

Evolucija virusa

Piknjač, Marija

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:226:800232>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of University Department of Marine Studies](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
SVEUČILIŠNI ODJEL ZA STUDIJE MORA
PREDDIPLOMSKI STUDIJ BIOLOGIJA I EKOLOGIJA MORA

Marija Piknjač

EVOLUCIJA VIRUSA

Završni rad

Split, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
SVEUČILIŠNI ODJEL ZA STUDIJE MORA
PREDDIPLOMSKI STUDIJ BIOLOGIJA I EKOLOGIJA MORA

EVOLUCIJA VIRUSA

Završni rad

Predmet: Virologija

Mentor:

Doc. dr. sc. Marin Ordulj

Student:

Marija Piknjač

Split, rujan 2018.

Sveučilište u Splitu
Sveučilišni odjel za studije mora
Preddiplomski studij Biologija i ekologija mora

Završni rad

EVOLUCIJA VIRUSA

Marija Pknjač

Sažetak

U ovom radu predstavljene su ideje i najnovija otkrića o evoluciji i podrijetlu virusa. Virusi, kao brojni biološki entiteti koji inficiraju sav poznati živi svijet, vrlo su raznoliki, a njihovo djelovanje složeno. Samim time evolucijski procesi virusa su još uvijek nedorečeni, a njihovo podrijetlo je vrlo kompleksno. Trenutno su aktualne tri glavne hipoteze koje opisuju podrijetlo virusa: progresivna, ili hipoteza bijega, regresivna ili hipoteza redukcije i hipoteza „prvo virusi“. Zbog velike raznolikosti među virusima, biolozi su naišli na problem klasifikacije i povezivanja tih bioloških entiteta s konvencionalnim stablom života. Virusni genomi bakterija, arheja i eukariota bitno su različiti. Brojnim filogenetskim analizama različitih klasa virusa, evolucijski procesi ovih elemenata postaju sve jasniji i time pružaju bolji uvid u ovaj jedinstveni i još uvijek poprilično misteriozan svijet.

(25 stranica, 5 slika, 23 literaturna navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Ključne riječi: virus, DNK virusi, RNK virusi, podrijetlo virusa, evolucija virusa

Mentor: Doc. dr. sc. Marin Ordulj

Ocjenjivači: 1. Doc. dr. sc. Zvezdana Popović Perković
2. Doc. dr. sc. Marin Ordulj
3. Izv. prof. dr. sc. Svjetlana Krstulović Šifner

University of Split
Department of Marine Studies
Undergraduate study Marine Biology and Ecology

BSc Thesis

EVOLUTION OF VIRUSES

Marija Piknjač

Abstract

This thesis presents the latest ideas and discoveries on the evolution and origin of the viruses. Viruses, as abundant biological entities that are infecting all forms of life known today, are very complex and diverse. Thus, their evolutionary processes are still unclear and complex, and their origin is very diverse. The three main hypotheses of viral origin are progressive, or escape hypothesis, regressive or hypothesis of reduction and, the virus first hypothesis. Because of their wide variety, biologists have been struggling to classify viruses and associate them within the conventional tree of life. The viral genomes of the three domains of cellular life (bacteria, archaea, and eukaryotes) are significantly different. With numerous phylogenetic analyses of different classes of viruses, the evolutionary processes of these elements are becoming clearer and thus provide a better insight into this unique and still quite mysterious world.

(25 pages, 5 figures, 23 references, original in: croatian)

Keywords: virus, DNA viruses, RNA viruses, viral origin, viral evolution

Supervisor: Marin Ordulj, PhD / Assistant Professor

Reviewers: 1. Zvezdana Popović Perković, PhD / Assistant Professor
2. Marin Ordulj, PhD / Assistant Professor
3. Svjetlana Krstulović Šifner, PhD / Associate Professor

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Općenito o evolucijskoj povijesti virusa.....	1
1.2. Hipoteze o virusnom podrijetlu	4
1.2.1. Progresivna hipoteza.....	4
1.2.2. Regresivna hipoteza.....	5
1.2.3. Prvo virus hipoteza.....	6
1.3. Genetička raznolikost virusa.....	7
2. RAZRADA TEME.....	9
2.1. Evolucijski odnosi glavnih klasa RNK virusa.	9
2.2. Podrijetlo glavnih klasa RNK virusa.....	10
2.2.1. Podrijetlo +ss RNK virusa.....	10
2.2.2. Podrijetlo dsRNK virusa.....	12
2.2.3. Podrijetlo –ss RNK virusa.....	13
2.3. Podrijetlo glavnih klasa DNK virusa.....	16
2.3.1. Podrijetlo ssDNK virusa.....	16
2.3.2. Podrijetlo dsDNK virusa.....	18
2.4. Podrijetlo reverzno-transkribirajućih virusa.....	20
3. ZAKLJUČCI	23
4. LITERATURA.....	24

1. UVOD

1.1. Općenito o evolucijskoj povijesti virusa

Kako su se virusi razvili? Jesu li oni moderni oblik nečega što je postojalo davno, ili krajnji produkt manjih genetskih elemenata koji su se spojili?

Odgovore na postavljena pitanja teško je pronaći uslijed velike genetičke i morfološke raznolikosti virusa. Virus, međutim, dijele nekoliko značajki. Za razliku od ostalih bioloških struktura, mogu posjedovati RNK ili DNK genom, nikada obje vrste genoma zajedno. Nadalje, virusi se značajno razlikuju po strukturi genoma. On može biti jednolančani, dvolančani, segmentirani, cirkularni, linearni... Također se razlikuju po strategiji replikacije. Općenito su prilično malih dimenzija, prosječnog promjera manjeg od 200 nm. Replikiraju se samo unutar stanice domaćina i ne sadrže ribosome koji su nužna komponenta translacije (Wessner, 2010).

S obzirom na činjenicu da se ne mogu samostalno replicirati opravdano je pitanje jesu li virusi živi. Da bismo razmotrili ovo pitanje, moramo imati dobro razumijevanje pojma "život". Iako se specifične definicije mogu razlikovati, biolozi se uglavnom slažu da svi živi organizmi dijele nekoliko ključnih svojstava: samostalan rast, sposobnost razmnožavanja, mogućnost održavanja unutarnje homeostaze, reagiranje na podražaje i provođenje različitih metaboličkih procesa. Međutim, virusi nemaju vlastiti metabolizam, mehanizam translacije, ne mogu sintetizirati ATP. Zbog tih ograničenja, virusi se mogu replicirati samo unutar živih stanica domaćina te ih smatramo obligatnim unutarstaničnim parazitima. Prema striktnoj definiciji života, oni su neživi. Međutim, postoji vjerojatnost da virusi možda predstavljaju drukčiju organizaciju na stablu života, odnosno da predstavljaju organizam koji kodira kapsidu (Wessner, 2010).

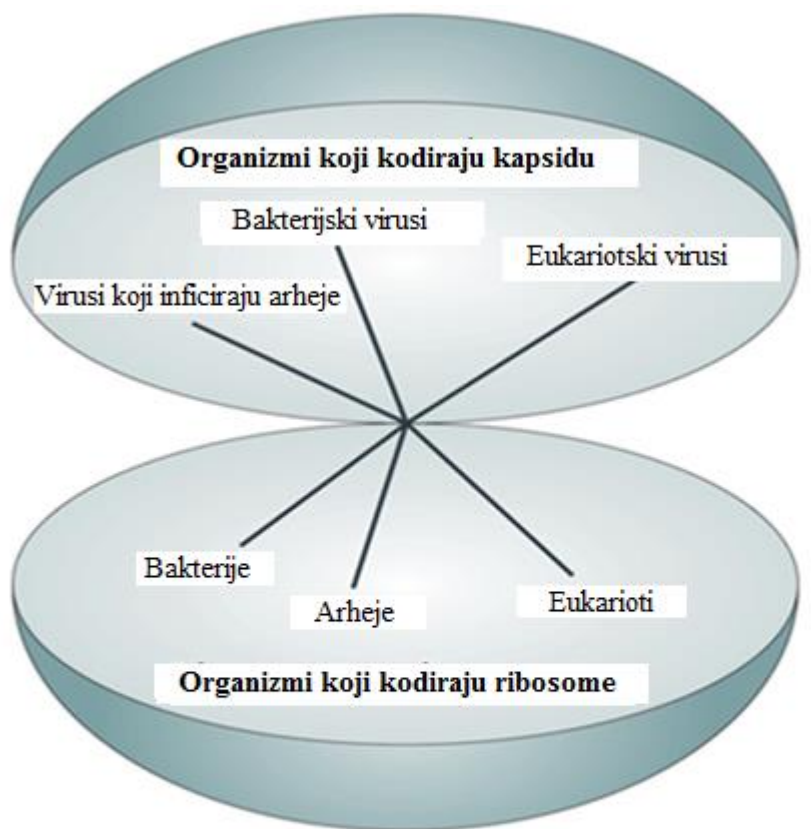
S obzirom na temeljne razlike u reprodukcijskoj strategiji između virusa i staničnih organizama, zajedno s pojavom virusa u biosferi, predloženo je (Slika 1) da se svi organizmi klasificiraju u dva primarna "carstva", organizme koji kodiraju ribosome (stanične) i organizme koji kodiraju kapsidu (virusi) (Koonin i sur., 2015).

