

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 578.84:578.1/5

Львов Д.К.¹, Сизикова Т.Е.², Лебедев В.Н.², Борисевич С.В.²

ГИГАНТСКИЕ ВИРУСЫ: ПРОИСХОЖДЕНИЕ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ, ТАКСОНОМИЧЕСКИЕ, СТРУКТУРНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва;

²ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, г. Сергиев Посад-6

В обзоре рассмотрены происхождение, эволюция, распространение, таксономические, структурно-морфологические и молекулярно-биологические характеристики гигантских вирусов, отнесённых к двум семействам *Mimiviridae* и *Marseilleviridae* и трем негруппированным родам *Pithovirus*, *Pandoravirus* и *Mollivirus*. Гигантские вирусы различимы под световым микроскопом, а количество генов в геноме сопоставимо с таковым у бактерий, что привело к переоценке признаков, отличающих вирусы от других микроорганизмов.

Ключевые слова: обзор; гигантские вирусы; ДНК; вирофаги; виды амёб; эукариоты; мимивирусная респираторная инфекция.

Для цитирования: Львов Д.К., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Гигантские вирусы: происхождение, распространение, таксономические, структурно-морфологические и молекулярно-биологические характеристики. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(1): 5-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-5-10>

Lvov D.K.¹, Sizikova T.E.², Lebedev V.N.², Borisevich S.V.²

GIANT VIRUSES: ORIGIN, SPREADING, TAXONOMICAL, STRUCTURAL-MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR-BIOLOGICAL CHARACTERISTICS

¹National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russian Federation;

²48 Central Scientific Research Institute, Sergiev Posad-6, 141306, Russian Federation

The brief review is devoted to description of the discovery of giant viruses belonging to the families of *Mimiviridae* and *Marseilleviridae*, as well as unassigned genera *Pithoviruses*, *Pandoravirus*, and *Molliviruses*. The review presents issues of their origin, evolution, and molecular-biological characteristics.

Key words: review; giant viruses; virophages; amoeba species; eukaryotes; light microscopy; mimivirus associated pneumonia.

For citation: Lvov D.K., Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Giant viruses: origin, spreading, taxonomical, structural-morphological and molecular-biological characteristics. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(2): 5-10. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-5-10>

For correspondence: Sergei V. Borisevich, Dr. Biol. Sci., Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the 48 Central Scientific Research Institute, Sergiev Posad-6, 141306, Russian Federation. E-mail: 48cnii@mail.ru

Information about authors:

Lvov D.K., <http://orcid.org/0000-0001-8176-6582>; Sizikova T.E., <http://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Lebedev V.N., <http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>; Borisevich S.V., <http://orcid.org/0000-0002-5742-3919>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 10 October 2017

Accepted 17 October 2017

Природа вирусов как доклеточной формы жизни оставалась неустановленной с момента их открытия Д.И. Ивановским (1892) до выявления вирусов с помощью электронной микроскопии (1939) [1]. А. Lwoff и P. Tournier [2] сформулировали критерии, отличающие

вирусы от других живых существ: наличие в вирусной частице только одной нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК); в отличие от клеток (и облигатных внутриклеточных паразитов) вирусы не способны к делению, не обладают аппаратом для трансляции белка и не синте-

Для корреспонденции: Борисевич Сергей Владимирович, д-р биол. наук, проф., член-корр. РАН, начальник ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ, 141306, г. Сергиев Посад-6. E-mail: 48cnii@mail.ru

зируют аденозинтрифосфат (АТФ), необходимый для их репликации.

До конца XX века считали, что размеры вирусов не превышают 0,5 мкм, и вирусы могут проникать через стерилизующие фильтры и не могут быть различимы с помощью светового микроскопа. Это положение было пересмотрено в 2003 г. после доказательства вирусной природы мимивируса, впервые описанного в 1992 г. [3—7]. Вирионы *Mimivirus* были сначала ошибочно приняты за бактерии, поскольку при их визуализации с помощью светового микроскопа они напоминали грамположительные кокки. Как вирусы они были идентифицированы только в 2003 г. при электронной микроскопии, позволившей выявить у них икосаэдральный нуклеокапсид. Название «мимивирусы» этимологически происходит от англ. *Mimicking microbe virus*, т. е. вирус, имитирующий бактерию [5—8]. Описан вирофаг Спутник, (SVP — *Sputnic virophage*), паразитирующий на гигантских мимивирусах [5]. Открытие *Mimivirus* способствовало новым дискуссиям по определению и классификации вирусов. Гигантские вирусы различимы под световым микроскопом, количество генов в их геноме сопоставимо с таковым у бактерий. Особенности транскрипции и трансляции некоторых из этих генов предполагают их относительную автономность от клетки-хозяина [8]. *Mimivirus* был выделен с помощью культуральной стратегии, заключающейся в инокуляции образцов на аксеническую амёбную культуру, предназначенную для выращивания микробов. Таким образом, *Mimivirus* был обнаружен бактериологами, а не вирусологами [7].

