

**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА И
ПРОДОВОЛЬСТВИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

Учебно-методическое пособие

Корочкин Рудольф Борисевич, Гласкович Алефтина Абликасовна,
Вербицкий Анатолий Анатольевич

«Общая вирусология»

компьютерный набор, компьютерная верстка,
оформление **Корочкин Р.Б.**

Ответственный за выпуск **А.А. Вербицкий**

Оригинал сверстан и отпечатан в УО «Витебская ордена
«Знак Почета» государственная академия ветеринарной
медицины»

Подписано к печати _____ 2005 г. Формат 60x90 1/16. Бумага писчая
Усл. п.л. 1,3. Тираж экз. Заказ _____

210026, г. Витебск, ул. 1-я Доватора, 7/11
отпечатано на ризографе УО ВГАВМ
Лицензия №02330/0133019 от 30.04.2004 г.

Учреждение Образования
**«ВИТЕБСКАЯ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ГОСУДАРСТВЕННАЯ
АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ»**

Корочкин Р.Б., Гласкович А.А., Вербицкий А.А.

ОБЩАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

Утверждено редакционно-издательским Советом
в качестве учебно-методического пособия
для студентов по специальности «Ветеринарная медицина» и «Зоотехния»

ВИТЕБСК 2005

УДК 619:578
ББК 48
К68
Авторы:

Корочкин Рудольф Борисович, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, кандидат ветеринарных наук УО ВГАВМ;

Гласкович Алевтина Абликасовна, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, кандидат ветеринарных наук УО ВГАВМ

Вербицкий Анатолий Анатольевич, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии, доцент УО ВГАВМ, кандидат ветеринарных наук;

Рецензенты: **Машеро Владимир Александрович**, доцент кафедры эпизоотологии УО ВГАВМ, кандидат ветеринарных наук;

Прудников Виктор Сергеевич, заведующий кафедрой патанатомии и гистологии УО ВГАВМ, доктор ветеринарных наук, профессор

Корочкин Р.Б., Гласкович А.А., Вербицкий А.А.

К68. Общая вирусология. Учебно-методическое пособие / Р.Б. Корочкин, А.А. Гласкович, Вербицкий А.А.. – Витебск: УО ВГАВМ, 2006 –с.

Учебно-методическое пособие написано в соответствии с программой по дисциплине «Вирусология» для высших с.-х. учебных заведений по специальности 1-74 03 02 «Ветеринарная медицина». Содержит в себе десять лекций по курсу общая вирусология. Учебно-методическое пособие предназначено для преподавателей и студентов факультета ветеринарной медицины и зооинженерного факультета.

Рассмотрено на кафедре микробиология и вирусология УО ВГАВМ (протокол № от 2005г.)

Рассмотрено и одобрено научно-методической комиссией УО ВГАВМ (протокол № от 2005г.)

Разрешено к печати редакционно-издательским советом УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»

_____ протокол № _____

УДК 619:578
ББК 48

© Р.Б. Корочкин и др., 2005

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлович С.А. Основы вирусологии: учеб. пособие / С.А. Павлович. – Мн.: Выш. шк., 2001. – 192 с.: ил.
2. Diagnostic Microbiology. Color and Textbook. E.W. Koneman, S.D. Allen, V.R. Dowell et al. Philadelphia. – 1988. – 840 p.
3. Microbiology. L. Prescott, J.P. Harley, D.A. Klein. Dubuque, Iowa. – 2000. – 912 p.
4. Microbiology. A human perspective. E.W. Nester, C. Evans Roberts, M.T. Nester. . Dubuque, Iowa. – 2002. – 799 p

Для их получения вирусные гены, кодирующие синтез антигенов, пересаживают в микроорганизмы, которые затем нарабатывают этот ген в больших количествах. Разновидностями генно-инженерных вакцин являются искусственные вакцины, получаемые из определенных вещества искусственного происхождения, обладающие иммуногенными свойствами.

3.

Ввиду того, что вирусы не обладают собственным обменом веществ, и процессы их репродукции тесно связаны с биосинтезом клеток, найти селективно действующие на них химиотерапевтические препараты до сих пор не удалось. Однако стало возможным использование препаратов:

- 1) препятствующих проникновению вируса в клетку;
- 2) нарушающих синтез вирионных нуклеиновых кислот и белков.

К первой группе относят препараты АМАНТАДИН и РЕМАНТАДИН (производные адамантадина гидрохлорида). Оба они ингибируют репродукции вируса кори, краснухи, везикулярного стоматита, тогавирусов и особенно вирусов гриппа. Их применяют в начальную стадию болезни.

Ко второй группе относят ингибиторы вирусных нуклеиновых кислот, это главным образом аномальные нуклеозиды. Среди них чаще всего применяют пиримидиновый аналог ЙОДОКСИУРИДИН, пуриновые аналоги – АДЕНИНАРАБИНОЗИД, АЦИКЛОГУАНОЗИН (ацикловир), РИБАВИРИН (виразол). В основе их действия лежит внутриклеточное фосфорилирование нуклеотидов до их инертных производных, которые конкурируя с нормальными нуклеозидами, встраиваются в синтезируемую нуклеиновую кислоту и блокируют ее дальнейший синтез.

Близким по действию являются производные тиосемикарбозонов, в особенности МЕТИСАЗОН. Препарат ингибирует синтез структурных белков и процесс сборки поксвирусов.

СОДЕРЖАНИЕ

Лекция 1. Введение в вирусологию	4
1. Предмет вирусология	4
2. История развития вирусологии	4
3. Достижения вирусологии. Связь вирусологии с другими науками	5
4. Методы исследования в вирусологии	6
Лекция 2. Морфология, химический состав и структура вирусов	7
1. Морфология вирусов	7
2. Химический состав вирусов	9
3. Структура вирусов	11
Лекция 3. Репродукция вирусов	12
1. Общее представление о репродукции вирусов	12
2. Типы взаимодействия вирусов с клеткой	13
3. Взаимодействие по типу острой инфекции	15
4. Цитоцидная инфекция и гибель клетки	19
5. Реакция клетки на вирусную инфекцию	20
Лекция 4. Природа и происхождение вирусов	21
1. Природа вирусов	21
2. Происхождение вирусов	22
3. Место вирусов в биосфере	22
4. Отдельные формы вирусов (бактериофаги, прионы, вироиды, вирусы растений, вирусы грибов и водорослей)	23
Лекция 5. Классификация вирусов	26
1. Основы современной классификации	26
2. Классификация зоопатогенных РНК-геномных вирусов	27
3. Классификация зоопатогенных ДНК-геномных вирусов	30
4. Классификация бактериофагов (вирусов бактерий)	32
5. Классификация вирусов растений	33
Лекция 6. Онкогенные вирусы	35
1. Общая характеристика онкогенных вирусов	35
2. Механизм образования вирусиндуцированных опухолей	35
3. Особенности онкогенных вирусов	36
Лекция 7. Генетика вирусов	37
1. Введение	37
2. Генетическая организация вирусного генома	38
3. Генетические признаки вирусов	39
4. Изменчивость вирусов	39
5. Взаимодействие вирусов в условиях смешанной инфекции ...	43

Лекция 8. Патогенез вирусных инфекций	44
1. Общие представления об инфекции, инфекционном процессе и патогенезе	44
2. Патогенез вирусных инфекций на клеточном уровне	46
3. Патогенез вирусных инфекций на уровне организма	47
4. Особенности патогенеза вирусных инфекций.	48
Лекция 9. Специфическая профилактика вирусных болезней.....	49
1. Введение	49
2. Средства активной профилактики	50
3. Химиотерапия вирусных инфекций	53
Список литературы	54

видов, используемые для вакцинации других видов против этой же болезни (вирус оспы голубей для вакцинации против оспы кур; герпес индеек против болезни Марека у кур; кори человека против чумы собак)

Инактивированные вакцины

Инактивированными вакцинами являются все вакцины, содержащие убитый неактивный вирус. В инактивированных вакцинах вирусный геном должен быть инактивирован полностью, поэтому основное требование в технологии получения инактивированных вакцин – необратимая инактивация генома при максимальном сохранении антигенов. Применяемый с этой целью инактивирующий фактор должен повреждать нуклеиновую кислоту и в минимальной степени затрагивать белки и полисахариды.

Для этого используют формальдегид, гидроксилламин, β-пропионлактон, УФЛ, температура. Технология получения инактивированных вакцин требует большего по сравнению с живыми вакцинами количества вируса. Обычно, получение таких количеств вируса является возможным только при использовании культур клеток в качестве объекта для культивирования вируса. Получаемые таким образом вакцины называются *культуральными*.

Преимущества инактивированных вакцин:

1. Точная дозировка вирусного антигена;
2. Получение стандартного иммунного ответа.

Недостатки инактивированных вакцин:

1. Необходимость многократного введения;
2. Инъекционный путь введения;
3. Содержание значительного количества клеточных компонентов в вакцине.

Химические вакцины

Для этого используют определенные компоненты вируса в качестве вакцины (например, у вируса гриппа выделяют гемагглютинин и нейраминидазу, которые используют для вакцинации).

Разновидностями химических вакцин являются:

1. Сплит-вакцины. Производят расщепление вируса до отдельных компонентов с последующим использованием для вакцинации только фрагментов антигенов.
2. Вакцины из отдельных субъединиц вириона (поверхностный глико-протеидный антиген вируса бешенства, который в 15 раз активнее самого вируса).

У химических вакцин отсутствуют побочные реакции, они безопасны, их можно сочетать в любых соотношениях, но большим недостатком, ограничивающим их использование в практике, является их дороговизна.

Генно-инженерные вакцины

Живые вакцины

Живые вакцины представляют собой суспензии или лиофилизированные массы живых, но ослабленных вирионов, выделенных из зараженных животных, культур клеток, развивающихся куриных эмбрионов или тканей животных, очищенных настолько это возможно от балластных клеточных веществ.

Основное требование, предъявляемое к живым вакцинам – полная утрата вирусом вирулентности с сохранением его иммуногенности. Обычно это достигается путем использования в живых вакцинах ослабленных (аттенуированных) вирусов. Атенуация вирусов может быть проведена различными способами, среди которых наиболее часто используемыми является:

- проведение (последовательное многократное культивирование) патогенного вируса через организм невосприимчивого животного (*Вирусвакцина АСВ из штамма К против классической чумы свиней, Вирусвакцина из штамма ЛТ против чумы КРС*, полученный путем многократного пассивирования патогенного вируса в организме кролика; *Вирусвакцина ВГНКИ против болезни Ауески, Вирусвакцина из штамма Н против болезни Ауески, Вирусвакцина из штамма 668-КФ против чумы плотоядных* – получены путем ослабления вирулентности вируса при культивировании его в РКЭ);
- путем отбора и селекции природно-ослабленных штаммов вирусов (например, *Вакцина из штамма La-Sota вируса болезни Ньюкасла, вакцина из штамма В против болезни Ньюкасла*);
- путем ослабления вирулентности вируса воздействием УФ-излучения (*Вакцина ВИЭВ против инфекционного ринотрахеита КРС из штамма ТК-А*).

Вакцинный вирус, утративший патогенность, обладает способностью сохраняться в организме животного, вызывая иммунный ответ с его стороны. Обычно, пребывание вируса в организме от 5-10 дней до нескольких недель вызывает формирование активного иммунитета.

Преимущества живых вакцин:

1. Высокая напряженность и длительность иммунитета.
2. Однократное введение.
3. Возможность применения не только парентерально, но и перорально и интраназально.

Недостатки живых вакцин:

1. Вирусы, используемые в вакцинах, являются очень чувствительными к неблагоприятным условиям, поэтому вакцины выпускаются в лиофилизированном виде.
2. При приготовлении необходимо соблюдать асептику.

Разновидностью живых вакцин являются так называемые гетерологичные вакцины, которые представляют собой вирусы животных одних

ЛЕКЦИЯ 1. Введение в вирусологию.

1. Предмет вирусологии.
2. История развития вирусологии.
3. Достижения вирусологии. Связь вирусологии с другими науками.
4. Методы исследования в вирусологии.

Вирусология – биологическая наука, которая изучает ультрамикробы (вирусы), их природу, морфологию, химический состав, взаимодействие с клеткой макроорганизма, диагностику вирусных болезней и их лечение.

Вирусы – ультрамикрорганизмы исключительно малых размеров, которые не имеют клеточного строения, имеют в своем составе только один тип нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК) и которые не могут репродуцироваться вне живой клетки.

Размер вирусов измеряется в нм (10^{-9} м) в отличие от бактерий, размер которых измеряется в микрометрах (в 1 мкм содержится 1000 нм).

Вирусология как наука делится на общую и частную. Общая вирусология изучает природу, происхождение, строение, химический состав, генетику вирусов, взаимодействие их с клеткой хозяина, противовирусный иммунитет и методы диагностики вирусных болезней.

Частная вирусология свойства возбудителей вирусных болезней животных, вопросы патогенеза, лабораторной диагностики, специфической профилактики и терапии вирусных заболеваний.

Открытие вирусов связано с именем Д. Ивановского и датируется 1892 годом. Вирусология зародилась в недрах микробиологии и получила интенсивно развитие в последние годы.

2

История развития вирусологии делится на четыре периода:

I период (древнейший мир - 1892). Вирусология как наука не существовала, а все исследования носили эмпирический характер. В это время Л. Пастер занимается бешенством. Создав первую вакцину против вирусного заболевания, он, однако, не раскрыл сущности вирусов. В последующем английским врачом Э. Дженнером предложена вакцина против оспы людей как метода иммунизации людей против этого заболевания.

II период (1892-1940 гг.). В 1892 году произошло знаменательное событие в истории вирусологии – был открыт вирус мозаичной болезни табака. Открытие вируса стало возможным благодаря разработке бактериальных фильтров, задерживающих все виды бактерий, но пропускающих из-за малых размеров вирусы. Первооткрывателем вирусов является русский ученый Дмитрий Ивановский, который, пропуская экстракт листьев табака, зараженных вирусом мозаичной болезни через бактериальные фильтры, обнаружил сохранение его инфекционности. Однако им был сделан вывод об инфекционности неизвестного токсина в исследуемом экстракте, а не мельчайших биологических объектов, проходящих через бак-

териальные фильтры. В последующем ученый М. Бейеринк правильно интерпретировал природу вирусов и доказал их принципиальное отличие от бактерий. В это время происходит формирование вирусологии как науки. После открытия вирусов, вызывающих болезни растений (мозаичная болезнь табака) и животных (ящура) были открыты возбудители желтой лихорадки человека (У. Рид). В этот период учеными доказана способность вирусов инфицировать не только клетки растений и животных, но и самих бактерий (Ф. д'Эррель). Этот уровень развития вирусологии назван ОРГАНИЗМЕННЫМ.

