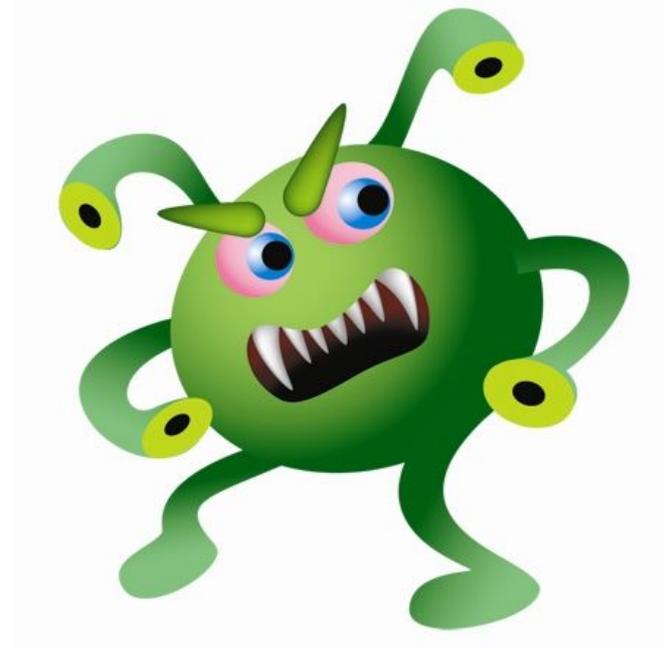
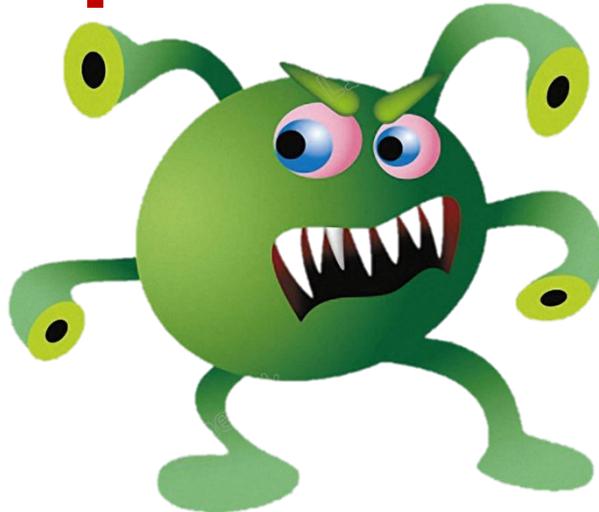




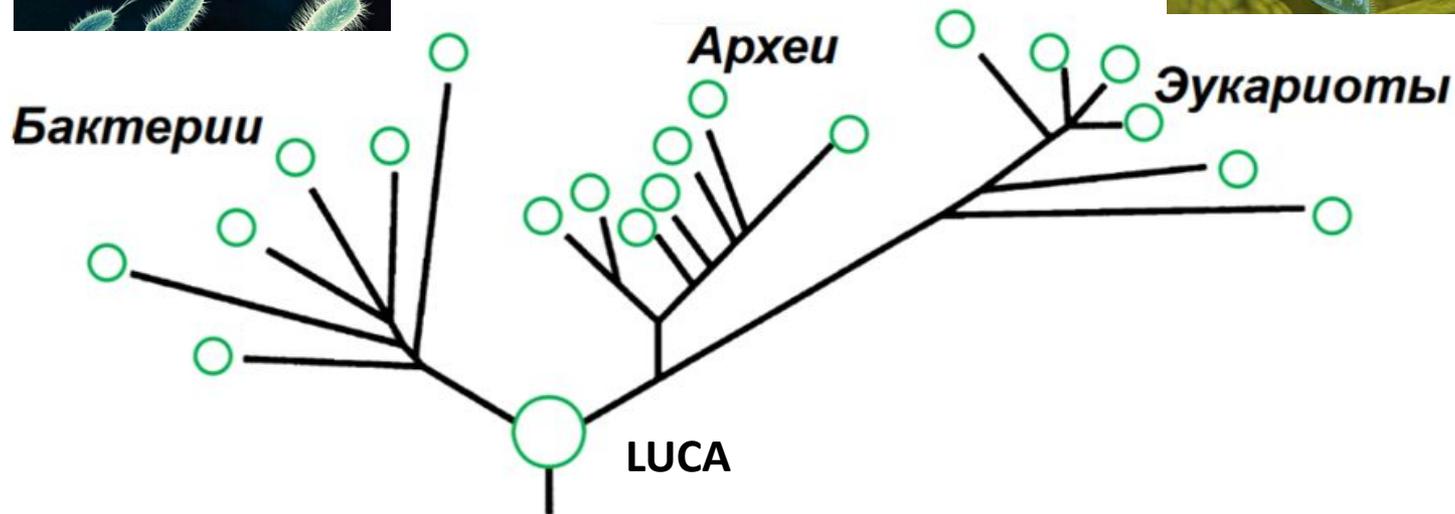
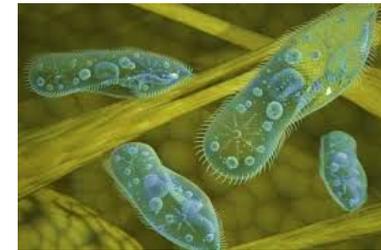
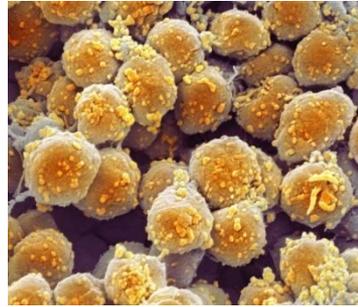
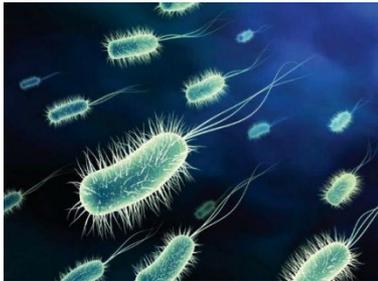


**Как нас
сотворили...**

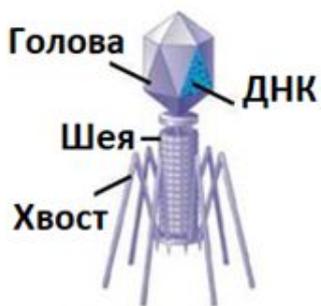


ВИРУСЫ

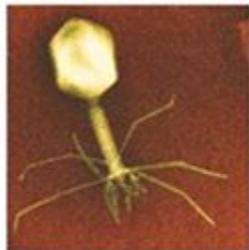
Клеточные формы жизни



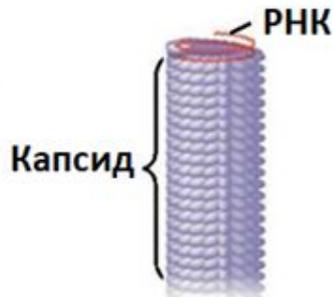
Вирусы: 7 основных типов, тысячи известных видов, миллионы –



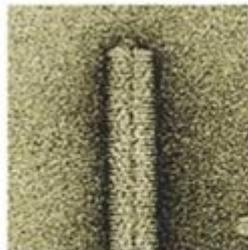
Бактериофаг



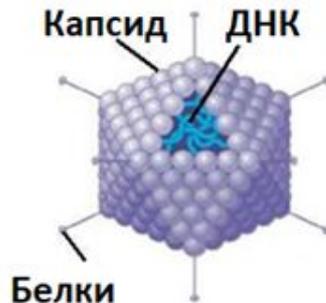
50 nm



Вирус табачной мозаики



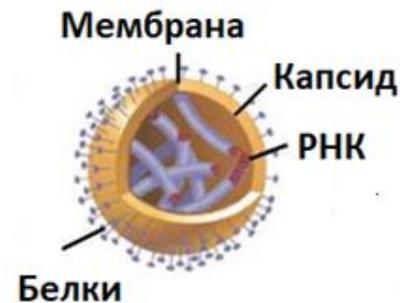
20 nm



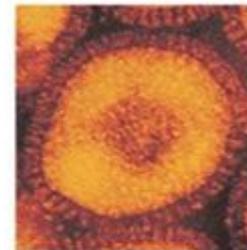
Аденовирус (ОРВИ)



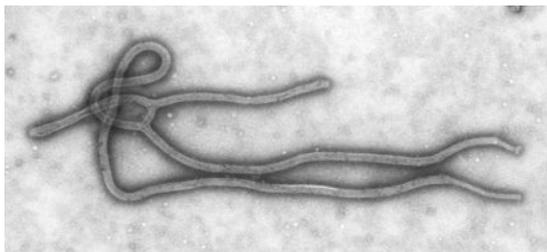
50 nm



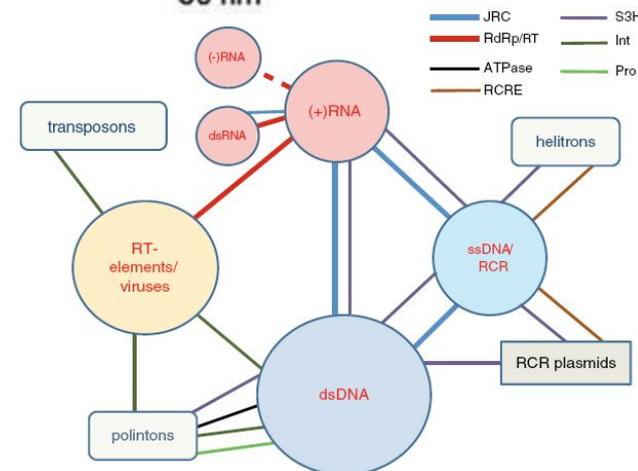
Вирус гриппа



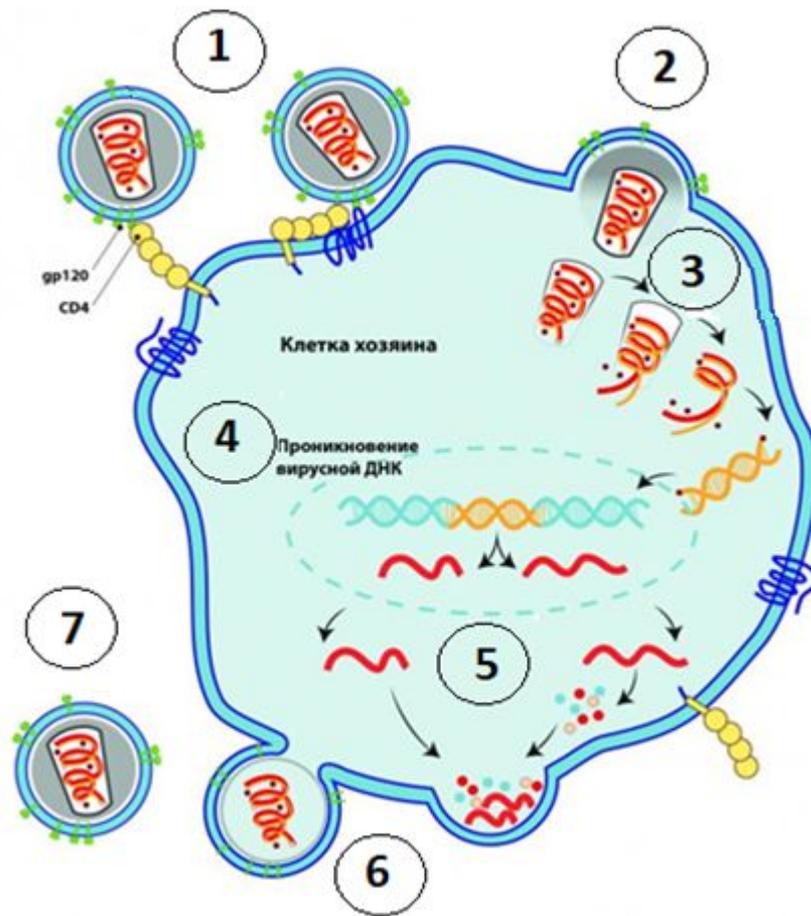
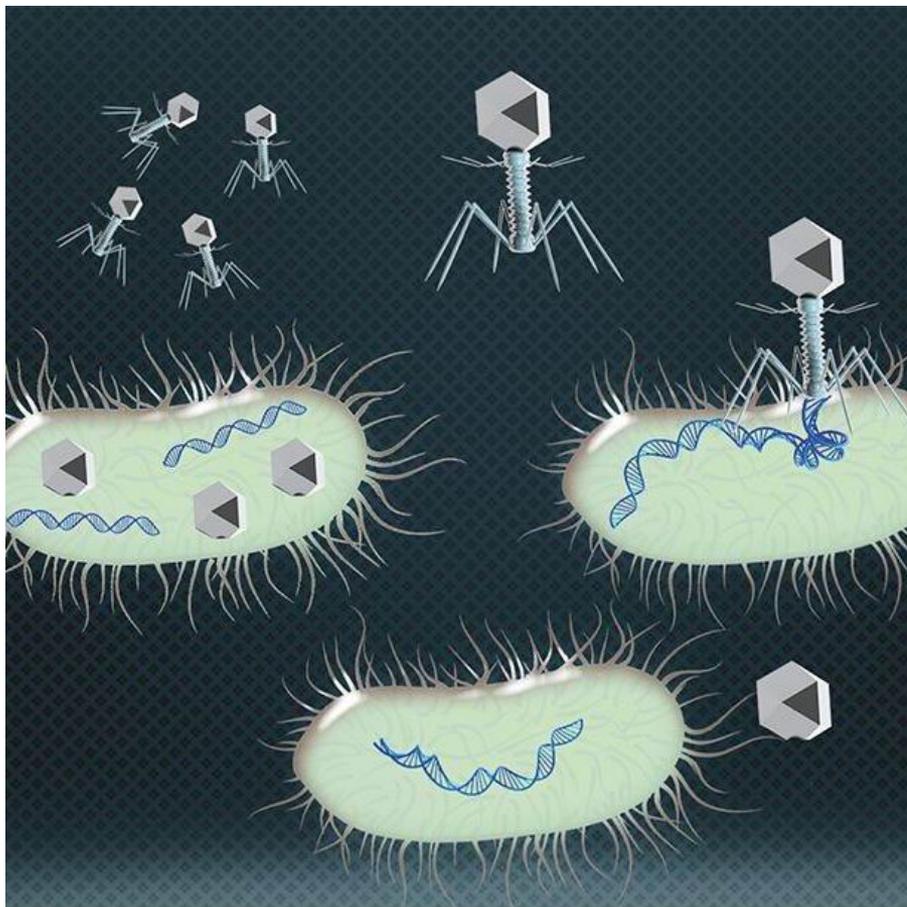
50 nm



