

## MINIREVIEW

### Virology in the 21st Century

L. W. Enquist\* for the Editors of the *Journal of Virology*†  
*Department of Molecular Biology, Princeton University, Princeton, New Jersey 08544*

Redaktorzy *Journal of Virology* mają uprzywilejowaną pozycję do obserwowania wzrostu i rozwoju naszej dziedziny. Podczas gdy racjonalne przewidywanie przyszłych wydarzeń opiera się na ekstrapolacji tego, co wiemy teraz, nie możemy przewidzieć niespodzianek wynikających z nieoczekiwanych wyników badań. Odkrycia związane z wirusologią w ciągu ostatnich 50 lat były po prostu zdumiewające i niewiele z nich można było przewidzieć lub nawet wyobrazić na podstawie wcześniejszej wiedzy. To nie przypadek, że wirusolodzy odegrali ważną rolę w rewolucjach biologicznych ubiegłego wieku. Wirusowe produkty genowe angażują wszystkie kluczowe węzły biologii, od atomowej do organizmowej, a zatem służą jako idealne narzędzia do analizy najbardziej skomplikowanych procesów życiowych. Naszą radością i wyzwaniem jest identyfikacja i zrozumienie tych węzłów biologicznych oraz ekstrapolacja z tych informacji, w jaki sposób wirusy replikują się, rozprzestrzeniają, a czasem powodują choroby. Możemy z całą pewnością powiedzieć, że wirusologia w XXI wieku będzie nadal dobrze prosperować. Omawiamy kilka ogólnych sił napędzających przyszłość naszej dyscypliny: rozwój technologii, zdrowie publiczne, przetwarzanie informacji i, oczywiście, osobista ciekawość. Być może, co ważniejsze, aby zapewnić maksymalny zwrot naukowy, musimy nadal dawać szansę wyobraźni i przypadkowości.

#### PERSPEKTYWA HISTORYCZNA

Wirusy i choroby wirusowe były w centrach nauki, rolnictwo i medycyna od tysiącleci, a niektóre z naszych największych wyzwań i triumfów dotyczyły wirusologii. Ospa jest najlepszym przykładem: największy zabójca ludzkości, który dosłownie zmienił bieg historii podczas europejskiego podboju Nowego Świata, jest także jedyną chorobą, która została kiedykolwiek wyeliminowana na całym świecie. To niezwykle osiągnięcie zaczęło się od naukowej demonstracji Edwarda Jennera w 1796 r., że zaszczepienie zmianami ospy krowiej zapewnia ochronę przed znacznie bardziej zjadliwym głównym wirusem variola. Wspólne ogólnoswiatowe wysiłki w zakresie szczepień przeciwko ospie prowadzone przez Światową Organizację Zdrowia doprowadziły do wyeliminowania choroby do 1979 r. Przełom w dziedzinie szczepień przeciwko ospie był tylko pierwszym z serii ważnych badań i odkryć zainspirowanych badaniem wirusów. W tabelach 1 i 2 wymieniono wiele z tych osiągnięć i podkreślono wkład wirusologii i wirusologów w nasze zrozumienie podstawowych funkcji komórkowych i mechanizmów chorobowych.

TABLE 1. Eras in virology

Era	Years	Description <sup>a</sup>
Protovirology	1796–1885	Before viruses were recognized
Auroravirology (named for the Roman goddess of dawn)	1892–1933	Dawn of virology
Meridiovirology (from Latin for midday, sequel to dawn)	1934–1955	From the demonstration that bacteriophages are composed of protein and nucleic acid and the crystallization of TMV to the in vitro assembly of infectious TMV from purified RNA and protein
Janovirology (named for the Roman god of endings and beginnings)	1956–1975	Spans the interval between classic virology and the beginning of the era dominated by viral sequence information; encompasses the elucidation of essential features of gene structure, expression, and regulation and the development of essential techniques, including cloning and restriction sequence mapping
Neovirology	1976–present	Begins with the first complete sequencing of viral genomes and atomic resolution structures of intact viruses

<sup>a</sup> TMV, tobacco mosaic virus.

TABLE 2. Landmarks in the study of viruses\*

Era and year	Landmark (virus or scientist)
<b>Protovirology</b>	
1798	Cowpox lesions used to vaccinate against smallpox (Jenner)
1882	Transmission of tobacco mosaic disease with cell-free extracts (Mayer)
1885	Development of rabies vaccine (Pasteur, Roux)
<b>Auroravirology</b>	
1892	Description of filterable infectious agent (TMV) (Ivanovsky)
1898	Development of concept of virus as contagious element (TMV) (Beijerinck)
	Discovery of first animal virus (FMDV) (Loeffler, Frosch)
1901	Discovery of first human virus (yellow fever virus) (Reed)
1903	Discovery of rabies virus (Remlinger, Raffai-Bay)
1908	Discovery of first leukemia-causing virus (Ellerman, Bang)
1909	Discovery of poliovirus (Landsteiner, Popper)
1911	Discovery of first solid tumor virus (RSV) (Rous)
	Discovery of measles virus (Goldberger, Anderson)
1913	Virus cultivation in tissue culture (VV) (Steinhardt, Lambert)
1915	Discovery of bacterial viruses (bacteriophages) (Twort, d'Hérelle)
1917	Development of the plaque assay and discovery of the particulate nature of viruses (bacteriophage) (d'Hérelle)
1931	Propagation of virus in embryonated chicken eggs (Woodruff, Goodpasture)
1932	Discovery of first mammalian tumor virus (MMTV) (Little, Bitner)
1933	Discovery of human influenza virus (Smith)
	Discovery of rabbit papillomavirus (Shope)
	First description of viral mutants (TMV) (Jensen)
<b>Meridiovirology</b>	
1934	Discovery that bacteriophages are composed of protein and nucleic acids (Schlesinger)
1935	Crystallization of TMV (Stanley)
1938	Development of yellow fever vaccine (Theiler)
	Use of electron microscopy for viruses (TMV) (von Borries, Ruska, Ruska)
1939	Description of one-step growth cycle (bacteriophage) (Ellis, Delbrück)
1941	Discovery of first virus-associated enzymes (influenza virus) (Hirst)
1943	Discovery of genetic origins of mutations (bacteriophage) (Luria, Delbrück)
1945	Development of influenza vaccine (Francis)
1946	Discovery of genetic recombination by bacteriophage (Delbrück)
	Replication of poliovirus in nonneuronal cell cultures (Enders, Weller, Robbins)
	Discovery of eclipse phase of virus infection (bacteriophage) (Doermann)
1951	Discovery of bacteriophage $\lambda$ (E. Lederberg)
	Discovery that lysogenic phages produce diphtheria toxin (Freeman)
1952	Plaque assay of animal virus (poliovirus) (Dulbecco)
	Discovery that viral genome is nucleic acid (Hershey, Chase)
	Transduction of genetic information by bacteriophage (Zinder, J. Lederberg)
1953	Discovery of host-controlled restriction and modification (Luria, Bertani, Weigle)
1954	Development of polio vaccines (Salk, Sabin)
1955	Culture of human cells (HeLa) (Gey)
	Optimization of cell growth medium (Eagle)
	Definition of a gene ( <i>cis-trans</i> test) (bacteriophage) (Benzer)
	In vitro assembly of infectious virus (TMV) (Fraenkel-Conrat, Williams)
<b>Janovirology</b>	
1956	Discovery of mRNA in bacteriophage infection (Volkin, Astrachan, Brenner, Jacob, Meselson)
	Discovery that virus particles are composed of identical subunits (Watson, Crick)
	Discovery that RNA can carry genetic information (TMV) (Schramm, Fraenkel-Conrat, Williams)
1957	Discovery of interferon (Isaacs, Lindemann)
	Discovery of respiratory syncytial virus (Chanock)
1958	Discovery of bacteriophage $\lambda$ regulation paradigm (Pardee, Jacob, Monod, Lwoff)
1960	Discovery of SV40 (Sweet and Hilleman)
	Demonstration of the triplet nature of the genetic code (bacteriophage) (Crick)
	Elucidation of nonsense codons (bacteriophage) (Campbell, Epstein, Bernstein)
1962	Studies of virus structure (Klug, Caspar)
1964	Demonstration of the colinearity of gene with polypeptide chain (bacteriophage) (Brenner)
	Discovery of first human tumor virus (EBV) (Epstein, Barr, Burkitt)
1965	Autocatalytic in vitro synthesis of bacteriophage DNA (Spiegelman)
1966	Experimental transmission of spongiform encephalopathy to primates (kuru) (Gajdusek, Gibbs, Hadlow)
1967	Discovery of hepatitis B virus (Blumberg)
	Isolation of bacteriophage $\lambda$ repressor (Ptashne)
	Discovery of viroids (Diener)
	Discovery of first virion-associated polymerase (VV) (McAuslan, Kates)
1970	Discovery of retroviral reverse transcriptase (Temin, Baltimore)