III период (1940- 1960 гг.). Широкое использование в вирусологии получают культуры клеток, что дало возможность культивировать вирусы, изучать их культуральные свойства, получать вакцины. Было доказано, что вирусы способны репродуцироваться только в живой клетке, вызывая при этом специфические изменения морфологии клеток (цитопатическое действие – ЦПД) или функциональное нарушение метаболизма клеток (цитопатический эффект – ЦПЭ). Этот уровень развития вирусологии назван КЛЕТОЧНЫМ.

IV период (1970 г. – наши дни). Вирусы стали использовать для изучения фундаментальных проблем генетики, молекулярной биологии. Этот уровень развития вирусологии назван МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИМ.

Основные вехи развития вирусологии:

1897 г. – открыт вирус ящура (Леффлер и Фрош).

1902 г. – изучены оспенные вирусы, вирус болезни Ауески.

1908 г. – изучен вирус лейкоза кур.

1911 г. – вирус саркомы Рауса.

1930-е гг. - изучены все лейкозные вирусы.

3.

За последние годы изучены многие свойства вирусов, предложены новые методы диагностики – ИФА, ПЦР, метод ДНК-зондов. Все достижения вирусологии стали возможны только путем совершенствования старых методов исследования.

Благодаря усилиям вирусологов полностью ликвидирована оспа человека, ученые близки к искоренению ветрянки, вирусного паротита человека. Были предложены вакцины против полиомиелита.

В 1935 году создана Центральная вирусная лаборатория.

Также было доказано, что противовирусные вакцины небезопасны. Изучена роль вирусов в экологии, ассоциации вирусов при различных болезнях. Доказана способность вирусов длительно персистировать в организме человека и животных.

Вирусология тесно связана с микробиологией. В вирусологии используются все те же методы, применяемые в микробиологии, так как она развивалась в недрах микробиологии и долгое время была ее неотъемлемой частью.

3. Химиотерапия вирусных инфекций.

1

Для предупреждения инфекционных болезней вирусной этиологии у животных проводят различные мероприятия. Важным условием эффективной профилактики вирусозов является вовлечение в систему мероприятий всех животных стада. Данная система всегда должна быть комплексной, включая следующие составляющие:

1. Организационные меры – мероприятия, направленные на повышение резистентности, уничтожение возбудителя во внешней среде путем проведения дезинфекции, ограничение роли переносчиков и резервуара возбудителя инфекции, проведение диагностических мероприятий.
2. Мероприятия по специфической профилактике животных, предполагающие использование вакцин.
3. Экстренная профилактика, заключающаяся в использовании гипериммунных сывороток для лечения больных животных.

2

Для активной профилактики используют вакцины. Вакцинами называют препараты, получаемые из различных вирусов или их отдельных компонентов и используемые для активной иммунизации в целях специфической профилактики вирусных болезней.

Вакцина представляет собой антиген, который, активируя иммунокомпетентные клетки, вызывает образование иммуноглобулинов и развитие других защитных иммунологических процессов, обеспечивающих невосприимчивость животного к вирусным инфекциям.

После введения вакцины в организм формируется искусственный антивирусный иммунитет, который обычно возникает через 10-14 дней и в зависимости от вакцины и индивидуальных особенностей организма сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет.

Вакцина, представляя собой вирусный антиген, может содержать как живые вирусы, так и инактивированные (убитые). Кроме того, отдельные вакцины могут содержать только отдельные компоненты вириона, отвечающие за формирование иммунитета у животного. Также вакцины могут получать путем синтеза с помощью биологических единиц (бактерий) вирусных антигенов. В этой связи, используемые на современном этапе вакцины могут быть разделены на четыре вида:

1. Живые вакцины.
2. Инактивированные вакцины.
3. Химические вакцины.
4. Генно-инженерные вакцины.

4. разгар болезни (клинических признаков)
5. угасание болезни.
6. исход (выздоровление или гибель)

Каждому этапу развития вирусной инфекции строго соответствует определенное состояние клетки-мишени и определенная фаза репродукции вируса.

	Локализация вируса	Состояние чувствительной клетки
1	Проникновение в организм, взаимодействие с клеткой в области ворот инфекции (первичная локализация)	Изменение метаболизма клеток, их некротизация. Устойчивые клетки не изменяются
2	Выход вируса в кровяное русло, адсорбция на чувствительных клетках в различных отделах организма (вторичная локализация)	Контакт вируса и клетки, взаимодействие поверхностных ферментов клетки с вирусами
3	Проникновения вируса в чувствительные клетки, дезинтеграция его	Пиноцитоз
4	Репродукция вируса, синтез НК и белка	Нарушение деятельности клеточного ядра, изменение метаболизма клетки
5	Формирование вирусных частиц	Появление внутриклеточных включений, накопление антигена, развитие ЦПД
6	Выход вирусных частиц из клетки	Дегенерация клетки, их некроз, реактивные явления вокруг очага некроза
7	Инактивация и выделение вирусных частиц из организма при участии специфических и неспецифических механизмов защиты, лекарств	Появление молодых клеток в пораженной ткани, восстанавливающие функции ткани

ЛЕКЦИЯ 9. Специфическая профилактика вирусных болезней.

1. Введение.
2. Средства активной профилактики.

Кроме того, вирусология тесно связана с другими биологическими науками – биохимией, генетикой, химией, гистологией, фармакологией и др.

Вирусология является базой для развития эпизоотологии и некоторых других наук. Вирусы являются уникальными объектами для изучения нуклеиновых кислот и других вопросов генетики.

4.

Методы исследования, применяемые в вирусологии аналогичны методам микробиологии.

1. **ВИРУСОСКОПИЧЕСКИЙ.** Этот метод исследования основан на использовании различных видов микроскопов: световой, люминесцентный (МИФ – метод иммунофлуоресценции, метод флуорохромирования), электронный (изучение морфологии вирусов). Световая вирусоскопия позволяет выявлять крупные вирусы (вирусы оспы, эктимы овец), обнаруживать внутриклеточные включения, а также регистрировать цитопатическое действие вирусов на чувствительных тест-объектах.

Метод флуорохромирования люминесцентной вирусоскопии основан на свечении (люминесценции) вирусов после обработки их веществами – флуорохромами. Этот метод позволяет решать все те же задачи, что и световая вирусоскопия, однако за счет различного свечения двух типов нуклеиновых кислот вирусов дает возможность дифференцировать вирусы по содержанию нуклеиновой кислоты.

Метод иммунофлуоресценции люминесцентной вирусоскопии основан на специфическом взаимодействии вирусного антигена с антителами, мечеными флуорохромами. Этот метод позволяет идентифицировать вирусы.

Электронная вирусоскопия позволяет визуально наблюдать вирусные частицы за счет формирования изображения в электронном микроскопе потоком электронов. При этом становится возможным изучать морфологию вирионов, что позволяет дифференцировать вирусы по семействам (прямая электронная вирусоскопия), либо наблюдать взаимодействие вирусов и антител, что позволяет проводить дифференциацию вирусов по видам (непрямая иммунная вирусоскопия).

2. **ВЫДЕЛЕНИЕ И КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ВИРУСОВ.** Этот метод исследования основан на способности вирусов репродуцироваться (культивироваться) в живых клетках. В вирусологической практике нашли широкое применение три типа тест-объектов: РКЭ (развивающиеся куриные эмбрионы), культуры клеток и организм лабораторных животных. Использование этих тест-объектов позволяет обнаруживать присутствие вирусов в исследуемом материале, поддерживать его в активном

состоянии, титровать вирусы, изучать их патогенные свойства, а также проводить постановку реакции нейтрализации и получать вакцины для профилактики вирусных инфекций.

3. **БИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД.** Этот метод исследования заключается в постановке биопробы на лабораторных животных и естественно восприимчивых животных с целью изучения патогенности вирусов. Этот метод исследования соответствует организменному уровню исследования.
4. **СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ.** В основе этого метода лежит постановка серологических реакций, т.е. реакций взаимодействия антигена с антителом *in vitro*. При этом возможно проводить идентификацию вируса, а также обнаруживать противовирусные антитела в сыворотке крови животных. Это основной метод диагностики вирусных инфекций, требующий минимум затрат и времени для проведения исследования.

ЛЕКЦИЯ 2. Морфология, химический состав и структура вирусов.

1. Морфология вирусов.
2. Химический состав вирусов.
3. Структура вирусов.

1.

Вирусы имеют в своем составе белки, нуклеиновые кислоты, обладают способностью воспроизводить себе подобных и подвержены изменчивости, что является признаками живых существ. Однако по строению, составу и размножению они имеют значительные отличия от большинства живых существ.

Основные чертами вирусов являются неклеточное строение, наличие собственного генома и способность воспроизводить себе подобных.

Существуют внеклеточные и внутриклеточные формы существования вирусов. Внеклеточные формы представляют собой зрелые вирусные частицы, обладающие инфекционностью и называемые вирионами. Вирионы характеризуются определенной устойчивостью, постоянной структурой и химическим составом, а также имеют определенные размеры.

Внутриклеточная форма (или вегетативная) вируса представляет собой реплицирующийся внутри клетки хозяина геном вируса. При этом составные части вируса разобщены и находятся в тесном взаимодействии с компонентами клетки.

Большинство вирусов имеют размеры в пределах от 10 до 400 нм. Таким образом, мельчайшие вирусы (вирусы ящура, полиомиелита и др.) сопоставимы по размерам с рибосомами клеток и, следовательно, визу-

низму являются:

- лимфатические сосуды (лимфагенный путь);
- кровеносные сосуды (гематогенный путь);
- нервная ткань (нейрогенный путь).

Вирусемия (нахождение вирусов в крови) – обычное явление при большинстве вирусных инфекций. Так некоторые вирусы обладают способностью размножаться в эндотелии сосудов, многие вирусы фагоцитируются с инициацией незавершенного фагоцитоза, некоторые вирусы способны сами прикрепляться к эритроцитам.

Нейрогенный путь присущ вирусу бешенства и герпеса.

При локальном размножении вируса в клетках-мишенях возникают очаговые (ограниченные) инфекции. Дессиминация вируса за его пределы приводит к генерализованным инфекциям с размножением вируса в кровеносном русле и образованием множественных вторичных очагов в различных органах и тканях (очаговые – вирус гриппа, генерализованные – классическая чума свиней).

Достигнув клетки-мишени, вирус репродуцируется в них, вызывая различные изменения в виде ЦПД (см выше). После образования новой генерации вирус покидает поврежденную клетку, а затем и сам макроорганизм.

Механизм выделения тесно связан с тропизмом вируса и, обычно, со способом заражения.

В зависимости от механизма заражения-выделения вирусные инфекции разделяют на группы:

- кишечные инфекции (алиментарный путь передачи)
- инфекции дыхательных путей (аэрогенный путь передачи)
- кровяные инфекции (трансмиссивный путь передачи)
- инфекции кожных покровов и слизистых оболочек (контактный путь передачи).

4.

Общая схема патогенеза вирусных инфекций:
вирус → ворота инфекций → виремия → поражения органа-мишени → патогенное действие → исход.

После проникновения вирусы размножаются в месте проникновения (первичная репликация), а после чего они распространяются одним из возможных путей. Затем вирус локализуется в определенном органе или ткани в зависимости от тропизма вируса.

Симптомы определяются патогенезом. Инфекционный процесс складывается из ряда периодов:

1. заражение.
2. инкубационный период.
3. продромальный период

гах ослабляет их фагоцитарную активность и усиливает секреторную).

Исходя из механизмов развития внутри пораженной клетки цитопатических изменения, а также принимая во внимание их различные типы *на клеточном уровне* можно выделить четыре типа вирусных инфекций:

а) литическая (цитотидная) – при этом типе инфекции наблюдают морфологические изменения в зараженной клетке, резко снижается метаболизм, отмечается деструкция и гибель клетки. Для вируса характерна высокая продукция с формированием нового поколения вирусов.

б) персистентная (нецитотидная) – в зараженной клетке отсутствует ЦПД и отмечается слабое нарушение метаболизма. При этом у вируса снижена репродукция (при определенных условиях вирус классической чумы свиней).

в) непродуктивная (латентная) - при этом в клетке отсутствует ЦПД и нарушение метаболизма. Вирусный геном интегрируется с клеточным геномом. (вирус гепатита В).

г) трансформационная – при этом меняется морфология клетки, клетка размножается неограниченно. В организме появляются опухоли.

3.

Патогенез вирусных инфекций на уровне организма.

Развитие вирусной инфекции происходит после проникновения вирулентного вируса в инфицирующей дозе в организм восприимчивого хозяина.

По характеру возникновения различают экзогенные и эндогенные инфекции.

В естественных условиях инфицирования вирусы проникают в организм животного одним из следующих путей:

- через поврежденные кожные покровы;
- слизистые оболочки дыхательных путей, кишечника, мочеполового тракта;
- от матери – плоду.

Эффективное взаимодействие (взаимодействие с инициацией инфекционного процесса) между вирусом и клеткой зависит от самого вируса (его вирулентности) и клетки-мишени (наличие рецепторов для проникновения вируса внутрь клетки и ферментов для его раздевания).

Таким образом, взаимодействие обусловлено тесным сродством (тропизмом) между вирусом и клеткой. Различают следующие типы вирусов по тропизму:

1. дерматотропные
2. висцеротропные (пневмо-, энтеро-, нейро-, вазотропные).

В случае проникновения висцеротропных вирусов они должны достичь клеток-мишеней, находящихся вдали от входных ворот инфекции.

Основными путями распространения вирусных инфекций по орга-

ально могут быть обнаружены только в электронном микроскопе. Крупные вирусы (большинство вирусов оспы млекопитающих) имеют размеры мелких бактерий и поэтому могут быть увидены в световом микроскопе.

По размерам вирионы разделяются на группы:

- мелкие вирусы (10-30 нм)
- средние вирусы (30-150 нм)
- крупные вирусы (150-400 нм).

Строение вириона

Вирусы очень просто организованы – состоят из центральной части геномной части (нуклеоид) и белковой части (капсид), которая окружает нуклеоид.

Нуклеоид содержит в своем составе нуклеиновую кислоту, а также некоторое количество белка, поэтому его еще называют нуклеопротеид.

Капсид представляет собой каркас, построенный из отдельных похожих друг на друга структур – капсомеров. Они в свою очередь состоят из отдельных единиц – белковых субъединиц (протомеров). Все капсомеры построены из большого числа копий белков нескольких типов, кодируемых ограниченным числом генов (от 4 у пикорнавирусов до 111 у поксвирусов, что зависит от размеров вирусов и их нуклеиновой кислоты). Обычно в состав одного капсомера входит по одному белку различных типов. Подобное строение свидетельствует о максимальном использовании вирусной генетической информации.

