

## HOW DO VIRUSES INFLICT DISEASES

V. I. AGOL

*The diversity of viral diseases is due to the capability of a virus to infect only certain cells. There are 3 main reasons for the illness of the infected cell: "subversive" activities of the virus aiming at the creation of conditions favoring viral reproduction; the defensive cellular reaction associated with turning on the cell death program; and the immune elimination of cells bearing antigens of the viral origin.*

**Вирусы вызывают разные заболевания, поскольку заражают лишь определенные клетки. Главные причины болезни зараженных клеток: "диверсионная" работа вируса, вызванная необходимостью создать условия для выведения потомства; защитная реакция клетки, включающая генетическую программу ее гибели, а также иммунная реакция, уничтожающая клетки, несущие чужеродные антигены вирусного происхождения.**

## КАК ВИРУСЫ ВЫЗЫВАЮТ БОЛЕЗНИ

В. И. АГОЛ

Московский государственный университет  
им. М.В. Ломоносова

Хорошо известно, что многие болезни вызываются вирусами. Грипп, корь, ветрянка, полиомиелит, яшур, оспа (не так давно ликвидированная на всем земном шаре), даже некоторые формы злокачественных опухолей... Этот список легко продолжить. Причина многих заболеваний растений также вирусы. Почему же вирусы — объекты размером около десятиллионной доли миллиметра (или еще мельче) могут быть болезнетворными агентами? Почему каждый из них имеет свои особенности и поражает лишь определенные ткани и органы определенных организмов?

В самом схематическом виде вирус — это наследственное вещество (ДНК или РНК), которое заключено в оболочку, состоящую из белков, липидов и углеводов (у некоторых вирусов последние два компонента или один из них могут отсутствовать). Устройство вирусов подчинено главной цели — обеспечить воспроизведение потомства. При этом, однако, есть существенное ограничение: вирусы лишены многих качеств, обязательных для любого самостоятельного организма. Например, они не умеют сами синтезировать белки, поскольку лишены рибосом и других важнейших приспособлений, необходимых для этой деятельности. Не могут они аккумулировать энергию питательных веществ в виде "свободно конвертируемой биологической валюты" — аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Из-за отсутствия этих и некоторых других важнейших способностей все вирусы — облигатные паразиты: они могут размножаться только в живых клетках или по крайней мере при наличии многочисленных компонентов, извлеченных из таких клеток. Паразитируя в клетке, которую в этом случае называют клеткой-хозяином, вирус может вызывать в ней более или менее серьезные нарушения, нередко заканчивающиеся гибелью. В свою очередь, болезнь или гибель зараженных клеток может приводить к нарушению функций соответствующих органов и тканей, которые диагностируются врачом (ветеринаром, агрономом) как то или иное заболевание.

### КАК ВИРУС НАХОДИТ СЕБЕ ХОЗЯИНА

Уже сам факт, что разные вирусы вызывают различные болезни, то есть поражения разных органов и тканей, говорит о том, что у каждого вируса есть свои предпочтительные клетки-хозяева. Первое, что вирус должен сделать, — это заразить подходящую

клетку. А чтобы заразить, нужно как минимум в нее попасть. Задача эта не из легких. Клетка окружена плазматической мембраной — двуслойной липидной пленкой, в которую встроены разнообразные белки; есть там и углеводные компоненты. Мембрана не дает выйти наружу внутриклеточному содержанию, кроме, разумеется, отбросов и секретированных соединений. Но она же защищает клетку и от незваных гостей, в том числе вирусов.

