

Virofag Sputnik – jedinstveni parazit Mimivirusa kao dokaz biotičke prirode virusnih entiteta

Sara Mandić, Lejla Riđanović

SAŽETAK: Virusi predstavljaju misteriju još od samog otkrića, kako za širu javnost tako i za svijet nauke. Otkriće novih infektivnih čestica krajem 19. vijeka u potpunosti je promijenilo kontekst onoga što se do tada znalo o mnogim bolestima. Nakon što se utvrdilo da su virusi acelularni entiteti sačinjeni samo od nukleinske kiseline (DNK ili RNK) i proteinskog omotača, postavljeni su temelji virologije. Sva istraživanja odnosila su se pretežno na proučavanje strukture virusa, načina parazitiranja i preuzimanja ćelijske mašinerije. S druge strane, proučavanje prirode i porijekla virusa je u potpunosti zapostavljeno. Zagovornici teorije da virusi nisu živi pretežno, kao argument, eksponiraju virusnu nemogućnost samostalne replikacije i neposjedovanje metabolički aktivnih mehanizama. Međutim, nedavno publikovana saznanja sve više približavaju viruse živoj formi. Otkriće virofaga, virusa koji parazitira na džinovskom Mimivirusu unutar domaćinske amebe je revolucionarno za spoznaju virusne prirode. Ono pokreće temeljno pitanje. Kako bi ovaj mali virus, nazvan Sputnik, kao parazit koji zahtijeva živu ćeliju za multiplikaciju, mogao parazitirati na drugom virusu, Mimivirusu, ako ih striktno klasifikujemo kao nežive?

Ključne riječi: *virusi, biotički entiteti, život, džinovski Mimivirus, Sputnik*

Virophage Sputnik – a Unique Mimivirus Parasite as a Proof of Biotic Nature of Viral Entities

ABSTRACT: Viruses have been a mystery ever since their discovery, for the general public and for the world of science likewise. The discovery of new infectious particles at the end of the 19th century completely changed the context of what was previously known about many diseases. Once it was established that viruses were acellular entities, composed only of a nucleic acid (DNA or RNA) and a protein envelop, the foundations of virology were set up. All studies were directed mainly to the study of the virus structure, the infections nature and the occupation of host cells. On the other hand, the study of the nature and origin of a virus was completely neglected. Proponents of the theory that viruses were not living, mainly as an argument, expose the viral inability of independent replication and a lack of metabolically active mechanisms. However, recently published data bring viruses closer to a life form. Discovery of virophage, a virus that parasites on a giant Mimivirus inside an amoeba host is revolutionary for comprehension of the viral nature. This discovery raises a fundamental question. How could this small virus named Sputnik, a parasite who requires a living cell for multiplication, parasitise on the second virus - Mimivirus, if strictly classified as non-living?

Keywords: *viruses, biotic entities, life, giant Mimivirus, Sputnik*

UVOD

Otkriće čestica infektivne prirode koje uzrokuju mozaičnu bolest duhana i prolaze kroz filter, koji inače blokira prolazak bakterija, poznato je kao najraniji fragment razvoja nauke o virusima – virologije. Prvi značajni objavljeni radovi koji su proučavali navedenu problematiku su: 1892. godine objavljeni rad „Ueber die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze“, autora Ivanovskog, te šest godina kasnije, objavljeni rad Bejrenickog pod nazivom „Concerning a Contagium Vivium Fluidum as a Cause of the Spot-Disease of Tobacco Leaves“, u kojem se opisuje mozaična b duhana (TMV) kao „contagium vivum fluidum“. Bejrenicki (1898) u svojim izvještajima viruse diferencira od bakterija, navodeći da su bakterije složenije i organizovanije. Međutim, 1953. godine australski mikrobiolog i imunolog MacFarland Burnet