Usporedne genomske analize sve više jasno pokazuju da postoje razne evolucijske veze između virusa i različitih elemenata bez kapsida, koje uključuju sve glavne skupine virusa i obuhvaćaju višestruke prijelaze od kapsidnih elemenata u viruse i obrnuto (Koonin i

sur., 2015). Dakle, svaka rekonstrukcija evolucije virusa koja ne uzima u obzir evolucijske odnose s ne-virusnim elementima, bila bi nepotpuna.

Virusi zasigurno nisu evoluirali iz jednog zajedničkog pretka. Štoviše, ne postoji jedan cjeloviti gen u svijetu virusa. Međutim, virusni genomi su povezani različitim zajedničkim genima. Ova vrsta evolucijskog odnosa proizlazi iz opsežne razmjene gena i genskih modula, među različitim tipovima virusa, kao i paralelnog prijenosa homolognih gena od domaćina.

Virusi s velikim genomima posjeduju brojne gene preuzete od domaćina u različitim fazama evolucije. Takvi geni obično su ograničeni u njihovom širenju na usku skupinu virusa. (Koonin i sur., 2015).



Nature Reviews | Microbiology |

Slika 1. Dvije skupine organizama na stablu života, organizmi koji kodiraju kapsidu i organizmi koji kodiraju ribosome (Wessner, 2010).

Zbog velike raznolikosti među virusima, biolozi pokušavaju pronaći model njihovog klasificiranja kojim bi ih eventualno povezali s konvencionalnim stablom života. Oni mogu predstavljati genetske elemente koji su stekli sposobnost kretanja među stanicama, mogu predstavljati reducirane slobodno živeće organizme koji su postali translacijski paraziti ili mogu predstavljati zasebnu biološku strukturu koja se paralelno razvijala s ostatkom živog svijeta kakvog danas poznajemo (Wessner, 2010).

Središnja točka rasprave o podrijetlu virusa jest, pojavljuju li se oni kao samostalni entitet prije posljednjeg univerzalnog staničnog pretka (LUCA) ili su se se razvili nakon njega bijegom iz njegovog genoma. Hipoteza „pobjeglih gena“ tradicionalno dominira nad ostalim hipotezama virusnog podrijetla u velikoj mjeri zato što su virusi s kojima smo upoznati obligatni stanični paraziti. Međutim, ne postoji gen kojeg dijele svi virusi, a nedavni podaci o sličnosti kapsida RNK i DNK podupiru tezu o njihovom mnogo drevnijem podrijetlu (Holmes, 2011).

Naime, otkrivena sličnost kapsida RNK i DNK virusa ukazuje na evoluciju RNK virusa u DNK viruse. Kako je RNK virusni genom obično manji i skloniji mutacijama od DNK virusa, genomi nastali prije LUCA pretka bi trebali biti slični RNK virusima, odnosno maleni i nestabilni, što eventualno ukazuje na njihovo postojanje prije LUCA pretka (Holmes, 2011).

Geni koje sadrže virusi nemaju očitih predaka u staničnim oblicima života, što upućuje na činjenicu da su virusi i virusima slični elementi evoluirali u pred-staničnoj fazi evolucije života (prvo virus hipoteza, pred LUCA podrijetlo).

1.2. Hipoteze o virusnom podrijetlu

Mnogo je rasprava o porijeklu virusa, a trenutno su aktualne tri hipoteze:

- 1.2.1. progresivna ili hipoteza bijega - navodi da su virusi nastali iz genetskih elemenata koji su stekli sposobnost kretanja između stanica;
- 1.2.2. regresivna ili hipoteza redukcije - tvrdi da su virusi ostaci staničnih organizama
- 1.2.3. hipoteza „prvo virusi“- navodi da virusi vrše predaciju ili koevoluiraju sa svojim trenutnim stanicama domaćinima (Wessner, 2010).

1.2.1. PROGRESIVNA HIPOTEZA ILI HIPOTEZA BIJEGA

Prema hipotezi bijega, virusi su nastali progresivnim procesom kretanja genetičkih elemenata stanice domaćina. Dijelovi genetskog materijala koji se kreću unutar stanice, stekli su sposobnost izlaska iz jedne stanice i ulaska u drugu. Teorija je razvijena na modelu replikacije RNK retrovirusa koji imaju sposobnost ugradnje vlastitog genoma u genom domaćina. To ostvaruju zahvaljujući posjedovanju enzima reverzna transkriptaza, koji pretvara jednolančanu RNK u dvolančanu DNK te enzima integraza koji ubacuje novoformiranu virusnu DNK u genom stanice domaćina. Retrovirusne genetičke komponente su slične retrotranspozonom, komponentama eukariotskog genoma koji čine 42% ljudskog genoma i koje se mogu kretati unutar genoma preko RNK intermedijera.

Kao i virusi, određene klase retrotranspozona poput retrotranspozona sličnih virusima, kodiraju reverznu transkriptazu i često integrazu. S tim enzimima se ti elementi mogu prepisati u RNK, reverzno transkribirati u DNK i zatim integrirati u novu lokaciju unutar genoma. Možemo pretpostaviti da je stjecanje nekoliko strukturnih proteina moglo dopustiti elementu da napusti stanicu i uđe u novu, čime postaje zarazna čestica. Genetske strukture retrovirusa i virusno sličnih retrotranspozona pokazuju izuzetne sličnosti (Wessner, 2010).

1.2.2. REGRESIVNA HIPOTEZA

Za razliku od progresivnog procesa, virusi su mogli nastati regresivnim ili reduktivnim postupkom. Tu teoriju podupire saznanje regresivnog razvoja određenih vrsta bakterija poput vrsta *Chlamydia* i *Rickettsia* koje su obligatni unutarstanični paraziti.

Istraživanja genoma bakterije *Rickettsia prowazekii* pokazala su zajedničko podrijetlo s mitohondrijima eukariotskih stanica, odnosno postojanje nekadašnjeg zajedničkog pretka. Prema tome, postojeći virusi su se mogli razviti iz složenijih, eventualno slobodno živućih organizama koji su izgubili genetske informacije tijekom vremena te prihvatili parazitski pristup replikaciji (Wessner, 2010).

Nukleocitoplazmatski veliki DNK virusi (NCLDV), najbolje ilustriraju ovu hipotezu. Ovi virusi, koji uključuju virus malih boginja, pa i nedavno otkriven Mimivirus, mnogo su veći od većine virusa i kompleksnije su građe. Tipični poxvirus može biti širok 200 nm i dug 300 nm, dok Mimivirus može biti dvostruko veći, ukupnog promjera od približno 750 nm. S druge strane, kuglaste čestice virusa influence mogu biti promjera od približno 80 nm dok promjer poliovirusa iznosi svega 30 nm i približno je 10.000 puta manji od zrna soli. NCLDV također posjeduju velike genome. Dok genom virusa velikih boginja ima 200 000 parova baza, genom Mimivirusa imapribližno 1,2 milijuna parova baza. U usporedbi s njima, genom poliovirusa je značajno manji sa svega 7.500 nukleotida. Veličina genoma ukazuje na morfološku kompleksnost NCLD virusa, a ujedno su i manje ovisni o metabolizmu domaćina prilikom replikacijskog ciklusa za razliku od ostalih virusa. Na primjer, čestice poxvirusa uključuju veliki broj virusnih enzima koji dopuštaju virusu proizvodnju funkcionalne mRNK unutar stanice domaćina. Zbog veličine i složenosti NCLD virusa određeni virolozi su pretpostavili da su ti virusi možda potomci složenijih predaka. Prema predlagateljima ove hipoteze, autonomni organizmi u početku su razvili simbiotski odnos. Tijekom vremena odnos se pretvorio u parazitski, prilikom čega je jedan organizam počeo sve više ovisiti o drugom. Kako je slobodno živući parazit postao više ovisan o domaćinu, prvo su se izgubili geni esencijalni za samostalnu replikaciju uslijed čega je postao obligatni unutarstanični parazit (Wessner, 2010).

