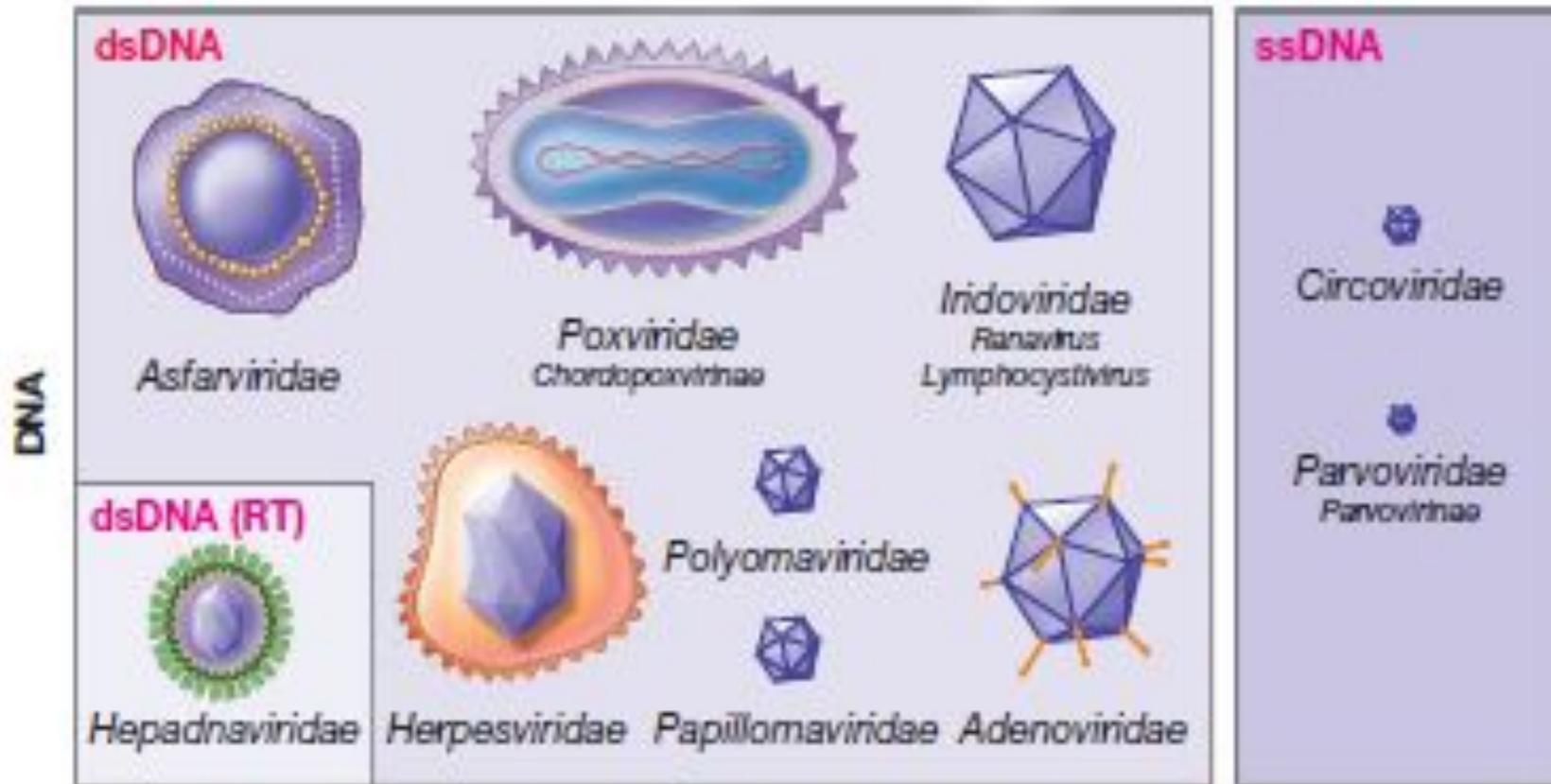


# Вирусы эукариот и другие неклеточные инфекционные агенты



# Вирусы эукариот

Из 6 000 известных вирусов, большая часть поражает эукариотические клетки.



RNA

dsRNA



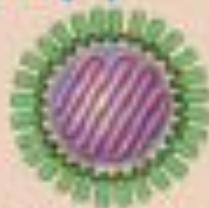
**Reoviridae**  
Orthoreovirus  
Orbivirus  
Coltivirus  
Rotavirus  
Aquariovirus



**Bimaviridae**  
Aquabimavirus  
Avibimavirus

100 nm

ssRNA (-)



**Orthomyxoviridae**



**Rhabdoviridae**

Lyssavirus  
Vesiculovirus  
Ephemerovirus  
Novirhabdovirus



**Paramyxoviridae**



**Bomaviridae**



**Arenaviridae**

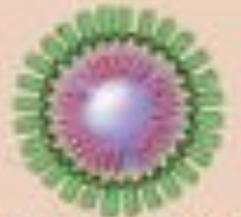


**Filoviridae**

ssRNA (RT)



**Retroviridae**



**Bunyaviridae**

Orthobunyavirus  
Hantavirus  
Nairovirus  
Phlebovirus

ssRNA (+)



**Caliciviridae**



**Picomaviridae**



**Nodaviridae**

Botanodavirus



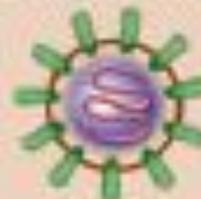
**Togaviridae**



**Astroviridae**



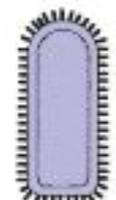
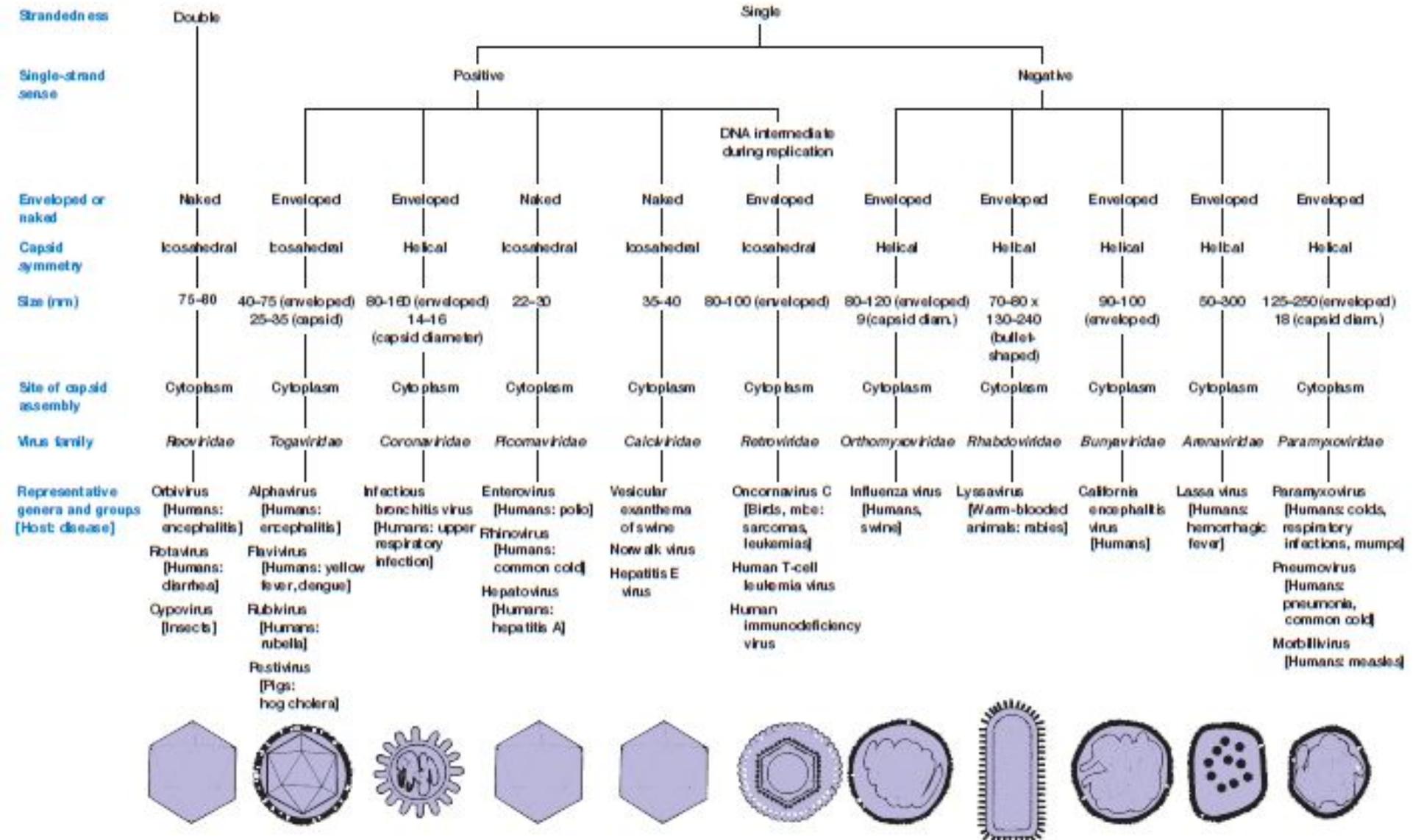
**Flaviviridae**



