

Эндогенные ретровирусы птиц: структура, экспрессия и эволюция

Л. Г. Борисенко, А. В. Рындич

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

В обзоре проанализированы новейшие данные о разнообразии эндогенных ретровирусов птиц, исследована их структура, особенности экспрессии и возможные пути эволюции. Обсуждается роль эндогенных ретровирусов в онтогенезе и возникновении патологий.

Введение. Одной из наиболее интересных особенностей ретровирусов является присутствие в геномной ДНК неинфицированных клеток последовательностей, идентичных или, по крайней мере, родственных геномам ретровирусов. Эти последовательности, получившие название эндогенных ретровирусов, найдены у более чем 25 отрядов и 6 классов позвоночных [1]. В отличие от экзогенных ретровирусов, инфицирующих только соматические клетки, эндогенные ретровирусы присутствуют в геноме как соматических, так и половых клеток и наследуются из поколения в поколение вместе с остальной частью генома хозяина.

В геноме птиц найдены последовательности, родственные ретровирусам лейкоза птиц (ALV), спумавирусам и вирусам лейкоза мышей (MLV) [1], а также ретроэлементы, принадлежащие к группе содержащих длинные концевые повторы (LTR) (ART-CH — avian retrotransposon from chicken genome) и не содержащих LTR ретротранспозонов (CR1 — chicken repetitive element) [2, 3].

Ретровирусы, и особенно эндогенные ретровирусы, традиционно являются наиболее популярной моделью вирусного канцерогенеза [4]. Значительный интерес к исследованию эндогенных ретровирусов появился после того, как стало известно об их роли в возникновении новых высоковирулентных форм ретровирусов [5, 6]. В последние годы появление таких ретровирусов вследствие рекомби-

нации с эндогенными провирусами нанесло большой урон птицеводству [7]. В то же время присутствие в геноме эндогенных ретровирусов вызывает устойчивость к инфицированию экзогенными ретровирусами, использующими для проникновения в клетку рецептор, аналогичный или родственный таковому эндогенного провируса [4, 8—10]. На сегодня птичьи эндогенные ретровирусы являются одной из наиболее интенсивно изучаемых групп ретровирусов.

Все достаточно полно охарактеризованные эндогенные ретровирусы птиц подразделяются на пять семейств: 1) ALV-родственные ретровирусы (ev); 2) EAV; 3) ретротранспозон ART-CH; 4) HERV-родственные ретровирусы; 5) ретротранспозон CR1.

Разнообразие эндогенных ретровирусов птиц. Семейство ALV-родственных провирусов было первой открытой группой эндогенных ретровирусов птиц. В работах [11—16] показано, что они имеют такую же структуру, как и провирусы, интегрировавшиеся в геном в результате экзогенного инфицирования (таблица). Сравнение нуклеотидных последовательностей продемонстрировало, что гены *gag* и *pol* ev идентичны на 90 % таким же генам ALV. Следовательно, провирусы семейства ev являются группой, близкородственной экзогенным ALV. Вместе с тем ген *env* эндогенных ALV кодирует белки вирусной оболочки, отличающиеся по антигенным свойствам от аналогичных белков всех известных экзогенных ретровирусов, выделяемых в подгруппы А—D. Это дало основание выделить ev

Эндогенные ретровирусы птиц (по данным работ [19], [47], [51], [58], [59]).

Название	Предполагаемая структура	Число на гаплоидный геном	Размер, тыс. п. н.
ALV-родственные провирусы (ev)		0—10	≈ 7,7
ev-1, 2	LTR-gag-pol-env-LTR		
ev-3	LTR-Δgag-Δpol-env-LTR		
ev-4	gag-pol-env-LTR		
ev-5, 6	pol-env-LTR		
ev-7, 8	LTR-gag-pol-env-LTR		
ev-9	?LTR-?gag-pol-env-LTR		
ev-10, 11, 12	LTR-gag-pol-env-LTR		
ev-13	?		
ev-14	LTR-gag-pol-env-LTR		
ev-15, 16	LTR		
ev-17, 18, 19, 20, 21, 22	?		
ART-CN	LTR-Lgag-LTR	25—50	3,3
EAV		50	5,5
EAV-0, E33, E13	LTR-gag-pol-Δenv-LTR		
EAV-HP	LTR-gag-Δpol-Δenv-LTR		
E51	LTR-gag-pol-env-LTR		
HERV-родственные провирусы	?	?	?
CR1	?-Lpol-R (1—4)	100000	0,4—2

П р и м е ч а н и е. Δ — делеция; L — предполагаемый; R — повтор.

в отдельную подгруппу — E. Еще одним отличием экзогенных ALV и ev является непатогенность последних для своих хозяев.

Эндогенные ALV-родственные провирусы характеризуются разным уровнем экспрессии. Некоторые представители семейства (ev-3, ev-6) экспрессируются и продуцируют функциональный белок оболочки вируса, тогда как другие (например ev-1), несмотря на отсутствие делеций, не экспрессируются, что может объясняться метилированием провируса или влиянием окружающих его последовательностей [17, 18]. Некоторые ev (ev-2) продуцируют инфекционный ретровирус.

В пределах разных пород и линий кур и даже между отдельными особями существуют различия в количестве ev в геноме (например, у белых леггорнов их от 1 до 10 на гаплоидный геном) [19]. Из более чем 50 охарактеризованных до настоящего времени ev 22 (ev-1—ev-22) найдены в геноме белых леггорнов, несколько — в геномах других яйценосных пород кур и большое количество — у мясных пород [20]. Наиболее полно охарактеризованы ev породы белый леггорн.

ev-1. Этот провирус характерен для всех исследованных линий белых леггорнов [11, 21], а также широко распространен у других яйцекладущих пород кур [22]. Он кодирует две РНК длиной 7,5 и 3 тыс. н., представляющие полноразмерный геном ev-1 и мРНК гена *env* [23]. Вирусные белки и инфекционные вирионы ev-1 не продуцирует. Провирус локализован на хромосоме 1 вместе с некоторыми другими ev (ev-4, ev-5, ev-6, ev-8, ev-13) [24].

ev-2. Продуцирует инфекционный Раус-ассоциированный вирус (RAV-0), что свидетельствует о структурной полноценности провируса [11, 13]. ev-2 — единственный эндогенный вирус, располагающийся во второй хромосоме [24]. Как и ev-1, он кодирует малое количество РНК таких же размеров.

ev-3. Дефектный провирус, характеризующийся отсутствием части генов *gag* и *pol* [14, 23]. Несмотря на это, он имеет сравнительно высокий уровень экспрессии трех транскрибуемых РНК: 6,5 тыс. н. (полный провирус с делецией в участке *gag-pol*), 3 тыс. н. (ген *env*), 2,3 тыс. н. (ген *gag*)

