

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

## ORIGINAL RESEARCH

УДК 616.981.21/.958.7:616-036:575.174.015.3:575.112

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-28-44>

### ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ С РЕЦЕПТОРАМИ ПРИКРЕПЛЕНИЯ ВИЧ И ПОТЕНЦИАЛЬНО УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, НА ОСНОВЕ МУЛЬТИСЕТЕВОГО БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

В. С. Давыденко\*, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, Е. В. Ануфриева, В. В. Кушнарева, А. А. Толоян

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

**Целью исследования** был поиск генов-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ (CCR5, CXCR4, CCR2, CD4) и потенциально участвующих в патогенезе заболевания, на основе комплексных сетевых алгоритмов *in silico*.

**Материалы и методы.** Для анализа генетических и белок-белковых сетей использовали ряд веб-приложений, алгоритмы и базы данных которых дополняют друг друга. В качестве фоновых/базовых генов во всех случаях были использованы гены рецептора CD4 и хемокиновых корецепторов CCR5, CXCR4 и CCR2, поскольку их белковые продукты играют ключевую роль в процессе прикрепления вируса к клетке. Проведен анализ данных, включающий двухэтапное ранжирование выявленных генов-кандидатов по их взаимодействию с фоновыми генами и присутствию в результатах сетевого анализа разных веб-ресурсов.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным результатам, при использовании трех веб-ресурсов были выявлены гены-кандидаты: HumanNet — 451 ген-кандидат, GeneMania — 86, STRING — 61. По результатам пересечения трех веб-ресурсов, общее число генов-кандидатов, связанных с фоновыми генами, составило 511. Общее количество генов с рангом выше 4 баллов составило 68. Из них кодирующих хемокиновые лиганды C-C/C-X-C семейства — 31 ген (45,6%), рецепторы C-C/C-X-C — 12 (17,6%), рецепторы других типов — 8 (11,8%), белки других типов — 17 (25%). Определены следующие рецепторы и белки, не входящие в семейства C-C/C-X-C указанных групп: ARRB2, TLR2, ADRA1A, ARRB1, FPR1, FPR3, GNAI1, PF4, PIK3CG, PPIA, S1PR3, GNAI1, GNAI2, GNG2, PTPRC, ADRA1B, ADRB1, AFP, CD164, DBN1, GNB1, ITCN, RNF113A, SLC1A1, USP14.

**Заключение.** Большинство выявленных генов-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания, относились к кодирующим хемокиновые рецепторы и их лиганды C-C/C-X-C семейства, роль которых в прогрессировании ВИЧ-инфекции известна или активно изучается. В то же время выявлены гены, продукты которых никогда не рассматривали в качестве возможных участников патогенеза указанного заболевания, однако полученные результаты свидетельствуют, что они могут играть роль в регуляции проникновения вируса и/или в модуляции иммунного ответа организма. Дальнейшее биоинформатическое и экспериментальное исследование функций и полиморфных вариантов этих генов будет способствовать совершенствованию понимания генетических основ патогенеза ВИЧ-инфекции и выявлению новых направлений терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), взаимодействие вирус-хозяин, белок-белковые взаимодействия, гены-кандидаты, *in silico*, CCR5, CXCR4, CCR2, CD4

\* Контакт: Давыденко Владимир Сергеевич, [Vladimir\\_david@mail.ru](mailto:Vladimir_david@mail.ru)

## IDENTIFICATION OF HUMAN GENES INTERACTING WITH HIV ATTACHMENT RECEPTORS AND POTENTIALLY INVOLVED IN DISEASE PATHOGENESIS BASED ON MULTI-NETWORK BIOINFORMATICS ANALYSIS

V. S. Davydenko\*, Yu. V. Ostankova, A. N. Shchemelev, E. V. Anufrieva, V. V. Kushnareva, A. A. Totolian  
St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

**The aim of the study** was to search for candidate genes interacting with HIV attachment receptors (CCR5, CXCR4, CCR2, CD4) and potentially involved in disease pathogenesis, based on complex *in silico* network algorithms.

**Materials and methods.** A number of web applications were used to analyse genetic and protein-protein networks, the algorithms and databases of which are complementary. The CD4 receptor and chemokine co-receptor genes CCR5, CXCR4 and CCR2 were used as background/baseline genes in all cases, as their protein products play a key role in the process of virus attachment to the cell. The data were analysed, including a two-stage ranking of the identified candidate genes according to their interaction with background genes and their presence in the results of network analysis of different web resources.

**Results and discussion.** According to the results, candidate genes were identified using three web resources: HumanNet — 451 candidate genes, GeneMania — 86, STRING — 61. Based on the results of crossing the three web resources, the total number of candidate genes associated with background genes was 511. The total number of genes with a rank above 4 points was 68. Of these, 31 genes (45.6%) encoding C-C/C-X-C family chemokine ligands, 12 genes (17.6%) encoding C-C/C-X-C receptors, 8 genes (11.8%) encoding receptors of other types, and 17 genes (25%) encoding proteins of other types. The following receptors and proteins that are not members of the C-C/C-X-C families of the indicated groups have been identified: ARR2, TLR2, ADRA1A, ARRB1, FPR1, FPR3, GNAI1, PF4, PIK3CG, PPIA, S1PR3, GNAI1, GNAI2, GNG2, PTPRC, ADRA1B, ADRB1, AFP, CD164, DBN1, GNB1, ITC, RNF113A, SLC1A1, USPI4.

**Conclusion.** Most of the identified candidate genes interacting with HIV attachment receptors and potentially involved in the pathogenesis of the disease were those encoding chemokine receptors and their C-C/C-X-C family ligands, the role of which in the progression of HIV infection is known or under active investigation. At the same time, genes whose products have never been considered as possible participants in the pathogenesis of the disease were identified, but the results suggest that they may play a role in the regulation of virus entry and/or in the modulation of the immune response of the organism. Further bioinformatic and experimental studies of the functions and polymorphic variants of these genes will help to improve the understanding of the genetic basis of HIV pathogenesis and identify new directions for therapeutic approaches.

**Keywords:** human immunodeficiency virus (HIV), virus-host interactions, protein-protein interactions, candidate genes, *in silico*, CCR5, CXCR4, CCR2, CD4

\* Contact: Davydenko Vladimir Sergeevich, Vladimir\_david@mail.ru

© Давыденко В.С. и соавт., 2024 г.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Давыденко В.С., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Ануфриева Е.В., Кушнарева, В.В., Тотолян А.А. Выявление генов человека, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания, на основе мультисетевого биоинформатического анализа // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 28–44, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-28-44>.

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Davydenko V.S., Ostankova Yu.V., Shchemelev A.N., Anufrieva E.V., Kushnareva V.V., Totolian A.A. Identification of human genes interacting with HIV attachment receptors and potentially involved in disease pathogenesis based on multi-network bioinformatics analysis // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 4. P. 28–44, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-28-44>.

**Введение.** Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжает оставаться глобальной проблемой здравоохранения, затрагивая около 40 млн человек во всем мире [1]. ВИЧ-инфекция приводит к прогрессирующему разрушению иммунной системы, кульминацией которого является синдром

приобретенного иммунодефицита (СПИД). Антиретровирусная терапия (АРТ) остается основным методом борьбы с ВИЧ, воздействуя на различные этапы жизненного цикла вируса. Однако высокая генетическая изменчивость ВИЧ-1 приводит к возникновению мутаций лекарственной устойчивости, что требует постоянной адаптации терапевтических схем [2, 3].

Генетические особенности организма человека играют существенную роль в развитии и прогрессировании ВИЧ-инфекции. Ключевыми факторами в этом процессе являются хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR4, участвующие в прикреплении вируса к клетке. Хорошо изученная мутация CCR5-Δ32 обеспечивает частичную или полную устойчивость к ВИЧ-инфекции [4]. В то же время для CXCR4 подобных защитных мутаций не обнаружено, а CCR2 рассматривается как дополнительный рецептор, влияющий на прогрессирование заболевания [5].

Изучение генов, кодирующих хемокиновые рецепторы и их лиганды, имеет большое значение для понимания патогенеза ВИЧ-инфекции и разработки новых терапевтических стратегий. Однако по причине огромного количества генов человека экспериментальное выявление значимых генов и их полиморфных вариантов представляет собой сложную задачу.

