

The background of the book cover is a vibrant, circular collage of microscopic images. It features various types of viruses, including spherical ones with spikes and others with more complex, multi-lobed structures. Interspersed among the viruses are green, rod-shaped bacteria. The overall color palette is dominated by bright green, magenta, and white, creating a high-contrast, scientific aesthetic.

МАЙКЛ КОРДИНГЛИ

ВИРУСЫ

ДРАЙВЕРЫ
ЭВОЛЮЦИИ

ДРУЗЬЯ ИЛИ ВРАГИ?



НАУЧНАЯ СЕНСАЦИЯ

Научная сенсация

Майкл Кордингли

**Вирусы. Драйверы
эволюции. Друзья или враги?**

«Издательство АСТ»

2017

УДК 578
ББК 28.3

Кордингли М.

Вирусы. Драйверы эволюции. Друзья или враги? /
М. Кордингли — «Издательство АСТ», 2017 — (Научная
сенсация)

ISBN 978-5-17-107568-2

Вирусы являются наиболее распространенными биологическими объектами на Земле. Технически они не являются живыми, но, как инфекционные средства генетической информации, они обладают замечательной способностью вторгаться, размножаться и развиваться в живых клетках. Синтезируя большой объем недавних исследований, Майкл Кордингли выходит за рамки нашего знакомства с вирусными инфекциями, чтобы показать, как вирусы стимулируют эволюционные изменения в организме их хозяев, формируют глобальные экосистемы и влияют на каждую область жизни. Кордингли объясняет, каким образом вирусы ответственны за создание многих опасных бактериальных, устойчивых к лекарствам заболеваний. Но все не так безнадежно. Автор показывает, что мы можем адаптироваться, ограничив последствия вирусных инфекций.

УДК 578

ББК 28.3

ISBN 978-5-17-107568-2

© Кордингли М., 2017
© Издательство АСТ, 2017

Содержание

Введение	5
Глава 1	7
Виросфера и ее метагеном	9
Сложность и «темная материя»	12
Эгоистичная информация и смысл понятия «вирусный»	15
Возникновение эгоистического репликатора	19
Империя вирусов	20
Глава 2	21
Образ жизни и жизненные циклы	22
Лизогения: тренировка терпения	26
Убить победителя	28
Генные брокеры	30
Конец ознакомительного фрагмента.	32

Майкл Кордингги

Вирусы. Драйверы эволюции. Друзья или враги?

Введение

Сразу после открытия вирусов в конце девятнадцатого столетия наука и общество сосредоточились на связи вирусов и болезней. Эта тенденция сохраняется до сих пор, что мы видим по содержанию статей в прессе и научно-популярных книг, в которых вирусы практически всегда рассматриваются как болезнетворные агенты. Надо сказать, что это совершенно адекватный подход, потому что с вирусными заболеваниями мы ежедневно сталкиваемся в обыденной жизни, и содержание новостей служит отражением этого мощного воздействия царства вирусов на наш личный опыт. Тем не менее многие люди не замечают влияния, которое вирусы оказывают на все экосистемы нашей планеты. Вирусы являются облигатными паразитами живых клеток; все живые организмы биосферы страдают от вирусного паразитизма, и геном каждого живого существа несет на себе отпечаток вирусной инфекции. В данной книге вирусы будут представлены как движущая сила эволюционного развития. Вирусы – замечательные специалисты по генной инженерии, так как именно они производят многочисленные генетические вариации, которые стимулируют эволюционные изменения в клетках организма хозяина, т. е. направляют нашу адаптивную эволюцию.

Это очень сложный предмет. Невозможно отделить эволюцию вирусов от эволюции их хозяев; каждый клеточный хозяин вступает в эволюционные конфликты всегда вместе с вирусами. Этот конфликт будет становиться все более очевидным по мере того, как мы проследим историю научных исследований, благодаря которым стало возможным понимание природы вирусов и их места в нашем мире, в наших болезнях и даже в эволюции нашего собственного биологического вида. Наше путешествие, в силу необходимости, будет пролегать по извилистой тропе, петляющей по множеству разнообразных ландшафтов. На каждом остановочном пункте мы будем рассматривать один из аспектов эволюционной изобретательности вирусов. Естественно, начать необходимо с открытия вирусов и описания их физической структуры. Мы узнаем, что сегодня вирусы можно считать эгоистической инфекционной генетической информацией, которая воспроизводится и разворачивается в живых системах. Успешность деятельности вирусов регистрируется в новой генетической информации, которую эти вирусы создают, – в вирусном метагеноме – громадном объеме разнообразия, намного большем, чем вся прочая генетическая информация биосферы.

В отдельных главах мы исследуем часто недооцениваемые аспекты биологии вирусов, сосредоточившись на причинах и эволюционных принципах, определяющих эти аспекты. В первых главах мы поговорим о вирусах, поражающих микробов, роли вирусов в формировании глобальных экосистем и в стимуляции эволюции и разнообразия микробов. После этого мы обратимся к тому, как вирусы утяжеляют многие страшные для нас бактериальные заболевания, влияют на патогенность бактерий и устойчивость их к антибиотикам. Затем дойдет очередь и до вирусов, поражающих высшие организмы, мы узнаем, как современные вирусы стали успешными, и познакомимся с механизмами их собственной эволюции. Мы не будем отвлекаться на опасные вирусные заболевания, и основное внимание будет уделено патофизиологии и эволюционному давлению, играющим выдающуюся роль в возникновении эпидемий и эпизоотий, а также эволюции вирусов, вызывающих пандемии.

Заключительные главы посвящены взаимоотношениям вирусов с людьми. Наш уникальный культурный биологический вид способен приобретать знания и проявлять изобретательность в борьбе с вирусными заболеваниями. В этом отношении род человеческий является привилегированным представителем животного царства. Мы достигли такого уровня науки, когда стало возможным использовать вирусы в качестве части медицинского арсенала – для предупреждения вирусных болезней и лечения множества других заболеваний. Тем не менее время от времени появляются новые вирусы, бросающие нам очередной вызов. Эволюционная изобретательность вирусов в нашей изменчивой глобальной реальности ставит на повестку дня необходимость проявить старание и осмотрительность, для того чтобы не дать вирусам стать непреодолимым отягощающим фактором для грядущих поколений.

Осуществляя этот амбициозный проект, я опирался на работы многих замечательных специалистов, а также на многочисленные публикации, касающиеся разнообразных биологических и медицинских дисциплин. По необходимости мне пришлось взобраться на плечи этих гигантов, чтобы позаимствовать их знания и составить связное повествование на эту увлекательную тему. В этой книге я утверждаю, что вирусы суть материя с голым информационным содержанием, не подпадающая под определение живого организма. То, что вирусы могут запускать и регулировать сложные каскады молекулярных реакций, сравнимых с реакциями в организме человека, – это факт, но, строго говоря, у вирусов нет ни мотивов, ни потребностей, ни стратегии. Проникновение в живые клетки сообщает им жизнь, которой сами они лишены. Тем не менее иногда мне приходится выходить на эту опасную антропоморфную стезю. Я делаю это сознательно, считая, что так смогу более понятно изложить сложные и запутанные нюансы и контекст, не теряя нити повествования. И, наконец, мое изложение не является всеобъемлющим руководством, каковым его и не следует считать. Есть множество великолепных учебников, служащих «золотым стандартом» в вирусологии, которые я рекомендую для чтения (это книги Knipe, Howley, 2013; Flint et al., 2015). Я выбрал всего лишь несколько направлений, которые наилучшим образом демонстрируют роль вирусов в эволюции живого. Важные концепции, освещенные в этой книге, можно легко распространить на другие вирусы, что даст читателю возможность свободно читать и другие источники. В конце нашего путешествия у читателя должно сложиться представление о вирусах как о величайшем атрибуте жизни и как о самых страшных из существующих хищников.

Глава 1

Облигатные паразиты клеток

История вирусов начиналась в 1879 году на экспериментальной сельскохозяйственной станции в голландском Вагенингене. В середине девятнадцатого века посевы табака были поражены неизвестной ранее болезнью. В некоторых местностях эта болезнь распространилась так широко, что крестьянам «пришлось полностью отказаться от выращивания табака» (Zaitlin, 1998). Адольф Майер окрестил эту болезнь табачной мозаикой, так как на листьях пораженных растений появлялись темные полиморфные пятна. Он искал причину болезни, когда обнаружил, что сок, выдавленный из листьев пораженных растений, мог передавать заболевание здоровым растениям. Майер справедливо предположил, что за возникновение болезни несет ответственность какой-то заразный инфекционный агент, и проведенные исследования, действительно, позволяли предположить, что табачная мозаика вызывается каким-то неизвестным микробом.

В 1892 году русский ученый Дмитрий Ивановский показал, что возбудитель табачной мозаики свободно проходит через фарфоровый фильтр. Этот фильтр, сконструированный Луи Пастером и Чарльзом Чемберлендом, имел поры, которые задерживали бактерии, но пропускали частицы, меньшие 0,5–1,0 микрона. Опыты Ивановского позволили исключить бактерии из числа возможных возбудителей табачной мозаики. Сам Ивановский заключил, что болезнь вызывается каким-то побочным продуктом жизнедеятельности бактерий или каким-то неизвестным ядом (токсином). Несколько лет спустя голландский ученый Мартинус Виллем Бейеринк уточнил концепцию инфекционного заболевания. Определенно, возбудителем табачной мозаики была не бактерия. Этот возбудитель не удавалось вырастить на питательных средах, на которых беспрепятственно росли другие бактерии. Бейеринк предположил, что этот инфекционный агент нуждался в тесном взаимодействии с метаболизмом живого растения для своего размножения и распространения. Это инфекционное начало, очевидно, зависело от нормального функционирования живой системы. Прозрачный фильтрат, вызывавший болезнь, Бейеринк назвал “*Contagium vivum fluidum*” – «заразная живая жидкость».

На рубеже двадцатого столетия у ученых не было подходящих инструментов для того, чтобы описать физическую природу вирусов, если не считать фильтра Чемберленда. Все понимали, что возбудителями были мельчайшие организмы, способные проходить сквозь крошечные поры фарфорового фильтра. То есть определенно говорить можно было только о размерах частиц. Потребовалось еще сорок лет для того, чтобы выделить сами частицы вируса табачной мозаики, получившие название «ферментоподобного белка». Затем, после уточнения состава, их называли нуклеопротеинами – частицами, состоящими из белка и нуклеиновых кислот.