В настоящее время гигантские вирусы объединены в 2 семейства: *Mimiviridae* (включает 2 рода: *Safeteriavirus* и *Mimivirus*, каждый из которых включает по одному виду) и *Marseilleviridae* (включает род *Marseillevirus* и 2 негруппированных вида) и несколько негруппированных родов *Megavirus*, *Pandoravirus*, *Pithovirus* и *Mollivirus*, которые, однако, еще не утверждены Международным комитетом по таксономии вирусов [9, 10]. Вирусы-гиганты, или гирусы (от *гигантские вирусы*), относят к группе больших цитоплазматических ДНК-вирусов, в которую также входят представители семейств *Phycodnaviridae*, *Poxviridae*, *Iridoviridae*, *Ascoviridae* и *Asfarviridae* (включает 2 рода: *Asfarvirus* и *Faustovirus*). Эту группу вирусов также относят к неформальному (не имеющему таксономического статуса) отряду *Megavirales*, что является отражением как их морфологических характеристик (архитектура и размеры вириона), так и эволюционных связей, определяемых общим набором ряда генов, участвующих в репликации вируса [4, 10]. Все представители неформального отряда *Megavirales* кодируют набор из 5 основных генов: капсидного белка; D5-геликазы; ДНК-полимеразы В; АТФазы; позднего транскрипционного фактора 3. Кроме этого, мегавирусы кодируют более широкий набор из почти 200 близкородственных генов. Предполагается, что эти вирусы имели общего предка, геном которого предположительно содержал около 50 высококонсервативных генов [4].

До открытия гигантских вирусов нуклеоцитоплазматические большие ДНК-содержащие вирусы, инфицирующие клетки эукариот, были сгруппированы в 4 семейства (*Poxviridae*, *Asfarviridae*, *Iridoviridae*, *Phycodnaviridae*) [11]. Размер их геномов составлял от $1,0 \cdot 10^5$ до $4,0 \cdot 10^5$ пар нуклеотидных оснований (п.н.о.). С 2003 г. данная группа пополнилась за счёт включения

в неё семейства *Mimiviridae* и других гигантских вирусов [1]. Исследования гигантских вирусов получили значительный импульс с развитием технологий метагеномного анализа [12].

Вирусы-гиганты инфицируют различные виды амёб рода *Acanthamoeba*, наиболее распространённых простейших, обитающих в почве и естественных или искусственных водоёмах [1]. Свободноживущие амёбы широко распространены в почве, пыли, морской и питьевой воде, воздухе и других субстратах [13]. Патогенные для человека виды амёбы принадлежат к 4 родам: *Acanthamoeba*, *Balamuthia*, *Naegleria* и *Sappinia*. Формирующие цисты амёбы обеспечивают сохранение паразитирующих в них гигантских вирусов и являются для них как хозяевами, так и факторами передачи [13].

Выявлена связь гигантских вирусов с инфекционной патологией человека. В ходе исследования в Брэдфорте (Англия) в 1992 г. во время вспышки пневмонии был обнаружен новый микроорганизм, идентифицированный как вирус *Acanthamoeba polyphaga mimivirus* (APMV) в 2003 г. [7]. APMV вызывает спорадическую заболеваемость и вспышки респираторного заболевания [14, 15]. В серии исследований показана связь вируса у 7,1—9,7% больных с пневмонией [14, 16]. При обследовании в Канаде 376 пациентов с пневмонией антитела к вирусу были обнаружены у 9,7% по сравнению с 2,3% среди 511 здоровых лиц [16, 17]. Острая пневмония, ассоциированная с APMV, была выявлена у медицинского работника в Марселе [18]. В другом исследовании при обследовании проб из верхних отделов респираторного тракта 214 пациентов связь APMV с пневмонией выявить не удалось [19]. Однако все позитивные случаи индикации APMV были получены из нижних отделов респираторного тракта [16]. APMV можно обнаружить в окружающей среде [20, 21]. Заражение возможно при поедании сырой рыбы [22]. Для диагностики и эпидемиологического скрининга используется ПЦР в реальном времени [19]. При экспериментальной инфекции мышей, вызванной *Mimivirus* линии С, были выявлены гистопатологические особенности пневмонии (утолщенные альвеолярные стенки, воспалительные инфильтраты и диффузные альвеолярные повреждения).

