

Оглавление

Вступление	7
Глава 1. Что такое вирусы и почему они так опасны	11
Глава 2. Как устроен коронавирус	25
Строение	25
Проникновение	28
Размножение	34
Выход из клетки	45
Почему SARS-CoV-2 такой особенный	48
Глава 3. Откуда он взялся	55
Был ли промежуточный хозяин?	64
Глава 4. Как передается коронавирус	73
Загрязненные поверхности	75
По воздуху	81
Через туалет?	89
Сезон круглый год	92
Нелюбитель свежего воздуха	98
И другие звери	100
Глава 5. Доктор, я умру? Что коронавирус делает с нами	109
Проникновение в организм	110
Течение болезни	118
Легкое течение	118
Бессимптомное течение	124
Не только антитела	131
Тяжелое течение	134
Игры с иммунитетом	140
Долгосрочные последствия	144
Факторы риска тяжелого течения	147
Менее очевидные маркеры	159
Общая схема развития COVID-19	166
Глава 6. Много маленьких загадок	181
Глава 7. Где лекарство?	195
Как создаются новые лекарства	195
Как понять, что что-то не так	200

Еще немного неудач.....	214
Чем богаты.....	219
Глава 8. Как лечат коронавирус.....	229
Не только таблетки	244
Глава 9. Где вакцина?.....	249
Что делают вакцины	250
Как создают вакцины.....	253
Типы вакцин	269
«Мертвая» (инактивированная).....	270
«Живая» (аттенуированная).....	271
Векторные вакцины.....	273
Субъединичные (пептидные) вакцины	276
Генетические вакцины.....	276
РНК-вакцины	278
Вирусоподобные частицы	281
Какие есть проблемы.....	282
Глава 10. Тесты: какие они бывают, зачем нужны и почему так плохо работают	295
РНК-тесты.....	296
Тест на антитела.....	306
Как часто ошибаются тесты?	311
И что со всем этим делать?	318
Как воспринимать РНК-тесты	318
Как воспринимать тесты на антитела.....	324
Глава 11. Правда ли нужен карантин и как вообще можно бороться с эпидемиями	333
В чем проблема с нынешней эпидемией	339
Не только карантин.....	352
Игра в TETRIS	360
Цифровые технологии.....	366
Глава 12. Когда все это закончится	371
Бить точно в цель.....	375
Заключение.....	391
Словарь.....	394
Благодарности	400

Вступление

Каждый год команда, издающая Оксфордский словарь, выбирает слово года. В 2020-м этим словом несомненно будет «коронавирус». Неожиданно выпрыгнув из китайских пещер, злобный родственник простуд за пару месяцев распространился по всей планете и вогнал половину мира в карантин, играючи обрушив казавшиеся такими надежными системы здравоохранения множества стран. Вместе с ними рухнули и наши представления о том, что благодаря мощи человеческого разума мы победили (ну хорошо, почти победили) все напасти, угрожающие нашим хрупким биологическим телам. Еще в конце 2019 года СМИ и разного рода эксперты убедительно рассуждали, что для полного торжества духа над плотью осталось лишь доработаться с раком и, может, еще с болезнью Альцгеймера, биохакеры при помощи сложной химии пытались добавить себе лишних полтора месяца долголетия, а футурологи и трансгуманисты грезили о пересадке сознания в облачные серверы. В начале 2020-го оказалось, что человечество перешло в перманентный режим ЧС из-за банального инфекционного заболевания — точно так же, как в каком-нибудь XV веке.

На момент, когда я пишу эти слова, ни специфического лечения, ни вакцины от коронавируса нет. Невозможность повлиять на свою судьбу и будущее в целом вызывает ужасное беспокойство — неудивительно, что не только люди,

далекие от медицины, но и врачи массово используют непроверенные средства и практики и верят то во множество гуляющих по сети рассказов о чудо-лекарстве, то убеждениям, что ковид не страшнее гриппа. В лучшем случае такое поведение оказывается бесполезным, в худшем — уносит человеческие жизни. Поэтому так важно говорить о коронавирусе именно сейчас, когда, казалось бы, ничего еще не ясно. Белых пятен пока предостаточно, более того, в полном соответствии с заветами древнегреческого философа Анаксимена, чем больше мы узнаем, тем больше понимаем, как много еще предстоит узнать. Несмотря на это, исследователи собрали о новом враге *Homo sapiens* небывалое количество информации. Эти сведения позволяют обычным людям минимизировать риски заболеть, а врачам — предупредить у пациентов наступление тяжелой фазы коронавирусной инфекции. Потому что — сошлюсь еще на одного философа, на этот раз из XVIII века, Клода Адриана Гельвеция — знание некоторых принципов возмещает незнание некоторых фактов.

