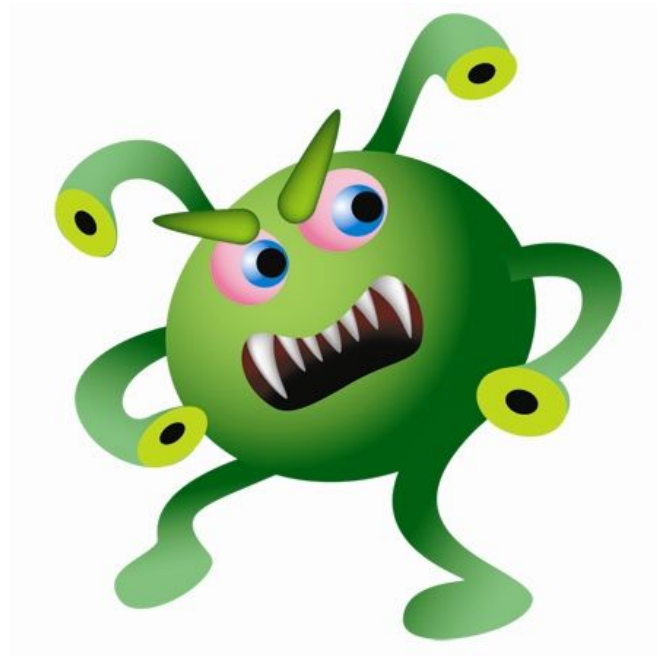




НАУКА ВНЕ СЕБЯ

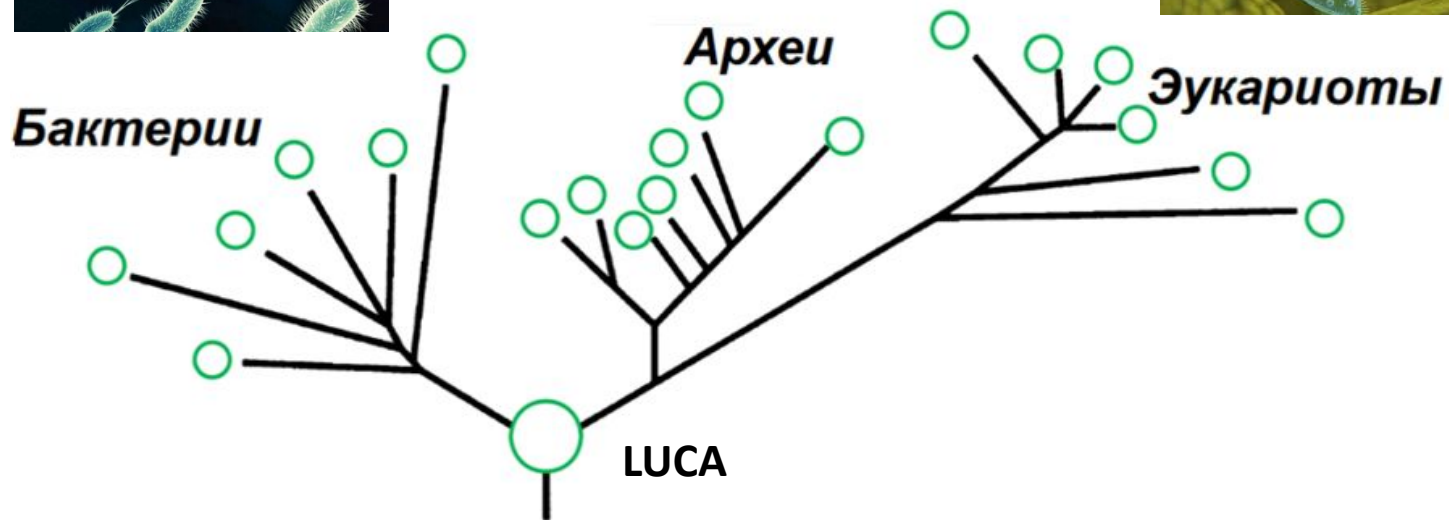
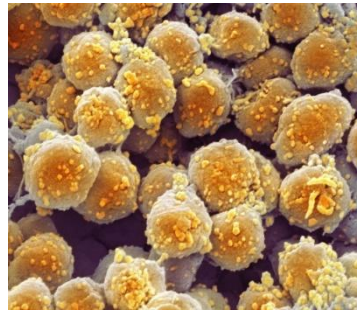
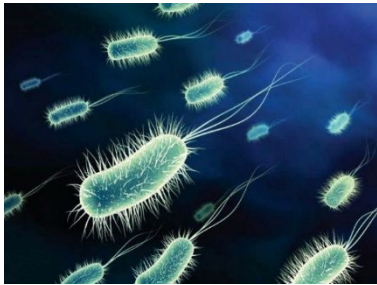


**Как нас  
сотворили...**



**ВИРУСЫ**

# Клеточные формы жизни



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



Бактериофаг



50 nm



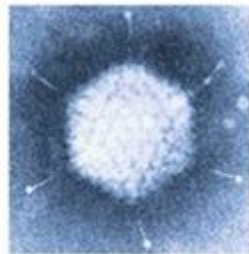
Вирус табачной мозаики



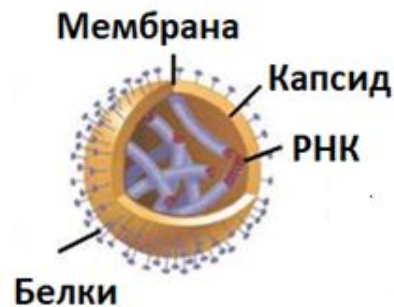
20 nm



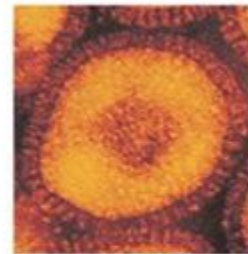
Аденовирус (ОРВИ)



50 nm



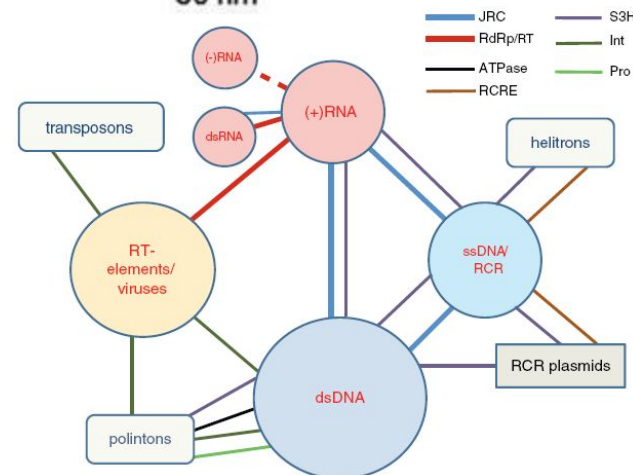
Вирус гриппа



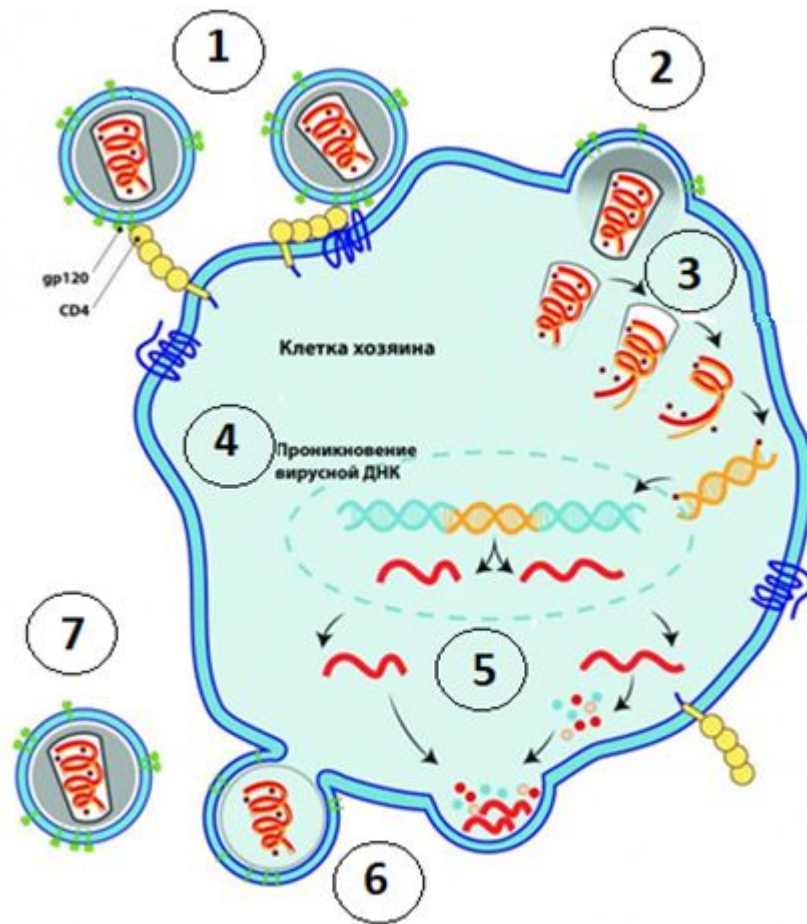
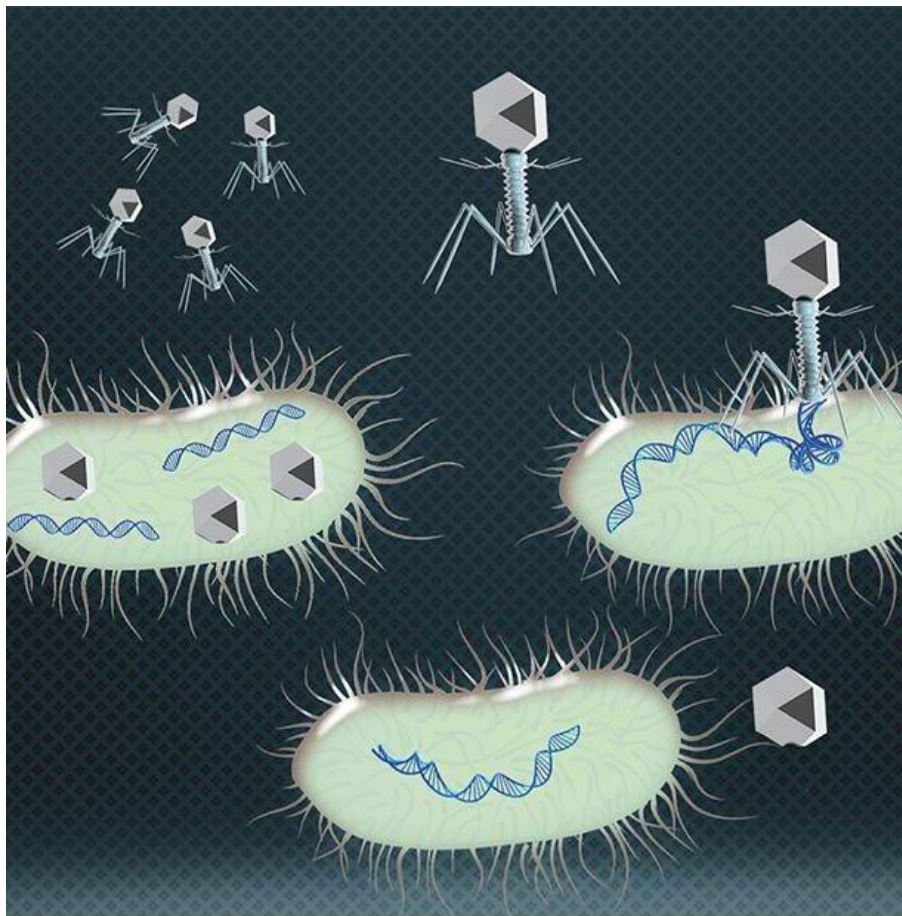
50 nm



