

О концепции «вирусы» и их месте в биосфере

В. А. Кордюм

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

В обзоре развиваются представления о вирусах как инструменте переноса генетической информации в биосфере, обеспечивающем единство всего живого в общепланетарном масштабе. Согласно этим представлениям, исторически возникшее и до сих пор доминирующее понятие «вирус» как инфекционное начало, вызывающее патологические явления, не соответствует имеющимся данным и нуждается в радикальном пересмотре.

У вирусологии как области биологии имеется одна очень интересная особенность, определяющая ее развитие с момента открытия явления, с которого вирусология началась, и до сегодняшнего дня. Она связана с историей. Вирусология появилась на пике открытий возбудителей инфекционных болезней, вызываемых микроорганизмами. И по своему логическому началу была обусловлена той же научной идеологией. Первое название обнаруженного нечто — «фильтрующиеся вирусы» — лишь указывало на некую границу размеров. И хотя в переводе с латыни «вирус» — это «яд», с самого начала введения термина имелись в виду инфекционные начала, проходящие через фильтры с порами определенных размеров. И не проходящие, т. е. все остальные, вообще известные на то время. И вся последующая дискуссия шла лишь в области природы фильтрующихся вирусов — клеточной или неклеточной. Что же касается концептуальной основы, согласно которой подразумевалось, что вирусы — это только инфекционные агенты, вызывающие болезни, то она осталась неизменной. Здесь дискуссия велась уже лишь в области частных уточнений — размеров, латентности, персистенции и т. д. И даже революционизирующие всю вирусологию и молекулярную генетику не затронули этой концептуальной основы. В то же время постепенно накапливающийся фактический материал все больше и больше не соответствовал такой концепции.

Первые необычные в этом плане явления были получены на вирусах бактерий. Лизогения, строго говоря, уже не вписывалась в концепцию инфекционности как патологического процесса. И термин «инфекция» в его классическом понимании не соответствовал сути явления. Здесь больше подходил термин «колонизация». Но он даже не обсуждался, так как был несовместим с концепцией. Открытие у микроорганизмов плазмид и эписом и изучение их свойств показало существование нового мира. Мира миграции генов и механизмов такой миграции. Поскольку для бактерий они не несли никаких вредных последствий, с вирусами их никак не связывали. Но одновременно выяснилась другая очень неудобная для вирусологии особенность — переход фагов в плазмидное состояние. Первый такой переход был обнаружен и детально изучен у фага λ (рис. 1).

В тех случаях, когда из полноразмерного генома λ утрачивалось все то, что кодировало характерное для вируса, оставалась небольшая часть, сохранившая лишь несколько генов, обеспечивающих репликацию. И такой фрагмент существовал теперь в клетке уже как классическая плаزمид. Получалось, что такие плазмиды — это явные вирусы, так как прослеживалась вся цепочка событий их перехода и идентичность оставшихся нуклеотидных последовательностей. Но в то же время, какие же это вирусы, если они существуют без каких бы то ни было патологических проявлений (как и другие плазмиды), да еще и без капсид и даже без генов, которые могли бы их кодировать. А это уже означало, что такая плазмиды ни при