Continued on following page

Większość początkowej uwagi wirusologów koncentrowała się na wirusach jako czynnikach wywołujących choroby, a w tej dziedzinie poczyniono znaczne postępy. Wielu ostrym infekcjom wirusowym zapobiega się lub kontroluje w wielu częściach świata poprzez szczepienia i inne środki zdrowia publicznego. W rezultacie plagi wirusowe, takie jak odra, zapalenie polio, wścieklizna i żółta gorączka, są obecnie rzadkie w rozwiniętym świecie. Liczne skuteczne leki przeciwwirusowe są również szeroko stosowane. Teraz wiemy, że znaczna część światowego obciążenia rakiem jest spowodowana infekcjami wirusowymi, najczęściej wirusem zapalenia wątroby typu B i infekcjami wirusem brodawczaka ludzkiego, i obu można zapobiec poprzez szczepienia. Wszystkie te postępy wynikały z podstawowych badań replikacji wirusa, transmisji i patogenyzy. Pozostają jednak poważne wyzwania. Co pewien czas pojawiają się nowe wirusy, które powodują wielką tragedię osobistą i społeczną. AIDS, wywołane przez ludzki wirus niedoboru odporności typu 1 (HIV-1), pozostaje decydującą epidemią naszych czasów, której prawdziwych kosztów nie można obliczyć. Chociaż epidemia ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS) była krótka, wirusy dengi i Zachodniego Nilu nadal się tlą, a wirusy Chikungunya, wirus małej ospy, wirus Ebola i inne wirusy gorączki krwotocznej kucają w ciemności. Wirus ptasiej grypy H5N1 nadal sporadycznie infekuje ludzi w Azji Południowo-Wschodniej i gdzie indziej. Pojawienie się nowej pandemii grypy lub wirusowego ataku

bioterroryzmu może mieć katastrofalne konsekwencje dla zdrowia publicznego, handlu i dyskursu obywatelskiego.

Wirusy powodują również poważne choroby roślin i zwierząt gospodarskich. Epidemia pryszczycy w 2001 r. W Wielkiej Brytanii zdewastowała przemysł wołowy. Wirus ospy śliwowej, który zdziesiątkował pestkowe drzewa owocowe w Europie od wczesnych lat XX wieku, rozprzestrzenił się teraz w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Wirusy są zamieszane w chorobę, która niszczy nasze pszczoły miodne, zagrażając naturalnym cykлом zapylania, a tym samym znacznej części rolnictwa. Oprócz znaczenia medycznego i rolnego wirusy są świetnymi nauczycielami, a ich lekcje nie ograniczają się do chorób wirusowych. Replikacja wirusa jest ściśle zależna od struktury komórkowej, metabolizmu i mechanizmów biochemicznych. W rezultacie wirusowe produkty genów wchodzą w interakcje z kluczowymi węzłami regulacyjnymi, które kontrolują funkcje komórek, co ułatwia identyfikację i charakterystykę tych węzłów i kontrolowanych przez nie sieci. Rzeczywiście, lista ważnych odkryć odkrytych w badaniach replikacji i transformacji wirusów jest długa: istnienie mRNA i przetwarzania mRNA, w tym splicingu, nakładania i poliadenylacji; elementy kontroli transkrypcji i czynniki transkrypcyjne; mechanizmy wyciszania genów; onkogeny komórkowe i białka supresorowe nowotworów; oraz szlaki przekazywania sygnałów i kinazy tyrozynowe, żeby wymienić tylko kilka. Rewolucja w biologii strukturalnej, początkowo dziwaczna idea, że procesy życiowe można zrozumieć na poziomie chemicznym, a ostatecznie na poziomie atomowym, została poparta krystalizacją wirusa mozaiki tytoniowej przez Wendella Stanleya w latach 30. XX wieku. Ta linia badań dała obrazy w wysokiej rozdzielczości struktur białek wirusowych i samych cząstek wirusa, największych struktur biologicznych znanych na poziomie atomowym. Biologia molekularna wyłoniła się z badań wirusów bakteryjnych. Badania „niekonwencjonalnych wirusów” doprowadziły do odkrycia wiroidów i prionów oraz koncepcji chorób fałdowania białek.

Genomy wirusowe kodują produkty genów, które modulują obronę gospodarza, w tym odpowiedź immunologiczną, skomplikowany system, który ewoluował w dużej mierze, aby chronić nas przed atakującymi mikroorganizmami, takimi jak wirusy. Idealnie patogeny są usuwane przez obronę immunologiczną przy minimalnym uszkodzeniu gospodarza. Jednak w tym procesie same mechanizmy odpornościowe mogą również powodować uszkodzenia (immunopatologia). Rzeczywiście, wiele wirusowych chorób klinicznych ma charakter immunopatologiczny, jak pokazano w infekcjach od zwykłego przeziębienia do AIDS. Badania interakcji między wirusami i komórkami ujawniły wiele aspektów odporności, w tym wyjaśnienie funkcji antygeny zgodności tkankowej, wewnętrznych mechanizmów obrony komórki, takich jak apoptoza, interferony i interferencja RNA oraz wyrafinowane wirusowe środki zaradcze w celu uniknięcia odpowiedzi immunologicznej u gospodarza lub jego antagonizacji. W rzeczywistości dyscyplina ta została wymyślona przez niektórych jako „antyimmunologia”, aby podkreślić ścisły związek ewolucyjny między układem odpornościowym kręgowców a patogenami drobnoustrojowymi.

Wiele technologii zastosowanych do badania genów komórkowych zostało najpierw opracowanych i udoskonalonych przy użyciu mniejszych i łatwiejszych do manipulacji genomów wirusowych, w tym mapowania enzymów restrykcyjnych, klonowania molekularnego i sekwencjonowania genomu. Rzeczywiście, dziedzina inżynierii genetycznej i przemysł biotechnologiczny inkubowano w laboratoriach wirusologicznych. Wirusy i wirusowe produkty genowe stały się także cennymi narzędziami do badania wielu aspektów biologii i potencjalnie do leczenia chorób. Narzędzia te obejmują odwrotną transkryptazę do syntezy cDNA, wektory wirusowe do dostarczania genów i produkcji białka, technologię zwierząt transgenicznych, szczepienia i terapię onkolityczną, która próbuje wykorzystać zdolność niektórych wirusów do specyficznego infekowania i zabijania komórek rakowych. Trwają badania mające na celu ustalenie, czy to podejście jest skuteczne w leczeniu ludzkich nowotworów. Krytyczna wiedza może również pochodzić z nieoczekiwanych źródeł. Proste, wysoko wyrażone wirusy roślinne zostały opracowane w systemach modelowych do identyfikacji czynników gospodarza zaangażowanych w replikację, translację i inne procesy podstawowe dla

wszystkich wirusów. Wirusy roślin są również doskonałym narzędziem do biotechnologii i nanotechnologii. W tym drugim przypadku wiriony zapewniają naturalne komory reakcyjne do precyzyjnej syntezy nanocząstek, a także cyfrowe komponenty pamięci po kompleksowaniu z metalami.

Jak krótko nakreślono w tej sekcji, wirusologia odegrała ważną rolę w biologii XX wieku. Liczne nagrody Nobla przyznane wirusologom są jedną z miar wpływu wirusologii (Tabela 2). W tym eseju podkreślamy niektóre obszary, w których wirusologia będzie nadal podejmować poważne wyzwania i zapewniać nowe i ważne informacje.

