

## VIRUS DIVERSITY

V. I. AGOL

*Viruses are able to infect animals, plants and microorganisms, and exhibit a remarkable variety of forms. The modes of storage and expression of their genetic information also vary fundamentally. There is no correlation between these properties and the ability of viruses to cause different diseases.*

**Вирусы способны заражать животных, растения и микроорганизмы. Формы их паразитично разнообразны. Способы хранения и выражения генетической информации вирусов также принципиально различны. Корреляции между этими свойствами вирусов и их способностью вызывать различные заболевания нет.**

## РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСОВ

В. И. АГОЛ

Московский государственный университет  
им. М.В. Ломоносова

Все знают, что вирусы могут вызывать заболевания и что их размеры очень малы. Менее известно, как разнообразен мир этих мельчайших существ-живоденцев, неспособных к самостоятельной жизни вне заражаемых ими клеток. Разнообразны состав, размеры и форма вирусов. Еще важнее, что у вирусов встречаются такие способы хранения и передачи генетической информации, которых больше нигде в природе не найти. Риску утверждать, что в каком-то смысле генетические системы вирусов богаче генетических систем других организмов. Поэтому вирусы — один из любимых объектов молекулярной биологии, изучающей фундаментальные принципы организации живого. Профилактика и лечение вирусных болезней также требуют учета разнообразия свойств и “повадок” вирусов.

## СОСТАВ, РАЗМЕРЫ И ФОРМА

Схематически вирусы представляют собой наследственный материал, упрятанный в “скафандр” — защитную белковую оболочку, иногда содержащую также липидные и углеводные компоненты. В наследственном веществе — молекуле или нескольких молекулах РНК или ДНК — обязательно закодирована “минимальная потребительская корзина”: ферменты для копирования (репликации) этих вирусных нуклеиновых кислот, а также белки, входящие в состав вирусной частицы (вириона). Некоторые вирусы (в первую очередь относительно крупные) производят и другие белки, делающие их жизнь как бы более комфортной, более приспособленной к различным условиям и неожиданностям.

Если у всех невирусных организмов наследственное вещество — это двуцепочечные молекулы ДНК (цепочки которых комплементарны, то есть как бы зеркальны друг другу), то вирусы могут содержать не только ДНК, но и РНК, причем оба типа нуклеиновых кислот встречаются как в двуцепочечной, так и в одноцепочечной форме. Для каждого вируса характерна определенная форма нуклеиновой кислоты. Молекулы вирусных РНК и ДНК — неразветвленные (иногда кольцевые) полимеры, построенные из множества звеньев-нуклеотидов, в одной такой молекуле — от нескольких тысяч до нескольких сот тысяч нуклеотидов. Вирусные нуклеиновые кислоты представляют собой длинные нити, более гибкие в случае одноцепочечных молекул и более упругие в случае двуцепочечных. В растворе их форма напоминает рыхлый комочек. Однако в составе вириона РНК или ДНК более или менее

компактно упакована, и характер этой упаковки зависит от архитектуры вирусной частицы. Сама же эта архитектура определяется в первую очередь свойствами белков, из которых построены вирионы.

Существует несколько основных вариантов “внешности” вирионов (рис. 1). Вирусы, построенные только из нуклеиновой кислоты и белка, могут походить на жесткую палочкообразную или гибкую нитевидную спираль, на шар (точнее, правильный двадцатигранник, или икосаэдр), а также на структуру, имеющую как бы головку и хвостовой отросток и отдаленно напоминающую сперматозоид. Липиды, если присутствуют, образуют внешнюю мембрану, в которую включаются и некоторые вирусные белки (часто соединенные с углеводами), и такая липопротеидная оболочка обволакивает белковую “сердцевину” с “запечатанной” в ней нуклеиновой кислотой. В этих случаях вирион может иметь шарообразную, пулевидную или кирпичеобразную форму, а может и не обладать какими-либо правильными очертаниями.

