



## АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *TRIM5* У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

Ю.В. Останкова, В.С. Давыденко, А.Н. Щемелев, А.А. Тотолян

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

### Analysis of some *TRIM5* gene variants in HIV-infected patients

Yu.V. Ostantkova, V.S. Davydenko, A.N. Schemelev, A.A. Totolian

Saint-Petersburg Science Research Institute named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

**Цель:** анализ некоторых вариантов гена *TRIM5* у ВИЧ-инфицированных лиц.

**Материалы и методы:** проведен анализ вариантов *rs10838525* (R136Q) и *rs3740996* (H43Y) гена *TRIM5* в группах ВИЧ-инфицированных лиц с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии ( $n = 378$ ) и контрольная группа ( $n = 319$ ) (лица без острых или хронических инфекционных и соматических заболеваний на момент обследования) из Северо-Западного региона России. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием. Статистический анализ включал проверку равновесия Харди – Вайнберга, оценку ассоциаций по 3 моделям наследования (доминантной, рецессивной, аддитивной) с расчетом отношения шансов (OR) и 95 % доверительного интервала, а также анализ гаплотипов.

**Результаты:** выявлены достоверные различия в распределении генотипов между группами указанных вариантов ( $p < 0,0001$ ). Аллель 136R (*rs10838525*) ассоциирован с повышенным риском ВИЧ-инфекции (OR аддитив. = 1,67; 95 % ДИ 1,33–2,10), тогда как аллель 43Y (*rs3740996*) показал протективный эффект (OR аддитив. = 0,55; 95 % ДИ 0,44–0,70;  $p < 0,0001$ ). Анализ гаплотипов подтвердил разнонаправленность эффектов: гаплотип R–H ассоциирован с повышенным риском (OR = 1,55;  $p = 0,0047$ ), а гаплотип Q–Y – с пониженным (OR = 0,49;  $p < 0,0001$ ).

**Заключение:** для российской популяции варианты гена *TRIM5* R136Q и H43Y являются значимыми генетическими факторами ассоциации с ВИЧ-инфекцией, оказывая противоположные эффекты. Полученные данные подчеркивают важность учета популяционной специфики и необходимости дальнейшего изучения роли белков семейства *TRIM* в патогенезе ВИЧ-инфекции с учетом региональных особенностей.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, взаимодействие вирус – хозяин, *TRIM5*, полиморфизм, прогностические маркеры, лабораторная диагностика.

#### Введение

Современная медицина продолжает сталкиваться с серьезными вызовами, связанными с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), который

#### Abstract

The aim of this study was to analyze some *TRIM5* gene variants in HIV-infected individuals

**Materials and methods.** The analysis of the *rs10838525* (R136Q) and *rs3740996* (H43Y) variants of the *TRIM5* gene was performed in groups of HIV-infected individuals with virological failure of antiretroviral therapy ( $n = 378$ ) and control group ( $n = 319$ ) (individuals without acute or chronic infectious and somatic diseases at the time of examination) from the Northwestern region of Russia. Genotyping was carried out by PCR followed by sequencing. Statistical analysis included testing for Hardy-Weinberg equilibrium, assessment of associations under three inheritance models (dominant, recessive, additive) with calculation of odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (CI), as well as haplotype analysis.

**Results.** Statistically significant differences in the distribution of genotypes between the groups were identified for the specified variants ( $p < 0.0001$ ). The 136R allele (*rs10838525*) was associated with an increased risk of HIV infection (additive OR = 1.67; 95 % CI 1.33–2.10), whereas the 43Y allele (*rs3740996*) demonstrated a protective effect (additive OR = 0.55; 95 % CI 0.44–0.70;  $p < 0.0001$ ). Haplotype analysis confirmed the divergence of effects: the R-H haplotype was associated with an increased risk (OR = 1.55;  $p = 0.0047$ ), while the Q-Y haplotype was associated with a reduced risk (OR = 0.49;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** This study establishes that the R136Q and H43Y variants of the *TRIM5* gene are significant genetic factors associated with HIV infection in the Russian population, exerting opposing effects on susceptibility. These findings underscore the importance of accounting for population-specific genetic architecture and highlight the need for further investigation into the role of *TRIM* family proteins in HIV pathogenesis, with careful consideration of regional variations.

**Key words:** HIV infection, virus-host interaction, *TRIM5*, polymorphism, prognostic markers, laboratory diagnostics.

остаётся одной из наиболее значимых глобальных медико-социальных проблем. По последним эпидемиологическим данным, в 2024 г. более 40 млн человек живут с этой инфекцией [1]. Особую

сложность в борьбе с ВИЧ представляет его уникальный патогенетический механизм, основанный на избирательном поражении ключевых клеток иммунной системы – CD4+ лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток. Это приводит к прогрессирующему угнетению клеточного иммунитета и развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), характеризующегося глубоким нарушением защитных функций организма [2].