tvrdi da virologija ne može postati samostalna nauka, i uvodi u svijet nauke još jedan paradoks, te započinje i danas vrlo aktivnu debatu. Pitanje da li su virusi živi zaživjelo je još polovinom prošlog vijeka, a danas je jednako aktuelno. Uprkos interesu koji ovo pitanje budi, kao i brojnim raspravama među naučnicima, do sada nije formulisan konkretan zaključak. Virusi se mogu definisati kao acelularni entiteti, infektivni agensi, čije su glavne osobine da sadrže samo jednu od nukleinskih kiselina (ili DNK ili RNK) i da se mogu umnožavati samo u živim ćelijama. Nemaju sposobnost binarne diobe i niti jedan ciklus energetskog metabolizma. Često se definišu i kao čestice koje se nalaze u sivoj zoni evolucije, na granici živog i neživog svijeta. Uprkos neosporno važnoj ulozi virusa u evoluciji života, još uvijek se ističu uglavnom njihove negativne karakteristike. Virusi predstavljaju granicu između hemije i *biosa* - života. Više poetski, njihova

zavisnost o ćelijama domaćina navodi na pomisao da virusi vode „neku vrstu posuđenog života“.

Karakteristike virusne čestice

Iako se virusi veoma često izučavaju u okviru mikrobiologije, razlikuju se od svih oblika organizama. To su najdjelotvorniji intracelularni nametnici i tipični predstavnici parazitizma. Razlikuju se od svih živih bića, ne samo zbog submikroskopske veličine, već i zbog ostalih razlika u načinu njihovog funkcionisanja. Već decenijama, praktički otkako postoji virologija kao nauka, nastoji se kreirati reprezentativna definicija virusa. Najprostije rečeno, mogu se definisati kao infektivni agensi koji posjeduju jednolančanu ili dvolančanu DNK ili RNK, koja je prekrivena omotačem izgrađenim od jedne ili nekoliko vrsta proteina. Imaju sposobnost da nukleinske kiseline prenose iz jedne ćelije domaćina u drugu, mogu upotrijebiti enzimski sistem ćelije domaćina za svoju intracelularnu replikaciju, nemaju sposobnost binarnog cijepanja i nedostaje im bilo koji oblik energetskog metabolizma (Duraković, 1996). Međutim, ova definicija i njoj slične ne reflektuju prirodu virusa. Tokom čitavog vijeka virologije aktivno je pitanje da li su virusi živi. Uprkos žestini naučnih argumentacija koju ovo pitanje sa po sebi pokreće, konkretan odgovor još uvijek ne postoji.

Šta je život?

Šta čini karakteristično svojstvo života? Kada se smatra da je neki dio materije živ? Šta određeni entitet treba posjedovati da bi se definisao kao živa tvar? Pitanje šta tačno čini život zaokupljalo je naučnike još od najranijih dana. Vrlo je teško definisati šta je to život, iako ga svi mi instinktivno prepoznajemo. Definicije se obično temelje na molekularno-biološkim izrazima i nisu u stanju opisati sistem života. Pr definisanju života teško je uočiti razliku gdje prestaje neživa tvar, a počinje život. Kanadski naučnik Hubert Reeves rekao je o životu: "Koliko god nam se čini laganim prepoznati ga, isto tako nam je teško izraziti apsolutna pravila identifikacije." Još uvijek ne postoji adekvatna definicija, jer život se javlja u raznim oblicima. Ne postoji jedinstven kriterijum života koji obuhvata sve postojeće biotičke entitete. Ono što nazivamo životom je vrlo apstraktno i empirijskoj nauci nedokučivo, a kad navedemo da ne postoje potrebne pretpostavke da bi se nešto smatralo životom, objašnjenja postaju vrlo nejasna i štura. Definicija života postaje sve komplikovanija i zbog traženja jedinstvene životne forme pomoću koje će se precizno razgraničiti živa od nežive materije. U svakom slučaju, biolozi ne vjeruju da se osnovni problem definicije života može riješiti filozofskim rasuđivanjem. Vjeruju u eksplikativnu moć pažljivog tumačenja koje proizlazi iz novostečenih saznanja. Tokom posljednjih decenija, novi podaci su se akumulirali i omogućili biologima da se bave pitanjem viralne evolucije, i na taj način možda objasne naučne osnove porijekla života na Zemlji. Značajan napredak donio je razvoj genetike, strukturne biologije i otkriće nekih neobičnih virusa.