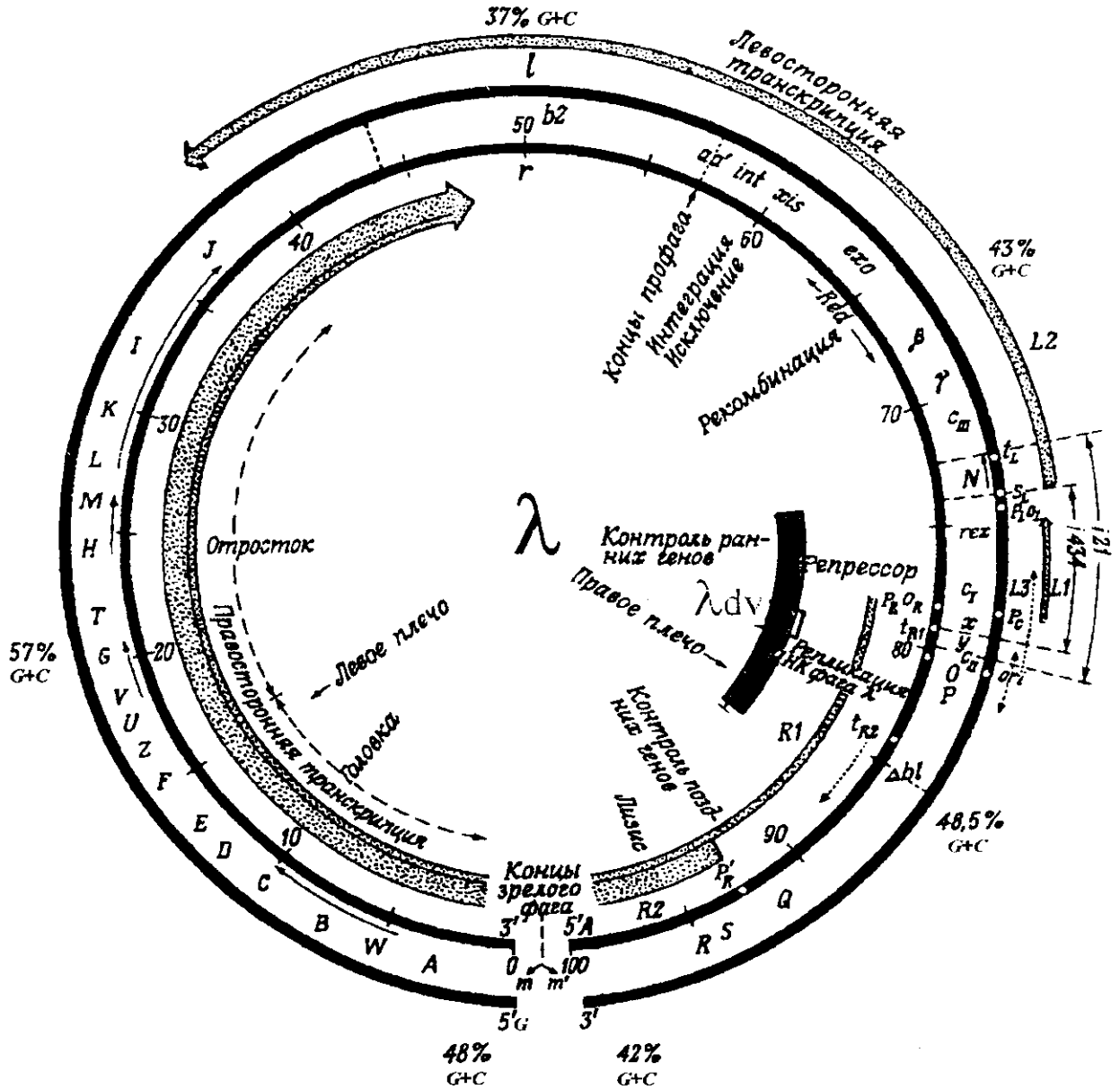


Рис. 1. Карта генома бактериофага λ [1]. Внутри изображения кольцевой хромосомы бактериофага λ указан небольшой сегмент, обозначенный λdv . Его проекция на карту генома λ перекрывает гены, входящие в его состав. Такой небольшой фрагмент, всего с несколькими генами, отвечающими за репликацию, способен существовать в клетках *E. coli* как криптическая плазмида (т. е. плазмида, не проявляющая по отношению к клетке хозяина никаких заметных свойств)

каких условиях не могла ни ревертировать в вирус в его принятом понимании, ни вызвать патологические явления в клетке. Этого должно было с

лихвой хватить для переоценки концепции. Но переоценки не происходило. Материал же «концептуальной несовместимости» продолжал накапли-

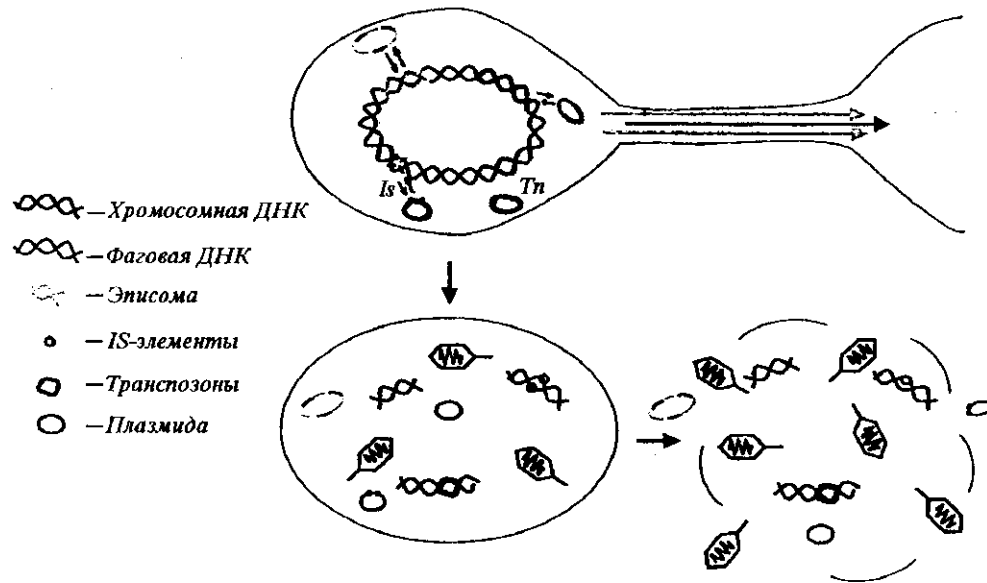


Рис. 2. Информационные потоки у прокариот. Вирусы прокариот — бактериофаги, цианофаги и т. д. являются одновременно упакованными формами переноса генетической информации и «упаковочным производством». Они кодируют синтез всех необходимых белков для упаковки в корпускулы нуклеиновой кислоты. Сами корпускулы обеспечивают сохранность упакованного в них генетического материала и инъекции его в клетку реципиента. С разной вероятностью (от исчезающе малой до близкой к стопроцентной) в корпускулы упаковывается нефаговый генетический материал (в основном, клеточный, с меньшей частотой — плазмидный). Так обеспечиваются информационные потоки на далекие расстояния. Плазмиды и эписомы либо кодируют весь набор белков, отвечающих за конъюгацию бактерий и перенос через конъюгационные контакты плазмидного генетического материала, либо только часть таких белков, что позволяет с высокой эффективностью участвовать в подобном переносе. С разной вероятностью, интегрируя в хромосому, а затем выщепляясь из нее, плазмиды могут захватывать часть клеточного генома или оставлять в хромосоме участок, захваченный ранее. Плазмиды и эписомы осуществляют, в основном, пространственно близкие переносы (через контакты клеток). Но при этом они способны переносить генетический материал между таксонами любой эволюционной удаленности, в том числе от прокариот к эукариотам. IS-элементы и транспозоны обеспечивают перемещение генетического материала только внутри клеток, но зато по всему их пространству: самой хромосоме, от хромосомы к фагам, плазмидам и эписомам, от них к хромосоме. Так обеспечивается распространение, подготовка к переносу и перенос информации

ваться. Открытие IS-элементов и транспозонов завершило общую картину качественно нового мира — мира генных потоков у прокариот, характеризующегося взаимопереходами геномов прокариотических хромосом, плазмид, фагов, горизонтального переноса наследственного материала и взаимосвязи переноса горизонтального и вертикального (рис. 2). И фаги, т. е. классические вирусы бактерий, в этот процесс вписывались полностью. Но далее выявились факты, совсем уже никуда не вписывающиеся в принятую и, казалось бы, прочной, надежной, устоявшейся биологии. Оказалось, что сам процесс конъюгации бактерий и последующий перенос хромосомы (т. е. половой процесс у бактерий) определяют генетические детерминанты,

расположенные на некоторых плазмидах. Те из них, которые, определяя половой процесс, имеют дополнительные механизмы и для интеграции в хромосому, и для существования в автономном состоянии, получили название эписомы. А те, для которых основной формой пребывания в клетке является существование вне хромосомы — плазмиды.

И если бактерия не имела эписомы (в свободном или интегрированном в хромосому состоянии), то и инициации полового процесса у нее не могло быть. Половой процесс — это фундаментальнейшее свойство, обусловленное как вертикально, так и горизонтально переносимыми нехромосомными детерминантами, без которых это свойство в хромо-

сомах как их постоянная компонента было бы утрачено. При этом и эписомы, и плазмиды способны включать в себя генетический материал хромосомы одних бактерий и переносить его другим. IS-элементы оказались вообще уникальными образованиями, которые не имеют других функций, кроме собственного переноса. Зато если два IS-элемента располагаются на хромосоме относительно недалеко, т. е. разделены 1—3 генами, то они могут функционировать как тандем, перенося вместе с собой то, что находится между ними. Переносить куда угодно — из хромосомы в бактериофаг, из бактериофага в плазмиды и т. д. [2].