В книге я постаралась максимально понятным языком, но без излишних упрощений и опираясь только на подтвержденные научные источники, изложить главные факты, которые уже удалось выяснить о коронавирусе: как он устроен, откуда взялся, как воздействует на наш организм и что можно сделать, чтобы защитить себя лично и общество в целом. Разумеется, мы поговорим о лечении и о вакцине.

Небольшие фрагменты книги появлялись в моем фейсбуке и телеграм-канале «Безвольные каменщики», но «Вирус, который сломал планету» — не сборник заметок о SARS-CoV-2, а попытка объединить и систематизировать более или менее устоявшиеся знания о нем. Я по максимуму убрала

всю сиюминутность, оставив только те данные, которые уже не поменяются — или, по крайней мере, те, что отражают основные гипотезы и направления исследований. И хотя совершенно очевидно, что уже на момент выхода из печати в книгу можно будет многое дописать, я надеюсь, что глобально она не потеряет актуальности.

Будьте здоровы!

Глава 1. Что такое вирусы и почему они так опасны

Как очевидно из названия, коронавирус, вызвавший нынешнюю глобальную пандемию, является вирусом. Это не первое и не последнее вирусное заболевание, поставившее мир если не на грань катастрофы, то, по крайней мере, в очень сложные условия. Кроме того, в отличие от бактериальных инфекций, которые тоже бывают весьма неприятными, для большинства вирусных болезней не существует никаких лекарств (да-да, и от простуд тоже — что бы вам ни рассказывали фармацевты в аптеках, участковые терапевты и даже некоторые чиновники в Минздраве). Чем так необычны вирусы, что вся сверхмощная машина современной фармакологии не в состоянии противостоять им?

Вирусы — идеальные паразиты: у них редуцированы абсолютно все функции, кроме тех, которые необходимы для заражения и размножения. Пространство возможных действий урезано настолько, что вирусы считаются не совсем живыми: у них нет части свойств, характерных для живых объектов, например отсутствует метаболизм¹ в полном смысле этого слова. Строго говоря, вирус представляет собой белковую оболочку, внутри которой содержится молекула ДНК или

¹ Хотя у недавно открытых гигантских вирусов он есть.

РНК с записанной на ней вредоносной программой. Этикие нанороботы-зануды, умеющие только внедряться в клетки и копировать себя. Но сверхспециализация на паразитизме принесла свои плоды: в этом деле вирусам нет равных, и мы до сих пор очень плохо умеем справляться с последствиями вторжения в наш организм гадких крошечных созданий.

Жизненный цикл вируса состоит всего из трех стадий: 1) заражение клетки, 2) размножение, 3) выход из клетки и поиск новых клеток для заражения. Некоторые вирусы также умеют «вписывать» свой генетический материал в геном хозяина, чтобы гарантированно оставаться в клетках навсегда. Так поступают, к примеру, ретровирусы, самый известный представитель которых — вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Еще вариант — спрятаться в клетке до момента, когда размножение окажется максимально эффективным, скажем если организм носителя ослабнет и его иммунная система будет не в состоянии быстро подавить распространение вторженца. Этот трюк проделывает вирус герпеса. Но наш корона-вирус — его официально называют SARS-CoV-2 — на такое, к счастью, не способен. Его геном не кодирует ферменты, которые могли бы встроить вирусный генетический материал в ДНК клетки-хозяина или маскировать длительное присутствие вируса. Тем более таких ферментов нет в геноме самой клетки. Так что опасения, что SARS-CoV-2 пропишется в ДНК переболевших навсегда, беспочвенны.

Хотя некоторые вирусы могут довольно долго оставаться инфекционными вне клетки-хозяина, размножаться они могут только внутри нее. Для того чтобы воспроизводиться с максимальной скоростью, вирусы оставили в своем геноме лишь самые необходимые гены — маленький геном быстрее копировать. Недостающую генетическую информацию и всю машинерию, которая требуется, чтобы получить

необходимую для воспроизводства энергию, они воруют у клетки. Можно сказать, что вирусы взламывают ее геном, заставляя работать на себя. Точно так же поступают компьютерные вирусы, отсюда и их название.

Таким образом, клетка становится не только жертвой вируса, но и его главным убежищем. И для того, чтобы избавиться от вируса, организму приходится убивать собственные клетки. Не в последнюю очередь именно с этим связаны многие тяжелые последствия вирусных инфекций.