Analiza genoma Mimivirusa je u skladu s ovom hipotezom. Ovaj virus sadrži relativno veliki broj gena povezanih s translacijom, odnosno gena koji mogu biti ostaci nekadašnjeg kompletnog sustava translacije. Zanimljivo je da se Mimivirus ne razlikuje znatno od parazitskih bakterija, poput *Rickettsia prowazekii* (Wessner, 2010).

Pobornici regresivne hipoteze također tvrde da su preci današnjih NCLDV-a odgovorni za pojavu eukariotskih stanica. Villarreal, DeFilippis (2000) i Bell (2001) opisali su model kojim objašnjavaju ovaj prijedlog. Prema njima je tekuća jezgra eukariotskih stanica nastala iz endosimbiotskog događaja u kojem je složeni, obloženi DNK virus postao stalni stanovnik nove eukariotske stanice.

1.2.3. PRVO VIRUS HIPOTEZA

Progresivna i regresivna hipoteza pretpostavljaju da su virusi nastali iz stanica. Jedan dio znanstvene zajednice smatra da su možda virusi bili prvi oblik života na zemlji. Predložili su prvo virus hipotezu koja sugerira da su virusi prvi entiteti sa mogućnosti replikacije.

Koonin i Martin (2005) pretpostavljaju da su virusi postojali u predstaničnom svijetu kao jedinice koje su se mogle same replicirati. Tijekom vremena ove jedinice su postale građom kompleksnije i organiziranije. Isto tako su evoluirali enzimi za sintezu membrana i staničnih stijenki što je rezultiralo stvaranjem stanica. Virusi su prema toj teoriji postojali prije bakterija, arheja ili eukariota (Wessner, 2010).

Većina biologa se slaže da su prve molekule s mogućnošću replikacije bile RNK, a ne DNK. Također znamo da neke molekule RNK, odnosno ribozimi, pokazuju enzimatska svojstva; odnosno posjeduju sposobnost katalizatora kemijskih reakcija. Možda su jednostavne RNK molekule koje su postojale prije stvaranja prve stanice razvile sposobnost zaraze prvih stanica. Prema tome, postoji vjerojatnost da su današnji RNK virusi potomci tih RNK molekula (Wessner, 2010).

1.3. Genetička raznolikost virusa

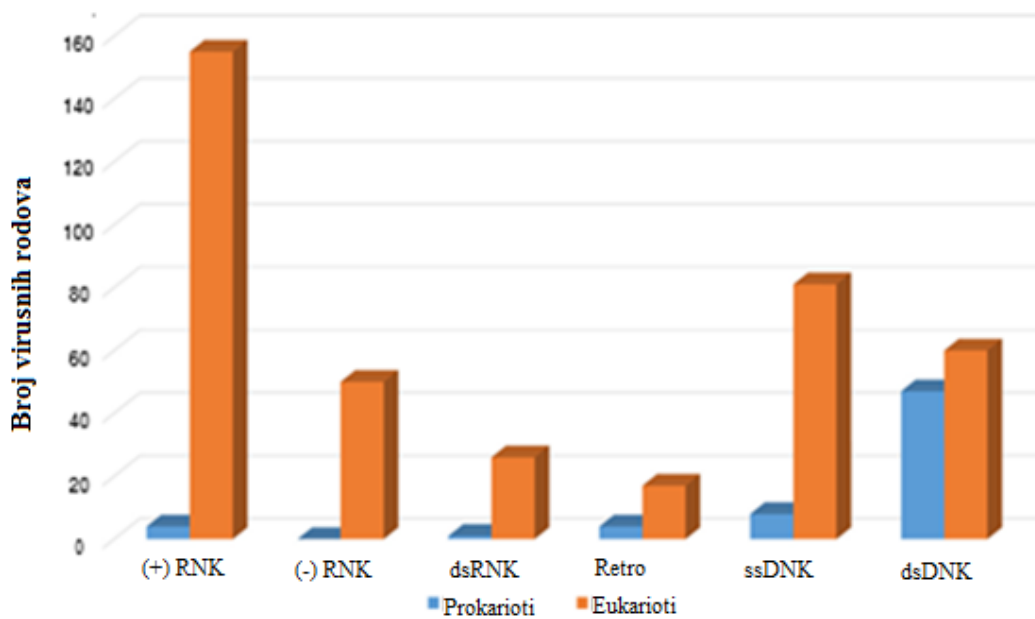
Detaljnu sistematiku virusa osmislio je 1971. američki znanstvenik David Baltimore. Baltimore sistematika virusa temelji se na načinu replikacije i naročito na obliku nukleinske kiseline (Baltimore, 1971). Baltimore je definirao 7 klasa virusa:

- (I) plus RNK lanac (virioni sadrže RNK iste polarnost kao mRNK),
- (II) minus RNK lanac (virioni sadrže RNK komplementarne s mRNK molekulom),
- (III) dsRNK (dvolančani) virusi,
- (IV) reverzno transkribirajući virusi sa plus RNK lancem,
- (V) reverzno transkribirajući virusi s dsDNK genomom,
- (VI) ssDNK (jednolančani) virusi,
- (VII) dsDNK (dvolančani) virusi.

Svi stanični životni oblici posjeduju genome koji se sastoje od dvolančane (ds) DNK i koriste iste, standardne sheme za repliciranje i ekspresiju gena, no zastupljenost različitih klasa virusa u njima bitno se razlikuje (Slika 2).

Nasuprot tome, virusi iskorištavaju sve teorijski zamislive interkonverzije nukleinskih kiselina, pri čemu genom predstavlja RNK ili DNK koja može biti jednolančana ili dvolančana, kružna ili linearna i sastojati se od jednog ili više segmenata (Koonin i sur., 2015).

Tipični virusni genomi su mali u usporedbi s genomima staničnih oblika života, ali se posljednjih nekoliko godina otkrićem nekoliko skupina mega virusa značajno povećao raspon veličine virusnog genoma koji sada obuhvaća 3 reda veličine, od približno 2 kilobaze (kb) do preko 2 megabaze (Mb). Genomi mega virusa su veći od genoma mnogih bakterija i arhea. (Koonin i sur., 2015).



Slika 2. Zastupljenost različitih "Baltimore klasa" virusa u prokariotima i eukariotima. Stupići prikazuju broj rodova u pojedinim klasama prema najnovijem ICTV (engl. *International Committee on Taxonomy of Viruses*) izvješću. Neklasificirani virusi se zanemaruju (Koonin i sur., 2015).

2. RAZRADA TEME

2.1. Evolucijski odnosi glavnih klasa RNK virusa

Važno pitanje vezano za evoluciju RNK virusa jest jesu li se oni razvili iz primordijalnog RNK svijeta.

Prema široko prihvaćenoj svjetskoj hipotezi, RNK virusi i srodni elementi čija se replikacija oslanja na RNK-ovisnu RNK polimerazu (RdRp), jedina su skupina organizama (osim malih, ne-kodirajućih parazitskih RNK, kao što su viroidi) koji mogu biti izravni potomci primordijalnog RNK svijeta. Budući da je RdRp jedini protein koji je univerzalno sadržan u RNK, taj je enzim ključan za rekonstrukciju evolucijske povijesti RNK virusa. (Koonin i sur., 2015).

