

АҚАРИОТЫ

Вопросы:

1. Прионы.

2. Вирусы.

Акариоты – неклеточные формы жизни:

- **Прионы**
- **Вирусы**

ПРИОНЫ

- **Prion** — proteinacious infectious particle — белковая инфекционная частица.
- Термин «прион» предложил американский вирусолог Стенли Прузинер в 1982 г.

- Прионы устойчивы к кипячению, к действию паров этанола, формальдегида и нуклеаз.
- Чувствительны к ионизирующей радиации в присутствии O₂.
- Разрушаются при обработке хлорной известью, гидроксидом натрия.

- Прионный белок - PrP (Prion Protein).
- Ген, кодирующий первичную структуру белка PrP, - Prnp.
- PrP – мембранный белок, экспрессируется в клетках ЦНС и лимфоретикулярной ткани.

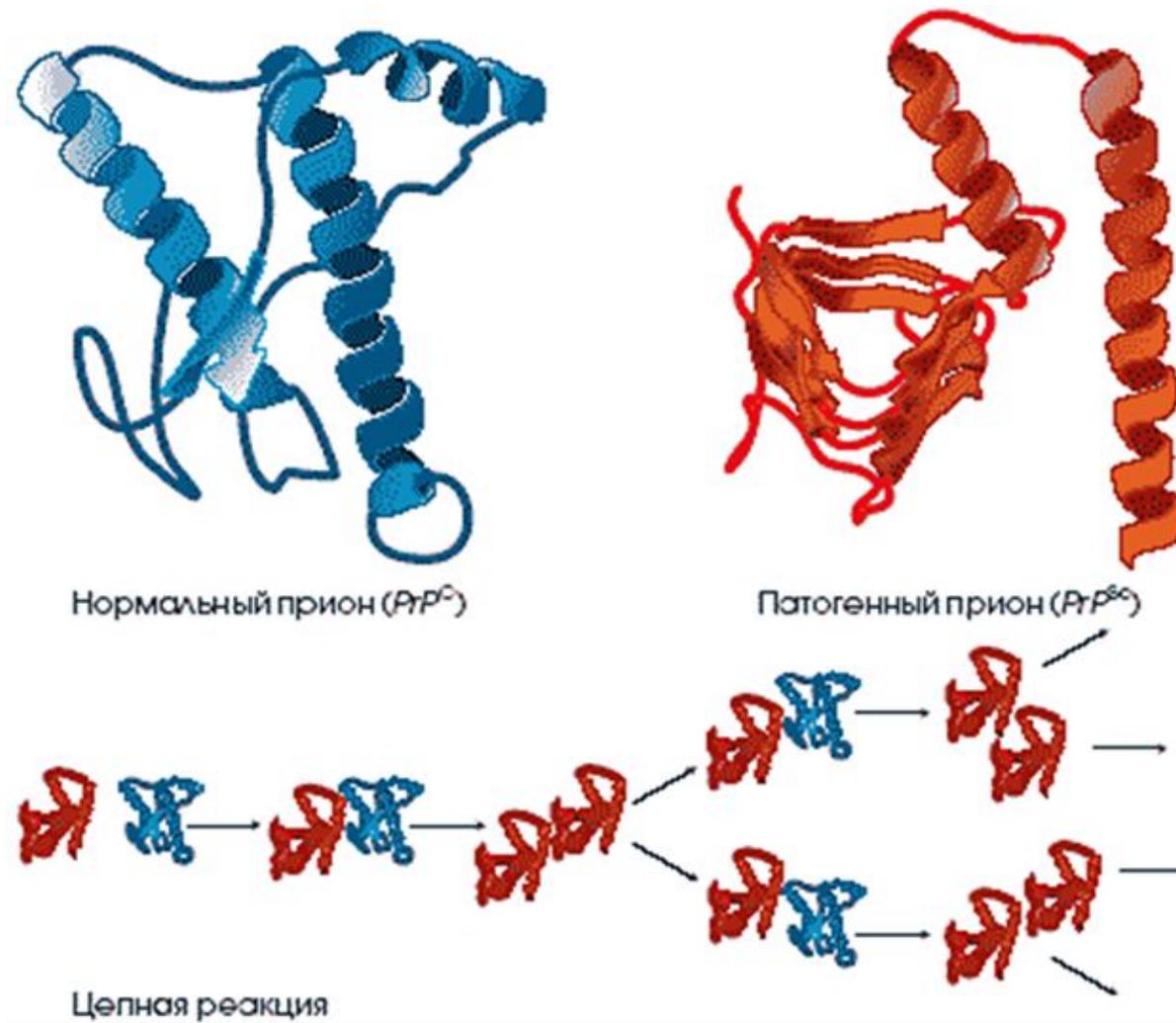
- **Нормальная форма** белка PrP - PrP^C.
- **Патологическая форма** этого белка - PrP^{Sc} (**scrapie** - **скрэпи овец**).
- PrP^{Sc} неотличим от PrP^C по аминокислотной последовательности, но имеет **другую конформацию**.
- PrP^C содержит 42 % α -спиралей и 3 % β -структур, PrP^{Sc} - 30 % α -спиралей и 43 % β -структур.
- Приобретение инфекционных свойств белком PrP связано с конформационным переходом, при котором происходит образование **β -складчатого слоя**.

