

ПРИРУЧЁННЫЕ ВИРУСЫ

От вирусов мы не ждём ничего хорошего. Вирус гриппа, вирус полиомиелита, вирус гепатита С, коронавирус SARS-CoV-2 — список можно продолжать и продолжать... Тем не менее есть вирусы, которые помогают иммунитету синтезировать антитела, участвуют в развитии зародыша и защищают от рака. Эти вирусы не приходится ни вдыхать, ни глотать — они давно сидят прямо в нашем геноме. Как они туда попали?

ВИРУСЫ ПОД ПРИКРЫТИЕМ

Существует большая группа генетических элементов, называемых ретротранспозонами. На ретротранспозоны приходится около 45% нашего генома. Человек в этом смысле не представляет что-то особенное: ретротранспозоны и другие мобильные генетические элементы есть в ДНК едва ли не у всех живых организмов. У кукурузы, в которой транспозоны впервые открыли, они составляют целых 85% генома.

Любой ретротранспозон — это кусок ДНК, который умеет копировать сам себя в новые участки генома. У ретротранспозонов разное происхождение, но многие из них в далёком прошлом были вирусами из семейства ретровирусов.

Молекулярная жизнь ретровирусов хорошо изучена — просто потому, что ретровирусы существуют и сейчас. К ним принадлежит, например, печально известный вирус иммунодефицита человека, или ВИЧ. Свои гены ретровирусы хранят в РНК. Этим они отличаются от подавляющего большинства живых существ, хранящих генетическую информацию в ДНК.

Транскрипция. Обычная транскрипция — это синтез РНК на гене в молекуле ДНК. Она происходит у всех живых существ. Чтобы зашифрованная в ДНК генетическая информация заработала, её нужно скопировать в РНК, потому что только РНК могут служить матрицей для синтеза белка либо, будучи некодирующими, самостоятельно выполнять какие-то другие важные функции. Обратная транскрипция — синтез ДНК на молекуле РНК.

Ретровирусы потому и получили в названии приставку ретро-, что генетическая информация идёт у них в обратном направлении. Сначала на вирусной РНК синтезируется одна цепочка ДНК — этот процесс называют обратной транскрипцией. Необходимый для такого процесса фермент обратная транскриптаза, или ревертаза, закодирован в вирусной РНК. На первой цепочке ДНК достраивается вторая, и вот уже в таком нормальном двуцепочечном виде вирусная ДНК готова встроиться в ДНК клетки. Для этого у ретровирусов есть другой специальный фермент — интеграз: она врезает небольшую вирусную ДНК в случайное место в клеточном геноме.

Дальше ретровирус препоручает себя заботам клеточных ферментов, работающих с ДНК и РНК. Клеточный аппарат транскрипции наполняет клетку вирусной РНК, а клеточные белоксинтезирующие машины собирают на этой РНК вирусные белки. Если вирус поселился в клетке, которая продолжает делиться, он заразит всех её потомков: копируя всю свою ДНК перед делением, клетка автоматически скопирует и вирусную последовательность.

Можно сказать, что вирус живёт и работает под прикрытием, притворяясь собственной клеточной ДНК. В неблагоприятных для вируса обстоятельствах, например, если клетка начнёт активно уничтожать вирусные белки, вирус умерит свою активность и на время как бы заснёт внутри клеточного генома.

В интересах клетки — чтобы вирус не просыпался как можно дольше. Она старается сделать так, чтобы та зона ДНК, где расположился вирус, оставалась неактивной, а белки, синтезирующие РНК, не обращали на вирусную ДНК никакого внимания. Ведь сама по себе ДНК ничего сделать не может: генетическую информацию нужно сначала скопировать (транскрибировать) в РНК, а потом на матрице РНК собрать белок (это называется трансляцией). Белки могут манипулировать РНК и ДНК, но если белков нет, вирусная ДНК остаётся в неактивном, спящем виде.

Пока вирусная ДНК спит, в ней могут происходить разные мутации. И если вдруг клетка ослабит надзор за вирусной после-

довательностью и начнут работать белки, синтезирующие вирусную РНК, то эта вирусная РНК из-за мутаций может оказаться ущербной. Полноценного вируса уже не получится, вирусные частицы формироваться не будут.