Temeljem strukture genoma i ciklusa replikacije te ekspresije gena, RNK virusi podijeljeni su u tri skupine Baltimore klasifikacije: plus RNK lanac, minus RNK lanac i dvolančani RNK (dsRNK) virusi.

Virusi iz svake od tih skupina koriste virusne RdRp enzime za replikaciju genoma i često za različit proces transkripcije genoma kako bi se generirale virusne subgenomske mRNK molekule. Promatrajući rezultate usporednih analiza aminokiselina u RdRp polimerazama različitih RNK virusa koji inficiraju bakterije, biljke i životinje, ustanovljeno je da analizirane RNK ovisne RNK polimeraze imaju monofiletsko podrijetlo. Pretpostavlja se da RNK virusi eukariota potječu od RNK bakteriofaga ili RNK virusa arheja, premda nema mnogo bakterijskih i arheja RNK virusa u usporedbi s virusima koji inficiraju eukariote. (Koonin i sur., 2015).

Naime, postoji samo nekoliko RNK bakteriofaga koji svi pripadaju obitelji Leviviridae koja inficira primarno enterobakterije i neke druge proteobakterije (Bollback i Huelsenbeck, 2001). Isto tako, samo je nekoliko dsRNK bakteriofaga obitelji Cystoviridae koje inficiraju γ -proteobakterije roda *Pseudomonas* (Mindich i sur., 2004). Još uvijek nisu otkriveni virusi koji inficiraju Arheje (Bolduc i sur., 2012).

2.2. Podrijetlo glavnih klasa RNK virusa

2.2.1. Podrijetlo plus ssRNK virusa

Virusi koji pripadaju klasi +ssRNK dijele se na tri evolucijske linije: natporodica nalik pikornavirusima, natporodica nalik alfavirusima i natporodica nalik flavivirusima. Ova podjela rezultat je filogenetskih analiza navedene skupine virusa (Koonin i sur., 2015).

Natporodica nalik pikornavirusima daleko je najveća, najraznovrsnija i najčešće zastupljena te obuhvaća najširi raspon eukariotskih domaćina. Za natporodicu nalik pikornavirusima karakteristična je RdRp tj. RNK-ovisna RNK-polimeraza (RNK replikaza), enzim koji katalizira replikaciju RNK molekule iz RNK kalupa. Osim njega, prisutan je niz karakterističnih gena koji kodiraju specifičnu 3-helikazu (Superfamily-3-helicase: S3H), mali genom-vezani protein (VPg), kimotripsinu sličnu proteazu. Prisutan je, u većini članova ove natporodice, β -bačvasti „jelly roll“ kapsidni protein (JRC) (Koonin i sur., 2008).

Smatra se da su se virusi koji pripadaju natporodici nalik na pikornaviruse razvili iz virusa koji pripadaju redu Picornavirales. Ovaj red obuhvaća 5 porodica, nekoliko rodova i mnoge nerazvrstane viruse, a virusi unutar njega reda dijele sve gene karakteristične za navedenu natporodicu. Virusi reda Picornavirales koriste poliproteine za ekspresiju gena (Le Gall i sur., 2008). Predak virusa iz natporodice nalik pikornavirusima vjerojatno se razvio procesom horizontalnog transfera virusa (HVT) tj. prelaskom iz domaćina u druge eukariotske organizme. Uloga HVT-a ima značajnu važnost u evoluciji virusa. Primjerice, jedan dio biljnih virusa i virusa koji inficiraju gljive upravo se razvijao na ovaj način, zbog simbiotskih odnosa navedenih organizama (Koonin i sur., 2008).

Ekstremna raznolikost unutar natporodice virusa sličnim pikornavirusima, s obzirom na raspon domaćina i sastav genoma, upućuje na to da su se predci pikornavirusa razvili zajedno ili neposredno nakon pojave eukariota. Natporodica nalik pikornavirusu predstavlja mogućeg pretka iz kojeg su se razvili svi ostali eukariotski +ssRNK virusi, stoga se podrijetlo ove klase virusa promatra kroz podrijetlo virusa natporodice nalik pikornavirusu.

Prvo je potrebno pronaći pretka natporodice, a to se pokušalo ostvariti analizom sekvence RNK ovisne RNK-polimeraze. Rezultati su pokazali veliku sličnost RdRp s reverznom transkriptazom (RT) od bakterijskih retroelementa skupine II (samoprekrajajući introni).

S obzirom na široku rasprostranjenost bakterijskih retroelementa skupine II, prokariotska reverzna transkriptaza smatra se mogućim pretkom RdRp enzima virusa iz natporodice nalik pikornavirusima. Ovaj podatak ukazuje na to da predak virusa nalik pikornavirusima može biti i direktan predak primordijalnog RNK svijeta (prvo virus hipoteza, pra-LUCA podrijetlo) (Koonin i sur., 2008).

Natporodice nalik alfavirusima i flavivirusima pokazuju mnogo manju raznolikost. Natporodica nalik alfavirusima uključuje red Tymnovirales unutar kojeg postoje 2 porodice animalnih virusa i nekoliko porodica biljnih virusa. Oni, osim RdRp enzima, sadrže niz gena povezanih s replikacijom koji kodiraju za specifičan capping enzim. Ovaj enzim pronađen je i u porodici Nodaviridae koja obuhvaća animlance viruse malog genoma iz klase +ssRNK virusa. Prisustvom capping enzima u nodavirusima prvenstveno se smatralo da oni pripadaju natporodici nalik alfavirusu, međutim, dodatnim analizama RdRp enzima ustanovljeno je da ipak pripadaju natporodici nalik pikornavirusima zbog sličnosti istih (Ahola i Karlin, 2015).

Iako posjeduju identični RdRp enzim kao virusi natporodice nalik pikornavirusima, nodavirusima nedostaje helikaza. Ovo otkriće potaklo je znanstvenike da opet povežu nodaviruse s natporodicom nalik alfavirusima. Pronađen je još jedan dokaz koji ide u prilog pripadnosti nodavirusa u natporodicu nalik alfavirusima, a to je da dijele samokatalizirajuću „jelly-roll“ kapsidnu domenu (JRC) s tetravirusima i birnavirusima. Birnavirusi (dsRNK) i Tetravirusi (+ssRNK) dijele zajedničkog pretka s natporodicom nalik alfavirusima (Wang i sur., 2012). Smatra se da je ovakav raspored gena i prisutnost istih u navedenim natporodicama, rezultat transfera i izmjene gena između porodica i njihovih domaćina (Koonin i sur., 2008).

Natporodica nalik flavivirusima je najmanja od tri glavne skupine +ssRNK virusa i obuhvaća samo dvije porodice: Flaviviridae i Tombusviridae. Flaviviridae su životinjski virusi s envelopom koji kodiraju specifičnu liniju RdRp enzima, specifičnu 2-helikazu, proteazu te capping enzim.

Niti jedan od ovih gena, osim onoga za RdRp enzim nije prisutan u porodici Tombusviridae, tako da je ona povezana s porodicom Flaviviridae samo po filogenetskoj sličnosti RdRp enzima (Koonin i sur., 2015).

Osim RdRp enzima i proteina koji grade kapsidu, većina virusa u natporodicama nalik pikornavirusima, alfavirusima te flavivirusima kodiraju dvije vrste proteina, helikaze i proteaze. Prisutnost navedenih proteina odgovara funkcionalnim zahtjevima virusa, poput zahtjeva za helikazom zbog replikacije relativno velikih RNK genoma.

Virusi natporodica nalik alfavirusima i flavivirusima imaju vrlo uski raspon domaćina ograničen prvenstveno na kralježnjake, člankonošce i neke biljke, što bi moglo upućivati na relativno kasno evolucijsko podrijetlo tih virusa. Moguća je čak pojava i evolucija ovih virusnih natporodica paralelno s navedenih grupama domaćina, u kojoj je važnu ulogu imao HVT putem insekata kao vektora (Koonin i sur., 2015).

2.2.2. Podrijetlo dsRNK (dvolanačanih RNK) virusa

Dvolanačani RNK virusi eukariota pokazuju puno manju raznolikost od +ssRNK virusa. Rane filogenetske analize RdRp enzima dovele su do zaključka da su dsRNK virusi nastali u više navrata, uglavnom iz različitih skupina virusa +ssRNK.