Вирус Эбола:  
содержит РНК,  
имеет  
мембрану



# Вирусы прокариот и эукариот

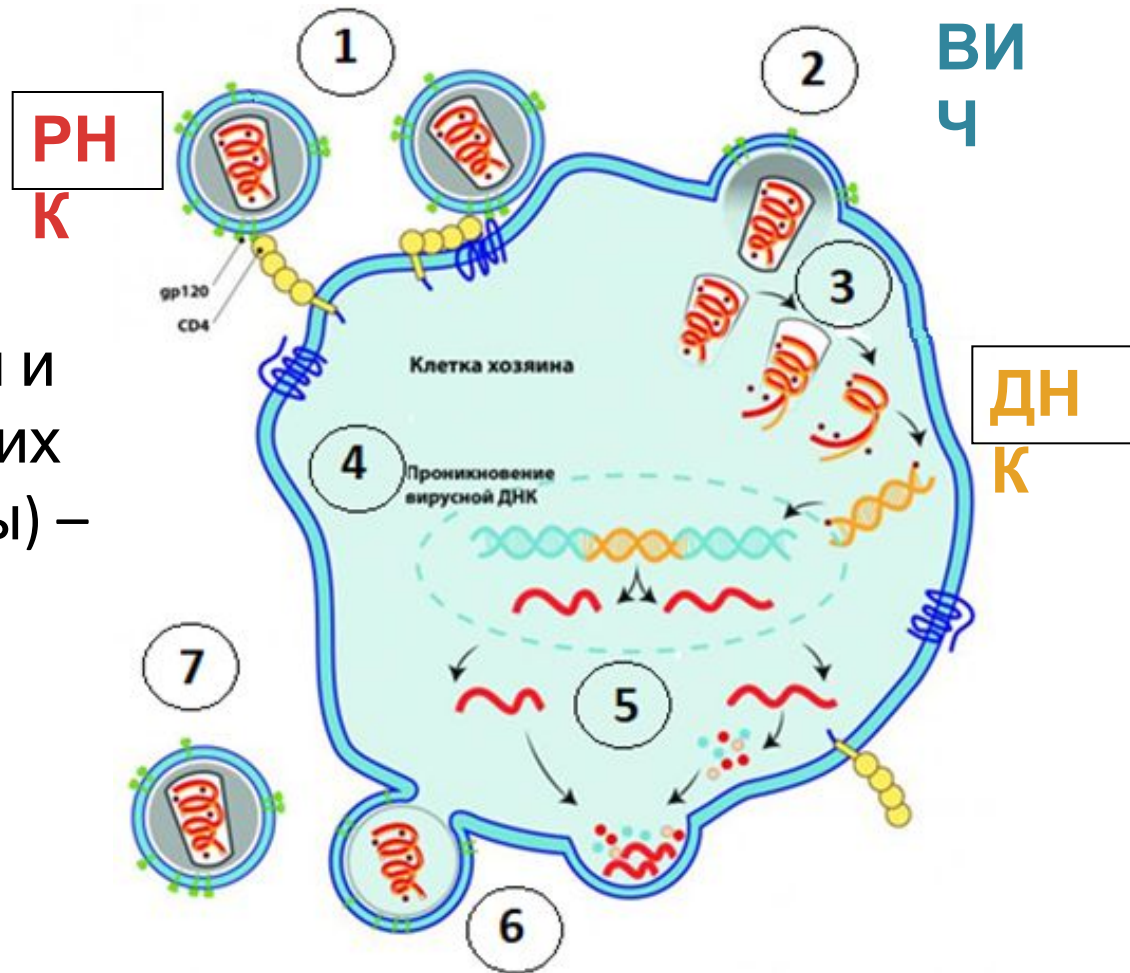


От выхода из клетки до связывания с другой клеткой все вирусы ведут себя как инертные кристаллы, не проявляя никаких признаков жизни.

# 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

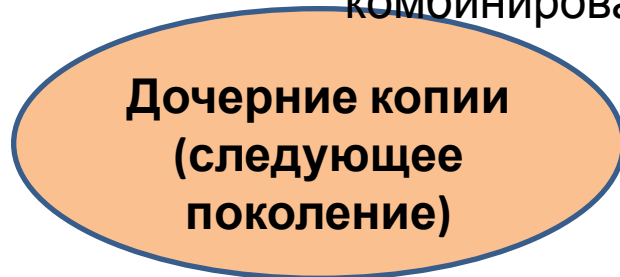
- Паразиты: используют ферменты и энергостанции клетки-хозяина для синтеза своих белков.
  - Разбираются и собираются.
  - Размеры 0,03-0,3 мкм
  - Геномы маленькие (единицы-десятки генов, тысячи букв)
- Может, это просто аномальные продукты жизнедеятельности клетки?**

# Сферический организм в вакууме



Мутации в ДНК и их комбинирование

A blue arrow points downwards from the text 'Мутации в ДНК и их комбинирование' (Mutations in DNA and their combination) towards the daughter copies.



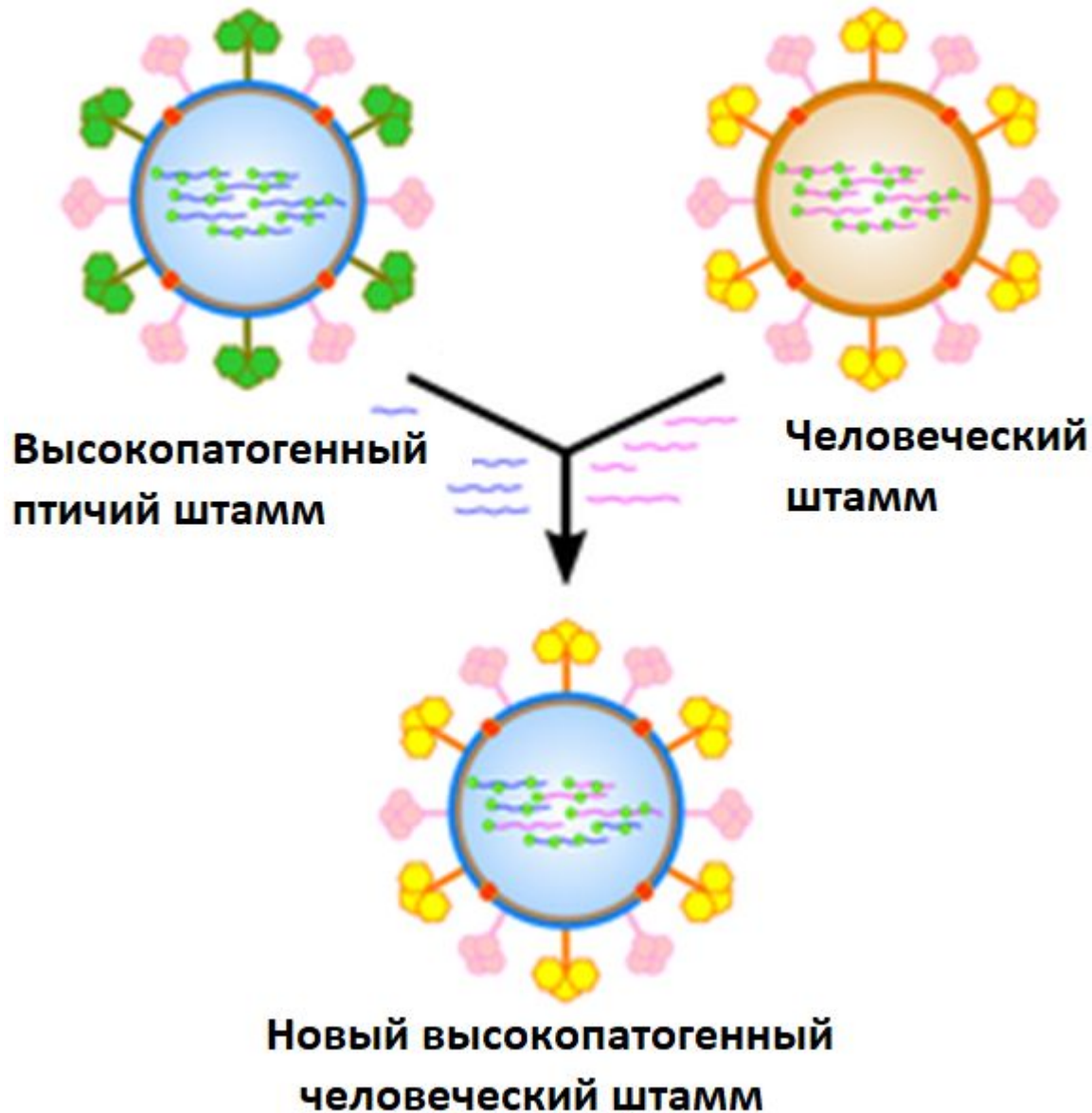
# Дарвиновская ЭВОЛЮЦИЯ



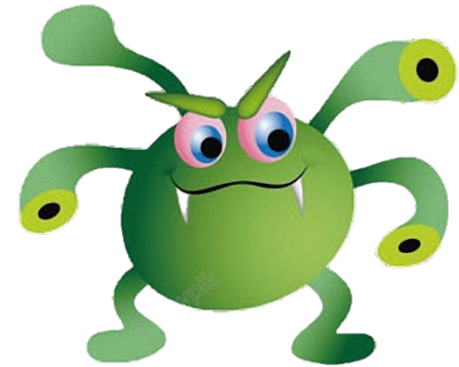
Жизнь – это химическая система, способная воспроизводиться и эволюционировать по Дарвину (без вмешательства внешнего интеллектуального дизайнера). (НАСА)



# Вирусы тоже мутируют, рекомбинируют, отбираются и адаптируются

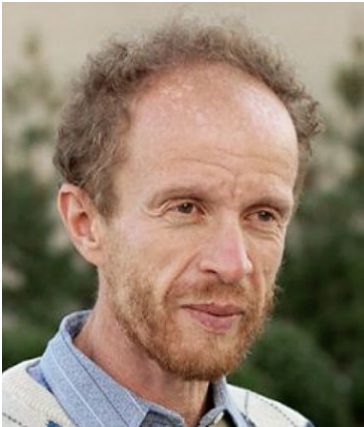


Откуда берутся  
новые опасные  
версии вируса  
гриппа?