- **Нормальный прионный белок PrP^C** обнаружен у многих видов позвоночных, беспозвоночных животных и микроорганизмов.
- **PrP^C** участвует в процессе клеточного распознавания, передачи нервного импульса и др.
- **PrP** синтезируется в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, затем транспортируется на поверхность клетки. Его концентрация в норме - 1 мкг/г ткани мозга.

- **Аномальный прионный белок PrP^{Sc} (гидрофобен)** накапливается в клетках и **образует амилоидные бляшки** - белковые агрегаты фибриллярной структуры.
- Концентрация PrP^{Sc} **более 10 мкг/г** ткани мозга.
- Образование на поверхности нейрона агрегатов фибрилл и бляшек приводит к слиянию и гибели клеток, позже — к дегенеративному перерождению серого вещества мозга.
- В головном мозге образуются полости, мозг становится похожим на губку (***губчатая энцефалопатия***). Это приводит к дисфункции ЦНС.

Репликация прионов

- Инфекционный белок PrP^{Sc} может реплицировать себя в отсутствие нуклеиновой кислоты.
- Превращение белка из нормальной формы (PrP^{C}) в инфекционную (PrP^{Sc}) происходит путем конформационного перехода.
- Происходит:
 - ✓ спонтанно
 - ✓ из-за мутаций в гене Prnp
 - ✓ вследствие поступления в организм патологической формы PrP^{Sc} извне.



PrP^{Sc} действует в качестве матрицы для рефолдинга (изменения конформационной структуры) **PrP^C** в **PrP^{Sc}** .

В ходе превращения нормального клеточного прионового белка в PrP^{Sc}, часть его α -спиральных и неупорядоченных участков переходит в форму β -структуры.

Различают две формы прионовых болезней:

- ✓ Наследственная (результат точковых мутаций в гене PrP) – встречается редко.
- ✓ Инфекционная – распространена.
Болезни: куру, скрепи, губчатый энцефалит КРС, болезнь Крейцфельдта-Якоба.
- ✓ Прионные инфекции – медленные инфекции.

Пути заражения

1. Алиментарный (в процессе питания).
2. При попадании в организм ксеногенных тканей (МОЗГОВЫХ тканей).
3. Парентеральный путь - в результате использования недостаточно стерилизованного инструментария.

Вирусы

- Первооткрыватель вирусов - Ивановский Д.И.
- «Virus» (от лат. яд).
- В 1892 г. он сообщил о возможности переноса табачной мозаики соком больных растений, пропущенным через бактериальный фильтр.
- Вирусы были увидены только в электронный микроскоп (первый эл. микроскоп сконструировал Руска в 1931-1933 гг.).

Вирусы имеют следующие особенности:

1. Не имеют клеточного строения.
2. Содержат только РНК или ДНК.
2. Не обладают собственным обменом веществ.
3. Obligatные внутриклеточные паразиты.
4. Размножаются только в живых клетках хозяина или в культуре тканей, некоторые – в куриных эмбрионах.
5. Вирусы обладают некоторыми, но не всеми свойствами живого, поэтому их описывают как «организмы на краю жизни».

- Вирусы существуют в двух различных формах:

- ✓ вирион – внеклеточная, инертная форма.

