ОБЩАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

История открытия первых вирусов

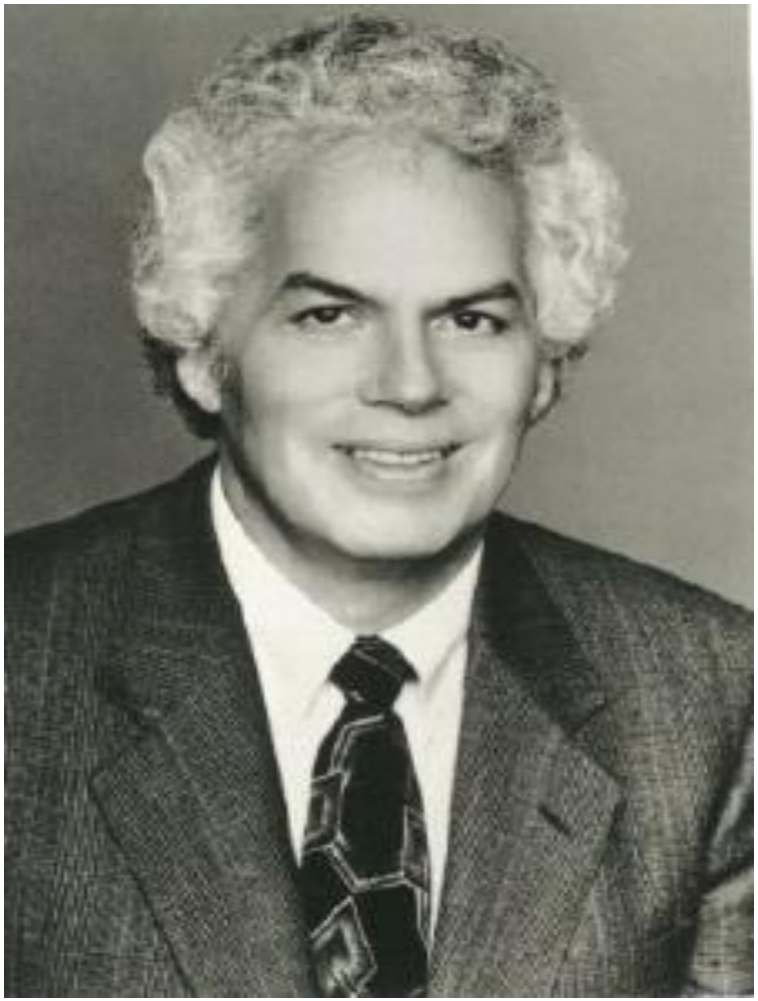
1. Вирус табачной мозаики - Д.И.Ивановский – 1892 г.

2. Бактериофаг - д’Эррель – 1917 г.

3. Прион - Стэнли Прузинер – начало 80 годов 20 века, нобелевская премия 1997 г.

Д.И.Ивановский *(1864 – 1920)*

Стэнли Прузинер (1942)



Основные отличия вирусов от других форм жизни

- ⇨ один тип нуклеиновой кислоты
- ⇨ отсутствие
  - ✔ клеточного строения
  - ✔ белоксинтезирующих систем
  - ✔ энергозапасающих систем
- ⇨ возможность интеграции в клеточный геном и синхронной с ним репликации
- ⇨ разобщённый (дизъюнктивный) способ размножения (репликации)

Основные признаки, используемые для классификации вирусов

- ✔ тип нуклеиновой кислоты (ДНК/РНК)
- ✔ структура генома – **количество нитей** (цепочек) НК
- ✔ целостность или фрагментированность генома
- ✔ наличие суперкапсида
- ✔ наличие **обратной транскриптазы** (для отнесения к семейству ретровирусов)

Иерархическая система таксонов, применяемых в вирусологии

1. **Царство: Vira**
2. **Подцарства:** ДНК-геномные вирусы
   РНК-геномные вирусы
3. **Семейство**

   Название таксона заканчивается на **–viridae**
4. **Подсемейство**

   Название таксона заканчивается на **–virinae** (существует у некоторых семейств)
5. **Род**

   Название таксона заканчивается на **–virus**. Основной таксон в классификации вирусов
6. **Вирус**
7. **Серовары**

   По антигенной структуре

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ

ДНК -геномные вирусы		
1цепь	2цепи	
простые	простые	сложные
Parvo-viridae	**Adenoviridae** **Papovaviridae**	**Poxviridae** **Herpesviridae** **Hepadnaviridae**

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ

<table>
<tr><th colspan="5">РНК- геномные вирусы (-viridae)</th></tr>
<tr><td colspan="4">1цепь</td><td>2цепи</td></tr>
<tr><td>простые</td><td colspan="3">сложные</td><td>простые</td></tr>
<tr><td>+(нить)</td><td>+(нить)</td><td colspan="2">–(нить)</td><td>+/–(нить)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Picorna-
Calici-</td><td rowspan="2">Retro-
Toga-
Flavi-
Corona-</td><td>целая</td><td>фрагм.</td><td>фраг.</td></tr>
<tr><td>Paramyxo-
Rhabdo-
Filo-</td><td>Orthomyxo-
Bunya-
Arena-</td><td>Reo-</td></tr>
</table>

Формы существования вирусов

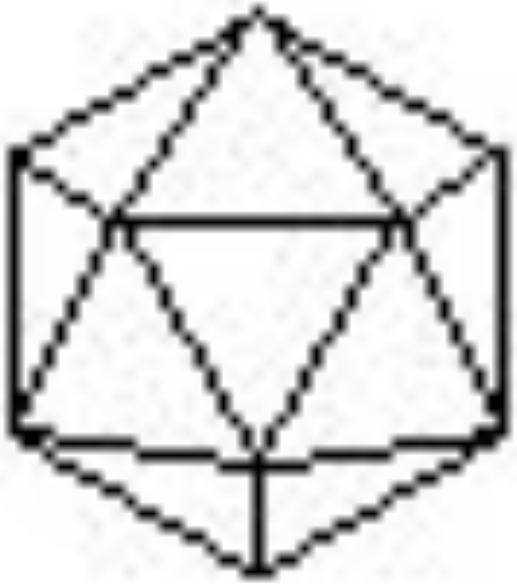
- внеклеточная = **вирион (структура) :**
  - ✔ НК
  - ✔ капсид
  - ✔ [суперкапсид]

. Н-р, вирион имеет форму…

- внутриклеточная – **вирус: размножение, заболевания:**
  - НК

Н-р, вирус размножается…..
Вирус гриппа….

