

Учреждение образования «Гомельский государственный университет
имени Франциска Скорины»

Факультет биологический
Кафедра ботаники и физиологии растений

СОГЛАСОВАНО

Заведующий кафедрой


15.05 Н.М. Дайнеко
2019 г.

СОГЛАСОВАНО

Декан факультета


12.05 В.С. Аверин
2019 г.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ПО УЧЕБНОЙ
ДИСЦИПЛИНЕ

«Вирусология»

для специальности

1-31 01 01-02 Биология (научно-педагогическая деятельность)

Рассмотрено и утверждено на заседании
кафедры ботаники и физиологии растений

15.05 2019 г. протокол № 11

Составитель:

канд. биол. наук, доцент Ю.М. Бачура

Рассмотрено и утверждено

на заседании научно-методического совета

УО «Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины»

19.05 2019 г. протокол № 8

**02 Содержание учебно-методического комплекса по дисциплине
«Вирусология»
для специальности
1-31 01 01-02 Биология (научно-педагогическая деятельность)**

- 01 Титульный лист
- 02 Содержание
- 03 Пояснительная записка
- 1 Теоретический материал
 - 1.1 Перечень теоретического материала
 - 1.1.1 Предмет и задачи вирусологии
 - 1.1.2 Структура вирусных частиц и функции их отдельных структур, принципы классификации вирусов
 - 1.1.3 Организация геномов вирусов и особенности их репликации
 - 1.1.4 Вирулентные и умеренные фаги
 - 1.1.5 Взаимодействие вирусов с клеткой–хозяином
 - 1.1.6 Пути передачи вирусов животных, человека и растений, патогенез вирусных заболеваний
 - 1.1.7 Персистентные формы инфекции
 - 1.1.8 Вирусная этиология рака, онкогенные ДНК- и РНК-содержащие вирусы
 - 1.1.9 Семейства ДНК-содержащих вирусов, патогенных для человека и животных
 - 1.1.10 Семейства РНК-содержащих вирусов, патогенных для человека и животных
- 2 Практический раздел
 - 1.2 Перечень лабораторных работ
 - 1.2.1 Структура вирусных частиц, вирусоскопия
 - 1.2.2 Специальные методы выделения и изучения вирусов
 - 1.2.3 Вирулентные и умеренные фаги
 - 1.2.4 Бактериофаги как переносчики генетической информации
 - 1.2.5 Взаимодействие вирус – клетка
 - 1.2.6 Патогенез вирусных заболеваний
 - 1.2.7 Основные семейства вирусов животных и растений
- 3 Контроль знаний
 - 3.1 Перечень вопросов к экзамену
 - 3.2 Критерии оценок по дисциплине
- 4 Вспомогательный раздел
 - 4.1 Учебная программа дисциплины
 - 4.2 Перечень рекомендуемой литературы

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Учебно-методический комплекс (УМК) по учебной дисциплине «Вирусология» создан в соответствии с требованиями Положения об учебно-методическом комплексе на уровне высшего образования и предназначен для студентов 3 курса (2 семестр) дневной формы обучения и 4 курса (2 семестр) заочной формы обучения специальности 1-31 01 01-02 Биология (научно-педагогическая деятельность).

Объем дисциплины – 100 часов. Общее количество часов для студентов дневной формы обучения 66 часов, из них аудиторных – 40, в том числе лекции – 20 часов, лабораторные занятия – 14 часов, управляемая самостоятельная работа – 6 часов. Форма отчётности – экзамен в 6 семестре.

Общее количество часов для студентов заочной формы обучения 66 часов, из них аудиторных – 10 часов, в том числе лекции – 6 часов, лабораторные занятия – 4 часа. Форма отчётности – экзамен в 8 семестре.

Содержание разделов УМК соответствует образовательным стандартам высшего образования данных специальностей. Главная цель УМК – оказание методической помощи студентам в систематизации учебного материала в процессе подготовки к промежуточной и итоговой аттестации по курсу «Вирусология».

Структура УМК включает:

1. *Теоретический раздел* (материалы для теоретического изучения дисциплины в объеме, установленном типовым учебным планом по специальности).

2. *Практический раздел* (материалы для проведения лабораторных занятий по дисциплине в соответствии с учебным планом).

3. *Контроль самостоятельной работы студентов* (материалы текущей, промежуточной и итоговой аттестации, позволяющие определить соответствие учебной деятельности обучающихся требованиям образовательных стандартов высшего образования и учебно-программной документации, в т.ч. вопросы для подготовки к зачету и экзамену, задания, вопросы для самоконтроля и др.).

4. *Вспомогательный раздел.*

4.1. Учебно-программные материалы для студентов дневной и заочной форм получения образования).

4.2. Информационно-аналитические материалы (список рекомендуемой литературы, перечень электронных образовательных ресурсов и их адреса и др.).

Работа с УМК должна включать ознакомление с тематическим планом дисциплины, представленным в типовой учебной программе. С помощью рабочего варианта учебной программы по дисциплине можно получить информацию о тематике лекций и лабораторных занятий, перечнях рассматриваемых вопросов и рекомендуемой для их изучения литературы. Для подготовки к лабораторным занятиям и промежуточным зачетам необходимо использовать материалы, представленные в теоретическом

разделе, а также материалы для текущего контроля самостоятельной работы. Для написания рефератов могут быть использованы информационно-аналитические материалы, указанные в соответствующем разделе УМК.

Требования к академическим компетенциям специалиста:

Специалист должен:

АК-1. Уметь применять базовые научно-теоретические знания для решения теоретических и практических задач.

АК-2. Владеть системным и сравнительным анализом.

АК-3. Владеть исследовательскими навыками.

АК-4. Уметь работать самостоятельно.

АК-6. Владеть междисциплинарным подходом при решении проблем.

Требования к профессиональным компетенциям специалиста:

Специалист должен быть способен:

ПК-1. Квалифицированно проводить научные исследования в области биохимии и молекулярной биологии, проводить анализ результатов экспериментальных исследований, формулировать из полученных результатов корректные выводы.

ПК-2. Осваивать новые модели, теории, методы исследования, участвовать в разработке новых методических подходов.

ПК-3. Осуществлять поиск и анализ данных по изучаемой проблеме в научной литературе, составлять аналитические обзоры.

ПК-4. Готовить научные статьи, сообщения, рефераты доклады и материалы к презентациям.

ПК-5. Составлять и вести документацию по научным проектам исследований.

ПК-6. Квалифицированно проводить научно-производственные исследования, выбирать грамотные и экспериментально обоснованные методические подходы, давать рекомендации по практическому применению полученных результатов.

ПК-7. Осуществлять поиск и анализ данных по изучаемой проблеме в научно-технических и других информационных источниках.

ПК-8. Организовывать работу по подготовке научных статей и заявок на изобретения и лично участвовать в ней.

ПК-9. Организовывать работу по обоснованию целесообразности научных проектов и исследований.

ПК-10. Составлять и вести документацию по научно-производственной деятельности.

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ВИРУСОЛОГИИ

- 1 Открытие основных групп вирусов.
- 2 Свойства, разнообразие и значение вирусов в природе.
- 3 Предмет, задачи вирусологии, ее связь с другими биологическими дисциплинами.
- 4 Достижения и перспективы развития современной вирусологии.

1 Открытие основных групп вирусов

Упоминания о вирусных заболеваниях людей и животных встречаются в дошедших до нас письменных источниках древних народов. Например, имеются сведения об эпизоотиях бешенства у волков, шакалов и собак и полиомиелите в Древнем Египте (II-III тыс. лет до н. э.), о натуральной оспе в Китае (I тыс. лет до н. э.).

Становление вирусологии как науки связывают с работами Л. Пастера, который в 80-х гг. XIX работая над созданием вакцины против бешенства века впервые применил термин «вирус» (от лат. «*virus*» – яд) для обозначения инфекционного агента. Он инокулировал им материал, полученный от больных бешенством, в мозг кролика. Однако Пастер не делал различия между вирусами как таковыми и другими инфекционными агентами.

Первооткрывателем вирусов и основоположником вирусологии является *Дмитрий Иосифович Ивановский*. Будучи ботаником по специальности и работая в Петербургском университете на кафедре физиологии и анатомии растений, Д. И. Ивановский занялся изучением *мозаичной болезни табака*. Профильтровал сок больного растения через свечу Шамберлана и заразив этим соком здоровые растения, он получил типичные признаки мозаичной болезни, как и при заражении нефильтрованным соком. В 1892 г. он выступил с докладом на заседании Академии наук, в котором сообщил о результатах этого исследования.

В серии специально поставленных экспериментов Д.И. Ивановский показал, что *контагий* не может быть растворимым, не может он также быть отнесенным к ферментам, а является мелким микробом, проходящим через бактериальные фильтры и не способным расти на искусственных питательных средах, т. е. вирусом в современном представлении.

В 1898 г. М.В. Бейеринк повторил опыты Д.И. Ивановского и предложил возбудителя табачной мозаики считать жидким заразным началом (*contagium vivum fluidum*), а не микроорганизмом. Он правильно *интерпретировал природу вирусов* и доказал их принципиальное отличие от бактерий.

В 1898 г. *Ф. Леффлер* и *П. Фрош* применив метод фильтрации, установили, что *возбудителем ящура* являются мельчайшие микроорганизмы, проходящие через поры, задерживающие наиболее мелкие из известных в то время бактерий. Таким образом, был открыт вирус, поражающий животных.

В 1896 г. в Летописи Института Пастера *Эрнест Ханкин* сделал первое сообщение, имеющее отношение к *вирусам бактерий*. Он заявил, что «... вода некоторых рек Индии обладает бактерицидным действием...», что без сомнения связано с вирусами бактерий».

В 1915 г. *Фредерик Туорт* в Лондоне, изучая причины лизиса бактериальных колоний, описал *принцип передачи «лизиса» новым культурам* в ряду поколений. Два года спустя, в 1917 г., канадец *Феликс де Эрелль* повторно обнаружил явление лизиса бактерий, связанного с фильтрующимся агентом. Он назвал этот агент «*бактериофагом*».

В 1899 г. открыт *вирус чумы рогатого скота*. **Чума крупного рогатого скота** известна, по меньшей мере, пять тысяч лет, передается при тесном контакте, то есть, при высокой плотности крупного рогатого скота. Болезнь чрезвычайно контагиозная, абсолютно смертельна. Чумой болеют все парнокопытные жвачные: коровы, яки, буйволы, антилопы, но в дикую фауну эта болезнь не пойдет – там нет тесного контакта. Чума крупного рогатого скота характеризуется постоянной высокой лихорадкой, геморрагическим диатезом, воспалительно-некротическими изменениями слизистых оболочек преимущественно пищеварительного тракта, системным поражением лимфоидной ткани. Возбудитель относится к семейству Paramyxoviridae, роду *Morbillivirus*.

В 1900 г. стал известен *вирус желтой лихорадки*. **Жёлтая лихорадка** существует в двух эпидемиологических формах: лихорадки джунглей (передается комарами от заражённых обезьян) и лихорадки населённых пунктов (передается комаром *Aedes aegypti* от больного человека здоровому). Последняя вызывает большинство вспышек и эпидемий. Ежегодно жёлтая лихорадка поражает около 200 тыс. человек, из которых 30 тыс. погибает. Около 90 % всех случаев заболевания диагностируются в Африке. Возбудитель – арбовирус *Viscerophilus tropicus* из семейства *флавивирусов*.

В 1902 г. открыты *вирус оспы птиц* и *вирус оспы овец*. **Оспа (дифтерит) птиц** встречается во всем мире, передается при контакте или через переносчиков, сопровождается развитием экзантемы на голове, гребне, сережках, мочках и поражением слизистой ротовой полости. Возбудитель – вирус рода *Avipoxvirus*, семейство *Poxviridae*. **Оспа овец** – острое контагиозное заболевание с папулезно-пустулезными поражениями кожи и слизистых оболочек. Гибель овец может достигать 50% от количества заболевших. Вирус передается животным в основном аэрогенным путем. Возбудитель – вирус рода *Capripoxvirus*, семейство *Poxviridae*.

Папула (узелок) – это морфологический элемент кожной сыпи, представляющий собой бесполое образование, возвышающееся над уровнем кожи. Окраска узелков бывает различной: цвета нормальной кожи, коричневой, фиолетовой, красной или розовой, синюшной, желтовато-серой. Консистенция их от мягкой до плотной.

Пустула (гнойнички) – полостной морфологический элемент кожной сыпи с гнойным содержимым. Пустулы бывают фолликулярные (связаны с волосяным фолликулом) и не фолликулярные.

В 1903 г. стали известны *вирус бешенства* и *вирус чумы свиней*. **Бешенство** (гидрофобия или водобоязнь) – инфекционное заболевание животных и человека, зооноз, протекает, как правило, со смертельным исходом (в 99 %) и характеризуется специфическими расстройствами функций центральной нервной системы, необратимыми дегенеративными изменениями в нейронах коры головного мозга. Вирус относится к группе миксовирусов рода *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae*. Классическая **чума свиней** – вирусная болезнь свиней, характеризующаяся лихо-

радкой, поражением кровеносных сосудов и кроветворных органов, крупно-дифтеритическим воспалением слизистой оболочки толстых кишок. Регистрируется во всех странах. Классическая чума свиней наносит громадный экономический ущерб хозяйствам: летальность 80–100%. Возбудитель – вирус рода *Pestivirus* семейства *Flaviviridae*.

В 1904 г. открыт *вирус оспы человека*. **Натуральная оспа**, или как еще ее ранее называли – черная оспа, убила более 300 миллионов людей по всему миру только в 20 столетии. Ее вызывают два вида вирусов: *Variola major* (смертность 20–40 %, по некоторым данным – до 90 %) и *Variola minor* (смертность 1–3 %), которые относятся семейству *Poxviridae*, подсемейства *Chordopoxviridae*, рода *Orthopoxvirus*.

В 1905 г. открыты *вирус чумы собак* и *вирус осповакцины*. **Чума собак** характеризуется лихорадкой, воспалением слизистых оболочек, пневмонией, кожной экзантемой и поражением нервной системы. Возбудитель принадлежит семейству парамиксовирусов, рода псевдомиксовирусов (*морбилливирус*). **Вирус осповакцины** (или вирус вакцины) типовой вид семейства поксвирусов; используется для приготовления вакцины против оспы человека. Произошел, вероятно, от вируса оспы коров в процессе пассирования через организм человека. При попадании на поврежденную кожу или слизистые оболочки у человека вирус осповакцины вызывает локальную доброкачественную инфекцию.

В 1907 г. появилась информация о *вирусе денге*, вызывающем одноименную лихорадку. **Лихорадка денге** – острое трансмиссивное вирусное заболевание, встречается преимущественно в странах Южной и Юго-Восточной Азии, Африки, Океании и Карибского бассейна. Преимущественно заболевают дети и вновь прибывшие в эндемичный район лица. Протекает с лихорадкой, интоксикацией, миалгией (симптом, выраженный болью мышц), артралгией (боли в суставах, имеющие летучий характер, при отсутствующих объективных симптомов поражения суставов), сыпью и увеличением лимфатических узлов. При некоторых вариантах лихорадки Денге развивается геморрагический синдром (или склонность к кожной геморрагии – кровоизлияния и кровоточивости слизистых оболочек). Вирусы-возбудители лихорадки денге относятся к арбовирусам, семейства *Togaviridae* рода *Flavivirus*. Источником инфекции является больной человек, обезьяны и летучие мыши. Передачу инфекции от больного человека осуществляют комары (*Aedes aegypti*) у человека и (*Aedes albopictus*) у обезьян.

В 1909 г. открыт *вирус полиомиелита*. **Полиомиелит** (от др.-греч. *πολιός* – серый и *μυελός* – спинной мозг) – детский спинномозговой паралич, острое, высококонтагиозное инфекционное заболевание, обусловленное поражением серого вещества спинного мозга полиовирусом и характеризующееся преимущественно патологией нервной системы. В основном, протекает в бессимптомной или стертой форме. Иногда случается так, что полиовирус проникает в ЦНС, размножается в мотонейронах, что приводит к их гибели, необратимым парезам или параличам иннервируемых ими мышц. Возбудитель *Poliovirus hominis* относится к семейству пикорнавирусов, к группе энтеровирусов (кишечным вирусам).

В 1911 г. П. Раусу удалось установить вирусную *этиологию саркомы кур*. Благодаря этому открытию стало ясным, что вирусы могут вызывать не только инфекционные, но и неопластические процессы.

В 1916 г. стал известен *вирус кори*. **Корь** – заболевание с высоким уровнем

восприимчивости (индекс контагиозности приближается к 100 %), которое характеризуется высокой температурой (до 40,5 °С), воспалением слизистых оболочек полости рта и верхних дыхательных путей, конъюнктивитом и характерной пятнисто-папулезной сыпью кожных покровов, общей интоксикацией. Возбудитель: кори является вирус из рода *морбилливирусов*, семейства парамиксовирусов.

Вирус герпеса был открыт **1917 г.** **Герпес** (греч. *ἕρπης* – ползучая, распространяющаяся кожная болезнь) – вирусное заболевание с характерным высыпанием сгруппированных пузырьков на коже и слизистых оболочках.

На 30-е гг. прошлого века приходится вторая волна открытий вирусов, вызывающих заболевания человека.

В **1933 г.** *У. Смит, К. Эндрюс и П. Лейдлоу* установили, что *грипп* вызывают не бактерии, а вирусы. К началу Второй мировой войны к вирусным болезням были причислены *эпидемический паротит* (*К. Джонсон. Э. Гудпасчур, 1934 г.*), *японский летне-осенний комариный энцефалит* (*М. Хаяши. А.С. Смородинцев, 1934-1938 гг.*), *дальневосточный клещевой весенне-летний энцефалит* (*Л.А. Зильбер. М.П. Чумаков, В.Д. Соловьев и др., 1937 г.*), *краснуха* (*Д. Хиро, С. Тасакка, 1938 г.*). Предположение о вирусной этиологии *гепатитов* высказали в **1937 г.** *Г. Финдли и Ф. Мак-Каллум*, а подтвердили это в экспериментах на обезьянах и людях-добровольцах в 1943-1944 гг. *Д. Камерон. Ф. Мак-Каллум и В. Хавенс.*

Первый шаг в направлении описания молекулярной структуры вирусов был сделан в **1935 г.**, когда *В. Стенли* получил *кристаллы вируса табачной мозаики*. Детально изучить тонкую структуру вирусов стало возможным в 50-60 гг. XX века после усовершенствования электронного микроскопа.

В **1938 г.** *М. Тэйлор* получил *ослабленную живую вакцину против жёлтой лихорадки* (используется до настоящего времени); ввёл в систему использование в качестве восприимчивых животных *мышей*. В **начале 30-х гг.** стали использовать также *куриные эмбрионы*, чувствительные к заражению вирусами и способные поддерживать их размножение.

В **1939 г.** *Э. Эллис и М. Дельбрюк* выдвинули концепцию «одноэтапного цикла роста вируса». Эта работа заложила основы для понимания характера *репродукции вирусов*, заключающейся в сборке отдельных компонентов.

В **1949 г.** *Дж. Ф. Эндерс, Т.Х. Уеллер и Ф.С. Роббинс* показали в эксперименте, что культуры клеток способны поддерживать рост вируса полиомиелита, т.е. был разработан *метод культур клеток*. Это способствовало выделению ряда вирусов, вызывающих заболевания у человека.

Первый вирус насекомых, который был идентифицирован – *вирус желтухи шелковичного червя* (вирус полиэдроза тутового шелкопряда). Еще в **1907 г.** *С. Провачек* показал, что фильтрованный гомогенат больных личинок является инфекционным для здоровых личинок тутового шелкопряда, но только в **1947 г.** немецкий ученый *Бергольд* обнаружил палочковидные вирусные частицы.

В **50-е и 60-е гг. XX века** были выделены некоторые *энтеровирусы* и *респираторные вирусы*, установлены причины большого числа болезней, вирусное происхождение которых до того момента лишь предполагали. В **1953 г.** *М. Блумберг* открыл *вирус гепатита В* и создал против него первую вакцину. В **1952 г.** *Р. Дюльбекко* применил к вирусам животных *метод бляшек*.

В 1967 г. Т.О. Дайнер открыл *вириды*. инфекционные агенты, представляющие собой кольцевые молекулы РНК, вызывающие заболевания у растений.

В 1970 г. Х.М. Темин и Д. Балтимор независимо друг от друга открыли у ретровирусов *обратную транскриптазу*, способную осуществлять синтез ДНК на матрице РНК.

В 1972 г. П. Берг создал *первые рекомбинантные молекулы ДНК*, построенные на основе кольцевого ДНК-генома вируса SV40 с включением генов фага X и галактозного оперона *Escherichia coli*. Эта работа дала начало технологии рекомбинантных ДНК.

В 1977 г. стала известна первая полная *нуклеотидная последовательность* генома биологического объекта: с сотрудниками определили нуклеотидную последовательность *генома фага φX174*.

В последующие годы список открытых вирусов продолжал пополняться. В 1981 г. выделен *вирус лейкемии Т-лимфоцитов человека* – первый вирус, для которого была достоверно установлена способность вызывать рак у человека.

В 1982 г. была выявлена *природа вирусов медленных инфекций* («*slow virus*»), когда С. Прузинер продемонстрировал, что скрепи вызывается инфекционными белками, названными им прионами.

Возбудитель СПИДа был открыт в 1983 г. независимо друг от друга французом Л. Монтанье и американцем Р. Галло (от англ. Human Immunodeficiency Virus – вирус иммунодефицита человека, или ВИЧ).

В 1990 г. была осуществлена первая успешная попытка применения генотерапии в клинической практике: ребёнку, страдающему тяжёлым комбинированным иммунодефицитом, заболеванием, связанным с дефектом гена аденозиндезаминидазы, была введена нормальная копия гена с использованием вектора, построенного на основе генома ретровируса.

2 Предмет и задачи вирусологии, ее связь с другими биологическими дисциплинами

Вирусология (англ. *virology*) – раздел микробиологии, изучающий вирусы. Вирусология решает фундаментальные и прикладные задачи. Вирусология изучает морфологию, строение, экологию, генетику, молекулярную биологию вирусов, процессы их репликации, направление и механизмы эволюции; эпидемиологию, методы лабораторной диагностики, профилактики и лечения вызываемых ими заболеваний.

Вследствие отрицания монофилетического происхождения вирусов в настоящее время считается, что **вирусология** – это система дисциплин, которые изучают полифилетических живых существ – внутриклеточных молекулярных паразитов организмов разного эволюционного происхождения и разного цитологического строения. Из-за своего фенотипического сходства (ультрамикроскопический размер, неклеточное строение) все вирусы остаются объектами общей науки – вирусологии.

В настоящее время вирусология занимает одно из центральных мест среди

медико-биологических наук. Этому способствовали следующие обстоятельства:

– во-первых, *вирусные болезни имеют ведущее значение в инфекционной патологии человека*, и их удельный вес возрастает по мере снижения и ликвидации бактериальных, грибковых и протозойных заболеваний;

Несколько десятилетий назад брюшной тиф и дизентерия были основными среди острых кишечных инфекций, а сейчас на первое место среди них выдвигается эпидемический гепатит. Корь ныне стала гораздо более, важной проблемой, чем дифтерия и скарлатина, вместе взятые. Грипп и другие острые вирусные болезни дыхательных путей по заболеваемости превышают все остальные инфекционные заболевания.

– во-вторых, *в настоящее время получила признание вирусная теория этиологии рака, лейкозов и других злокачественных новообразований*. С развитием вирусологии теперь связано решение важнейшей проблемы патологии – раскрытие природы рака;

– в-третьих, *на основании изучения природы вирусов и взаимодействия их с клетками хозяев в настоящее время решаются фундаментальные проблемы биологии: раскрытие природы генетического кода, механизмов синтеза нуклеиновых кислот и белков, химического мутагенеза;*

– в-четвертых, *вирусы являются особой категорией органической материи*, отличающейся от животного и растительного царства. Поэтому в настоящее время *изучение разных форм органического мира немыслимо без изучения вирусов*.

Вирусология тесно связана с другими науками. Открытие и изучение вирусов, в частности бактериофагов, внесло огромный вклад в становление и развитие молекулярной биологии. Раздел вирусологии, изучающий наследственные свойства вирусов, тесно связан с *молекулярной генетикой*. Вирусы не только предмет изучения, но и инструмент молекулярно-генетических исследований, что связывает вирусологию с *генетической инженерией*. Вирусы – возбудители большого количества инфекционных заболеваний человека, животных, растений, насекомых. С этой точки зрения вирусология тесно связана с *медициной, ветеринарией, фитопатологией и другими науками*.

3 Достижения и перспективы развития современной вирусологии

Прогресс вирусологии был в значительной степени связан с применявшимися методами исследования. Поскольку вирусы, будучи строгими внутриклеточными паразитами, не развиваются на искусственных питательных, для выделения их использовали экспериментальных животных. К концу 30-х годов этот метод выделения и изучения вирусов был в значительной степени исчерпан и в технике вирусологических исследований получил широкое применение метод культивирования вирусов в курином эмбрионе. Однако подлинная революция в вирусологии связана с разработкой *F. Robbins и J. Enders метода культур клеток* для культивирования вирусов.

Быстрый прогресс вирусологии в течение последних десятилетий связан с *усовершенствованием других методов исследования и с внедрением новой техники*. Прежде всего это метод электронной микроскопии. Большое приложение в

вирусологии нашли цитохимические методы исследования. Фракционирование вирусных белков и нуклеиновых кислот стало возможным не только благодаря усовершенствованию центрифугирования, но также в связи с применением ионообменных смол и других адсорбентов и спектрофотометрии. К числу новых методов исследования в вирусологии следует также отнести применение радиоактивных изотопов и техники автордиографии, рентгеноструктурного анализа, использование антиметаболитов.

Вирусы оказались в числе первых биологических структур, которые были исследованы в электронном микроскопе (1939 г.), обладающий разрешающей способностью 0,2-0,3 нм. С использованием метода электронной микроскопии изучена архитектура вирионов, особенности их проникновения в клетку хозяина.

Нанометр (нм, nm) – единица измерения длины в метрической системе, равная одной миллиардной части метра (т. е. 10^{-9} метра или 10^{-6} миллиметра).

Микрометр (от греч. *μικρος* – маленький + *μέτρον* – мера, измерение), мкм, μm – единица измерения длины, равная одной миллионной доле метра (10^{-6} метра или 10^{-3} миллиметра).

На протяжении последних двух–трех десятилетий происходит необычайно бурное развитие вирусологии. К началу *XXI* века описано более *6 тыс. вирусов, принадлежащих к более, чем 2000 видам, 287 родам, 73 семействам и 3 порядкам*. Для многих вирусов изучены их структура, биология, химический состав и механизмы репликации. Продолжается открытие и исследование новых вирусов. В **2002** году в Нью-Йоркском университете был создан первый *синтетический вирус* (вирус полиомиелита). В **2003** году был открыт самый большой из известных вирусов – *мимивирус*.

Было показано, что особенности репликации некоторых вирусов приводят к захвату вирусом клеточных генов и переносу их в геном другой, что может иметь последствия, как в эволюционном плане, так и в плане злокачественного перерождения клеток.

Были открыты *вириды* и *прионы* – новые классы инфекционных агентов.

В настоящее время выработаны методические приемы, позволяющие оценить количество некоторых групп вирусов, в частности бактериофагов, в природных образцах и проследить их судьбу. Получены данные, свидетельствующие о том, что вирусы оказывают существенное влияние на многочисленные биогеохимические процессы и эффективно регулируют численность и видовое разнообразие бактерий и фитопланктона. Однако изучение вирусов в этом аспекте только началось, и нерешенных еще очень много.

Крупнейшим достижением явилось создание вакцин против полиомиелита, оспы, бешенства, гепатита В, кори, жёлтой лихорадки, энцефалитов, гриппа, паротита, краснухи. Создана вакцина против вируса папилломы, с которым связано развитие одного из видов рака. Благодаря вакцинации полностью ликвидирована натуральная оспа. Осуществляются международные программы полной ликвидации полиомиелита и кори. Разрабатываются методы профилактики и лечения гепатитов и иммунодефицита (СПИД) человека. Накапливаются данные о веществах с антивирусной активностью. На их основе создан ряд лекарственных препаратов для лечения СПИДа, вирусных гепатитов, гриппа, заболеваний, вызванных вирусом герпеса.

Изучение вирусов растений и особенностей их распространения по растению привело к созданию нового направления в сельском хозяйстве – получению безвирусного посадочного материала. Меристемные технологии, позволяющие вырастить растения, свободные от вирусов, в настоящее время применяются для картофеля, ряда плодовых и цветочных культур.

Исключительное значение на данном этапе имеют знания, накопленные о структуре вирусов и их геномов для развития генной инженерии. Ярким примером этого является использование бактериофага лямбда для получения библиотек клонированных последовательностей. Кроме того, на основе геномов разных вирусов создано и продолжает создаваться большое количество генно-инженерных векторов для доставки чужеродной генетической информации в клетки. Эти векторы используются для научных исследований, для накопления чужеродных белков, особенно в бактериях и растениях, и для генной терапии. В генной инженерии применяются некоторые вирусные ферменты, которые теперь производятся на коммерческой основе.

Малые размеры и способность к образованию регулярных структур открыли перспективу использования вирусов в нанотехнологии для получения новых бионеорганических материалов: нанотрубок, нанопроводников, наноэлектродов, наноконтейнеров, для инкапсидации неорганических соединений, магнитных наночастиц и неорганических нанокристаллов строго контролируемых размеров. Новые материалы могут быть созданы при взаимодействии регулярно организованных белковых вирусных структур с металлосодержащими неорганическими соединениями. «Сферические» вирусы могут служить наноконтейнерами для хранения и доставки в клетки лекарственных препаратов и терапевтических генов. Поверхностно модифицированные инфекционные вирионы и вирусные субструктуры могут быть использованы в качестве наноинструментов (например, в целях биокатализа или получения безопасных вакцин).

4 Определение понятия «вирус», основные свойства вирусов, разнообразие вирусов, значение вирусов в природе и жизни человека

Вирус – субклеточный (не имеющий клеточного строения) инфекционный агент, который может воспроизводиться только внутри живых клеток организма.

Все вирусы существуют в двух формах. Внеклеточная форма – **вирион** – включает в себя все составные элементы (капсид, нуклеиновую кислоту, структурные белки, ферменты и др.). Внутриклеточная форма – **вирус** – может быть представлена лишь одной молекулой нуклеиновой кислоты, так как, попадая в клетку, вирион распадается на составные элементы.

Основные свойства вирусов, по которым они отличаются от всех остальных живых существ:

1 ультрамикроскопические размеры (их нельзя рассмотреть с помощью светового микроскопа, они проходят через бактериальные фильтры);

2 неклеточного строения;

3 содержат нуклеиновую кислоту только одного типа – или ДНК, или РНК. Все другие организмы содержат нуклеиновые кислоты обоих типов, геном

у них представлен только ДНК;

4 геном у подавляющего большинства вирусов гаплоидный;

5 не способны к росту и бинарному делению;

6 размножаются путем воспроизведения себя из собственной геномной нуклеиновой кислоты. Размножение всех прочих организмов включает стадии бинарного деления клеток;

7 отсутствуют собственные системы мобилизации энергии;

8 нет собственных белоксинтезирующих систем;

9 являются абсолютными внутриклеточными паразитами, поэтому не культивируются на питательных средах;

10 обладают необычайно высокой изменчивостью.

Вирусы – особое царство ультрамикроскопических размеров организмов, обладающих только одним типом нуклеиновых кислот, лишенных собственных систем синтеза белка и мобилизации энергии и являющихся поэтому абсолютными внутриклеточными паразитами.

Вирусы – разнообразная и гетерогенная группа микроорганизмов. Это мельчайшие живые организмы, размеры которых варьируют в пределах примерно от 20 до 300 нм; в среднем они раз в пятьдесят меньше бактерий. Среди вирусов имеются крупные виды, например, вирус натуральной оспы (достигает 400 нм), вирус коровьей оспы, вирус гриппа. По морфологии выделяют вирусы палочковидные (возбудитель лихорадки Эбола), пулевидные (вирус бешенства), сферические (герпесвирусы), овальные (вирус оспы), а также бактериофаги, имеющие сложную форму. В настоящее время известны вирусы бактерий (бактериофаги), актиномицетов, грибов, растений и животных.

Вирусы являются одной из самых распространённых форм существования органической материи на планете по численности: воды мирового океана содержат колоссальное количество бактериофагов (около 250 миллионов частиц на миллилитр воды), их общая численность в океане – около 4×10^{30} , а численность вирусов (бактериофагов) в донных отложениях океана практически не зависит от глубины и всюду очень высока. В океане обитают сотни тысяч видов (штаммов) вирусов, подавляющее большинство которых не описаны и тем более не изучены. Вирусы играют важную роль в регуляции численности популяций некоторых видов живых организмов (например, вирус дикования раз в несколько лет сокращает численность песцов в несколько раз).

Вирусы рассматривают не только как этиологический агент определенных инфекционных заболеваний, но и как один из факторов эволюции всех живых организмов. При этом вирусы являются уникальной эволюционной системой, обладающей необычайно высокой изменчивостью. Популяции вирионов в инфицированном организме человека достигают до 10^{13} в 1 см^3 плазмы крови. Генетический дрейф, обусловленный заменой нуклеотидных последовательностей, выявляется значительно чаще, чем в геноме у клеток хозяев. Рекомбинационный процесс отдельных фрагментов геномов разных вирусов приводит к формированию новых вариантов, видов и семейств вирусов. В вирусологии все большее внимания обращается на изучение биологических процессов коэволюции вирусов с их хозяевами.

Вириоды – самые маленькие в природе, способные к размножению едини-

цы, не имеющие белковой оболочки и состоящие только из инфекционной одноцепочечной кольцевой молекулы РНК. Название «вириод» предложено в 1971 г. Т. Динером.

Вириоды – инфекционные агенты, вызывающие у растений поражения, сходные с вирусными, однако эти возбудители отличаются от вирусов рядом признаков:

- 1 не имеют белковой оболочки и состоят только из инфекционной одноцепочечной кольцевой молекулы РНК;
- 2 не обладают антигенными свойствами;
- 3 имеют очень малые размеры: длина молекулы РНК вириодов равна $1 \cdot 10^{-6}$ м, она состоит из 300-400 нуклеотидов.
- 4 молекулы РНК вириодов не кодируют собственных белков.