**Coronaviridae**



**Arteriviridae**





Strandedness

Enveloped or naked

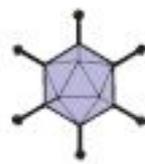
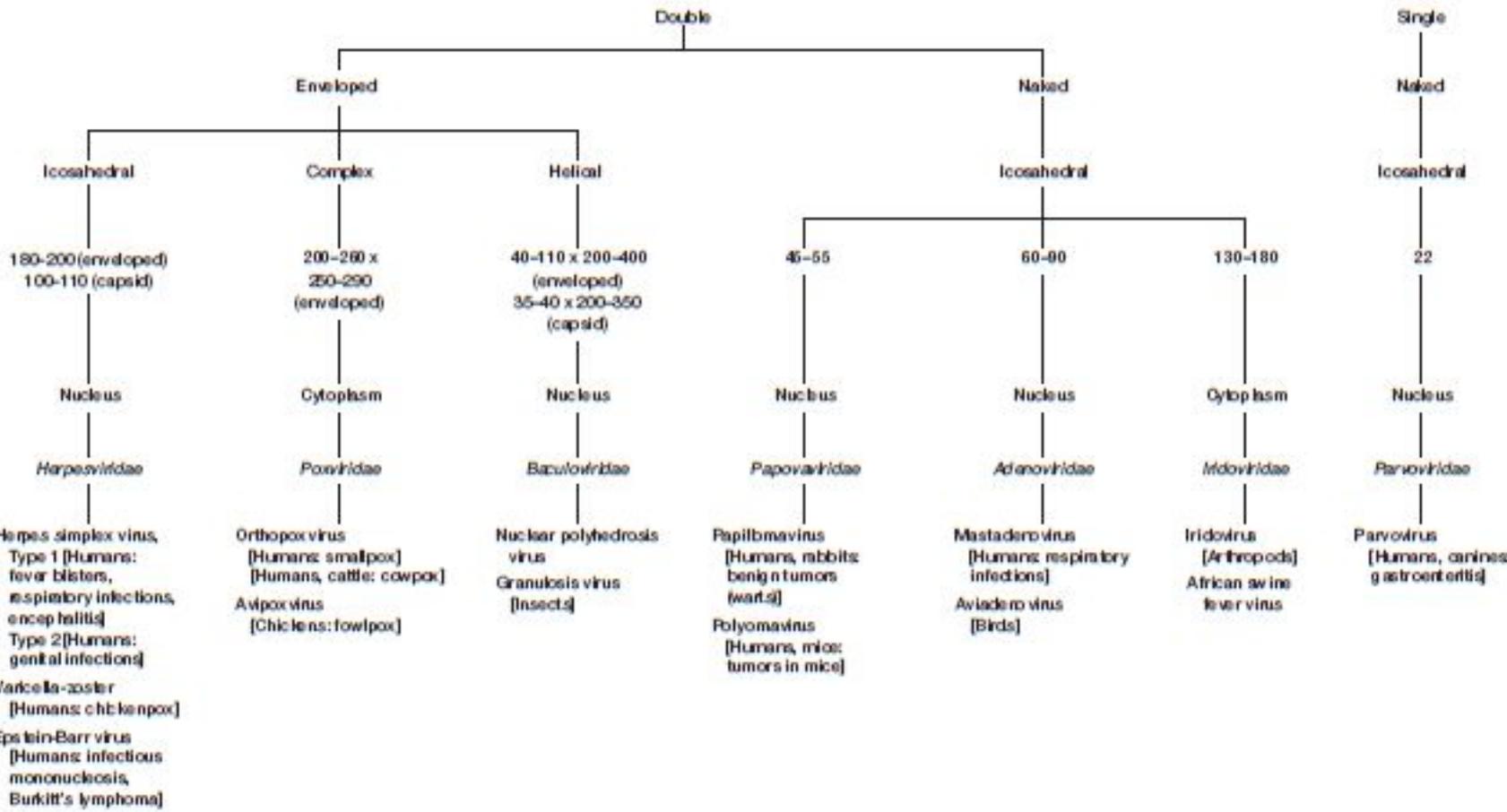
Capsid symmetry

Size (nm)

Site of capsid assembly

Virus family

Representative genera  
[Host disease]



# Воспроизведение вирусов эукариот

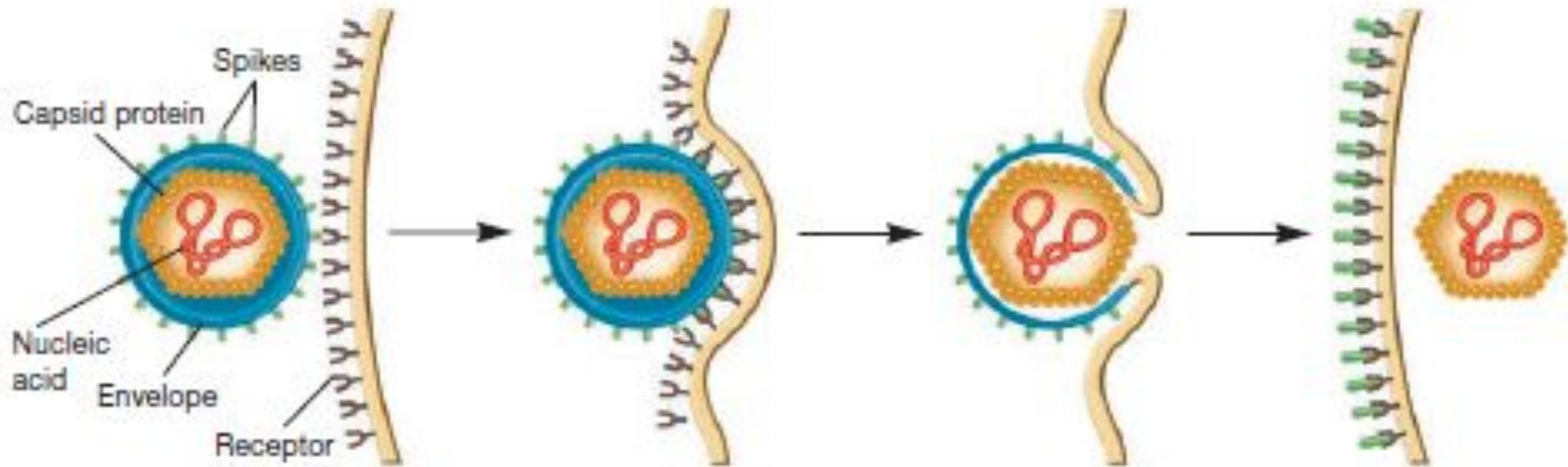
Адсорбция: Контакт вируса и клетки хозяина, для прикрепления используются рецепторы на поверхности мембраны клетки и вируса.

Virus	Cell Surface Receptor
Adenovirus	Coxsackie adenovirus receptor (CAR) protein
Epstein-Barr virus	Receptor for the C3d complement protein on human B lymphocytes
Hepatitis A virus	Alpha 2-macroglobulin
Herpes simplex virus, type 1	Heparan sulfate
Human immunodeficiency virus	CD4 protein on T-helper cells, macrophages, and monocytes; CXCR-4 or the CCR5 receptor
Influenza A virus	Sialic acid-containing glycoprotein
Measles virus	CD46 complement regulator protein
Poliovirus	Poliovirus receptor (PVR); Immunoglobulin-like molecule
Rabies virus	Acetylcholine receptor on neurons
Rhinovirus	Intercellular adhesion molecules (ICAMs) on the surface of respiratory epithelial cells
Rotavirus	$\alpha_2\beta_1$ and $\alpha_4\beta_1$ integrins
Vaccinia virus	Epidermal growth factor receptor

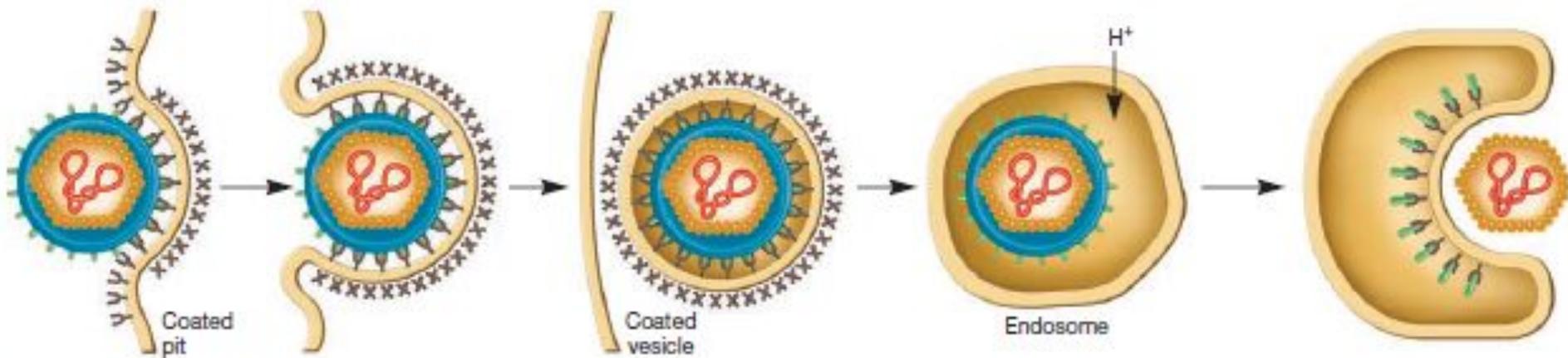
# Проникновение в клетку

Вирусы проникают через мембрану в клетку сразу после прикрепления:

1. Слияние оболочки с мембраной, (парамиксовирусы, ретровирусы), в образующуюся пору входит капсид.
2. Эндоцитоз (главным образом безоболочечных вирусов).