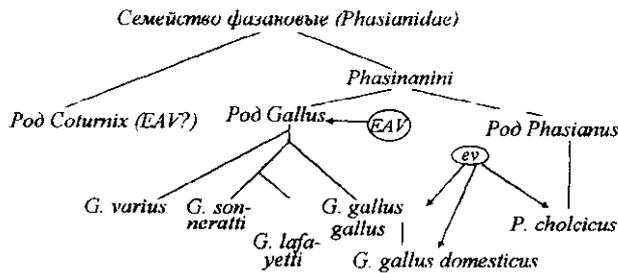


Рис. 1. Распространение провирусов семейств *ev* и *EAV* у птиц [72]

[23, 25], что находит объяснение в недометилировании *ev-3* по сравнению с *ev-1* [17]. Провирус *ev-3* локализован на одной из микрохромосом [24], а его сайт интеграции имеет высокую степень гомологии с геном тирозинкиназы мышей (*bmk*) [26]. Помимо белых леггорнов *ev-3* обнаружен у бройлеров [27] и бурых леггорнов [28].

ev-4, ev-5, ev-8. Провирусы не экспрессируются. Отсутствие экспрессии может быть объяснено только для *ev-4* (отсутствие 5'LTR) и *ev-5* (отсутствие *gag* или 5'LTR), но оно не находит объяснения в случае структурно полноценного *ev-8* [14, 23].

ev-6. Как и *ev-9*, отвечает за синтез только белка оболочки вируса [11, 13], что может быть обусловлено отсутствием 5'LTR и гена *gag* [14, 23]. Такие делеции указывают на то, что провирус транскрибируется не со своего промотора. С *ev-6* транскрибируются две РНК: 5,3 тыс. н. (гены *pol, env* и последовательность U3), и 3 тыс. н. (ген *env*) [23, 25].

ev-7. Продуцирует индуцибельный неинфекционный вирион, формирующий вследствие рекомбинации из вирусной частицы, кодируемой *ev-7*, и РНК, кодируемой *ev-1* [11, 29]. Провирус, возможно, содержит делеции в гене *env*. Структура РНК не исследована. *ev-7* является локусом, сцепленным с полом [30], что подтверждается его локализацией на Z-хромосоме [24].

ev-9. Экспрессирует две РНК: 7,5 тыс. н. (полный провирус) и 3 тыс. н. (участок U5 и ген *env*), из которых только последняя транслируется [23]. РНК длиной 7,5 тыс. н., вероятно, имеет мутации, влияющие на процессинг.

ev-10, ev-11, ev-12 кодируют инфекционные вирусы в определенных линиях белых леггорнов

[13]. Подобно *ev-2*, производят вирусы в очень маленьких количествах.

ev-13 не производит вирусных белков и находится на хромосоме 1, как и другие «молчащие» *ev* (*ev-4, ev-5, ev-8*) [24].

ev-14 отвечает за продуцирование вируса [31] и локализован на третьей хромосоме [24].

ev-15, ev-16. Состоят только из LTR [14, 32]. Существуют данные о присутствии *ev-15* как у яйцекладущих пород, так и у бройлеров [33].

ev-17 не экспрессирует генов *env* и *gag* [34].

ev-18, ev-19, ev-20 связаны с продуцированием инфекционного эндогенного вируса [34]. *ev-18* идентичен провирусу из генома кур породы Rode Island Red [35].

ev-21 связан со сцепленным с полом геном *K*, отвечающим за редуцированное оперение [36]. Этот фенотип часто используется в селекции, поэтому *ev-21* широко распространен среди разных пород кур [37]. *ev-21* также ассоциирован с CR1 [38]. Этот провирус не отвечает за продукцию вируса [34].

ev-22 найден в одной из линий белых леггорнов, где он может играть определенную роль в возникновении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [39].

ALV-родственные провирусы других пород кур также довольно часто исследовали [12, 15, 22, 28, 35, 40—45]. Однако провирусы семейства *ev* этих пород охарактеризованы недостаточно полно, в основном, на уровне полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Часть этих провирусов идентична *ev* белых леггорнов, остальные являются новыми.

Бурые леггорны содержат семь *ev*, два из которых являются аналогами *ev-3* и *ev-6* белых леггорнов [22, 28, 40, 41].

У итальянских куропатчатых кур найдено пять провирусов *ev*, по-видимому, не имеющих аналогов у других исследованных пород [41, 42].

Куры породы Rhode Island Red содержат 12 *ev*, два из которых (*ev-6* и *ev-18*) идентичны *ev* белых леггорнов, один — бройлерам, один — бурым леггорнам [35].

У породы White Plymouth Rock количество *ev* в геноме кажется больше, чем у белых леггорнов, но эта порода характеризуется отсутствием наиболее распространенного эндогенного ретровируса кур *ev-1* [43]. Более того, у кур данной породы не удалось обнаружить *ev* на первой хромосоме, в то время как у белых леггорнов на ней расположены шесть провирусов [24]. Два провируса White Plymouth Rock идентичны провирусам из генома бройлеров [46].

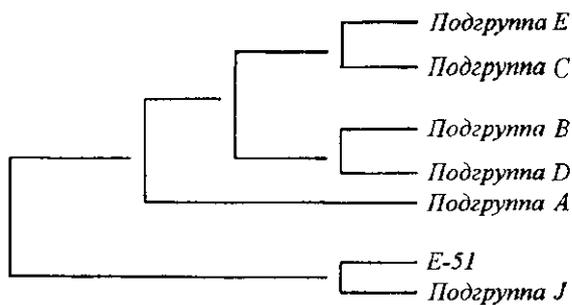


Рис. 2. Взаимоотношения между SU-кодирующими последовательностями генов *ev* разных подгрупп [53]

Шесть изученных пород (Нью-Гемпшир, Калифорнийская серая, Аустралорп, Полтавская Глинистая, Амрокс, Минорка) имеют в геноме вирус *ev-1*. Кроме того, рестрикционный анализ показывает, что они могут содержать еще не описанные *ev* [22].

В геноме мясных пород из разных популяций найден 31 провирус семейства *ev* [44]. Один из них идентичен *ev-3* белых леггорнов, еще один несколько напоминает *ev-8* [27], два могут быть идентичны провирусам из генома породы White Plymouth Rock [46], один — провирусу из генома Rode Island Red [35].

Межпородные различия провирусов семейства *ev* можно объяснить либо их независимым происхождением, либо, что более вероятно, эволюционными изменениями, появившимися за время независимого ведения пород.

