



# НАУКА И ЖИЗНЬ

ISSN:1683-9528

**4**

**2020**

● Бетельгейзе медленно, но верно снова набирает яркость... ● Как устроены коронавирусы и как реагируют на них наши клетки? ● опыты и фокусы: проверяем физику через 130 лет ● «На долгом и трудном пути познания природы мы снова и снова находим идеи, восходящие к Эйнштейну» (академик Я. Б. Зельдович).

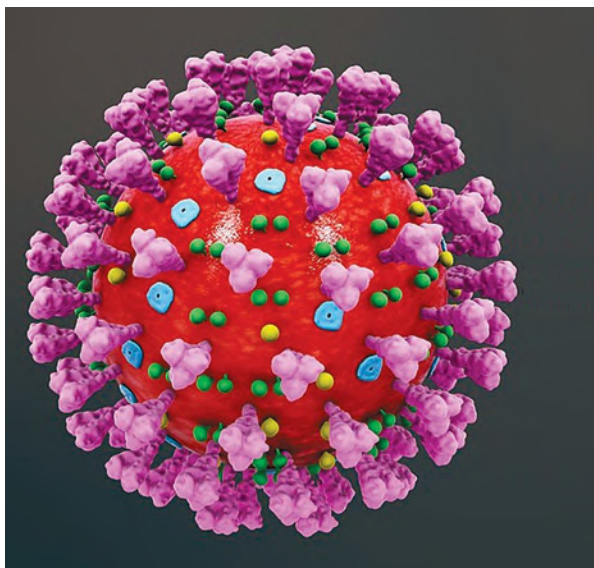


# ЖИЗНЬ И УСТРОЙСТВО КОРОНАВИРУСОВ

В марте Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии коронавируса SARS-CoV-2. Медицинская статистика по коронавирусу SARS-CoV-2 уже несколько месяцев подряд остаётся одной из главных новостных тем, и хотя СМИ не устают напоминать о симптомах заболевания и методах профилактики, вирус продолжает распространяться с впечатляющей скоростью. Неприятных эмоций добавляет то, что специального лечения до сих пор нет, и всё вместе наводит на мысль, что SARS-CoV-2 есть нечто невиданное и неслыханное, с чем никто никогда не сталкивался.

На самом деле SARS-CoV-2 далеко не единственный коронавирус. Собственно, своё имя он получил по образцу ближайшего родственника — SARS-CoV, другого коронавируса, который оказался причиной вспышки атипичной пневмонии в 2002—2003 годах. Но и SARS-CoV был не первым коронавирусом. Первым аж в 1937 году стал IBV — вирус птичьего инфекционного бронхита, который до сих пор причиняет массу неприятностей птицеводам: например, в непривитой стае домашних кур заболевают абсолютно все птицы, а смертность может достигать до 60%. Спустя 10 лет после IBV обнаружили второй коронавирус — MHV, или вирус мышинного гепатита, а человеческие коронавирусы были открыты в середине 60-х годов XX века. До поры до времени они не пользовались особым вниманием, пока в начале XXI века не случилось коронавирусной атипичной пневмонии. После этого, по выражению одного из исследователей, коронавирусы мгновенно попали «из грязи в князи»: их стали изучать всеми возможными способами.

Сейчас известно 39 видов коронавирусов, в каждый вид могут входить десятки и сотни штаммов. Кроме того, есть ещё 10 видов — кандидатов в коронавирусы. Специалисты пока только проверяют, можно ли их считать настоящими коронавирусами. У них широкий спектр хозяев среди птиц и зверей, у которых они вызывают заболевания дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта. К



