

# **НОВЫЕ ФЛАВИВИРУСЫ, ИХ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ**

Локтев В.Б.

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии  
«Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово, Новосибирская область

# Введение

- Вирусы семейства Flaviviridae включают в себя относительно просто устроенные РНК-содержащие сферические оболочечные вирусы размером 40-60 нм.
- Геном представлен одноцепочечной инфекционной РНК, которая имеет размеры от 9500 до 12500 нуклеотидов.
- Геномная РНК кодирует один полипротеин, который подвергается процессингу вирусными и клеточными протеазами с образованием индивидуальных структурных и неструктурных вирусных белков.

# Введение

- Флавивирусы способны инфицировать широкий круг организмов, которые включают в себя млекопитающих, насекомых, птиц и рептилий.
- В большинстве случаев передача вирусной инфекции осуществляется вектором: через укус переносчика - комара или клеща.
- Флавивирусы условно делятся на клещевые и комариные, а также группу вирусов, для которых вектор не известен.
- Многие флавивирусы оказались способны вызывать заболевания у человека.
- Наиболее значимые для человека флавивирусные инфекции связаны с вирусами денге, желтой лихорадки, Японского энцефалита, Западного Нила и клещевого энцефалита.

# Таксономия, изменения на март 2020

- Успехи геномики вирусов predeterminedелили новые возможности в открытиях новых вирусов и изменениях их таксономии
- Только за последнее время (с февраля 2019 по март 2020, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-020-04752-x> )  
Международный вирусологический таксономический комитет зарегистрировал:
  - - 18 новых семейств вирусов;
  - - 408 новых родов вирусов;
  - - 1044 новых видов вируса.

**Общее количество описанных видов вирусов достигло 6590**

<https://talk.ictvonline.org/>

# Таксономия, флавивирусы

- Согласно современной классификации вирусов семейство флавивирусов (*Flaviviridae*) разбивают на четыре рода: флавивирусы (*Flavivirus*), пестивирусы (*Pestivirus*), пегивирусы (*Pegivirus*) и гепацивирусы (*Hepacivirus*), которые включают в себя 89 различных видов вирусов [<https://talk.ictvonline.org/>].
- Род флавивирусов самый многочисленный, он включает в себя 53 вида вирусов, объединяющих 75 различных флавивирусов