Капсомеры находятся в тесной связи с нуклеиновой кислотой, поэтому часто их вместе называют нуклеокапсидом, который защищает вирусную нуклеиновую кислоту, а также способствует переходу ее от одной клетки-хозяина в другую. Вирусы, которые имеют в своем строении только нуклеокапсид называют простоорганизованными (вирус ящура и др.).

У некоторых вирусов вирион имеет еще и дополнительную оболочку – суперкапсид (или пеплос). Вирусы, содержащие суперкапсид как обязательную структуру, называются сложноорганизованными (вирус бешенства, оспы, лейкоза и др.). По строению суперкапсид похож на цитоплазматическую мембрану клеток, что обусловлено его клеточным происхождением, так как он формируется в момент выхода вириона из пораженной клетки. Суперкапсид содержит в своем составе углеводы и липиды, а также небольшое количество белков, которые в отличие от углеводов и липидов кодируются геномом вируса и выполняют в основном адресную функцию, то есть обеспечивают прикрепление вириона к поверхности клетки-хозяина. У некоторых вирусов имеется промежуточная оболочка – белковая мембрана.

При многих вирусных инфекциях вирусы могут вызывать появление внутриклеточных включений (телец-включений). Они представляют собой вирусный материал, а также реакцию клетки на этот материал.

Внутриклеточные включения классифицируются на:

1. Цитоплазматические (при бешенстве). Характеризуются раз-

мерами от 1 до 30 мкм, обычно лежат по несколько у ядра; вызываются обычно крупными вирусами.

2. Внутрядерные (аденовирусная инфекция). Вызываются крупными и мелкими вирусами, они отличны от ядра.
3. Смешанные.

По содержанию вирусной нуклеиновой кислоты, заключенной внутри включений различают:

1. ДНК-содержащие.
2. РНК-содержащие.

По способности окрашиваться они могут разделены на:

1. Базофильные.
2. Оксифильные.

2.

В составе всех вирусов обязательно присутствуют белки и одна из нуклеиновых аминокислот. У сложноорганизованных вирусов есть также липиды, углеводы и другие соединения.

Белки составляют от 49 до 89% по массе, нуклеиновые кислоты от 3 до 40%.

Нуклеиновая кислота и небольшое количество белка сосредоточены в центре вириона и большая часть белка – в капсиде.

В состав белков входят те же аминокислоты, что и в состав остальных кислот и построены по тому же принципу.

Белки вирусов выполняют различные функции. Они могут находиться на поверхности вириона, выполняя функцию рецепторов к чувствительным клеткам. Кроме того, капсид всех вирусов состоит из белков, выполняющих структурную функцию. Наконец, репликация вирусной нуклеиновой кислоты невозможна без участия белков-ферментов. Молекулярная масса вирусных белков варьирует от $10 \cdot 10^3$ до $15 \cdot 10^4$ Д.

Учитывая разнообразие вирусных белков, их принято разделять на две группы: *структурные* и *неструктурные* (функциональные).

Структурными белками являются все те белки, которые входят в состав капсида и поэтому придают вирусу определенную форму. Количество структурных белков у разных вирусов различно, что зависит от степени организации и размеров вируса.

Неструктурными белками являются все те белки, которые участвуют в процессе репродукции вирусов. Это главным образом, ферменты, регулирующие репродукцию, а также их предшественники.

Основная часть полипептидов являются вирусоспецифическими белками (синтезированы по программе генома вируса). Их можно разделить на классы:

- Белки капсида
- Белки сердцевин
- Белки суперкапсида
- Ферментные белки.

ние вируса развитием инфекционного процесса, а резистентность – устойчивость, которая обусловлена неспецифическими факторами врожденного иммунитета, в первую очередь клеточной (тканевой) реактивностью).

Чувствительность является понятием количественным, поэтому восприимчивость – резистентность может быть:

- полной
- высокой
- умеренной
- слабой
- отсутствовать.

Эта степень восприимчивости – резистентности зависит от многих факторов – возраста, пола, обмена веществ.

Факторы внешней среды – это те условия, которые могут влиять на развитие инфекционного процесса, они зависят от конкретных условий, в которых рассматривают инфекционный процесс.

В связи с тем, что вирусы являются внутриклеточными паразитами, патогенез вирусных инфекций следует рассматривать на клеточном и организменном уровне.

2.

Патогенез вирусных инфекций на клеточном уровне.

Вирусы, репродуцируясь в клетке, обуславливают появление цитопатического действия и цитопатического эффекта. Это специфическая морфологическая деструкция (ЦПД) или функциональная патология без разрушения (ЦПЭ). Вирусы, которые вызывают ЦПД, называют цитопатическими.

Механизм возникновения и развития ЦПД-ЦПЭ:

1. Нарушение белкового синтеза клетки хозяина.
2. Нарушение проницаемости клеточных мембран
3. Патология лизосом.

Различают три типа ЦПД-ЦПЭ:

1. Цитолитический тип. Характеризуется общей деструкцией клеток. Этому явлению могут предшествовать сгущение цитоплазмы, округление или сморщивание клеток, пикноз ядра, разрушение митохондрий, подавление митоза (такой тип может быть вызван пикорнавирусами и др.).
2. Трансформирующий тип. Клетка при этом типе ЦПД не погибает, а приобретает способность к неограниченному размножению (трансформация клетки). Трансформацию вызывают онкогенные вирусы (вирус лейкоза, болезни Марек и др.).
3. Индуктивный тип. При этом типе ЦПД клетка не погибает и не трансформируется, а изменяет свои функции, в частности, способность приобретает способность продуцировать интерферон и другие вещества (например, репродукция вируса классической чумы свиней в макрофа-

множении в нем вируса, называется ИНФЕКЦИЯ. То есть инфекция – это ответ организма на специфическое болезнетворное действие вируса в виде:

- патологических и
- защитно-иммунологических реакций.

Динамика этих реакций взаимодействия макроорганизма и вируса называют ИНФЕКЦИОННЫМ ПРОЦЕССОМ.

Изучение общих закономерностей возникновения, развития и исхода инфекционного процесса составляет понятие ПАТОГЕНЕЗА ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ.

В связи с тем, что вирусной инфекцией является взаимодействие между вирусами и животными в определенных условиях внешней среды, то этот биологический процесс зависит от трех факторов:

- вируса
- организма
- внешней среды.

При этом возникновение и развитие инфекции требует наличия определенных условий, которые можно определить как:

1. степень патогенности вируса.
2. чувствительность макроорганизма.
3. условия внешней среды.

Патогенность (болезнетворность) – потенциальная способность вируса вызывать инфекцию. Соответственно этому признаку вирусы, обладающие такой способностью, называют патогенными, не обладающими – непатогенными. Патогенность является качественным признаком, определенным генотипом вируса. Как генетический признак патогенность контролируется набором генов, отвечающих за биологическую способность вируса сохраняться во внешней среде, проникать внутрь клетки хозяина, репродуцироваться там и выходить из пораженной клетки.

Однако реализация вирусом своих патогенных свойств зависит от многих факторов, поэтому у каждого вируса имеется свой спектр патогенности – совокупность восприимчивых животных (например, вирус инфекционной анемии поражает только лошадей, а вирус ящура – только у парнокопытных).

У вирусов существует узкий, средний и широкий спектр патогенности. Узкий спектр патогенности свойственен тем вирусам, хозяевами которых является только один вид животных (например, вирус парагриппа-3 поражает только крупный рогатый скот). Средний спектр свойственен тем вирусам, которые способны репродуцироваться у животных нескольких видов (вирус ящура, поражающий парнокопытных). Широкий спектр патогенности присущ тем вирусам, которые поражают животных многих видов и человека (бешенство).

Чувствительность макроорганизма характеризуется понятиями восприимчивость и резистентность.

Восприимчивость – способность организма реагировать на внедре-

Снаружи вириона обычно располагаются высокомолекулярные белки, внутри – низкомолекулярные, тесно связанные с нуклеиновой кислотой. Основная роль наружных белков – защита нуклеиновой кислоты.

Функции вирусных белков

1. Защитная – защищает нуклеиновую кислоту от воздействия внешней среды.
2. Адресная – белки имеют рецепторы определенной чувствительной клетке.
3. Белки вирусов облегчают проникновение вируса в клетку.

Ферменты

В составе вириона присутствуют ферменты:

- а) кодируемые вирусом;
- б) индуцируемые вирусом.

Ген, кодирующий определенный фермент, входит в состав нуклеиновой кислоты вируса, а ген индуцируемых ферментов входит в состав клеточной ДНК. Иначе, кодируемые вирусом ферменты есть все те ферменты, синтезированные по программе вирусного генома. Индуцируемые вирусом ферменты представляют собой ферменты клетки, переподчиненные вирусом для его собственной репродукции.

В зависимости от стадии развития ферменты делятся на:

1. Ферменты внутриклеточной формы вируса. Это ферменты, которые синтезируются на вирусной нуклеиновой кислоты только внутри пораженной клетки.
2. Ферменты внеклеточной формы вируса. Сюда относят транскриптаза (РНК-полимераза), обратная транскриптаза (ревертаза) – все они заключены в состав вириона.

Нуклеиновые кислоты

Это сложные полимерные соединения, хранящие генетическую информацию вируса. Состоят из несколько сотен тысяч нуклеотидов.

Отличительные свойства вирусов:

У них только одна нуклеиновая кислота в составе вириона, а в клетках может присутствовать оба типа. По присутствию определенного типа нуклеиновой кислоты в вирионе вирусы делятся на ДНК- и РНК-содержащие. Обычно нуклеиновая кислота вирусов в 10-100 раз меньше по массе, чем нуклеиновая кислота животных и растительных клеток. Нуклеиновая кислота вируса занимает центральное положение в вирионе и упакована в белковый чехол.

По строению генома вирусы делятся на:

1. Одноцепочечная нефрагментированная РНК (парамиксовирусы и др.).
2. Одноцепочечная фрагментированная РНК (аренавирусы и др.).
3. Двухцепочечная фрагментированная РНК (реовирусы, бирнавирусы).
4. Одноцепочечная линейная ДНК (парвовирусы).

5. Двухцепочечная линейная ДНК (герпесвирусы и др.).
6. Двухцепочечная циркулярная ДНК (гепаднавирусы).

Функции нуклеиновой кислоты

1. Программирует наследственность.
2. Участвует в синтезе вирусного белка.
3. Отвечает за информационные свойства вируса.

Липиды

Имеют клеточное происхождение. Они включаются в оболочку при выходе вируса из клетки и присутствуют в составе суперкапсида. Если вирус имеет липиды, то он быстро разрушается под действием эфира, и поэтому такой вирус называют *чувствительным к эфиру и хлороформу*.

Углеводы

В составе вириона это рибоза и дезоксирибоза, которые являются обязательными составными частями нуклеиновых кислот. Также присутствует галактоза, манноза. Все углеводы участвуют в упаковке капсомера. Кроме того, в составе суперкапсида присутствует определенное количество углеводов.

Компоненты клеток хозяина

В составе некоторых вирионов могут присутствовать компоненты клеток хозяина, которые вирус включает в свой состав в процессе репродукции, а также при выходе из клетки. Однако во всех случаях эти компоненты не являются обязательными и их зачастую обнаруживают только в отдельных вирионах. Например, паповавирусы могут содержать клеточные гистоны, а аренавирусы – рибосомы клеток.

Минеральные элементы

В составе вириона присутствуют ионы калия, натрия, кальция, железа и ряд других. Они участвуют в формировании связей белка с нуклеиновой кислотой.

3.

Структура вируса – это характер расположения капсомеров относительно нуклеиновой кислоты.

У одной группы вирусов капсомеры находятся в тесной связи со спирально скрученной нуклеиновой кислотой и поэтому расположены по спирали. Такой вид симметрии вирусов называют спиральным (вирус гриппа, бешенства и др.). Чаще такой вид симметрии наблюдают у РНК-геномных вирусов средних и крупных размеров.

У другой группы вирусов капсомеры расположены в виде многогранника, образуя капсид икосаэдрной формы (икосаэдр – многогранник, состоящий из 20 равносторонних треугольников, объединенных 12 вертикальными линиями). Подобный вид симметрии называют кубическим. Кубический тип симметрии присутствуют у большинства ДНК-геномных вирусов (герпесвирусы, аденовирусы и т.д.) и мелких РНК-геномных вирусов

сы называют вирусы-реассортанты

4. Гетерозиготность – нестойкое объединение нуклеиновых кислот двух вирусов под одним капсидом. Образующиеся при этом вирусные частицы называют вирусы-гетерозиготы.

Негенетические взаимодействия.

1. Комплементация. При этом дефектный (мутантный) по функциональному белку вирус не способен к собственной репродукции и требует помощника. В этом случае вирусом - помощником может являться как родственный недефектный вирус, так и биологически неродственный вирус (лейкоз птиц и вирус саркомы Рауса).
2. Негенетическая реактивация. В случае проникновения в клетку вместе с полноценным живым вирусом дефектного по структурному белку инактивированного вируса возможна репродукция последнего. При этом живой вирус, используя собственные ферменты, раздевает инактивированный вирус, после чего начинается репликация его нуклеиновой кислоты.
3. Фенотипическое смешивание (транскарпсидация). Является разновидностью гибридизации, при которой полноценный геном одного вируса в процессе сборки заключается в белковую оболочку (капсид) другого вируса. В этом случае образующиеся вирусы-гибриды являются генетически полноценными, то есть содержат неизмененный геном исходного вируса.

При всех способах взаимодействия вирусов между собой явления, при которых происходит подавление активности одного вируса другим, условно называют интерференцией. Взаимодействия вирусов, при которых происходит повышение активности участвующих вирусов, называют экзальтацией.

ЛЕКЦИЯ 8. Патогенез вирусных инфекций.

1. Общие представления об инфекции, инфекционном процессе и патогенезе.
2. Патогенез вирусных инфекций на клеточном уровне.
3. Патогенез вирусных инфекций на уровне организма
4. Особенности патогенеза вирусных инфекций.

В процессе эволюции живого мира на Земле вирусы приобрели способность паразитировать внутри организма животных и человека. При этой форме взаимоотношения (паразитизм) вирусы-паразиты не только репродуцируются внутри организма хозяина, но и наносят ему вред, вызывая морфологические и функциональные изменения.

Совокупность явлений, происходящих в организме при внедрении и раз-

тем, что при таком типе гибридизации вирусный геном не изменятся, то этот тип изменчивости у вирусов называют негенетическим, а само явление – *фенотипическим смешиванием* или иначе *транскapsидацией*. Фенотипическое смешивание довольно широко распространено в природе, и происходит чаще всего среди близкородственных безоболочечных (не содержащих суперкапсид) вирусов, например, многих пикорнавирусов. Транскapsидация имеет огромное значение в природе вирусов, так как она придает вирусам способность преодолевать межвидовые барьеры, расширяя спектр патогенности вирусов.

