

Вирусы: корневая система древа жизни?

В.И.Агол

Для неспециалиста вирусы — просто некие мельчайшие болезнетворные агенты, от которых нужно по возможности избавляться всеми доступными средствами. Конечно, «зловредность» некоторых вирусов сомнению не подлежит. Однако значение этих «агентов» далеко выходит за медицинские рамки, и многие исследователи полагают, что вирусы замечательно «потрудились» над созданием всего живого на Земле. Краткому рассмотрению этих взглядов и посвящен настоящий очерк*.

Паразитическое разнообразие

Вирусы — это генетические элементы, существующие в двух формах. Первая, пассивная, внеклеточная, форма представляет собой молекулы ДНК или РНК, обычно заключенные в белковую оболочку, иногда содержащую еще липиды и углеводные компоненты. Можно сказать, что вирусы — просто некий класс весьма сложных химических соединений. Например, один из вариантов вируса полиомиелита может быть представлен такой формулой: $C_{332652}H_{492388}N_{98245}O_{131196}P_{7501}S_{2340}$ [3]. Другая форма существования вирусов — активная, внутриклеточная,



Вадим Израилевич Агол, член-корреспондент РАН и РАМН, доктор биологических наук, главный научный сотрудник Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П.Чумакова РАМН, профессор кафедры вирусологии и заведующий отделом Института физико-химической биологии им.А.Н.Белозерского МГУ. Область научных интересов — молекулярная биология и генетика вирусов. Автор трех монографий (в соавторстве).

точная, и обычно способная к выражению генетической информации. В такой форме они — живые объекты, обладающие наследственностью и эволюционирующие.

Вирусы составляют наиболее многочисленный класс биологических объектов. По некоторым оценкам, на нашей планете существует порядка 10^{31} вирусных частиц [4]. Полагают, что в вирусах, обитающих только в океанах и морях, содержится $\sim 2 \cdot 10^8$ т углерода, что примерно эквивалентно содержанию этого элемента в 70 млн голубых китов. Если эти вирусы выстроить в цепочку, ее длина составит $\sim 10^7$ св. лет (~ 100 диаметров нашей Галактики) [5, 6].

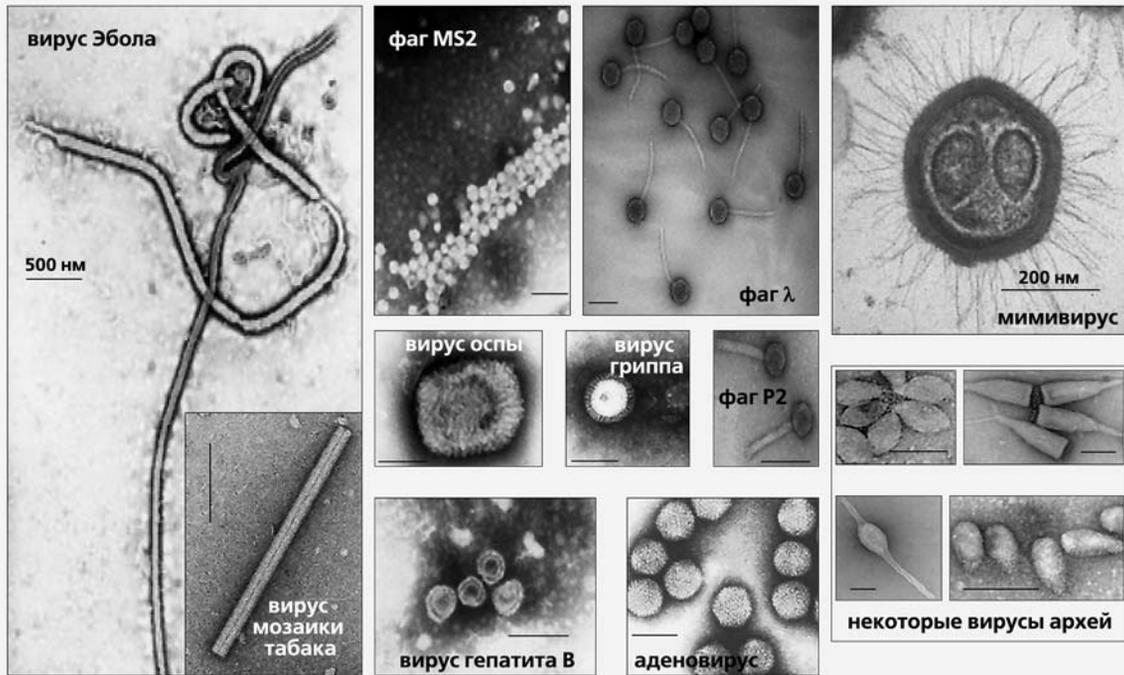
Вирусы не только многочисленны, но и чрезвычайно разнообразны. В килограмме морского осадка может находиться до

миллиона различных вариантов вирусов [4]. Они бывают палочковидной или нитевидной формы, кубической или спиральной симметрии, могут представлять собой сложные структурные образования и т.д. Самый крупный из известных вирусов — мимивирус — вполне сопоставим по размерам с мельчайшими микроорганизмами, такими, например, как микоплазма.

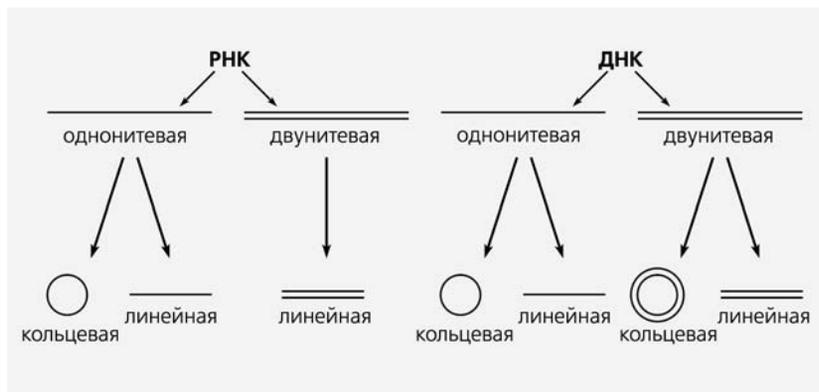
Наследственная информация вирусов (геном) может храниться как в одонитевых, так и в двунитевых молекулах РНК или ДНК, линейных или кольцевых. (Как известно, клеточные организмы имеют только двунитевые — линейные или кольцевые — ДНК-геномы.) Количество нуклеотидов в геномах известных РНК-вирусов варьирует от немногим более 1.5 тыс. до ~ 32 тыс., а число генов — от од-

© Агол В.И., 2009

* Статья основана на лекциях, прочитанных на школе «Evolution from Molecular to Social Scales» (Гейло, Норвегия, 16 апреля 2007 г.) [1] и на совещании «Проблемы происхождения жизни» (Палеонтологический институт им.А.А.Борисяка, Москва, 22 сентября 2008 г.) [2].