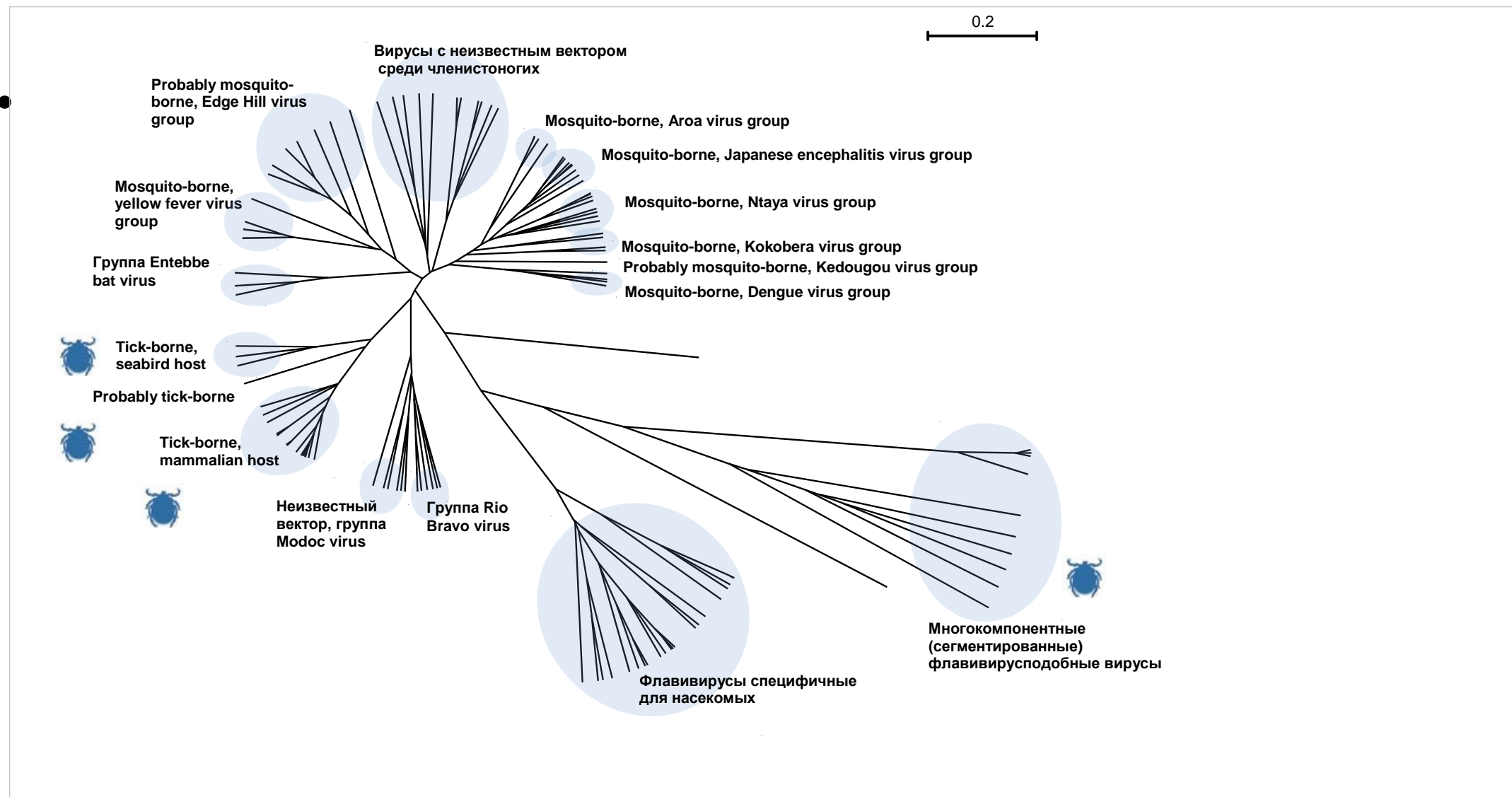
# Общая характеристика семейства флавивирусов

Семейство <u>Flaviviridae</u>		
Основные таксономические свойства:		
Количество родов/видов	4/89	
Геном	Одноцепочечная инфекционная РНК, длиной 9,0-13 Кб	
Вирион	Оболочечный, сферический вирус, диаметр 40-60 нм	
Репликация	В цитоплазме клетки с вовлечением эндоплазматического ретикулума	
Трансляция	Непосредственно с геномной РНК	
Основной хозяин	Позвоночные и беспозвоночные	
Роды (Genus):	Количество видов вирусов (вирусов)	Типовой представитель,
<u>Flavivirus</u>	53 (75)	Вирус желтой лихорадки
<u>Hepacivirus</u>	14	Вирус гепатита С
<u>Pegivirus</u>	11	Пегивирус А
<u>Pestivirus</u>	11	Пестивирус А
Неклассифицированные флавивирусы	51	