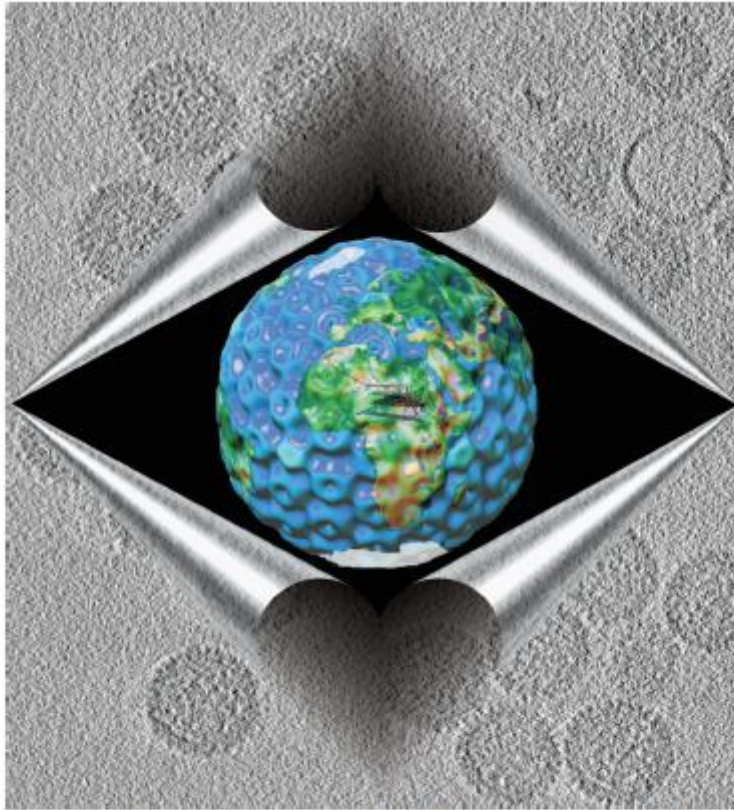
TABLE 2—Continued

Year and year	Landmark (virus or scientist)
1971	Discovery of RNA polyadenylation (Darnell, Edmonds)
1972	Development of first recombinant DNA molecules (phage $\lambda$ , SV40) (Berg) Proposal that reassortment of influenza virus segments is the origin of pandemic strains (Webster, Laver)
1973	Development of first restriction map (SV40) (Nathans) Discovery of major histocompatibility locus restriction of viral antigen recognition (Doherty, Zinkernagel)
1974	Discovery of human rotavirus (R. Bishop)
1975	Development of first transgenic mouse (SV40) (Mintz) Discovery of mRNA capping (Shatkin, Moss)
<b>Neovirology</b>	
1976	First RNA virus genome sequenced (bacteriophage MS2) (Fiers) <b>Demonstration that retroviral oncogenes are derived from cells</b> (J. M. Bishop, Varmus)
1977	First DNA virus genomes sequenced (4X174, SV40) (Sanger, Fiers, Weissman) <b>Discovery of RNA splicing (adenovirus)</b> (Roberts, Sharp) Discovery of tumor suppressor p53 (SV40) (Levine, Crawford) Description of first virus crystal structure (TBSV) (Harrison)
1978	Development of the first infectious molecular clone of an RNA virus (Qbeta, Weissmann)
1979	Declaration of smallpox eradication by World Health Organization First in vitro replication of eukaryotic viral DNA (adenovirus, SV40) (Kelly, Hurwitz, Stillman) Development of first in vitro mRNA transcription system (adenovirus) (Roeder) Discovery of first highly active, template-specific, RNA-dependent RNA polymerase from a eukaryotic source (BMV) (Hall) Discovery of tyrosine kinases (Hunter, Erikson, Eckhart)
1980	Discovery of first human retrovirus (HTLV-1) (Gallo)
1981	Development of first infectious molecular clones of an animal RNA virus (poliovirus) (Baltimore) Discovery of transcriptional enhancers (Chambon, Khoury, Schaffner) Development of hepatitis B virus vaccine Identification of mammalian transcription factors (MMTV, SV40) (Yamamoto, Tjian) Discovery of insertional activation of cellular oncogenes by retroviruses (Hayward, Astrin) Identification of polyadenylation signal (Shenk) Discovery of the Cre/lox recombination system in phage P1 (Sternberg)
1982	Development of antiviral and other drugs (Ellon, Hlichings) Definition of prions (Prusiner)
1983	<b>High-risk human papillomaviruses identified and linked to cervical cancer (zur Hausen)</b> Discovery of AIDS virus (HIV) (Montagnier, Barre-Sinoussi, Gallo)
1984	Discovery of nuclear localization signals (Smith, Butel) Production of first infectious, multicomponent virus from cloned DNA (BMV) (Ahlfquist)
1986	Development of first recombinant viral vaccine (hepatitis B virus) Generation of transgenic virus-resistant plants (TMV) (Beachy) Discovery of hammerhead ribozymes (TRSV, ASV) (Bruening, Symons)
1988	Discovery that DNA virus oncogene products bind cellular tumor suppressor proteins (adenovirus, SV40, HPV) (Harlow, Weinberg, Livingston, Howley) Development of first ribozyme with engineered specificity (Haseloff) Discovery of internal ribosome entry sites (poliovirus) (Wimmer, Sonenberg)
1989	Discovery of hepatitis C virus (Houghton)
1990	Development of first human gene therapy with a retrovirus vector (Anderson, Blaese)
1991	Discovery of viral antiapoptotic proteins (baculovirus) (Miller)
1995	Development of HAART treatment for AIDS
1998	<b>Discovery of gene silencing by double-stranded RNA, an antiviral response (Fire, Mello)</b> Use of plant virion for synthesis of nanoparticles (Young) Discovery that plant viruses encode suppressors of RNAi (Vance, Baulcombe)
2001	Discovery of the caveosome (SV40) (Helenius)
2002	Worldwide outbreak and containment of SARS
2005	Reconstruction and sequencing of the 1918 influenza virus genome (Palese, Garcia-Sastre, Tumpey, Taubenberger)
2006	Development of vaccine against human papillomavirus, the first vaccine designed to prevent human cancer

\* Discoveries recognized by a Nobel prize are highlighted in bold. This list of landmarks in virology is not comprehensive. We apologize to the many colleagues whose important contributions could not be included because of space and time constraints. Abbreviations: ASV, avian sarcoma virus; BMV, brome mosaic virus; EBV, Epstein-Barr virus; HAART, highly active antiretroviral therapy; HPV, human papillomavirus; HTLV, human T-cell leukemia virus; MMTV, mouse mammary tumor virus; RNAi, RNA interference; HSV, Herpes simplex virus; TBSV, tomato bushy stunt virus; TMV, tobacco mosaic virus; TRSV, tobacco ringpot virus; VV, vaccinia virus.

## ROZWÓJ TECHNOLOGII

Do niedawna jedyną mikrobiomą, którą mogliśmy zidentyfikować w złożonej społeczności (np. Flora jelitowa lub woda morska) były te, które moglibyśmy uprawiać. Badania w XXI wieku umożliwią identyfikację nowych rodzin organizmów (w tym wirusów) poprzez szybkie sekwencjonowanie RNA i DNA. Na przykład technologia „głębokiego sekwencjonowania” mieszanych populacji występujących w wydzielinach oddechowych i treści żołądkowo-jelitowej ujawnia nowe rodziny wirusów, zarówno patogenne, jak i niepatogenne. Rzeczywiście, nowe poliomawirusy, wirusy morskie i bakteriofagi zostały zidentyfikowane za pomocą technik opartych na sekwencji połączonych z analizami genomowymi i metagenomicznymi. Uderzające jest to, że niektóre białka wirusowe ujawnione w tych badaniach wykazują niewielkie podobieństwo genetyczne do znanych wirusów, co sugeruje istnienie wszechświata nowych wirusów oczekujących na badania.



Viruses pose important global public health challenges. Concern is heightened by population growth and environmental changes, which might facilitate the transmission of animal viruses into humans. This trend may be accelerated by global warming. This figure shows the three-dimensional organization of Rift Valley fever virus (RVFV) revealed by cryoelectron tomography. RVFV (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*) is an emerging human and veterinary pathogen responsible for recurring epidemics throughout Africa and the Arabian Peninsula. RVFV has the potential to cause hemorrhagic fever in humans. Tomographic reconstruction of RVFV vaccine strain MP-12 revealed a capsid containing 122 capsomeres arranged in an icosahedral lattice with T=12 quasiasymmetry. The virus particle is overlapped with a map of the earth looking down at the African continent, and the mosquito represents the vector for RVFV. Frozen-hydrated RVFV MP-12 particles are shown in the foreground. (This figure first appeared on the cover of the *Journal of Virology*, November 2008, vol. 82, no. 21. [See related article on p. 10341.])

W miarę postępu technicznego odkrycia patogenów wirusowych uzyskamy lepsze zrozumienie patogenezы „chorób sierocych”, szersze uznanie cykli zoonotycznych oraz lepsze zrozumienie, w jaki sposób infekcje wirusowe bezpośrednio lub pośrednio powodują lub modulują choroby przewlekłe (np. zespoły autoimmunologiczne, nowotwory, choroby sercowo-naczyniowe i choroby neurologiczne). Te nowe informacje podkreślą rolę wirusów w pojawiających się chorobach zakaźnych, interfejs między genami wirusowymi a mechanizmami obronnymi gospodarza (autonomiczna obrona komórkowa, a także odporność wrodzona i nabyta) oraz siły, które napędzają wzorce ostrych i uporczywych infekcji u roślin i zwierzęta. Możemy znaleźć wirusy, które zajmują nisze równoważne bakteriom komensalnym. Podejścia genomowe kierują obecnie tymi nowymi odkryciami. Kiedy głębokie sekwencjonowanie kwasów nukleinowych w złożonej próbce łączy się z innymi potężnymi technologiami, takimi jak spektrometria masowa, proteomika, obrazowanie optyczne i wysokowydajne badania przesiewowe przy użyciu małych cząsteczek i krótkich RNA o strukturze spinki do włosów (shRNA), możemy być pewni, że nowy sposób odkrywania nowych wirusów i ich antagoniści rzeczywiście będą pełne. W podobny sposób, wysokowydajne techniki sekwencjonowania i mapowania genów, dostępność sekwencji genomu ludzi i innych organizmów oraz proteomika i metabolomika zapewnią nam zdolność do badania determinant wirulencji gospodarza na sposoby wcześniej niewyobrażalne. Pełne sekwencjonowanie genomów ssaków i rozwój technologii interferencji RNA sprawiają, że praktyczne jest systematyczne testowanie roli każdego genu komórkowego w infekcji wirusowej. Zastosowanie takich badań przesiewowych w badaniach nad HIV, wirusem zapalenia wątroby typu C i replikacją wirusa Zachodniego Nilu pozwoliło zidentyfikować setki genów komórkowych wymaganych do zakażenia.