Принцип строения вириона



Простой:

НК+ капсид = нуклеокапсид

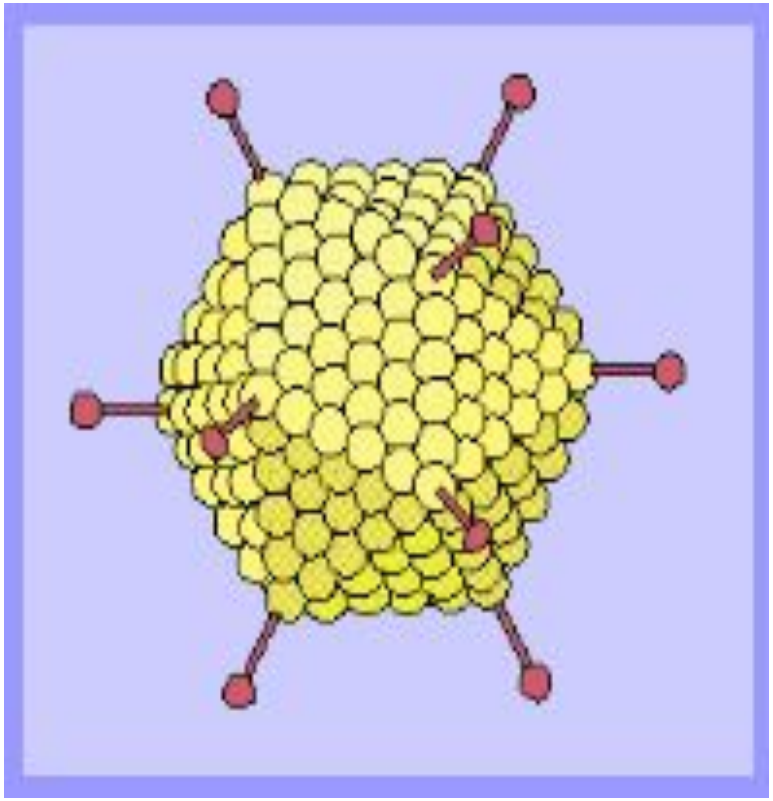
Сложный:

нуклеокапсид + суперкапсид

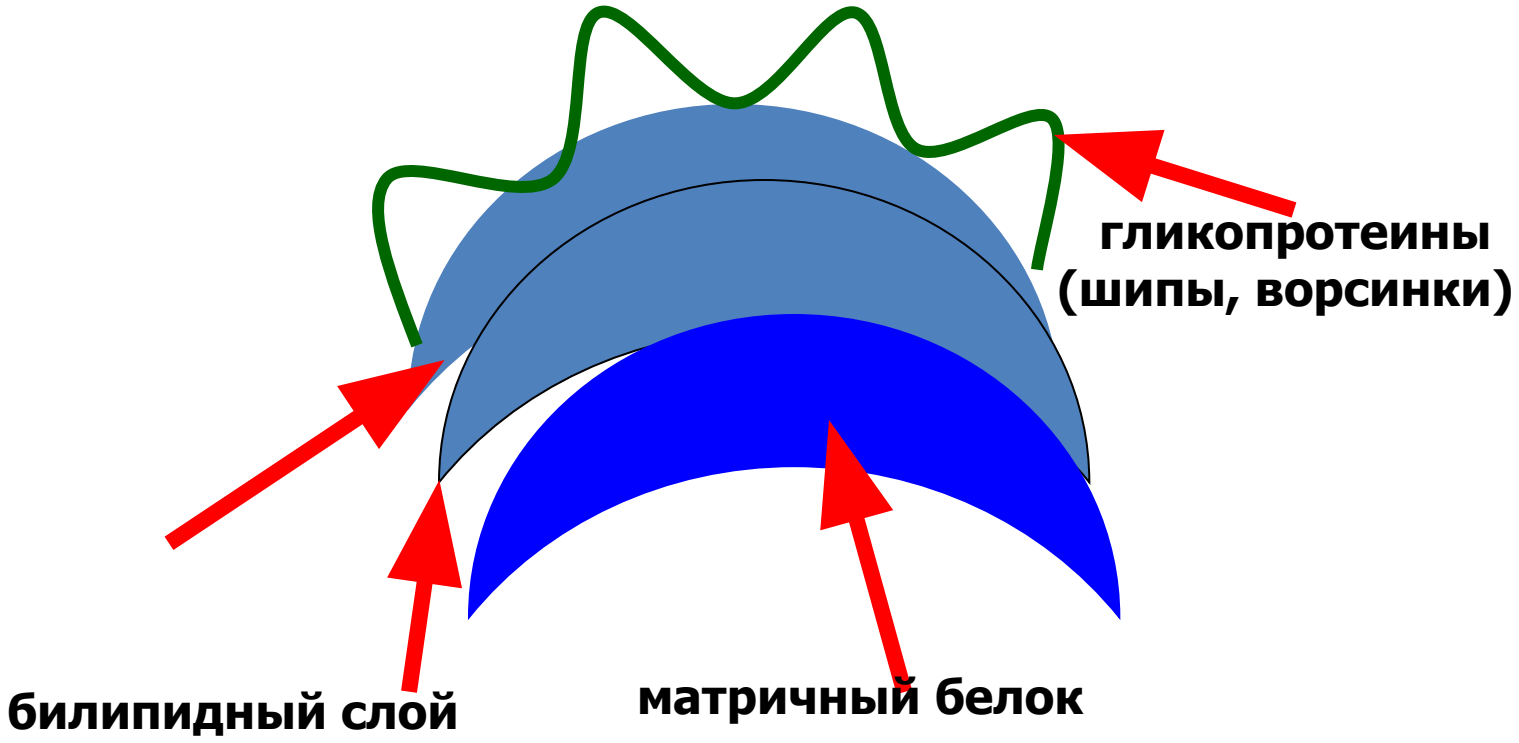
Типы симметрии капсида

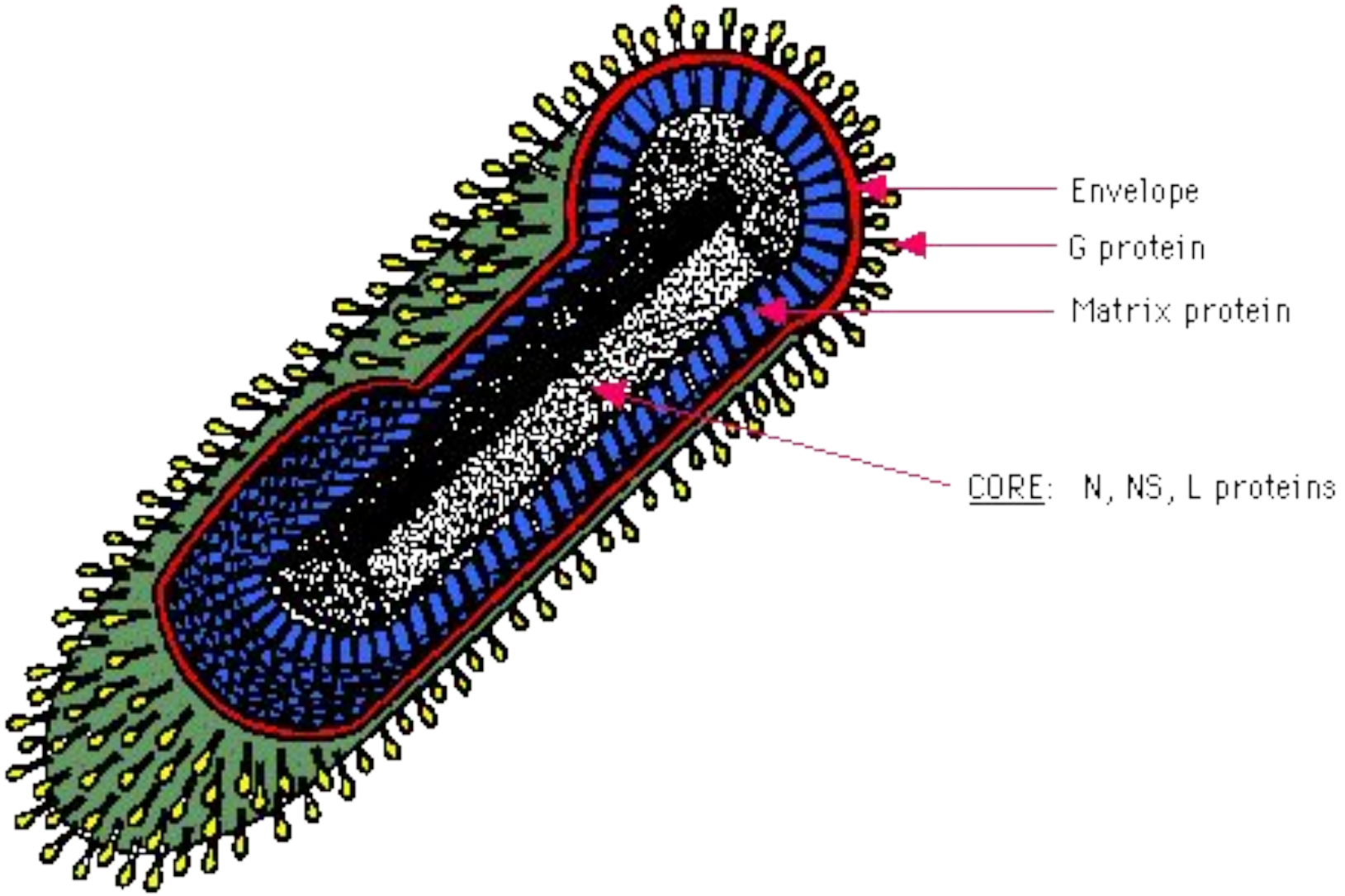
спиральная

кубическая

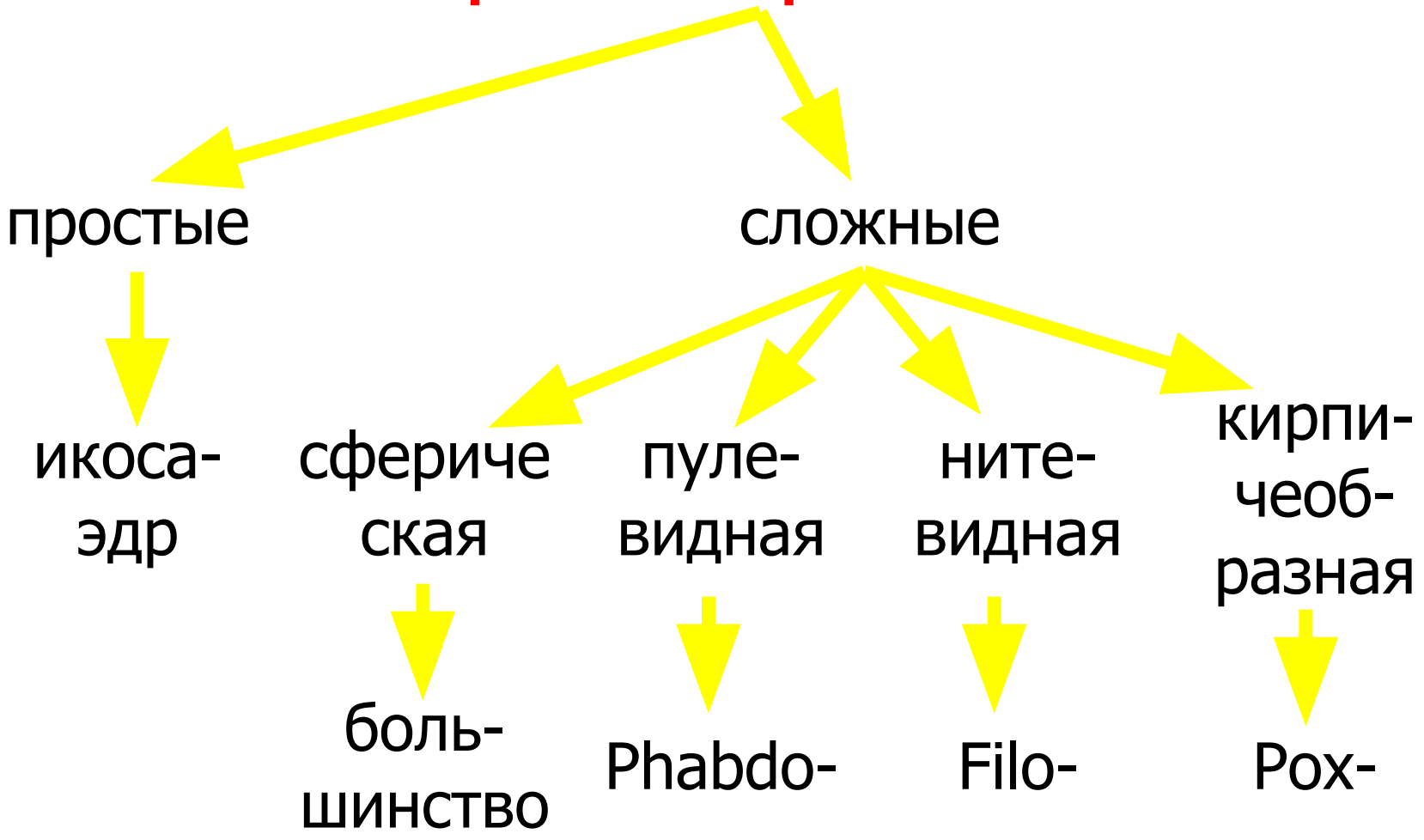


Принцип строения суперкапсида




Envelope
G protein
Matrix protein
CORE: N, NS, L proteins

Форма вирионов



Общая характеристика ДНК вирионов

- форма:
  - линейная
  - кольцевая
- на концах – идентичные повторы:
  - маркеры вирусной (не клеточной) ДНК
  - способны замыкать ДНК в кольцо
    - репликация
    - транскрипция
    - устойчивость к клеточным эндонуклеазам
    - интеграция в клеточный геном

Общая характеристика РНК вирусов

- **форма**:
  - линейная