# Неклассифицированные вирусы, ассоциированные с семейством Flaviviridae

Наименование, группы	Количество, вирусов	Типовые вирусы, (GenBank)
Передающиеся через укус клеща	1	Karshi virus ( <a href="#">DQ235147</a> )
Передающиеся через укус комара	3	Fitzroy River virus ( <a href="#">KM361634</a> ); Spondweni virus ( <a href="#">DQ859064</a> ); T'Ho virus ( <a href="#">EU879061</a> )
Флавивирусы специфичные для насекомых	21	Aedes flavivirus ( <a href="#">AB488408</a> ); Aedes galloisi flavivirus ( <a href="#">AB639347</a> ); Anopheles flavivirus ( <a href="#">KX148546</a> ); Calbertado virus ( <a href="#">EU569288</a> ); Cell fusing agent virus ( <a href="#">M91671</a> ); Cuacua virus ( <a href="#">KX245154</a> ); Culex flavivirus ( <a href="#">GQ165808</a> ); Culex theileri flavivirus ( <a href="#">HE574574</a> ); Culiseta flavivirus ( <a href="#">KT599442</a> ); Ecuador Paraiso Escondido virus ( <a href="#">KJ152564</a> ); Hanko virus ( <a href="#">JQ268258</a> ); Kamiti River virus ( <a href="#">AY149905</a> ); Mercadeo virus ( <a href="#">KP688058</a> ); Mosquito flavivirus ( <a href="#">KC464457</a> ); Nakiwogo virus ( <a href="#">GQ165809</a> ); Nienokoue virus ( <a href="#">JQ957875</a> ); Palm Creek virus ( <a href="#">KC505248</a> ); Parramatta River virus ( <a href="#">KT192549</a> ); Quảng Bình virus ( <a href="#">FJ644291</a> ); Xishuangbanna aedes flavivirus ( <a href="#">KU201526</a> ); Yamadai flavivirus ( <a href="#">AB981186</a> ).
Вирусы с неизвестным вектором среди членистоногих	15	Barkedji virus ( <a href="#">KC496020</a> ); Cháo yáng virus ( <a href="#">FJ883471</a> ); Donggang virus ( <a href="#">JQ086551</a> ); Ilomantsi virus ( <a href="#">KC692067</a> ); Kampung Karu virus ( <a href="#">KY320648</a> ); Lammi virus ( <a href="#">FJ606789</a> ); La Tina virus ( <a href="#">KY320649</a> ); Long Pine Key virus ( <a href="#">KY290256</a> ); Marisma mosquito virus ( <a href="#">MF139576</a> ); Nanay virus ( <a href="#">MF139575</a> ); Ngoye virus ( <a href="#">DQ400858</a> ); Nhumirim virus ( <a href="#">KJ210048</a> ); Nounané virus ( <a href="#">EU159426</a> ); Tamana bat virus ( <a href="#">AF285080</a> ); Haseki tick virus (MN256635-MN256642)
Многокомпонентные (сегментированные) флавивирусоподобные вирусы*	11	Jingmen tick virus** ( <a href="#">KJ001579</a> , <a href="#">KJ001580</a> , <a href="#">KJ001581</a> , <a href="#">KJ001582</a> ); Mogiana tick virus* ( <a href="#">JX390986</a> , <a href="#">KY523073</a> , <a href="#">JX390985</a> , <a href="#">KY523074</a> ); Alongshan virus* ( <a href="#">MH158415</a> , <a href="#">MH158416</a> , <a href="#">MH158417</a> , <a href="#">MH158418</a> ); Guaico Culex virus* ( <a href="#">KM461666</a> , <a href="#">KM461667</a> , <a href="#">KM461668</a> , <a href="#">KM461669</a> , <a href="#">KM461670</a> ); Shuangao insect virus 7* ( <a href="#">KR902717</a> , <a href="#">KR902718</a> , <a href="#">KR902719</a> , <a href="#">KR902720</a> ); Wuhan flea virus* ( <a href="#">KR902713</a> , <a href="#">KR902714</a> , <a href="#">KR902715</a> , <a href="#">KR902716</a> ); Wuhan aphid virus 1* ( <a href="#">KR902721</a> , <a href="#">KR902722</a> , <a href="#">KR902723</a> , <a href="#">KR902724</a> ); Wuhan aphid virus 2*, ( <a href="#">KR902725</a> , <a href="#">KR902726</a> , <a href="#">KR902727</a> , <a href="#">KR902728</a> ); Wuhan cricket virus ( <a href="#">KR902709</a> , <a href="#">KR902710</a> , <a href="#">KR902711</a> , <a href="#">KR902712</a> ); Kindia tick virus ( <a href="#">MH678723</a> , <a href="#">MH678724</a> , <a href="#">MH678725</a> , <a href="#">MH678726</a> ,); Manuch virus*** (MN218697, MN218698).
<b>Итого:</b>	<b>51</b>	

# Филогенетические взаимоотношения среди представителей рода Flaviviruses на основе анализа последовательности фрагмента гена NS5





# Новые многокомпонентные флавивирусы

- Особый интерес вызывает открытие новых сегментированных (многокомпонентных) флавивирусподобных вирусов в различных видах клещей, собранных в китайских провинциях Hubei и Zhejiang.
- Их анализ позволил обнаружить новый многокомпонентный РНК-содержащий вирус получивший название Jingmen tick virus (JMTV).
- Геном JMTV разделен на 4 сегмента, размер которых колеблется от 2751 до 3072 нуклеотидов. Общий размер генома составляет 11401 нуклеотидов.