Разнообразие форм и размеров вирусов. Масштаб (если не указан особо) — 100 нм. (Использованы изображения с сайтов www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTV/db/images и www.giantvirus.org/gallery/html, а также из работы [19].)



Схематическое изображение структуры и формы вирусных геномов.

Таблица

Размеры ДНК-геномов самого крупного из известных вирусов (мимивируса) и самых мелких клеточных организмов

	Число пар нуклеотидов	Количество генов
Мимивирус	$\sim 1.2 \cdot 10^6$	~ 1200
<i>Buchnera aphidicola</i>	$\sim 4.2 \cdot 10^5$	~ 400
<i>Guillardia theta nucleomorph</i>	$\sim 5.5 \cdot 10^5$	~ 450
<i>Nanoarchaeon equitans</i>	$\sim 4.9 \cdot 10^5$	~ 580

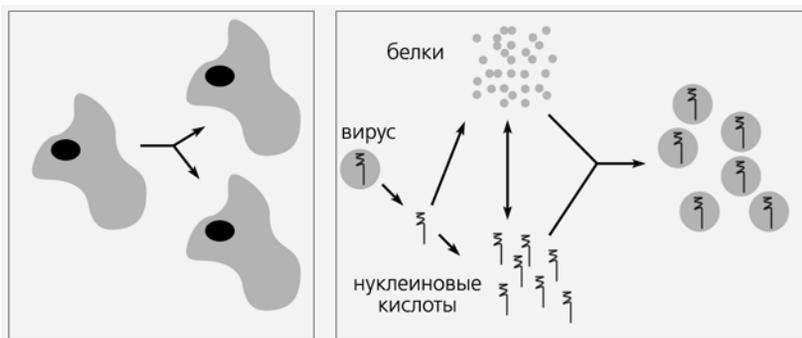
ного до полутора десятков. В вирусных ДНК-геномах вариации более значительны: если минимальное содержание нуклеотидов в них несильно отличается от такового у РНК-вирусов, то известный сегодня максимум составляет $\sim 1.2 \cdot 10^6$ пар нуклеотидов, а количество генов колеблется от 2 до ~ 1200 . Размер ДНК и число генов у самых крупных вирусов в несколько раз превышает эти параметры у мельчайших эубактерий (например, *Buchnera aphidicola*), архебактерий (*Nanoarchaeon equitans*) и эукариот (*Guillardia theta*) (таблица).

Если вирусы столь разнообразны, то что же их объединяет и отличает от всех других (клеточных) организмов? Таких фундаментальных признаков два — особенности обмена веществ и способ размножения. Обмен веществ у вирусов чрезвычайно скуден: им не свойст-

вен ни один из процессов (дыхание, гликолиз или фотосинтез), который обеспечивал бы их энергией, накапливаемой в виде универсального биологического хранителя — аденозинтрифосфата (АТФ) и подобных ему соединений. Кроме того, вирусы не способны синтезировать белок, так как у них нет трансляционного аппарата — рибосом, необходимых ферментов и разных белковых факторов. (А ведь даже мельчайшие паразитические микроорганизмы умеют синтезировать белки и производить АТФ.) Эти особенности обмена веществ ведут к полной зависимости вирусов от клетки-хозяина, к способности размножаться только в ней, используя клеточные механизмы синтеза белков и генерации энергии.

Такая «жизненная» стратегия, называемая облигатным паразитизмом, входила во многие определения вирусов. Сейчас появились некоторые уточнения. Так, выявлена принципиальная возможность размножения вирусов в бесклеточных системах (экстрактах, приготовленных путем разрушения клеток) [7]. Тем не менее абсолютная зависимость вирусов от клеточных компонентов и источников энергии остается непреложным фактом. Показано также, что в лаборатории химическим синтезом можно получить жизнеспособный вирусный геном [8], но размножаться он может опять-таки только либо в живых клетках, либо в бесклеточных экстрактах. Таким образом, фундаментальное различие метаболизма вирусов и клеточных организмов сохраняет силу.

Второй отличительный признак — сам способ размножения. Он основан на так называемом дизъюнктивном механизме (англ. disjunction — разделение, разъединение): вирус-специфические белки и нуклеиновые кислоты накапливаются в виде отдельных пулов (англ. pool — общий фонд, объединенный резерв), из которых в конечном счете они черпаются для сборки



Различия между механизмами деления клеток и размножения вирусов. Клетка размножается делением (здесь показано бинарное), а вирусы — за счет дизъюнктивного механизма: компоненты вируса — нуклеиновая кислота и белки — синтезируются зараженной им клеткой (нередко в разных ее структурных частях), затем эти компоненты соединяются и образуются новые вирусные частицы.