НЕГОВОРЯЩИЕ ИМЕНА

ВОЗ дала новой коронавирусной инфекции официальное название 11 февраля 2020 года. Если до этого момента ее называли 2019-nCov (от *novel coronavirus*, *новый коронавирус*), то теперь болезнь именуется COVID-19 (от *coronavirus disease*, *коронавирусное заболевание*). Если вам кажется, что ВОЗ как будто специально выбирает максимально блеклые и незапоминающиеся названия, то вам не кажется. Это делается умышленно — руководства Всемирной организации здравоохранения предписывают не упоминать в названии конкретные регионы, виды деятельности, животных, а также группы людей или отдельных лиц. Все для того, чтобы не допустить дискриминации или негативного отношения.

Эта идея основывается на нескольких недавних кейсах. Например, во время вспышки свиного гриппа 2009–2010 годов власти Египта, стремясь обезопасить население, уничтожили в стране всех свиней. При этом свиньи не были источником заразы для людей — просто один из новообразованных вирусов H1N1 скооперировался с вирусом гриппа свиней (то есть

прихватил себе часть его генетического материала), стал особенно контагиозным и из-за этого убил довольно много народа. От распространения вируса такая мера не спасла, зато в Каире из-за нее случился мусорный кризис: в этом городе, скажем так, не очень хорошо обстоят дела с уборкой, и свиньи были ключевым звеном в переработке органических отходов. Ко всему прочему, истребление свиней ударило по живущим в Каире христианам, которые в основном и занимаются сортировкой и переработкой мусора. Без свиней они физически не могут справиться с горами объедков (если погуглить *cairo garbage*, результат вас впечатлит).

В 2012 году разразилась вспышка MERS — родственника нынешнего коронавируса. Первые случаи (и вообще значительная часть случаев) были зафиксированы в Саудовской Аравии, и потому сначала болезнь собирались назвать с привязкой к этой стране. Но власти Саудовской Аравии выступили категорически против, опасаясь, что ассоциация со смертельным вирусом скажется на доходах от туризма и в целом сократит число желающих взаимодействовать с государством и его гражданами. В итоге инфекцию назвали ближневосточным респираторным синдромом, что сегодня все равно рассматривается как ошибка, потому что Ближний Восток тоже регион.

Намучившись с этими историями (название MERS — *Middle East Respiratory Syndrome* — придумывали целых пять месяцев), а также под давлением нынешней страшно обидчивой на все общественности, ВОЗ приняла новые правила наименований инфекций. Они должны включать только описание симптомов

(например, «респираторный» или «дефицит»), указание затронутых групп (детский, мужской и т.д.), характера течения заболевания (острый, хронический), сезонности и тяжести. Еще можно пользоваться сквозной нумерацией (1, 2, 3, I, II, III, альфа, бета). Так что больше никаких «испанок», птичьих гриппов, лихорадок Эбола, Западного Нила и Крым-Конго или «уханьского коронавируса» (ну просится же, правда?). Только скучные шифры из букв и цифр. Зато исключительно нейтрально.

Второе важнейшее свойство вирусов, помимо сверхвысокой скорости размножения (ученые также говорят «репликации»), — повышенная склонность мутировать. Слово «мутация» сегодня окутано, так сказать, зловещим ореолом тайны, но на самом деле этим термином называют любое изменение в геноме вируса — и не только вируса, а, в принципе, любого обладателя генома. Мутации происходят по разным причинам: это может быть результат ошибки в работе фермента, копирующего генетическую информацию, или повреждения нуклеиновых кислот, например ультрафиолетом, рентгеном или особыми веществами-мутагенами. Наконец, мутации могут происходить сами по себе из-за естественного изменения нуклеотидов — «букв», из которых составлен геном.

Чаще всего мутации вредны, так как они изменяют, а то и вовсе делают нечитаемыми записанные в нуклеиновых кислотах «слова»-гены — вспомним заходеровских кита и кота. Но иногда мутации не меняют смысл генетического текста. Так происходит, если в результате замены буквы слово не меняет своего значения. Если перейти от текстовых метафор к реальной жизни, то появление нейтральных мутаций обусловлено двумя механизмами. Чтобы понять их,

необходимо вспомнить азы биологии. Основные молекулы, которые обеспечивают все функции живых систем (или частично живых, вроде вирусов), — это белки. Белки — длинные молекулы, составленные из 20 базовых единиц-аминокислот. Последовательности всех белков в зашифрованном виде записаны на молекулах ДНК и РНК — смотря из чего состоит геном конкретного существа. Каждая аминокислота кодируется тремя нуклеотидами — единицами нуклеиновых кислот.