  - кольцевая
- **структура**:
  - цельная
  - фрагментированная
- **информационная функция**:
  - +нить (позитивный геном) = иРНК
  - -нить (негативный геном) ≠ иРНК

Общая характеристика белков вирусов

1. **Структурные**
   - капсидные
   - «внутренние», гистоноподобные (НК ⇒ рибо/дезоксирибонуклеопротеин)
2. **Функциональные (ферменты)**
   - вирионные
   - вирусиндуцированные
   - вирус может модифицировать клеточные ферменты

Схема строения просто-устроенного вириона =

паповавируса (вирус имеет двунитевую кольцевую ДНК)

Схема строения вируса гепатита А (вирус имеет однонитевую +РНК)

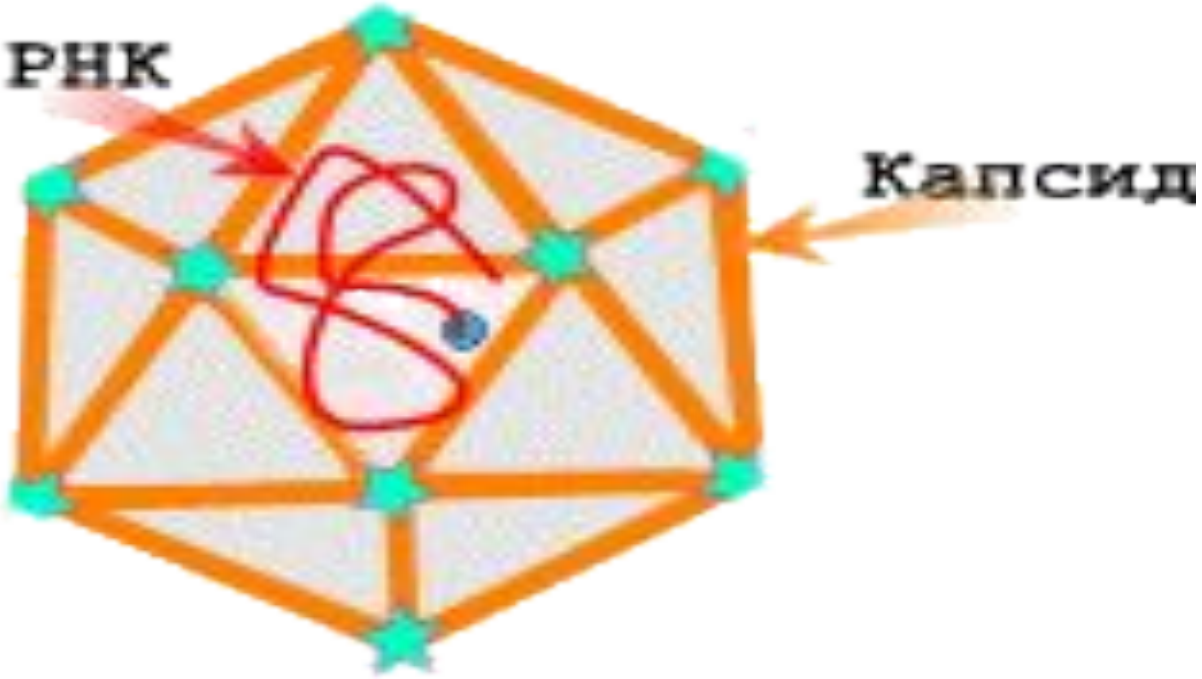
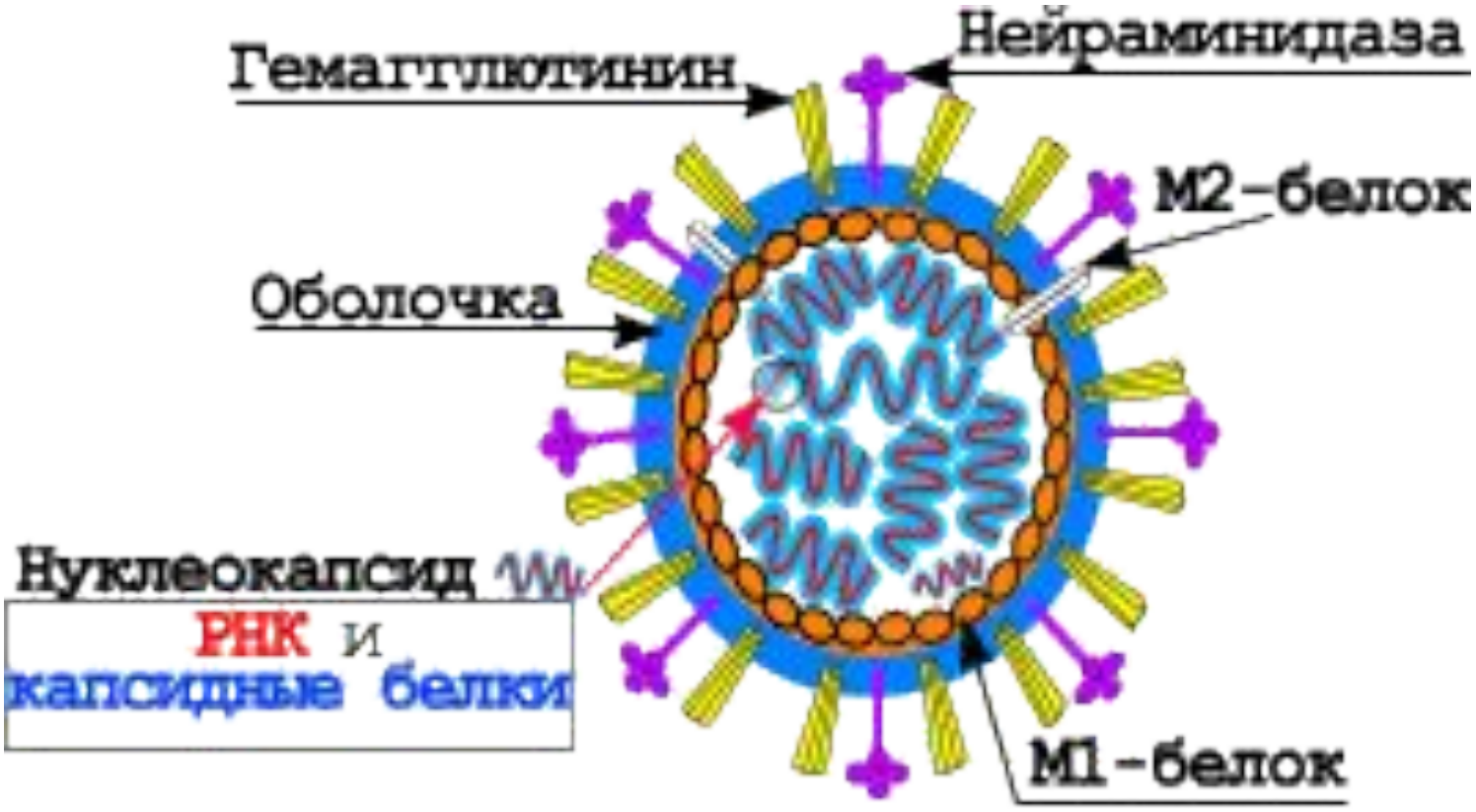