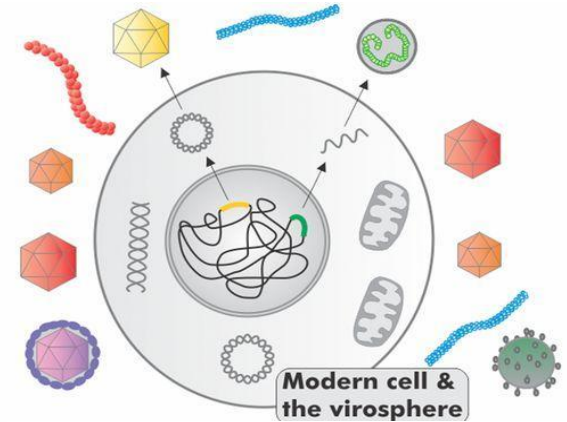


**Вывод: они живые!!!**

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

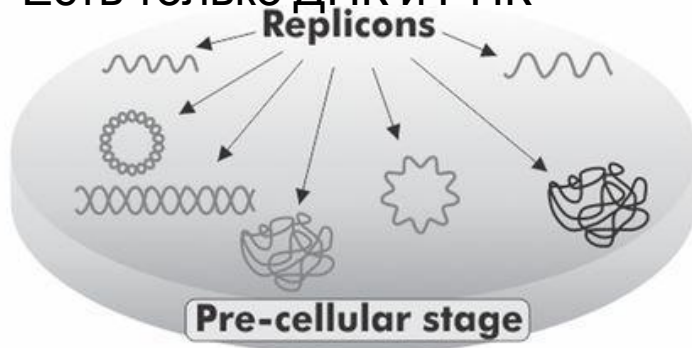
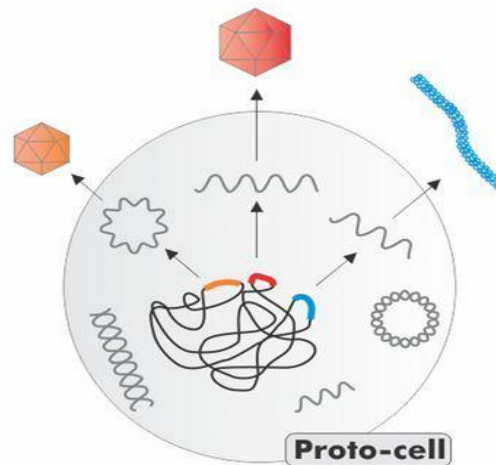


Мир протоклеток, в котором появляются первые мобильные паразиты.



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

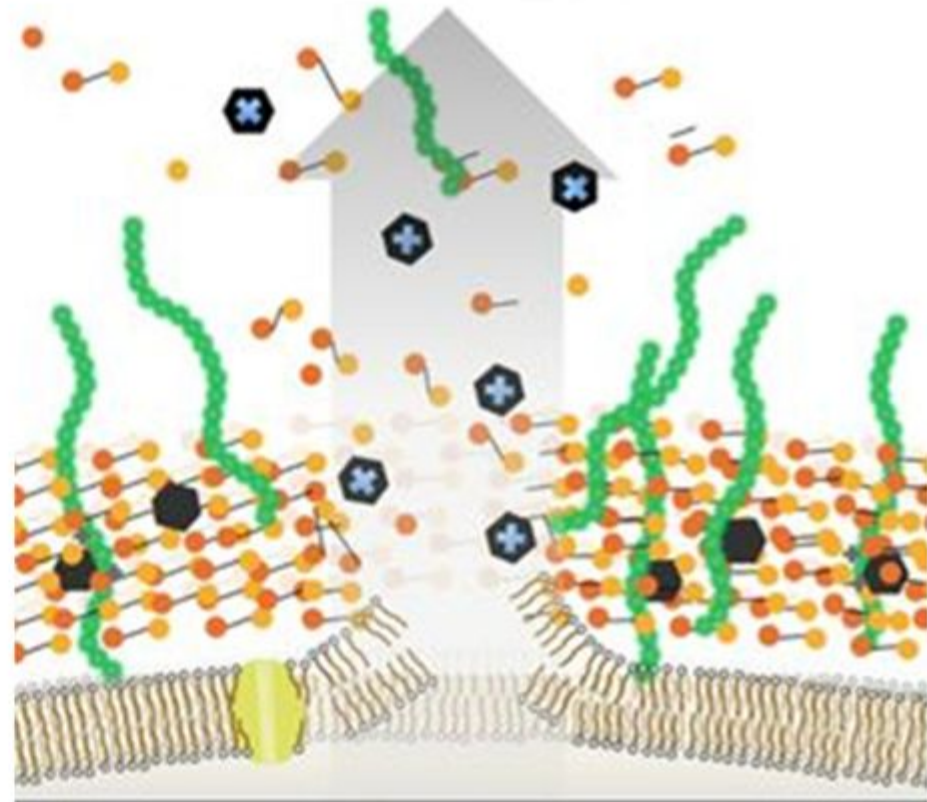
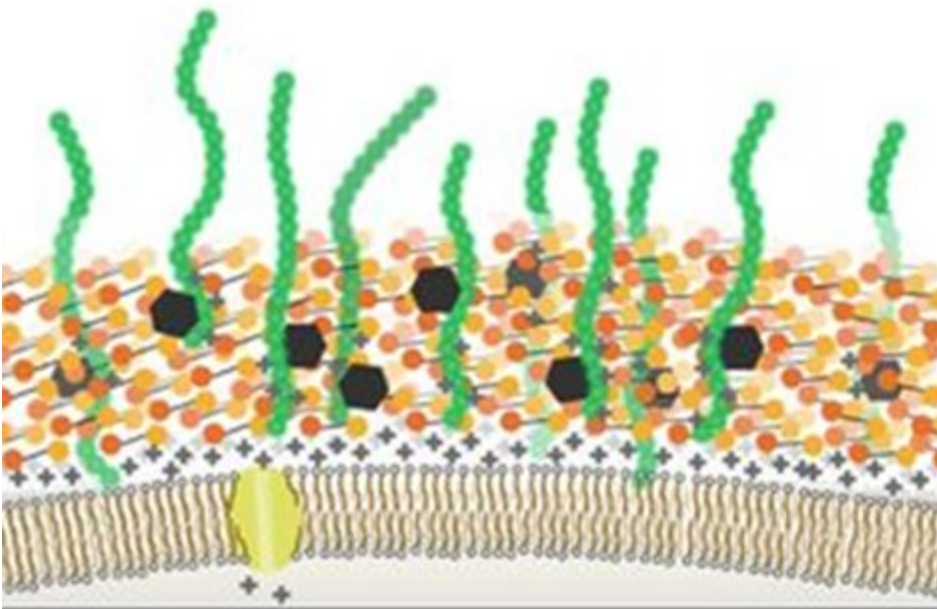
⬠ Активированные  
эндолизины

~ 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

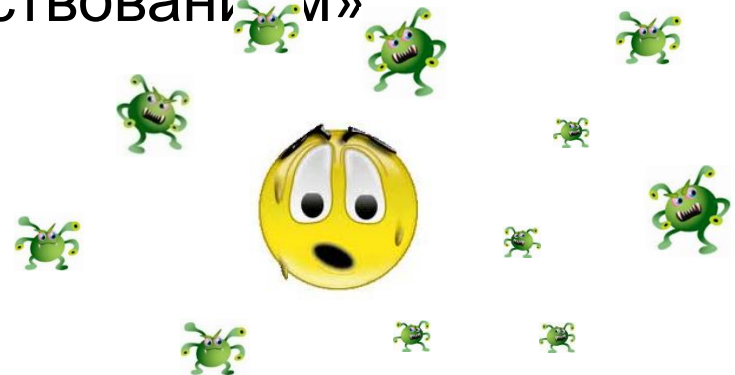
Фрэнк Райан. «Виролюция. Симбиоз человека и вирусов как реальность эволюции»

# Взаимное влияние в эволюции вирусов и их хозяев вполне ожидаемо ввиду

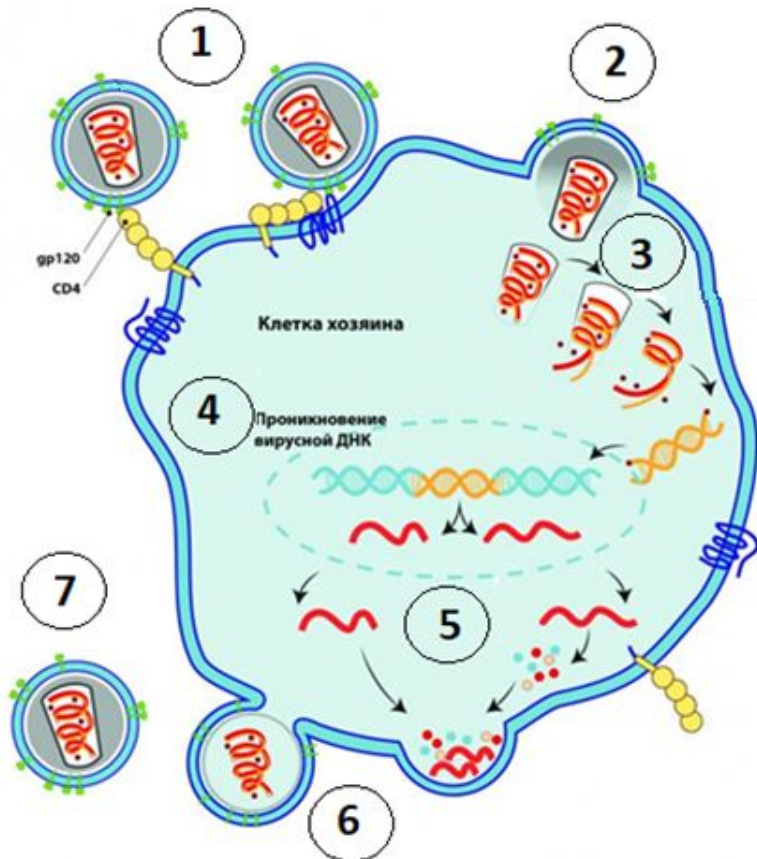
- Конфликта интересов – и, как следствие, «гонки вооружений».