Uključivanje dviju porodica dsRNK virusa, Totiviridae i Partitiviridae, u natporodicu nalik pikornavirusima u potpunosti je u skladu s ovim evolucijskim scenarijem. Virusi porodice Birnaviridae (dsRNK) dijele neuobičajeni RdRp enzim, genom – vezani protein i različitu varijantu JRC (engl. *jelly-roll capsid*) proteina s nekim od tetravirusa, podržavajući zajedničko podrijetlo ovih porodica dsRNK virusa i +ssRNK virusa. Divergencija birnavirusa iz tetravirusa očito se dogodila nakon stjecanja JRC proteinskog gena preko njihovih zajedničkih predaka iz nodavirusa (Koonin i sur., 2015).

Virusi koji pripadaju porodicama Picobirnaviridae, Chrysoviridae, Totiviridae, Partitiviridae, Reoviridae, zajedno s bakteriofagom iz porodice Cystoviridae koriste srodne kapsidne proteine kako bi izgradili svoje jedinstvene T1- ikozaedarske kapside sastavljene od 60 asimetričnih dimera kapsidnog proteina. Usporedbom viriona i strukture kapsidnih proteina, uočeno je da su reovirusi najbliže povezani s cistovirusima, dok picobirnavirusi, partitivirusi, krizovirusi i totivirusi čine drugu, udaljenu granu dsRNK virusa.

Stoga se čini da su bakteriofagi iz porodice Cystoviridae značajno doprinjeli stjecanju strukturnih gena kod većine dsRNK virusa koji inficiraju eukariote. Reovirusi, najveća porodica dsRNK virusa, koji inficiraju različite eukariotske domaćine, mogli bi predstavljati izravne potomke cistovirusa (El Omari i sur., 2013).

Nasuprot tome, u evoluciji ostalih navedenih dsRNK virusa ključni je događaj bio rekombinacija s članovima natporodice virusa nalik pikornavirusima koji pripadaju +ssRNK virusima, što je rezultiralo nastajanjem genoma koji kodiraju cistovirus-izvedene kapsidne proteine i RdRp enzime nalik prikornavirusu (El Omari i sur., 2013).

Uloga HVT-a (horizontalni transfer virusa) u evoluciji dsRNK virusa je najočitija za porodicu Endornaviridae gdje je vidljiva raširenost RdRp enzima unutar grupa različitih biljnih virusa i virusa koji inficiraju gljive (Roossinck i sur., 2011). Doprinos HVT-a je vjerojatan i kod evolucije reovirusa od kojih su mnogi biljni i životinjski virusi iz ove porodice, sposobni iskoristiti člankonošce kao posrednike pri HVT-u. S obzirom na filogenetske i strukturne analize te analize opsega domaćina koje inficiraju, dsRNK virusa su vjerojatno potekli od dsRNK bakteriofaga (Cystoviridae) ili odijeljenih skupina predaka +ssRNK virusa, odnosno njihovom rekombinacijom (Koonin i sur., 2015).

2.2.3. Podrijetlo minus ssRNK virusa

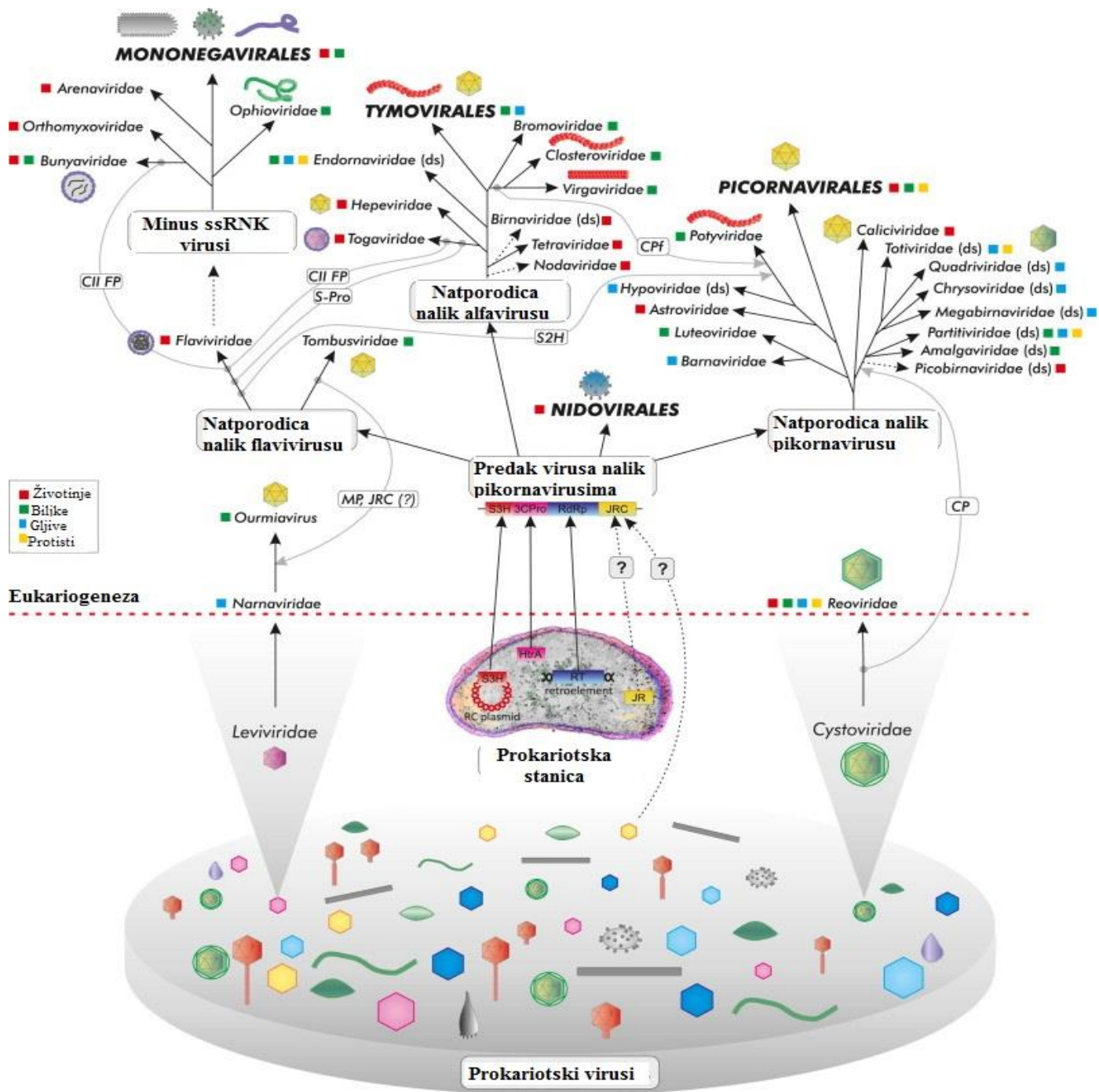
RNK virusi iz ove grupe u eukariota uključuju red Mononegavirales koji se sastoji od tri povezane virusne porodice s nesegmentiranim genomima i 5 porodica virusa sa segmentiranim genomima.

Dugo vremena, evolucijsko podrijetlo ovih virusa bilo je nejasno i neobjašnjeno zbog visoko izvedenih sekvenci njihovih RdRp enzima i nedostatka homologa za druge proteine, s iznimkom capping enzima u Mononegavirales koji je također izuzetno različit od svih homologa (Bujnicki i Rychlewski, 2002). Uski raspon domaćina ovih virusa, koji je ograničen na životinje i biljke, podrazumijeva njihovo relativno novije evolucijsko porijeklo.

Nadalje, smatra se da su -ssRNK virusi biljaka dobiveni od životinja putem HVT-a. Glavni uvid u podrijetlo ovih RNK virusa došao je iz nedavno riješene kristalne strukture Influenza A Virus RNK ovisne RNK polimeraze koja pokazuje veliku sličnost sa strukturom flavivirusne RdRp. Ovo otkriće nam sugerira da su -ssRNK virusi evoluirali iz istih RNK predaka kao i virusi natporodice nalik flavivirusima (Pflug i sur., 2014).