Схема строения сложно-устроенного вириона = вируса герпеса

(вирус с линейной двухнитевой ДНК)

Схема строения вируса гриппа (вирус с однонитевой из 8 фрагментов минус РНК)



Строгий цитотропизм вирусов

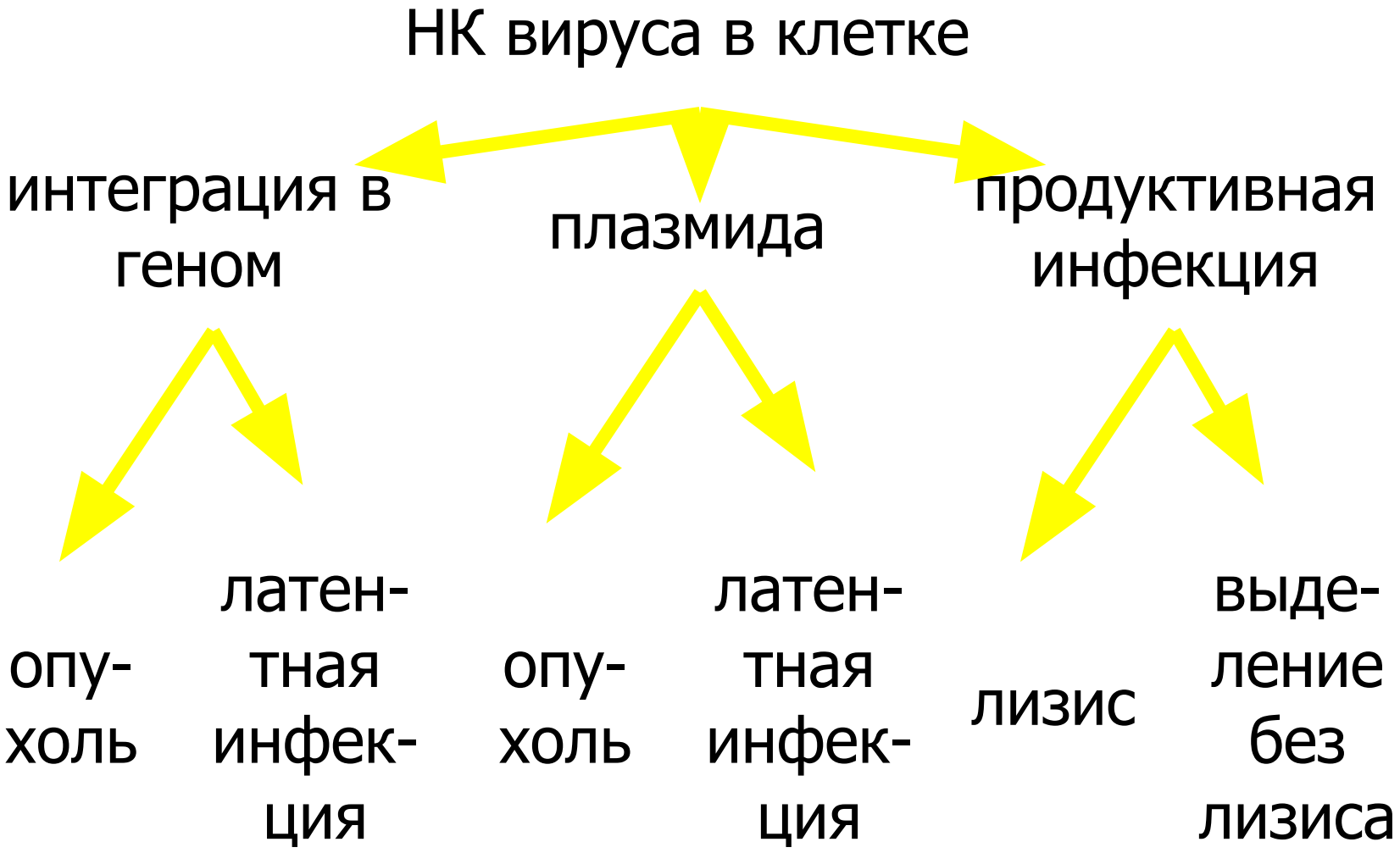
= Способность вирусов к репликации только в строго определённых клетках и органах

- поражаемая клетка должна иметь соответствующие данному вирусу:
  - рецепторы для адсорбции
  - ферменты депротеинизации

Патологические процессы, вызываемые вирусами

1. инфекционные (микробные) болезни = вирусные инфекции
2. опухоли

Исходы вирусной инфекции клетки



Репродукция вирусов

Различают три типа взаимодействия вируса с клеткой:

- **1. продуктивный тип**, при котором образуются новые вирионы,
- **2. абортивный тип**, характеризующийся прерыванием инфекционного процесса в клетке, поэтому новые вирионы не образуются;
- **3. интегративный тип** = вирогения, заключающийся в интеграции, т.е. встраивании вирусной ДНК в виде провируса в хромосому клетки и их совместном сосуществовании (совместная репликация).