Прионы (*proteinaceous infectious particle* – белковоподобная инфекционная частица) представляют лишенные РНК белковые структуры, являющиеся возбудителями некоторых медленных инфекций человека и животных, характеризующихся летальными поражениями центральной нервной системы по типу губкообразных энцефалопатий – куру, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, синдром Герстманна-Страусслера-Шайнкера, амниотрофический лейкоспонгиоз, губкообразная энцефалопатия коров (коровье «бешенство»), скрепи у овец, энцефалопатия норок, хроническая изнуряющая болезнь оленей и лосей. Предполагается, что прионы могут иметь значение в этиологии шизофрении, миопатий. Существенные отличия от вирусов, прежде всего отсутствие собственного генома, не позволяют пока рассматривать прионы в качестве представителей живой природы.

СТРУКТУРА ВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ И ФУНКЦИИ ИХ ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУР, ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ВИРУСОВ

- 1 Структура вирусных частиц.
- 2 Типы симметрии вирусов.
- 3 Функции отдельных структур вирусной частицы.
- 4 Классификация вирусов.

1 Структура вирусных частиц

Вирусы – субклеточные (не имеющие клеточного строения) инфекционные агенты, которые могут воспроизводиться только внутри живых клеток организма.

Внеклеточная форма вируса – **вирион** представляет собой упакованную матрицу, приспособленную для транспортировки генома из одной клетки в другую.

Размеры большинства вирионов находятся в пределах 20-400 нм. Диаметр самых мелких вирусов, например, возбудителей полиомиелита или ящура, составляет около 20 нм. Крупные вирусы (вирусы натуральной оспы, герпеса) имеют размеры 200-400 нм. Есть среди вирусов и «гиганты» - мимивирусы (750 нм) и некоторые парамиксовирусы (1000 нм). Очень крупные и гигантские видны в световой микроскоп, однако детали ультратонкого строения вирусов различимы только под электронным микроскопом.

По морфологии вирионы бывают палочковидные (возбудитель лихорадки Эбола), пулевидные (вирус бешенства), сферические (герпесвирусы), овальные (вирус оспы), а также бактериофаги, имеющие сложную форму.

По строению различают два типа вирусных частиц: простые и сложные. **Простые** (безоболочечные, или «голые») **вирусы** состоят из сердцевины и белковой оболочки – капсида. **Сложные** (оболочечные, или «одетые») **вирусы** имеют дополнительную липопротеидную оболочку – суперкапсид, или пеплос.

Внутренняя структура простых и сложных вирусов сходна. **Сердцевина** вируса – вирусная нуклеиновая кислота (ДНК либо РНК) – вирусный геном. Снаружи нуклеиновая кислота покрыта белковым чехлом – **капсидом**, который у некоторых вирусов может связываться с нуклеиновой кислотой и образовывать комплекс – **нуклеокапсид**, по химической природе представляющий собой нуклеопротеид.

Капсид (лат. *capsa*, ящик) построен из повторяющихся субъединиц – капсомеров. **Капсомеры** являются морфологическими единицами вирусов. Число капсомеров строго специфично для каждого вида и зависит от размеров и морфологии вирионов.

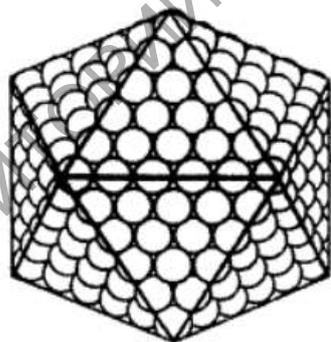
Капсомеры состоят из молекул белка – *протомеров*. Протомеры могут быть мономерными (содержать один полипептид) либо полимерными (включать несколько полипептидов). Капсид простых вирусов представлен α -спиральными белками.

Основные функции капсида – защита вирусного генома от внешних воздействий, обеспечение адсорбции вириона к клетке, проникновение его в клетку путём взаимодействия с клеточными рецепторами. Белки капсида обладают антигенными свойствами.

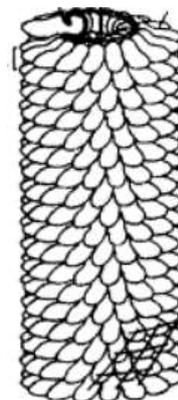
Дополнительная оболочка сложных вирусов – **суперкапсид** образован из плазматической мембраны клетки-хозяина. Суперкапсид встречается только у сравнительно крупных вирусов (грипп, герпес) и выполняет защитную функцию. В составе суперкапсида выделяют внутренний белковый слой (М-белок), внешний объёмный слой липидов и углеводов (компонентов мембран клетки-хозяина) и поверхностные гликопротеиды. Вируспецифические гликопротеиды встраиваются в липидный бислой, образуя разные по форме выпячивания, например, шипы.

2 Типы симметрии вирусов

Капсомеры в капсиде вириона организованы в один или два слоя по двум типам симметрии – *кубическому* или *спиральному* (рисунок 13). Формирование капсида напоминает процесс кристаллизации и протекает по принципу самосборки.



а



б

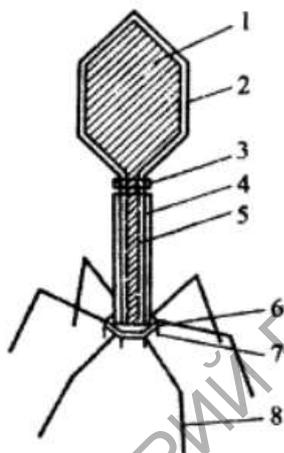
Рисунок 1 – Типы симметрии вирионов: а – кубическая, б – спиральная

Спиральная симметрия. В нуклеокапсиде взаимодействие нуклеиновой кислоты и белка осуществляется по одной оси вращения. Нуклеокапсиды большинства патогенных для человека вирусов имеют спиральную симметрию. К этой группе относят и вирус табачной мозаики, капсид которого образован 2130 одинаковыми белковыми субъединицами. *Организация по принципу спиральной симметрии придаёт вирусам палочковидную форму.*

Кубическая симметрия. Нуклеиновая кислота окружена капсомерами, образующими фигуру *икосаэдра* – многогранника с 12 вершинами, 20 треугольными гранями и 30 углами. *Организация по принципу кубической симметрии придаёт вирусам сферическую форму.* Для его организации используются сравнительно небольшие белковые блоки, образующие большое внутреннее пространство, в которое свободно укладывается нуклеиновая кислота.

Для описания икосаэдрической упаковки структурных элементов в капсиде введено так называемое *триангуляционное число* (Т). Это число, равное частному от деления числа субъединиц на 60. Так, у вируса некроза табака и фага фХ174 Т=1 (60 субъединиц), многие вирусы растений имеют Т=3 (180 субъединиц), ротавирус имеет Т=13 (780 субъединиц).

Двойная (смешанная) симметрия. Некоторые бактериофаги (вирусы бактерий) имеют двойную симметрию: головка организована по принципу кубической симметрии, отросток – по принципу спиральной симметрии (рисунок 2).



- 1 – ДНК, 2 – головка, 3 – воротничок,
- 4 – чехол стержня хвостового отростка,
- 5 – стержень хвостового отростка,
- 6 – базальная пластинка,
- 7 – зубец базальной пластинки,
- 8 – нить хвостового отростка

Рисунок 2 – Вирион со сложной симметрией (Т-четный бактериофаг)

Отсутствие постоянной симметрии. Для вирусов больших размеров (например, для поксвирусов) характерно отсутствие постоянной симметрии.

3 Функции отдельных структур вирусной частицы

В состав вириона входят белки, углеводы, липиды и нуклеиновые кислоты (НК).

Нуклеиновые кислоты – это сложные полимерные соединения, хранящие генетическую информацию вируса. Состоят из несколько сотен тысяч нуклеотидов.

Функцию геномной нуклеиновой кислоты у вирусов вместо ДНК может выполнять РНК; при этом в состав вириона входит либо РНК, либо ДНК. К числу ДНК-содержащих вирусов, в частности, относятся

аденовирусы, поксвирусы (вирус натуральной оспы) и большинство бактериофагов. Примером РНК-содержащих вирусов служат ортомиксовирусы (вирус гриппа), пикорнавирусы (вирус полиомиелита) и реовирусы (энтеровирусы).

Относительное содержание ДНК или РНК в разных типах вирионов может различаться – от 1% (у вируса гриппа) до 50% (у некоторых бактериофагов). Молекулярная масса вирусной ДНК колеблется в пределах 1-200 мДа, а вирусной РНК – в пределах 2-15 мДа.

По присутствию определенного типа нуклеиновой кислоты в вирионе вирусы делятся на ДНК- и РНК-содержащие. Нуклеиновая кислота вируса занимает центральное положение в вирионе и упакована в белковый чехол.

Функции нуклеиновой кислоты: программирует наследственность; участвует в синтезе вирусного белка; отвечает за информационные свойства вируса.

Белки. В состав вирионов входят белки с различной молекулярной массой (от 4 до 100 кД), состоящие из одной или нескольких полипептидных цепей. Количество этих белков также различно у разных вирусов. Белки составляют от 49 до 89% от всей массы вируса.

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

В зараженной клетке вирусный геном кодирует синтез 2 групп белков:

1 структурных, которые входят в состав вирусных частиц потомства;

2 неструктурных, которые обслуживают процесс внутриклеточной репродукции вируса на разных этапах.

Структурные белки делятся на 2 группы: 1) капсидные белки и входящие в состав капсида, геномные белки и ферменты; 2) суперкапсидные белки. Просто организованные вирусы содержат только капсидные белки. Сложно организованные вирусы содержат капсидные и суперкапсидные белки. В состав вирионов могут входить простые и сложные белки. Сложные белки представлены *гликопротеинами* (обозначают как gp) и *липопротеинами*.

Белки капсида служат не только моноблоками капсида, но и играют роль рецепторов, которые распознают комплементарные им рецепторные структуры на поверхности клетки-хозяина. Число белковых субъединиц, образующих капсид, может сильно различаться (см. выше); широко варьирует и их молекулярная масса (10-150 кДа).

Белки суперкапсида. В ходе созревания оболочных вирусов нуклеокапсид окружается суперкапсидом, или дополнительной мембранной оболочкой, липиды которой клеточного, а белки – вирусного происхождения. Они выполняют рецепторную, ферментативную или смешанную, рецепторно-ферментативную, функцию.

Вирусные гликопротеины, как правило, экспонированы на наружной поверхности вирусной частицы и выполняют три основные функции: обеспечивают связывание вириона с клеточным рецептором (функция прикрепительного белка), обладают фузионной активностью (обеспечивают

слияние мембран) и определяют антигенные свойства вирусов. Так, Поверхностные белки «голых» вирусов обеспечивают взаимодействие вирусов с клеточными рецепторами и последующее проникновение в клетку путём эндоцитоза.

Суперкапсидные гликопротеиды, образующие шипы, распознают клеточные рецепторы и связываются с ними, обеспечивают слияние вирусной мембраны с мембраной клетки. Большинство «одетых» вирусов имеют поверхностные специальные *F-белки* (лат. *fusio*, слияние), обеспечивающие слияние вирусных суперкапсидов и клеточных мембран.

В то же время, вирусные гликопротеины могут быть и неструктурными белками и, оставаясь в интегральной форме в мембране шероховатого эндоплазматического ретикулума, выполнять функции транслоказ, обеспечивая транспорт вирусных компонентов в его просвет.

В состав нуклеокапсидов входят *внутренние белки*, обеспечивающие правильную упаковку генома, а также выполняющие структурную и ферментативную функции.

Вирусные *липопротеины* представлены белками, ацилированными, как правило, миристиновой (C_{14}) кислотой. Остатки жирных кислот, соединенные с молекулой белка, выполняют функцию липофильного якоря.

M-белки – матричные белки формируют структурный слой на внутренней поверхности суперкапсида и способствуют взаимодействию его с белками нуклеокапсида, что важно на заключительных этапах самосборки вирионов.

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

Вирусные ферменты разделяют на вирионные и вирусиндуцированные.

Вирионные ферменты входят в состав вирионов и подразделяются на две функциональные группы:

- ферменты, обеспечивают проникновение вирусных нуклеиновых кислот в клетку и выход дочерних популяций,
- ферменты, участвующие в транскрипции и репликации вирусного генома (например, обратная транскриптаза).

Вирусиндуцированные ферменты закодированы в вирусном геноме.

Наиболее оснащенным ферментами является вирион вируса оспы, который имеет практически полный набор энзимов, необходимых для независимой внутриклеточной репликации вируса. В то же время, мелкие просто организованные изометрические вирусы с позитивным РНК-геномом могут не иметь никаких ферментов в составе вириона.

Функционально активные белки вирусов представлены:

- 1 ферментами нуклеинового обмена, обеспечивающими сложные механизмы репликации/транскрипции вирусного генома;
- 2 ферментами, осуществляющими посттрансляционный процессинг и модификацию белков;

3 ферментами, участвующими в проникновении вирионов в клетку хозяина.

Первая группа ферментов наиболее многочисленна и включает как аналоги клеточных ферментов, так и вирус-специфические ферменты.

ДНК-зависимая ДНК-полимераза – осуществляет синтез ДНК на матрице ДНК.

ДНК-зависимая РНК-полимераза – осуществляет синтез мРНК на матрице ДНК.

РНК-зависимая РНК-полимераза – осуществляет синтез РНК на матрице РНК. Выполняет функции транскриптазы и репликазы.

Обратная транскриптаза или *ревертаза* или *РНК-зависимая ДНК-полимераза* осуществляет синтез ДНК на матрице РНК.

Хеликаза – осуществляют расплетение двухнитевой ДНК и двухнитевой РНК.

мРНК-модифицирующие ферменты: поли-А-полимераза – аденилирует 3'-конец РНК за счет энергии АТФ; Кэп-энзим – катализирует образование на 5'-конце кэп-структуры. Кэп (Cap) – 7-метилгуанозин.

АТФ-аза, ГТФ-аза – осуществляют гидролиз соответствующих энергетических субстратов.

Рибонуклеаза Н – разрушает РНК, находящуюся в дуплексе с ДНК.

Вторая группа вирусных ферментов – ферменты белкового обмена. Здесь приведем лишь некоторые из них:

протеиназы – ферменты, участвующие в посттрансляционном процессинге полипротеинов;

протеинкиназы – ферменты, фосфорилирующие структурные белки вирионов.

Липиды суперкапсида стабилизируют структуры вирусов. Деградация или потеря липидов приводит к потере инфекционных свойств. Состав липидов обычно зависит от характера «почкования» вирусной частицы.

Все оболочечные РНК-содержащие почкующиеся вирусы имеют липиды клеточного происхождения, входящие в состав суперкапсида (15-30% от сухого веса). 50-60% липидов представлены фосфолипидами, 20-30% составляет холестерин.

У ДНК-геномных вирусов липиды содержат вирусы оспы, герпеса, гепатита В. Это непочкующиеся вирусы. У вируса оспы липиды не образуют дифференцированной оболочки, которая формируется в цитоплазме в процессе морфогенеза поксвириона. Липиды вируса гепатита В образуются путем инвагинации мембран эндоплазматического ретикулюма. Липидсодержащая оболочка вируса герпеса формируется при прохождении внутреннего компонента вириона через ядерную мембрану. Следовательно, в состав вирусной оболочки герпесвирусов входят липиды ядерной мембраны.

Углеводы вирусов входят в состав гликопротеидов. Количество сахаров в составе гликопротеидов может быть достаточно большим, достигая от 10 % до 13 % от массы вириона. Химическая специфичность их полностью определяется клеточными ферментами, обеспечивающими перенос и

присоединение соответствующих сахарных остатков. Обычными сахарными остатками, обнаруживаемыми в вирусных белках, являются фруктоза, сахароза, манноза, галактоза, нейраминная кислота, глюкозамин.

Углеводный компонент гликопротеидов играет существенную роль в структуре и функции белка. Он является каркасом для локальных участков гликопротеида, обеспечивая сохранение конформации белковой молекулы, и обуславливает защиту молекулы от протеаз. Возможны и другие функции углеводов, пока достоверно не установленные.

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

4 Принципы классификации вирусов

Ранние классификации. Первые попытки классифицировать вирусы относятся к концу 40-х годов. Сведения о вирусах в те годы были скудными и фактически ограничивались данными об их патогенных свойствах. Стремление создать классификацию вирусов опередило возможность ее осуществления. С 1950 г. начиналось формирование групп вирусов, основанное на физических и химических свойствах вирусных частиц с учетом антигенной структуры. Группам давали латинизированные названия, образованные с помощью слова «вирус»: миксовирусы, поксвирусы, геперсвирусы, реовирусы, паповавирусы, пикорнавирусы.

В 1962 г. А. Lwoff и соавт. предложили проект *универсальной классификации вирусов* с иерархическим строением и сформулировали четыре основных критерия классификации: 1) тип нуклеиновой кислоты; 2) симметрия нуклеокапсида; 3) наличие или отсутствие суперкапсида; 4) диаметр нуклеокапсида для спиральных вирусов и число капсомеров для кубических вирусов. С 1966 г. вопросами классификации и номенклатуры вирусов ведал Международный комитет по таксономии вирусов – МКТВ. Рабочим органом МКТВ в период между конгрессами является Исполнительный комитет, но все рекомендации по таксономии приобретают официальное признание только после утверждения общим собранием МКТВ. МКТВ принял за основу классификации физические и химические критерии, предложенные А. Lwoff и соавт. (1962), но решил временно отказаться от всеобъемлющей классификации, считая целесообразным создавать ее постепенно по мере накопления достаточной информации.

В период с 1966 по 1970 г. было образовано много групп вирусов, часть которых была возведена в ранг рода.

Следующий этап (1971-1975) характеризуется формированием семейств и выработкой более детальных критериев для родов и семейств.

Современная классификация вирусов является универсальной для вирусов позвоночных, беспозвоночных, растений и простейших. Она опирается на фундаментальные свойства вирионов, из которых ведущими

являются признаки, характеризующие нуклеиновую кислоту, морфологию и антигенные свойства.

Перспективы филогенетической классификации. При классификации вирусов животных и растений стремятся выводить таксоны из филогенетических связей на основе эволюционной теории. Пока отсутствует фундамент для построения иерархической классификации вирусов на основе их эволюции, так как нет единой точки зрения на происхождение вирусов. Филогенетические связи прослеживаются лишь на уровне родов, иногда семейств.

Вирусы отнесены к царству *Vira*. В основу их классификации положен тип нуклеиновой кислоты, образующей геном. Соответственно выделяют **рибовирусы** (РНК-вирусы) и **дезоксирибовирусы** (ДНК-вирусы). Для вирусов предложены следующие таксономические категории (по восходящей): Вид (*Species*) → Род (*Genus*) → Подсемейство (*Subfamilia*) → Семейство (*Familia*). Но категории подсемейств и родов разработаны не для всех вирусов.

Номенклатура вирусов. В наименовании вирусов не было единого принципа. На заре открытия вирусов им присваивались имена, происходящие от названия болезней (вирус желтой лихорадки, вирус оспы, вирус полиомиелита), или имена исследователей (вирус саркомы Рауса, вирус фибромы Шоупа). Затем возникли географические названия, которые главным образом давались арбовирусам (вирус леса Семлики, вирус Западного Нила). Выделение вирусов вне связи с заболеваниями привело к появлению многословных названий и их буквенных сокращений: ЕСНО (enteric cytopathogenic human orphan), РЕО (respiratory enteric orphan). Для обозначения вирусов, выделенных из одного источника и обладающих общими свойствами, использовали цифры: аденовирусы типов 1, 2, 3, ..., энтеровирусы типов 1-71 и пр.

Название всех вирусных родов оканчивается словом «*virus*», для названия семейств используется суффикс «*idae*», а подсемейств – «*inae*»

К вирусам отнесены **вириоды**. В качестве безымянного таксона в царство *Vira* также включены и **прионы**.

Основные критерии таксономической классификации вирусов

При систематизировании вирусов выделяют следующие основные критерии:

- 1 сходство нуклеиновых кислот;
- 2 размеры, наличие или отсутствие суперкапсида, тип симметрии нуклеокапсида;
- 3 характеристика нуклеиновых кислот (молекулярная масса, тип кислоты (ДНК или РНК), полярность [плюс или минус], количество нитей в молекуле либо наличие сегментов, наличие ферментов);
- 4 особенности репликации;
- 5 размножение в тканевых культурах;
- 6 круг поражаемых хозяев;
- 7 географическое распространение;

- 8 особенности патогенеза инфекционного процесса;
- 9 онкогенные свойства;
- 10 чувствительность к химическим и физическим факторам (гамма-лучи, термоинактивация при 37°C и 50 °C, действие жирорастворителей и отдельных катионов);
- 11 антигенная структура и иммуногенность;
- 12 тропизм к тканям и клеткам, способность образовывать тельца включений.

По этим критериям группируются все вирусы независимо от круга их носителей (вирусы позвоночных, беспозвоночных, растений). Некоторые классификационные признаки патогенных для человека вирусов приведены в таблице 2-1.

Основные семейства вирусов человека и животных

Из более чем 55 семейств вирусов, признанных Международным комитетом по таксономии вирусов, следующие 19 включают вирусы человека и животных: поксвирусы, иридовирусы, вирусы герпеса, аденовирусы, паповавирусы, вирусы гепатита В, парвовирусы, реовирусы, тогавирусы, коронавирусы, парамиксовирусы, рабдовирусы, филовирусы, ортомиксовирусы, буньявирусы, аренавирусы, ретровирусы, пикорнавирусы, калицивирусы.

К числу семейств вирусов исключительно позвоночных относятся *Herpesviridae*, *Adenoviridae*, *Papovaviridae*, *Paramyxoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Arenaviridae*, *Coronaviridae* – синий цвет.

Некоторые вирусы обладают уникальной особенностью преодолевать филогенетические барьеры и размножаться в двух типах хозяев: позвоночных и беспозвоночных (клещи, комары, москиты). К ним относятся вирусы семейства *Bunyaviridae*, роды *Alphavirus* и *Flavivirus* семейства *Togaviridae*, вирусы родов *Vesiculovirus* и *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae*, род *Orbivirus* семейства *Reoviridae*, вирус африканской лихорадки свиней семейства *Iridoviridae*. Членистоногие для этих вирусов являются и естественными хозяевами, и переносчиками инфекции между позвоночными. Такие вирусы составляют экологическую группу арбовирусов, т. е. вирусов позвоночных, передающихся членистоногими.

ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕНОМОВ ВИРУСОВ И ОСОБЕННОСТИ ИХ РЕПЛИКАЦИИ

- 1 РНК или ДНК как генетический материал вируса.
- 2 Особенности структуры и репликации вирусной ДНК и РНК.
- 3 Репродуктивные тип-варианты вирусов
- 4 Взаимодействие между вирусами.

1 РНК или ДНК как генетический материал вируса

По своей химической природе нуклеиновые кислоты вирусов не отличаются от нуклеиновых кислот клеток (организмов) и представляют собой полинуклеотидные цепи, образованные чередованием четырех дезоксирибонуклеотидов в случае ДНК или рибонуклеотидов в случае РНК, соединенных фосфодиэфирными связями.

Вирусная нуклеиновая кислота представлена только ДНК или РНК. Каждая из них является геномом. Особенность вирусного генома – его относительно малый размер, чаще всего в пределах 5-190 тыс. п.н. (минимальный размер генома прокариот составляет 580 тыс. п.н.). В разных по величине вирионах в геноме насчитывают от нескольких до многих десятков генов. Геномные нуклеиновые кислоты вирусов отличаются большим разнообразием структуры и формы.

Геном вируса является гаплоидным (греч. *haploos*, одиночный и *eidos*, вид), т. е. представлен одним набором генов. Частично диплоидны (греч. *diploos*, двойной) ДНК-содержащие вирусы, в ДНК которых встречаются повторяющиеся нуклеотидные последовательности. Полностью диплоидны ретровирусы, геном которых представлен двумя идентичными молекулами РНК. Вирусные нуклеиновые кислоты характеризуются поразительным разнообразием форм.

Особенности строения вирусной ДНК.

Вирусные ДНК *по структуре* могут быть: 1) цельными одноцепочечными; 2) двухцепочечными; 3) с «разрыв-дефектом» в одной цепи.

По форме молекула ДНК может быть: 1) линейной, 2) кольцевой (циркулярно-замкнутой), 3) ковалентно-сцепленные суперспирализованные (например, у паповавирусов).

В вирусной ДНК на концах молекулы имеются прямые или инвертированные (развёрнутые на 180°) повторяющиеся нуклеотидные последовательности. Их наличие обеспечивает способность молекулы ДНК замыкаться в кольцо.

Молекулярная масса вирусных ДНК в 10–100 раз меньше массы бактериальных ДНК.

Особенности строения вирусной РНК. Вирусные РНК различаются в еще большей степени.

Молекулы РНК *по структуре* могут быть: 1) одно- и двухцепочечные (диплоидный геном); 2) цельные (сплошные) и фрагментированные (сегменти-

рованные) на 2–3 ... 8–12 сегментов.

Наличие сегментов ведёт к увеличению кодирующей ёмкости генома.

По форме РНК различают: 1) линейные, 2) кольцевые.

Среди РНК-геномных вирусов с одноцепочечной линейной молекулой РНК различают вирусы с *+РНК* (позитивным) и *-РНК* (негативным) геномом.

+РНК выполняет и геномную и информационную функции, т. е. одновременно служит матрицей для синтеза вновь образующихся вирионных РНК и белков. Плюс-нити РНК имеют характерные окончания («шапочки») для распознавания рибосом.

-РНК не способны транслировать генетическую информацию непосредственно на рибосомах, то есть они не могут функционировать как иРНК. Синтез иРНК у РНК-негативных вирусов осуществляется в зараженной клетке на матрице *-РНК* с помощью вирусоспецифического фермента *транскриптазы*.

Некоторые РНК-геномные вирусы могут содержать как «+», так и «-» нити РНК (\pm РНК). Такие вирусы называют **амбисенсвирусами**.

2 Особенности структуры и репликации вирусной ДНК и РНК

Структурно-функциональная организация вирусного генома. ДНК-содержащие вирусы также, как прокариоты и эукариоты, имеют структурные гены, кодирующие белки-ферменты, и регуляторные гены, детерминирующие образование репрессоров, подавляющих, в частности, функцию структурных.

Считывание информации с *оперонов* контролируется *энхансером* (англ. *enhancer*) или усилителем транскрипции; *промотором* (лат. *promotum*, продвигать), ответственным за ее инициацию (начало), с которым связывается фермент РНК-полимераза, осуществляющая транскрипцию ДНК; *оператором* (от лат. работник), регулирующим транскрипцию оперона (или отдельных генов) и *терминатором* (лат. *terminare*, ограничивать), прекращающим ее. При этом регуляторные участки оперона представляют собой короткие последовательности нуклеотидов ДНК; энхансер, промотор и оператор расположены в его начале (перед структурными генами), а терминатор – в конце.

В *структурных генах* вирусных оперонов, как и в клетках эукариот, имеются *кодируемые участки* нуклеотидных последовательностей, несущих информацию (*экзоны*), и *некодируемые вставочные последовательности* (*интроны*), которые после транскрипции в процессе созревания (процессинга) иРНК вырезаются с одновременным считыванием экзонов, что называется сплайсингом (англ. *splice*, соединять, сращивать).

Кодирующая способность вирусного генома. Число генов в вирусных геномах колеблется от 3–4 у самых простых вирусов до многих десятков у сложно устроенных. Увеличение генетической информации при минимальном содержании генетического материала происходит за счет того, что:

1 вирусные иРНК в отличие от иРНК про- и эукариот могут направлять синтез не одного, а двух-трех белков. Достигается это двухкратным считыва-

нием одной и той же иРНК с находящихся в ней в разных участках двух-трех иницирующих АУГ-кодонов. Образующиеся полипептиды с разных иницирующих кодонов будут копиями, отличающимися только длиной;

2 при сдвиге рамки считывания на один или два нуклеотида и появлении нового генетического кода молекула иРНК может транслироваться с образованием таких полипептидов, у которых нет идентичных аминокислотных последовательностей. Такие белки называют *уникальными белками*;

3 нередко у вирусов происходит трансляция гигантских полипептидов-предшественников с последующим нарезанием их на более мелкие;

4 относительно невысокий уровень генетической информации вирусов компенсируется исключительно точным механизмом переключения с репликации на транскрипцию и наоборот, что особенно ярко проявляется при репродукции РНК-содержащих вирусов.

3 Репродуктивные тип-варианты вирусов

Наряду с полными вирионами в процессе репродукции формируются необычные по структуре и функции вирусные частицы, которые можно объединить в три группы: псевдовirusы, вирус-мутанты и вирус-рекомбинанты. Псевдо- и мутантные вирионы возникают в чистых и смешанных культурах вирусов, а рекомбинантные – только в смешанных.

Псевдовirusы представлены вирусными капсидами. Среди псевдовirusов различают:

- *неполные псевдовirusионы* (*virus-пустышки*, или «*вирусные тени*») – полые капсиды, не содержащие вирусного генома;

- *псевдовirusионы*, капсиды которых вместо вирусного генома содержат нуклеиновую кислоту клетки-хозяина.

Типы вирусных мутантов. В репродуктивных циклах вирусов закономерно появляются вирусные *гибриды-мутанты* (лат. *mutation*, изменение), по структуре и фенотипу отличающиеся от родительского (дикого) типа, но имеющие его генетическую основу, и *немутационные гибриды*.

Термин «*мутант*» («тип», «штамм», «вариант») обозначает вирус, который отличается каким-то наследуемым признаком от родительского «дикого» вируса. «*Дикий тип*» – это условное обозначение определенной популяции, которое обычно применяют к ней только в связи с какой-то исследуемой мутацией, например, температуроустойчивость. При этом дикий тип может содержать иные мутации.

Штаммом называют различные дикие типы одного вируса, например штаммы Орсей и Нью-Джерси вируса везикулярного стоматита. Термин «*тип*» является синонимом «серотип», который определяют по нейтрализации инфекционности (специфическими антителами), например серотипы реовируса 1, 2 и 3.

Различают спонтанную и индуцированную мутации вирусов.

Индукцированная мутация. Большая часть мутантов получена из популя-

ций дикого типа, обработанных мутагенами, например азотистой кислотой, гидроксиламином, алкилирующими агентами, ультрафиолетовым облучением.

Спонтанная мутация. Некоторые вирусы дают значительную долю мутантов при пассировании в отсутствие каких-либо мутагенов. Эти спонтанные мутации накапливаются в геномах вирусов и приводят к изменению фенотипа. В основе спонтанного мутагенеза лежит «ошибочное» спаривание азотистых оснований, обусловленное существованием двух таутомерных (греч. *tauto* – те же самые, *meros* – часть) форм азотистых оснований. Во время репликации вирусов спаривание правильного азотистого основания с основанием в таутомерной форме приводит к простой замене (*транзиции*) пурина на пурин или пиримидина на пиримидин. Скорости спонтанного мутагенеза в ДНК-геномах низки – 10^{-8} - 10^{-11} на каждый включенный нуклеотид. Например, для вируса оспы кроликов обнаружено менее 0,1 % спонтанных *ts*-мутантов. У РНК-содержащих вирусов скорость спонтанного мутагенеза значительно выше – 10^{-3} - 10^{-4} на каждый включенный нуклеотид. Для вируса везикулярного стоматита частота перехода к *ts*-фенотипу равна 1-5 %.

Появляющиеся мутанты, как правило, являются делеционными (лат. *deletion*, выпадение), т. е. утрачивающими определенный участок генома родительского вируса. Вирусные частицы с таким дефектным геномом сохраняют свою активность, но для репликации и созревания нуждаются в продуктах вирусного генома родителя – обычно в структурных и неструктурных белках. Такой характер воспроизводства вирусов называют *негенетическим типом взаимодействия* или *односторонней комплементацией* (дополнением); родительский вирус, стимулирующий репродукцию мутанта, – *вирусом-помощником*, а репродуцирующийся с его помощью мутант – *вирусом-сателлитом* (спутником).

В соответствии с этим различают **4 класса вирусов-мутантов**: 1) вирусы с условно дефектными геномами; 2) ДИ-частицы, т. е. дефектные интерферирующие; 3) интеграционные вирусы с дефектными геномами; 4) вирусы-сателлиты.

Условно-дефектные вирусы несут мутантные геномы, дефектные в определенных условиях. Среди них чаще всего встречаются температурочувствительные *ts*- и холодочувствительные *tc*-мутанты, мутанты по спектру хозяев и мутанты по морфологии бляшек.

У *ts*-мутантов нуклеотидная последовательность в геноме изменяется таким образом, что образованный ими белковый продукт сохраняет функционально активную конформацию только при перmissive (англ. *permissive*, разрешающий) температуре около 36–38°C, а при более высокой неpermissive температуре 39–42°C мутант становится нежизнеспособным и прекращает развитие. Наоборот, *tc*-мутанты размножаются при более высокой, чем оптимальная, permissive для них температуре.

Дефектные интерферирующие вирусы, или ДИ-частицы, представляют собой вирионы, у которых отсутствует некоторая часть геномной РНК или ДНК, но структурные белки остаются такими же, как у родительских вирусов. Репликация ДИ-частиц без родительских вирионов не происходит, но при сов-

местном заражении клеток теми и другими она восстанавливается вследствие использования генных продуктов дикого типа, которых они сами не вырабатывают. Для ДИ-частиц родительский вирус с полноценным геномом является вирусом-помощником (*хелпером*). Название ДИ-частиц обусловлено тем, что утилизируя для своей репликации продукты генов хелпера, они вместе с тем угнетают репродукцию вируса-помощника, что в вирусологии называют *интерференцией* (лат. *inter*, взаимно и *ferio*, подавлять).

Интеграционные вирусы с дефектным геномом – это мутанты-типы (или виды) ретровирусов подсемейства *онкорнавирусов*, содержащие *onc-гены* (греч. *oncos*, опухоль и англ. RNA – РНК), — прежде всего саркомные вирусы-гибриды, которые в процессе эволюции, как предполагают, приобрели клеточные *onc-гены*. Интегрируя с клеточным геномом, ДНК-транскрипты саркомных вирусов привносят в него *onc-гены* и, если они попадают под действие определенной регуляции клеток, после короткого латентного периода вызывают злокачественное их перерождение.