Важнейшим аспектом понимания патогенеза ВИЧ-инфекции является изучение взаимодействия между вирусными факторами и генетическими особенностями иммунного ответа организма хозяина [3]. Несмотря на значительные успехи в разработке антиретровирусной терапии, позволяющей контролировать репликацию вируса, современные препараты не способны полностью элиминировать вирус из организма. Это подчеркивает необходимость поиска новых подходов к лечению и профилактике, в том числе за счет изучения генетических факторов хозяина, влияющих на прогрессирование заболевания. Особый научный интерес представляет исследование взаимосвязи между вариантами генов, связанных с формированием иммунного ответа, и ВИЧ-инфекцией. Выявление как протективных, так и предрасполагающих к заболеванию генетических маркеров способствует не только углублению знаний о функциональной роли конкретных генов в патогенезе ВИЧ-инфекции, но и разработке более точных прогностических моделей течения болезни [4].

Распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов вирусных компонентов запускает сложный внутриклеточный сигнальный каскад, кульминацией которого является активация транскрипции провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа (IFN). Синтезированные интерфероны секретируются во внеклеточное пространство и осуществляют паракринную и аутокринную сигнализацию посредством связывания с гетеродимерным рецептором IFN- $\alpha$  (IFNAR) на поверхности клеток. Активация IFNAR индуцирует JAK-STAT сигнальный путь, что приводит к экспрессии интерферон-стимулированных генов, кодирующих белки с разнонаправленной противовирусной активностью [5]. Эти белки воздействуют на различные стадии вирусной репликации: от проникновения вируса в клетку и транскрипции его генома до сборки вирионов и их выхода из клетки, формируя таким образом комплексный антивирусный клеточный ответ [6]. В связи с этим изучение вариантов генов, кодирующих такие белки, представляет особый интерес для понимания индивидуальных различий в восприимчивости к вирусным инфекциям и тяжести их течения. Выявление функционально значимых однонуклеотидных полиморфных вариантов

(single nucleotide polymorphism – SNP) в этих генах может объяснить вариабельность иммунного ответа у разных пациентов, а также выявить потенциальные мишени для персонализированной терапии, направленной на модуляцию интерферонового пути.

Особое место занимают белки TRIM (Tripartite Motif), представляющие собой универсальное семейство убиквитин E3-лигаз, участвующих во множестве клеточных процессов, включая прогрессирование клеточного цикла, аутофагию и врожденный иммунитет. Современные исследования демонстрируют центральную роль белков семейства TRIM в противовирусной защите организма, где одни представители этого семейства непосредственно воздействуют на различные этапы жизненного цикла вирусов, а другие модулируют сигнальные пути врожденного иммунитета, регулируя продукцию противовирусных цитокинов [7, 8]. Обширное семейство белков TRIM разделено на 11 классов на основе их структурной организации и эволюционного происхождения, основной критерий разделения – наличие или отсутствие дополнительных доменов, расположенных С-терминально к TRIM-модулю. Самым обширным является IV класс, включающий, в том числе, 4 белка, расположенных на хромосоме 11 в группе близкородственных генов, – *TRIM5*, *TRIM6*, *TRIM22* и *TRIM34*, которые возникли предположительно в результате дупликации генов. При этом *TRIM5* и *TRIM22* эволюционировали под сильным положительным отбором, что предполагает прямое взаимодействие их продуктов с патогенными организмами [9, 10]. Среди белков семейства TRIM, играющих ключевую роль в ингибировании репликации ВИЧ, наиболее изученным является *TRIM5 $\alpha$*  [11]. Его молекулярная архитектура, включающая характерные домены RING, B-box2 и суперспиральный домен (coiled-coil), лежит в основе механизма антивирусной активности. Домен RING наделяет *TRIM5 $\alpha$*  функцией E3 убиквитин-лигазы, что позволяет ему инициировать деградацию входящего вирусного капсида как убиквитин-протеасомо-зависимым, так и независимым путём, эффективно подавляя процесс обратной транскрипции вируса. Способность к димеризации через суперспиральный домен и последующая самоассоциация в высокоорганизованные олигомерные структуры, опосредованная доменом B-box2, являются критическими для формирования распознающего комплекса. Видоспецифичность рестрикции определяется вариабельными участками С-концевого домена PRYSPRY (B30.2), который непосредственно взаимодействует с мультимеризованными структурами белка капсида входящего ретровируса [12]. *TRIM5 $\alpha$*  осуществляет прямое подавление ретровирусной инфекции через вза-

имеет взаимодействие с вирусным капсидом, приводящее к его преждевременной дезинтеграции, что не только блокирует репликацию вируса, но и способствует высвобождению вирусных РАРМР-молекул для последующего распознавания цитозольными РRR-рецепторами. Кроме того, TRIM5а катализирует образование К63-связанных убиквитиновых цепей, активирующих сигнальный комплекс ТАК1 с последующей индукцией транскрипционных факторов NF-кВ и АР1 [13].

