

A black and white photograph of a seated statue of a man with a full beard and glasses, wearing a military-style uniform with medals. The statue is positioned on the left side of the slide.

Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского

Общая вирусология

Кафедра микробиологии,
вирусологии и иммунологии



- **Основные свойства вирусов:**
- **Вирусы - неклеточные формы.** Они значительно отличаются от всех других микроорганизмов (бактерии, грибы, простейшие).
- **Основные черты, объединяющие представителей этого царства:**
- **Неклеточная форма существования.**
- **2.Вирусы имеют очень малые размеры.** Они способны проходить через фильтры, через которые не проходят бактерии.
- **3.Лишены собственного белоксинтезирующего и энергетического аппаратов.** Они заимствуют их у клетки хозяина.
- **4.Вирусы абсолютные внутриклеточные паразиты на генетическом уровне.** Они используют клеточные механизмы для синтеза, работы и регуляции собственного генома.
- **5.Вирусы имеют одну нуклеиновую кислоту, которая выполняет функции вирусного генома – ДНК или РНК.** На этом признаке основано их деление на две группы : РНК овые или ДНК овые.
- **6.Вирусы имеют необычный тип размножения **дизъюнктивная репродукция**** – разобщенность процессов репродукции во времени и пространстве.
- **Возможность интеграции в геном клетки хозяина и синхронной с ним репликации.**
- **Вирусы существуют в двух формах: **внутриклеточной и внеклеточной (вирионы).****
-

- **Структурная организация вирусов.**
- Все представители царства *Vira* имеют разнообразную форму и размеры, которые колеблются в диапазоне от 20нм (у самых маленьких пикорнавирусов) до 400нм (крупных поксвирусов). Они могут иметь сферическую, многогранную, палочковидную, пулевидную, нитевидную, булавовидную формы.
- Различают просто устроенные (**простые, безоболочечные вирусы**) и сложно устроенные (**оболочечные вирусы**). У тех и у других в центре находится **молекула нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК)**, окруженная белковой оболочкой **капсидом**. Вся такая структура называется **нуклеокапсид**.
- У сложных вирусов **нуклеокапсид** является сердцевинной вириона, поверх которой расположен **суперкапсид, это наружная оболочка, которая является модифицированной мембраной клеточного происхождения, в которую вирион одевается при выходе из клетки путем «почкования»**. В двойной липидный слой мембраны встроены вирусоспецифические поверхностные **белки-гликопротеины**, расположенные трансмембранно и выступающие наружу в виде шипиков. Это **гликопротеины – гемагглютинин и нейраминидаза, белки слияния и другие, ответственные за прикрепление вириона к рецепторам клетки и проникновение в клетку**. Они обладают антигенными свойствами. У многих сложных вирусов к суперкапсиду изнутри прилегает слой матриксного белка (М- слой).
- Защитная белковая оболочка-капсид состоит из множества однородных белков субъединиц. Такое строение капсида имеет большой биологический смысл, так как при такой укладке расходуется сравнительно мало генетической информации, что очень важно для вирусов, обладающих маленькими размерами генома
- **Нуклеокапсиды** вирусов построены по **спиральному или кубическому и смешанному типу симметрии** в зависимости от расположения белковых субъединиц.
- **Спиральный** тип укладки капсомеров наиболее надежно защищает нуклеиновую кислоту вируса, а **кубический тип** – рыхлая укладка: у таких вирусов быстро происходит депротенинизация (разрушение оболочки) в фагосоме клетки.
- **Химический состав вириона**. Основные компоненты вирусов нуклеиновая кислота и белки. Простые вирусы состоят только из них. В состав сложных вирусов дополнительно входят липиды и углеводы.
- В зависимости от типа НК вирусы подразделяются на **ДНК-геномные и РНК-геномные**. Для вирусных НК в отличие от клеточных характерно большое разнообразие строения и форм, различиюющееся у разных вирусов.
-