Продуктивный тип взаимодействия вируса с клеткой

Этапы размножения вирусов в чувствительной клетке:

1. адсорбция вирионов на клетке = прикрепление,
2. проникновение и депротеинизация,
3. синтез компонентов вируса:
   - ранних и поздних белков
   - множественная репликация генома,
4. сборка вирионов
5. выход вирионов из клетки

1. Адсорбция вирионов на клетке

= прикрепление вириона к поверхности клетки:

- 2 фазы:

- **неспецифическая** – ионное притяжение между вирусом и клеткой

- **специфическая** – обусловлена комплементарностью рецепторов чувствительных клеток и вирусов:

Адсорбция вирионов на клетке

Белки на поверхности вирусов наз-ся **прикрепительными**, чаще всего это *гликопротеины.*

- *У просто устроенных вирионов они располагаются в капсиде, у сложноустроенных – в суперкапсиде.*

Адсорбция вирионов на клетке

Рецепторы клеток:

- белки,
- липиды,
- глигопротеины,
- гликолипиды и др.

Н-р, сиаловая кислота в составе гликопротеидов и гликолипидов клеток дыхательных путей – рецептор для вируса гриппа,

- ацетилхолиновые рецепторы нервных клеток – для вируса бешенства.

Адсорбция вирионов на клетке

Избирательность поражения вирусами определенных клеток называется тропизм:

- клетки печени – гепатотропные,
- нервные клетки – нейротропные.

2. Проникновение вируса в клетку

3 пути:

- Рецептор-зависимый эндоцитоз,
- слияние оболочки вириона с клеточной мембраной,
- смешанный.

Проникновение вируса в клетку

1.Рецептор-зависимый эндоцитоз – захватывание и поглощение вириона клеткой:

- Клеточная мембрана с вирионом впячивается и образуется внутриклеточная вакуоль (эндосома),
- Содержимое эндосомы закисляется за счет АТФ-зависимого протонного насоса,
- Слияние липопротеиновой оболочки сложно-устроенных вирусов с мембраной эндосомы (у простоустроенных процесс не изучен),
- Выход вирусного нуклеокапсида в цитозоль клетки,
- Эндосомы объединяются с лизосомами, которые разрушают оставшиеся вирусные

Проникновение вируса в клетку

2. **Слияние оболочки вириона с клеточной мембраной = виропексис** – характерно для оболочечных вирусов, имеющих белки слияния (парамиксовирусы, герпесвирусы, ретровирусы)

- происходит:

- точечное взаимодействие вирусного белка слияния с липидами клеточной мембраны,
- интеграция липопротеиновой оболочки вируса с клеточной мембраной,

2а.Депротеинизация вирусов

= освобождение нуклеиновой кислоты путём сброса вирусом белковой (-ых) оболочки (-чек)

1. При виропексисе – в эндоцитозном пузырьке (у сложных – может завершаться при проникновении в ядро клетки)
2. При слиянии мембран – одновременно с проникновением

«Раздевание» = депротеинизация вирусов

- начинается сразу после прикрепления к рецепторам и проникновения в клетку,
- продолжается в процессе транспорта,
- завершается в специализированных участках:

  - для пикорнавирусов – в цитоплазме с участием лизосом и аппарата Гольджи,

  - для герпесвирусов – околоядерное пространство или поры ядерной мембраны,

  - для аденовирусов – сначала структуры цитоплазмы, затем ядро.

«Раздевание» = депротеинизация вирусов

- **Конечными продуктами** раздевания являются:

  - нуклеиновая кислота - пикорнавирусы,

  - нуклеокапсид – оболочечные РНК-содержащие,

  - сердцевина вириона.

3. Синтез вирусных компонентов = дизъюнктивная репродукция

= синтез вирусных белков и нуклеиновых кислот,

= происходит в разных частях клетки и в разное время,

= 2 параллельных процесса:

- **1. Синтез вирусных белков**
- **2. Репликация вирусных геномов**

1. Синтез вирусных белков

- В зараженной клетке вирусный геном кодирует синтез **2-х групп белков**:

Структурные = входят в состав вириона (геномные, капсидные и суперкапсидные).

Неструктурные = обслуживают внутриклеточную репродукцию вируса на разных этапах:

А) **ферменты синтеза РНК или ДНК** (РНК- ДНК-полимеразы) обеспечивают транскипцию и репликацию вирусного генома,

Б) **белки-регуляторы,**

В) **предшественники вирусных белков** – нестабильные, быстро нарезаются на структурные,

Г) **ферменты, модифицирующие вирусные белки** (протеиназы, протеинкиназы).

1. Синтез вирусных белков

- 2 процесса составляют синтез белков:

Транскрипция – переписывание генетической информации с нуклеиновой кислоты вируса в нуклеотидную последовательность иРНК,

Трансляция – считывание иРНК на рибосомах с образованием белков.

3.1.Синтез вирусных белков – варианты:

- **ДНК-содержащие вирусы:**

Геномная ДНК вируса → транскрипция иРНК→трансляция белка вируса.

- Ферменты:

- клеточная полимераза – если вирусы транскрибируются в ядре клетки (аденовирусы, паповавируса, герпесвирусы)

- собственная РНК-полимераза – если вирус транскрибируется в цитоплазме (поксвирусы).