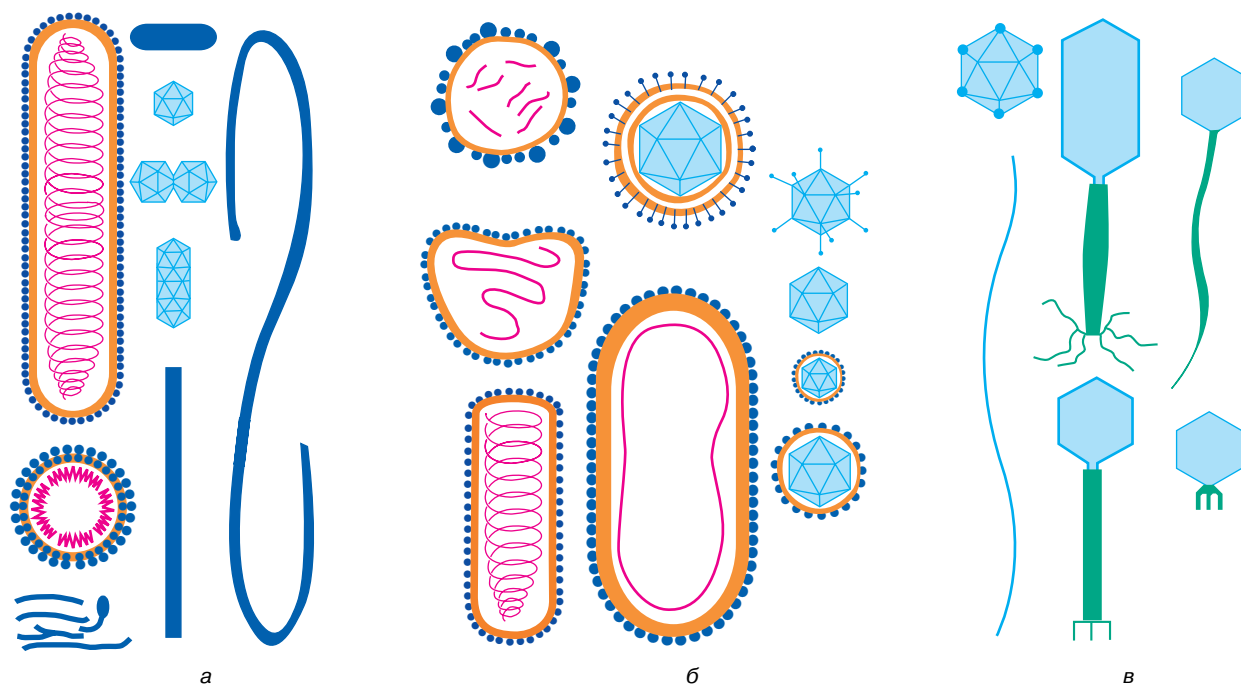
Размеры вирусных частиц также существенно варьируют. Наиболее “худые” нитевидные вирусы имеют диаметр около 10 нм, а их длина у самых протяженных достигает 2 мкм. Диаметр сферических вирионов колеблется от ~20 до 300 нм. Самые крупные из известных вирусов – родственники вируса оспы, их кирпичеобразные вирионы могут иметь длину до 450 нм и 260 нм в ширину и толщину. Объ-

екты такой величины уже находятся на пороге разрешающей способности обычного (светового) микроскопа.

## РАСПРОСТРАНЕНИЕ В ПРИРОДЕ

Есть вирусы, размножающиеся в клетках животных (позвоночных и беспозвоночных), другие облюбовали растения, третьи (их называют бактериофагами или просто фагами) паразитируют в микробах. И хотя икосаэдрическая форма встречается у вирусов всех этих трех групп, все же есть некоторые предпочтения (рис. 1). Например, вирионы с головкой и хвостовым отростком характерны для фагов. Вирусы спиральной и нитчатой формы обычно паразитируют на растениях. Липопротеидная оболочка у вирусов животных встречается чаще, чем в других группах.

