

ŞEMPAZELERDEKİ SIV'İN HİBRİD KÖKENİ



■ *Uzm. Dr. Gülşen Özkaya Şahin

**Dr. Zehra Sabuncu

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı

HIV-1'in (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü-1) atasının Batı-Orta Afrika'daki şempanzeleri (*Pan troglodytes*) infekte eden SIVcpz (Simian İmmün Yetmezlik Virüsü) olduğuna işaret eden kanıtlar olmasına rağmen SIVcpz'nin kökeni hala bilinmemektedir (1). Türe-spesifik SIV yirmiden fazla Afrika primatı türünde saptanmıştır fakat tüm SIV türlerinin maymunları infekte etme yeteneği varken sadece SIVcpz'de bu özelliğin olmadığı belirlenmiştir (2). Biz burada SIVcpz'nin, şempanzelerin avladığı SIV'le infekte maymunlardan türler-arası başarılı transmisyon ve rekombinasyon olayları sonrası ortaya çıktığına ilişkin kanıtlar ortaya koyacağız.

Bilinen SIV kümeleri altı farklı ana kümede bulunur ve bunların ayrılma yönlerini çözmek oldukça karmaşıktır (2). SIVcpz primatlardaki lentivirüs ağacında erken dönemde bir dallanma yapar bu da çok eski zamanlarda kazanılmış bir enfeksiyona işaret eder. Bununla birlikte SIVcpz sadece Orta ve Doğu Afrika'daki alt türlerde (sırasıyla *P. t. troglodytes* ve *P. t. schweinfurthii*) saptanmış fakat türün Batı Afrika'daki üçüncü üyesinde (*P. t. verus*) bu virüsle enfeksiyona yönelik bir kanıt elde edilememiştir (1-3). Bu nedenle şempanzeler büyük olasılıkla SIV'i yakın zamanda, türlerin alt türlere ayrılmasından sonra kazanmıştır.

Analizin yapıldığı genom bölgesine göre SIV filojenisi, evrimsel ağaçta farklı yerler işgal eden çok sayıda virüs nedeniyle karmaşıklaşmıştır, bu da farklı ana kollardaki virüsler arasında

rekombinasyon olduğuna işaret etmektedir. Birisi kırmızı-pelerinli mangabeylerden (*Cercocebus torquatus*) izole edilen SIVrcm, diğeri daha eski dönemde ortaya çıkmış olan nokta-burunlu maymunlardan (*Cercopithecus nictitans*) izole edilen SIVgsn olmak üzere yeni tanımlanmış iki virüs SICcpz ile en çok benzerlik taşıyan virüslerdir fakat benzerlik sadece bazı genomik bölgelerdedir bu nedenle bu iki virüs rekombinan virüsler olarak kabul edilmiştir (4,5). Bununla birlikte bu bölgelerin üstüste binmedikleri ve SIVrcm veya SIVgsn'den çok SIVcpz'nin rekombinan olduğu büyük bir olasılık olarak gözükmektedir.

Bunu araştırmak amacıyla SIV türlerinin farklı alt tipleriyle geniş kapsamlı bir filogenetik analiz yapılarak proteomun Gag, Pol (PR-RT), Pol (IN) ve Env isimli dört bölgesinin topolojileri karşılaştırıldı. Farklı bölgelerdeki topolojiler arasındaki yüksek uyumsuzluk rekombinasyon yönünde bir kanıttır. Tam uzunluk dizilimleri iyi bilinen sekiz "clade" temsilcisi mevcuttur: önceden tanımlanmış altısı, yaklaşık olarak aynı mesafede evrim ağacından ayrılmıştır, diğer ikisinin (SIVrcm ve SIVgsn) rekombinasyon yaptığı varsayılmaktadır (2,6). Bu sekiz "clade" arasından seçilen dört kolun ("tetrad") olası 70 kombinasyonunun tümü incelendi ve hangi topolojinin en iyisi olduğu ve diğer topolojilerin istatistiksel olarak reddedilip reddedilemeyeceği sorusu sorularak üç olası topolojinin (köksüz) olabilirliği karşılaştırıldı. Dört kolun spesifik analizini

bir zaman anında sınırlayarak, farklı bölgeler için en azından bir rekombinan olmayan alttipi belirlemek amaçlandı.