Приблизительно через двадцать лет после идентификации вируса табака, в результате совместных усилий многих ученых были, наконец, открыты вирусы, поражающие прокариотические клетки. Английский врач Фредерик Туорт изучал бактерию из семейства стафилококков, так как она часто загрязняла пузыри коровьей оспы, из которых Туорт собирал материал для изготовления противосспенной вакцины. Исследуя бактериальные культуры, он заметил отчетливые пятна на поверхности мелких бактериальных колоний, растущих на питательной среде. Туорт совершенно правильно интерпретировал эти изменения как результат разрушения бактериальных клеток, то есть заболевания микроорганизма. Туорт обнаружил, что эту «болезнь» можно переносить из колонии в колонию и что инфекционный агент легко проникал через фарфоровый фильтр, так же как возбудитель табачной мозаики в опытах Бейеринка. Сам Туорт считал, что вызывающим болезнь началом был, вероятно, фермент или токсин, это начало соответствовало всем признакам вирусов (Twort, 1915).

Возможно, что Туорт и сам не вполне осознал значение своего открытия, но зато его осознал Феликс д'Эрелль, канадский ученый, работавший в Пастеровском институте в Париже. Д'Эрелль сумел продвинуться еще на шаг вперед в исследовании вирусов, поражающих бактерии. Он наблюдал фильтруемый «антагонистический микроб», который убивал возбудителя дизентерии шигеллу, делая прозрачными бульонные культуры этого микроорганизма. Д'Эрелль писал: «Исчезновение дизентерийных бацилл совпадает с введением невидимого микроба... являющегося облигатным бактериофагом» (D'Hérelle, 1917). Это было первое употребление термина «бактериофаг» в научной литературе (бактериофаг в переводе с греческого означает «пожирающий бактерии»). Д'Эрелль открыл то, что, как мы теперь знаем, является многочисленной группой вирусов. Эти вирусы являются паразитами прокариот – организмов, составлявших большинство форм жизни в архейскую эпоху.

Ивановский, Бейеринк и Туорт ничего не знали об истинной природе инфекционного агента – был ли он бактерией, ферментом или токсином, – но сегодня, в результате многочисленных биохимических, физических и молекулярных исследований было получено подробное описание вирусов. В словарях вирусы определяются так: «Инфекционный агент, который в типичных случаях состоит из молекулы нуклеиновой кислоты в белковой оболочке, невидимый в световом микроскопе вследствие своей малости и способный размножаться только в живых клетках организма-хозяина». Это, в принципе, верное определение, тем не менее оно не лишено недостатков. Использование оборота «в типичных случаях» оказалось пророческим. Действительно, в большинстве случаев вирусы соответствуют такому определению, но есть и достаточно заметные исключения. Некоторые вирусы превосходно обходятся без белковой оболочки, другие размерами превосходят иные бактерии (см. главу 8). Для того чтобы сформулировать признаки фундаментальной природы вирусов, надо исследовать более исчерпывающее их определение.

Виросфера и ее метагеном

Виросфера – это совокупность всех вирусов во всех экосистемах и во всех организмах-хозяевах биосферы. В принципе, когда мы произносим слово «вирус», мы думаем о вирусной частице и содержащейся в ней нуклеиновой кислоте. Программа создания вирусной частицы содержится в ней в виде нуклеиновых кислот – рибонуклеиновой или дезоксирибонуклеиновой, которые являются полимерами либо рибонуклеотидов, либо дезоксирибонуклеотидов. Генетический код вируса, представленный этими нуклеиновыми кислотами, содержит информационный фундамент уникальной идентичности каждого вируса. Так же как различные виды живых организмов имеют различные генетические программы («чертежи»), закодированные в последовательности нуклеотидов, имеют их и вирусы. В наше время визуализировать вирусы можно с помощью электронного микроскопа. Таким способом часто выявляются разные вирусы, имеющие настолько схожие размеры и форму, что их невозможно различить по этим признакам. Уникальная идентичность каждой частицы заложена в ее геноме, а геномы у разных частиц могут отличаться друг от друга, причем иногда весьма сильно. Истинное разнообразие царства вирусов можно оценить, только составив каталог их генетического содержания – их штрих-кодов – и сравнив его между собой. По этой причине виросферу стоит понимать не только как совокупность различных видов вирусов, но как совокупность их генетического информационного содержания – как *вирусный метагеном*.

Метагеном сводит в один каталог все совокупные геномы всех организмов, которые можно получить в пробе окружающей среды. «Проба окружающей среды» может представлять собой один грамм почвы, миллилитр морской воды или какой-то организм, и каждая из этих проб является отдельной экосистемой. В наиболее общей форме термин «метагеном» включает в себя геномы биосферы, т. е. геномную информацию обо всех живых организмах и их вирусах. Человеческий метагеном включает в себя геномы, с ним связанные, то есть не только собственные геномные последовательности, но и таковые всех организмов, составляющих *микробиому* человека. К ним относятся симбиотические бактериальные клетки и клетки простейших, занимающие все наши наружные поверхности: кожу, слизистую оболочку кишечника, носовую и ротовую полость и половые тракты. Человеческий *виром* – это совокупность вирусов, инфицирующих клетки нашего тела и клетки наших микробных спутников. Все гены этих структур считаются их метагеномом.

Исследование метагеномов стало возможным благодаря технологическому прогрессу в молекулярной биологии. Такие исследования зиждутся на нашей способности читать и интерпретировать нуклеотидные последовательности генетического материала организмов и вирусов в каждой данной пробе. До наступления эры технологического прогресса распознавание и идентификация микроорганизмов и вирусов в каждой данной пробе были ограничены теми микроорганизмами и вирусами, которые можно было вырастить в культуре или рассмотреть под микроскопом. Сегодня выявление нуклеотидных последовательностей даже в крошечных пробах окружающей среды или биологического материала можно использовать как отпечатки пальцев, для надежной идентификации микробов и вирусов.

В течение последнего десятилетия ученые использовали эти инструменты для исследования возможной связи между составом человеческого микробиома, состоянием здоровья и определенными заболеваниями. Было установлено, что сообщество микроорганизмов состоит из 75–200 триллионов микробов – это число вполне сопоставимо с 100 триллионами клеток человеческого организма. Таким же поразительным является тот факт, что на каждый триллион микробных клеток приходится в десять раз больше вирусов! Эта популяция вирусов – в большинстве своем бактериофаги (для краткости мы в дальнейшем будем именовать их фагами) – является главной частью человеческого вирома. Остальные представители вирома

– это вирусы, инфицирующие клетки нашего собственного организма. Исследования показывают, что от взаимодействия этих трех частей – человеческого организма, микробиома и вирома – главным образом зависит состояние нашего здоровья и восприимчивость к заболеваниям, хотя детали этого взаимодействия пока малопонятны.

Ключевыми методами в стремительно развивающейся отрасли метагеномики являются новейшие методы секвенирования ДНК и создание компьютерных моделей. Ученые могут определить последовательность нуклеотидов в следовых количествах ДНК множества организмов в единственной пробе. Теперь нет необходимости отдельно культивировать микроорганизмы и выделять ДНК из каждого из них. Параллельное секвенирование позволяет определять последовательности нуклеотидов в разных ДНК одновременно. Применяя сложные биоинформационные алгоритмы, можно определять различные последовательности ДНК и их относительный избыток в пробе. С тех пор как отпала необходимость культивировать организмы для того, чтобы охарактеризовать и классифицировать их геномную последовательность, был преодолен главный барьер на пути исследования биологических свойств нашего микробиома. Действительно, несмотря на то что подавляющее большинство микробных видов не могут быть в наше время культивированы вне организма человека, параллельное секвенирование позволяет идентифицировать присутствие микроорганизмов в нашем теле и их относительное количество или относительный избыток в микробиоме кишечника. Облегчает этот анализ то, что всем без исключения клеточным формам, содержащим хромосомы, в которых закодирована генетическая программа генов, необходимы особые структуры – рибосомы. Рибосомы – это биологические машины, отвечающие за интерпретацию генетических последовательностей мРНК (мессенджер-РНК), по шаблонам которых из аминокислот синтезируются белки. Гены рибосомной РНК (присутствующие в 16S субъединице рибосомы) – рРНК, содержащиеся в рибосомах прокариот, являются весьма консервативными структурами, сохранившимися в ходе эволюции. Небольшие вариации последовательностей в этих весьма консервативных генах позволяют точно проследить филогенетические взаимоотношения между разными видами бактерий. Сравнивая эти уникальные «отпечатки пальцев» последовательностей рРНК с последовательностями ДНК, хранящимися в геномных базах данных, ученые быстро идентифицируют виды бактерий или простейших, обнаруженных в данной пробе. Отношение частоты определенной последовательности нуклеотидов в генах рРНК к ее частоте в генах ДНК указывает на относительный избыток этой последовательности в пробе.

К сожалению, пока не существует такой же эффективной методики для выявления вирусного метагенома. Его исследование отстает от исследования метагенома микробного. Мы не можем классифицировать вирусы, присутствующие в данной пробе, с помощью метода, пригодного для идентификации генома прокариот. В вирусном геноме отсутствуют гены рРНК, потому что вирусы не кодируют аппарат для синтеза своих собственных белков. Более того, вирусные геномы демонстрируют невероятное разнообразие генов и нуклеотидных последовательностей в них. В самом деле, нет ни одного единичного гена или потомка единичного гена, который можно было бы обнаружить во всех вирусных геномах; для выявления присутствия в пробе определенных вирусных генов и определения их филогенетического родства отсутствуют уникальные вирусные отпечатки пальцев.