S obzirom na gomilajuće dokaze o podrijetlu dsRNK virusa i -ssRNK virusa iz različitih skupina +ssRNK virusa, čini se da je predak virusa nalik pikornavirusima bio ultimativni predak velike većine eukariotskih RNK virusa (Slika 3).

Pitanje je je li taj pradavni predak sastavljen od nekoliko zasebnih gradivnih elemenata bakterijskog podrijetla tijekom eukariogeneze ili je evoluirao kao kontinuirana linija iz primordijalnog genskog bazena (Koonin i sur., 2015).



Slika 3. Podrijetlo glavnih skupina RNK virusa eukariota. Prikazana evolucijska rekonstrukcija temelji se na simbiogenetskom scenariju eukariogeneze (Koonin i sur., 2015).

2.3. Podrijetlo gavnih klasa DNK virusa

2.3.1. Podrijetlo ssDNK (jednolančanih DNK) virusa

Virusi sa ssDNK genomom su raznoliki, brzo se šire i obuhvaćaju ekonomski, medicinski i ekološki važne patogene. Inficiraju domaćine svih triju domena staničnog života i prisutni su u svim mogućim sredinama, od atmosfere do tla, u slatkovodnim i morskim staništima, do onih najekstremnijih, kao što su hidrotermalni izvori. Bakterijski i arhea ssDNK virusi su grupirani u četiri porodice (Microviridae, Inoviridae, Pleolipoviridae i Spiraviridae), a eukariotski u 6 porodica (Anelloviridae, Bidnaviridae, Circoviridae, Geminiviridae, Nanoviridae i Parvoviridae) i jedan je rod nesvrstan (*Bacilladnavirus*) (Koonin i sur., 2015).

Svi eukariotski ssDNK virusi, osim članova porodice Bidnaviridae, repliciraju svoje genome mehanizmom „rolling-circle“ (ili rolling-hairpin) koji uključuje zarezivanje virusnog genoma pomoću enzima endonukleaza. Nju kodira sam virus unutar stanice domaćina, a ona inicira tzv. „rolling-circle“ replikaciju (u nastavku RC-Rep.) Isti mehanizam replikacije također koristi većina prokariotskih ssDNK virusa, mnogi plazmidi i neki transpozoni pa je malo vjerojatno da su ssDNK virusi eukariota izravni potomci njihovih prokariotskih homologa (Chandler i sur., 2013).

Rezultati filogenetskih analiza pokazali su da eukariotski ssDNK virusi dijele strukturne jedinice endonukleaze i helikaze s RC-rep endonukleazama bakterijskih plazmida. Zanimljivo je da su RC-Rep endonukleaze iz različitih rodova eukariotskih ssDNK virusa sličnije s homologima iz različitih skupina bakterijskih plazmida, nego endonukleaze bakterijskih plazmida međusobno. Takva sličnost upućuje na blisku evolucijsku vezu između bakterijskih plazmida i eukariotskih ssDNK virusa (Slika 4) (Koonin i sur., 2015).

Premda je zahtjevno utvrditi točno podrijetlo virusnih RC-Rep endonukleaza, dobiveni rezultati snažno upućuju na to da su RC-Rep endonukleaze eukariotskih ssDNK virusa polifiletskog podrijetla i njihovi korijeni se mogu pronaći u različitim skupinama bakterijskih plazmida (Koonin i sur., 2015).

Ključni korak u transformaciji plazmida u virus je stjecanje genetskih determinanti koje omogućavaju stvaranje kapside oko genoma i njegov intercelularni prijenos. Neki bakterijski RC plazmidi kodiraju RC-Rep endonukleazu, no nedostaje im gen za kapsidne proteine, što je karakteristično za viruse (Krupovic i Bamford, 2010). Svi danas istraženi eukariotski ssDNK virusi posjeduju strukturno slične „jelly-roll“ kapsidne proteine. Zanimljivo je da, „jelly-roll“ kapsidne proteine karakteristične za ikozaedarski RNK virus, također nalazimo u kapsidama nekih dsRNK virusa. Kapsidni proteini nekih ssDNK virusa sličniji su kapsidnim proteinima +ssRNK virusa nego kapsidnim proteinima drugih ssDNK virusa.

Rezultati komparativne genomske analize jasno pokazuju da su eukariotski ssDNK virusi evoluirali neovisno iz bakterijskih plazmida putem stjecanja gena za kapsidne proteine iz postojećih +ssRNK virusa (Koonin i sur., 2015).



Slika 4. Evolucija ssDNK virusa eukariota: polifiletsko podrijetlo iz različitih plazmida i višestruki slučajevi rekombinacije sa ssRNK virusima (Koonin i sur., 2015).

2.3.2. Podrijetlo dsDNK (dvolančanih DNK) virusa

U usporedbi s RNK virusima, dsDNK virusi su nešto manje raznoliki i manje zastupljeni u eukariotima, ali su ipak identificirani u svim većim eukariotskim skupinama. Postoji 18 službeno priznatih porodica dsDNK virusa i mnogo neklasificiranih virusa koji inficiraju široki spektar jednostaničnih i višestaničnih domaćina i obuhvaćaju skoro cijeli raspon veličina virusnih genoma, od oko 4 kb do gotovo 2,5 Mb. Daleko najveća i najčešća skupina DNK virusa u eukariotima sastoji se od 7 porodica velikih i divovskih virusa, uključujući mimiviruse i pandoraviruse, s genomima u rasponu megabaza.

Za sve te viruse koji inficiraju eukariote, uključujući životinje i različite protiste, smatra se da dijele zajedničko podrijetlo, što je uočeno prisutnošću zajedničkih gena koji kodiraju proteine ključne za replikaciju virusnih genoma i formiranje viriona (Koonin i sur., 2015).

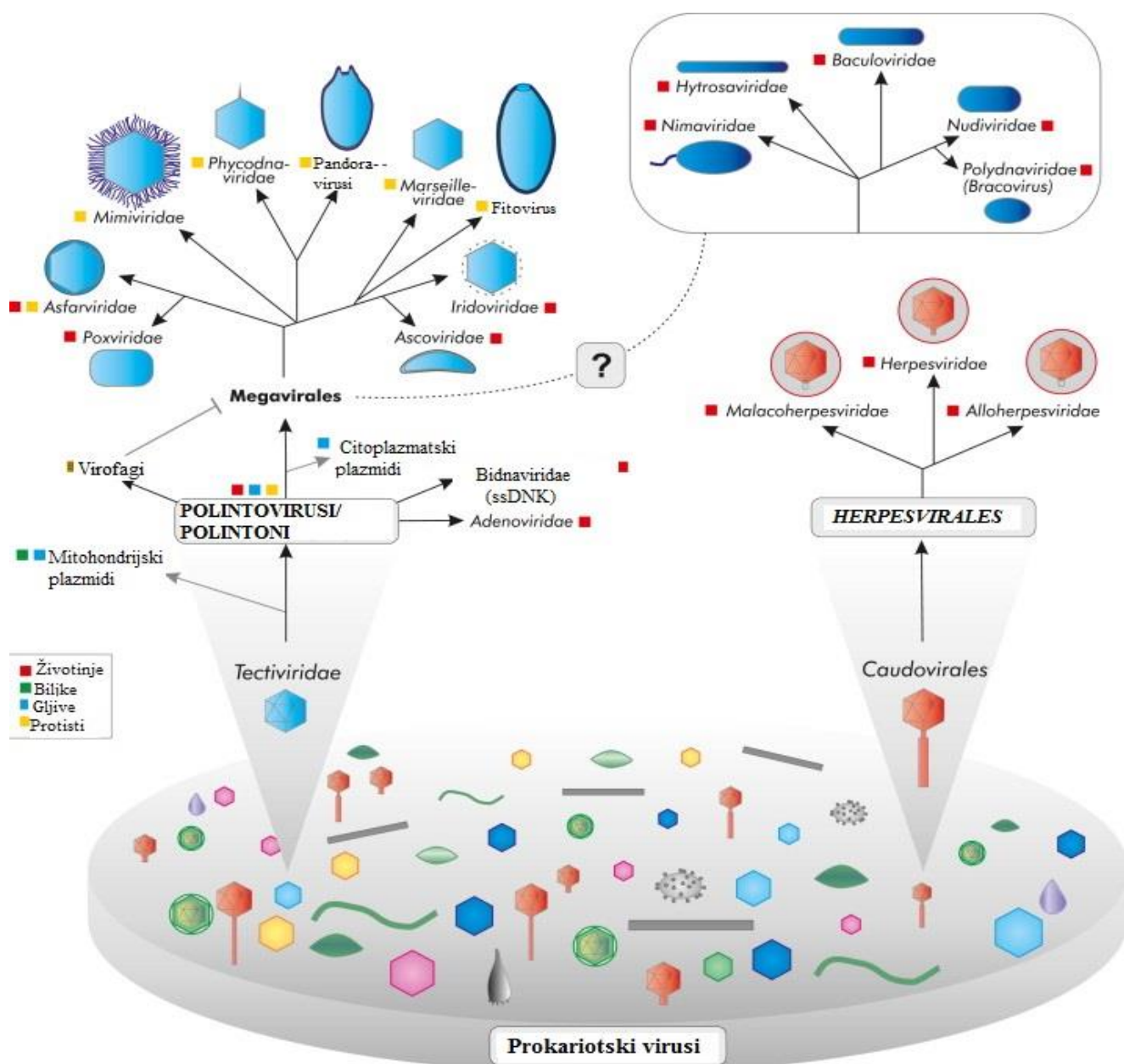
Virusi porodice Mimiviridae domaćini su različitoj skupini satelitskih virusa, virofaga, koji se reproduciraju unutar tzv. virusnih "tvornica" unutar stanica protista zaraženih divovskim virusom (Claverie i Abergel, 2009). Nedavno je identificirana evolucijska veza između satelitskih virofaga i velikih eukariotskih dsDNK transpozona iz skupine Polinton/Maverick (u daljnjem tekstu: polintoni). Polintoni se uobičajeno nalaze u različitim jednostaničnim protistima i životinjama, što ukazuje na njihovo drevno podrijetlo, koje je možda istodobno s podrijetlom eukariota (Fischer i Suttle, 2011). Nedavno je dokazano da većina polintona kodira dva proteina homologna „jelly-roll“ kapsidnom (JRC) proteinu. Također kodiraju dva proteina koji su esencijalni za morfogenezu kod članova NCLD virusa (po novijem Megavirales). Prisutnost tih gena, zajedno s onima za kapsidne proteine, jasno ukazuje da polintoni u nekim nepoznatim uvjetima zapravo stvaraju virione koji mogu imati sposobnost inficiranja novih domaćina (Krupovic i sur., 2014).