Вирусы-сателлиты. Так же, как ДИ-частицы, они паразитируют на генных продуктах вирусов-помощников и часто интерферируют с ними, как, например, сателлит вируса некроза табака, полностью зависящий в своей репликации от одновременного заражения клеток табака его инфекционным вирусом-помощником.

Однако вирусы-сателлиты часто используют генные продукты неродственных им вирусов-помощников с негомологичными геномами.

4 Взаимодействие между вирусами

Возникновение *немутационных гибридов* происходит вследствие **негенетического взаимодействия вирусов**, которое часто приводит к фенотипическому маскированию истинного вирусного генотипа. К негенетическим взаимодействиям вирусов в частности относят *гетерозиготность*, *фенотипическое смешивание*, *интерференцию*.

Среди немутационных вирусов-гибридов различают вирусы-гетерозиготы и «вирусы-химеры».

Вирусы гетерозиготы (греч. *heteros*, иной, чужой и *zygoon*, соединять) представляют собой вирусные частицы, в состав которых входит не один, а два различных генома вирусов или один полный с некоторой частью второго. Образование гетерозигот сравнительно редкое явление.

«*Вирусы-химеры*» – это вирусные частицы, содержащие полный геном, заключенный в капсид, состоящий из белка другого вируса, что происходит при так называемом **фенотипическом смешивании**, или *транскарпсидизации*. Фенотипическое смешивание довольно широко распространено среди близкородственных безоболочечных вирусов, таких, например, как вирусы полиомиелита типов 1 и 2, вирусов ЭКХО и Коксаки, других пикорнавирусов.

Таким образом, немутационные вирусы-гибриды – полноценные вирионы. Подобно вирусам-мутантам, возникают путем комплементации, а не

вследствие скрещивания геномов, как рекомбинанты.

Состояния гетерозиготности и транскрипции вирусов неустойчивы и быстро исчезают при пассажах.

В процессе репродукции двух различных вирусов может иметь место угнетение или усиление репродукции одного или обоих совместно выращиваемых вирусов. Угнетение репродукции получило название **интерференции** вирусов.

Биологическое значение немутационных гибридов: значение гетерозигот не выяснено. Транскрипция же может обеспечить вирусам-гибридам широкий круг хозяев и преодоление межвидовых барьеров.

Генетическое взаимодействие между вирусами. Различают два типа генетического взаимодействия между вирусами: комплементация и рекомбинация.

Комплементацией называют взаимодействие генных продуктов вируса в смешанных вирусных культурах клеток, которое приводит к увеличению выхода одного или обоих вирусов, в то время как их генотип остается неизменным.

Существует два типа комплементации:

1 *неаллельная*, или межгенная (наиболее типичная), при которой мутанты, дефектные по различным функциям, помогают друг другу в репликации, предоставляя функцию, дефектную у другого вируса;

2 *аллельная*, или внутригенная (наблюдается намного реже), которая происходит в том случае, если генный продукт, дефектный у обоих партнеров в разных доменах, образует мультимерный белок. Если такой белок состоит из субъединиц одного партнера, то он функционально неактивен, а если из субъединиц обоих партнеров, то он может принять функционально активную конформацию.

Вирусной рекомбинацией называют обмен генетическим материалом (отдельных участков и целых генов) между двумя вирусами с разными геномами или же вариантами одного и того же вируса, различающимися некоторыми структурными особенностями их генома. Вирус, в геноме которого при рекомбинациях произошло замещение-добавление определенного участка ДНК, называют *вирусом-реципиентом* (*рекомбинантом*).

Биологическое значение рекомбинаций: они не нарушают структуры вирусного генома (в отличие от мутаций, они не летальны), а обновляют его или устраняют имеющиеся повреждения, обогащают при этом генетический фонд вирусов и вносят существенный вклад в их эволюцию.

Внутримолекулярные рекомбинации у вирусов реализуются механизмом разрыв-воссоединение, а у РНК-вирусов с сегментированным геномом – перемешиванием генов.

Среди генетических рекомбинаций ДНК-вирусов выделяют рекомбинации:

1 *между двумя дикими типами вирусов с интактными* (лат. *intactus*, нетронутый), т. е. полными, *геномами*. Рекомбинации между дикими типами могут быть межгенными с передачей генов и внутригенными с обменом отдель-

ных участков гена. При этом образующийся *вирус-рекомбинант* наследует свойства обоих типов вирусов;

2 *между диким типом и его мутантным вариантом*. Формирование рекомбинантов происходит на основе мутантов. В частности, рекомбинация между интактным геномом дикого типа и дефектным геномом его мутанта устраняет повреждение в результате скрещивания полного и дефектного геномов вирусов – перекрестная, или кросс-реактивация. Так как при этом восстанавливается утраченный признак (маркер), то ее нередко именуют *феноменом «спасения маркера»*;

3 *между вариантами мутантов дикого типа вируса*. Формирование рекомбинантов происходит на основе мутантов. Также наблюдается реактивация поврежденных геномов, но так как ее эффективность всецело зависит от количества и тесного кооперативного взаимодействия между рекомбинирующими вирусами, то ее называют не перекрестной, а *множественной реактивацией*.

В рекомбинационном процессе между вирусами, имеющими полный сегментированный геном, происходит перетасовка (пересортировка) их фрагментов и образование рекомбинантов, содержащих родственные, но не свойственные для дикого типа гены, например, гены гемагглютининов и нейраминидаз других сероваров вируса гриппа типа А.

Таким образом, в клетке, зараженной *смешанной культурой* родственных вирусов с интактными генами, возникают вирусы-рекомбинанты и реассортанты, а при одновременном ее инфицировании диким типом с его мутантом или несколькими мутантами-реактивантами.

Генетического взаимодействия между биологически и эволюционно далекими вирусами в природе не происходит вследствие их высокой специфичности по спектру клеток-хозяев и интерференции, т. е. *в естественных условиях из гетерогенных вирусных геномов гибридов не возникает*.

ВИРУЛЕНТНЫЕ И УМЕРЕННЫЕ ФАГИ

- 1 Структура и классификация фагов, особенности взаимодействия с клеткой вирулентных и умеренных фагов.
- 2 Организация генома и репродукция вирулентных бактериофагов.
- 3 Общая характеристика, генетическая организация и репликация умеренных фагов.

1 Структура и классификация фагов, особенности взаимодействия с клеткой вирулентных и умеренных фагов

Бактериофаги (или просто фаги) – вирусы бактерий.

Бактериофагия – процесс взаимодействия фагов с бактериями, заканчивающийся очень часто их разрушением (от лат. *bacteriophaga* - пожирающий бактерии).

Явление бактериофагии открыл Ф. Туорт. В 1915 г. он наблюдал «остекленение» (лизис) колоний белого стафилококка. Полученный Туортом фильтрат биомассы таких колоний вызывал аналогичный эффект у свежевыросших нормальных колоний, а на газоне агаровых культур стафилококка вызывал появление точечных прозрачных (стерильных) участков.

Явление бактериофагии наблюдали многие ученые, но приоритет открытия фагов (1916) принадлежит Ф. Д'Эреллю - канадскому ученому, работавшему в Париже в Институте Пастера. Феликс Д'Эрелль задумался над вопросом: почему возбудитель дизентерии, высеиваемый в ее начале в большом количестве, в конце заболевания очень часто перестает выделяться? Ученый к свежей бульонной культуре дизентерийной палочки стал добавлять по несколько капель фильтрата испражнений больного. После одного из таких посевов Д'Эрелль обнаружил агент, способный разрушать дизентерийные бактерии. При добавлении к мутной бульонной культуре он вызвал ее просветление, а при добавлении к культуре, засеянной на плотную среду, появлялись прозрачные (стерильные) пятна – колонии. Способность вызывать такие пятна и размножаться при повторных посевах дали основание считать его живым корпускулярным агентом. Д'Эрелль назвал его *Bacteriophagum intestinale*, т. е. выделенный из кишечника пожиратель бактерий.

Последующие наблюдения показали, что бактериофаги распространены повсеместно. Они встречаются всюду, где есть бактерии - в почве, воде, кишечном тракте человека и животных, гнойных выделениях и т. п. Особенно много фагов в сточных водах; из этого источника можно выделить практически любой фаг.

Фагам присущи все биологические особенности, которые свойственны вирусам.

Классификация бактериофагов

Фаги, как и вирусы позвоночных, беспозвоночных и растений, *по со-*

держанию нуклеиновых кислот подразделяются на ДНК- и РНК-содержащие.

По характеру взаимодействия с бактериями различают вирулентные и умеренные фаги с полноценным и дефектным геномами.

По спектру действия на бактерии фаги подразделяются на

- поливалентные, лизирующие бактерии нескольких видов;
- монофаги, лизирующие бактерии только одного вида;
- типоспецифические фаги (типовые, Т-фаги), которые избирательно лизируют отдельные варианты бактерий внутри вида.

По способности вызывать инфекцию различают фаги:

- инфекционные, т. е. способные вызвать разные формы фаговой инфекции,
- неинфекционные (вегетативные), или незрелые фаги, находящиеся еще в стадии размножения.

В свою очередь инфекционные фаги разделяют на *покоящиеся* (находящиеся вне клетки), *вирулентные* – способные вызвать продуктивную форму инфекции, и *умеренные* фаги – способные вызывать не только продуктивную, но и редуцированную фаговую инфекцию.

Форма и строение фагов.

Геном фагов заключен в капсид. Различают бактериофаги со спиральной, кубическим и двойным (смешанным) типом *симметрии*. Крупные фаги, имеющие хвостик, устроены по типу двойной симметрии.

Тип симметрии нуклеокапсида обуславливает различие фагов по форме. Фаги **по форме** бывают:

- нитевидные (f1, fd),
- сферические (φх 174, колифаги, f2);
- фаги, имеющие головку и хвостик (Т1-Т7 (англ. *type* - типовые), бактериофаг лямбда). Состоят из икосаэдрической головки с вирусной ДНК, и прикрепленного к ней цилиндрического длинного или короткого полого отростка, способного к сокращению при взаимодействии с клеткой-хозяином (у Т-четных фагов) или несокращающегося (у Т-нечетных фагов и фага лямбда).

По размерам различают фаги мелкие, средние и крупные. Чем крупнее фаги, тем больше у них генов и сложнее их жизненный цикл. К самым маленьким относятся фаги М13 и φХ174.

Выделяют пять основных **морфологических типов бактериофагов**:

- тип I – ДНК-содержащие нитевидные фаги, лизирующие бактерии, содержащие F-плазмиды;
- тип II – фаги, состоящие из головки и рудимента хвоста. Геном большинства из них образован молекулой РНК и лишь у фага φХ174 – однопнитевой ДНК;
- тип III – фаги, имеющие короткий хвост (например, Т-фаги 3 и 7);
- тип IV – фаги с несокращающимся хвостом и двухнитевой ДНК (например, Т-фаги 1 и 5);
- тип V – фаги, имеющие ДНК-геном, сокращающийся чехол хвоста, который заканчивается базальной пластиной (например, Т-фаги 2 или 4).

Состояния бактериофага. Типичный бактериофаг может существовать в трех состояниях: *профага*, *вегетативного фага* и *зрелого фага*.

В **зрелом состоянии** фаги (зрелый фаг) существуют вне клетки–хозяина, метаболически они инертны.

После адсорбции на клетке-хозяине часть фаговой частицы проникает внутрь клетки, где начинает размножаться. Такая размножающаяся внутри клетки частица отличается во многих отношениях от зрелого фага; ее называют **вегетативным фагом** вследствие присущей ей почти безграничной способности к воспроизведению.

Умеренные фаги, характеризуются способностью существовать в третьем состоянии – в **состоянии профага**, когда фаг вместо репликации обратимо взаимодействует с генетической системой клетки-хозяина, интегрируясь в хромосому или сохраняясь в виде плазмиды. Таким образом, вирусный геном реплицируется синхронно с ДНК хозяина и делением клетки, а подобное состояние фага называется профагом. Таким образом, **профаг** – внутриклеточное состояние фага в условиях, когда его литические функции подавлены.

2 Организация генома и репродукция вирулентных бактериофагов

Некоторые фаги содержат ДНК в качестве генетического материала, другие – РНК. Геном у большинства фагов – двунитевые ДНК, а геном некоторых относительно редких фагов – однонитевые ДНК. На концах молекул ДНК некоторых фагов присутствуют «липкие участки» (однонитевые комплементарные последовательности нуклеотидов), у других фагов липкие участки отсутствуют. У одних фагов ДНК линейная, у других – замкнутая в кольцо. У некоторых фагов на концах молекулы ДНК имеются концевые повторы нескольких генов, у других фагов такая концевая избыточность обеспечивается присутствием относительно коротких повторов. Наконец, у некоторых фагов геном представлен набором из нескольких фрагментов нуклеиновой кислоты.

К **ДНК-содержащим бактериофагам** относятся фаги М13, φХ174, Т-фаги.

Фаг М13 – нитевидный, геном – однонитевая кольцевидная молекула ДНК, содержит 8 генов. Спиральный тип симметрии. Длина вириона 1000 нм, его диаметр 6 нм.

Фаг φХ174 – икосаэдр, диаметр 25 нм. Геном – однонитевая кольцевидная молекула ДНК, содержащая 9 генов.

Наиболее сложно устроены крупные фаги, состоящие из головки и хвостика. У энтеробактерий обнаружено более 500 фагов, из них более 140 состоят из головки и хвостика.

Фаг Т2, паразитирующий у *E. coli*, состоит из головки в виде икосаэдра, хвостика, воротника, соединяющего головку с хвостиком. Хвостик имеет сложное строение – это покрытый белковым чехлом полый внутри стержень, заканчивающийся шестиугольной пластинкой (базальной пластинкой) с шестью шипами. Белковый чехол (капсид) хвостика состоит из 144 субъединиц,

образующих 24 витка спирали; каждая белковая молекула содержит одну молекулу АТФ-азы и ион Ca^{2+} . Белок актиноподобный и способен сокращаться.

В пластинке и шипах содержится лизоцим. Хвостик имеет 6 ворсинок. У неактивного фага они свернуты и сложноэфирными связями прикреплены к белкам чехла. В момент адсорбции ворсинки раскрываются и обеспечивают плотное прикрепление фага к бактериальной клетке.

Геном фага Т 2 – двунитевая линейная ДНК, несущая около 200 генов.

Жизненный цикл фага может проявляться в форме продуктивной, редуцированной и abortивной инфекции.

При **продуктивной инфекции** фаг размножается в клетке и выходит из нее.

При **редуцированной инфекции** – геном фага проникает в клетку, но размножения фага не происходит, т.к. его геном интегрируется в хромосому клетки-хозяина (становится ее составной частью), т. е. фаг превращается в **профаг**.

Клетка, несущая профаг, называется **лизогенной**, т.к. профаг, передающийся клеткой по наследству, может выйти из хромосомы, активироваться и вызвать продуктивную форму инфекции.

Если в результате лизогении, т. е. внедрения профага в хромосому клетки-хозяина, она получает новые наследуемые признаки, такую форму ее изменчивости называют **лизогенной конверсией**, т. е. изменчивостью, обусловленной лизогенией. Лизогенную конверсию вызывают только умеренные фаги.

Abortивная инфекция – инфекция, при которой взаимодействие фага с клеткой обрывается на какой-то стадии жизненного цикла фага, и он погибает.

Вирулентные фаги способны вызвать только продуктивную форму инфекции.

Жизненный цикл фага, сопровождающийся **продуктивной инфекцией**, складывается из 6 последовательных стадий.

1 **Адсорбция фагов** на клеточной поверхности бактерий при помощи специфических рецепторов (белков-лоцманов), которые располагаются на кончике нити, шипа или хвостика и распознают на клеточной стенке бактерии ее фагоспецифические рецепторы.

2 **Проникновение** фагового генома через клеточную стенку и цитоплазматическую мембрану *внутрь клетки* и освобождение его от оболочки (разделение фага).

3 **Установление фагового генома** с помощью белка-лоцмана для реализации содержащейся в геноме информации:

а) **однонитевая ДНК** – к репликативному аппарату для синтеза комплементарной ей нити и образования репликативной формы; далее ее поведение аналогично двунитевой ДНК;

б) **двунитевая ДНК** – к транскрипционному аппарату для синтеза мРНК и последующей трансляции вирусспецифических белков (ферментов и структурных);

в) **РНК-геном** – к трансляционному аппарату для синтеза вирусспецифических белков (ферментов репликации и структурных).

4 **Репликация** фаговой геномной ДНК или РНК.

5 Сборка вновь синтезированных вирионов.

6 Выход вновь синтезированных фагов из клетки:

а) путем отпочковывания (M13 - единственный фаг, не вызывающий при выходе из клетки ее гибели);

б) путем лизиса клетки изнутри. Он осуществляется свободным лизоцимом и вызывает гибель клетки.

Степень зависимости репликации ДНК фага от хромосомы клетки определяется набором генов у фагов. Крупные фаги, например T4, осуществляют репликацию полностью автономно; средние – T7 – частично нуждаются в помощи бактериальных генов, а мелкие (M13, φX174) почти полностью зависят от хромосомных генов.

Внутриклеточное размножение фага T2 происходит в такой последовательности:

– через 1 мин после проникновения синтезируются ранние мРНК, кодирующие белки, необходимые для репликации фаговой ДНК;

– через 5 мин начинается репликация ДНК; затем - синтез мРНК, необходимых для образования структурных белков фага и его морфогенеза;

– через 13 мин в клетке появляются первые вирионы.

Из одного фага в клетке синтезируется 200-300 новых вирионов.

Морфогенез мелких фагов протекает по типу самосборки. У крупных фагов этот процесс имеет более сложный характер. Например, морфогенез фага T4 требует активности более чем 40 генов и протекает при участии трех самостоятельных линий. На одной из них происходит сборка хвостика (участвует около 20 генов), на другой - головки фага (не менее 16 генов) и на третьей – сборка ворсинок (5 генов).

Иногда бывает лизис бактерий извне как следствие адсорбции многих фагов на одной клетке, но при этом размножения фагов не происходит. Обычно же после внедрения фагового генома в клетку у нее возникает состояние иммунитета к суперинфекции данным фагом, т. е. проникновение других фаговых геномов становится невозможным.

3 Общая характеристика, генетическая организация и репликация умеренных фагов

Умеренные фаги способны вызывать не только продуктивную, но и редуцированную фаговую инфекцию.

В этом случае **жизненный цикл фага** (при редуцированной инфекции) складывается из следующих стадий:

а) адсорбция фага на поверхности клетки;

б) проникновение фаговой ДНК в бактериальную клетку;

в) сайт-специфическая интеграция фаговой ДНК в хромосому клетки-хозяина и превращение фага в профаг.

Механизм интеграции фаговой ДНК в хромосому бактериальной клетки лучше всего изучен на примере **фага λ** (лямбда). Фаг состоит из головки и хвостика. Его геном представлен двунитевой линейной ДНК, имеющей «липкие»

концы (избыточные нуклеотидные последовательности на противоположных концах нитей, комплементарные друг другу), поэтому она может переходить в кольцевую структуру, необходимую для ее включения в хромосому клетки-хозяина. ДНК фага λ , несет 32 гена, 7 из которых кодируют головку, 11 - хвостик, а остальные играют регуляторную роль.

Фаг λ включается в хромосому *E. coli* с помощью сайт-специфической рекомбинации. Геном фага, интегрируясь в хромосому, превращается в профаг, а клетка становится лизогенной. Выходу профага из хромосомы препятствует цитоплазматический репрессор, который наделяет клетку одновременно иммунитетом против повторного инфицирования данным фагом. Синтез репрессора контролируется фагом. Однако профаг спонтанно или под воздействием различных факторов (химические вещества, облучение УФ, рентгеновскими лучами, повышенная температура) может выходить из хромосомы клетки и вызывать продуктивную инфекцию, заканчивающуюся лизисом клетки и выходом из нее вновь синтезированных вирионов.

Связь профага с бактерией очень прочная и в естественных условиях нарушается с частотой 10^{-2} - 10^{-3} (спонтанная продукция фага).

Умеренные фаги играют важную роль в обмене генетическим материалом между бактериями. Этот процесс получил название трансдукции.

Мю-фаг (мю-(μ)-частица, мю-фаг). ДНК-содержащий умеренный бактериофаг, способный встраиваться в большое число сайтов генома клетки-хозяина и вызывать мутации при «попадании» в пределы структурного гена (*Mu* – *mutator phage*) - в связи с этим М.-ф. обычно рассматривается как разновидность мобильного генетического элемента.

Трансдукция – вид рекомбинации, при которой перенос генетического материала от одних клеток (доноров) к другим (реципиентам) осуществляют умеренные фаги или их мутанты. Различают *общую* (генерализованную, или неспецифическую), *специфическую* (ограниченную) и *абортивную* трансдукцию.

Общая трансдукция. Механизм ее заключается в том, что в процессе внутриклеточного размножения фага в его головку может быть случайно включен вместо фаговой ДНК фрагмент бактериальной ДНК, равный по длине фаговой (рисунок 1). Таким образом в процессе репродукции фага возникают дефектные вирионы, у которых в головках вместо собственной геномной ДНК содержится фрагмент ДНК бактерии. Такие фаги сохраняют инфекционные свойства. Они адсорбируются на бактериальной клетке, вводят в нее ДНК, содержащуюся в головке, но при этом размножения фага не происходит. Введенная в клетку реципиента донорная ДНК (фрагмент хромосомы донора), если она содержит гены, отсутствующие у реципиента, наделяет его новым признаком. Этот признак будет зависеть от того, какой ген (гены) попал в головку *трансдуцирующего фага*. В случае рекомбинации привнесенного фагом фрагмента ДНК донора с хромосомой клетки-реципиента этот признак наследственно закрепляется.

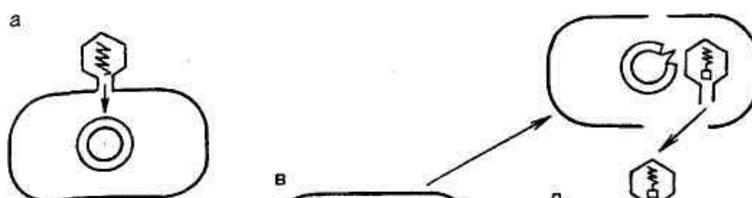


Рисунок 1 – Трансдукция: *a* – введение ДНК умеренного фага в донорскую клетку; *б, в* – интеграция генома фага с геномом бактерий; *г* – отщепление профага с захватом клеточного гена; *д, е* – введение гена донора в реципиентную клетку с образованием трансдуктанта

Специфическая трансдукция. Отличается от неспецифической тем, что в этом случае трансдуцирующие фаги всегда переносят только определенные гены, а именно, те из них, которые располагаются в хромосоме лизогенной клетки слева от attL или справа от attR. Специфическая трансдукция всегда связана с интеграцией умеренного фага в хромосому клетки-хозяина. При выходе (исключении) из хромосомы профаг может захватить ген с левого или правого фланга, например или gal, или bio. Но в этом случае он должен лишиться такого же размера своей ДНК с противоположного конца, чтобы ее общая длина оставалась неизменной (иначе она не может быть упакована в головку фага). Поэтому при такой форме исключения образуются дефектные фаги: λ gal или λ bio.

Специфическую трансдукцию у *E. coli* осуществляет не только фаг лямбда, но и родственные ему лямбдоидные и другие фаги.

Трансдуцирующий фаг в случае инфицирования реципиентной клетки интегрируется в ее хромосому и привносит в нее новый ген (новый признак), опосредуя не только лизогенизацию, но и лизогенную конверсию.

Таким образом, если при неспецифической трансдукции фаг является только пассивным переносчиком генетического материала, то при специфической фаг включает этот материал в свой геном и передает его, лизогенизируя бактерии, реципиенту.

Однако лизогенная конверсия может произойти и в том случае, если геном умеренного фага содержит такие собственные гены, которые у клетки отсутствуют, но отвечают за синтез существенно важных белков. Например, способностью вырабатывать экзотоксин обладают только те возбудители дифтерии, в хромосому которых интегрирован умеренный профаг, несущий оперон tox. Он отвечает за синтез дифтерийного токсина. Иначе говоря, умеренный фаг tox вызывает лизогенную конверсию нетоксигенной дифтерийной палочки в токсигенную.

С помощью трансдуцирующего фага могут передаваться многие признаки и свойства: способность сбрасывать различные углеводы, синтезировать аминокислоты и витамины, резистентность к антибиотикам, вирулентность, токсигенность, жгутики. Трансдукция служит активным механизмом формирования культур с измененными свойствами и может играть большую роль в эволюции микробов.

Трансдуктанты. Образующиеся рекомбинанты называются трансдуктантами. Приобретенные в процессе трансдукции признаки стабильны и передаются по наследству. Некоторые клоны-трансдуктанты могут оказаться неустойчивыми и, становясь, например, гетерогенотами (клетками с неполным диплоидным набором хромосом), в последующих пересевах теряют трансдуцированные им свойства.

Абортивная трансдукция. Отличается от первых двух тем что перенесенный фагом фрагмент ДНК донора *остается в цитоплазме реципиентной клетки* в автономном состоянии. Не включаясь в хромосому клетки-реципиента, этот фрагмент ДНК в течение нескольких делений бактерий передается лишь одной клетке, а далее полностью исчезает. В течение указанного времени автономные гены непосредственно или через свои продукты, остающиеся в клетках, детерминируют определенные признаки (способность синтезировать вещества, подвижность и пр.). Однако выраженность перенесенных признаков крайне неотчетлива. За абортивную трансдукцию ответственны фаги, участвующие в генерализованной трансдукции. Абортивная трансдукция встречается в 10 раз чаще генерализованной.

Практическое применение бактериофагов. Благодаря своему разрушающему (литическому) действию на бактерии фаги могут быть использованы с лечебно-профилактической целью при различных заболеваниях (дизентерия, холера, различных гнойно-воспалительные заболевания и т. д.). Наборы стандартных фагов, в том числе международные используются для фаготипирования возбудителей ряда болезней (холеры, брюшного тифа, сальмонеллез, дифтерии, стафилококковых и других заболеваний). Фаги широко используют для изучения генетики микроорганизмов. По наличию бактериофагов в окружающей среде (например, воде) судят о наличии в них патогенных бактерий, в которых они размножаются.

С помощью таких фагов производится наиболее тонкая дифференциация бактерий внутри вида, с разделением их на фаговарианты. Например, с помощью набора фагов Vi-H возбудитель брюшного тифа делится более чем на 100 фаговариантов. Поскольку чувствительность бактерий к фагам является относительно стабильным признаком, связанным наличием соответствующих рецепторов, фаготипирование имеет важное диагностическое и эпидемиологическое значение.

Резистентность (устойчивость) фагов. По степени устойчивости к действию различных факторов внешней среды и химических веществ фаги занимают место между вирусами и неспоровыми бактериями. Они устойчивы в пределах рН от 5,0 до 8,0, большинство из них не инактивируется холодными водными растворами глицерина и этилового спирта. На них не действуют та-

кие ферментные яды, как цианид, фторид, динитрофенол, а также хлороформ и фенол. Фаги хорошо сохраняются в запаянных ампулах и в лиофилизированном состоянии, но легко разрушаются при кипячении, действии кислот, химических дезинфектантов, при УФ облучении.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСОВ С КЛЕТКОЙ–ХОЗЯИНОМ

- 1 Формы взаимодействия вирусов с клеткой.
- 2 Формы продуктивности инфекции.
- 3 Стадии репродукции вирусов.
- 4 Основные типы репликации вирусных геномов по Балтимору.

1 Формы взаимодействия вирусов с клеткой

Репродукцией (лат. *productio* – производство) вирусов называют процесс размножения вирусных частиц в чувствительных к ним клетках. Репродуцируются в них не все вирусы, а только вирулентные, обладающие высокой степенью патогенности, геном которых после инфицирования остается в цитоплазме и ядре в автономном состоянии. У интеграционных вирусов способность к репродукции возникает после исключения (отщепления) их генома от генома клеток.

Вирусы не способны к самостоятельному размножению. Синтез вирусных белков и воспроизведение копий вирусного генома обеспечивают биосинтетические процессы клетки-хозяина. Для вирусов характерен *дизъюнктивный* (разобщённый) *тип репродукции*, осуществляемый при взаимодействии вируса с инфицируемой клеткой – белковые макромолекулы и нуклеиновые кислоты образуются отдельно, после чего происходит сборка дочерних популяций.

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.

Реализация репродуктивного цикла в существенной степени зависит от типа инфицирования клетки и характера взаимодействия вируса с чувствительной (могущей быть инфицированной) клеткой.

Известны следующие типы взаимодействий «вирус-клетка»: продуктивный (образуется дочерняя популяция), интегративный (виrogenия), абортивный (дочерняя популяция не образуется) и интерференция вирусов (инфицирование чувствительной клетки разными вирусами).

Продуктивное взаимодействие «вирус-клетка» чаще носит *литический характер*, то есть заканчивается гибелью и лизисом инфицированной клетки, что происходит после полной сборки дочерней популяции. Гибель клетки вызывают следующие факторы: раннее подавление синтеза клеточных белков, накопление токсических и повреждающих клетку вирусных компонентов, повреждение лизосом и высвобождение их ферментов в цитоплазму.

Интегративное взаимодействие, или *виrogenия*, не приводит к гибели клетки. Нуклеиновая кислота вируса встраивается в геном клетки-хозяина и в последующем функционирует как его составная часть. Наиболее

яркие примеры подобного взаимодействия – **лизогения бактерий** и **вирусная трансформация клеток**.

Абортивное взаимодействие не приводит к появлению дочерней популяции и происходит при взаимодействии вируса с покоящейся клеткой (стадия клеточного цикла G_0) либо при инфицировании клетки вирусом с изменёнными (дефектными) свойствами. Следует различать *дефектные вирусы* и *дефектные вирионы*. Первые существуют как самостоятельные виды и функционально неполноценны, так как для их репликации необходим «вирус-помощник» (например, для репликации аденоассоциированного вируса необходимо присутствие аденовирусов). Вторые составляют дефектную группу, формирующуюся при образовании больших дочерних популяций (например, могут образовываться пустые капсиды либо безоболочечные нуклеокапсиды). Особая форма дефектных вирионов – **псевдовирионы**, включившие в капсид нуклеиновую кислоту клетки-хозяина.

Интерференция вирусов происходит при инфицировании клетки двумя вирусами. Различают гомологичную (при инфицировании клетки родственными вирусами) и гетерологичную (если интерферируют неродственные виды) интерференцию. Это явление возникает не при всякой комбинации возбудителей, иногда два разных вируса могут репродуцироваться одновременно (например, вирусы кори и полиомиелита). Интерференция реализуется либо за счёт индукции одним вирусом клеточных ингибиторов (например, ИФН), подавляющих репродукцию другого, либо за счёт повреждения рецепторного аппарата или метаболизма клетки первым вирусом, что исключает возможность репродукции второго.

2 Формы продуктивности инфекции

По характеру взаимодействия генома вируса с геномом клетки выделяют **автономное** (геном вируса не интегрирован в геном клетки) и **интеграционное** (геном вируса интегрирован в геном клетки) **инфицирование**. Особую форму составляют латентное и персистирующее инфицирование.

Латентное инфицирование. ДНК некоторых вирусов (герпесвирусы, ретровирусы) может находиться в клетке вне хромосом, либо вирусная ДНК интегрируется в ядерный геном, но вирусспецифические синтезы не происходят. Такая вирусная ДНК образует латентный **провирус**, реплицирующийся вместе с хромосомой. Подобные состояния вирусной ДНК нестабильны, возможны периодические реактивации с переходом в продуктивное взаимодействие «вирус-клетка», либо клетка трансформируется, давая начало злокачественному росту.

Персистирующее инфицирование. Некоторые РНК-вирусы могут вызывать персистирующие инфекции. При этом происходит постепенное выделение вирусных частиц, но инфицированная клетка не лизируется. Нередко дочерние популяции вирионов дефектны. Иногда такие хронические поражения у человека протекают без клинических проявлений. В частности, вирус ге-

патита В способен вызывать персистирующее поражение гепатоцитов с развитием хронического гепатита.

3 Стадии репродукции вирусов (репродуктивный цикл вирусов)

В цикле репродукции вирусов различают четыре стадии:

1 *подготовительную*, или инициальную, включающую фазы адсорбции вируса на клетке, проникновения и раздевания в клетке;

2 *собственно репродуктивную* стадию образования структурных белков и вирионных нуклеиновых кислот;

3 *сборку вирионов*;

4 *заключительную*, сопровождающуюся выходом зрелых вирусных частиц из клетки.

Адсорбция. Первая стадия репродуктивного цикла – адсорбция вириона на поверхности инфицируемой клетки. *Адсорбция происходит путём взаимодействия вириона со специфическими клеточными рецепторами.* За распознавание рецепторов ответственны белки, входящие в состав капсида либо суперкапсида. 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).

Исходя из выше изложенного, понятие «*тропизм вирусов*» объясняется специфическим взаимодействием вирусных белков с поверхностными рецепторами инфицируемой клетки. Например, полиовирус проникает в клетки центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта и размножается в них, так как у человека и приматов только эти клетки имеют рецепторы к белкам полиовирусов.

Процесс адсорбции протекает в две фазы: *фаза ионного притяжения* обусловлена неспецифическим взаимодействием, *фаза прикрепления* происходит благодаря структурной гомологии либо комплементарности взаимодействующих молекул.

Количество инфекционных вирусных частиц, адсорбированных на клетке, определяет термин «множественность заражения» (инфицирования). Обычно животная клетка содержит около 50 000 рецепторов, и её заражение носит множественный характер, то есть на клетке может сорбироваться большое количество вирионов. Тем не менее *инфицированная вирусом клетка обычно толерантна к повторному заражению гомологичным вирусом.* Если вирус прикрепляется к несвойственным рецепторам, то инфицирования клетки не происходит.