Но наиболее необычные процессы оказались связанными даже не с плазмидами, а с вирусами бактерий — бактериофагами. Уже давно было известно, что так называемые умеренные фаги способны к лизогенизации, т. е. к интегрированию в бактериальную хромосому. При выщеплении из нее они могут прихватывать часть хозяйского генетического материала и переносить его в другие клетки. Однако в дальнейшем выяснилось, что перенос клеточной ДНК фагами — явление не только достаточно распространенное, но и весьма необычное с точки зрения концепции о вирусах. Классическим примером такой необычности является фаг P1. Уже достаточно давно было известно, что этот вирус бактерий способен переносить из одной клетки в другую различные признаки, т. е. различные гены бактериальной хромосомы. Согласно принятым представлениям, это было названо генерализованной трансдукцией. Объясняли ее так. ДНК фага P1 может интегрировать в любые участки бактериальной хромосомы и при последующем выщеплении захватывать соседние гены и переносить их в составе своей ДНК в другие клетки. Однако в дальнейшем выяснилось, что это не так. Попав в клетку, фаг P1 развивается по классическому литическому циклу. Хозяйская хромосома при этом деградирует. А вот далее начинается нечто необычное. Фрагменты бактериальной хромосомы подходящих размеров упаковываются в фаговые корпускулы и строго по каноническим законам вирусного переноса (адсорбция на рецепторах, инъекция внутрь клетки содержащейся в корпускуле ДНК) привносятся в другие клетки, вызывая затем их трансформацию. При этом в какой-то мере в клетке с образующимися корпускулами, содержащими фрагменты хозяйской ДНК, реплицировался и упаковывался и вирусный геном, благодаря чему происходила его мультипликация. Но значительная часть корпускул выполняла совсем иные функции — упаковочного материала для клеточных генов без примеси вирусных. И

естественный отбор все это у фага P1 заботливо сохранил. А сам фаг P1 — лишь один из теперь уже известных и многочисленных примеров такого механизма [3].

Но даже в этом случае не была дана оценка самому интересному — так какова же роль в данном явлении инфекции как патологического процесса и к чему она приводит. Ведь деградация генома, индуцируемая P1, — это не более чем организованная до совершенства и предельной масштабности трансформация!

Генная инженерия (как научное направление искусственного создания, изучения и преобразования геномов) и техника рекомбинантных молекул (как инструмент такого преобразования), постепенно развиваясь и совершенствуясь, совместили искусственные и естественные процессы генетических превращений. Взаимопереход фагов и плазмид завершился созданием фазмид — детерминант, одинаково хорошо функционирующих как в виде плазмид, так и в виде фагов. Теперь уже в полноразмерной форме. А способ существования — в виде вызывающего литический процесс фага или в виде спокойной и абсолютно безопасной для клетки плазмиды — зависел только от генотипа клетки. Опыты по рестриктно-лигазному преобразованию геномов показали реализацию этого казалось бы абсолютно искусственного процесса получения рекомбинантных молекул не только *in vitro*, но и *in vivo* и т. д. Стало очевидным, что в довершение ко всему уже известному, принятому как «естественное», все, осуществляемое искусственно (в лабораториях), происходит также и в природе, т. е. естественно, только со своей направленностью и вероятностью. Аналогичная ситуация произошла и относительно вирусов эукариот во всем «эукариотическом диапазоне» — от дрожжей до человека: ретровирусы, псевдовироионы, персистенция, плазмидные состояния вирусной нуклеиновой кислоты, дефектные вирусы и т. д. Нашлись даже аналоги фагу P1. Ими являются вирусы, массово образующие капсиды без собственной нуклеиновой кислоты с упаковкой в такие капсиды клеточной ДНК, например, вирус Сендай. У эукариот, особенно их высших представителей, информационные потоки оказались даже более разнообразными, чем у прокариот, за счет ретровирусов и их производных. Геном ретровирусов кодирует ревертазу — фермент, синтезирующий ДНК на матрице РНК. Этот фермент входит в состав ретровирусных корпускул, благодаря чему на РНК вируса не только образуется ДНКовая копия, но и эффективно интегрирует в геном клетки. С разной вероятностью для разных ретровирусов в капсиды последних упаковывается

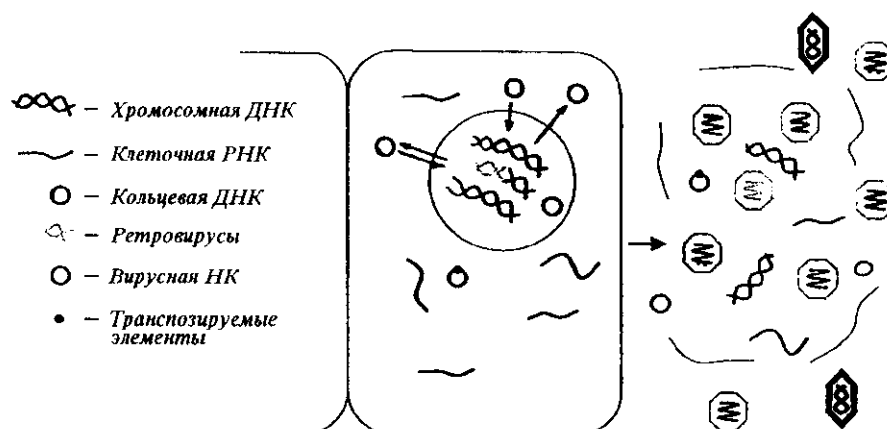


Рис. 3. Информационные потоки у эукариот. У эукариот эти потоки разнообразнее и интенсивнее, чем у прокариот. Кроме вирусов (обеспечивающих упаковку и перенос хромосомной ДНК), плазмид и их аналогов, транспозонов и *IS*-элементов, у них постоянно и в большом количестве образуются из хромосом кольцевые ДНК разных размеров. Но качественно новой системой переноса у эукариот является система переноса РНК, последующего перевода РНК в ДНК и ее интеграции в геном. Эту систему обеспечивают разнообразные элементы, лучше всего известны в виде их представителей, называемых ретровирусами

и невирусная РНК. В результате в информационные потоки у эукариот вовлекается, кроме ДНК, еще и РНК. Все это схематически изображено на рис. 3. И Жданов [4] сделал логический шаг — в своей систематике вирусы и плазмиды он объединил в общий таксон (таблица).