- ✓ вирус – внутриклеточная форма.

Значение вирусов

- Вирусы паразитируют у животных, растений, микроорганизмов.
- Являются естественными регуляторами численности популяций организмов.
- Вирусы - одна из самых распространённых форм жизни.
- В водах Мирового океана – около 250 млн. вирионов на 1 мл воды.
- Общая численность вирусов в океане — около 4×10^{30}

- В эволюции вирусы являются важным средством горизонтального переноса генов (*передача генетической информации между двумя особями одного вида и разных видов*), **обуславливающего генетическое разнообразие организмов.**

Например, у дифтерийной палочки образование токсина кодируется генами бактериофага.

- Вирусы имеют генетические связи с представителями флоры и фауны Земли. Геном человека более чем на 32 % состоит из информации, кодируемой вирус-подобными элементами и транспозонами.
- Иногда вирусы образуют с животными симбиоз. Например, яд некоторых паразитических ос содержит структуры, называемые поли-ДНК-вирусами, имеющие вирусное происхождение.

Происхождение вирусов

- Вирусы образовались около 3 млрд. лет назад.
- Многие полагают, что вирусы появились ещё до разделения клеточной жизни на три домена (археи, бактерии, эукариоты).
- Три гипотезы происхождения:
 - 1) вирусы – примитивные доклеточные формы жизни;
 - 2) вирусы возникли из патогенных бактерий в результате их деградации (регрессивной эволюции);
 - 3) вирусы возникли из фрагментов генетического материала клеточных организмов (*наиболее вероятная гипотеза*).

- ДНК-содержащие бактериофаги и некоторые ДНК-содержащие вирусы эукариот, возможно, происходят от мобильных элементов (транспозонов) и плазмид.
- **Вироиды** (кольцевые фрагменты РНК, вызывают опухоли растений) - «сбежавшие интроны» — вырезанные в ходе сплайсинга (вырезание), незначащие участки мРНК, которые случайно приобрели способность к репликации.

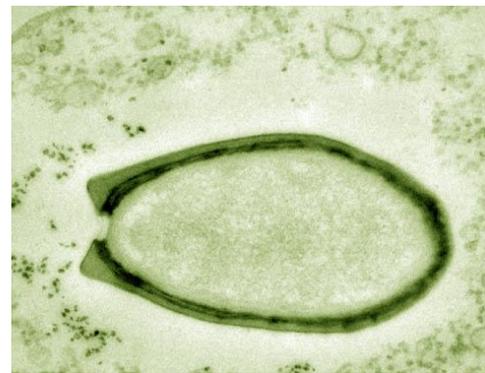
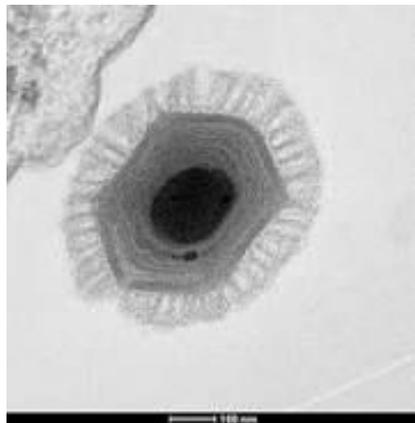
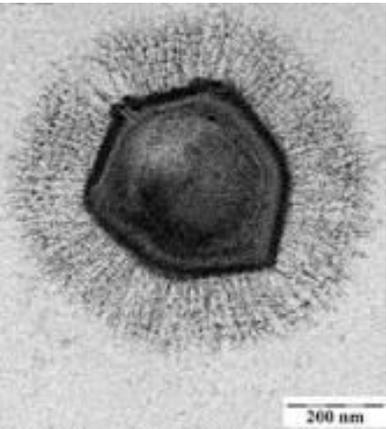
Химический состав вирусов

- ДНК или РНК.
- Белки (57—90 %). **Структурные белки**: белки капсида и оболочки. **Ферменты** - участвуют в репликации и транскрипции, обеспечивают проникновение вирусных НК в клетку и выход дочерних популяций.
- Углеводы - у вирусов животных (у вируса гриппа до 17 %)
- Липиды входят в состав оболочки (по составу близки к липидам клетки хозяина).