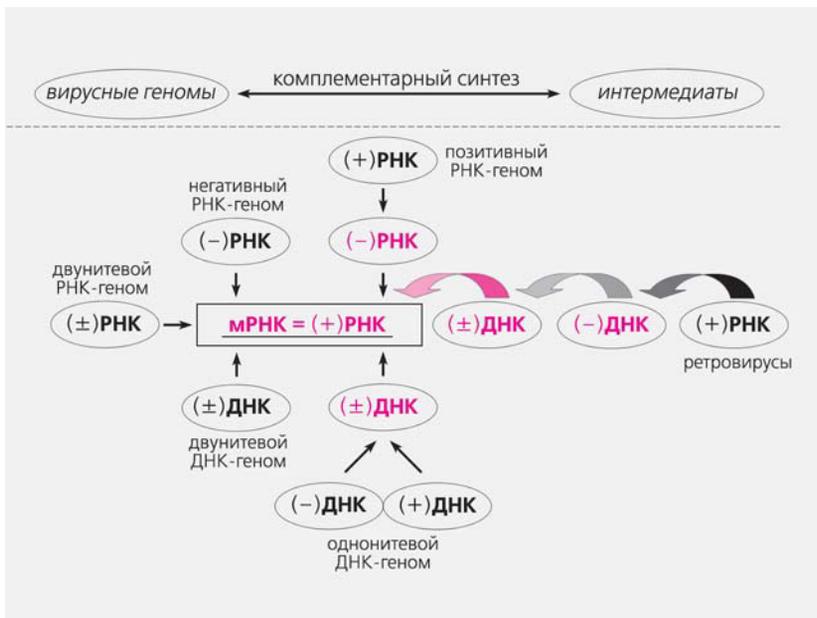
дочерних вирусных частиц или их главного компонента — нуклеопротеидной (нуклеин-белковой) сердцевины. В противоположность этому, клетки размножаются делением (чаще всего, но не обязательно — бинарным). На каких-то этапах своей жизненной истории геном некоторых вирусов может включаться в состав клеточной хромосомы. В этом случае вирусный геном существует как ее интегральный компонент и подвергается удвоению при клеточном делении. Однако последующее образование вирусного потомства (т.е. собственно репродукция вируса) всегда происходит по каноническому дизъюнктивному механизму.

Хранение и передача генетической информации

Уже на сравнительно ранней стадии изучения молекулярной биологии вирусов стало ясно, что эти объекты используют разнообразные способы хранения и выражения генетической информации, которые нельзя было предвидеть. Как уже упоминалось, вирусные геномы, в отличие от клеточных, могут быть представлены различными формами нуклеиновых кислот. Удобную — и сейчас общепри-

нятую — классификацию вирусов, в которой принимается во внимание это фундаментальное разнообразие, предложил Д.Балтимор в 1971 г. [9]. Вирусы были разбиты на группы в зависимости от механизма образования вирусной информационной, или матричной, РНК (мРНК), направляющей синтез вирусных белков. Этой мРНК условно приписана положительная (+) полярность. Позитивными стали называть и те цепи геномных нуклеиновых кислот (РНК и ДНК), у которых полярность соответствует полярности мРНК. Цепочки же РНК или ДНК, комплементарные вирусной мРНК, имеют негативную (–) полярность. В итоге вирусы были разбиты на шесть групп, или классов:

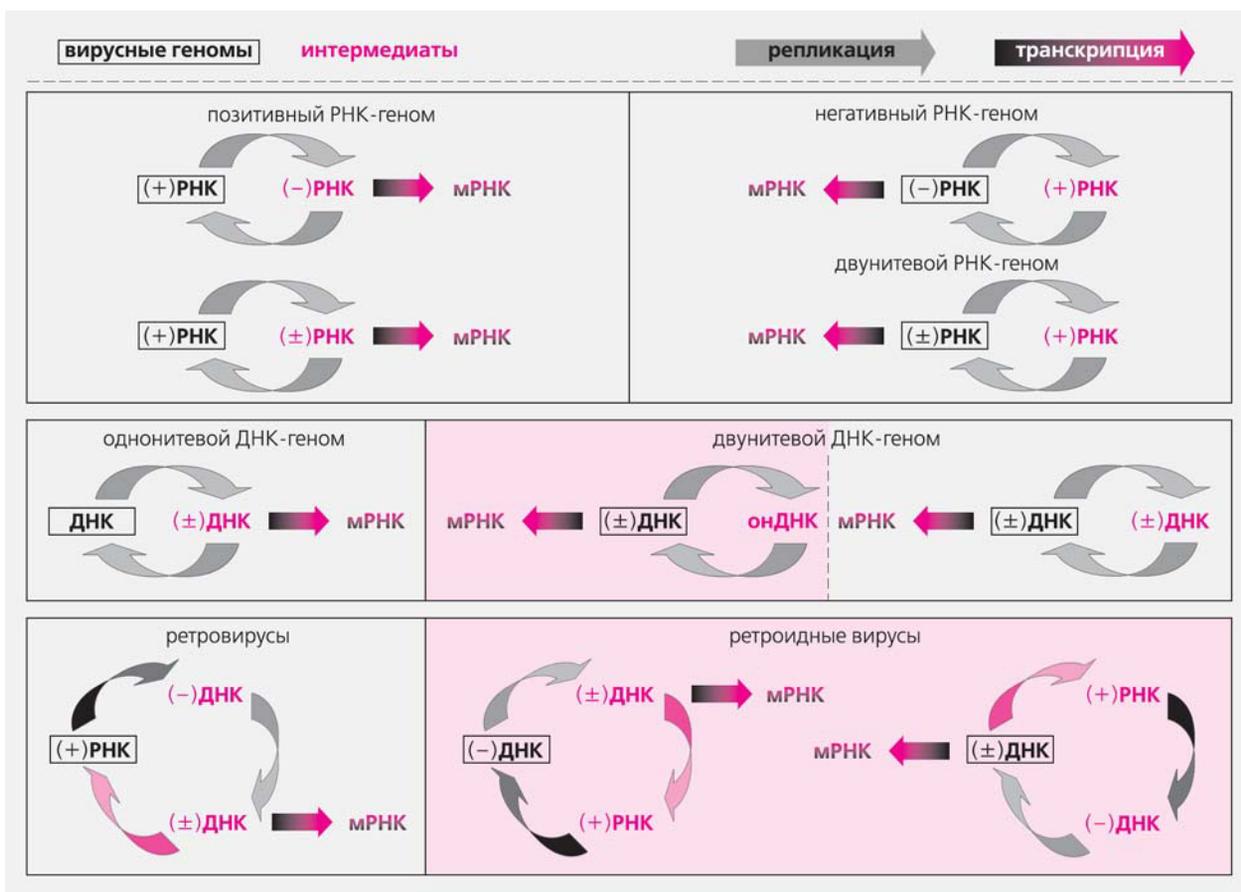
- с позитивным РНК-геномом (например, вирусы полиомиелита, клещевого энцефалита, гепатита А);
- с негативным РНК-геномом (вирусы гриппа, кори, бешенства);
- с двунитевым РНК-геномом (ротавирусы);
- с двунитевым ДНК-геномом (вирусы герпеса, оспы, аденовирусы);
- с одонитевым ДНК-геномом (парвовирусы, полярность цепей не имеет принципиального значения);



Классификация вирусов, предложенная Д.Балтимором ([9], с изменениями).