# Новые многокомпонентные флавивирусы

- Чуть позднее в Бразилии, в клещах *Rhipicephalus microplus* был обнаружен вирус Mogiana tick virus (MGTV).
- Секвенирование полного генома MGTV позволило отнести его к вирусам группы JMTV.
- Пятикомпонентные комариные вирусы Guaico Culex virus со схожей стратегией реализации генетической информации и с последовательностями гомологичными с неструктурными белками флавивирусов, были обнаружены в ряде стран Центральной и Южной Америки.

# Новые многокомпонентные флавивирусы

- Недавно было выявлено 86 случаев нового лихорадочного заболевания человека после укусов таежного клеща на севере Китая вызванного многокомпонентным вирусом Alongshan и относящимся к комплексу JMTV.
- РНК JMTV была впервые обнаружена в образцах сыворотки крови, собранных от трех пациентов с Крымской-Конго геморрагической лихорадкой (ККГЛ) в Косово
- Генетический материал вирусов комплекса JMTV был также обнаружен в сыворотках крови четырех пациентов с ККГЛ на юге европейской части России (<https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1192>).

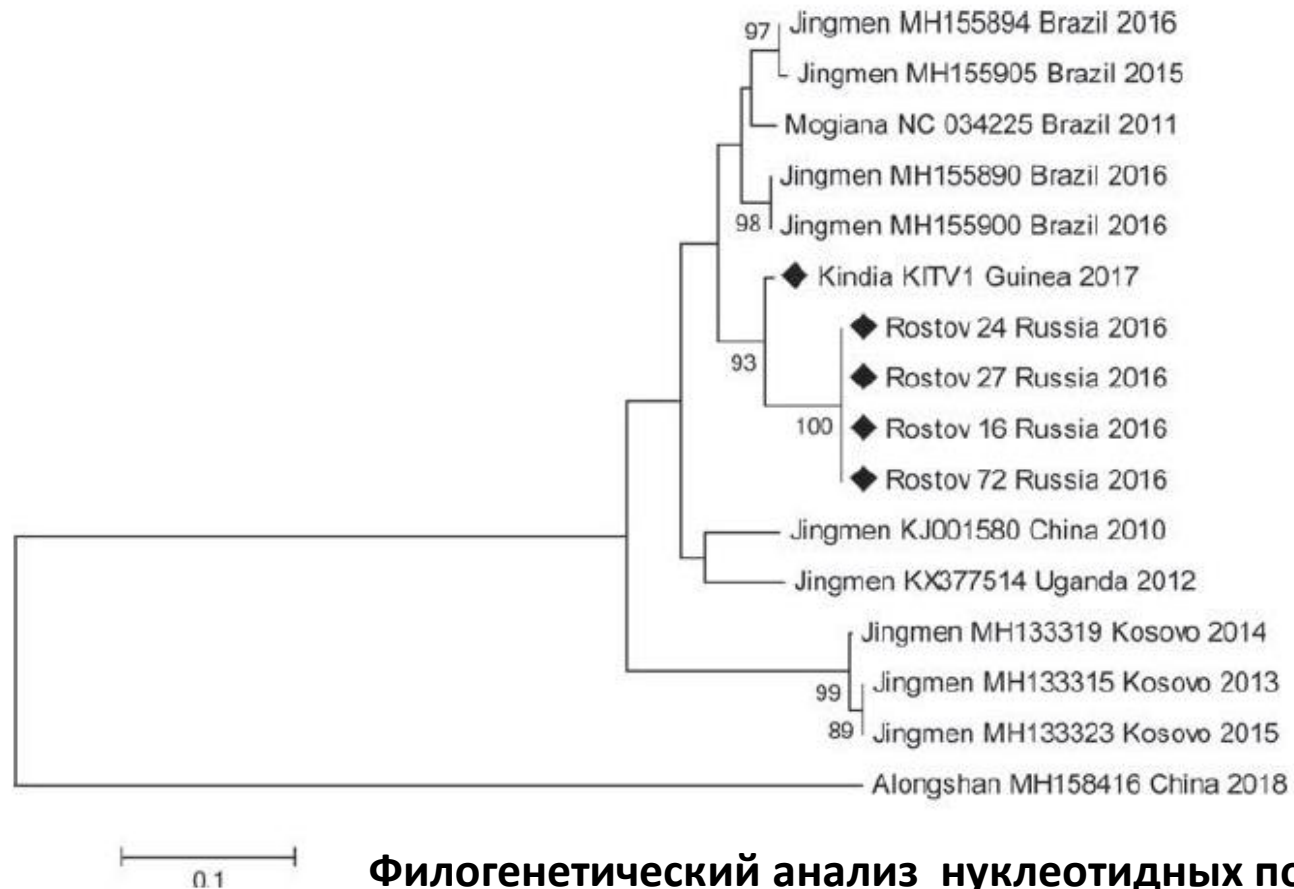
# Новые многокомпонентные флавивирусы.

