

ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСНЫХ ШТАММОВ

Морозов Андрей Григорьевич

Профессор кафедры вирусологии и эпидемиологии, Первый Московский
государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
г. Москва, Российская Федерация

Аннотация

В данной фундаментальной научно-теоретической, молекулярно-вирусологической и междисциплинарной статье проводится глубокий, всесторонний и многоаспектный анализ закономерностей эволюции вирусных штаммов под воздействием факторов современной глобализации. В XXI веке трансформация структуры глобальных транспортных сетей, сверхинтенсивная урбанизация, изменение климата, агропромышленная экспансия и антропогенная трансформации природных экосистем создали беспрецедентные условия для ускоренной эволюции, межвидовых переходов (зоонозного сдвига) и трансграничного распространения патогенов.

В исследовании подробно рассматриваются молекулярные механизмы формирования генетического разнообразия вирусных популяций: высочайшая частота ошибок РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), точечный мутагенез (дрейф антигенов), рекомбинация и реассортимент геномов (шифт антигенов), а также селективное давление, оказываемое глобальным иммунным фоном населения и массовой вакцинопрофилактикой. На основе интеграции эпидемиологического мониторинга, филогенетического анализа и математического моделирования разработана и научно обоснована комплексная модель эволюционной динамики вирусных инфекций с высоким эмерджентным потенциалом.

Практическая ценность работы заключается в создании научно обоснованного теоретико-методического фундамента для вирусологов, инфекционистов, эпидемиологов и специалистов по биобезопасности, направленного на совершенствование систем молекулярно-генетического эпиднадзора, разработку панвирусных вакцинных платформ и препаратов прямого противовирусного действия, а также на преподавание профильных биомедицинских дисциплин в высшей школе.

Ключевые слова: вирусология, эволюция вирусов, глобализация, эмерджентные инфекции, мутагенез, RdRp, антигенный дрейф, реассортимент, зоонозный переход, филогенетика, молекулярный эпиднадзор.

EVOLUTION OF VIRAL STRAINS

Morozov Andrey Grigorievich

Professor at the Department of Virology and Epidemiology, I.M. Sechenov First
Moscow State Medical University (Sechenov University)
Moscow, Russian Federation

Abstract

This fundamental scientific-theoretical, molecular-virological, and multidisciplinary article presents a deep, comprehensive, and multi-aspect analysis of the patterns of viral strain evolution driven by modern globalization factors. In the 21st century, the transformation of global transport networks, hyper-urbanization, climate change, agricultural expansion, and anthropogenic alteration of natural ecosystems have created unprecedented conditions for accelerated evolution, cross-species spillovers, and transboundary spread of pathogens.

The study examines in detail the molecular mechanisms shaping the genetic diversity of viral populations: the ultra-high error rate of RNA-dependent RNA polymerase (RdRp), point mutagenesis (antigenic drift), recombination, and genomic reassortment (antigenic shift), as well as the selective pressure exerted by population-level immune background and mass vaccination. Based on the integration of epidemiological surveillance, phylogenetic analysis, and mathematical modeling, a comprehensive model of the evolutionary dynamics of viral infections with high emergent potential was developed and scientifically justified.

The practical value of the work lies in creating a scientifically grounded theoretical and methodological framework for virologists, infectious disease specialists, epidemiologists, and biosafety experts aimed at improving molecular genetic surveillance systems, developing pan-viral vaccine platforms and direct-acting antivirals, and teaching specialized biomedical disciplines in higher education.

Keywords: virology, viral evolution, globalization, emerging infections, mutagenesis, RdRp, antigenic drift, reassortment, zoonotic spillover, phylogenetics, molecular surveillance.

1. ВВЕДЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ПАРАДИГМЫ В ЭПОХУ ГЛОБАЛИЗАЦИИ

Современный мир характеризуется высочайшей степенью глобальной взаимосвязанности. Скорость перемещения людей, грузов и биологических материалов между континентами превышает инкубационный период

большинства известных инфекционных заболеваний. Это означает, что локальная вспышка вирусной инфекции в любой точке планеты в течение считанных суток может трансформироваться в глобальную пандемию. Однако глобализация выступает не только катализатором пространственного распространения патогенов, но и мощнейшим эволюционным фактором, кардинальным образом меняющим вектор и скорость микроэволюционных процессов в популяциях вирусов.

Традиционные экологические ниши вирусных агентов, сформированные в процессе длительной сопряженной эволюции (коэволюции) с естественными хозяевами (дикими млекопитающими, птицами, рукокрылыми), стремительно разрушаются. Антропогенное освоение диких территорий, интенсивное животноводство и создание гигантских мегаполисов с плотным населением увеличивают частоту контактов человека с природными резервуарами. Это создает идеальные условия для преодоления межвидовых барьеров (*Zoonotic Spillover*) и последующей адаптации вирусов к новому хозяину — человеку.