Вирус Эбола:
содержит РНК,
имеет
мембрану



Вирусы прокариот и эукариот

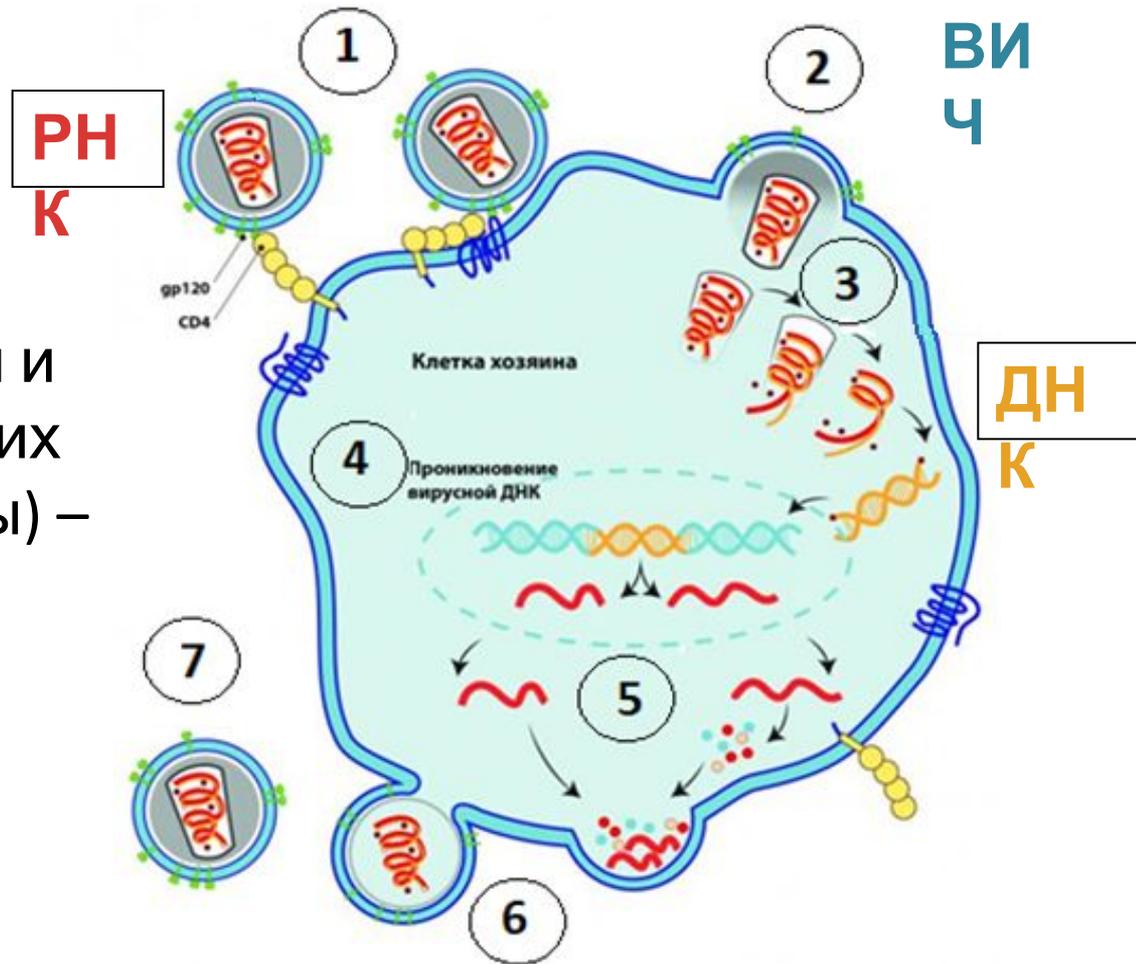


От выхода из клетки до связывания с другой клеткой все вирусы ведут себя как инертные кристаллы, не проявляя никаких признаков жизни.

У ретровирусов все особенно сложно



Встречаются у растений и животных, а останки таких вирусов (ретроэлементы) – в геномах любых организмов)



Различие вирусов и клеточных организмов

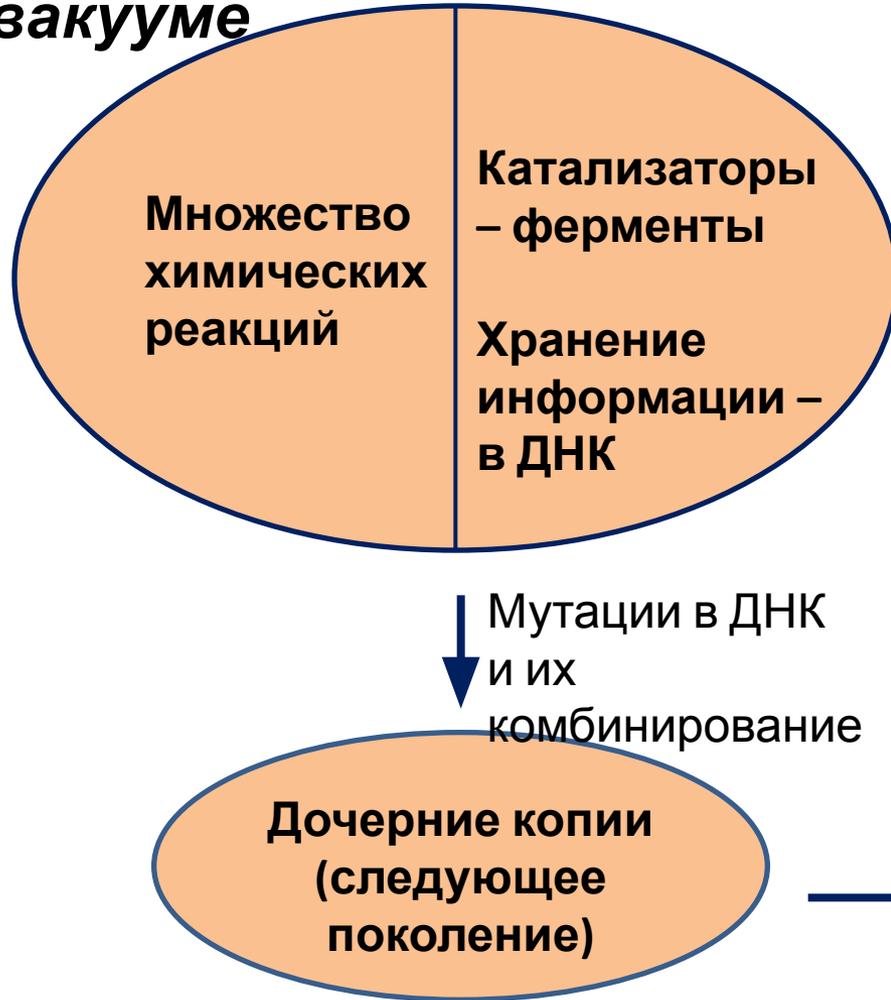
Клеточные организмы

- Автономны в воспроизводстве. Свои ферменты, свои энергостанции.
- Растут и делятся.
- Размеры 1-100 мкм
- Геномы большие (тысячи генов, миллионы-миллиарды букв)

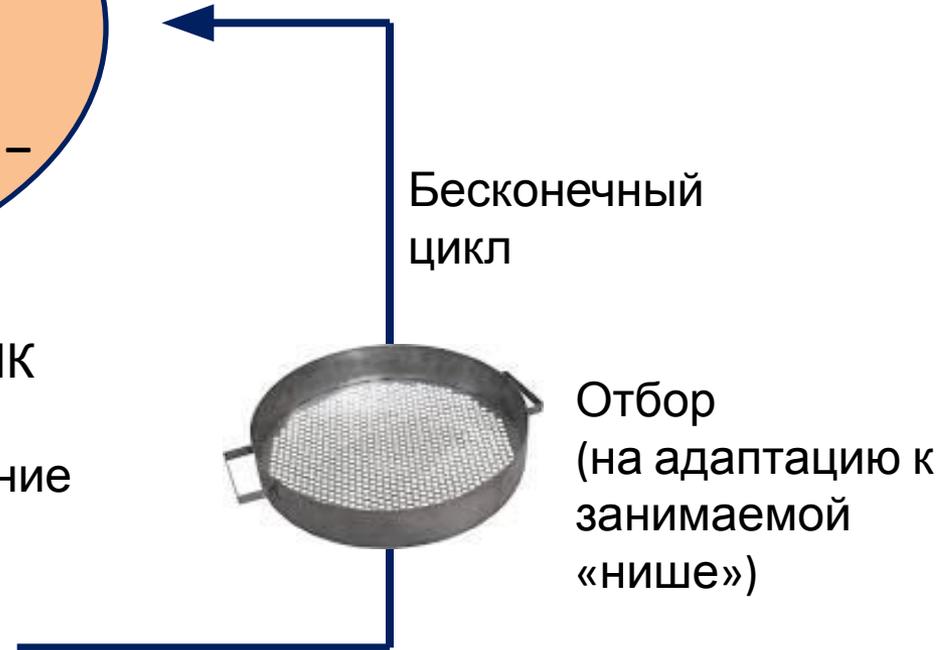
Вирусы

- Паразиты: используют ферменты и энергостанции клетки-хозяина для синтеза своих белков.
 - Разбираются и собираются.
 - Размеры 0,03-0,3 мкм
 - Геномы маленькие (единицы-десятки генов, тысячи букв)
- Может, это просто аномальные продукты жизнедеятельности клетки?**