Семейство *Mimiviridae*

Вирион *Mimivirus* представляет собой белковый капсид диаметром 440 нм, характеризующийся икосаэдральной симметрией. Поверхность нуклеокапсида покрыта пептогликаноподобным слоем толщиной 150 нм. Эта оболочка, предположительно определяющая возможность окраски *Mimivirus* по Граму, делает ее максимально устойчивой к воздействию повреждающих факторов внешней среды. Нуклеоид диаметром 320 нм содержит линейную двухцепочечную геномную ДНК размером $1,26 \cdot 10^6$ п.н.о. и белки, необходимые для инициации инфекционного цикла, в частности ответственные за первые этапы транскрипции генов [1, 5, 6].

У *Mimivirus* выделяют линии А, В, С. В качестве хозяев этих вирусов используют следующие виды амёб: *Acanthamoeba castellanii* (AC), *A. polyphaga* (AP) и *A. griffini* (AG). При анализе проб из лагуны Белу-Оризонти (Бразилия) в 2014 г. выделено 69 вирусов, в том числе 67 *Mimivirus*, 1 *Marseillevirus* и 1 пандоравирус.

Наибольшее количество изолятов вируса выделено в культуре AP (46,38%), в то время как в культуре *Vermamoeba vermiformis* не выделено ни одного изолята [23].

Морфогенез вирионов внутри инфицированных амёб анализировали с помощью различных методов, которые показали, что липидные мембраны формируются из эндоплазматического ретикулума и служат для инициации сборки капсида [24, 25].

Идентифицированы родственные мимивирусам гигантские вирусы, поражающие морские организмы, в том числе фагоцитарные протисты и микроводоросли [4].

Структура частицы является высококонсервативной для всех *Mimivirus* за исключением толщины оболочки, которая может колебаться от 75 ± 5 нм у *Megavirus chilensis* [26] до 100 ± 5 нм у *Moumouvirus* [27]. Эти различия могут определяться углеводными остатками белков оболочки.

Гены *Mimivirus* кодируют уникальные (по отношению к другим вирусам) белки и участвуют в репарации ДНК, свертывании белка, синтезе нуклеотидов, метаболизме аминокислот, модификации белка или метаболизме липидов либо полисахаридов. Кроме того, в капсидах *Mimivirus* обнаружена информационная РНК, и было установлено, что геном кодирует транспортные РНК (тРНК) и содержит поздние и ранние промоторы генов [8, 9, 28].

Геном *Mimivirus* содержит информацию, необходимую для формирования 7 различных синтетаз для тРНК. Мимивирусы кодируют синтетазы для тРНК аргинина (Arg), цистеина (Cys), метионина (Met) и тирозина (Tyr). *Moumouvirus* кодирует также синтетазы для тРНК изолейцина (Ile), *M. chilensis* — синтетазы для тРНК триптофана (Trp) и аспарагина (Asn).

Семейство *Marseilleviridae*

Семейство получило название по месту географического выделения *Marseillevirus* (Марсель, 2009 г.). Вирус выделен из сточных вод путём культивирования на *A. polyphaga*. Вирион содержит икосаэдрический капсид размером 250 нм. Другими представителями этого нового семейства гигантских вирусов стали вирусы *Losanna*, *Kan-8*, *Senegal*, *Melbournevirus*, *Tunis* и *Insectomimivirus*. Данные вирусы были выделены из различных проб воды.

Для представителей семейства *Marseilleviridae* характерна значительная геномная мозаичность, которая связана с симпатическим образом жизни в амёбах, где гигантские вирусы могут размножаться при контакте с другими бактериями или грибами, и может произойти горизонтальный перенос геномной последовательности. Геном *Marseillevirus* имеет размер $3,5\text{—}3,8 \cdot 10^5$ п.н.о. с содержанием G + C $\approx 45\%$ и генами, родственными генам бактерий, архей и эукариот, включая амёбы [4]. У представителей семейства *Marseilleviridae* обнаружены гены, кодирующие гистоноподобные белки и гистоновые дублиеты, т. е. гены, обнаруженные до недавнего времени только в эукариотических геномах.

В геноме *Marseillevirus* были обнаружены большие кластеры генов, кодирующих белки, содержащие домен распознавания бактериальноподобной мембраны (MORN). Более того, геном *Marseillevirus* содержит очень большое количество специфических для данного семейства открытых рамок считывания (ОРС) без избыточной белковой последовательности. Филогенетическая реконструкция, основанная на основных генах отряда *Megavirales*, показала, что семейство *Marseilleviridae* включает 3 отдельные линии [4]. К первой линии относятся *Marseillevirus*, *Kan-8* и *Melbournevirus*. Вирус *Losanna* является единственным представителем второй

линии. Наконец, третья линия состоит из вирусов *Tunis* и *Insectomimivirus*.