ART-CH — семейство эндогенных ретровирусов птиц, впервые идентифицированное при помощи полимеразной цепной реакции с праймерами к консервативным участкам генома ALV [3]. *ART-CH* имеет уникальную генетическую структуру (таблица). Он более чем в два раза короче остальных компетентных в репликации ретровирусов и не содержит полноценных ретровирусных генов. Нуклеотидная последовательность *ART-CH* имеет гомологию с провирусами семейства *ev*, EAV, а также с коротким участком ретротранспозона дрозофилы [3, 47]. Начало U3 области *ART-CH* и 3'-конец после ТАТА-бокса сходны с соответствующими участками EAV. Область U5 *ART-CH* также содержит несколько коротких участков гомологии с EAV и ALV. Праймер-связывающий сайт для тРНК — такой же, как и у ALV и EAV. То же касается и полипуринового тракта, а также 5'-нетранслируемого участка. Имеются различия в последовательности прямого повтора 1, локализованного в 3'-нетранслируемом участке ALV и внутри области U3

у EAV [48]; у *ART-CH* прямой повтор 1 представлен двумя копиями, одна из которых находится перед правым LTR, а другая — в области U3. Нетранслируемый участок возле 3'-конца LTR *ART-CH* имеет гомологию с соответствующими частями ALV. Часть этого участка почти идентична последовательности, фланкирующей 3'-конец следующих онкогенов: *v-src* у RSV штаммов Prague, Schmidt-Ruppin, B77, 29; *v-myc* у MH2; *v-fsp* у вируса саркомы Fujinami и PrclI; *v-crkl* у вируса CT-10. Перед правым LTR *ART-CH* расположен участок гомологии с фрагментом ретротранспозона 412 дрозофилы [3]. Несколько участков гомологии с ALV локализованы в «теле» *ART-CH*. Эти участки, даже те из них, которые принадлежат одному гену, распределены среди разных рамок считывания. Наиболее длинный участок гомологии соответствует нескольким частям гена *gag*; также есть два коротких участка гомологии с генами *pol* и *env*. Все эти участки прерываются последовательностями неизвестного происхождения [47].

У 18-дневного эмбриона курицы *ART-CH* транскрибируется во всех органах, кроме мозга (в отличие от провирусов группы *ev*, которые на этой стадии развития транскрибируются преимущественно в легких) [3]. Наибольшее количество мРНК имеет длину 3 тыс. н. что сопоставимо с размерами целого *ART-CH* (3,3 тыс. н.) [3]. Синтез мРНК инициируется и терминируется в соответствующих районах LTR, как и у других ретротранспозонов, изученных ранее [47]. Однако *ART-CH* не может кодировать белки, необходимые для формирования вирионов. Вероятно, для упаковки РНК и обратной транскрипции *ART-CH* использует вирусы-помощники. Этими вирусами могут быть ALV, с которыми *ART-CH* имеет гомологию.

В опытах показано, что по сравнению с эмбриональными фибробластами, в которых не происходит синтеза РНК *ART-CH*, RSV-индуцированные саркомы содержат большое количество транскриптов *ART-CH* [47].

Подтверждением тому, что *ART-CH* может участвовать в рекомбинации как с ретровирусами, так и с клеточными генами, служит обнаружение в геномах нескольких остротрансформирующих птичьих вирусов последовательностей *ART-CH*, фланкирующих онкогены [3].

Семейство EAV. Представители семейства впервые обнаружены в геноме кур линии 0 (линия, не содержащая провирусов *ev*) при использовании гибридизации в нежестких условиях с последовательностями, клонированными из RSV [49, 50]. Как показано в дальнейших исследованиях, семейство EAV является гетерогенной группой, содержа-

щей сильно дивергировавшие ретровирусные элементы и состоящей из ряда родственных подсемейств: EAV-0, E51, E13, E33, EAV-HP (таблица). Представители подсемейства имеют около 70 % гомологии друг с другом [48, 51] и представлены в гаплоидном геноме в общем количестве 40—100 копий [51, 52]. Члены семейства не продуцируют инфекционных ретровирусов, имеют небольшую гомологию с RAV-0 и в некоторых случаях характеризуются отсутствием гена *env* [51].

Подсемейство EAV-0 — это первые обнаруженные элементы EAV [49]. Каждый провирус EA-0 имеет уникальную делецию в гене *env*. По мнению некоторых авторов, эта уникальность свидетельствует о том, что провирусы подсемейства EAV-0 появились в результате множественных независимых интеграций [51]. LTR провирусов EAV-0 — необычно короткий (243 тыс. н.), но он содержит все необходимые для управления транскрипцией элементы [48]. Сравнение пяти LTR из разных клонов показало, что эти элементы являются высоко консервативными по отношению друг к другу, а максимальные отличия составляют только 5 нуклеотидов между наиболее отдаленными LTR [48]. LTR провирусов EAV-0 активно транскрибируются у двухдневных эмбрионов кур линии 0. Среди четырех известных транскриптов EAV-0 (5,3; 3,2; 1,8 и 1,2 тыс. н.) три наименьших не удается обнаружить с помощью зондов к генам *gag* и *pol* [48].

Подсемейства E13, E33, E51. При гибридизации геномной библиотеки цыпленка с зондами, включающими последовательность провируса EAV-0, выявлены члены еще трех подсемейств EAV: E13, E33 и E51 [51]. Все три подсемейства проявляют большую гомологию друг к другу (80 % и больше), чем к другим ретровирусам птиц (70 % и меньше). Среди этих элементов только один — E51 — имеет полный ген *env*, хотя он и прерывается небольшими делециями и не кодирует функционального гликопротеина. *env*-делеция у E13 находится в том же положении, что и у EAV-0. LTR у всех трех клонов длинные (360 тыс. н.) и отличаются от всех описанных ранее LTR птичьих ретровирусов. LTR у E51 и E33 имеют области U3, близкородственные к аналогичным у E13, но их R-участки почти идентичны таковым EAV-0. То же касается области U5 у E51 и E33, которая отлична от U5 E13 и имеет гомологию с U5 EAV-0. Кроме того, участки R и U5 E13 идентичны таким же участкам у EAV-HP и ART-CH, а область U3 имеет высокую гомологию с ART-CH, E13 и E51. Данные факты свидетельствуют о возможности рекомбинации между несколькими птичьими ретро-

вирусами [51, 52]. Некоторые авторы предполагают, что провирусы E13 и ретротранспозон ART-CH, с которым они проявляют высокую гомологию, могут представлять собой один ретроэлемент, интегрировавшийся в разные участки генома [52].