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



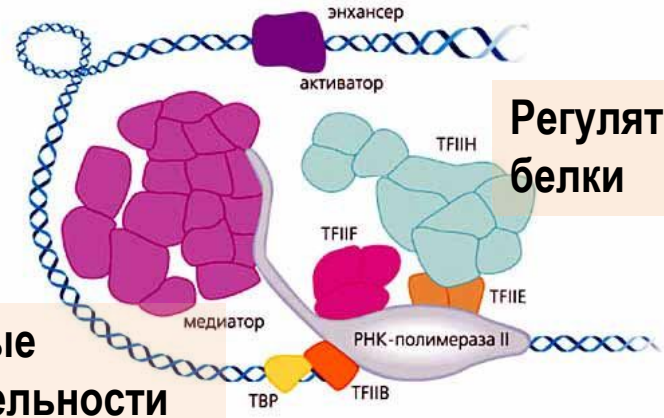
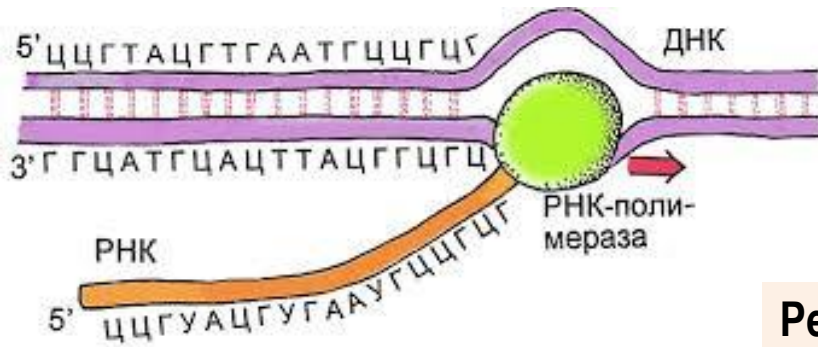
# Конфликт интересов



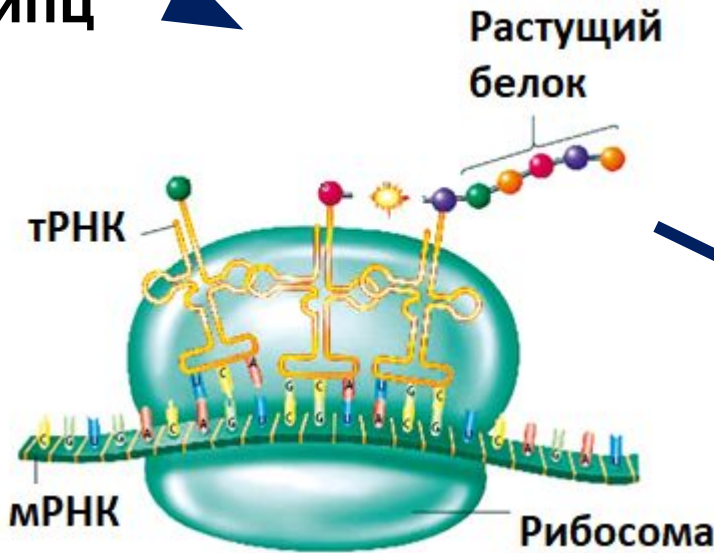
## Задачи для вируса

- 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?



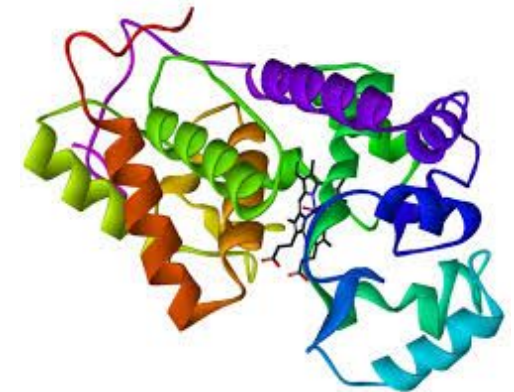
Транскрипция



Трансляция

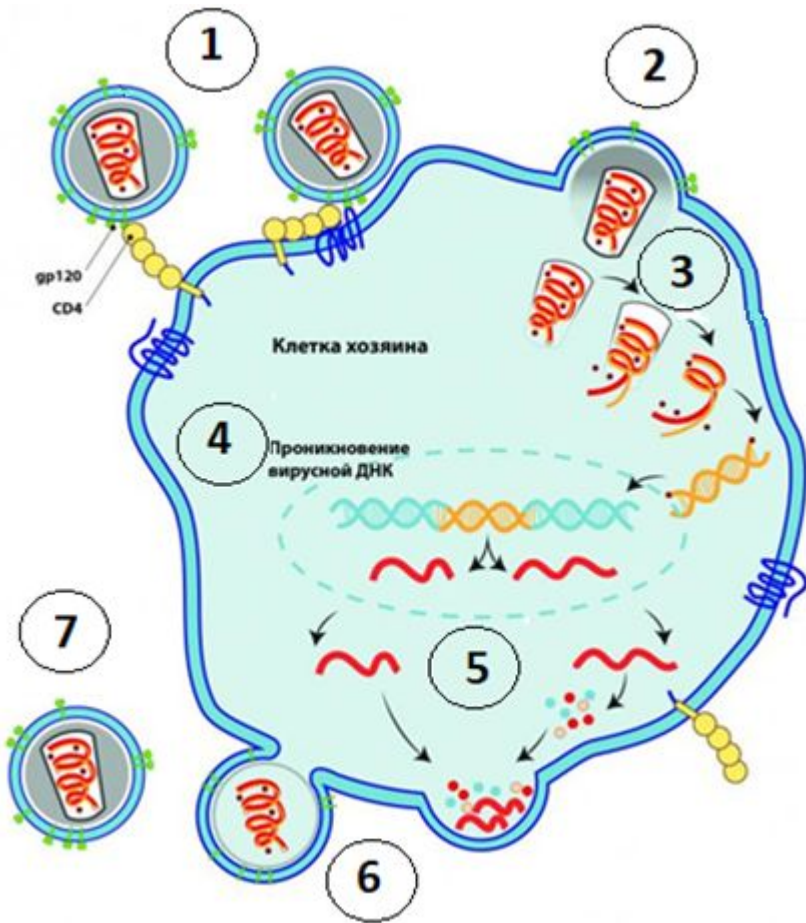


Рабочий белок





# Конфликт интересов



## Задачи для организма/клетки хозяина

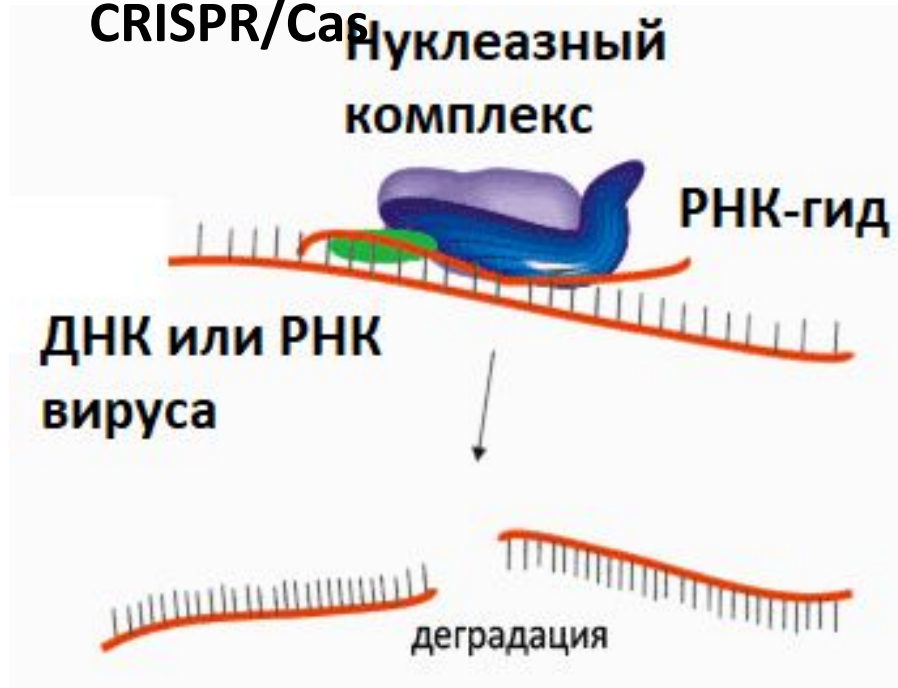
- Оpoznать вирус до проникновения в клетки и уничтожить (иммунная система)
- Оpoznать зараженную клетку и уничтожить (иммунная система)
- Оpoznать ДНК/РНК проникшего в клетку вируса и уничтожить (CRISPR/Cas система, дезаминазы).
- Отключить гены вируса, если он уже встроился в ДНК.
- Самоуничтожиться,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