Особенности строения заражаемой клетки – один из факторов, от которых зависит форма вириона. Так, бактерии и растительные клетки помимо цитоплазматической мембраны окружены довольно плотными и прочными стенками. Преодолеть такую стенку – серьезная проблема. Многие фаги решают ее при помощи специального приспособления, несколько напоминающего шприц. Отсюда и излюбленная форма, в которой хвостовой отросток выполняет роль иглы. Вирусам растений пройти сквозь стенку часто помогают механические повреждения, наносимые, например, насекомыми



**Рис. 1.** Разнообразие форм и размеров вирусов. Схематическое изображение некоторых вирусов растений (а), животных (б) и бактериофагов (в)

или сельскохозяйственными орудиями. Через такие клеточные “раны” могут проникать вирусы, не имеющие специальных приспособлений для заражения неповрежденных клеток.

У некоторых вирусов “прописка” очень строга. Например, вирус полиомиелита может жить и размножаться только в клетках (да и то не во всех) человека и приматов. Это, в частности, означает, что заразиться полиомиелитом можно только от людей. Кроме того, многие вирусы передаются через переносчиков, роль которых нередко выполняют членистоногие (например, клещи). Такие вирусы могут иметь широкий спектр хозяев, включающий как позвоночных, так и беспозвоночных животных.

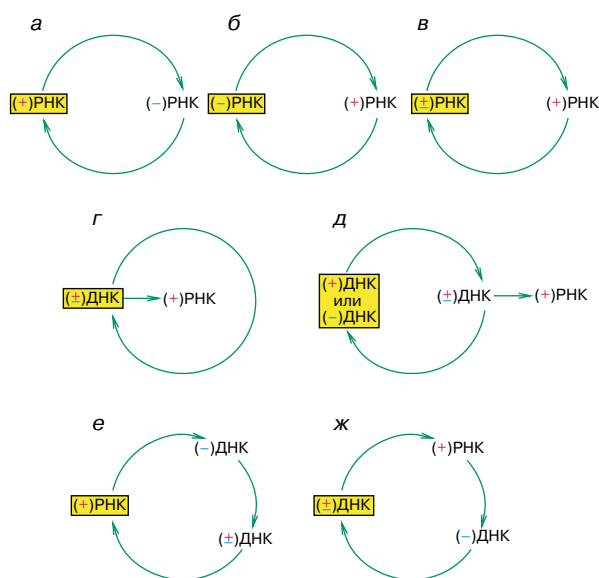
Хотя сейчас уже известно несколько тысяч вирусов, подавляющее число этих агентов пока не описано. Ведь как чаще всего открывают новые вирусы? Пытаются обнаружить причину того или иного заболевания человека, а также животных, растений или микроорганизмов, важных для человека. С помощью более или менее стандартных приемов иногда удается выделить неизвестный вирус. Однако подавляющее число живых организмов остаются в этом отношении необследованными. Поэтому есть все основания ожидать сюрпризов.

## ХРАНИЕНИЕ И ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Как известно, синтез белков осуществляется в рибосомах, а последовательность аминокислот синтезируемых белков (клеточных и вирусных) задается молекулами матричных РНК (мРНК). При описании разнообразия способов хранения и передачи генетической информации у вирусов (рис. 2) удобно обозначать молекулы мРНК как (+)РНК.

Есть обширная группа вирусов, генетический материал которых представляет собой как раз мРНК. Такие вирусы называют вирусами с позитивным (положительным) РНК-геномом (рис. 2, а). Сюда, например, относят вирусы полиомиелита и клещевого энцефалита, а из вирусов растений — вирус мозаики табака. Первое, что делает вирусная РНК, попав в клетку, — обеспечивает синтез вирусных белков. Лишь после этого начинается размножение самих молекул вирусной РНК, которое просто невозможно без предварительного образования соответствующего вирусного фермента. Невозможно потому, что до заражения клетки в ней не было фермента (РНК-зависимой РНК-полимеразы), способного синтезировать молекулы РНК без участия ДНК. На заключительной стадии из накопившихся вирусных белков и РНК монтируются вирионы.