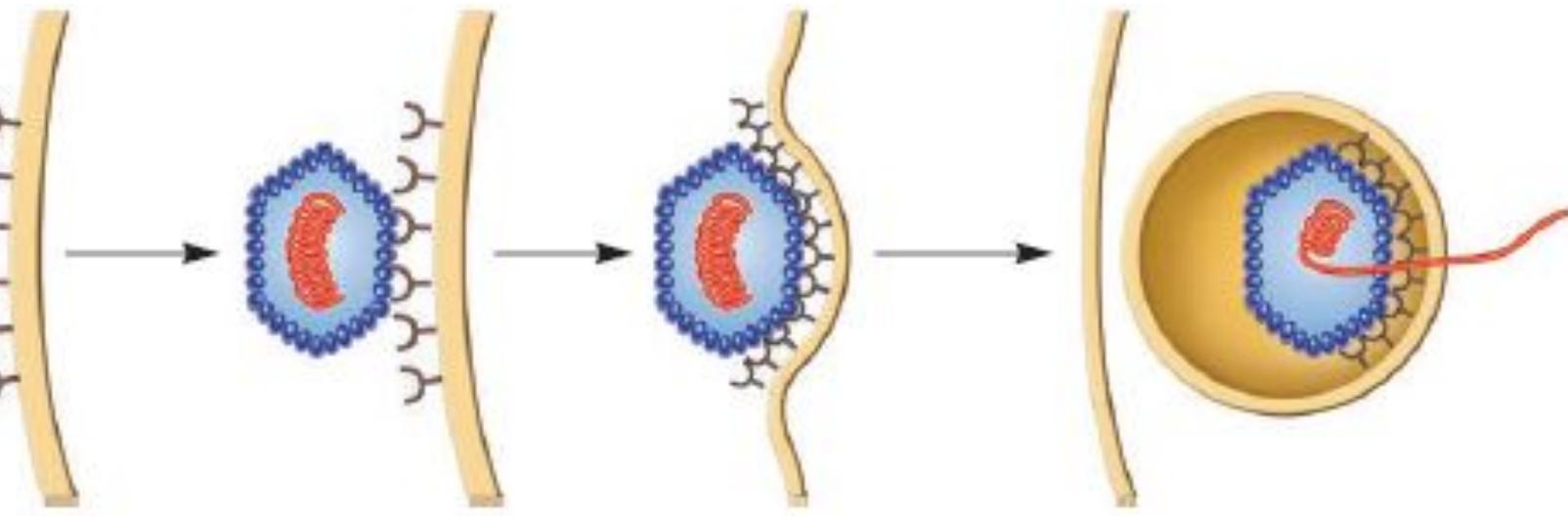


(a) Entry of enveloped virus by fusing with plasma membrane



(b) Entry of enveloped virus by endocytosis

Capsid  
Nucleic acid  
Receptor



(c) Entry of naked virus by endocytosis

# Репликация и транскрипция

- «Ранние гены» направлены на синтез вирусной ДНК



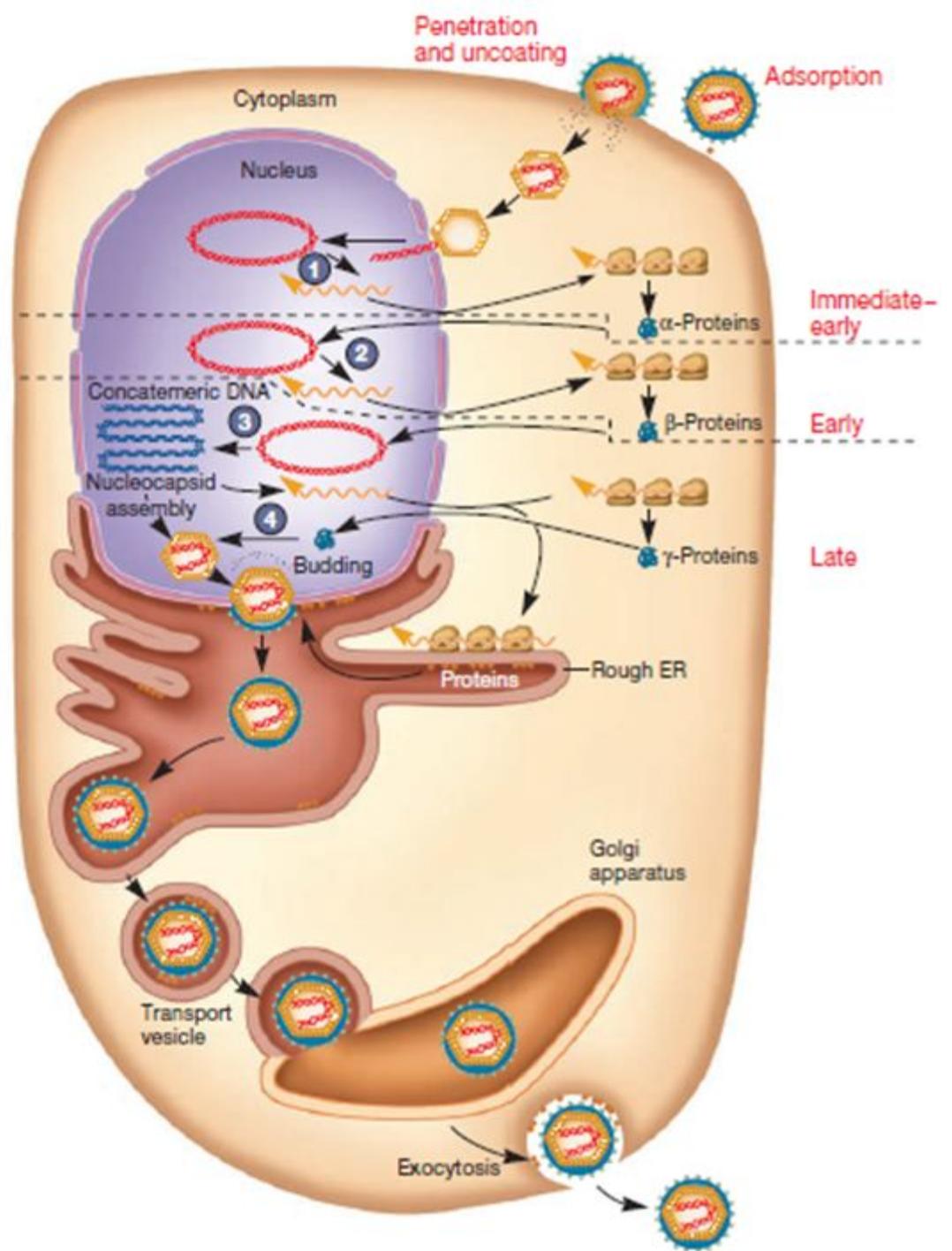
праймер для запуска работы ДНК-полимеразы хозяина.

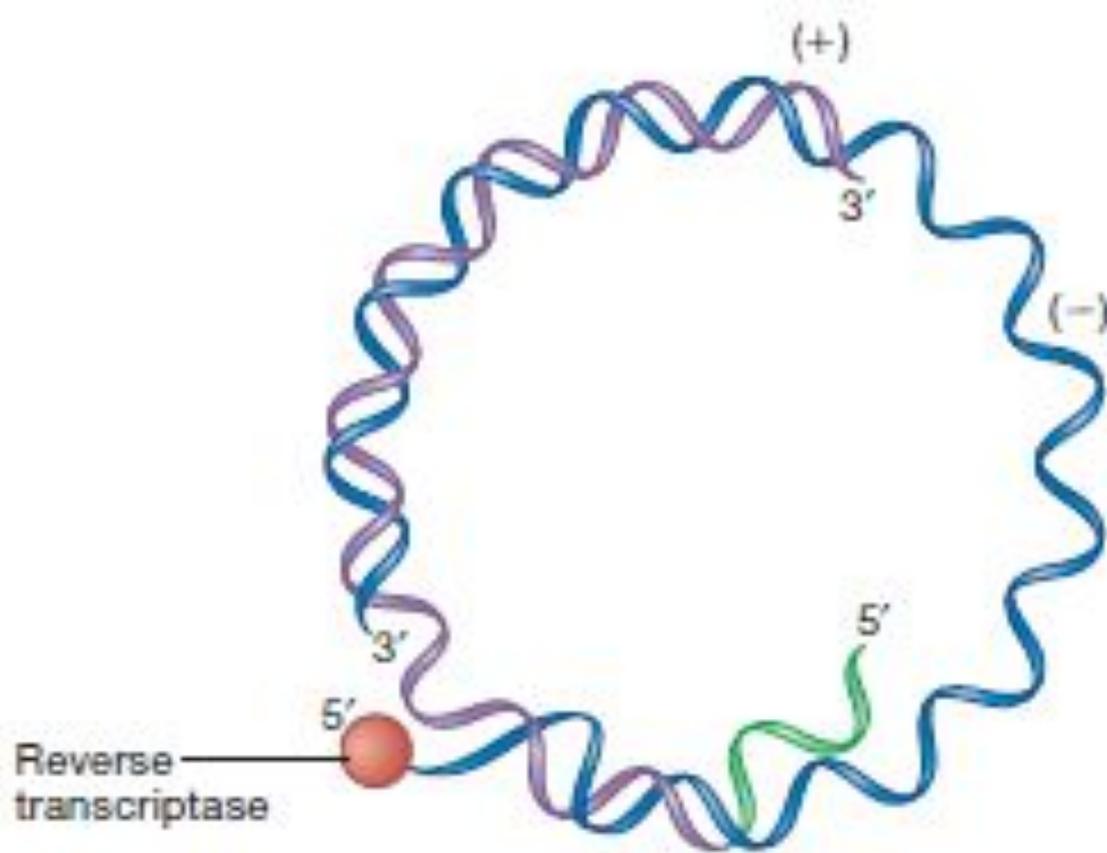
# Репликация и транскрипция

- Герпесовирусы – икосаэдрические оболочечные вирусы с линейной дцДНК, длиной около 160 000 п.н., кодирующей от 50 до 100 генов.
- После внедрения ДНК превращается в кольцо и РНК-полимераза хозяина транскрибирует её с образованием иРНК.
- Поксвирусы имеют дцДНК, которая кодирует более 200 генов. Проникая по механизму рецептор-зависимого эндоцитоза в клетку, вирус синтезирует иРНК с помощью собственной ДНК-зависимой РНК-полимеразы.

**Figure 18.6 Generalized Life Cycle for Herpes Simplex Virus Type 1.** Only one possible pathway for release of the virions is shown.

- 1 Circularization of genome and transcription of immediate-early genes
- 2  $\alpha$ -proteins, products of immediate-early genes, stimulate transcription of early genes.
- 3  $\beta$ -proteins, products of early genes, function in DNA replication, yielding concatemeric DNA. Late genes are transcribed.
- 4  $\gamma$ -proteins, products of late genes, participate in virion assembly.