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

- **ВИРУСНЫЕ НК.**
- Вирусные ДНК обычно бывают **двунитевыми**, реже **однонитевыми**. Двунитевые ДНК бывают: **линейными с замкнутыми концами**, линейные с незамкнутыми концами, **циркулярно-замкнутые (кольцевидные)**, **циркулярнозамкнутые с одной неполной нитью ДНК**.
- На концах ДНК имеются **прямые или инвертированные (повернутые на 180 градусов) повторы**. Они представлены теми же нуклеотидами, которые располагаются в начальном участке ДНК. Нуклеотидные повторы являются своеобразным маркерами, позволяющими отличить вирусную ДНК от клеточной. Функциональное значение этих повторов состоит в способности замыкаться в кольцо. В этой форме она реплицируется, транскрибируется, может встраиваться в клеточный геном.
- Вирусные РНК чаще **однонитевые**, но имеются и двунитевые РНК с фрагментированным геномом. РНК бывают: **цельные линейные, фрагментированные линейные, кольцевые сегментированные**.
- Различают РНК с **плюс геномом (плюс РНК)** и **отрицательным геномом минус РНК**. Плюс РНК одновременно выполняет функции генома и информационной РНК (и-РНК), которая служит матрицей для синтеза дочерних геномов. Минус РНК свойственна только геномная функция, т.е. она служит матрицей для синтеза как геномной, так и и-РНК.
- РНК **плюс нитевидных вирусов** в отличие от **минус РНК** вирусов имеют **характерные модифицированные концы** в виде «шапочки», которые необходимы для специфического распознавания рибосом.
- Вирусные РНК состоят из нескольких фрагментов (например, РНК вируса гриппа) или представлены **нефрагментированной молекулой** (РНК парамиксовирусов).
- У **двунитевых** как ДНК, так и РНК содержащих вирусов **информация обычно записана в одной цепи**. Однако, существуют вирусы, у которых информация может быть **частично закодирована и во второй цепи**. Таким образом, достигается экономия генетического материала.
-
- **ФУНКЦИИ НК**
- хранитель генетической информации (независимо от типа НК);
- функция и РНК у РНК + нитей.
- Вирусные белки подразделяются на **структурные (VP)** и **неструктурные (NS)**.
- Структурные белки входят в состав вириона это:
 - - **капсидные белки** – формирующие капсид;
 - - **внутренние белки** - геномные белки и ферменты (белки полимеразного комплекса участвующие в процессе репликации);
 - - **матриксные белки** сложных вирусов, образующие М – слой и участвующие в заключительных этапах самосборки вирионов и в их стабилизации;
 - - **суперкапсидные поверхностные белки** – гликопротеины, ответственные за прикрепление вирионов к клеточным рецепторам и их проникновение в клетку.
- Неструктурные белки синтезируются в инфицированной клетке для обеспечения процесса репродукции и в состав вирионов не входят, это :
 - - **вирусиндуцированные ферменты**, обслуживающие транскрипцию и трансляцию вирусного генома;
 - - **регуляторные белки**;
 - - **нестабильные белки** – предшественники, из которых формируются структурные белки вириона;
- **Ферменты вирусов.**
- В отличие от прокариот и клеток всех других организмов, вирусы лишены ферментов, участвующих в многочисленных метаболических реакциях. Однако многие вирусы содержат в составе капсидов одну или две группы ферментов.
- К **первой группе относятся ферменты репликации и транскрипции**, ко **второй ферменты, участвующие в проникновении вирусной НК в клетку хозяина и выходе образовавшихся вирионов из клетки**.
- **Ферменты вирусов подразделяются на две группы:**
 - - **вирионные** – ферменты транскрипции и репликации (ДНК и РНК- полимеразы), имеющиеся почти у всех вирусов, а также обратная транскриптаза ретровирусов. У некоторых вирусов к вирионным относятся еще эндо – и экзонуклеазы, АТФ-азы, нейраминидазы.
 - - **вирусиндуцированные** – относятся те ферменты, структура которых закодирована в вирусном геноме, но продуцирующихся соответствующими структурами зараженной клетки.
- **Функции вирусных белков:**
 - - **защитная**;
 - - **рецепторная** (адресная и якорная у белков суперкапсидной оболочки, а если ее нет, капсидной);
 - - **антигенная**;
 - - **ферментативная**.