Сферический организм в вакууме

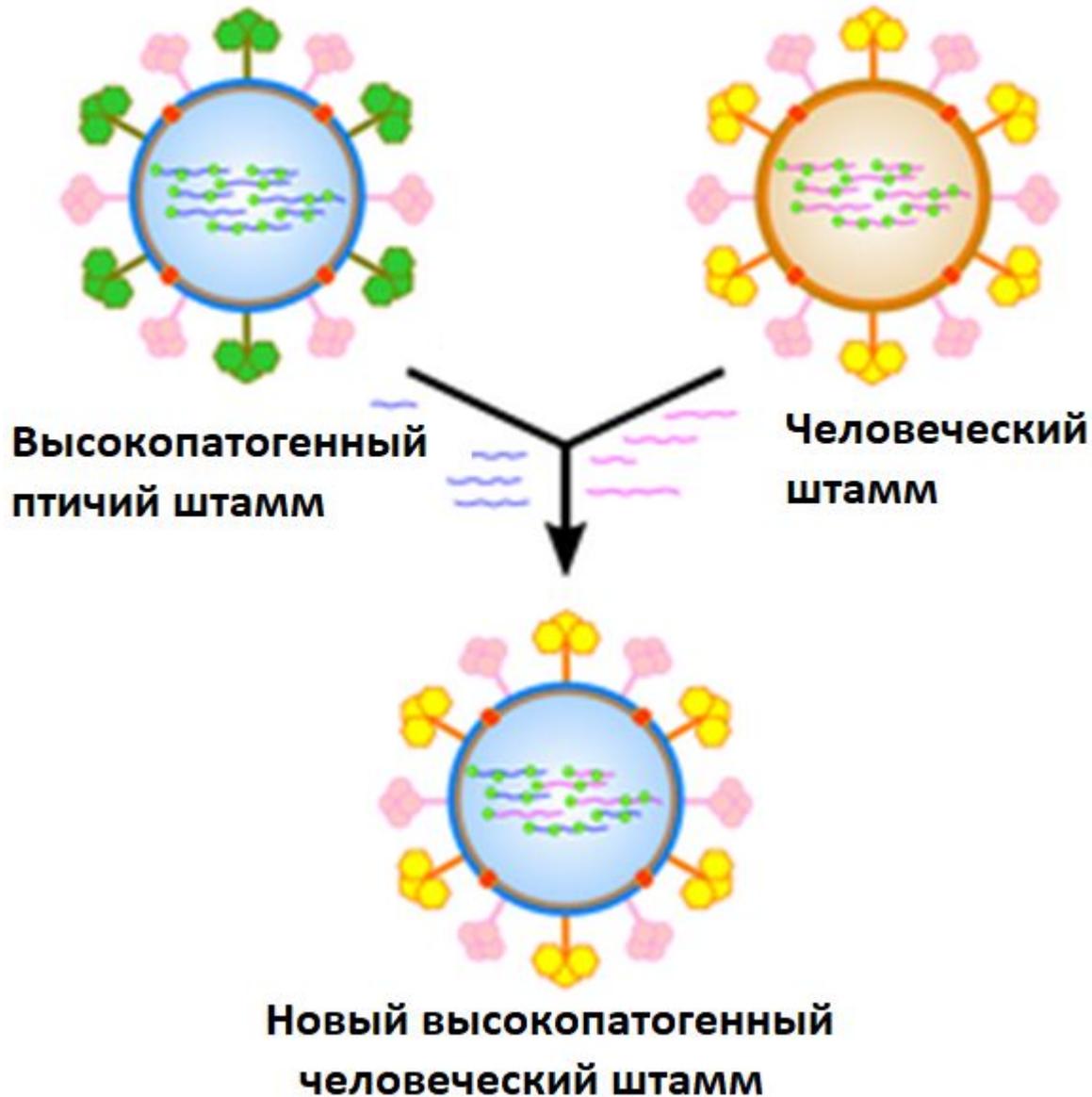


Дарвиновская ЭВОЛЮЦИЯ



Жизнь – это химическая система, способная воспроизводиться и эволюционировать по Дарвину (без вмешательства внешнего интеллектуального дизайнера). (НАСА)

Вирусы тоже мутируют, рекомбинируют, отбираются и адаптируются

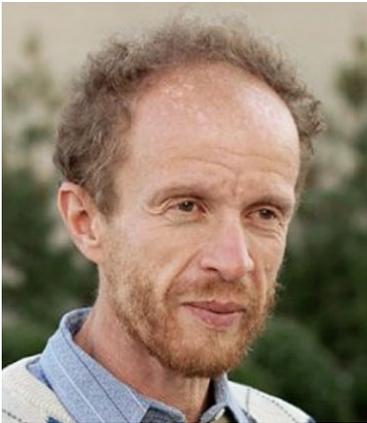


Откуда берутся
новые опасные
версии вируса
гриппа?

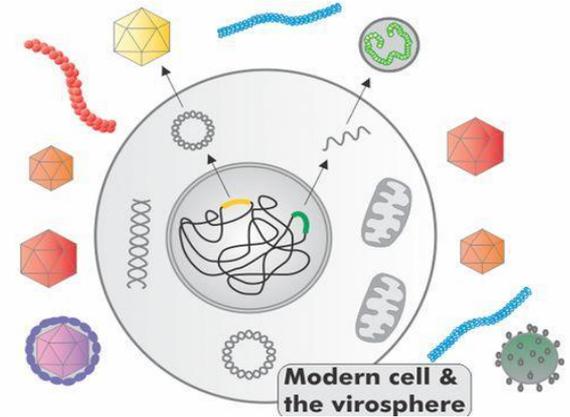


Вывод: они живые!!!

Схема происхождения вирусов Евгения Кунина (ведущий специалист по сравнительной геномике)

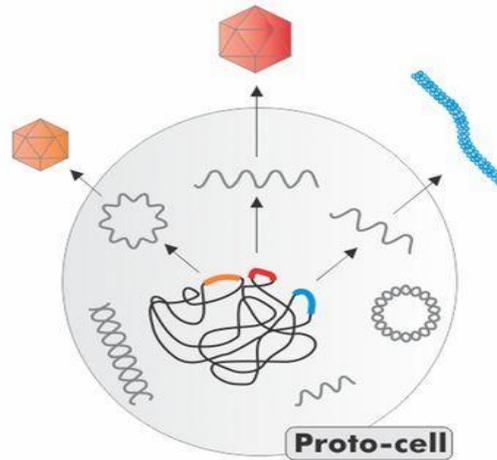
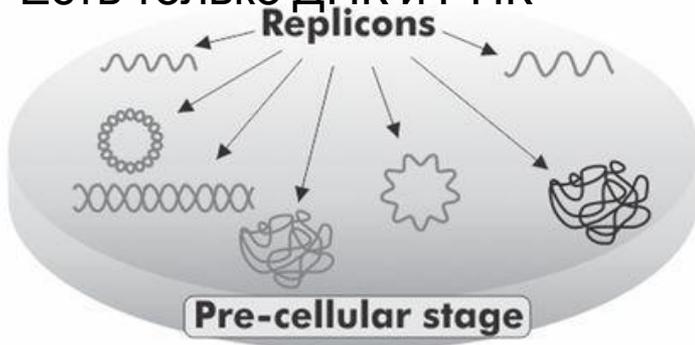


Мир протоклеток, в котором появляются первые мобильные паразиты.



Разнообразие клеток и вирусов, порождаемое коэволюцией.

Доклеточный мир
Нет ни настоящих
клеток,
Ни настоящих вирусов
Есть только ДНК и РНК



Время

Две стратегии распространения вируса

- **Горизонтальный путь** (разорительная стратегия) – заразить, размножиться, освободиться, заразить следующего (**грипп**).
- **Вертикальный путь** (тихая стратегия) – заразить, встроиться прочно в ДНК хозяина и передаваться от родителей к детям. Такой путь могут использовать вирусы животных (и человека), передающиеся половым путем (**ВИЧ**).

У бактериофагов это соответствует **литическому** и **лизогенному** варианту жизненного цикла.

В разных условиях выгодны разные стратегии.

Прочно засевшие в геноме вирусные последовательности со временем могут утратить заразность и тогда превращаются в **мобильные элементы (транспозоны)**.

Вирус освобождается, разрывая покровы бактерии

● Эндолизины

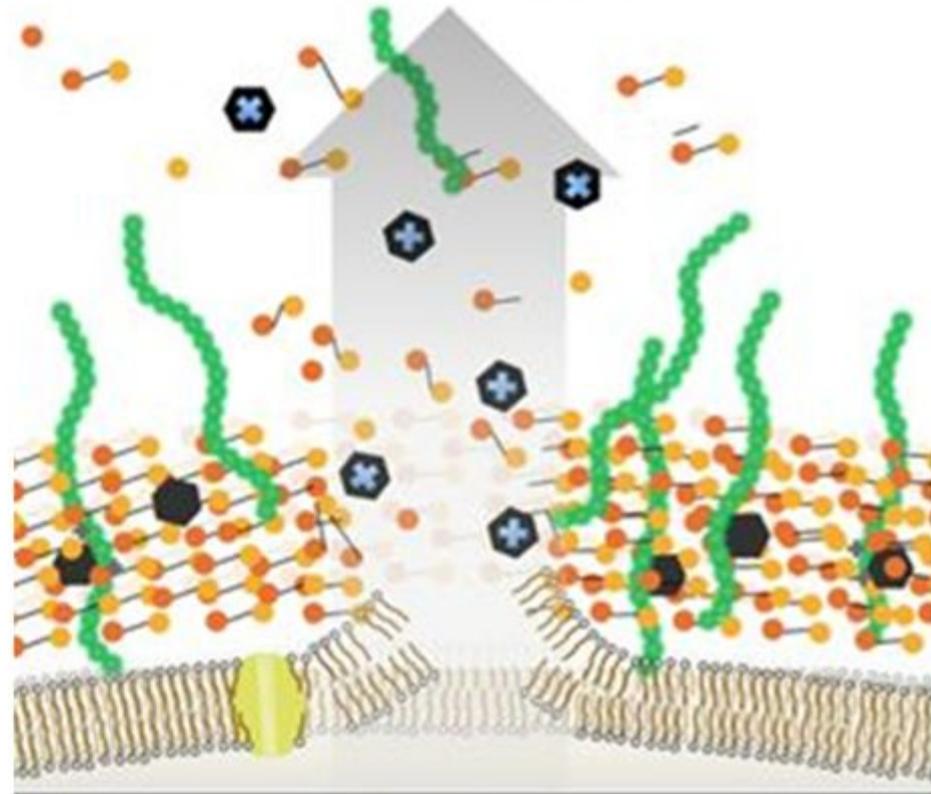
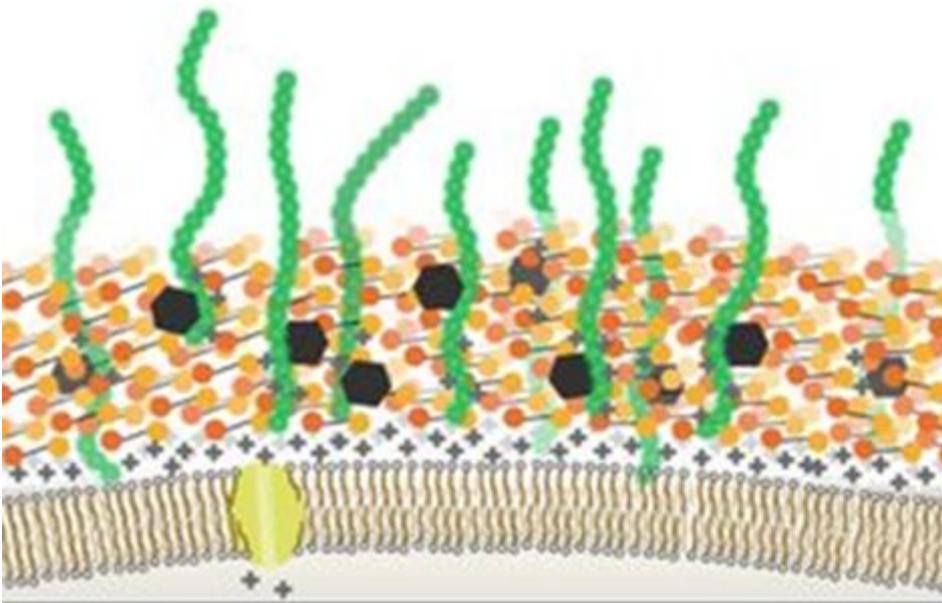
⬠ Активированные
эндолизины

~ Углеводы

● Пептидогликаны

+ Протоны

⬢ Протонный насос



Вироцентрический взгляд на эволюцию

- представление о том, что многие (если не все) ключевые свойства клеточных форм жизни формировались при непосредственном участии вирусов.

На каких основаниях?