3.1. Синтез вирусных белков - варианты:

- **Плюс-нитевые РНК-содержащие вирусы =** вирусный геном выполняет функцию иРНК (пикорнавирусы, флавивирусы, тогавирусы):

геномная РНК вируса→трансляция белка вируса

3.1. Синтез вирусных белков - варианты:

- **Минус-нитевые РНК-содержащие вирусы (**ортомиксовирусы, парамиксовирусы, рабдовирусы) **и двунитевые (**реовирусы):

Геномная РНК вируса →транскрипция иРНК (*РНК-полимераза, связанная с нуклеиновой кислотой вируса****)***
→трансляция белка вируса

3.1.Синтез вирусных белков - варианты:

Ретровирусы:

– геном состоит из 2-х одинаковых молекул РНК = диплоидный,

-имеют фермент **обратную транскриптазу или ревертазу**

-происходит **обратная транскрипция** = на матрице геномной РНК транскрибируется комплементарная ДНК →копируется в двунитевую ДНК→интегрируется в клеточный геном и в его составе траскрибируется в иРНК (клеточная ДНК-зависимая РНК-полимераза):

- ***Геномная РНК вируса→комплементарная ДНК→транскрипция иРНК→трансляция белка вируса.***

3.2. Репликация вирусных геномов

– зависит от типа нуклеиновой кислоты,

- наличия вирусоспецифических или клеточных полимераз,

- от способности вирусов индуцировать образование полимераз в клетке.

3.2. Репликация вирусных геномов

- **Двунитевые ДНК-вирусы** (аденовирусы, герпесвирусы, поксвирусы) = **полуконсервативный механизм**, происходит в ядре (исключение – поксвирусы):

  - нити расплетаются,

  - каждая комплементарно достраивает 2-ю нить,

3.2. Репликация вирусных геномов

- **Двунитевые**
- ***Особенность: гепаднавирусы***→геном (кольцо) состоит из 2-х нитей: одна (неполная плюс-нить) короче другой:

- вначале достраивается неполная плюс-нить,
- вторая = полная нить ДНК с помощью клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы транскрибируется с образованием небольших молекул **иРНК** и полной однонитевой плюсРНК=**прогеномная** = матрица для репликации генома вируса,
- **иРНК** участвуют в процессе трансляции белков, в т.ч. вирусной РНК-зависимой ДНК-полимеразы (=обратной транскриптазы),
- **прогеномная РНК** мигрирует в цитоплазму и транскрибируется с помощью обратной транскриптазы в минус-ДНК

- минус-ДНК служит матрицей для синтеза плюс-нити ДНК → двунитевая кольцевая ДНК с разрывом одной нити.

3.2.Репликация вирусных геномов

Однонитевые ДНК-вирусы(парвовирусы) – используют клеточные ДНК-полимеразы:

- на исходной вирусной ДНК (+нить) синтезируется минус-нить,
- минус нить = матрица для синтеза плюс-нити ДНК нового вириона,
- на исходной вирусной ДНК (+нить) синтезируется иРНК→трансляция вирусных пептидов.

3.2.Репликация вирусных геномов

Плюс-однонитевые РНК-вирусы
(пикорнавирусы, флавивирусы, тогавирусы, полиовирусы)

- = геномная нить РНК выполняет функцию иРНК:
- РНК вируса→ рибосомы → полипептид → расщепляется фрагменты:

- РНК-зависимая РНК-полимераза,
- вирусные протеазы,
- капсидные белки.

- Полимераза на основе **+нити** синтезирует минус нить → временная двойная РНК = промежуточное репликативное звено (содержит много минус нитей) = шаблоны для синтеза плюснитей РНК и белков

3.2.Репликация вирусных геномов

Минус-однонитевые РНК-вирусы (Рабдовирусы, парамиксовирусы, ортомиксовирусы) – имеют РНК-зависимую РНК-полимеразу:

- Минус-нитевая РНК + РНК-полимераза →неполные и полные плюс-нити РНК:

- неполные → иРНК для синтеза вирусных белков,
- полные → матрица для синтеза минус РНК.

3.2.Репликация вирусных геномов

Двунитевые РНК-вирусы (реовирусы, ротавирусы) – как у минус нитевых, но в цитоплазме клеток.

- Отличие:
- плюс нити функционируют и как иРНК и являются матрицами для синтеза минус-нитей РНК,
- минус РНК + плюс РНК → двунитевая РНК вирионов.

3.2.Репликация вирусных геномов

Ретровирусы = плюс-нитевые диплоидные РНК-содержащие вирусы, имеют обратную транскриптазу:

- обратная транскриптаза на матрице РНК-вируса синтезирует минус-нить ДНК,
- с минус-нити ДНК копируется плюс-нить ДНК →двойная нить ДНК, замкнутая в кольцо.
- кольцевая ДНК встраивается в геном клетки → провирус,
- вирионные РНК образуются при транскрипции одной из нитей провируса при участии клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы.

4.Формирование вирусов

Происходит путем **самосборки** = составные части вируса транспортируются в определенный участок цитоплазмы или ядра и объединяются:

- процесс многоступенчатый с образованием промежуточных продуктов,
- сборка простоустроенных вирусов = образование нуклеокапсидов – нуклеиновая кислота + капсидные белки,

4.Формирование вирусов

- сборка сложноустроенных вирусов:

= сначала формируется нуклеокапсид, который взаимодействует с мембранами клетки:

= вирусы, реплицирующиеся в ядре - с участием мембраны ядра,

= вирусы, реплицирующиеся в цитоплазме – мембран ЭПС;

= у миксовирусов в сборку вовлекается М-белок = посредник между нуклеокапсидом и липопротеиновой оболочкой,

= в состав оболочки включаются компоненты клетки хозяина: липиды и углеводы.

5.Выход вирусов из клетки

- ***1. взрывной путь:*** клетка погибает и вирусы выходят наружу = **простоустроенные вирусы,**

- ***2. почкование, экзоцитоз:*** = **сложноустроенные вирусы:**

= нуклеокапсид транспортируется к клеточным мембранам,

= в области контакта мембрана выпячивается→ почка,

= почка отделяется, клетка остается живой,

= при формировании в цитоплазме:

- вирус проходит через плазматическую мембрану (парамиксовирусы, тогавирусы),
- мембраны ЭПС;

= при формировании в ядре – ядерную мембрану, затем цитоплазматические везикулы и наружу.

Абортивный тип взаимодействия вируса с клеткой

= прерывание инфекционного процесса в клетке на одном из этапов,

= новые вирионы не образуются;

Абортивный тип взаимодействия вируса с клеткой

- **Происходит когда**:

1. **чувствительные клетки заражаются дефектными вирусами или дефектными вирионами**

Дефектные вирусы = самостоятельные виды, но для репродукции нуждаются в вирусе-помощнике.