Na granici života: Virusni kao biotički entiteti

Već stotinu godina naučna zajednica neprekidno mijenja kolektivno mišljenje o tome šta su virusi. Najprije su smatrani otrovom, potom živućim formama,

najposlije i kutijama hemikalija. Virusni se danas nalaze u sivoj zoni, između živog i neživog svijeta. Oni uvjetuju definiciju života. Stacionirani su negdje između molekularnih kompleksa i vrlo jednostavnih biotičkih entiteta. Sadrže neke od specifičnih struktura i pokazuju neke aktivnosti koje su zajedničke s organskim životom, ali im nedostaju mnoge druge karakteristike. Virusni se sastoje samo od lanca nukleinske kiseline i proteinskog kapsida. Nemaju većinu struktura i mehanizama koji definišu život, uključujući biosintetičku mašineriju koja je neophodna za reprodukciju. Da bi se replicirao, virus mora zaraziti podložnu ćeliju domaćina. Virusni su poprilično beživotni dok ne naiđu na metu – a kada to postignu, počinju iskazivati živuću prirodu. Oni su poput parazita, preuzimaju ćelijski sistem i preusmjeravaju ga u vlastitu korist. Na račun domaćinske ćelije se umnožavaju i produkuju nove kopije. Domaćinske ćelije voljno postaju izdajničke ćelije koje na kraju otpuštaju virusne čestice koje potom mogu zaraziti ostatak domaćina.

Stav o tome jesu li virusni živi ili ne je više od filozofskog razmišljanja. Naučnici smatraju da je ovo pitanje bitno jer utječe na generalno razmišljanje o mehanizmima evolucije. Virusni imaju sopstvenu, drevnu evolucijsku istoriju koja datira još od nastanka ćelijskog života. Naprimjer, neki virusni enzimi su jedinstveni za određene viruse i postoje gotovo nepromijenjeni, vjerovatno milijardama godina. Ipak, većina evolucionih biologa smatra da virusni nisu živi i da nisu vrijedni ozbiljnog razmatranja kada se nastoji razumjeti evolucija. Oni viruse smatraju odbjeglih domaćinskim genima koji su nekako pobjegli i stekli proteinski omotač, te su postali degenerirani u parazite. Iznenađujuće za one koji viruse smatraju samo jednostavnim parazitima je da oni čine najveću komponentu biomase na planeti Zemlji (Bamford, 2003). Ustanovljeno je da je do sada svaki proučavani organizam povezan s barem jednom vrstom virusa (Ackerman, 2003). Svaki, do sada, sekvencirani genom posjeduje veliki dio genoma koji je virusnog porijekla, tako da je sasvim jasno da su virusni bitni igrači evolucije, tj. onoga što se danas smatra životom. Ne samo da su virusni iznimno efikasni u propagiranju svog genetskog materijala, oni su i odgovorni za bezbrojna kretanja i miješanje genetskog koda između drugih organizama.

Sve je veći broj virusnih (i ćelijskih) sekvenciranih genoma. Nastoji se da se dobijene informacije koriste u svrhu shvatanja organizacije virusne životne forme. Upoređivanje genoma i gena je rezultiralo velikim bogatstvom informacija koje se mogu koristiti za posmatranje složenih odnosa između virusnih genoma. Međutim, jasno je da je ovaj pristup primjenjiv samo na sisteme koji su blizu po evolucijskom vremenu i/ili razmjenjuju genetički materijal. Ako je evolucijski vrijeme veoma dugo, moguće su poteškoće. Strukture i funkcije mogu biti sačuvane tokom vremena, ali sekvence evoluiraju (Nisbet i Sleep, 2001). Kao što se vjeruje da je molekularna organizacija bioloških makromolekula prethodila pojavi ranog oblika života, tako i očuvanje strukture može biti ključ za pristup dubokoj historiji života (DeFilippis i Villareal, 2000).