Различные варианты генов, кодирующих белки TRIM, способны воздействовать на их функциональную активность [7, 8], которая непосредственно влияет на индивидуальную восприимчивость к ВИЧ-инфекции и делает их перспективными объектами для разработки прогностических маркеров и терапевтических стратегий. Вместе с тем, наблюдаются значительные расхождения в данных о влиянии конкретных вариантов на течение ВИЧ-инфекции, обусловленные этническими особенностями популяций и характеристиками исследуемых групп [14, 15], что подчеркивает необходимость учета популяционной специфики при интерпретации результатов и актуализирует проведение исследований в различных географических регионах для выявления универсальных и популяционно-специфических генетических детерминант восприимчивости к ВИЧ-инфекции. Исследование роли вариантов генов семейства TRIM в развитии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации остается недостаточно изученным. В связи с вышесказанным, особое внимание привлекают варианты rs10838525 (R136Q) и rs3740996 (H43Y) гена TRIM5, ранее охарактеризованные в других географических регионах.

**Цель исследования** — анализ некоторых вариантов гена *TRIM5* у ВИЧ-инфицированных лиц

#### Материалы и методы исследования

В качестве материала для исследования использовали образцы цельной крови, полученные от 378 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых наблюдалась вирусологическая неэффективность антиретровирусной терапии (АРТ), и 319 лиц из контрольной группы без острых или хронических инфекционных и соматических заболеваний на момент обследования, постоянно проживающих в Северо-Западном федеральном округе. В контрольной группе возраст варьировал от 18 до 60 лет и составил в среднем 38,9 лет; мужчин ( $n = 166$ , 52,04%) было незначительно больше, чем женщин ( $n = 153$ , 47,96%). В группе ВИЧ-инфицированных лиц возраст варьировал от 18 до 73 лет и составил в среднем 38,3 года; доля мужчин ( $n = 240$ , 63,49%) была значительно больше, чем доля женщин ( $n = 138$ , 36,51%).

Все участники были ознакомлены с целью и методологией исследования и подписали информированное согласие. На проведение данного исследования было получено положительное решение локального этического комитета Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (протокол № 110/а от 27.11.2020).

Экстракцию тотального препарата ДНК/РНК проводили с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) с использованием реагента «Гемолитик», согласно инструкции производителя. Для амплификации фрагментов гена, содержащих целевые локусы *TRIM5* (rs10838525 R136Q и rs3740996 H43Y), использовали праймеры, описанные ранее [14, 16, 17]. Состав амплификационной смеси представлял собой буферный раствор, содержащий Трис-НСl рН 8,8 (при 25 °С), КСl, 6–7 мМ MgCl<sub>2</sub>, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20, Taq + Phusion-полимеразы. ПЦР проводили при следующих условиях: после денатурации при 95°С в течение 15 мин устанавливают 45 циклов амплификации в режиме: плавление 95°С — 30 с, отжиг (при 56°С для rs10838525 и при 62°С для rs3740996), элонгация 72°С — 1 мин 30 с — 3 мин 30 с; затем финальная элонгация при 72°С — 10 мин. Качество амплификации определяли визуально в 2% агарозном геле (120 В, 40 мин; 1хТВЕ), окрашенном бромистым этидием, с использованием системы гель-документации и последующим анализом на предмет наличия целевых фрагментов и их длины.

Продукты амплификации, как и в дальнейшем продукты секвенирующей реакции, очищали методом спиртового осаждения. Очищенный фрагмент с концентрацией 50–100 нг, в зависимости от нуклеотидного состава анализируемого участка, использовали для постановки секвенирующих реакций с прямыми и обратными амплификационными праймерами. Секвенирующую реакцию осуществляли с использованием набора реагентов ABI PRISM BigDye Terminator v3.1. (Applied Biosystems, США), согласно инструкции производителя. Секвенировали полученные фрагменты анализируемых образцов при помощи генетического анализатора ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью лицензионных программ MS Excel, Prism 9.5.1 (GraphPad Software Inc.). Осуществляли проверку соответствия распределения генотипов закону Харди — Вайнберга. Для оценки статистической значимости различий использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса, расчет отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Дополнительно оценивали величины коэффициента не-

равновесного сцепления и рассчитывали частоту гаплотипов. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Распределение частот генотипов и аллелей указанных вариантов rs10838525 (R136Q) и rs3740996 (H43Y) гена *TRIM5*, а также оценка соответствия равновесию Харди – Вайнберга представлены в таблице 1. Распределение генотипов всех исследуемых вариантов во всех анализируемых группах соответствовало равновесию Харди – Вайнберга, что подтверждает репрезентативность сформированных выборок (как целевой, так и контрольной групп) и достоверность полученных данных.

Проведен сравнительный анализ распределения генотипов исследуемых вариантов между группами. Показано достоверное отличие в распределении генотипов между ВИЧ-инфицированными лицами и контрольной группой: rs10838525 –  $\chi^2 = 19,957$  при  $p < 0,0001$ ,  $df = 2$ , rs3740996 –  $\chi^2 = 24,672$  при  $p < 0,0001$ ,  $df = 2$ .

В связи с вышесказанным оценили ассоциативную связь всех изучаемых вариантов посредством расчета отношений шансов для 3 альтернативных моделей наследования – рецессивной, доминантной и аддитивной, что обеспечило всесторонний анализ потенциального влияния генетических вариантов на развитие ВИЧ-инфекции (табл. 2).