В этой связи биоинформатические методы анализа становятся необходимым инструментом для предварительного поиска генов-кандидатов. Современные вычислительные подходы позволяют анализировать большие объемы данных, выявлять ключевые молекулярные механизмы и строить комплексные сети взаимодействий между вирусом и клетками хозяина. Это может привести к обнаружению новых закономерностей и недостаточно изученных элементов, играющих роль в развитии и прогрессировании ВИЧ-инфекции.

Таким образом, выявление генов-кандидатов, продукты которых взаимодействуют с рецепторами прикреплению и ассоциированы с течением ВИЧ-инфекции, представляет собой важный шаг на пути к пониманию патогенеза, разработке новых стратегий лечения и профилактики этого заболевания.

**Цель исследования:** поиск генов-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикреплению ВИЧ (CCR5, CXCR4, CCR2, CD4) и потенциально участвующих в патогенезе заболевания, на основе комплексных сетевых алгоритмов *in silico*.

**Материалы и методы.** С учетом критической роли процесса проникновения вируса в клетку для развития ВИЧ-инфекции, основное внимание было сосредоточено на генах, кодирующих белки, непосредственно вовлеченные в механизм инфицирования на этапе внедрения вируса. В частности, исследование было сфокусировано на генах рецептора CD4 и хемокиновых корецепторов CCR5, CXCR4 и CCR2, поскольку их белковые продукты играют ключевую роль в процессе прикрепления вируса и, соответственно, последующего заражения клетки, участвия в регуляции жизненного цикла ВИЧ [6–8].

*Веб-приложения для анализа генетических и белок-белковых сетей*

Для анализа генетических и белок-белковых сетей использовали ряд веб-приложений, алгоритмы и базы данных которых дополняют друг друга.

*HumanNetv3* (Human gene networks for disease research) — веб-ресурс, специализирующийся на поиске и анализе генов-кандидатов, ассоциированных с заболеваниями. Этот инструмент фокусируется на геноме и протеоме человека, что делает его идеальным для исследований, ориентированных на заболевания человека. Основным алгоритмом является пропагаторная модель, которая распределяет информацию о функциональных ассоциациях по сети взаимодействий генов. Интеграция данных производится с использованием байесовского подхода, что позволяет эффективно приоритизировать гены, потенциально связанные с заболеваниями. Такой подход особенно полезен в контексте изучения иммунных взаимодействий при ВИЧ-инфекции [9]. Для данной программы были выбран следующие параметры анализа: HumanNet-PI (сеть физического взаимодействия белок-белок), режим «network-base disease gene prediction» (сетевое предсказание генов заболеваний), пороговое значение уровня связи — 1,46.

*GeneMANIA* позволяет использовать не только заранее встроенные базы данных, но и добавлять собственные сети взаимодействий, что позволяет осуществлять более специфичный анализ данных. Алгоритм основан на методе распространения меток (label propagation), который передает функциональные аннотации между связанными генами, предполагая, что близкие по сети гены имеют схожие функции. Также важную роль играет метод *k*-ближайших соседей (*K*-nearest neighbors — *k*NN), который позволяет предсказывать функции генов на основе их сетевой близости к уже аннотирован-

ным генам, в результате чего этот инструмент может быть применен для высокоэффективного предсказания свойств генов в сложных сетевых взаимодействиях, таких как сети ко-экспрессии и ко-локализации белков при ВИЧ-инфекции. В отличие от HumanNET, который узко сфокусирован на геноме/протеоме человека, GeneMANIA позволяет рассматривать гомологи других видов [10]. Параметры программы: поиск Physical interactions (физические взаимодействия белков искомым генов), Co-expression (ко-экспрессия генов), Predicted (предсказанные связи белок-белковых или других взаимодействий белков или генов), Genetic Interaction (взаимодействия генов-кандидатов как с фоновыми генами, так и между собой), Pathway (биологические пути).

Алгоритм работы *STRING* (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) основан на интеграции различных источников данных и использовании байесовских методов для оценки доверия взаимодействиям между белками. *STRING* строит сети взаимодействий белок-белок (PPI), объединяя экспериментальные данные, текст-май-

В первую очередь *STRING* собирает информацию из экспериментальных баз данных, таких как данные о физическом взаимодействии белков, результаты ко-экспрессии и генетических взаимодействий. Экспериментальные данные представляют собой наиболее надежные источники информации, поскольку взаимодействия подтверждены напрямую в лабораторных условиях. Итогом работы алгоритма *STRING* является построение сети взаимодействий белков, где белки представлены как узлы, а взаимодействия — как ребра с различными весами, отражающими уровень статистической достоверности в этих взаимодействиях [11]. Для данной программы были выбран следующие параметры: network type (тип сети) — physical subnetwork (сеть физических взаимодействий — белок-белковых взаимодействий), active interaction source (источники, на основе которых построена сеть) — databases (базы данных), experimental (экспериментальные данные); в качестве минимального уровня связи был выбран средний уровень достоверности связи равный 0,400. Параметр представленности белков, взаимодействующих с фоновыми, выстав-



**Рис. 1.** Краткое описание преимуществ и недостатков используемых веб-ресурсов HumanNet, GeneMania и STRING  
**Fig. 1.** Brief description of the advantages and disadvantages of the web resources HumanNet, GeneMania, and STRING

нинг из научной литературы, а также предсказания на основе вычислительных методов и филогенетических моделей. Этот многоуровневый подход позволяет *STRING* оценивать вероятность функциональных и физических взаимодействий между белками в рамках различных биологических процессов. Основная цель алгоритма *STRING* — интегрировать данные из разнородных источников и оценить вероятность взаимодействия между двумя белками.

лен на 200 белков, количество взаимодействующих с кандидатами — не более 5 на один белок.

Таким образом, в нашей работе были использованы программы со специализацией в разных профилях исследований (рис. 1).

#### *Балловое ранжирование*

Для оценки значимости генов-кандидатов была разработана ранговая система оценки, построенная на балловом ранжировании с учетом основных

корцепторов прикрепления ВИЧ (CCR5 и CXCR4). В рамках указанной системы осуществляли два этапа ранжирования. Первый этап включал в себя оценку связи генов-кандидатов с фоновыми генами в пределах каждого веб-ресурса по следующим унифицированным параметрам:

- 1 балл — у гена-кандидата или кодируемого белка нет связей с основными корцепторами прикрепления (CCR5 CXCR4), но есть связи с CD4 и CCR2;
- 2 балла — у гена-кандидата или кодируемого белка с любым (одним) из основных корцепторов прикрепления (CCR5 CXCR4), связь с CD4 и CCR2 не учитывается;
- 3 балла — у гена-кандидата или кодируемого белка есть связи с двумя основными корцепторами прикрепления (CCR5, CXCR4), связь с CD4 и CCR2 не учитывается.

т.е. для оцениваемого гена-кандидата определены минимальные баллы связи с фоновыми генами на основе анализа по крайней мере в двух веб-ресурсах.

### Результаты и их обсуждение

#### Анализ с использованием HumanNetv3

В ходе анализа были определены 659 предполагаемых гена-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания. Уровень достоверности связи с фоновыми генами варьировал от 1,776 до 8,589. Для 100 генов-кандидатов с наибольшим уровнем связи с фоновыми генами (от 5,844) построена сеть взаимодействий (рис. 2) и определены их функциональные роли (рис. 3).