Ipak, virus ne dostiže kritičnu složenost. Moglo bi se reći da je život nastojanje ka složenom stanju, ali to stanje je sačinjeno od nekoliko fundamentalnih, fizičkih

blokova, koji sami po sebi čine i virusnu česticu. Polazeći od ove perspektive, virusi bi se mogli posmatrati kao inertne tvari, tvari na granici života. Naime, nedavno je tvrdnja da su virusi živi organizmi koji su imali značajnu ulogu u evoluciji pojedinih bitnih odlika ćelije, doživjela renesansu zahvaljujući otkriću neobično velikih i složenih virusa koji posjeduju neke tipične ćelijske gene (Moreira i Lopez-Garcia, 2009). Značajno saznanje je otkriće i sekvenciranje najvećeg poznatog virusa, Mimivirusa. Ovaj virus veličine približne veličini bakterije afektira amebe. Sekvenciranje genoma ovoga virusa je otkrilo brojne gene za koje se prije smatralo da postoje samo u ćelijskim organizmima. Ogromna genetska kompleksnost Mimivirusa osporava utvrđivanje granica između virusa i parazitskih ćelijskih organizama.

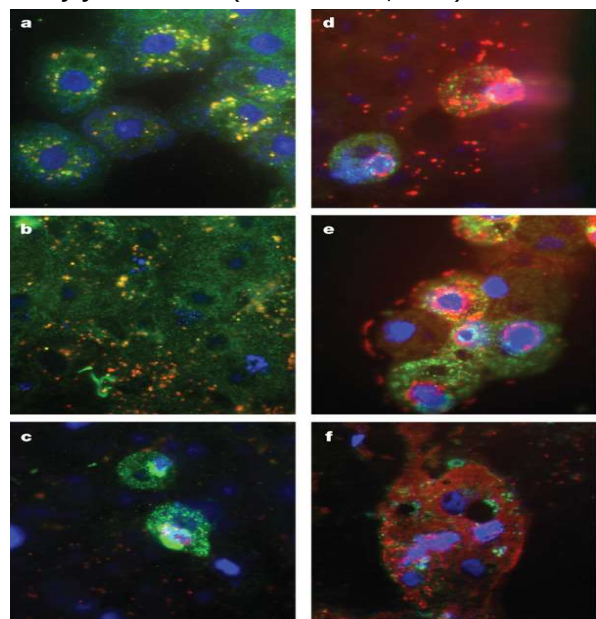
Virofag: jedinstveni parazit divovskog Mimivirusa

Virusi uživaju svoj jedinstven klasifikacijski sistem, ali otkriće nove porodice virusa je znatno utjecalo na kolektivni stav o njihovoj klasifikaciji. Ovaj novootkriveni virus nazvan je Mimivirus, i toliko je veliki da su ga naučnici prvobitno smatrali bakterijom. Ovaj slučaj zamjene identiteta otišao je toliko daleko da je Mimivirus kratak period nosio bakterijsko ime. Međutim, daljim istraživanjem je utvrđeno da je Mimivirus prvi otkriveni divovski virus koji inficira amebe. Divovski virusi su jedinstveni zbog svoje goleme veličine i zbog velike brojnosti gena.

Većina virusa koji afektiraju protiste posjeduju veliku česticu i opsežan genom, kao i mnogo lateralno stečenih gena koji mogu biti povezani s neobičnim intracelularnim životom, ili prisustvom virofaga (Boyer i sar., 2011). Divovski virus povezan s amebom, *Acanthamoeba polyphaga* Mimivirus (APM), prvi put je opisan 2003. godine, nakon što je otkriven u vodi prikupljenoj iz rashladnog tornja u Velikoj Britaniji (La Scola i sar., 2003). Mimivirus je jedan od najvećih poznatih virusa, a otkriven je kao rezultat potrage za uzročnicima pneumonijskog oboljenja. Posjeduje dsDNK genom i vidljiv je pod optičkim mikroskopom (Raoult i sar., 2004). Prirodni domaćin Mimivirusa je ameba koja je potencijalni ljudski patogen (Agnes i sar., 2009). Mimivirus posjeduje 1.185 kb dvolančani linearni hromozom čiji je kapacitet kodiranja veći nego kod brojnih bakterija i arhea (Koonin, 2005). Novi soj APM (Mimivirus), zajedno s APM virofagom otkriven je u vodi iz rashladnog tornja u Francuskoj (La Scola i sar., 2008). APM virofag je virus koji afektira velike viruse. Međutim, patogenost velikih virusa je još uvijek predmet rasprave (Raoult, 2007).