Кроме того, оказалось, что существует странный мир вирусов, как бы морфологически безупречных, но без патологических проявлений. Так, у грибов при электронной микроскопии массово выявляются образования, которые иначе чем вирусными корпускулами и назвать нельзя. А ни одной болезни грибов (никаких!) в природе обнаружить так и не удалось [5]. И только когда начали массово и повсеместно разводить шампиньоны, у них появилось нечто, что можно отнести к концепции вирусов, т. е. инфекционного начала с патологическими проявлениями. Да и то вся патология заключается лишь в деформации шляпки гриба. На большее вирусы у грибов (в плане патологии) даже в искусственных условиях оказались неспособными. Оставался последний шаг. Но сделан он не был.

Генная терапия практически осуществила этот последний шаг при создании для своих нужд векторных молекул. Вначале векторами являлись вирусы, в геном которых в пределах их емкости (обычно, это 10 %) встраивали чужие гены. Собственно на этом этапе просто моделировался естест-

венный процесс, широкая распространенность которого в природе в виде трансдукции была уже известна ранее. Но современное поколение векторов создается уже на качественно иной основе. Векторы для генной терапии — это фрагменты вирусного генома, обеспечивающие упаковку. А между ними можно размещать (и размещают) все, что угодно, — от бактериального гена до вообще не существующей в природе кодирующей последовательности (например, какого-нибудь искусственно-го рибозима). Все остальное, т. е. саму мультипликацию такой конструкции и упаковку в вирусные корпускулы, делает клетка и другой (тоже в ней находящийся!) вирус. В качестве примера можно привести векторную систему на основе аденоассоциированного вируса (рис. 4). Очень интересной оказалась возможность переноса на векторах молекул РНК. РНКовыми, в частности, являются ретровирусы. Но как вирусы, т. е. в виде корпускул, они не более чем транспортная форма, не проявляющая в таком состоянии вообще никакой активности. В клетке же они переходят в ДНКовую форму, интегрируются в геном и оттуда производят РНК (как и положено генам хромосомы). В лаборатории это позволяет работать с ретровирусными векторами по ДНКовой технологии, что удобно и хорошо разработано.

Поэтому путем манипуляций с ДНК построены

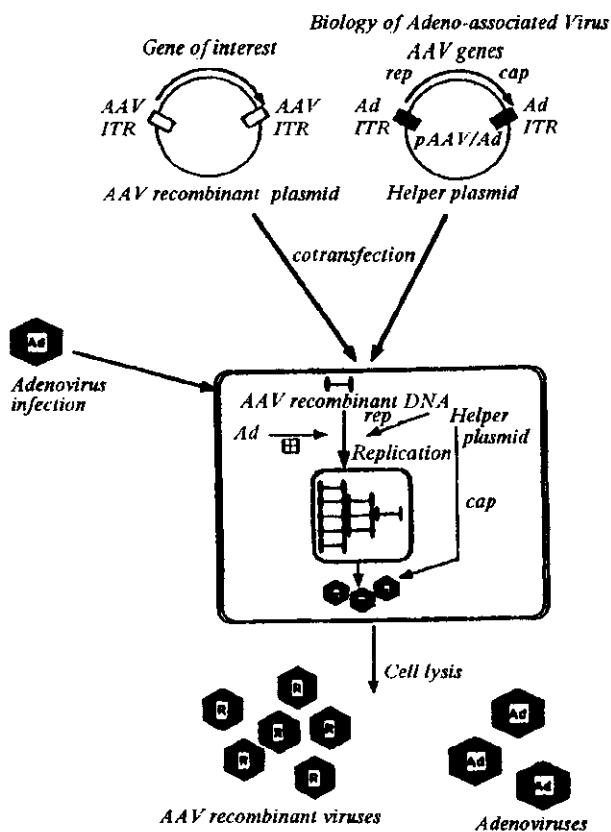


Рис. 4. Продукция рекомбинантного вектора на основе аденоассоциированного вируса (AAV). Сток AAV рекомбинантных векторов, несущих интересующий ген, образуется за счет котрансфекции двух плазмид и Ad-инфекции. Плазмида-помощник (pAAV/Ad) экспрессирует *cap*- и *rep*-гены, необходимые для вырезания, репликации и упаковки AAV рекомбинантной ДНК, которую несет другая плазмида. Не имеющая инвертированных терминальных повторов AAV ДНК, которую несет плазмида-помощник, не может вырезаться и упаковываться в форме вируса [6]

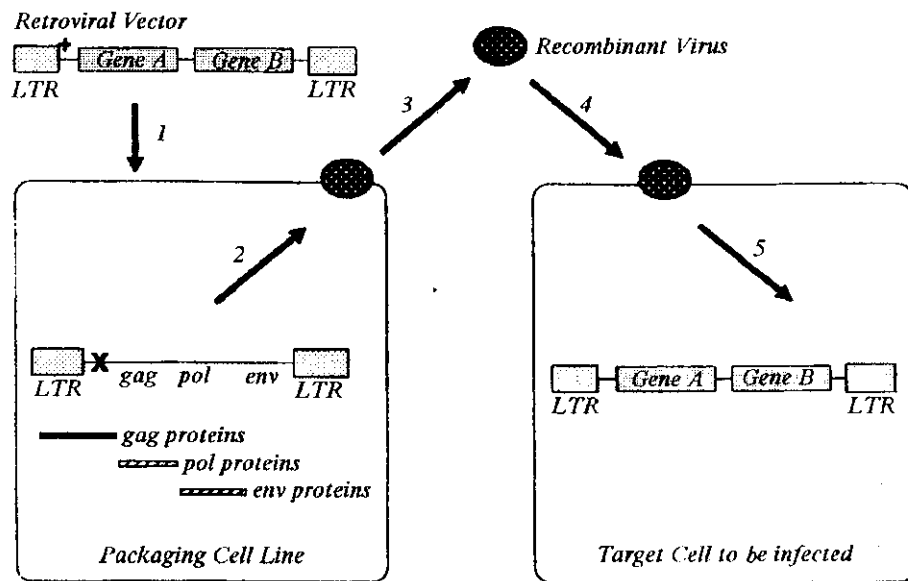
и векторы на основе ретровирусов (рис. 5). Но поскольку ряд обязательных для них стадий проходит через РНК и в вирусную корпускулу упаковывается тоже РНК (а не ДНК), перенос РНКовой информации по тому же принципу, что и векторное конструирование, в природе не только может осуществляться, но и вообще, скорее всего, доминирует. Здесь существенно то, что векторы — это фрагменты вирусов. Мультипликацию же и упаковку их вместе с материалом любого происхождения, загруженным самым что ни есть естественным

способом, например рекомбинационным (а для ретро-остатков, еще и репликацией с переменной матрицы), осуществляет сама клетка с находящимися в ней природными вирусами.