Необходимо отметить, что оба образующихся типа вирус-гибридов достаточно неустойчивы в природе и быстро исчезают при пассажах.

5.

Таким образом, рассмотрев основные вопросы генетики вирусов, можно отметить, что вирусы обладают способностью наследственности, что обеспечивает сохранность вирусов в биосфере, а также изменчивости, что обеспечивает способность вирусов приспосабливаться к меняющимся условиям внешней среды. При этом вирусы способны не только взаимодействовать с клеткой-хозяином, изменяясь и приспосабливаясь для осуществления собственной репродукции, но и между собой, обеспечивая сохранение и повышение собственного генетического потенциала.

Взаимодействие вирусов между собой может происходить только при заражении одной клетки несколькими вирусами (смешанная инфекция). При этом характер взаимодействия в условиях смешанной инфекции может быть генетический и негенетический.

Генетические взаимодействия:

1. Кросс-реактивация – это тип рекомбинации между двумя вирусами, один из которых является неизменным (интактным), а другой - мутантным инактивированным. При этом в ходе рекомбинации происходит восстановление активности инактивированного вируса в следствие замены дефектных генов нормальными от интактного вируса.
2. Множественная реактивация. Представляет собой также тип рекомбинации, происходящий между двумя мутантными инактивированными вирусами. При этом, вирусы, взаимодействуя, передают друг другу недефектные гены с формированием полноценного генома. В обоих случаях реактивации образующиеся в процессе рекомбинации вирусные частицы называются вирусы-реактиванты.
3. Пересортировка генов. Это отдельный тип рекомбинации, происходящий между двумя родственными вирусами с сегментированными молекулами РНК. При этом происходит обмен либо целыми фрагментами РНК, либо отдельными генами, либо отдельными участками генов, однако в любом случае при рекомбинации участвует недефектный генетический материал. Образующиеся в процессе рекомбинации виру-

(вирус ящура, реовирусы, брннавирусы и др.). У вирусов с кубическим типом симметрии имеется строгое число капсомеров, характерное для каждого рода вируса (например, у герпесвирусов имеется 162 капсомера, аденовирусы – 252, реовирусы и брннавирусы – 92.

У третьей группы вирусов присутствуют оба типа симметрии. Такой тип симметрии называют смешанным и свойственен исключительно бактериофагам.

Вирусы оспы имеют сложное строение, включающее наличие многослойной мембраны, покрывающей капсид вириона. Такой вид симметрии называется сложным и обнаружен только у поксвирусов.

Тип симметрии вирусов и характер расположения капсомеров придают вирусам определенную форму, которую можно наблюдать в электронном микроскопе.

Когда капсомеры расположены в виде многогранника они придают вирусу сферическую форму. Поэтому вирусы с кубическим типом симметрии в электронном микроскопе имеют округлую форму.

Спиральный тип симметрии наблюдают у крупных вирусов. У них сама нуклеиновая кислота располагается в виде спирали, а капсомеры закрывают ее. Капсомеры придают вирусу палочковидную форму, поэтому вирионы со спиральным типом симметрии в электронном микроскопе имеют вытянутую форму.

Наличие суперкапсида у сложноорганизованных вирусов придает им округлую форму вне зависимости от типа симметрии капсида. Чаще всего суперкапсид большинства вирионов (кроме вируса оспы) имеет гибкую структуру, поэтому может придавать вириону измененную форму. Такие вирусы называются плеоморфными.

Смешанный тип симметрии наблюдают у бактериофагов, у которых головка с заключенной нуклеиновой кислотой имеет кубический тип симметрии, а прикрепляющийся к головке хвостик имеет спиральный тип симметрии. В этой связи бактериофаги в электронном микроскопе имеют форму сперматозоидов.

ЛЕКЦИЯ 3. Репродукция вирусов.

1. Общее представление о репродукции вирусов.
2. Типы взаимодействия вирусов с клеткой.
3. Взаимодействие по типу острой инфекции.
4. Цитотидная инфекция и гибель клетки.
5. Реакция клетки на вирусную инфекцию.

1.

В жизненном цикле вирусов происходит копирование нуклеиновой кислоты с последующим синтезом вирусных белков и самоорганизацией компо-

нентов в зрелую вирусную частицу и выходом из зараженной клетки. Этот процесс называется репродукция.

После проникновения вируса в клетку-хозяина и высвобождения нуклеиновой кислоты от вирионных оболочек (инфицирования клетки) геном вируса реализует свой патогенный потенциал, в результате чего на молекуле вирусной нуклеиновой кислоты синтезируется и-РНК, которая регулирует синтез вирусоспецифического белка. В последующем происходит репликация вирусной нуклеиновой кислоты (синтез большого числа копий нуклеиновой кислоты), которая одевается в капсид из синтезированных ранее вирусоспецифических белков с формированием зрелых вирионов.

Синтез и-РНК (трансляция) и копий нуклеиновой кислоты (репликация) осуществляется с помощью ферментов, так называемых полимераз (репликаз), которые могут быть либо вирусоспецифическим (кодируемыми вирусным геномом и синтезируемыми в процессе репродукции), либо клеточными (входящим в состав клетки и используемыми вирусами для собственной репродукции).

При репродукции вирусов сохраняются следующие закономерности:

1. Источником мономеров для нуклеиновых кислот служат нуклеотиды клеток (дезоксирибонуклеотидфосфаты и рибонуклеотидфосфаты).
2. Источником мономеров для белков служат аминокислоты
3. Синтез белков вирусов происходит на рибосомах клетки-хозяина и не зависит от синтеза нуклеиновой кислоты вируса.
4. Источником энергии для синтеза служат АТФ клетки.

Репродукция вирусов происходит в несколько этапов:

I. События, ведущие к адсорбции, проникновению вируса в клетку, освобождению вирусного генома и модификации его таким образом, что он становится способным вызывать развитие инфекции. Этот этап называется **фазой инфицирования**. Он включает в себя:

1. Адсорбция вируса на клетке.
2. Проникновение вирус внутрь клетки.
3. Депротенизация (раздевание вируса).

II. Этап репродукции, в котором происходит **экспрессия вирусного генома**. Он включает в себя:

1. Транскрипция.
2. Трансляция.
3. Репликация генома.
4. Сборка компонентов вириона.
5. Выход вируса из клетки.

2.

При взаимодействии вируса с клеткой развивается инфекция и формы этого взаимодействия могут быть различными.

ной реактивацией.

Второй тип рекомбинации характерен для РНК- геномных вирусов, содержащих сегментированный геном. При это взаимодействие происходит чаще всего между двумя нетронутыми (интактными) вирусами одного вида, принадлежащих различным серовариантам. При этом образуются рекомбинанты, содержащие родственные, но не свойственные для исходного (дикого) вируса гены. В связи с тем, что такое перераспределение генов ведет к появлению вирусов-рекомбинантов, содержащих нетронутые гены от исходных вирусов, но в иной последовательности, то такой тип рекомбинации иначе называют *пересортировкой генов*. Очень часто этот тип рекомбинации между вирусами гриппа семейства Orthomyxoviridae, содержащих сегментированный РНК, и ведет к появлению новых вирусов-рекомбинантов, имеющие поверхностные белки- гемагглютинины и нейраминидазы других серовариантов. Это явление, происходящее в природе, объясняет частую заболеваемость популяции животных и человека гриппом.

Все типы реактиваций, а также пересортировка генов может привести к появлению активных вирусов лишь в том случае, когда дефектные гены находятся на разных участках генома двух рекомбинирующих вирусов. Такой феномен, приводящий к восстановлению утраченного в ходе мутации признака (маркера), нередко называют феноменом «спасения маркера».

Важным при осуществлении рекомбинаций является то обстоятельство, что взаимодействие может происходить только между биологически и эволюционно родственными вирусами. Рекомбинаций между гетерогенными вирусами в естественных условиях не происходят. В экспериментальных условиях иногда удается добиться рекомбинантных геномов. Например, первой гибридной являлась ДНК, полученная из неполного генома вируса обезьян SV-40 и части генома умеренного бактериофага λ.

Гибридизация – тип изменчивости вирусов, происходящий вследствие объединения геномов двух вирусов под одним капсидом или же заключения генома одного вируса под капсидом другого вируса. В первом случае говорят о формировании вирусов-гетерозигот, а во втором - вирус-сов-химер.

При образовании вирусов-гетерозигот (греч. heteros - иной zygo - соединять) может происходить объединение двух полных геномов различных вирусов, а также полного генома одного вируса с частью генома другого вируса. Образующаяся при этом гетерозиготная молекула нуклеиновой кислоты заключается под капсид одного из участвующих в процессе типов вирусов. Образование гетерозиготности сравнительно редкое явление, и биологическое значение его до конца не выяснено.

При образовании вирусов-химер происходит заключение полноценного генома одного вируса в белковый капсид другого вируса. В связи с

4. Вирусы-саттелиты. Представляют собой вирусы, которые для собственной репродукции требуют присутствия продуктов генома другого неродственного вируса. Такой тип репродукции свойственен отдельным вирусам семейства Parvoviridae (род Dependovirus), которые репродуцируются только при наличии аденовирусов. По характеру взаимодействия вирусы-саттелиты очень похожи на ДИ- частицы, однако у последних взаимодействие происходит только между родственными вирусами.

Мутации генома могут затрагивать только один или небольшое число нуклеотидов, расположенных в ограниченном числе генов. В таком случае говорят о *точечных мутациях*. При этом мутации генома происходят в виде *транзиций* – замена пуриновых на пуриновые основания или *трансверсий* - замены пуриновых на пиримидиновые основания. Кроме того, возможны *мутации обширных участков генома*, затрагивающие значительную протяженность последовательности нуклеотидов в нескольких генах.

Рекомбинации (лат. ге- вновь, combino- сочетать) представляют собой обмен генетическим материалом (отдельными участками или целыми генами) между двумя вирусами или же вариантами одного и того же вируса, различающимися некоторыми структурными особенностями их генома. Такой тип взаимодействия может иметь место только при инфицировании одной клетки несколькими вирусными частицами с отличными геномами.

Рекомбинации представляют собой перераспределение генетического материала, и в отличие от мутаций они не вызывают нарушение структуры генома вируса-рекомбинанта. В этой связи рекомбинации не являются летальными.

Различают две группы рекомбинаций, происходящих внутри вирусных популяций: рекомбинации (обмен) отдельными генами между двумя отличными вирусами, а также перемешивание (изменение последовательности генов друг за другом) генов с передачей полных генов или их отдельных участков между двумя вирусами. Первый тип взаимодействия характерен для ДНК-геномных вирусов, при этом один из рекомбинантов, участвующих в процессе рекомбинации обязательно является мутантным. При таком типе взаимодействия, рекомбинация между интактным (нетронутым) и мутантным вирусами устраняет повреждение последнего, восстанавливая структуру последнего. Такой тип взаимодействия называют *перекрестной кросс-реактивацией*. Реактивация вирусов может также происходить путем рекомбинации между двумя мутантными вирусами, однако вероятность восстановления активности вирусов при этом значительно ниже. В отличие от кросс-реактивации, происходящей между интактным и мутантным вирусам, такой тип рекомбинации называют иначе *множествен-*

Различают две формы взаимодействия вируса с клеткой (в зависимости от длительности пребывания в клетке и стратегии генома):

I. Автономный тип взаимодействия.

При этом вирусный геном функционирует автономно от генома клетки. Вирусы, автономно размножающиеся относят к *вирулентным*.

На уровне клетки этот тип взаимодействия может протекать в виде:

1. продуктивной инфекции – при этом происходит образование нового поколения вирусов.
2. абортивной инфекции – при этом вирусной генерации не образуются по причине наличия:
 - дефектного вируса;
 - резистентной клетки;
 - вирулентного вируса в низкой дозе.

В зависимости от судьбы зараженной клетки также выделяют также:

3. литическую инфекцию – при этом происходит гибель клетки и образующаяся в процессе репродукции генерация вирусов покидает клетку.
4. нелитическую инфекцию. В этом случае гибели клетки не происходит, и образования новой генерации вирусов также не наблюдается (абортивная инфекция) или образуется ограниченное число вирионов, покидающих клетку и не вызывающих ее гибели (ограниченная инфекция).

На уровне организма автономный тип взаимодействия проявляется в форме следующих инфекций:

1. Острая инфекция, характеризующаяся коротким инкубационным периодом, непродолжительным течением, полным развитием клинических признаков и формированием иммунитета. Острая инфекция соответствует автономному продуктивному литическому типу взаимодействия.
2. Иннапарантная инфекция (англ. Inapparent – невидимый), характеризующаяся отсутствием внешних клинических признаков и сопровождающаяся незначительной репродукцией вируса. Иннапарантная инфекция соответствует автономному продуктивному нелитическому типу взаимодействия

II. Интеграционный тип взаимодействия.

При этом типе взаимодействия нуклеиновая кислота вируса встраивается в клеточный геном и она функционирует в составе клеточного генома. Существует несколько механизмов интеграции вирусной нуклеиновой кислоты в клеточный геном. Обязательным условием интеграции геномов является циркуляризация вирусной нуклеиновой кислоты (замыкание молекулы НК в круг). Такое явление становится возможным за счет присутствия комплементарных друг другу участков на обоих концах цепи нуклеиновой кислоты.

Нуклеиновая кислота ДНК-геномных вирусов встраивается непосредственно в молекулярную нуклеиновую кислоту (гепаднавирусы, папо-

вавирусы и др.). Нуклеиновая кислота РНК-геномных вирусов не может встраиваться непосредственно в ДНК клетки из-за различия в их химическом построении. В этой связи РНК-содержащие вирусы (ретровирусы) сначала синтезируют на цепи РНК нить ДНК. Такой обратный синтез нуклеиновых кислот является возможным только благодаря присутствию в составе вирионов ретровирусов специального фермента.

Интегрированная в клеточный геном вирусная нуклеиновая кислота может сохраняться в течение очень длительного времени (до нескольких лет). Такое состояние длительного присутствия вирусного генома в клетке называется персистенцией. В этом случае наследуемые свойства клетки меняются.

Участок комплексной нуклеиновой кислоты, который содержит вирусоспецифическую последовательность нуклеотидов, называется провирусом. При определенных условиях происходит активизация провируса, то есть формируется новое поколение вирионов, которые покидают зараженную клетку.

На уровне клетки интеграционный тип взаимодействия также может протекать в виде:

1. продуктивной инфекции
2. абортной инфекции
3. литической инфекции
4. нелитической инфекции.