Род *Pandoravirus*

Исследование водной среды на наличие чувствительных к инфицированию *Mimivirus* видов амёб привело к открытию семейства *Pandoraviridae* — гигантских вирусов, которые выявлены в образцах при совместном культивировании с *Acanthamoeba*. В настоящее время выявлено 2 вида пандоравирусов: *Pandoravirus salinus* и *P. dulcis* [1].

После нескольких циклов репликации в амёбах пандоравирусы можно наблюдать в световой микроскоп. Размер вирионов составляет 0,8—1,2 мкм в длину и 0,5 мкм в ширину [1].

Другой пандоравирус *P. inopinatum* выделен от большого амёбным кератитом. Вирионы окружены мембраной толщиной 70 нм, состоящей из 3 различных при электронной микроскопии слоёв — внутреннего толщиной 20 нм, промежуточного и внешнего толщиной 25 нм. В отличие от рода *Mimivirus* у представителей рода *Pandoravirus* отсутствует повышенная электронная плотность в центральном участке вириона, которая обычно свидетельствует о наличии компактного генома [1]. ДНК, экстрагированная из очищенных вирусных частиц, представляет собой двухцепочечную линейную молекулу размером $2,77 \cdot 10^6$ п.н.о. для *P. salinus*, $1,93 \cdot 10^6$ п.н.о. для *P. dulcis* и $2,24 \cdot 10^6$ п.н.о. для *P. inopinatum* [1]. Проведено полногеномное секвенирование пандоравируса, выделенного от большого кератитом, вызванного амёбами [29]. Последовательность содержит 2 243 109 п.н.о., содержание G + C составляет 60,66%. Выявлено 902 нуклеотидных последовательности, кодирующих 1339 возможных белков. 93% известных генов пандоравирусов не связаны с определенными функциями. Их ещё предстоит изучить.

Как и у *Mimivirus*, размер частиц *Pandoravirus* препятствовал (в течение 6 лет после их первичного обнаружения) их идентификации как вирусов [30]. Филогенетический анализ *Pandoravirus* и *Phycodnavirus* по консервативным коровым генам показывает их тесное родство.

Род *Pithovirus*

Прототипный вид, представляющий данный род, — *Pithovirus sibericum*, выделенный из вечной мерзлоты возрастом 30 тыс. лет [31].

Выделен новый *Pithovirus* из пробы сточных вод [32]. Этот гигантский вирус, названный *P. massiliensis*, сравнивали с *P. sibericum*. Сравнение нуклеотидных последовательностей данных вирусов показало, что скорость мутации в пределах данного семейства гигантских вирусов составляет $3 \cdot 10^{-6}$ мутаций (на сайт) в год. Генетическая стабильность *P. massiliensis* указывает на то, что гигантские вирусы эволюционируют подобно прокариотам, используя классические механизмы эволюции, такие как селекция и стабилизация генов.

Сообщено об открытии *Cedratvirus*, нового представителя гигантских вирусов, являющегося отдаленно родственным *Pithovirus* [33]. Вирус выделен от *A. castellanii* в Алжире из проб окружающей среды.

Вирусная частица амфорообразная, характеризующая наличие 2 выемок в каждом из концов вириона. Размер генома 585 068 п.н., он относительно близок к геномам *P. sibericum* и *P. massiliensis* [31].

Группа *Mollivirus*

Mollivirus были впервые выявлены в световом микроскопе как круглые частицы, размножающиеся в культуре *A. castellani*, полученной из того же образца вечной мерзлоты 30 000-летней давности, что и культура *Pithovirus sibericum* [1]. На вирусных частицах диаметром 600 нм видны 2—4 кольца толщиной ≈ 20 нм, указывающие на различную длину. Частицы окружены ворсинками, состоящими из внешнего слоя толщиной 10—12 нм и внутреннего слоя 10—14 нм диаметром. Как и у других неикосаэдральных вирионов, отсутствует электронно-плотная структура, указывающая на способ и место упаковки двухцепочечного ДНК-генома размером $6,51 \cdot 10^5$ п.н.о. Геном кодирует 523 белка, для 64% которых выявлены ОРС, 16% белков являются близкородственными *Pandoravirus* и 10% — *Acanthamoeba castellani*, вероятно, вследствие горизонтального переноса генов [9].