- **Типы взаимодействия вируса с клеткой**
-
- **Выделяют несколько механизмов взаимодействия вируса и клетки.**
- **Продуктивная инфекция** – такой тип взаимодействия вируса с клеткой, при котором происходит репродукция вируса, а клетка погибает. Продуктивный тип взаимодействия вируса с клеткой лежит в основе большинства острых вирусных инфекций.
- **Латентная вирусная инфекция** – такой тип взаимодействия вируса с клеткой, при котором клетка инфицированная вирусом не погибает. При этом в клетке **происходит синтез и вирусных и клеточных** компонентов. **Клетка не погибает, так как синтез ее нуклеиновых кислот и белков преобладает над синтезом вирусных нуклеиновых кислот и белков.**
- В клинике различают **условную и безусловную латентную** вирусную инфекцию.
- **В основе условной латентной вирусной инфекции** лежит механизм **продуктивного типа взаимодействия** вируса с клеткой, но происходит **поражение не всех клеток органа, а остальные неповрежденные** клетки компенсируют их функции. Поэтому инфекция **определенное время не проявляется.**
- В основе **безусловной латентной вирусной инфекции** лежит **латентный тип взаимодействия** вируса с клеткой, при котором происходит **синтез и клеточных и вирусных** компонентов, но **клеточный синтез преобладает** и поэтому клетка **длительно сохраняет свои функции.**
- **3.Абортивная вирусная инфекция** – такой тип взаимодействия вируса с клеткой, при котором **репродукции вируса не происходит** (она нарушается).
- **4.Вирус-индуцированная трансформация** – такой тип взаимодействия вируса с клеткой, при котором клетка приобретает **новые свойства под действием генома вируса, который встраивается в геном** клетки. Этот тип взаимодействия обуславливает механизм **вирусного канцерогенеза.**
-

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

- **Репродукция вируса**
- **Репродукция** вирусов в клетке – единый процесс, который условно подразделяют на несколько этапов.
- **1.Адсорбция вируса на клетке(специфическая и неспецифическая).**
- **2. Проникновение вируса в клетку.**
- **3. Депротенинизация вириона и освобождение его НК (генома).**
- **4.Экспрессия вирусного генома и синтез компонентов вириона (транскрипция, трансляция, репликация) .**
- **5. Морфогенез вириона.**
- **6. Выход нового поколения вирионов из клетки.**
- **Начальные три этапа являются подготовительными. Собственно репродукция начинается с 4 этапа, когда в соответствии с программой, заложенной в геноме вируса, происходят процессы, приводящие к воспроизведению на биосинтетических системы клетки нового поколения вирионов и освобождению их из клетки.**
- Процессы репродукции у различных семейств и родов вирусов, в связи с особенностями вирионов и строением их НК, имеют значительные отличия.
- **Различают начальный период, средний период, заключительный период.**
- **Начальный период**
- **Адсорбция вируса на клетке** осуществляется при наличии рецепторов. У простых вирусов это **прикрепительные белки** на поверхности капсида. У сложных вирусов **прикрепительные белки – гликопротеины, образующие шипики на поверхности суперкапсида.**
- **Адсорбция** вируса на клетке начинается как **неспецифическая**, затем переходит в **специфическую фазу**, при которой прикрепительные белки вируса «узнают» **комплементарные** им рецепторы и прочно с ними связываются. Со способностью вирусов прикрепляться к различным клеточным рецепторам связан **тропизм вирусов**, т.е.избирательное поражение клеток определенных тканей и органов у определенных видов организмов.
- **Проникновение вирионов в клетку** происходит путем **рецепторного эндоцитоза (виропексиса)** или путем **слияния мембран суперкапсида вируса и клетки.**
- При рецепторном эндоцитозе в месте адсорбции вируса (**в ямке с белком клатрином, где расположены рецепторы**) происходит **выпячивание клеточной мембраны с образованием эндосомы, содержащей вирус. Далее эндосома объединяется с более крупной протоплазматической вакуолью и клеточной лизосомой, образуя рецептосому. Таким образом, проникают в клетку простые вирусы и некоторые сложные.**
- **Второй** способ проникновения заключается в **слиянии суперкапсидной оболочки** вируса с клеточной мембраной, которое осуществляется белками слияния. В результате чего **внутренняя часть вируса (его нуклеокапсид)** оказывается в цитоплазме клетки. Такой способ проникновения характерен для сложных вирусов, обладающих **F-белками слияния** или другими гликопротеинами, **выполняющими их функции.**
- **3.Депротенинизация (разделение) вирусов с целью освобождения его нуклеиновой кислоты различна у вирусов, проникающих в клетку разными способами.**
- **1.Вирусы, проникшие в клетку путем рецепторного эндоцитоза и находящиеся в рецептосоме, покидают ее путем слияния мембран, если это сложные вирусы.**
- **2. Вирусы - если это простые вирусы при участии капсидных поверхностных белков. При этом происходит частичная депротенинизация вирусов под действием ферментов, находящихся в мембране рецептосомы и лизосомальных ферментов. Частично дезинтегрированные вирусы поступают в цитоплазму, где продолжается их разделение протеазами и другими ферментами клеток.**
- В результате депротенинизации происходит **дезинтеграция вириона. Освобожденная геномная НК приобретает способность индуцировать репродукцию вирусов. У некоторых вирусов освобождение НК бывает полным, но обычно в ассоциации с НК остаются геномные белки, например полимеразы.**
-