— ретровирусы, использующие механизм обратной транскрипции, т.е. синтез ДНК на матрице РНК (некоторые онковирусы, ВИЧ).

Вскоре после публикации классификации Балтимора мы задумались над тем, исчерпывают ли включенные в нее вирусы все возможные способы хранения и выражения генетической информации. На основе достаточно простых молекулярно-биологических постулатов — прежде всего, на принципе комплементарности при синтезе нуклеиновых кислот — мы предложили теоретическую систему вирусов, в которой предусматривалась возможность существования и некоторых тогда неизвестных классов этих объектов [10, 11]. Наиболее важными



Система вирусов. У разных РНК-вирусов участвовать в репликации (серые стрелки; розовым шрифтом показаны промежуточные продукты) и транскрипции могут либо одни те же молекулы (+)РНК, либо несколько различающиеся формы. Обратная транскрипция геномов ретро- и ретроидных вирусов обозначены черно-серыми стрелками. Геномы, изображенные на розовом фоне, были предсказаны, а впоследствии обнаружены ([10], с изменениями).

«новичками» были вирусы с ДНК-геномом, цикл репродукции которых включал бы обратную транскрипцию. Такие предсказанные вирусы действительно вскоре обнаружили, сейчас их называют ретроидными, или параретровирусами. К ним относится такой важный патоген, как вирус гепатита В, а также ряд растительных вирусов, например вирус мозаики цветной капусты. Вирусы с позитивным РНК-геномом и двунитевым ДНК-геномом были формально разбиты на два класса каждый — в зависимости от того, из одной нити или из двух состоят промежуточные (образующиеся при репликации) формы геномной нуклеиновой кислоты. Все эти классы сейчас «заселены».

Строго говоря, существует еще одна форма вирусных РНК-геномов — она содержит обоюдозначающую (ambisense) однонитевую РНК. Один участок такой молекулы выполняет функции (+)РНК и непосредственно кодирует белки, а другой сегмент той же молекулы соответствует по полярности (–)РНК и должен сначала послужить матрицей для синтеза комплементарной информационной (+)РНК. Вирусы с таким геномом по своей организации, а также по ряду механизмов репликации и выражения генетической информации имеют много общего с вирусами, обладающими одонитевым негативным РНК-геномом.

Можно добавить, что у многих вирусов с двунитевым ДНК-геномом каждая из нитей также может быть обоюдозначающей, т.е. иметь участки с позитивной и негативной полярностью. Однако такие вирусы не выделяют из этой группы потому, что фундаментальная стратегия размножения у всех у них принципиально одна и та же.

Таким образом, у вирусов, в отличие от клеточных организмов, реализуются все теоретически возможные способы хранения и выражения генетической информации. Это важ-

нейшее обстоятельство, несомненно, имеет прямое отношение к проблеме происхождения вирусов.

«Родственники»

У вирусов есть многочисленные и довольно близкие родственники — «эгоистические» генетические элементы (как ДНК, так и РНК). Подобно вирусам, они полностью зависят от клеточных механизмов синтеза белков и генерации энергии. К родственникам относят:

- вириды (инфекционные, но не способные кодировать белки, относительно низкомолекулярные кольцевые РНК);

- плазмиды (разнообразные нехромосомные ДНК- и РНК-элементы);

- транспозоны (мобильные генетические элементы, которые перемещаются между различными участками генома);

- ретротранспозоны (мобильные элементы ДНК, меняющие место по механизму обратной транскрипции);

- интроны (участки РНК, которые выщепляются из вновь синтезированных молекул при их «созревании» в процессе так называемого сплайсинга, а также соответствующие им участки ДНК).

Эти элементы могут включаться в клеточные ДНК или РНК или существовать в виде самостоятельных (до известной степени) молекул. Некоторые из них способны размножаться в клетке и мигрировать между клетками. И хотя, в отличие от вирусов, у этих элементов нет белковых оболочек и стабильных внеклеточных форм, с вирусами их объединяет фундаментальная черта — они используют те же механизмы репликации и выражения генетической информации. Поэтому ряд исследователей (хотя и не все) объединяют «эгоистические» элементы с вирусами в один общий домен биологических объектов. Это положе-

ние, которое мы разделяем, также весьма значимо, когда рассматривается происхождение вирусов.

Проблема происхождения

Эволюционные взаимоотношения между вирусами и клеточными организмами — один из ключевых вопросов проблемы происхождения жизни. Нередко эволюцию трех главных живых доменов, или «царств», — архебактерий, эубактерий и эукариот — изображают в виде единого дерева (хотя полного согласия в этом нет). Каково место вирусов на этом древе? И есть ли вообще такое место? Более того, правомерно ли представлять эволюцию вирусов в виде единой ветви какого-то дерева или даже просто отдельного дерева?

Проблема происхождения вирусов, естественно, привлекала к себе внимание со времени их открытия Д.И.Ивановским в конце XIX в. Обсуждение этого интригующего вопроса в течение примерно 100 лет вынужденно носило чисто спекулятивный характер. Тем не менее было высказано несколько интересных и в то время привлекательных гипотез. Схематически их можно разбить на три группы. В первой вирусы представлялись «сбежавшими» из клетки «сумасшедшими» генами. Во второй — клетками, которые дегенерировали до предела паразитизма. В третьей группе гипотез вирусы считались доклеточными генетическими элементами.