**СХЕМА СТРОЕНИЯ КОРОНАВИРУСА**

*Spike Glycoprotein (S) — «спайковый» булавкообразный белок S, образующий «корону» вируса и обеспечивающий ему вход в клетку. К белку S после синтеза присоединяются молекулы углеводов, поэтому более правильно называть его гликопротеином. M-Protein — белок оболочки M, структурирующий липидную оболочку вируса. Hemagglutinin-esterase (HE) — гемагглютининэстераза, которая есть у некоторых коронавирусах и которая, как и S, помогает вирусу проникнуть в клетку. Envelope — мембранная оболочка. RNA and N protein — РНК вируса и связанный с ней белок N. E-Protein — белок оболочки E.*

людям коронавирусы приходят от животных: вирус атипичной пневмонии 2002—2003 годов SARS-CoV пришёл от подковоносых летучих мышей, от которых он перескочил в мусанга, или малайскую пальмовую куницу, а из мусанга — уже в человека. (Любителям кофе малайская пальмовая куница должна быть знакома — это тот самый зверёк, без которого не было бы кофе копи-лювак: мусангам скармливают кофейные зёрна, которые определённым образом ферментируются в кишечнике, изменяя вкусовые свойства; кофе из зёрен, которые прогнали через мусангов, считается особо изысканным и стоит весьма немалых денег.)

Ещё один человеческий коронавирус известен по вспышке ближневосточного респираторного синдрома, первые случаи которого были зарегистрированы в 2012 году в Саудовской Аравии, — он получил название

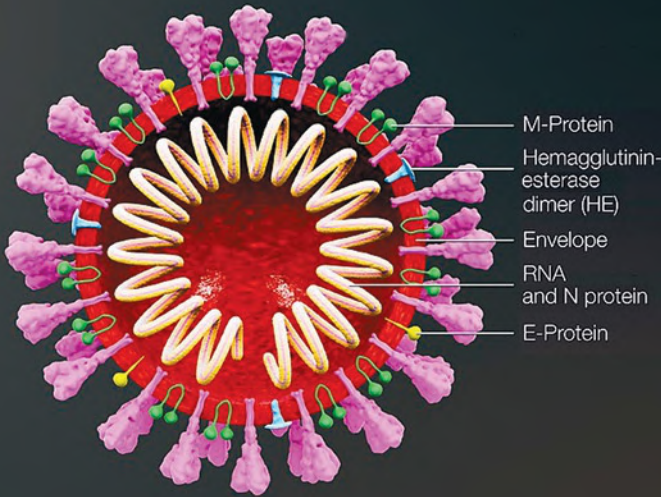


Иллюстрация: www.scientificanimations.com/Wikimedia Commons / CC BY-SA 4

ные молекулы белка S, который нужен вирусу, чтобы проникнуть в клетку. (Надо сказать, что «корона» из белка S есть ещё у одной группы вирусов — торовирусов, родственников коронавирусов, обычно заражающих животных и редко — человека.) У некоторых коронавирусов имеется «под-корона» — дополнительный слой выступающих из оболочки белков размером меньше S. Этот более мелкий белок называется HE, гемагглютининэстераза. HE тоже нужен для взаимодействия с клеткой, и он есть кроме коронавирусов у торовирусов и у некоторых вирусов гриппа.

MERS-CoV. Этот вирус также пришёл к людям от летучих мышей с промежуточной остановкой в одногорбых верблюдах (оттого его ещё называют верблюжьим гриппом, что неправильно, — коронавирусы от вирусов гриппа отличаются). Умирают от него более трети заразившихся, однако заразиться им сложно: с момента появления вируса и до начала этого года в мире зарегистрировано лишь около двух с половиной тысяч случаев.

Подозревают, что и новый вирус SARS-CoV-2 тоже пришёл к нам от летучих мышей.

Наконец, есть ещё четыре человеческих коронавируса, два из которых, HCoV-229E и HCoV-OC43, были известны ещё до атипичной пневмонии от SARS-CoV, а два других, HCoV-NL63 и HCoV-NKU1, открыли в 2004 и 2005 годах. Все четыре не вызывают ничего серьёзнее мягкой простуды; хотя коронавирусная простуда встречается довольно часто — на её счёт относят 15—30% всей простуды в мире.