Какого-то универсального способа проникновения вирусов в клетку нет. Каждый вирус находит собственную отмычку. Тем не менее в большинстве случаев он сначала отыскивает своего хозяина по особенностям химического состава плазматической клеточной мембраны. Как уже говорилось, в ней имеются разнообразные белки и углеводы. В незараженной клетке они выполняют жизненно важные функции: способствуют проникновению в клетку питательных и других полезных веществ, обеспечивают взаимное “узнавание” клеток и взаимодействие их с компонентами межклеточной среды, необходимые для регуляции внутриклеточного обмена веществ, построения органов и т.д. На эти молекулы, находящиеся на клеточной поверхности, и “нацеливаются” вирусы. Один из компонентов оболочки вируса избирательно взаимодействует с тем или иным компонентом плазматической мембраны клетки. При этом у каждого вируса своя особая “привязанность”: в одном случае (скажем, у вируса полиомиелита) предпочтение отдается строго определенной белковой молекуле клеточной поверхности, в другом (вирус гриппа) притягателен углевод особого строения. Клеточный компонент, избирательно взаимодействующий с данным вирусом, называют рецептором этого вируса. Вообще на поверхности клетки есть множество рецепторов, “узнающих” самые разнообразные вещества; некоторые из этих рецепторов являются и вирусными рецепторами. Для каждого вируса, как уже упоминалось, есть свой, особый рецептор, хотя известны случаи, когда совсем разные вирусы входят в клетку, пользуясь одним и тем же рецептором. Поскольку клетки различаются по составу поверхности и соответственно имеют разные наборы вирусных рецепторов, определенные вирусы могут прикрепляться только к определенным клеткам.

Поясним сказанное примером. Вирус полиомиелита вызывает характерное поражение центральной нервной системы человека. Из других животных полиомиелитом можно заразить разве лишь обезьян. Объясняется такая избирательность тем, что в плазматических мембранах нервных и некоторых других клеток человека и обезьян присутствует особый белок, который может быть рецептором для вируса полиомиелита. Функции этого белка пока неизвестны. У остальных животных такого белка нет. “Привередливость” вируса полиомиелита создает проблемы для вирусологов: требуется очень много

обезьян как для теоретических исследований, так и для производства и контроля противополиомиелитной вакцины. Обезьяны дороги, хотя их можно разводить в неволе. Кроме того, различные общества защиты животных, очень влиятельные на Западе, добиваются все больших ограничений в использовании обезьян для любых, даже очень полезных экспериментальных и производственных работ. Ученым приходится думать о замене обезьян. Но клетки других животных, как уже говорилось, не имеют рецепторов для вируса полиомиелита, потому что в них нет соответствующего гена. Значит, нужно этот ген туда пересадить. Такая задача современной науке уже под силу.

Из клеток человека выделяют ДНК, содержащую ген, кодирующий рецептор вируса полиомиелита. Этот ген вводят в оплодотворенную мышиную яйцеклетку мыши, которой затем предоставляют возможность пройти нормальный внутриутробный (эмбриональный) период развития. Если все прошло удачно, то новый ген встраивается в одну из мышинных хромосом; клетки, несущие дополнительный ген, делятся, и в конечном счете на свет появляется мышшь с искусственно пересаженным геном. Таких животных называют трансгенными. Благодаря этому гену на поверхности нервных клеток мыши появляется рецептор для вируса полиомиелита, происходящий от человека. Такую мышшь уже можно заразить этим вирусом.

Каким образом генетический материал вируса, прикрепившегося к рецептору, оказывается в конце концов внутри клетки, мы рассматривать не будем. Для нас важно подчеркнуть высокую избирательность этого процесса, то есть одну из важнейших причин того, что данный вирус поражает определенный тип клеток.

## БОРЬБА БЕЗ ПРАВИЛ

Итак, первое препятствие преодолено: ДНК или РНК вируса уже внутри клетки. Следующая задача — обеспечить тиражирование (репликацию) этих нуклеиновых кислот и в конечном счете дать новое поколение инфекционных вирусных частиц. Для решения этой задачи разные вирусы используют разные “стратегии”, анализировать которые здесь нет возможности. Но так или иначе, вирус заставляет клетку работать, частично или полностью, по вирусной программе. В первую очередь вирусу нужно обеспечить синтез собственных белков и нуклеиновых кислот. Некоторые вирусы делают это достаточно деликатно, не вызывая серьезных внутриклеточных потрясений. Но бывает и по-иному.