При этом генетический шифр, он же код, избыточен: одну и ту же аминокислоту могут кодировать разные тройки нуклеотидов. И это первая причина, по которой мутации зачастую никак не влияют на работу живых систем, если тройка, получившаяся после изменения, соответствует той же аминокислоте, что исходные три кодирующих нуклеотида. Другой способ получить нейтральную мутацию — изменить аминокислоту так, чтобы новообразованный белок сохранил свои функции. Так происходит, например, если мутация меняет аминокислоту где-нибудь на периферии белка и его работоспособность остается такой же или почти такой же. Если сравнить белок с автомобилем, то такая нейтральная мутация меняет, скажем, цвет кузова или форму фар.

Иногда свойства белка меняются так, что его новые функции приносят живому существу или вирусу ощутимую выгоду. Например, если вирусу для проникновения в клетку необходимо ухватиться за какой-нибудь вырост на ее поверхности, полезной окажется мутация, которая повышает его «липучесть», например за счет того, что «хватающий» вирусный белок прочнее цепляется за торчащий белок клетки.

Способствовать появлению исключительно полезных мутаций вирусы — как и любые другие существа — не могут. Мутация — всегда случайность, так что она может оказаться

как выгодной, так и вредной или нейтральной. Но если в некоем организме мутации происходят очень часто, вероятность появления «правильных» мутаций за тот же отрезок времени возрастает (правда, не для этого конкретного организма, а для вида в целом). Для мутирующего частота появлений полезных, вредных и нейтральных мутаций остается неизменной, но так как в целом изменений оказывается намного больше, увеличиваются и шансы возникновения «правильных» мутаций. Вирусы могут увеличивать свою мутагенность² разными способами — например, фермент РНК- или ДНК-полимераза, который копирует их геномы, часто работает халтурно, допуская намного больше ошибок, чем, скажем, ферменты человека или лошади. Кроме того, геном многих вирусов не обязательно записан в стабильной двуцепочечной молекуле ДНК, как у всех остальных живых организмов. Вирусы могут хранить свою наследственную информацию в одноцепочечной ДНК или даже в РНК. Эти молекулы куда менее стабильны, и изменения в них происходят гораздо чаще, чем в ДНК. Особенно склонна к переменам РНК: некоторые РНК-содержащие вирусы мутируют в миллион(!) раз быстрее, чем их хозяева [1]. Такие рекордсмены по мутациям балансируют на грани допустимого: если еще немного увеличить скорость изменений, вирус погибнет, так как с огромной вероятностью за несколько циклов размножения мутации выведут из строя его ключевые ферменты. Мутационной дерзостью РНК-содержащих вирусов пользуются

² В книге я часто употребляю выражения вроде «вирусы увеличивают мутагенность» или «эволюция придумала хитрый ход». Но важно понимать: ни у вирусов, ни у эволюции, ни у природы нет сознательной воли развиваться в том или ином направлении. Просто некоторые случайно возникшие изменения закрепляются, так как способствуют лучшему выживанию и/или размножению. Череда таких циклов изменений и отбора под давлением среды и создает впечатление направленного процесса.

ученые, разрабатывающие средства борьбы с ними (мы подробнее поговорим об этом в разделе, посвященном лекарствам против коронавируса). Как вы уже догадались, его геном записан именно в молекуле РНК.

Счастливики, которым достались полезные мутации, имеют больше шансов заразить новых хозяев и размножиться. Этот процесс — преимущественное выживание организмов, которые оказались более приспособленными к текущим условиям, — лежит в основе эволюции. И благодаря тому, что вирусы мутируют очень быстро — на порядки быстрее других организмов, — их эволюция также происходит стремительно. Скажем, еще вчера вирус умел размножаться только в летучих мышах, а уже сегодня хоп! — и научился проникать в клетки человека и реплицироваться в них (в реальности речь идет о более долгих сроках, но общий смысл таков).

Сочетание двух этих качеств — стремительного размножения и столь же стремительного мутирования — обеспечивает вирусам эволюционное процветание и звание лучших паразитов всех времен и народов. Благодаря первому инфекция развивается очень быстро, второе позволяет уходить от иммунного ответа и завоевывать новых хозяев. Да, бактерии тоже умеют быстро делиться и меняться, но от вирусов они отстают, условно говоря, на целую голову (если бы у кого-нибудь из них была голова). Ко всему прочему, до бактерий проще добраться, так как они не сидят внутри клеток.