Но об эпидемиологии коронавирусов мы рассказывать не будем, а вместо этого поговорим о том, как они устроены и как на них реагируют наши клетки.

### ОБЛАДАТЕЛИ БЕЛКОВОЙ КОРОНЫ

Откуда в названии вирусов возникла «корона»? В электронный микроскоп можно увидеть, что округлые вирусные частицы украшены выступами, которые создают вокруг вируса как бы дополнительную оболочку, похожую на солнечную корону. Выступы — булавообраз-

И белок S, и белок HE сидят в мембранной липидной оболочке. Откуда она берётся? Как мы помним, наши клетки окружены мембраной и внутри них существует много мембранных органелл — клеточных органов, выполняющих разные функции и ради правильной работы отделённых от остальной клетки двуслойной липидной мембраной. Её-то вирус и занимает, выходя из клетки, а как именно, скажем чуть ниже. Кроме S и HE в ней сидит очень много белка M, который поддерживает и структурирует мембрану, и ещё немного белка E. Под липидной оболочкой с белками мы найдём геном вируса — нить молекулы РНК, которая усажена белком N:

#### КОРОНАВИРУСНЫЕ АББРЕВИАТУРЫ:

**SARS-CoV** — *Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus*, коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома, вызвавший вспышку атипичной пневмонии 2002—2003 годов.

**SARS-CoV-2** — *коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома-2, вызывающий заболевание COVID-19, то есть COrona Virus Disease 2019, или коронавирусная болезнь 2019 года.*

**MERS-CoV** — *Middle East Respiratory Syndrome-related CoronaVirus*, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома.

**HCoV** — *общая аббревиатура для человеческих коронавирусов, Human CoronaVirus.*

он упаковывает вирусную РНК в компактную свёрнутую спираль. (Белковая оболочка вирусов, непосредственно взаимодействующая с нуклеиновой кислотой, называется капсидом.) Когда РНК попадает в клетку, то на ней сразу можно синтезировать белки, и такую РНК у вирусов обозначают плюсом.

По этим признакам коронавирусы относят к РНК-содержащим вирусам, чей геном представляет собой одну-единственную плюс-цепь РНК. Так же выглядит геном у множества других вирусов, среди которых есть риновирусы (одна из самых частых причин простуды) и вирус гепатита С. В то же время коронавирусы относят к оболочечным вирусам, у которых кроме нуклеиновой кислоты и связанного с ней структурно-защитного белка (у коронавирусов это белок N) есть ещё мембранная оболочка. К оболочечным вирусам ещё относятся, например, вирусы герпеса, у которых наследственная информация хранится в ДНК, и ВИЧ. Как видим, по отдельности разные молекулярные черты можно найти у множества вирусов и лишь по их сочетанию отделить одну группу вирусов от другой.

Кстати, геном в виде РНК — это, можно сказать, слабость коронавирусов. В нуклеиновых кислотах время от времени появляются мутации либо из-за внешних факторов, вроде фоновой радиации, либо из-за стандартных ошибок белков, которые эти нуклеиновые кислоты копируют. Но в клеточной ДНК мутации могут быть исправлены специальными