Геном другой группы вирусов представлен молекулами не мРНК, а их комплементарной (зеркальной) копией, то есть молекулами (-)РНК (рис. 2, б). Среди таких вирусов с негативным РНК-геномом — вирусы гриппа, кори, бешенства, желтой карлико-



**Рис. 2.** Основные стратегии репликации и выражения генетической информации у вирусов. В рамку заключена та форма нуклеиновой кислоты, которая присутствует в вирионе

вости картофеля и др. Казалось бы, такие вирусы просто не имеют права на существование. Действительно, инфекционный процесс не может начаться с синтеза белков: инструкций, записанных в зеркальной форме, рибосомы не понимают. Но и репликация вирусной РНК кажется невозможной, поскольку, как уже упоминалось, в клетке нет собственных ферментов, способных осуществить этот процесс. Вирусы с негативным РНК-геномом решают эту проблему так. Они вводят в заражаемую клетку свой геном не в “голом” (свободном от белков) виде, как поступают вирусы первой группы, а в виде более сложных структур, содержащих, в частности, РНК-зависимую РНК-полимеразу. Этот вирусный фермент, синтезированный в предыдущем цикле размножения, упакован в вирионе в удобной для доставки в клетку форме. Инфекционный процесс начинается с того, что вирусный фермент копирует вирусный геном, образуя комплементарные молекулы РНК, то есть (+)РНК. Эти молекулы уже “находят общий язык” с рибосомами. Образуются вирусные белки, в том числе и РНК-зависимая РНК-полимераза, которая, с одной стороны, обеспечивает размножение вирусного генома в данной клетке, а с другой — “консервируется впрок” во вновь образующихся вирионах.

Есть вирусы (в том числе и вызывающие тяжелые болезни человека — геморрагические лихорадки), которые и по строению и по многим другим свойствам — близнецы вирусов с негативным РНК, однако в их геноме наряду с участками, соответствующими (-)РНК, есть последовательности

позитивной полярности. Хотя цикл репродукции этих вирусов в некоторых деталях и отличается от такового у “классических” вирусов с негативной РНК, отличия не столь принципиальны, чтобы здесь на них останавливаться.

У третьей группы вирусов наследственная информация хранится в виде двуцепочечной (или  $\pm$ ) РНК (рис. 2, *в*). Сюда, например, относятся ротавирусы, вызывающие расстройства кишечника. Размножение этих вирусов проходит по варианту, близкому к предыдущему. Вместе с вирусной РНК в клетку попадает и вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза, которая обеспечивает синтез молекул (+)РНК. В свою очередь, (+)РНК выполняет две работы: обеспечивает производство вирусных белков в рибосомах и служит матрицей для синтеза новых (-)цепочек вирусной РНК-полимеразой. Цепочки (+) и (-)РНК, комплексуясь друг с другом, образуют двунитевой ( $\pm$ )РНК-геном, который упаковывается в белковую оболочку. Новое поколение вирионов готово.

Четвертая группа – вирусы с двуцепочечной ДНК (рис. 2, *з*). Здесь, например, возбудители герпеса и оспы. Хотя геном этих вирусов и можно условно изобразить как ( $\pm$ )ДНК, во многих (но не во всех) случаях в каждой из двух цепочек ДНК имеются участки, соответствующие как позитивной, так и негативной полярности. В зараженной клетке фермент ДНК-зависимая РНК-полимераза считывает (транскрибирует) с генома этих вирусов молекулы мРНК (то есть (+)РНК), которые делают свою обычную работу – направляют синтез белков. Размножением вирусного ДНК-генома занимается фермент ДНК-зависимая ДНК-полимераза.