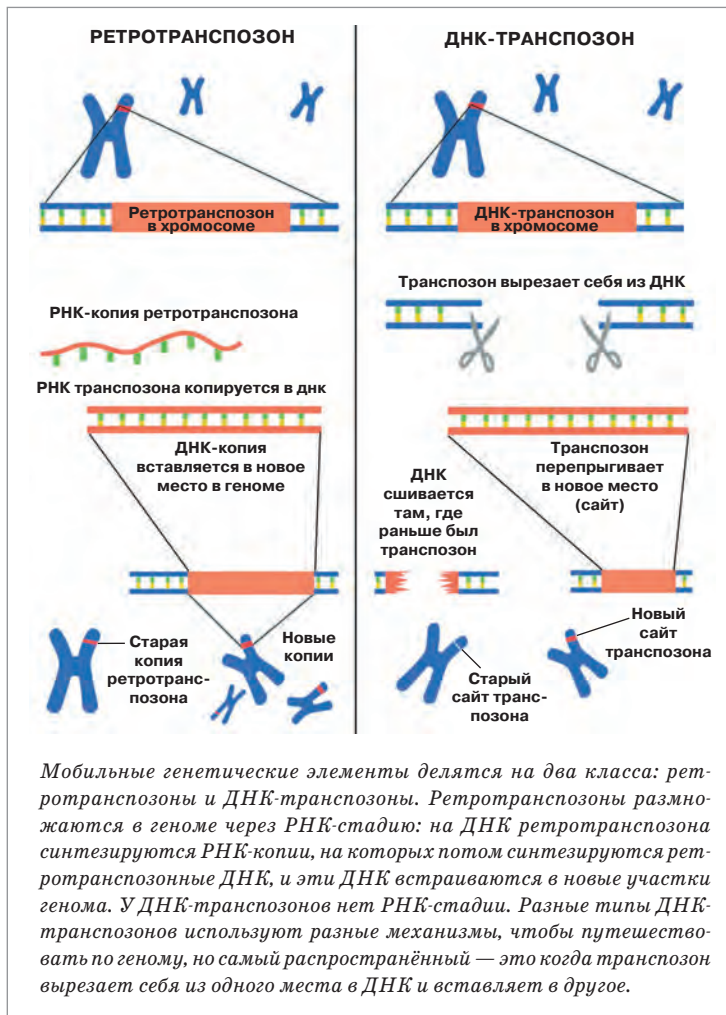
Но некоторые вирусные гены и белки остаются рабочими. Эти белки могут на РНК синтезировать ДНК и потом встраивать новые куски ДНК обратно в геном клетки. Так вирус превращается в ретротранспозон — теперь он не способен уйти из клетки, но зато может размножаться в пределах клеточного генома.

ПРИУЧЕНИЕ ВИРУСА

Хотя все ретротранспозоны схожи с ретровирусами по поведению, тем не менее не все ретротранспозоны — это бывшие вирусы. Те, у кого действительно есть вирусное прошлое, относятся к классу эндогенных ретровирусов, или ERV (endogenous retroviruses); соответственно, человеческие эндогенные ретровирусы обозначают как HERV (human endogenous retroviruses).

Оказавшись заперты в геноме, они всё равно ведут себя как настоящие вирусы, — то есть изо всех сил пытаются размножиться (собственно, это относится ко всем ретротранспозонам). Хорошо, если транспозон скопирует себя в ДНК, где нет никаких генов и регуляторных последовательностей. Но если он попадёт, например, в ген какого-то белка, то это будет серьёзная мутация. Такой ген либо вообще отключится, либо белок, который он кодирует, окажется настолько изменённым, что принесёт клетке больше вреда, чем пользы.

Естественно, любая клетка старается подавить активность мобильных генетических элементов. Чтобы ретротранспозон мог



скопировать себя, ему нужна РНК, поэтому лучше всего просто не подпускать белки, которые занимаются транскрипцией, к

Некодирующие РНК. Есть очень большой класс РНК, которые не кодируют никаких белков, но клетке тем не менее без них не обойтись. Такие некодирующие РНК могут входить в сложные комплексы с белками. Самый известный пример — рибосома, огромный молекулярный комплекс, который синтезирует белки на матричных (кодирующих) РНК. Рибосомы состоят из нескольких самостоятельных РНК и множества белков, которые на них сидят. Другие некодирующие РНК подавляют активность нежелательных генов и управляют синтезом белка, взаимодействуя с матричными РНК.