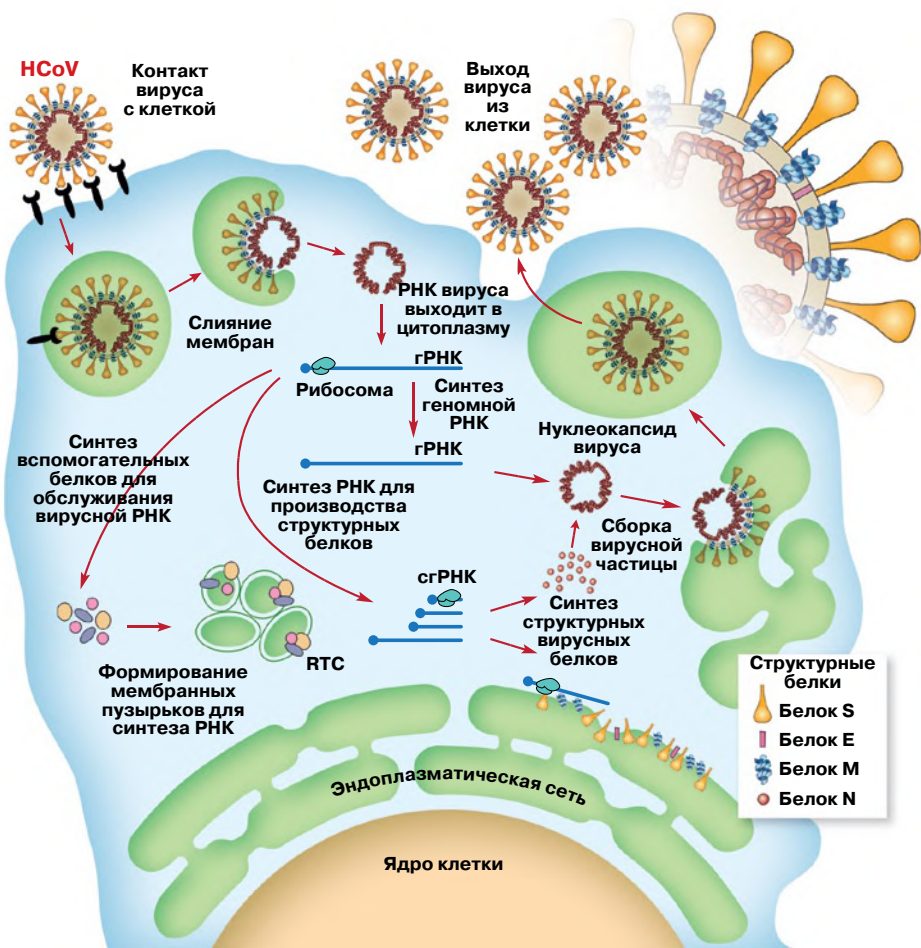
ремонтными белками. Этим же ремонтом способны воспользоваться вирусы с геномом в виде ДНК или же те, которые геномную РНК на время копируют в ДНК (такие вирусы называются ретровирусами). А в коронавирусной РНК ошибки никак не исправляются. Мутации помогают вирусам сменить хозяина, но среди мутаций есть очень много вредных, и если вирус не может никак корректировать дефекты в ДНК, они в какой-то момент могут сделать его просто нежизнеспособным.

Любые вирусы — это, грубо говоря, лишь комок молекул, пусть и сложно устроенный. Собственного обмена веществ у вирусов нет, и размножаться за пределами клетки они не могут. Вирусам с мембранной оболочкой проникнуть в клетку проще, чем из-за самой мембраны, так и благодаря сидящим на ней белкам: они хорошо подходят к клеточным рецепторам. Кроме того, белки мембранной оболочки, как собственно вирусные, так и те, которые вирус прихватил у клетки вместе с куском мембраны, помогают вирусу уходить от иммунной атаки. Но из-за мембраны такие вирусы более чувствительны к разным неблагоприятным факторам, вроде обезвоживания или мощных детергентов, мембрану разрушающих. Поэтому вирусы с мембранной оболочкой лучше всего передаются от хозяина к хозяину, а сидеть на какой-то поверхности и ждать, когда их оттуда снимет потенциальный хозяин, они долго не могут. Этим они отличаются от вирусов без мембраны, которые представляют собой нуклеиновую кислоту, заключённую в белковый капсид, — они более устойчивы в окружающей среде, но проникнуть в клетку для них зачастую сложнее.