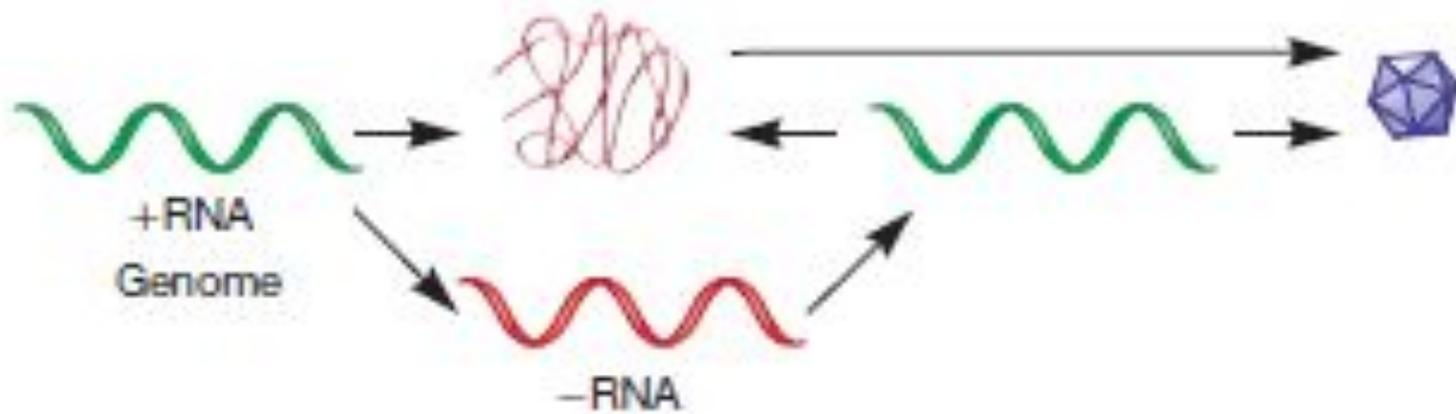




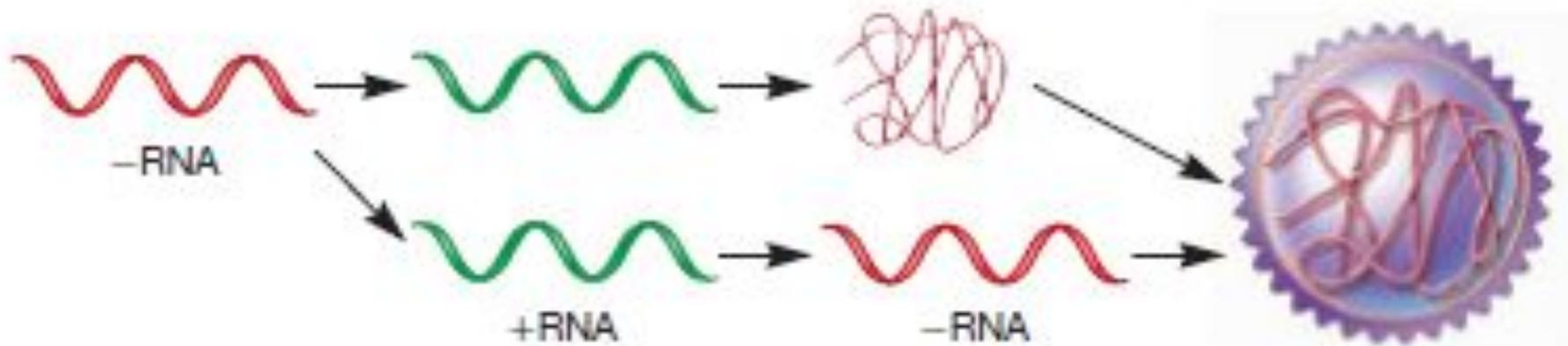
Геном гепаднавирусов (гепатит В) – полная, но разорванная цепь несет обратную транскриптазу, вторая неполная цепь с пробелом несет РНК фрагмент.

# Репликация, транскрипция, трансляция вирусов

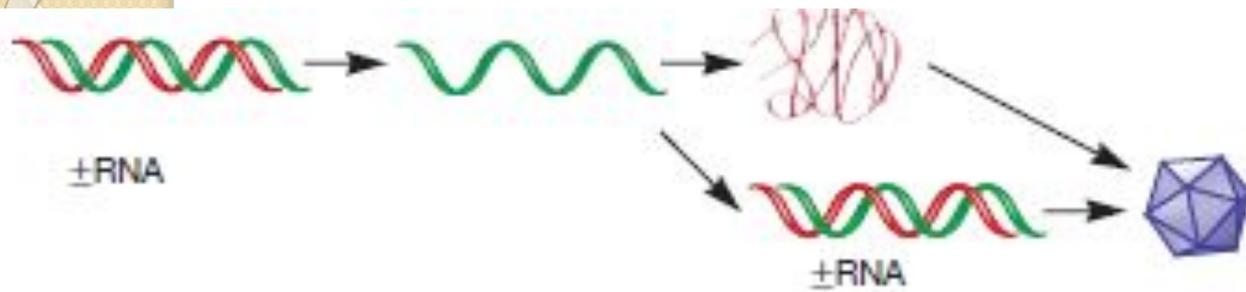
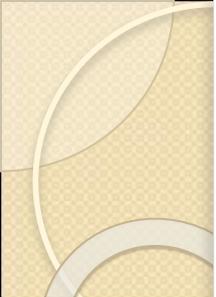
- Выделяют 4 основных стратегии воспроизведения РНК-вирусов. Общим является наличие РНК-зависимой РНК-полимеразы или реплицирования РНК (репликаза).
- Пикорнавирусы оц+РНК вирусы. Используют свою РНК в качестве иРНК, синтезируя на рибосомах хозяина РНК-зависимую РНК-полимеразу. Синтез оц-РНК (репликативной формы) далее синтез оц+РНК.
- Оц-РНК вирусы должны доставить в клетку хотя бы одну копию РНК полимеразы. Пример ортомиксовирусы (вирус гриппа А).



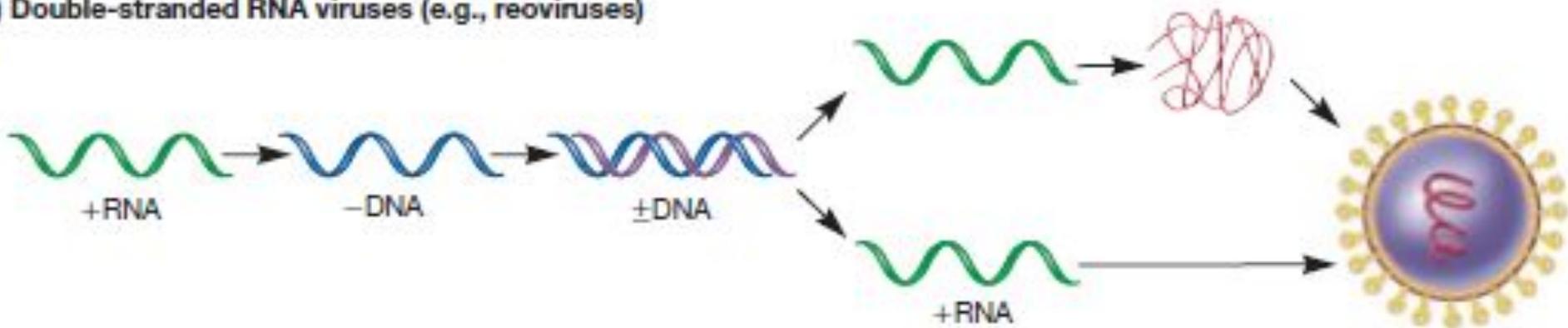
(a) Positive single-stranded RNA viruses (e.g., picornaviruses)



(b) Negative single-stranded RNA viruses (e.g., paramyxoviruses and orthomyxoviruses)



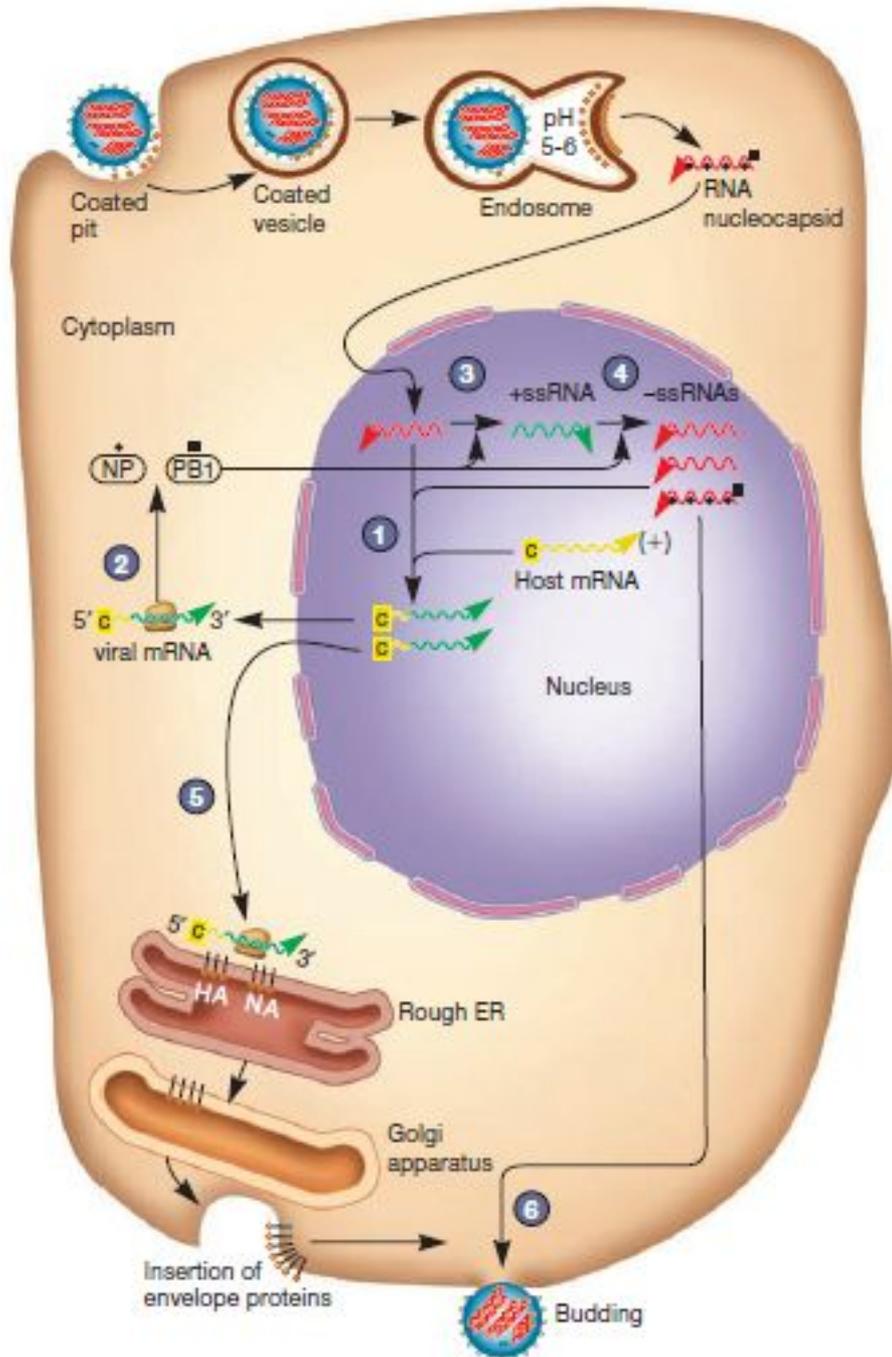
(c) Double-stranded RNA viruses (e.g., reoviruses)