В то время последняя точка зрения была наименее популярна, но, как увидим, оказалась наиболее близкой теперешним представлениям.

Самые распространенные современные гипотезы происхождения вирусов основаны на двух крупных достижениях молекулярной биологии. Первое из них — открытие рибозимов (молекул РНК, обладающих ферментативной активностью) и формулирование теории «мира

РНК», постулирующей, что РНК была «изобретена» раньше ДНК и белков. Второе достижение — успехи геномики (расшифровка и анализ нуклеотидных последовательностей огромного числа клеточных и вирусных геномов).

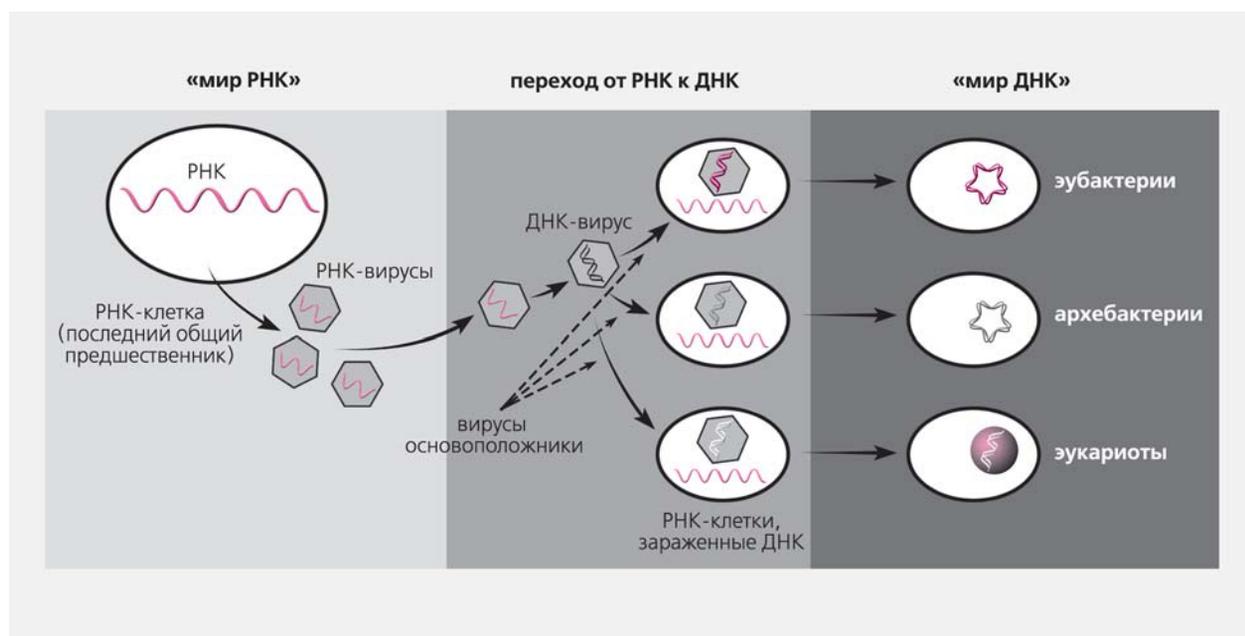
Конечно, есть особая фундаментальная проблема происхождения «мира РНК». Она отнюдь не решена, и приходится пока довольствоваться достаточно спекулятивными гипотезами, которые здесь анализировать не будем. Примем, что строительные «кирпичики» РНК (рибонуклеотиды) и их короткие цепочки (олигорибонуклеотиды) возникли абиогенным путем из более простых химических соединений. Они могли объединяться между собой (лигироваться) в разных комбинациях до тех пор, пока не возникли рибозимы, способные как синтезировать молекулы РНК, так и осуществлять их размножение (репликацию) путем комплементарного синтеза [12]. А далее вступал в действие дарвиновский отбор молекул, наиболее приспособленных к размножению в существовавших тогда условиях.