На уровне организма интеграционный тип взаимодействия протекает в форме следующих инфекций:

1. Хроническая инфекция, характеризующаяся длительным течением, развитием клинических признаков незначительной интенсивности, формированием нестерильного иммунитета.
2. Латентная инфекция, характеризующаяся длительным бессимптомным периодом (персистенцией) с периодическим обострением инфекционного процесса под действием факторов различной природы.
3. Медленная инфекция, вызываемая довирусными частицами – прионами и характеризующаяся очень длительным (до нескольких лет) инкубационным периодом с последующим переходом инфекционного процесса в острую фазу, поражением нервной системы невоспалительного характера, неизменной гибелью организма.

3.

Острой инфекцией называют инфекцию, которая характеризуется коротким инкубационным периодом, полным развитием клинических признаков и заканчивающейся выздоровлением или смертью. При острых вирусных инфекциях наблюдают полный цикл репродукции вируса с выходом зрелых вирионов из пораженной клетки и последующей ее гибелью.

Ошибки происходят потому, что в природе существует две таутомерные формы азотистых оснований, что обусловлено различным пространственным расположением атомов в молекуле. Во время репликации вирусной нуклеиновой кислоты спаривание правильного азотистого основания с таутомерным приводит к простой замене (транзиции) пурина на пурин или пиримидина на пиримидин. При этом скорость спонтанного мутагенеза в геномах ДНК-вирусов составляет $10^{-8} - 10^{-10}$ на каждый включенный нуклеотид, а в РНК-геномах – $10^{-3} - 10^{-4}$.

Также различают:

1. Спонтанные мутации. Они возникают в природе под действием невыясненных причин.
2. Индуцированные, то есть те мутации, возникновение которых может быть вызвано действием определенных факторов.

Мутации в вирусном геноме приводит к изменению определенного участка нуклеиновой кислоты, а вместе с ним выпадению (делеции) определенного признака у вируса. При этом такие вирусы называют мутантными.

Различают четыре класса вирусов – мутантов:

1. Вирусы с условно дефектными вирусными геномами. Они представляют собой вирусные частицы с частично измененным генотипом, которое проявляется только при определенных внешних условиях. Подобные вирусы после мутации сохраняют свою патогенность, однако при определенных условиях они не способны проявлять свои патогенные свойства. Эти условия могут касаться изменения температуры чувствительной клетки, при которой вирус вызывает патологический процесс, в редких случаях изменения спектра хозяев (чаще в сторону сужения).
2. Дефектные интерферирующие частицы (ДИ-частицы). Они представляют собой вирусы с измененной нуклеиновой кислотой, при этом вирус утрачивает способность к синтезу функциональных белков, в результате чего этот вирус становится неспособным к собственной репродукции. При заражении клетки дефектными вирусными частицами совместно с полноценными вирусами ДИ-частицы способны к саморепродукции. Утилизируя для своей репликации продукты генов полноценных вирусов, ДИ-частицы угнетают репродукцию вируса-помощника.
3. Интеграционные вирусы с дефектным геномом. Они представляют собой вирусы, которые в ходе репродукции включают в свой геномный аппарат отдельные гены клеток. Все интеграционные вирусы с дефектным геномом представлены исключительно вирусами семейства *Retroviridae*, включающие в свой геномный состав определенные гены клетки (onc-гены), вызывающие трансформацию нормальных клеток в опухолевые. Многие опухолевые заболевания, вызываемые вирусами данного семейства, инициируются при внедрении в клетки интеграционных вирусов, содержащие onc-гены.

нуклеиновой кислоты, которые изменяются в процессе рекомбинации или мутации.

3.

Все вирусы обладают определенными признаками. В широком смысле признаками биологического объекта являются все те признаки, которые отличают его от других объектов и придают ему уникальность (неповторимость)

Генетическими признаками являются все те признаки, которые вирус способен сохранять, проявлять и передавать следующей генерации вируса. Совокупность всех генетических признаков составляет генотип вируса.

Все генетические признаки вирусов делятся на групповые, видовые и штаммовые. Например, у пикорнавирусов содержится молекула только односторонней РНК, все вирусы семейства имеют одинаковый размер, определенный тип симметрии (групповые признаки). У афтоввирусов семейства Picornaviridae отмечается слабая устойчивость к кислотам, эпителиотропность, патогенность для парнокопытных (видовые признаки). У вируса ящура рода Aphthovirus имеются различные сероварианты (штаммовые признаки).

Каждый генетический признак обозначается начальными буквами латинского названия (P – патогенность, V – вирусемия, P_{во} – патогенность для КРС, P⁺ – признак присутствует, t – терморезистентность, Ag – антигенность).

Разнообразные признаки вирусов обычно не связаны между собой, поэтому изменение одного признака не влияет на другой признак.

4.

В процессе репродукции вирусов могут образовываться вирусные частицы с измененным генотипом, что является следствием изменчивости вирусов. При этом изменения могут касаться величины вируса, формы, патогенности, антигенной специфичности и других признаков.

У вирусов возможна мутационная и рекомбинационная изменчивость, а также гибридизация.

Мутация – стабильное наследуемое изменение в нуклеиновом составе генома вируса, приводящее к внезапно наступающим наследуемым изменениям свойств вируса. Сущность мутаций у вирусов заключается в нарушении генетического кода.

К появлению вирусов – мутантов приводит биологическое явление, называемое спонтанный мутагенез, в основе которого лежит ошибочное спаривание азотистых оснований. Могут быть замены оснований, их выпадения, вставки, перестановки. Эти нарушения могут ограничиваться отдельными нуклеотидами или распространяться на значительные участки.

Острая инфекция соответствует автономному продуктивному литическому взаимодействию вируса с клеткой.

Для возникновения острой инфекции необходим вирулентный вирус и чувствительная клетка. Этапы репродукции вируса при этом виде инфекции включают:

АДСОРБЦИЯ – прикрепление вирусной частицы к клеточной поверхности.

Для адсорбции вирусы используют необходимые для жизнедеятельности клетки рецепторы физиологической регуляции.

Обычно взаимодействие и адсорбция вируса происходит путем случайного контакта вириона с протеином рецепторного участка цитоплазматической мембраны клетки, чаще гликопротеином. Наличие этих рецепторов обуславливает специфичность (тропизм) вируса. Эти протеины чаще являются рецепторами для связывания физиологических гормонов и других биологически активных веществ (например, вирус бешенства прикрепляется к рецепторам нейронов, ответственных за связывание ацетилхолина, вирус оспы – рецепторов эпителиоцитов для связывания фактора роста эпидермальных клеток).

На вирионе также присутствуют специфические белки для облегчения прикрепления. Это могут быть специальные углубления на капсиде (энтеровирусы) или протеиновые выступы по углам икосаэдра (аденовирусы) или шипы на суперкапсиде (вирус гриппа)

Если вирус прикрепляется к несвойственным рецепторам, то инфицирования клетки не происходит.

ПЕНЕТРАЦИЯ И ДЕПРОТЕИНИЗАЦИЯ ВИРИОНА – попадание вируса в клеточную цитоплазму.

Пенетрация вируса происходит сразу после адсорбции. Для разных вирусов механизм пенетрации различный. Так, для некоторых вирусов достаточно проникновения одной нуклеиновой кислоты, а для других необходим механизм, обеспечивающий проникновение вместе с нуклеиновой кислотой вирионных ферментов, необходимых для дальнейшей репродукции вирусов (РНК-зависимых ДНК-полимераз). В целом этот процесс может длиться от нескольких минут до нескольких часов.

На данный момент известно три механизма пенетрации (проникновения внутрь цитоплазмы) вирусов:

1. Механизм проникновения, характерный для мелких просторганизованных вирусов. При этом после адсорбции капсида на цитоплазматической мембране клетки внутрь ее проникает только вирусная нуклеиновая кислота.
2. Механизм проникновения, характерный для отдельных сложноорганизованных вирусов (парамиксовирусы, ортомиксовирусы). При этом суперкапсид интегрируется с цитоплазматической мембраной клетки из-за их сильного по-

добия, и внутрь клетки проникает оголенный капсид с РНК вируса и вирусоспецифической полимеразой.

3. Механизм проникновения, характерный для большинства сложноорганизованных вирусов. При этом внутрь клетки путем эндоцитоза проникает полная вирусная частица с последующим образованием везикулы (*рецептосомы*). Это явление называют *виropексис*. В этом случае вирион прикрепляется к специальному поверхностному белку клетки – клатрину. Образовавшиеся везикулы отделяются от цитоплазматической мембраны и входят внутрь цитоплазмы. Затем везикулы сливаются с лизосомами, ферменты которых раздают вирус; реже суперкапсид интегрируется с мембраной лизосомы с последующим выходом капсида внутрь цитоплазмы клетки.

ТРАНСКРИПЦИЯ, ТРАНСЛЯЦИЯ – переписывание информации с ДНК на РНК, синтез белка на молекуле РНК.

Механизм транскрипции различен у РНК- и ДНК-геномных вирусов.

У ДНК-геномных вирусов сама матричная ДНК формирует и-РНК. Большинство ДНК-содержащих вирусов использует клеточный фермент, и поэтому транскрипция и репликация у таких вирусов происходит внутри ядра клетки. У вирусов семейства *Retroviridae* транскрипция происходит при участии вирусного фермента (ДНК-зависимой РНК-полимеразы), входящей в состав вириона и проникающей внутрь клетки вместе с вирусной нуклеиновой кислотой. В этом случае вирус не нуждается в наличии клеточных ферментов и размножается в цитоплазме клетки.

Жизненный цикл всех ДНК-геномных вирусов идет по схеме
ДНК → и-РНК → белок.

Транскрипция РНК-геномных вирусов может идти по разным механизмам в связи с наличием у отдельных вирусов различного типа РНК (однонитчатая РНК с позитивным геномом, однонитчатая РНК с негативным геномом, двунигчатой РНК).

У отдельных вирусов (пикорнавирусы и др.) сама РНК вируса выполняет функцию и-РНК. Такой тип нуклеиновой кислоты назван позитивным. При этом РНК вируса прикрепляется к рибосомам клетки и начинается процесс трансляции. На рибосомах синтезируется одна гигантская молекула полипептида, которая затем расщепляется на отдельные фрагменты. Эти фрагменты под действием клеточных и вирионных ферментов модифицируются, и такие модифицированные молекулы полипептидов являются целыми вирусными белками. Жизненный цикл таких вирусов идет по схеме **РНК → белок.**

РНК-геномные вирусы с негативным геномом (парамиксовирусы) для транскрипции используют РНК-зависимую полимеразу, входящую в

ки;

- вирусы- мутанты, которые представляют собой вирусные частицы, несколько отличающиеся от родительских вирусов по структуре и генотипу, но однако имеющие их генетическую основу;

- вирусы- рекомбинанты, которые представлены вирусными частицами с генетической основой, отличной от родительских вирусов и образованной путем обмена генетической информацией между несколькими вирусами или путем пересортировки ее внутри одного вируса;

- вирусы- гибриды, которые представляют собой вирусные частицы, образованные в результате объединения (но не обмена) генетической основы двух вирусов под одним капсидом с образованием вирусов-гетерозигот, а также заключения нуклеиновой кислоты одного вируса под капсид другого вируса в процессе так называемого фенотипического смешивания с образованием вирусов-химер.

2.

По химической природе геномы вируса делятся на две группы – РНК и ДНК - геномы.

РНК- вирусы представляют собой самостоятельное направление эволюции – их геном имеет линейную структуру и содержит однонитчатую (или двунигчатую) РНК. При этом двунигчатая молекула РНК у зоопатогенных вирусов сегментирована на несколько фрагментов (например, у вирусов семейства *Reoviridae* молекула РНК сегментирована на 10 фрагментов, а вирусов семейства *Birnaviridae* – на 2 фрагмента).

Геном ДНК-геномных вирусов может иметь линейную структуру, а также циркулярную. Особое место представляют вирусы семейства *Parvoviridae* и *Circoviridae* с однонитчатой молекулой ДНК. Популяция парвовирусов делится на два класса – один несет –цепь, второй +нить.

Нуклеиновая кислота у зоопатогенных вирусов построена по аналогичной схеме, как и нуклеиновая кислота животных и растительных клеток. По химическому составу ДНК бактериофагов отличается от ДНК вирусов растений и животных наличием оксиметилцитозина вместо цитозина.

Триплет в односпиральной НК или два триплета двуспиральной НК кодируют одну аминокислоту. По сравнению с РНК ДНК является более совершенным генетическим материалом, так как в ней имеется двойная запись генетического кода, что обуславливает большую сохранность генетической основы вируса. При этом увеличение емкости РНК пошло по линии фрагментации, что также является достижением в эволюции вирусов. Несколько триплетов составляют *ген* или *цистрон*. У вирусов один ген кодирует один белок и количество генов у разных вирусов различно, что зависит от размеров нуклеиновой кислоты (например, у поксвирусов имеется 160 генов, а у энтеровирусов – только 5 генов).

Ген делится на несколько *реконов* и *мутонов* - единицы рекомбинации и мутации. Реконы и мутоны представляют собой участки молекулы

- причин.
5. Свойства онкогенности не абсолютно.
 6. Распространение онкогенных вирусов происходит не только горизонтально, но и вертикально. Заражение может происходить контактно, алиментарно, через укусы насекомых, воздушно-капельным путем.
 7. Онкогенные вирусы способны преодолевать видовые и классовые барьеры (лейкоз мышей у крыс, саркома Рауса птиц у крыс, кролики).
 8. Онкогенные вирусы обычно вызывают зооантропозные болезни.

ЛЕКЦИЯ 7. Генетика вирусов.

1. Введение.
2. Генетическая организация вирусного генома.
3. Генетические признаки вирусов.
4. Изменчивость вирусов.
5. Взаимодействие вирусов в условиях смешанной инфекции.

1.

Все вирусы позвоночных обладают свойствами наследственности и изменчивости. Изучение этих свойств составляет науку генетику вирусов.

Содержание раздела генетики вирусов определяется биологическими свойствами вирусов: их простая организация, многообразие форм и присутствие большого числа вирусных частиц в популяции. При этом размножающиеся в клетке вирусы представляют собой определенное сообщество, обладающее рядом признаков и свойств популяции.

Попадающий внутрь чувствительной клетки вирион представляет собой родительский (дикий) тип вируса. Затем в ходе репродукции вируса в клетке происходит формирование популяции дочерних вирусов (дочерняя популяция), которая может включать полные вирусные частицы, то есть вирусы по генотипу и фенотипу идентичные родительским вирусам и неполные вирусные частицы, то есть вирусы, отличающиеся от родительского типа по некоторым признакам.

Неполные вирусные частицы могут быть представлены:

- псевдовirusами, которые представляют собой полые вирусные частицы без нуклеиновой кислоты (полый капсид) или вирусные частицы, содержащие клеточную нуклеиновую кислоту. При этом первая группа псевдовirusов может образовываться в результате избыточного синтеза вирусных структурных белков, а вторая – в результате нарушения механизмов распознавания вирусной нуклеиновой кислоты, вследствие чего при сборке вирусных частиц в состав вириона включается ДНК или РНК клет-

состав вириона. Этот фермент на –нити РНК строит комплементарную +нить РНК, которая затем поступает на рибосомы, и начинается процесс трансляции вирусного белка. Жизненный цикл таких вирусов идет по схеме

РНК → и-РНК → белок.