Большинство выявленных генов-кандидатов относились к группе рецепторов (преимущественно C-C/C-X-C семейства) и к лигандам (включая

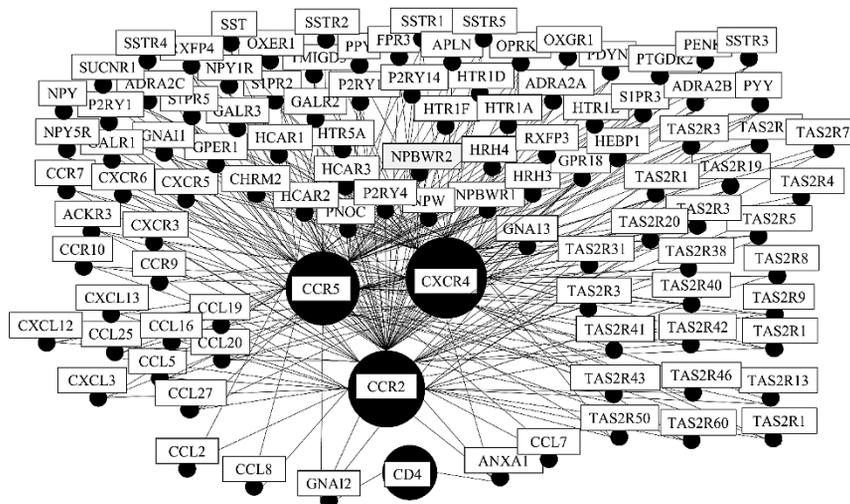


Рис. 2. Интерпретация сети белок-белковых взаимодействий фоновых генов и генов-кандидатов на основании веб-ресурса HumanNetv3 для ста генов-кандидатов с наибольшим уровнем связи с фоновыми генами

Fig. 2. Interpretation of the protein-protein interaction network of background genes and candidate genes based on the web resource HumanNetv3 for the one hundred candidate genes with the highest connectivity to background genes

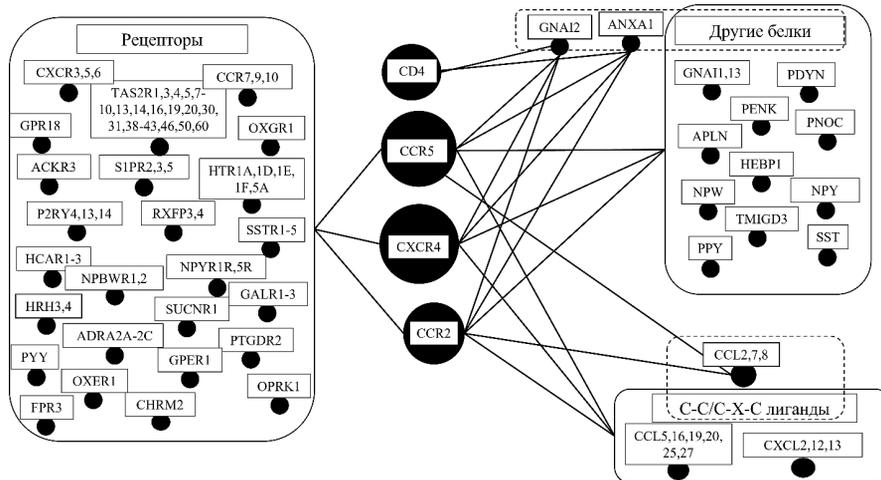
Второй этап включал в себя оценку присутствия генов-кандидатов в сетевом анализе разных веб-ресурсов:

- 3 балла — присутствие во всех трех веб-ресурсах;
- 2 балла — присутствие только в двух веб-ресурсах.

За присутствие в одном веб-ресурсе баллы не начислялись. Второй этап ранжирования позволил учитывать значимость выявления генов-кандидатов при использовании разных алгоритмов. Согласно формуле: «Баллы\_HumanNet+Баллы\_STRING++Баллы\_GeneMania)+Баллы\_пересечение\_в\_веб-ресурсах», минимальный проходной балл равен 4,

C-C/C-X-C семейство). Следует отметить, что значительная доля генов-кандидатов активно взаимодействует сразу с тремя фоновыми генами (CCR2, CXCR4 и CCR5).

Поскольку алгоритм анализа при комплексном использовании фоновых генов не позволяет конкретизировать их взаимодействия с генами-кандидатами, уровень достоверности связи которых ниже 5,844, для каждого фонового гена дополнительно был проведен индивидуальный анализ. Перекрестная оценка полученных результатов позволила определить балловый ранг для каждого гена-кандидата. В связи с тем, что из 659 генов-кандидатов 208 генов были связаны только с CD4



**Рис. 3.** Функциональные роли первых 100 генов-кандидатов с наибольшим уровнем связи с фоновыми генами. Связи генов-кандидатов с фоновыми генами в рамках функциональных ролей соответствуют связям группы. Пунктирной линией выделены гены с общей функциональной ролью, но отличными связями по сравнению с основной функциональной группой  
**Fig. 3.** Functional roles of the top 100 candidate genes with the highest connectivity to background genes. The connections of candidate genes to background genes within functional roles correspond to the connections of the group. Genes with a common functional role but different connections compared to the main functional group are highlighted with a dashed line

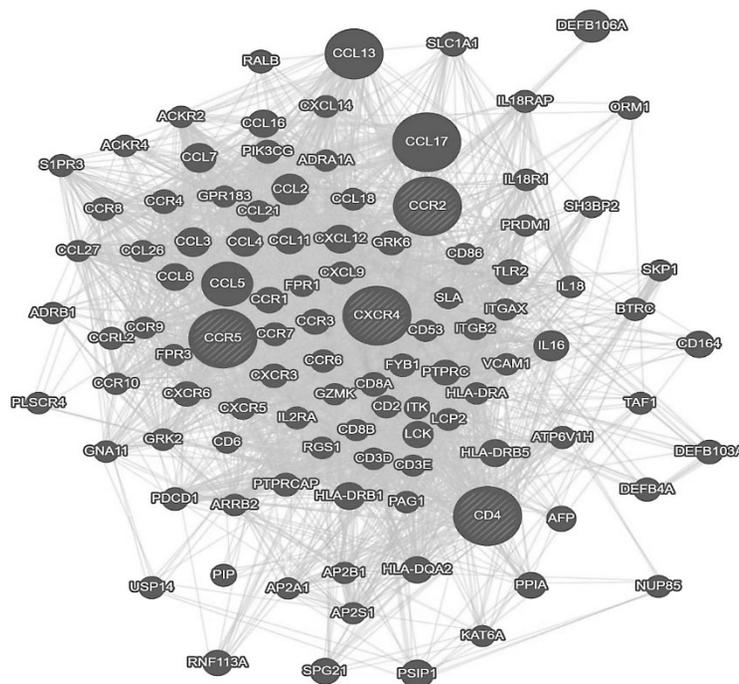
или *CCR2* (ранг 0 баллов), потенциально значимыми, согласно HumanNet, оказались 451 ген.

*Анализ с использованием GeneMANIA*

В ходе анализа были определены 100 предполагаемых генов-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания. Уровень достоверности связи варьирует от 0,00028 до 1. Столь широкий диапазон уровней обусловлен тем,

что указанный веб-ресурс учитывает не только гены человека, но и гены-гомологи разных видов. На рис. 4 представлены белок-белковые взаимодействия продуктов генов-кандидатов и фоновых генов.

При оценке типов связи, представленных в комплексной сети белок-белковых взаимодействий было показано, что 77,64% связей основаны на физических взаимодействиях белков генов-кандидатов и фоновых генов; 8,01% — на ко-экспрессии



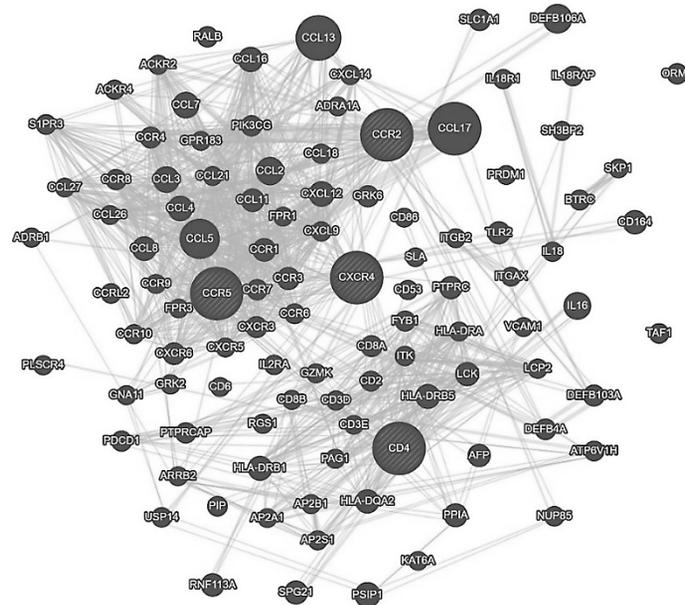
**Рис. 4.** Комплексная сеть белок-белковых взаимодействий на основании веб-ресурса GeneMania. Фоновые гены помечены штриховкой. Размер шариков отражает количество связей указанного белка/гена на основании всех взаимодействий  
**Fig. 4.** Comprehensive protein-protein interaction network based on the web resource GeneMania. Background genes are marked with shading. The size of the nodes reflects the number of connections of the specified protein/gene based on all interactions

этих генов; 5,37% — связи, предсказанные данным алгоритмом; 2,87% — генетические взаимодействия, 1,88% — общие биологические пути. Из дальнейшего анализа исключены гены-кандидаты, связь которых с другими генами основана на ко-локализации и принадлежности к общему белковому домену, что не позволяет оценить значимость их взаимодействия, доля таких связей составляет 4,23%.