Однако семейства родственных вирусов располагают сходными стратегиями репликации, а следовательно, обладают определенными общими типами ферментов или структурных белков, необходимых для их размножения в различных условиях. У генов, кодирующих эти белки, есть сходство в последовательностях нуклеотидов, что позволяет вывести родословную вирусов. Белки интегразы являются примером вирусных ферментов, присутствующих в вирусных частицах разнообразного происхождения. Несмотря на то что эти белки могут быть разными и обладать различными аминокислотными последовательностями, их можно найти у большинства вирусов – эти белки позволяют интегрировать геном вируса в хромосомы клетки-хозя-

ина. Несмотря на генетическую гетерогенность царства вирусов, у всех них наблюдают всего три структурных шаблона капсида. Представляется, что существует ограниченное количество жизнеспособных решений «проблемы» конструкции вирусного капсида. Инкапсулированные вирусы обладают капсидными белками, упакованными в соответствии с одним из трех трехмерных шаблонов. Именно последовательности аминокислот в этих белках вместе с мощными компьютерными инструментами служат опорой для ученых в их суждении о происхождении и родстве вирусных частиц в пробах. Это отнюдь не точное знание, и положение осложняется тем, что только небольшая часть вирусных последовательностей была каталогизирована и сохранена в геномных базах данных. Мало того, вирусные гены склонны к быстрой эволюции, а, кроме того, вирусы очень охотно меняются генетической информацией, которая может прибавляться к геному или, наоборот, безвозвратно теряться в процессе обмена. Будет честнее сказать, что любая оценка сложности вирусного метагенома является в высшей степени приблизительной. Вычислительные методы позволяют обнаруживать сходство между нуклеотидными последовательностями пробы и последовательностями, хранящимися в базах данных. Новые последовательности, или те, что только что возникли, могут и не иметь такого сходства, а следовательно, не могут быть приписаны вирусам определенного вида.

В наше время ученые исследуют вирусные метагеномы в разнообразных экосистемах. Подсчитать количество вирусов в водной среде в настоящее время несложно. Количественная оценка нуклеиновых кислот вирусных частиц, выделенных из проб океанской воды, пропущенной через фильтр с порами диаметром 0,5 микрон, позволила выявить поразительный факт: в каждом миллилитре океанической воды содержится около 1 миллиона микробных тел и от 10 до 100 миллионов вирусов (Bergh et al., 1989). Прибрежные воды океанов являются, по сути, концентрированными растворами вирусных частиц. По самым скромным подсчетам можно предположить, что виросфера состоит из 10^{11} индивидуальных вирусов, и именно они являются самыми многочисленными биологическими объектами на Земле, превосходя численностью бактерии и простейшие на порядок (Brüssow, Hendrix, 2002; Suttle, 2007; Breitbart, Rohwer, 2005). Для инопланетянина, снабженного органами чувств, регистрирующими микроскопические и макроскопические объекты, мы и другие представители царства эукариот потеряемся в толпе других биологических существ – мы представляем ничтожное меньшинство в планетарном биологическом сообществе.

Сложность и «темная материя»

Разнообразие вирусной генетической информации, выявленное во взятых в окружающей природе пробах, поражает воображение. Область морских вирусных метагеномов открылась взору, когда ученым удалось методом параллельного секвенирования ДНК идентифицировать вирусы в морской воде. По прошествии первого десятилетия двадцать первого века эта область продолжает стремительно расти. Профессор Форест Ровер, специалист по морской экологии из университета Сан-Диего в Калифорнии, является одним из первопроходцев в этой сфере. Он и его сотрудники стали первыми учеными, применившими современные технологии для анализа вирусных метагеномов. В 2006 году они опубликовали одно из самых полных исследований на эту тему (Angly et al., 2006; Suttle, 2007). Они собрали и проанализировали пробы из шестидесяти мест в четырех океанах, выполнив секвенирование ДНК в пробах из Мексиканского залива, прибрежных вод западной части Канады, Северного Ледовитого океана и Саргассова моря. Эти исследования позволили приоткрыть дверь в необозримое царство морских вирусных популяций и их экологии. Вместе с данными других экспедиций их работа позволяет нарисовать относительно связную картину, которая показывает, что вирусная популяция океанов является в высшей мере разнообразной (Suttle, 2007). Среди триллионов вирусных частиц, обнаруженных в 100 литрах морской воды, присутствуют многие тысячи разных видов вирусов, каждый из которых обладает уникальной генетической программой, или, иными словами, генотипом. В одном килограмме отложений морского дна обнаруживается более миллиона различных генотипов. Большинство фагов распространены в мире очень широко – они находятся всюду, – но их количество в разных местах сильно варьирует. Вероятно, различные условия окружающей среды оказывают сильное влияние на преобладание тех или иных вирусов и классов вирусов в разных местах (Angly et al., 2006; Breitbart, Rohwer, 2005).

Несмотря на то что наиболее интенсивно в настоящее время исследуют океанический виром, многие ученые изучают виром других экологических ниш. Проводятся исследования метагеномов галофильных или термофильных бактерий и простейших, обитающих в соляных озерах и горячих источниках. Гиполитические микробные сообщества на нижней поверхности прозрачных камней в Намибийской пустыне, отличающейся крайней сухостью, дают такую возможность (Adriaenssens et al., 2014). Вирусы этих собирательных экосистем численно превосходят все остальные компоненты виросферы. Преимущественно они поражают бактерии и простейших, но делают это множеством способов. Для инфицирования эти вирусы используют разнообразные стратегии, у которых есть только одно общее: единственная цель такого инфицирования – репликация и передача генетической информации. Их геномы, кодирующие всю необходимую генетическую информацию, могут состоять из РНК или ДНК и принимать множество разных форм: одноцепочечную или двухцепочечную, линейную или кольцевую, или даже сегментированную. В некоторых редких случаях вирусы способны делиться генетической информацией (когда генетической информации в каком-то геноме недостаточно, и недостающие гены берутся из генома вируса-помощника). Вирусы могут быстро эволюционировать. Это становится возможным благодаря ряду факторов, включая огромную сложность вирусных популяций и короткое время генерации, что приводит к быстро протекающим циклам репликации. Генетическая сложность, о которой я здесь говорю, служит отражением не только большого числа индивидуальных вирусов, но и большого разнообразия в содержании генетической информации. Другим важным катализатором скорости эволюционного развития вирусов является неограниченный обмен информацией и эффективность, с какой вирусы ею обмениваются, как друг с другом, так и с клеткой-хозяином. И, наконец, склонность к ошибкам в репликации, характерная для репликации вирусных нуклеиновых кислот, тоже приводит к генетическому разнообразию в популяции. Вирусы оседлали быстрые эволюционные потоки,

подстегивая собственную эволюцию и адаптивную эволюцию своих хозяев. Вирусный метагеном – настоящий шведский стол полезной генетической функциональности. Этот стол позволяет успешно эволюционировать вирусному геному, но если мутации усваиваются хозяином, то они могут послужить и на благо его выживаемости в изменяющемся и враждебном мире.

Ученые подсчитали, что каждый второй фаг из 10^{25} частиц, начинающих инфицирование клетки-хозяина, распадается на составные части до того, как генетическая программа направит процесс в сторону синтеза копий исходной вирусной частицы. Физику этот процесс сразу напомнит о втором начале термодинамики, учитывая общую массу фагов, а также высвобождение и расход энергии вслед за началом инфицирования. Расщепление организованной структуры фага на неупорядоченные частицы приводит к выделению энергии и увеличению беспорядка. Воссоздание большего числа вирусных частиц требует более значительного притока энергии, которую вирусам приходится извлекать из работы энергетических систем клетки-хозяина. Биолог, с другой стороны, задумается о вовлеченной в процесс биомассе и о воздействии циклов инфицирования на различные экосистемы, что влияет на поток и доступность питательных веществ в пищевой цепи. Генетик, исследующий систему, отметит, что при одновременной репликации 10^{21} фагов будут возникать практически бесчисленные мутанты. Эти варианты копий возникают, когда геномы фагов копируются с ошибками и когда фрагменты генетической информации теряются или обмениваются с фрагментами наследственной информации, одновременно вносимой в клетку другими фагами. Иногда генетическая информация клетки-хозяина добавляется в геном фага, а затем становится его неотъемлемой частью, служащей целям вируса.

Эта «комбинаторная биология» практикуется в природе в очень широких масштабах. Начало ей было положено три миллиарда лет назад; она является плотью и кровью естественного отбора, который основан на невообразимом разнообразии генетической информации в вирусном метагеноме. Эта комбинаторная биология создала и до сих пор поддерживает мир вирусов, который использует разнообразные стратегии репликации во взаимодействии с клетками-хозяевами и популяциями таких клеток. Почти бесконечное число генетических вариантов в виросфере может быть превращено в «прототипы», и по проторенной таким образом дорожке вирусы могут занимать и обживать завоеванное «эволюционное пространство». Вирусы можно уподобить игрокам в лото с неисчерпаемыми ресурсами; эти игроки могут покупать любые билеты; если в наборе существует выигрышный билет, то они непременно его получают. Все, что требуется, – это наличие выигрышного билета, который становится прототипом, дающим эволюционные преимущества. Здесь кроется невероятная способность вирусов быстро адаптироваться к изменениям в клетках-хозяевах и успех, который сопутствует вирусам во всех их попытках занять любую экологическую нишу.

Генетическая информация, закодированная в геномах фагов, составляет большую часть вирусной генетической информации в виросфере. Если мы учтем все гены, идентифицированные к настоящему времени во всех биологических объектах, то фаговые гены составят подавляющее большинство. В 2003 году ученые использовали вычислительный алгоритм Chao1 для того, чтобы собрать в банке генов все ДНК-последовательности всех идентифицированных фагов. Выводы оказались просто поразительными. Ученые смогли высчитать, что предстоит открыть еще около двух миллиардов фаговых генов (Rohwer, 2003). Если учесть число фаговых генов и их нуклеотидных последовательностей, находящихся в геномном банке в настоящее время, то это означает, что предстоит обнаружить 99,9998 % всех фаговых генов (Rohwer, 2003). Действительно, во многих океанографических наблюдениях, касающихся метагенома морских фагов, большой процент (около 75 %) собранных последовательностей отсутствует в любой из существующих баз данных и не может быть идентифицирован – эти последовательности ДНК были названы «темной материей» (Breitbart et al., 2002; Pedulla et al., 2003). Никто не знает, какие генные сокровища будут найдены в этом море генетической инфор-

мации, но ясно одно: эта информация непременно будет использована в процессе эволюции. Эти новые гены могут способствовать возникновению новых штаммов фагов или сообщить вирусам дополнительную вирулентность. Возможно, и люди смогут извлечь из этого какую-то пользу, так как новые гены могут помочь в создании новых биотехнологических инструментов и новых лекарств.