У РНК-геномных вирусов с двунитчатой молекулой РНК (реовирусы) вирионная транскриптаза раздваивает молекулу и на минус–нити синтезирует и-РНК. Жизненный цикл таких вирусов также идет по схеме

РНК → и-РНК → белок.

К группе РНК-геномных вирусов относят семейство Retroviridae, которое имеет особый жизненный цикл. У таких вирусов процесс транскрипции начинается с синтеза на плюс-нити РНК минус–нити ДНК. Этот процесс происходит при участии фермента РНК-зависимая ДНК-полимераза. Данный синтез осуществляется в две фазы: сначала формируется гибрид РНК-ДНК, затем происходит разрушение РНК-нити гибрида с высвобождением нити ДНК. В последующем на этой нити достраивается вторая нить ДНК (провирусная ДНК), на которой затем синтезируется и-РНК. Жизненный цикл таких вирусов идет по схеме **РНК → ДНК → и-РНК → белок**

Трансляция – процесс перевода генетической информации в специфическую последовательность аминокислот белка. Он происходит в несколько этапов:

- инициация. Процесс распознавания рибосомой и-РНК и их связывание. Трансляция начинается, когда рибосома связывается с инициаторным кодоном, сюда же прикрепляются инициаторные белки, регулирующие процесс трансляции. Вирус также вводит свои белки-ингибиторы, угнетающие трансляцию клеточной и-РНК;
- элонгация – наращивание полипептидной цепи;
- терминация – прекращение трансляции, когда рибосома достигает терминирующего кодона.

РЕПЛИКАЦИЯ – синтез новых молекул нуклеиновой кислоты вируса.

Репликация ДНК-геномных вирусов происходит либо при участии клеточных ферментов, либо собственных вирусоспецифических ферментов. У мелких ДНК-геномных вирусов (парвовирусы) молекула нуклеиновой кислоты содержит ограниченное количество генов (3), кодирующих структурные белки, поэтому для репликации вирусной ДНК используется клеточный фермент. У более крупных вирусов размер нуклеиновой кислоты достаточен для кодирования как структурных, так и функциональных белков. Например, в нуклеиновой кислоте герпес вирусов имеется около 100 генов, часть из которых кодирует ферменты, необходимые для репликации ДНК вируса. Поэтому в процессе транскрипции и трансляции первыми синтезируемыми белками являются вирусоспецифические полимеразы.

Механизм репликации РНК-геномных вирусов различен. У вирусов, содержащих однонитчатую молекулу РНК при участии вирусных ферментов синтезируется временная двунитчатая РНК (репликативная форма): у вирусов с негативным геномом достраивается +нить, у вирусов с позитивным геномом достраивается –нить. Затем происходит разъединение репликативной РНК на две нити, на каждой из которых синтезируются новые двунитчатые репликативные молекулы РНК, и процесс повторяется до образования достаточного числа копий молекул РНК. Данный процесс происходит параллельно с синтезом белков вируса до момента выхода из пораженной клетки новой генерации вирусов.

У РНК-геномных вирусов, содержащих двунитчатую РНК молекула нуклеиновой кислоты представлена отдельными фрагментами, каждый из которых кодирует отдельную молекулу и-РНК. В конце цикла трансляции все молекулы и-РНК временно объединяются и при участии репликазы синтезируется двунитчатая РНК.

СБОРКА ВИРИОНА. Поздние гены всех вирусов кодируют структурные белки капсида. Сначала формируются прокапсиды, то есть незрелые капсиды без нуклеиновой кислоты. Затем внутрь прокапсидов встраивается нуклеиновая кислота вируса, и таким образом формируется зрелый вирион. У мелких РНК-геномных вирусов синтез РНК, белка и их объединение идут одновременно. У поксвирусов процесс сборки вириона более сложный. У них в состав вируса включаются клеточные компоненты – отдельные участки цитоплазматической мембраны.

У вирусов имеется раздельный (дизъюнктивный) синтез белка и нуклеиновой кислоты.

ВЫХОД ВИРУСА ИЗ КЛЕТКИ. Простоорганизованные вирусы выходят из клетки путем простого лизиса клетки-хозяина. У сложноорганизованных вирусов образование суперкапсида происходит в момент выхода из клетки. В этом случае нуклеокапсид встраивается в цитоплазматическую мембрану. Затем путем почкования формируется суперкапсид вируса, который покрывает капсид в момент отрыва от поверхности клетки.

4.

Инфицирование клетки вирусом может привести к развитию патологических изменений клетки. Репродуцируясь в клетке, вирус обуславливают появление ЦПД и ЦПЭ. Это специфическая морфологическая деструкция (ЦПД) или функциональная патология без разрушения (ЦПЭ).

Вирусы, которые вызывают появление ЦПД, называются цитопатическими.

Литическая (цитотидная) инфекция – это такой тип инфекции, при которой наблюдают морфологические изменения в зараженной клетке с последующей ее деструкцией и гибелью. Для вируса при цитотидной инфекции характерна высокая продукция.

Существует несколько теорий, объясняющих это явление. Одна из них называется гипотеза онкогена.

Согласно этой гипотезе, в каждой клетке организма присутствует ген, называемый *онкогеном*, кодирующий особый белок (трансформирующий белок), вызывающих усиленную репродукцию клеток. Функционально этот белок является ростовым фактором. В организме после рождения онкоген находится в состоянии репрессии при участии другого регулирующего белка-репрессора. В таком состоянии клетка считается здоровой (неопухолевая клетка).

При действии различных факторов (физические, химические или биологические) происходит разблокирование онкогена, синтезируется трансформирующий белок, который вызывает неограниченное неконтролируемое размножение клетки.

Рассмотрим механизм активизации онкогена под действием вирусов. Он может быть различным. Чаще всего такие вирусы, попадая внутрь клетки, привносят свои онкогены, которые по структуре отличаются от клеточных онкогенов, но выполняют ту же функцию.

Например, вирус саркомы Рауса содержит онкоген, обозначаемый *src*, кодирующий фермент тирозинкиназу. Данный фермент фосфорилирует аминокислоту тирозин отдельных поверхностных белков клетки, после чего модифицированные белки начинают функционировать в качестве ростового фактора для клетки.

Другие вирусы способны активизировать клеточные онкогены. Особенностью таких вирусов является наличие промоторов в составе их генома – участков нуклеиновой кислоты, которые сами не кодируют и-РНК, а запускают процесс транскрипции рядом расположенного гена. Например, ретровирусы цыплят содержат в составе собственной нуклеиновой кислоты несколько промоторов. Эти вирусы после проникновения в клетки-мишени интегрируют в клеточную нуклеиновую кислоту как раз в месте расположения клеточного онкогена (*c-myc*), запуская механизм его активизации. Все это, в конце концов, приводит к усиленному размножению клетки.

3.

1. Они вызывают неопластическую трансформацию клеток. При этом нуклеиновая кислота вируса интегрирует в клеточный геном, нарушается дифференциация клеток, они становятся опухолевыми и не стареют. Происходит неконтролируемый их рост.
2. Онкогенные вирусы в значительной степени снижают резистентность макроорганизма.
3. Онкогенные вирусы по-разному выделяются из организма: ДНК-вирусы на ранних стадиях болезни, а РНК-вирусы - постоянно.
4. Для них характерно то, что от момента внедрения до появления первых признаков проходит длительный период и переход зависит от многих

чески и через семена.

14. **Tobnavirus** (тобравирус).

Вирионы состоят из двух частиц трубчатой формы размером 200 нм. содержащие однонитчатые молекулы РНК. Вирус передается через нематоды.

Необходимо отметить, что некоторые зоопатогенные вирусы, относящиеся к семействам **Reoviridae** и **Rhabdoviridae** также способны репродуцироваться в растительных клетках.

ЛЕКЦИЯ 6. Онкогенные вирусы.

1. Общая характеристика онкогенных вирусов.
2. Механизм образования вирусиндуцированных опухолей.
3. Особенности онкогенных вирусов.

Это группа вирусов, относящихся к различным семействам, но обладающих одним общим свойством – способностью превращать нормальную клетку в опухолевую (неопластическая трансформация).

Различают две группы их:

- Вирусы исключительно онкогенные (вирус лейкоза кур)
- Способные вызывать острую инфекцию и обладающих онкогенными свойствами.

К числу онкогенных вирусов относят как РНК-содержащий вирус (единственное семейство), так и группу ДНК-геномных вирусов. Все онкогенные вирусы обладают способностью в той или иной степени превращать нормальную клетку в опухолевую, то есть индуцировать формирование опухолей.

В группе РНК-геномных вирусов выделяют единственное семейство, обладающее онкогенными свойствами - **Retroviridae**. Вирусы семейства обычно выделяются из клетки путем почкования без ее повреждения, и способны передаваться из поколения в поколение.

В группе ДНК-геномных вирусов онкогенными свойствами обладают следующие семейства:

- **Poxviridae**
- **Adenoviridae**
- **Herpesviridae**
- **Papovaviridae**
- **Parvoviridae**

2.

Под действием онкогенных вирусов нормальная клетка трансформируется в опухолевую. Механизм образования и развития опухолей называется карциногенез (или онкогенез).

Известно несколько механизмов повреждения клеток вирусами:

1. Многие вирусы ингибируют синтез клеточных ДНК, РНК и белка. Отдельные цитотоксические вирусы (пикорнавирусы, герпесвирусы, аденовирусы) исключительно активны в этом отношении. Однако. Механизм ингибции клеточного метаболизма до сих пор не выяснен.
2. В процессе внутриклеточной репродукции может происходить разрушение лизосом на этапе выхода вируса из них в цитоплазму клетки. Это приводит к высвобождению гидролитических ферментов с последующей деструкцией клеток.
3. Инфицирование клетки вирусами может привести к значительному нарушению структуры цитоплазматической мембраны вследствие встраивания в нее вирусоспецифических белков. Это приводит к атаке инфицированной клетки со стороны иммунной системы организма. При многих инфекциях, вызванных герпесвирусами происходит слияние 50-100 клеток в одну гигантскую, атакуемую иммунной системой организма.
4. Высокие концентрации вирусных белков, что наблюдается при гриппе и других инфекциях, имеют ярко выраженный токсический эффект на клетку.
5. При многих вирусных инфекциях образуются внутриклеточные включения, что является следствием сосредоточения вирусных частиц или их белков внутри ядра или цитоплазмы. Часто внутриклеточные включения непосредственно вызывают гибель клетки.
6. Герпесвирусы, а также некоторые другие вызывают нарушения в геноме клетки, в результате чего наступает ее гибель.

Чаще всего в механизме развития ЦПД участвуют несколько из вышеперечисленных факторов.

5.

Реакция вирусов на инфекцию может быть четырех типов:

1. Повреждение клетки и ее гибель (образование ЦПД). Клетки набухают, приобретают неправильную форму, появляется зернистость. Впоследствии, она укрупняется, образуются внутриклеточные включения. Может происходить повреждение оболочки или слияние клеток с образованием симпластов.
2. Синтез белков-интерферонов, препятствующих инфицированию здоровых клеток вирусом.
3. Размножение вируса без видимых патологических изменений в клетке, что наблюдают при латентных инфекциях. Для ее возникновения необходим вирулентный вирус и нечувствительная клетка.
4. При попадании вируса в клетку наблюдается пролиферация клетки. Для ее возникновения необходим онкогенный вирус, при этом геном вируса встраивается (интегрирует) в клеточный геном.

ЛЕКЦИЯ 4. Природа и происхождение вирусов.

1. Природа вирусов.
2. Происхождение вирусов.
3. Место вирусов в биосфере.
4. Отдельные формы вирусов (бактериофаги, прионы, вириды, вирусы растений, вирусы грибов и водорослей).

Вирусы как отдельную форму жизни долгое время не признавали. В 30-е годы XX века были получены данные, позволившие признать их единицами живого мира, сходными между собой, но различными от растительного и живого мира. В 1947 году дали определение вирусов как организмов с внутриклеточным паразитизмом, которые воспроизводят себя, обладают наследственностью и изменчивостью. Развитие молекулярной биологии не противоречило этому. В отличие от других форм жизни у вирусов имеется только один тип нуклеиновой кислоты, причем природа использовала все формы генетического материала, что подчеркивает единство органического мира.

В последние годы стали получать данные, противоречащие признанию вирусов как организмов, так как они отличаются отсутствием белок - синтезирующих систем. Это отсутствие – крайняя степень паразитизма на генетическом уровне, поэтому вирусы являются неклеточными формами жизни. Обладая, как и все организмы способностью к воспроизводству, наследственностью, изменчивостью и приспособляемостью к меняющимся условиям среды, вирусы отличаются от них неклеточным строением, отсутствием способности к размножению и собственного энергетического метаболизма.

Позднее при изучении умеренных бактериофагов были получены данные, противоречащие признанному тогда определению вирусов как организмов, так как они не являются, согласно А. Львова, «независимыми единицами взаимосвязанных структур и функций». В основу данного суждения лег тот факт, что геном отдельных бактериофагов интегрирует в бактериальный геном так, как это происходит у онкогенных вирусов с формированием отдельной формы существования вирусов - провируса. При этом экспрессия их генома может быть различна. При полной экспрессии происходит формирование зрелых вирионов, при неполной образуются лишь некоторые белки.

Концепция о представлении вирусов как организма рушится, если рассмотреть такие структуры как вириды, вирус- сателлиты и плазмиды.

Вирусы-сателлиты широко распространены в природе. Они не способны репродуцироваться без полных вирусов, в частности аденовирусов.

Плазмиды – это циркулярные участки ДНК. Они не способны реплицироваться, а их реплицируют ферментные системы бактерий.

Вириды – РНК-структуры с малой молекулярной массой, на кото-

бонуклеопротеин. Вирус передается насекомым трипс (Thysanoptera).

4. **Luteovirus** (лютеовирус) – группа желтых карликовых вирусов. Вирусы содержат однонитчатую РНК. Размер вирионов составляет 25-30 нм. Вирус передается растительной тлей.

5. **Machlovirus** (макловирус) – группа карликовых вирусов. Вирусы содержат однонитчатую РНК. Размер вирионов составляет 30 нм. Вирус инфицирует травы и передается через насекомое цикадка.

6. **Necrovirus** (некривирус) – группа вирусов некроза табака. Вирусы содержат однонитчатую РНК. Размер вирионов составляет 28 нм. Вирус передается через грибы, паразитирующие на растениях.