Поскольку геном клетки также представлен молекулами двуцепочечных ДНК, то в ней еще до заражения имеются как ДНК-зависимая РНК-полимераза, так и ДНК-зависимая ДНК-полимераза. В некоторых случаях производством вирусных мРНК и ДНК занимаются клеточные ферменты. Другие же вирусы (более сложные) это крайне ответственное дело никому не передоверяют и используют собственные ферменты. Бывает и так, что транскрипция и репликация вирусного генома – прерогатива “смешанных предприятий”, эксплуатирующих как вирусных, так и клеточных “работников”. Заканчивается инфекционный цикл, как обычно, “одеванием” генома в защитную одежду и выходом вирионов “в свет”.

Следующая группа – вирусы с одноцепочечным ДНК-геномом (рис. 2, *д*), который может быть представлен молекулами как позитивной, так и негативной полярности. Жертвами таких вирусов могут быть и животные, и растения, и микроорганизмы. Попав в клетку, вирусный геном сначала превращается в двуцепочечную форму, это превращение обеспечивает клеточная ДНК-зависимая ДНК-полимераза. Далее смотри предыдущий вариант.

Шестая группа – ретровирусы (рис. 2, *е*), – включающая, в частности, такую “знаменитость”, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), и некоторые возбудители злокачественных новообразований. Геном этих вирусов, как и в первой из названных нами групп, – одноцепочечная (+)РНК, но инфекционный процесс развивается по совершенно иному сценарию. В вирусном геноме закодирован необычный фермент (ревертаза), который обладает свойствами как РНК-зависимой, так и ДНК-зависимой ДНК-полимеразы. Этот фермент попадает в заражаемую клетку вместе с вирусной РНК и обеспечивает синтез ее ДНК-копии сначала в одноцепочечной форме [(-)ДНК], а затем и в двуцепочечной [( $\pm$ )ДНК]. Далее события развиваются по обычному расписанию: синтез вирусных (+)РНК, синтез вирусных белков, формирование вирионов, выход из клетки.

Наконец, седьмая группа – ретроидные вирусы (рис. 2, *ж*), из которых наиболее известен вирус гепатита В. В состав этих вирусов входит двуцепочечная ДНК, но реплицируется она иначе, чем у вирусов четвертой группы. Там вирусную ДНК копирует ДНК-зависимая ДНК-полимераза. Здесь же сначала с вирусной ДНК считывается (+)РНК (это делает клеточная ДНК-зависимая РНК-полимераза), которая затем служит матрицей для синтеза двух компонентов вириона: белков и ДНК. Синтез ДНК осуществляет вирусный фермент с активностью ревертазы по схеме, которая реализуется у ретровирусов.

Конкретные способы выражения генетической информации внутри упомянутых семи групп вирусов также могут существенно различаться. Например, синтез отдельных белков у некоторых вирусов направляют индивидуальные мРНК, а в других случаях сначала образуется единый высокомолекулярный полипептид-предшественник, который в конечном счете “разрезается” на отдельные “зрелые” белки. Существуют несколько разных схем синтеза ДНК. Варьируют и другие важные процессы. Например, репликация генома одних вирусов происходит в клеточном ядре, в то время как другие всю свою внутриклеточную жизнь проводят в цитоплазме. К сожалению, рассматривать все это поразительное разнообразие в рамках краткой статьи нет никакой возможности. Тем не менее надеюсь, что теперь читателю не покажется чрезмерно парадоксальным утверждение, что разница между двумя вирусами, например гепатита А (вирус с позитивным РНК-геномом) и гепатита В (ретроидный вирус), более фундаментальна, чем, скажем, разница между слоном и микробом.

## ТИПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С КЛЕТКОЙ

Существуют два основных типа взаимодействия вируса и клетки, принципиальное различие между которыми – степень автономии вируса от своего “хозяйина”. Несмотря на то что любой вирус полностью

зависит от энергетического хозяйства клетки, от ее белоксинтезирующего аппарата и других систем, многие вирусы ведут себя в клетке довольно самостоятельно. Самостоятельность проявляется в том, что вирусные нуклеиновые кислоты реплицируются, не подчиняясь клеточному расписанию, а вирусные белки синтезируются хотя и на клеточном “оборудовании”, но по собственному расписанию. Такой путь взаимодействия вируса с клеткой называют продуктивным (разумеется, с точки зрения вируса), и он встречается как у РНК-содержащих, так и ДНК-содержащих вирусов.

Продуктивное размножение вируса может заканчиваться гибелью клетки. Но некоторые вирусы ведут себя более расчетливо. Они не убивают клетку, обеспечивающую им “хлеб и кров”, а находят способ для относительно мирного с ней сосуществования. Развивается хронический инфекционный процесс, при котором и волки (вирусы) сыты и овцы (клетки) целы, хотя и не вполне здоровы.

Но есть вирусы-“соглашатели”, которые более склонны подчиняться клеточному контролю. Их так и называют умеренными. Геном этих вирусов включается в состав клеточной хромосомы, при этом вирусная ДНК ковалентно соединяется с клеточной. Вирусные гены как бы превращаются в клеточные. Похоже на троянского коня: вирусный геном обманом проникает в святая святых клетки. Далее события могут развиваться по-разному. В одних случаях вирусный геном, как опытный подпольщик, почти не проявляет активности. Клетки и их хромосомы делятся, а вместе с хромосомами в каждую дочернюю клетку попадают и затаившиеся вирусные гены. Но при определенных обстоятельствах вирус выходит из подполья, его гены начинают активно работать, из разрушающейся клетки выходит молодое поколение вирусных частиц и начинается поиск новых жертв. В самых общих чертах таково поведение, например, фага лямбда. В других случаях вирусные гены в зараженной клетке постоянно работают, производя новые и новые поколения вирионов, но клетка при этом не погибает. Приведем пример.

Ретровирусы – умеренные РНК-содержащие вирусы. Казалось бы, в такой формулировке есть внутреннее противоречие. Ведь вирусный геном может включаться в клеточную хромосому только в форме ДНК. Но мы уже знаем, что ревертаза превращает РНК этих вирусов в форму ДНК, которая и встраивается в клеточную хромосому. Вирусные гены-иммигранты приобретают все “гражданские права” клеточных генов, и в частности активно транскрибируются клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразой. Образующаяся мРНК обеспечивает синтез вирусных белков, которые затем формируют вирионы, включающие вирусный РНК-геном и ревертазу. Вирусная “молодежь” покидает клетку, не убивая ее. Возникает особая форма хронической инфекции, при которой работающий ви-

русный геном, включенный в состав клеточной хромосомы, передается дочерним клеткам. Другое дело, что такое сосуществование не обходится бесследно для клетки. Свойства ее могут драматически меняться под влиянием хозяйничающих в ней вирусных белков. В некоторых случаях зараженная клетка становится раковой.

## БОЛЕЗНИ И СИМПТОМЫ

Зная о таком разнообразии вирусов, мы уже не должны удивляться разнообразию болезней и симптомов, которые они вызывают. Однако какой-либо корреляции между характером болезни, с одной стороны, и формой или особенностями генетической системы вируса – с другой, не существует. Так, причиной гепатита (воспаления печени) могут быть самые разнообразные вирусы. Например, вирусы гепатита А, гепатита С и гепатита Е принадлежат к трем разным семействам позитивных РНК-вирусов (рис. 2, а), причем вирус гепатита С имеет липопротеидную оболочку, а у двух других вирусов она отсутствует. Вирус гепатита В – ретровирус (рис. 2, ж), а генетическая система вируса гепатита дельта столь необычна, что она вообще не попала в нашу классификацию. Таким образом, вирусы, ничего общего между собой не имеющие, могут вызывать сходные заболевания.