Провели оценку равновесности/неравновесности сцепления анализируемых локусов:  $D = -0,0016$ ,  $D' = 0,0199$ ,  $r^2 = 0,000062$ ,  $p = 0,7683$ . Таким образом, 2 анализируемых SNP в исследу-

емых группах находятся практически в равновесном сцеплении.

Оценена частота гаплотипов в группах и проанализирована их ассоциация с ВИЧ-инфекцией (табл. 3).

### Обсуждение

Несмотря на зависимость распространения ВИЧ от реализации его полного репликативного цикла, данный процесс лимитируется множеством противовирусных факторов рестрикции. Их активность обеспечивается либо базальным уровнем экспрессии, существующим до инфицирования, либо быстрой индукцией при контакте с патогеном [18]. Ключевую роль в ингибировании репликации ВИЧ играют белки семейства TRIM, среди которых наиболее изученным является TRIM5 $\alpha$  [11]. Важно подчеркнуть, что TRIM5 $\alpha$  опосредует свою антивирусную активность именно на пострепликативной стадии, взаимодействуя с капсидным коническим ядром вируса, а не с поверхностными гликопротеинами оболочки (Env). Как показано на рисунке, замена R136Q локализована в домене SPRY, отвечающем за прямой контакт с капсидом, в то время как H43Y находится в домене RING, влияющем на убиквитин-зависимую деградацию вирусного комплекса. Таким образом, выявленные нами ассоциации логично объясняются нарушением этих ключевых механизмов рестрикции.

В настоящем исследовании определена достоверная связь анализируемых вариантов с ВИЧ-инфекцией, причем все три модели наследования (рецессивная, доминантная и аддитивная) показали статистическую значимость (см. табл. 2).

Таблица 1

### Распределение частот генотипов и аллелей, а также оценка соответствия распределения равновесию Харди – Вайнберга в группах контроля и ВИЧ-инфицированных

Полиморфизм	Генотипы, аллели	Контрольная группа (n = 319)		ВИЧ-инфицированные лица (n = 378)	
		Распределение генотипов (n,%), аллелей	$P_{HWE}$	Распределение генотипов (n,%), аллелей	$P_{HWE}$
rs10838525 (R136Q)	Q/Q	184 (57,68%)	0,29	161 (42,59%)	0,076
	R/Q	112 (35,11%)		159 (42,06%)	
	R/R	23 (7,21%)		58 (15,34%)	
	Q	0,75		0,64	
	R	0,25		0,36	
rs3740996 (H43Y)	H/H	151 (47,34%)	0,16	245 (64,81%)	0,15
	H/Y	129 (40,44%)		113 (29,89%)	
	Y/Y	39 (12,23%)		20 (5,29%)	
	H	0,68		0,8	
	Y	0,32		0,2	

$P_{HWE}$  – уровень значимости при равновесии Харди – Вайнберга.

Таблица 2

Оценка ассоциации изучаемых вариантов *TRIM5* с ВИЧ-инфекцией

Полиморфизм	Модель	Генотипы	OR	95% ДИ	p
rs10838525 (R136Q)	Доминантная	Q/Q	1		< 0,0001
		R/Q-R/R	1,84	1,36 – 2,48	
	Рецессивная	Q/Q-R/Q	1		0,0007
		R/R	2,33	1,40 – 3,88	
rs3740996 (H43Y)	Аdditивная		1,67	1,33 – 2,10	< 0,0001
		Доминантная	H/H	1	
	Рецессивная	H/Y-Y/Y	0,49	0,36 – 0,66	0,001
		H/H-H/Y	1		
	Аdditивная	Y/Y	0,4	0,23 – 0,7	< 0,0001
			0,55	0,44 – 0,7	

Таблица 3

## Ассоциация гаплотипов rs10838525/rs3740996 с ВИЧ-инфекцией

№	rs10838525	rs3740996	Контрольная группа	ВИЧ-инфицированные лица	OR, 95% ДИ	p
1	Q	H	0,5051	0,5193	1	---
2	R	H	0,1704	0,2784	1,55 (1,14 – 2,09)	0,0047
3	Q	Y	0,2472	0,117	0,49 (0,35 – 0,69)	<0,0001
4	R	Y	0,0772	0,0854	1,06 (0,68 – 1,66)	0,8



**Рис.** Локализация изученных несинонимичных замен в функциональных доменах белка TRIM5 $\alpha$  и их мишень – вирусный капсид. Модель фуллеренового конуса капсида ВИЧ-1 собрана из «зрелой» капсидной решетки с гексамерными (зелеными) и пентамерными (красными) строительными блоками [19]. Итоговый результат – совместная самосборка TRIM5 $\alpha$  и связывание с капсидом [20]. Замена H43Y находится в каталитическом домене RING, потенциально влияя на E3-убиквитинлигазную активность. Замена R136Q локализована в домене SPRY, отвечающем за прямой контакт с капсидом ВИЧ