Не являются ли все эти примеры чем-то исключительным? Посмотрим, что же имеет место в действительности. И для иллюстрации возьмем

Фрагмент системы классификации вирусов по Жданову [4]

1.2	С оболочками
1.2.1	Без синтеза ДНК
1.2.1.1	Геном позитивный <i>Togaviridae, Flaviviridae, Coronaviridae, TSWV</i>
1.2.1.2	Геном негативный
1.2.1.2.1	Геном непрерывный <i>Paramyxoviridae, Rhabdoviridae</i>
1.2.1.2.2	Геном фрагментарный <i>Orihomymyxoviridae, Bremyaviridae, Arenaviridae</i>
1.2.2	Синтез ДНК <i>Retroviridae</i>
2	РНК двунигетая
2.1	Без оболочек
2.1.1	РНК непрерывная <i>Totiviridae</i>
2.1.2	РНК бисегментная <i>Partitiviridae, Birnaviridae</i>
2.1.3	РНК трисегментная Трисегментные микровирусы
2.1.4	РНК мультисегментная <i>Reoviridae</i>
2.2	С оболочками <i>Cystoviridae</i>
Г	Плазмиды
Д	ДНК-содержащие вирусы
1	ДНК однонигетая
1.1	Без оболочек
1.1.1	Изометрические <i>Mycroviridae Parvoviridae</i>
1.1.2	Пулевидные Фаги микоплазм
1.2	С оболочками <i>Plasmaviridae</i>
2	ДНК двунигетая
2.1	Без оболочек
2.1.1	Монопартитные <i>Papovaviridae, Adenoviridae, Iridoviridae, Myoviridae, Styloviridae, Podoviridae, Tectoviridae</i>



данные о наследственном аппарате человека. Геном человека включает 2—3 % кодирующих и регуляторных последовательностей, образующих человека, 20 % ретровирусов и их остатков и более 75 % всего прочего. Данные по составу генома человека ($\approx 3,5 \cdot 10^9$ п. н. на гаплоидный набор приняты за 100 %) приведены ниже:

Кодирующие (экзоны), служебные и регуляторные последовательности	$\approx 3 \%$
Alu-повторы	$\approx 7 \%$
Ретровирусные и родственные последовательности	$\approx 20 \%$
Прочие последовательности	$\approx 70 \%$

Так, если каждый из нас, не говоря уже о братьях меньших, по составу своей наследственной информации на 2—3 % человек, на 20 % — ретровирус, да еще более чем на 75 % — что-то еще, то что же такое вирусы?

Сделаем же последний шаг концептуально. Попробуем с уровня наших сегодняшних знаний оценить в реальном масштабе то, что произошло почти сто лет тому назад и продолжает довлеть над тем, что имеется и поныне. Как известно, все начинается с частного случая. Затем выясняется, что он не такой уж частный, а постоянно распространяется на все более и более широкий круг явлений, событий и сущностей. И так до тех пор, пока все не станет на круги своя, т. е. пока не

станет понятным в полном объеме то, что начиналось в нашем познании с частного случая. В вирусологии этого не случилось. Хотя все предпосылки для того, чтобы случилось, имелись уже в момент открытия «вирусов». Вирусология появилась на гребне взлета эпидемиологии микробиальной. Но уже в то время микробиальная эпидемиология была лишь частью (хотя и наиболее яркой) микробиологии как науки — нового, широкого, очень бурно развивающегося направления биологии. Кроме патогенных микроорганизмов, были известны микроорганизмы промышленные, почвенные, водные, нормальная микрофлора человека, животных и растений и т. д. Несколько позднее [8], с появлением прямых методов исследований, стало ясно, что те микроорганизмы, которые можно культивировать, составляют не более чем десятые доли процента всего того, что существует в природе. И если подсчитать общее количество всех патогенных микроорганизмов, вызывающих заболевания у всех живых существ, то окажется, что они представляют всего-то какую-нибудь тысячную, а может быть и миллионную долю процента от всего мира микробов. И роль в природе патогенных микроорганизмов тоже не более чем миллионная по отношению ко всему тому, что осуществляет мир микробов. В природе роль патогенных микроорганизмов, т. е. их место в биосфере — это один из механизмов регуляции численности популяций. И все! Общая же роль основной массы микроорганизмов, т. е. их место в биосфере — это обеспечение центральных звеньев круговорота веществ в природе, без которых биосфера в ее развитом виде вообще не могла бы существовать. Только одни микроорганизмы могли бы составить биосферу. И в эволюции биосферы вначале так и было. А вот без микроорганизмов с того момента эволюции, когда появились более высокоорганизованные существа, биосфера не могла существовать.

Это было известно уже при открытии вирусов. В то время в вирусологии существовала альтернатива выбора. Выбора концепции, которая предопределяла дальнейший путь развития.

Обнаружив новые фильтрующиеся инфекционные агенты, можно было не замыкаться только на инфекционности, а обобщить это открытие в концепцию универсальную. Наподобие того, что уже было известно для микробов в микробиологии. Понять, что открытие — это только начало. Связать частный случай с также лишь первым, но уже более широким и все же не более чем частным направлением — кругом «фильтрующихся инфекций» и далее искать иные проявления нового, но уже вне инфекционных процессов. Но можно было,

обнаружив фильтрующиеся формы инфекционного в классическом понимании агента, продлить все только в этом частном направлении, не выходя за его рамки, замкнутом в самом себе концептуально круге инфекционных начал, вписав все в одну, хотя и очень важную для человека, но малозначимую для биосферы, частную область — эпидемиологию.