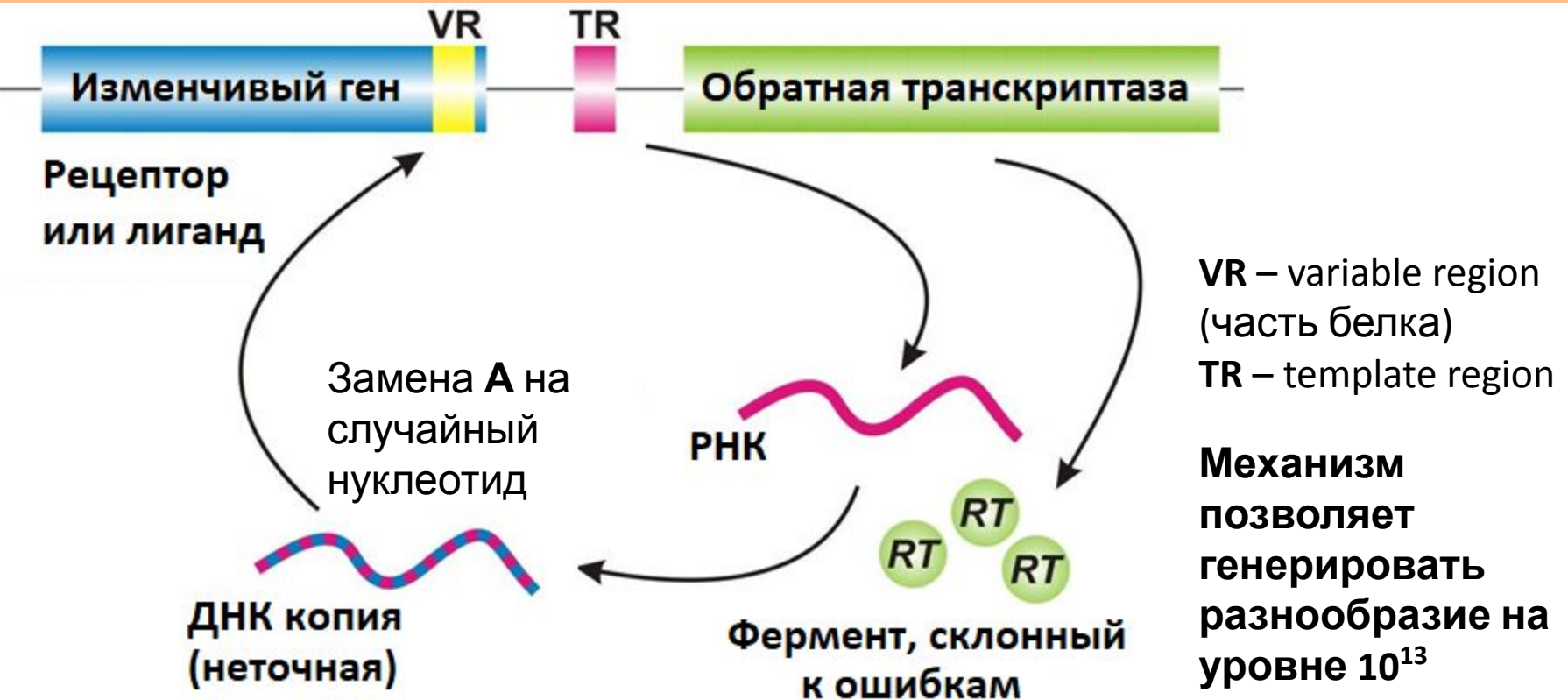


Сидоров Сидор  
Сидорович  
01.01.2001 г.р.  
Паспорт МР ХХХХХХХ



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**CGGCAACGCGA**AA** (TR)

CTCCACG**GG**TTTCTGCCTGGT**GT**CAGCA**G**CGGCAACGCGA**CTT** (VR)

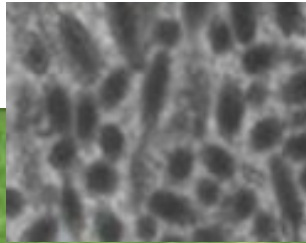


# Возможно ли приручить вирус?

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.**

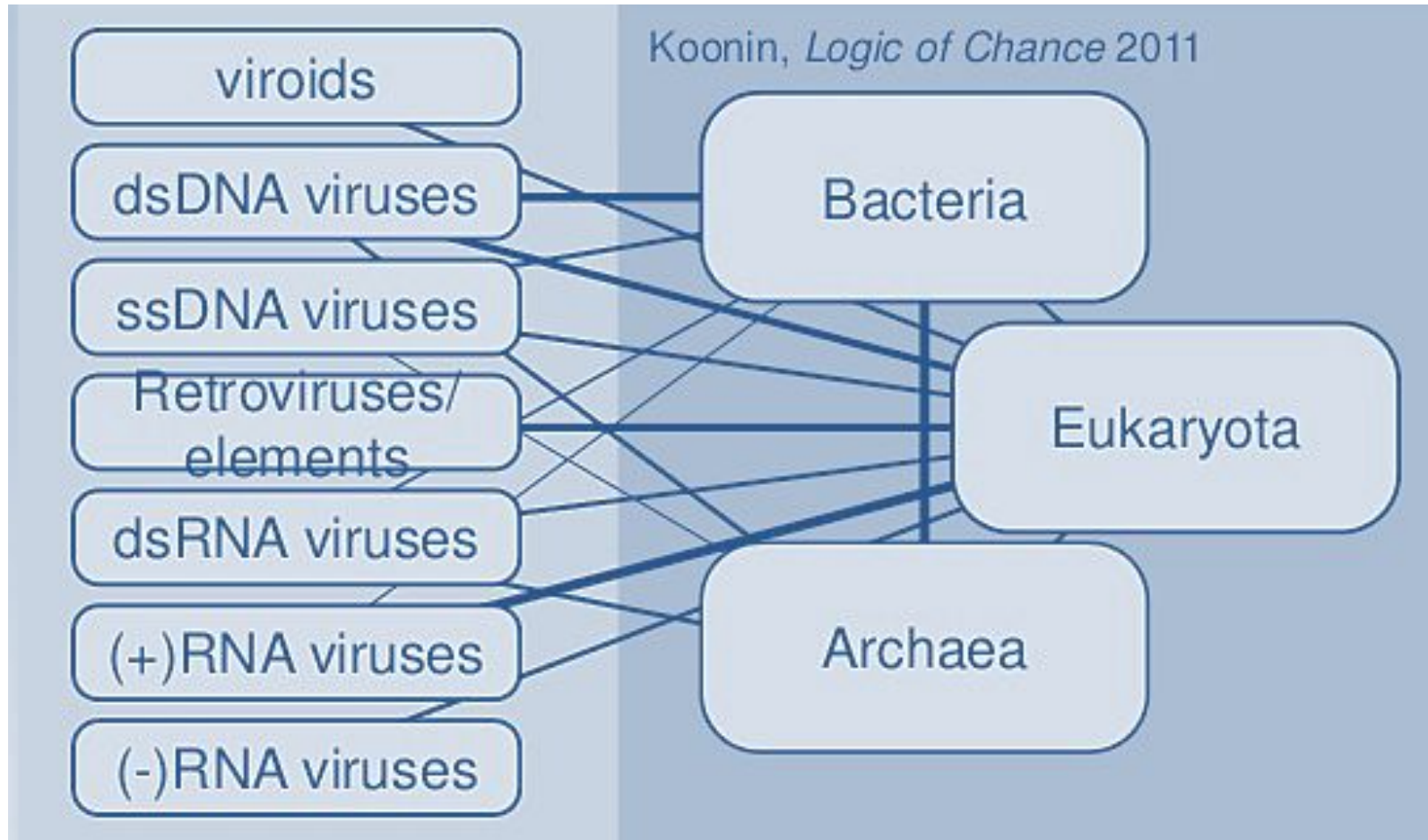
**Растение:** *Dichanthelium lanuginosum* (Дихантелиум)

**Гриб-симбионт:** *Curvularia protuberata* (Курвулярия)

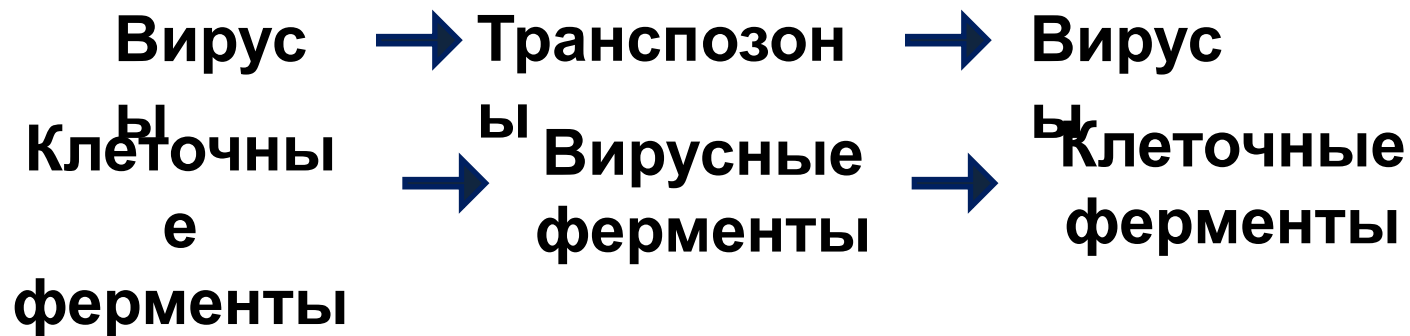
**Вирус гриба:** CThTV (с дцРНК)

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).

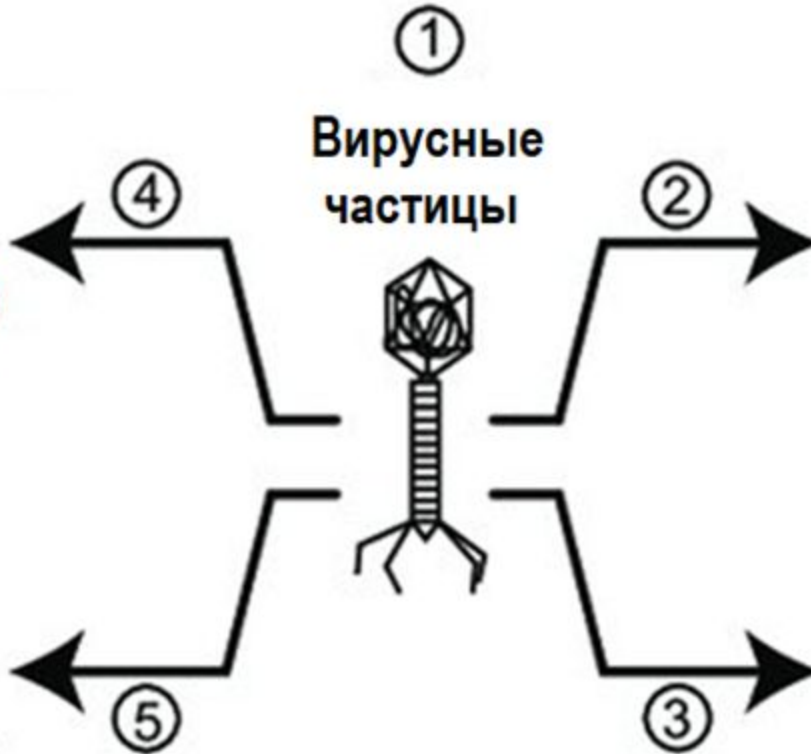
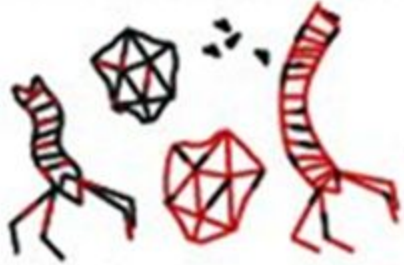
И...именно в них находится много последовательностей, через которые происходит регуляция работы генов (включение, выключение).