Рассмотрим тот же вирус полиомиелита. Чтобы эффективно наладить синтез (трансляцию) собственных белков, он старается загрузить вирусной РНК как можно больше клеточных рибосом — мельчайших устройств, умеющих составлять

полипептидные цепочки по инструкциям, получаемым от матричных РНК (мРНК). Но до заражения эти рибосомы уже транслировали разнообразные клеточные мРНК, обеспечивая клетку набором необходимых ей белков. Чтобы высвободить рибосомы для собственных нужд вируса, он при помощи закодированного в его геноме протеолитического (гидролизующего) фермента повреждает один из клеточных белков, необходимых для трансляции клеточных мРНК. Синтез же вирусных белков при этом не страдает, потому что при трансляции полиовирусной РНК используется особый способ, при котором поврежденный клеточный белок не нужен. Кстати, другой вирусный протеолитический фермент повреждает и некоторые белки, участвующие в синтезе клеточных мРНК, тем самым нанося дополнительный удар по способности клетки производить свои белки. В результате еще какое-то количество рибосом становится готовым к воспроизведению вирусных белков.

Под электронным микроскопом видно, что зараженная клетка (в отличие от здоровой) как бы нафарширована мелкими мембранными пузырьками. Происхождение и роль этих пузырьков до конца не выяснены, но правдоподобной представляется такая гипотеза. Пузырьки нужны вирусу как удобное “производственное помещение” для синтеза своей РНК. Именно здесь сосредоточены соответствующие вирусные белки; здесь же обнаруживаются вновь синтезированные молекулы вирусной РНК. Однако в построении мембранных пузырьков участвуют не только вирусные, но и клеточные молекулы, так как в вирусе полиомиелита вообще нет липидных мембран. Дело в том, что в здоровой клетке постоянно происходит круговорот мембранных структур, они (или их компоненты) циркулируют между наружной плазматической мембраной, сетью внутриклеточных мембран и специальными органеллами (так называемым аппаратом Гольджи). Вирус полиомиелита нарушает организованный транспорт мембранных структур. Накопление мембранных пузырьков в цитоплазме зараженной клетки – видимое проявление этой “транспортной пробки”. Таким образом, вирус вызывает полный хаос во внутриклеточном обмене веществ.

Но и это еще не все. Новому поколению вирусных частиц надо вырваться на свободу из клетки, хотя уже поверженной, но еще окруженной плазматической мембраной. На этом заключительном этапе клетка буквально лопается (лизирована) и из нее, как из мешка, вываливается содержимое вместе с десятками или даже сотнями тысяч вновь образованных инфекционных частиц вируса полиомиелита. От первого до последнего акта этой драмы, от прикрепления вируса к рецептору до появления нового “урожае”, проходит всего несколько часов.

А далее новорожденные, но вполне зрелые частицы вируса полиомиелита находят свои рецепторы

либо на соседних клетках, либо им приходится сначала совершить некоторое путешествие, например вместе с кровью или спинномозговой жидкостью. Когда поражено достаточно много нервных клеток, развивается паралич. Чаще при этом страдают центры спинного мозга, ответственные за иннервацию мышц ног. Но могут захватываться и другие отделы центральной нервной системы, например дыхательный центр. В таких случаях возможен и смертельный исход.

На этих примерах видно, что болезнь и смерть зараженной клетки по существу побочный результат деятельности вируса, направленной на решение его собственных задач. При этом нужно иметь в виду, что для каждой группы вирусов, а нередко и для отдельных представителей этих групп характерны свои механизмы повреждения клеточных функций.

Еще один пример. У некоторых вирусов (в том числе вируса гриппа) образование собственной мРНК происходит своеобразно: вирусный фермент “откусывает” небольшой начальный сегмент от молекул клеточных мРНК и использует его в качестве “затравки” для синтеза вирусных мРНК. Заимствованный сегмент, очевидно, имеет структуру, существенно облегчающую последующую трансляцию вирусных белков, что является смертельным для клетки.

## МИРНОЕ СОСУЩЕСТВОВАНИЕ?

Но вирусу совершенно необязательно убивать свою жертву. Более того, в определенном смысле это даже невыгодно, так как приходится отправляться на поиски нового хозяина. Удобнее получить возможность постоянно размножаться в какой-нибудь клетке. И действительно, некоторые вирусы так и поступают: вирус живет в клетке до самой ее смерти, а иногда даже делает ее бессмертной.