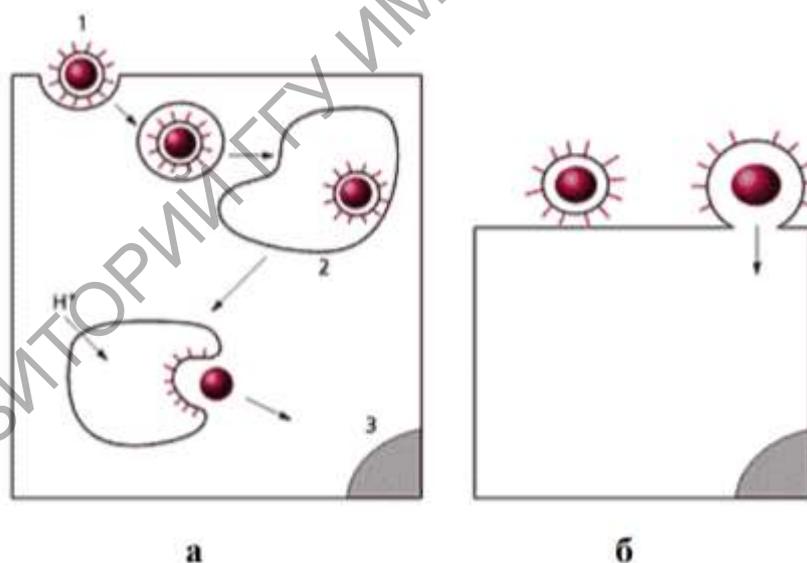
Проникновение и «раздевание». Для некоторых вирусов достаточно проникновения в клетку одной нуклеиновой кислоты, а для других необходим механизм, обеспечивающий проникновение вместе с нуклеиновой кислотой вирионных ферментов, необходимых для дальнейшей репродукции вирусов (РНК-зависимых ДНК-полимераз).

Различают три механизма проникновения внутрь цитоплазмы вирусов:

1 *Механизм проникновения, характерный для мелких простейших 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 подобия, внутрь клетки проникает оголенный капсид с РНК вируса и вирусоспецифической полимеразой. При слиянии суперкапсида с клеточной мембраной участвуют специфические F-белки (белков слияния). Кислые значения рН способствуют слиянию вирусной оболочки и клеточной мембраны.

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 [вирус + греч. *pexis*, прикрепление] – рисунок 1. 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 раздевают вирус; реже суперкапсид интегрируется с мембраной лизосомы с последующим выходом капсида внутрь цитоплазмы клетки.



а – виropексис, б – слияние вирусной и клеточной мембран
Рисунок 1 – Механизмы проникновения вирусов в клетку

Модифицированные частицы теряют инфекционные свойства.

Собственно репродуктивная стадия. После депротенизации вирусы невозможно выделить из культуры клеток. Этот этап репродукции известен как тневая фаза, или *фаза эклипса* [от англ. *eclipse*, затмение]. Она включает репликацию нуклеиновых кислот вируса и синтез вирусных белков. Тневая фаза не происходит при температуре 0-4 °С (исключая вирус гриппа). Тневая фаза заканчивается после образования составных компонентов вируса, необ-

ходимых для сборки дочерних популяций.

Образование дочерних вирусных частиц в заражённой клетке включает:

1) экспрессию генетического материала в виде его транскрипции и последующей трансляции, что приводит к появлению вирусных белков.

Транскрипция – первый этап реализации генетической информации вирусов.

У ДНК-содержащих семейств папова-, адено- и герпесвирусов, репродукция которых происходит в ядре, осуществляется клеточной РНК-полимеразой, а у репродуцирующихся в цитоплазме иридо- и поксвирусов – вирусоспецифической, попадающей в клетку вместе с их геномом.

Таким же вирусоспецифическим ферментом осуществляется акт транскрипции у РНК-содержащих вирусов с негативным геномом. В акте транскрипции для синтеза белка РНК-вирусы с позитивным геномом не нуждаются. Исключение составляют ретровирусы, у которых транскрипция происходит на интегрированных с клеточным геномом вирионных ДНК-транскриптах с помощью клеточных РНК-полимераз.

Характерной особенностью транскрипции у плюс-нитевых РНК-вирусов является кодирование синтеза одной длинной иРНК, а у ДНК-вирусов – многих, но более коротких.

Трансляция. На этом этапе происходит синтез вирусного белка. Трансляция начинается с узнавания клеточными рибосомами вирусных иРНК. Переключение на избирательную трансляцию вирусных иРНК часто связано с вирусным механизмом подавления трансляции иРНК клеток-хозяев.

В процессе трансляции у вирусов, кодирующих синтез одной длинной иРНК, синтезируется гигантский полипептид-предшественник, впоследствии нарезающийся на несколько различных белков, а у вирусов, кодирующих короткие иРНК, – соответствующее им число полностью созревших белков. Образующиеся вирусные белки часто подвергаются посттрансляционным модификациям, например гликолизированию, ацилированию, метилированию, фосфорилированию.

2 Синтез генетического материала вируса (репликация).

Репликация ДНК-содержащих вирусов, или копирование их генома, представленного линейной двухцепочечной структурой, сходна с репликацией ДНК клеток и осуществляется их ДНК-полимеразами. Другими словами, синтез гомологичных нуклеиновых кислот происходит на обеих расплетенных цепях, в результате чего каждый вновь образующийся вирион получает ДНК, состоящую из старой цепи и ее новой копии. Следует, правда, подчеркнуть, что раскручиванию кольцевых двухцепочечных ДНК предшествует разрезание одной из ее нитей, а репликация однонитчатых ДНК-содержащих парвовирусов происходит после синтеза второй цепи ДНК и образования промежуточных двухцепочечных его форм.

Репликация вирусных РНК тоже происходит не на родительских, а на промежуточных комплементарных нитях, т. е. образованию новых геномных нитей предшествует синтез их двойников. При этом синтез тех и других нитей РНК, так же как иРНК, осуществляют вирусоспецифические РНК-полимеразы.

У вирусов, геном которых представлен двухцепочечной ДНК, механизм ее репликации обеспечивается ДНК-зависимой ДНК-полимеразой.

Особым свойством обладает геномная РНК ретровирусов, имеющих в своем составе *обратную (реверсальную) транскриптазу, или РНК-зависимую ДНК-полимеразу*. С помощью этого уникального вирусоспецифического фермента на ее матричной основе последовательно синтезируются вначале одна нить ДНК, затем и другая, которые, замкнувшись в кольцо, интегрируют с клеточным геномом, после чего с участием РНК-полимеразы клеток происходит переписывание информации на РНК. Поскольку синтезированная таким окольным путем иРНК не просто комплементарна геномной, как у минус-нитевых вирусов, а полностью гомологична ей, то ретровирусы с полным правом относят к «плюс-нитевым».

Синтезированный белок, который используется для строительства капсида, и размноженная во многих копиях вирусная ДНК объединяются и формируют новые, «дочерние» вирионы. Сформированное вирусное потомство покидает использованную клетку и заражает новые: цикл репродукции вируса повторяется.

У некоторых ДНК-содержащих вирусов сам цикл репродукции в клетке не связан с немедленной репликацией вирусной ДНК; вместо этого вирусная ДНК встраивается (интегрируется) в ДНК клетки-хозяина. На этой стадии вирус как единое структурное образование исчезает: его геном становится частью генетического аппарата клетки и даже реплицируется в составе клеточной ДНК во время деления клетки. Однако впоследствии, иногда через много лет, вирус может появиться вновь – запускается механизм синтеза вирусных белков, которые, объединяясь с вирусной ДНК, формируют новые вирионы.

Сборка из генетического материала и вирусных белков дочерних популяций. У просто устроенных вирусов, состоящих из нуклеиновой кислоты и нескольких белков, сборка состоит из упорядоченного взаимодействия этих молекул. У сложно устроенных вирусов сборка дочерних популяций протекает многоступенчато. Взаимодействие нуклеиновых кислот с внутренними и оболочечными белками приводит к образованию нуклеокапсидов, или сердцевин. В процессе образования «одетых» вирусов полные нуклеокапсиды упорядоченно выстраиваются с внутренней стороны клеточной мембраны под участками, модифицированными оболочечными вирусными белками (М-белками). При нарушениях процесса самосборки могут образовываться пустые капсиды либо комплексы нуклеиновых кислот с внутренними белками.

Высвобождение дочерних вирионов – конечная стадия репродуктивного цикла. Вирусы, лишённые суперкапсида, и поксвирусы обычно высвобождаются быстро; выход дочерних популяций сопровождается разрушением цитоплазматической мембраны и лизисом клетки. Вирусы, содержащие суперкапсид, высвобождаются медленнее. Модифицированные участки мембраны с заключёнными в них вирионами выпячиваются наружу и затем отпочковываются. При высвобождении почкованием изменённая клетка иногда может сохранять жизнеспособность.

4 Основные типы репликации вирусных геномов по Балтимору

Нобелевский лауреат, биолог Дэвид Балтимор, предложил свою схему классификации вирусов, основываясь на различиях в механизме продукции мРНК. Эта система включает в себя семь основных групп:

(I) Вирусы, содержащие двуцепочечную ДНК и не имеющие РНК-стадии (например, герпесвирусы, поксвирусы, паповавирусы, мимивирус);

(II) Вирусы, содержащие двуцепочечную РНК (например, ротавирусы);

(III) Вирусы, содержащие одноцепочечную молекулу ДНК (например, парвовирусы);

(IV) Вирусы, содержащие одноцепочечную молекулу РНК положительной полярности (например, пикорнавирусы, флавивирусы);

(V) Вирусы, содержащие одноцепочечную молекулу РНК негативной или двойной полярности (например, ортомиксовирусы, филовirus);

(VI) Вирусы, содержащие одноцепочечную молекулу РНК и имеющие в своем жизненном цикле стадию синтеза ДНК на матрице РНК, ретровирусы (например, ВИЧ);

(VII) Вирусы, содержащие двуцепочечную ДНК и имеющие в своём жизненном цикле стадию синтеза ДНК на матрице РНК, ретроидные вирусы (например, вирус гепатита В).

В настоящее время, для классификации вирусов используются обе системы одновременно, как дополняющие друг друга.

Дальнейшее деление производится на основе таких признаков как структура генома (наличие сегментов, кольцевая или линейная молекула), генетическое сходство с другими вирусами, наличие липидной оболочки, таксономическая принадлежность организма-хозяина и так далее.

Основные типы репликации вирусных геномов. Кодирующая стратегия вирусов в зависимости от организации генома. В процессе репродукции вирусов осуществляется реализация генетической информации. Механизм реализации генетической информации зависит от типа вирусного генома. Пути реализации информации можно представить схематично.

1) **ДНК** → **+РНК** (= **иРНК**) → **белок** (как в клетках).

ДНК-содержащие вирусы, репродукция которых происходит в ядре, используют для транскрипции клеточную полимеразу. К этим вирусам относятся паповавирусы, аденовирусы, вирусы герпеса. ДНК-содержащие вирусы, репродукция которых происходит в цитоплазме, не могут использовать клеточный фермент, находящийся в ядре. Транскрипция их генома осуществляется вирус-специфическим ферментом - ДНК-полимеразой, которая проникает в клетку в составе вируса. К этим вирусам относятся вирусы оспы и иридовирусы.

2) **+РНК** → **белок** (позитивный геном).

У вирусов с позитивным геномом (пикорнавирусы, тогавирусы, коронавирусы) сама РНК вируса выполняет функцию и-РНК. 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.

3) $-РНК \rightarrow +РНК \rightarrow \text{белок}$ (негативный геном). Вирусы с негативным геномом (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, рабдовирусы, буньявирусы) для транскрипции используют РНК-зависимую полимеразу, входящую в состав вириона. Этот фермент на -нити РНК строит комплементарную +нить РНК, которая затем поступает на рибосомы, и начинается процесс трансляции вирусного белка.

4) *одноцепочечная ДНК* \rightarrow *промежуточный двухцепочечный ДНК-транскрипт* $\rightarrow +РНК \rightarrow \text{белок}$ (у парвовирусов).

5) $\pm РНК \rightarrow ДНК \rightarrow +РНК \rightarrow \text{белок}$ (позитивный геном с наличием обратной транскриптазы).

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.

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСОВ ЖИВОТНЫХ, ЧЕЛОВЕКА И РАСТЕНИЙ, ПАТОГЕНЕЗ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 1 Распространение вирусов, классификация вирусных инфекций, эпидемический процесс.
- 2 Клеточные и организменные стадии вирусного патогенеза.
- 3 Новые и возникающие вирусные инфекции.
- 4 Вирусные инфекции растений и методы борьбы с ними.

1 Распространение вирусов, классификация вирусных инфекций, эпидемический процесс

Пути распространения вирусов в биосфере. Экологическая ниша вирусов – это многокомпонентная система взаимосвязанных элементов, включающая клетку, организм, популяцию хозяина, переносчиков, другие вирусы и внешнюю среду. Для сохранения вируса как биологического вида необходима его последовательная передача от хозяина к хозяину. Передача происходит по горизонтальному и вертикальному направлениям, что имеет место не только в популяциях человека и животных, но и среди бактерий, насекомых, растений, грибов.

Вертикальная передача – это передача возбудителя от родителей потомству, которая также может осуществляться различными путями, и предполагает сохранение вируса в ряду поколений.

Горизонтальная передача – рассеивание возбудителей среди восприимчивых хозяев с использованием различных механизмов и путей, во многом определяемых средой обитания и особенностями жизнедеятельности организма-хозяина.

Бактериофаги в природных условиях встречаются в тех местах, где есть чувствительные бактерии (в воде, почве, выделениях человека и животных), которые инфицируются вирусом при случайных контактах и распространяются водными потоками или путями, используемыми хозяином. Применение бактериофагов в качестве лечебных препаратов значительно увеличило интенсивность циркуляции вирусов бактерий в биосфере. Возможно распространение бактериофагов воздушным путем, что создает определенные трудности при работе с бактериальными культурами в научно-исследовательских лабораториях.

Вирусы растений могут распространяться в процессе размножения хозяев (с пылью, семенами), где важную роль играют природные факторы (дождь, ветер, птицы). Человек распространяет вирусы растений при использовании зараженного посадочного материала (вегетативные побеги, семена), а также при использовании зараженной земли. Однако основными переносчиками фитопатогенных вирусов являются их промежуточные хозяева (насекомые, клещики, нематоды, фитопатогенные грибы).

Вирусы насекомых инфицируют хозяина в процессе его питания и раз-

множения. Распространяются вирусы в процессе миграций насекомых.

Распространение **вирусов позвоночных** осуществляется с использованием механизмов, которые реализуются различными путями, и часто включают внешнюю среду и промежуточных хозяев вируса. Важную роль в распространении вирусов играют миграционные процессы, наблюдаемые среди людей и животных.

Распространение вирусов в **человеческой** популяции имеет свои особенности. В соответствии с четырьмя основными типами локализации возбудителя в организме (дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кровь, наружные покровы) выделены несколько **механизмов передачи вирусов (пути проникновения вирусов)**.

Трансмиссивный механизм – передача с помощью биологических переносчиков. При любом варианте такой передачи вирус черпается переносчиком из внутренних сред донора и внедряется во внутреннюю среду реципиента. (Трансмиссивный механизм передачи инфекции (также называемый «гемоконтактным») – механизм передачи инфекции, при котором возбудитель инфекции находится в кровеносной системе и лимфе, передается при укусах специфических и неспецифических переносчиков: укусе кровососущего членистоногого (насекомого или клеща)).

Парентеральный механизм – передача вирусов через кровь. Вирусы, циркулирующие в крови, могут передаваться в процессе переливаний крови, при использовании загрязненных шприцев и других медицинских инструментов (искусственный путь), в процессе сексуальных контактов (половой путь) и другими путями.

Алиментарный (энтеральный) механизм – вирус проникает через слизистые оболочки органов пищеварения. Разновидностью алиментарного механизма является фекально-оральный механизм передачи вируса.

Аэрогенный механизм – входными воротами инфекции являются слизистые органов дыхания. Реализуется воздушно-капельным или пылевым путем.

Контактный механизм – реализуется через кожные покровы. Такой механизм передачи могут использовать очень немногие вирусы. Так, например, вирус бешенства может проникать в организм животного и человека при ослюнении кожных покровов. Слюна собак содержит гиалуронидазу, которая облегчает проникновение вируса в кровь через кожу.

Вертикальный механизм – передача вирусов от матери плоду во время вынашивания и родов. Возбудитель может передаваться через плаценту, через околоплодные воды и оболочки, при прохождении плода через родовые пути матери.

Особенности эпидемиологии вирусных инфекций. *Под инфекцией* понимают комплекс процессов, происходящих при взаимодействии инфекционного агента с организмом хозяина.

Эпидемиология – наука, раскрывающая основные законы и механизмы существования возбудителей инфекционных болезней в человеческом обще-

стве. Основным объектом эпидемиологии – *эпидемический процесс*, главной сущностью которого является элемент заразности. Источником инфекции может являться человек, членистоногие, позвоночные животные.

Эпидемический процесс определяют как цепь следующих друг за другом инфекционных состояний, от бессимптомного носительства до манифестных заболеваний, вызванных циркулирующими в коллективе возбудителями инфекции (инвазии). Существование Э. п. обусловлено *непрерывностью взаимодействия трех непосредственных движущих его сил (факторов, звеньев): источника возбудителя инфекции, механизма передачи возбудителя инфекции и восприимчивости населения к данной инфекции*. Выключение любого из факторов Э. п. приводит к его перерыву.

Отмечаются периодические подъемы и спады Э. п. в течение одного года (сезонность), в течение многих лет (цикличность) и даже десятилетий. *Спорадической заболеваемостью* обозначают Э. п., при котором в данной местности и при данной инфекции отмечается минимальное (обычное) число случаев заболеваний. *Эпидемия* определяется резкой интенсификацией Э. п. При этом наблюдаются эпидемические вспышки или групповые заболевания (семейные, школьные, производственные и др.). Перешедшая границы государства и охватившая большое число стран эпидемия носит название *пандемии, или глобальной эпидемии*. Термин «*эндемия*» обозначает обычное наличие инфекционной болезни на данной ограниченной территории; применим для природно-очаговых инфекций.

Классификация вирусных инфекций. Классифицировать инфекции можно как на клеточном уровне, так и на уровне организма.

На клеточном уровне в основе классификации лежат формы взаимодействия вирусов с клеткой, согласно которым инфекция может быть: *автономной (продуктивной, abortивной) и интеграционной*. Продуктивная и abortивная инфекции могут протекать в виде острой или хронической инфекции.

Острой называется такая форма инфекции, при которой после образования вирусного потомства клетка либо погибает, либо выздоравливает и не содержит вирусных компонентов. *Хроническая инфекция* – это такая форма инфекции, при которой клетка продолжает продуцировать вирусные частицы или вирусные компоненты в течение длительного времени и передает эту способность дочерним клеткам.

На организменном уровне в основу классификации положены четыре фактора: *генерализация вируса; продолжительность инфекции; проявление клинических симптомов; выделение вируса в окружающую среду*.

По критерию *генерализация* вируса различают: *очаговые инфекции*, когда действие вируса проявляется у входных ворот инфекции в связи с его локальной репродукцией, и *генерализованные*, при которых после ограниченного периода репродукции вируса в первичных очагах происходит генерализация инфекции, и вирус достигает чувствительных тканей, формируя вторич-

ные очаги инфекции.

По продолжительности: *острая инфекция* длится относительно непродолжительный период времени и протекает с выделением вирусов в окружающую среду. Острая инфекция может завершиться выздоровлением или гибелью организма. Она соответствует продуктивной инфекции на уровне клетки. При продолжительном взаимодействии вируса с организмом возникает **персистентная форма инфекции** (от лат. *persistentia* – упорство, постоянство). Персистенция вирусов столь часто наблюдается в клетках различных организмов, что это дало основание В. Д. Тимакову сформулировать следующее положение: «Состояние вирусного носительства является, пожалуй, наиболее распространенной и общей формой взаимодействия вируса с клеткой, а острое вирусное заболевание – лишь проявлением нарушения этого характерного равновесия».

Персистентные инфекции могут быть *латентными, хроническими или медленными* в зависимости от выделения вируса в среду и проявления симптомов заболевания.

Хронические вирусные инфекции характеризуются периодическими состояниями выздоровления и рецидивов (обострений) (герпетическая, аденовирусная инфекции, хроническая форма вирусных гепатитов).

Латентная инфекция – это скрытая инфекция, не сопровождающаяся выделением вирусов в окружающую среду. При латентных инфекциях вирус не всегда удается обнаружить либо в связи с его дефектным состоянием, либо в связи с персистенцией субвирусных компонентов, либо в связи с интеграцией клеточным геномом (вирусы герпеса, онковирусы, вирус СПИД и др.)

Медленные инфекции – это своеобразное взаимодействие определенных вирусов с организмом, характеризующееся длительным инкубационным периодом, тянущимся многие месяцы и даже годы, и последующим медленным, но неуклонным развитием симптомов заболевания, ведущим к тяжелому нарушению функций органов и летальному исходу (куру, болезнь Крейтцфельта - Якоба).

Основанная на этих признаках классификация инфекций, как и любая другая, в известной мере условна, поскольку одна форма может перейти в другую, например, очаговая инфекция – в генерализованную, острая инфекция – в хроническую, латентная – в хроническую и т. д.

2 Клеточные и организменные стадии вирусного патогенеза

Вирусы являются внутриклеточными инфекционными агентами. Весь репликативный цикл вируса осуществляется с использованием метаболических и генетических ресурсов клеток. Поэтому патогенез вирусных инфекций,

в первую очередь, следует рассматривать на молекулярном и клеточном уровнях. Вместе с тем, инфекционный процесс, вызванный вирусами, развивается в пределах того или иного органа или ткани, так как большинство вирусов обладают достаточно высокой органной или тканевой тропностью. Поэтому характер развития внутритканевых процессов при вирусных инфекциях, с одной стороны, определяется, как правило, **цитопатическим действием вируса на клетки данной ткани и органа**, а с другой стороны, **реакцией внутритканевых и органных систем защиты от вирусной инфекции**.

Под **патогенезом** следует понимать совокупность процессов, вызывающих заболевание и определяющих его развитие и исход. Патогенез вирусного заболевания определяется тропизмом вируса; скоростью репродукции вируса и количеством инфекционных частиц в потомстве; реакцией клетки на инфекцию; реакцией организма на вызванные инфекцией изменения клеток и тканей.

Патогенез вирусных инфекции 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 нормальной жизнедеятельности клетки* в результате механического повреждающего действия вирусных компонентов на клеточные структуры;

2 *повреждение лизосом*, в результате чего освобождаются высокоактивные лизосомальные ферменты, вызывающие аутолиз клетки;

3 *интенсивное истощение белковых и энергетических ресурсов* клетки за счет переключения клеточных ферментов и белок-синтезирующего аппарата на синтез вирусспецифических макромолекул;

4 *специфическое повреждающее действие вирусов на клеточные молекулы*.

Эти причины повреждения клетки различным образом проявляются и сочетаются при разных вирусных инфекциях.

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, приобретает способность продуцировать интерферон и другие вещества (например, репродукция вируса классической чумы свиней в макрофагах 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.

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;*
- *через слизистые оболочки дыхательных путей, кишечника, мочеполового тракта;*
- *от матери – плоду;*

Тропизм вируса к определенным клеткам и органам характерен для большинства вирусных инфекций. В зависимости от поражения тех или иных органов и тканей различают нейроинфекции, инфекции дыхательных путей, кишечные и др. В основе тропизма вирусов лежит чувствительность к вирусу определенных клеток, а, следовательно, тканей и органов.

Распространение вирусов в организме.

Лимфатическая система. Лимфатические сосуды являются одним из основных путей, по которым вирус распространяется от места первоначальной локализации (при кори и краснухе).

Кровеносная система. Гематогенный путь является основным путем распространения вируса в организме. В кровь вирусы могут поступать из лимфатической системы, переноситься с помощью лейкоцитов, проникать в кровеносные капилляры из первично инфицированных тканей (примеры: оспа, грипп, герпес, клещевой энцефалит и др.). Наличие вирусов в крови называют **вирусемией** (вирус + греч. *haima* кровь; син. *виремия*).

Нервные стволы. Нейрогенный путь распространения вирусов вдоль периферических нервов присущ вирусам бешенства, простого герпеса, полиомиелита.

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.

Симптомы определяются патогенезом. Инфекционный процесс складывается из ряда периодов: заражение; инкубационный период; продромальный период; разгар болезни (клинических признаков); угасание болезни; исход (выздоровление или гибель).

3 Новые и возникающие вирусные инфекции

Последние годы характеризуются открытием новых инфекционных болезней, также как на отдельных территориях вновь начинают регистрироваться инфекции, которые рассматривались как побеждённые.

Вместе с тем, наблюдаемая в последние годы повышенная миграция населения, расширение туризма, наряду с ухудшением социально-экономических условий жизни населения и возрастающим экологическим неблагополучием способствовали возвращению ряда эпидемий, которые или не встречались в течение длительного времени или регистрировались на спорадическом уровне. Одновременно на территории постсоветского пространства возрастает число случаев заболеваний, которые первоначально были выявлены в странах Запада – ВИЧ-инфекция, болезнь Лайма, кампилобактериоз, легионеллёз и др. Значительная часть этих инфекций вероятно существовала в нашей стране и ранее, протекая под маской других заболеваний и была верифицирована позднее, вследствие отставания в развитии микробиологических исследований. Однако отдельные инфекции и, в частности ВИЧ-инфекция, были завезены в страну из-за рубежа.

Расшифровка этиологии позволяет дифференцировать отдельные инфекции, которые ранее рассматривались как единая нозоформа. Примером являются вирусные гепатиты, острые респираторные инфекции, кишечные инфекции. Прогресс микробиологических и генетических исследований несомненно приведёт в ближайшее время к выделению новых болезней в указанных группах заболеваний.

Среди новых вирусов: ВИЧ, гепатит С, гепатита GB, герпесвирусы 6, 7, 8, вирусы атипичной пневмонии

4 Вирусные инфекции растений и методы борьбы с ними

Распространение вирусов по растению. Введенные в клетки растений фитопатогенные вирусы сначала размножаются в них локально. Накопившись, медленно распространяются в соседние клетки по межклеточным канальцам - плазмодесмам. При этом мигрируют как интактные вирионы, так и вирусная РНК. Когда вирусы, наконец, проникают в проводящую ткань, то сначала быстро движутся по жилкам к основанию листовой пластинки, затем по черешку в стебель. Перенос вирусов происходит главным образом по флоэме вместе с током пластических веществ, но возможен также и по водопроводящей ткани - ксилеме. Как правило, вирусом атакуются прежде всего активно растущие клетки листа, стебля и корней растений.

Репликация вирусов. Так же, как у вирусов позвоночных, репликация фитопатогенных вирионов в клетках происходит вскоре после освобождения их РНК от белковой оболочки. При этом у одних вирусов (ВТМ) отмечается декапсидирование, а у других (вирус желтой мозаики турнепса) она освобождается без разрушения белковой оболочки: Вслед за депротенинизацией в зараженных клетках появляются репликативные и промежуточные репликативные формы РНК. Катализируется репликация РНК у фитопатогенных вирусов, по-видимому, специфическими полимеразами, но как это происходит в действительности - неизвестно. Предполагается, что РНК ВТМ с молекулярной массой $2,3 \cdot 10^6$ способна кодировать синтез нескольких белков, в том числе белка оболочки, но *in vitro* он не образуется ни в бесклеточной системе из зародышей пшеницы, ни в ооцитах, которые использовались для изучения его репродукции.

Созревание вирусов начинается через 4-5 ч после заражения растений. Первичным местом репликации РНК большинства вирусов растений, вероятно, является ядро, а полное формирование их вирионов завершается в цитоплазме.

Особенности сборки вирионов растений. Детально изучен лишь процесс формирования вирионов мозаичной болезни табака. Происходит он путем самопроизвольной сборки составляющих его компонентов (2130 идентичных молекул белка и однонитчатая РНК). При этом начинается самосборка капсида с образующихся дисков, состоящих из 34 субъединиц белка, уложенных в два слоя по 17 субъединиц в каждом, т. е. в стадии инициации вирионы ВТМ собираются не из субъединиц белка оболочки, а преимущественно из двухслойных дисков. Складываясь в единую структуру нуклеокапсида со спиральным типом симметрии диски должны раскрыться таким образом, чтобы в центр могла включаться молекула РНК.

У многокомпонентных вирусов, геном которых представлен несколькими, часто неравными фрагментами, как, например, у вирусов мозаики коровьего гороха и люцерны, белки оболочки вначале собираются вокруг каждого фрагмента генома. Оболочка каждого из них может состоять из одного или нескольких типов белков. Как осуществляется их упаковка в один геном - неизвестно.

На завершающем этапе репродукции фитопатогенных вирусов у некоторых из них образуются псевдовирионы, содержащие клеточную РНК, в том

числе РНК хлоропластов, а при культивировании *in vitro* - даже синтетические полинуклеотиды.

Цитопатогенное действие вирусов. При большинстве вирусных заболеваний растений зараженные клетки долго продуцируют вирус, не подвергаясь лизису. В этом случае в тканях накапливается огромное количество вирионов. Так, например, подсчитано, что в одной клетке волоска листьев табака может содержаться более 10^7 вирионов ВТМ.

Одним из наиболее характерных воздействий, оказываемых вирусами на растения, является образование амебоидных и кристаллических цитоплазматических включений. Вирус гравировки табака и еще несколько видов вирусов образуют включения в ядре клеток, а вирус желтухи свеклы - в хлоропластах.

Под действием вирусов хлоропласты клеток чаще деформируются и дегенерируют, что вызывает хлороз, наблюдаемый при табачной мозаике и многих других вирусных инфекциях растений. Интересно, что повторное заражение тем же или родственным вирусом у выздоровевших растений предохраняет их от реинфекции. Механизм такого иммунитета остается нераскрытым. В его основе может лежать явление вирусной интерференции или репрессия генов суперинфицирующим вирусом.

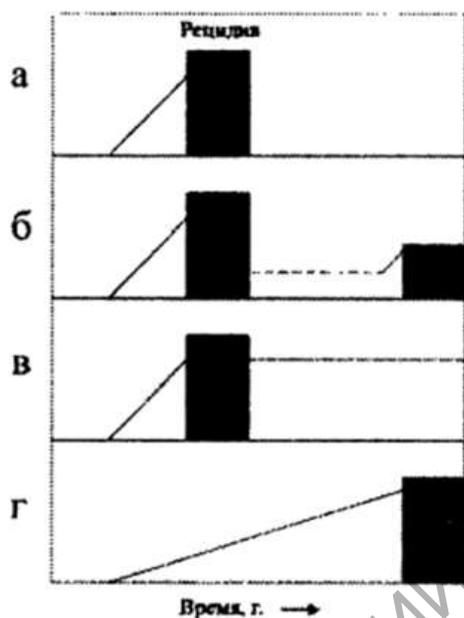
Механическая передача вирусов. В механической, или пассивной, передаче вирусов растений принимают участие неспецифические переносчики-организмы и абиотические факторы. Так, вирус табачной мозаики и X-вирус картофеля переносятся зараженной почвой на обуви, руках крестьян (фермеров) и сельскохозяйственном инвентаре. Нередко передает вирусы паразитное растение повилка, гаустории которой внедряются в стебли растений-хозяев. Прямым контактом через пораженные клубни, луковицы и стебли заражаются вирусами картофель, земляника, луковичные растения, малина, хмель. Возможен перенос вирусов семенами и пыльцой. В пассивном переносе вирусов участвуют также грибы, круглые черви, иногда клещи, а наиболее часто насекомые (см. «Насекомые-переносчики фитопатогенных вирусов»).

ПЕРСИСТЕНТНЫЕ ФОРМЫ ИНФЕКЦИИ

- 1 Понятие о персистентных инфекциях
- 2 Латентная герпетическая инфекция
- 3 Медленные вирусные инфекции, СПИД
- 4 Вирусные гепатиты

1 Понятие о персистентных инфекциях

В клиническом аспекте можно говорить о нескольких типах вирусных инфекций – в зависимости от степени и динамики выявления вируса в организме человека или животных, а также от времени наступления первого пика болезни или ее рецидива (рисунок 1).



а – острая инфекция, б – персистентная латентная инфекция, в – персистентная хроническая инфекция, г – персистентная медленная инфекция

Рисунок 1 – Типы вирусных инфекций, проявление на уровне организма

Наиболее драматично протекают **острые инфекции** (англ. *acute infection*), примером которых служат такие заболевания, как грипп, корь, полиомиелит и натуральная оспа. Попав в организм, обычно через эпителиальную ткань, вирус размножается в первоначальной зоне инфекции, а затем распространяется с током крови или лимфы. После инкубационного периода (от 2 дней до 2-3 недель) начинается интенсивное размножение вируса с повреждением клеток и тканей, чему сопутствуют острые фебрильные (лихорадочные) симптомы на фоне мобилизации (не)специфических защитных систем хозяина. Спустя 2-3 недели после проявления первых симптомов при благоприятном ходе заболевания литическая инфекция сменяется и вирус перестает выявляться в крови и/или телесных выделениях.

Гораздо чаще, чем острые инфекции, встречаются **персистентные инфекции** (англ. *persistent infection*; от *persist* – продолжать существовать). Они имеют иной характер: развиваются на протяжении более долгого периода, измеряемого месяцами (и даже

годами), и более разнообразны по клиническому проявлению, а также патогенезу.

Существуют разные механизмы персистентной инфекции:

- вирусы размножаются и выходят из клетки-хозяина, не нарушая ее целостности и нормальных функций (вирусы лейкемии птиц и мышей). Такие инфекции характерны для вирусов животных и связаны со способностью к эзоцитозу. Хотя часть метаболических ресурсов используется для размножения вируса, его цикл развития может происходить многократно в одном хозяине;

- вирус проходит литический инфекционный цикл, однако в конкретный момент лизируется лишь часть популяции клеток хозяина;
- с большой частотой образуются дефектные вирусные частицы, которые обладают нормальными структурными белками, но лишены части генома;
- вирусные частицы могут длительно сохраняться в дифференцированных клетках, например в нейронах спинальных ганглиев (простой герпес);
- наконец, основным механизмом длительного носительства вируса служит интеграция вирусного генома в геном макроорганизма, наподобие вирусной лизогении у бактерий.