### ВНЕДРЕНИЕ В КЛЕТКУ

Итак, коронавирус подходит к клетке и касается её шипиками белка S — того самого, который образует «корону». Поверхность клетки усажена множеством белков; среди них есть и ферменты-протеазы, то есть способные резать другие белковые молекулы. Клетка сначала поглощает вирус, впячивая в себя мембрану в том месте, где он с ней взаимодействовал, — и вирус оказывается внутри мембранного пузырька в клеточной цитоплазме. Ферменты-протеазы, с которыми соединился белок S, разрезают его, и в результате оставшаяся у вируса часть белка S меняет пространственную форму. Изменённый S помогает сблизиться мем-

*Последовательность аминокислот в белках кодируется триплетами генетических «букв» — нуклеотидов, из которых состоят ДНК и РНК. Но смысл в последовательности нуклеотидов будет только в том случае, если она прочитывается в одном определённом направлении. Однако ДНК и многие РНК состоят из двух цепей, которые соединены по правилу комплементарности нуклеотидов, так что напротив осмысленной последовательности в одной цепи будет бессмысленная последовательность букв в другой. Их так и называют — смысловая и антисмысловая цепи. **Плюс-цепь РНК** коронавирусов — цепь со смыслом: информацию с неё можно сразу считать в белок. А есть вирусы, содержащие минус-цепь, то есть антисмысловую. Их жизнь в клетке начинается с того, что на минус-цепи строится комплементарная ей плюс-цепь, на которой уже можно синтезировать белки.*



### СХЕМА ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА КОРОНАВИРУСА

Проникнув в клетку, вирус высвобождает свою РНК, на которой рибосомы — клеточные машины для белкового синтеза — собирают вирусные белки, необходимые для формирования мембранных пузырьков и для синтеза плюс-цепи геномной РНК — гРНК. На вспомогательных мембранных пузырьках появляются вирусные белки, образующие RTC — replication transcription complex, этот комплекс выполняет репликацию (удвоение генома вируса) и транскрипцию — синтез коротких субгеномных РНК (сгРНК), предназначенных для сборки структурных вирусных белков. Структурный белок N соединяется с геномной РНК и образует нуклеокапсид вируса (геном плюс капсидный белок). На эндоплазматической сети синтезируются другие структурные белки, которые организуют вирусу липидную мембрану.

бране вируса и мембране пузырька, в который его поместила клетка, — две мембраны сливаются, вирусная мембранная оболочка расходится, и в клеточную цитоплазму выходит вирусная РНК.

Разные вирусы пользуются разными клеточными белками для входа. Так, вирус атипичной пневмонии SARS-CoV и относительно безобидный HCoV-NL63 связываются с ангиотензинпревращающим ферментом 2,

который помогает регулировать кровяное давление, участвует в управлении иммунитетом и играет роль ещё в целом ряде процессов. Но белка одного вида для входа бывает недостаточно, поэтому, например, SARS-CoV нужен ещё белок TMPRSS2 — одна из сериновых протеаз, участвующая в разных биохимических реакциях. Вирус сначала связывается с одним белком на поверхности клетки, а потом второй белок на поверхности

клетки режет вирусный белок S, после чего мембраны вируса и клетки соединяются.

Недавно в журнале «Cell» была опубликована статья, в которой говорится, что и новый SARS-CoV-2 проникает в клетку с помощью ангиотензинпревращающего фермента 2 и TMPRSS2; позже в «Science» появилось сообщение, что SARS-CoV и SARS-CoV-2 взаимодействуют с ангиотензинпревращающим ферментом 2 похожим образом. Если всё так, то можно было бы подумать о лекарствах против SARS-CoV-2, предотвращающих его взаимодействие с этими белками, — по аналогии с некоторыми противогриппозными препаратами, которые мешают вирусу гриппа проникнуть в клетку. Также есть данные, что SARS-CoV-2 нужен клеточный белок фурин, который активирует вирусные белки ещё во время сборки вируса внутри клетки. Фурин — фермент, присутствующий в самых разных клетках, что могло бы объяснить, почему SARS-CoV-2 находят в разных тканях. Иногда можно услышать, что из всех коронавирусов только SARS-CoV-2 использует фурин, однако в 2014 году в журнале «PNAS» вышла статья, в которой утверждалось, что фурин нужен для активации белка S вирусу ближневосточного респираторного синдрома — MERS-CoV.