Доказательство фантастической успешности вирусов — их зашкаливающее количество. И хотя точно подсчитать, сколько именно вирусов на планете, невозможно, согласно некоторым прикидочным оценкам [2], только в океане примерно четыре нониллиона вирусов. Нониллион — это единица с 30 нулями. Представить настолько гигантское число



Рис. 1. Множество вирусов есть у всех групп живых существ на планете — и даже у самих вирусов

очень трудно, но, например, наше Солнце весит два нониллиона килограммов. Обитают вирусы, разумеется, не сами по себе, а внутри живых организмов: на планете нет существ, которые не были бы освоены вирусами. Звери, птицы, растения, грибы, бактерии — и даже сами вирусы: у всех них есть множество собственных вирусов, вызывающих всевозможные патологии. Некоторые вирусы строго специфичны и поражают только один вид, другие не столь разборчивы и могут перескакивать с хозяина на хозяина, приводя к появлению новых болезней. Именно так произошло с SARS-CoV-2.

- [1] S. Duffy, "Why are RNA virus mutation rates so damn high?," *PloS Biol.*, vol. 16, no. 8, p. e3000003, Aug. 2018.
- [2] C. A. Suttle, "Viruses in the sea," *Nature*, vol. 437, no. 7057, pp. 356–361, Sep. 2005.

Глава 2. Как устроен коронавирус

Строение

Как мы выяснили в предыдущей главе, вирусы завоевали мир благодаря высокой скорости размножения и повышенной мутагенности. При этом, если главные конкуренты вирусов за планетарное господство — люди — осваивают новые территории при помощи разнообразных сложных технологических устройств, вирусы, наоборот, достигают своей цели за счет предельного упрощения, правда очень затейливого. Все до единого вирусные гены работают только на одну задачу — заселить как можно больше клеток и синтезировать максимально возможное количество вирусных частиц, которые, в свою очередь, будут инфицировать всё новые и новые клетки. Самые маленькие геномы у РНК-содержащих вирусов: рекордсмены минимизации вроде вируса гепатита D обходятся всего 1700 нуклеотидами (генетическими буквами). Для сравнения: в геноме человека больше 3 млрд пар нуклеотидов.

Геном коронавирусов тоже записан в молекуле РНК, однако они самые крупные представители этой группы: в среднем у них около 29 000 нуклеотидов. В геномной РНК SARS-CoV-2 29 900 нуклеотидов, и они кодируют 16 генов.

Часть из них — гены, обеспечивающие синтез собственных белков вируса, остальные нужны для того, чтобы хакнуть геном клетки, заставив ее работать в режиме вирусной фабрики, а также для обмана клеточных защитных систем. Все эти «хитрые» гены и белки возникли в результате

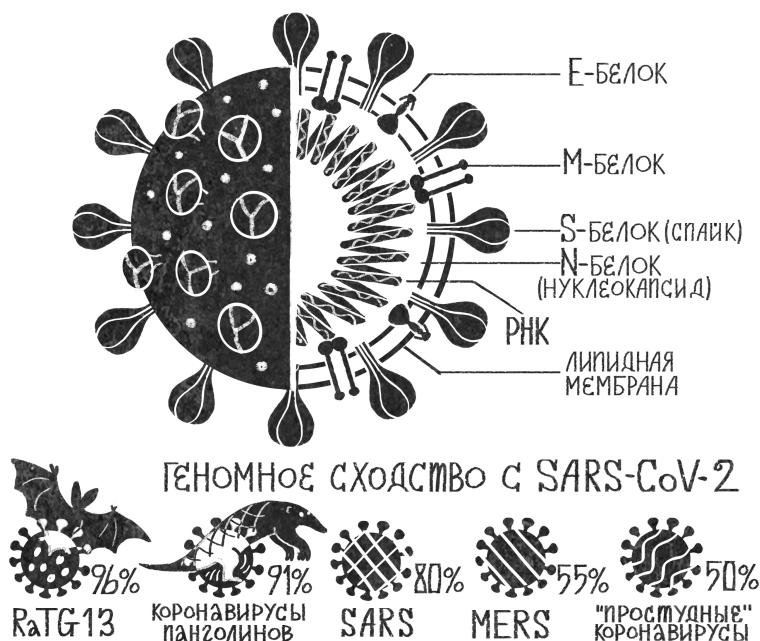


Рис. 2. Частица SARS-CoV-2 — ограниченная липидной мембраной сфера размером около 95 нм без учета торчащих наружу тримеров спайк-белка и 120–130 нм с ними. Внутри компактно упакована геномная РНК, намотанная на каркас из N-белка — в реальной вирусной частице она занимает внутреннее пространство почти целиком. SARS-CoV-2 не слишком похож на другие человеческие коронавирусы — геном ближайшего родственника SARS отличается на целых 20%. Зато с одним из коронавирусов летучих мышей RaTG13 он схож на 96%. Не исключено, что ученым удастся найти в рукокрылых еще более близкие вирусы, от которых мог произойти SARS-CoV-2