Такой паттерн может указывать либо на систематическую ошибку, либо на наличие сильной ассоциации. Мы провели тщательный анализ возможных артефактов. Риск ошибки вследствие малого размера выборки ( $n = 697$ ) минимизирован, поскольку исследование обладает достаточной мощностью для выявления умеренных эффектов. Наблюдаемый дисбаланс по полу (преобладание

мужчин в группе ВИЧ-инфицированных) вряд ли мог повлиять на результаты, учитывая аутосомную природу гена *TRIM5*; пол не учитывался как ковариата в регрессионной модели. Потенциальный риск популяционной стратификации также представляется маловероятным, учитывая отсутствие значимых различий в частотах ряда гаплотипов между группами. Таким образом, исключив

методологические артефакты, мы заключаем, что одновременная значимость всех 3 моделей свидетельствует в пользу истинной сильной ассоциации. Данный паттерн закономерен для варианта с выраженным эффектом и согласуется с данными других исследований, в частности, для полиморфизма H43Y [15]. Приоритет аддитивной модели в интерпретации подтверждает устойчивость выявленных ассоциаций. Следовательно, в настоящем исследовании установлена противоположная направленность эффектов: аллель 136R выступает фактором риска ВИЧ-инфекции, тогда как аллель 43Y является протективным. Обнаруженный паттерн распределения гаплотипов (преобладание R–H у ВИЧ-инфицированных и Q–Y в контрольной группе) служит дополнительным подтверждением этих выводов.

Очень интересно, что в настоящей работе мы не выявили неравновесного сцепления анализируемых вариантов, описанного ранее в ряде исследований [21, 22]. Согласно генетическим базам данных, например, 1000 Genomes Project, анализируемые SNP показывают неравновесность сцепления от умеренной до сильной. При этом показатель  $D'$  часто находится в диапазоне 0,7–1,0, свидетельствуя о том, что предпочтительные гаплотипы Q–H и R–Y встречаются значительно чаще, чем ожидалось бы случайно. Вместе с тем, значения коэффициента  $r^2$  остаются низкими или умеренными (0,1–0,3), что отражает ограниченную предсказательную силу одного локуса в отношении другого. Такое расхождение между высоким  $D'$  и низким  $r^2$  объясняется особенностями распределения частот аллелей, которые, несмотря на исторически сложившееся сцепление, формируют лишь слабую корреляционную связь. Важно отметить, что интенсивность сцепления значительно варьирует в зависимости от популяционного происхождения. Например, в популяциях Восточной Азии регистрируется исключительно сильное неравновесие сцепления ( $D' > 0,9$ ;  $r^2 > 0,5$ ), что свидетельствует о конаследовании данных вариантов как единого блока [23]. В европейских популяциях, как правило, наблюдается более слабая связь ( $r^2 < 0,2$ ), при которой менее 20% вариации в одном локусе может быть объяснено вариацией в другом. Наименьшие показатели сцепления характерны для популяций африканского происхождения, что связано с наибольшим генетическим разнообразием и длительной историей рекомбинационных событий, способствовавших разрыву исходных гаплотипов [22, 24]. В нашем исследовании распределение гаплотипов демонстрирует близкое соответствие ожидаемым частотам, что формально указывает на равновесие по сцеплению между анализируемыми геновариантами. При этом наблюдаемое преобладание гаплотипа Q–H в обе-

их исследуемых группах, а также выявление ассоциаций гаплотипа R–H с повышенным риском и гаплотипа Q–Y с протективным эффектом полностью согласуются с общеевропейской моделью умеренного неравновесия сцепления, характеризующейся предпочтительными гаплотипами Q–H и R–Y. Таким образом, при отсутствии статистически достоверного сигнала сцепления, его функциональные проявления остаются выраженными и значимыми. Вероятной причиной отсутствия формального детектируемого сцепления может быть ограниченный объем выборки, поскольку надежная оценка параметров сцепления при умеренной силе связи ( $r^2 \sim 0,25$ ), типичной для европейских популяций, требует когорт в тысячи индивидуумов. Дополнительным фактором выступает генетическая специфика северо-западного региона России, сформированная в результате исторической примеси славянских, финно-угорских и балтийских компонентов; уникальная демографическая история и эффекты дрейфа могли нивелировать исходный популяционный сигнал сцепления. Несмотря на это, биологически детерминированные эффекты гаплотипов сохраняются: исторически предпочтительный гаплотип Q–H остается наиболее распространенным, в то время как менее типичные гаплотипы R–H и Q–Y демонстрируют противоположные ассоциации с риском ВИЧ-инфекции. Полученные результаты не противоречат общеевропейским данным, а напротив, обогащают и уточняют их, демонстрируя, что функциональная значимость гаплотипов может сохранять статистическую и биологическую релевантность даже в условиях, когда популяционный сигнал сцепления ослаблен или не детектируется в выборках ограниченного размера. Это свидетельствует об устойчивом характере выявленных ассоциаций, не являющихся артефактом сильного неравновесия сцепления.