В клиническом плане *персистентные инфекции* подразделяются на *латентные инфекции* (англ. *latent infection*), *хронические инфекции* (англ. *chronic infection*) и *медленные инфекции* (англ. *slow infection*).

При *латентной*, или *бессимптомной (замаскированной), инфекции*, в частности при заболевании герпесом, гриппом, полиомиелитом и т.д., после острого периода или в промежутках между рецидивами заболевания вирус с трудом выявляется или вообще не обнаруживается в крови и/или телесных выделениях.

При *хронической инфекции* после острого периода болезни специфические симптомы быстро идут на убыль; затем они либо вообще не проявляются, либо связаны с иммунологическими осложнениями; при этом вирус постоянно выявляется в крови и/или телесных выделениях. В отличие от латентной инфекции уровень сопротивляемости организма при хронической инфекции снижается. В качестве примера хронической инфекции можно назвать лимфоцитарный менингит, поражающий мышей.

При *медленной инфекции* изначально латентный период затягивается на месяцы и годы. Концентрация вируса в крови и/или телесных выделениях постепенно нарастает. В конечном счете развиваются острые симптомы заболевания с летальным исходом. Классическим примером служит вирус иммунодефицита человека.

2 Латентная герпетическая инфекция

Простой герпес, ветряная оспа и опоясывающий герпес (лишай), вызываемые альфа-герпесвирусами, – лихорадочные заболевания, характеризующиеся высыпаниями на коже и слизистых оболочках мелких пузырьков, наполненных прозрачной жидкостью. При простом герпесе они обычно локализируются по красной кайме губ вокруг рта (изредка встречается герпес генитальный), ветряночные пузырьки появляются на лице, волосистой части головы, туловище и конечностях, а везикулы опоясывающего лишая по ходу межреберных нервов. Высыпания пузырьков сопровождаются общим недомоганием, ощущением зуда, жжением, болью. При благоприятном течении заболевания пузырьки через несколько дней подсыхают и покрываются корочкой, которая затем отпадает, не оставляя рубцов или других изменений кожи. Нередко пузырьки вскрываются и быстро эпителизируются. При тяжелых формах заболевания происходят диссеминация (распространение возбудителя из инфекционного

и изолированного очага или клеток опухоли из основного узла в пределах органа или по всему организму через кровеносную и лимфатическую системы) и слияние везикул, некротизация, геморрагии в них с поражением слизистых оболочек рта, зева, миндалин, гортани. Изредка развивается пневмония, менингоэнцефалит.

Цитомегалия, вызываемая бета-герпесвирусами, обычно протекает как безобидное воспаление слюнных желез, но при генерализации процесса бета-вирус проникает в печень, селезенку, костный мозг, вызывая желтуху, эритробластоз и летальный исход.

Источником α - и β -герпесвирусных инфекций являются **больные люди**, а передаются вирусы **воздушно-капельным путем**, реже – **контактным**.

Первичное заражение вирусом простого герпеса происходит внутриутробно, при родах и в первые дни жизни ребенка. Попав в организм, вирус простого герпеса сохраняется в нем на протяжении всей жизни, активируясь при охлаждении, переутомлении и болезнях, т. е. простой герпес – это эндогенная рецидивирующая инфекция.

В отличие от него ветряная оспа возникает после экзогенного инфицирования, повторные заболевания ею редки. Однако у некоторых переболевших ветряной оспой детей вирус персистирует неопределенно долгое время и у части из них при снижении резистентности вызывает опоясывающий герпес (как правило, у детей старше 10 лет и взрослых). Контакт восприимчивых детей с больным опоясывающим герпесом ведет к возникновению ветряной оспы.

Длительная персистенция герпесвирусов приводит к хромосомным aberrациям (лат. *aberratio* – отклонение) и перерождению клеток в злокачественные, что экспериментально доказано для вирусов простого герпеса животных и человека. Вирус цитомегалии обладает тератогенным действием на человеческий эмбрион и приводит к недоношенности и мертворождению. У родившихся детей могут быть дефекты развития или генерализация инфекционного процесса с поражением внутренних органов, головного и спинного мозга.

Биологические особенности вирусов.

Ультра-структура: герпесвирусы представляют собой сложные нуклеокапсиды, в сердцевине которых находится двунитчатая ДНК, которая заключена в белковый капсид, состоящий из 162 полых пяти- и шестигранной формы капсомеров, уложенных по кубическому типу симметрии. Полные вирионы имеют дополнительную внешнюю оболочку с шипиками, состоящую из белков, липидов и углеводов. Диаметр безоболочечных «голых» вирионов – около 100 нм, полных – 150 нм.

Белки и антигены. В состав вирионов входит около трех десятков полипептидов, в том числе гликопротеиды А, В, С, D и Е, находящиеся в их оболочке. Основными иммуногенами являются gB, gC и gD, индуцирующие антитела и активирующие иммунокомпетентные клетки.

Резистентность. Вирионы чувствительны к эфиру, детергентам, низким значениям pH, повышенной температуре.

3 Медленные вирусные инфекции, СПИД

Термин «медленные инфекции» был предложен исландским микробиологом Б. Сигурдсоном в 1954 г. Медленные инфекции (МИ, МВИ) – заболевания, характеризующиеся продолжительным (иногда в течение многих лет) инкубационным периодом, длительным прогрессирующим течением болезни и заканчивающиеся тяжелыми расстройствами или, чаще, смертью. В основе развития медленных инфекций лежат *нарушения генетических, иммунологических и физиологических механизмов*, которые обеспечивают длительную персистенцию возбудителя в организме. Заболевания протекают без лихорадки и воспалительных явлений. В основе всех МВИ лежит *деструкция тканей мозга, которая заканчивается парезами* (обессиливание двигательной функции из-за поражения нервной системы), *параличами, нарушениями психической деятельности, слабоумием, пневмонией, сепсисом и неминуемой смертью*.

Медленные инфекции разделяют на две группы: первую вызывают вирусы (канонические, обычные), вторую – прионы (неканонические вирусы).

Среди возбудителей МИ различают: ***облигатных и факультативных возбудителей МИ.***

К *облигатным вирусам медленных инфекций* относят:

1 **паповаподобные вирусы**, которые вызывают прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию (ПМЛ) у человека, характеризующуюся очагами демиелинизации в белом веществе мозга, снижением и потерей зрения;

2 **вирус висна–мэди у овец**, поражающий центральную нервную систему с развитием параличей (висна – чахнувший) или вызывающий пневмонию с тяжелой одышкой (мэди – одышка);

3 **парвовирус алеутской болезни норок** (серо–голубой породы), поражающий костный мозг, селезенку, лимфатические узлы, печень, почки с явлениями кровоизлияний во внутренние органы.

Характеристика вирусов медленных инфекций

Представители	Форма	Диаметр	Геном	Строение
Паповавирусы ПМЛ	икосаэдральная	45–55 нм	ДНК	простой
Парвовирус алеутской болезни норок	икосаэдральная	23 нм	ДНК	простой
Вирус висна–мэди	сферическая	70–100 нм	РНК	сложные
Вирус кори	сферическая	150–500 нм	РНК	сложные
Вирус краснухи	сферическая	60–80 нм	РНК	сложные

Прогрессирующий многоочаговый лейкоэнцефалит (ПМЛ) развивается как осложнение заболеваний у людей, страдающих иммунодефицитными состояниями (СПИД, лейкопения, системная красная волчанка, болезнь Ходжкина и др.). Болезнь проявляется тяжёлыми неврологическими нарушениями, приводящими к летальному исходу. Возбудитель – полиомавирус JC, BK, SV-40, избирательно повреждающий клетки нейроглии.

Висна-мэди – возбудители включены в семейство Ретровирусов, подсемейство Лентивирусов в связи с наличием обратной транскриптазы. Они близки к онковирусам типа С. Вирусы висна-мэди инфицируют все органы овцы.

Патологические изменения появляются первоначально в мозге, легких и в клетках ретикуло-эндотелиальной системы. В конечном итоге наблюдается демиелинизация белого вещества головного мозга, мозжечка, продолговатого мозга и спинного мозга. Инкубационный период длительный. Персистенция вируса связана с интеграцией геномов вируса и клетки.

Алеутская болезнь норок поражает норок с разным окрасом. Гибель от этой болезни регистрировали в норководческих хозяйствах в Америке, Скандинавских странах. На территории России она встречается повсеместно, поражая в отдельных хозяйствах до 70 % поголовья.

Для алеутской болезни норок свойственно медленное прогрессирующее развитие с летальным исходом у животных в течение 2-24-х месяцев. Инкубационный период колеблется от 30 дней до 2-х лет. Болезнь проявляется апатией, сонливостью, исхуданием, лихорадкой, прогрессирующей анемией вследствие недостаточного свертывания крови, жаждой. Смерть животных наступает от почечной недостаточности, кровотечения, вторичных инфекций.

Источником возбудителя инфекции являются больные норки и вирусоносители. Заражение происходит алиментарно, аэрогенно, внутриутробно, через поврежденную кожу. Предполагается, что вирус может передаваться блохами и через предметы ухода и корма.

Врожденная краснуха характеризуется внутриутробным заражением плода, инфицируются его органы. Заболевание медленно прогрессирует, приводя к порокам развития и (или) гибели плода. Вирус проникает через плаценту. При врожденной краснухе часто возникают поражение сердца, глухота, катаракта.

Лимфоцитарный хореоменингит – это инфекция, при которой поражается ЦНС, у мышей почки, печень. Возбудитель относится к аренавирусам. Болеют кроме человека морские свинки, мыши, хомяки. Болезнь развивается в 2 формах – быстрой и медленной. При быстрой форме наблюдается озноб, головная боль, лихорадка, тошнота, рвота, бред, затем наступает смерть.

Подострый склерозирующий панэнцефалит – прогрессирующее дегенеративное заболевание нервной системы, характеризующаяся умственными и двигательными нарушениями, судорогами. Заболевание наблюдают у лиц в возрасте 2-30 лет; обычно оно заканчивается смертью в течение года. Возбудитель – вирус кори с измененными свойствами, что способствует длительному персистированию в организме.

Болезнь «скрепи» овец и коз (почесуха) была известна еще более двух веков назад, вызывают ее предположительно вирионы. Заболевание провоцирует у своих жертв нервную дрожь. Пораженные животные теряют координацию и в конечном счете становятся обездвиженными. Они раздражительны и, в некоторых случаях, у них развивается интенсивный зуд, который ведет к выкабливанию шерсти или волос (отсюда название «scrapie»). Овцы погибают через несколько месяцев от начала первых признаков болезни.

Семейство Ретровирусы (Retroviridae) включает 3 подсемейства:

1 *Sputavirinae* – «пенящие» вирусы. При размножении в культуре клеток происходит интенсивное симпластообразование, которое придает культуре

«вспененный» вид;

2 *Oncovirinae* – онкогенные вирусы;

3 *Lentivirinae* – возбудители медленных инфекций (ВИЧ).

Ретровирусы обладают рядом особенностей:

1 геном: однонитевая нефрагментированная +РНК, диплоидный;

2 в состав вириона входит обратная транскриптаза (РНК-зависимая ДНК-полимераза, или ревертаза);

3 благодаря обратной транскриптазе РНК-геном вируса в клетке превращается в ДНК-геном, который интегрируется в хромосому клетки-хозяина, в результате чего она либо погибает (ВИЧ), либо превращается в опухолевую (онковирусы);

4 функция обратной транскриптазы не контролируется. Поэтому фермент допускает много ошибок, что является причиной высокой частоты мутаций в генах вируса и трудности создания эффективных вакцин;

5 по структуре нуклеокапсида и его расположению в вирионе ретровирусы подразделяют на 5 форм: А, В, С, D, Е, отличающиеся характеристиками нуклеокапсидов.

Эндогенные ретровирусы (ЭРВ) – это вирусы, встроившиеся когда-то в геном половых клеток и устойчиво передающиеся от родителей к потомкам. Эндогенизация ретровирусов сопровождается мутациями генов их структурных белков, что приводит к потере способности формировать вирионы. Среди человеческих ЭРВ пока не обнаружено ни одного активного. Все они (возможно, за немногими исключениями) уже утратили способность вести себя как настоящие вирусы, то есть заражать другие организмы.

В геноме человека большинство ЭРВ – довольно старые, они встроились в геном наших предков свыше 25 млн лет назад, еще до отделения эволюционной линии человекообразных от других обезьян. Но есть и «молодые» ЭРВ, полученные нами уже после разделения линий шимпанзе и человека. По-видимому, они не могут уже и размножаться внутри клетки и встраиваться в другие места того же генома, то есть функционировать как *ретротранспозоны* (ретровирус, утративший инфекционность, но сохранивший все остальные свойства, становится, по сути дела, ретротранспозоном). Этим человек отличается от мыши, кошки и свиньи – в геномах этих животных есть молодые ЭРВ, сохранившие в той или иной мере свою вирусную активность. Встроенные вирусные гены обычно не приносят пользы хозяину, но бывают и исключения. Один из таких случаев произошел у предков обезьян более 43 млн лет назад. Два вирусных белка, когда-то служившие для построения оболочки вируса, с тех пор участвуют в работе плаценты у высших приматов, включая человека.

Вирус саркомы Рауса (ВСР) был одним из первых ретровирусов кур, изолированным еще в 1911 г. Раусом. В геноме этого вируса классическими методами генетики и молекулярной биологии был обнаружен и *выделен первый онкоген*. ВСР является единственным недефектным штаммом саркомы птиц, способным вызывать близкие по морфологической характеристике саркомы и трансформировать культуры фибробластов.

ВСР отличается от других онкогенных ретровирусов в том отношении, что сохранил все три гена, необходимые для его жизненного цикла: gag-кодирующий полибелок, который при «разрезании» дает белки капсида; pol-кодирующий обратную транскриптазу и фермент, участвующий в интеграции хромосомы вируса в геном хозяина; env-кодирующий гликопротеин оболочки.

В других онкогенных ретровирусах один или больше вирусных генов отсутствуют, поскольку взамен вирус приобрел трансформирующий онкоген. В результате трансформирующий вирус может образовывать инфекционные частицы только тогда, когда клетка одновременно заражена недефектным, нетрансформирующим вирусом-хелпером (помощником), который восполняет утерянные функции.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – представитель семейства *Retroviridae* подсемейства *Lentivirinae*. Синдром приобретенного иммунодефицита был выделен в качестве особого заболевания в 1981 г. в США. Исследование иммунного статуса больных выявило у них резкое уменьшение количества лимфоцитов вообще и в особенности Т-хелперов. Это состояние получило название AIDS (от англ. *Acquired Immune Deficiency Syndrome* – синдром приобретенного иммунодефицита, или СПИД).

Возбудитель СПИДа был открыт в 1983 г. независимо друг от друга французом Л. Монтанье, который назвал его LAV (*Lymphadenopathy Associated Virus*), так как обнаружил у больного лимфоаденопатией; и американцем Р. Галло, который назвал вирус HTLV-III (от англ. *Human T-lymphotropic Virus III* - Т-лимфотропный вирус человека III). Во избежание путаницы вирус СПИДа получил в 1986 г. название HIV (от англ. *Human Immunodeficiency Virus* – вирус иммунодефицита человека, или ВИЧ).

Морфология вируса: форма ВИЧ шаровидная; диаметр 110-120 нм.

Суперкапсид в форме многогранника (12 пятиугольников и 20 шестиугольников), состоящего из двойного слоя липидов. Суперкапсид имеет гликопротеиновые шипы (72 шипа). В выступающей части шипов расположены молекулы гликопротеина gp120 (число 120 означает молекулярную массу белка в килодальтонах), каждая из которых связана с внутримембранным белком gp41, который образует «ножку» шипа и связан с белком p17MA, подстилающим суперкапсид с внутренней стороны. Гликопротеины gp120 взаимодействуют с молекулами CD4⁺ на мембранах клеток.

Капсид конусообразный, расположен в центре вириона и образован белком p24 (сердцевинный белок). Суженная часть капсида при участии белка p6 связана с суперкапсидом. В состав капсида входят три фермента: *ревертаза* (RT), или рo1-комплекс; *протеаза* (PR) – p10, запускает и реализует процесс созревания вириона; *интеграза* (IN) – p31, или эндонуклеаза, обеспечивает включение провирусной ДНК в геном клетки-хозяина. В капсиде содержится также молекула *затравочной РНК* (тРНК^{ЛИЗ}).

Геном: две идентичные несегментированные нити +РНК (9 генов). Они связаны своими 5'-концами с нуклеокапсидным белком p7NC.

Антигенная структура. Группо- и видоспецифические Аг – сердцевинные (gag-) белки p24; типоспецифические Аг – оболочечные (env-) белки gp41 и gp120. В соответствии с их структурой выделяют два типа вируса (ВИЧ I и ВИЧ II); гомология их геномов составляет ~42 %. Перекрестного иммунитета между ВИЧ-1 и ВИЧ-2 нет. Вирус иммунодефицита человека отличается высокой антигенной изменчивостью. Даже из организма одного больного могут быть выделены штаммы вируса, различающиеся по антигенным свойствам.

Резистентность. В крови и других биологических материалах при комнатной температуре ВИЧ сохраняет жизнеспособность в течение несколь-

ких дней. ВИЧ чувствителен к действию высоких температур (при 56°C инактивируется за 30 мин, при 70-80°C – через 10 мин). Он погибает под влиянием солнечных лучей и УФ облучения.

СПИД – медленная вирусная инфекция, протекающая с поражением иммунной и нервной систем и развитием на фоне иммунодефицита тяжелых инфекционных (паразитарных) заболеваний и/или злокачественных новообразований. Характеризуется многолетней персистенцией вируса.

Распространение, способы заражения: зараженность ВИЧ растет с каждым годом. По данным ВОЗ к концу 1993 г. количество ВИЧ-инфицированных составляло 12 млн человек, к концу 1999 г. – 34,3 млн, а к концу 2017 г. – 36,9 миллиона человек с ВИЧ-инфекцией, число умерших – более 35 миллионов. Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечался в странах Карибского бассейна: Бермуды, Французская Гвиана, Багамы. Затем следуют Конго, США. В Европе наиболее пораженными являются Швейцария и Франция.

Источником ВИЧ-инфекции является только человек – больной или вирусоноситель. Вирус содержится в крови, сперме, цервикальной жидкости; у кормящих матерей – в грудном молоке. Заражение происходит половым путем, через кровь и ее препараты, от матери к ребенку до родов, во время и после родов. Основной фактор передачи – половые контакты (вирус попадает в кровь через повреждения слизистой оболочки).

Основные группы риска: гомосексуалисты, наркоманы, проститутки, реципиенты крови и ее компонентов или трансплантируемых органов.

Механизм взаимодействия ВИЧ с клеткой.

1 Проникнув в организм, вирус распознает CD4-рецепторы с помощью своего белка gp120 и атакует клетки, содержащие этот рецептор: Т-хелперы, моноциты, макрофаги и другие родственные клетки.

2 Процесс взаимодействия ВИЧ с клеткой протекает по следующей схеме: рецепторопосредованная адсорбция → окаймленная ямка → окаймленный пузырек → лизосома. Суперкапсид вириона сливается с мембраной лизосомы, нуклеокапсид выходит в цитоплазму и на пути к ядру разрушается.

3 Обратная транскриптаза синтезирует на вирионной РНК «минус»-цепь ДНК, затем РНК-аза Н разрушает вирионную РНК, а вирусная ДНК-полимераза синтезирует плюс-цепь ДНК.

4 ДНК-провирус может находиться в ядре некоторое время в неактивной форме, затем он с помощью своей интегразы встраивается в хромосому клетки-мишени. В ней провирус находится в неактивном состоянии до тех пор, пока данный Т-лимфоцит не будет активирован микробными антигенами или другими иммунокомпетентными клетками.

Пребывание провируса в неактивном состоянии может продолжаться очень долго. Активация вируса является критическим моментом в его взаимодействии с клеткой. Особый белок – ядерный фактор (NF-κB) индуцирует транскрипцию как клеточной ДНК, так и ДНК-провируса и тем самым осуществляет переход вируса в активное состояние, т.е. переход персистентной инфекции – в продуктивную. Вирус обладает очень высокой скоростью размножения (за 5 мин. в активной стадии синтезируется до 5000 вирионов). С момента проникновения вируса в клетку начинается период ВИЧ-инфекции –

вирусоносительства, которое может продолжаться 10 и более лет; а с момента активации вируса начинается болезнь – СПИД.

Формирование иммунодефицита и особенности патогенеза. Одной из основных причин иммунодефицита при ВИЧ-инфекции является массовая гибель Т-хелперов. *Механизмы, обуславливающие прогрессирующее уменьшение количества CD4+-клеток, включают:*

1 *апоптоз* («запрограммированную» смерть клеток);

2 *образование синцитиев.* Экспрессия gp120 на мембранах Т-клеток инициирует слияние заражённых или незаражённых клеток, несущих молекулы CD4, что обуславливает прямую передачу вируса от клетки к клетке и вызывает гибель Т-хелперов. Образование синцитиев – показатель поздней стадии развития ВИЧ-инфекции; указывающий на быстрое развитие СПИДа (в среднем через 23 мес);

3 *аутоиммунные реакции.* Появление вирусных гликопротеинов на мембране заражённых Т-клеток запускает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и реакции антителозависимой цитотоксичности, направленные против инфицированных CD4+-клеток.

4 *инфицирование клеток-предшественников* Т-лимфоцитов в вилочковой железе и костном мозге, вызывая нарушения пролиферации и дифференцировки пула CD4+-клеток.

Следствие уменьшения количества CD4+-клеток – это глубокий вторичный иммунодефицит, проявляющийся резким снижением сопротивляемости организма оппортунистическим микроорганизмам и развитием опухолей. Вирус может распространяться по межклеточным каналам из клетки в клетку, в этом случае он становится мало доступен антителам. Помимо иммуотропности, ВИЧ проявляет выраженную нейротропность. ВИЧ помощью макрофагов диссеминирует по всему организму, в том числе заносится в ЦНС. Инфицируя астроциты, вызывает образование симпластов и последующую гибель клеток.

Клинические проявления ВИЧ-инфекции напоминают известные инфекционные заболевания. Различают следующие стадии ВИЧ-инфекции:

1 *инкубационный период* – от 2-4 недель до нескольких месяцев;

2 *стадия первичных проявлений* – от нескольких дней до 1-2 мес. Развитие стадии обусловлено диссеминированием ВИЧ и сероконверсией. Характерны лимфаденопатии, повышение температуры тела. Симптомы аналогичны таковым при инфекционном мононуклеозе или банальной простуде. В сыворотке крови обнаруживают Аг ВИЧ, а через 2 нед от начала острых проявлений – противовирусные АТ;

3 *стадия вторичных проявлений* (латентный период) – от нескольких месяцев до 8-10 лет. Характерны иммунные расстройства. Наиболее характерный симптом – генерализованная лимфаденопатия. Возможны поражения ЦНС (подострый диффузный энцефалит), истощение без объективных причин. В крови определяют АТ к ВИЧ и уменьшение количества CD4+-клеток;

4 *поздняя ВИЧ-инфекция* проявляется развитием оппортунистических инфекций, развивающихся вследствие прогрессирующего снижения количества CD4+-клеток. Характерным является поражение органов дыхания различ-

ными вирусами, бактериями (например, микобактерии туберкулеза), грибами (кандида, гистоплазмы, криптококки и др.). Туберкулез легких часто сопровождается внелегочными проявлениями болезни.

У большей части больных отмечается поражение пищеварительной системы в виде кандидоза ротоглотки, пищевода и желудочно-кишечного тракта, энтерита, колита вирусной, бактериальной, протозойной природы. Поздняя стадия заканчивается развитием СПИДа. На развитие СПИДа указывают развитие оппортунистических инфекций (СПИД-ассоциированных оппортунистических инфекций); прогрессирующего синдрома истощения у взрослых или задержки развития у подростков, психических расстройств, неоплазий (саркома Капоши, карциномы, включая рак кожи, В-клеточной лимфомы, возникающая из-за злокачественного перерождения В-лимфоцитов и др.) Развитие указанных состояний зависит от выраженности иммунодефицита.

Лечение: эффективные средства этиотропной химиотерапии отсутствуют. Наиболее перспективны препараты, подавляющие активность обратной транскриптазы. Лечение поздней ВИЧ-инфекции и СПИДа требует проведения терапии этиотропными препаратами и профилактики развития оппортунистических инфекций.

Иммунопрофилактика: до сих пор надёжной и безопасной вакцины против ВИЧ не существует. Разработка сложна из-за отсутствия адекватных животных моделей и невозможности оценить их эффективность у человека. Общие методы профилактики включают выявление ВИЧ-инфицированных и больных со СПИДом среди групп риска, контроль препаратов крови, более широкое внедрение разового медицинского инструментария, использование персоналом ЛПУ индивидуальных средств защиты (перчатки, пластиковые забрала и др.), проведение просветительской работы по профилактике инфекций, передающихся половым путём.

4 Вирусные гепатиты

Гепатиты – группа полиэтиологических антропонозных вирусных инфекций, характеризующихся поражением печени.

Предположение об инфекционной природе желтух, известных со времен Гиппократ (V в. до н. э.), принадлежит русскому клиницисту С.П. Боткину (1888 г.). Клинико-эпидемиологические доказательства вирусной природы заболевания получены в 1937 г. в США Дж. Финдлеем и Ф. Маккалломом и в 40-х годах П. П. Сергиевым и Е. М. Тареевым в России.

Сравнительная характеристика основных биологических свойств возбудителей вирусных гепатитов.

К возбудителям вирусных гепатитов относятся *вирусы различных таксономических групп*. Всех их отличает способность преимущественно вызывать *поражения клеток печени*. В настоящее время выделено *8 типов возбудителей*

вирусного гепатита, обозначаемых заглавными латинскими буквами от А до G и вирус TTV (*transfusion transmitted virus* – трансфузионно передающийся вирус).

Сравнение биологических свойств вирусов гепатита

Вирус	Семейство	Род	Геном
A (HAV)	<i>Picornaviridae</i>	<i>Heparnavirus</i>	однонитевая + РНК
B (HBV)	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Orthohepadnavirus</i>	двунитчатая циркулярная ДНК
C (HCV)	<i>Flaviviridae</i>	<i>Hepacivirus</i>	однонитевая нефрагментированная + РНК
D (HDV)	<i>Togaviridae</i>	<i>Deltavirus</i>	кольцевая однонитевая РНК
E (HEV)	<i>Caliciviridae</i>	<i>Hepavirus</i>	однонитевая нефрагментированная + РНК
F (HFV)	Фактически не изучен.		
G (HGV)	<i>Flaviviridae</i>	<i>Hepacivirus</i>	однонитевая нефрагментированная + РНК
TTV	Не классифицирован, похож на парвовирусы		однонитевая ДНК

HAV – hepatitis A virus, HBV – hepatitis B virus и т.д.

Вирусные гепатиты различаются по механизму передачи возбудителей, длительности инкубационного периода, тяжести протекания заболевания, способности давать осложнения и переходить в хроническую форму. С учетом эпидемиологических особенностей выделяют две группы вирусных гепатитов.

1 вирусные гепатиты с парентеральным (кровяно-контактным) механизмом передачи: гепатиты D, C, D, G и TTV, характерно хроническое течение заболевания и вирусоносительство;

2 вирусные гепатиты с энтеральным (фекально-оральным) механизмом передачи: гепатиты А, Е и предположительно F. Возбудители передаются пищевым, водным и контактными путями. Для заболеваний характерна сезонность. Преимущественное поражение детей и лиц молодого возраста. Инфекционные процессы всегда острые, без формирования вирусоносительства.

Инкубационный период при гепатите А ~ 1 месяц, при других гепатитах – 1-2 месяца и более. Инфекционные процессы могут протекать субклинически и в виде манифестных инфекций (желтушная и безжелтушная формы).

Вирус гепатита В – наиболее опасная форма среди всех известных форм вирусных гепатитов. Антиген вируса гепатита В был обнаружен Б. Блумбергом в 1964 г. в сыворотке крови австралийского аборигена, а сам возбудитель был обнаружен в 1970 г. Д. Дейном с соавторами и получил название частиц Дейна, поскольку не было полной уверенности в том, что это действительно вирус, а не его компоненты.

Собственно **вирион** (частица Дейна) имеет *сферическую форму* и диаметр 42 нм. Суперкапсид вириона состоит из трех белков: главного (основного) S-белка (92%), большого (длинного) L-белка (1%) и среднего М-белка (4%). Внутренняя оболочка (*капсид*) образована молекулами одного белка, который

окружает вирусную ДНК, взаимодействуя с ней. Установлено, что большой белок синтезируется в малом количестве и имеется на поверхности инфекционной полной вирусной частицы. В противоположность этому главный белок (и в меньшей степени средний) синтезируется в большом количестве и покидает клетку в составе малых (диаметром 22 нм) частиц, которых в сыворотке крови значительно больше, чем полных вирусных частиц.

Геном ВГВ, представляет собой двухнитевую кольцевую молекулу ДНК, состоящую примерно из 3200 нуклеотидов. Это наименьший из известных геномов вирусов животных. «Плюс»-нить на 50–80 % короче «минус»-нити. Геном ВГВ – чудо компактности. В составе частиц Дейна обнаружены геномная ДНК и вирусная ДНК-зависимая ДНК-полимераза. «Минус»-нить ДНК содержит только четыре гена (S, С, Р и Х), которые сильно перекрываются. Ген S кодирует синтез главного, среднего и большого белков оболочки и содержит всю информацию о поверхностном антигене HBsAg. Вместе с геном транскрибируется 500 предшествующих ему нуклеотидов. Ген С кодирует синтез капсидных белков (HBcAg и HBeAg). Гену С предшествует короткая область пре-С, которая кодирует гидрофобный пептид участвующий в сборке вирусной частицы. Ген Р - самый большой. Он включает в себя часть всех трех других генов и кодирует ферменты, необходимые для репликации вируса. Ген Х располагается на так называемых «липких» концах вирусной ДНК и кодирует белки, регулирующие экспрессию (выражение) всех вирусных генов, взаимодействуя со специфической последовательностью в ДНК. Американские ученые при попытке выяснить, почему ВГВ заражает преимущественно определенных хозяев и определенные типы ткани, установили, что S-ген экспрессируется на очень высоком уровне только в клетках печени и под влиянием стероидных гормонов. Это объяснило тот факт, что риск хронической инфекции и поражения печени ВГВ для мужчин больше, чем для женщин.

Особенности жизненного цикла ВГВ. Вирус адсорбируется на клетке. Проникает в клетку с помощью механизма рецепторопосредованного эндоцитоза. После проникновения в клетку геном вирусной частицы попадает в ядро. В ходе проникновения в клетку происходит удлинение (дотраивание) короткой («плюс») цепи ДНК. В ядре клеточная ДНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует РНК размером 3500 нуклеотидов (*прегеном*) и мРНК, меньшие по размерам, для синтеза вирусных белков. Затем прегеном и вирусная ДНК-полимераза упаковываются во вновь синтезированный капсид, который переносится в цитоплазму, где происходит обратная транскрипция прегенома – синтезируется новая «минус»-нить ДНК. После этого прегеномная РНК разрушается ферментами. Вирионная ДНК-полимераза на «минус»-цепи ДНК синтезирует «плюс»-цепь ДНК. Уже двухцепочечная вДНК может существовать в клетке довольно долго и возвращаться в ядро для следующего цикла репликации. Если новая вирусная частица не подвергается дальнейшей репликации, то сформировавшийся нуклеокапсид, проходя через мембрану клетки, покрывается суперкапсидом, отпочковывается от клетки и в нем немедленно прекращается удлинение короткой «плюс»-цепи ДНК, поэтому длина этой нити варьрует.

В составе вируса гепатита В нет онкогена, однако установлено, что, внедряясь в клеточную хромосому (в разные ее участки), вирусная ДНК может индуцировать в них различные генетические перестройки – делеции, транслокации, амплификации, которые и могут стать причиной развития рака печени - одного из самых тяжелых последствий вирусного гепатита В.

Резистентность. Вирус гепатита В обладает высокой устойчивостью. При комнатной температуре сохраняет жизнеспособность в течение 3 мес., в замороженном состоянии - несколько лет. Вирус полностью инактивируется при автоклавировании (120 °С), при кипячении в течение 30 мин., сухим жаром при 180 °С в течение 60 мин., при 60 °С - в течение 10 ч. Устойчив в кислой среде, но раз-

рушается в щелочной. Вирус погибает при обработке H_2O_2 , хлорамином, формалином, фенолом и при УФ облучении.

Патогенез и клиника. Хотя ВГВ чаще всего поражает печень, в ДНК и белок также обнаруживаются в почках, селезенке, поджелудочной железе, коже, костном мозге и циркулирующих клетках крови.

После проникновения ВГВ через кожу или слизистые оболочки, его первичной репликации происходит диссеминация возбудителя. Клетки крови могут быть первыми мишенями при инфекции ВГВ. Вирус гематогенным путем заносится непосредственно в печень и внедряется в гепатоциты. Поражение гепатоцитов связано не столько с непосредственным действием самого вируса, сколько с иммунологическими реакциями хозяина, возникающими в связи с модификацией клеточной мембраны вирусными белками, которые индуцируют появление аутоантител к клеткам печени. Поэтому острую дистрофию печени можно рассматривать как реакцию отторжения своеобразного гетеротрансплантата.

Инкубационный период – 45- 80 дней, в среднем составляет 60-90 дней. Болезнь может протекать в латентной форме, выявляемой лишь лабораторными методами, в типичной желтушной форме и в злокачественной форме, заканчивающейся летально. Продолжительность преджелтушной стадии составляет от одного дня до нескольких недель. Желтушный период, как правило, длительный и характеризуется хорошо выраженными симптомами (желтуха, гипербилирубинемия, потемнение мочи, желтушность склер). Затяжная форма наблюдается у 15-20% больных, а у 90% из них развивается хронический гепатит В.

У детей гепатит В протекает в более легкой форме и часто без развития желтухи, у детей младшего возраста – преимущественно бессимптомно.

Постинфекционный иммунитет (гуморальный и клеточный) длительный, пожизненный, обусловлен вируснейтрализующими антителами (анти-НВsAg) при отсутствии в крови поверхностного антигена. Обычно больные с острой формой гепатита В выздоравливают полностью по мере накопления антител к нему. Однако в некоторых случаях вирус сохраняется в печени, и человек на долгое время, иногда пожизненно, становится хроническим носителем. Наиболее частый исход хронического гепатита В – цирроз печени и рак печени, который развивается по истечении латентного периода продолжительностью до 30-50 лет.