Выделение гигантских вирусов привело к открытию нового типа вирусов, названных вирофагами по аналогии с бактериофагами [7]. Вирофаги не могут самостоятельно реплицироваться в клетках *Acanthamoeba* spp., но способны к репликации в присутствии мимивирусного хозяина. Вирофаги имеют малые (50 нм в диаметре) вирионы с икосаэдрическим капсидом и геном двухцепочечной ДНК размером ≈ 18 тыс. п.н.о., которые кодируют 20—21 белок.

Первый вирофаг, названный «Спутник», был описан как заражающий другого представителя гигантских вирусов *Mamavirus* [7]. Репликация Спутника нарушила нормальный репликативный цикл и морфогенез *Mamavirus*, уменьшая на 70% амёбный лизис и генерируя мимивирусные частицы с аномальными морфологиями. Впоследствии были найдены вирофаг Rio-Negro, который был выделен от мимивируса, выделенного из воды реки Рио-Негро в Бразилии. Дивергентный вирофаг амёбных вирусов, получивший название «Zamilon», был выделен из образца почвы, собранной в Тунисе [4]. Вирофаги были выявлены и у других *Mimiviridae*, относящихся к родам *CroV* и *PgV*.

Репликативный цикл вирофагов определяется репликативным циклом соответствующего вируса. Из 4 семейств гигантских вирусов *Mimiviridae* и *Pithovirus* являются цитоплазматическими, *Pandoraviridae* и *Mollivirus* — нуклеоцитоплазматическими.

Вирофаги оказывают выраженное специфическое действие. Так, вирофаг *Zamilon* инфицирует клетки амёб,

содержащие мимивирусы линий В и С, но не линии А. Вирофаг Спутник поражает *Mimivirus*, бактериофаг OLV-Phycodnavirus [34].

Кроме того, в мимивирусах были обнаружены трансформируемые элементы, которые были названы трансповиронами. Это элементы ДНК длиной $\sim 7 \cdot 10^3$ п.н.о., которые кодируют 6—8 белков, среди которых два гомологичны генам вирофага. Они накапливаются внутри вирионов, а также в вирофаговых частицах и амёбах [4].

Некоторые структурно-морфологические и молекулярно-биологические характеристики гигантских вирусов, представленные в таблице, указывают на отличительные признаки гигантских вирусов по отношению к другим представителям царства *Virga*:

— гигантские вирусы видимы с помощью светового микроскопа;

— геномы гигантских вирусов кодируют больше белков, чем некоторые бактерии и внутриклеточные паразитарные эукариоты.

Существует 2 различных типа гигантских вирусов, которые инфицируют таких простейших, как амёбы рода *Acanthamoeba*. Для представителей порядка *Megavirales* свойственен икосаэдральный капсид с повышенным содержанием АТ, в то время как для пандоравирусов свойственен амфороподобный геном и повышенное содержание GC. Их геном размером до $2,77 \cdot 10^6$ п.н.о. кодирует до 2500 белков. Их репликация задействует клеточные ядра клетки-хозяина [28].

Критической стадией при сборке вирионов является упаковка геномов. Представители отряда *Megavirales* в этом плане более сходны с прокариотами, чем с другими вирусами, что было установлено при изучении *ARMV*. *ARMV* также кодирует другие компоненты, в частности 3 сериновых рекомбиназы и топоизомеразу II типа, которые необходимы при сегрегации хромосом в прокариотах [35].

Нуклеоцитоплазматические большие ДНК-вирусы (НБДВ), включающие гигантские вирусы, способны инфицировать животных, простейших и фитопланктон, но не растения, обитающие на суше. Бриофиты *Phycotritella patens* и *Selaginella moellendorffii* содержат ОРС, обладающие высокой степенью гомологии с НБДВ [36]. Всего выявлено до 16 НБДВ-подобных ОРС.

Само появление таких ОРС в процессе эволюции может быть объяснено горизонтальным переносом генов

Структурно-морфологические и молекулярно-биологические характеристики представителей гигантских вирусов порядка *Megavirales* [1, 4, 10, 31]