Морфология вирусов

Размеры вирусов – от 20 (парвовирусы) до 300 (вирус оспы) нм.

Мимивирус – диаметр 500 нм (открыт в 1992 г.), **мегавирус** – 440 нм (открыт в 2010 г.), **Pandoravirus** – $1 \times 0,5$ мкм, открыт в 2013 г. Поражают акантамеб. **Pithovirus sibericum** - $1,5 \times 0,5$ мкм, выделен в 2014 г. из образца многолетней мерзлоты из Сибири, возраст которого ~30.000 лет.



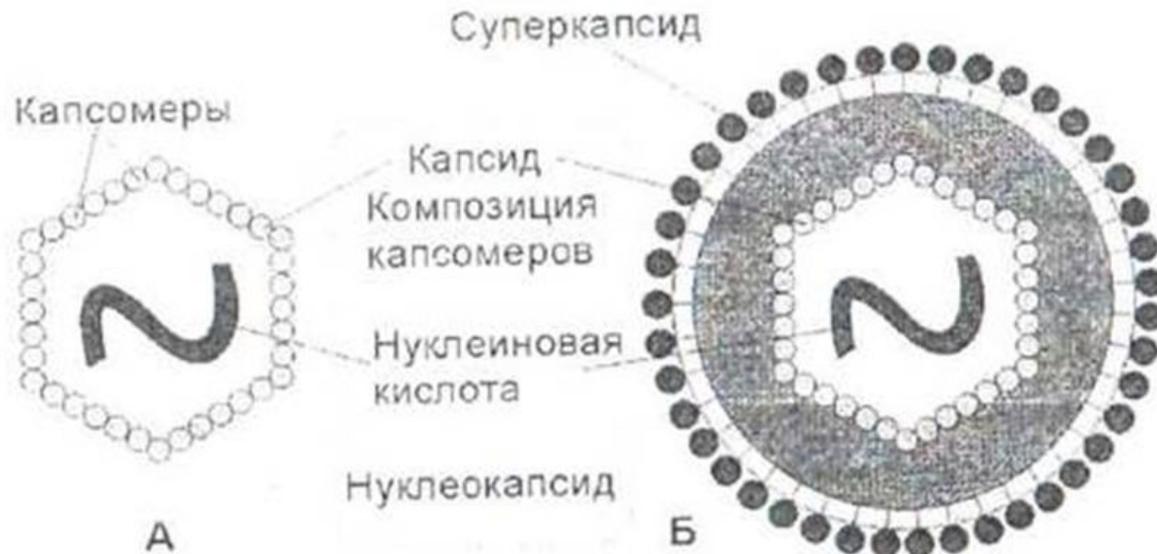
Мимивирус
sibericum

Мегавирус

Pandoravirus

Pithovirus

- Основным структурным компонентом вирионов (полных вирусных частиц) является **нуклеокапсид** – это комплекс капсида и вирусного генома (ДНК или РНК) (капсид + нуклеиновая кислота = нуклеокапсид).
- Нуклеокапсид у большинства вирусов окружен **суперкапсидной оболочкой (одетые вирусы)** – у вирусов гриппа, герпеса и др.
- **Голые нуклеокапсиды** у вируса табачной мозаики, папилломовирусов, аденовируса и др.



Схематическое строение простых (А) и сложных (Б) вирусов

Капсид

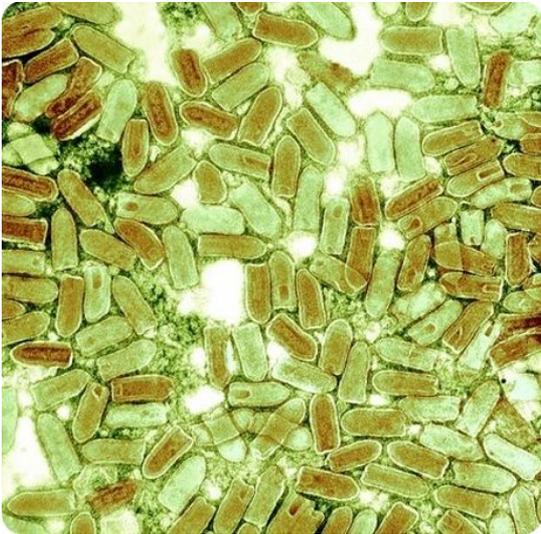
- **Капсид** – состоит из белковых субъединиц – **капсомеров**.
- Капсомеры, соединяясь друг с другом, образуют капсиды двух видов симметрии:
икосаэдральной (кубической) или **спиральной**.
- Функция капсида – защита генома и обеспечение адсорбции и проникновения вируса в клетку.