Polintoni dijele skupine homolognih gena s različitim virusima, transpozonomima i plazmidima. Višestrukim vezama između polintona i raznih drugih grupa virusa i plazmida formiran je novi evolucijski scenarij pod kojim su polintoni bili prva skupina eukariotskih dsDNK virusa koji su u različitim prilikama doveli do pojave nekoliko novih skupina eukariotskih virusa, transpozona i plazmida.

Neki polintoni napustili su „životni“ stil virusa nakon gubitka gena uključenih u formiranje viriona i postaju čisti transpozoni (Krupovic i sur., 2014). Polintoni su najvjerojatnije evoluirali iz bakteriofaga obitelji Tectiviridae koji su ušli u protoeukariotsku stanicu zajedno s α -proteobakterijskim endosimbiontom koji je predstavljao pretka današnjeg mitohondrija. Jedan od konkretnih dokaza za ovaj evolucijski scenarij je prisutnost linearnih plazmida koji kodiraju protein-prim DNK polimerazu (pPolB) u mitohondrijima stanica gljiva (Handa, 2008).

Osim polintona, za problematiku evolucije virusa zanimljiv je red Herpesvirales zbog izrazite povezanosti s virusima reda Caudovirales koji obuhvaća tri porodice: Siphoviridae, Podoviridae i Myoviridae. Caudovirales su gotovo sveprisutni u bakterijama i također su prisutni u različitim redovima carstva Archaea. Bakterijski ili arhea virus kojeg se smatra pretkom herpesvirusa nije povezan s tektivirusom. Tektivirus se smatra vjerojatnim pretkom većine eukariotskih dsDNK virusa povezanih s polintonima (Koonin i sur., 2015). Dvije porodice dsDNK virusa s malim kružnim genomima, Papillomaviridae i Polyomaviridae, razvile se se putem koji je potpuno različit od podrijetla svih većih dsDNK virusa eukariota. Kapside papiloma virusa i poliomavirusa konstruirane su iz JRC proteina koji su homologni s onima eukariotskih ssDNK virusa (Slika 4) (Koonin i sur., 2015). Nadalje, protein za replikaciju kojeg nalazimo kod ovih virusa, poznatiji kao veliki T-antigen u poliomavirusima i E1 protein u papilomavirusima, je homolog replikacijskim proteinima nekih ssDNK virusa. Prema tome, vjerojatno su mali dsDNK virusi eukariota derivati virusa ssDNK koji su sami evoluirali rekombinacijom plazmida i ssDNK virusa koji se repliciraju „rolling-circle“ mehanizmom (Koonin i sur., 2015).

Podrijetlo dsDNK virusa vezuje se uz tri skupine virusa povezanih s bakterijama. Dvije od njih potječu iz različitih skupina bakteriofaga, a treća iz plazmida. Iz bakteriofaga su evoluirali većinom veliki eukariotski dsDNK virusi, a iz plazmida dvije porodice malih dsDNK virusa koji su zapravo derivati ssDNK virusa. Pretci ovih virusa su vremenom stekli DNK polimerazu i primazu iz eukariotskih domaćina te gene za interakciju između virusa i domaćina, što je dovelo do rasta njihovog genoma i nastanka dsDNK virusa (Slika 5) (Koonin i sur., 2015).



Slika 5. Evolucija velikih dsDNK virusa eukariota iz dvije različite skupine bakteriofaga (Koonin i sur., 2015).

2.4. Podrijetlo reverzno-transkribirajućih virusa (retrovirusa)

Retrovirusi, baš poput RNK virusa, unatoč velikoj raznolikosti posjeduju jednu zajedničku karakteristiku, a to je enzim reverzna transkriptaza (RT).

Taj je enzim ključan za reproduksijski ciklus ovih virusa, a uloga mu je reverzna transkripcija RNK molekule u DNK. Retrovirusi nisu jedini genetički entiteti koji posjeduju reverznu transkriptazu.

Skupina ovih genetičkih entiteta naziva se zajedničkim imenom retroelementi, a retrovirusi čine tek jednu skupinu retroelementata. Retroelementi mogu biti pokretni elementi, a kretanje po genomu domaćina omogućeno im je pomoću reverzne transkripcije i integracije. Također se mogu ponašati kao DNK ili RNK plazmidi, a retrovirusi u svom virionu sadrže DNK, RNK ili DNK-RNK hibrid. Oni prolaze kroz esencijalnu ili fakultativnu fazu integracije u genom domaćina tijekom replikacije. Filogenetskom analizom retroelementata, znanstvenici su ih podijelili u 4 glavne linije od kojih su najbolje opisani i najvažniji upravo reverzno-transkribirajući virusi. Većina otkrivenih retroelementata pronađena je isključivo u životinjskim i biljnim genomima, a jedini prokariotski retroelementi su samoprekrajajući introni grupe II za koje se smatra da su evoluirali iz introna grupe I koji kodiraju endonukleazu, a RT gen su stekli naknadno (Koonin i sur., 2015).

Reproduksijska strategija retrovirusa (porodica Retroviridae) nalikuje onoj u RNK virusa i to ponajviše +ssRNK i –ssRNK virusa.

Ti virusi su evolucijski stekli sposobnost konverzije vlastite RNK u DNK i integracije u genom domaćina kako bi mogli kontrolirati mehanizme replikacije i transkripcije u stanici domaćina. Porodice retrovirusa, Hepadnaviridae i Caulimoviridae pakiraju DNK u svoj genom, ali zadržavaju fazu reverzne transkripcije u ciklusu reprodukcije. Za viruse tih porodica, integracija u genom domaćina nije bitna faza reproduksijskog ciklusa, iako je prividna lažna integracija uobičajena kod nekih skupina virusa. Preostale dvije porodice reverzno transkribirajućih virusa, Metaviridae i Pseudoviridae, uključuju RT-kodirajuće elemente koji se tradicionalno ne smatraju virusima već retrotranspozonomima jer inače ne inficiraju nove stanice, premda neki od ovih elemenata, po najnovijim otkrićima, ipak imaju sposobnost infekcije novih stanica (Koonin i sur., 2015).