Yetmiş tetraddan sadece 11'i tüm proteom bölgeleri için aynı maksimum topoloji olasılığını verdi, bu da SIV kolları arasındaki temel ayrılmaların çözülmesinin zorluğuna işaret etmektedir. SIVcpz'nin içinde bulunduğu 35 tetradin hiçbirisi bu 11 arasında yer almamıştır. Bununla birlikte birçok olguda en iyi topolojinin olabilirlik ihtimali, alternatifinden anlamlı derecede yüksek değildir. SIVcpz'nin dahil edildiği tetradların yarıdan fazlasında, farklı bölgeler için yapılmış olan ağaç topolojileri arasında anlamlı düzeyde uyumsuzluk veren tek kolun SIVcpz olduğu belirlenmiştir. Tetradlardan SIVcpz çıkarıldığında 35 farklı tetradın sadece 3'ünde anlamlı düzeyde uyumsuzluk saptanmıştır. Tersine SIVgsn veya SIVrcm çıkarıldığında 15 veya 16 anlamlı düzeyde uyumsuz tetrad kaldığı gözlenmiştir. Bu nedenle analizi yapılan sekiz kol arasında SIVcpz rekombinan olduğu en belirgin olarak ortaya çıkan koldur.

Gag, Pol ve Env zincirlerinin ayrılma haritası SIVcpz'de Pol ve Env arasında net bir kırılma noktası olduğunu göstermiştir. Filogenetik analizde SIVcpz SIVrcm ile Pol kısmında, SIVgsn ile Env bölgesinde yoğunlaşma göstermiştir, buna karşılık topolojinin diğer özellikleri açısından anlamlı bir fark elde edilememiştir. Bu sonuç, kırmızı pelerinli mangabeylerle daha yaşlı nokta-burunlu maymunları infekte eden SIV'in atalarının rekombinasyonu sonucu SIVcpz'nin ortaya çıktığı ve kökeninin yakın bir zamana dayandığı fikrini desteklemektedir. Ayrıca SIVcpz'nin ortaya çıkışı ile Batı Orta Afrika'da *P. t. troglodytes*'in yaşamış olduğu süre birbiriyle çakışmaktadır. Şempanzelerin küçük maymunları avladıkları iyi bilinen bir gerçek olduğundan, en basit açıklama SIVrcm ve SIVgsn'nin şempanzeler tarafından kendi vücutlarına alındığı ve bu konakçıda rekombine olduklarıdır. Bir diğer SIV ile infekte alt tür olan *P. t. schweini*

furthii'nin yakın geçmiş zamanda doğuya göç etmiş olan *P. t. troglodytes*'ten köken aldığı düşünülmektedir. Bu alt türün SIVcpz ile zaten infekte olmuş olup olmadığı veya virüsün sonradan mı bu alt tür tarafından kazanıldığı hala bilinmemektedir (7).

Şempanzelerdeki HIV'in hibrid bir kökeni olduğu gerçeğinin bazı önemli etkileri vardır. İlk olarak, insanlara ek olarak insana benzeyen bir maymun türünde de SIV'in normal doğa koşullarında türler arasında geçiş yapabildiği kanıtlanmıştır. İkinci olarak iki şempanze alt türünün endemik infeksiyonu, ilk hibridin sekonder yayılımla bulaşabileceği gösterilmiştir (3). Son olarak şempanzede rekombinan virüsün insanlara yayılma kapasiteleri olduğu belirlenmiştir (2). Şempanzelerin maymunları yemesinin diğer SIV kazanımlarına neden olmuş olup olmadığı ve eğer şempanzelerde adapte SIV oluşmuşsa bunun insanları infekte etme potansiyelleri olup olmadığının araştırılması çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 1999;Feb4;397(6718):436-41.
2. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, et al. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000-Jan28;287(5453):607-14.
3. Santiago ML, Bibollet-Ruche F, Bailes E, et al. Amplification of a complete simian immunodeficiency virus genome from fecal RNA of a wild chimpanzee. *J Virol* 2003 Feb;77(3):2233-42.
4. Beer BE, Bailes E, Dapolito. Patterns of genomic sequence diversity among their simian immunodeficiency viruses suggest that L'Hoest monkeys (*Cercopithecus lhoesti*) are a natural lentivirus reservoir. *J Virol*. 2000 Apr;74(8):3892-8.
5. Courgnaud V, Salemi M, Pourrut X, et al. Characterization of a novel simian immunodeficiency virus with a vpu gene from greater spot-nosed monkeys (*Cercopithecus nictitans*) provides new insights into simian/human immunodeficiency virus phylogeny. *J Virol*. 2002 Aug;76(16):8298-309.

Ayrıntılı bilgi için, "Bailes E, Gao F, Bibollet-Ruche, Courgnaud V, Peeters M, Marx PA, Hahn BH, Sharp PM. *Science* 2003 June 13;300:1713." orijinal makaleye bakılabilir.