Иммунопрофилактика: для активной иммунизации разработаны два типа вакцин (продолжительность поствакцинального иммунитета 5-6 лет):

1 вакцины, приготовленные из плазмы пациентов, содержащей Аг вируса гепатита В в количествах, достаточных для создания вакцинных препаратов. Главное условие – полная инактивация вируса гепатита В;

2 рекомбинантные вакцины (например, Recombivax B, Engerix B), полученные методом генной инженерии на культурах пекарских дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*).

Взрослые получают 2 дозы в течение месяца и бустерную иммунизацию через 6 мес. Дети получают первую дозу сразу после рождения, следующие – через 1-2 мес и к концу первого года жизни. Если мать НВsAg-положительна, то ребёнку вводят специфический Ig одномоментно с первой вакцинацией.

Вирус гепатита А имеет сферическую форму, диаметр вириона – 27 нм

(28-30 нм). *Суперкапсид* отсутствует. *Тип симметрии кубический*. *Капсид* имеет 32 капсомера и образован четырьмя полипептидами (VP1-VP4).

Резистентность. Вирус относительно устойчив к высокой температуре, кислотам, жирорастворителям (отсутствуют липиды), дезинфицирующим средствам, хорошо переносит низкую температуру, что способствует длительному сохранению его во внешней среде. При комнатной температуре он выживает несколько недель, а при $t\ 4^{\circ}\text{C}$ – несколько месяцев. При 60°C частично утрачивает инфекционность через 4-12 ч, при кипячении – через 5 мин. Относительно устойчив к хлору, благодаря чему сохраняется в очищенной питьевой воде.

Эпидемиология. ВГА обладает высокой патогенностью для человека. По данным ВОЗ (1987 г.), для возникновения болезни достаточно заражения всего одним вирионом. Однако практическая заражающая доза значительно выше. *Источником инфекции* – инфицированный человек. Вирус выделяется в большом количестве с испражнениями за 12-14 дней до появления желтухи и в течение 3 недель желтушного периода. *Механизм передачи возбудителя* – фекально-оральный, *пути передачи* – водный, пищевой, контактно-бытовой. Основной (первичный) путь передачи вируса – водный, обеспечивающий возникновение эпидемических вспышек заболевания. Возможно заражение воздушно-капельным путем. Восприимчивость населения всеобщая. Болеют преимущественно дети в возрасте до 14 лет. Дети до 1 года малочувствительны к заражению вследствие пассивного иммунитета. Болезнь имеет выраженную осенне-зимнюю сезонность.

Патогенез, клиника: вирусный гепатит А – доброкачественная циклическая инфекция, протекающая со сменой фаз и периодов болезни.

Инкубационный период варьирует от 15 до 50 дней, в среднем составляет 28-30 дней. Клетки-мишени – *гепатоциты*. Попав в организм, вирус гепатита А размножается в регионарных лимфатических узлах, проникает в кровь, а затем в клетки печени и вызывает острый диффузный гепатит, который сопровождается поражением гепатоцитов и ретикуло-эндотелиальных элементов печени и снижением ее дезинтоксикационной и барьерной функций. Структурно-функциональные изменения в ткани печени носит обратимый характер.

Клинические формы. Наиболее типичная – *острая желтушная циклическая форма*: инкубационный период, продромальный (преджелтушный), желтушный период и реконвалесценция. В очагах инфекции выявляется большое количество больных с безжелтушными и бессимптомными формами инфекции, число которых значительно преобладает над желтушными («*феномен айсберга*»). В результате развития иммунного ответа происходит элиминация ВГА и выздоровление. Развитие прогрессирующих и хронических форм болезни несвойственно.

Постинфекционный иммунитет прочный и длительный, обусловлен вируснейтрализующими антителами и клетками иммунной памяти.

Вирусные гепатиты С, D, E, F, G. Иммунопрофилактика.

Морфология вирусов

Вирус	Форма	Размер, нм	Наличие суперкапсида
С (HCV)	сферическая	55-65	+

D (HDV)	—»—	35-37	+
E (HEV)	—»—	27-34	—
G (HGV)	—»—	40-60	Указывают на наличие липидной оболочки

Эпидемиологические данные

Вирус	Источник инфекции	Механизм / пути передачи возбудителя	Восприимчивость людей
C	Больной человек, вирусоноситель	Парентеральный/ обычно при переливании крови и ее препаратов, реже половой	Распространен повсеместно. Группы риска: реципиенты крови, наркоманы (80% инфицированных)
D	Больной острыми или хроническими формами, вирусоноситель	Парентеральный/ с кровью или ее препаратами, вертикально	Является сателлитом (спутником) HBV. Восприимчивость всеобщая.
E	Больной человек преимущественно в ранние сроки заболевания	Фекально-оральный / водный, редко алиментарный и контактно-бытовой	Восприимчивость всеобщая. Поражаются преимущественно взрослые (15-29 лет). Эндемичны районы с жарким климатом.
G	Больной острыми или хроническими формами, вирусоноситель	Парентеральный/ с кровью или ее препаратами, вертикально	Группы риска: реципиенты крови, пациенты с трансплантатами, наркоманы

Особенности клиники и диагностики

Гепатит D (HDV, дельта-вирусная инфекция) способен вызывать развитие тяжелой формы гепатита. Суперкапсид дельта-вируса состоит из поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). В составе HDV имеется два белка, обладающих антигенной специфичностью: поверхностный – HBsAg, кодируемый геномом HBV, и внутренний белок HDAg, кодируемый геномом HDV. Дельта-вирус оказался дефектным вирусом, неспособным к самостоятельному размножению в отсутствие вируса гепатита В.

Может протекать в двух вариантах: *коинфекция* – одновременное заражение вирусами гепатита В и D; *суперинфекция* – заражение вирусом гепатита D человека, инфицированного вирусом гепатита В. Возможно развитие злокачественной формы заболевания с летальным исходом.

Гепатит E – клинически болезнь протекает легче, чем гепатит A, перехода в хроническую форму не отмечено. У 85-90 % больных гепатит E протекает в легкой или средней тяжести форме, часто бессимптомно. Однако у беременных женщин гепатит E протекает тяжело - с летальностью до 20 %.

Вирусный гепатит C включает до 14 геновариантов и более 50 их подтипов. Геновариант вируса определяет течение инфекции, переход ее в хроническую форму и в последующем - развитие цирроза и карциномы печени. Клиническое течение гепатита C легче, чем гепатита B. Вирус C называют «мягким убийцей». Желтуха наблюдается в 25 % случаев; до 70 % случаев заболевания протекают в скрытой форме. В 50–80 % случаев гепатит C принимает хроническую форму.

Гепатит G отличается 3 типами и 5 субтипами генома. Подобно гепатоцитным вирусам HBV/ HCV этот вирус способен к персистенции, но реже ведет к хронической патологии. Острые клинические проявления гепатита G также менее тяжелы, чем при гепатитах B и C.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРНИЦЫ

ВИРУСНАЯ ЭТИОЛОГИЯ РАКА, ОНКОГЕННЫЕ ДНК- И РНК-СОДЕРЖАЩИЕ ВИРУСЫ

1 Открытие роли вирусов в этиологии опухолей, доброкачественных и злокачественных новообразованиях. Теория онкогена Хюбнера и Тодаро, теория протовируса Темина.

2 Трансформация нормальных клеток в опухолевые.

3 Типы опухолеводных вирусов.

4 Химия и иммунотерапия раковых заболеваний.

1 Открытие роли вирусов в этиологии опухолей

История открытия. Вирусная природа опухолей была предсказана в 1903 г. А. Боррелем. Спустя 5 лет В. Эллерманн и О. Банг сделали сообщение, что лейкоз кур вызывается вирусом, но это заболевание считали неопухолевым разрастанием кроветворной ткани.

Неоспоримые доказательства вирусной этиологии опухолей были получены Ф. Раусом в 1911 г., установившим, что саркома кур может передаваться бесклеточным фильтратом опухоли. В 1966 г. за это открытие он был удостоен Нобелевской премии. Большое значение имело обоснование вирусной теории новообразований, т.е. открытие вируса фибромы и папилломы кролика (Р. Шоуп, 1932), рака почек леопардовых лягушек (Б. Люке, 1934), рака молочных желез мышей (Дж. Биттнер, 1936).

В последние 20 лет из различных злокачественных опухолей человека выделено несколько десятков онкорнавирусов, но их природа и роль в возникновении рака, саркомы и лейкозов не выяснена. Иначе обстоит дело с вирусной этиологией доброкачественных новообразований. У человека вирусы вызывают инфекционные бородавки, папилломы кожи и слизистых оболочек (например, папилломы глотки, гортани, мочевого пузыря), а также контагиозный моллюск, проявляющийся в образовании на лице, шее, коже живота и лобка плотных узелков, наполненных кашицеобразным содержимым с наличием в нем овоидных моллюсковых телец.

Теории возникновения новообразований. Для объяснения природы рака были предложены две господствующие теории – мутационная и вирусная. В соответствии с *мутационной теорией* рак есть результат последовательных мутаций ряда генов в одной клетке, т. е. в его основе лежат изменения, возникающие на генном уровне. Эта теория в законченном виде была сформулирована в 1974 г. Ф. Бернетом: раковая опухоль моноклональна – она происходит от одной исходной соматической клетки, мутации в которой вызываются химическими, физическими агентами и вирусами, повреждающими ДНК. В популяции таких мутантных клеток происходит накопление дополнительных мутаций, увеличивающих способность клеток к неограниченному размножению. Однако накопление мутаций требует определенного времени, поэтому рак развивается постепенно, и вероятность появления болезни зависит от возраста.

Вирусно-генетическая теория рака наиболее четко была сформулирова-

на русским ученым Л.А. Зильбером: *рак вызывают онкогенные вирусы, они интегрируются в хромосому клетки и создают раковый фенотип*. Полному признанию вирусно-генетической теории некоторое время препятствовало то обстоятельство, что многие онкогенные вирусы имеют РНК-геном, поэтому непонятно было, как он интегрируется в хромосому клетки. После того, как у таких вирусов была обнаружена обратная транскриптаза, способная воспроизводить из вирионной РНК ДНК-про-вирус, вирусно-генетическая теория получила признание наряду с мутационной. В становлении вирусогенетической теории рака значительную роль сыграли ниже приведенные теории.

1 Теория интеграционных вирусов предложена Р. Дульбекко, который в 1965 г. установил, что вирус полиомиелита в культуре ткани может присоединяться к клеточной ДНК и вызывать неопластическую трансформацию. Интегрируя с геномом клеток, опухолеродные вирусы функционируют в них как трансдуцированные в бактериях гены, изменяя их наследственные свойства только после определенного срока латенции. Превратив клетку в злокачественную, онкогенный вирус в дальнейшем развитии опухоли не участвует, но сохраняется в ней как составная часть хромосомы клеток. В связи с утратой некоторых генов интегрированный вирус теряет способность к воспроизводству целых вирусных частиц (маскированная форма вируса, «дремлющий» вирус). Маскированные вирусы активируются при пассажах через организм чувствительных животных, в клетках которых происходит образование полноценных вирионов.

2 Гипотеза онкогена предложена Р. Хюбнером и Дж. Тодаро. Согласно этой теории в геноме каждой клетки организма содержится два оперона онкогенных вирусов: *виrogen*, ответственный за продукцию вирионов, и *онкоген*, детерминирующий образование трансформирующего белка, индуцирующего перерождение клеток. Эти гены не зависят друг от друга и вскоре после рождения подавляются специальными репрессорами. При ослаблении одного из них (старение, изменение гормональной деятельности, действие мутагенов) происходит активация оперона и, если считывается онкоген, возникает опухолевая трансформация клеток, т.е. в основе опухолевого роста клеток лежит нарушение механизма функционирования генетического аппарата клетки.

3 Гипотеза онкогенного протовируса основана на том, что никаких онкогенов нормальная клетка не имеет. Ее автор Г. Темин считает, что к злокачественному перерождению ведет случайное образование в хромосоме клетки структурных генов онкогенного вируса (онкогенного протовируса), которое происходит в процессе дифференцировки тканей, когда в генетический аппарат клеток многократно включаются новые фрагменты ДНК (нормальные протовирусы).

2 Состояние генома вируса в трансформированных клетках. Трансформация нормальных клеток в опухолевые

Решающий вклад в понимание природы рака внесло открытие в составе онкогенных вирусов *гена злокачественности – онкогена* и его предшественника, имеющегося в клетках человека, млекопитающих животных и птиц, – *протоонкогена*.

Протоонкогены – семейство генов, выполняющих в нормальной клетке жизненно важные функции. Они необходимы для регуляции ее роста и размножения. Продуктами протоонкогенов являются различные протеинкиназы, которые осуществляют фосфорилирование клеточных сигнальных белков, а также факторы транскрипции. Последние представляют собой белки – продукты протоонкогенов *c-myc, c-fos, c-jun, c-myc* и генов-супрессоров клетки.

Существуют два **типа онковирусов**:

- 1 вирусы, содержащие онкоген (вирусы *onc+*);
- 2 вирусы, не содержащие онкогена (вирусы *onc-*).

Основное различие между вирусами *onc+* и *onc-* состоит в следующем: вирус *onc-*, проникнув в клетку, не вызывает ее трансформации в раковую или вызывает крайне редко. Вирусы *onc+*, попадая в ядро клетки, трансформируют ее в раковую. Вирусы *onc+* могут утрачивать онкоген, но это не нарушает их нормальной жизнедеятельности.

Таким образом, превращение нормальной клетки в опухолевую происходит вследствие того, что онкоген, будучи привнесенным в хромосому клетки, наделяет ее новым качеством, которое позволяет ей размножаться в организме бесконтрольно, образуя клон раковых клеток. Этот механизм превращения нормальной клетки в раковую напоминает трансдукцию бактерий, при которой умеренный фаг, интегрируясь в хромосому бактерий, наделяет их новыми свойствами.

Онкогенные вирусы ведут себя как транспозоны – они могут интегрироваться в хромосому, перемещаться в ней из одного участка в другой или переходить из одной хромосомы в другую. Каким образом протоонкоген превращается в онкоген, когда он взаимодействует с вирусом? У вирусов в связи с высокой скоростью их размножения промоторы работают с гораздо большей активностью, чем промоторы в эукариотных клетках. Поэтому, когда *onc-* вирус интегрируется в хромосому клетки по соседству с одним из протоонкогенов, он подчиняет работу этого гена своему промотору. Выходя из хромосомы, вирусный геном выхватывает из нее протоонкоген, последний становится составной частью вирусного генома и превращается в онкоген, а вирус из *onc-* - в *onc+*-вирус. Интегрируясь в хромосому другой клетки, такой уже *onc+*-вирус одновременно трансдуцирует в нее и онкоген со всеми последствиями. Таков наиболее частый механизм образования онкогенных (*onc+*) вирусов и начала превращения нормальной клетки в опухолевую. Возможны и другие **механизмы превращения протоонкогена в онкоген**:

1 *транслокация протоонкогена*, в результате которой протоонкоген оказывается по соседству с сильным вирусным промотором, который берет его под свой контроль;

2 *амплификация протоонкогена*, в результате которой количество копий

его возрастает, как и количество синтезируемого продукта;

3 превращение протоонкогена в онкоген происходит вследствие мутаций, вызываемых физическими и химическими мутагенами.

Вирусная трансформация нормальных клеток в злокачественные сопровождается антигенным переструктурированием и нарушением энергообмена в них. Ранее всего в перерождающихся клетках появляется особый ядерный белок, или Т-антиген (лат. *tumor* – опухоль). Далее происходит антигенная трансформация внешних мембран. Прежде всего в них накапливается вирусспецифический антиген V, аналогичный виду онкогенного вируса, и видоспецифический для ткани Т-антиген, препятствующий пересадке опухоли, из-за чего и получил название трансплантационного.

В опухолевых клетках обнаруживаются не свойственные им изоантигены других клеток, например почечные в печеночных, что называют антигенной дивергенцией. Нередко опухолевые клетки утрачивают собственные антигены, и это принято именовать антигенным упрощением. В некоторых опухолевых клетках появляются эмбриональные антигены. В опухолях обнаруживаются и другие гетерогенные антигены, например белки вирусной оболочки, регуляторные белки и ферменты.

Опухолевые клетки легче и быстрее, чем нормальные, склеиваются растительными агглютинаинами.

Злокачественные клетки утрачивают свойства контактной задержки и в отличие от нормальных продолжают размножаться, наполняя друг на друга.

В них накапливается большое количество мукополисахаридов, изменяется транспорт углеводов и других веществ.

Фенотипические изменения трансформированной клетки:

- неориентированный хаотичный рост монослоя клеток;
- морфологические и цитологические изменения (появление хромосомных aberrаций, изменение структуры микрофиламентов и организации микротрубочек);
- способность к синтезу факторов, стимулирующих рост клеток (например, активатора плазминогена);
- изменение структуры и функций клеточных мембран (повышение проницаемости, изменение состава гликолипидов и гликопротеинов, снижение содержания фибронектина, уменьшение межклеточных контактов, появление TSTA и TSSA);
- стимуляция синтеза хромосомной и митохондриальной ДНК, ги-стонов и ферментов, участвующих в синтезе ДНК; стимуляция синтеза мРНК;
- снижение синтеза высокоспецифических белков и усиление синтеза неспецифических белков;
- биохимические изменения (изменение активного транспорта углеводов; повышение скорости аэробного гликолиза и повышение концентрации свободных радикалов, увеличение протеолитической активности, снижение концентрации цАМФ);
- увеличение продолжительности жизни клетки (феномен «иммортализации», или «бессмертия»).

3 Типы опухолеродных вирусов

Опухолеродные вирусы встречаются среди всех групп вирусов.

Вначале внимание ученых сосредоточилось на **ДНК-содержащих вирусах полиомы**, вызывающих множественные опухоли у мышей, и на обезьяньем вирусе *SV-40*, выделенном из клеток почек обезьян-резус, которые вакуолизируют клетки зеленых мартышек и трансформируют клетки хомяков, крыс и других животных. Эти вирусы, очень сходные с вирусом папилломы кролика, позже объединили в группу папова (от папиллома, полиома, вакуолизирующий).

Далее в результате экспериментов была установлена опухолеродность *аденовирусов* (особенно 12, 18 и 31-го типов). Сенсацией явилось обнаружение опухолеродных свойств у некоторых разновидностей *вируса герпеса*, в частности штамма ЭБВ, выделенного англичанами Мишелем Эпстайном и Эвелиной Барр из лимфомы Беркитта, которой болеют дети 2-14 лет в Экваториальной Африке (Уганда). Эта саркома поражает челюсти, слюнные железы, глазницу, трубчатые кости и внутренние органы. Средняя продолжительность жизни больного ребенка не превышает 3 мес. Затем вирус Эпстайна–Барр нашли в лимфосаркоме африканской жабы ксенопус, которую теперь считают природным источником лимфомы Беркитта. Отмечается, что на юге Китая вирус ЭБВ служит причиной рака носоглотки, а в Европе и Америке - рака шейки матки.

Опухолеродность **РНК-вирусов** долгое время оспаривалась вследствие того, что невозможно было даже представить, как их геном, не имея сродства с ДНК, может интегрироваться с клеточным геномом. В 1970 г. установили, что некоторые РНК-вирусы содержат особый, ранее не известный фермент – РНК-зависимую ДНК-полимеразу, которая на вирионных РНК синтезирует ДНК-копию, т. е. был установлен механизм интеграции РНК-генома с клеточным ДНК-геномом через ДНК-транскрипт. Вирусы содержащие обратную транскриптазу называли ретровирусами, а вызывающие опухоли РНК-вирусы *онкорнавирусами*.

Онкорнавирусы в своем геноме содержат клеточный онкоген. Поэтому большинство ученых стали считать, что они являются основными индукторами канцерогенеза у животных. К ним, в частности, относят многочисленные вирусы сарком и лейкозов мышей, кошек, птиц, крупного рогатого скота и даже штаммы РНК-вирусов, полученных из опухолей человека.

Среди *онкорнавирусов* выделяют *две группы: экзогенные*, или извне инфицирующие организмы, распространяющиеся обычно горизонтальным путем, и *эндогенные*, находящиеся в клеточных геномах в виде ДНК-провирусов, передающиеся вертикальным путем, но способные заражать другие организмы при переходе из интегрированного в автономное состояние. При этом могут появляться дефектные онкорнавирусы, часть генома которых остается в клеточном геноме, или же они возникают мутационным путем.

Онкогенные вирусы-сателлиты. Если онкорнавирусы дефектны, то в

их воспроизводстве участвуют вирусы-помощники. Формирующиеся вирусы-гибриды легко инфицируют чувствительных животных, т. е. перевиваемая опухоль становится перевиваемой. Приобретая капсид помощника, онкогенный вирус-гибрид может преодолевать видовой барьер. Так, например, была показана возможность злокачественной трансформации клеток млекопитающих и пресмыкающихся птичьим вирусом саркомы Рауса.

Биологические особенности онкорнавирусов

Ультраструктура. Классифицировано 4 структурно и морфологически сходных типа онкорнавирусов – А, В, С и D. Типы А, В и С имеют округлую форму, а D – грушевидную. Диаметр каждого из них колеблется от 80 до 100 нм. В составе всех четырех вирионов различают сердцевину, в которой содержится заключенный в капсид нуклеопротеид, и окружающую ее липопротеидную оболочку с выступающими наружу гликопротеидами, имеющими у типов А и В отростчатую, а у С и D - пуговчатую форму.

Вирионы типа В обнаруживаются при раке молочных желез мышей, С - при лейкозах и саркомах, а D - в перевиваемых раковых клетках животных и человека. А-частицы, по-видимому, представляют собой незрелую промежуточную стадию развития других вирионов, поскольку отдельно от них в опухолях не встречаются.

Антигены, белки и ферменты. Отличительной особенностью онкорнавирусов является то, что геном их – диплоидный, представлен двумя идентичными одноцепочечными цельно-линейными РНК и четырьмя генами, среди которых гены *gag* (*group specific antigen*), *pol* (*polimerase*) и *env* (*envelope proteins*) вирионные, а четвертый опухолеродный *src*-онкоген клеточного происхождения. В их составе – более десятка белков. Осуществляется синтез ДНК-транскрипта после высвобождения в клетке вирионной РНК и происходит в 3 этапа: синтез на РНК одной нити ДНК; ферментативное разрушение РНК-матрицы; синтез второй нити ДНК на ДНК-копии с последующим замыканием в кольцо и интеграцией с клеточным геномом.

Транскрибируются онкорнавирусы в геноме клетки РНК-полимеразой II на одной нити ДНК провируса и при этом образуются длинная нить РНК, идентичная вирионной, и более короткие, соответствующие отдельным генам онковируса. Продуктами трансляции являются гигантские полипептиды-предшественники, нарезающиеся затем на короткие. Сборка вирионов начинается в цитоплазме, а завершается в клеточной мембране при отпочковывании от нее онкорнавирусов.

4 Химия и иммунотерапия раковых заболеваний

Противоопухолевым действием обладают интерфероны и некоторые другие биологически активные соединения, образуемые иммунокомпетентными клетками. В частности, раковые клетки распознаются и разрушаются рядом цитокинов, в особенности такими, как фактор некроза опухоли и лимфо-

токсин. Они представляют собой родственные белки с широким спектром биологической активности.

Фактор некроза опухоли (ФНО) – один из главных медиаторов воспалительных и иммунных реакций организма. Он синтезируется различными клетками иммунной системы, главным образом макрофагами, Т-лимфоцитами и купферовскими клетками печени. Важнейшая физиологическая роль ФНО – модуляция роста клеток в организме (рострегулирующая и цитодифференцирующая функции). Кроме того, он селективно подавляет рост злокачественных клеток и вызывает их лизис.

Лимфотоксин – белок синтезируемый некоторыми субпопуляциями Т-лимфоцитов, также обладает способностью лизировать клетки-мишени, несущие чужеродные антигены.

Большинство людей не болеет раком не потому, что у них не возникают мутантные раковые клетки, а потому, что последние, возникнув, своевременно распознаются и уничтожаются Т-цитотоксическими лимфоцитами и другими звеньями иммунной системы раньше, чем успевают дать злокачественное потомство. У таких людей противоопухолевый иммунитет работает надежно. Напротив, у больных раком мутантные клетки вовремя не распознаются или не уничтожаются иммунной системой, а беспрепятственно и бесконтрольно размножаются. Следовательно, рак – это следствие иммунодефицита.

В этом плане большое внимание уделяется разработке способов биотерапии рака, основанных на комплексном и последовательном использовании модуляторов биологической и иммунологической реактивности, т. е. химических веществ, синтезируемых иммунокомпетентными клетками, которые способны модифицировать реакции взаимодействия организма с опухолевыми клетками и обеспечивать противоопухолевый иммунитет. С помощью таких модификаторов иммунологической реактивности открывается возможность воздействия как в целом на иммунную систему, так и избирательно на ее отдельные механизмы, в том числе контролирующие образование факторов активации, пролиферации, дифференцировки, синтез интерлейкинов, факторов некроза опухолей, лимфотоксинов, интерферонов и т. п., чтобы устранить состояние иммунодефицита при раке и повысить эффективность его лечения.

Для лечения опухолей используются цитостатики и биопрепараты.

Цитостатики являются химическими соединениями, ингибирующими синтез нуклеиновых кислот, вследствие чего они могут обладать также анти-вирусным действием.

Противоопухолевый эффект обнаружен также у ряда антимабоцитов, в частности у антифолиевых препаратов.

Выявлено антибластомное действие многих веществ растительного происхождения, в первую очередь виналкалоидов (винкристин и винбластин).

Большие надежды возлагаются на биопрепараты.

Делаются попытки создания вакцины из онкогенных вирусов.

Ведутся поиски репрессоров РНК- и ДНК-содержащих опухолеродных вирусов, ингибиторов обратной транскриптазы онкорнавирусов и антисыворотки к ней.

Химиотерапия – это вид лечения онкологических заболеваний препаратами, уничтожающими раковые клетки. При химиотерапии удаётся контролировать процесс заболевания, уменьшается рост раковых клеток и их распространение, уничтожаются метастазы. Химиотерапия облегчает симптомы рака, опухоль уменьшается в размерах не вызывает боли, не давит на соседние органы и ткани.

При химиотерапии могут страдать и здоровые клетки, способные быстро делиться. Такие быстро делящиеся клетки выстилают ротовую полость и кишечник.

Иногда для лечения рака, применяют только химиотерапию, но чаще её используют в сочетании с хирургическим лечением, биотерапией или лучевой терапией.

Выбор препаратов для химиотерапии зависит от нескольких причин, в первую очередь, от типа ракового заболевания. Некоторые противораковые препараты предназначены для многих видов рака, а другие подходят лишь для 1-2-ух. Длина курса химиотерапии, может сильно варьировать, это зависит опять же от типа ракового заболевания и его распространения, целей лечения, типа химиотерапии, реакции организма пациента на химиотерапию. Химиотерапия назначается циклами. Например, курс приёма препаратов может длиться одну неделю, с трёхнедельным последующим перерывом для восстановления. Эти 4 недели и называются циклом химиотерапии. В период отдыха, в организме больного вырастают новые здоровые клетки.

Существуют различные **способы введения химиотерапевтических препаратов**:

1 *с помощью инъекций* – препарат вводят внутримышечно в руку, бедро, либо подкожно в область руки, ноги, живота;

2 *внутриартериально* – препарат вводят в артерию непосредственно «питающую» опухоль;

3 *интраперитонеально* – препарат поступает непосредственно в брюшную полость;

4 *внутривенно*;

5 *топическое применение*, т.е. препараты в виде мази втираются в кожу;

6 *перорально*, т.е. препарат принимается внутрь в виде таблеток, капсул или жидкости.

Химиотерапия влияет на людей по-разному. Некоторые пациенты могут чувствовать себя не очень хорошо после сеансов. Наиболее частыми побочными эффектами ХТ является чувство усталости, утомления и истощения.

СЕМЕЙСТВА ДНК-СОДЕРЖАЩИХ ВИРУСОВ, ПАТОГЕННЫХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

- 1 Семейство Поксвирусы (*Poxviridae*).
- 2 Семейство Герпесвирусы (*Herpesviridae*).
- 3 Семейство Аденовирусы (*Adenoviridae*).
- 4 Семейство Паповавирусы (*Papovaviridae*).
- 5 Семейство Гепаднавирусы (*Hepadnaviridae*).
- 6 Семейство Парвовирусы (*Parvoviridae*)
 - общая характеристика семейства;
 - особенности репликации;
 - важнейшие представители и вызываемые ими заболевания.

Основные семейства вирусов человека и животных

Из более чем 55 семейств вирусов, признанных Международным комитетом по таксономии вирусов, следующие 19 включают вирусы человека и животных: поксвирусы, иридовирусы, вирусы герпеса, аденовирусы, паповавирусы, вирусы гепатита В, парвовирусы, реовирусы, тогавирусы, коронавирусы, парамиксовирусы, рабдовирусы, филовирусы, ортомиксовирусы, буньявирусы, аренавирусы, ретровирусы, пикорнавирусы, калицивирусы.

К числу семейств вирусов исключительно позвоночных относятся *Herpesviridae*, *Adenoviridae*, *Papovaviridae*, *Paramyxoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Arenaviridae*, *Coronaviridae* – синий цвет.

Некоторые вирусы обладают уникальной особенностью преодолевать филогенетические барьеры и размножаться в двух типах хозяев: позвоночных и беспозвоночных (клещи, комары, москиты). К ним относятся вирусы семейства *Bunyaviridae*, роды *Alphavirus* и *Flavivirus* семейства *Togaviridae*, вирусы родов *Vesiculovirus* и *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae*, род *Orbivirus* семейства *Reoviridae*, вирус африканской лихорадки свиней семейства *Iridoviridae*. Членистоногие для этих вирусов являются и естественными хозяевами, и переносчиками инфекции между позвоночными. Такие вирусы составляют экологическую группу арбовирусов, т. е. вирусов позвоночных, передающихся членистоногими.

1 Семейство Поксвирусы (*Poxviridae*)

По ряду признаков поксвирусы отличаются от остальных ДНК-содержащих вирусов:

- геном кодирует ферменты репликации ДНК;
- ферменты первичной транскрипции упаковываются в вирион;
- цикл размножения происходит в цитоплазме;
- образуется два типа инфекционных частиц;
- выход из хозяйской клетки осуществляется разным способом;

- заболевания человека имеют характерную симптоматику.

По величине частиц, а также по размеру генома они относятся к «гигантским» вирусам. Поксвирусы вызывают у высших животных оспу и оспоподобные заболевания.

История оспы и борьбы с этой болезнью. Предполагается, что очагом происхождения вируса человеческой оспы была древняя Эфиопия, откуда болезнь проникла в древний Египет (-1527-1506 г. до н.э.). В 165 г. н.э. болезнь распространилась от берегов Евфрата до Италии. В ходе завоевания Испании арабами (711 г.), оспа вторично проникла в Европу и приняла форму пандемии.

Частые пандемии оспы происходили в XV-XVI вв., а также в XVIII в., когда от нее погибло 60 млн человек. С конца XIX в. стали часто регистрироваться эпидемии «малой» оспы. Вспышки заболевания возникали и распространялись независимо от эпидемий «большой» оспы. На территории Российской Империи в конце XIX в. от оспы умерло 300 тыс. человек; в 1919 г. было зарегистрировано 100 тыс. случаев болезни; в 1922 г. – 25 тыс. (сокращение масштаба эпидемии было связано с законодательным введением оспопрививания). К середине XX в. «большая» оспа приняла характер пандемии.

В VI-IX вв. китайские, индийские и арабские врачи эмпирически использовали прием вариоляции – иммунизации против оспы прикладыванием пустул оспенных больных к телу здоровых людей или втиранием им оспенной лимфы в кожу. Вскоре выяснилось, что это сопряжено с риском заболевания, в том числе со смертельным исходом.

В поисках безопасного метода оспопрививания англичанин Э. Дженнер в 1796 г. привил коровью оспу восьмилетнему мальчику Дж. Фиппсу путем внесения ему в кожные надрезы лимфы, полученной от больной доильщицы. После того, как ребенок перенес в легкой форме коровью оспу, Дженнер рискнул заразить его натуральной оспой; эксперимент прошел успешно, болезнь не наступила.

Обязательная вакцинация против оспы была впервые введена в Норвегии (1801), позднее это произошло в Швеции (1816); за ними последовали другие страны, в том числе Англия (1853). В России, хотя первые успешные вакцинации были произведены в 1801 г., государственный указ «Об обязательном оспопрививании» был издан только в 1918 г.; в СССР с конца 30-х годов регистрировались единичные вспышки оспы, связанные со случайным занесением возбудителя-эндемика из Азии.

В 1958 г. на ассамблее ВОЗ была объявлена программа глобальной ликвидации оспы посредством повсеместной иммунизации 80-90 % населения. Данная программа была в целом завершена к 1980 г.; последние прививки были прекращены в 1991 г.

Считается, что вирус натуральной оспы в природе уже больше не циркулирует, музейные штаммы хранятся в США в Центре Контроля над Распространением, а также в России в Государственном Научном Центре Вирусологии и Биотехнологии. При угрозе возникновения эпидемической

ситуации они могут послужить основой для оперативной разработки вакцины.

Структура семейства. В соответствии с кругом хозяев вируса семейство *Poxviridae* подразделяется на два подсемейства – *Chordopoxvirineae* и *Entomopoxvirineae*.

К подсемейству *Chordopoxvirineae* (поксвирусы хордовых) относятся восемь родов, среди которых *Avipoxvirus* (поксвирусы птиц), *Capripoxvirus* (поксвирусы коз и овец), *Leporipoxvirus* (поксвирусы белок, зайцев и кроликов), *Orthopoxvirus* (настоящие поксвирусы, поксвирусы человека и животных). К роду *Orthopoxvirus* относятся самые актуальные для медицины представители: вирус коровьей оспы, вирус натуральной оспы человека и вирус осповакцины,

К подсемейству *Entomopoxvirineae* (поксвирусы насекомых) относятся три рода – *Alphaentomopoxvirus*, *Betaentomopoxvirus* и *Gammaentomopoxvirus*.