Вирус проник в клетку, и теперь он начинает копировать свой геном, то есть молекулу РНК, и синтезировать белки, нужные для копирования РНК и для формирования вирусных частиц. Кроме полных геномных РНК коронавирусы создают ещё набор более коротких РНК — они синтезируются на больших геномных РНК и нужны только для синтеза белков; в вирусные частицы эти короткие РНК не попадают (точно так же ведут себя некоторые другие вирусы, которые вместе с коронавирусами объединяют в группу Nidovirales). Все вирусные РНК синтезируются в особых белковых комплексах, которые, в свою очередь, закреплены в небольших мембранных пузырьках. Эти пузырьки создаёт сам вирус: его белки

вторгаются во внутриклеточные мембраны и фрагментируют их, создавая пузырьки-везикулы, чтобы РНК-синтезирующим комплексам было к чему пришвартоваться.

Часть насинтезированной РНК остаётся плавать в цитоплазме клетки — на ней синтезируется белок N, который будет упаковывать геномную вирусную РНК в спираль. Другие структурные белки, те, что потом окажутся в мембранной оболочке вируса (S, M и пр.), синтезируются на РНК, осевшей на особой внутриклеточной структуре — эндоплазматической сети, или эндоплазматическом ретикулуме (ЭР). Эндоплазматическая сеть — это огромная система мембранных канальцев, цистерн и пузырьков, на которых сидят белоксинтезирующие молекулярные машины рибосомы и собирают белки в соответствии с информацией в РНК. Готовые белки погружаются внутрь полостей ЭР, где приобретают правильную пространственную форму и потом либо переходят в клеточную цитоплазму, либо отправляются на экспорт, наружу из клетки, будучи заключены в транспортный мембранный пузырёк.

Белки коронавирусов M, S, HE и E по мере готовности накапливаются прямо в мембране эндоплазматической сети. И когда к ним приближается вирусная геномная РНК, унизанная белком N, белки в мембране начинают взаимодействовать с ней и друг с другом, так что мембрана эндоплазматической сети изгибается и обволакивает вирусную РНК. Получается вирусная частица, окружённая мембранной оболочкой. При этом частица погружается внутрь ЭР, отшнуровываясь от мембраны, и начинает путешествие к краю клетки внутри «экспортного» мембранного пузырька. Пузырёк подходит к наружной клеточной мембране, сливается с ней, и вирусная частица выплёскивается наружу.

Естественно, вирус старается сделать как можно больше своих копий. И естественно, каждая отдельная клетка и весь организм в целом хотели бы побыстрее избавиться от вируса — всё-таки он расходует их ресурсы. В идеале клетке лучше погибнуть вместе с вирусом и сделать это так, чтобы не раздражать иммунную систему, потому что иммунное воспаление, хотя и нацелено против инфекций, сказывается и на здоровых тканях. Тут есть разные варианты. Клетка может сама себя съесть, то есть запустить аутофагию (см. «Наука и жизнь» №11, 2016 г.). Суть аутофагии в том, что клетка переваривает себя по частям с по-

*У ретровирусов гены закодированы в РНК, но когда они попадают в клетку, на их РНК специальный фермент синтезирует ДНК, хотя обычно всё происходит наоборот — на ДНК-шаблоне синтезируется РНК. Из-за того, что у них всё наоборот, ретровирусы и получили в названии приставку «ретро». Один из самых известных ретровирусов — ВИЧ.*

мощью специальных органелл с ферментами, расщепляющими клеточные биомолекулы. Аутофагия включается в ответ на разные стрессы, начиная с голодания и заканчивая вирусной инфекцией. Другой способ — запустить апоптоз. Так называют ещё одну программу клеточного самоубийства, которое происходит по иному механизму: здесь опять работают специальные расщепляющие ферменты, фрагментирующие все внутренности клетки и заключающие их в небольшие мембранные пузырьки, а эти пузырьки уже съедают клетки-соседи или иммунные клетки-уборщики.