Второе направление было воспринято как ожидаемое, понятное, очевидное, естественное, искомым, безальтернативное. И такая концепция почти на сто лет определила путь развития обнаруженного явления.

Что же очевидно сегодня? То, что продолжают считать вирусами; то, что входит в соответствующие определители; то, что развивается как вирусология — лишь ничтожная часть того, что имеется в природе. Имеется в виде биосферно-, внутритаксонно-, внутривидово-, внутривидово-, внутривидово- и внутривидово-трансмиссивных особей, необычных, по нашим понятиям, агентов. Так же, как патогенные микроорганизмы — лишь ничтожная часть микроорганизмов вообще, так и вирусы как инфекционные агенты, вызывающие патологические процессы — малая часть неких общих начал. Этими общими началами являются информационные трансмиссивные агенты неклеточной организации. А с вирусами классическими непатогенные информационные трансмиссивные агенты объединены множественными взаимопереходами. Соответственно и роль, т. е. место в биосфере у них у всех тоже несоизмеримо шире, чем только эпидемиологическая, инфекционная, болезнетворная. В чем же она состоит?

Для ответа на этот вопрос более внимательно посмотрим на некую особенность биосферы, которую принято называть «общностью всего живого». К этому термину настолько привыкли, что давно уже перестали его анализировать. Общность живого произносят скороговоркой, а все внимание уделяют разнообразию живой природы, для подчеркивания которого даже придумали новый термин: «биоразнообразие». И действительно, биологическое разнообразие на Земле фантастическое по размерам, форме, строению, функциям, условиям обитания, уровню организации, жизненному циклу, времени жизни и т. д. Так в чем же тогда общность и почему вообще сохраняется у живого какая бы то ни было общность, не рассыпаясь на такое же многообразие каких-то частных общностей, соответствующих таксонам какого-либо ранга? Анализ этого вопроса приводит к удивительным результатам. Общим для всего живого, где бы и каким бы оно ни было, является молекулярная

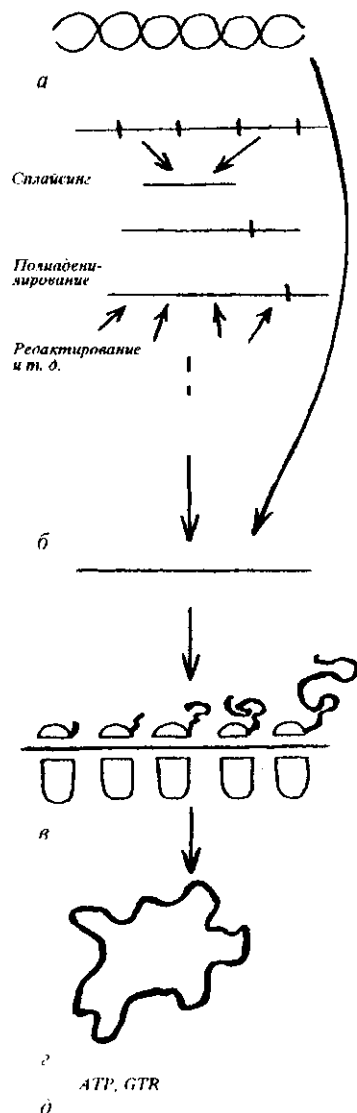


Рис. 6. Молекулярная универсальность живого: *a* — конвертируемая и универсальная составляющая (ДНК — базовый носитель информации, мультиплицирующийся полуконсервативным способом); *б* — промежуточная составляющая (возможные неконвертируемые и неуниверсальные промежуточные стадии превращений предшественника иРНК — сплайсинг, процессинг, редактирование, полиаденирование и т. д.) в зрелую иРНК; *в* — конвертируемая и универсальная составляющая (сразу синтезированная готовая или прошедшая уже все промежуточные стадии и также уже готовая ко взаимодействию с рибосомами иРНК. В таком виде она благодаря реверссинтезу является также универсальной и конвертируемой формой горизонтального переноса информации. А также той универсальной составляющей, на которой осуществляется конвертация внутри клетки — матричный синтез белка на рибосомах); *г* — конечная стадия конвертации и принципиально универсальная составляющая (белок как основной исполнитель всех функций живого); *д* — конвертируемые и универсальные энергетические составляющие (макроэррги, под квантированную энергию которых подстроены все основные энергетические процессы живого)

конвертируемость. Все живое — от микроорганизма до слона имеет клеточное (и только клеточное!) строение. Любая клетка состоит из трех универсальных компонентов: 1) липидно-белковой мембраны, изолирующей и одновременно контролируемо соединяющей клетку с ее окружением; 2) белоксинтезирующего аппарата и 3) аппарата наследственности. Принцип и последовательность функционирования аппарата наследственности, белоксинтезирующего аппарата и их взаимодействия структурно и функционально сходны и конвертируемы. Общий путь процессов здесь принципиально одинаков у любой клетки любого организма (рис. 6). Наследственный аппарат всех клеток (без единого исключения) ДНКовый. А код — универсальный для всего живого (имеющиеся единичные исключения лишь оттеняют уровень универсальности). Белоксинтезирующий аппарат всегда рибосомный, работающий на основе матричного синтеза. И организован так, что пригоден для считывания любой поступающей на него матрицы — иРНК, которая обязательно и без исключения имеется у всех клеток. Количество (и номенклатура) аминокислот при таком матричном синтезе у всего живого идентичны. Все идентичные ферменты всех организмов (независимо от размера и состава белковой молекулы) способны обрабатывать все идентичные субстраты всего живого. При разнообразии структур активные центры всех ферментов, перерабатывающие одни и те же субстраты, функционально идентичны.

Основной конвертируемой энергетической единицей всего живого является АТФ, а при рибосомном синтезе еще и GTP. Благодаря этому все белки с одинаковой функциональной активностью удивительным образом объединены. Объединены дважды — по активному центру и энергетике макроэррга (рис. 7).