Сценарии, надежно подкрепленные реальными уликами (геномным анализом)

Весьма вероятные сценарии

Вполне допустимые сценарии

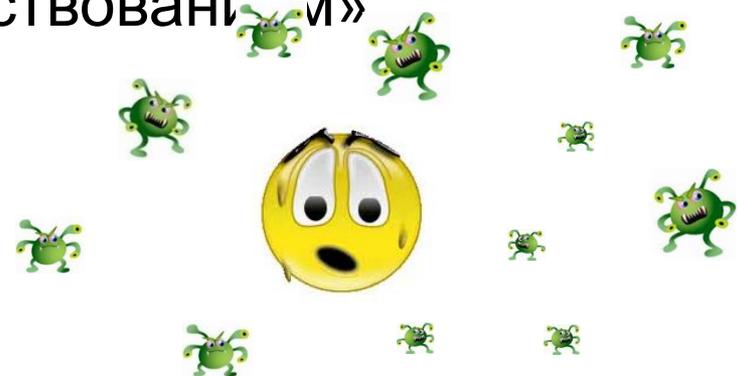
Фрэнк Райан. «Виролюция. Симбиоз человека и вирусов как реальность эволюции»

Взаимное влияние в эволюции вирусов и их хозяев вполне ожидаемо ввиду

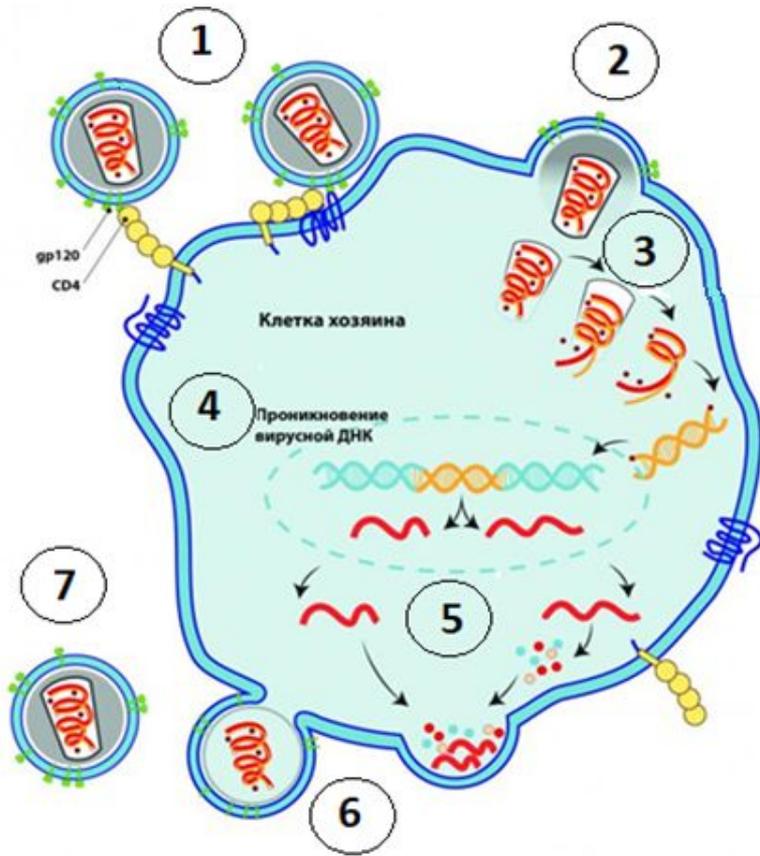
- Конфликта интересов – и, как следствие, «гонки вооружений».



- Постоянного и очень тесного контакта – что благоприятствует взаимным «заимствованиям»



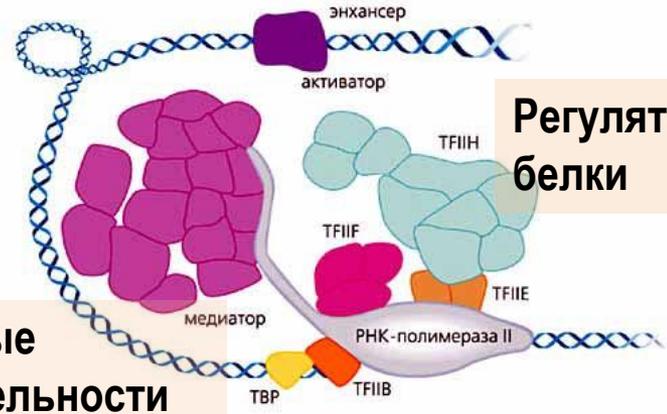
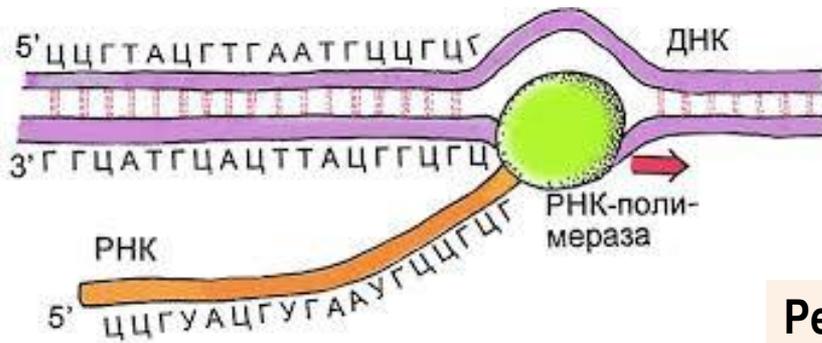
Конфликт интересов



Задачи для вируса

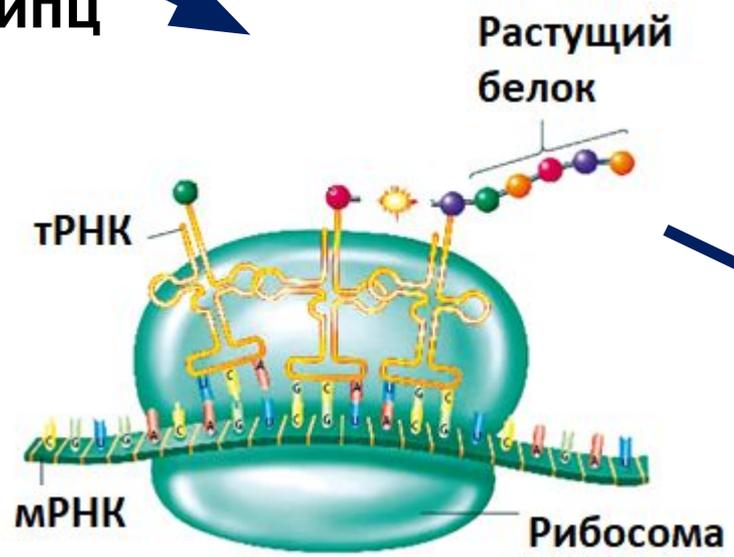
- Оpoznать хозяина.
- Найти или проделать ворота и проникнуть внутрь.
- Внедриться в хозяйскую ДНК.
- Заставить клетку тратить ресурсы на синтез вирусных молекул (регулировать свои и хозяйские гены).
- Высвободиться из клетки.
- Не дать сработать защитным системам организма снаружи и внутри клетки хозяина (усыпить бдительность био-полиции).
- Препятствовать проникновению других вирусов-конкурентов.

Регуляция генов – это как?



Регуляторные последовательности

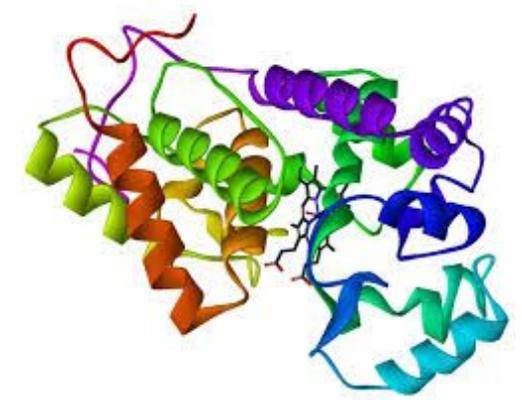
Транскрипция



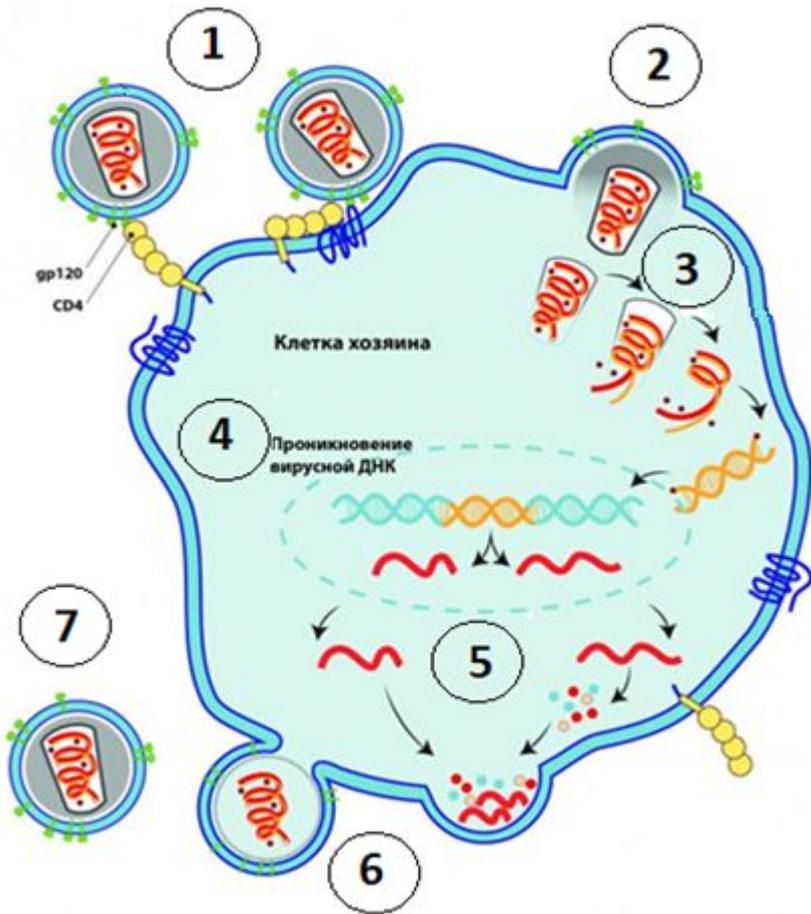
Трансляция



Рабочий белок



Конфликт интересов



Задачи для организма/клетки хозяина

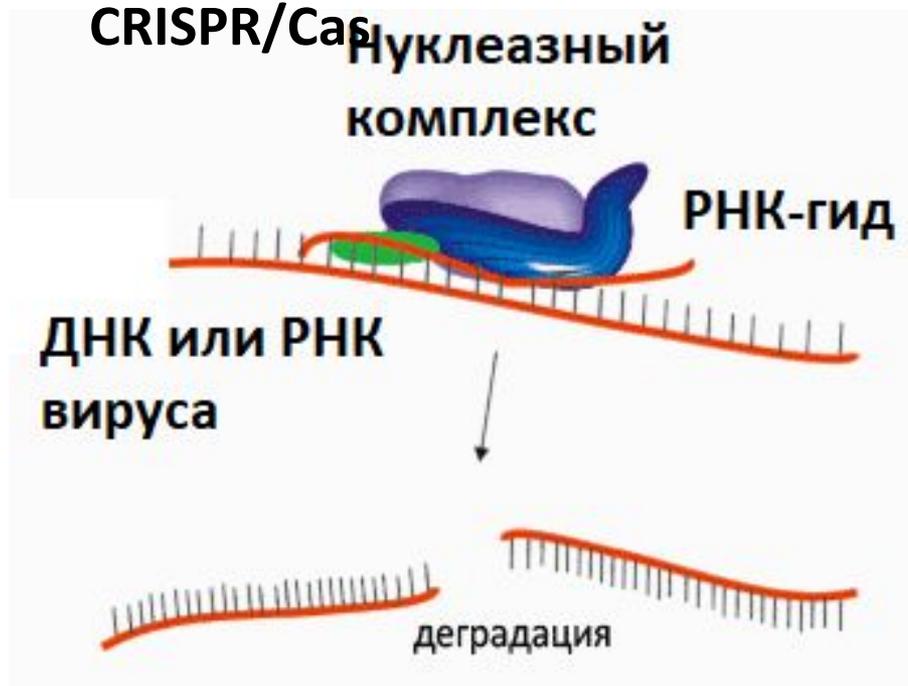
- Оpoznать вирус до проникновения в клетки и уничтожить (иммунная система)
- Оpoznать зараженную клетку и уничтожить (иммунная система)
- Оpoznать ДНК/РНК проникшего в клетку вируса и уничтожить (CRISPR/Cas система, дезаминазы).
- Отключить гены вируса, если он уже встроился в ДНК.
- Самоуничтожиться, если ничего не помогло.

Пара важных моментов:

-) технологии, разработанные для военных целей, могут оказаться полезными и в мирное время;
-) часто самый простой и эффективный вариант ведения войны – красть технологии у врага.

Внутриклеточная защита

Общий принцип действия РНК интерференции и CRISPR/Cas



- РНК-гид** может быть
- 1) «прописан» в геноме клетки-хозяина, либо
 - 2) изготовлен из генетического материала самого же вируса!

Гонка вооружений – повод для ускоренной ЭВОЛЮЦИИ

Будьте бдительны! Карманный вор!