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

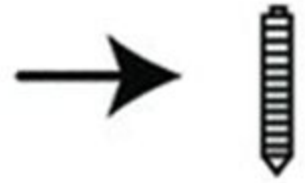
- )Сайты, через которые действуют белки-регуляторы транскрипции
- )Сайты, через которые действует РНК-интерференция

# Что заимствуют клетки у вирусов?

Подавление  
других вирусов



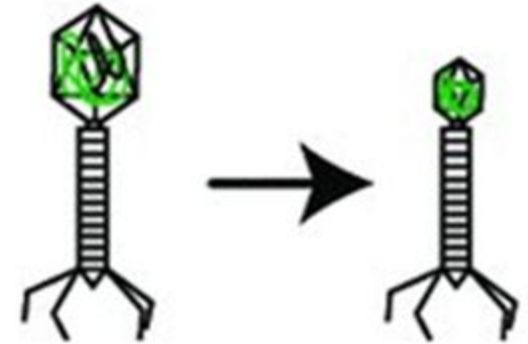
Бактериоцины  
F/R типа



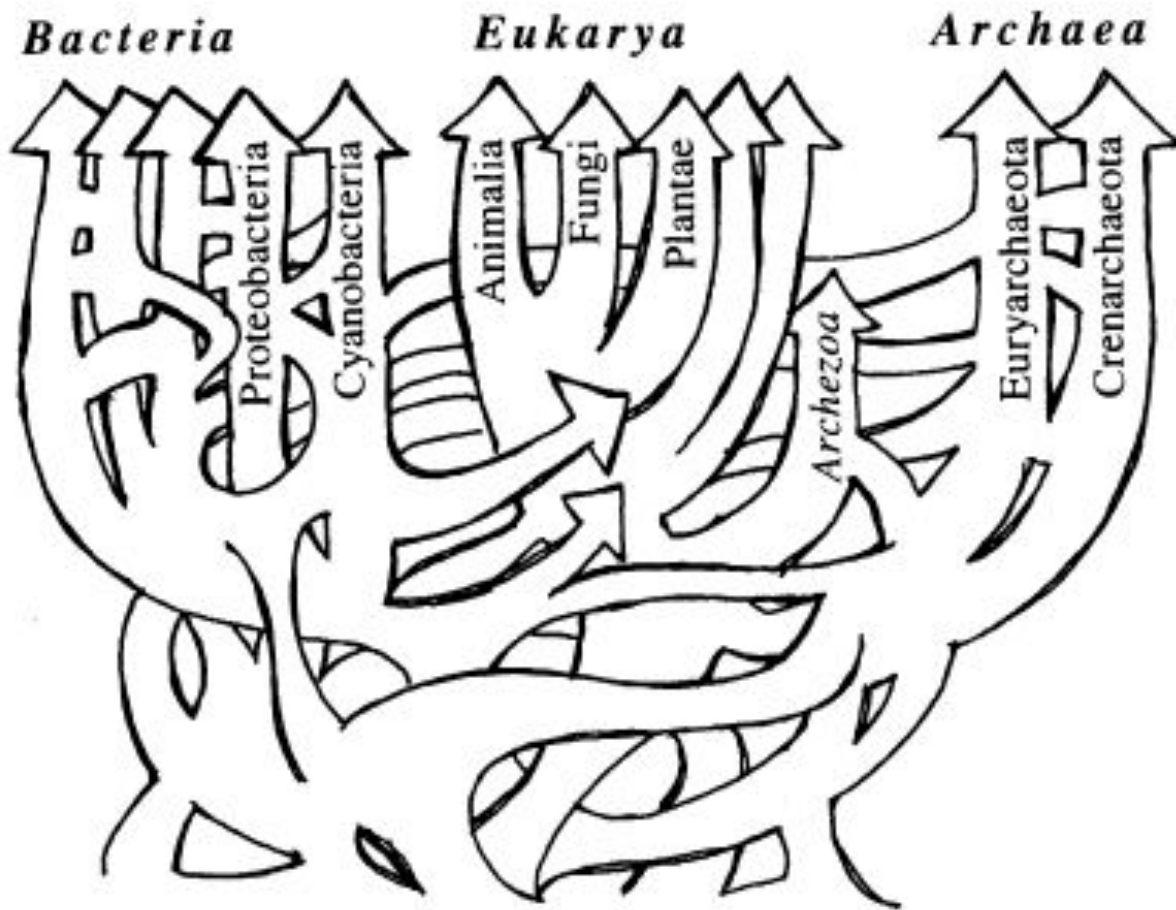
Белки адгезии и  
рецепторы в мембране  
клетки



Агенты переноса генов



# 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.

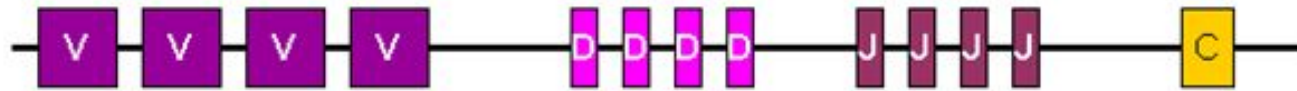
**Гены родственны генам ретровирусов!**

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



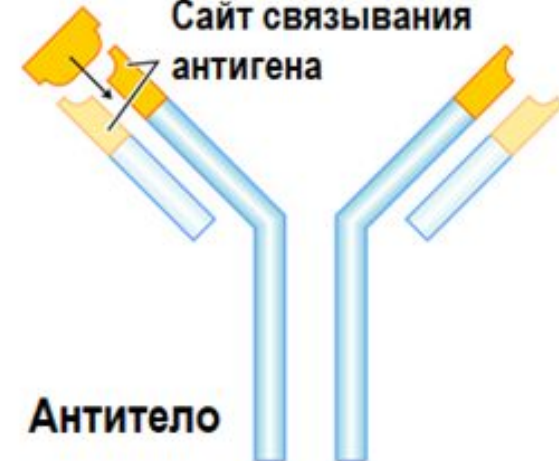
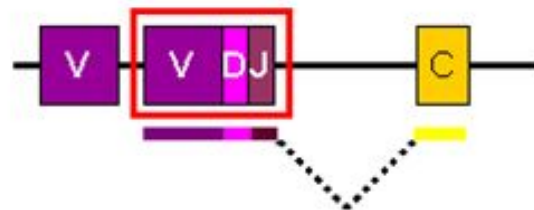
Ферменты для VDJ-рекомбинации (Rag) заимствованы у вируса



Антигены



Сайт связывания антигена



Антитело

Ген для синтеза антитела





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:

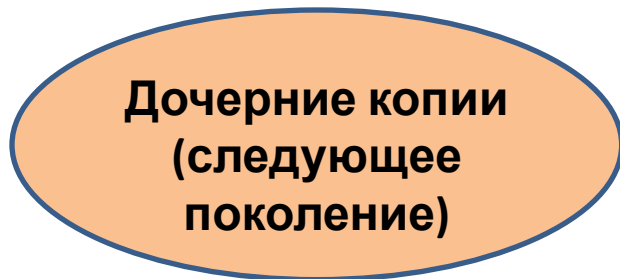
- 1) Логические соображения
- 2) Признаки подобия