тому месту в ДНК, где сидит ретротранспозон. Для этого у клетки есть средство под названием метилирование ДНК: специальные ферменты прикрепляют к ДНК метильные группы, после чего метилированный фрагмент становится недоступен для транскрипции. Вообще метилирование и деметилирование ДНК — очень мощный инструмент регуляции активности генов, и подавление мобильных генетических элементов — лишь один из примеров того, как клетка его использует.

Если на ретротранспозоне всё-таки синтезировалась РНК, её можно разрушить. Тут включаются другой механизм под названием РНК-сайленсинг (от англ. *silence* — молчание). В нём главную роль играют небольшие самостоятельные клеточные РНК: они вместе со специальными белками ищут транспозонную РНК и расщепляют её — то есть заставляют замолчать. Ретротранспозонов в клеточном геноме очень много, но и специальных антиретротранспозонных РНК у клетки тоже есть целые отряды.

Так или иначе, эндогенные ретровирусы стараниями клетки сидят молча в геноме и постепенно меняются, становясь безвредными. Некоторые — те, что помоложе, — сохранились достаточно хорошо, удержав гены вирусных белков. Один из примеров — класс человеческих эндогенных ретровирусов под названием HERVK.

Они попали к нам всего лишь около 200 тыс. лет назад, но к сегодняшнему дню HERVK свою «вирусность» потеряли, копировать себя сами они уже не могут, а их белки не способны сформировать полноценные вирусные частицы. Их можно сравнить с одомашненным диким зверем, который стал безвредным и послушным.

Но безвредность ещё не означает пользы. В чём польза от одомашненных вирусов? Возьмём те же HERVK. Их ДНК почти всё время неактивна из-за метильных модификаций. Но во время эмбрионального развития есть период, когда ДНК остаётся без метильных групп, и вот в этот промежуток времени гены HERVK активируются. В клетках появляются вирусные белки. Сами вирусные гены и белки слишком побиты жизнью, чтобы быть по-настоящему функциональными, и никаких жизнеспособных вирусов из них не получается. Однако вирусные белки влияют на активность белков клетки. Так, вирусный белок Res повышает уровень белка IFITM1, чья задача — сидеть на клеточной поверхности и не пускать в неё настоящие вирусы снаружи. То есть HERVK стимулируют противовирусную защиту в зародышевых клетках. Руководит ли эмбрион действиями вируса, пока не вполне ясно. Возможно, вирусный геном преследует собственные цели, а общая польза в виде противовирусной защиты — лишь побочный эффект самоуправления HERVK.

Другой пример, связанный с HERVK, касается их нынешнего родственника — вируса иммунодефицита человека. Несколько лет назад сотрудники университета Кумамото (Япония) обнаружили, что HERVK просыпаются, когда в клетке появляется ВИЧ, и что из-за белков HERVK вирусу иммунодефицита становится труднее формировать свои частицы. Насколько HERVK ограничивает ВИЧ-инфекцию, сказать трудно, но, так или иначе, HERVK действуют тут в пользу клетки.

Эндогенные ретровирусы — не только HERVK, но и другие — помогают иммунным клеткам синтезировать антитела. Как мы знаем, антитела, или иммуноглобулины — это специальные белки, которые специфично связываются с чужеродными молекулами: вирусными белками, бактериальными токсинами, обломками бактериальной клеточной стенки и т. д. Антитела сигнализируют иммунным клеткам, что

ДНК-транспозоны. Приставка «ретро-» у ретротранспозонов означает, что они, как и ретровирусы, пользуются обратной транскрипцией: на РНК синтезируется ДНК. Но если существуют ретротранспозоны, то должны быть и обычные транспозоны? Такие действительно есть, их называют ДНК-транспозонами, или мобильными элементами класса II (ретротранспозоны называют мобильными элементами класса I). ДНК-транспозоны имеются не только у человека и других эукариот, но и у бактерий с археями. В их «жизненном цикле» нет РНК-стадии, все перемещения из одного места генома в другой происходят только манипуляциями с ДНК. Среди ДНК-транспозонов есть такие, которые можно с полным правом назвать «прыгающими генами» — потому что они вырезают себя из одного места в ДНК и вставляют в другое. Это даже не копирование, ведь там, где такой транспозон сидел раньше, никакой его копии просто не остаётся — он полностью перепрыгивает в другое место.