Podobnie badania asocjacyjne całego genomu i inne analizy genetyczne pozwolą zidentyfikować dodatkowe geny wymagane do zakażenia, patogenezы i transmisji u różnych gospodarzy.

Identyfikacja genów i szlaków gospodarza, które nadają podatność lub oporność na infekcję w kontekście całego organizmu, doprowadzi do nowych terapii przeciwwirusowych i ulepszonych strategii zapobiegania wirusom. Pomimo ekscytujących odkryć identyfikacja nowych wirusów stanowi poważne wyzwanie. Czy te wirusy są prawdziwymi patogenami, czy rzeczywiście mogą mieć symbiotyczne związki z organizmami gospodarza? Na przykład, być może infekcja tymi środkami stymuluje lokalne i ogólnoustrojowe odpowiedzi immunologiczne, które chronią lub tłumią odpowiedzi przyczyniające się do patogenezы przez bardziej zjadliwe drobnoustroje. Analiza tych skomplikowanych powiązań mikrobiologicznych niewątpliwie dostarczy nieoczekiwanych informacji na temat wirusów i ich gospodarzy. Prace te będą wymagały dokładnych badań epidemiologicznych i klinicznych, w których uczestniczy się częściowo dzięki postępowi technologicznemu.

Systemowe podejście do wirusologii. Zamiast badania jednego genu lub produktu genowego na raz, badanie dużych grup genów lub produktów genowych umożliwia identyfikację podstawowych sieci biologicznych. Przez sieci rozumiemy złożone i wzajemnie powiązane procesy wewnątrzkomórkowe, które kontrolują, na przykład, ekspresję genów, biogenezę organelli i metabolizm, a także sieci komunikacji międzykomórkowej na poziomie tkanek, narządów i całego organizmu. Podstawową przesłanką jest przepływ informacji przez te sieci, a choroby powstają, gdy sieci te są zaburzone, powodując zmiany w architekturze sieci i dynamice przepływu informacji. Przyszłe badania patogenezы wirusowej można rozpatrywać w kategoriach konkretnych sygnatur wirusowych nierównowagi sieci, które nie wpływają tylko na jeden szlak, ale zmieniają podstawową równowagę homeostatyczną komórki, organizmu lub populacji. Interakcje wirusa produkty genów z tymi sieciami prawdopodobnie będą się różnić w różnych typach komórek i tkankach. Postęp technologiczny w hodowli komórek i narządów umożliwi badanie *in vitro* infekcji wirusowych w warunkach, które dokładniej naśladują środowisko *in vivo*. Wysiłek ten poszerzy nasze zrozumienie wzajemnego oddziaływania społeczności drobnoustrojów i komórek gospodarza w całym organizmie. Po osiągnięciu takiego zrozumienia, możemy być w stanie lepiej zidentyfikować geny komórkowe związane z ryzykiem choroby, a zatem przewidzieć, którzy gospodarze ludzcy lub zwierzęcy powinni zostać zaszczepieni lub profilaktyczni.



Viruses come in all shapes and sizes. Unbiased sequencing efforts have revealed an astonishing diversity of viruses. Shown here is an image of negatively stained nucleocapsids of a polydnavirus from the ichneumonid parasitoid *Glypta fumiferanae*. Mature virions consist of several nucleocapsids surrounded by two envelopes; the latter cannot be distinguished here because of the detergent treatment used to expose the nucleocapsids. Each nucleocapsid is believed to package more than one and possibly many double-stranded circular DNA molecules, but it remains unclear whether each nucleocapsid, or virion, contains the full spectrum of more than 100 genome segments. (Micrograph by Don Stoltz.) (This figure first appeared on the cover of the *Journal of Virology*, January 2008, vol. 82, no. 2. [See related article in June 2007, vol. 81, no. 12, p. 6491.]

Postęp techniczny w biologii systemów otworzy drzwi do „mikrobiologii systemów”. Wirusy będą coraz częściej postrzegane nie w izolacji od ich gospodarzy komórkowych lub organizmowych, ale w prawdziwym świecie ekosystemu drobnoustrojów, w którym pojedynczy gospodarz jest zainfekowany mnóstwem drobnoustrojów, w tym wieloma wirusami. Zrozumienie interakcji między gospodarzem a kilkoma wirusowymi lub innymi drobnoustrojami, które jednocześnie lub sekwencyjnie go zarażają, może być pouczające na wiele sposobów.

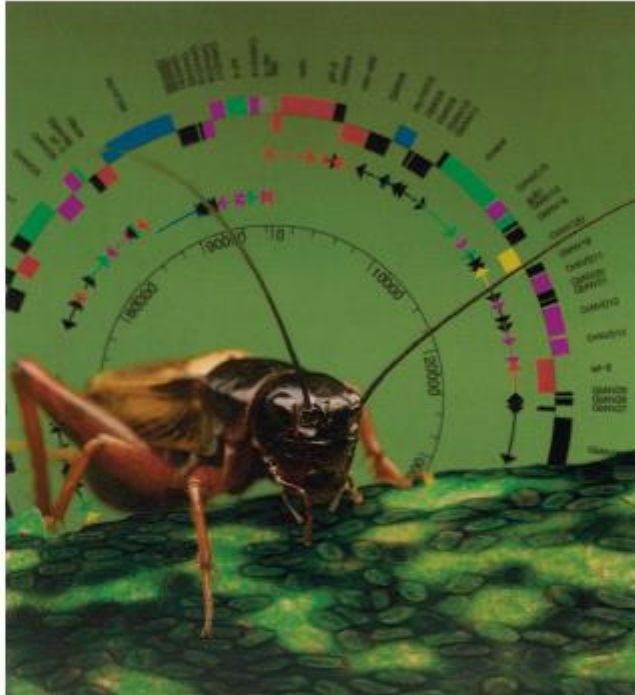
Na przykład niektóre infekcje wirusowe są związane z miażdżycą i otyłością. Nie jest jednak jasne, czy powiązane infekcje wirusowe są przyczynowe, służą jako niezbędne kofaktory lub są całkowicie nieistotne. Składniki odpowiedzi zapalnej gospodarza na początkową infekcję, mianowicie cytokiny, chemokiny i komórki wrodzonego i adaptacyjnego układu odpornościowego, mogą regulować wynik infekcji drugim czynnikiem, nie tylko działając na zainfekowaną komórkę, ale także wpływając na niezakażone komórki tego samego organizmu. Takie interakcje mogą być synergistyczne lub antagonistyczne. Stopień podatności i wynikowa reakcja komórki zainfekowanej wirusem na wtórną infekcję może być modulowana przez wiele czynników komórkowych, takich jak receptory, białka antywirusowe, mikroRNA i maszyny do przemywania białka. Systemowe podejście mikrobiologiczne pozwoli nam także w większym stopniu zrozumieć chorobę immunopatologiczną, a tym samym być w stanie zminimalizować niepożądane skutki nadmiernie nasilonej odpowiedzi immunologicznej.

Widzimy dobrą przyszłość w dziedzinie „interakcji”, którą definiujemy jako proces, w którym wirusowe produkty genowe oddziałują z komórkowymi produktami genowymi, aby wpływać na różne fenotypy. Ta dziedzina rozkwitła w badaniach nad onkogeną aktywnością wirusów nowotworowych DNA, ale podobne interakcje z pewnością leżą u podstaw dużej odpowiedzi komórkowej na infekcję wirusową. Badania nad interakcjami wirus-gospodarz i dynamiką sieci pozwolą uzyskać nowe informacje na temat tego, dlaczego niektóre wirusy mogą czasami wchodzić w nowe gatunki żywicieli, powodując nowe i nieoczekiwane choroby. W rzeczywistości badania nad tym, jak wirusy odzwierzcę stają się ludzkimi patogenami, stały się już głównym przedmiotem zainteresowania wirusologii XXI wieku. Jednym z założeń biologii systemów jest to, że sieci przetwarzają informacje; dane wyjściowe mogą się różnić w zależności od działania w kluczowych węzłach sieci. Dlatego ważnym zastosowaniem biologii systemów nie jest po prostu zbieranie ryz danych, ale raczej zakłócanie sieci i przewidywanie zmienionych wyników. Infekcje wirusowe umożliwiają przeniesienie systemu ze stanu A (niezainfekowany) do stanu B (zainfekowany) z synchronizacją i kontrolą techniczną. Takie podejście do generowania i testowania hipotez będzie potężnym narzędziem do zrozumienia kontroli homeostatycznej i patogenezы wirusowej. Podobnie jak badania wirusowych produktów genów i ich interakcji z określonymi składnikami komórkowymi dostarczyły wielu fundamentalnych informacji na temat poszczególnych komórek, tak wirusologia ma duży wkład w nasze rozumienie bardziej złożonych systemów interakcji. Nowe i stare: połączenie nowej technologii z ustalonymi procedurami. Czy wraz z pojawieniem się tak ekscytujących nowych metod eksperymentalnych nadal będą konieczne metody tradycyjnej wirusologii? Czy oznaczenie płytki będzie zgodne z modelem T? Czy możemy wyłączyć nasze inkubatory i zamrozić linie komórkowe? Myślimy, że nie. Eksperymenty z wykorzystaniem hodowli komórkowej, klasycznej biochemii, modeli zwierzęcych, badań klinicznych i analiz populacyjnych pozostaną istotnymi elementami współczesnych i przyszłych badań wirusologicznych. Nowe technologie nie zastąpią ich poprzedników, ale dołączą do nich i uzupełnią je. Na przykład charakterystyka nowych wirusów odkrytych poprzez głębokie sekwencjonowanie będzie wymagała hodowanych komórek w celu zbadania biologii replikacji wirusów, a organizmów gospodarza w celu zbadania patogenezы wirusowej i skutków choroby. Przyczynowe powiązanie wirusów z określonymi fenotypami chorobowymi będzie wymagało eksperymentalnych infekcji i prób interwencyjnych. W ten sposób zestaw narzędzi do wirusologii zostanie ulepszony przez innowacje technologiczne, a nie zastąpiony przez nie.