Вирусы являются облигатными паразитами, которые реплицируются только внутри живых клеток организма-хозяина. Естественный отбор может влиять только на исход инфекционного поражения и на успех размножения вируса. Отношение вируса с клеткой-хозяином – это двустороннее отношение, и естественный отбор точно так же работает и на организме хозяина. Выживание клетки-хозяина является мерой успешности клеточного генома. Эта симметрия влияния естественного отбора на генетическую информацию как вируса, так и клетки-хозяина создает феномен, посредством которого вирусы и клетки вырабатывают в конце концов способы взаимоприемлемой активности. Слово «взаимоприемлемый» в данном контексте выглядит не вполне уместно, потому что геномы обоих организмов в этой ситуации вступают в конфликт, и каждый из них преследует свои собственные эгоистические цели для сохранения собственной репликации. Обычно этот процесс называют «гонкой вооружений» или «эффектом Черной Королевы» между жертвой и хищником, хозяином и вторгнувшимся в него врагом (Van Valen, 1973; Dawkins, Krebs, 1979). Отсылка к Льюису Кэрроллу объясняется словами Королевы, сказанными Алисе: «Смотри, тебе приходится бежать изо всех сил, чтобы оставаться на месте» (Carroll, 1871). И вирус, и хозяин должны непрерывно развиваться; каждый раз, когда у одного из партнеров появляется новый генетический вариант, он приобретает преимущество, разрушительное для другого партнера, и второй партнер должен сильно постараться, чтобы восстановить равновесие, избрав адекватную контрмеру. Отпарировать удар противника и нанести ему свой. Так возникают чрезвычайно сложные отношения между вирусом и хозяином. Эволюция вирусов, таким образом, неотделима от эволюции их хозяев. При том, что вирусов так много и что они вездесущи в природе, при том, что вирусный метагеном содержит массу генетической информации, движущей эволюцию, мы можем представить себе то огромное влияние, какое вирусы оказывают на экосистемы.

Эгоистичная информация и смысл понятия «вирусный»

Выше я ссылался на определение вирусов, основанное на их природе, а не на их составе или размерах. В 2008 году Рауль и Фортер предложили разделить все биологические объекты на «две группы организмов: организмы, кодирующие рибосомы, куда относятся эукариоты, простейшие и бактерии, и организмы, кодирующие капсиды, куда относятся вирусы». Три царства клеточной жизни: эукариоты, простейшие и бактерии – все обладают способностью синтезировать белки и осуществлять собственный метаболизм. Как уже было сказано выше, молекулярные механизмы всех живых клеток, ответственные за сборку белков из аминокислот, осуществляют свою деятельность на рибосомах. У вирусов такой механизм отсутствует, и они опираются на жизненные формы, кодирующие рибосомы для синтеза собственных, вирусных, белков. С другой стороны, клеточным формам не нужны капсиды, и их геномы поэтому не кодируют самособирающиеся капсиды. Это определение делает далеко идущее различие вирусов и других живых организмов, основанное на содержании их генов. Однако при всей его точности я не могу признать его адекватным, потому что в нем не отражена квинтэссенция вирусов. Кроме того, это определение игнорирует существование многих биологических объектов, у которых присутствуют основные признаки вирусов, но отсутствует способность к сборке капсида. В некоторых случаях эволюционно эти объекты восходят к предковым формам, которые обладали способностью образовывать капсиды.

К таким исключениям относятся вирусы, которые усвоили необычный образ существования. Некоторые из таких вирусов являются простыми генетическими репликаторами – эволюционными реликтами – примитивными репликаонами, называемыми вириоидами. Вероятно, эти формы возникли очень рано и сохранились за время эволюции (в главе 8 будут обсуждаться данные относительно возможного происхождения вириоидов). Другие вирусы представляют собой подвижные генетические элементы, способные реплицироваться. Эти частицы попадают в клетки разнообразными способами. В некоторых случаях эти подвижные генетические элементы обнаруживаются в геноме других вирусов, что позволяет предположить, что в качестве промежуточной станции пересадки эти фрагменты использовали хромосомы клеточных форм жизни. В других случаях эти элементы путешествуют только между клетками-хозяевами внутри вирусного капсида, но при содействии «вируса-помощника», инфицирующего ту же самую клетку. В целом можно сказать, что отсутствие кодируемого вирусным геномом капсида не препятствует репликации вирусного генома и даже его перемещению из клетки в клетку.

Определение, основанное на различении рибосомных организмов и объектов, продуцирующих капсиды, является верным лишь отчасти, потому что не учитывает некоторые биологические сущности, которые ведут себя подобно вирусам. Нужна более полезная дефиниция, учитывающая происхождение и эволюцию вирусов, а также их природу. По моему мнению, более адекватным является определение, данное выдающимся специалистом по биоинформатике Юджином Куниным, который много писал, среди прочего, об эволюции и филогенетических взаимоотношениях вирусов. Кунин описывает мир вирусов как состоящий из «собственно вирусов и лишенных капсидов эгоистичных элементов» (Koonin, Dolja, 2014). Это определение охватывает мир вирусов во всей его полноте. Кроме того, оно является более объемлющим, нежели предыдущее определение, противопоставляющее организмы, кодирующие рибосомы, и объекты, кодирующие капсиды. Однако мне кажется, что нет смысла отдельно рассматривать «лишенные капсидов эгоистичные элементы». Я утверждаю, что вирусы сами по себе являются, по сути, эгоистичными элементами, паразитирующей генетической информацией, независимо от того, кодирует ли их геном капсид или нет. Вирус – это чистая информация, которая становится вирусом только в тех случаях, когда она может самостоятельно перемещаться между клетками-хозяевами.

Как минимум, этой генетической информации достаточно для того, чтобы направлять свою собственную репликацию в клетке-хозяине, а затем перемещаться в другую клетку. Многие вирусоподобные элементы находятся в хромосомах прокариотических и эукариотических клеток и способны мобилизовать свои нуклеиновые кислоты внутри клетки, размножаясь внутри клеточных хромосом. Точно так же плазмиды прокариотических клеток являются генетическими элементами, которые реплицируются в бактериальных клетках, а затем передаются клеткам-потомкам при делении клеток, а также передаются в другие бактериальные клетки в ходе конъюгации. Ни один из этих классов самопроизвольно реплицирующихся элементов не может поступать в другие клетки путем передачи в них внеклеточного инфекционного агента. По такому определению, эти элементы не могут считаться вирусами в полном смысле этого термина. Несомненно, вирусы являются эгоистичными генетическими элементами, но они также должны быть самостоятельными инфицирующими объектами: естественный отбор вирусных штаммов действует на генетическую информацию, которая передается от клетки к клетке. При инфицировании опробуются различные генетические варианты. Вирусы определяются информацией, которую они переносят, – вирусным генотипом.

Подумайте о полезном определении, описывающем «эгоистичные» генетические элементы. Основанием такого элемента, который реплицируется внутри клетки, является то обстоятельство, что он претерпевает генетическую трансформацию и может развиваться. Естественный отбор, действующий на него, независим от сил естественного отбора, действующего на геном клетки-хозяина. У каждого из этих геномов свое на уме. Они развиваются независимо и часто вступают в конфликт, но всегда под значимым давлением естественного отбора. От нашего внимания не должно ускользнуть то, что без доступной клетки-хозяина вирус лишен инфекционного потенциала и что эгоистичный генетический элемент, который убивает всех своих потенциальных хозяев, тоже потерян для эволюции. Парадоксальный факт: успех паразитических штаммов неразрывно связан с выживанием линий клеток хозяина. Но у эволюции нет плана; некоторые линии эгоистичной генетической информации (включая и вирусные) должны исчезнуть в результате этого эволюционного конфликта. Вирус – это субъединица эгоистичной генетической информации, которая независимо развивается и независимо инфицирует клетки.

Козволюция вирусов возникает из генетического конфликта между вирусом и хозяином и является процессом, в результате которого линия вируса и клетка-хозяин претерпевают адаптивную эволюцию, которая оптимизирует их перспективы. Часто клетка-хозяин адаптируется таким образом, что приобретает способность устранять повреждения, причиненные вирусным паразитом, и, наоборот, в результате взаимодействия может возникнуть менее вирулентный вирус. Этот исход не является результатом стремления к взаимной гармонии; у каждого партнера свои, эгоистичные мотивы. Вирус и хозяин должны достичь эволюционного успеха независимо друг от друга. Это, на самом деле, гонка вооружений, и во многих случаях она на срезах эволюции может заканчиваться вничью. В других случаях, особенно когда речь идет о новых патогенных для человека штаммах, мы не достигаем даже подобия стабильного равновесия в своих отношениях с вирусом. Как уже было сказано выше, вполне вероятно, что некоторые штаммы вирусов сводят своего хозяина в могилу, и тем самым генетическая информация утрачивается для дальнейшей эволюции.

Здесь я, как вы заметили, несколько раз употребил определение «эгоистичный», которое позаимствовал из определения вирусного царства Кунина (Koonin, Dolja, 2014). Просвещенные множеством блестящих сочинений ученого и писателя Ричарда Докинза, и более всего его вышедшей сорок лет назад книгой «Эгоистичный ген» (Dawkins, 1976), мы теперь понимаем, что самые малые единицы, на которых работает естественный отбор, являются по сути своей эгоистичными. Для того чтобы придать остроту дискуссии, Докинз выбрал самой малой единицей наследственности ген, но с равным успехом это мог быть локус, полиморфизм внутри

гена или находящаяся вне гена последовательность, функция которой может стать объектом давления естественного отбора. Если следовать логике аргументации Докинза, то каждый ген внутри вирусного генома сам по себе является эгоистичным. С этим трудно спорить; варианты вирусных генов конкурируют друг с другом за выживание, и победившая форма преобладает в данном локусе генома какой-либо определенной вирусной популяции. Очищение вирусного генома от вредных вариантов и их вытеснение более успешными генами – это весьма эффективный механизм, действующий в вирусных популяциях. Каждый новый вирусный прототип – это путь, который независимо тестируется, когда каждая отдельная вирусная частица инфицирует новую клетку-хозяина. Самый приспособленный вариант быстро вытесняет своих менее приспособленных братьев и начинает доминировать в популяции.