### **ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ БОРЬБЫ**

О том, что у неё внутри орудует вирус, клетка может догадаться по неполадкам с внутренними мембранами — мы помним, что коронавирусы фрагментируют мембраны, чтобы дать опору своим белкам, синтезирующим РНК, и сами вирусные частицы прихватывают себе куски мембран. Кроме того, вирусные белки накапливаются в эндоплазматической сети и вызывают так называемый ЭР-стресс, то есть стресс эндоплазматического ретикулума. ЭР-стресс заставляет клетку остановить синтез белков (что, несомненно, бьёт по вирусу — ведь он зависит от клеточной белоксинтезирующей машины) и активирует сигнальные молекулярные пути, которые включают программы клеточного суицида. Наконец, клетка может понять по вирусной РНК, что внутри у неё поселилась инфекция, и в ответ начать синтез интерферона первого типа. Это сигнальный белок, который выходит из клетки и оповещает всех об инфекции, в результате здоровые клетки готовятся защищаться от своей соседки, а иммунные клетки стремятся уничтожить заражённую клетку.

Но у вирусов, к сожалению, есть способы заставить клетку жить подольше. Например, белок E вируса атипичной пневмонии SARS-CoV подавляет апоптоз — значит, клетка будет производить вирусные частицы до полного истощения. В зависимости от состояния белков, участвующих в сигнальных путях, эти сигнальные пути могут либо включать программу суицида, либо, наоборот, поощрять клетку жить дальше, и коронавирусы могут переключать сигнальные пути в пользу жизни. И ещё коронавирусы умеют подавлять интерфероновую защиту и воспалительную реакцию: некоторые их белки скрывают от клетки вирусную РНК, не дают защитной си-

*Все ферменты катализируют реакции с помощью группы аминокислот, образующих активный центр молекулы; у сериновых протеаз, таких, как помогающий коронавирусам фермент TMPRSS2, в их активный центр входит аминокислота серин.*

стеме эту РНК увидеть. Защитный механизм не включается, про инфекцию не знают ни соседи большой клетки, ни иммунитет, и вирус размножается всё сильнее и сильнее. Не все коронавирусы умеют так делать, и те, против которых интерфероновая защита срабатывает вовремя, вызывают лишь слабую простуду. А вот знаменитые SARS-CoV и MERS-CoV как раз хорошо умеют отключать интерфероновую систему тревоги, и считается, что во многом из-за этого они вызывают очень тяжёлые симптомы. Если организм пропустил начало инфекции, то потом, когда он всё равно её обнаружит, ему придётся иметь дело с огромным числом вирусов и заражённых клеток. Коронавирусы же не только подавляют воспаление — некоторые из их белков как раз воспаление сильно стимулируют. Поэтому говорят, что осложнения от коронавирусных инфекций во многом возникают из-за очень сильного иммунного ответа.

Об опасных хитростях коронавирусов можно рассказать ещё много. Например, они нашли себе разных молекулярных помощников: кроме поверхностных ферментов, которые помогают вирусу проникнуть в клетку, внутри клетки ещё есть множество белков, помогающих вирусу на всех этапах его жизни — в копировании генома, в синтезе вирусных белков, в сборке вирусных частиц и т. д. А некоторые вирусные белки наносят дополнительный вред клеткам, создавая в клеточных мембранах лишние отверстия — ионные каналы, из-за чего в клетке нарушается распределение ионов и, как следствие, меняются многие молекулярные процессы. Но хотя всё это звучит довольно пугающе, нельзя не признать, что про жизнь и устройство коронавирусов мы знаем уже очень много. Остаётся надеяться, что наши знания в ближайшем будущем найдут практическое применение и помогут справиться не только с текущей пандемией, но и понять, что делать с будущими коронавирусами.

**Кирилл СТАСЕВИЧ.**