#### POSTRZEGANIE PUBLICZNE I DORADZTWO.

Wsparcie i poparcie dla badań wirusologicznych. Stabilność gospodarcza naszego narodu jest ściśle powiązana z jego postępem. Najwyższym celem nauki jest poszukiwanie lepszego zrozumienia otaczającego nas świata. W wirusologii cel ten przekłada się na postęp w naszym rozumieniu podstawowej biologii i poprawę zdrowia flory i fauny zamieszkujących naszą roślinę. Nie możemy unikać potrzeby edukowania opinii publicznej i naszych krajowych liderów na temat ważnego wkładu, jaki może wnieść nasza dziedzina. Zaangażowanie naszych świeckich kolegów i liderów politycznych na wszystkich poziomach w nasze badania i jego wpływ będzie miało zasadnicze znaczenie dla

zapewnienia wystarczających funduszy na wsparcie naszych wysiłków. Jednym z przykładów jest zatrzymanie w ostatniej dekadzie XX wieku ogromnego postępu w stosowaniu interferencji RNA w celu ochrony upraw przed infekcją wysoce niszczącymi wirusami. Wycofanie modyfikacji genetycznej upraw opartej na bezpodstawnych obawach pozostawiło niewiele alternatyw

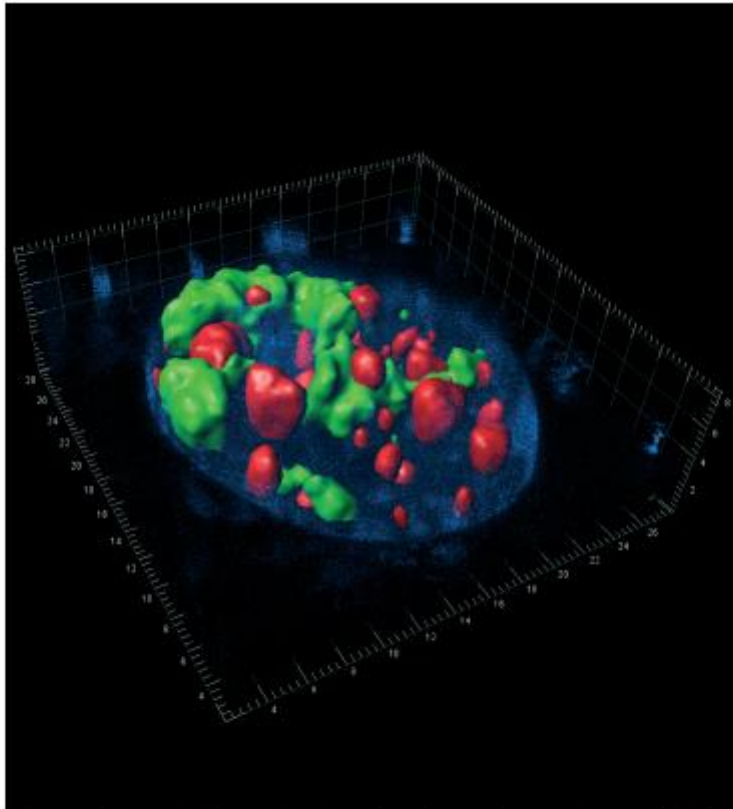


Whole viral genome sequences have revolutionized our ability to identify and characterize viral genes and have revealed evolutionary relationships between viruses. Nudiviruses are proposed to be a new genus of viruses isolated from different orders of insects, e.g., *Orthoptera*, *Coleoptera*, and *Lepidoptera*. The complete genome of a nudivirus infecting the cricket *Gryllus bimaculatus* suggests a common ancestor of nudiviruses and baculoviruses. Despite their differing morphology, these viruses share similar genes involved in virus structure, the infection process, and gene transcription. (The genome map was drawn using Genevision software; the contribution of G. Rossen, C. Bauser, and T. Bopp to the artwork is acknowledged.) (This figure first appeared on the cover of the *Journal of Virology*, December 2007, vol. 81, no. 23. [See related article in May 2007, vol. 81, no. 10, p. 5395.]

## POTRZEBA PUBLICZNA: FINANSOWANIE BADAŃ, KRYZYSY, POSTRZEGANIE PUBLICZNE I DORADZTWO.

Wsparcie i poparcie dla badań wirusologicznych. Stabilność gospodarcza naszego narodu jest ściśle powiązana z jego postępowaniem. Najwyższym celem nauki jest poszukiwanie lepszego zrozumienia otaczającego nas świata. W wirusologii cel ten przekłada się na postęp w naszym rozumieniu podstawowej biologii i poprawę zdrowia flory i fauny zamieszkujących naszą roślinę. Nie możemy unikać potrzeby edukowania opinii publicznej i naszych krajowych liderów na temat ważnego wkładu, jaki może wnieść nasza dziedzina. Zaangażowanie naszych świeckich kolegów i liderów politycznych na wszystkich poziomach w nasze badania i jego wpływ będzie miało zasadnicze znaczenie dla zapewnienia wystarczających funduszy na wsparcie naszych wysiłków. Jednym z przykładów jest zatrzymanie w ostatniej dekadzie XX wieku ogromnego postępu w stosowaniu interferencji RNA w celu ochrony upraw przed infekcją wysoce niszczącymi wirusami. Wycofanie modyfikacji genetycznej upraw opartej na bezpodstawnych obawach pozostawiło niewiele alternatyw dla poradzenia sobie z potencjalnie niszczycielskimi stratami upraw na choroby wirusowe. W związku z perspektywą światowych niedoborów żywności spowodowanych zmianami klimatu mniejsze inwestycje w technologię genetyczną mają poważne konsekwencje dla zdrowia ludzi. Te i podobne obawy stanowią dla społeczności naukowej bogatą okazję do rozwijania w domenie publicznej pomysłów na temat nowych osiągnięć technologicznych i opartych na dowodach ocen ryzyka.





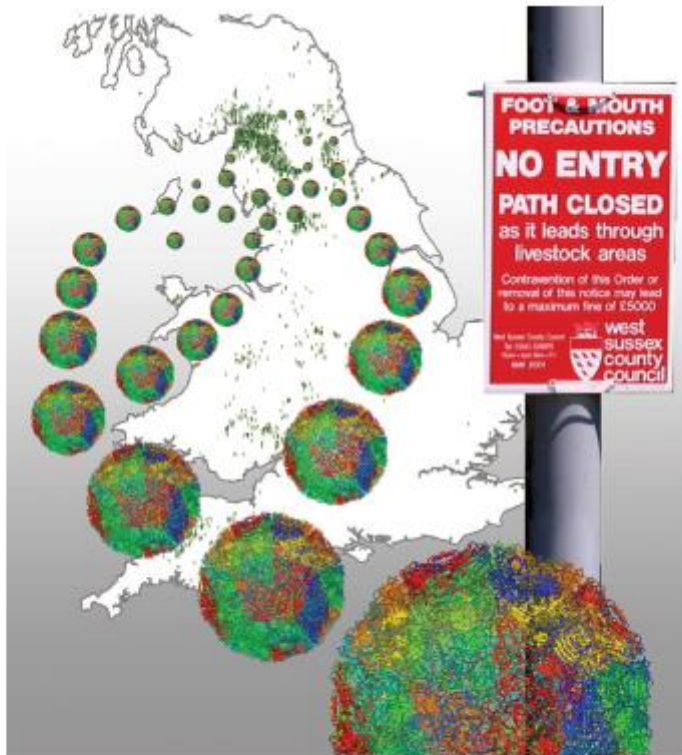
Numerous technical advances, including the ability to label and visualize viral genes and gene products, combined with sophisticated imaging techniques, have yielded unprecedented insights into the details of viral replication, including the impact of coinfection with more than one virus. Studies of interactions between viruses in coinfecting hosts are likely to uncover important new strategies for viral commensalism and parasitism. Live covisualization of competing adeno-associated virus (AAV) and herpes simplex virus type 1 (HSV-1) DNA replication. Replicating AAV DNA containing *lac* operator sequences was visualized by binding of a red fluorescent protein fused to *lac* repressor protein (red), while the replication of HSV-1 DNA containing tetracycline operator sequences was visualized by binding of enhanced yellow fluorescent protein fused to the tetracycline repressor DNA binding domain (green). AAV and HSV-1 DNA replication occurred in spatially separate nuclear compartments, which were often found in juxtaposition. Blue, Hoechst stain; scale in micrometers. (This figure first appeared on the cover of the *Journal of Virology*, May 2007, vol. 81, no. 9. [See related article on p. 4732.]