длительного сосуществования коронавирусов и их хозяев: каждая новая придумка паразита, облегчающая его проникновение в клетку или размножение, повышала шансы именно этой вирусной разновидности остаться в ходе эволюции. В результате такой позиционной войны виновник нынешней пандемии получился весьма хитроумным и коварным.

Хотя на первый взгляд так не скажешь. С виду SARS-CoV-2 устроен точно так же, как и множество других вирусов. Это сферическая частица со средним диаметром около 120 нанометров, покрытая многочисленными выростами. Утверждается, что благодаря им коронавирусы выглядят как маленькие короны (отсюда и название), но вообще-то куда больше они напоминают морскую мину — да и по смыслу морская мина ближе¹. Крупные выросты образованы так называемым шиповидным белком, он же спайк-белок, или S-белок (от английского *spike* — шип). С его помощью коронавирус цепляется за клеточные белки-рецепторы, которые выступают далеко за поверхность клетки. Выросты поменьше — это структурный М-белок (от английского *membrane protein*, мембранный белок). Есть еще Е-белок (от английского *envelope protein*, белок оболочки), который почти совсем не выдается за пределы сферы. М-, S- и Е-белки погружены в липидную (жировую) мембрану, которая отделяет внутренность вирусной частицы от окружающей среды. То есть фактически вирус — это пузырек, стенка которого образована липидными молекулами с вкраплениями белков. Причем мембрана у вируса не своя, а позаимствованная у предыдущего хозяина: синтез липидов — сложный многостадийный

¹ На самом деле, сравнивая SARS-CoV-2 с короной, авторы названия, скорее всего, имели в виду солнечную корону. Но вариант с морской миной по-прежнему представляется более удачным.

процесс, требующий множества ферментов, генов которых у паразита нет. Внутри пузырька находится вирусная РНК, намотанная на каркас из N-белка (от английского *nucleocapsid protein*, белок нуклеокапсида). И это всё.

Проникновение

Несмотря на такую аскетичность, вирусная частица SARS-CoV-2 имеет все необходимое, чтобы весьма эффективно проникать в клетки организма-хозяина. Главными воротами, через которые вирус попадает внутрь, являются рецепторы ACE2, или, по-русски, АПФ2, что расшифровывается как ангиотензин-превращающий фермент 2. Вместе с ангиотензин-превращающим ферментом 1 (АПФ1, или ACE) ACE2 входит в так называемую ренин-ангиотензиновую систему, которая регулирует кровяное давление. Никакого глобального смысла в том, что вирус цепляется именно за ферменты системы, ответственной за давление, нет: скорее всего, ACE2 стал мишенью вируса случайно в ходе многочисленных циклов адаптации паразита к клеткам хозяина.

Рецепторы ACE2 — трансмембранные белки², то есть они погружены в наружную клеточную мембрану, которая ограничивает клетки животных от окружающей среды. Они есть на клетках дыхательных путей, тонкого кишечника, стенок сосудов (эндотелия), яичек и некоторых других³. Это теоре-

² Хотя существует и форма, которая не закреплена в мембране.

³ В этом месте вдумчивый читатель может спросить: если ACE2 входит в систему, отвечающую за давление, что он делает во всех этих органах? Правильный ответ на это: мы точно не знаем. Биологические системы очень сложны, и нередко один и тот же игрок задействован в самых разных процессах, а сами эти процессы сложно влияют друг на друга. После

тически означает, что SARS-CoV-2 может проникать во все эти органы, и действительно, было установлено, что вирус умеет внедряться, например, в клетки кишечника и яичек. Но эти локации вирусу по каким-то причинам не нравятся: если он и размножается там, то не слишком активно, не вызывая развития серьезных патологических процессов. А вот в клетках дыхательных путей, и особенно в клетках легких, SARS-CoV-2 разворачивает бурную деятельность.