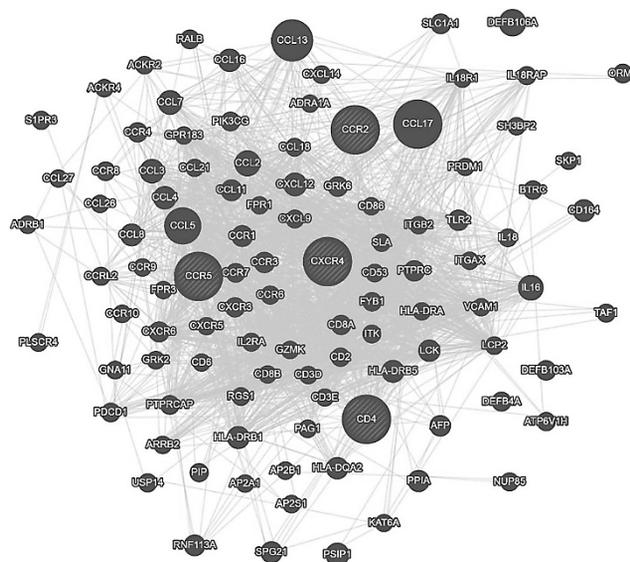
В связи с вышесказанным был проведен детальный сетевой анализ выявленных генов-кандидатов

в рамках типов взаимодействий: физические взаимодействия между белками, ко-экспрессии фоновых генов и генов-кандидатов, предсказанные связи, взаимодействие генов и биологические пути (рис. 5–9).

На основании проведенного анализа показано преобладание генов-кандидатов, относящихся к хемокиновым рецепторам или их лигандам семейства C-C/C-X-C. Потенциально значимыми, согласно GeneMania, оказались 86 генов.

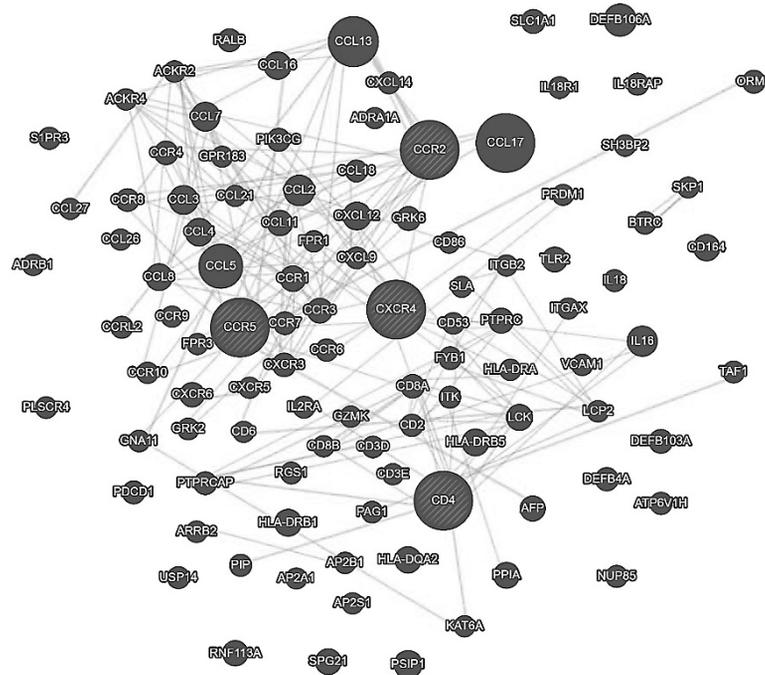


**Рис. 5.** Сеть физических белок-белковых взаимодействий на основании веб-ресурса GeneMania. Фоновые гены помечены штриховкой. Размер шариков отражает количество связей указанного белка/гена на основании всех взаимодействий  
**Fig. 5.** Network of physical protein-protein interactions based on the web resource GeneMania. Background genes are marked with shading. The size of the nodes reflects the number of connections of the specified protein/gene based on all interactions



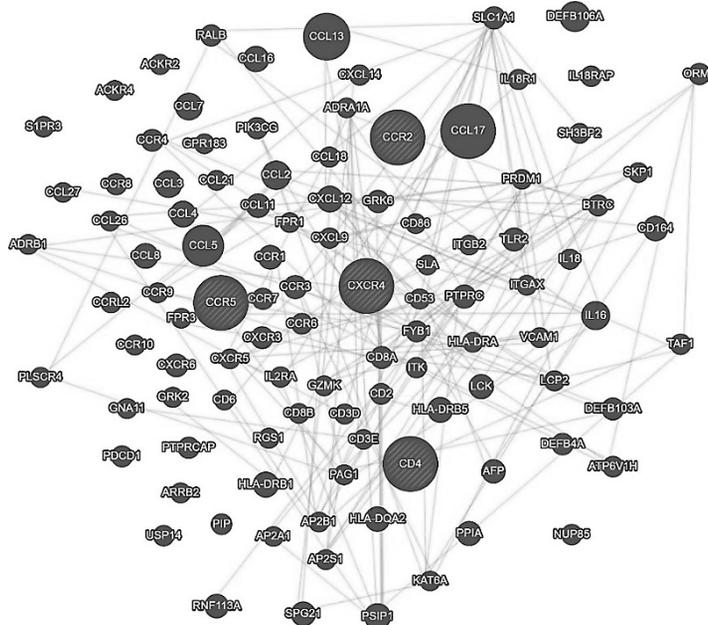
**Рис. 6.** Сеть ко-экспрессии фоновых генов и генов-кандидатов на основании веб-ресурса GeneMania. Фоновые гены помечены штриховкой. Размер шариков отражает количество связей указанного белка/гена на основании всех взаимодействий

**Fig. 6.** Co-expression network of background genes and candidate genes based on the web resource GeneMania. Background genes are marked with shading. The size of the nodes reflects the number of connections of the specified protein/gene based on all interactions



**Рис. 7.** Сеть предсказанных связей фоновых генов и генов-кандидатов и/или их белков на основании веб-ресурса GeneMania. Фоновые гены помечены штриховкой. Размер шариков отражает количество связей указанного белка/гена на основании всех взаимодействий

**Fig. 7.** Network of predicted connections between background genes and candidate genes and/or their proteins based on the web resource GeneMania. Background genes are marked with shading. The size of the nodes reflects the number of connections of the specified protein/gene based on all interactions



**Рис. 8.** Сеть генетических взаимодействий фоновых генов и генов-кандидатов на основании веб-ресурса GeneMania. Фоновые гены помечены штриховкой. Размер шариков отражает количество связей указанного белка/гена на основании всех взаимодействий

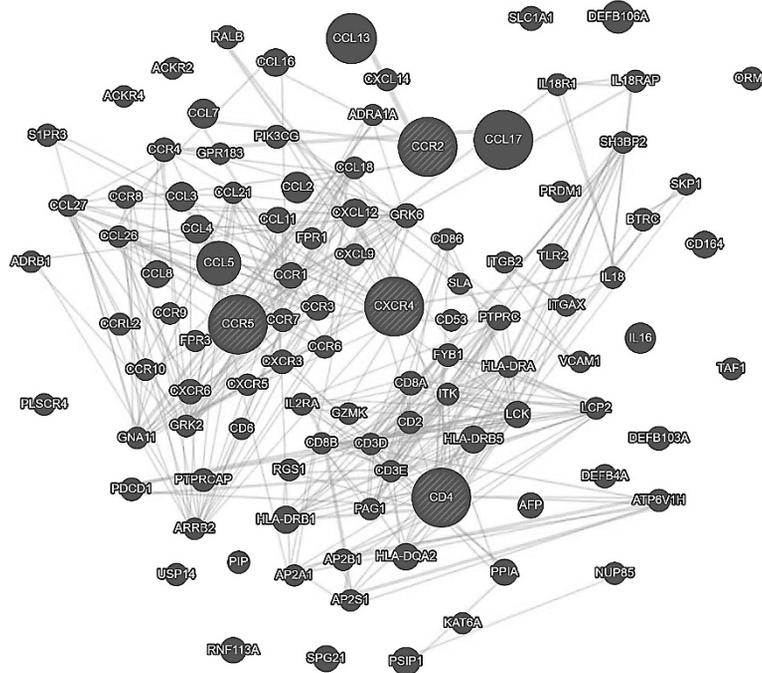
**Fig. 8.** Network of genetic interactions between background genes and candidate genes based on the web resource GeneMania. Background genes are marked with shading. The size of the nodes reflects the number of connections of the specified protein/gene based on all interactions

#### Анализ с использованием STRING

Поскольку алгоритм STRING выявляет гены-кандидаты на основании анализа белок-белковых взаимодействий, дальнейшее описание генов-кандидатов и фоновых генов в рамках указанного веб-ресурса

отражает физические взаимодействия и связи их продуктов.