Такое сосуществование может принимать разные формы. Многие из нас на личном опыте знакомы с вызываемой вирусом герпеса “лихорадкой”, например около губ. Она появляется совершенно неожиданно. А дело в том, что этот вирус после первоначальной инфекции попадает в нервные клетки (например, в клетки тройничного нерва) и там переходит в латентное состояние, которое характеризуется тем, что большинство генов вируса не работают. Поэтому новые вирусные частицы не образуются, но зато нет и каких-либо нарушений функций нервных клеток. Такая спячка может продолжаться неопределенно долго, пока какой-нибудь внешний раздражитель не разбудит молчащие вирусные гены. Вирус начинает размножаться и губит приютившую его нервную клетку, а также (после небольшого путешествия по нервному отростку) и клетки слизистой оболочки губ или носа, которые с этим нервом контактируют. В другой раз активируются вирусные гены в другой нервной клетке, и так всю жизнь.

Но и бодрствующие вирусы необязательно убивают своих хозяев. Самый яркий пример — некоторые онкогенные (вызывающие опухоли) вирусы. Подчеркнем, что подавляющее большинство опухолевых заболеваний человека к вирусам отношения не имеет. Тем не менее есть отдельные формы злокачественных и доброкачественных новообразований у человека и животных, которые вызываются вирусами. Существуют как ДНК-содержащие, так и РНК-содержащие онкогенные вирусы, но в обоих случаях в зараженной клетке образуется ДНК-копия вирусного генома. Эта ДНК обычно встраивается в клеточную хромосому. Теперь почти все заботы по “уходу” за вирусной ДНК (когда она встроена в клеточную хромосому, ее называют провирусом) берет на себя клетка. Клеточные ферменты, занимающиеся синтезом мРНК, могут не проявлять дискриминации по отношению к генам провируса, а в дочерние клетки при делении вместе с хромосомами передается и провирус. Определенные белки, закодированные в провирусе, могут так изменять внутриклеточную регуляцию, что клеточное деление становится бесконтрольным. Развивается опухоль. При этом клетки, несущие онкогенный провирус, в отличие от здоровых клеток можно сколь угодно долго выращивать вне организма в виде так называемых клеточных культур. Благодаря провирусу они бессмертны.

Таким образом, вирусы могут вызывать неприятности для организма не только из-за того, что приводят к гибели или инвалидности заражаемые клетки, но и потому, что некоторые из них способны бесконтрольно повышать жизненный потенциал своих хозяев.

### АЛЬТРУИЗМ ЗАРАЖЕННОЙ КЛЕТКИ

Как мы видели, вирусы в ряде случаев могут вызывать серьезные нарушения жизненных функций клетки, приводящие к ее гибели. Однако, как это ни покажется парадоксальным, смерть зараженной клетки может быть и результатом ее собственного “самопожертвования”. При этом клетка гибнет до завершения цикла вирусной репродукции, затрудняя тем самым распространение инфекции по организму.

Происходит это следующим образом. В генетическом аппарате клеток многоклеточных организмов хранится специальная программа, включение которой приводит клетку к быстрой гибели (см. [2]). Эта программа в большинстве клеток взрослого организма обычно отключена, но в норме она активируется, например для устранения избыточно образовавшихся или по какой-то причине ставших ненужными клеток. Она также срабатывает в ответ на существенные повреждения генетического материала, а также на некоторые серьезные нарушения клеточных функций. Когда программа клеточной смерти включена, определенные гены начинают ра-

ботать интенсивнее, а другие, наоборот, притормаживают свою деятельность. В конечном счете увеличивается агрессивность некоторых ферментов: протеаз, разрушающих белки, и нуклеаз, разрушающих ДНК. В результате ДНК, хромосомы и все ядро дробятся на мелкие фрагменты, да и сама клетка распадается на множество обломков. Образовавшийся “мусор” поедают специальные клетки — макрофаги. Этот процесс программируемого клеточного самоубийства называют апоптозом.

Оказалось, что клетка может отвечать апоптозом на инфекцию как вирусами, вызывающими серьезные нарушения в ее синтетическом аппарате или морфологии, так и онкогенными вирусами, являющимися в каком-то смысле стимуляторами жизнедеятельности. В обоих случаях, чувствуя беспорядок (а в балансе есть специальные механизмы надзора), зараженная клетка может включать работу разрушительных ферментов, неотвратимо ведущих к быстрой гибели. Ясно, что с точки зрения организма такой клеточный альтруизм — большое благо.