Наблюдаемое взаимодействие соответствует модели эпистаза, при котором эффект одного аллеля зависит от варианта в другом локусе. Однако интерпретацию данных в рамках эпистаза следует проводить с осторожностью, учитывая вариабельность результатов в зависимости от этнического состава и географического происхождения исследуемых популяций, что и наблюдается в литературных данных. Так, например, аналогичное выявленное нами парадоксальное снижение частоты rs3740996 43Y среди ВИЧ-инфицированных лиц показано у афроамериканцев, японцев и индийцев, в то время как указанный полиморфизм, располагаясь в домене RING, то есть имея возможность влиять на E3-убиквитинлигазную активность белка, снижает активность TRIM5 $\alpha$  против ВИЧ [12]. В недавнем исследовании также показано преобладание 43Y в контрольной группе польской по-

пуляции по сравнению с ВИЧ-инфицированными [17]. При этом другие исследователи определяли гомозиготный генотип H43Y как предиктор ускоренного прогрессирования синдрома приобретенного иммунодефицита [14].

Полиморфизм R136Q важен для олигомеризации белка TRIM5 $\alpha$  и противовирусной активности, которая при варианте 136Q выше, чем при 136R, что согласуется с защитным эффектом ВИЧ, наблюдаемым как в настоящем исследовании, так и в других [23, 25, 26]. Поскольку домен В-box2 важен для мультимеризации высшего порядка, необходимой для формирования гексагональной структуры, стабилизирующей взаимодействие TRIM5 $\alpha$  с капсидом, замена R136Q влияет на нее [27], что и приводит к вышеописанному эффекту. Однако другие исследователи не выявили ассоциации полиморфизма R136Q с прогрессированием заболевания [28]. Кроме того, существуют данные, согласно которым протективный эффект зависит от штаммов ВИЧ, поскольку он наблюдался после появления Х4-тропных штаммов, но не был отмечен со штаммами R5-тропными [14]. Хотя настоящее исследование не ставило целью прямой анализ корреляции между генотипом по локусу rs10838525 R136Q и тропностью циркулирующих штаммов ВИЧ, клинические характеристики когорты инфицированных лиц предоставляют косвенные данные, позволяющие выдвинуть гипотезу о подобной взаимосвязи. Все пациенты этой группы находятся на хронической стадии инфекции с длительным анамнезом и демонстрируют вирусологическую неэффективность АРТ, несмотря на использование от 1 до 5 последовательных терапевтических схем. Устойчивая вирусная репликация в условиях селективного давления АРТ создает предпосылки для отбора вирусных квазивидов с повышенным фитнесом. В данном контексте протективный эффект аллеля 136Q, предположительно опосредованный усилением способности белка TRIM5 $\alpha$  к связыванию и деградации вирусного капсида, мог выступать в качестве мощного дополнительного селективного фактора. Это потенциально могло привести к преимущественному отбору и доминированию штаммов с измененными свойствами капсида, обеспечивающими ускользание от рестрикции со стороны варианта TRIM5 $\alpha$ -136Q, что, в свою очередь, могло отразиться на тропности вируса. Таким образом, длительная выдержка и неудача терапии в исследуемой когорте могут быть не только следствием, но и условием, маскирующим первоначальный протективный эффект полиморфизма через опосредованное изменение вирусной популяции.

Несмотря на то, что противовирусная роль белка TRIM5 $\alpha$ , в целом, хорошо описана [29], наши данные вносят уточнение, демонстрируя, что

конкретные аминокислотные замены в его домене PRYSRY оказывают разнонаправленное влияние: вариант 136R выступает как фактор риска, тогда как вариант 43Y проявляет протективные свойства. Наблюдаемое расхождение между эпидемиологическими данными, демонстрирующими протективный эффект варианта 43Y, и его функциональными свойствами, о которых сообщается в литературе, требует дальнейшего изучения. Для разрешения этого противоречия необходимы исследования, направленные на установление корреляции между генотипом по локусу H43Y и конкретными исходами ВИЧ-инфекции, такими как восприимчивость к передаче вируса и динамика прогрессирования заболевания до стадии СПИДа.

### Заключение

Таким образом, настоящее исследование характеризует ассоциацию несинонимичных вариантов R136Q (rs10838525) и H43Y (rs3740996) гена *TRIM5* с восприимчивостью к ВИЧ-инфекции в российской популяции. Полученные результаты расширяют понимание молекулярной генетики ВИЧ-инфекции и подчеркивают необходимость учета этнически-специфического генетического фона при оценке индивидуального риска и разработке стратегий генной терапии.