При оценке связей генов-кандидатов, взаимодействующих с фоновыми генами, уровень достоверности варьировал от 0,4 до 1.



**Рис. 9.** Сеть связей на базе участия генов-кандидатов и фоновых генов в общих биологических путях на основании веб-ресурса GeneMania. Фоновые гены помечены штриховкой. Размер шариков отражает количество связей указанного белка/гена на основании всех взаимодействий

**Fig. 9.** Network of connections based on the participation of candidate genes and background genes in shared biological pathways, based on the web resource GeneMania. Background genes are marked with shading. The size of the nodes reflects the number of connections of the specified protein/gene based on all interactions

В ходе анализа были определены 123 гена-кандидата, при этом количество связей между генами составило 1308. Среднее количество связей на ген — 20,6, коэффициент кластеризации — 0,674. Следует отметить, что число выявленных связей значительно превосходит ожидаемое для данного количества генов — 187 (рис. 10).

На основании выполненного анализа выявленные гены-кандидаты были кластеризованы согласно их функциональным ролям или биологическим путям: хемотаксис лимфоцитов — 80 генов; хемокин-опосредованный сигнальный путь/хемокиновые рецепторы, связанные с хемокинами, — 26 генов; распознавание веществ при эндоцитозе, опосредованном клатрином/покрытая клатрином мембрана эндоцитарных пузырьков — 21 ген. Потенциально значимыми, согласно STRING, оказались 61 ген.

#### Балловое ранжирование

Согласно полученным результатам, при использовании трех веб-ресурсов были выявлены гены-кандидаты: HumanNet — 451 ген-кандидат, GeneMania — 86, STRING — 61. По результатам пересечения трех веб-ресурсов, общее число генов-кандидатов, связанных с фоновыми генами, составило 511.

В таблице представлены результаты баллового ранжирования выявленных генов с общим баллом равным 4 и выше.

Общее количество генов с рангом выше 4 составило 68. Из них кодирующих хемокиновые лиганды C-C/C-X-C семейства — 31 ген (45,6%), рецепторы C-C/C-X-C — 12 (17,6%), рецепторы других типов — 8 (11,8%), белки других типов — 17 (25%).

Рецепторы и белки, не входящие в семейства C-C/C-X-C указанных групп: ARRB2, TLR2, ADRA1A, ARRB1, FPR1, FPR3, GNAI1, PF4, PIK3CG, PPIA, S1PR3, GNAI1, GNAI2, GNG2, PTPRC, ADRA1B, ADRB1, AFP, CD164, DBN1, GNB1, ITCH, RNF113A, SLC1A1, USP14.

В рамках настоящего исследования применяли комплексный подход *in silico* для выявления генов-кандидатов, потенциально связанных с прикреплением ВИЧ к клетке посредством взаимодействия с рецептором CD4 и хемокиновыми корецепторами CCR5, CXCR4, CCR2.

Полученные данные свидетельствуют о потенциально ключевой роли хемокиновых корецепторов и их лигандов не только в прикреплении вируса к клетке, но и в патогенезе заболевания, что отражается как в структуре сетей взаимодействий, так и в доле кодирующих эти корецепторы и лиганды генов среди генов-кандидатов с высоким балловым



**Рис. 10.** Сеть белок-белковых взаимодействий на основании веб-ресурса STRING. Голубым цветом выделены связи, построенные на основании баз данных, розовым — на основании экспериментальных данных  
**Fig. 10.** Protein-protein interaction network based on the web resource STRING. Connections built based on databases are highlighted in blue color, while those based on experimental data are shown in pink

**Ранговый подсчет вклада связей в каждом веб-ресурсе для генов-кандидатов**

Таблица

**Rank count of connection contributions in each web resource for candidate genes**

Table

Общий список	Баллы Score				Итого
	HumanNet	GeneMANIA	STRING	Пересечение в веб-ресурсах	
1	2	3	4	5	6
<i>ARRB2</i>	3	3	3	3	12
<i>CCL16</i>	3	3	3	3	12
<i>CCL21</i>	3	3	3	3	12
<i>CCL27</i>	3	3	3	3	12
<i>CCL5</i>	3	3	3	3	12
<i>CXCL12</i>	3	3	3	3	12
<i>CXCL9</i>	3	3	3	3	12
<i>CCL11</i>	2	3	3	3	11

Продолжение таблицы					
1	2	3	4	5	6
<i>CCL17</i>	2	3	3	3	11
<i>CCL2</i>	2	3	3	3	11
<i>CCL4</i>	2	3	3	3	11
<i>CCR1</i>	3	3	2	3	11
<i>CCL13</i>	2	2	3	3	10
<i>CCL3</i>	2	2	3	3	10
<i>CCL7</i>	2	2	3	3	10
<i>CCL8</i>	2	2	3	3	10
<i>CCR3</i>	2	3	2	3	10
<i>TLR2</i>	2	3	2	3	10
<i>ADRA1A</i>	2	2	2	3	9
<i>CCL20</i>	3	0	3	3	9
<i>CCL25</i>	3	0	3	3	9
<i>ARRB1</i>	3	0	3	2	8
<i>CCL18</i>	0	3	3	2	8
<i>CCL19</i>	3	0	3	2	8
<i>CCL26</i>	0	3	3	2	8
<i>CCL28</i>	3	0	3	2	8
<i>CCR10</i>	3	3	0	2	8
<i>CCR6</i>	3	3	0	2	8
<i>CCR7</i>	3	3	0	2	8
<i>CCR8</i>	3	3	0	2	8
<i>CCR9</i>	3	3	0	2	8
<i>CXCL1</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL10</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL11</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL13</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL2</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL3</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL5</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL6</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCL8</i>	3	0	3	2	8
<i>CXCR3</i>	3	3	0	2	8
<i>CXCR5</i>	3	3	0	2	8
<i>CXCR6</i>	3	3	0	2	8
<i>FPR1</i>	3	3	0	2	8
<i>FPR3</i>	3	3	0	2	8
<i>GNAI1</i>	3	0	3	2	8
<i>PF4</i>	3	0	3	2	8
<i>PIK3CG</i>	3	3	0	2	8
<i>PPBP</i>	3	0	3	2	8
<i>PPIA</i>	3	3	0	2	8
<i>S1PR3</i>	3	3	0	2	8
<i>CXCL14</i>	0	2	3	2	7
<i>GNAI1</i>	2	3	0	2	7
<i>GNAI2</i>	3	0	2	2	7
<i>GNG2</i>	3	0	2	2	7
<i>PTPRC</i>	2	3	0	2	7

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6
<i>ACKR3</i>	2	0	2	2	6
<i>ADRA1B</i>	2	0	2	2	6
<i>ADRB1</i>	2	2	0	2	6
<i>AFP</i>	2	2	0	2	6
<i>CCR4</i>	2	2	0	2	6
<i>CD164</i>	2	2	0	2	6
<i>DBN1</i>	2	0	2	2	6
<i>GNB1</i>	2	0	2	2	6
<i>ITCH</i>	2	0	2	2	6
<i>RNF113A</i>	2	2	0	2	6
<i>SLC1A1</i>	2	2	0	2	6
<i>USP14</i>	2	2	0	2	6

рангом. Эти результаты согласуются исследованиями, демонстрирующими на значительную и многогранную роль указанных групп генов/продуктов генов в прогрессировании ВИЧ-инфекции, их способность действовать как усилители и как супрессоры на различных этапах жизненного цикла вируса, влияя на его репликацию и распространение [12]. Так, например, воспалительная реакция организма на ВИЧ-инфекцию включает выработку такого хемокина, как *CCL2*, который способствует привлечению *CD4+* Т-клеток памяти, экспрессирующих *CCR2/5*, к воспалительным очагам, связанным с вирусом [13], что может способствовать быстрому формированию латентного резервуара вируса. В то же время, такие хемокины, как *CCL3*, *CCL4* и *CCL5*, выступают в качестве мощных ВИЧ-супрессивных факторов, препятствующих распространению вируса [14].