Семейство или род вирусов	Прототипный представитель	Форма вириона	Размер вириона, нм	Размер генома, п.н.о	Содержание G + C	Количество генов
<i>Pandoravirus</i>	<i>Pandoravirus salinus</i>	Амфорообразная	1200×500	$2,77 \cdot 10^6$	64	2556
<i>Pithovirus</i>	<i>Pithovirus sibericum</i>	То же	1200×500	$6,10 \cdot 10^5$	36	467
<i>Mollivirus</i>	<i>Mollivirus sibericum</i>	« «	600	$6,51 \cdot 10^5$	60	523
<i>Mimiviridae</i> , группа А	<i>Mimivirus</i>	Икосаэдральная	630	$1,82 \cdot 10^6$	28	1018
<i>Mimiviridae</i> , группа В	<i>Moumouvirus</i>	То же	600	$1,021 \cdot 10^6$	25	915
<i>Mimiviridae</i> , группа С	<i>Megavirus chilensis</i>	« «	610	$1,259 \cdot 10^6$	25	1123
<i>Mimiviridae</i> CroV	<i>CroV</i>	« «	300	$7,3 \cdot 10^5$	23	544
<i>Mimiviridae</i> PgV	<i>PgV</i>	« «	300	$4,6 \cdot 10^5$	32	442
<i>Marseilleviridae</i>	<i>Marseillevirus</i>	« «	300	$3,8 \cdot 10^5$	45	423

при трансфекции близкородственным вирусом, представляющим новое семейство НБДВ.

НБДВ, по данным анализа белка нуклеокапсида, формируют только одну часть группы, которая включает также бактериофаги и вирусы архей [37].

Изучение геного трафика между Acanthamoeba и гигантскими вирусами предполагает наличие еще не открытого семейства гигантских вирусов (кроме *Mollivirus*, *Marseillevirus*, *Pithovirus* и *Mimivirus*) [36, 38].

Эффективная стратегия выделения гигантских вирусов позволила получить большое количество различных гигантских мимивирусов из образцов воды и почвы, а также из проб от людей, взятых в различных регионах земного шара, что предполагает их повсеместное распространение [4].

Широкое распространение гигантских вирусов указывает на то, что они не являются элементами известных клеточных организмов.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что гигантские вирусы представляют собой форму жизни, которую можно рассматривать как промежуточную между вирусами и клеточными организмами [39]. Изучение встраивания ДНК-транспозонов в гигантские вирусы в совокупности с изучением содержания, динамики развития и эволюции последних указывают на лишь несущественные различия по данным показателям по сравнению с клеточными фрагментами [40].

Изучение вирусов, входящих в отряд Megavirales, указывает на их филогенетические отличия от бактерий, архей и эукариот, а также на то, что предки мегавирусов столь же древние, как и предки перечисленных выше форм жизни [4].

Гигантские вирусы видны под световым микроскопом, обладают рядом фенотипических и генотипических особенностей, не встречающихся у других вирусов. В то же время для гигантских вирусов присущи некоторые свойства патогенных микробов. Гигантские вирусы широко распространены в биосфере, а представители семейств Mimiviridae и Marseilleviridae были выделены от больных людей и ассоциированы с заболеваниями человека [4].

До относительно недавнего времени рассматривались три основных гипотезы происхождения вирусов (древнейшая форма жизни, потомки «заблудившихся генов», продукт обратной эволюции микроорганизмов) [2]. Изучение гигантских вирусов дает все основания для предположения о том, что вирусы не являются продуктом обратной эволюции микроорганизмов [41]. Генетический потенциал гигантских вирусов позволяет рассматривать их в качестве возможного источника для спонтанного появления новых патогенных для человека ДНК-содержащих вирусов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 2, 4, 5, 7—14, 16—41 см. REFERENCES)

3. Львов Д.К. Экология вирусов. В кн.: Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции*. М.: МИА; 2013: 68—86.
6. Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю. Мимивирусы (*Mimiviridae*). В кн.: Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: МИА; 2013: 166.

15. Львов Д.К. Мимивирусная респираторная инфекция. В кн.: Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: МИА; 2013: 598—9.