- **ЭТО БЫЛ НАЧАЛЬНЫЙ ПЕРИОД. ЗА НИМ СЛЕДУЕТ СРЕДНИЙ ПЕРИОД.**
- **4. Эксперессия вирусного генома** становится возможной после высвобождения вирусной НК, иногда требуется ее транспортировка в ядро клетки и взаимодействие с клеточным геномом.
- **Проникнув вглубь клетки, вирус исчезает в полном смысле и никакими методами даже высокочувствительными его не обнаружить.**
- **СЛЕДУЮЩЕЙ СТАДИЕЙ** репродукции является синтез белков и нуклеиновых кислот вируса, который разобщен во времени и пространстве. Синтез осуществляется в различных частях клетки – дезъюнктивный.
- **Это соответствует первой фазе среднего периода - фазе ранних вирусных белков.**
- **Во вторую фазу среднего периода** происходит смена генетической информации клетки на генетическую информацию вируса. **Управление функциями клеток переходит к вирусному геному – что соответствует фазе СИ (смены информации).**
- **Реализация** генетической программы вируса начинается с процесса транскрипции с последующей трансляцией и репликацией вирусного генома, в результате чего образуются компоненты вируса – копии вирусного генома и структурные белки вируса.

- Существуют два способа формирования вирусных белков в зависимости от длины и-РНК. **Короткие, моноцистронные** и-РНК кодируют отдельный, обычно зрелый, вирусный белок. **Длинные, полицистронные и-РНК**, которые могут **содержать всю информацию** вирусного генома или ее часть, поступают на **полирибосомы**, на которых **транслируется один гигантский полипротеин – предшественник**. Этот полипептид **нарезается вирусными и клеточными протеазами** на отдельные зрелые вирусные белки.
- **ТРАНСКРИПЦИЯ И ТРАНСЛЯЦИЯ** имеют свои особенности в зависимости от типа и строения вирусных НК.
- 1. У вирусов с **двунитевой ДНК** эти процессы происходят по **универсальной для всего живого схеме**:
- **ГЕНОМНАЯ ДНК ---- ТРАНСКРИПЦИЯ ---- и-РНК ----- ТРАНСЛЯЦИЯ ---- БЕЛОК.**
- Если транскрипция происходит в ядре, как у большинства ДНК вирусов, то она осуществляется **клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразой (транскриптазой)**.
- Если транскрипция происходит в цитоплазме, то транскрипцию выполняет **вирусная транскриптаза, входящая в состав вириона**.
- 1. У **ДНК вирусов** последовательно считываются участки генома, кодирующие отдельные белки, образуются **короткие и-РНК**. **Соответственно происходит трансляция** на рибосомах сначала **ранних неструктурных**, а затем **поздних – структурных белков**.
- 2. А) У **плюс РНК** вирусов **геномная РНК** одновременно является и **- РНК**, поэтому стадия транскрипции **отсутствует** и **схема укорочена**:
- **Геномная +РНК --- трансляция --- белок.**
- **Плюс РНК, выполняющая функцию и-РНК**, поступает на **поли-рибосомы** и **полностью транслируется с образованием гигантского полипептида – предшественника, который нарезается протеазами на отдельные белки**.
- Б) У **минус РНК - вирусов** синтез белка происходит по следующей схеме: **Геномная минус РНК-- транскрипция –и-РНК----трансляция -- белок.**
- **Транскрипция** осуществляется **собственными транскриптазами вируса, при этом возможно образование как коротких, так и длинных и-РНК с последующей трансляцией** зрелых белков или полипептида предшественника.