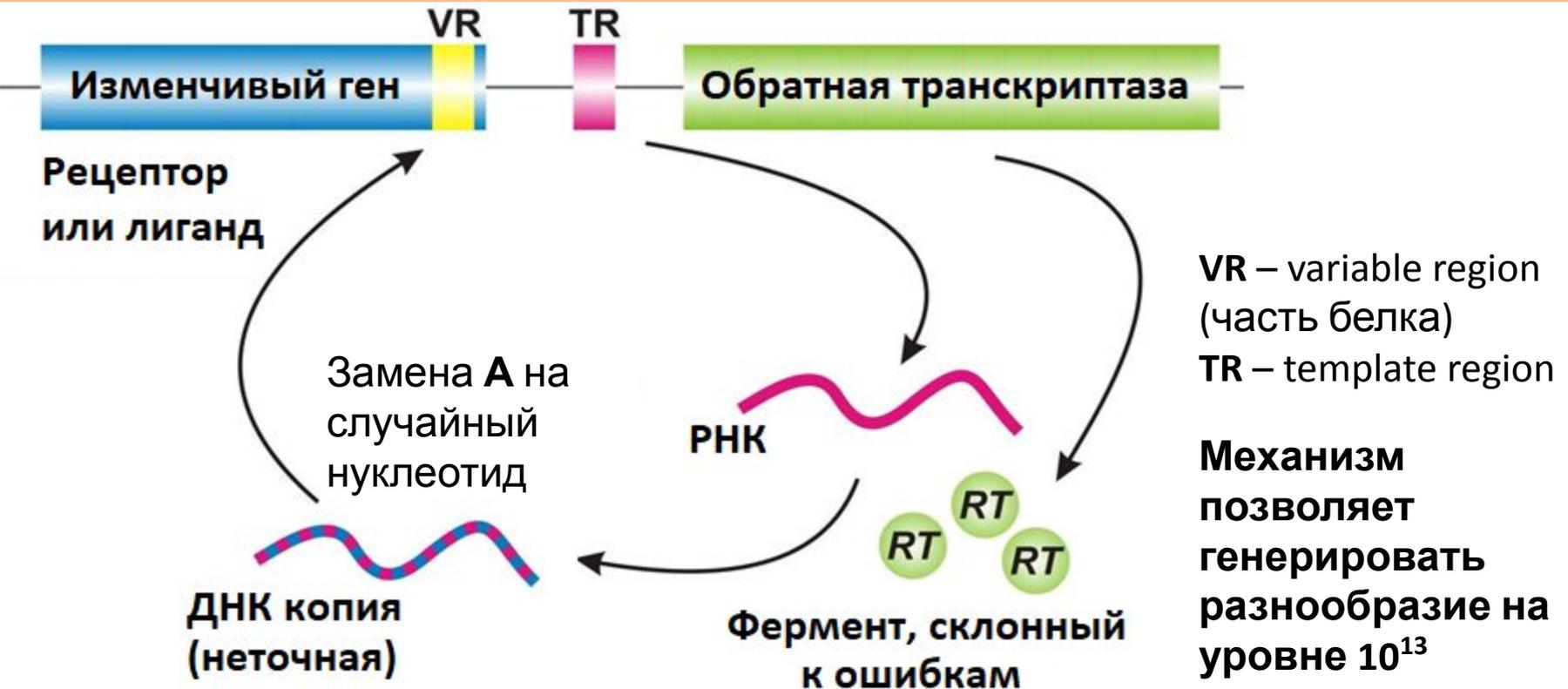


Сидоров Сидор
Сидорович
01.01.2001 г.р.
Паспорт МР ХХХХХХХ



Маленький геном и огромная численность позволяет вирусам эволюционировать методом проб и ошибок необычайно быстро – меняя место жительства, внешность и обманывая иммунную систему. **Допустимый предел – одна мутация на каждую дочернюю копию генома**

DGR = diversity generating retroelements в бактериофагах и в бактериях (2002 г.)



CGGCTCTGCAGCC**AA**CTGGTGGGAGCGCTCGCCGA**A**TGCCAGC**AA** (TR)

CGGCTCTGCAGCC**GC**CTGGTGGGAGCGCTCGCCGA**G**TGCCAGC**TA** (VR)



CTCCACG**AA**TTTCTGCCTGGT**CA**ACAGCA**A**CGGCAACGCGAAC**AA** (TR)

CTCCACG**GG**TTTCTGCCTGGT**GT**CAGCAG**G**CGGCAACGCGAAC**TT** (VR)

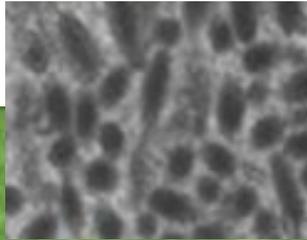


Возможно ли приручить вирус?

Polydnavirus – вирус с сегментированным дцДНК геномом, симбионт паразитических ос.

У взрослой осы во встроенном и неактивном состоянии.

Вирус активируется и нарабатывается после откладки яиц в гусеницу.



Вирус:

- Улучшает аппетит гусеницы
- Подавляет иммунитет гусеницы против личинок ос
- Подавляет начало окукливания

Тройной симбиоз в Йеллоустоунском парке (2007)



Очень высокая температура, очень кислая почва.

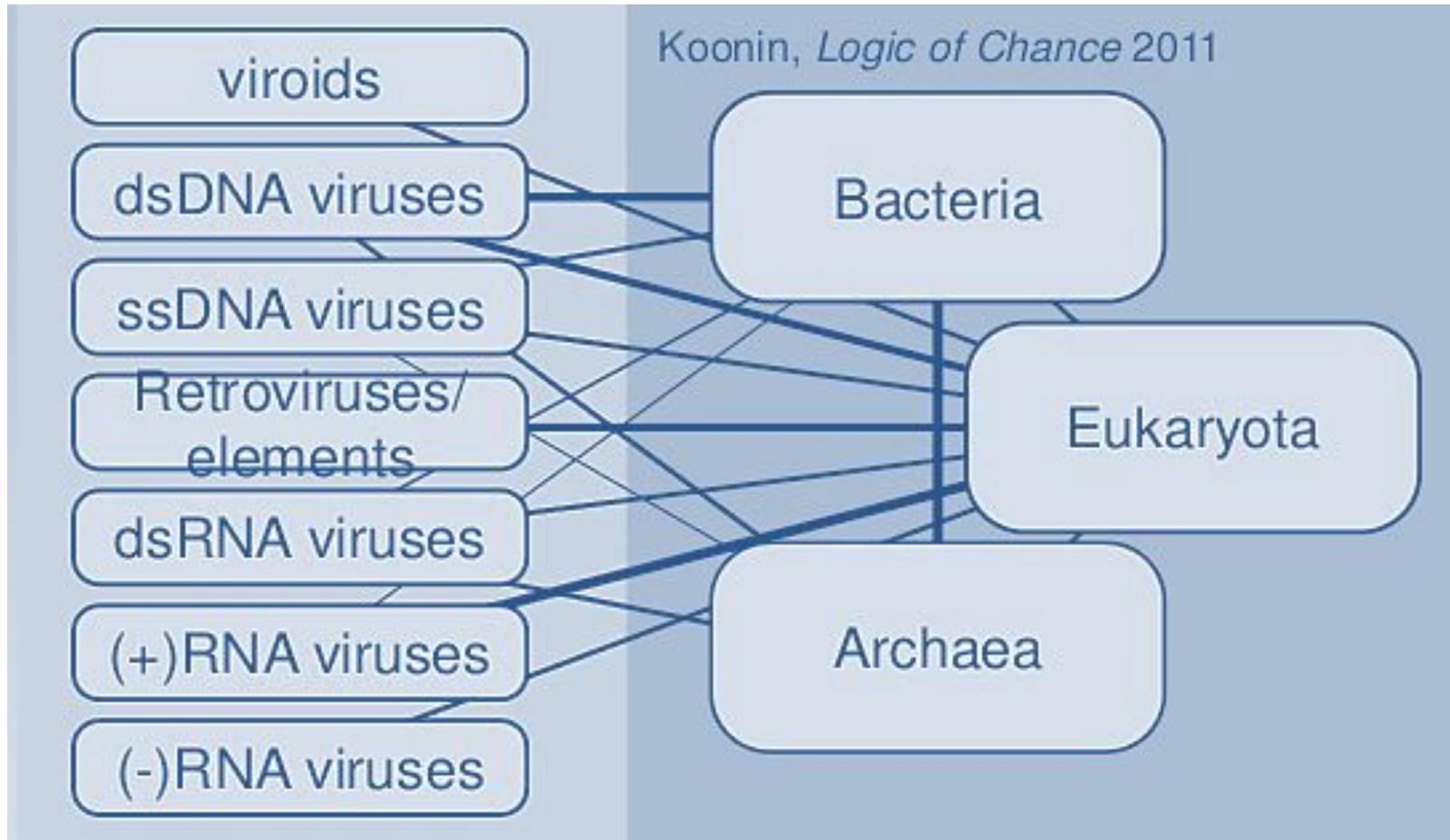
Растение: *Dichanthelium lanuginosum* (Дихантелиум)

Гриб-симбионт: *Curvularia protuberante* (Курвулярия)

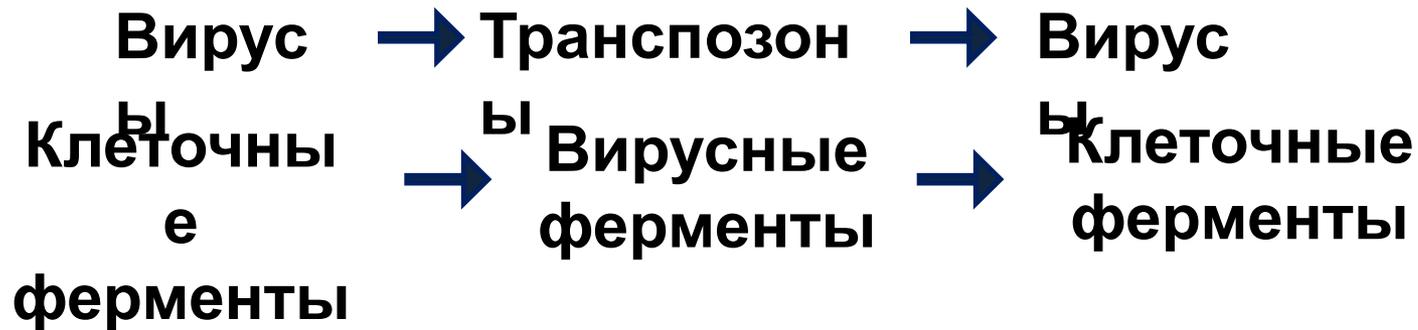
Вирус гриба: CThTV (с дцРНК)

Растение с грибом выдерживают не выше 38°C; все вместе – **до 65°C**

Взаимные заимствования



Кто у кого заимствует?



В 2014 году у бактерий обнаружены мобильные элементы «**каспозоны**», которые родственны прокариотической системе иммунитета CRISPR/Cas, и, вероятно, стали предками для этой системы. Но сами **каспозоны** произошли от других древних генов бактерий.

Что заимствуют клетки у вирусов?

До 50% ДНК человека – мобильные элементы – т.е. останки давних вирусов и их размноженные копии (= мусорная ДНК).

Эти участки ДНК мутируют быстрее всех прочих. Они способны размножаться внутри генома. Это потенциальное «сырье» для эволюции, но и причина многих болезней (в т.ч. старческих, аутоиммунных, онкологических, психических).

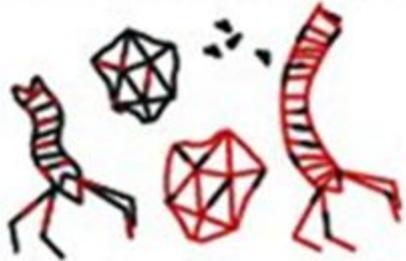
И...именно в них находится много последовательностей, через которые происходит регуляция работы генов (включение, выключение).

В геноме человека **280000 регуляторных сайтов** располагаются в мобильных элементах:

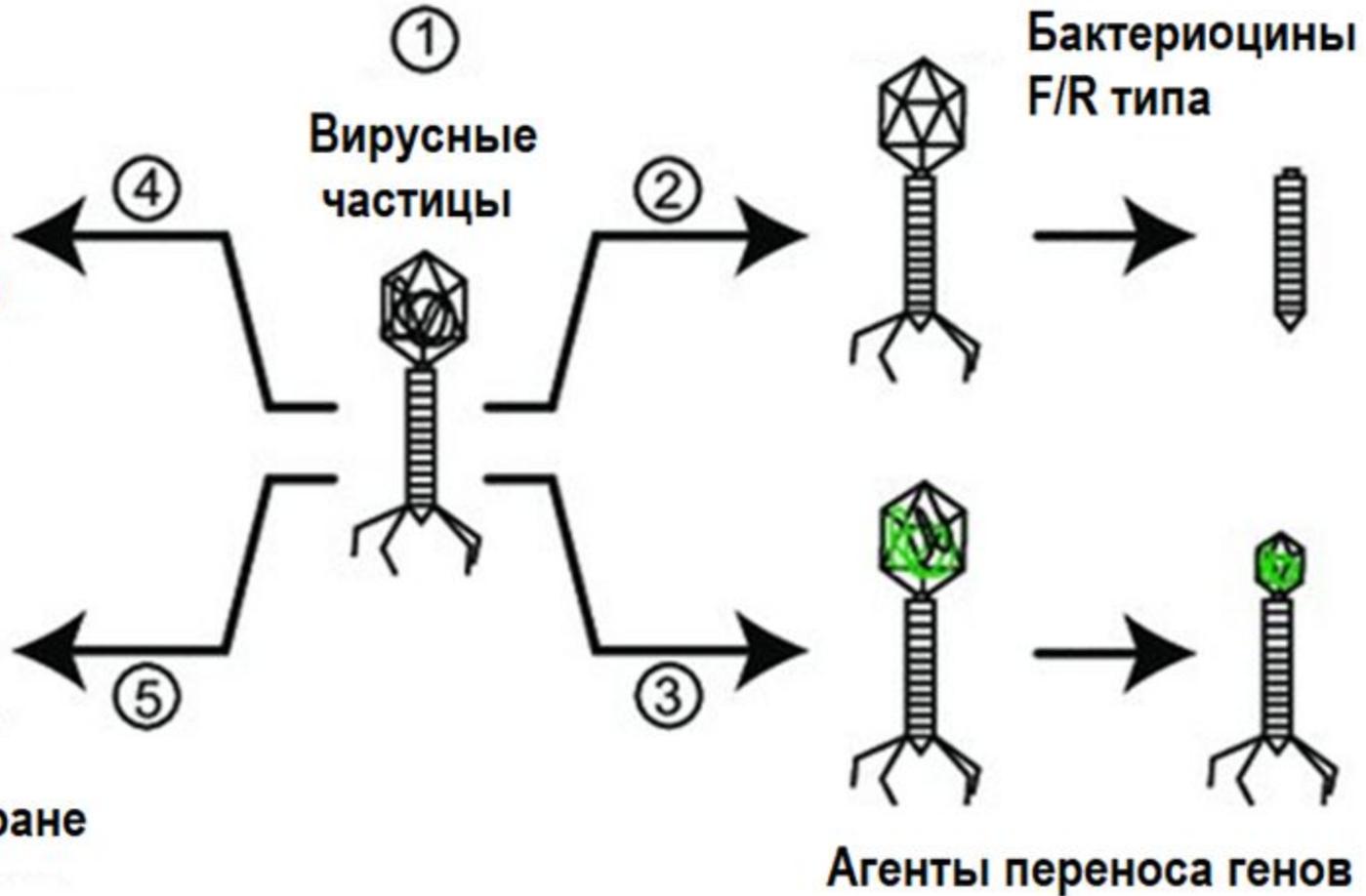
-)Сайты, через которые действуют белки-регуляторы транскрипции
-)Сайты, через которые действует РНК-интерференция

Что заимствуют клетки у вирусов?

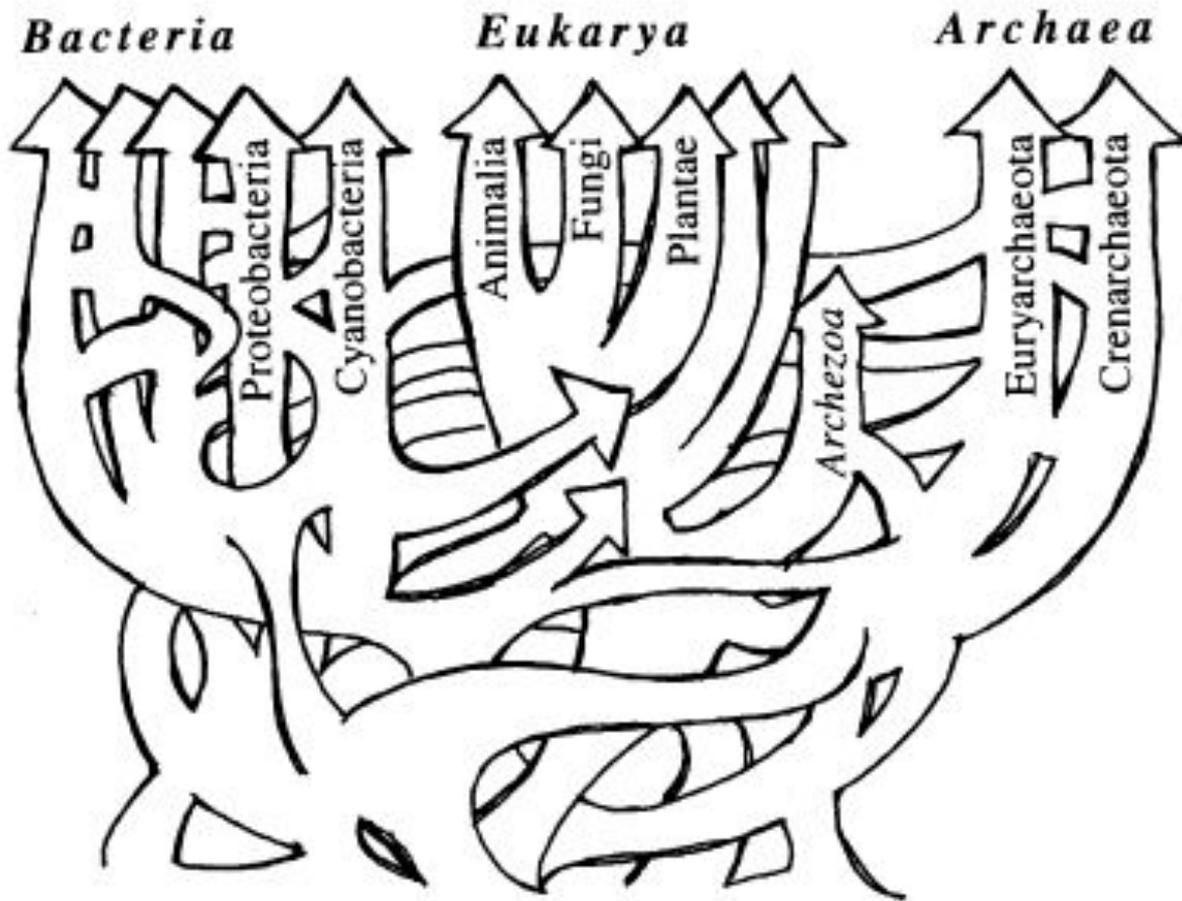
Подавление
других вирусов



Белки адгезии и
рецепторы в мембране
клетки



Вирусы служат переносчиками генов от одних организмов к другим



Внутриутробное развитие – тоже сродни паразитизму

PEG10 – регулятор работы генов в плаценте (появился > 120 млн.л.н. у млекопитающих)

ENVV1 и **ENVV2** – мембранные белки (появились > 50 млн.л.н. у приматов).

Обеспечивают:

- 1) слияние клеток и эффективный перенос к зародышу питательных веществ;
- 2) подавление иммунного ответа организма матери.

Та же история с живородящими ящерицами.

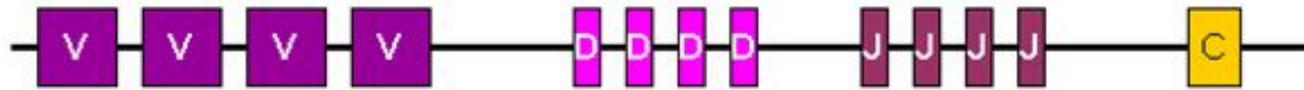
Гены родственны генам ретровирусов!

Роды инициируются запуском реакции наподобие воспалительной, приводящей к отторжению плаценты.

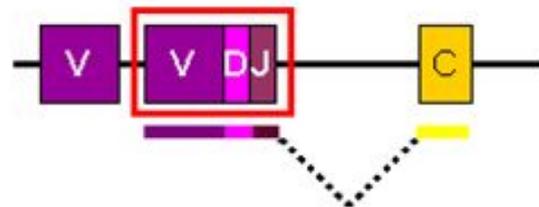
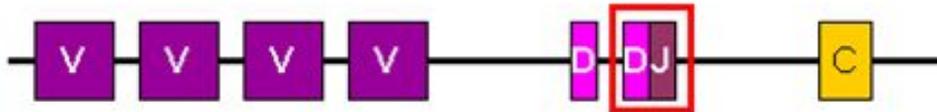
+ Эндогенные ретровирусы в клетках эмбриона защищают его от атаки инфекции извне!



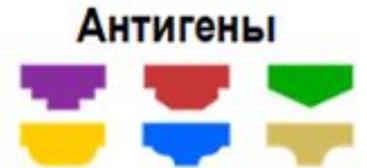
Изготовление антител в лимфоцитах



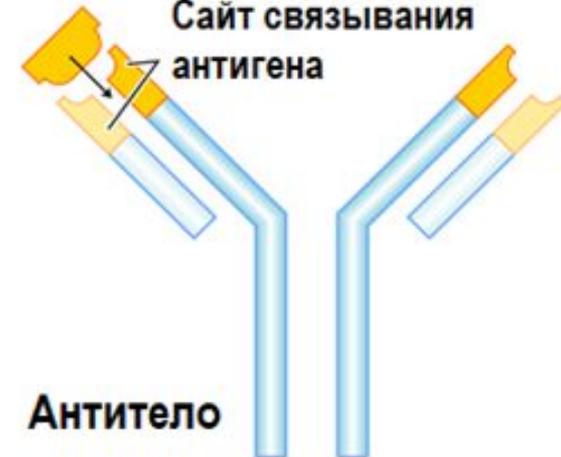
Ферменты для VDJ-рекомбинации (Rag) заимствованы у вируса



Ген для синтеза антитела



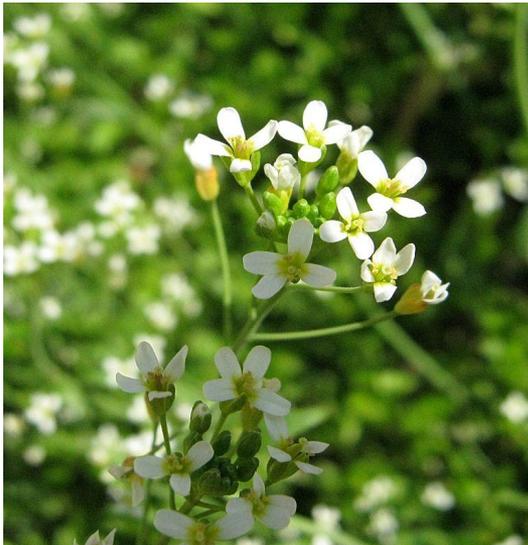
Сайт связывания антигена



Антитело



У разноцветной кукурузы синтез антоцианов в зернах регулируется через мобильные элементы.



Ключевые гены-регуляторы (транскрипционные факторы ***FHY3*** и ***FAR1***), обеспечивающие адекватную реакцию растений на изменения освещенности (увеличение длительности дня), были заимствованы предками цветковых растений у мобильных генетических элементов — транспозонов, являясь гомологами фермента транспозазы (2007).



У растений, а также и многих беспозвоночных животных имеется **РНК-зависимая РНК полимераза**, которая размножает интерферирующие РНК (против вирусов и мобильных элементов) – этот фермент также происходит от вирусов.

**Это называется МОЛЕКУЛЯРНЫМ
ОДОМАШНИВАНИЕМ**

Некоторые смелые гипотезы

Аргументы:

- 1) Логические соображения
- 2) Признаки подобия

Изобретение ДНК?

**МИР
РНК**



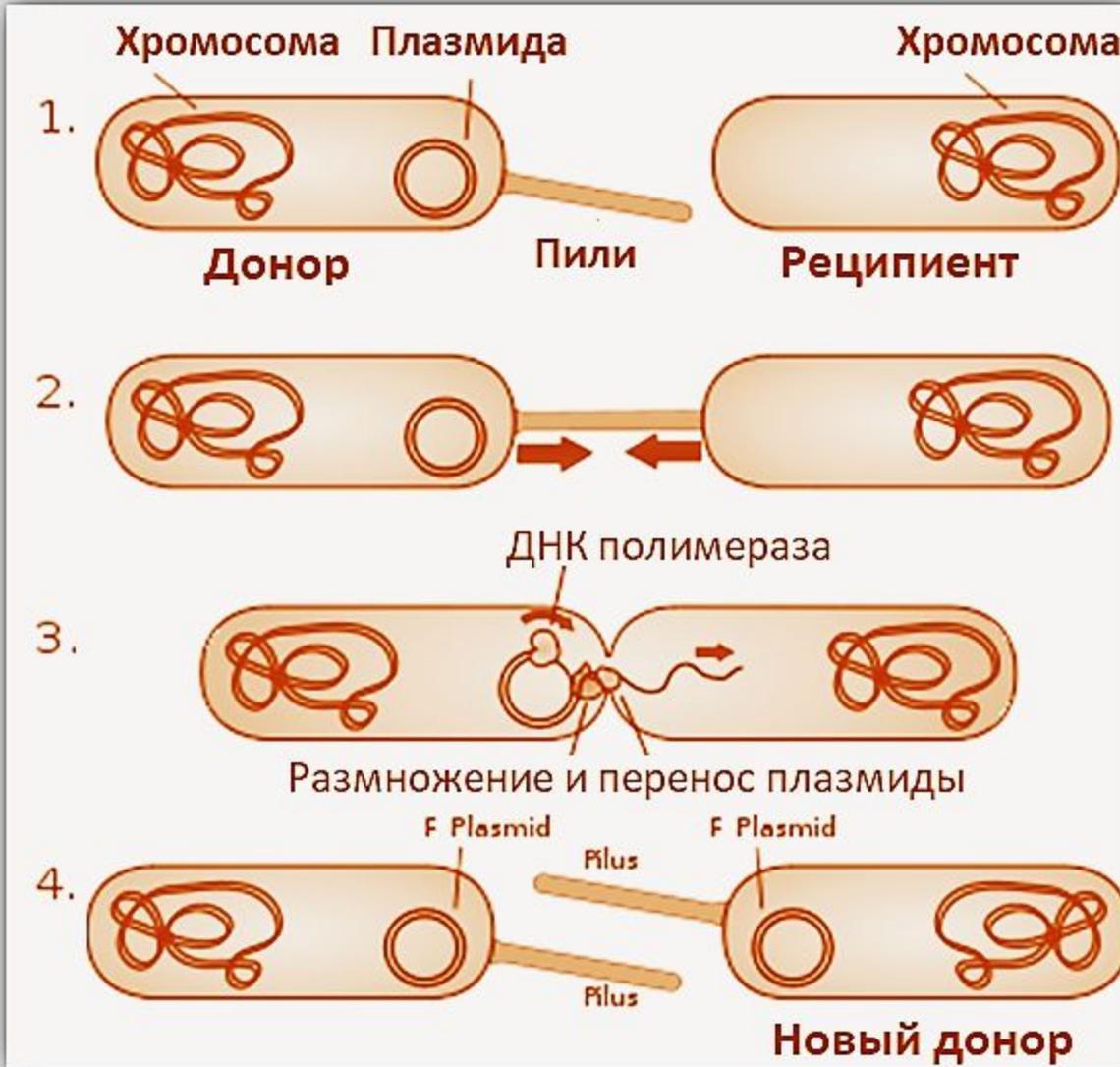
↓ Мутации и их комбинирование



Модификация наследственной молекулы могла помочь древним вирусам из РНК мира обходить защитные механизмы РНК-клеток (появляются ретровирусы).