Современные взгляды на происхождение

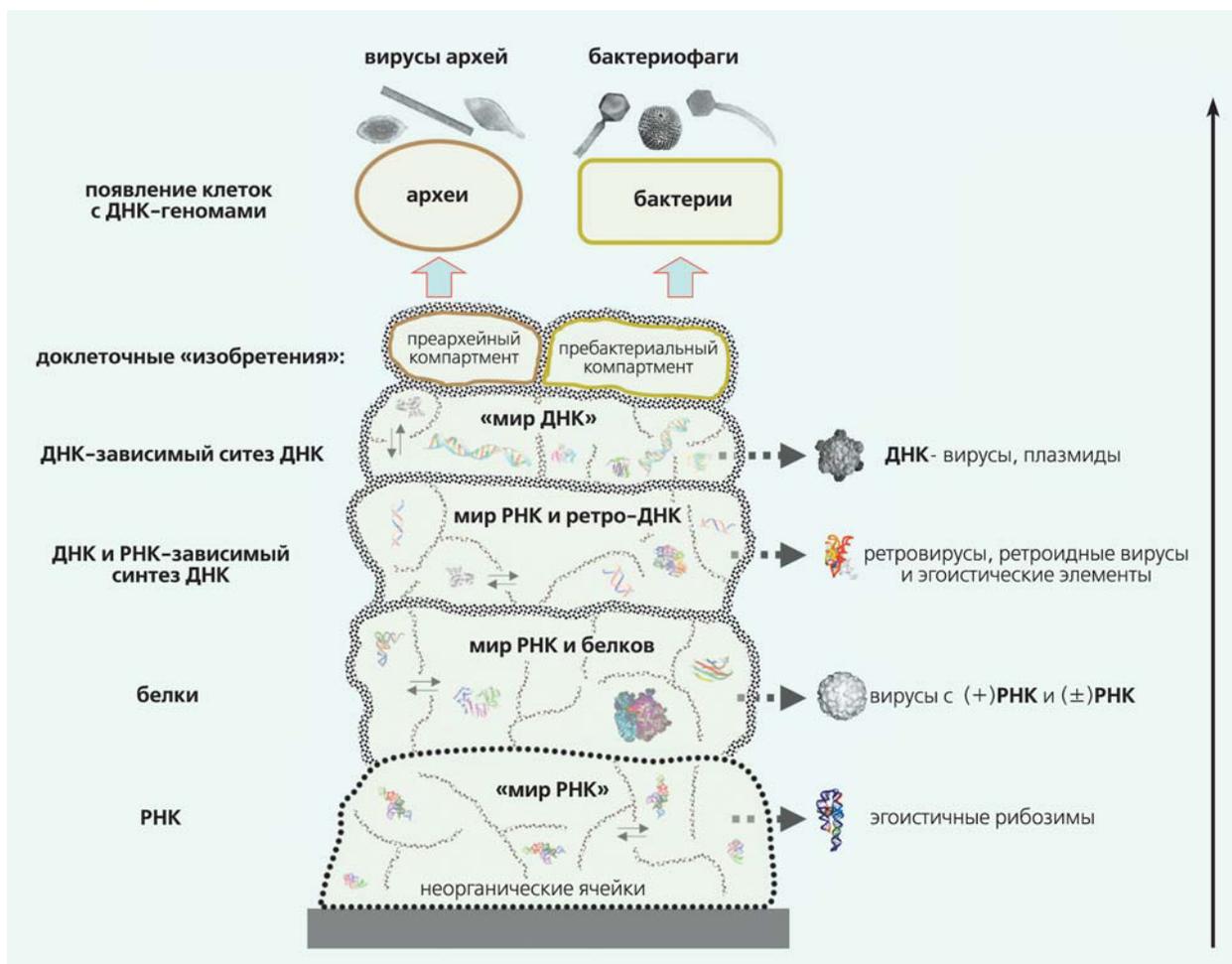
Происхождение вирусов по-прежнему остается областью гипотез и в значительной мере личных взглядов. Тем не менее эти взгляды, хотя они и не основаны на точном знании, представляют, как кажется, значительный интерес. В качестве примера кратко рассмотрим две в чем-то перекрывающиеся, но все же существенно различающиеся гипотезы происхождения вирусов и их роли в эволюции клеточных организмов. Одна из гипотез принадлежит П.Фортеру [13, 14]. Французский исследователь постулирует, что последний общий предшественник всего живого (the Last Universal Common Ancestor — LUCA) представлял собой клетку с РНК-геномом, в которой «жили» РНК-содержащие вирусы. Важно, что для репликации клеточного и вирусного геномов в этом случае требовался один и тот же класс ферментов — РНК-зависимые РНК-полимеразы. Предполагается, что современные РНК-вирусы унаследо-

вали этот ключевой фермент с тех древнейших времен. Действительно, такие полимеразы у большинства известных вирусов с позитивным однонитевым или двунитевым РНК-геномом проявляют столь существенное сходство, что можно говорить об их общем происхождении. Для возникновения РНК-вирусов потребовалось «изобрести» капсид, т.е. белковую оболочку. Опять-таки, белки оболочки многих вирусов с однонитевым и двунитевым РНК-геномом обладают принципиально сходной структурной организацией, несмотря на то что аминокислотные последовательности этих белков могут иметь между собой мало общего. Отсюда выводится предположение, что у капсидных белков был общий прародитель.

Следующим фундаментальным эволюционным событием, по гипотезе Фортера, было возникновение ДНК. Предполагается, что первые молекулы ДНК образовались в результате синтеза на матрице РНК, т.е. благодаря обратной транскрипции, и появились они у вирусов, ко-



Модель перехода от «мира РНК» к «миру ДНК» по Фортеру. По его гипотезе, в эпоху «мира РНК» уже имела клетка, но ее геном состоял из молекул РНК. Дальнейшие преобразования происходили путем заражения РНК-клеток разными ДНК-вирусами, и, наконец, образовались три домена с ДНК-геномами — эубактерии, архебактерии и эукариоты.



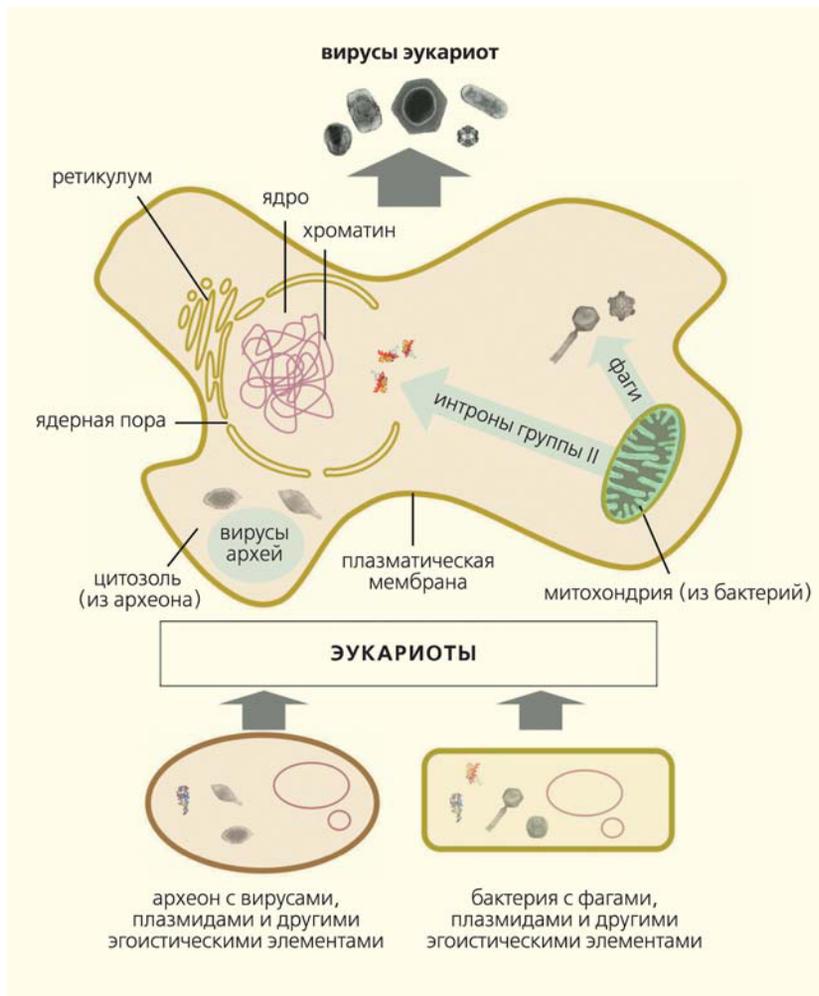
Модель Кунина и соавторов, изображающая переход от доклеточного «мира РНК» к архебактериям (археям) и зубактериям (бактериям). По этой модели сначала в неорганических ячеистых структурах — неких суррогатах клеток — возникли рибозимы — молекулы РНК, обладающие ферментативной активностью. Работа рибозимов привела к образованию белков, и появились РНК-вирусы. Затем был «изобретен» синтез ДНК на матрице РНК и появились ретровирусы, ретроидные вирусы и эгоистические элементы. Наконец, возник ДНК-зависимый синтез ДНК, зародились ДНК-вирусы и плазмиды. Все это происходило еще на доклеточной стадии эволюции. Потом началась клеточная жизнь — появились археи и бактерии, которые могли заражаться вирусами и бактериофагами.