(d) Retroviruses (e.g., HIV)



- 1 The endonuclease activity of the PB1 protein cleaves the cap and about 10 nucleotides from the 5' end of host mRNA (cap snatching). The fragment is used to prime viral mRNA synthesis by the RNA-dependent RNA polymerase activity of the PB1 protein.
- 2 Viral mRNA is translated. Early products include more NP and PB1 proteins.
- 3 RNA polymerase activity of the PB1 protein synthesizes +ssRNA from genomic -ssRNA molecules.
- 4 RNA polymerase activity of the PB1 protein synthesizes new copies of the genome using +ssRNA made in step 3 as templates. Some of these new genome segments serve as templates for the synthesis of more viral mRNA. Later in the infection, they will become progeny genomes.
- 5 Viral mRNA molecules transcribed from other genome segments encode structural proteins such as hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA). These messages are translated by ER-associated ribosomes and delivered to the cell membrane.
- 6 Viral genome segments are packaged as progeny virions bud from the host cell.

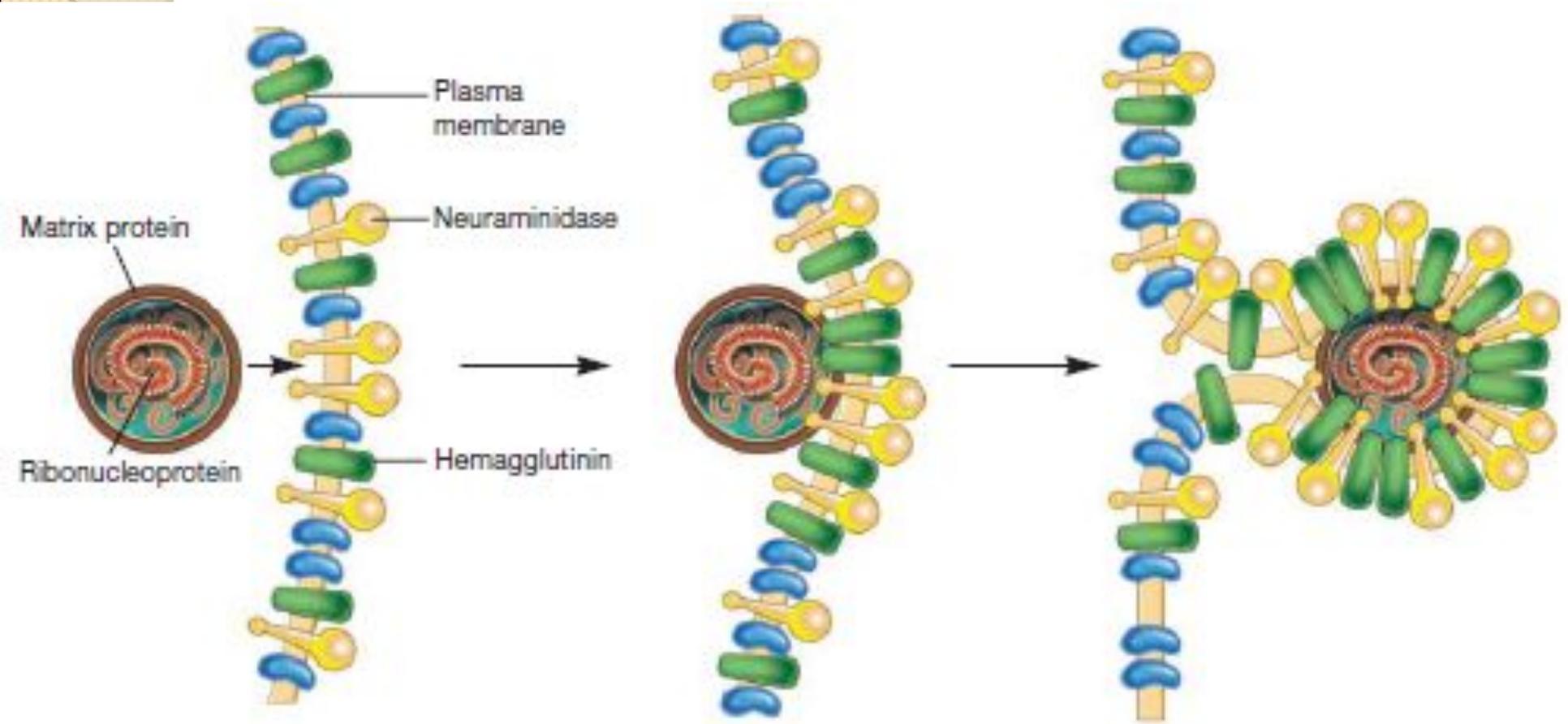


# Сборка капсидов и выход вирионов

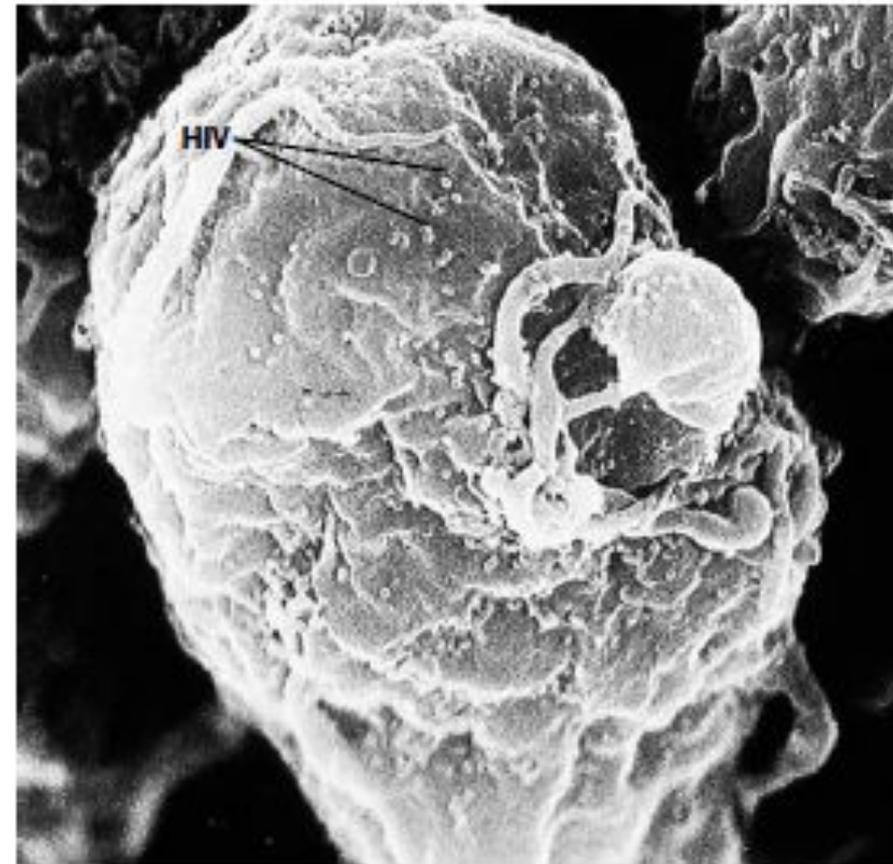
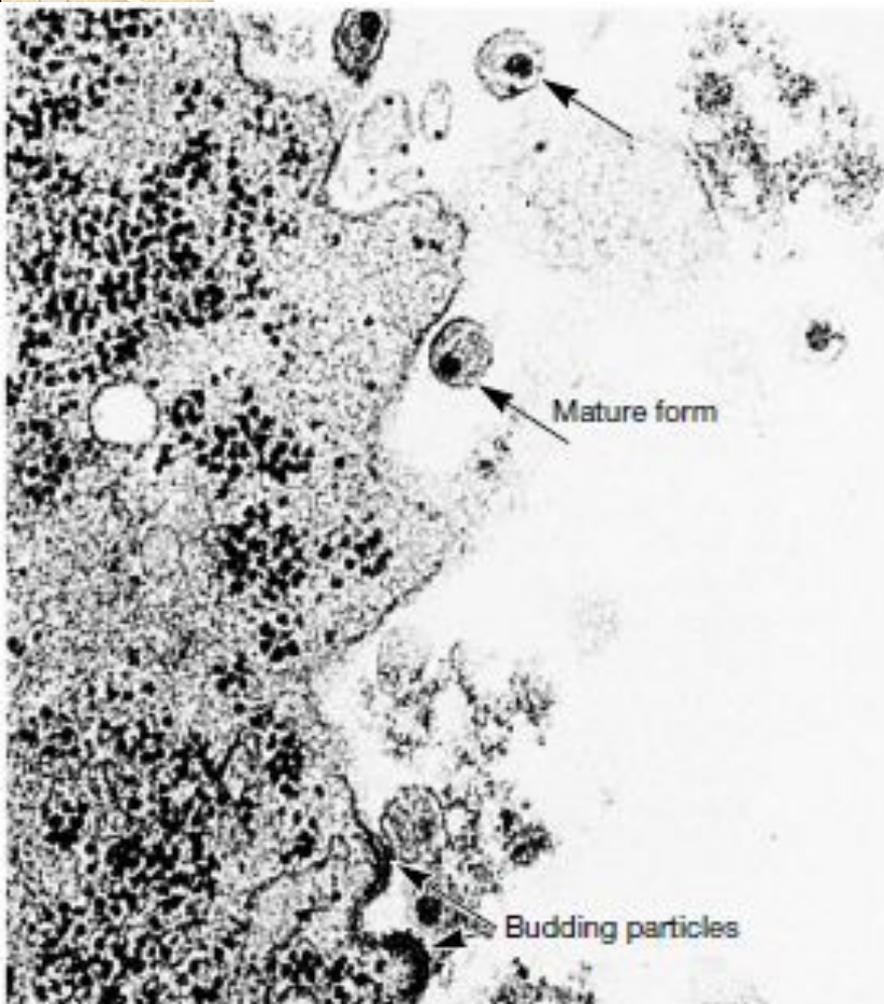
Процесс самосборки капсидов происходит с уменьшением свободной энергии, нуклеиновая кислота в финале сборки попадает в готовый прокапсид. Некоторые оболочечные вирусы используют мембрану клетки для создания оболочки.