- Филогенетический анализ показал, что нуклеотидные последовательности образцов Manych virus из Ростовской области были ближе к последовательностям JMTV циркулирующим в Китае и Бразилии (см след. слайд).
- Выявлен и проведено полногеномное секвенирование Kindia tick virus изолированного из клещей *Rhipicephalus geigy*, в районе г. Киндия, Гвинея, Африка (GenBank, MK673133 - MK673136 и doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.036723> ).
- Фактически одновременно вирус Alongshan был обнаружен в клещах *I. ricinus* в Финляндии и в России.

# Новые многокомпонентные флавивирусы.

ORIGINAL STUDY

Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(2):129–134.

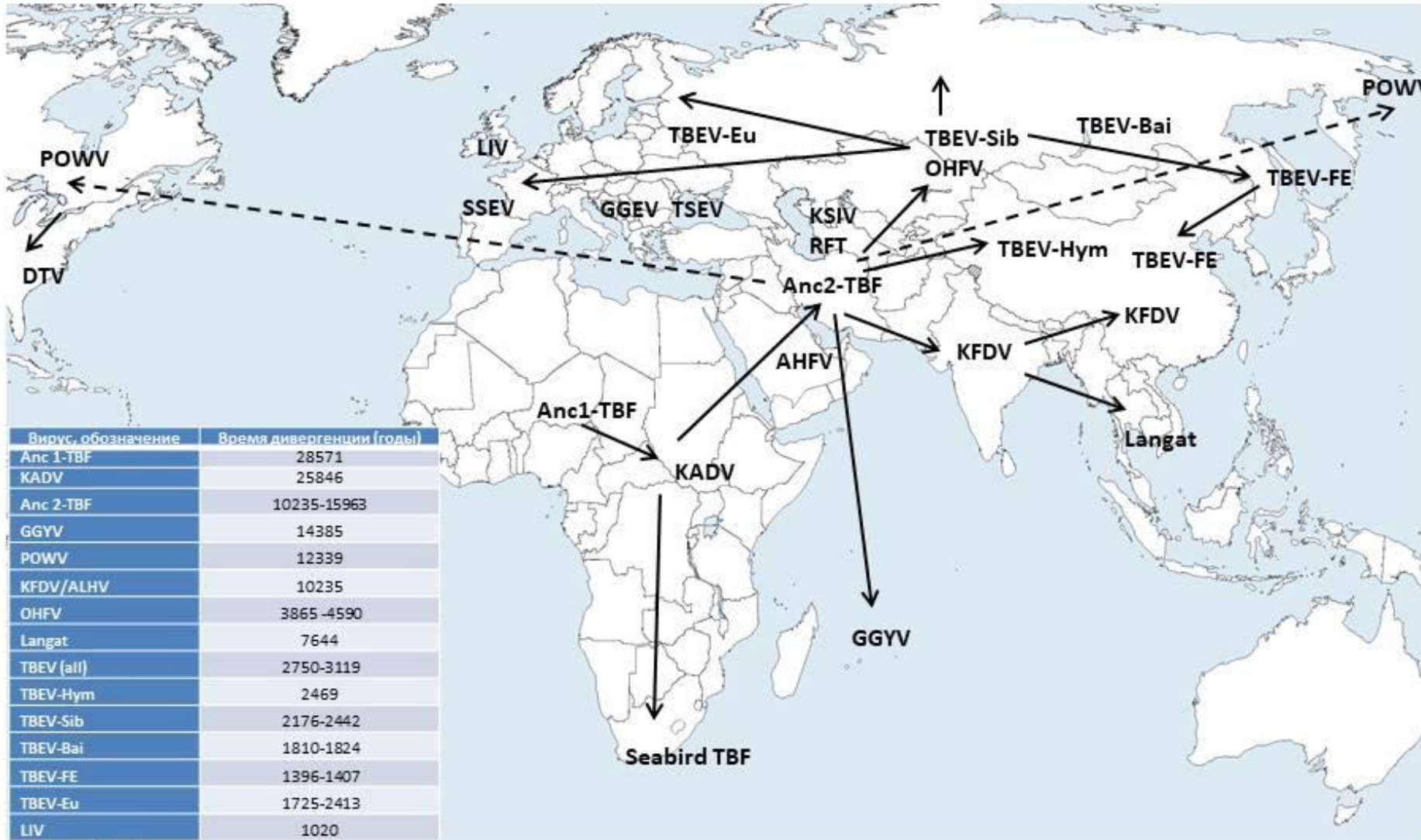


**Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей многокомпонентного Manuch virus (изоляты Rostov) и Kindia tick virus (<https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1192>).**

Гипотеза о возникновении всех клещевых флавивирусов сформулирована на основе метода молекулярных часов. Она заключается в следующем:

- Клещевые флавивирусы возникли на Африканском континенте из Кадам - подобного вируса (KADV) около 28571 лет назад (см след. слайд). В дальнейшем, клещевые флавивирусы распространились по территории Европы, Азии и Америки.
- Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) возник приблизительно 3000 лет назад и далее распространился по территории Северной Евразии через районы Западной Сибири.
- Выделение новых изолятов ВКЭ в предгорьях Гималай из гималайских сурков позволило обнаружить новый, гималайский субтип.
- Оценка времени дивергенции клещевых флавивирусов стала основой данной гипотезы.

