимо не обнаруживаются в последовательностях эндогенных ретровирусов этих семейств, что может свидетельствовать о накоплении в них значительного количества мутаций. Так, было обнаружено 255 последовательностей гена pol в HERV-K HML-3, из которых только 107 соответствовали критерию в 50% покрытия. Для HERV-K HML-5 было обнаружено 137 последовательностей гена pol, из которых 61 соответствовала критерию в 50% покрытия. Ни одна из обнаруженных последовательностей не содержит полноценную открытую рамку считывания.

Обнаруженные последовательности гена pol HERV-K HML-3 были прокластеризованы по степени схожести (рис. 1). Для анализа были взяты только наиболее сохранившиеся последовательности, так как для обработки большого объёма данных требовалось слишком много вычислительных ресурсов. Видно, что последовательности группируются в два крупных кластера, хотя в целом различия между ними статистически не всегда достоверны, о чём говорят низкие значения поддержки ветвей.

Таким образом, мы показали, что представители подсемейств HERV-K HML-3 и HML-5 сохранили в основном ген pol, который, тем не менее, также накопил значительное количество мутаций. Кластеризация обнаруженных генов на данный момент не дала значимых результатов и требует дальнейших работ.

**Литература**

1. Gifford R, Tristem M. The evolution, distribution and diversity of endogenous retroviruses. Virus Genes. 2003 May;26(3):291-315. doi: 10.1023/a:1024455415443. PMID: 12876457.
2. Mayer F, Scharhag-Rosenberger F, Carlsohn A, Cassel M, Müller S, Scharhag J. The intensity and effects of strength training in the elderly. Dtsch Arztebl Int. 2011 May;108(21):359-64. doi: 10.3238/arztebl.2011.0359. Epub 2011 May 27. PMID: 21691559; PMCID: PMC3117172.
3. Magiorkinis G, Blanco-Melo D, Belshaw R. The decline of human endogenous retroviruses: extinction and survival. Retrovirology. 2015 Feb 2;12:8. doi: 10.1186/s12977-015-0136-x. PMID: 25640971; PMCID: PMC4335370.
4. Jan Paces, Adam Pavlicek, Radek Zika, Vladimir V. Kapitonov, Jerzy Jurka, and Vaclav Paces: HERVd: the Human Endogenous RetroViruses Database: update Nucl. Acids. Res. 2004 32: D50
5. Medstrand P, Mager DL. Human-specific integrations of the HERV-K endogenous retrovirus family. J Virol. 1998 Dec;72(12):9782-7. doi: 10.1128/JVI.72.12.9782-9787.1998. PMID: 9811713; PMCID: PMC110489.
6. Garazha, A., Suntsova, M., Buzdin, A. (2016). Structural and Functional Coevolution of Human Endogenous Retroviruses with Our Genome. In: Korogodina, V., Mothersill, C., Inge-Vechtomov, S., Seymour, C. (eds) Genetics, Evolution and Radiation. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-48838-7_38>