### Литература

1. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet / UNAIDS 2024 epidemiological estimates. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (access date: 14.08.2025)
2. McMyn N.F., Varriale J., Fray E.J., Zitzmann C., MacLeod H., Lai J., Singhal A., Moskovljevic M., Garcia M.A., Lopez B.M., Hariharan V., Rhodehouse K., Lynn K., Tebas P., Mounzer K., Montaner L.J., Benko E., Kovacs C., Hoh R., Simonetti F.R., Laird G.M., Deeks S.G., Ribeiro R.M., Perelson A.S., Siliciano R.F., Siliciano J.M. The latent reservoir of inducible, infectious HIV-1 does not decrease despite decades of antiretroviral therapy // *J. Clin. Invest.* 2023. 133(17): e171554. doi: 10.1172/JCI171554.
3. Schemelev A.N., Davydenko V.S., Ostankova Y.V., Reingardt D.E., Serikova E.N., Zueva E.B., Totolian A.A. Involvement of Human Cellular Proteins and Structures in Realization of the HIV Life Cycle: A Comprehensive Review, 2024 // *Viruses*. 2024. 16: 1682. <https://doi.org/10.3390/v16111682>
4. Ivanov S., Lagunin A., Filimonov D., Tarasova O. Network-based analysis of OMIcs data to understand the HIV-host interaction // *Front. Microbiol.* 2020. 11: 1314. doi: 10.3389/fmicb.2020.01314.
5. Ali S., Mann-Nüttel R., Schulze A., Richter L., Alferink J., Scheu S. Sources of Type I Interferons in Infectious Immunity: Plasmacytoid Dendritic Cells Not Always in the Driver's Seat // *Front Immunol.* 2019. 10: 778. doi: 10.3389/fimmu.2019.00778.
6. Stark G.R., Darnell J.E. Jr. The JAK-STAT pathway at twenty // *Immunity*. 2012. 36(4): 503-14. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.013.
7. van Tol S., Hage A., Giraldo M.I., Bharaj P., Rajsbaum R. The TRIMendous Role of TRIMs in Virus-Host Interactions // *Vaccines (Basel)*. 2017. 5(3):23. doi: 10.3390/vaccines5030023.
8. van Gent M., Sparrer K.M.J., Gack M.U. TRIM Proteins and Their Roles in Antiviral Host Defenses // *Annu*

*Rev Virol.* 2018. 5(1): 385-405. doi: 10.1146/annurev-virology-092917-043323.

9. Ghezzi S., Galli L., Kajaste-Rudnitski A., Turrini F., Marello S., Toniolo D., Casoli C., Riva A., Poli G., Castagna A., Vicenzi E. Identification of TRIM22 single nucleotide polymorphisms associated with loss of inhibition of HIV-1 transcription and advanced HIV-1 disease // *AIDS*. 2013. 27(15): 2335-44. doi: 10.1097/01.aids.0000432474.76873.5f.

10. Versteeg G.A., Benke S., García-Sastre A., Rajsbaum R. In TRIM5ic immunity: Positive and negative regulation of immune signaling by tripartite motif proteins // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014. 25(5): 563-76. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.08.001.

11. Jimenez-Guardeno J.M., Apolonia L., Betancor G., Malim M.H. Immunoproteasome activation enables human TRIM5alpha restriction of HIV-1 // *Nat. Microbiol.* 2019. 4: 933–40. doi: 10.1038/s41564-019-0402-0.

12. Nakayama E.E., Shioda T. Role of Human TRIM5α in Intrinsic Immunity // *Front Microbiol.* 2012. 3: 97. doi: 10.3389/fmicb.2012.00097.

13. Fletcher A.J., Vaysburd M., Maslen S., Zeng J., Skehel J.M., Towers G.J., James L.C. Trivalent RING Assembly on Retroviral Capsids Activates TRIM5 Ubiquitination and Innate Immune Signaling // *Cell Host Microbe.* 2018. 24(6): 761-75.e6. doi: 10.1016/j.chom.2018.10.007.

14. van Manen D., Rits M.A., Beugeling C., van Dort K., Schuitemaker H., Kootstra N.A. The effect of Trim5 polymorphisms on the clinical course of HIV-1 infection // *PLoS Pathog.* 2008. 4(2):e18. doi: 10.1371/journal.ppat.0040018.

15. Deng J., Chen Y., Ding D., Lu P., Yang X., Song Z., Zhu H. TRIM5α H43Y Polymorphism and Susceptibility to HIV-1 Infection: A Meta-Analysis // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2015. 31(12): 1213-8. doi: 10.1089/aid.2015.0067.

16. Mobasher S., Irani N., Sepahi A.A., Sakhaee F., Jamnani F.R., Vaziri F., Siadat S.D., Fateh A. Evaluation of TRIM5 and TRIM22 polymorphisms on treatment responses in Iranian patients with chronic hepatitis C virus infection // *Gene.* 2018. 676: 95-100. doi: 10.1016/j.gene.2018.07.023.

17. Bratosiewicz-Wąsik J., Mikłasińska-Majdanik M., Wąsik T.J. The effect of TRIM5 variants on the susceptibility to HIV-1 infection and disease progression in the Polish population // *Ann Hum Genet.* 2024. 88(2): 154-70. doi: 10.1111/ahg.12536.

18. Nchioua R., Bosso M., Kmiec D., Kirchhoff F. Cellular Factors Targeting HIV-1 Transcription and Viral RNA Transcripts // *Viruses.* 2020. 12: 495. doi: 10.3390/v12050495.