Несмотря на то что вирусные гены, конкурирующие между собой в популяции, можно сравнивать с эгоистичным геном Докинза, я использую термин «*эгоистичный*» в ином контексте, описывая независимо возникающие элементы, и здесь надо сделать существенную оговорку. В то время как эгоистичные гены клетки-хозяина развиваются исключительно к пользе для организма – «машины, способствующей выживанию генов» (по выражению Докинза), вирусные гены развиваются в конфликте и независимо от своей машины, нацеленной на выживание. Давление отбора, действующее на вирусные гены и определяющее приспособленность вируса, и давление отбора, действующее на клеточные гены и определяющее приспособленность хозяина, действуют независимо. Вирусы и их гены развиваются независимо от развития организма хозяина и его клеточного генома. Успешность клеточного гена неизменно связана с успешностью клетки организма хозяина, в то время как вирусные гены не знают такого ограничения. Вирусы являются облигатными клеточными паразитами, но действуют эгоистично, не оглядываясь на успешность генома своего хозяина: они *суть эгоистичная, независимо возникающая и развивающаяся инфекционная информация*. Этот эгоизм вирусов поддерживает генетический конфликт, который лежит в основе эволюции вирусов и их хозяев. В следующих главах вы познакомитесь с судьбой вирусных генов, которые становятся интегральной частью хромосом клеток-хозяев, теряя способность к репликации и переходу в другие клетки организма хозяина. С момента включения в хромосому эти гены превращаются в обычные эгоистичные гены Докинза, и их успешность отныне неразрывно связана с успешностью машины выживания генов хозяина.

Большинство из нас понимает и признает, что естественный отбор – это главная сила, направляющая эволюцию жизни на Земле. Равным образом, хотя и не вполне соответствуя классическим критериям определения живых организмов, вирусы развивались по тем же законам естественного отбора, постулированным Чарльзом Дарвином в 1859 году в книге «Происхождение видов» и развитым в двадцатом веке Гексли, Фишером, Холдейном, Добжанским и другими учеными. Почему вирусы не считаются живыми организмами? Ключевое отличие живого от неживого состоит в том, что живые организмы способны автономно извлекать энергию из солнечного света (в случае фотосинтезирующих организмов) или из сложных, богатых энергией соединений, добываемых из окружающей среды. Еще одно отличие – самоподдерживающийся клеточный метаболизм. Вирусы являются облигатными паразитами жизненных форм и зависят от их энергии, инфраструктуры и сырья. Определение вируса как *эгоистичной, независимо развивающейся инфекционной информации* само по себе не требует, чтобы вирус был живой формой существования материи. Может ли естественный отбор влиять на неживые сущности, если мы примем, что вирусы именно таковы? Ответ на этот вопрос положителен. Эти природные законы действуют, если выполняются следующие критерии: 1) элемент, на который действует естественный отбор, должен обладать способностью к репликации; 2) варианты элементов должны обладать способностью к изменчивости; 3) должна существовать конкурентная среда, в которой лучшие репликаторы добиваются успеха и размножаются быстрее, чем их менее удачливые сородичи. В случае вирусов, однако, линии наследования смазаны,

и эти критерии выполняются только в том случае, если вирус овладевает клеточными механизмами, работу которых он использует для своей репликации. Динамизм вирусной репликации в клетке-хозяине паразитичен; некоторые ученые утверждают, что инфицированная вирусом клетка сама по себе должна считаться независимой живой сущностью, ассоциированной с вирусом, и назвали такую клетку «виоцелом» (Forterre, 2013). Это очень интересная идея – считать вирусы биологическими сущностями, которые занимают промежуточное место между косной материей и голой информацией, с одной стороны, и автономными формами жизни – с другой. Мы имеем право признать, что именно план, в нашем случае – вирусный геном, является объектом приложения естественного отбора, который посредством изменения плана влияет на способность к репликации и передаче от клетки к клетке. Невозможно, однако, спорить с тем, что в отсутствие живой клетки может каким-то образом проявиться фенотип вируса. Узел затянут туго: рассматриваемые сущности – вирусы определенно не являются автономными и живыми, но существует мощная связь между информационным содержанием и упорядоченными, богатыми энергией, вирусными частицами. Потенциал репликации высвобождается при контакте вируса с живой клеткой-хозяином, и именно в этот момент проявляется жизнеспособность вируса.

Можно спорить о том, насколько плодотворным является термин «виоцель» для углубленного понимания сути вируса и надо ли считать виоцель самостоятельной биологической сущностью. Мне эта идея представляется сомнительной. Концепция виоцеля была разработана некоторыми учеными для обоснования возможности того, что некоторые вирусы (это обсуждается в главе 8) могли произойти от ныне вымершего четвертого живого царства. Эти гипотезы надо тихо похоронить. Самое лучшее – это признать, что заложенная в вирусе информация реализует свой потенциал и ближе всего подходит к живому состоянию, когда она использует метаболические функции клетки-хозяина. Тем не менее передающаяся от клетки к клетке эгоистичная и независимо развивающаяся генетическая информация – это и есть то, что составляет суть вируса.

Возникновение эгоистического репликатора

Сохранят ли все эти аргументы свою силу, если мы попытаемся рассмотреть самые ранние этапы эволюции и разобраться в том, как именно возникло царство вирусов. Ученые согласны в том, что вирусы возникли до того, как началась эволюция истинных клеточных форм (Koonin, Dolja, 2014). Критериям естественного отбора впервые, по-видимому, соответствовали предковые формы генетических элементов, вероятно на основе РНК, когда у них развилась способность к саморепликации. Предположительно, процесс, включающий предрасположенную к ошибкам репликацию, связывание и обмен простых элементов с формированием более сложных видов, и стал объектом естественного отбора. Можно представить, что вначале было много репликаторов, составленных из различных генетических элементов, которые примитивно реплицировались разными способами. Естественный отбор вступил в игру, когда эти репликаторы начали конкурировать за ресурсы, возможно, доступные химические строительные блоки, или когда условия изменились в пользу того или иного класса репликаторов. Эта ситуация могла вскрыть разницу в приспособленности форм репликации и благоприятствовать самым успешным формам, и, таким образом, осуществлять селекцию определенных репликаторов. Давайте на минуту представим себе, что доклеточные репликаторы являлись первыми, предковыми формами жизни. Но в таком случае как могли возникнуть вирусы? Согласно самой популярной гипотезе, они отделялись от этих более ранних предшественников по мере их структурного и функционального усложнения. Паразиты, скорее всего, возникли как неспособные к репликации элементы, которые тем не менее могли использовать химические свойства репликаторов, за счет чего им удавалось реплицироваться самим. После этого первичного становления паразитических отношений естественный отбор получил возможность независимо действовать как на паразитические, неавтономные, репликаторы, так и на автономные. Таким образом, сформировались две отдельные линии. Вероятно, очень смело предполагать, что паразитические неавтономные репликаторы, предшественники вирусов, на самом деле, начинали как члены популяции репликаторов, но отделились от них, утратив часть информации, что привело к появлению дефектных репликаторов, ставших облигатными паразитами, использующими те же механизмы, что и автономные репликаторы. По логике этого рассуждения мы должны заключить, что первые вирусы возникли как ранние предшественники жизненных форм, но утратили способность к автономной репликации и начали развиваться параллельно со своими хозяевами, которые в конечном счете приобрели весь тот антураж, который мы сегодня считаем жизнью.

Империя вирусов

Заканчивая введение, в котором вирусы представлены как эгоисты и носители чисто паразитической генетической информации, я должен отметить, что несмотря на то, что вирусы, на самом деле, являются косными во всех отношениях, они тем не менее уникальны в своей способности заново, в новом обличье, переделывать себя при каждом следующем инфицировании клетки-хозяина, и процесс этот начинается лишь с плана, закодированного в цепях ДНК или РНК. Живые клетки неспособны на такие подвиги. Несмотря на то что мы обычно ассоциируем естественный отбор с эволюцией живых организмов, вирусы, эти инертные биологические сущности, в конечном счете являются результатом естественного отбора, то есть они развивались вместе с жизненными формами и стали самыми многочисленными и разнообразными репликаторами на Земле. Как мы увидим, способность к быстрой эволюционной адаптации позволила вирусам проникнуть во все домены и царства жизни, где они стали мощными катализаторами эволюции своих хозяев. Это глубокое влияние на формирование и существование экосистем нашей планеты можно сравнить с влиянием великих империй прошлого, которые оказали глубокое воздействие на географию и культуру всего света. «Вирусная империя» может быть косной материей, неспособной к вдохновению в отсутствие помощи от живой клетки-хозяина, но нельзя недооценивать роль этой империи. Потенциал вирусов продолжать развитие в привычной эгоистичной манере, не задумываясь о судьбах человечества, сохраняется и сегодня. Для вирусов эта работа продолжается в своем бесконечном развитии.

Глава 2

Вирусы, гены и экосистемы

Наше подробное рассмотрение виросферы, приведенное в предыдущей главе, демонстрирует все изящество и сложность этих мельчайших переносчиков генетической информации. Тем не менее мы не коснулись разнообразного набора стратегий репликации и взаимоотношений вирусов с клетками-хозяевами и их популяциями. Ничего не было сказано и об эволюционных процессах, сформировавших вирусы, и о том, как вирусный метагеном повлиял на эволюцию живых организмов во всех доменах жизни, включая и экосистемы. Здесь мы постараемся восполнить этот пробел.

Начнем мы с самого многочисленного отряда вирусов, внесших самый весомый вклад в формирование вирусного метагенома, – отряда фагов. Эти вирусы обладают древними корнями и инфицируют самые примитивные, но доказавшие свою успешность генетические линии – бактерии и простейших. Благодаря давней истории своих взаимоотношений эти микроорганизмы представляют собой самые элегантные примеры совместной эволюции вирусов и живых клеток. Хочу еще раз пояснить, что на следующих страницах мы будем просто рассматривать мир вирусов и его отношения с живыми клетками в том виде, какой оно имеет в наше время. Вероятно, мы можем порассуждать о том, какими эти отношения были раньше, но не возьмемся предсказывать, какими они станут в будущем. Разнообразие вирусного метагенома, спрятанное в генетической «темной материи», – это строгое напоминание о том, что до сих пор существует множество возможностей для эволюционных изменений, катализируемых миром вирусов. Эти изменения будут проявляться ветвлениями самих вирусов, но, определенно, это ветвление и изменчивость затронут и их хозяев, и экосистемы, населенные этими хозяевами.