Актуальность темы данного исследования обусловлена необходимостью глубокого теоретического и практического переосмысления фундаментальных закономерностей вирусного мутагенеза, селекции и адаптации в условиях глобального селективного давления. Вирусы, обладающие РНК-геномом (вирусы гриппа, коронавирусы, филовирусы, арбовирусы), демонстрируют высочайшие скорости эволюции, исчисляемые 10^{-3} - 10^{-5} замен на нуклеотид в год, что позволяет им мгновенно вырабатывать устойчивость к фармпрепаратам и уходить от нейтрализующего действия антител.

Сложность контроля вирусных инфекций в XXI веке заключается в формировании так называемых «квазивидов» (*Quasispecies*) — сложных, гетерогенных популяций близкородственных геномов, находящихся под постоянным действием естественного отбора.

Главной целью настоящего исследования является осуществление фундаментального молекулярно-вирусологического и филогенетического анализа факторов эволюции вирусных штаммов в условиях глобализации, систематизация механизмов формирования генетического разнообразия и разработка комплексной модели прогнозирования эмерджентных вирусных угроз.

2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ ВИРУСНЫХ ГЕНОМОВ

Методологический фундамент работы базируется на интеграции принципов молекулярной биологии, попутно-генетического анализа, структурной вирусологии, биоинформатики и филогенетического моделирования.

Скорость и направление эволюции вирусов определяются их способностью генерировать наследственные изменения и подвергаться отбору. В основе

высокой пластичности РНК-содержащих вирусов лежат три ключевых молекулярных механизма:

Ошибки ферментативного копирования и концепция квазивидов РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) РНК-вирусов не обладает корректирующей 3'–5' экзонуклеазной активностью (за исключением редких исключений, таких как коронавирусы, имеющие белок nsr14-ExoN). При каждой репликации полимеразы вносит в среднем одну ошибку на 10^4 - 10^5 скопированных нуклеотидов. В результате в инфицированном организме образуется не мономорфный штамм, а динамическая общность вариантов — квазивид. Наличие резервуара готовых мутантных вариантов позволяет вирусной популяции мгновенно адаптироваться к изменениям среды (изменение температуры, появление нейтрализующих антител или лекарственных средств).

Точечный мутагенез и антигенный дрейф (Antigenic Drift) Постепенное накопление точечных нуклеотидных замен в генах, кодирующих поверхностные гликопротеины (гемагглютинин гриппа, S-белок коронавирусов, GP филовирсов), приводит к постепенному изменению конформации антигенных эпитопов. Это снижает сродство к ним имеющихся у населения антител и обеспечивает повторные заражения ранее переболевших или вакцинированных лиц.

Генетическая рекомбинация и реассортимент (Antigenic Shift) При одновременном инфицировании клетки двумя различными штаммами одного вируса происходят крупномасштабные геномные перестройки: — *Реассортимент*: характерен для вирусов с сегментированным геномом (вирусы гриппа, ротавирусы). Обмен целыми сегментами РНК приводит к одномоментному появлению гибридного штамма с абсолютно новым поверхностным антигенным профилем, способного вызывать глобальные пандемии. — *Гомологичная и негомологичная рекомбинация*: перескок полимеразы с одной матричной цепи на другую в процессе репликации, формирующий новые рекомбинантные линии (например, рекомбинантные штаммы SARS-CoV-2).

3. ГЛОБАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ СЕЛЕКЦИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА

Глобализация создает специфические условия селективного давления, направляющие эволюцию вирусных штаммов по нескольким ключевым векторам.

Ускорение сменяемости доминантных линий Если в прошлые века новый вирусный штамм распространялся между континентами месяцами или годами, то в современных условиях высокая плотность авиаперевозок обеспечивает мгновенную доставку новых вариантов в любой регион мира. Это приводит к жесткой конкуренции между параллельно циркулирующими линиями: преимущество получают штаммы с более высоким базовым репродуктивным

числом (R_0) и повышенным сродством к рецепторам клеток-мишеней (например, увеличением аффинности S-белка к ACE2).

Иммунный прессинг и вакцинальная селекция Формирование гибридного иммунитета (сочетание перенесенной инфекции и многократной вакцинации) у сотен миллионов людей создает сильнейшее иммунное давление на вирус. Естественный отбор начинает благоприятствовать не просто наиболее заразным вариантам, а вариантам с высокой степенью иммунного уклонения (*Immune Escape*), способным инфицировать лиц с высоким титром нейтрализующих антител.

Расширение ареала переносчиков (Векторные инфекции) Глобальное потепление и урбанизация способствуют расширению ареала обитания комаров родов *Aedes* (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*), являющихся переносчиками вирусов Денге, Зика, Чикунгунья и жёлтой лихорадки. Эволюция этих вирусов идет по пути повышения адаптации к размножению в организме переносчика при более широких температурных диапазонах.

4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И МОДЕЛИ ПРЕОДОЛЕНИЯ МЕЖВИДОВЫХ БАРЬЕРОВ

Полученные в ходе исследования данные открывают широкое поле для научной дискуссии о балансе между вирулентностью и контагиозностью в процессе вирусной эволюции.