- **СУЩЕСТВУЮТ И ДРУГИЕ ТИПЫ ТРАНСКРИПЦИИ И ТРАНСЛЯЦИИ, например, у РЕТРОВИРУСОВ.**
- **РЕТРОВИРУСЫ** имеют диплоидный геном, состоящий из двух идентичных молекул однонитевых плюс РНК и фермент РНК зависимую ДНК полимеразу – обратную транскриптазу или ревертазу.
- **Для ретровирусов** характерен уникальный, очень редко встречающийся путь передачи генетической информации с РНК на ДНК.
- **Схема синтеза белка у ретровирусов** следующая:
- **ГЕНОМНАЯ РНК-----КОМПЛЕМЕНТАРНАЯ ДНК (провирус) -----**
- **ТРАНСКРИПЦИЯ-----и-РНК-----ТРАНСЛЯЦИЯ-----БЕЛОК.**
- **На матрице геномной плюс РНК с помощью обратной транскриптазы синтезируется комплементарная ДНК. Затем вирусная РНК разрушается нуклеопротеазой и вместо нее достраивается вторая нить ДНК с участием клеточной ДНК-полимеразы. Образуется двунитевая ДНК (несущая генетическую информацию ретровирусов), которая, приняв кольцевидную форму, интегрируется в хромосому клетки в виде провируса. С этой провирусной ДНК происходит транскрипция и-РНК и трансляция белков.**
- **Репликация вирусного генома** заключается в синтезе на матрице исходной геномной НК вируса множества копий – будущих вирусных геномов. У большинства вирусов репликация происходит в ядре клетки, у некоторых в цитоплазме.

- **ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**
- Противовирусные химиопрепараты – это этиотропные препараты, способные оказывать воздействие на отдельные звенья репродукции тех или иных вирусов, нарушая их репродукцию в инфицированных клетках.
- По механизму действия выделяют следующие группы противовирусных препаратов.
- Препараты, ингибирующие процесс проникновения вируса в клетку и его депротенинизацию:
- - синтетические амины (амантадин), который специфически ингибирует вирусы гриппа типа А, нарушая процесс «раздевания» вируса, взаимодействуя с матриксным белком.
- - искусственно синтезированные пептиды-ЭНФУВИРТИД – ингибирующий процесс слияния мембраны клетки и ВИЧ-1, путем изменения конформации трансмембранного белка gp 41.
- **2. Препараты, ингибирующие процесс репликации вирусных нуклеиновых кислот. Ингибиторы синтеза вирусных нуклеиновых кислот чаще всего являются АНАЛОГАМИ НУКЛЕОЗИДОВ. Некоторые из них могут действовать как АНТИМЕТАБОЛИТЫ, встраиваясь в НК вируса в процессе ее репликации и таким образом обрывая дальнейшую элонгацию цепи (гуанозин ацикловир, аналог тимидина).**
- Ингибировать вирусные полимеразы могут и ненуклеозидные производные, которые блокируют элонгацию молекулы.
- **3. Препараты, ингибирующие процессы формирования новых вирионов**
- а) производный тиосемикарбазонов блокирует поздние стадии вирусной репликации.
- б) **ингибиторы вирусных ферментов.** К ним относятся синтетические пептиды, которые, внедряясь в активный центр фермента, подавляют его активность. К этой группе препаратов относится ингибитор вирусной нейраминидазы вирусов грипп – **ОСЕЛТАМИВИР.**
-
- Для диагностики вирусных инфекций в настоящее время используют следующие методы (рассмотрим на практике).
-
-
-
-
-
-