Образ жизни и жизненные циклы

За счет своей многочисленности в природной среде фаги играют важную роль в формировании глобальных экосистем. Это верно в отношении хвостатых фагов, содержащих двухцепочечную ДНК. Эти фаги составляют очень крупный и разнообразный порядок вирусов, метко названный *Caudovirales* (хвостатые вирусы). Хвостатые фаги с двойной цепью ДНК – это одна из старейших известных групп ДНК-содержащих вирусов. Эти вирусы, поражающие как бактерии, так и простейших (Krupovic et al., 2011), широко представлены в вирусных метагеномах всех известных на сегодняшний день экосистем. У всех этих вирусов общий геном, состоящий из двойной цепи ДНК, заключенной в крошечный икосаэдрический капсид диаметром меньше одной десятой микрометра, снабженный шиповидным выступом. Эта морфологическая особенность служит основанием для объединения всех этих вирусов в один порядок – *Caudovirales*. Эта группа невероятно разнообразна; гены со сходными функциями часто сильно отличаются по аминокислотному (так в тексте! вероятно, надо писать «нуклеотидному»). – *Прим. перев.*) составу, который изменился по ходу эволюции от далеких общих предков. Более того, размер генома варьирует от менее чем 18 000 пар оснований, которых едва хватает на кодирование 30 белков, до почти полумиллиона пар оснований, которых вполне достаточно для кодирования 675 белков. Очень мелкие фаги кодируют лишь самое минимальное оснащение для репликации в клетке-хозяине. Эти мелкие фаги можно уподобить дрегстеру, которому для скорости оставлено только шасси, в то время как фаги с крупными геномами можно уподобить седанам представительского класса, снабженным самыми разнообразными дополнительными приспособлениями. Эти различия являются всего лишь результатом радикально отличающихся друг от друга траекторий эволюции в разных линиях фагов с двойными цепями ДНК, претерпевавших эту эволюцию в клетках разных хозяев. Отсюда мы можем заключить, что дополнительные гены в геномах более крупных фагов создавали для них какое-то конкурентное преимущество. Дополнительные функции, которыми они в результате стали обладать, видимо, улучшили репликативную успешность соответствующих фаговых линий в их индивидуальных нишах.

Caudovirales, древнейшие из фагов, инфицируют как автотрофных, так и гетеротрофных прокариот (Hendrix, Hatfull, Smith, 2003). Цианобактерии (ранее называвшиеся сине-зелеными водорослями), способные фиксировать углерод в процессе кислородного фотосинтеза, являются автотрофами и древнейшими из известных первичных продуцентов. Гетеротрофы зависят от первичной продукции других, автотрофных жизненных форм и пользуются продуцируемыми ими органическими соединениями для продукции собственной энергии. Отсюда следует, что эти фаги инфицировали общего прокариотического предка бактерий и простейших. Более того, нет ничего нелепого в предположении, что хвостатые фаги, присутствовавшие в океане, были первыми хищниками, истребителями прокариот. В ходе эволюции они появились определенно раньше, чем другие хищники, такие как одноклеточные жгутиковые и реснитчатые, которые в наши дни являются главными пожирателями автотрофов и гетеротрофов, населяющих наши океаны. Это отношение хищник – жертва между фагами и их хозяевами устояло в течение всей эволюции клеточной жизни. Пользуясь своей способностью к быстрой адаптации в условиях постоянно меняющегося давления отбора и реагируя на эволюционные изменения хозяев, фаги выработали широкий диапазон сложных и развитых отношений с клетками-хозяевами.

Некоторые хвостатые фаги, называемые литическими или вирулентными фагами, ведут себя просто как хищники прокариотических хозяев. После проникновения в клетку они быстро налаживают экспрессию своих собственных генов, которые захватывают управление метаболизмом клетки. Начинается синтез геномов и структурных белков фагов, происходит

сборка вирусных частиц, и клетка-хозяин распадается (или лизируется), высвобождая сотни реплицированных вирусных частиц. В других случаях развиваются более утонченные типы взаимодействия. Инфицирующий фаг не сразу разрушает клетку, воздерживается от начала литического репликативного цикла и становится симбионтом клетки-хозяина, включив свою ДНК в хромосому клетки. Образующийся таким способом профаг, в спящем и безвредном для клетки состоянии, ведет себя как часть клеточной хромосомы и начинает реплицироваться только тогда, когда клетка начинает делиться. За эту услугу фаг платит клетке защитой от вторжения частиц других родственных фагов. Кроме того, геном фага может пополнить клеточный геном новой и полезной генетической информацией, что придает клетке новые свойства, имеющие конкурентное преимущество в сравнении с неинфицированными клетками. Естественный отбор действует на геномы фагов и их хозяев независимо, но после множества столкновений фага и хозяина развивается состояние мутуализма, которое часто приносит пользу и клетке, и вирусу. В этих условиях для обоих повышается вероятность выживания и продолжения генетической линии наследования.

Для того чтобы надлежащим образом интерпретировать сложные взаимоотношения вирусов с их прокариотическими хозяевами, нам надо рассмотреть процесс, с помощью которого фаги проникают в клетки хозяина и перестраивают его инфраструктуру. Естественно, фаги преследуют свою чисто эгоистическую цель – создать условия для беспрепятственной репликации. Такова главная директива вирусного генома, но такова же цель каждого гена и, на самом деле, всех генов живых существ. Фаги – это вирусы, которые инфицируют только прокариотические клетки, то есть одноклеточные организмы, лишенные ядра. Несмотря на то что это простейшие из существующих живых организмов, их фаги проявляют на удивление широкий спектр способов существования и стратегий инфицирования, каковой повторяется во всем мире вирусов. Исключительная взаимная приспособляемость хозяина и фага является результатом длительной истории совместной эволюции, подкрепляемой способностью фагов к быстрому усвоению генетических новшеств.

Согласно каноническому определению, вирус является «инфекционным агентом, в типичных случаях состоящим из молекулы нуклеиновой кислоты, одетой в белковую оболочку». Сам по себе инфекционный агент – это вирусная частица, сущность, которая, по наблюдениям Ивановского и Туорта, способна проходить через поры фарфорового фильтра (Bos, 1999; Twort, 1915). Эта частица является формой вируса, в которой он высвобождается из инфицированной клетки в окружающую среду; это просто нуклеопротеин, косный и инертный до тех пор, пока ему не представится случай инфицировать следующую клетку. Частица фага, томящаяся в окружающей среде слишком долго, инактивируется или просто разрушается под воздействием физических или химических факторов среды. Внутри капсида находится геном, состоящий из нуклеиновой кислоты, кодирующий информацию, которая может наследоваться, определяя вирус, его структуру и производимые им процессы. Белковый компонент вирусной частицы обладает двумя главными целями: 1) защита ценного содержимого от влияний окружающей среды, потому что чем дольше вирус и его генетический груз могут существовать в окружающей среде, тем больше шансов, что он сможет в конце концов инфицировать подходящую клетку; 2) белковая оболочка обеспечивает способность вирусной частицы прикрепляться к поверхности инфицируемой клетки и возможность проникновения вирусной хромосомы внутрь клетки-хозяина, в ее цитоплазму. За немногими исключениями, внутрь клетки проникает голый геном, а капсид сбрасывается и остается снаружи инфицируемой клетки. Каждый цикл репликации фага начинается с чистой генетической информации. Потомки вируса – это воссоздания исходного вируса, который строится по плану, начертанному на нуклеиновой кислоте вирусной частицы. Новые вирусы являются идентичными копиями своих родителей и, если отвлечься от генетических мутаций, направляющих ход эволюции, ведут себя совершенно одинаково.

Самые древние независимо развившиеся эгоисты, рассмотренные в главе 1, были всего лишь кодирующими информацию элементами, плававшими в первичном бульоне, которые оставались отделенными (но зависимыми) от других кодирующих информацию элементов (от которых зависела репликация первых). В какой-то момент предшественники одноклеточных организмов стали реплицироваться более успешно, используя для этого организованную структуру (Koonin, Martin, 2005; Woese, 2002). Вероятно, это предоставляло преимущества для клональной экспансии репликатора, так как позволяло иметь все необходимое для репликации в непосредственной близости, возможно, внутри отграничивающего слоя. Мы можем лишь спекулировать на тему того, что происходило в действительности, но представляется весьма вероятным, что предшественники вирусов эволюционировали параллельно со своими хозяевами. Возможно также, что они начинались как фрагменты дополнительных репликонов внутри этих структур, но в какой-то момент стали высвобождаться во внеклеточную среду. У них появилась «внеклеточная фаза». Получив способность к репликации, но без способности к самостоятельной автономной репликации, они стали паразитами. Теперь паразитам потребовался механизм для связывания с замкнутыми структурами и для проникновения в них.

Стоит поэтапно рассмотреть каскад событий, разыгрывающихся в процессе инфицирования хозяина вирусным паразитом. Молекулярные детали процесса различаются и варьируют в зависимости от конкретного вируса или хозяина, но все вирусные инфекции обладают некоторыми основными общими чертами: проникновением, репликацией и выходом. Мы начнем с проникновения. Эгоистичная генетическая информация нашего хвостатого вируса кодирует белки капсида и белки сборки хвоста. Белки капсида выстраивают защитную оболочку, в которой находится геном, а хвост служит средством введения генетической информации внутрь клетки-хозяина. Некоторые белковые компоненты хвоста, расположенные ближе к его концу, обладают молекулярным сродством к белкам поверхности клетки. Случайный контакт между белком хвоста фага и этим клеточным «рецептором» приводит к связыванию фага с клеточной поверхностью. Здесь работают те же физические принципы, которые лежат в основе взаимодействия антигена с антителом. Молекулярное взаимодействие приводит к образованию энергетически выгодного комплекса. Таким образом фаг оказывается в непосредственной близости от своей жертвы. Состоящий из множества белков хвост – сложная молекулярная машина, целью работы которой является доставка нуклеиновой кислоты, содержащейся в капсиде, в цитоплазму клетки. Аппарат хвоста нашего фага работает, как шприц, выдавливающий ДНК фаговой хромосомы в клетку. Эту последовательность связанных между собой событий, запускаемую первоначальным физическим взаимодействием вирусной частицы с клеточным рецептором, можно рассматривать как каскад событий с благоприятным термодинамическим исходом. Энергия, сохраненная в упорядоченной структуре вируса, используется для протекания процесса.