# Изобретение ДНК?

**МИР  
РНК**



↓ Мутации и их комбинирование

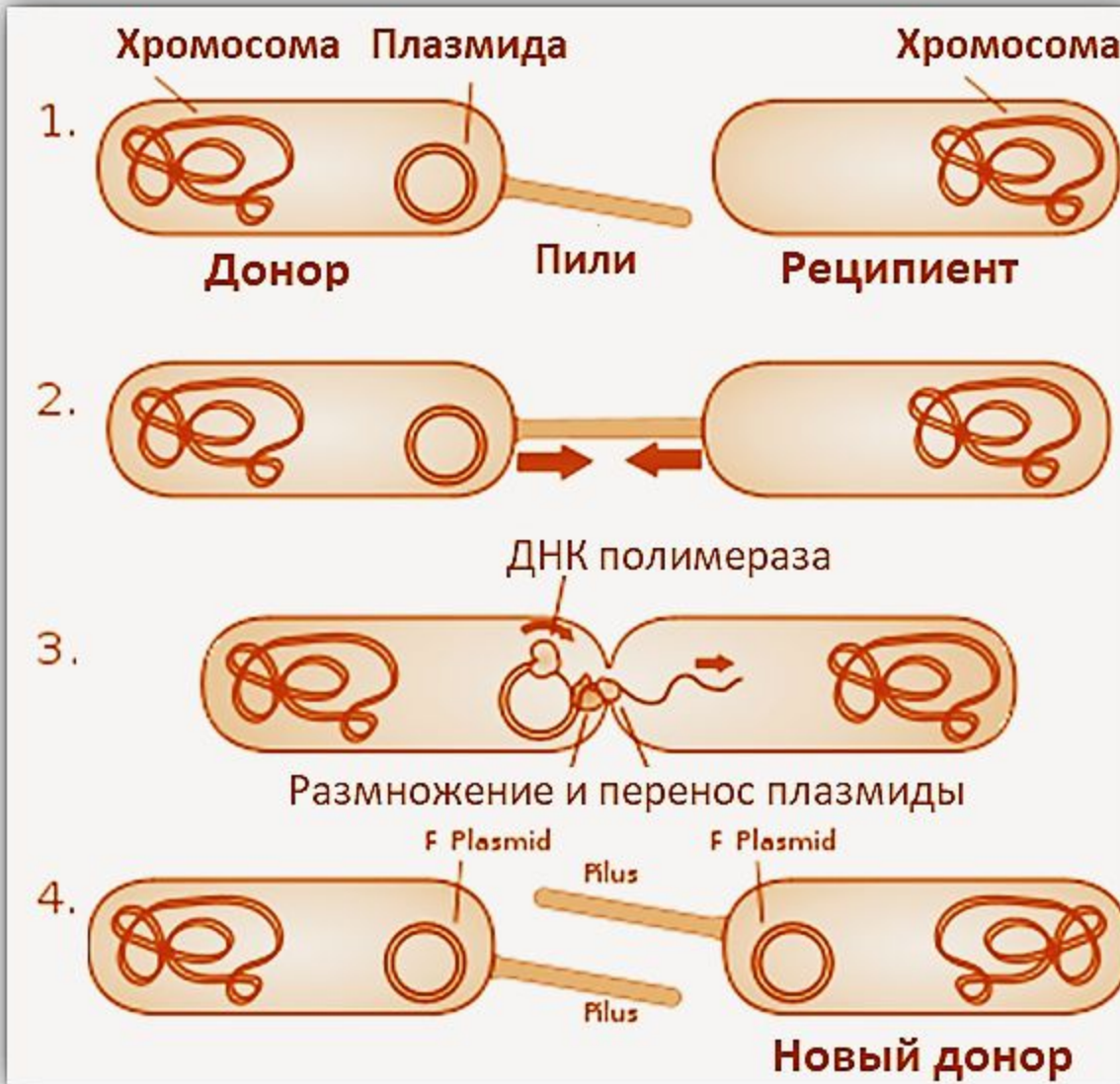


Модификация наследственной молекулы могла помочь древним вирусам из РНК мира обходить защитные механизмы РНК-клеток (появляются ретровирусы).





# 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.

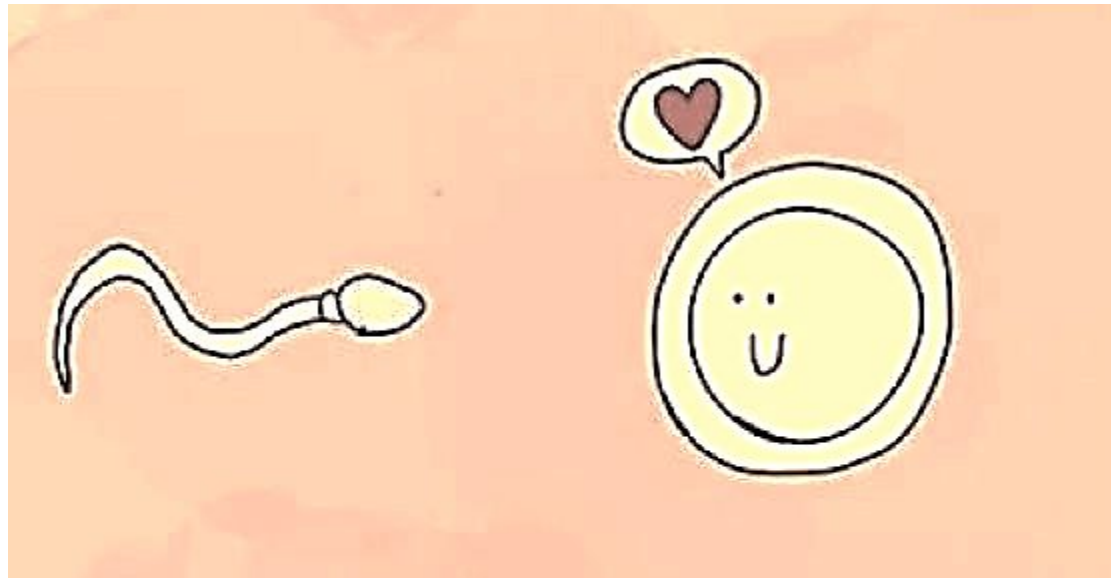
**Конъюгация** могла возникнуть как средство переноса вируса от клетки к клетке.

# Половой процесс у эукариот?

**Половой процесс требует наличия:**

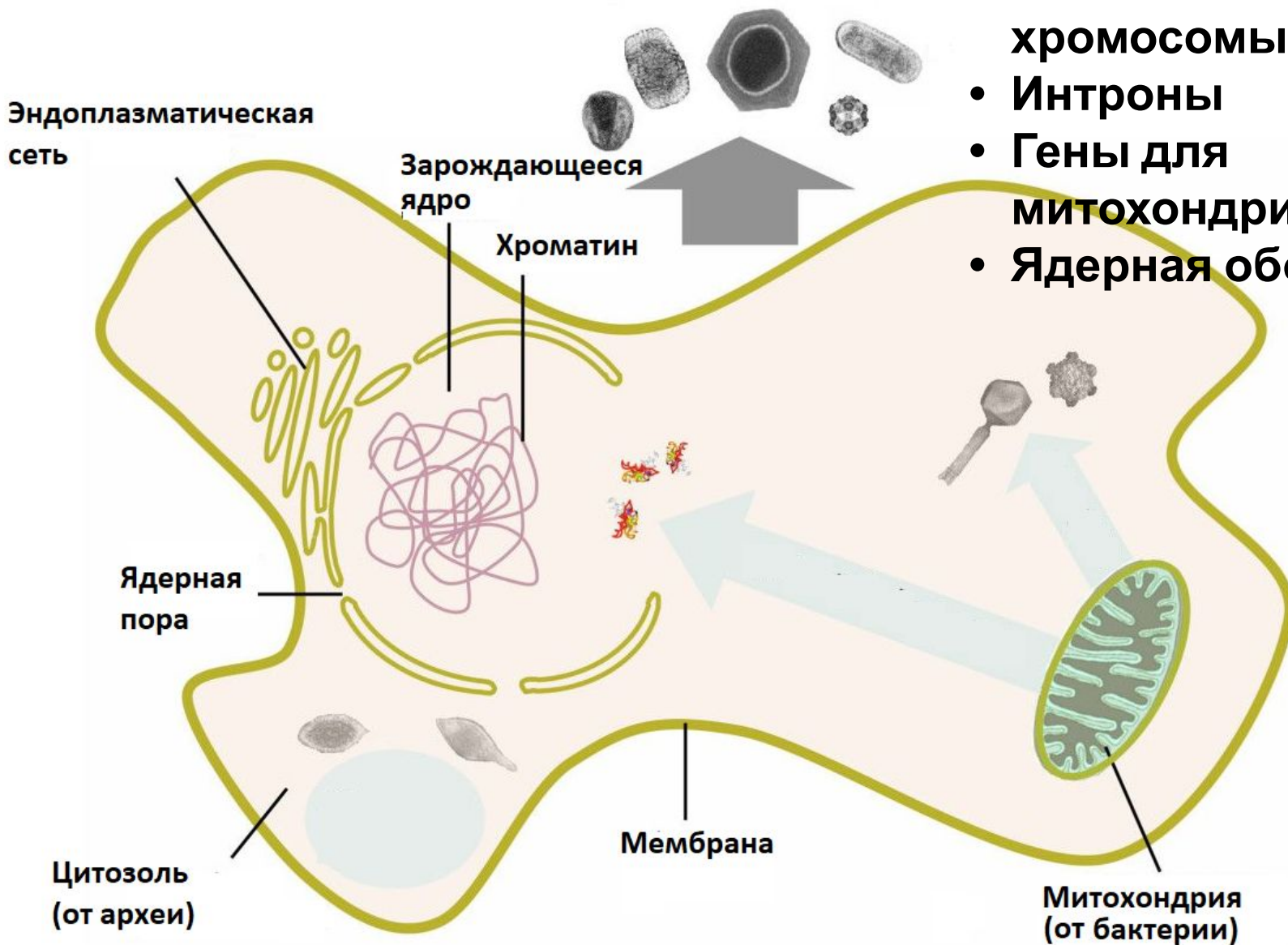
- ) Механизма, обеспечивающего слияние двух разных клеток;
- ) Механизма, подавляющего реакцию отторжения чужеродного генетического материала (**кстати, митохондрии отца все же уничтожаются после оплодотворения**).

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

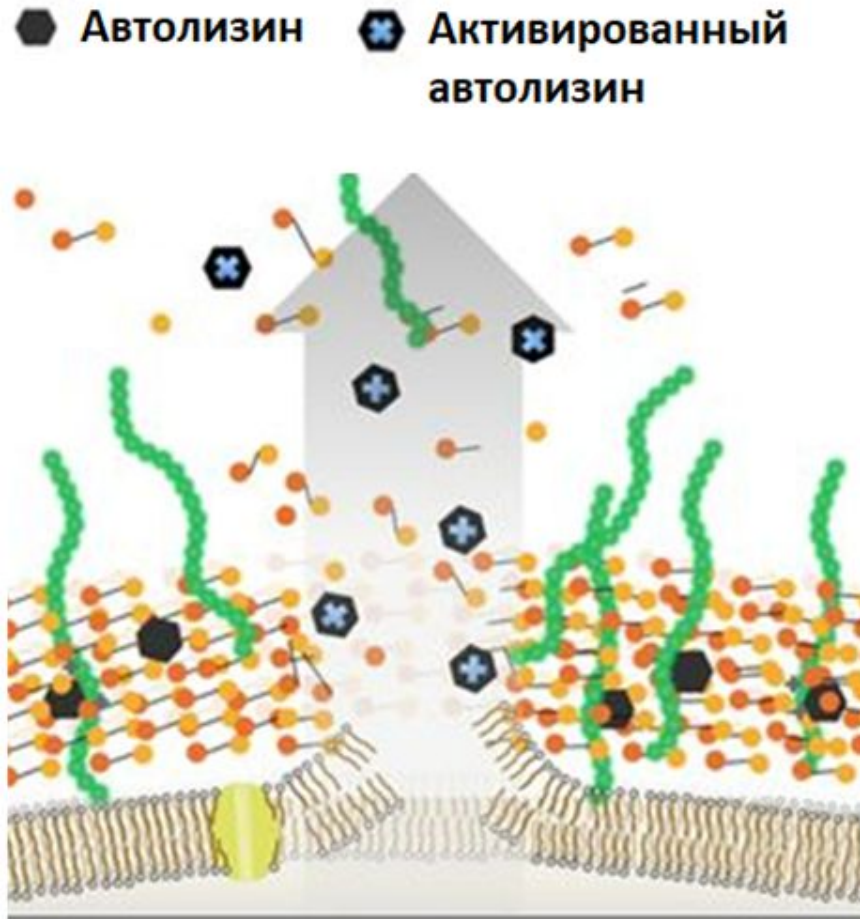


# Формирование эукариотической клетки?

- 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.