Pojawiające się infekcje. Będziemy nadal obserwować nowe lub nierozpoznane wcześniej infekcje u ludzi, zwierząt i roślin. U ludzi takie infekcje będą częściej odzwierzcęcały (tj. Przeniesienie wirusa z dzikich lub udomowionych zwierząt na ludzi z towarzyszącą chorobą). Gdy odkrywamy nowe wirusy i wiążemy nowe i dobrze znane wirusy z określonymi chorobami, możemy spodziewać się presji ze strony społeczeństwa, aby szybko opracować środki przeciwwirusowe i szczepionki. W zależności od poczucia pilności tendencja będzie polegać na przeniesieniu zasobów na „zagrożenie” dnia. Na przykład na początku XXI wieku byliśmy świadkami kilku przykładów pojawiających się infekcji, a następnie przesadzonych (choć niekoniecznie nieuzasadnionych) reakcji publicznych. Globalne obawy i niemal natychmiastowa reakcja naukowców i urzędników służby zdrowia na epidemie wirusów SARS i Zachodniego Nilu są tego przykładem. Wkrótce po tych wydarzeniach zaobserwowaliśmy rozprzestrzenianie się wirusa Chikungunya w kilku krajach, w których dotychczas nie był znany. Co przyniesie jutro? Jak poradzimy sobie z tymi nowymi infekcjami?

Ulepszony nadzór, szybsze udostępnianie odczynników i przesyłanie informacji, skuteczniejsze procedury kwarantanny oraz różne środki zdrowia publicznego niewątpliwie przyczynią się do kontrolowania pojawiających się chorób, ale zwiększenie uwagi i zasobów prawdopodobnie zostanie przeznaczone na utrzymanie, a także rozszerzenie listy dyżurów leków przeciwwirusowych i szczepionek.

Jednym z poglądów jest to, że powinniśmy przyspieszyć opracowywanie nowych strategii antywirusowych w celu ochrony społeczeństwa przed pojawiającymi się infekcjami. Aby były skuteczne, leki przeciwwirusowe muszą być bezpieczne i silne i muszą być podawane wkrótce po zakażeniu. Wymagania te stanowią znaczne przeszkody w odkrywaniu leków, co ograniczyło liczbę leków przeciwwirusowych w warunkach klinicznych stosować w przypadku ostrych infekcji związanych z antybiotykami. Niemniej jednak, wiele wysoce skutecznych leków przeciwwirusowych

jest w powszechnym użyciu, szczególnie przeciwko HIV. Postępy w genetyce, biochemii, biologii strukturalnej i biologii obliczeniowej stanowią silną platformę dla przyszłego rozwoju dodatkowych leków przeciwwirusowych. Chociaż z pewnością musimy przygotować się na przyszłe zagrożenia, rozwój leków antywirusowych nie powinien ignorować wirusów, które stanowią obecnie znaczny ciężar choroby.



Viral-sequence information has revolutionized viral epidemiology, allowing the spread of an epidemic to be tracked and its evolution through space and time to be monitored. The transmission history of foot-and-mouth disease virus (FMDV) can be elucidated from complete genome sequence analysis of the virus, enabling epidemiological tracing of the virus between infected premises. The United Kingdom map shows the locations of premises infected during the 2001 FMDV outbreak. The structure is a representation of FMDV British field strain (serotype O), showing the alpha-carbon backbone (accession IFOD), courtesy of Nick Knowles, Institute for Animal Health, Pirbright, United Kingdom. (This figure first appeared on the cover of the *Journal of Virology*, January 2007, vol. 81, no. 1. [See related article in November 2006, vol. 80, no. 22, p. 11274.])

Potrzeba szczepionek. Szczepionki są jednymi z najbardziej opłacalnych środków zapobiegania chorobowości i śmiertelności chorób zakaźnych. Jednak ostatnie postępy w opracowywaniu szczepionek były nierównomierne. Widzieliśmy wprowadzenie skutecznych szczepionek przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego i rotawirusa, ale byliśmy świadkami wielu nieudanych prób opracowania szczepionki przeciwko HIV. Dlaczego wiele z naszych najbardziej skutecznych szczepionek zostało wprowadzonych 20–50 lat temu (np. Szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, grypie, odrze, śwince i różyczce)? Oprócz HIV, wiele globalnie ważnych wirusów (np. Wirus dengi, wirus zapalenia wątroby typu C, ludzki wirus cytomegalii i wirus syncytialny układu oddechowego) wciąż nie ma szczepionek. Opracowanie tych szczepionek wiąże się z kilkoma wyzwaniami. Krytyczne luki w wiedzy muszą zostać wypełnione przed opracowaniem „produktu”, a decyzje o finansowaniu muszą być dostosowane do tych potrzeb. Po pierwsze, musimy zrozumieć podstawową biologię ewolucji wirusów i quasispecies. Po drugie, musimy zdefiniować, co stanowi ochronną odpowiedź immunologiczną. Po trzecie, musimy uznać ekonomikę opracowywania szczepionek i ryzyko dla sektora prywatnego, uznając, że konieczność zaszczepienia zdrowej naiwnej populacji w celu zapobiegania chorobie będzie niedopuszczalna, jeśli wystąpią znaczące zdarzenia niepożądane związane ze szczepionkami. Wyzwania związane z opracowaniem nowej generacji szczepionek są znaczne na poziomie podstawowej biologii i skuteczności. Ale jeszcze większe wyzwania wiążą się z wprowadzaniem szczepionek do społeczeństwa. Wiele osób uważa, że dzieci są już „zaszczepione” w okresie niemowlęcym. Ponadto, rośnie powszechne przekonanie, że szczepionki faktycznie powodują choroby (np. Autyzm, zaburzenie deficytu uwagi lub stwardnienie rozsiane)

pomimo istotnych dowodów przeciwnych. Niewiele osób jest dobrze zorientowanych w analizie dużych badań epidemiologicznych mających na celu identyfikację związków o niskiej częstotliwości. Co więcej, obalanie przyczyny i skutku w obliczu ugruntowanych nienaukowych przekonań jest trudnym zadaniem. Udałe wysiłki w zakresie szczepionek będą wymagały zarówno rzetelnej wiedzy naukowej, jak i silnego poparcia społecznego.

Naturalne i nienaturalne wydarzenia. Istnieje obawa, że wysoce zjadliwe wirusy, w stanie dzikim lub po manipulacji genetycznej, zostaną wykorzystane do popełniania aktów terroryzmu. Obecnie środki do szerokiego rozprzestrzeniania się tych czynników zakaźnych nie są dostępne. Prawdopodobnie najniebezpieczniejszy wirus, wirus variola major (który powoduje ospę), nie jest dostępny dla tych, którzy chcą wyrządzić szkodę, ale istnieją obawy, że ukryte zasoby wirusa variola major mogą pozostać niezgłoszone. Dużo dyskutuje się również na temat tego, czy możliwe jest opracowanie „designerskich wirusów” zawierających czynniki wirulencji z więcej niż jednego źródła. W chwili obecnej nie można przewidzieć wyniku takich podejść do inżynierii genetycznej. Jednak wirusy ewoluowały tak dokładnie, że nawet subtelne zmiany genetyczne zwykle powodują osłabienie. Dlatego uważa się, że ryzyko bioterroryzmu wirusowego jest niskie, ale nawet zdarzenia o wysokim stopniu prawdopodobieństwa mogą być druzgocące. Nie ma wątpliwości, że wirusolodzy i ogół społeczności naukowej powinni być czujni wobec niewłaściwego wykorzystywania informacji naukowych w miarę postępu w tej dziedzinie.