которые по современной терминологии называют ретровирусами. Их возникновение сопряжено по крайней мере с двумя принципиальными новшествами. Первое «изобретение» — это ферменты, умеющие осуществлять обратную транскрипцию, т.е. РНК-зависимые ДНК-полимеразы (обратные транскриптазы, или, как их называл академик В.А.Энгельгардт, ревертазы). Появление таких ферментов сильно облегчала уже имевшаяся «подсказка» — существовавшие тогда РНК-зависимые РНК-полимеразы. По их образу

и подобию и устроены в значительной степени обратные транскриптазы. Действительно, между этими двумя классами ферментов имеется заметное структурное сходство. Второе новшество — это возникновение ферментов, способных превращать субстраты для синтеза РНК (рибонуклеозиды или рибонуклеотиды) в субстраты для синтеза ДНК (дезоксирибонуклеозиды или дезоксирибонуклеотиды). Так или иначе, и эта задача была решена. Следует заметить, что «изобретать» для ретровирусов принципиально но-

вый класс белков оболочки не понадобилось — был использован (и до сих пор используется) общий план строения капсидных белков РНК-вирусов.

И, наконец, наступил закат «мира РНК» и началась «эпоха ДНК». С биохимической точки зрения ключевым этапом здесь было появление нового класса ферментов — ДНК-зависимых ДНК-полимераз. Это, в свою очередь, обеспечило возможность возникновения ДНК-вирусов. Превращение клеток с РНК-геномом в клетки с привычным ДНК-геномом произо-



Модель появления эукариотической клетки, а также вирусов эукариот в результате поглощения бактерии архейной клеткой ([16], с изменениями).

шло, по Фортеру, в результате их заражения ДНК-вирусами. Постулируется, что три домена клеточных организмов возникли независимо — заразившись разными ДНК-вирусами-основателями (founder viruses). Такие основоположники дали начало эубактериям, архебактериям (археям) и плазмидам, в то время как для появления эукариот потребовалось несколько разных «отцов-основателей».

По гипотезе, которую развивает Е.В.Кунин с коллегами [15, 16], жизнь зародилась в микроскопических неорганических ячеистых структурах, которые могли служить суррогатами клеток. Рибозимы, возникшие на

добиологической стадии эволюции, накапливались в таких ячейках в относительно высоких концентрациях, передвигались между ячейками и «заражали» их. Следующий фундаментальный этап — возникновение РНК-вирусов с однонитевым и двунитевым геномами. Затем, как и у Фортера, следует появление обратной транскрипции и ретровирусов и, наконец, возникновение ДНК-зависимого синтеза ДНК и ДНК-вирусов. Но все это происходило, по Кунину, еще на доклеточной стадии эволюции. А клетки с ограничивающими их мембранами образовались уже после того, как возникли основные способы хранения и передачи генетичес-

кой информации. И сначала появились археи и эубактерии. Эукариоты же зародились, в соответствии с широко распространенной точкой зрения, в результате поглощения бактериальной клетки архейной клеткой. При этом эукариотические потомки унаследовали генетические структуры не только от этих двух клеточных прародителей, но и от их вирусов, а вирусы эукариот — от бактериальных фагов и вирусов архей. Этот вывод подкрепляется сравнительным анализом аминокислотных последовательностей и белковых структур таких ключевых ферментов, как РНК-зависимая РНК-полимераза, обратные транскриптазы, некоторые ферменты синтеза ДНК, а также капсидных белков.

Таким образом, по этой гипотезе, клетки произошли позже вирусов и на их основе. Что же касается самих вирусов, то их разные группы могут не иметь общего предшественника (т.е. немонафилетичны, выражаясь научным языком), но в каком-то смысле все они — родственники.

Общее для этих двух гипотез эволюционной истории — представление о том, что современные вирусы унаследовали от древнейшего мира многие молекулярные механизмы, которые не сохранились у клеточных организмов. Именно поэтому способы транскрипции и репликации у вирусов значительно разнообразнее, чем у клеточных организмов.

Однако возникновение клеток не означало прекращения обмена генетической информацией между миром вирусов и миром клеточных организмов. Такой обмен, по-видимому, продолжался и продолжается на протяжении всей истории биосферы. В частности, можно полагать, что некоторые вирусы приобрели у клеток вспомогательные ферменты синтеза РНК и ДНК, а также, что очень важно, протеазы. Пример относительно более свежих вирусных за-

имствований у клеток — белки, взаимодействующие с компонентами врожденного и приобретенного иммунитета, особенно характерные для крупных вирусов.

Не останавливался и поток генов от вирусов к клеткам. Здесь следует упомянуть об эндогенных вирусах — остатках генов ретровирусов, внедрившихся в клеточные хромосомы. По некоторым оценкам, более половины генома млекопитающих — вирусного происхождения, если учитывать как самые древнейшие, так и более новые приобретения.