REFERENCES

1. Abergel C., Legendre M., Claverie J.M. The rapidly expanding universe of giant viruses: Mimivirus, Pandoravirus, Pithovirus and Mollivirus. *FEMS Microbiol. Rev.* 2015; 39(6): 779—96.
2. Lwoff A., Tournier P. The classification of viruses. *Ann. Rev. Microbiol.* 1966; 20: 45—74.
3. L'vov D.K. Ecology of viruses. In: L'vov D.K., ed. *A Guide to Virology. Viruses and Viral Infections [Руководство по вирусологии. Вирусология и вирусные инфекции]*. Moscow: MIA; 2013: 68—86. (in Russian)
4. Aherfi S., Colson P., La Scola B., Raoult D. Giant Viruses of Amoebas: An Update. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 349.
5. Claverie J.M., Abergel C. Family Mimiviridae. In: King A.M., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London: Academic Press; 2012: 223—8.
6. L'vov D.K., Al'khovskiy S.V., Shchelkanov M.Yu. Mimiviridae. In: L'vov D.K., ed. *A Guide to Virology. Viruses and Viral Infections [Руководство по вирусологии. Вирусология и вирусные инфекции]*. Moscow: MIA; 2013: 166. (in Russian)
7. La Scola B., Audic S., Robert C., Jungang L., de Lamballerie X., Drancourt M. et al. A giant virus in amoebae. *Science*. 2003; 299(5615): 2033.
8. Raoult D., La Scola B., Birtles R. The discovery and characterization of Mimivirus, the largest known virus and putative pneumonia agent. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45(1): 95—102.
9. Legendre M., Lartigue A., Bertaux L., Jeudy S., Bartoli J., Lescot M. et al. In-depth study of Mollivirus sibericum, a new 30,000-year old giant virus infecting Acanthamoeba. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112(38): 5327—35.
10. Benamar S., Reteno D.G., Bandalay V., Labas N., Raoult D., La Scola B. Faustoviruses: Comparative Genomics of New Megavirales Family Members. *Front. Microbiol.* 2016; 7(3): 1—9.
11. Iyer L.M., Aravind L., Koonin E.V. Common origin of four diverse families of large eukaryotic DNA viruses. *J. Virol.* 2001; 75(23): 11720—34.
12. Verneau J., Lévassieur A., Raoult D., La Scola B., Colson P. MG-Digger: An Automated Pipeline to Search for Giant Virus-Related Sequences in Metagenomes. *Front. Microbiol.* 2016; 7(428): 1—11.
13. Balczun C., Scheid P.L. Free-Living Amoebae as Hosts for and Vectors of Intracellular Microorganisms with Public Health Significance. *Viruses*. 2017; 9(4): 1—18.
14. Berger P., Papazian L., Drancourt M., La Scola B., Auffray J.P., Raoult D. Ameba-associated microorganisms and diagnosis of nosocomial pneumonia. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(2): 248—55.
15. L'vov D.K. Mimivirus respiratory infection. In: L'vov D.K., ed. *A Guide to Virology. Viruses and Viral Infections [Руководство по вирусологии. Вирусология и вирусные инфекции]*. Moscow: MIA; 2013: 598—9. (in Russian)
16. La Scola B., Marrie T.J., Auffray J.P., Raoult D. Mimivirus in pneumonia patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(3): 449—52.
17. Raoult D., La Scola B., Birtles R. The discovery and characterization of Mimivirus, the largest known virus and putative pneumonia agent. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45(1): 95—102.
18. Raoult D., Renesto P., Brouqui P. Laboratory infection of a technician by mimivirus. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144(9): 702—3.
19. Dare R.K., Chittaganpitch M., Erdman D.D. Screening pneumonia patients for mimivirus. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(3): 465—7.
20. Monier A., Claverie J.M., Ogata H. Taxonomic distribution of large DNA viruses in the sea. *Genome Biol.* 2008; 9(7): R106.
21. Pelletier N., Raoult D., La Scola B. Specific recognition of the major capsid protein of Acanthamoeba polyphaga mimivirus by sera of patients infected by Francisella tularensis. *FEMS Microbiol. Lett.* 2009; 297(1): 117—23.
22. Parola P., Renouise A., Botelho-Nevers E., La Scola B., Desnues C., Raoult D. Acanthamoeba polyphaga mimivirus virophage seroconversion in travelers returning from Laos. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(9): 1500—2.
23. Dornas F.P., Khalil J.Y.B., Pagnier I., Didier R., Abrahao J., La Scola B. Isolation of new Brazilian giant viruses from environmental