Nakon izolovanja Mimivirusa iz amebe i otkrivanja malog virusa koji je povezan s njim dodijeljeno mu je ime Sputnik (La Scola i sar., 2008). Sputnik je DNK virus, nazvan virofag jer interaktira s Mimivirusom na veoma specifičan način (Zhang i sar., 2012). To je mali, ikozahedralni virus, veličine od 50 nm. Sputnik se ne može multiplicirati u *Acanthamoeba*, ali brzo raste, nakon „eklipsa“ faze, i to na račun fabrike velikog virusa pronađenog u amebi koja je infektirana od strane APM (Suzan-Monti, La Scola, Barrassi, Espinosa i Raoult, 2007). Sputnikov rast je štetan za APM i rezultira produkcijom neuspješnih formi i abnormalnih kapsida domaćinskog virusa (Rusch i sar., 2007). Navodi se da Sputnik predstavlja do nedavno

nepoznatu porodicu virusa. S obzirom na funkcionalnu analogiju s bakteriofagom ovaj virus se klasifikuje kao virofag. Virofag bi mogao biti sredstvo koje posreduje lateralni transfer gena između divovskih virusa. Mimivirus i Sputnik su produkovani u istoj virusnoj fabrici, ali s različitim kinetikom i na različitim specifičnim lokacijama. Sputnik se produkuje prije APM (slika 1). Povezan je s formiranjem abnormalnih Mimivirusnih viriona što je okarakterisano djelimičnim zadebljanjem kapsida. Kod normalnih viriona debljina kapsida je oko 40 nm, a u prisustvu Sputnika debljina kapsida može doseći i 240 nm. U većini slučajeva, nekoliko kapsidnih slojeva akumulira asimetričnost na jednom dijelu viralne čestice. Neke od ovih abnormalnih čestica pomjeraju fibrile samo na normalni dio kapsida. Međutim, interakcija Mimivirusa i Sputnika rezultira s oko 70% smanjenom produkcijom infektivnih Mimivirusnih čestica, i na 24 h trostruko smanjuje lizu amebe (La Scola i sar., 2008).



Slika 1. Razmnožavanje Sputnika u Mimivirus afektiranoj amebi (www.nature.com)

Ćelije *A. castellanii* su zaražene mješavinom Mimivirusa i Sputnika. Indirektno imunofluorescentno označavanje je izvedeno sa zečjim anti-Mimivirus serumom (crveno) i mišjim anti-Sputnik serumom (zeleno), a nukleinska kiselina je obojena sa 4,6-diamidno-2-fenilindolom (plavo). (a) Brojni virioni Sputnika su ušli u citoplazmu, 30 minuta nakon infekcije; (b) 4 h nakon infekcije, prva virusna fabrika je označena intezivnom mrljom. Virusne čestice nisu vidljive u ovim ćelijama, što ukazuje na "eklipsa" fazu. (c) 6 h nakon infekcije, virusna fabrika je proširena. Proizvodnja Sputnika je detektovana na jednoj strani virusne fabrike, ali tu nema produkcije Mimivirusnih viriona. (d-f) 8 h nakon infekcije. (d) Produkcija Mimivirusa je opažana, intezivno se povećala nakon 12h, (e) i nakon 16 h. (f) Nakon infekcije.

Dakle, Sputnik može opstati samo u koinfekciji s Mimivirusom. Amebu, kao domaćina, infektiraju i Mimivirus i Sputnik. Često je prisutna u vodi, i konzumiraju je akvatični organizmi, te ulaskom u lanac ishrane može rezultirati pojavom oboljenja kod ljudi (Parola i sar., 2012). Produkcija Sputnika, kao što je već navedeno, značajno umanjuje proizvodnju normalnih APM viriona, što ukazuje na to da je Sputnik pravi parazit. Ova pojava da virus koristi virusnu