19. Grime J.M.A., Dama J.F., Ganser-Pornillos B.K., Woodward C.L., Jensen G.J., Yeager M., Voth G.A. Coarse-grained simulation reveals key features of HIV-1 capsid self-assembly // *Nat Commun.* 2016. 7: 11568. doi: 10.1038/ncomms11568.

20. Yu A., Skorupka K.A., Pak A.J., Ganser-Pornillos B.K., Pornillos O., Voth G.A. TRIM5α self-assembly and compartmentalization of the HIV-1 viral capsid // *Nat Commun.* 2020. 11(1): 1307. doi: 10.1038/s41467-020-15106-1.

21. Speelmon E.C., Livingston-Rosanoff D., Li S.S., Vu Q., Bui J., Geraghty D.E., Zhao L.P., McElrath M.J. Genetic association of the antiviral restriction factor TRIM5alpha with human immunodeficiency virus type 1 infection // *J Virol.* 2006. 80(5): 2463-71. doi: 10.1128/JVI.80.5.2463-2471.2006.

22. Celerino da Silva R., Coelho A.V., Arraes L.C., Brandão L.A., Crovella S., Guimarães R.L. TRIM5 gene polymorphisms in HIV-1-infected patients and healthy controls from Northeastern Brazil // *Immunol Res.* 2016. 64(5-6): 1237-42. doi: 10.1007/s12026-016-8810-1.

23. Javanbakht H., An P., Gold B., Petersen D.C., O'Huigin C., Nelson G.W., O'Brien S.J., Kirk G.D., Detels R., Buchbinder S., Donfield S., Shulenin S., Song B., Perron M.J., Stremlau M., Sodroski J., Dean M., Winkler C. Effects of human TRIM5alpha polymorphisms on antiretroviral function and susceptibility to human immunodeficiency virus infection // *Virology.* 2006. 354(1): 15-27. doi: 10.1016/j.viro.2006.06.031.

24. McLaren PJ, Coulonges C, Ripke S, van den Berg L, Buchbinder S, Carrington M, Cossarizza A, Dalmau J, Deeks SG, Delaneau O, De Luca A, Goedert JJ, Haas D, Herbeck JT, Kathiresan S, Kirk GD, Lambotte O, Luo M, Mallal S, van Manen D, Martinez-Picado J, Meyer L, Miro JM, Mullins JI, Obel N, O'Brien SJ, Pereyra F, Plummer FA, Poli G, Qi Y, Rucart P, Sandhu MS, Shea PR, Schuitemaker H, Theodorou I, Vannberg F, Veldink J, Walker BD, Weintrob A, Winkler CA, Wolinsky S, Telenti A, Goldstein DB, de Bakker PI, Zagury JF, Fellay J. Association study of common genetic variants and HIV-1 acquisition in 6,300 infected cases and 7,200 controls // *PLoS Pathog.* 2013. 9(7): e1003515. doi: 10.1371/journal.ppat.1003515. Epub 2013 Jul 25.

25. Price H., Lacap P., Tuff J., Wachihhi C., Kimani J., Ball T.B., Luo M., Plummer F.A. A TRIM5alpha exon 2 polymorphism is associated with protection from HIV-1 infection in the Pumwani sex worker cohort // *AIDS.* 2010. 24(12): 1813-21. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833b5256.

26. Dambaya B., Nkenfou C.N., Mekue L., Tété G., Ngoufack N., Ambada G., Flobert N., Colizzi V., Alexis N. TRIM5α 136Q, CCR5 Promoter 59029G And CCR264I Alleles Impact The Progression Of HIV In Children And Adolescents // *Appl Clin Genet.* 2019. 12: 203-11. doi: 10.2147/TACG.S205335.

27. Ganser-Pornillos B.K., Chandrasekaran V., Pornillos O., Sodroski J.G., Sundquist W.I., Yeager M. Hexagonal assembly of a restricting TRIM5alpha protein // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011. 108(2): 534-9. doi: 10.1073/pnas.1013426108.

28. Goldschmidt V., Bleiber G., May M., Martinez R., Ortiz M., Telenti A.; Swiss HIV Cohort Study. Role of common human TRIM5alpha variants in HIV-1 disease progression // *Retrovirology.* 2006. 3: 54. doi: 10.1186/1742-4690-3-54.

29. Singh H., Jadhav S., Arif Khan A., Aggarwal S.K., Choudhari R., Verma S., Aggarwal S., Gupta V., Singh A., Nain S., Maan H.S. APOBEC3, TRIM5α, and BST2 polymorphisms in healthy individuals of various populations with special references to its impact on HIV transmission // *Microb Pathog.* 2022. 162: 105326. doi: 10.1016/j.micpath.2021.105326.

#### Авторский коллектив:

Останкова Юлия Владимировна — заведующий лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.б.н.; e-mail: shenna1@yandex.ru

Давыденко Владимир Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, e-mail: vladimir\_david@mail.ru

*Щемелев Александр Николаевич* – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.б.н., e-mail: tvildorm@gmail.com

*Толоян Арег Артемович* – заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор, академик РАН, тел.: 8(812)232-00-66, e-mail: totolian@pasteurorg.ru