7. **Tombusvirus** (томбусвирус) – группа вирусов, вызывающих замедление роста (карликовость) томатных. Вирусы содержат однонитчатую РНК. Размер вирионов составляет 30 нм. Вирус передается через землю.

8. **Bromovirus** (бромовирус) – группа вирусов ковра (Bromus spp.). Вирусы содержат однонитчатую фрагментированную на 4 фрагмента РНК. Размер вирионов составляет 26 нм. Вирус передается через различные виды мелких насекомых.

9. **Cucumovirus** (кукумовирус) – вирус мозаичной болезни огурца. Вирусы содержат однонитчатую РНК. Размер вирионов составляет 29 нм.

10. Группа вирусов **мозаичной болезни люцерны**. Зрелые вирионы являются конгрегацией четырех вирусных частиц с размером от 28 до 58 нм в длину и 18 нм в ширину. Все единицы содержат собственную однонитчатую РНК.

11. **Comovirus** (комовирус) – группа вирусов мозаичной болезни коровьего гороха (*Vigna sinensis*). Вирионы состоят из двух частиц размером 28 нм, содержащие однонитчатые молекулы РНК. Вирус передается через тлю.

12. **Nepovirus** (неповирус) – группа вирусов кольцевой болезни табака. Вирионы состоят из двух частиц размером 28 нм, содержащие однонитчатые молекулы РНК. Вирус передается через нематоды.

13. **Tobamovirus** (тобамовирус) – группа вирусов мозаичной болезни табака. Вирионы содержат однонитчатую РНК. Вирус передается механи-

7. Сем. **Microviridae** (группа фХ 174 фагов). (микровириде)

Вирусы содержат однонитчатую кольцевую ДНК с молекулярной массой $1,7 \cdot 10^6$ Д. Головка вириона представляет собой икосаэдр размером 27 нм в диаметре с утолщениями по вершинам.

Фаг G4 (джи 4).

8. Сем. **Inoviridae** (иновириде)

Семейство включает бактериофаги с однонитчатой кольцевой молекулой ДНК с молекулярной массой $1,9-2,7 \cdot 10^6$ Д. Бактериофаги рода **Inovirus** имеют форму длинных гибких нитей размером до 1950×6 нм. репродуцируются в бактериальных клетках, не вызывая их лизиса. Включает фаги M13 и fd.

Род **Mycoplasma virus type 1** содержит однонитчатую кольцевую молекулу ДНК с молекулярной массой $1,5 \cdot 10^6$ Д. Представляют собой короткие палочки размером 84×14 нм.

9. Сем. **Cystoviridae** (группа цб фагов) (цистовириде).

Вирусы содержат двунитчатую линейную фрагментированную на 3 фрагмента молекулу ДНК с молекулярной массой $5 \cdot 10^6$ Д. Бактериофаги семейства имеют суперкапсид. Размер вирионов составляет 75 нм.

Бактериофаги инфицируют бактерии рода *Pseudomonas*.

10. Сем. **Leviviridae** (группа фагов с однонитчатой РНК) (левивириде).

Вирусы содержат однонитчатую РНК с молекулярной массой $1,2 \cdot 10^6$ Д. Вирионы имеют икосаэдрную форму размером 23 нм.

Бактериофаги R17, MS2, Q β (кю бета).

5.

Классификация вирусов растений.

1. **Caulimovirus** (колимовирус) – группа вирусов мозаичной болезни цветной капусты.

Вирусы содержат двунитчатую ДНК. Капсид вируса имеет кубический тип симметрии размером 50 нм. Вирус передается растительной тлей.

2. **Geminivirus** (геминивирус)

Вирусы содержат однонитчатую кольцевую ДНК. При этом зрелые вирусные частицы имеют пятигранную форму и располагаются по два – в одной паре заключена одна молекула нуклеиновой кислоты. Размер вирионов составляет 18 нм. Часто вирус выделяют от насекомых белокрылка (*Aleyrodidae*) или цикадка (*Cicadellida*).

3. Группа вирусов **пятнистой болезни томатов.**

Вирусы содержат однонитчатую фрагментированную на 4 фрагмента РНК. Вирионы содержат внутренний липидный, покрывающий ри-

рой нельзя закодировать даже один полипептид, поэтому их нельзя отнести к вирусам.

Таким образом, природа и происхождение вирусов остаются самыми сложными вопросами вирусологии, далекими от разрешения. До сих пор относительно природы вирусов существуют два диаметрально противоположных суждения.

2.

Существует несколько гипотез происхождения вирусов.

1-я гипотеза (1935).

Согласно этой гипотезе вирусы – это потомки бактерий, претерпевшие регрессивную эволюцию. В ходе эволюции они перешли к внутриклеточному паразитизму, утратив собственный энергетический метаболизм. В процессе дальнейшего упрощения бактерии дошли до стадии, когда их оболочка становится помехой для паразитирования.

2-я гипотеза.

Согласно этой гипотезе вирусы – потомки доклеточных форм жизни. Вирусы могли явиться первичной формой жизни, возникшей в результате химических реакций с использованием энергии ультрафиолетовых лучей и электроразрядов, давших, кроме того, начало клеточной форме жизни. Таким образом вирусы как примитивные существа могли сохраниться до наших дней, перейдя к паразитированию. Первоначальными формами жизни были РНК- структуры, поэтому РНК- вирусы рассматриваются как более древние.

3-я гипотеза (1964)

Согласно этой гипотезе нуклеиновые кислоты возникли в природе абиогенным путем, независимо от живой системы.

4-я гипотеза (1967).

Согласно этой гипотезе вирусы – это отделившиеся компоненты клеток, содержащие нуклеиновые кислоты и ставшие автономными самопроизводящимися элементами. Эта гипотеза имеет наибольшее число сторонников. Некоторые ДНК- вирусы могли возникнуть из эписом и митохондрий. Например, вирус гепатита В сходен с митохондриями клеток, а вирионы являются структурами, похожими на т-РНК.

3.

Экология – наука о взаимоотношениях организма с окружающей средой.

Преобразование биосферы – мощный фактор, влияющий на эволюцию вирусных инфекций. Все это приводит к изменению биоценозов, что влечет за собой изменение иммунной системы макроорганизма.

Невозможно представить отсутствие взаимодействий вирусов и животных. В процессе эволюции складываются взаимоотношения между паразитом и хозяином. Важным условием вспышки инфекционных заболеваний является рост плотности восприимчивого поголовья и сохранение инфекционного агента в популяции. Особое значение имеют смешанные инфекции, когда в инфекционном процессе играют роль несколько агентов.

Некоторые вирусные инфекции возможны только при наличии других инфекций (вирус парагриппа-3 и пастерелла).

Преобразование биосферы происходит по многим причинам, среди которых главными являются использование антибиотиков, пестицидов, вакцин и других агентов, непосредственно влияющих на биосферу и ее компоненты.

Основные свойства вирусов, отличающих их от бактерий:

1. Очень малая величина (измеряется в нм).
2. Отсутствие клеточной структуры.
3. Наличие только одной нуклеиновой кислоты.
4. Отсутствие автономного обмена веществ и энергетическая связь вируса с клеткой хозяина.
5. Наличие тропизма.
6. Разобщенный тип репродукции.
7. Способность вызывать образование внутриклеточных включений.
8. Обязательный паразитизм на молекулярной уровне.
9. Устойчивость вирусов к низким температурам, антибиотикам и сульфониламидам.
10. Наличие плюрализма у многих вирусов.

4.

Кроме вирусов животных клеток (зоопатогенные вирусы) в природе широкое распространение имеют вирусы, паразитирующие в клетках растений, грибов и бактерий, а также инфекционные агенты со строением, отличным от вирусов – прионы и вириды.

Бактериофаги.

Это группа вирусов, паразитирующих в бактериях. У бактериофагов аналогичный цикл репродукции, присущий остальным вирусам животных. В цикле репродукции бактериофагов различают три стадии: вирион (инфекционная форма), вегетативный вирус (внутриклеточная форма, представляющая собой реплицирующуюся внутри бактериальной клетки нуклеиновую кислоту бактериофага), а также провирус, представляющий собой интегрированный в геном бактериальной клетки геном бактериофага.

Бактериофаги имеют характерную, присущую только им морфологию. Все бактериофаги содержат головку, которая построена из капсомеров, расположенных в виде многоугольника. Внутри капсида головки содержится нуклеиновая кислота бактериофага. Большинство бактериофагов имеют также отросток (хвостик), прикрепляющийся одним концом к головке. У сложных фагов отросток состоит из полого стержня, образованных путем спиральной укладки структурных белков. Кроме того, в структуру отростка могут входить фаговая пластинка и белковые нити-рецепторы, располагающиеся на свободном конце отростка. Отросток предназначен для прикрепления к рецепторам бактериальной клетки и

Вирусы содержат двуспиральную, линейную ДНК. Вирус сложноорганизованный, размер вируса 175-215 нм. Кубический тип симметрии. Вирус репродуцируется в цитоплазме.

Вирус африканской чумы свиней.

4.

Классификация бактериофагов (вирусов бактерий).

1. Сем. **Myoviridae** (группа Т-фагов) (миовириде)

Вирусы содержат двунитчатую линейную ДНК с молекулярной массой $120 \cdot 10^6$ Д. Головка вириона имеет размеры 110 нм в диаметре и длинный сокращающийся хвостик длиной 113 нм.

Примеры: бактериофаги T2, T4, T6, PBS1, SP8, Sp50, P2.

2. Сем. **Styloviridae** (группа λ (лямбда) фагов) (стиловириде)

Вирусы содержат двунитчатую линейную ДНК с молекулярной массой $33 \cdot 10^6$ Д. Головка вириона составляет 60 нм в диаметре и длинный несокращающийся хвостик длиной до 539 нм.

Примеры: бактериофаги λ , χ (кси) и ϕ 80 фаги.

3. Сем. **Podoviridae** (группа T7 фагов). (подовириде)

Вирусы содержат двунитчатую линейную ДНК с молекулярной массой $25 \cdot 10^6$ Д. Головка вириона составляет 65 нм в диаметре и короткий (20нм).

Бактериофаги P22.

4. Сем. **Tectiviridae** (группа PRD1 фагов). (тективириде)

Вирусы содержат двунитчатую линейную ДНК с молекулярной массой $9 \cdot 10^6$ Д. Размер вириона составляет 65 нм в диаметре. Содержит внутренние липиды. После введения ДНК внутри клетки появляется структура наподобие хвостика.

5. Сем. **Plasmoviridae** (группа фагов микоплазм типа 2). (плазмовириде).

Вирусы содержат двунитчатую кольцевую ДНК с молекулярной массой $9 \cdot 10^6$ Д. Вирион покрыт суперкапсидом и имеет размер 50-90 нм с сердцевинной. Вирион формируется путем почкования из бактерии.

6. Сем. **Corticoviridae** (группа PM2 фагов). (кортиковириде)

Вирусы содержат двунитчатую линейную ДНК с молекулярной массой $6 \cdot 10^6$ Д. Головка вириона составляет 60 нм в диаметре. Вирионы содержат липиды между протеиновыми оболочками и не содержат хвостика. Однако в структуре вириона имеются шипики по вершинам икосаэдра. Бактериофаги семейства инфицируют микроорганизмы рода *Pseudomonas*.

4. Сем. **Papovaviridae** (паповавирусы)

Название семейства происходит от остатков слов *pa* – папиллома, *po* – полиома и *va* – вакуолизация, что характеризует способность вирусов вызывать различную патологию кожи.

Вирусы содержат двуспиральную, кольцевую молекулу ДНК. Вирус простоорганизованный, размер 40-55 нм. Кубический тип симметрии, 72 капсомера. Вирус репродуцируется в ядре, образуя внутриядерные включения. Вирус обладает гемагглютинирующими свойствами.

Вирусы папилломы и полиомы человека и животных

5. Сем. **Parvoviridae** (парвовирусы)

Данное название семейства получило от латинского слова *parvus* – маленький из-за малых размеров вирусов семейства.

Вирусы содержат односпиральную молекулу ДНК. Вирус простой организации, размер 18-26 нм. Кубический тип симметрии, 32 капсомера. Вирус репродуцируется в ядре, обладает гемагглютинирующими свойствами. Вирусы очень устойчивы во внешней среде.

Вирус Алеутской болезни норки, гастроэнтерита человека.

6. Сем. **Iridoviridae** (иридовирусы)

Вирусы содержат двуспиральную ДНК. Вирус сложноорганизованный, размер 125-300 нм. Кубический тип симметрии, 2172 капсомера. Репродуцируется в цитоплазме, образуя там внутриклеточные включения.

Группа вирусов, вызывающих различные заболевания рыб и земноводных.

7. Сем. **Hepadnaviridae** (гепадновирусы)

Название семейства происходит от слов *hepar* – печень и *dna* – дезоксирибонуклеиновая кислота, что характеризует преимущественный тропизм вируса в клетках печени.

Вирусы содержат двуспиральную, кольцевую ДНК. Вирус простоорганизованный, размер 40-45 нм. Кубический тип симметрии, 180 капсомеров. В последнее время установлена способность вирусов в процессе репродукции вызывать трансформацию нормальных гепатоцитов в злокачественные клетки (образование рака печени).

Вирус гепатита человека, гепатита уток.

8. Сем. **Circoviridae** (цирковирусы)

Вирусы содержат односпиральную, кольцевую ДНК. Вирус простоорганизованный, размер 15-22 нм. Кубический тип симметрии.

Вирус репродуцируется в ядре клеток иммунной системы

Вирус анемии цыплят, болезни перьев попугаев.

9. Сем. **Asfarviridae** (асфарвирусы)

обеспечения проникновения внутрь бактерии нуклеиновой кислоты фага.

Размер головки большинства фагов составляет 20-90 нм, а отростка – от 100 до 200 нм с толщиной 2,5-3 нм.

Из-за разнообразия морфологических особенностей бактериофагов различают их пять основных морфологических групп: (1) бактериофаги с сокращающимся отростком, (2) бактериофаги с длинным несокращающимся отростком, (3) бактериофаги с коротким отростком, (4) бактериофаги без отростка. (5) нитевидные фаги. Первые три морфологических типа содержат двунитчатую ДНК, четвертая – одонитчатую РНК или ДНК, пятая – одонитчатую РНК.

В зависимости от типа вызываемой инфекции бактериофаги делятся на вирулентные и умеренные. Вирулентные бактериофаги дают литическую продуктивную инфекцию, то есть инфекцию клетки, приводящую к лизису бактериальной клетки и высвобождению новой генерации бактериофагов.

