

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-209

## АНАЛИЗ ВРЕМЕННОЙ ДИНАМИКИ ЕСТЕСТВЕННОЙ РЕКОМБИНАЦИИ ВИРУСА ЯЩУРА<sup>\*</sup>

### TEMPORAL DYNAMICS OF NATURAL RECOMBINATION IN FOOT-AND-MOUTH DISEASE VIRUS

М. М. Маличава<sup>1</sup>, Ю. А. Алешина<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е. И. Марциновского  
Сеченовского университета, Москва<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М. В. ЛомоносоваМ. М. Malichava<sup>1</sup>, Y. A. Aleshina<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Martsinovsky Institute of Medical Parasitology, Tropical and Vector-Borne Diseases, Sechenov University, Moscow<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University

✉ mate\_malichava@mail.ru

#### Аннотация

Вирус ящура является патогеном сельскохозяйственных животных и приводит к серьезным экономическим потерям. Появление новых линий вируса ящура, в том числе панзоотических, связывают с гомологической рекомбинацией. В работе был проведен анализ закономерностей рекомбинации и определено время жизни рекомбинантных форм вируса ящура с использованием всех доступных последовательностей генома.

#### Abstract

Foot-and-mouth disease virus (FMDV) is a pathogen that infects cattle and causes severe economic losses. The emergence of new panzootic FMDV strains is associated with homologous recombination — one of the key mechanisms contributing to the virus genetic diversity. In this study, we analyzed patterns of natural recombination in FMDV using all available complete genome sequences.

Вирус ящура — это небольшой безоболочечный вирус с (+)-РНК-геномом, который относится к семейству *Picornaviridae* и вызывает высококонтагиозное заболевание сельскохозяйственных животных — ящур [1]. Важную роль в эволюции вируса ящура и других РНК-вирусов играет гомологичная рекомбинация. Рекомбинация может приводить к появлению рекомбинантных форм — новых циркулирующих линий вирусов. Появление таких панзоотических линий вируса ящура, как O/ME-SA/PanAsia и O/ME-SA/Ind-2001, связывают с рекомбинацией [2, 3]. Важной характеристикой динамики рекомбинации является время жизни рекомбинантных форм. Для энтеровирусов и норовирусов медианное время жизни известно и составляет от 3 до 11 лет [4, 5], а для вируса ящура частота рекомбинации остается неизвестной.

Для анализа использовались все доступные нуклеотидные последовательности вируса ящура, депонированные в базе данных NCBI Nucleotide ( $N = 1485$ ). С помощью методов детекции рекомбинации, реализованных в программе RDP4 [6], были определены события рекомбинации на уровне всего вида *Aphtovirus vesiculae* и его отдельных серотипов. Как и было показано ранее [2, 7, 8], горячие точки рекомбинации находятся на границах регионов L-P1 (в области VP4) и P1-P2 (в области 2A), а в регионах, кодирующих лидерную протеазу, белки VP3, 3A, 3B, 3C и РНК-зависимую РНК-полимеразу, рекомбинация практически отсутствует. Иными словами, геномы вируса ящура рекомбинируют блоками структурных и неструктурных регионов. При этом у всех серотипов, кроме SAT2, рекомбинация на границе P1-P2 происходит чаще, чем на границе L-P1. Чаще всего в рекомбинации участвуют европейско-азиатские серотипы O, Asia1 и А. Южноафриканские серотипы рекомбинируют в основном друг с другом. В серотипах А и О наблюдалась рекомбинация между вирусами разных топотипов, например между топотипами EA-2 (Кения, Уганда) и EA-3 (Эфиопия, Судан) серотипа О.

Для оценки времени жизни рекомбинантных форм были построены филогенетические деревья с разверткой по времени (программа BEAST2 [9]) для участка генома VP2-VP3-VP1, в котором наблюдался наиболее выраженный временной сигнал — зависимость времени выделения изолята от эволюционного расстояния от корня до листа на дереве, построенном по этому участку (TempEst [10], байесовская оценка временного сигнала). Времена жизни рекомбинантных форм определялись как возраста клад, совпадающих на двух филогенетических деревьях. Для оценки различий между деревьями сравнивались их топологии путем сопоставления нетривиаль-

<sup>\*</sup> Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-74-00097).  
© М. М. Маличава, Ю. А. Алешина, 2025

ных ветвей с учетом их статистической поддержки. В среднем такие общие клады у вируса ящура, в зависимости от серотипа, существуют от 1 до 5 лет (см. таблицу).