Однако в процессе эволюции некоторые вирусы научились бороться с преждевременной гибелью зараженных ими клеток. У этих вирусов имеются специальные белки, которые либо сами препятствуют действию клеточных “апоптозных белков”, либо так изменяют активность клеточных генов, что баланс сдвигается в сторону клеточных “антиапоптозных белков”. В частности, такая система принудительного продления жизни зараженной клетки имеется у некоторых онкогенных вирусов (но не только у них).

### ОГОНЬ НА СЕБЯ

Есть еще группа причин, приводящих зараженные вирусом клетки к гибели. Как ни удивительно, эта гибель может быть прямым и непосредственным результатом развития иммунитета, то есть защитной реакции организма. Как известно, иммунная реакция имеет две составляющие: гуморальную и клеточную. В первом случае накапливаются специальные белковые молекулы — антитела, а во втором — особые формы лейкоцитов. И те и другие участники иммунного ответа умеют специфически узнавать чужеродные молекулы — антигены, которые вызвали этот ответ.

Размножение вирусов происходит только внутриклеточно. Однако определенные белки некоторых вирусов накапливаются в наружных плазматических мембранах клетки, из которых некоторые вирусы строят свою оболочку: покидая зараженную клетку, вирус закутывается в мембрану как в тогу. Чужеродные белки на клеточной поверхности, естественно, вызывают иммунную реакцию. Появляются цитотоксические лимфоциты (разновидности лейкоцитов), способные избирательно находить клетки, в которых вирус слишком явно выдает свое

присутствие. Эти лимфоциты так и называются – киллеры. Отыскав нужную клетку, лимфоцит входит с ней в контакт и опрыскивает ее ядовитой смесью, представляющей собой как бы бинарное, то есть составленное из двух компонентов, отравляющее вещество. Первый компонент (перфорин) нарушает целостность клеточной мембраны, проделывая в ней мелкие отверстия (поры). Через эти поры внутрь устремляется второе вещество (гранзим), представляющий собой протеолитический фермент, расщепляющий некоторые клеточные белки. Отравленная клетка оказывается как бы на заключительном этапе апоптоза и быстро погибает.

Конечно, смерть зараженной клетки следует рассматривать как серьезную защитную реакцию организма. Во многих случаях так оно и есть. Но бывает и по-другому. Враг-вирус может быть относительно безобидным и сам по себе не вызывать смертельного поражения клетки. Но цитотоксический лимфоцит-киллер, не получая об этом информации, “бьет по своим”. В результате важной причиной болезненных проявлений вирусной инфекции может стать иммунный ответ организма. Сходным образом иногда неблагоприятные последствия может иметь и гуморальная иммунная реакция – образование антител. Ясно, что во всех таких случаях иммунитет полезно ослаблять, а не усиливать.

Подводя итог, можно сказать, что разные вирусы вызывают разные заболевания, поскольку способны заразить только клетки, имеющие рецепторы, специфически взаимодействующие с данным вирусом. Причиной болезни и гибели зараженных клеток, а значит, и болезней всего организма могут быть три группы механизмов. Во-первых, это рабо-

та самого вируса, вызванная необходимостью создать благоприятные условия для производства вирусного потомства; во-вторых, защитная реакция клетки, приводящая к включению генетической программы ее собственной гибели, и, в-третьих, защитная реакция иммунной системы организма, стремящаяся уничтожить клетки, несущие на своей поверхности чужеродные антигены. При разных вирусных заболеваниях вклад каждого из этих трех факторов может быть различным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агол В.И. Сюрпризы вируса полиомиелита // Природа. 1993. Вып. 11.
2. Агол В.И. Генетически запрограммированная смерть клетки // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 6. С. 20–24.
3. Вирусология: В 3 т. / Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. М.: Мир, 1989.

\* \* \*

Вадим Израилевич Агол, доктор биологических наук, профессор кафедры вирусологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, член-корреспондент Российской академии наук и Российской академии медицинских наук, зав. лабораторией биохимии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. Автор более 200 научных работ и трех монографий.