- samples using a panel of protozoa. *Front. Microbiol.* 2015; 6(1086): 1—9.
24. Klose T., Kuznetsov Y.G., Xiao C., Sun S., McPherson A., Rossmann M.G. The three-dimensional structure of Mimivirus. *Intervirology.* 2010; 53(5): 268—73.
 25. Sinclair R.M., Ravanti J.J., Bamford D.H. Nucleic and Amino Acid Sequences Support Structure-Based Viral Classification. *J. Virol.* 2017; 91(8): 1—13.
 26. Arslan D., Legendre M., Seltzer V., Abergel C., Claverie J.M. Distant Mimivirus relative with a larger genome highlights the fundamental features of Megaviridae. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108(42): 17486—91.
 27. Yoosuf N., Yutin N., Colson P., Shabalina S.A., Pagnier I., Robert C. et al. Related giant viruses in distant locations and different habitats: Acanthamoeba polyphaga moutoumavirus represents a third lineage of the Mimiviridae that is close to the megavirus lineage. *Genome Biol. Evol.* 2012; 4(12): 1324—30.
 28. Legendre M., Bartoli J., Shmakova L., Jeudy S., Labadie K., Adrait A. et al. Thirty-thousand-year-old distant relative of giant icosahedral DNA viruses with a pandoravirus morphology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(11): 4274—9.
 29. Antwerpen M.H., Georgi E., Zoeller L., Woelfel R., Stoecker K., Scheid P. Whole-Genome Sequencing of a Pandoravirus Isolated from Keratitis-Inducing *Acanthamoeba*. *Genome Announc.* 2015; 3(2): 1—2.
 30. Claverie J.M., Abergel C. From extraordinary endocytobionts to pandoraviruses. Comment on Scheid et al.: Some secrets are revealed: parasitic keratitis amoebae as vectors of the scarcely described pandoraviruses to humans. *Parasitol. Res.* 2015; 114(4): 1625—7.
 31. Abergel C., Claverie J.M. Pithovirus sibericum: réveil d'un virus géant de plus de 30 000 ans. *Médecine/sciences.* 2014; 30(3): 329—31.
 32. Levasseur A., Andreani J., Delerce J., Bou Khalil J., Robert C., La Scola B. et al. Comparison of a Modern and Fossil Pithovirus Reveals Its Genetic Conservation and Evolution. *Genome Biol. Evol.* 2016; 8(8): 2333—9.
 33. Andreani J., Aherfi S., Bou Khalil J.Y., Di Pinto F., Bitam I., Raoult D. et al. Cedratvirus, a Double-Cork Structured Giant Virus, is a Distant Relative of Pithoviruses. *Viruses.* 2016; 8(300): 1—11.
 34. Bekliz M., Verneau J., Benamar S., Raoult D., La Scola B., Colson P.A. New Zamilon-like Virophage Partial Genome Assembled from a Bioreactor Metagenome. *Front. Microbiol.* 2015; 6(1308): 1—12.
 35. Chelikani V., Ranjan T., Zade A., Shukla A., Kondabagil K. Genome segregation and packaging machinery in *Acanthamoeba polyphaga* mimivirus is reminiscent of bacterial apparatus. *J. Virol.* 2014; 88(11): 6069—75.
 36. Maumus F., Epert A., Nogué F., Blanc G. Plant genomes enclose footprints of past infections by giant virus relatives. *Nat. Commun.* 2014; 5(4268): 1—10.
 37. Suárez C., Welsch S., Chlanda P., Hagen W., Hoppe S., Kolovou A. et al. Open membranes are the precursors for assembly of large DNA viruses. *Cell. Microbiol.* 2013; 15(11): 1883—95.
 38. Maumus F., Blanc G. Study of Gene Trafficking between *Acanthamoeba* and Giant Viruses Suggests an Undiscovered Family of Amoeba-Infecting Viruses. *Genome Biol. Evol.* 2016; 8(11): 3351—63.
 39. Sharma V., Colson P., Chabrol O., Scheid P., Pontarotti P., Raoult D. Welcome to pandoraviruses at the 'Fourth TRUC' club. *Front. Microbiol.* 2015; 6(423): 1—11.
 40. Sun C., Feschotte C., Wu Z., Mueller R.L. DNA transposons have colonized the genome of the giant virus Pandoravirussalinus. *BMC Biol.* 2015; 13(38): 1—12.
 41. Claverie J.M., Abergel C. Giant viruses: The difficult breaking of multiple epistemological barriers. *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.* 2016; 59: 89—99.

Поступила 10.10.17

Принята в печать 17.10.17

© ЕРШОВ Ф.И., НАРОВЛЯНСКИЙ А.Н., 2018
УДК 578.245.2/4

Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНОВ: К 60-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

Обзор содержит краткий анализ 60-летней истории открытия, изучения и медицинского применения интерферонов — новой группы замечательных белков, нашедших широкое применение в терапии вирусологических, онкологических, неврологических, офтальмологических и иных форм патологии. Приводятся современные данные о классификации интерферонов и механизмах их действия. Особое внимание уделено клиническому применению лекарственных препаратов интерферона и его индукторов.

Ключевые слова: обзор; вирусы; иммунитет; интерфероны; индукторы интерферонов; терапия инфекционных заболеваний.

Для цитирования: Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(1): 10-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>

Ershov F.I., Narovlyansky A.N.

THEORETICAL AND APPLIED ASPECTS OF THE INTERFERON SYSTEM: TO THE 60TH ANNIVERSARY OF THE DISCOVERY OF INTERFERONS

National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russian Federation

Для корреспонденции: Ершов Феликс Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отделом интерферонов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва. E-mail: felixershov@gmail.com