Выход безоболочечных вирусов чаще сопровождается гибелью клеток. Некоторые вирусы меняют актиновые филаменты цитоскелета клетки. Вирус коровьей оспы образует длинный актиновый хвост и использует его для передвижения в цитоплазме.

# Выход вируса гриппа «почкованием»



# Выход ВИЧ через плазматическую мембрану

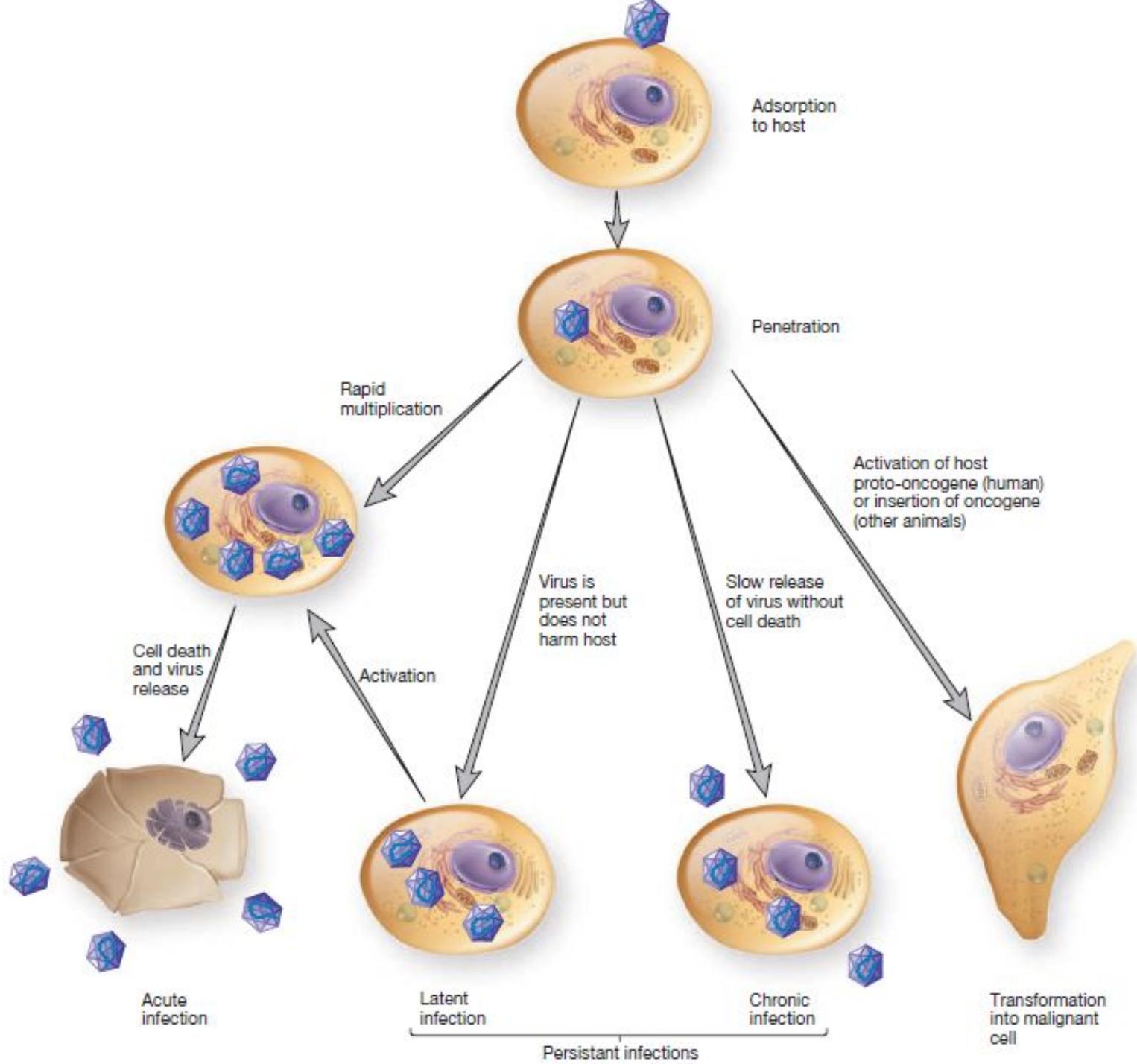


# Цитопатические эффекты

1. Ингибирование синтеза РНК, ДНК и белков.
2. Повреждение эндосом с выходом гидролаз.
3. Изменение антигенов мембраны клетки, атака собственной иммунной системы, возможен синцитий.
4. Токсический эффект вирусных белков.
5. Формирование включений, разрушение структур.
6. Хромосомные нарушения.
7. Злокачественная трансформация.

# Персистирующие, латентные инфекции

- Острые инфекции (грипп) развиваются быстро, персистирующие инфекции могут длиться годами.
- Хронические инфекции – слабые клинические симптомы, вирусы обнаруживаются (гепатит В, ВИЧ).
- Латентные инфекции – репродукция вирусов останавливается, симптомов и вирусных частиц не обнаруживается (вирус герпеса, цитомегаловирус, Эпштейна-Барр вирус, вызывающий мононуклеоз).



# Вирусы и рак

Онкогены привносятся в геном вирусами, либо находятся в виде протоонкогенов.

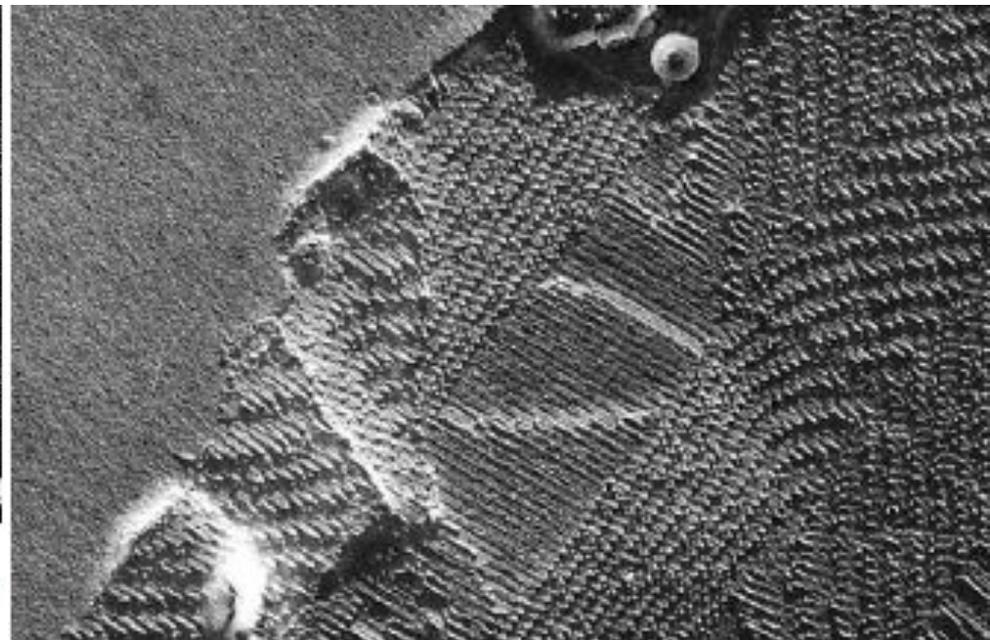
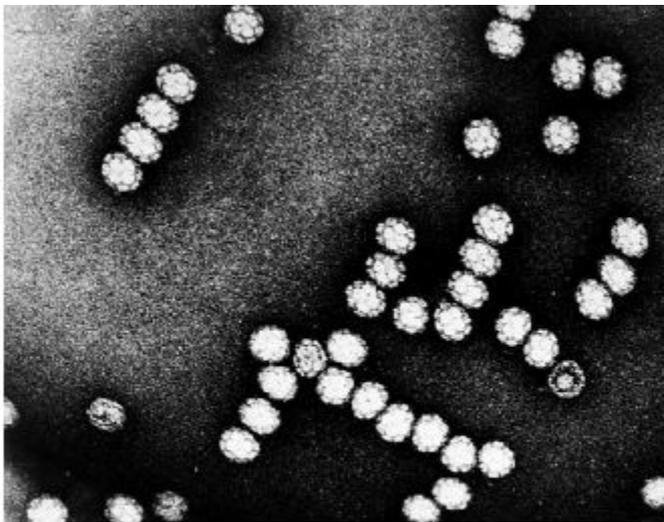
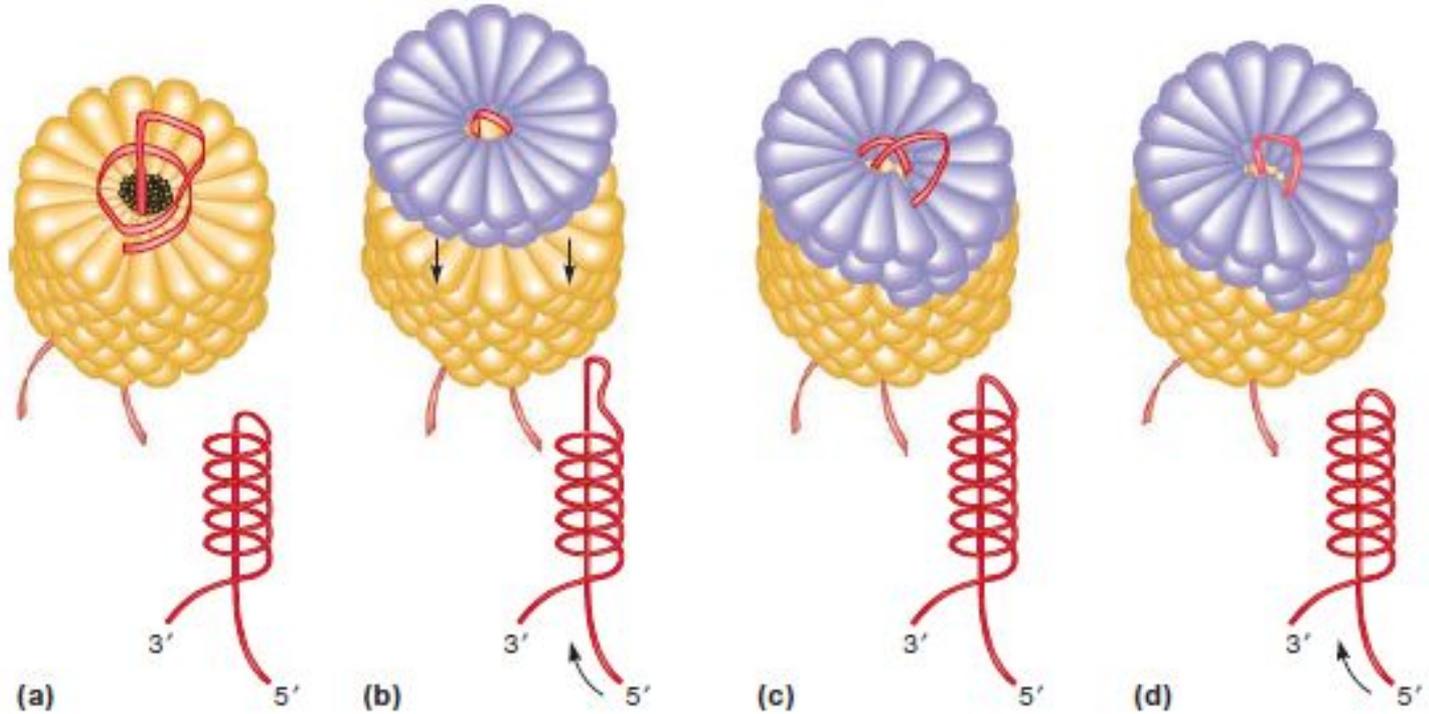
1. Вирус Эпштейна-Барр (герпесвирус) вызывает лимфому Баркетта и назофарингиальную карциному.
2. Вирус гепатита В ассоциирован с гепатоцеллюлярной карциномой.
3. Вирус гепатита С вызывает цирроз печени, приводящий к раку печени.
4. Герпесвирус 8 человека и ВИЧ ассоциированы с саркомой Капоши.
5. Папилломавирус вызывает рак шеи.
6. Т-клеточный лимфотропный вирус I и II ассоциированы с Т-клеточной лейкемией.