Благодаря всем этим особенностям на всех уровнях воспроизведения и обработки информации имеется полная конвертируемость для всего живого, для всей биосферы. Это приводит к фундаментальным последствиям — в результате такой общности любая информационная и функционально активная макромолекула (например ферменты) из любой клетки может работать в любой другой клетке любого организма. А все достаточно многочисленные неконвертируемые, т. е. частные, молекулярные различия — процессинг, сплайсинг, редактирование и т. д., обязательно имеют общую конвертируемую стадию — иРНК. Стадию, на которой передающая информация макромолекула конвертирована для всего живого. А реверссинтез переводит РНК в конвертируемую, теперь уже

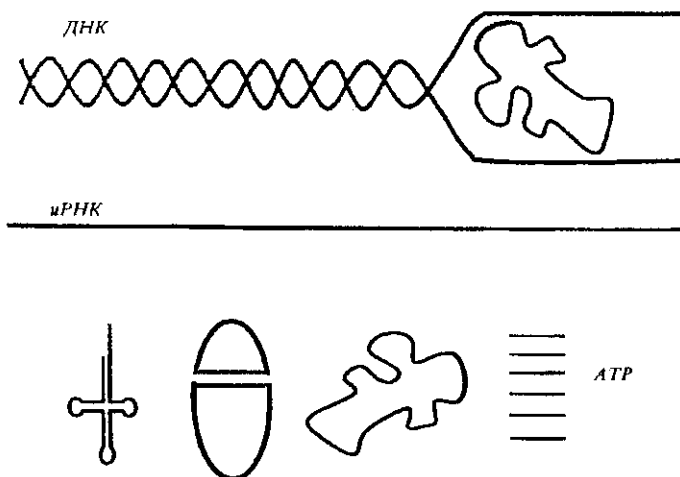


Рис. 7. Молекулярная конвертируемость живого. Наследственный аппарат всего живого (всех клеток от микоплазмы до человека) имеет единый материальный носитель информации — ДНК. Код этой информации — четырехбуквенный, а сами буквы — идентичны. Конечной формой переносчика информации (тоже у всех клеток) является информационная РНК. Синтез белка у всего живого только матричный и только на функционально (и в общей форме на структурно) идентичных молекулярных машинах — рибосомах. А переносчиками информации с иРНК на строящийся белок у всех и всегда являются транспортные РНК. Для всего живого при обилии существующих аминокислот те из них, которые непосредственно участвуют в синтезе белка на рибосомах, количественно ограничены и идентичны. Единым энергетическим элементом — макроэргом, под энергетический уровень которого подстроены все основные клеточные процессы всего живого, является АТФ, а для матричного синтеза на рибосомах — еще и GTP (и тоже у всего живого). Белки, являющиеся «производственными инструментами» всего живого, осуществляя каталитические процессы, организуя сложные молекулярные машины, выполняя структурные функции и т. д., при всем их бесконечном структурном разнообразии, имеют строго унифицированные «рабочие зоны» — активные центры. Благодаря этому фермент из любого организма будет узнавать один и тот же субстрат, для превращения которого он предназначен. И не имеет значения — это расщепление дисахарида лактозы или какой-то конкретный элемент синтеза ДНК

изначально как первооснову, матрицу, т. е. конвертируемую независимо от любых промежуточных частных по всему циклу — ДНК. Такое конвертируемое единство неизбежно поддерживается все время эволюции — фантастические в своей бесконечности 1,5 млрд лет! И почему-то не рассыпается на многообразие! Биоразнообразие за время эволюции составило десятки миллионов видов с общим числом индивидуумов, выходящих за рамки любого восприятия. Времени хватило, чтобы создать все мыслимое (т. е. то, что существует) и неммыслимое (т. е. то, что в силу своей неммыслимости и кое-чего еще вымерло и составило обширную «геологическую летопись») во всем диапазоне — от появляющихся неоднородностей в первичном бульоне до венца творения. А молекулярная общность при этом сохранилась. И никакое биоразнообразие, умноженное на практическую полуторамиллиардолетнюю бесконечность эволюции и еще раз умноженное на выходящую за пределы восприятия численность живых индивидуумов, ее даже не затронуло. С чего бы это и где же механизм ее поддержания?

Механизмом поддержания конвертируемого единства всего живого биосферы являются два фактора. Первый — это абсолютно бескомпромиссная конкурентная борьба за любое место (и любой ценой) в любой экологической нише, т. е. борьба за существование. Второй — внутробиосферная информационная трансмиссия. Благодаря информационной трансмиссии любые новшества живого становятся потенциальным достоянием всей биосферы. А вот реализуются они только при необходимости, так как и реализуемые, и нереализуемые излишества тут же убирает отбор. Зато все формы, которые в силу любых событий изолируются от конвертируемого единства (пытаясь создать начала своего, иного, однообразия для последующего перехода когда-нибудь к своему отдельному многообразию), все то, что отсутствует у них, но в любой момент может потребоваться как новое и для конкурентной борьбы и просто для выживания, должны сразу же, с момента изоляции, создавать теперь уже сами. Для того чтобы представить себе, что за этим стоит, следует более детально проанализировать то, что представляют собой мутации.

Следствием их могут быть два противоположных явления:

Результат — утрата признака (например, устойчивости к антибиотику)

Частота — 10^{-5} — 10^{-7} на генерацию

Для утраты признака достаточно изменения одного нуклеотида во многих позициях гена, который уже имеется

Результат — появление ранее отсутствовавшего признака (например, устойчивость к антибиоту)

Необходимо несколько определенных замен в определенных позициях гена, который до этого должен еще дублироваться для сохранения прежней функции, ради которой он существовал

Частота строго определенной замены в строго определенной позиции гена $\approx 10^{-11}$. В случае только пяти необходимых замен для появления новой функции вероятность составляет 10^{-55} . Альтернатива — накопление популяции с каждой последующей мутацией и пока без селективных преимуществ до 10^{11} продуктивных клеток и так — пять подобных циклов

Обычно, когда пишут или говорят о мутациях, имеют в виду инактивацию, исчезновение признака. Для того чтобы такое произошло, аминокислотные замены в белке, обеспечивающие данный признак, могут происходить в разных участках молекулы. А для создания новой функции изменения должны быть в строго определенных местах. Разница в вероятности возникновения таких мутаций — «разрушающих» и «созидательных» — составляет много порядков.