Подсемейство EAV-HP. Представители этого подсемейства стали первыми известными эндогенными ретровирусами птиц, для которых обнаружен родственный экзогенный вирус. HPRS-103 (ALV, подгруппа J) имеет ген *env*, более чем на 75 % идентичный E51 [53]. Однако в связи с дефектностью E51 возникло предположение о том, что HPRS-103 приобрел ген *env* от другого эндогенного ретровируса. Целенаправленный поиск такого EAV-родственного элемента привел к открытию провирусов подсемейства EAV-HP, имеющих ген *env*, идентичный E51 на 69 %, и HPRS-103 — на 97 % [53, 54]. Провирусы EAV-HP имеют большую делецию, захватывающую часть гена *gag*, целый ген *pol* и часть гена *env* [52]. С учетом дефектности распространение EAV-HP могло происходить с помощью вируса-помощника. Возможность существования подобного механизма показана для ретротранспозона ART-CH [47] и ретроэлемента мышей VL30 [55]. 5'-область EAV-HP, состоящая из U5 и R участков LTR, нетранслируемой последовательности и 5'-конца предполагаемого гена *gag* на 97 % идентична ретротранспозону ART-CH. Оставшаяся часть гена *gag* проявляет менее 60 % схожести с другими ALV [52].

Недавно показана возможность существования еще одного семейства эндогенных ретровирусов птиц — *ev/j* [56, 57]. Однако в связи с тем, что *ev/j* идентичен EAV-HP, предполагается, что эти провирусы являются одним и тем же эндогенным элементом [52].

Ретротранспозон CR1. Члены семейства CR1 принадлежат к LTR-несодержащим ретротранспозонам [2]. С момента их открытия секвенировано около 60 этих элементов, характеризующихся различной длиной. Подавляющее большинство CR1 (около 30000 геномных копий) имеет длину около 400 тыс. н., около тысячи — 800 тыс. н. и 30 CR1 — 2 тыс. н. [58]. Однако, по последним оценкам, общее количество CR1 в геноме может составлять 100000, что занимает 2 % генома [59].

3'-Концы секвенированных CR1 схожи между собой и содержат повторы (в количестве 1—4) из 8 нуклеотидов [60]. Различная длина CR1 элементов обусловлена разными 5'-концами. Полноразмерные CR1, которых может быть лишь несколько в геноме, еще не найдены [58]. CR1 характеризуются присутствием открытой рамки считывания и, возможно, кодируют обратную транскриптазу. Пред-

полагается, что полноразмерный CR1 имеет также gag-подобную рамку считывания [58].

Сравнительный анализ последовательностей 52 элементов CR1 показал, что их можно сгруппировать в шесть подсемейств (A—F). Существует определенная закономерность в интеграции членов разных подсемейств. Так, подсемейство В найдено в псевдогене вителогенине III, а подсемейство А — во втором интроне гена Е-глобина [59]. В целом, CR1-элементы присутствуют только в GC-богатых фракциях ДНК [61].

HERV-родственные эндогенные ретровирусы. Как недавно показано [62], ретровирусы, имеющие значительную гомологию с эндогенным человеческим ретровирусом типа I (HERV-I), присутствуют в геноме рыб, рептилий, птиц, млекопитающих и составляют одну монофилетическую группу. Эти ретровирусы наиболее близки к вирусам лейкоза мышей (MLV).

Многочисленные экспериментальные данные позволяют предположить, что в геноме птиц присутствуют и другие эндогенные ретровирусы [3, 47]. Так, ретровирусы, отдаленно родственные спумавирусам и ALV, обнаружены соответственно в геноме тинаму (*Eudromia elegans*, отряд *Tinamiformis*) и некоторых воробьиных (*Sericulus bakeri*, отряд *Passeriformis*) [1].

Значение эндогенных ретровирусов. Для определения роли *ev* выведена линия кур, не содержащая этих элементов [63]. Куры такой линии (линия 0) имели нормальное развитие, на основе чего был сделан вывод о том, что *ev* не играют существенной роли в онтогенезе. В дальнейших исследованиях выявлено определенное влияние провирусов на продуцирование яиц (годовое продуцирование снижается на 9 % в результате присутствия *ev-10*, *ev-12*, *ev-19*) и их вес (*ev-12*) [64]. Негативная роль эндогенных ретровирусов, связанная с различными аутоиммунными заболеваниями [65], также недавно была показана и для *ev*-провирусов кур [66].

Сначала для MLV [67], а потом и для кошачьего вируса лейкоза [68] был предложен механизм эволюции путем рекомбинации с эндогенными ретровирусными элементами. До определенного времени такой механизм не был известен для ALV. Первым примером вируса, способного эволюционировать подобным образом, стал HPRS-103 (ALV, подгруппа J), вызывающий миелоидные лейкозы у птиц. С момента его обнаружения в Великобритании [69] вирусы подгруппы ALV-J быстро распространились по всему миру и стали одной из главных проблем птицеводства [7]. Показано, что в появлении ALV-J и индукции ALV-J-ассоциирован-

ных болезней важную роль играет эндогенный провирус из семейства EAV-EAV-HP [7, 54]. Предполагают, что именно ген *env* HPRS-103 мог возникнуть в результате рекомбинации с EAV-HP. Дополнительным доказательством такого происхождения HPRS-103 служит присутствие в гене *env* у HPRS-103 уникальной последовательности, отсутствующей у других ALV, но представленной в гене *env* у EAV-HP [54]. Для дефектного по репликации вируса PR2257, содержащего участки гомологии с RAV-0, также предложен механизм эволюции путем множественных рекомбинаций с *ev*-провирусами [5, 6].

Несмотря на негативную роль, сохранность ретровирусов в геноме указывает на существование селективных преимуществ, которое дает присутствие этих провирусов. В многочисленных работах показано, что присутствие эндогенных ретровирусов влияет на устойчивость к инфицированию экзогенными ALV [4, 8—10, 70]. Показано, что мясные породы кур по сравнению с яйценосными бурными леггорнами иммунологически более устойчивы к ALV-J, что может быть результатом экспрессии эндогенного белка оболочки EAV-HP в эмбриональных тканях [54]. Правда, неизвестно, является ли разница в устойчивости разных пород результатом присутствия разных провирусов EAV-HP или это объясняется отличием в экспрессии одинаковых EAV-HP.

Особая роль отмечена у ретротранспозона CR1. Сравнение CR1-элементов из генома журавля (*Grus antigone*) и эму (*Dromaius novaehollandiae*) показало, что они имеют два коротких высококонсервативных участка: один взаимодействует с ядерными белками, а другой участвует в регуляции экспрессии генов [2]. В завершение этого раздела необходимо подчеркнуть, что остался невыясненным вопрос о роли количества *ev* в геноме. Неясно, почему среднее число этих элементов в геноме яйцекладущих пород кур составляет 1—3, а в геноме мясных пород — 6—10.

Эволюция эндогенных ретровирусов птиц. Эндогенные ретровирусы птиц разнообразны не только по структуре, но и по возрасту. Члены одних семейств могут присутствовать только в пределах одного рода (например рода *Gallus*), в то время как другие семейства представлены в геноме многих классов позвоночных.