* * *

Краткое рассмотрение современных взглядов на происхождение клеточных организмов показывает, сколь важная,

а возможно, и решающая роль придается в этом процессе вирусам. Как выразился один вирусолог, «древо жизни своими корнями погружено в океан вирусов» [17]. Многие (хотя и не все) исследователи полагают, что ДНК-содержащие вирусы произошли от РНК-содержащих. Эти эволюционные варианты весьма интересны, они объясняют сравнительное богатство способов хранения и реализации генетической информации у вирусов, а также стимулируют дальнейшие исследования.

Конечно, нельзя забывать, что мир вирусов — один из главных источников болезней человека, животных и растений. В этой ипостаси вирусы — то, с чем надо бороться самым активнейшим образом. Нельзя

сбрасывать со счетов и еще одно: вирусы, вызывая массовую гибель организмов в Мировом океане, оказывают существенное влияние на планетарные геохимические процессы. Но особенно важно то, что человечество, да и вся живая природа не были бы без вирусов таковыми, какие они есть, а может быть, и не существовали бы вообще.

В заключение можно согласиться с замечанием Ф.Дулитла: «Пока эволюционные сценарии — все же ближе к произведению искусства и поэтому не обязательно должны быть истинными» («Evolutionary scenarios are not an artform. They do not have to be true!» [18]). Будем надеяться, что прогресс науки либо подтвердит их справедливость, либо выдвинет новые, еще более увлекательные сценарии. ■

Литература

1. Agol V.I. The Origin and Evolution of Viruses // Evolution from Cellular to Social Scales / Eds A.T.Skjeltorp, A.V.Belushkin. NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics. Geilo, 2008. P.91—98.
2. Агол В.И. Вирус — до или после клетки? // Проблемы происхождения жизни. М., 2009 (в печати).
3. Wimmer E., Hellen C.U., Cao X. // Annu. Rev. Genet. 1993. V.27. P.353—436.
4. Breitbart M., Robwer F. // Trends Microbiol. 2005. V.13. P.278—284.
5. Suttle C.A. // Nature. 2005. V.437. P.356—361.
6. Suttle C.A. // Nature Rev. Microbiol. 2007. V.5. P.801—812.
7. Molla A., Paul A.V., Wimmer E. // Science. 1991. V.254. P.1647—1651.
8. Cello J., Paul A.V., Wimmer E. // Science. 2002. V.297. P.1016—1018.
9. Baltimore D. // Bacteriol. Rev. 1971. V.35. P.235—241.
10. Агол В.И. // Усп. соврем. биол. 1974. Т.77. P.9—29.
11. Agol V.I. // Biosystems. 1974. V.6. P.113—132.
12. Briones C., Stich M., Manrubia S.C. // RNA. 2009. V.15. P.743—749.
13. Forterre P. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006. V.103. P.3669—3674.
14. Forterre P. // Virus Res. 2006. V.117. P.5—16.
15. Koonin E.V., Martin W. // Trends Genet. 2005. V.21. P.647—654.
16. Koonin E.V., Senkevich T.G., Dolja V.V. // Biology Direct. 2006. V.1. P.29.
17. Bamford D.H. // Res. Microbiol. 2003. V.154. P.231—236.
18. Doolittle W.F. Reviewer's Report 1 // Koonin et al. Biology Direct. 2006. V.1. P.29.
19. Prangishvili D., Forterre P., Garrett R.A. // Nature Rev. Microbiol. 2006. V.4. P.837—848.

Эндоцитоз в нервной системе

А.Л.Зефирова, А.М.Петрова

Плазматическая мембрана, отделяющая внутриклеточную среду от внеклеточной, — очень динамичная структура. Она регулирует вход и выход малых и больших молекул. Аминокислоты, сахара и ионы проходят через плазматическую мембрану с помощью встроенных в нее белковых насосов, переносчиков и каналов, а макромолекулы и крупные частицы — благодаря эндоцитозу. Этот процесс заключается в том, что участок поверхностной мембраны, к которому с внешней стороны могут присоединиться различные субстанции, погружается в глубину клетки (интернализуются), а затем отщепляется, формируя мембранный пузырек (везикулу), содержащий «кусочек» окружающей среды (рис.1). Эндоцитоз в зависимости от механизма принято делить на две обширные категории — *фагоцитоз* (захват очень крупных частиц) и *пиноцитоз* (захват жидкостей, а также растворенных в них молекул). У млекопитающих фагоцитоз осуществляется макрофагами, моноцитами, нейтрофилами и некоторыми глиальными клетками, которые задействованы в очищении организма от патогенов больших размеров и крупных частиц. Поглощение бактерий, грибов обычно сопровождается воспалительной реакцией со стороны макрофага с образованием токсичных свободных радикалов кислоро-



Андрей Львович Зефирова, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета. Область научных интересов — физиология центральной и периферической нервной систем и мышц, в частности молекулярные механизмы, лежащие в основе синаптической передачи.



Алексей Михайлович Петрова, кандидат биологических наук, ассистент той же кафедры. Занимается изучением экзо- и эндоцитоза синаптических везикул с использованием электрофизиологических, биохимических и флуоресцентных методов, а также вопросами регуляции везикулярного цикла.

да, тогда как при очистке организма от собственных погибших клеток, например в участках повреждения тканей или в течение развития, макрофаг ведет себя весьма «тактично» и не выделяет агрессивных, вызывающих воспаление, веществ. Некоторые клетки иммунной системы используют макропиноцитозную активность для отбора и «проверки» на наличие антигенов больших объемов внеклеточной среды. С помощью пиноцитоза, который имеет множество вариантов, клетки

контролируют состав (количество поверхностных рецепторов, ионных каналов, в том числе водных каналов, аквапоринов, переносчиков, насосов) и площадь мембраны.

Эндоцитоз играет ключевую роль в развитии организма, иммунном ответе, жировом обмене, сохранении размеров клетки, передаче сигналов внутрь клетки и поддержании гомеостаза целого организма [1, 2]. Особое место эндоцитоз занимает в нервной системе, поскольку передача информации