Конкуренция внутри экологической ниши идет в этом случае не между ушедшими и не ушедшими от конвертации организмами, а между всей мощью биосферы, через сохранившие конвертируемое единство таксоны этой ниши, с одной стороны, и индивидуумами, утратившими конвертацию и вынужденными вследствие этого все новое теперь создавать самим, с другой. Результирующие ин-

формационного переноса и его отсутствия следующие:

Вероятность переноса в популяции информационного начала неклеточной организации с одним новым геном может колебаться в широких пределах, достигая при эпидемии единиц и даже десятков процентов. А попав в организм, одна молекула может колонизировать неограниченное количество клеток. И при жесткой потребности в признаке (или его явном преимуществе) отбор сразу подхватывает изменения, начиная с соматических клеток и внутриорганизменной колонизации. Для одноклеточных — и того шире.

При такой конкуренции любое биоразнообразие просто не может не быть неконвертируемым. Любое возникающее неконвертируемое тут же сметается, съедается, вытравливается, растапливается, затеняется, сгнивает и т. д. от конкурентных форм, имеющих конвертацию, и кроме того, замерзает, засыхает, вымокает и т. д. от резких и тем более катастрофических событий в природе. Вся биосфера насыщена трансмиссивной информацией. Она — основа единства живого и второй фактор эволюции. Она — информационно-трансмиссивная составляющая клетки. В силу традиции и методических особенностей изучения все ее разнообразие, обилие и значение пока сведено к ничтожной части — инфекционным началам. Сегодня достаточно объективно посмотреть на то, что уже известно (даже при отсутствии целенаправленного поиска) в области неклеточной организации информационных трансмиссивных агентов, их связи с геномами организмов и тем, что все еще понимается под вирусами, и становится очевидным появление фактически новой области биологии, пока еще не оформившейся официально. Области, в которую инфекционные «вирусы» входят в первую очередь не как вызывающие патологию возбудители болезней, а как факторы взрывного переноса генетического материала. Ибо вирусная эпидемия мобилизует перенос информации взрывообразно дважды. Первый раз — взрывая клетку и выплескивая за ее разрушенными

пределы всю содержащуюся в ней информацию как в упакованном, пригодном для дальнего переноса виде, так и неупакованном (или частично, несовершенно, упакованном) виде, приемлемом для ближнего и среднего по расстоянию переноса. Второй раз — экологически. Ибо эпидемия «мгновенно», за считанные дни охватывает сразу всю популяцию (или даже многие популяции), обеспечивая взрывной перенос массы информации сразу по всей популяции, а заодно и всему живому, эту популяцию окружающему. А проявляемая при этом у живого патология — лишь необходимый инструмент такого информационного взрыва. Без разрушения генома его нельзя упаковать; без разрушения клетки нельзя массивно выплеснуть содержащуюся в ней всю (!) информацию. И для биосферы — это главный результат. А то, что при этом гибнут отдельные особи (даже массово!) для биосферы вообще не имеет никакого значения — оставшиеся размножаются до нужного количества. Ведь в любом случае численность популяций подвержена колебаниям. Более того, такие колебания абсолютно необходимы для существования вида. Они требуются для поддержания численности вида и соответствия численности условиям обитания, будучи для вида благом, а не злом. Поэтому уже как дополнительную (второстепенную по отношению к основной) вирусы в традиционном понимании выполняют еще и частную функцию, являясь одним из механизмов поддержания оптимальной для существования численности популяций всего живого, в том числе и микроорганизмов. Но даже в этом варианте гибель организмов от классических вирусных инфекций происходит несоизмеримо реже, чем некий процесс, именуемый в нашей терминологии «болезнью» разной степени тяжести с последующим выздоровлением. Это обеспечивает взрывной процесс переноса информации вообще без гибели организма, делая такой перенос фактически постоянным и повсеместным.

И то, что мы воспринимаем как вирусиндуцированную болезнь — не более чем наше восприятие побочного последствия главного события. Одного из незначительных и отнюдь не главных проявлений основного и всеобщего, жизненно важного для биосферы в целом и любого вида в частности (для самой возможности его существования) процесса. Наше восприятие этого процесса происходит с позиций разумного осознания ценности для *Homo sapiens* его отдельных индивидуумов. Человек вос-

принимает и оценивает все это со своих позиций, а биосфера — со своих. И дело вирусологов — расширить свое видение явления на все это направление или продолжить традицию — считая вирусологию частной областью чего-угодно, но ограниченного только болезнетворными процессами.

В. А. Кордюм

Про концепцію «віруси» та їхнє місце в біосфері

Резюме

В огляді розвиваються уявлення стосовно вірусів як інструменту переносу генетичної інформації в біосфері, який забезпечує єдність всього живого в загальнопланетарному масштабі. Згідно з цими уявленнями, поняття «вірус» як інфекційне начало, яке виникло історично і домінує до цього часу, призводячи до патологій, не відповідає існуючим даним і потребує радикального перегляду.

V. A. Kordyum

About a conception of viruses and their place in the biosphere

Summary

The ideas about viruses as tools for transduction of the genetic information in the biosphere that provide unity of all living beings in global scale have been developed in this article. According to these ideas, the previous and modern meaning of notion «virus», as an infectious basis that evokes pathologic events, does not correspond to new facts and should be radically reconsidered.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Миллер Дж. Эксперименты в молекулярной генетике. — М.: Мир, 1976. — 436 с.
2. Lewin B. Genes VII. — Oxford, 2000. — P. 990.
3. Margolin P. Generalized transduction // Cell. and Mol. Biol. — 1987. — 2. — P. 1154—1168.
4. Жданов В. М. Эволюция вирусов. — М.: Изд-во АМН СССР, 1990.
5. Wickner R. B. Yeast virology // FA SEV J. — 1989. — 3, N 11. — P. 2257—2265.
6. Berns K., Girard C. Biology of adeno-associated virus. Current topics in microbiology and immunology // Adeno-Associated Virus (AAV) Vectors in Gene Therapy / Eds K. Berns, C. Girard. — New York, 1998. — P. 1—24.
7. Salmons B., Gunzburg W. Targeting of retroviral vectors for gene therapy // Human Gene Therapy. — 1993. — 4. — P. 129—141.
8. Torsvik V., Daase F., Sandaa R., Qveas Z. Novel techniques for analysing microbial diversity in natural and perturbed environments // J. Biotechnol. — 1988. — 64, N 1. — P. 53—62.
9. Мейнелл. Бактериальные плазмиды. — М.: Мир, 1976. — 237 с.
10. Гершензон С. М. Основы современной генетики. — Киев: Наук. думка, 1979. — 508 с.

УДК 577.1

Поступила в редакцию 16.11.98