Несмотря на понимание роли хемокинов рода *C-C-X-C* и их рецепторов в жизненном цикле ВИЧ, их использование в качестве терапевтических мишеней затруднено из-за активного участия во множестве биологических процессов, что осложняет возможность избирательной модуляции без побочных эффектов. Блокирование или активация отдельного хемокина может привести к нежелательным эффектам. В связи с вышесказанным необходимо глубокое изучение влияния каждого хемокина, рассматриваемого как потенциальная мишень, не только на предмет взаимодействий с ВИЧ или рецепторами прикрепления, но и участника сети взаимодействия с белками хозяина, что позволит определить наиболее эффективные и безопасные подходы к терапии.

Особый интерес среди выявленных в настоящем исследовании потенциальных генов-кандидатов представляли гены, для продуктов которых не описаны столь явные взаимодействия с рецепторами

прикрепления ВИЧ или самим вирусом. Указанные гены были разделены на несколько групп:

- 1) гены, связанные с активностью G-белков;
- 2) гены, продукты которых ингибируют течение ВИЧ-инфекции;
- 3) гены, продукты которых способствуют активации ВИЧ-инфекции;
- 4) гены, не упоминавшиеся ранее среди связанных с ВИЧ-инфекцией и не входящие ни в одну из вышеперечисленных групп.

#### 1. Гены, связанные с активностью G-белков

В группу вошли гены (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования), продукты которых участвуют в протяженных каскадах реакций и/или активно взаимодействуют со значительным числом других белков: *ARRB2* (12), *ADRA1A* (9), *ARRB1* (8), *S1PR3* (8), *FPR1* (8), *FPR3* (8), *GNAI1* (7), *GNA11* (7), *GNAI2* (7), *GNG2* (7), *ADRA1B* (6), *GNB1* (6), *ADRB1* (6).

G-белки играют ключевую роль в передаче сигналов внутри клетки, принимая участие в многочисленных сигнальных путях и каскадах реакций, что делает их сложными для оценки в контексте ВИЧ-инфекции. Эти белки выступают как молекулярные переключатели, активируя или ингибируя внутриклеточные процессы в ответ на сигналы, поступающие снаружи клетки. В частности, G-белки участвуют в регуляции иммунных ответов, воспалительных процессов, активации ряда рецепторов, включая хемокиновые корцепторы, такие как *CCR5* и *CXCR4*, которые важны для прикрепления ВИЧ к клетке [15], что согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами. Однако, поскольку G-белки связаны с множеством сигнальных путей — от клеточного роста до метаболизма и дифференцировки клеток [16], — любые

изменения в их активности потенциально могут вызывать каскад непредсказуемых последствий, возможно влияя не только на вирусную репликацию, но и на широкий спектр клеточных процессов. Это усложняет точную интерпретацию их роли в контексте ВИЧ-инфекции, так как многие наблюдаемые эффекты могут быть вторичными проявлениями сторонних процессов, не связанных напрямую с вирусной инфекцией.

### 2. Гены, продукты которых ингибируют течение ВИЧ-инфекции

В группу вошли гены (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования), продукты которых связаны с ингибирующим действием на течение ВИЧ-инфекции: *ITCH* (6), *CD164* (6), *RNF113A* (6), *DBN1* (6). Для указанных генов-кандидатов ранее было показано потенциальное ингибирующее действие на ВИЧ-инфекцию [17–20]. Особый интерес представляет ген *ITCH*, кодирующий убиквитин-протеинлигазу E3 Itchy. С указанным геном связан ген *CUL3*, кодирующий белок Cullin3, играющий значимую роль в полиубиквитинизации и последующей деградации специфических белковых субстратов в качестве основного компонента и скэффолд-белка комплекса убиквитинлигазы E3. Для этого комплекса показана способность подавлять репликацию ВИЧ-1 в основных клетках-мишенях вируса, включая CD4+ Т-лимфоциты, моноциты и макрофаги, что было продемонстрировано в экспериментах по снижению и повышению экспрессии Cul3, подтвердивших его ингибирующую роль в процессе вирусной инфекции [17].

Другой ген-кандидат, *CD164*, кодирует трансмембранный сиаломуцин, входящий в семейство белков SHREK. Эти белки обладают способностью блокировать прикрепление вирусных частиц к клеткам-хозяевам, что препятствует инфицированию не только ВИЧ, но и другими оболочечными вирусами, такими как грипп А, что указывает на возможную роль *CD164* в системе врожденного противовирусного иммунитета [18].

Не для всех обнаруженных генов были найдены прямые свидетельства их влияния на инфекционный процесс ВИЧ. Гены *RNF113A* и *DBN1* получили аналогичное число баллов, как и описанные выше *ITCH* и *CD164*, что косвенно может свидетельствовать об их условно равной потенциальной высокой вовлеченности в патогенез заболевания или, по крайней мере, в общие биологические пути, связанные с инфекцией. Ген *RNF113A* кодирует E3-убиквитинлигазу, которая может оказы-

вать косвенное влияние на Х4-тропные варианты ВИЧ за счет регуляции рецептора CXCR4 посредством его убиквитинирования и деградации [19]. Схожим образом осуществляется супрессия прогрессирования ВИЧ-инфекции посредством кодируемого геном *DBN1* белка дребрина, взаимодействующего с CXCR4 рецептором и участвующего в регуляции полимеризации актина в отдельных группах синапсов [20]. Таким образом, полученные результаты, несмотря на сравнительно невысокий балловый ранг выявленных генов-кандидатов, подтверждают задействованность вышеуказанных генов в патогенезе ВИЧ-инфекции.

### 3. Гены, продукты которых способствуют активации ВИЧ-инфекции

В группу вошли гены (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования), продукты которых играют роль активаторов ВИЧ-инфекции: *TLR2* (10), *PPIA* (8), *PF4* (8), *PTPRC* (7), *USP14* (6). Выявление в настоящем исследовании генов-кандидатов, участвующих в активации ВИЧ-инфекции, подчеркивает сложность взаимодействий между вирусом и клеткой-хозяином.

Ген *PPIA*, кодирует циклофилин А, облегчающий распаковку капсида ВИЧ, тем самым способствующий репликации вируса [21]. Указанный процесс является критическим этапом в жизненном цикле патогена, позволяя высвободить генетический материал внутри клетки-хозяина. TLR2, рецептор распознавания патогенов, при активации усиливает проникновение вируса в ядро покоящихся CD4+ Т-клеток. Этот этап, очевидно, очень важен для инфицирования, так как покоящиеся Т-клетки обычно устойчивы к ВИЧ-инфекции, и их активация может способствовать распространению вируса [22].

Для *PTPRC*, кодирующего CD45, рядом исследователей была обнаружена повышенная экспрессия гена у лиц, которые в дальнейшем были ВИЧ-инфицированы. В ходе указанной работы авторы предположили, что данный ген может играть роль потенциального маркера, предсказывающего повышенный риск заражения ВИЧ [23].

*USP14* кодирует убиквитин-специфическую протеазу, относящуюся к семейству деубиквитиназ. В ходе масштабного исследования Rathore и соавт., проведя глубокий анализ семейства деубиквитиназ с использованием метода нокаута генов, обнаружили, что USP14 может быть связана со скрытой ВИЧ-инфекцией. Чтобы подтвердить свои выводы, они использовали ингибирующий указанную протеазу препарат IU1. В результате была выявлена

активация скрытого вируса за счет разрушения подавляющего ВИЧ белка TDP-43. Указанное исследование особенно интересно в контексте работ, направленных на поиск механизмов элиминации скрытых резервуаров ВИЧ [24].

Выявление в качестве гена-кандидата *PF4* согласуется с тем, что эффект его продукта зависит от концентрации и структурного состояния формируемого белка. В мономерной форме и при нормальных концентрациях *PF4* ингибирует ВИЧ, препятствуя прикреплению вируса к поверхности клетки. Однако при повышении концентрации, когда *PF4* образует тетрамеры или более крупные агрегаты, наблюдается усиление вирусной инфекции *in vitro* [25]. Данный пример подчеркивает необходимость тщательного анализа концентрационных эффектов при изучении механизма патогенеза заболевания, а также при разработке потенциальных терапевтических стратегий.