Кроме того, сходные вирусы могут быть причиной самых различных болезней. Например, в списке заболеваний, вызываемых пикорнавирусами (представителями одного из семейств позитивных рибовирусов, вирионы которых похожи друг на друга как близнецы, а генетические системы практически идентичны), – полиомиелит, миокардит, диабет, конъюнктивит, простудные заболевания, ящур, гепатит и другие болезни.

Когда мы думаем о способах борьбы с вирусами как возбудителями болезней, нужно отдавать себе отчет в разнообразии устройства вирусов. Ясно, что к ним необходим индивидуальный подход. Панацеи тут просто не может быть. И поскольку нельзя привязать болезнетворное действие вирусов к таким важнейшим их особенностям, как форма, размеры и даже “стратегия” размножения, приходится углубленно изучать именно те свойства вирусов, которые непосредственно связаны с патогенностью. Но это уже другая тема.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, и форма, и внутреннее содержание, “внешность” и “поведение” вирусов разнообразны и индивидуальны. Можно полагать, что особенности структуры и функции вирусов прямо или косвенно связаны с такими качествами, которые дают ему определенные преимущества. Уже упоминалось о приспособленности формы некоторых вирусов к заражению определенных хозяев. А как

сказываются на “способностях” вирусов особенности их генетических систем?

Сравним между собой вирусы с позитивным и негативным РНК-геномами. Первые устроены много проще и представляют собой по существу мРНК в изящной и надежной упаковке. Чтобы начать полноценный инфекционный процесс, нужна только эта РНК и больше ничего. Соответственно РНК вирусов этой группы обычно инфекционна сама по себе. Заразив клетку, такие вирусы могут незамедлительно начать синтез собственных белков. Все это несомненные достоинства. Но, как у всякой простоты, есть здесь и обратная сторона. В естественных условиях в заражаемую клетку часто попадает только одна-единственная вирусная частица. Ее РНК оказывается в окружении сильно превосходящих сил если не противника, то уж во всяком случае серьезного конкурента в виде клеточных мРНК. Пробраться в такой тесноте к свободной рибосоме и приступить к исполнению своих обязанностей – задача для вирусной РНК отнюдь не из простых, и часть молекул терпит фиаско. Для успешного решения этой задачи вирусу приходится прибегать к разным уловкам, серьезно повышающим конкурентоспособность его РНК.

Вирусы с негативным РНК-геномом устроены сложнее. В вирионе упакована не просто РНК, а РНК вместе с ферментом, способным ее реплицировать. Сама же РНК кажется на первый взгляд какой-то дефектной, недаром ее называют негативной. Но за всей этой кажущейся нецелесообразностью – глу-

бокий смысл. Действительно, внедрение в клетку вирусной РНК вместе с собственной РНК-полимеразой обеспечивает наработку множества молекул (+)РНК (в том числе и мРНК), которые могут конкурировать с клеточными мРНК уже не только умением, но и просто числом. Таким образом, “потратившись” на сложность устройства вириона, можно “сэкономить” на устройстве мРНК. Конечно, это лишь весьма условные и схематические рассуждения. Тем не менее они показывают, что в разных вирусных стратегиях и в разных свойствах вирусов – свои “изюминки”.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агол В.И. Биосинтез вирусных нуклеиновых кислот // Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот / Под ред. А.С. Спирина. М.: Высш. шк., 1990. С. 260–333.
2. Вирусология: В 3 т. / Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. М.: Мир, 1989.

\* \* \*

Вадим Израилевич Агол, доктор биологических наук, профессор кафедры вирусологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, член-корреспондент Российской Академии медицинских наук, зав. лабораторией биохимии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. Автор более 200 научных работ и трех монографий.