# Вирусы и рак

- Вирусы которые приводят к развитию рака – онковирусы. Все известные дцДНК онковирусы человека запускают злокачественную трансформацию по одному механизму.
- Вирусы кодируют белок, связывающий и блокирующий клеточные супрессоры опухолей (Rb и p53). Rb необходим для поддержания нормального клеточного цикла, p53 тормозит клеточный цикл и запускает апоптоз в ответ на повреждение ДНК. Это способствует пролиферации опухолей.
- Ретровирусы переносят протоонкогены либо встраиваясь в геном вблизи протоонкогенов.

# Вирусы растений

- Почти все вирусы растений – РНК-вирусы, внедрение в клетку происходит при механическом повреждении клеточной стенки насекомыми.
- Большинство РНК-вирусов растений +оцРНК, после подготовки (ВТМ), происходит трансляция РНК. Сборка ВТМ из компонентов и РНК показана на рисунке.



**Figure 18.15** Turnip Yellow Mosaic Virus (TYMV). An RNA plant virus with icosahedral symmetry.

DNA

**dsDNA (RT)**  
**Gaulimoviridae**



Caulimovirus  
 CsVMV-like  
 PVCV-like  
 SbCMV-like



Badnavirus  
 RTBV-like

**ssDNA**

**Geminiviridae**



Mastrovirus  
 Curtovirus



Begomovirus



Nanovirus

RNA

**dsRNA**



Reoviridae  
 Fibivirus  
 Phytoreovirus  
 Oryzavirus



Partitiviridae  
 Alphacryptovirus  
 Beta-cryptovirus



Varicosavirus



100 nm

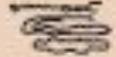
**ssRNA (-)**



Rhabdoviridae  
 Cytorhabdovirus  
 Nucleorhabdovirus



Bunyaviridae  
 Tospovirus



Tenuivirus  
 Ophiovirus

**ssRNA (RT)**



Pseudoviridae

**ssRNA (+)**

**Sequiviridae**  
 Tombusviridae  
 Lutoviridae  
 Marafivirus  
 Sobemovirus  
 Tymovirus  
 (Umbravirus)

**Bromoviridae**



Cucumovirus  
 Bromovirus



Ilarivirus



Alfamovirus

**Comoviridae**  
 Idovirus



Tobamovirus



Tobravirus



Hordovirus



Furovirus



Peculovirus



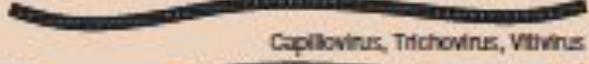
Pomovirus



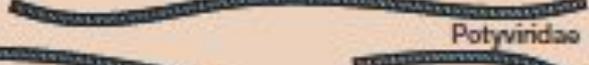
Bunyavirus



Alexivirus, Carlavirus, Foveavirus, Potaxivirus



Capillovirus, Trichovirus, Vitivirus



Potyviridae

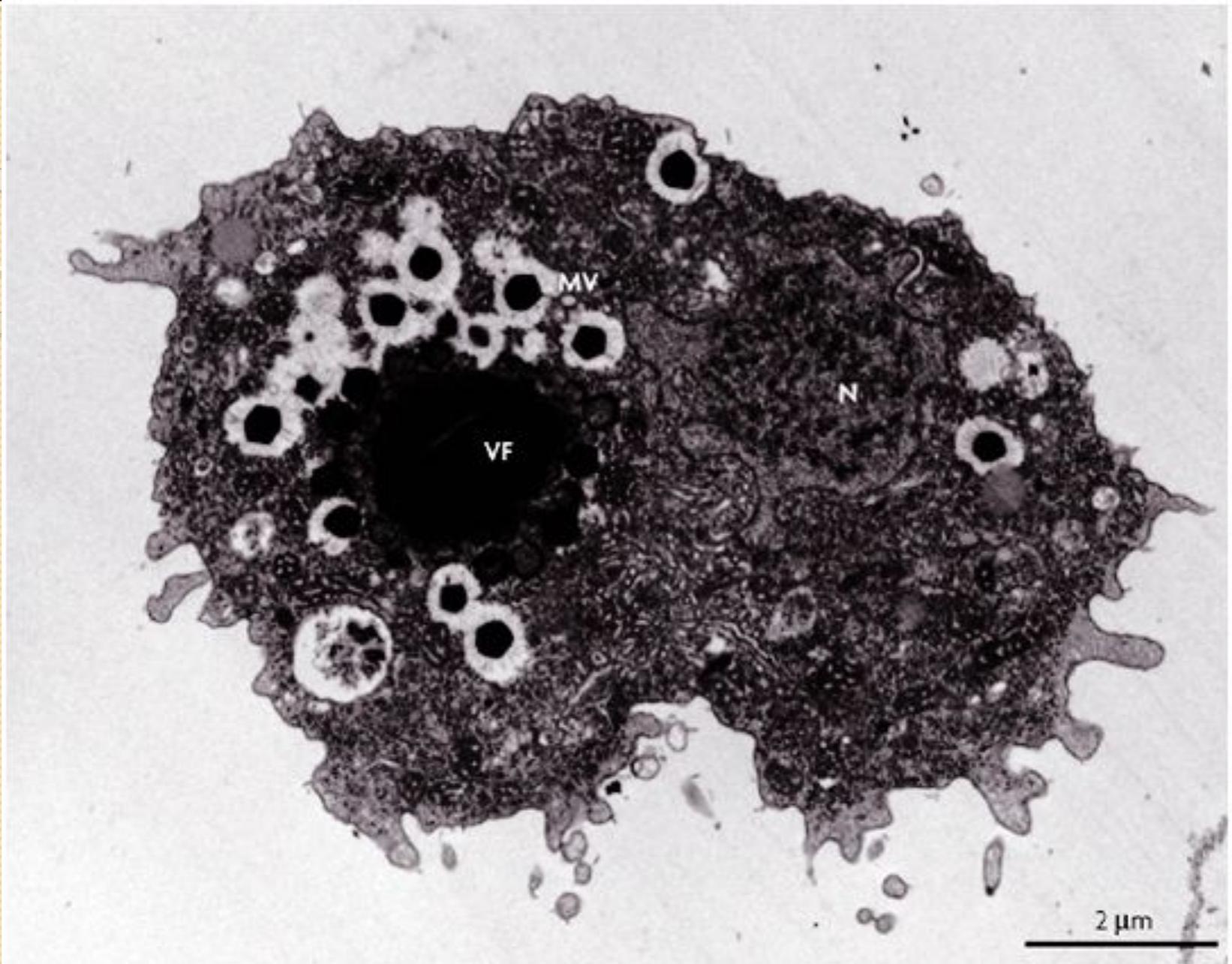


Closteroviridae

# Вирусы грибов и простейших

Большинство микровирусов выделено из *Penicillium* и *Aspergillus*. Они содержат дцРНК и сферические полиэдрические капсиды от 25 до 50 нм в диаметре. Известно о возникновении заболеваний грибов, но не обнаружено цитопатических или токсических эффектов.

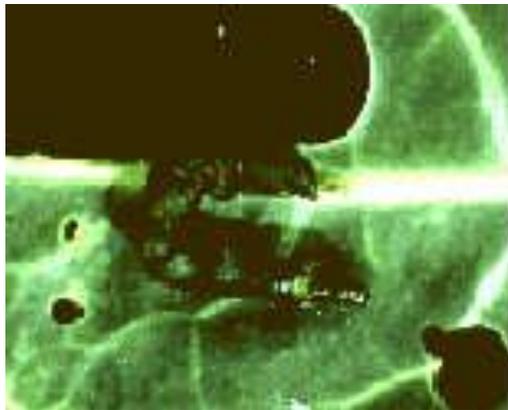
Обнаружены также вирусы (линейная дцДНК) инфицирующие фотосинтезирующих простейших. Гигантский Мимивирус (400 нм и 800 000 п.н.) дцДНК обнаружен у *Acanthamoeba polyphaga*.