Retrovirusi imaju najkompleksnije genome među retroelementima. Svi dijele 3 glavna gena koji se označavaju kraticama pol, gag i env. Retrovirusna reverzna transkriptaza je domena Pol poliproteina kojeg kodira gen pol.

Za virusne retroelemente karakteristično je da reverzna transkriptaza dolazi zajedno s domenom enzima RNAze H (RH) koji je neophodan za uklanjanje RNK lanca tijekom sinteze DNK provirusa, a integraza i asparaginska proteaza se nalaze u podskupu pol poliproteina.

Ovakav raspored domena pol poliproteina govori nam da je zajednički predak RT virusa kodirao kompleksni oblik Pol poliproteina sa svim domenama (proteaza-reverzna transkriptaza-RNAza H- integraza) (Koonin i sur., 2015).

Podrijetlo druga dva gena nije u potpunosti razjašnjeno. Gag gen kodira za gag poliprotein koji na sebi sadrži domenu kapsidnog proteina. Filogenetskom analizom Gag gena virolozi su iznijeli pretpostavku da on potječe od tri različite linije retrovirusa (Hipoteza „Tri kralja“) (Llorens i sur., 2008). Za env gene se smatra da su stečeni pomoću LTR retrotranspozona na najmanje tri nezavisna načina iz različitih skupina RNK i DNK virusa. Postoji mogućnost da retroelementi i RNK virusi dijele zajedničko podrijetlo iz prokariotskih retroelemenata grupe II (samoprekrajajući introni). Iako svi ti virusi dijele zajedničko podrijetlo, čini se da su stekli kapsidne proteine iz različitih izvora i u neovisnim prilikama (Llorens i sur., 2008).

3. ZAKLJUČCI

Evolucijski procesi svih navedenih skupina virusa međusobno se isprepliću. Time nastaju različite porodice unutar mnogobrojnih redova virusa, čije podrijetlo nam postaje sve jasnije. Međutim, još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni svi mogući scenariji evolucije virusa.

Povećanjem broja i raznolikosti virusnih genoma te napretkom u evolucijskoj genomici, danas možemo razumijeti podrijetlo glavnih skupina virusa i ključne događaje u njihovoj evoluciji, bolje nego ikada prije. Sada je moguće prikazati opće trendove u evoluciji eukariotskih virusa i specifične evolucijske scenarije za različite vrste virusa. Evolucijska veza između virusa i ne-virusnih pokretnih genetičkih elemenata, kao što su transpozoni i plazmidi ukazuje nam da ti elementi imaju značajan doprinos evoluciji svih klasa eukariotskih virusa, kao i njihovih domaćina.

S druge strane, evolucija RNK virusa nam ukazuje na usku poveznicu tih virusa s primordijalnim RNK-svijetom, čime bi „prvo virusi“ hipoteza dobila na značaju, ali ova pretpostavka još nije u potpunosti dokazana.

Svi razjašnjeni i navedeni trendovi evolucije virusa pronalaze pokriće u hipotezama o virusnom podrijetlu koje su razjašnjene u uvodu. Sve 3 hipoteze se za sada smatraju jednako mogućima i točnima u evolucijskim procesima virusa sve dok se novim otkrićima ne dokaže suprotno.

4. LITERATURA

- Ahola T, Karlin DG. 2015. Sequence analysis reveals a conserved extension in the capping enzyme of the alphavirus supergroup, and a homologous domain in nodaviruses. Dostupno sa: <https://doi.org/10.1186/s13062-015-0050-0>, pristupljeno: prosinac.. 2014.
- Baltimore D. 1971. Expression of animal virus genomes. *Bacteriology Reviews*, 35(3): 235–241.
- Bolduc B, Shaughnessy DP, Wolf YI, Koonin EV, Roberto FF, Young M. 2012. Identification of novel positive-strand RNA viruses by metagenomic analysis of archaea-dominated Yellowstone hot springs. *Journal of virology*, 86(10): 5562-73.
- Bollback JP, Huelsenbeck JP. 2001. Phylogeny, genome evolution, and host specificity of single-stranded RNA bacteriophage (family Leviviridae). *Journal of molecular evolution*, 52(2): 117-28.
- Bujnicki JM, Rychlewski L. 2002. In silico identification, structure prediction and phylogenetic analysis of the 2'-O-ribose (cap 1) methyltransferase domain in the large structural protein of ssRNA negative-strand viruses. *Protein Engineering, Design and Selection*, Volume 15, Issue 2, str. 101–108.
- Chandler M, De la Cruz F, Dyda F, Hickman AB, Moncalian G, Ton-Hoang B. 2013. Breaking and joining single-stranded DNA: the HUH endonuclease superfamily. *Nature reviews, Microbiology*, 11: 525–538.
- Claverie JM, Abergel C. 2009. Mimivirus and its virophage. *Annual review of genetics*, 43:49-66.
- El Omari K, Sutton G, Ravantti JJ, Zhang H, Walter TS, Grimes JM, Bamford DH, Stuart DI, Mancini EJ. 2013. Plate Tectonics of Virus Shell Assembly and Reorganization in Phage Φ 8, a Distant Relative of Mammalian Reoviruses. *Structure*, 21(8): 1384–1395.
- Fischer MG, Suttle CA. 2011. A virophage at the origin of large DNA transposons. *Science*, 332(6026): 231-4.
- Handa H. 2008. Linear plasmids in plant mitochondria: peaceful coexistences or malicious invasions? *Mitochondrion*, 8(1): 15-25.

- Holmes E.C. 2011. What Does Virus Evolution Tell Us about Virus Origins? *Journal of virology*, 85(11): 5247–5251.
- Koonin EV, Martin W. 2005. On the origin of genomes and cells within inorganic compartments. *Trends in genetics*, 21(12): 647-54.
- Koonin EV, Wolf YI, Nagasaki K, Dolja VV. 2008. The Big Bang of picorna-like virus evolution antedates the radiation of eukaryotic supergroups. *Nature reviews, Microbiology*, 6(12): 925-39.
- Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M. 2015. Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. *Virology*, 479-480: 2-25.
- Krupovic M, Bamford DH. 2010. Order to the Viral Universe. *Journal of virology*, 84(24): 12476–12479.
- Krupovic M, Bamford DH, Koonin EV. 2014. Conservation of major and minor jelly-roll capsid proteins in Polinton (Maverick) transposons suggests that they are bona fide viruses. Dostupno sa: <https://doi.org/10.1186/1745-6150-9-6>, pristupljeno: travanj, 2014.
- Le Gall O, Christian P, Fauquet CM, King AM, Knowles NJ, Nakashima N, Stanway G, Gorbalenya AE. 2008. Picornavirales, a proposed order of positive-sense single-stranded RNA viruses with a pseudo-T = 3 virion architecture. *Archives of virology*, 153(4): 715-27.
- Llorens C, Fares MA, Moya A. 2008. Relationships of gag-pol diversity between Ty3/Gypsy and Retroviridae LTR retroelements and the three kings hypothesis. Dostupno sa: <https://doi.org/10.1186/1471-2148-8-276>, pristupljeno: listopad, 2008.
- Mindich L, Sun Y, Qiao X. 2004. Construction of carrier state viruses with partial genomes of the segmented dsRNA bacteriophages. *Virology*, 319(2): 274-9.
- Pflug A, Guilligay D, Reich S, Cusack S. 2014. Structure of influenza A polymerase bound to the viral RNA promoter. *Nature*, 516(7531): 355-60.
- Roossinck MJ, Sabanadzovic S, Okada R, Valverde RA. 2011. The remarkable evolutionary history of endornaviruses. *The journal of general virology*, 92(Pt 11): 2674-8.
- Villarreal LP, DeFilippis VR. 2000. A hypothesis for DNA viruses as the origin of eukaryotic replication proteins. *Journal of virology*, 74(15): 7079-84.
- Wessner DR. 2010. The origin of viruses. *Nature Education*, 3(9): 37.