нужно уничтожить и эти чужеродные молекулы, и то, на чём они сидят. Кроме того, сами иммуноглобулины, связавшись с вирусным белком, не дают ему работать так, как нужно вирусу.

Антитела синтезируются В-лимфоцитами. Чтобы запустить синтез антител, В-клетки должны почувствовать, что в организме появился кто-то чужой. Производить антитела В-лимфоциты начинают с подачи специальных Т-лимфоцитов, которые тоже внимательно следят за опасными чужаками. Но у В-клеток есть также особые рецепторы, которые позволяют им непосредственно почувствовать крупные полисахаридные молекулярные фрагменты (свойственные бактериям) и сразу начать синтез антител, не дожидаясь санкции Т-клеток. Когда у В-клетки активируются такие рецепторы, то следом в её геноме просыпаются множество бывших ретровирусов, и клетка заполняется их РНК и ДНК. Наплыв ретровирусных нуклеиновых кислот стимулирует синтез антител. Получается, что прирученные вирусы служат стимулятором иммунного ответа. Правда, эти эксперименты ставили на мышах. Используют ли человеческие лимфоциты для стимуляции иммунитета бывшие ретровирусы, покажут дальнейшие исследования.

С временной активацией эндоретровирусных генов связан один из механизмов противораковой защиты, который срабатывает у слепышей. Эти грызуны живут необычайно долго — до двадцати лет, намного дольше, чем другие звери такого же размера. И во многом своим долгожительством слепыши обязаны тому, что у них не бывает онкологических заболеваний. В октябре 2021 года в журнале «Nature Immunology» опубликована статья, в которой рассказывается, как устойчивость слепышей к раку связана с ретротранспозонами. Когда клетки слепышей начинали очень быстро делиться (то есть превращаться в раковые), в них падала активность ДНК-метилтрансферазы — одного из ферментов, которые навешивают на ДНК метильные группы. А метильные группы, как мы говорили выше, заставляют молчать ретротранспозоны. Без метильных модификаций просыпались гены эндогенных ретровирусов и других ретротранспозонов. Их пробуждение стимулировало цепочку защитных сигналов, связанных с бета-интерфероном — и эти

«Невирусные» ретротранспозоны. Среди «невирусных» ретротранспозонов есть большая группа под названием LINEs (long interspersed nuclear/nucleotide elements — длинные рассеянные ядерные/нуклеотидные элементы). К ним относится **LINE-1**, известный тем, что это один из мобильных генетических элементов в человеческой ДНК, который до сих пор активен. В геноме человека содержится порядка 950 тыс. копий LINE-1, из них около сотни способны копировать себя в новые места, и этой сотни достаточно, чтобы доставить серьёзные неприятности. Их активность повышается при онкологических заболеваниях, и в некоторых случаях удалось прямо показать, что новые копии LINE-1 стали причиной опухоли. На счёт LINE-1 относят отдельные случаи гемофилии, когда копия транспозона портит ген одного из факторов свёртывания крови. Считается также, что LINE-1 имеют отношение ко многим психоневрологическим патологиям, начиная от эпилепсии и заканчивая шизофренией и болезнью Альцгеймера.

Ещё одна группа ретротранспозонов называется **Alu-повторы**, или Alu-элементы. К вирусам они тоже не имеют отношения: Alu-элементы произошли от одной из клеточных самостоятельных РНК. Никаких собственных белков они не кодируют, а чтобы копировать себя, Alu-элементы используют белки ретротранспозонов LINE. Если самостоятельные транспозоны часто называют геномными паразитами, то Alu-элементы ведут себя как паразиты паразитов. С ними тоже связан ряд заболеваний, от гемофилии до дегенерации жёлтого пятна сетчатки и рака груди. Недавно сотрудники Нью-Йоркского университета (США) обнаружили, что Alu-вставки есть у всех бесхвостых обезьян в одном из генов, управляющих формированием хвоста. К бесхвостым обезьянам относится и человек, так что можно сказать, что люди утратили хвост благодаря Alu-повторам. Правда, та же Alu-модификация повышает вероятность пороков развития, связанных с формированием позвоночника у зародыша. Но, видимо, хвост нашим предкам мешал довольно сильно, и возможность избавиться от него перевесила, в эволюционном смысле, риск рождения неполноценных детёнышей.