# Вирусы насекомых

Насекомые переносят вирусы желтой лихорадки, болезни Западного Нила, нескольких типов энцефалитов. В качестве основных хозяев насекомых используют *Vaculoviridae*, *Reoviridae*, *Iridoviridae*, *Polydnaviridae*.

Многие инфекции насекомых связаны с образованием телец включений. Личинки заражаются, поедая листья контаминированные тельцами включений. В тканях личинок их концентрация достигает до  $10^{10}$  на личинку.



Личинка убитая вирусом.



Личинка зараженная вирусом.



Личинка инфицированная (выше) и здоровая (ниже).

# Вироиды и вирусоиды

- Вироиды и вирусоиды – инфекционные агенты, состоящие из РНК.
- Вироиды вызывают более 20 болезней растений, представляют замкнутые кольцевые фрагменты оцРНК длиной 250-370 нуклеотидов.
- Локализуются в ядре или цитоплазме, не кодируют белковых продуктов и не могут реплицировать себя.

*Escherichia coli*



DNA of  
bacteriophage T2



DNA of polyomavirus



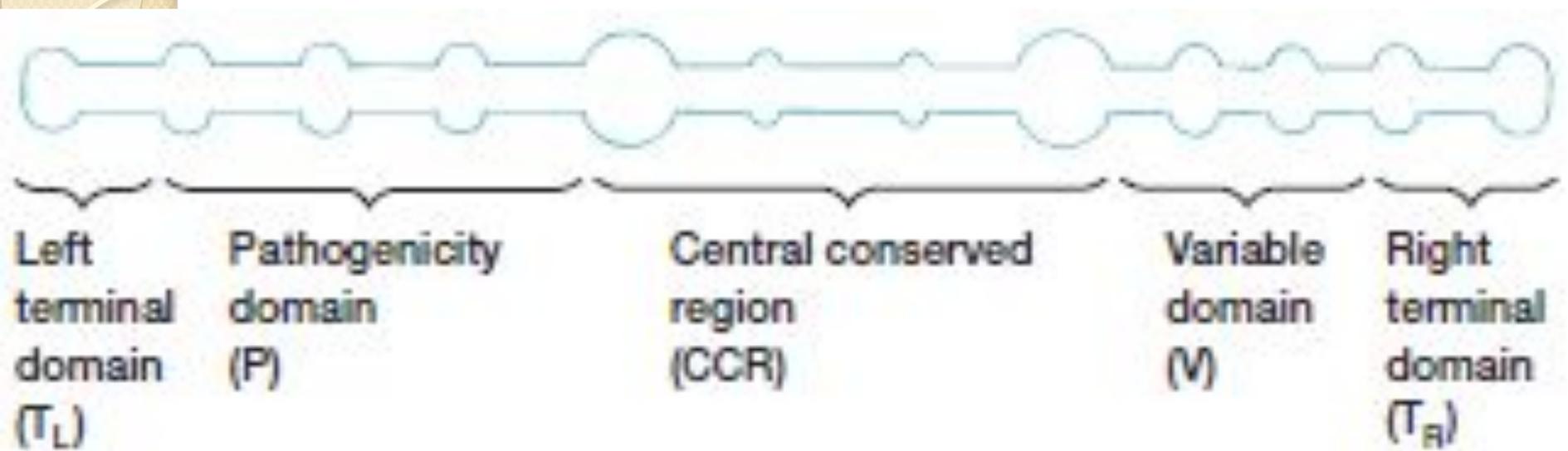
RNA of  
bacteriophage f2



Viroid (a closed, single-stranded RNA circle)



Сравнение размеров  
бактерии, вирусов и  
вириода (x 40 000) .



- Механизмы патогенности виридов не выяснены, предполагается, что болезнь вызывается ответом эукариотической клетки (РНК-сайленсинг), в норме необходимым для защиты от дцРНК вирусов. Вириод гибридизуется с участками иРНК хозяина, заставляя защиту клетки атаковать полученный гибрид, в результате происходит остановка экспрессии генома клетки.

# Вироиды и вирусоиды

- Вирусоиды – похожи на вироиды, кодируют один или несколько продуктов. Вирусоид гепатита D человека длиной 1 700 нуклеотидов, упаковывается под оболочку вируса гепатита В человека.

# Прионы

- Прионы – протеиновые инфекционные частицы вызывают ряд нейродегенеративных заболеваний.
- Одно из прионных заболеваний – губчатая энцефалопатия (коровье бешенство), болезнь куру, фатальная семейная бессонница, болезнь Крейтцфельда-Якоба, синдром Герштманна-Штраусслера-Шейнкера. Исход – прогрессирующая дегенерация головного мозга и смерть. Вспышка коровьего бешенства в Соединенном Королевстве и Франции в 90-х унесла жизни более 90 человек. Заражение происходило с употреблением зараженного мяса.
- Куру обнаружена в одном из племен Новой Гвинеи, и связана с каннибалистическими обычаями, в настоящее время болезнь полностью уничтожена.

# Прионы

- Прионные заболевания животных и человека относят к «конформационным» болезням (нарушение процессов формирования пространственной структуры некоторых белков).
- При амилоидных и прионных заболеваниях происходит вне- или внутриклеточное накопление белковых агрегатов фибриллярной структуры, состоящих из растворимых в норме клеточных белков.
- Первое обнаруженное прионное заболевание – «скрэппи» овец. Агент, вызывающий скрэппи, получил название «прион» (prion –proteinacious infectious particle). Этот агент представляет собой белок, названный PrP (Prion Protein).

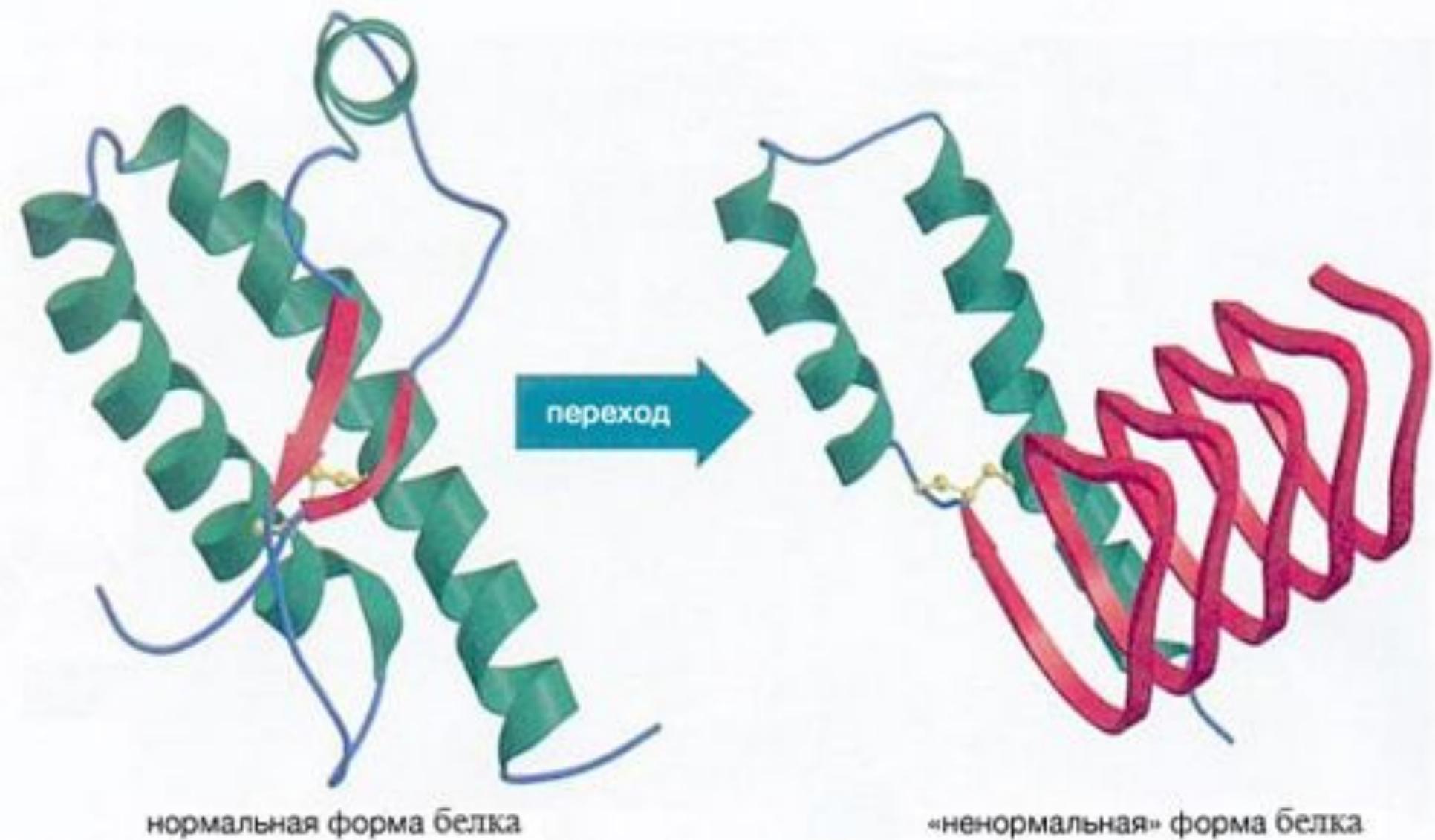
# Прионы

- PrP является мембранным белком, который в основном экспрессируется в клетках центральной нервной системы и лимфоретикулярной ткани.
- Нормальная форма белка PrP обозначается PrP<sup>C</sup>. Патологическая форма этого белка, обуславливающая инфекционность, была названа PrP<sup>Sc</sup> (форма PrP, связанная со scrapie). PrP<sup>Sc</sup> неотличим от PrP<sup>C</sup> по аминокислотной последовательности, но имеет другую конформацию.
- Для прионов отмечено штаммовое разнообразие.



Нормальная молекула приона (1) перемещается на поверхностную мембрану, где участвует в передаче нервного импульса. Если такая молекула встречается в клетке с "неправильным" раскрученным прионом (2), она приобретает ее конфигурацию. Постепенно накапливаясь, аномальные прионы формируют на поверхности нейрона фибриллы и бляшки (3).

# Прионы



# Будьте здоровы!