fabriku drugog virusa nije prethodno opisana (Faruquet i sar., 2005). Uzajamni odnos ova dva virusa podupire naziv „virofag“ (Krupovic i Cvirkaite-Krupovic, 2011). Studije ukazuju da Sputnik koristi virusnu fabriku Mimivirusa (Desnues i Raoult, 2010). Ovo opažanje je podržalo eksperiment koji ukazuje na to da Sputnik replicira svoj genom u virusnoj fabrici (Desnues i Raoult, 2012). Ostali virofagi kao što su mavirusi i „organic lace“ virusi, povezani s velikim dsDNK virusima, tek su nedavno otkriveni (Fischer i Suttle, 2011). Glavno pitanje, koje su pokrenula saznanja virofagu je kako bi virus, kao navodni neživi entitet, mogao parazitirati na Mimivirusu? Otkriće virofaga se može smatrati renesansnim za spoznaju virusne prirode. Dalja istraživanja o samoj prirodi parazitskog biotičkog odnosa su nepochodna da bi se neki aspekti mogli detaljnije razjasniti.

ZAKLJUČAK

Iako virusi nisu celularni oblici, posjeduju obilježja žive materije. Oni se repliciraju, zahtijevaju energiju (od živih, domaćinskih, ćelija), adaptiraju se, reaguju na podražaje i nose nasljedni materijal. Ovime, virusi zadovoljavaju neke od osobina živih bića i zbog toga su na granici klasifikacije kao živi organizmi. Možda je „maglovitost“ koja okružuje samu definiciju života odgovorna za neprihvatanje virusa kao živih. Neki biolozi već dugo preferiraju mišljenje da su virusi puke „kutije hemikalija“. Ipak, većina tih naučnika koristi aktivnost virusa u ćeliji domaćina da utvrdi mehanizme pomoću kojih nukleinske kiseline kodiraju proteine. Moderna molekularna biologija počiva na temeljima informacija dobijenih od virusa. Virusi utječu na sav život na Zemlji, od jednoćelijskih organizama do ljudskih populacija, uvjetujući prirodnu selekciju. Oni stalno mijenjaju granicu između svijeta biologije i biohemije. Nobelovac Salvador Luria navodi da su virusi i njihovo spajanje s ćelijskim genomom doveli do stvaranja uspješnih genetskih uzoraka koji su temelj za žive ćelije. Bez obzira hoćemo li ili ne smatrati viruse živim, vrijeme je da ih priznamo i proučimo u njihovom prirodnom smislu – kao bitnu komponentu mreže života.

LITERATURA

Ackerman, H. W. (2003). Bacteriophage observation and evolution. *Research in Microbiology*, 154: 245-251.

Agnes, V., La Scola, B., Bernard, M. D., Forel, M. J., Pauly, V., Raoult, D. i Papazian, L. (2009). Clinical significance of a positive serology for mimivirus in patients presenting a suspicion of ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Medicine*, 37: 111-118.

Bamford, H. D. (2003). Do viruses form lineages across different domains of life? *Research in Microbiology*, 154: 231-236.

Beijerinck, M. W. (1898). Concerning a contagium vivum fluidum as cause of the spot disease of tobacco leaves. *Huygens Institute - Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW), Proceedings*, 1, 1898-1899, Amsterdam: 170-176.

Boyer, M., Azza, S., Barrassi, L., Klose, T., Campocasso, A., Pagnier, I., Fournous, G., Borg, A., Robert, C., Zhang, X., Desnues, C., Henrissat, B., Rossmann, M. G., La Scola, B. i Raoult, D. (2011). *Mimivirus shows dramatic genome reduction after intraamoebal culture*. Lincoln: University of Nebraska.

De Filippis, V. R. i Villareal, L. P. (2000). A hypothesis for DNA viruses as the origin of eukaryotic replication proteins. *Journal of Virology*, 74: 7079-7084.

Desnues, C. i Raoult, D. (2010). Inside the lifestyle of the viroplasm. *Intervirology*, 53(5): 293-303.

Desnues, C. i Raoult, D. (2012). Virophages question the existence of satellites. *Nature Reviews Microbiology*, 10: 234.

Duraković, S. (1996). *Opća Mikrobiologija*. Zagreb: Univerzitet u Zagrebu.

Faruque, S. M., Islam, M. J., Ahmad, Q. S., Faruque, A. S., Sack, D. A., Nair, G. B. i Mekalanos, J. J. (2005). Self-limiting nature of seasonal cholera epidemics: Role of host-mediated amplification of phage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*: 6119-6124.