Коронавирус цепляется за выступающий над поверхностью клеток ACE2 при помощи своего S-белка. В связывании участвует не весь белок, а его наружная расширенная часть — ее называют S1-фрагментом. Непосредственно с рецептором взаимодействует RBD-участок (*receptor binding domain* — домен, ответственный за связывание с рецептором), который очень точно прилегает к ACE2, повторяя все его выемки и впадины. Ученые любят называть такое точное присоединение взаимодействием типа ключ–замок.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ

ACE2 — не единственный рецептор, прилипнув к которому SARS-CoV-2 может проникнуть в клетки. В марте 2020 года ученые обнаружили [1], что этот коронавирус умеет цепляться за рецепторы CD147. Но вот загвоздка: CD147 почти не встречаются на поверхности клеток дыхательных путей. Зато этих рецепторов много на иммунных клетках, в некоторые из которых, как было показано группой исследователей из Китая и США [2], вирус может проникать. Пока до конца не ясно, использует ли

эпидемии SARS предпринимались слабые попытки разобраться, какие еще функции выполняет в организме ACE2 [6], однако особого развития подобные работы не получили и ограничиваются в основном животными моделями.

он при этом CD147 или, может быть, какой-то третий тип рецепторов. Но сама возможность вторжения коронавируса в иммунные клетки вызывает настороженность, потому что именно разбаланс иммунного ответа является основной причиной смерти от SARS-CoV-2. Впрочем, похоже, что проникновение в иммунные клетки — необязательный и уж точно не основной механизм патогенеза вируса. О том, как именно SARS-CoV-2 влияет на иммунитет, мы подробнее поговорим в главе «Что коронавирус делает с нами».

Самого по себе связывания с ACE2 уже достаточно для проникновения. Разумеется, не каждая вирусная частица, зацепившаяся за рецептор, сумеет попасть внутрь клетки, однако при существенном количестве вируса довольно у многих это получится. Но коварные вирусы придумали⁴ дополнительный механизм, радикально увеличивающий шансы на проникновение: они используют сидящие в мембране протеазы⁵ — ферменты, расщепляющие белки. Такие протеазы

⁴ Повторюсь: вирусы не обладают разумом и не сидят ночами, планируя, как бы поработить еще больше жертв. Этот механизм они получили в ходе случайных мутаций или рекомбинации (обмена кусками генетического материала) с другими вирусами. Просто так удобнее описывать происходящее.

⁵ По названию белка можно узнать, что он делает. Окончание -аза указывает на то, что белок обладает ферментативной активностью, то есть может катализировать какую-нибудь химическую реакцию. Первая часть названия отражает субстрат, реакцию с которым катализирует фермент, — в данном случае это протеины, то есть белки. По тому же принципу фермент, липаза катализирует расщепление жиров, а рибонуклеаза, или РНКаза, отвечает за расщепление рибонуклеиновых кислот. На самом деле это только одна из классификаций (есть еще, например, классификация по типу катализируемой реакции), но знать именно ее полезно, так как она позволяет, не залезая в «Википедию» или учебник биохимии, сразу понять, какую функцию выполняет тот или иной белок.

чрезвычайно важны для клетки, так как очень многие белки изначально синтезируются в виде полуфабрикатов — длинных аминокислотных цепей. Для того чтобы перевести такие заготовки в рабочую форму, их нужно разрезать в одном или нескольких местах — иногда чтобы откусить лишний хвостик, иногда потому, что свернуться в молекулы правильной формы могут только короткие цепочки. Множество таких протеаз находится в мембране большой внутриклеточной фабрики всевозможных полезных веществ под названием аппарат Гольджи. Но некоторые выносятся на внешнюю мембрану, вероятно для того, чтобы завершить процесс производства белков, которые активны на поверхности клетки или выделяются вовне, например, разнообразных сигнальных молекул. Еще часть протеаз оказывается на внешней мембране как побочный продукт внутриклеточной логистики — ферменты попадают туда в пузырьках с разными экспортными белками, регулярно поставляемыми из аппарата Гольджи.

Протеазе все равно что расщеплять, лишь бы у белка была определенная последовательность, которую она узнаёт и режет. Хитрый коронавирус обзавелся сразу несколькими такими последовательностями в своем спайк-белке. После того как SARS-CoV-2 связывается с клеточным рецептором, он «подставляет» эти последовательности протеазам — и те простодушно расщепляют S-белок в нужных местах. Как предполагается, после этого конформация (форма) образовавшихся кусочков изменяется таким образом, что вся вирусная частица подтаскивается максимально близко к поверхности клетки и коронавирусу остается только слить свою мембрану с клеточной — точно так же, как сливаются вместе две капли масла, плавающие на воде. По другой гипотезе, вирус попадает внутрь клетки путем эндоцитоза, то есть как бы

проваливается в выпячивающийся внутрь клетки мембранный пузырек [3]. Но как бы то ни было, содержимое вирусной частицы оказывается внутри клетки.