Rzeczywiście natura może być znacznie bardziej niebezpiecznym terrorystą, działającym poprzez choroby odzwierzęce. Podobnie jak pandemia AIDS została zapoczątkowana przeniesieniem wirusa HIV z naczelnych na ludzi, a koronawirus SARS został przeniesiony na ludzi z nietoperzy i kotów cywilnych, inne wirusy prawdopodobnie wykonają podobny skok. Wirus grypy robi to regularnie, a wielu wirusologów przewiduje, że to tylko kwestia czasu, zanim następny wysoce zjadliwy i przenoszalny szczep złapie ludzi bez wcześniejszej odporności, co spowoduje nową pandemię. W 2003 r. Transport gryzoni z Afryki Zachodniej do Stanów Zjednoczonych spowodował wybuch wirusa małpy w środkowo-zachodniej części Stanów Zjednoczonych, co nastąpiło, ponieważ niektóre gryzonie zostały subklinicznie zainfekowane wirusem małpy. Z kolei wirus ten zainfekował preryjne psy z Ameryki Północnej (wcześniej nie wiadomo, że są gospodarzami), które następnie przekazały infekcję około 100 osobom. Na szczęście nikt nie zginął podczas tej minipidemii, ale ten incydent pokazuje, że patogenne wirusy mogą szybko i nieoczekiwanie przenieść się do nowych populacji, a Matka Natura jest znakomitą „bioterrorystką”.

Równoważenie ryzyka w badaniach nad niebezpiecznymi patogenami. Zwiększone obawy dotyczące potencjalnej pandemii wirusowej i bioterroryzmu doprowadziły do budowy obiektów badawczych o dużej szczelności i zwiększonej kontroli bezpieczeństwa badań nad patogenami wskazanymi przez CDC lub USDA jako potencjalną broń biologiczną (tj. „Wybrane czynniki”). To oznaczenie nakazuje ścisły nadzór regulacyjny nad badaniami, których celem jest przede wszystkim ograniczenie ryzyka niewłaściwego użycia tych patogenów. Jednak oznaczenia wybranych agentów również dramatycznie zwiększają koszty i spowalniają tempo badań, zniechęcając niektórych naukowców do kontynuowania tych badań. Na przykład, gdyby koronawirusem HIV i SARS wybrano wybrane środki, wówczas reakcje na te wybuchy mogły być znacznie wolniejsze, być może z katastrofalnymi konsekwencjami. Dlatego próby zmniejszenia ryzyka przeprowadzenia lub niewłaściwego wykorzystania badań nad chorobami zakaźnymi powinny być zrównoważone poprzez uwzględnienie ryzyka utrudniania badań niezbędnych do ochrony społeczeństwa przed ważnymi patogenami. Co więcej, wybrane środki są często endemiczne w niektórych obszarach świata, w których zarażają ludzi poprzez naturalne narażenie i mogą być pozyskiwane przez osoby nieupoważnione bez nadzoru regulacyjnego. W związku z tym przyszłe decyzje regulacyjne dotyczące wyznaczania i kontroli „wybranych czynników” powinny opierać się w jak największym stopniu na czynnikach naukowych i realistycznych ocenach ryzyka.

Zabezpieczenie na wysokim poziomie zapewnia odpowiednią ochronę najbardziej niebezpiecznych patogenów, w tym wskrzeszenie wirusa grypy H1N1, który spowodował pandemię z 1918 r. Wirus ten został zrekonstruowany w obiektach przechowujących poziom bezpieczeństwa biologicznego 4

przy użyciu wirusowych sekwencji RNA uzyskanych z ludzkich próbek autopsyjnych. Racje i celowość rekonstrukcji zostały zakwestionowane przez niektórych, ale wyniki zebrane w kolejnych badaniach znacznie poprawiły nasze zrozumienie patogenyzy grypy i pozwoliły nam lepiej przygotować się do przewidywania i zwalczania następnej pandemii grypy.

Kwestie polityczne wpływające na wirusologię: zmiany klimatu jako przykład. Spośród wielu zagadnień w programie politycznym zmiany klimatu przyciągają znaczną uwagę. Nauka o klimacie wydaje się mało prawdopodobnym przedmiotem dla wirusologów, ale rozważne rozważenie tego tematu może być rozsądne. Wielu uważa zmiany wzorców pogodowych i poziomu morza za podstawowe skutki globalnego ocieplenia. Jednak wpływ klimatu na ekologię układów mikroorganizmów może być tak duży, a nawet większy niż te efekty meteorologiczne. Patogeny drobnoustrojowe nieoczekiwanie uzyskują dostęp do nowych gospodarzy, gdy naturalne cykle relacji między gospodarzem a patogenem zostaną przerwane lub zmienione. Wektory owadów i gryzoni, pogoda, powodzie i interakcje społeczne podlegają wpływowi klimatu i przyczyniają się do wysoce interaktywnych cykli angażowania patogenów gospodarza. Pomimo ponad 100 lat badań drobnoustrojów, mamy minimalną wiedzę na temat naturalnego świata drobnoustrojów i ewolucji społeczności mikroorganizmów. **Dopiero niedawno uświadomiliśmy sobie, że oceany są pełne bakteriofagów, które modułują populację bakterii wodnych, wpływając w ten sposób na chemię, ekologię i ogólne samopoczucie oceanu.**

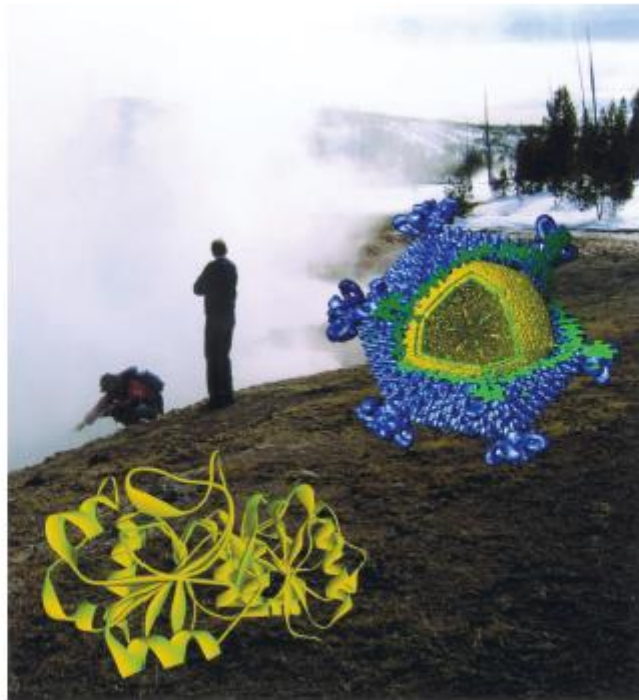
Wpływ klimatu na społeczności mikroorganizmów nie jest zrozumiałą. Rzeczywiście, biologia molekularna i komórkowa społeczności drobnoustrojów jest dopiero teraz badana w sposób rygorystyczny. Na przykład nowe metody sekwencjonowania pokazują niezwykłą różnorodność mikroorganizmów w każdym badanym ekosystemie. Odkrycia podkreślają potrzebę przewidzenia wpływu klimatu na systemy biologiczne. Gdyby temperatura wzrosła średnio o 1 ° C, główne społeczności biologiczne zmieniłyby się dramatycznie, ponieważ konkurencja o zasoby usunęła mniej sprawne i otworzyła nowe nisze dla konkurentów. Potrzebujemy więcej badań nad biologią molekularną i komórkową populacji, aby zrozumieć i modelować ewolucję współdziałających społeczności w przyrodzie. Biologia laboratoryjna musi być lepiej zintegrowana z biologią polową: np. Należy wprowadzić techniki głębokiego sekwencjonowania, proteomiki i metabolomiki. Dla przedsiębiorców jest pewne, że pojawią się innowacyjne i intratne technologie.

#### SZKOLENIOWI WIROLOGIŚCI PRZYSZŁOŚCI

W jaki sposób wirusolodzy mogą skorzystać z tych wszystkich nowych możliwości stypendium i aplikacji? Aby odpowiedzieć na to pytanie, musimy rozważyć, co stanowi optymalne szkolenie dla wirusologów w XXI wieku. Jutrzejsze osiągnięcia będą wymagały połączenia małych, ściśle skoncentrowanych grup i dużych, interdyscyplinarnych zespołów. Tradycyjne zespoły podstawowych naukowców współpracujących z klinicystami zostaną wzmocnione między innymi przez matematyków, fizyków i biologów populacyjnych. Integracja postępów nowych technologii z klasyczną epidemiologią i podejściami klinicznymi nie będzie prostym ćwiczeniem pedagogicznym. Szkolenie następnej generacji naukowców, aby móc podjąć się tych badań, będzie wymagało bardziej zróżnicowanych ofert kursów, lepszych możliwości szkoleniowych, zwłaszcza obejmujących interdyscyplinarną współpracę i podejścia obliczeniowe oraz instruktaż pracy zespołowej. Aby ułatwić awans zawodowy, będziemy musieli opracować nowe strategie rozpoznawania i nagradzania indywidualnych wkładów w grupowe wysiłki naukowe w miarę, jak nauka zespołowa staje się coraz bardziej powszechna.