### Медианное время жизни рекомбинантных форм вируса ящура

Серотип	Регион 1	Регион 2	Медианное время жизни, годы
Asial	P1	Lpro	5,8
Asial	P1	P2	2,7
Asial	P1	P3	1,5
O	P1	Lpro	6,3
O	P1	P2	7,2
O	P1	P3	6,0
SAT1	P1	Lpro	2,8
SAT1	P1	P2	9,5
SAT1	P1	P3	3

Согласно анализу событий рекомбинации по геному у серотипа Asial меньше точек разрыва на границе L-P1 (5 точек), чем на границе P1-P2 (8 точек). Соответственно, рекомбинантные формы, образованные из блоков Lpro и P1, живут дольше, чем образованные из блоков P1 и P2/P3 (см. таблицу). У серотипа O похожая ситуация по рекомбинации, однако значительной разницы в медианном времени жизни рекомбинантных форм, образованных из разных блоков, нет.

В результате анализа всех доступных полногеномных последовательностей вируса ящура были охарактеризованы особенности и временная динамика его эволюции. Анализ показал, что в рекомбинации участвуют как вирусы одного серотипа, так и разных. При этом рекомбинация преимущественно происходит на границах функциональных регионов генома, что указывает на возможные биологические ограничения, связанные с жизнедееспособностью рекомбинантов. Такая особенность характерна не только для вируса ящура, но и для других пикорнавирусов [11], а также калицивирусов [4]. Впервые было определено медианное время существования рекомбинантных форм вируса ящура, которое составляет от 2 до 9 лет и находится в тех же пределах, что у энтеровирусов и норовирусов.

### Литература

1. Grubman M. J., Baxt B. Foot-and-Mouth Disease // Clin. Microbiol. Rev. 2004. Vol. 17, No 2. P. 465–493.
2. Brito B. et al. A traditional evolutionary history of foot-and-mouth disease viruses in Southeast Asia challenged by analyses of non-structural protein coding sequences // Sci Rep. Nat. Publishing Group, 2018. Vol. 8, No. 1.
3. Bachanek-Bankowska K. et al. Reconstructing the evolutionary history of pandemic foot-and-mouth disease viruses: the impact of recombination within the emerging O/ME-SA/Ind-2001 lineage // Sci Rep. Nature Publishing Group, 2018. Vol. 8, No. 1.
4. Vakulenko Y. A., Orlov A. V., Lukashev A. N. Patterns and Temporal Dynamics of Natural Recombination in Noroviruses // Viruses. MDPI, 2023. Vol. 15, No. 2.
5. McWilliam Leitch E. C. et al. Evolutionary Dynamics and Temporal/Geographical Correlates of Recombination in the Human Enterovirus Echovirus Types 9, 11, and 30 // J. Virol. Am. Soc. Microbiol. 2010. Vol. 84, No. 18. P. 9292–9300.
6. Martin D. P. et al. RDP4: Detection and analysis of recombination patterns in virus genomes // Virus Evol. Oxford Academic, 2015. Vol. 1, No. 1.
7. Fish I. et al. Foot-and-Mouth Disease Virus Interserotypic Recombination in Superinfected Carrier Cattle // Pathogens. MDPI, 2022. Vol. 11, No. 6. P. 644.
8. Jamal S. M. et al. Evidence for multiple recombination events within foot-and-mouth disease viruses circulating in West Eurasia // Transbound Emerg Dis. Blackwell Publishing Ltd, 2020. Vol. 67, No. 2. P. 979–993.
9. Bouckaert R. et al. BEAST 2.5: An advanced software platform for Bayesian evolutionary analysis // PLoS Comput. Biol. 2019. Vol. 15, No. 4.
10. Rambaut A. et al. Exploring the temporal structure of heterochronous sequences using TempEst (formerly Path-O-Gen) // Virus Evol. Oxford Academic, 2016. Vol. 2, No. 1.
11. Muslin C. et al. Recombination in Enteroviruses, a Multi-Step Modular Evolutionary Process // Viruses. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2019. Vol. 11, No. 9. P. 859.