Провирусы семейства *ev* найдены только у домашней курицы (*Gallus gallus* subsp. *domesticus*) и у ее предка — красной джунглевой курицы (*G. gallus* subsp. *gallus*). Родственные последовательности обнаружены также у кольчатого фазана (*Phasianus cholquicus*). В то же время этих провирусов не

удалось обнаружить у других джунглевых куриц из рода *Gallus*: у серой (*G. sonneratii*), зеленой (*G. varius*) и цейлонской (*G. lafayetti*) [12, 71] (рис. 1). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что *ev* являются сравнительно молодой группой ретровирусов, инфицировавшей кур уже после видообразования в роде *Gallus*, но до начала одомашнивания *G. gallus*. Инфицирование рода *Phasianus*, отдаленного от рода *Gallus* отрезком эволюции в 30 млн лет (для сравнения: разные виды рода *Gallus* эволюционировали на протяжении 6 млн лет), произошло, по всей видимости, независимо. Подтверждением факта существования инфицирования RAV-0-родственными ретровирусами в наши дни может служить обнаружение единичной особи *G. varius*, содержащей эти провирусы [72].

Присутствие шести провирусов семейства *ev* на хромосоме 1 у белых леггорнов, а также существование значительных отличий между *ev* и экзогенными ретровирусами (подгрупповая специфичность гена *env*, уникальность области U3 LTR) позволяют выдвинуть предположение о том, что *ev*, скорее всего, происходят друг от друга, а не от экзогенных ретровирусов [19, 31]. Многочисленные *ev* могли произойти в результате множественных дубликаций предкового локуса (по-видимому, *ev-1*), а делеции, характерные для большинства *ev*, — при обратной транскрипции и интеграции в новый сайт генома. Более того, отсутствие эндогенных элементов у подгрупп А—D может свидетельствовать о том, что эти подгруппы являются более молодыми, чем E [19].

ART-CH. При гибридизации ART-CH LTR с ДНК разных пород кур удалось обнаружить лишь незначительные межпородные отличия во фрагментах, дающих сигнал [3]. Однако при использовании ART-CH LTR в роли зонда для гибридизации с ДНК разных видов птиц (утка, индейка, перепелка и др.) гибридизационных сигналов обнаружено не было. В связи с тем, что ART-CH не обнаруживается у родственных курице видов (таких, как перепелка), сделано предположение о том, что ART-CH — недавно образовавшийся компонент генома кур [3]. Одним из доказательств в пользу этого может служить схожесть структуры большинства членов семейства ART-CH, отличающихся только в случае 3 % последовательностей. Однако для точной оценки времени приобретения ART-CH геномом кур необходимо проанализировать присутствие членов этого семейства в ДНК разных видов рода *Gallus*.

ART-CH мог произойти из генома компетентных по репликации ALV-родственных ретровирусов, подвергшихся многочисленным мутациям и

делециям, на что указывает порядок гомологичных последовательностей в геноме ART-CH, совпадающий с порядком соответствующих последовательностей в геноме ALV. Участок гомологии с ALV составляет 15 % последовательности ART-CH [47].

Несмотря на относительную молодость, ART-CH представлен 25—50 копиями в геноме кур разных пород [3]. Правда, в последних сообщениях приводятся меньшие цифры [52].

EAV. При изучении распространения членов подсемейства EAV-0 у восьми инбредных линий кур (семь из них — породы белый леггорн и одна — породы Rhode Island), а также у предка домашней курицы — красной джунглевой курицы и двух родственных домашней курице видов — серой и зеленой джунглевых куриц показано, что все исследованные виды содержат провирусы этого подсемейства [72] (рис. 1). Последовательности, имеющие большую гомологию с EAV-0, чем с RSV, были найдены и в геноме японской перепелки (род *Coturnix*) [49]. Это позволило сделать предположение, что EAV-0-элементы, были приобретены общим предком родов *Gallus* и *Coturnix* и затем дивергировали в пределах каждого рода.

Широко распространенными в пределах рода *Gallus* оказались и члены другого подсемейства EAV-EAV-HP, найденные у *G. gallus domesticus*, *G. gallus gallus* и *G. sonneratii*. Правда, ДНК других видов птиц не дает сигналов при гибридизации в жестких условиях с EAV-HP-специфичными зондами [54].

Для подсемейств E51 и E33 также показано присутствие в геноме нескольких видов рода *Gallus* [51].

Приведенные факты позволяют сделать вывод о том, что семейство EAV является более древней группой по сравнению с *ev*-элементами и возникло оно еще до начала видообразования в роде *Gallus*, а может быть еще и до разделения родов *Gallus* и *Coturnix*.

Количество EAV-элементов в геноме равно в среднем 50, что намного больше среднего числа *ev*-элементов (4,9) [19]. Кроме того, геном домашней курицы содержит больше копий EAV-провирусов, чем геном ее предка. Причины поддержания сравнительно большого числа EAV-элементов в геноме и даже увеличения их количества в процессе эволюции еще предстоит выяснить. Остаются неясными и причины достаточно высокого консерватизма некоторых членов семейства EAV. Так, EAV-HP-провирусы разных линий домашних кур, а также джунглевых кур имеют лишь 2—3 % отличий в нуклеотидных последовательностях [52].

Присутствие *HERV*-родственных ретровирусов

в геноме большинства классов позвоночных свидетельствует о древности этой группы. Отдаленное сродство с MLV указывает на то, что HERV-I эволюционировали независимо как большая группа близкородственных ретровирусов [62].

CR1. Большинство LTR-несодержащих ретро-транспозонов, к которым принадлежит и CR1, найдены у беспозвоночных и только два — у позвоночных животных — у Хелорис и млекопитающих [73]. Двенадцать CR1 элементов обнаружены у нескольких видов птиц разных отрядов [2, 59]. Последовательности, имеющие схожесть с CR1, идентифицированы также у рыб (*Torpedo sp.*) и нескольких видов пресмыкающихся (ящерица *Anolis carolinensis*, змея *Trimeresurus flavovirides*, черепаха *Geoclemys reevesi*) [59]. Так как наибольшую схожесть CR1 имеет с последовательностями из генома рептилий, можно предположить, что этот элемент появился еще до разделения классов птиц и пресмыкающихся. Однако присутствие похожих последовательностей у рыб и земноводных предполагает более продолжительную эволюцию CR1, охватывающую 400 млн лет [58]. Известно, что такие семейства CR1, как В, С, D и F, имели каждое свой предковый элемент, от которого они и произошли, а высокая степень отличий между подсемействами указывает на их древнее происхождение. Так, некоторые подсемейства могли появиться еще до начала видообразования в роде *Gallus* [59].