Использовать клеточные протеазы для проникновения внутрь умеют многие вирусы: например, злобный родственник нынешнего коронавируса SARS (вирус, вызвавший вспышку атипичной пневмонии в 2002–2004 годах) эксплуатировал протеазу под названием TMPRSS2. Но SARS-CoV-2 не ограничился одной протеазой. В его спайк-белке вдобавок к последовательности, узнаваемой TMPRSS2, есть фрагмент, который расщепляет клеточная протеаза фурин. Предполагается, что готовность «работать» сразу с двумя протеазами делает нынешний коронавирус намного более заразным, чем его предшественник: если почему-либо TMPRSS2 окажется недоступна, он всегда сможет воспользоваться альтернативной протеазой [4]. Более того, благодаря использованию протеаз SARS-CoV-2 скрывается от иммунной системы. Важнейшая часть вирусной оболочки, на которую реагируют различные иммунные компоненты, в том числе антитела, — RBD-фрагмент. До того как какая-нибудь из протеаз расщепит спайк-белок, этот кусочек находится в «лежачей» конформации и практически не выдается наружу. После взаимодействия с протеазой RBD-фрагмент поднимается над поверхностью и его можно легко обнаружить, но в этот момент вирус уже сливается с клеточной мембраной, и, для того чтобы его обезвредить, необходимо привлекать другие рода иммунных войск [5].

НЕВОЛЬНЫЙ ПОМОЩНИК

Различные протеазы используют в своих целях многие вирусы. Фурин печально знаменит тем, что сотрудничает с особо неприятными из них. Сайт (специфический участок) для расщепления фурином есть,

например, у высокопатогенных штаммов птичьего гриппа. Его несет находящийся на поверхности вирусной частицы белок гемагглютинин. После того как сидящий на внешней мембране клетки фурин разрежет гемагглютинин на две субъединицы, на одной из них формируется участок, облегчающий слипание вирусной и клеточной мембран. Еще раз вирус птичьего гриппа использует фурин для того, чтобы более эффективно выпускать наружу новосинтезированные вирусные частицы — в этом случае работа пептидазы облегчает слияние вирусной и клеточной мембран изнутри клетки. Помогает фурин и вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ): один из белков его оболочки синтезируется в виде полуфабриката и нуждается в разрезании фурином. Белки флавивирусов, к которым относятся возбудители таких опасных болезней, как энцефалит, желтая лихорадка или лихорадка денге, также расщепляются фурином в процессе сборки вирусных частиц.

Удобную протеазу научились использовать не только вирусы: многие бактерии с ее помощью активируют свои токсины. Фурин расщепляет на две субъединицы А и В токсин дифтерийной палочки, после чего субъединица А отправляется в ядро и тормозит процессы, необходимые для синтеза клеточных белков (сам синтез белков идет в цитоплазме, но для его регуляции необходима работа определенных ядерных генов). После того как фурин разрежет на три части токсин сибирской язвы, структурная часть получившихся кусочков формирует канал, через который ядовитые фрагменты проникают в цитоплазму [6].

Казалось бы, такой вредный для клетки белок должен исчезнуть под давлением отбора, но увы, фузин и другие протеазы играют важнейшую роль в работе клеток и развитии эмбрионов, поэтому животным приходится носить в себе такую мину. По этой же причине — из-за участия фурина во множестве физиологических процессов — его вряд ли получится использовать как мишень для потенциального лекарства от COVID-19, хотя в экспериментах на культурах клеток и показано, что его блокировка уменьшает инфекционность SARS-CoV-2. Предыдущие попытки применить ингибиторы фурина (вещества, которые «выключают» его) для лечения других заболеваний показали, что такой подход дает множество побочных эффектов [7], [8].

Размножение

Попасть внутрь клетки — половина дела. Цель вируса — создать как можно больше собственных копий, которые смогут распространиться и заразить другие клетки. Для этого необходимо синтезировать тысячи новых молекул РНК [9] для загрузки в вирусные частицы, а также все необходимые белки. Своих ресурсов для этого у коронавируса нет, зато есть инструменты, при помощи которых он может заставить клетку выполнить требуемые задачи. Эти инструменты — особые белки, которые переключают клетку из нормального режима работы в режим пособничества вирусу. Информация об аминокислотной последовательности таких хакерских белков закодирована в вирусной геномной молекуле РНК, причем это сделано крайне изобретательно. Чтобы впихнуть все необходимые данные в относительно небольшой геном, коронавирус (и не он один) использует хитрую комбинаторику.