Podejścia biologii systemowej, wielkoskalowe badania genetyczne oraz metagenomika genów gospodarza i wirusów z pokrewnych wirusów stanowią wyjątkowe wyzwania dla treningu. Podejścia te wygenerują ogromne ilości informacji, które będą stanowić wyzwanie dla naszej zdolności do włączenia ich do użytecznych ram koncepcyjnych. Technologia obrazowania ujawni dynamikę interakcji biologicznych na każdym poziomie, a jednocześnie wytworzy ogromne zbiory danych, które obciążają obecne systemy do przechowywania i wyszukiwania informacji. Metody wyszukiwania, przeszukiwania, odzyskiwania i wykorzystywania tych informacji zapewnią nowe możliwości

odkrywania i będą wymagały nowej generacji wirusologów o specjalnej wiedzy w zakresie metod obliczeniowych i technologii informatycznych.



Viruses inhabit all ecological niches. The isolation and characterization of viruses from unconventional habitats are providing new views of virus diversity, evolution, and function. Wherever life is found, so are viruses. The hot and acidic waters of hot springs, such as those in Yellowstone National Park, are no exception. Species of the archaeal organism *Sulfolobus* thrive at high temperatures and low pH and are host to a number of virus strains, including the double-stranded DNA virus *Sulfolobus* turreted icosahedral virus (STIV). The characterization of STIV particles and virus-encoded proteins is leading to a better understanding of the origin and evolution of this group of viruses. (This figure first appeared on the cover of the *Journal of Virology*, August 2006, vol. 80, no. 16. [See related article in August 2006, vol. 80, no. 15, p. 7625.]

#### CIEKAWOŚĆ OSOBISTA.

Moc jednego umysłu do zidentyfikowania problemu i rozwiązania go jest jedną z największych radości ludzkości. Żaden dyrektor wykonawczy, kierownik laboratorium, kierownik biznesu ani dyrektor marketingu nie może dyktować odkrycia. Samo znaczenie tego słowa jest takie, że nie wiedzieliśmy, co znajdziemy, kiedy zaczniemy szukać. Proces odkrywania przebiega ścieżkami, które z perspektywy czasu często wydają się proste lub eleganckie, ale prawie zawsze odzwierciedlają indywidualny intelekt, osobistą ciekawość i szczęście, których nie można zdefiniować ani spakować. Choć świat nauki zmienia się na wiele sposobów, nie można nie docenić roli poszczególnych naukowców w odkrywaniu. Kolejne spojrzenie na tabelę 2 podkreśla znaczenie przypadkowości jako istotnej siły odkrycia. Ktoś musi zobaczyć coś, czego nikt inny nie zrobił. Wielu badaczy, którzy dokonają odkryć w XXI wieku, robi to, ponieważ chcą zrozumieć, jak coś działa, a nie dlatego, że coś jest modne. Jedną z sił motywujących do badań wirusologicznych jest koncepcja „systemu modelowego”. Nawet przy obecnym bezprecedensowym tempie odkryć, mało prawdopodobne jest, aby wiedzieć wszystko o każdym organizmie. System modelowy jest wygodnym organizmem, który można analizować na dużej głębokości, dzięki czemu uzyskaną wiedzę można zastosować w odniesieniu do innych organizmów, których badanie może być niemożliwe. Co będzie stanowić systemy modelowe na miarę XXI wieku? Systemy modelowe są często wybierane w celu rozwiązania określonych problemów. Na przykład bardzo niewielu wirusologów bada wirusy glonów. Kto wie, jeśli zaczniemy jeździć samochodami napędzanymi genetycznie zmienionymi glonami, warto wiedzieć więcej o wirusach glonów.

Dalsze badania powinny nie tylko koncentrować się na konwencjonalnych wirusach, ale także pogłębiać naszą wiedzę na temat nowych klas subwirusowych czynników zakaźnych, takich jak priony. Priony to zakaźne nieprawidłowo sfałdowane białka pochodzące od gospodarza, które mogą rozprzestrzeniać choroby lub cechy fenotypowe bez przenoszenia własnego genomu kwasu

nukleinowego.

Zidentyfikowano wiele prionów u gatunków, od grzybów po ssaki, ale pozostaje wiele do odkrycia na temat różnorodności, struktury i wpływu tych zagadkowych czynników w biologii. Należy opracować praktyczne testy diagnostyczne i leczenie chorób prionowych ssaków, takich jak gąbczasta encefalopatia bydła i choroba Creutzfeldta-Jacoba. Dodatkowym problemem jest teoretyczna możliwość, że w niektórych okolicznościach może być przenoszonych wiele typowych chorób nieprawidłowego fałdowania białek, takich jak choroba Alzheimera i inne amyloidozy, ze względu na prionowe zachowanie nieprawidłowo sfałdowanych białek. Zakres, w jakim takie możliwości są biologicznie istotne, będzie ważnym obszarem dla przyszłych badań.

KRYSTAŁOWA

KULA

To ekscytujące czasy dla biologii. Ogólne trendy, które prawdopodobnie będą napędzać badania wirusologiczne w następnej dekadzie, obejmują biologię systemową interakcji wirus-gospodarz, ekologię wirusów i wirosferę, ewolucję wirusów oraz ulepszone szczepionki i leki. Wiele z tych postępów zostanie przyspieszonych dzięki innowacjom technologicznym w wysokowydajnym sekwencjonowaniu, pełnej syntezie genomów wirusowych, ekranów drobnocząsteczkowych i shRNA oraz obrazowaniu komórek i całych organizmów, zgodnie z tradycyjnymi metodami stosowanymi przez wirusologów. Wiedza, techniki, nowe pomysły i pilna potrzeba, aby dowiedzieć się więcej, są silniejsze niż kiedykolwiek. Nie można przecenić znaczenia studiowania podstawowej biologii wirusów, nawet tych, które dziś mogą nie wydawać się istotne dla chorób ludzi, zwierząt i roślin. Jako przykład badania ptasiego wirusa mięsaka Rousa doprowadziły do odkrycia onkogenów komórkowych i poprowadziły wstępne badania nad HIV. Wirusy niepatogenne są szeroko stosowane jako wektory do przenoszenia genów i szczepionek. Nawet endogenne wirusy z defektem replikacji miały charakter informacyjny, ponieważ umożliwiły spojrzenie na bitwy z gospodarzem wirusów toczone przez naszych odległych przodków. Historia wielokrotnie udowodniła, że zrozumienie podstawowej biologii wirusów prowadzi do nowych i często nieoczekiwanych informacji. Przewidujemy, że badania wirusów będą nadal dostarczać zaskakujących wglądów w wewnętrzne funkcjonowanie ich komórek gospodarza. W rzeczywistości ostatnie badania nad wejściem małego wirusa 40 (SV40) doprowadziły do odkrycia zupełnie nowej organelli, caveosomu.

Przewidujemy bogatą przyszłość badań nad patogenezą wirusową. Podobnie jak badania nad infekcjami wirusowymi pojedynczych komórek doprowadziły do zadziwiającego wglądu w podstawowe procesy biologiczne, uważamy, że badania nad infekcjami wirusowymi organizmów gospodarza będą nas nadal uczyć o fizjologii zdrowia i chorób. Zastosowanie nowych technologii pozwoli nam stawić czoła coraz bardziej złożonym pytaniom o to, w jaki sposób wirusy atakują, rozprzestrzeniają się, atakują określone tkanki, wywołują obronę gospodarza i powodują choroby. Na te pytania nie można odpowiedzieć wyłącznie przy użyciu hodowli komórkowej, ale dodatkowo wymagają modeli zwierzęcych, badań klinicznych i badań populacyjnych. W tym kontekście prawdopodobnie zbadamy koncepcję, że wirusy lub składniki wirusowe można wykorzystać, aby chronić nas przed innymi chorobami mikrobiologicznymi lub zakaźnymi. W rzeczywistości poszczególne białka „obrony przeciw gospodarzowi” pochodzące z genomów wirusowych są obecnie testowane w badaniach klinicznych jako nowe klasy leków do leczenia chorób związanych z zapaleniem ogólnoustrojowym, takich jak miażdżyca tętnic i choroby serca.

Gdybyśmy mogli wskazać jedną zmianę morską w wirusologii, która wpłynie na nas wszystkich, byłoby tak, że działamy teraz w środowisku interdyscyplinarnym. Wystarczy spojrzeć na listę autorów lub podziękowania w najnowszych artykułach i zanotować liczbę reprezentowanych dyscyplin. Prawdopodobnie zobaczysz nie tylko autorów z doświadczeniem w dziedzinie biologii komórki, immunologii i chemii, ale także autorów, którzy są ekspertami w dziedzinie ekologii, informatyki i informatyki, matematyki i fizyki. Interdyscyplinarne badania w dziedzinie wirusologii są niezbędne dla przyszłych postępów. Jednak „Biologia” z wielką literą „B” jest źródłem wszystkich tych emocji. Osoby z innych dyscyplin, które nie opanują biologii wirusów, zapewnią fachową wiedzę techniczną, ale nie podzielą się z wirusologami radością ze zrozumienia podstawowej biologii, dokonywania odkryć oraz poprawy zdrowia i dobrego samopoczucia naszej planety.