4. *Гены, не упоминавшиеся ранее среди связанных с ВИЧ-инфекцией и не входящие ни в одну из вышеперечисленных групп*

В группу вошли гены (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования), для которых публикации о влиянии на течение ВИЧ-инфекции не представлены: *PIK3CG* (8), *AFP* (6) и *SLC1A1* (6). Связано это может быть с тем, что функции белковых продуктов еще не были подробно исследованы в контексте ВИЧ-инфекции. Однако возможна опосредованная связь вышеуказанных белков с патогенезом заболевания за счет участия в общих биологических путях с иными белками, играющими роль в патогенезе.

Например, *PIK3CG* — член семейства *PI3K*, является важным компонентом сигнального пути *PI3K/АКТ/mTOR*, одного из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм [24]. Несмотря на то, что для *PIK3CG* не удалось найти публикации о влиянии на ВИЧ-инфекцию, некоторые элементы сигнального пути могут оказывать вклад в развитие заболевания. Так, известно, что ингибирование *mTORC* приводит к подавлению процессов жизненного цикла ВИЧ [27].

*AFP* (альфа-фетопротейн) является самым распространенным белком в плазме крови у плода человека. Функция *AFP* у взрослых людей остается неясной, но предполагают, что *AFP* выполняет роль белка-носителя, схожего с альбумином, и отвечает за транспортировку к клеткам таких веществ, как

жирные кислоты [28]. Несмотря на малоизученность, *AFP* используется как лекарственное средство и служит маркером для онкологических заболеваний [29], а в некоторых случаях, в контексте онкологии, исследуется и у ВИЧ-инфицированных лиц [30]. Ген *SLC1A1* кодирует ЕААТ3, участвующий в транспорте аминокислот и экспрессирующийся в нейронах [31]. Гипотетически он может быть задействован в процессах, связанных с ВИЧ-ассоциированным когнитивным расстройством. Учитывая, что в настоящем исследовании для продукта гена *SLC1A1* обнаружено физическое взаимодействие с *CXCR4*-корцептором (по данным GeneMania), детальное исследование *SLC1A1* можно рекомендовать проводить в связи с R4 или дуотропными вариантами ВИЧ. Гены и их продукты в данной группе не получили достаточного внимания в исследованиях, касающихся ВИЧ. Их потенциальная роль в патогенезе ВИЧ-инфекции требует дальнейшего изучения, о чем свидетельствуют полученные в настоящей работе результаты.

Дополнительно были рассмотрены гены с низким уровнем баллового ранжирования, выявленные при включенном параметре text-mining в программе STRING и, таким образом, получившие большее количество баллов (в скобках указаны соответствующие баллы ранжирования, отметка свидетельствует о высоком балловом ранжировании за счет text-mining): *APLN* (8\*), *ACKR1* (7\*) и *JAK3* (7\*).

Для *APLN*, являющего пептидом-лигандом рецептора *APJ*, показано ингибирующее влияние на проникновение ВИЧ, хотя механизм действия до конца не ясен [32, 33]. *ACKR1* также фигурирует как важный элемент патогенеза ВИЧ, особенно в аспекте взаимодействия с эритроцитами, что может способствовать распространению инфекции и поддержанию вирусного резервуара [34]. *JAK3* участвует в сигнальных цитокиновых путях и связан с апоптозом инфицированных ВИЧ Т-клеток, играя роль в иммунной активации CD4 лимфоцитов через путь *JAK3/STAT5* [35]. Таким образом, изменение некоторых параметров биоинформатического анализа позволило выявить дополнительные гены-кандидаты, связанные с ВИЧ-инфекцией.

Использование комплексных сетевых алгоритмов *in silico* в настоящем исследовании позволило эффективно отобрать потенциальные гены-кандидаты. Хотя биоинформатические методы помогли в этом процессе, основной акцент остается на идентификации генов, играющих ключевую роль в изучаемых биологических процессах. Особый интерес

представляют гены-кандидаты, вклад которых в течение ВИЧ-инфекции не описан. Гипотетически белки таких генов могут быть неочевидными участниками инфекционного процесса, поскольку их механизм взаимодействия с хемокиновыми корцепторами, как и с самим вирионом ВИЧ, возможно, отличен от прямого взаимодействия и несет косвенный характер. Представляется очевидной необходимость включения этих генов в исследования, посвященные изучению патогенеза ВИЧ-инфекции.

Результаты данной работы открывают новые перспективы для понимания механизмов взаимодействия ВИЧ с клеткой-хозяином и могут послужить основой для разработки новых терапевтических стратегий. Однако следующей стадией исследований должна стать биоинформатическая оценка экспрессии и локализации выявленных генов/белков, их функциональных взаимодействий и молекулярных путей, что позволит выявить ключевые аспекты, влияющие на инфекцию и патогенез. Исследование потенциально патогенетически значимых полиморфных вариантов обнаруженных генов-кандидатов в перспективе создаст основу для дальнейшего изучения генетических факторов, способствующих изменению восприимчивости к ВИЧ и течению заболевания, помогут углубить понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе ВИЧ-инфекции. В дальнейшем необходимы экспериментальные исследования для подтверждения роли выявленных генов-кандидатов в контексте ВИЧ-инфекции.

**Заключение.** В рамках данного исследования с использованием мультисетового биоинформатического анализа и последующего ранжирования были определены 68 генов-кандидатов, взаимодействующих с рецепторами прикрепления ВИЧ и потенциально участвующих в патогенезе заболевания. Большинство выявленных генов относились к кодирующим хемокиновые рецепторы и их лиганды С-С/С-Х-С семейства, роль которых в прогрессировании ВИЧ-инфекции известна или активно изучается. В то же время выявлены гены, продукты которых никогда не рассматривали в качестве возможных участников патогенеза заболевания, однако полученные результаты свидетельствуют, что они могут играть роль в регуляции проникновения вируса и/или в модуляции иммунного ответа организма. Дальнейшее биоинформатическое и экспериментальное исследование функций и полиморфных вариантов этих генов будет способствовать совершенствованию понимания генетических основ патогенеза ВИЧ-инфекции и выявлению новых направлений терапевтических подходов.

\* \* \*

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24–25–00479 от 29 декабря 2023 года по теме «Оценка потенциальной значимости генетических факторов хозяина в инфицировании вирусом иммунодефицита человека и развитии заболевания».* <https://rscf.ru/project/24-25-00479>.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet / UNAIDS 2023 epidemiological estimates. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (access date: 08.05.2024).
2. Kiertiburanakul S., Sungkanparph S. Emerging of HIV drug resistance: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention // *Curr. HIV Res.* 2009. Vol. 7, No. 3. P. 273–278. doi: 10.2174/157016209788347976.
3. Shchemelev A.N., Ostankova Y.V., Zueva E.B., Semenov A.V., Totolian A.A. Detection of Patient HIV-1 Drug Resistance Mutations in Russia's Northwestern Federal District in Patients with Treatment Failure // *Diagnostics (Basel)*. 2022. Vol. 12, No. 8. P. 1821. doi: 10.3390/diagnostics12081821.
4. Rana S., Besson G., Cook D.G. et al. Role of CCR5 in infection of primary macrophages and lymphocytes by macrophage-tropic strains of human immunodeficiency virus: resistance to patient-derived and prototype isolates resulting from the delta ccr5 mutation // *J. Virol.* 1997. Vol. 71, No. 4. P. 3219–3227. doi: 10.1128/JVI.71.4.3219-3227.
5. Mabuka J.M., Mackelprang R.D., Lohman-Payne B. et al. CCR2–64I polymorphism is associated with lower maternal HIV-1 viral load and reduced vertical HIV-1 transmission // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2009. Vol. 51, No. 2. P. 235–237. doi: 10.1097/QAI.0b013e31819c155b. PMID: 19465829; PMCID: PMC2732713.
6. Alkhatib G., Berger E.A. HIV coreceptors: from discovery and designation to new paradigms and promise // *Eur. J. Med. Res.* 2007. Vol. 12, No. 9. P. 375–384. PMID: 17933717.
7. Deng H., Liu R., Ellmeier W. et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1 // *Nature*. 1996. Vol. 381, No. 6584. P. 661–666. doi: 10.1038/381661a0.