Для выявления общих закономерностей в эволюции многочисленных эндогенных ретрозлементов птиц уместно вспомнить предположение о том, что экзогенные ретровирусы существуют только небольшой отрезок времени, а передаются они на протяжении длительного периода как эндогенные элементы [74]. Это поддерживает высказанное ранее мнение [19], что экзогенные ретровирусы птиц, характеризующиеся подгрупповыми специфичностями А, В, С, D, произошли от эндогенных элементов с подгрупповой специфичностью Е. То же может касаться эндогенных ретровирусов подгруппы J, которые вместе с Е-ретровирусами и EAV-родственными ретровирусами могли служить материалом для возникновения экзогенных ретровирусов (рис. 2).

Существование HERV-родственных ретровирусов в геноме многих классов позвоночных свидетельствует в пользу предположения, что эндогенные ретровирусы сохраняются в геноме в течение длинных отрезков времени. В свою очередь, и HERV-родственные провирусы могут служить источником появления экзогенных ретровирусов, которые, правда, до настоящего времени не обнаружены. Ошибки, возникающие при транскрипции

вирусной РНК в ДНК-копию обратной транскриптазой, могут быть материалом для дальнейшей эволюции экзогенных ретровирусов и, как результат, возникновения новых эндогенных элементов. В этой связи не вызывает удивления факт обнаружения в геноме птиц групп эндогенных ретровирусов разного возраста: HERV-родственных ретровирусов (характерны для большинства классов позвоночных, наиболее древние), EAV-провирусов (характерны для рода *Gallus*), ALV-родственных ретровирусов (характерны только для домашней курицы и ее предка, наиболее молодые).

Выводы. Более чем двадцатилетнее изучение эндогенных ретровирусов птиц показало, что в составе геномной ДНК присутствуют пять семейств этих элементов. Однако некоторые данные позволяют предположить, что их может быть намного больше [1, 47].

Эндогенные ретровирусы птиц являются гетерогенной группой, состоящей из отдаленно родственных друг другу элементов. Отличия касаются структуры, экспрессии, круга хозяев, эволюционного возраста. Даже в пределах одного семейства наблюдаются значительные отличия в структуре провирусов (EAV) или в количестве их копий в геноме (ALV-родственные провирусы).

Несмотря на то, что птичьими эндогенными ретровирусами являются наряду с эндогенными ретровирусами млекопитающих одной из наиболее изученных групп таких ретровирусов, остается невыясненным много вопросов, касающихся, прежде всего, их взаимодействия с клеткой и эволюции.

В дальнейшем изучение распространения, безусловно, приведет к открытию новых эндогенных ретровирусов, что поможет лучше понять эволюцию ретровирусов в целом и взаимоотношения между разными группами эндогенных ретровирусов. Поскольку интегрированный эндогенный вирус представляет собой структурный ген нормальной клетки, способный экспрессироваться, то изучение функции интегрированных вирусов и продуктов их генов даст возможность понять роль эндогенных ретровирусов в нормальном развитии клетки и взаимодействие геномов ретровируса и хозяина в целом. Однако среди эндогенных ретровирусов много дефектных, содержащих значительные делеции и неэкспрессирующихся. В этой связи интересен вопрос о причинах поддержания таких провирусов в геноме. Неизвестно также, каким образом распределяются эндогенные ретровирусы в геноме хозяина. Более детального изучения требует и выяснение роли этих элементов в онкогенезе и возможности формирования новых инфекционных ретровирусов.

L. G. Borisenko, A. V. Rynditch

Avian endogenous retroviruses: structure, expression and evolution

Summary

The recent data about the diversity of avian endogenous retroviruses, their structure, peculiarity of the expression and possible ways of their evolution have been analysed in the present review. A role of endogenous retroviruses in the ontogenesis and pathology development has been shown.