Умеренные фаги вызывают в отличие от вирулентных бактериофагов abortивную лизогенную инфекцию, то есть инфекцию, не приводящую к формированию новой генерации бактериофагов. В большинстве случаев это обусловлено интеграцией генома бактериофага в геном клетки и переходом вируса в состояние провируса. Такое состояние бактериальной клетки называется лизогенией. В этом случае продуктивная инфекция наблюдается лишь у ограниченного количества бактериальной популяции. Однако воздействие некоторых физических факторов (УФ-излучение) способно увеличить процент бактериальных клеток с продуктивной инфекцией из-за активации провируса.

Бактериофаги имеют большое значение в ветеринарии и зоотехнии. Паразитируя внутри бактериальной клетки, они могут наносить значительный ущерб производствам, базирующимся на культивировании микроорганизмов. Также бактериофаги могут быть использованы для полезных целей – для лечения многих бактериальных инфекций, в диагностике инфекционных болезней, а также они являются идеальным объектом для изучения различных вопросов биологии и генетики.

Вироиды.

Более 16 болезней растений вызваны особой группой инфекционных агентов, названных вироидами. Они представляют собой кольцевые одонитчатые молекулы РНК, содержащие от 250 до 370 нуклеотидов. Вироиды передаются от растения к растению механическим путем или с пылью. После инфицирования вироиды обнаруживают главным образом внутри ядра пораженной клетки в количестве от 200 до 10 000 копий нуклеиновой кислоты. Известно, что молекулы нуклеиновой кислоты вироида не функционируют как и-РНК и не регулируют синтез протеина. Остается невыясненным механизм появления симптомов у пораженных растений. Иногда вироиды вызывают латентные инфекции растений.

Хотя вироидная РНК может быть реплицирована РНК-зависимой

РНК-полимеразой, репликация РНК вириона идет при участии клеточного фермента, воспринимающего РНК как нить клеточной ДНК.

Наиболее изученными являются вирионы, вызывающие болезни картофеля. Они содержат кольцевую РНК, содержащую 359 нуклеотидов и упакованную в виде короткой палочки за счет объединения комплементарных пар нуклеотидов внутри нуклеиновой кислоты. Выделено несколько штаммов, отличающихся по вирулентности. Как было установлено, это обусловлено изменением нуклеотидной последовательности в двух коротких участках РНК вириона.

Прионы.

Среди инфекционных агентов, вызывающих заболевания людей и животных выделяют особую группу, названных прионами. Это название они получили в связи с тем, что в их состав входит только протеин, в результате чего их также называют протеиновый инфекционный агент (PrP). До сих пор в составе прионов не обнаружено ни одного нуклеотида, а только присутствие протеина с молекулярной массой от 33 до 35 Д. Также установлено, что ген, кодирующий этот протеин присутствует у многих позвоночных и даже беспозвоночных. Поэтому не исключена возможность животного происхождения прионов.

До сих пор не установлен механизм развития прионных болезней. Полагают, что инфекцию вызывает измененный протеин организма, который при наличии необходимых химических факторов способен вызывать деструкцию и гибель клеток. Однако эта гипотеза не согласуется с данными о существовании нескольких штаммов одного и того же приона. Другая гипотеза гласит о том, в составе прионов входит короткий участок нуклеиновой кислоты, заключенный в протеин PrP.

Прионы вызывают так называемые медленные инфекции у людей и животных – губкообразная энцефалопатия, Куру, болезнь Крейтцфельд-Якоба и другие.

Вирусы растений.

Вирусы растений не так хорошо изучены, как вирусы животных. Это вызвано трудностями их культивирования, так как для них необходимо получение особого типа чувствительных клеток, полученных от растений. Однако установленным является факт передачи большинства вирусов растений через насекомых, поэтому сейчас стало возможным культивирование вирусов растений в культурах клеток, полученных из клеток различных насекомых.

Морфология вирусов растений значительно не отличается от морфологии вирусов животных. Большинство содержат жесткий или гибкий спиральный капсид, отдельные вирусы имеют кубический капсид, а также капсид кубического типа симметрии с наличием дополнительных капсомеров на поверхности. Почти все вирусы растений являются РНК-геномными вирусами, содержащие одно- или двунитчатую молекулу РНК. Исключе-

в цитоплазме. Вирусы содержат односпиральную, линейную РНК. Вирус сложноорганизованный, нитевидной формы, размер 80-970 нм имеет спиральный тип симметрии

Вирус болезни Марбурга, вирус Эбола.

16. Сем. *Arteriviridae* (артеривирусы)

Небольшая группа вирусов, поражающих позвоночных. Данное название семейства получило из-за болезни артериит лошадей, вызываемый представителем семейства.

РНК односпиральная, линейная, фрагментированная. Вирус простоорганизованный, размер 60 нм. Кубический тип симметрии.

Вирус респираторно-репродуктивного синдрома свиней, артериита лошадей.

17. Сем. *Bornaviridae* (борнавирусы)

Эта группа вирусов поражает лошадей и овец, возможно и человека. Вирусы содержат односпиральную РНК. Вирус сложноорганизованный, размер 80-125 нм. Кубический тип симметрии. Для вирусов характерна длительная персистенция.

Вирус болезни Борна лошадей.

3.

Классификация ДНК-геномных вирусов

1. Сем. *Poxviridae* (поксвирусы)

Вирусы содержат двунитчатую, линейную ДНК. Вирус сложноорганизованный со смешанным типом симметрии, размер 200-450 нм. Вирус имеет кирпичеобразную формы.

Вирусы оспы человека и животных.

2. Сем. *Herpesviridae* (герпесвирусы).

Вирусы содержат двунитчатую, линейную ДНК. Вирус сложноорганизованный, размер 120-200 нм. Кубический тип симметрии капсида, 162 капсомера. Имеется три подсемейства *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae*, *Gammaherpesvirinae*.

Вирус болезни Ауески, болезни Марека, злокачественной катаральной горячки, ларинготрахеита кур.

3. Сем. *Adenoviridae* (аденовирусы)

Вирусы содержат двунитчатую, линейную ДНК. Вирус простой организации, размер 70-90 нм. Кубический тип симметрии, 252 капсомера. Вирус репродуцируется в ядре, образуя там скопления.

Вирус обладает пнорализмом и гемагглютинирующими свойствами.

Вирусы семейства вызывают заболевания различных животных и человека, называемые аденовирусной инфекцией.

наличием внутри зрелых вирионов электронноплотных гранул. Вирусы содержат односпиральную, фрагментированную на два фрагмента РНК. Вирусы сложно организованы со спиральным типом симметрии. Размер вирионов 110-130 нм

Вирус лимфоцитарного хореоменингита.

11. Сем. **Bunyaviridae** (буниавирусы)

Название семейства происходит от названия местности, где впервые был изолирован вирус (Уганда, Буньямвера, 1973). Это группа африканских вирусов.

Вирусы содержат однонитчатую, кольцевую, фрагментированную на три фрагмента РНК. Спиральный тип симметрии капсида, 80-120 нм. Вирусы содержат гемагглютинин, репродуцируются в цитоплазме.

Вирус лихорадки долины Рифт, болезни Найроби.

12. Сем. **Caliciviridae** (калицивирусы)

Название семейства происходит от латинского слова *calix* – чаша.

Вирусы содержат односпиральную, линейную РНК. Кубический тип симметрии капсида, размер вируса 35-38 нм. Это простоорганизованные вирусы.

Вирус везикулярной экзантемы свиней, кошек.

3. Сем. **Birnaviridae** (бирнавирусы)

Данное название семейства получило название от слов *bi* – два и *na* – рибонуклеиновая кислота, что характеризует наличие двунигчатой молекулы РНК в вирионе.

Вирусы содержат двуспиральную, линейную, фрагментированную на два фрагмента молекулу РНК. Простая организация вируса с кубическим типом симметрии, в капсиде имеется 92 капсомера, размер вируса около 60 нм.

Вирус инфекционного бурсита кур, некроза поджелудочной железы рыб.

14. Сем. **Astroviridae** (астровирусы)

Название семейства происходит от греческого слова *astron* – звезда из-за характерной формы вирионов в виде пяти и шестиконечной звезд.

Вирус обладает тропизмом к эпителию кишечника, поражая при этом широкий спектр хозяев.

Вирусы содержат односпиральную, линейную РНК. Вирус простой организации, размером 28-30 нм. Кубический тип симметрии, 7 капсомеров. Репродуцируется в цитоплазме клеток.

15. Сем. **Filoviridae** (филовирусы)

Вирус обладает тропизмом к клеткам иммунной системы, репродуцируется

нием являются лишь *Caulimovirus* и *Geminivirus*, содержащие ДНК.

Репродукция вирусов растений значительно не отличается от вирусов животных. Главное отличие заключается лишь в том, что внутри растительной клетки присутствует фермент для репликации РНК, поэтому в процессе репродукции большинство вирусов растений используют клеточный фермент. Сборка вириона также несколько отличается. На завершающем этапе реплицирования РНК ассоциируется с капсомерами на 3' конце генома, в последующем идет добавление капсомеров по спирали нуклеиновой кислоты, подобно полым дискам на стержень с формированием зрелого вириона.

Способы передачи вирусов растений различны – с ветром, насекомыми, нематодами растений, грибами и др.

Вирусы грибов и водорослей.

Большинство вирусов изолировано от грибов родов *Aspergillus* и *Penicillium* и содержат двунигчатую молекулу РНК, заключенную в кубический капсид. Все вирусы грибов и водорослей имеют размеры порядка 25-50 нм.

ЛЕКЦИЯ 5. Классификация вирусов.

1. Основы современной классификации.
2. Классификация зоопатогенных РНК-геномных вирусов.
3. Классификация зоопатогенных ДНК-геномных вирусов.
4. Классификация бактериофагов (вирусов бактерий).
5. Классификация вирусов растений.

1.

Современная классификация является универсальной для высших позвоночных, беспозвоночных и простейших.

Все известные вирусы относят к царству *Vira*. Их классифицируют по следующим признакам:

1. Тип нуклеиновой кислоты и ее структура.
2. Наличие суперкапсида.
3. Стратегия вирусного генома.
4. Размер и морфология вируса.
5. Тип симметрии капсомеров и их количество.
6. Тип генетических взаимодействий.
7. Круг восприимчивых хозяев.
8. Патогенность вируса.
9. Географическое распространение.
10. Способ передачи от одного хозяина к другому.
11. Антигенные свойства вируса.

Вирусы позвоночных отнесены к 26 семействам 91 родов.

2.

Классификация РНК- геномных вирусов.

1. Сем. **Reoviridae** (реовирусы)

Это семейство вирусов вызывает поражение респираторного и пищеварительного тракта, что дало название семейству (**R**espiratory **E**nteric **O**rphans – сиротские вирусы респираторного и желудочно-кишечных трактов).

Вирусы содержат двунитчатую, фрагментированную на 10 фрагментов РНК. Вирусы семейства являются простоорганизованными, размером 60-80 нм. Кубический тип симметрии капсомеров, 92 капсомера. Вирусы обладают плюрализмом и гемагглютинирующими свойствами.

Примеры: вирус африканской чумы однокопытных, вирус синего языка овец, ротавирусные инфекции всех видов животных.

2. Сем. **Retroviridae** (ретровирусы)

Название семейства происходит от названия фермента *обратная транскриптаза*, который содержат представители семейства (англ. Reverse transcriptase)

Вирусы семейства содержат односпиральную, линейную РНК. Вирусы сложно организованы размером 80-100 нм. Спиральный тип симметрии капсида.

Вирус репродуцируется в ядре и цитоплазме. Пример: группа лейкозных вирусов.

3. Сем. **Paramyxoviridae** (парамиксовирусы)

Данное семейство получило название из-за преимущественной локализации вирусов на слизистых оболочках (muc – слизь, para - около).

Большая группа вирусов, поражающих респираторный аппарат и вызывающих генерализованные инфекции. Вирусы содержат односпиральную, линейную РНК. Вирус сложноорганизованный размером 120-300 нм. Спиральный тип симметрии капсида, 738 капсомеров. В капсиде имеется два главных белка – гемагглютинин и нейраминидаза.

Подсемейства Paramyxovirinae (3 рода) и Pneumovirinae (2 рода).

Пример: все вирусы парагриппа, вирус болезни Ньюкасла, вирус кори человека, вирус паротита человека, чума плотоядных.

4. Сем. **Orthomyxovirus** (ортомиксовирусы)

Вирусы данного семейства также, как и вирусы семейства Paramyxoviridae имеют преимущественную локализацию на слизистых оболочках, вызывая инфекции дыхательной системы.

Вирусы содержат односпиральную, фрагментированную на 8 фрагментов РНК. Вирусы сложноорганизованные размером 80-120 нм. Спиральный тип симметрии капсомеров. Репродуцируется в цитоплазме с образованием внутриклеточных включений. В оболочке имеется два белка – гемагглюти-

нин и нейраминидаза.

Пример: вирусы гриппа человека и животных.

5. Сем. **Rhabdoviridae** (рабдовирусы)

Название семейства происходит от греческого слова rhabdos – стержень, так как отдельные представители семейства имеют характерную вытянутую форму.

Вирусы содержат односпиральную, линейную РНК. Это сложноорганизованные вирусы пулевидной формы, размером 45-100 нм, но может быть и больше. Обладают гемагглютинирующими свойствами.

Вирус бешенства, везикулярного стоматита.

6. Сем. **Togaviridae** (тогавирусы)

Название семейства происходит от латинского слова toga – плащ, так как все вирусы семейства покрыты оболочкой суперкапсида.

Вирусы содержат односпиральную, линейную РНК. Вирусы семейства являются простоорганизованными, размером 40-60 нм, имеют кубический тип симметрии, 32 капсомера.

Вирус энцефаломиелита лошадей, краснухи.

7. Сем. **Flaviviridae** (флавивирусы)

Данное название (лат. Flavius - желтый) семейство получило в связи с тем, что первым хорошо изученным вирусом явился возбудитель желтой лихорадки.

Характеристика семейства аналогична семейству Togaviridae

Вирус энцефаломиелита животных, классической чумы свиней.

8. Сем. **Picornaviridae** (пикорнавирусы)

Название семейства происходит от слов pico – маленький и gna – рибонуклеиновая кислота, что характеризует маленькие размеры вирусов семейства и содержание РНК в вирионе.

Вирусы содержат односпиральную, линейную РНК. Вирусы просто организованы, размером 20-30 нм. Кубический тип симметрии.

Вирус ящура, болезни Тешена.

9. Сем. **Coronaviridae** (коронавирусы)

Название семейства происходит от латинского слова согопа в связи с наличием шипиков в виде короны на поверхности вириона.

Вирусы содержат односпиральную, линейную РНК. Сложная организация вирусов, их размер 50-220 нм. Спиральный тип симметрии капсида.

Вирус инфекционного гастроэнтерита свиней, инфекционного бронхита кур, коронавирус диареи новорожденных.

10. Сем. **Arenaviridae** (аренавирусы)

Название семейства происходит от латинского слова arena – песок в связи с