Конъюгация – генетический обмен у бактерий



Белок пилей кодируется геном **плазмиды F** и имеет гомологию с некоторыми капсидными белками фагов.

Плазмиды могут являться потомками бактериальных вирусов, эволюционно приспособившихся к персистенции в клетках хозяев.

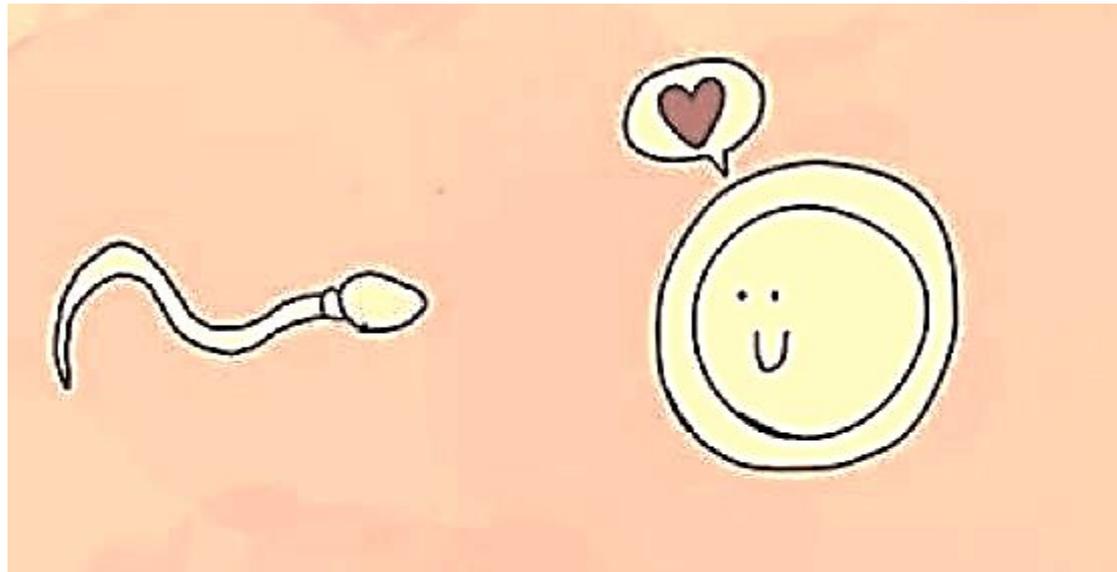
Конъюгация могла возникнуть как средство переноса вируса от клетки к клетке.

Половой процесс у эукариот?

Половой процесс требует наличия:

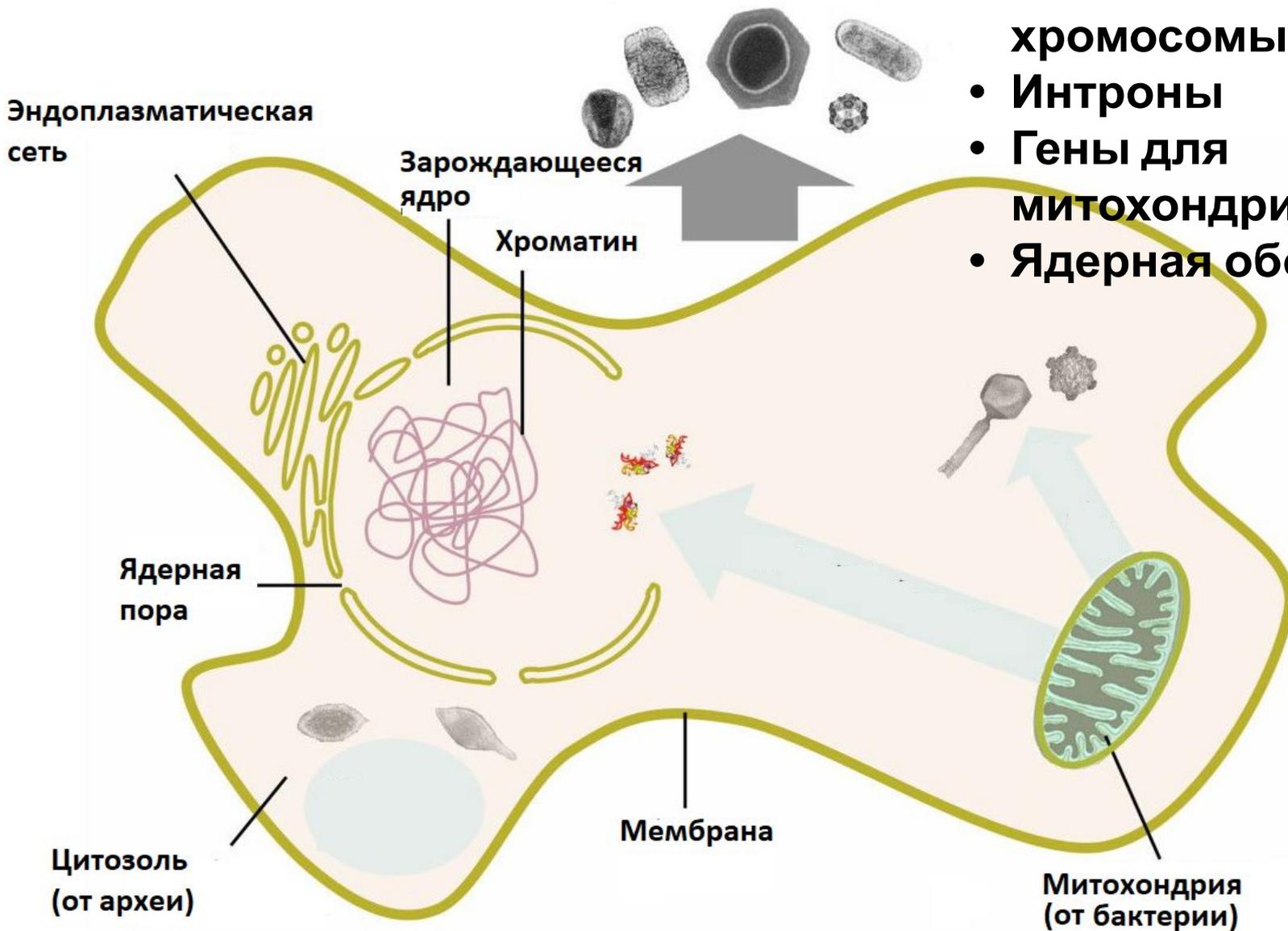
-) Механизма, обеспечивающего слияние двух разных клеток;
-) Механизма, подавляющего реакцию отторжения чужеродного генетического материала (**кстати, митохондрии отца все же уничтожаются после оплодотворения**).

Оба механизма, очевидно, выгодны вирусам, но не обязательно выгодны клеткам (в ближайшей перспективе).

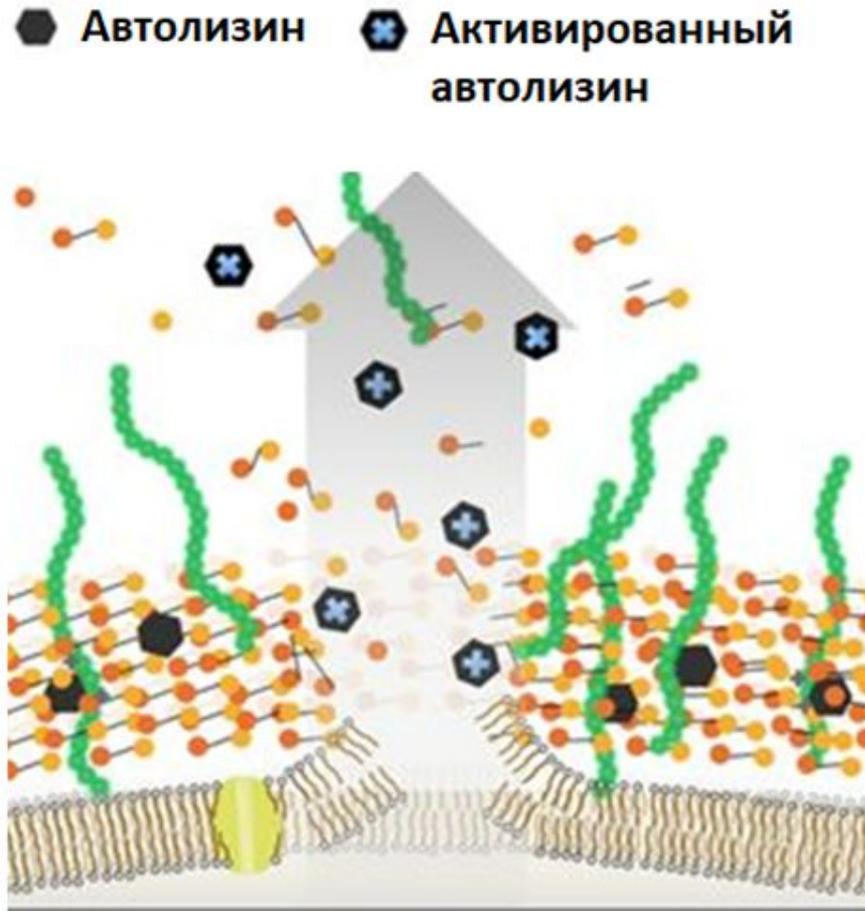


Формирование эукариотической клетки?

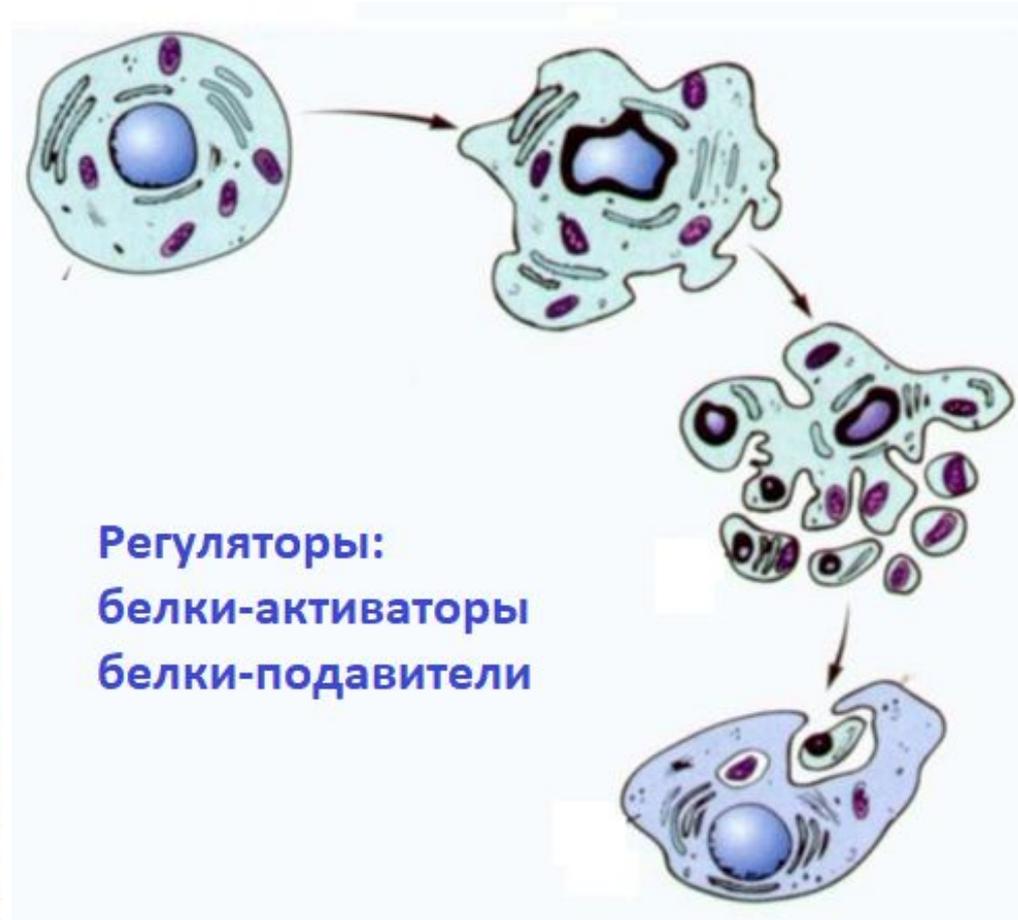
- Линейные хромосомы
- Интроны
- Гены для митохондрий
- Ядерная оболочка



Клеточное самоубийство?