Суперкапсидная оболочка (пеплос)

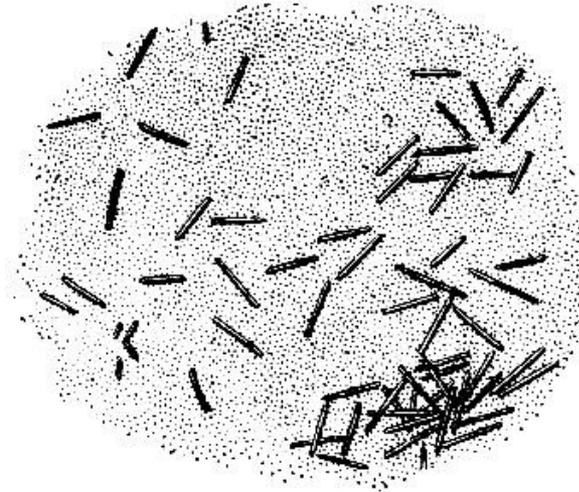
- Состоит из белков, липидов и углеводов).
- На поверхности пеплоса - **пепломеры** (в виде шипов), состоят из гликопротеинов.

Спиральная симметрия

- Вирус бешенства.
- Вирус табачной мозаики и др.
- Придает вирусам палочковидную форму.