После проникновения в цитоплазму клетки-хозяина вирус получает доступ к ресурсам, необходимым для репликации его генома и сборки новых вирусных частиц. Аппарат клеточного метаболизма изначально занимался обеспечением энергией роста и размножением самой клетки – морфологической основы жизни, – но вскоре после того, как синтезируются первые продукты экспрессии генов фага, он взмущивает те же клеточные механизмы, и они начинают обеспечивать репликацию вируса. Теперь клетка-хозяин обречена на гибель, так как ее ресурсы целиком и полностью истощаются в воспроизведении паразита. Тем не менее клеточная инфраструктура остается достаточно жизнеспособной для того, чтобы завершить репликацию вирусного генома и морфогенез новых вирусных частиц. В интересах вируса сохранить жизнеспособность клетки настолько, чтобы выполнить эти задачи (на самом деле, некоторые вирусы, например нитчатый фаг, реплицируются и покидают клетки, не причиняя ей видимого вреда). После завершения цикла репликации вирусов собранные вирусные частицы накапливаются в цитоплазме. В типичных случаях вирус кодирует специфические вещества, роль кото-

рых заключается в разрушении клеточной стенки хозяина, что высвобождает в окружающую среду новообразованные вирусные частицы.

Трудно спланировать и осуществить поэтапный генетический эксперимент, который позволил бы продемонстрировать те сложные и изящные механизмы, которые позволяют вирусам использовать энергию и инфраструктуру живых клеток. Эти эволюционные процессы направляются теми же мощными силами дарвиновского отбора, который создал многоклеточную жизнь и ее разумные формы в ходе процесса проб и ошибок и выживания наиболее приспособленных вариантов. Очень увлекательно считать разумные многоклеточные организмы кульминацией достижений естественного отбора, далеко превосходящей достижения эволюции этих примитивных клеточных паразитов. Но будет честно отметить, что разнообразие вирусного мира и объем генетической информации, созданной вирусами, превосходит разнообразие и объем генетической информации клеточных форм жизни. Если вы порыетесь в базах данных последовательностей нуклеотидов ДНК, то обнаружите, что подавляющее большинство уникальной генетической информации в нашей биосфере является вирусной, не имеет ничего общего с клеточными геномами и не происходит от них. Именно вирусы создали хранилище генетического разнообразия планеты. Будучи паразитами великого множества организмов – от цианобактерий и амёб до неандертальцев и людей разумных, вирусы успешно освоили огромное эволюционное пространство, с которым не может сравниться пространство любой формы жизни.

Лизогения: тренировка терпения

Некоторые фаги придерживаются исключительно хищнической стратегии репликации, которая приводит к циклам разрушения клеток-хозяев и высвобождению новых инфекционных вирусных частиц. Это завзятые гонщики мира фагов, созданные для жестокой и грубой эффективности, но лишенные всякого намека на гибкость тактики. У этих фагов одна цель – репликация любой ценой.

Другие фаги проявляют большую гибкость, и если продолжить автомобильную аналогию, то можно сказать, что они похожи на добротные туристические автомобили: они скоростные, но могут использоваться на обычных дорогах и снабжены приспособлениями, повышающими комфорт поездки, а также могут приспосабливаться к различным дорожным условиям. Эти фаги пользуются роскошью выбора стратегии после проникновения вирусной частицы в клетку. Эти фаги называют *умеренными* за их способность к самоограничению и умеренности, за отказ от немедленного удовлетворения страсти к литической репликации. Конечно, и эти фаги часто прибегают к лизису клетки, но при некоторых условиях они могут выбрать альтернативную стратегию и надолго поселиться в ДНК клетки-хозяина. После этого они становятся фрагментами передаваемой по наследству генетической информации, так как реплицируются вместе с хромосомой клетки, которую инфицировали. Для того чтобы этого добиться, вирус кодирует ферменты, необходимые для разрезания хромосомы и внедрения в нее собственной ДНК. Получившийся в результате профаг экспрессирует весьма ограниченный набор генов, кодирующих белки-репрессоры, которые помогают вирусу пребывать в дремлющем состоянии внутри хромосомы хозяина, где вирусная ДНК ведет себя всего лишь как еще один модуль клеточных генов. Этот процесс известен в науке под названием *лизогения*. Профаг сохраняется в клетке долго и передается дочерним клеткам при их делении.

Эволюция этих двух альтернативных типов поведения фагов – литическая репликация и лизогения – должны давать преимущества в выживании линии фага. Ключевым для этого преимущества является принятие правильного решения: лизировать клетку или ограничиться лизогенией. Какая тактика обеспечивает большую вероятность достижения цели вируса – распространения его генов? Для того чтобы принять это решение, вирус кодирует механизм переключения генов, который способен улавливать состояние клетки-хозяина после инфицирования. Если клетка имеет метаболический отпечаток быстро растущей здоровой популяции, то фаг предпочтет литическую репликацию. Такая стратегия обеспечивает быстрое размножение вируса и высвобождение его многочисленных потомков во внеклеточную среду, где высоки шансы встретить такую же здоровую клетку, которую можно атаковать, инфицировать и лизировать. С другой стороны, если вирус «чувствует», что инфицированная им клетка не склонна к быстрому делению, или если вокруг много других вирусов, стремящихся инфицировать ту же клетку, то он может выбрать умеренную стратегию и ограничиться лизогенией, включив свой геном в клеточную хромосому. В таких условиях это оптимальная стратегия, потому что литическая репликация в клетке, которая является частью увядающей популяции, может привести к высвобождению потомков вируса в среду, где мало пригодных к инфицированию клеток. Все будет потеряно, и вирусные частицы будут томиться в окружающей среде до самой своей гибели. Лучше сидеть тихо и передавать генетическую информацию следующим поколениям одной и той же клетки. Эта стратегия не приводит к быстрому размножению и увеличению количества вирусных частиц, но зато способствует сохранению генетического материала.

В любом случае, как у хорошего иллюзиониста, у профага есть в рукаве и иная тактика выживания. Как можно судить по самому названию, профаг может стать родоначальником фага и вступить в цикл вирулентной репликации. Если клетка, в которой имела место лизогения, испытывает какой-либо стресс и рискует погибнуть, то профаг улавливает ситуацию и при-

нимается спасать от гибели свой геном. Бактерии обычно реагируют на стрессогенные ситуации в окружающей среде стандартными запрограммированными ответами. Особенно важным фактором активации профага является стрессовая реакция клетки на повреждение ее ДНК (Ptashne, 2004). Эта реакция заставляет профаг переключать репрессированное дремлющее состояние в состояние вирулентной репликации: вирусный геном мобилизуется, особые ферменты вырезают вирусный геном из бактериальной хромосомы, и геном восстанавливает свою репликативную форму. Профаг экспрессирует продукты гена фага, отвечающие за репликацию ДНК, после чего начинается сборка новых инфекционных вирусных частиц. Фаг успевает реплицироваться до того, как погибает клетка-хозяин. Несмотря на ненадежность шансов, потомки реплицированного фага высвобождаются, чтобы дожидаться встречи с новой подходящей клеткой-хозяином, то есть возможности новой репликации.

В популяции бактериальных клеток, в которых произошла лизогения, – в *лизогенах* – каждая клетка содержит в своей хромосоме копию одного и того же профага. Индукция профагов происходит с высокой частотой, если популяция подвергается стрессу, что приводит к массивному разрушению клеточной популяции. Однако в растущей здоровой популяции профаги индуцируются спонтанно с очень низкой частотой. Лабораторные исследования показывают, что на 10 000 бактериальных клеток происходит одна индукция фага в каждом поколении клеток. Несмотря на то что такая спонтанная и редкая индукция является смертельной для отдельно взятой клетки-хозяина, мы все же можем заключить, что популяция лизогенированных клеток может получать пользу от присутствия профагов.

Какими же могут быть преимущества, перевешивающие риск от присутствия в клетке такой отравленной пилюли? Одно из объяснений заключается в том, что лизогены защищены от инфицирования сходными, родственными фагами. Та же репрессивная функция, которая поддерживает устойчивое существование профага, предотвращает литическую репликацию проникшей в профаг вирусной частицы. Таким образом, фаги, высвобождаемые в результате индукции, не могут атаковать генетически идентичные лизогены, но могут инфицировать не лизогенированные или другие восприимчивые клетки. Более того, фаги, вызывающие лизогению клеток, часто привносят в нее гены, кодирующие белки, полезные для клетки. Такое явление называют *конверсией фага*. Разумно предположить, что лизогения в целом оказывает благотворное влияние на клеточную популяцию. Популяция лизогенных клеток как целое повышает свою приспособляемость и становится более успешной. Это преимущество, обеспечиваемое фагом, намного перевешивает вред, причиняемый индукцией и гибелью незначительного меньшинства клеток популяции.

Следуя той же логике рассуждений, будет разумно предположить, что способность профага подвергаться индукции с небольшой частотой сама по себе является преимуществом для генома фага. Привлекательна мысль о том, что это ограждающая стратегия, при которой генетически однородная популяция фагов может одновременно проявляться в двух фенотипах – в данном случае для того, чтобы оптимизировать вероятность генетической успешности. Лизогению можно считать проявлением вирусного консерватизма, стратегии, направленной на выживание в неблагоприятных условиях. Литическая репликация – это азартная игра с высокими ставками, которая окупается уверенным предсказанием результата. Фаг, который никогда не пользуется преимуществами вознаграждений в азартной игре (за исключением неопределенных ситуаций), не будет таким же эволюционно успешным, как консервативный в целом фаг, который периодически индуцируется, когда вознаграждение проявляется в виде стремительного увеличения числа вирусных частиц. Представляется весьма вероятным, что фаги развились для спонтанных, подчиняющихся стохастическим закономерностям индукций – для того, чтобы пользоваться преимуществами литической репликации, но не подвергать опасности генетически однородную популяцию профагов, дремлющих в хромосомах их медленно делящихся хозяев.

Убить победителя

В водных экосистемах наши хвостатые вирусы выступают основными игроками; у большинства из них мелкие геномы, и сами они являются вирулентными литическими фагами, которые инфицируют и тут же лизируют пораженную клетку. Созданные на голом каркасе небольшого генома, эти фаги несут лишь ту информацию, которая важна для проникновения в клетку и овладения ею, для дупликации своего генетического материала и уничтожения клетки-хозяина. Этот убийственный цикл происходит в наших океанах повсеместно, днем и ночью. Гибель клеток-хозяев приводит к высвобождению питательных веществ обратно в окружающую среду и делает их снова доступными у основания или на нижних звеньях пищевой цепи, включая и сами клетки-хозяева фага. Было подсчитано, что инфекция литическими фагами убивает практически столько же прокариот, что и питающиеся ими реснитчатые и жгутиковые простейшие; каждый день фаги уничтожают до 20 % микробной биомассы мирового океана (Rohwer, 2009; Suttle, 2007). Таким образом, фаги являются чрезвычайно важным компонентом сохранения равновесия морских экосистем, перерабатывая питательные вещества, предохраняя органические вещества от исключения из пищевой цепи и делая их вновь доступными для низших форм жизни.