Строение вирионов. Вирионы поксвирусов – самые крупные у вирусов животных; их эллипсоидные или скругленно-прямоугольные частицы имеют размер 220- 450x140-260 нм. С помощью специальной обработки такие частицы можно увидеть даже в световом микроскопе, что впервые удалось немецкому патологу Энрике Пашену в 1906 г.

В результате сборки вириона образуются инфекционные частицы двух типов – зрелые внутриклеточные и оболочные внеклеточные. В обоих случаях сердцевина, содержащая геномную ДНК, на срезе имеет форму лежащей на боку восьмерки. Сложная оболочка состоит из 2-3 мембранных слоев, в состав которых включено около 100 разных белков. Наружная мембрана содержит гликопротеины; у внеклеточных частиц имеется дополнительная внешняя мембрана, поверхность которой покрыта трубчатymi белковыми придатками.

Геном представлен двухнитевой молекулой ДНК. Размер генома поксвирусов лежит в пределах 139-289 тыс. п.н.

Цикл размножения. Проникновение может осуществляться путем фагоцитоза или слияния внешней мембраны оболочки вириона с клеточной мембраной. Весь цикл размножения проходит в цитоплазме. После проникновения наружная мембрана сбрасывается, а окружающая его внутренняя мембрана и белки матрикса попадают в цитоплазму. Размножение начинается с ранней транскрипции, которая осуществляется вирусной ДНК-зависимой РНК-полимеразой. При содействии ранних вирусных белков происходит второе раздевание и «голая» вирусная ДНК оказывается в цитоплазме. Репликативная, стадия проходит в виросоме, которая образуется в околоядерной области. Поздняя транскрипция, при которой образуются структурные белки, тесно связана с репликацией и начинается в среднем через 2,5 ч от начала инфицирования. Сборка вирионов у вируса – сложный процесс. Выход вируса из клетки-хозяина может осуществляться в результате лизиса или отпочковывания от клеточной мембраны.

2 Семейство Герпесвирусы (Herpesviridae)

В названии семейства (греч. *herpeton* – пресмыкающееся; в данном случае – ползучий, крадущийся) отражена двойственная способность герпесвирусов человека; сохраняться в латентной форме с периодической активацией и ремиссией, а также вызывать характерное клиническое проявление в виде центробежно расходящихся накожных высыпаний

Систематика герпесвирусов. Семейство Herpesviridae включает герпесвирусы млекопитающих и птиц. В нем три подсемейства и 12 родов, представители которых различаются по структуре генома и типу инфицируемых клеток.

В подсемейство *Alphaherpesvirineae* входят четыре рода: *Itovirus* (вирусы птиц, вызывающие острое воспаление носоглотки и трахей), *Mardivirus* (вирусы птиц, агенты болезни Марека), *Simplexvirus* (вирусы млекопитающих, в частности человека) и *Varicellovirus* (вирусы млекопитающих, в том числе человека). Характерной особенностью герпесвирусов этого подсемейства является поражение кожных покровов при первичном инфицировании с последующей персистенцией в нервных ганглиях.

В подсемейство *Betaherpesvirineae* входят четыре рода: *Cytomegalovirus* (цитомегаловирусы человека), *Muromegalovirus* (цитомегаловирусы мышей), *Proboscivirus* (Proboscidea – отряд хоботные; вирусы слонов) и *Roseolovirus* (вирус герпеса-6 человека). Для вирусов этого подсемейства характерен продолжительный цикл репродукции, в ходе которого они сохраняются в инфицированных клетках. Латентная инфекция, как правило, приурочена к моноцитам и Т-лимфоцитам.

В подсемейство *Gammaherpesvirineae* входят четыре рода: *Lymphocryptovirus* (вирус герпеса-4 человека, или вирус Эпштейна-Барр), род *Macavirus* (вирусы полорогих млекопитающих), род *Percavirus* (вирусы рыб и вирус герпеса-2 лошадей) и род *Rhadinovirus* (вирус герпеса-8 человека и вирус герпеса-2 обезьян саимири). В условиях *in vitro* многие члены данного подсемейства хронически инфицируют культуру лимфоцитов. В условиях *in vivo* происходит латентная инфекция лимфоцитов или лимфоидной ткани; острая инфекция нередко сопровождается лимфопролиферативными нарушениями. Многие члены этого подсемейства ассоциируются со злокачественным перерождением лимфоидной ткани; примером служит лимфома Беркитта.

Строение вириона. Герпесвирусы представлены группой сравнительно крупных ДНК-геномных вирусов диаметром 150-200 нм. Нуклеокапсид организован по типу кубической симметрии; геном представлен двухнитевой молекулой ДНК, содержащей короткий ((18 %) и длинный (82 %) компоненты. В отличие от прочих «одетых» вирусов, суперкапсиды герпесвирусов образованы фрагментами ядерных мембран (созревание дочерних популяций происходит на внутренней мембране ядер зараженной клетки. Суперкапсид пронизан гликопротеиновыми шипами, образованными

белками внутренней ядерной мембраны пораженных клеток. Между нуклеокапсидом и суперкапсидом расположен покровный слой-тегумент.

Цикл репродукции. Адсорбция вирионов на клетках хозяина приводит к слиянию вирусной и клеточной мембран. В результате слияния в цитоплазму высвобождается капсид, а также белки тегумента, которые быстро берут под контроль клеточные процессы. Один из белков тегумента (α -TIF) транспортируется в ядро и подготавливает транскрипцию ранних вирусных генов. Другой белок (VHS) блокирует синтез клеточных белков, разрушая цитоплазматические мРНК. Капсиды доставляются к ядерным порам по микротрубочкам. Возле комплекса ядерной поры капсид высвобождает вирусную ДНК в нуклеоплазму.

Вирусная ДНК реплицируется по механизму «катящееся кольцо» с образованием составных молекул ДНК, в которых вирусные геномы соединены в цепь «голова к хвосту». Продукты трансляции накапливаются в ядре и индуцируют транскрипцию поздних у-генов, преимущественно кодирующих белки капсида.

Сборка капсида осуществляется с помощью вирусных и клеточных факторов. После упаковки каналы капсомеров закрываются, и поверхность нуклеокапсида приобретает сродство к белкам тегумента, предварительно накопленным в ядре. Затем нуклеокапсид покрывается белками тегумента и отпочковывается от внутренней мембраны ядерной оболочки в перинуклеарную вакуоль, временно приобретая липопротеиновую мембрану.

На следующем морфогенетическом этапе вирус «переодевается» в аппарате Гольджи. Как он туда попадает, точно не известно; скорее всего, временный суперкапсид сливается с наружной мембраной ядерной оболочки, и капсид, покрытый белками тегумента, оказывается в цитоплазме. После приобретения окончательной оболочки и недостающих компонентов тегумента вирусная частица покидает клетку путем экзоцитоза.

Помимо литического цикла все вирусы герпеса могут вызывать латентную инфекцию. Хорошо известны нейротропность вируса HHV-1 и его способность к латентному заражению нейронов. При стрессовых воздействиях активируется происходит переход к продуктивной инфекции. Механизм активации неизвестен; возможно, что решающим фактором служит уровень интерферона IFN- α , понижающийся в нейронах при стрессах.

Противогерпесвирусные препараты. Эффективными лекарственными средствами, которые неспецифически подавляют репродукцию вируса являются препараты интерферонного ряда, а также индукторы интерферонов. Однако их использование ограничено из-за опасности возникновения побочных эффектов. Наибольшее применение в терапии герпесвирусных инфекций получили атипичные нуклеозиды. Один из них – широко известный препарат ацикловир (зовиракс), за разработку которого американским химикам Гертруде Элион, Джеймсу Блэку и Джорджу Хитчингсу была присуждена Нобелевская премия по химии 1988 г.

Герпесвирусы человека. Вирус простого герпеса-1 (*Human herpesvirus 1*, HHV-1) При первичном инфицировании *in vivo* вызывает поражение

эпителия, преимущественно по кайме губ (лат. *herpes labialis*), а затем системой центростремительного транспорта (англ. *retrograde transport*) по аксонам переносится в спинальные ганглии, где вызывает латентную инфекцию. При неблагоприятном воздействии на организм хозяина (нервный стресс, авитаминоз, недавно перенесенное заболевание и т. д.) латентная инфекция может активироваться с переходом в продуктивную.

Вирус ветрянки/опоясывающего лишая (HHV-3) вызывает два разных заболевания. При экзогенном заражении развивается ветряная оспа, а при эндогенной реактивации того же вируса – заболевание, известное как «антонов огонь», «опоясывающий лишай» и «рожа». Ветряная оспа – антропозная инфекция, сопровождающаяся характерной папулезной и везикулезной сыпью, лихорадкой и умеренно выраженными явлениями общей интоксикации. Единственным источником инфекции служит больной ветряной оспой или опоясывающим лишаем; основной путь передачи – воздушно-капельный. Инкубационный период составляет в среднем две недели; после исчезновения клинических проявлений заболевания устанавливается латентная инфекция в межпозвоночных ганглиях.

У взрослых, в детстве перенесших ветряную оспу, наблюдается другая форма инфекции – опоясывающий лишай. Реактивация латентного вируса может быть вызвана такими факторами, как нервный стресс, переохлаждение, прием иммунодепрессантов и т.д. В обоих случаях практикуется лечение ацикловиром или аналогичными препаратами.

Вирус герпеса-4 человека, или вирус Эпштейна-Барр (HHV-4) вызывает три типа заболеваний: инфекционный мононуклеоз, лимфому Беркитта и назофарингеальную карциному. В странах с умеренным климатом преимущественно распространен инфекционный мононуклеоз; в тропиках – лимфома Беркитта, а в Китае – карцинома.

Это лимфотропный вирус и, в отличие от других представителей семейства, способен вызывать не лизис, а размножение пораженных клеток (В-лимфоцитов). Нередко он выделяется со слюной, поэтому может передаваться контактным способом, например при поцелуях; возможна передача гемотрансфузионным путем (при переливании крови).

Вирус HHV-4 способен встраивать свой геном в геном лимфоцитов и провоцировать их неконтролируемый рост и деление: в этом случае развиваются злокачественные лимфопролиферативные заболевания — лимфома Беркитта и карцинома.

Вирус герпеса-5 человека, или цитомегаловирус (HHV-5) инфицирует большинство взрослого населения планеты; среди женщин детородного возраста частота выявления антител к нему варьирует в пределах 40-100 %. Он способен длительное время сохраняться в организме в отсутствие каких-либо патологических проявлений. Цитомегалию часто рассматривают как оппортунистическую инфекцию; это означает, что только при нарушении «равновесия» между вирусом и организмом хозяина вирус начинает интенсивно размножаться и может вызвать заболевание.

3 Семейство Аденовирусы (Adenoviridae)

В 1953 г. У. Роу и соавторами из аденоидов (носоглоточных миндалин) людей, страдающих респираторными заболеваниями, были выделены ранее неизвестные вирусы, которые вскоре получили название аденовирусов (от греч. *aden* – железа).

В настоящее время в семействе Adenoviridae описаны многочисленные вирусы млекопитающих, птиц, рептилий, земноводных и рыб; только у человека известно свыше 50 аденовирусов.

Структура семейства. В семейство Adenoviridae входят два рода, обособленные на основе генетических критериев (*Atadenovirus* и *Siadenovirus*), а также три рода, в которые объединены аденовирусы в соответствии с типом хозяина (*Aviadenovirus*, *Ichtadenovirus* и *Mastadenovirus*).

Род *Atadenovirus* объединяет аденовирусы с высоким относительным содержанием АТ-пар в геномной ДНК). Типовой вид этого рода – аденовирус D овец. К этому же роду принадлежат аденовирусы змей, опоссумов, коров (телят), уток, хамелеонов и ящериц.

Род *Siadenovirus* объединяет аденовирусы, в геноме которых на 5'-конце имеется ген сиалидазы – фермента, отрезающего остатки сиаловых кислот от поверхностных гликопротеинов клетки хозяина. Типовой вид данного рода – аденовирус С лягушек.

Род *Aviadenovirus* (от лат. *avis* – птица) объединяет аденовирусы индеек, перепелов, кур и ряда других птиц. Типовой вид, аденовирус-1, вызывает гибель эмбрионов и респираторное заболевание у перепелов и цыплят. Другие представители этого рода являются возбудителями синдрома снижения яйценоскости, геморрагического энтерита и гепатита с образованием телец включений.

Род *Ichtadenovirus* (от греч. *ichthys* – рыба). К этому роду отнесены аденовирусы рыб; единственный охарактеризованный представитель – аденовирус белого осетра. Других аденовирусов рыб пока не удается культивировать.

Род *Mastadenovirus* (греч. *mastos* – грудь; указание на способность вызывать маститы, или воспаления грудных желез). В состав этого рода входят аденовирусы млекопитающих, в том числе коров (телят), овец, оленей, свиней, собак и человека.

У человека известно 57 аденовирусов, которые разбиты на 7 групп (А-Г). Представители рода *Mastadenovirus* послужили основными объектами исследований в области молекулярной биологии аденовирусов.

Строение вириона. Аденовирусы организованы по принципу кубической симметрии и не имеют суперкапсида. Частицы аденовирусов представляют собой икосаэдр, вершины которого несут нити с концевыми утолщениями. Диаметр вириона составляет 60-90 нм. Капсид состоит из 252 капсомеров, 240 из них (гексоны) образуют его грани, 12 (пентоны) –

полигональные основания и прикрепленные к нему нити. Нити, гексоны и пентоны участвуют в адсорбции и проникновении вирусов.

Геном представлен линейной молекулой двухнитевой ДНК. ДНК, связываясь с белками, формирует плотную сердцевину вируса, видимую при электронной микроскопии. Размер генома аденовирусов варьирует в пределах от 26 тыс. п.н. до 46 тыс. п.н.

Цикл репродукции. Аденовирусы могут размножаться в разных клетках, в том числе в клетках эпителия дыхательных путей и лимфоцитах. Они строго контролируют свой онтогенез от этапа адсорбции до этапа высвобождения вирионов. Проникновение вирионов в клетку осуществляется путем эндоцитоза. При снижении pH в полости эндосомы капсид частично разбирается и проникает в цитоплазму. Затем из него удаляются пентоны, гексоны, внутренний белок и он транспортируется к ядру. Проникновение генома аденовируса в ядро обеспечивается белками-импортинами. В ядре синтезируется и накапливается вирусная ДНК. Белки синтезируются в цитоплазме и транспортируются в ядро, где из них образуются незрелые капсиды. После упаковки зрелые вирионы высвобождаются при лизисе клетки.

Аденовирусные инфекции человека и животных. Клинические проявления аденовирусных инфекций человека в первую очередь связаны с такими респираторными заболеваниями, как тонзиллиты и ангины. Широко известен также аденовирусный кератоконъюнктивит. Аденовирусы группы F вызывают кишечное заболевание детей младшего возраста. Латентная аденовирусная инфекция может активироваться под воздействием разных факторов, например при иммуносупрессии, связанной с трансплантацией органов, или при ВИЧ-инфекции. У иммунодефицитных больных она часто приводит к летальному исходу.

Перечислить все заболевания животных, вызываемые аденовирусами, практически невозможно. Упомянем только аденовирусный гепатит собак, гепатит и энтерит индеек и т.д.

Благополучно перенесенные аденовирусные инфекции индуцируют стойкий иммунный ответ.

Противоаденовирусные препараты. Аденовирусы не чувствительны к препаратам интерферонного ряда. До некоторой степени их размножение ограничивают низкомолекулярные индукторы интерферона, в частности циклоферон; среди необычных нуклеозидов обнаружены такие, которые проявляют активность в отношении аденовирусов, например цидофовир (HPMPC). Однако эти вещества высокотоксичны, поэтому допускается только их местное применение в виде мазей или путем инъекции непосредственно в пораженный орган.

Использование аденовирусов в качестве векторов при генной терапии. Перспективность использования аденовирусов в качестве векторов обусловлена тем, что в их линейную ДНК можно встроить относительно большой фрагмент (трансен). В частности, с появлением векторов второго поколения появилась возможность встраивать в геном аденовируса

последовательности чужеродной ДНК размером до 35 тыс. п.н., сохранив при этом только исходные инвертированные повторы и сайт упаковки.

Кроме того, рецепторы аденовируса (например, окончание нити) можно генетически модифицировать таким образом, чтобы повысить тропизм вируса по отношению к опухолевой ткани. В качестве продукта трансгена, позволяющего уничтожить опухоль, можно использовать тимидилаткиназу вируса герпеса (сем. *Herpesviridae*) или апоптин вируса анемии цыплят (сем. *Circoviridae*). В первом случае больному назначают противогерпетический препарат ацикловир; во втором случае опухоль разрушается в результате вектор-индуцированного апоптоза.

К сожалению, генноинженерные конструкции на основе аденовирусных векторов пока не нашли клинического применения. Одной из причин этого служит использование вирусом множественных механизмов проникновения в клетки-мишени, поэтому добиться избирательной доставки векторов в раковые клетки пока не удается.

Аденовирусные векторы также активно изучаются на предмет использования в качестве генноинженерных вакцин, направленных против возбудителей разных вирусных заболеваний.

4 Семейство Паповавирусы (*Papovaviridae*)

Название вирусов указывает на способность вызывать опухолевые трансформации клеток [*па(тиллома) + по(лиома) + ва(куолизирующие) вирусы*].

Структура семейства. Паповавирусы проявляют строгую специфичность в отношении своих хозяев; случаи передачи вируса от одного вида к другому чрезвычайно редки. Круг хозяев вирусов и локализация вызываемых ими новообразований служат дискриминирующими признаками видов и подвидов.

Систематика паповавирусов учитывает сходство их геномов, ниже перечислены некоторые роды данного семейства.

Представители рода *Alphapapillomavirus* преимущественно инфицируют эпителий ротовой полости и урогенитального тракта человека, а также других приматов. К роду *Betapapillomavirus* относятся папилломавирусы, которые преимущественно инфицируют кожные покровы человека. Вирусы рода *Gamma papillomavirus* вызывают трансформацию кожных покровов человека; в клетках образуются характерные цитоплазматические включения.

Паповавирусы рода *Deltapapillomavirus* вызывают образование папиллом у парнокопытных и способны индуцировать саркоидозы; рода *Epsilon papillomavirus* вызывают образование кожных папиллом у крупного рогатого скота. Вирусы рода *Zetapapillomavirus* заражают лошадей; рода *Etapapillomavirus* поражают кожный эпителий птиц.

Около 90% видов паповавирусов человека относится к родам *Alphapapillomavirus* и *Betapapillomavirus*. Наиболее клинически значимы представители первого семейства, среди которых известны виды (типы), способные вызывать злокачественное перерождение клеток слизистой оболочки урогенитального тракта.

Семейство Papovaviridae включает также род *Polyomavirus*, который приводит к развитию полиом у своих хозяев – различных млекопитающих (в том числе и человека).

Строение вириона. Икосаэдрические капсиды вирусов имеют относительно небольшой размер (52-55 нм), капсид организован по типу кубической симметрии. Геном образует кольцевая ДНК.

Цикл размножения. Паповавирусы распространяются контактным способом; входными воротами инфекции служат микроповреждения поверхности эпителия.

Предполагается, что для первичной адсорбции вирусов используются в качестве рецепторов гепарансульфат и протеогликаны. Проникновение вирусов происходит путем эндоцитоза. Декапсидирование осуществляется в поздней эндосоме (или в фаголизосоме). Структурный белок L2 обеспечивает транспорт геномной ДНК в ядро, где она транскрибируется клеточными ферментами. Далее инфекция может развиваться двумя путями:

- вирусная ДНК существует в ядре в форме эписомы; синтезируются ранние и поздние белки; происходит сборка вирионов (продуктивная инфекция);

- вирусная ДНК интегрируется в хромосому хозяина; синтезируются ранние белки; сборка вирионов не происходит (лизогенная инфекция).

Большинство паповавирусов осуществляет только продуктивную инфекцию.

Патогенез. Инфекционные вирусные частицы попадают во внешнюю среду в результате слущивания клеток поверхностного слоя эпителия. Паповавирусы достигают базального слоя эпителия через микротравмы любой этиологии; эффективность заражения очень высока. Продуктивная инфекция характеризуется разрастанием эпителия из-за усиления пролиферативной активности в базальном и надбазальном слоях. При этом толщина эпителия увеличивается, а его структура изменяется.

В основе патогенеза лежит нарушение регуляции клеточного цикла. Самые опасные патологии – неоплазии и карциномы – возникают в результате встраивания геномной ДНК папилломавируса в клеточный геном.

Помимо присутствия интегрированного вируса возможность злокачественного перерождения определяется накоплением множественных повреждений в клеточной ДНК.

Эффективной мерой защиты от таких грозных заболеваний, как рак шейки матки, служит вакцинация. Она производится вирусоподобными частицами, которые конструируются из основного капсидного белка и не содержат ДНК. Регистрируемый уровень антител в крови привитых женщин

на один-два порядка выше, чем достигаемый вследствие инфекции, и такой иммунный статус сохраняется на протяжении, как минимум, 5 лет.

5 Гепаднавирусы (Hepadnaviridae)

Hepadnaviridae наряду с семействами Retroviridae и Caulimoviridae входят в сборную группу ретровирусов, которые используют обратную транскрипцию при репликации генома. Вирусы семейства Hepadnaviridae (от греч. *hepar* – печень и сокр. англ. *DNA*) проявляют ярко выраженный тропизм в отношении гепатоцитов.

Структура семейства. Семейство Hepadnaviridae содержит два рода – *Avihepadnavirus* и *Orthohepadnavirus*. Вирусы рода *Avihepadnavirus* (лат. *avis* – птица) вызывают гепатит В у аистов, гусей, уток и цапель. Вирусы рода *Orthohepadnavirus* (греч. *orthos* – прямой) вызывают гепатит В у грызунов, а также у приматов и человека. Эти вирусы передаются через кровь, лимфу и тканевую жидкость, а также при половом контакте и трансплацентарно.

Строение вириона. Вирус гепатита В человека (Hepatitis B virus, HBV) – один из самых мелких вирусов животных; его диаметр равен 42 нм. Вирионы вируса гепатита В сферической формы, имеют суперкапсид. Геном образует неполная (одна нить короче) двухнитевая кольцевая молекула ДНК. В состав сердцевины также входит ДНК-зависимая ДНК-полимераза. В динамике процесса репродукции вирусная ДНК интегрирует в ДНК клетки. В крови больных гепатитом В циркулируют частицы трёх морфологических типов. Наиболее часто обнаруживают сферические частицы около 22 нм в диаметре; реже – нитевидные формы около 22 нм в диаметре и 50-230 нм в длину. Вирусные частицы этих типов не проявляют инфекционных свойств. Лишь 7% частиц представлены комплексными двухслойными сферическими образованиями с полной структурой – частицы Дейна, проявляющие выраженную инфекционность. Их оболочку на 70 % поверхности образуют белки.

Цикл размножения. Вирус гепатита В адсорбируется на клетке. Проникает в клетку путем эндоцитоза. Геномная ДНК вириона, имеющая одну недостроенную нить при инфекции доставляется в ядро, где происходит репаративный синтез ДНК, и молекула приобретает форму завершеного кольца. В ядре клеточная ДНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует РНК размером 3500 нуклеотидов (прегеном) и мРНК, меньшие по размерам, для синтеза вирусных белков. Затем прегеном и вирусная ДНК-полимераза упаковываются во вновь синтезированный капсид, который переносится в цитоплазму, где происходит обратная транскрипция прегенома – синтезируется новая «минус»-нить ДНК. После этого прегеномная РНК разрушается ферментами. Вирионная ДНК-полимераза на «минус»-цепи ДНК синтезирует «плюс»-цепь ДНК. Уже двухцепочечная вДНК может существовать в клетке довольно долго и возвращаться в ядро для следующего цикла репликации. Если новая вирусная частица не подвергается дальнейшей репликации, то сформировавшийся нуклеокапсид, проходя через

мембрану клетки, покрывается суперкапсидом, отпочковывается от клетки и в нем немедленно прекращается удлинение короткой «плюс»-цепи ДНК, поэтому длина этой нити варьирует.

Патогенез. У гепатита В короткая острая стадия, которая, как правило, протекает незаметно. В 30-50 % случаев инфекция переходит в хроническую форму; в остальных случаях иммунная система успешно справляется с вирусом, и заболевшие либо полностью излечиваются, либо становятся латентными носителями вируса. Хронический гепатит В может протекать бессимптомно или проявляться в форме слабого хронического воспаления печени, однако в любом случае в течение нескольких лет развивается цирроз. При гепатите В многократно увеличивается вероятность развития карциномы печени. Другой опасностью, повышающей вероятность развития патологий печени, служит постоянная и, по сути дела, аутоиммунная реакция организма на присутствие клеток, зараженных вирусом.

Эпидемиология и лечение гепатита В. По оценкам ВОЗ, во всем мире до 350 млн человек больны гепатитом В или являются носителями вызывающего его вируса HBV. Подавляющая часть заражений (8-20 % населения Земли) приходится на Китай, страны Юго-Восточной Азии и Африки, в то время как в Западной Европе, Северной Америке и Австралии носителями HBV является ~2 % жителей.

Препараты, применяемые при терапии гепатита В, подразделяются на две группы – иммуностимулирующие и ингибирующие обратную транскрипцию. Лекарственное лечение никогда не позволяет полностью изгнать вирус из организма; единственный абсолютно эффективный способ борьбы с гепатитом В – это вакцинация. С 1986 г. используется рекомбинантная вакцина на основе S-антигена оболочки вируса HBV, которую получают с помощью гетерологичного синтеза клетками дрожжей.

6 Семейство Парвовирусы (Parvoviridae)

Парвовирусы – одни из самых мелких (лат. *parvus* – маленький). В то же время их частицы являются одними из самых стабильных: они устойчивы к воздействию кислот, щелочей и других агрессивных химических реагентов, а также к нагреванию до 50°C.

Структура семейства. Эти вирусы подразделяют на два подсемейства, одно из которых (Parvovirineae), содержащее пять родов, ассоциировано с млекопитающими, а второе (Densovirineae), в котором четыре рода, – с насекомыми.

Парвовирусы млекопитающих высокоспецифичны по отношению к своим хозяевам. Ряд парвовирусов обнаружен у человека, однако только один вид (*Erythrovirus*) вызывает неопасное заболевание – инфекционную эритему, осложнением которой становится малокровие. Парвовирусам также приписывают роль в развитии артритов, хотя механизмы развития этих заболеваний еще слабо изучены. Широкую известность парвовирусам

принесли болезни домашних животных – парвовирусный энтерит собак («олимпийка») и панлейкопения кошек. До создания соответствующих вакцин эти болезни, как правило, имели летальный исход.

Парвовирусы, в отличие от большинства других ДНК-содержащих вирусов, не обеспечивают репликацию собственной ДНК, и поэтому им необходимо попасть в клетки растущих или интенсивно обновляющихся тканей с высокой активностью ДНК-полимеразы. В первую очередь они поражают эпителий желудочно-кишечного тракта, лимфатическую систему и стволовые клетки кроветворной системы; под их воздействием у молодых животных могут происходить необратимые изменения сердечной мышцы и тканей головного мозга.

Строение вириона. Безоболочные икосаэдрические частицы парвовирусов имеют размер 18-26 нм и состоят из 60 капсомеров, которые, в свою очередь, образованы одним-тремь протомерами. Геном состоит из однонитевой ДНК. В составе вирусных частиц обнаружено 3 различных белка.

Цикл репродукции. Парвовирусная инфекция начинается после контакта вириона с клеточными гликопротеинами, несущими на конце молекулы остатки сиаловой кислоты. Главный белок капсида обладает фосфолипазной активностью, в результате чего вирус проникает в цитоплазму, а затем с помощью неизвестного механизма транспортируется в ядро, где высвобождается геномная ДНК. Для транскрипции вирусных генов необходима комплементарная нить ДНК. РНК-полимераза вступает во взаимодействие с ДНК-матрицей, в результате чего синтезируется несколько мРНК, которые транслируются в неструктурные белки NS1 и NS2. Белок NS1 активирует внутренний промотор, с которого начинается транскрипция генов, отвечающих за синтез белков капсида. Окончательная сборка капсидов и упаковка геномных ДНК также осуществляются в ядре. Поскольку вирус покидает клетку путем отпочкования, она некоторое время не лизируется, что повышает урожай вирионов и способствует распространению инфекции.

Использование парвовирусов. Представители семейства Parvoviridae зависят от репликационной активности клеток хозяина, однако не способны стимулировать их пролиферацию, т.е. не являются онкогенными. Напротив, они часто оказывают онколитическое действие, заражая и лизируя интенсивно делящиеся клетки опухолей.

Представитель рода *Dependovirus*, парвовирус AAV (сокращение от англ. Adeno-associated virus), может использоваться для «трансфекции» клеток млекопитающих (т.е. их трансформации с помощью инфекционной вирусной нуклеиновой кислоты) в целях генотерапии. Он вызывает латентную инфекцию, и для его эффективной репродукции необходим вирус-хелпер, в роли которого могут выступать аденовирусы, герпесвирусы или вирус осповакцины. Вирус AAV самостоятельно проникает в клетку, после чего его

геномная ДНК почти в 100 % случаев встраивается в один и тот же участок короткого плеча 19-й хромосомы, что позволяет избежать случайной интеграции и нежелательных эффектов «слепой» трансформации. Ценным качеством вируса AAV является его неиммуногенность – процедуру трансфекции можно повторять многократно, не рискуя вызвать иммунный ответ у организма, подвергающегося генотерапии.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

СЕМЕЙСТВА РНК-СОДЕРЖАЩИХ ВИРУСОВ, ПАТОГЕННЫХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

- 1 Семейство Реовирусы (Reoviridae).
- 2 Семейство Тогавирусы (Togaviridae).
- 3 Семейство Коронавирусы (Coronaviridae).
- 4 Семейство Парамиксовирусы (Paramyxoviridae).
- 5 Семейство Рабдовирусы (Rhabdoviridae).
- 6 Семейство Филовирусы (Filoviridae).
- 7 Семейство Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae).
- 8 Семейство Буньявирусы (Bunyaviridae).
- 9 Семейство Аренавирусы (Arenaviridae).
- 10 Семейство Ретровирусы (Retroviridae).
- 11 Семейство Пикорнавирусы (Picornaviridae).
- 12 Семейство Калицивирусы (Caliciviridae)
 - общая характеристика семейства;
 - особенности репликации;
 - важнейшие представители и вызываемые ими заболевания.
- 13 Фитопатогенные вирусы.

1 Семейство Реовирусы (Reoviridae)

Термин «реовирус» предложил Сэйбин (1959) для обозначения вирусов, способных вызывать поражения воздухоносных путей и желудочно-кишечного тракта и первоначально классифицированных как кишечные «сиротские» ЕСНО-вирусы 10-го типа («Reo» в названии семейства происходит от начальных букв английского словосочетания *respiratory/enteric/orphan*)

Структура семейства. В состав семейства Reoviridae входят два подсемейства – Sedoreovirineae (от лат. *sedes* – основание; реовирусы с гладкой поверхностью капсида) и Spinareovirineae (от лат. *spina* – шип; реовирусы с выступами на вершинах капсида).

Подсемейство Spinareovirineae. Род *Cardoreovirus* включает вирус китайского мохноногого краба – инвазивного вида, проникшего, в частности, в моря России. Род *Mimoreovirus* – вирус одноклеточной водоросли *Micromonas pusilla*. Род *Orbivirus* включает вирусы, вызывающие системное заболевание овец и вирус африканской чумы лошадей. Они передаются комарами-мокрецами. Виды рода *Rotavirus* вызывают широко распространенные кишечные инфекции птиц и млекопитающих. Род *Seadornavirus* выделен в Китае от энцефалитных больных; передается москитами.

Подсемейство Spinareovirineae. Род *Aquareovirus* включает виды, наносящие значительный ущерб разведению белого амура. Виды рода *Coltivirus* распространены в горных районах США и передаются клещами; они вызывают у человека лихорадку, инфицируя эритробласты. Хозяевами

этих вирусов рода *Cypovirus* служат насекомые. Род *Orthoreovirus* – это обширная группа вирусов, которые поражают рептилий, птиц и млекопитающих.

Особенности представителей семейства Reoviridae представлены ниже на примере ротавирусов группы А человека (*Human rotavirus A*). Ротавирусная инфекция – одна из самых распространенных кишечных инфекций; ей в основном подвержены дети в возрасте до 7 лет. Заболевание протекает крайне тяжело, с высокой температурой и признаками интоксикации (диарея, рвота); по всему миру от ротавирусной инфекции ежегодно умирает до 650 тыс. детей. При излечении от ротавирусной инфекции приобретается стойкий иммунитет, с 2006 г. в экономически развитых странах проводится противоротавирусная вакцинация.

Строение вириона. Вирионы сферической формы, обладают двумя каспидными оболочками и имеют диаметр 60-80 нм. На поверхности наружного каспида находится гемагглютинин. Геном образован двухнитевой молекулой –РНК, состоящей из 10 сегментов. Нуклеокапсид образован по типу кубической симметрии. Капсид кольцевой формы включает многочисленные белковые шипы, придающие вирусам «пушистый» вид. Суперкапсид отсутствует.

Цикл репродукции. Ротавирусы заражают эпителиальные клетки тонкой кишки на верхушках ворсинок. Существует два возможных пути проникновения вируса в клетку: проникновение через клеточную мембрану и эндоцитоз. При проникновении вирусов путем эндоцитоза образуются везикулы, известные как эндосомы. Двухнитевые РНК-нити остаются при этом под защитой двух белковых оболочек, где вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза создаёт транскрипты мРНК вирусного генома. Оставаясь в ядре вириона, вирусная РНК избегает врождённого иммунного ответа, называемого РНК-интерференцией и вызываемого присутствием двухцепочечной РНК. Во время инфекции ротавирус производит мРНК для биосинтеза белка и репликации генов. Потомство вируса высвобождается из клетки путём лизиса.