Рабдовирусы

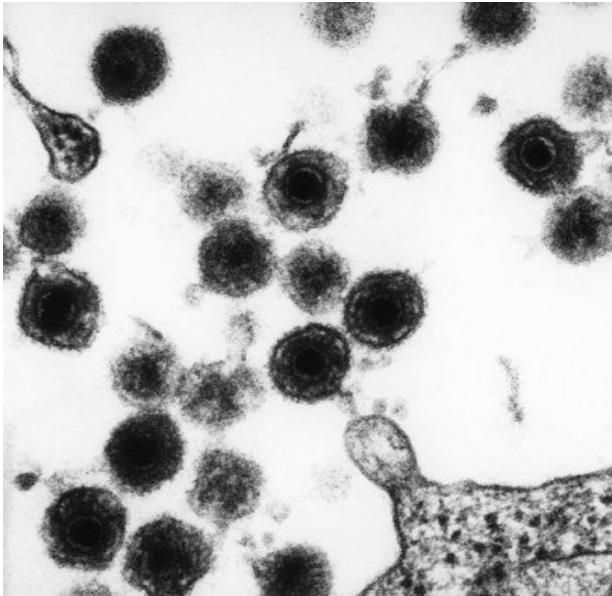


Вирус табачной мозаики

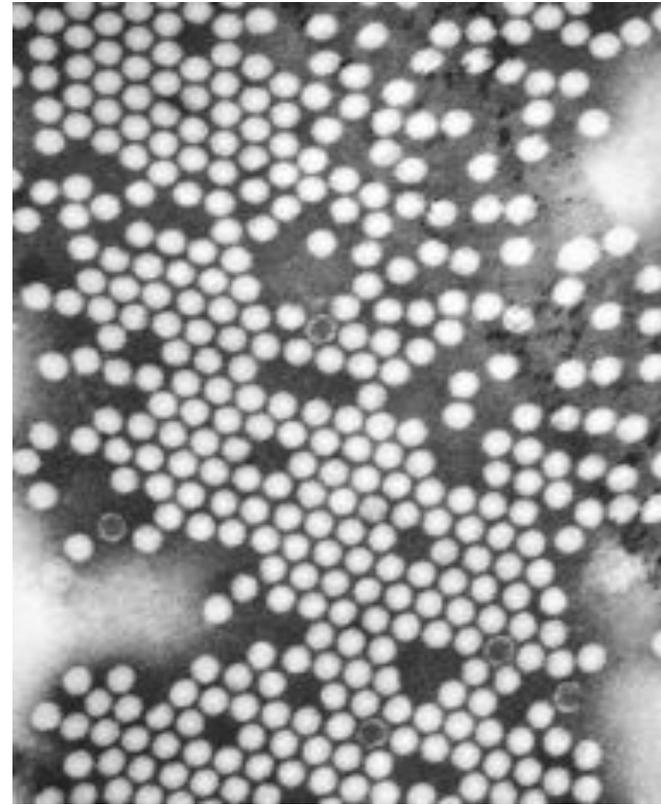
Икосаэдральная симметрия

- У вирусов с икосаэдральной симметрией нуклеиновая кислота составляет сердцевину, окруженную капсомерами в виде многогранника.
- Вирусы герпеса, аденовирусы, возбудители полиомиелита и др.
- Имеют сферическую форму.