# Гипотетическая филогеография клещевых флавивирусов и оценка времени дивергенции основных клещевых флавивирусов методом молекулярных часов



Обозначения: Anc1-TBF – предполагаемый предшественник 1 клещевых флавивирусов; Anc2-TBF – гипотетический предшественник 2 клещевых флавивирусов; KADV - Kadam virus; TBEV-Sib – вирус клещевого энцефалита, сибирский генотип; TBEV-FE - вирус клещевого энцефалита, дальневосточный генотип; TBEV-Eu - вирус клещевого энцефалита, европейский генотип; TBEV-Hym - вирус клещевого энцефалита, гималайский генотип; TBEV-Bai - вирус клещевого энцефалита, байкальский генотип; OHFV – вирус ОГЛ; POWV - вирус Повассан; LIV - louping ill virus; SSEV - Spanish sheep encephalitis virus; GGEV - Greek goat encephalitis virus; TSEV - Turkish sheep encephalitis virus; KSIV - Karshi virus; RFT - Royal Farm virus; AHFV - Alkhurma hemorrhagic fever virus; Langat – вирус Лангат; GGYV - Gadgets Gully virus; KFDV - Kyasanur forest disease virus; DTV - Deer-tick virus

**Гипотеза о возникновении и распространении по планете многокомпонентных флавивирусов еще не сформулирована!!!**

**Африканские многокомпонентные флавивирусы, например такие как *Kindia tick virus*, наиболее вероятные кандидаты в предшественники всех многокомпонентных клещевых флавивирусов на нашей планете!?**



# Заключение

**Постоянное появление новых флавивирусов и открытие новых многокомпонентных флавивирусов показывает, что понимание генетической изменчивости и разнообразия этих РНК-содержащих вирусов имеет принципиальное значение для совершенствования методов профилактики, лечения и диагностики опасных флавивирусных инфекций человека.**