сигналы понуждали предраковую клетку к гибели. Вероятно, клеточные системы защиты расценивали активность ретротранспозонов как атаку настоящих вирусов, но, как бы то ни было, бывшие вирусы и другие мобильные элементы срабатывают здесь в пользу всего организма. →

Белки бывших ретровирусов клетка может использовать так, что не сразу можно догадаться об их вирусном происхождении. Например, считается, что ретровирусные белки помогли млекопитающим усовершенствовать плаценту. Она начинает формироваться, когда зародыш имплантируется в стенку матки (а это происходит через несколько дней после оплодотворения): через плаценту зародыш получает питательные вещества и гормоны, и она же защищает зародыш от материнской иммунной системы, которая способна атаковать эмбрион как нечто чужеродное. На самом раннем этапе формирования плаценты часть зародышевых клеток должны слиться друг с другом своими внешними мембранами и объединить цитоплазму. Получаются многоядерные клетки, образующие особый тип ткани — синцитий. И если, к примеру, отключить формирование синцития у современных мышей, то плацента получится с дефектами.

Клетки сливаются в синцитий с помощью белков синцитинов. Оказалось, что гены синцитинов произошли от ретровирусов. Дело в том, что ретровирусы, как и многие другие вирусы, носят на себе мембранную оболочку, которую заимствуют у клеток. Со своей мембраной вирусу проще слиться с клеткой: одна мембрана объединяется с другой, и вирус выскальзывает из мембранной оболочки в цитоплазму. Но лишь мембраной тут не обойтись, нужны белки, которые будут взаимодействовать с клеточными белками-рецепторами, помогая мембранам войти в контакт. Клеточные синцитины — одни из вирусных белков, которые когда-то помогли ретровирусам объединить свою мембрану с мембраной клетки. А теперь они помогают объединяться друг с другом служебным зародышевым клеткам, которые должны формировать плаценту. Что любопытно, разные группы млекопитающих получили свои белки-синцитины от разных ретровирусов.

ВИРУСНЫЕ ЗАПЧАСТИ КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ

Даже если прирученный ретровирус изменился настолько, что от него нельзя получить ни белка, ни РНК, клетка всё равно может использовать его к своей выгоде. В этом случае бывший вирус становится регулятором генетической активности клеточных генов. Здесь нужно снова вспомнить про транс-

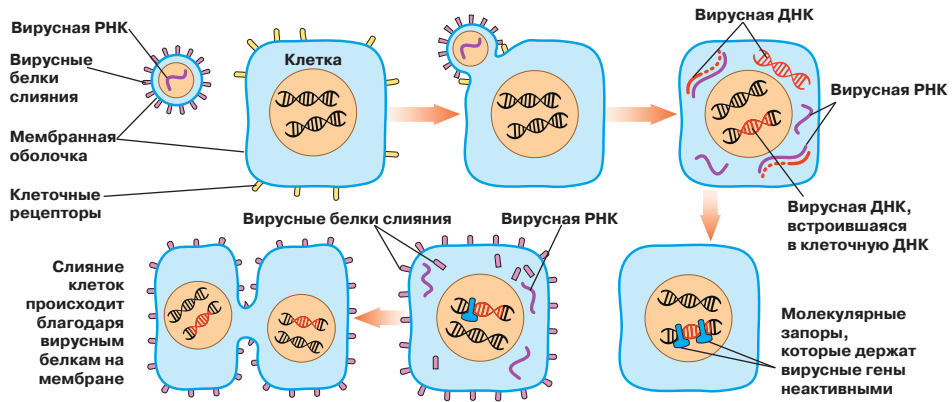
крипцию. Мы говорим, что ген активен, когда на ДНК, в которой закодирован ген, синтезируется РНК. Дальше на некоторых РНК синтезируются белки, другие (некодирующие РНК) сами по себе управляют клеточными процессами; бывает, что синтезированная РНК какое-то время хранится в неактивном виде в цитоплазме. Как бы то ни было, активность гена означает, что он транскрибируется: генетическая информация копируется в РНК.

Но ген должен быть активен в нужное время в нужном месте, и активность его может быть сильной или слабой — в зависимости от активности синтезируется больше или меньше РНК. Иными словами, для транскрипции нужны включатели, выключатели и регуляторы. С одной стороны, это специальные белки, которые называют транскрипционными факторами, с другой — особые последовательности в ДНК: промоторы, энхансеры, инсуляторы и др. Они могут быть длинными или короткими, сидеть в ДНК вплотную к регулируемому гену или далеко от него. У них масса разнообразных особенностей, но сейчас для нас важно только то, что все они — последовательности в ДНК, которые сами ничего не кодируют, но влияя на транскрипцию генов: с ними связываются факторы транскрипции, которые разрешают или запрещают синтез РНК на гене и заодно определяют, насколько интенсивно её нужно синтезировать.