Инфицирование фагами оказывает сильное влияние на численность популяций прокариот в этих природных ареалах. Высокая смертность в популяциях клеток-хозяев часто сочетается с массированным инфицированием их фагами. Здоровые растущие популяции прокариот представляют собой самую плодородную почву для хищников-фагов. Высокая плотность интенсивно делящихся клеток-хозяев благоприятствует быстрому повторению циклов литической репликации фагов. Такая стратегия фагов была названа: «Убить победителя» (Short, 2012). Эпидемическое уничтожение доминирующих видов прокариот приводит к катастрофическому сокращению численности популяции, что освобождает место для конкурирующих одноклеточных организмов, которые начинают размножаться вместо погибших бактерий. В свою очередь, эта популяция тоже падет жертвой вирусных хищников. Таким образом, устанавливается цикл экспансии бактериальных популяций, сменяющейся их уничтожением вирусами. Эти циклы позволяют множеству конкурирующих видов прокариот сосуществовать в одном ареале обитания и поддерживать разнообразие видов, что очень важно для сохранения целостности глобальных экосистем.

Экологические последствия эпидемии убийства победителей вирусами могут быть очень далеко идущими, и пример этого мы видим в Восточно-Африканской зоне разломов; эта, расположенная в Кении область отличается невероятной красотой. Вулканы, многие из которых до сих пор действуют, возвышаются над плодородными равнинами, где водятся черные носороги, львы, жирафы, куду и другие виды экзотических животных. В долине жизнь поддерживается цепью из более чем пятидесяти озер. Два озера – Богория и Накуру – являются домом для 75 % всех существующих в мире карликовых фламинго, вида, который находится под угрозой исчезновения и внесен в Красную книгу Международного союза охраны природы. Сотни тысяч розовых фламинго, обитающих в этих озерах, представляют собой незабываемое зрелище. Богорию и Накуру называют «натриевыми озерами» из-за высокого содержания соли в их воде. Вода лишена стока и поэтому имеет щелочную реакцию. Вода этих озер окрашена в сине-зеленый цвет из-за большой концентрации цианобактерий, большая часть которых принадлежит виду *Arthrospira fusiformis*. Этот фотосинтезирующий пикопланктон является основным источником корма для карликовых фламинго. За прошедшие сорок лет численность прилетающих на озеро птиц радикально уменьшилось вследствие их таинственной гибели. Такие причины, как загрязнение воды тяжелыми металлами и пестицидами или отравление цианобактериями и инфекционные заболевания, могли усугубиться недостатком

пищи. Повышение частоты гибели птиц на протяжении последних двух десятилетий сопровождается колебаниями их численности – от одной тысячи в некоторые годы до полумиллиона особей в другие. Изучение биомассы планктона в трех соленых озерах, включая Богорию и Накуру, позволило заподозрить возможную причину, так как были выявлены пятидесятикратные колебания биомассы, причем надиры величин совпадали с уменьшением численности фламинго. Интересно, что популяции *A. fusiformis* расцветали, размножались и доминировали, а затем наступал момент, когда численность этих цианобактерий резко сокращалась, и они уступали место бактериям вида *Anabaenopsis* или конкурирующему пикопланктонному хлорофиту *Piocystis salinarum* (Lothar, Kiplagat, 2010). Основная идея заключалась в том, что отсутствие питательных микроорганизмов делало популяцию более чувствительной к загрязняющим веществам или патогенным микроорганизмам и что в данном случае речь шла о происходивших в озере качественных и экологических изменениях. Тем не менее оставалась неясной причина колебаний численности пикопланктона.

В 2013 году группа ученых под руководством Михаэля Шагерля из Венского университета опубликовала результаты своих исследований, в которых к проблеме подошли с другой стороны (Peduzzi et al., 2014). Ученые понимали, что вирусы, скорее всего, являются преобладающими биологическими сущностями в озерах Восточно-Африканской зоны разломов и, так же как в других водных экосистемах, могут быть важной причиной смертности в популяциях цианобактерий. Ученые решили отследить количество и объем видов цианобактерий, служащих главным источником питания для карликовых фламинго, а также оценить количество поражающих цианобактерий цианофагов. Примечательно, что ученым удалось зафиксировать число вирусов, рекордное для всех исследованных до этого экосистем: величина оказалась просто невиданной – 7×10^9 вирусов на 1 миллилитр озерной воды. Когда ученые измерили плотность популяции цианобактерий *A. fusiformis* в озерной воде в разные моменты времени, им удалось связать уменьшение плотности популяций планктона с микроскопически видимыми признаками поражения цианофагами. Неудивительно, что такие периоды характеризовались уменьшением численности популяций фламинго. Стало ясно, что эти периодически повторявшиеся уничтожения *A. fusiformis* были обусловлены литическими цианофагами, убивавшими победителей. Это позволяло объяснить и ранее сделанные наблюдения, согласно которым в отдельные периоды в водах озера увеличивалась численность других планктонных видов, что говорило о повторении циклов уничтожения победителей, которые помогали сохранять разнообразие микробных популяций.

Экосистема соленых озер Восточно-Африканской зоны разломов дает первый документально подтвержденный пример того, что инфицирование фагами оказывает сильное влияние на всю пищевую цепь. Простота экосистемы, в которой вирусная инфекция непосредственно влияет на главный источник пищи для карликовых фламинго, находящихся на высших ступенях пищевой цепи, делает этот эффект особенно драматическим. Остается еще одна проблема: почему экология озер так сильно изменилась именно за последние пять десятилетий? Не объясняется ли этот феномен простым улучшением качества наблюдений? Более вероятно, что к уменьшению микробного разнообразия в озерах привели изменения в окружающей среде и стохастические факторы. Упрощенная пищевая сеть стала опасно восприимчивой к значимым флуктуациям биомассы благодаря хищническому поведению фага. В последние годы численность популяции карликовых фламинго на озере Накуру колебалась от сотни особей до миллиона, демонстрируя то мощное влияние, какое может оказывать на наши экосистемы вызванное активностью фагов повышение смертности микроорганизмов.

Генные брокеры

Сокровищница уникальных генов и метаболических функций, метагеном фагов, является ценной валютой адаптивной эволюции в мире микробов. Сейчас мы поймем, что фаги действуют, как биржевые брокеры, облегчая передвижение и обмен генетической валюты, вдыхающей жизнь в экономику эволюции. Генетическая экономика приводится в движение эгоистичностью генома фагов, которые берут за это свою комиссию. Геномы фагов приобретают конкурентные преимущества, которые благоприятствуют успешной репликации их собственных генотипов. Фаги – мощные катализаторы генетического обновления и эволюционной адаптации их микробных хозяев (Casjens, 2003; Penades et al., 2015; Ochman, Lawrence, Groisman, 2000). В предыдущем разделе я познакомил вас с альтернативными моделями поведения фагов, включая модель взаимодействия с индивидуальными клетками-хозяевами и с популяциями клеток, приводящего к изменениям в целых экосистемах. Теперь мы попробуем разобраться в том, как эти взаимодействия влияют на собственную эволюцию вирусов и на эволюцию микробных клеток в пределах таких экосистем.

Термином «рекомбинация» обозначают обмен генетической информацией внутри генома и между геномами. Рекомбинация может происходить между геномами различных фагов, инфицирующих одну и ту же клетку-хозяина, что приводит к переносу генов фага между штаммами. Очень важно, что фаги часто смещают и мобилизуют последовательности нуклеотидов в генах клетки-хозяина. Последовательности ДНК микробной клетки, особенно те, что находятся на краях места внедрения ДНК профага, могут по ошибке включаться в хромосому фага и становиться фрагментом инфекционной вирусной частицы. Таким образом, фаги могут опосредовать перенос и включение генетической информации внутри прокариотической клетки способом, отличным от традиционного способа передачи наследственной информации. Этот процесс горизонтальной передачи генов делает фаг незаменимым инструментом увеличения микробного генного пула и при этом обеспечивает ускорение адаптивной микробной эволюции.

В некоторых экосистемах, например в экосистемах прибрежных морских акваторий, на каждую микробную клетку приходится десять и более инфицирующих ее фагов. По этой причине инфицирование одной клетки бактериофагами двух различных типов встречается, вероятно, достаточно часто. Гены в хромосомах бактериофагов, кодирующие белки, обладающие сходными метаболическими функциями, обычно объединяются в кластеры. Мозаика генных кластеров на хромосоме создает возможность для работы целых генетических модулей, которые могут перемещаться между геномами разных видов бактериофагов (Weinbauer, Rassoulzadegan, 2003). Такой опосредуемый рекомбинацией обмен создает химерические фаговые геномы, а эти геномы, в свою очередь, являются основой для приобретения новых адаптивных способностей. Новообразованный фаг может получить доступ к клеткам других видов, что позволит фагу инфицировать ранее недоступные ему бактерии. Таким образом, путем рекомбинации, совместно с генерализованной трансдукцией генетической информации клеток-хозяев между разными микробными хозяевами, фаги активно способствуют передаче генов между разными видами клеток-хозяев. Когда фаги завершают литическую инфекцию клетки-хозяина, в окружающую среду высвобождается свободная ДНК мертвой клетки. Бактерии легко поглощают такую ДНК и встраивают ее в свои геномы в процессе, называемом *трансформацией*. Новый геном бактериофага, нагруженный бактериальными генами, может обладать, благодаря обновлению генетической информации, преимуществами и формировать основу для образования нового штамма. Новая генетическая информация может быть перенесена в новую клетку-хозяина другого вида бактерий. Перенесенные фрагменты клеточной ДНК часто кодируют гены или генные кластеры, которых не было в родительской клетке. Эти

изменения могут приводить к образованию нового генотипа хозяина и к возникновению конкурентного преимущества, которое позволяет занять доминирующее положение в популяции или колонизировать ранее недоступную среду обитания. В конечном счете это может послужить основой для возникновения нового вида или новых штаммов прокариот.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.