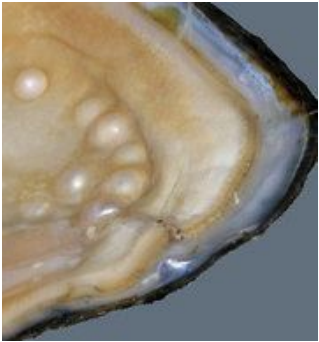
Все оставшиеся ворота, доступные для инфекции, защищены плотной броней или клетками иммунной системы.

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

# Скелет?

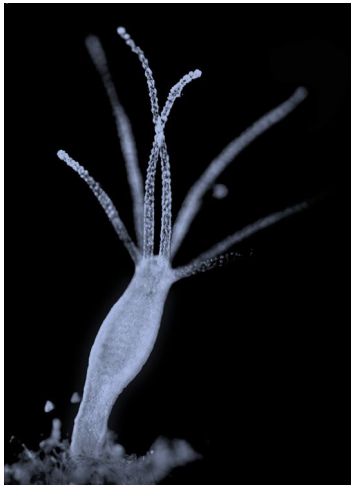
Механизм обызвествления изначально мог развиваться в качестве защитной реакции, направленной на изоляцию повреждаемых тканей от здоровых.

- 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.

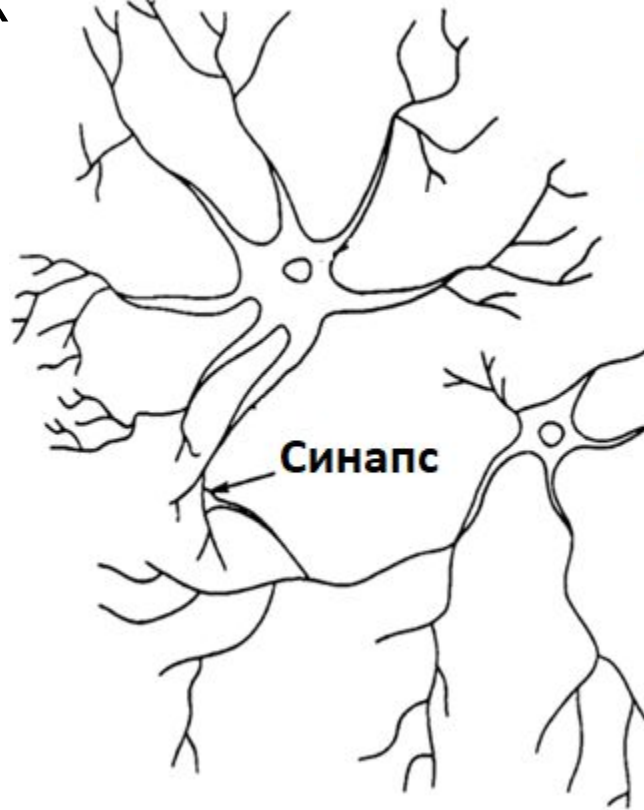
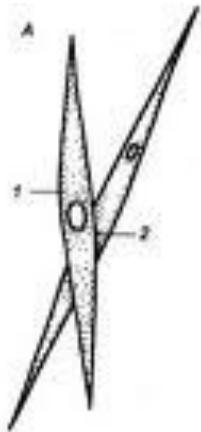


# Нейронные сети?

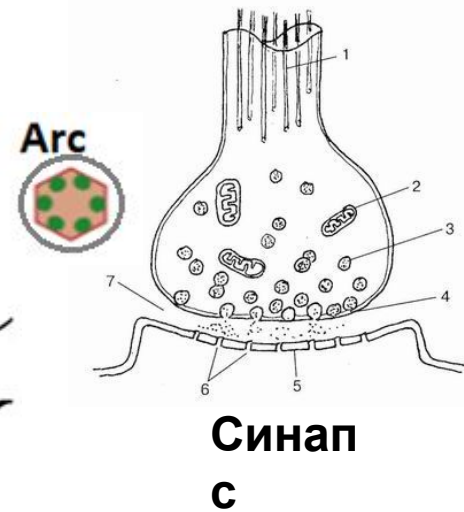
Обширное разрастание клеток по объему организма способствует распространению вируса, а синапсы могли изначально формироваться как структуры, обеспечивающие передачу вируса от клеток к клеткам.



Веретеновидные нейроны гидры



Нервные клетки более продвинутых животных

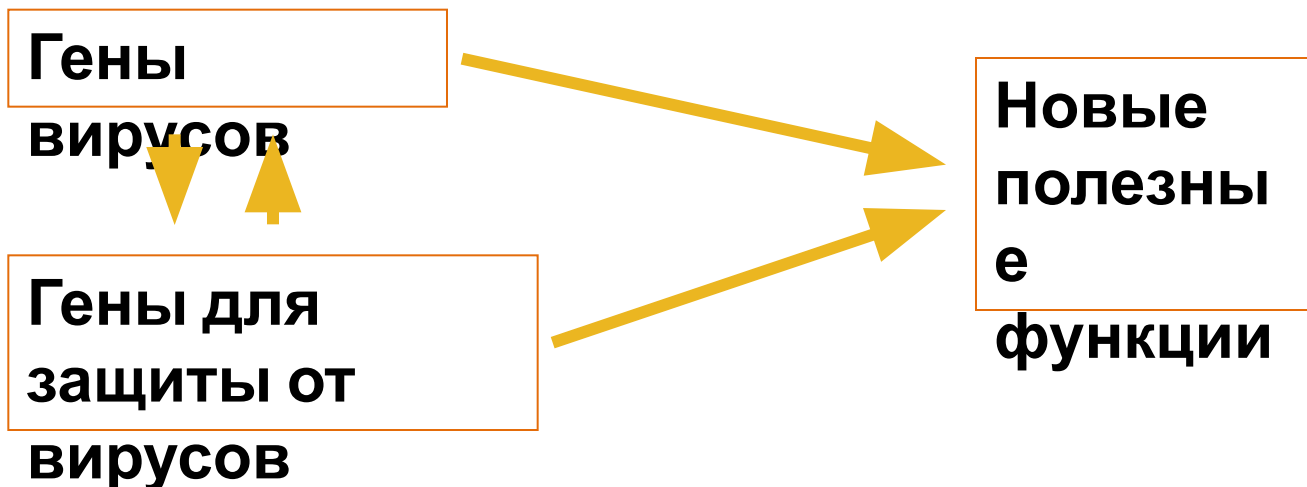


- Нейротропные вирусы:
- Бешенство
  - Герпес
  - Клеточной энцефалит и пр.

# 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!

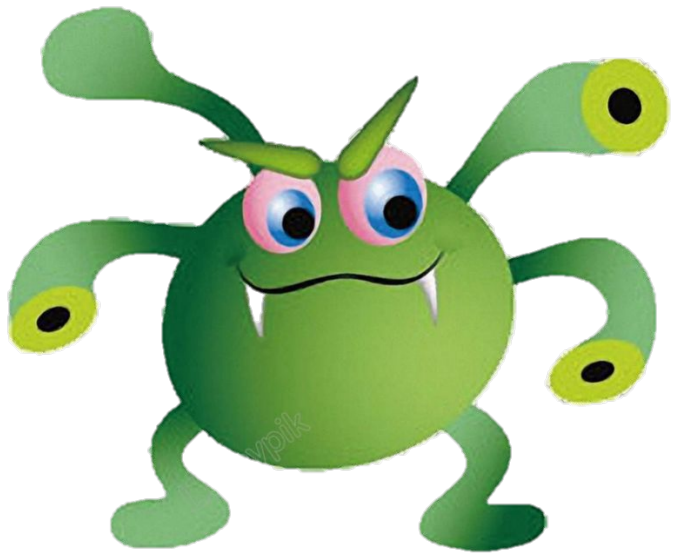
Мы используем разные части вирусов и антивирусных белков (CRISPR/Cas), чтобы:

- 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!**

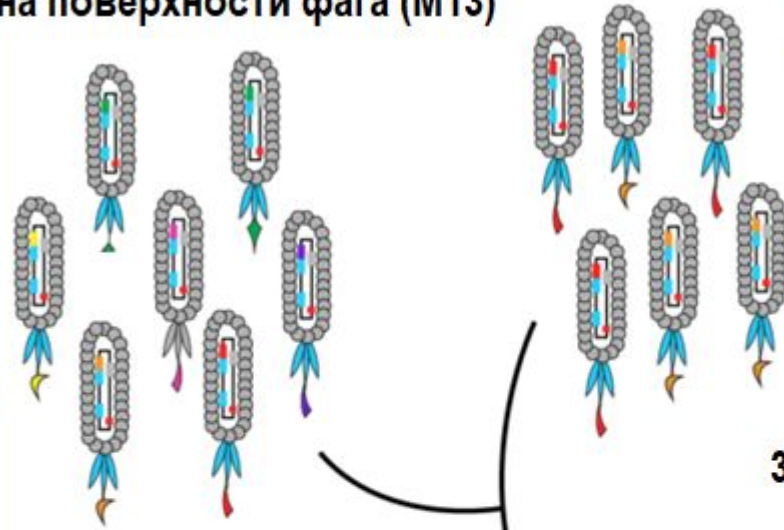


**Спасибо за внимањ**



# 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

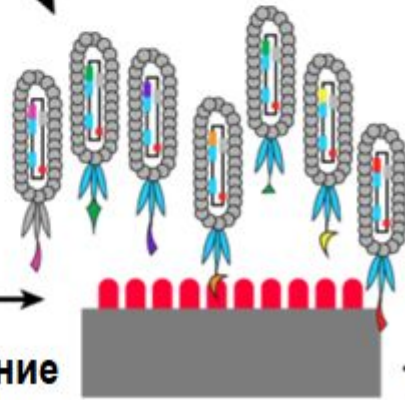


3-5 циклов эволюции и  
отбора

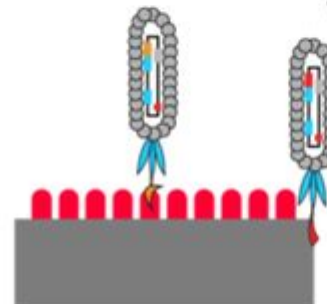
Элюция  
(освобождение)

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?