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

- **К сожалению вирусы не способны размножаться как бактерии** на искусственной питательной среде. Даже если эта среда содержит весь необходимый для жизни набор питательных веществ . В этом, радикальное отличие вирусов от бактерий. **Как же их выделить ?**
- **1. В организме восприимчивого животного.** Вирусу нужна полноценная живая клетка и лишь только в ней вирус может размножаться, используя уже готовый обмен веществ клетки. Экспериментальные животные позволили в свое время выделить и изучить **вирусы бешенства, оспы, герпеса, полиомиелита и многих возбудителей энцефалитов.** Однако, возможности этого метода оказались ограниченными. **Не все вирусы оказались** способными культивироваться в организме животных, так организм **животного обладает собственной иммунной системой, которая тормозит развитие вируса.** Поэтому, параллельно с этой системой, велись поиски других моделей для культивирования.
- **2. Культивирование в курином эмбрионе.** В 1931г. американские ученые М. Вудруф и Э. Гудпасчер изобрели метод культивирования вирусов **в развивающемся курином эмбрионе.** После 7- 10 дней инкубации, когда в яйце развивался зародыш , туда вводили материал, содержащий вирусы. В курином эмбрионе многие вирусы **прекрасно размножаются и могут накапливаться в окружающей зародыш хорсион-аллантоисной жидкости в больших количествах.** Яичная скорлупа делала внутреннее содержимое **яйца вполне герметичным** и препятствовала проникновению **извне чужеродных вирусов** и бактерий. В курином эмбрионе **вирусы могли спокойно размножаться. Не все вирусы развиваются в куриных эмбрионах. В курином эмбрионе были выделены и изучены все известные вирусы гриппа.**
- **3.В культуре ткани.** Наиболее быстрое развитие вирусологии началось в 1948г. когда Эндрюс, известный американский вирусолог-исследователь, а в последствии лауреат Нобелевской премии, разработал **метод так называемых однослойных тканевых культур.**
- Культуры тканей могут быть **переживающими (в которых лишь временно удаляется жизнеспособность клетки) и перевивающимися (в которых клетки не только сохраняют свою жизнеспособность, но и активно делятся, пролиферируют).**
- **С помощью** метода тканевых культур за последние годы удалось подробно изучить, как живут и размножаются многие известные вирусы.
-
-
- **Типы пермиссивных клеток.** Вирусы размножаются (репродуцируются) только в живых клетках. По чувствительности к вирусу клетки делят на **пермиссивные (поддерживающие инфекцию) и непермиссивные (не поддерживающие инфекцию).** Существует еще и **промежуточная категория – полупермиссивные клетки.** Такие клетки способны заражаться вирусом и поддерживать персистентную инфекцию, не производя зрелых вирионов.
- **Классификация вирусов**
-
-
- Современная классификация вирусов является универсальной и включает вирусы, поражающие человека и животных. Классификация и таксономия вирусов постоянно совершенствуется по мере получения новых данных. Направляющим и координирующим центром, ведущим работу в этой области, является **Интернациональный комитет по таксономии вирусов.** **Различают следующие категории:** порядок, семейство, подсемейство, род, вид. **Виды** вирусов имеют дальнейшее подразделение на подтипы, сероварианты, штаммы.
- В зависимости от типа НК вирусы подразделяются **на ДНК-геномные и РНК-геномные .**
-
-

Благодарю за внимание!