Fischer, M. G. i Suttle, C. A. (2011). A viroplasm at the origin of large DNA transposons. *Science*, 332(6026): 231-234.

Koonin, E. V. (2005). Virology: Gulliver among the Lilliputians. *Current Biology*, 15: R167-R169.

Krupovic, M. i Cvirkaite-Krupovic, V. (2011). Virophages or datellite viruses? *Nature Reviews Microbiology*, 9(11): 762-763.

La Scola, B., Audic, S., Robert, C., Jungang, L., De Lamberterie, X., Drancourt, M., Birtles, R., Claverie, J. M. i Raoult, D. (2003). A giant virus in amoebae. *Science*, 299(5615): 2033.

La Scola, B., Desnues, C., Pagnier, I., Robert, C., Barrassi, L., Fournous, G., Merchat, M., Suzan-Monti, M., Forterre, P., Koonin, E. i Raoult, D. (2008). The viroplasm as a unique parasite of the giant mimivirus. *Nature*, 455: 100-104.

Moreira, D. i Lopez-Garcia, P. (2009). Ten reasons to exclude viruses from the tree of life. *Nature Reviews Microbiology*, 7: 306-311.

Nisbet, E. G. i Sleep, N. H. (2001). The habitat and nature of early life. *Nature*, 409: 1083-1091.

Parola, P., Renoude, A., Botelho-Nevers, E., La Scola, B., Desnues, C. i Raoult, D. (2012). *Acanthamoeba polyphaga* mimivirus Viroplasm Serconversion in Travelers Returning from Laos. *Emerging Infectious Diseases*, 18(9): 1500-1502.

Raoult, D., Audic, S., Robert, C., Abergel, C., Renesto, P., Ogata, H., La Scola, B., Suzan, M. i Claverie, J. M. (2004). The 1.2-megabase genome sequence of Mimivirus. *Science*, 306: 1344-1350.

Raoult, S., La Scola, B. i Birtles, R. (2007). The discovery and characterization of mimivirus, the largest known virus and putative pneumonia agent. *Clinical Infectious Diseases*, 45: 95-102.

Rusch, D. B., Halpern, A. L., Sutton, G., Heidelberg, K. B., Williamson, S., Yooseph, S., Wu, D., Eisen, J. A., Hoffman, J. M., Remington, K., Beeson, K., Tran, S., Smith, H., Baden-Tillson, H., Stewart, C., Thorpe, J., Freeman, J., Andrews-Pfannkock, C., Venter, J. E., Li, K., Kravitz, S., Heidelberg, F. J., Utterback, T., Rogers, Y., Falcon, I. L., Souza, V., Bonilla-Rosso, G., Equiarte, L. E., Karl, D. M., Sathyendranath, S., Platt, T., Birmingham, E., Gallardo, V., Tamayo-Castillo, G., Ferrari, M. R., Stausberg, R. L., Nealon, K., Fridman, R., Frazier, M. i Venter, C. J. (2007). The Sorcerer II Global Ocean Sampling expedition: northwest Atlantic through eastern tropical Pacific. *PLoS Biology*, 5(3): e77.

Suzan-Monti, M., La Scola, B., Barrassi, L., Espinosa, L. i Raoult, D. (2007). Ultrastructural characterization of the

giant volcano-like virus factory of *Acanthamoeba polyphaga* Mimivirus. *PLoS ONE*, 2(3): e328.
Zhang, X., Sun, S., Xiang, Y., Wong, J., Klose, T., Raoult, D. i Rossmann, G. M. (2012). Structure of Sputnik, a

virophage, at 3.5-Å resolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(45): 18431–18436.

INFORMACIJE O AUTORIMA

Sara Mandić

Univerzitet „Džemal Bijedić“ u Mostaru
Nastavnički fakultet
Univerzitetski kampus bb, 88104 Mostar
e-mail: smandic31@yahoo.com

Lejla Ridžanović

Univerzitet „Džemal Bijedić“ u Mostaru
Nastavnički fakultet
Univerzitetski kampus bb, 88104 Mostar
e-mail: lejla.ridjanovic@unmo.ba