(Н-р, вирус гепатита Д и гепатита В).

Дефектные вирионы – лишены части генетического материала и накапливаются в популяции при множественном заражении клеток.

Абортивный тип взаимодействия вируса с клеткой

- 2. **стандартным вирусом заражаются генетически резистентные к нему клетки**:

Механизм резистентности может быть связан:

- с отсутствием специфических рецепторов для вирусов на мембране клеток,
- с неспособностью данных клеток инициировать трансляцию вирусной иРНК,
- с отсутствием специфических протеаз или нуклеаз, необходимых для синтеза вирусных молекул.

Абортивный тип взаимодействия вируса с клеткой

- **3. стандартным вирусом заражаются чувствительные клетки в неразрешающих (непермиссивных) условиях:**
- повышение температуры тела,
- изменение pH в очаге воспаления,
- введение в организм противовирусных препаратов.

Интегративный тип взаимодействия вируса с клеткой = вирогения

= нуклеиновая кислота вируса встраивается в хромосому клетки хозяина, встроенный в хромосому клетки вирус = **провирус**

= наблюдается у онкогенных вирусов, инфекционных ДНК- и РНК-содержащих:

Интегративный тип взаимодействия вируса с клеткой = вирогения

- **ДНК-содержащие вирусы:**

Вирусная ДНК в кольцевой форме прикрепляется к клеточной ДНК в месте гомологии нуклеотидных последовательностей и встраивается в определенный локус хромосомы при участии ферментов (рестриктазы, эндонуклеазы, лигазы).

Интегративный тип взаимодействия вируса с клеткой = вирогения

- **РНК-содержащие вирусы:**

- синтез комплементарной нити ДНК на матрице РНК – фермент обратная транскриптаза,
- образование двунитевой ДНК и замыкание ее в кольцо,
- встраивание кольцевой ДНК в хромосому клетки.

Значение вирогении

- 1. Сохранение вирусной информации в составе клеточного генома = **персистенция**→ клетка при этом получает новые свойства:

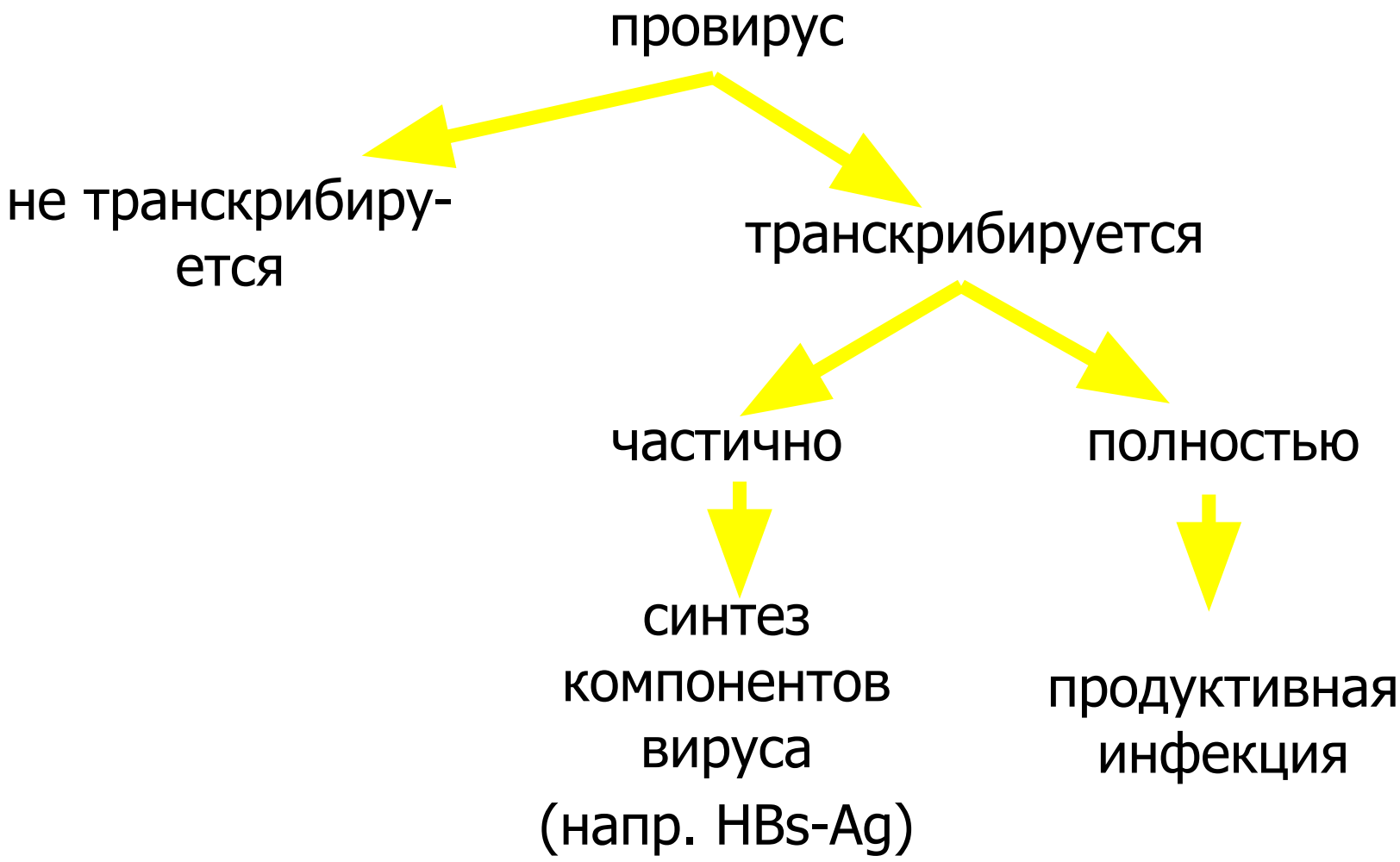
А) без изменения,

Б) расстройство регуляции синтеза белка,

В) неконтролируемое деление клетки

- 2. **эволюция вирусов**: при выщеплении из генома клетки вирус может захватить отдельные гены.

Исходы интегративной вирусной инфекции



Исходы активации персистирующего вируса

1. рецидив того же заболевания
2. развитие другого заболевания, вызываемого тем же самым вирусом
3. развитие другого заболевания, вызванного вирусом, который активизировался в организме хозяина под влиянием персистирующего вируса