Вирус герпеса

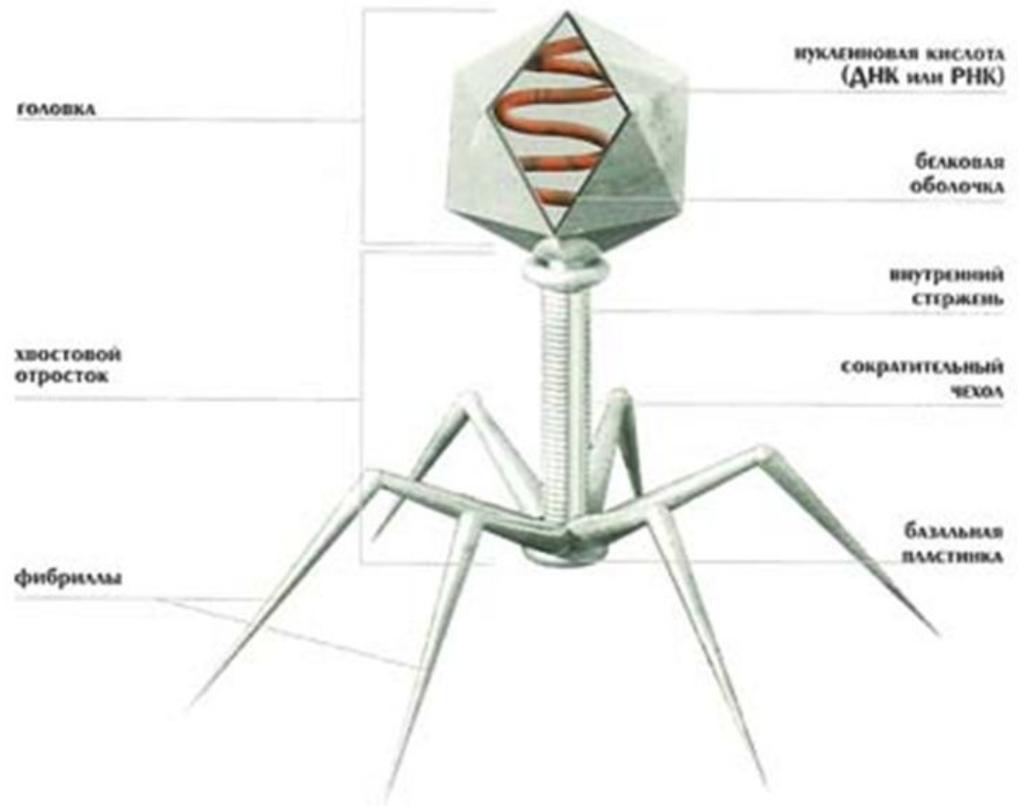


Вирус полиомиелита

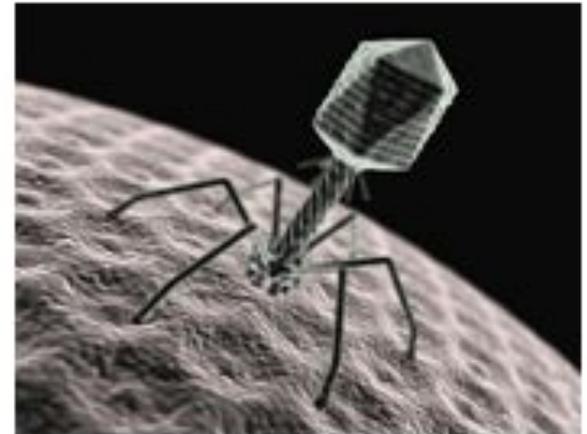


капсиды

- У многих бактериофагов.
- Бактериофаги *Escherichia coli* имеют **головку** и хорошо развитый **отросток**, состоящий из **сократительного чехла** и **внутреннего полого белкового стержня**.
- Один конец чехла закреплен на стержне, не соединяясь с головкой, а другой заканчивается **базальной пластинкой с шипами и нитями**.
- Чехол состоит из белковых субъединиц, уложенных по спирали.
- Сокращение чехла способствует проникновению ДНК в клетку хозяина.



Бактериофаг *Escherichia coli* T-4



Геном вирусов

- В зависимости от типа НК выделяют:
 - ✓ ДНК-содержащие вирусы,
 - ✓ РНК-содержащие вирусы.
- ДНК или РНК могут быть одно- или двухнитевыми молекулами и иметь линейную или кольцевую форму.

- У некоторых РНК-вирусов одна и та же вирионная молекула РНК может выполнять функции матрицы для собственной репликации и функции мРНК, ее обозначают как (+) цепь РНК (**ПОЗИТИВНЫЙ ГЕНОМ**).
- Молекулы РНК, которые служат матрицей для собственной репликации и не могут транслироваться, обозначают как (-) цепь (**НЕГАТИВНЫЙ ГЕНОМ**).

Репликативный цикл вирусов (при литическом взаимодействии вируса с клеткой) включает несколько стадий:

1. Первая стадия - адсорбция вируса на клетке (взаимодействие вирусов со специфическими рецепторами на поверхности тропных клеток хозяина).

2. Проникновение вируса в клетку и «раздевание».

Проникновение вируса:

- ✓ В клетки животных - путем впячивания ЦПМ клетки в месте адсорбции вируса (виропексис). Затем наблюдается разрушение белковой оболочки под действием протеаз – **эклипс**.
- ✓ В растительную клетку - через ее поврежденные оболочки.
- ✓ В бактериальную клетку - путем инъекции.

3. Синтез вирусных частиц. Включает образование посредством трансляции НК вирусспецифичных белков, которые синтезируются в цитоплазме. Первыми синтезируются ферменты и регуляторные белки, регулирующие репродукцию (ранние белки). Происходит синтез НК. Затем синтезируются белки, обеспечивающие сборку дочерних популяций (поздние белки).

4. Сборка внутриклеточного вируса. Капсид связывается с вирусной НК. У оболочечных вирусов – нуклеокапсид связывается с суперкапсидной оболочкой.

5. Высвобождение дочерних популяций вирионов. У ДНК-вирусов – через аппарат Гольджи. РНК-вирусы – путем отпочковывания.

Типы взаимодействия вируса и клетки

- Абортивная инфекция – возникают при инфицировании клеток дефектными вирусами, при инфицировании генетически резистентных клеток; вирус выбрасывается из клетки.
- Продуктивная инфекция:
 - ✓ Литический тип взаимодействия - зараженная клетка погибает, образовав при этом большое количество вируса.
 - ✓ Персистентная инфекция - клетка продолжает жить и делиться, синтезируя небольшие количества вируса.
- Интегративная инфекция - ДНК вируса после проникновения в клетку соединяется с геномом хозяина и реплицируется вместе с ним - лизогенный тип взаимодействия.

Бактериофаги бывают вирулентными и умеренными.

- **Вирулентные фаги** – реплицируются в бактериальной клетке, затем вызывают ее лизис.
- **Умеренные фаги** - в бактериальной клетке находятся в форме **профага**, т. е. они интегрируются в геном бактерии, реже, существуют в плазмидоподобном состоянии. Профаг передается дочерним клеткам при делении.
- Культура, содержащая профаг, называется **лизогенной**. А явление называется **лизогения**.

- При лизогенизации нуклеиновая кислота бактериофага может придавать клетке новые свойства – подвижность, образование токсинов, антибиотиков и др.
- Лизогенные бактерии иммунны к заражению теми фагами, которые присутствуют в них в виде профага.
- Профаг может активироваться под влиянием разных факторов: нагревание, УФ-облучение и др. и тогда развивается литический путь – клетка погибает.