Л. Г. Борисенко, А. В. Риндич

Ендогенні ретровіруси птахів: структура, експресія та еволюція

Резюме

В огляді проаналізовано найновіші дані про різноманіття ендогенних ретровірусів птахів, розглянуто їхню структуру, особливості експресії та можливі шляхи еволюції. Висвітлено роль ендогенних ретровірусів в онтогенезі та у виникненні патологій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Herniou E., Martin J., Miller K., Cook J., Wilkinson M., Tristem M. Retroviral diversity and distribution in vertebrates // *J. Virol.*—1998.—72.—P. 5955—5966.
- Chen Z.-Q., Ritzel R. G., Lin C. C., Hodgetts R. V. Sequence conservation in avian CR1: an interspersed repetitive DNA family evolving under functional constraints // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1991.—88.—P. 5814—5818.
- Gudkov A., Komarova E., Nikiforov M., Zaitsevskaya T. ART-CH, a new chicken retrovirus-like element // *J. Virol.*—1992.—66.—P. 1726—1736.
- Tikhonenko A., Lomovskaya O. Avian endogenous provirus (ev-3) env gene sequencing: implication for pathogenic retrovirus origination // *Virus genes*—1990.—3.—P. 251—258.
- Geryk J., Dezelee P., Barnier J., Svoboda J., Nehyba J., Karakoz I., Rynditch A., Yatsula B., Calothy G. Transduction of the cellular src gene and 3' adjacent sequences in avian sarcoma virus PR2257 // *J. Virol.*—1989.—63.—P. 481—492.
- Yatsula B., Geryk J., Briestanska J., Karakoz I., Svoboda J., Rynditch A., Calothy G., Dezelee P. Origin and evolution of the c-src-transducing avian sarcoma virus PR2257 // *J. Gen. Virol.*—1994.—75.—P. 2777—2781.
- Venugopal K. Avian leukosis virus subgroup J: a rapidly evolving group of oncogenic retroviruses // *Res. Vet. Sci.*—1999.—67.—P. 113—119.
- Robinson H., Astrin S., Senior A., Salazar F. Host susceptibility to endogenous viruses: defective glycoprotein-expressing proviruses interfere with infections // *J. Virol.*—1981.—40.—P. 745—751.
- Crittenden L., Fadley A., Smith E. Effects of endogenous leukosis virus genes on response to infection with avian leukosis and reticuloendotheliosis viruses // *Avian Dis.*—1982.—26.—P. 279—294.
- Kuhnlein U., Fairfull R., Gowe R., Kulenkamp A., Mou L., Zadworny D. Synergism between the endogenous viral loci ev6 and ev9 in inducing immunological tolerance to avian leukosis virus // *Brit. Poult. Sci.*—1993.—34.—P. 93—104.
- Astrin S. Endogenous viral genes of the white leghorn chicken: common site of residence and sites associated with specific phenotypes of viral gene expression // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1978.—75.—P. 5941—5945.
- Hughes S., Payvar F., Spector D., Schimke R., Robinson H., Payne G., Bishop J., Varmus H. Heterogeneity of genetic loci in chickens: analysis of endogenous viral and nonviral genes by cleavage of DNA with restriction endonucleases // *Cell.*—1979.—18.—P. 347—359.
- Astrin S., Robinson H., Crittenden L., Buss E., Wyban J., Hayward W. Ten genetic loci in the chicken that contain structural genes for endogenous avian leukosis viruses // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*—1980.—44.—P. 1105—1109.
- Hughes S., Bishop J., Varmus H. Organization of the endogenous proviruses of chickens: implications for origin and expression // *Virology.*—1981.—108.—P. 189—207.
- Hughes S., Vogt P., Bishop J., Varmus H. Endogenous proviruses of random-bred chickens and ring-necked pheasants: analysis with restriction endonucleases // *Virology.*—1981.—108.—P. 222—229.
- Coffin J., Tsichlis P., Conklin F., Senior A., Robinson H. Genomes of endogenous and exogenous avian retroviruses // *Virology.*—1983.—126.—P. 51—72.
- Groudine M., Eisenman R., Weintraub H. Chromatin structure of endogenous retroviral genes and activation by an inhibitor of DNA methylation // *Nature.*—1981.—292.—P. 311—317.
- Gudkov A., Chernov M., Tikhonenko A., Obukh I., Hlozanek I. Methylation of endogenous proviruses of brown leghorn chickens // *Folia biol. (Praha).*—1986.—32.—P. 73—77.
- Rovigatti U., Astrin S. Avian endogenous viral genes // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*—1983.—103.—P. 1—21.
- Crittenden L., Salter D. Spontaneous mobility of subgroup A avian leukosis virus proviruses in the genome of the chicken // *Avian Pathol.*—1998.—27.—P. 26—35.
- Tereba A., Astrin S. Chromosomal localization of ev-1, a frequently occurring endogenous retrovirus locus in White Leghorn chickens, by *in situ* hybridization // *J. Virol.*—1980.—35.—P. 888—894.
- Gudkov A., Obukh I., Serov S., Naroditsky B. Variety of endogenous proviruses in the genomes of chickens of different breeds // *J. Gen. Virol.*—1981.—57.—P. 85—94.
- Hayward W., Braverman S., Astrin S. Transcriptional products and DNA structure of endogenous avian proviruses // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*—1980.—44.—P. 1111—1121.
- Tereba A. Asymmetric chromosomal distribution of endogenous retrovirus loci in chickens and mice // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*—1983.—107.—P. 29—50.
- Baker B., Robinson H., Varmus H., Bishop J. Analysis of endogenous avian retrovirus DNA and RNA: viral and cellular determinants of retrovirus gene expression // *Virology.*—1981.—114.—P. 8—22.
- Benkel B., Perreault J., Gagnon C., Conklin K. A rapid PCR-based test for the endogenous viral element ev3 of chickens // *Anim. Genet.*—1995.—26.—P. 189—191.
- Grunder A., Benkel B., Chambers J., Sabour M., Gavora J. Characterization of eight endogenous viral (ev) genes of meat chickens in semi-congenic lines // *Poult. Sci.*—1995.—74.—P. 1506—1514.
- Gudkov A., Korec E., Chernov M., Tikhonenko A., Obukh I., Hlozanek I. Genetic structure of the endogenous proviruses and expression of the gag gene in brown leghorn chickens // *Folia biol.*—1986.—32.—P. 65—72.
- Robinson H., Eisenman R., Senior A., Ripley S. Low frequency production of recombinant subgroup E avian leukosis virus by uninfected V-15 chicken cells // *Virology.*—1979.—99.—P. 21—30.
- Crittenden L., Astrin S., Smith E. Independent segregation of ev10 and ev11, genetic loci for spontaneous production of endogenous avian retroviruses // *Virology.*—1983.—129.—P. 514—516.