Регуляторные последовательности прошли долгий эволюционный путь, который, в общем-то, ещё не закончен, — в будущем какие-то из них будут работать эффективнее или, наоборот, исчезнут за ненадобностью, или станут управлять другими генами, иными, чем теми, которыми они управляют сейчас.

Если мысленно погрузиться в прошлое и представить организм, которому для определённого гена нужен регулятор, то в очень упрощённом виде всё будет выглядеть примерно так. В ДНК рядом с геном есть последовательность нуклеотидов, с которой связывается белок (фактор транскрипции). Эта последовательность лишь отдалённо напоминает тот регулятор, каким он в идеале должен быть. В следующем поколении в «прото-регуляторе» могут возникнуть мутации, благодаря которым он будет лучше выполнять регуляторные функции, и тогда у некоторых особей повысятся шансы выжить. Спустя миллионы лет и поколений естест-

«ПРИРУЧЕНИЕ» РЕТРОВИРУСА



Ретровирус заражает клетку — его внешняя мембранная оболочка сливается с мембраной клетки, этому слиянию помогают вирусные белки, соединяющиеся с клеточными мембранными рецепторами. Гены ретровируса хранятся в РНК, на этой РНК синтезируются вирусные ДНК, которые встраиваются в клеточные хромосомы. Клетка старается подавить активность вирусной ДНК в своём геноме, и ретровирус засыпает. Пока ретровирусная ДНК остаётся неактивной, она мутирует, и вирусные белки оказываются с дефектом. Клетка может полностью или частично разблокировать вирусные гены, и тогда у неё будут синтезироваться изменённые вирусные белки, которые она может использовать в своих целях. Например, эти белки могут помочь клеткам зародыша слиться вместе и образовать особый тип ткани — синцитий, который необходим для формирования плаценты и нормального развития эмбриона.

венный отбор сделает своё дело и появится наиболее эффективная последовательность-регулятор.

Ретровирусы этот процесс могут значительно ускорить. В их геноме есть свои регуляторы, и клетка вполне может поставить их себе на службу: вирус, оказавшийся перед каким-нибудь важным геном, засыпает, напроць теряет активность, его гены мутируют до неузнаваемости, но зато от него остаётся регуляторная область, которую можно приспособить для клеточных генов. Собственно, это уже не одомашнивание вируса, а использование ископаемых генетических останков.

Один из примеров — ретровирус MER41, следы которого рассеяны по геномам самых разных зверей, от летучих мышей до человека. Участки генома MER41, с которыми связываются транскрипционные факторы, теперь помогают запустить иммунные реакции, связанные с белком гамма-интерфероном (как и другие интерфероны, он играет большую роль в противовирусной защите и в общей стимуляции иммунитета в ответ на инфекцию).

Бывшие ретровирусы сыграли, по-видимому, значительную роль в эволюции человека. В 2015 году в журнале «Cell» была

опубликована статья, в которой сравнивали регуляторные последовательности в ДНК людей и шимпанзе. Оказалось, что многие из таких последовательностей представляют собой остатки ретровирусов, элементов LINE-1 и других ретротранспозонов, причём работают они у человека и у шимпанзе очень часто по-разному. У человека бывшие ретротранспозоны настраивают гены на человеческую активность, но если человеческие регуляторы пересадить в клетки обезьяны, они не смогут управлять обезьяньими генами, как человеческими, — и наоборот. Полученные результаты позволили сделать вывод, что человеческое лицо стало таким, каким стало, благодаря генетическим регуляторам из бывших мобильных элементов. Возможно, что и другие человеческие черты проявились в роде *Homo* благодаря транспозонам, но тут, как говорится, требуются дополнительные исследования. Надо думать, чем больше мы будем узнавать об устройстве генома, тем лучше будем понимать, сколь полезными порой оказываются для нас бывшие вирусы, несмотря на неприятности, которые они доставляли нашим клеткам в далёком прошлом.

Кирилл СТАСЕВИЧ.