**Самоуничтожение клетки
бактерии**



**Самоуничтожение клетки
человека**

Многоклеточность?

Все самые ценные клетки спрятаны в глубине организма и отгорожены от мест потенциального проникновения инфекции.



Все оставшиеся ворота, доступные для инфекции, защищены плотной броней или клетками иммунной системы.

Клетки дифференцируются благодаря включению и отключению определенных генов. Переключатели для генов во многих случаях заимствуются у вирусов и транспозонов!

Скелет?

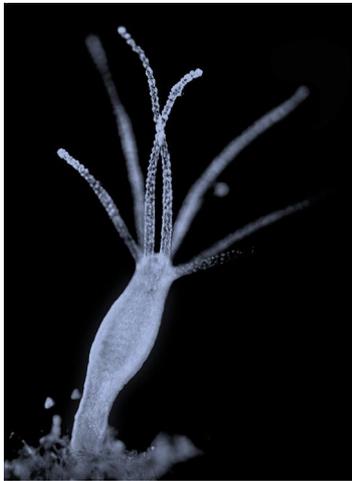
Механизм обызвествления изначально мог развиваться в качестве защитной реакции, направленной на изоляцию повреждаемых тканей от здоровых.

- Артрозы (кальцификация в воспаленных хрящах суставов)
- Камни в почках при хронической инфекции
- Кальцификация раковых опухолей и метастазов
- Атеросклеротические изменения сосудов
- Формирование жемчуга в раковинах моллюсков и пр.

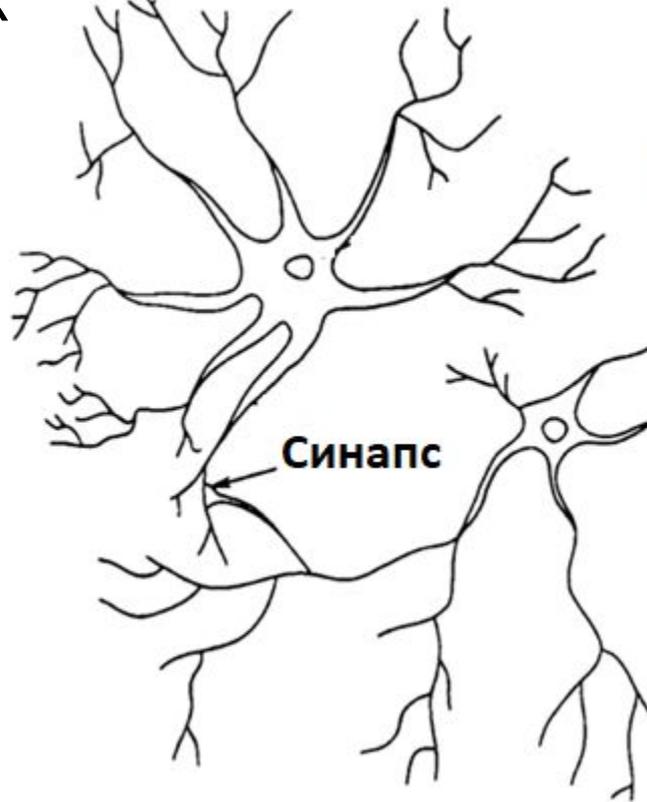
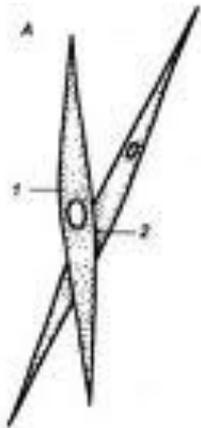


Нейронные сети?

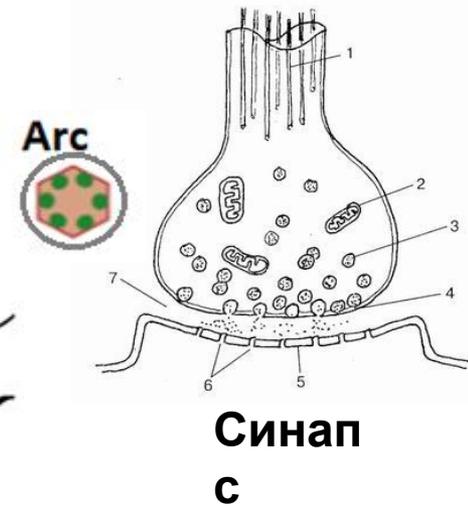
Обширное разрастание клеток по объему организма способствует распространению вируса, а синапсы могли исходно формироваться как структуры, обеспечивающие передачу вируса от клеток к клеткам.



Веретеновидные нейроны гидры



Нервные клетки более продвинутых животных

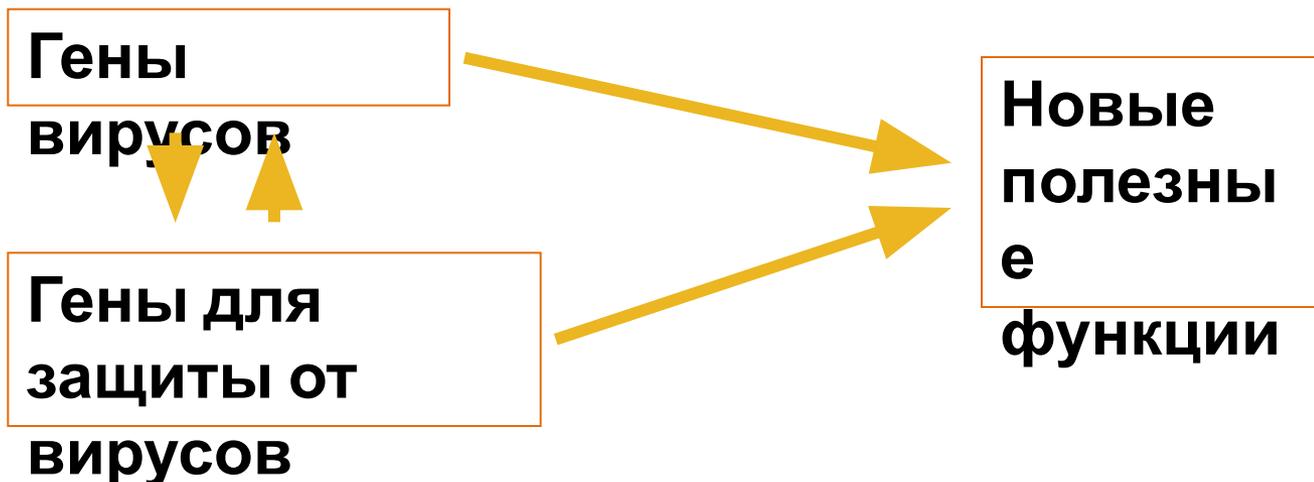


- Нейротропные вирусы:
- Бешенство
 - Герпес
 - Клеточной энцефалит и пр.

Мораль

«...можно сказать, что естественный отбор работает не как изобретатель или инженер. Он работает как дилетант – мастер на все руки, который не знает точно, что он собирается создать, и при этом использует все, что подвернется под руку, будь то обрывки ниток, куски дерева или старые коробки...лишь бы работало».

(Франсуа Жакоб, 1977).



Вирусы помогают нам взять эволюцию в свои руки!

Мы используем разные части вирусов и антивирусных белков (CRISPR/Cas), чтобы:

- Размножать ДНК
- Чистить ДНК
- Резать ДНК
- Соединять фрагменты ДНК
- Аккуратно вводить ДНК в клетки
- Редактировать ДНК
- Изучать функции ДНК и белков



Мы можем переделывать под свой вкус еду, окружающие нас растения и животных, а в потенциале и самих себя.

И это уже эволюция не по Дарвину!

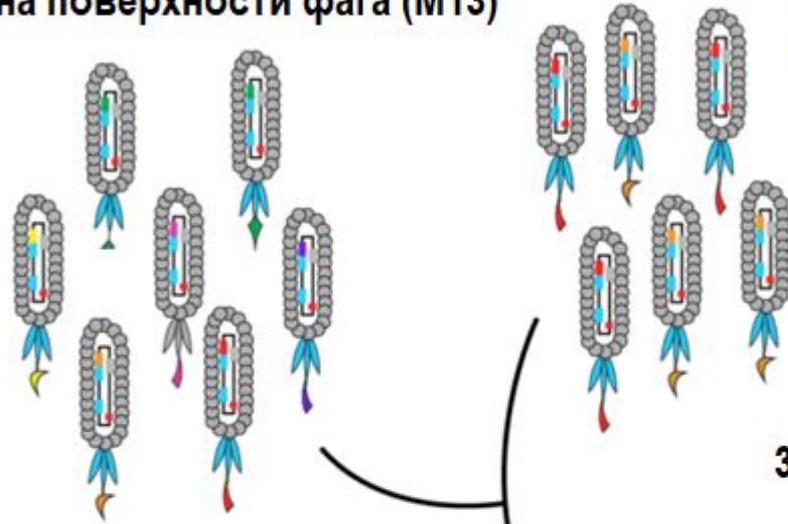


Спасибо за внимањ

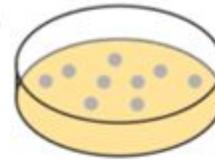


Нобелевская премия по химии этого года – за фаговый дисплей

Библиотека пептидов 5-20 ам.к.
на поверхности фага (M13)

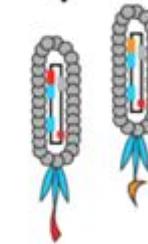


Амплификация
и мутация



Анализ клонов,
создание лекарств

Инфицирование
бактерий E.coli

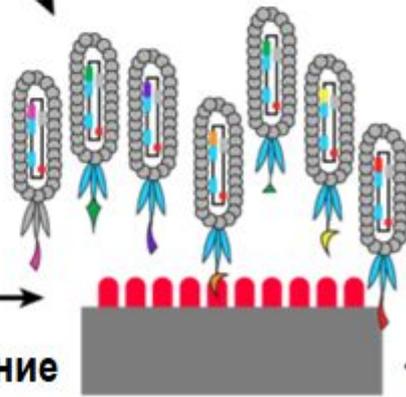


3-5 циклов эволюции и
отбора

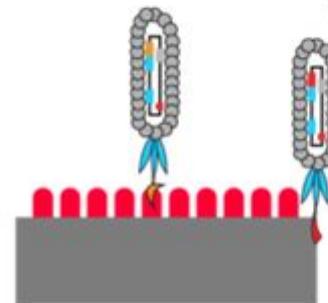
Элюция
(освобождение)

Пептид-мишень

Связывание
фагов



Отмывка



Этап отбора!

Криспить или не криспить?

Соображение №1: эволюция отработывала наш геном многие миллионы лет в поисках приемлемого баланса. Все болезни – от дисбалансов, происходящих изнутри или извне.

Соображение №2: полагая, что мы можем «изобрести» улучшенного человека, насколько мы можем рассчитывать на свои предсказательные возможности и учесть все составляющие для соблюдения баланса?

Соображение №3: не существует метода редактирования ДНК со 100% точностью (китайский эксперимент наглядно это демонстрирует).

Соображение №4: как насчет исправления дефектов?

Вариант 1: тяжелое доминантное заболевание **Aa** или **AA** – то есть родители тяжело больны. Решение – отбор эмбрионов. А надо?

Вариант 2: рецессивный плохой ген у одного или двух родителей **Aa**.
Решение – отбор эмбрионов.

Вариант 3: несерьезное доминантное заболевание, родители **AA**. Стоит ли оно такого риска, чтобы прибегать к зачатию в пробирке и дополнительным манипуляциям?