8. Feng Y., Broder C.C., Kennedy P.E., Berger E.A. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor // *Science*. 1996. Vol. 272, No. 5263. P. 872–877. doi: 10.1126/science.272.5263.872.
9. Kim C.Y., Baek S., Cha J. et al. HumanNet v3: an improved database of human gene networks for disease research // *Nucleic Acids Res*. 2022. Vol. 50, No. D1. P. D632–D639. doi: 10.1093/nar/gkab1048.
10. Franz M., Rodriguez H., Lopes C. et al. GeneMANIA update 2018 // *Nucleic Acids Res*. 2018. Vol. 46, No. W1. P. W60–W64. doi: 10.1093/nar/gky311.
11. Szklarczyk D., Kirsch R., Koutrouli M. et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest // *Nucleic Acids Res*. 2023. Vol. 51 (D1), P. D638–D646. doi: 10.1093/nar/gkac1000.
12. Wang Z., Shang H., Jiang Y. Chemokines and Chemokine Receptors: Accomplices for Human Immunodeficiency Virus Infection and Latency // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 1274. doi: 10.3389/fimmu.2017.01274. PMID: 29085362; PMCID: PMC5650658.
13. Ajasin D.O., Rao V.R., Wu X. et al. CCL2 mobilizes ALIX to facilitate Gag-p6 mediated HIV-1 virion release // *eLife*. 2019. Vol. 8. e35546. doi: 10.7554/eLife.35546.
14. Xu H., Lin S., Zhou Z. et al. New genetic and epigenetic insights into the chemokine system: the latest discoveries aiding progression toward precision medicine // *Cell Mol. Immunol*. 2023. Vol. 20, No. 7. P. 739–776. doi: 10.1038/s41423-023-01032-x. Epub 2023 May 17. PMID: 37198402; PMCID: PMC10189238.
15. Baltoumas F.A., Theodoropoulou M.C., Hamodrakas S.J. Interactions of the  $\alpha$ -subunits of heterotrimeric G-proteins with GPCRs, effectors and RGS proteins: a critical review and analysis of interacting surfaces, conformational shifts, structural diversity and electrostatic potentials // *J. Struct. Biol*. 2013. Vol. 182, No. 3. P. 209–218. doi: 10.1016/j.jsb.2013.03.004.
16. Lamb T.D., Pugh E.N. G-protein cascades: gain and kinetics // *Trends in Neuroscience*. 1992. Vol. 15, No. 8. P. 291–298. doi: 10.1016/0166-2236(92)90079-n.
17. Langer S., Yin X., Diaz A. et al. The E3 Ubiquitin-Protein Ligase Cullin 3 Regulates HIV-1 Transcription // *Cells*. 2020. Vol. 9, No. 9. P. 2010. doi: 10.3390/cells9092010.
18. Dabbagh D., He S., Hetrick B. et al. Identification of the SHREK Family of Proteins as Broad-Spectrum Host Antiviral Factors // *Viruses*. 2021. Vol. 13, No. 5. P. 832. doi: 10.3390/v13050832. PMID: 34064525; PMCID: PMC8147968.
19. Lear T., Dunn S.R., McKelvey A.C. et al. RING finger protein 113A regulates C-X-C chemokine receptor type 4 stability and signaling // *American Journal of Physiology. Cell Physiology*. 2017. Vol. 313, No. 5. P. C584–C592. doi: 10.1152/ajpcell.00193.
20. Rocha-Perugini V., Gordon-Alonso M., Sánchez-Madrid F. Role of Drebrin at the Immunological Synapse // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. Vol. 1006. P. 271–280. doi: 10.1007/978-4-431-56550-5\_15.
21. Madlala P., Singh R., An P. et al. Association of Polymorphisms in the Regulatory Region of the Cyclophilin A Gene (PPIA) with Gene Expression and HIV/AIDS Disease Progression // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*. 2016. Vol. 72, No. 5 P. 465–473. doi: 10.1097/QAI.0000000000001028.
22. Ding J., Chang T.L. TLR2 activation enhances HIV nuclear import and infection through T cell activation-independent and -dependent pathways // *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2012. Vol. 188, No. 3. P. 992–1001. doi: 10.4049/jimmunol.1102098.
23. Li Y., Lefebvre F., Nakku-Joloba E. et al. Upregulation of PTPRC and Interferon Response Pathways in HIV-1 Seroconverters Prior to Infection // *The Journal of Infectious Diseases*. 2023. Vol. 227, No. 5. P. 714–719. doi: 10.1093/infdis/jiac498.
24. Rathore A., Iketani S., Wang P. et al. CRISPR-based gene knockout screens reveal deubiquitinases involved in HIV-1 latency in two Jurkat cell models // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, No. 1. P. 5350. doi: 10.1038/s41598-020-62375-3.
25. Parker Z.F., Rux A.H., Riblett A.M. et al. Platelet Factor 4 Inhibits and Enhances HIV-1 Infection in a Concentration-Dependent Manner by Modulating Viral Attachment // *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2016. Vol. 32, No. 7. P. 705–717. doi: 10.1089/AID.2015.0344.
26. LoPiccolo J., Blumenthal G.M., Bernstein W.B., Dennis P.A. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations // *Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy*. 2008. Vol. 11, No. 1–2. P. 32–50. doi: 10.1016/j.drug.2007.11.
27. Heredia A., Le N., Gartenhaus R.B. et al. Targeting of mTOR catalytic site inhibits multiple steps of the HIV-1 lifecycle and suppresses HIV-1 viremia in humanized mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. Vol. 112, No. 30. P. 9412–9417. doi: 10.1073/pnas.
28. Chen H., Egan J.O., Chiu J.F. Regulation and activities of alpha-fetoprotein // *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 1997. Vol. 7, No. 1–2. P. 11–41. doi: 10.1615/critrevueukargeneexpr.v7.i1-2.20.
29. Yeo Y.H., Lee Y.T., Tseng H.R. et al. Alpha-fetoprotein: Past, present, and future // *Hepatology Communications*. 2024. Vol. 8, No. 5. e0422. doi: 10.1097/HCC.0000000000000422. PMID: 38619448; PMCID: PMC11019827.
30. Morsica G., Galli L., Messina E. et al. Levels of Alpha-Fetoprotein and Association with Mortality in Hepatocellular Carcinoma of HIV-1-Infected Patients // *Journal of Oncology*. 2022. Vol. 3586064. doi: 10.1155/2022/3586064.

31. Underhill S.M., Wheeler D.S., Li M. et al. Amphetamine modulates excitatory neurotransmission through endocytosis of the glutamate transporter EAAT3 in dopamine neurons // *Neuron*. 2014. Vol. 83, No. 2. P. 404–416. doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.
32. Kleinz M.J., Davenport A.P. Emerging roles of apelin in biology and medicine // *Pharmacology & Therapeutics*. 2005. Vol. 107, No 2. P. 198–211. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.04.001.
33. Zou M.X., Liu H.Y., Haraguchi Y. et al. Apelin peptides block the entry of human immunodeficiency virus (HIV) // *FEBS Letters*. 2000. Vol. 473, No. 1. P. 15–18. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01487-3.
34. Crawford K.S., Volkman B.F. Prospects for targeting ACKR1 in cancer and other diseases // *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1111960. doi: 10.3389/fimmu.2023.1111960. PMID: 37006247; PMCID: PMC10050359.
35. Landires I., Núñez-Samudio V., Thèze J. Short communication: nuclear JAK3 and its involvement in CD4 activation in HIV-infected patients // *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2013. Vol. 29, No. 5. P. 784–787. doi: 10.1089/aid.2012.0249.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 28.10.2024 г.

**Авторство:** вклад в концепцию и план исследования — Ю. В. Останкова, А. А. Толоян. Вклад в сбор данных — В. С. Давыденко, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, Е. В. Ануфриева, В. В. Кушнарёва. Вклад в анализ данных и выводы — В. С. Давыденко, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, Е. В. Ануфриева. Вклад в подготовку рукописи — В. С. Давыденко, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, Е. В. Ануфриева, В. В. Кушнарёва, А. А. Толоян.

**Сведения об авторах:**

*Давыденко Владимир Сергеевич* — младший научный сотрудник лаборатории вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, аспирант федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: vladimir\_david@mail.ru; ORCID 0000–0003–0078–9681;

*Останкова Юлия Владимировна* — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: shenna1@yandex.ru; ORCID 0000–0003–2270–8897;

*Щемелев Александр Николаевич* — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: tvildorm@gmail.com; ORCID 0000–0002–3139–3674;

*Ануфриева Екатерина Владимировна* — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: kate.an21@yandex.ru; ORCID 0009–0002–1882–529X;

*Кушнарёва Валерия Викторовна* — лаборант-исследователь лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: anford60@gmail.com;

*Толоян Арег Артемович* — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: totolian@pasteurorg.ru; ORCID 0000–0003–4571–8799.