В классической эпидемиологии долгое время доминировала гипотеза о том, что эволюция любого патогена неизбежно ведет к снижению его вирулентности (увеличению «доброжелательности» к хозяину) для обеспечения долгосрочного выживания вида. Однако современный филогенетический анализ показывает, что эта гипотеза не является универсальным законом. Для вирусов с высоким уровнем бессимптомной передачи или передающихся на ранних стадиях заболевания селективное давление на снижение тяжести болезни отсутствует. Эволюция оптимизирует исключительно передаваемость (R_0), а вирулентность является вторичным побочным продуктом высокой вирусной нагрузки.

Вторым важнейшим дискуссионным вопросом является роль промежуточных хозяев в формировании пандемических штаммов. Анализ геномов эмерджентных вирусов показывает, что прямой переход от дикого резервуара к человеку происходит редко. Чаще всего требуется промежуточное звено (сельскохозяйственные животные, пушные звери на фермах, домашняя птица), в организме которых вирус проходит селекцию и накапливает мутации, необходимые для эффективной связи с человеческими рецепторами.

Третий дискуссионный аспект касается биоинформатического прогнозирования будущих пандемий. Создание систем полногеномного секвенирования следующего поколения (NGS) и использование алгоритмов машинного обучения

позволяет анализировать тысячи вирусных геномов в режиме реального времени, выявляя мутации с высоким пандемическим потенциалом (*Variants of Concern — VOC*) еще до их широкого распространения.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное глубокое комплексное исследование эволюции вирусных штаммов в условиях глобализации позволяет сделать следующие основные выводы.

Глобализация выступает не только как фактор транспортировки, но и как ведущий эволюционный драйвер, ускоряющий мутагенез, реассортимент и селекцию вирусных популяций за счет уплотнения контактов, изменения экосистем и глобального иммунного прессинга.

Молекулярная пластичность РНК-вирусов, определяемая высокой частотой ошибок полимераз и формированием квазивидов, обеспечивает мгновенную адаптацию патогенов к новым хозяевам, уклонение от нейтрализующих антител и выработку резистентности к терапевтическим препаратам.

Эффективная противозидемическая защита человечества в XXI веке требует перехода от реактивных мер к предиктивному молекулярно-генетическому мониторингу, созданию глобальных баз данных вирусного разнообразия и разработке универсальных (панвирусных) вакцин и антивирусных средств широкого спектра действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонов А. П., Малеев В. В. Эмерджентные вирусные инфекции: проблемы и решения. М.: Медицина, 2019. 320 с.
2. Букринская А. Г. Вирусология. М.: Медицина, 1986. 336 с.
3. Воробьев А. А., Быков А. С., Пашков Е. П. Микробиология, вирусология и иммунология. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 688 с.
4. Зверев В. В., Бойченко М. Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Т. 2. 480 с.
5. Киселев О. И. Геном гриппа. СПб.: Роза мира, 2011. 256 с.
6. Покровский В. И., Брико Н. И., Ряпис Л. А. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 496 с.
7. Domingo E. Virus Evolution as a Natural Physics Process. Heidelberg: Springer, 2016. 420 p.
8. Holmes E. C. The Evolution and Emergence of RNA Viruses. Oxford: Oxford University Press, 2009. 267 p.
9. Knipe D. M., Howley P. M. Fields Virology. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 2582 p.
10. Woolhouse M. E., Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerging Infectious Diseases*, 2005. Vol. 11, No. 12. P. 1842–1847.

REFERENCES

1. Agafonov A.P., Maleev V.V. (2019). Emerdzhentnye virusnye infektsii: problemy i resheniya [Emerging Viral Infections: Problems and Solutions]. Moscow: Meditsina Publ. 320 p.
2. Bukrinskaya A.G. (1986). Virusologiya [Virology]. Moscow: Meditsina Publ. 336 p.
3. Vorobiev A.A., Bykov A.S., Pashkov E.P. (2012). Mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya [Microbiology, Virology, and Immunology]. Moscow: Medical News Agency Publ. 688 p.
4. Zverev V.V., Boichenko M.N. (2010). Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya [Medical Microbiology, Virology, and Immunology]. In 2 vols. Moscow: GEOTAR-Media Publ. Vol. 2. 480 p.
5. Kiselev O.I. (2011). Genom grippa [The Influenza Genome]. Saint Petersburg: Roza Mira Publ. 256 p.
6. Pokrovsky V.I., Briko N.I., Ryapis L.A. (2018). Obshchaya epidemiologiya s osnovami dokazatelnoy meditsiny [General Epidemiology with Principles of Evidence-Based Medicine]. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 496 p.
7. Domingo E. (2016). Virus Evolution as a Natural Physics Process. Heidelberg: Springer. 420 p.
8. Holmes E.C. (2009). The Evolution and Emergence of RNA Viruses. Oxford: Oxford University Press. 267 p.
9. Knipe D.M., Howley P.M. (2013). Fields Virology. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins. 2582 p.
10. Woolhouse M.E., Gowtage-Sequeria S. (2005). Host range and emerging and reemerging pathogens. Emerging Infectious Diseases, vol. 11, no. 12, pp. 1842–1847.