31. Coffin J. Endogenous viruses // RNA tumor viruses.—New York, 1984.—P. 1109—1203.
32. Smith E., Bizub D., Scholl D., Skalka A. Characterization of a solitary long terminal repeat of avian endogenous virus origin // Virology.—1984.—143.—P. 493—496.
33. Benkel B., Smith E. Research note: a rapid method for the detection of the Rous-associated endogenous solitary long terminal repeat, ev15 // Poult Sci.—1993.—72.—P. 1601—1605.
34. Humphries E., Danhof M., Hlozaneck I. Characterization of endogenous viral loci in five lines of white leghorn chickens // Virology.—1984.—135.—P. 125—138.
35. Gorbovitskaia M., Coville J., Tixier-Boichard M. Molecular characterization of endogenous viral genes of the avian leukosis virus family in an experimental population of brown-egg layers // Poult Sci.—1998.—77.—P. 605—613.
36. Smith E., Crittenden L. Genetic cellular resistance to subgroup E avian leukosis virus in slow-feathering dams reduces congenital transmission of an endogenous retrovirus encoded at locus ev21 // Poult Sci.—1988.—67.—P. 1668—1673.
37. Tixier-Boichard M., Boulliou-Robic A., Morisson M., Coquerelle G., Horst P., Benkel B. A deleted retroviral insertion at the ev21-K complex locus in Indonesian chickens // Poult Sci.—1997.—76.—P. 733—742.
38. Levin J., Smith E. Association of a chicken repetitive element with the endogenous virus-21 slow-feathering locus // Poult Sci.—1991.—70.—P. 1948—1956.
39. Ziemięcki A., Kromer G., Mueller R., Hala K., Wick G. ev 22, a new endogenous avian leukosis virus locus found in chickens with spontaneous autoimmune thyroiditis // Arch Virol.—1988.—100.—P. 267—271.
40. Гудков А., Серов С., Обух И., Народицкий Б. Новые эндогенные провирусы в ДНК кур породы бурый леггорн // Вopr. вирусологии.—1981.—2.—С. 225—228.
41. Гудков А., Колобков С., Обух И., Серов С., Чернов М. Структурное разнообразие эндогенных провирусов в геномах позвоночных // Вестн. АМН СССР.—1984.—3.—С. 3—9.
42. Chernov M., Gudkov A., Obuch I. Variations of endogenous chicken proviruses: characterization of new loci of endogenous proviruses in the genome of Italian Partridge chickens // Folia biol. (Praha).—1984.—30.—P. 342—348.
43. Aarts H., Van Der Hulst-Van Arkel M., Beuving G., Leenstra F. Variations in endogenous viral gene patterns in White Leghorn, medium heavy, White Plymouth Rock, and Cornish Chickens // Poult Sci.—1991.—70.—P. 1281—1286.
44. Sabour M., Chambers J., Grunder A., Kuhnlein U., Gavora J. Endogenous viral gene distribution in populations of meat-type chickens // Poult Sci.—1992.—71.—P. 1259—1270.
45. Iraqi F., Soller M., Beckmann J. Distribution of endogenous viruses in some commercial chicken layer populations // Poult Sci.—1991.—70.—P. 665—679.
46. Grunder A., Benkel B., Chambers J., Sabour M., Gavora J., Dickie J. Characterization of four endogenous viral genes in semi-congenic lines of meat chickens // Poult Sci.—1999.—78.—P. 873—877.
47. Nikiforov M., Gudkov A. ART-CH: a VL30 in chickens? // J. Virol.—1994.—68.—P. 846—853.
48. Boyce-Jacino M., Resnick R., Faras A. Structural and functional characterization of the unusually short long terminal repeats and their adjacent regions of a novel endogenous avian retrovirus // Virology.—1989.—173.—P. 157—166.
49. Dunwiddie C., Faras A. Presence of retrovirus reverse transcriptase-related gene sequences in avian cells lacking endogenous avian leukosis viruses // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1985.—82.—P. 5097—5101.
50. Dunwiddie C., Resnick R., Boyce-Jacino M., Alegre J., Faras A. Molecular cloning and characterization of gag-, pol-, and env-related gene sequences in the ev-chicken // J. Virol.—1986.—59.—P. 669—675.
51. Boyce-Jacino M., O'donoghue K., Faras A. Multiple complex families of endogenous retroviruses are highly conserved in the genus Gallus // J. Virol.—1992.—66.—P. 4919—4929.
52. Sacco M., Flannery D., Howes K., Venugopal K. Avian endogenous retrovirus EAV-HP shares regions of identity with avian leukosis virus subgroup J and the avian retrotransposon ART-CH // J. Virol.—2000.—74.—P. 1296—1306.
53. Bai J., Payne L., Skinner M. HPRS-103 (exogenous avian leukosis virus, subgroup J) has an env gene related to those of endogenous elements EAV-0 and E51 and an E element found previously only in sarcoma viruses // J. Virol.—1995.—69.—P. 779—784.
54. Smith L., Toye A., Howes K., Bumstead N., Payne L., Venugopal K. Novel endogenous retroviral sequences in the chicken genome closely related to HPRS-103 (subgroup J) avian leukosis virus // J. Virol.—1999.—80.—P. 261—268.
55. Adams S., Rathjen P., Stanway C., Fulton S., Malim M., Wilson W., Ogden J., King L., Kingsman S., Kingsman A. Complete nucleotide sequence of a mouse VL30 retroelement // Mol. Cell. Biol.—1988.—8.—P. 2989—2998.
56. Benson S., Ruis B., Fadly A., Conklin K. The unique envelope gene of the subgroup J avian leukosis virus derives from ev/j proviruses, a novel family of avian endogenous viruses // J. Virol.—1998.—72.—P. 10157—10164.
57. Ruis B., Benson S., Conklin K. Genome structure and expression of the ev/j family of avian endogenous viruses // J. Virol.—1999.—73.—P. 5345—5355.
58. Burch J., Davis D., Haas N. Chicken repeat 1 elements contain a pol-like open reading frame and belong to the non-long terminal repeat class of retrotransposons // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1993.—90.—P. 8199—8203.
59. Vandergon T., Reitman M. Evolution of chicken repeat 1 (CR1) elements: evidence for ancient subfamilies and multiple progenitors // Mol. Biol. Evol.—1994.—11.—P. 886—898.
60. Silva R., Burch J. Evidence that chicken CR1 elements represent a novel family of retrotransposons // Mol. Cell. Biol.—1989.—9.—P. 3563—3566.
61. Olofsson B., Bernardi G. The distribution of CR1, an Alu-like family of interspersed repeats, in the chicken genome // Biochim. et biophys. acta.—1983.—740.—P. 339—341.
62. Martin J., Herniou E., Cook J., O'neill R., Tristram M. Human endogenous retrovirus type I-related viruses have an apparently widespread distribution within vertebrates // J. Virol.—1997.—71.—P. 437—443.
63. Astrin S., Buss E., Hayward W. Endogenous viral genes are non-essential in the chicken // Nature.—1979.—282.—P. 339—341.
64. Gavora J., Kuhnlein U., Crittenden L., Spencer J., Sabour M. Endogenous viral genes: association with reduced egg production rate and egg size in White Leghorns // Poult Sci.—1991.—70.—P. 618—623.
65. Walchner M., Leib-Mosch C., Messer G., Germaier H., Plewig G., Kind P. Endogenous retroviral sequences in the pathogenesis of systemic autoimmune disease // Arch. Dermatol.—1997.—133.—P. 767—771.
66. Sreekumar G., Smyth J., Ambady S., Ponce de Leon F. Analysis of the effect of endogenous viral genes in the Smyth line chicken model for autoimmune vitiligo // Amer. J. Pathol.—2000.—156.—P. 1099—1107.
67. Stoye J., Coffin J. The four classes of endogenous murine leukemia viruses: structural relationships and potential for recombination // J. Virol.—1987.—61.—P. 2659—2669.

68. *Chakrabarti R., Hofman F., Pandey R., Mathes L., Roy-Burman P.* Recombination between feline exogenous and endogenous retroviral sequences generates tropism for cerebral endothelial cells // *Amer. J. Pathol.*—1994.—144.—P. 348—358.
69. *Payne L., Howes K., Gillespie A., Smith L.* Host range of Rous sarcoma virus pseudotype RSV (HPRS-103) in 12 avian species: support for a new avian retrovirus envelope subgroup, designated J // *J. Gen. Virol.*—1992.—73.—P. 2995—2997.
70. *Crittenden L., Fadly A.* Responses of chickens lacking or expressing endogenous avian leukosis virus genes to infection with exogenous virus // *Poult Sci.*—1985.—64.—P. 454—463.
71. *Frisby D., Weiss R., Roussel M., Stehelin D.* The distribution of endogenous chicken retrovirus sequences in the DNA of galliform birds does not coincide with avian phylogenetic relationships // *Cell.*—1979.—17.—P. 623—634.
72. *Resnick R., Boyce-Jacino M., Fu Q., Faras A.* Phylogenetic distribution of the novel avian endogenous provirus family EAV-0 // *J. Virol.*—1990.—64.—P. 4640—4653.
73. *Garrett J., Knutson D., Carroll D.* Composite transposable elements in the *Xenopus laevis* genome // *Mol. Cell. Biol.*—1989.—9.—P. 3018—3027.
74. *Doolittle R., Feng D., Johnson M., McClure M.* Origins and evolutionary relationships of retroviruses // *Quart. Rev. Biol.*—1989.—64.—P. 1—30.

УДК 578.828

Надійшла до редакції 29.01.2001