2 Семейство Тогавирусы (Togaviridae)

Структура семейства. Семейство Togaviridae представляет группу оболочечных вирусов с позитивно-полярным геномом и подразделяется на три рода: *Alphavirus* (возбудители лихорадок с трансмиссивным путем передачи и энцефалитов), *Rubivirus* (вирус краснухи) и *Pestivirus* (возбудители заболеваний слизистых оболочек животных).

Строение вириона. Зрелые вирионы имеют сферическую форму и диаметр 50-70 нм. Геном образован несегментированной односпиральной молекулой +РНК. Липидная оболочка суперкапсида содержит гликопротеины, имеющие форму шипов.

Цикл репродукции. После проникновения вириона тогавируса в клетку синтезируется вирусная полимераза (РНК-зависимая РНК-полимераза), катализирующая образование -РНК на матрице +РНК. Образовавшиеся цепи -РНК служат матрицей для синтеза двух типов +РНК (полная и короткая нити). Каждая +РНК транслируется в большой полипептид, подвергающийся последовательному расщеплению и процессингу. Полная нить служит шаблоном для синтеза вирусных полипептидов или идёт на построение геномов дочерних популяций вируса; короткая нить кодирует белки капсида и два оболочечных белка. Многие члены семейства обладают гемагглютинирующими свойствами, которые проявляются в узких пределах рН в кислой зоне. Тогавирусы выходят из клетки, отпочковываясь от мембраны.

Биологические особенности представителей. В естественных условиях распространение альфавирусов среди позвоночных происходит при участии москитов или других кровососущих членистоногих. Альфавирусы имеют широкий спектр восприимчивых хозяев и характеризуются практически повсеместным распространением. Наибольшее значение в патологии человека имеют вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей, вирусы западного и восточного американского энцефаломиелита лошадей.

В противоположность вышеописанному, распространение вируса краснухи (типовой вид рода *Rubivirus*) происходит аэрозольно (респираторно), а единственным естественным хозяином является человек. Краснуха – острое заболевание, характеризующееся мелкой пятнистой сыпью, незначительными катаральными явлениями, невысокой лихорадкой, периферической лимфаденопатией, а также поражением плода у беременных.

Вирус краснухи может реплицироваться в ряде культур клеток млекопитающих, включая линии клеток человека, обезьян, кроликов и хомяков. В большинстве культур клеток вирус не проявляет цитопатогенного эффекта и имеет предрасположенность к развитию персистентной инфекции.

3 Семейство Коронавирусы (*Coronaviridae*)

Название семейства происходит от лат. *corona* – корона, поскольку пепломеры представителей рода *Coronavirus* создают вокруг оболочки вириона на ЭМ-фотографиях с негативным контрастированием выраженное обрамление, подобное зубцам короны.

Структура семейства. Семейство *Coronaviridae* включает два рода: *Coronavirus* (номинативный род) и *Torovirus* (от лат. *torus* – тор, форму которого имеет нуклеокапсид представителей этого рода). Коронавирусы распространены повсеместно, инфицируют птиц и млекопитающих, включая людей. Заражение происходит капельно-воздушным и фекально-оральным путем. Вирус поражает эпителиальные клетки респираторного и желудочно-кишечного трактов, хотя вирус также обнаруживается и в других органах (например, печени и почках). Основные формы заболеваний, этиологически

связанных с коронавирусами, – это респираторный синдром и гастроэнтерит. Клинически выраженные заболевания, этиологически связанные с торовирусами, неизвестны.

Строение вириона. Вирионы округлой или овальной формы диаметром 50-220 нм. Зрелые частицы окружены суперкапсидом, включающим редко расположенные гликопротеиновые шипы, состоящие из тонкой шейки и массивной шаровидной овальной или грушевидной головки, что придаёт им сходство с солнечной короной. Шипы опосредуют взаимодействие с клеточными рецепторами и проникновение в клетки посредством слияния вирусных суперкапсидов с мембранами клеток. Геном образует несегментированная молекула +РНК, с ним связан нуклеокапсидный белок. Нуклеокапсид организован по типу спиральной симметрии. Снаружи его покрывает матриксный белок.

Цикл репродукции. Основными клетками-мишенями коронавирусов являются эпителиальные клетки и макрофаги. После проникновения в клетку-мишень вирусная РНК выступает в качестве мРНК для синтеза функционально важных белков. Синтез коронавирусной РНК происходит в цитоплазме с образованием промежуточных форм (негативных цепей). Обнаруживаются как полноразмерные, так и субгеномные негативные РНК, вид и число которых соответствует вирусспецифическим мРНК. Субгеномные негативные РНК являются зеркальным отражением позитивных субгеномных РНК. Предполагается, что вирусная геномная РНК сначала транскрибируется по всей длине в негативную РНК, которая, в свою очередь, становится матрицей для синтеза субгеномных РНК. Белковые продукты, кодируемые субгеномными РНК, являются как структурными, так и регуляторными элементами. Сборка вирионов происходит в цитоплазме на мембранах эндоплазматического ретикулула.

4 Семейство Парамиксовирусы (Paramyxoviridae)

Семейство Paramyxoviridae – одно из самых многочисленных и пополняемых новыми представителями. Парамиксовирусные инфекции обычно сопровождаются ярко выраженными клиническими проявлениями и могут приводить к заболеванию с летальным исходом; случаи массовой гибели наземных и морских млекопитающих в дикой природе часто связаны именно с вирусами данного семейства

Структура семейства. Семейство Paramyxoviridae подразделяется на подсемейства Paramyxovirinae и Pneumovirinae. Представители подсемейства Paramyxovirinae, как правило, вызывают системные поражения, а вирусы подсемейства Pneumovirinae – респираторные инфекции, часто переходящие в хроническую форму.

Подсемейство Paramyxovirinae. Род *Avulavirus*, к нему относятся парамиксовирусы птиц. Род *Henipavirus* включает вирусы опасные для млекопитающих, в том числе для человека. Род *Morbillivirus* объединяет

наиболее известные парамиксовирусы млекопитающих – вирус кори, вирус чумы копытных, вирус чумы мелких копытных и др. Многие из них обладают взаимным антигенным родством. Представители рода *Respirovirus* вызывают респираторные заболевания у человека и животных. К данному роду относятся вирусы парагриппа человека и вирус парагриппа мышей.

Род *Rubulavirus* включает вирус эпидемического паротита человека, или свинки, вирусы парагриппа человека.

В подсемейство Paramyxovirinae. Род *Pneumovirus* включает бычий респираторно-синцитиальный вирус, респираторно-синцитиальный вирус человека и пневмовирус мышей. Род *Metapneumovirus* в своем составе содержит метапневмовирус индеек и метапневмовирус.

Строение вириона. Парамиксовирусы – сферические “одетые” вирусы; средний размер вириона – 100-800 нм. Геном образует линейная, несегментированная молекула -РНК. С ней связаны белок NP и полимеразные белки P и L, образующие нуклеокапсид со спиральной симметрией. Нуклеокапсид окружён матриксным М-белком. Суперкапсид образован двухслойной липидной мембраной, пронизываемой гликопротеиновыми «шипами» HN и F (ответственны за слияние с клеточной мембраной, образование симпластов и проявляющие гемолитическую и цитотоксическую активность).

Цикл репродукции. Парамиксовирусы размножаются в цитоплазме. Их онтогенез начинается с адсорбции вирионов на клетках хозяина. Связывание с рецептором активирует белок F, который обеспечивает слияние вирусной и клеточной мембран. Вирусный рибонуклеопротеин проникает в цитоплазму, где осуществляет транскрипцию генома. По мере накопления продуктов трансляции вирусных мРНК происходит переключение с транскрипции на репликацию. Вирусная полимераза синтезирует полноразмерную реплику геномной РНК, служащую матрицей для синтеза геномной РНК потомства.

Рибонуклеопротеины вирусного потомства либо упаковываются в вирионы, либо начинают очередной цикл размножения. Поверхностные гликопротеины процессируются в аппарате Гольджи и экспонируются на клеточной мембране. К цитоплазматическим доменам вирусных рецепторов присоединяется белок М, что стимулирует отпочкование вирионов.

В культуре клеток, инфицированных парамиксовирусом, образуются синцитии – структура из клеток, соединённых выростами цитоплазмы.

Заболевания. Парагрипп – острая вирусная инфекция с преимущественными поражениями верхних отделов дыхательного тракта. Первые изоляты вирусов выделил У. Чэнок (1956-1958) от детей с гриппоподобными заболеваниями, в связи с чем они получили название вирусов парагриппа человека.

Эпидемический паротит, или «свинка», – острая инфекция с преимущественным поражением околоушных слюнных желез, часто сопровождающаяся эпидемическими вспышками.

Корь – острая инфекция, проявляющаяся интоксикацией, катаральными явлениями, папулезно-пятнистой сыпью. Вирус кори –

типовой вид рода *Morbillivirus* [от лат. *morbilli*, корь]. В его состав также включены патогенные для человека вирусы подострого склерозирующего панэнцефалита и рассеянного склероза. Впервые вирус выделили Д. Эндерс и Т. Пиблз (1954).

Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) – основной возбудитель заболеваний нижних дыхательных путей у новорождённых и детей раннего возраста. Впервые вирус выделил Р. Ченок и соавт. у детей с ОРВИ (1957). Суперкапсид пронизывают шипы, образованные гликопротеинами G и F. Белок G обеспечивает взаимодействие с клеточными рецепторами. Белок F обеспечивает слияние оболочки вируса с клеточной мембраной и мембраной лизосом, а также слияние инфицированной клетки с прилегающими незаражёнными клетками.

Повышенное внимание к семейству *Paramyxoviridae* обусловлено не столько беспокойством в связи со вспышками заболеваний, вызываемых его представителями, сколько задачами биоинженерии. Некоторые парамиксовирусы являются перспективными агентами при терапии рака. Еще в 1990-х годах было показано, что он селективно поражает злокачественные клетки. С появлением «обратной» генетики стало возможным усилить его онколитические свойства, одновременно снижая его токсичность по отношению к нормальным клеткам.

5 Семейство Рабдовирусы (*Rhabdoviridae*)

Вирусы семейства *Rhabdoviridae* распространены очень широко и заражают таких разных животных, как насекомые, рыбы и млекопитающие; кроме того, известны фиторабдовирусы, хозяевами которых служат растения.

Структура семейства. В семейство *Rhabdoviridae* входят 6 родов. Представители родов *Cytorhabdovirus* и *Nucleorhabdovirus* инфицируют растения и передаются насекомыми. К родам *Ephemerovirus*, *Lyssavirus* и *Vesiculovirus* относятся рабдовирусы человека и животных. Типовым видом рода *Lyssavirus* является вирус бешенства. Бешенство – острая инфекция центральной нервной системы, сопровождающаяся дегенерацией нейронов головного и спинного мозга; летальность при этом заболевании достигает 100 %.

Строение вириона. Зрелые вирионы имеют пулевидную форму и размер 75x180 нм; один конец закруглён, другой плоский. Геном образует однонитевая несегментированная молекула –РНК. Сердцевина вириона симметрично закручена внутри оболочки по продольной оси частицы. Нуклеокапсид дополняют молекулы сердцевинного белка (NP) и вирусной транскриптазы. Нуклеокапсид покрывает суперкапсид, включающий поверхностные гликопротеиновые «шипы».

Цикл размножения. Адсорбция осуществляется благодаря сродству между гликопротеином G оболочки вируса и рецептором на поверхности клетки-мишени. Проникновение осуществляется путем эндоцитоза.

В цитоплазме геномная РНК всегда находится в комплексе с белком N. Первичная транскрипция осуществляется белком L.

Связанный с нуклеокапсидом мультифункциональный белок L осуществляет в цитоплазме посттранскрипционную модификацию вирусных мРНК. После накопления достаточного количества копий белка N репликаза переходит к образованию полноразмерных реплик генома. Созревание обеспечивается взаимодействием с клеточными мембранами, а также с шаперонами, которые доставляют вирусные белки к месту сборки вириона. Белок G синтезируется на полисомах; посттрансляционное гликозилирование осуществляется в аппарате Гольджи. Белки G и M первоначально встраиваются в цитоплазматическую мембрану; в подмембранной области аккумулируются нуклеокапсиды; зрелые частицы образуются в процессе отпочкования.

Патогенез. С медицинской точки зрения самым значимым представителем семейства Rhabdoviridae является вирус бешенства. Заражение происходит при попадании слюны животного в мышечную ткань человека (это могут быть ссадины, царапины, но чаще всего – укусы). Известны случаи заражения через слизистые оболочки (со слюной или аэрозолями). Вирус может размножаться в мышечной ткани непосредственно в зоне первичного заражения, или предварительно транспортируется в центральную нервную систему. Вирус размножается в спинном мозге, в стволовой части головного мозга и в таламусе; затем он распространяется по всей центральной нервной системе. После активного размножения в нейронах вирус центробежно распространяется по органам и выделяется наружу со слюной.

Симптомы бешенства проявляются не сразу; инкубационный период составляет от 6 дней до 3 месяцев (к этому моменту вирус диссеминирует в организме). Клиническую картину составляют психомоторное возбуждение, обильное потоотделение, высокая температура, приступы гидро/аэро/фото/акустофобии, паралич конечностей. Непосредственной причиной 100 %-ной летальности бешенства в отсутствие комплексной терапии служит дисфункция дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Бешенство является зоонозной инфекцией, т.е. оно передается человеку от больных животных. Основными животными-носителями в Европе являются летучие мыши и лисицы; на Ближнем Востоке – волки и собаки; в Африке – антилопы, мангусты и собаки, в Северной Америке – еноты, лисицы, насекомоядные летучие мыши и скунсы. Случаи передачи от человека к человеку крайне редки. Человек в 99% случаев заражается от бешеных собак, которые, в свою очередь, получают вируса от того или иного первичного носителя.

С учетом тяжести и высокой летальности заболевания к любому укусу вышеуказанными животными следует относиться как к потенциально опасному. Первичная помощь состоит в тщательной обработке раны мыльным раствором, детергентом или 70 %-ным этанолом (с целью нейтрализации и удаления слюны животного), а также в инфльтрации

раневой области антирабическим иммуноглобулином (для предотвращения распространения вируса). Большое значение имеет вакцинирование. В настоящее время в большинстве стран используются высокоиммуногенные вакцины на основе аттенуированного вируса, размноженного в культуре диплоидных клеток человека. Схемы проведения вакцинации различаются, однако признается необходимость вводить вакцину в первые сутки предполагаемого или доказанного инфицирования.

6 Семейство Филовирусы (*Filoviridae*)

Структура семейства. Филовирусы (от лат. *filum* – нить) – семейство вирусов из порядка *Mononegavirales*. Известны три рода: *Ebolavirus* (5 видов), монотипичные *Marburgvirus* (вид – вирус Марбург) и недавно обнаруженный *Suevavirus* (вид – вирус Лловиу). Первые два вызывают вирусную геморрагическую лихорадку, характеризующуюся обильным кровотечением и нарушением свёртываемости крови, в большинстве случаев приводящую к смерти; третий поражает летучих мышей и, предположительно, безвреден для человека.

Строение вириона. Средние размеры вирионов 14x80 нм. Длина частиц, ассоциируемая с максимальной инфекционностью, составляет 790 нм для вируса Марбург и 970 нм – для вируса Эбола. Геном образован молекулой РНК. Нуклеокапсид организован по типу спиральной симметрии и образует тяж, покрытый суперкапсидом с гликопротеиновыми шипами длиной 7-10 нм. Вирион имеет липидную мембрану, являющуюся производной клеточной плазматической мембраны. Поверхностные выросты (длиной 10 нм), находящиеся на расстоянии 10 нм друг от друга, образованы гликопротеином GP.

Цикл репродукции. Проникновение вирусов в клетку происходит по типу эндоцитоза. Транскрипция и репликация генома происходит в цитоплазме, подобно представителям семейств *Paramyxoviridae* и *Rhabdoviridae*. Во время репликации синтезируются полноразмерные позитивные копии РНК. Во время инфекции нуклеокапсиды формируют в цитоплазме тельца-включения. Высвобождение вирионов происходит путем почкования через плазматическую мембрану.

Биологические особенности. История возникновения филовирусов и их резервуары в природе не известны. Наиболее вероятный путь распространения вируса среди людей – прямой контакт с кровью или другими жидкостями организма, хотя возможен и воздушно-капельный путь передачи. Смертность среди людей при заражении *Marburg virus* составляет около 25 %, тогда как при заражении вирусом Эбола, смертность составляет от 50 % до 90 %.

Патологические изменения при фатальной геморрагической лихорадке Марбург и Эбола включают геморрагический диатез кожи, слизистых мембран, висцеральных органов и желудочно-кишечного тракта.

Наблюдается увеличение селезенки, лимфоузлов, почек и, особенно, мозга. При микроскопическом исследовании наблюдаются некротические очаги в печени, лимфоидных органах, почках, семенниках и яичниках. Часто развивается пневмония, панкреатиты.

7 Семейство Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae)

Вирусов, поражающих слизистые оболочки, в том числе вирусов гриппа, вируса парагриппа и вируса кори, первоначально объединяли в семейство Муховириды (от греч. *муха* – слизь). Затем вирусы гриппа, которые по морфологии и молекулярным свойствам значительно отличаются от вирусов парагриппа и кори, были обособлены в семейство Orthomyxoviridae (греч. *ortho* – настоящий).

Структура семейства. Семейство Orthomyxoviridae относительно невелико и представлено в основном вирусами гриппа, разделенными на три рода – *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B* и *Influenzavirus C*.

Род *Influenzavirus A* (вирус гриппа А) инфицирует лошадей, свиней, собак и человека. Известен ряд подтипов этого вируса (H1N1, H2N2, H5N1, H7N7, H9N1 и т.д.). Род *Influenzavirus B* (вирус гриппа В) в основном инфицирует человека, но также выделен от тюленей. Он может вызывать тяжелое заболевание, однако в целом менее опасен, чем вирусы гриппа А. Род *Influenzavirus C* (вирус гриппа С) выделен от человека и свиней. По строению он отличается от вируса гриппа А и вируса гриппа В и вызывает легкое респираторное заболевание.

Род *Isavirus*, типовой вид рода – вирус инфекционной анемии лососевых, реплицируется в ядрах эритроцитов и вызывает анемию лососевых рыб в рыбоводческих хозяйствах.

Строение вириона. Вирусы гриппа – овальные «одетые» вирусы; вирионы часто имеют неправильную форму; их средний размер составляет 80-120 нм. Геном образован однонитевой молекулой –РНК, состоящей из 8 отдельных сегментов. Нуклеокапсид организован по типу спиральной симметрии. Суперкапсид образован липидным бислоем, который пронизывают гликопротеиновые шипы (спикулы).

Цикл репродукции. Онтогенез вируса гриппа начинается с адсорбции вирионов на клеточной поверхности. Частицы вируса проникают в клетки хозяина путем эндоцитоза. Содержимое эндосомы закисляется с помощью протонной помпы, в результате закисления полости вириона геном вируса высвобождается в цитоплазму. Затем вирус попадает в ядро, где вирусные РНК-полимеразы, ассоциированные с каждым сегментом, синтезируют вирусные мРНК. Готовые вирусные мРНК выходят в цитоплазму и там транслируются. Вновь синтезированные вирусные белки доставляются в ядро. Окончательная сборка новых полимеразных комплексов происходит в ядре. При достижении определенной концентрации белка вирусные полимеразы переключаются с транскрипции на репликацию. Сегменты

генома переносятся из ядра в цитоплазму. Вирусные гликопротеины подвергаются посттрансляционному процессингу в аппарате Гольджи, гликозилируются и экспонируются на цитоплазматической мембране. Сборка вирионов происходит на клеточной мембране, затем вирусы отпочковываются.

Патогенез. В зависимости от штамма, вызвавшего заболевание, и состояния организма хозяина патогенность вируса гриппа варьирует в широких пределах. Значительная доля летальных исходов при гриппе обусловлена присоединившейся бактериальной пневмонией.

Вирусы гриппа обычно характеризуются узкой видовой специфичностью. Вирусы человека могут заражать свиней (и наоборот), но, как правило, недостаточно эффективно передаются в новом хозяине. Вирусы птиц способны вызывать заболевание у человека при проникновении в нижние отделы дыхательных путей, но при этом заболевшие не заражают окружающих.

Из-за высокой вариабельности вирусов гриппа необходимо постоянно следить за антигенными свойствами циркулирующих штаммов и ежегодно корректировать состав вакцин. На данный момент наиболее распространены «субъединичные» вакцины, приготовленные из очищенных поверхностных белков вируса гриппа. К ним относятся отечественная вакцина «Гриппол», а также импортные вакцины «Агрипал» и «Инфлювак». Субъединичные вакцины индуцируют образование антител с высоким титром, однако обладают узкой направленностью, т.е. они эффективны только в отношении штаммов, на основе которых были приготовлены.

8 Семейство Буньявирусы (*Bunyaviridae*)

Семейство *Bunyaviridae* считается крупнейшим по количеству входящих в него вирусов (около 250). Свое название получило от района Буньямвера (Уганда), где были выделены первые представители.

Структура семейства. В род *Bunyavirus* входят возбудители энцефалитов (вирус калифорнийского энцефалита, вирусы энцефалитов Ла Кросс, зайцев-беляков, Джемстаун Каньон, Буньямвера, Тенсав). Вирусы рода *Phlebovirus* вызывают различные *москитные лихорадки* (например, лихорадки папатачи, неаполитанскую, сицилийскую и др.). Род *Nairovirus* включает вирус Конго-крымской *геморрагической лихорадки*, вызывающей заболевания в России, Молдавии, Украине, на Балканах и в Африке.

Строение вириона. Вирионы буньявирусов имеют сферическую форму и диаметр 90-100 нм. Геном образован молекулой –РНК, состоящей из трех сегментов. Нуклеокапсид организован по типу спиральной симметрии. Снаружи нуклеокапсид покрыт двухслойным липидным суперкапсидом, на котором располагаются белковые структуры с гемагглютинирующей активностью, объединенные в форме поверхностной решетки.

Цикл репродукции. Все этапы цикла вируса происходят в цитоплазме.

На первом этапе происходит прикрепление, опосредованное взаимодействием одного или обоих интегративных вирусных протеинов с клеточными рецепторами. Этап проникновения и раздевания происходит по принципу эндоцитоза вириона с последующим слиянием вирусных и эндосомальных мембран. Первичная транскрипция, включающая синтез мРНК, комплементарных геномным матрицам, посредством вирион-ассоциированной полимеразы. Затем осуществляются трансляция первичных мРНК, репликация генома и вторичная транскрипция, включающая амплифицированный синтез мРНК и транскрипцию в обоих направлениях. После чего идет морфогенез вирионов, приобретение модифицированной мембраны клетки и отпочковывание вирионов через клеточную мембрану.

9 Семейство Аренавирусы (Arenaviridae)

Характерный морфологический признак представителей семейства Arenaviridae – наличие внутри вирусных частиц электронно-плотных зернистых структур, напоминающих песчаные включения (лат. arena, песок). Все аренавирусы относятся к экологической группе ретровирусов, и все виды патогенны для человека. Наиболее типичны тяжелые геморрагические лихорадки с высокой летальностью, гриппоподобные поражения, реже серьезные менингиты.

Структура семейства. Условно аренавирусы классифицируют на вирусы Нового и Старого света. Среди четырех вирусов Старого света выделяют вирус лимфоцитарного хориоменингита, встречающийся у грызунов по всему миру, а также вирус лихорадки Ласса – до 15000 случаев заболевания в Западной Африке, смертность до 30 %. Вирусы Нового света встречаются у крыс в Южной Америке.

Семейство аренавирусы представлено одним родом с одноименным названием, который на основе генетических и серологических свойств разделен на две субгруппы. Первая субгруппа включает вирус лимфоцитарного хориоменингита, Ласса вирус и другие аренавирусы Старого света. Вторая субгруппа включает аренавирусы Нового света, вирусы так называемого Такарибе-комплекса.

Строение вириона. Семейство включает один род Arenavirus, представленный округлыми вирионами диаметром 110-130 нм. Геном образует однонитевая молекула –РНК, содержащая пять сегментов. Вирионы содержат транскриптазу, ответственную за синтез комплементарной нити +РНК, исполняющей роль матрицы. Нуклеокапсид окружен суперкапсидом, на котором расположены многочисленные гликопротеиновые булабовидные шипы.

Цикл репродукции. Аренавирусы размножаются в цитоплазме, как правило, без ЦПД и накапливаются в высоком титре во многих культурах клеток. Инфекционный процесс включает прикрепление к клеточным рецепторам, проникновение внутрь клетки эндосомальным путем, раздевание

и транскрипцию мРНК в цитоплазме инфицированных клеток. Так как геном представлен одноцепочечной РНК негативной полярности, он не может транскрибироваться непосредственно. На геномной РНК с помощью вирионной РНК-зависимой РНК полимеразы транскрибируется комплементарная геному мРНК. Затем осуществляются процессы транскрипции, трансляции и репликации генома. Зрелые вирионы освобождаются из клетки путем почкования через плазматическую мембрану.

10 Семейство Ретровирусы (Retroviridae)

Представители семейства содержат *обратную транскриптазу (или ревертазу)*, которая обеспечивает обратную направленность потока генетической информации в связи с чем семейство и получило своё название (от англ. *retro*, обратно).

Структура семейства. Семейство Retroviridae подразделяется на подсемейства Orthoretrovirinae и Spumaretrovirinae. Подсемейство Orthoretrovirinae (от греч. *orthos* – прямой; в данном случае – собственно ретровирусы) содержит 6 родов, в которые входят многие широко известные ретровирусы. Подсемейство Spumaretrovirinae (от лат. *spuma* – пена; в клетках, зараженных этими вирусами, образуется множество вакуолей) содержит единственный род *Sputavirus*, который сначала был обнаружен у шимпанзе, позднее у других обезьян и человека, а затем у других групп млекопитающих.

Ретровирусы условно подразделяются на «простых» и «сложных». К простым ретровирусам относятся представители родов *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus* и *Gammaretrovirus*. Их геномы состоят лишь из трех генов – *gag*, *pol* и *env*, которые имеются у всех ретровирусов. К сложным ретровирусам принадлежат представители родов *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* и *Sputavirus*. Их геномы разнообразны по набору генов и кодируют, в том числе, неструктурные белки, которые регулируют транскрипцию и служат факторами патогенности.

Род *Alpharetrovirus* включает вирусы птиц, вызывающие лейкозы, миелобластозы и саркомы. Род *Betaretrovirus* объединяет онкогенные вирусы, заражающие представителей нескольких групп млекопитающих. Род *Lentivirus* объединяет вирусы, которые инфицируют представителей ряда семейств млекопитающих (кошачьих, непарнокопытных, парнокопытных и приматов), вызывая у них болезни крови или иммунодефициты. К лентивирусам, в частности, принадлежит самый «знаменитый» вирус – Human immunodeficiency virus (HIV), или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Строение вириона. Зрелые вирионы ВИЧ имеют сферическую форму, их размеры не превышают 100-120 нм в диаметре. Геном образуют две нити +РНК; их связывают белки р6 и р7 (цифра соответствует молекулярному весу в кД). Капсид образует белок р24. Сердцевина вириона имеет

цилиндрическую или конусовидную формы; её формируют белки p18 и p24. В сердцевине располагаются РНК, внутренние белки (p7 и p9), обратная транскриптаза и эндонуклеаза. Матричный белок p17 формирует прослойку между сердцевиной вириона и внешней оболочкой. Суперкапсид образован двойным липидным слоем, который пронизывают гликопротеиновые шипы. Каждый шип состоит из белков gp41 и gp120. Гликопротеины gp120 локализованы в выступающей части шипа и взаимодействуют с молекулами CD4 на мембранах клеток. Гликопротеины gp41 (белки слияния) располагаются внутри оболочки и обеспечивают её слияние с клеточной мембраной.

Цикл репродукции. Рассмотрим цикл репродукции ретровирусов на примере ВИЧ. Проникнув в организм, вирус распознает CD4-рецепторы с помощью своего белка gp120 и атакует клетки, содержащие этот рецептор: Т-хелперы, моноциты, макрофаги и другие родственные клетки.

После процесса адсорбции суперкапсид вириона сливается с мембраной лизосомы, нуклеокапсид выходит в цитоплазму и на пути к ядру разрушается. Обратная транскриптаза синтезирует на вирионной РНК «минус»-цепь ДНК, затем РНК-аза Н разрушает вирионную РНК, а вирусная ДНК-полимераза синтезирует плюс-цепь ДНК. ДНК-провирус может находиться в ядре некоторое время в неактивной форме, затем он с помощью своей интегразы встраивается в хромосому клетки-мишени. В ней провирус находится в неактивном состоянии до тех пор, пока данный Т-лимфоцит не будет активирован микробными антигенами или другими иммунокомпетентными клетками. Пребывание провируса в неактивном состоянии может продолжаться очень долго. Активация вируса является критическим моментом в его взаимодействии с клеткой. Особый белок – ядерный фактор (NF-κB) индуцирует транскрипцию как клеточной ДНК, так и ДНК-провируса и тем самым осуществляет переход вируса в активное состояние, т.е. переход персистентной инфекции – в продуктивную.

Патогенез. Ретровирусы, встраивая ДНК-реплику своего генома практически в любые участки хромосомы клетки-хозяина, часто изменяют характер экспрессии его генов. В настоящее время наиболее опасными из ретровирусов, которые ассоциируются с возникновением злокачественных опухолей у человека, считаются «Т-лимфотропные» вирусы рода *Deltaretrovirus*. ДНК представителей рода *Deltaretrovirus* часто интегрируется в хромосому хозяина поблизости от протоонкогенов — генов, продукты которых в случае превышения нормы их синтеза нарушают ряд физиологических процессов и, как следствие, вызывают злокачественное перерождение клеток.

Вирус ВИЧ заражает любые клетки, на поверхности которых имеется иммуноглобулиновый рецептор CD4. В первые дни после инфекции развивается острая фаза болезни, когда носителями интенсивно размножающегося вируса становятся практически все CD4-клетки; большинство из них погибает. Затем вирус переходит в латентное состояние и сохраняется, главным образом в качестве провируса, локализуясь

преимущественно в Т-клетках памяти – Т-лимфоцитах (которые образуются после встречи с конкретным антигеном и активируются, если он появляется вновь; они не размножаются и в малом количестве циркулируют в кровотоке).

11 Семейство Пикорнавирусы (Picornaviridae)

Пикорнавирусы были открыты одними из первых. Еще в 1898 г. немецкие микробиологи Леффлер и Фрош (см. раздел 1.1) в опытах на животных показали, что ящур вызывается фильтрующимся агентом. Спустя десятилетие их соотечественники Карл Ландштайнер (K. Landsteiner) и Эрвин Поппер (E. Popper) аналогичным путем установили инфекционную этиологию полиомиелита. Успех в изучении пикорнавирусов во многом обусловлен тем, что большинство из них относительно легко культивируется на перевиваемых клеточных культурах.

Структура семейства. Название семейства (Pico-rna-viridae) расшифровывается как «очень мелкие РНК-содержащие вирусы». Семейство Picornaviridae в настоящее время насчитывает 12 родов вирусов; отметим наиболее значимые из них.

К энтеровирусам (род *Enterovirus*) относятся полиовирусы (1-3 типа) – возбудители полиомиелита, вирусы групп Коксаки А, Коксаки В и ЕСНО и несколько неклассифицированных вирусов человека. Вирусы кислотоустойчивы и относительно стабильны при низких значениях рН, что позволяет им выжить в кислой среде желудка. Отсутствие суперкапсида делает их резистентными к действию желчных кислот.

К кардиовирусам (род *Cardiovirus*) относится хорошо изученный вирус энцефаломиокардита (ЕМС). Естественным резервуаром кардиовирусов считаются мыши, но фактически круг хозяев вирусов достаточно широк: они выделены от людей, обезьян, свиней, белых и хлопковых крыс, белок.

К роду риновирусы (*Rhinovirus*) относятся риновирусы человека и крупного рогатого скота. У человека, как уже отмечено, они являются возбудителями легких респираторных заболеваний.

Афтовирусы (род *Aphthovirus*) представлены 7 серотипами вируса ящура, который является возбудителем тяжелого эпидемического заболевания крупного рогатого скота. В редких случаях он вызывает заболевания у людей.

Строение вирионов. Все представители этого семейства относятся к +РНК-содержащим вирусам. Молекула РНК нефрагментированная, заключена в икосаэдрический капсид, построенный из 60 субъединиц и содержащий 4 уникальных полипептида.

Цикл размножения. На первом этапе осуществляется адсорбция вирионов, затем проникновение вируса в клетки-мишени путем эндоцитоза. Пикорнавирусы размножаются только в цитоплазме. Репликация геномной РНК и сборка вирионов проходят в цитоплазме, хотя не исключается транс-

порт регуляторных вирусных белков в ядро. Характерной чертой является трансляция вирионной РНК в зараженной клетке с образованием единой полипептидной нити, «нарезаемой» в дальнейшем протеазами с образованием вируспецифических белков. Когда клетка исчерпывает свои метаболические ресурсы и лизируется, высвобождая многочисленные вирионы потомства.

Клинические проявления и патогенез. Энтеровирусы размножаются в эпителии желудочно-кишечного тракта и передаются фекально-оральным путем.

Особый интерес представляет патогенез полиомиелита. Это заболевание трудно изучать из-за отсутствия удобной экспериментальной модели (естественным хозяином вируса полиомиелита является только человек). Входными воротами инфекции служат гланды и кишечный эпителий. У большинства инфицированных клинических проявлений не наблюдается, за исключением преходящей вiremии (наличия вируса в крови). Приблизительно у 4-8 % инфицированных развивается вторичная вiremия, сопровождающаяся неспецифическими клиническими проявлениями, такими, как повышение температуры, мигрень и миалгия. Лишь у некоторых больных в инфекционный процесс вовлекается центральная нервная система. Вирус полиомиелита поражает моторные нейроны, в результате чего развивается паралич отдельных групп мышц. Если затронута иннервация дыхательной мускулатуры, заболевание может привести к летальному исходу. Полиомиелит как таковой (поражение нервной ткани) наблюдается менее чем у 1 % инфицированных.

Гепатит А, или инфекционная желтуха, вызывается представителем рода *Hepatovirus* (Hepatitis A virus, HAV). Вирус распространяется фекально-оральным путем и легко передается в быту при несоблюдении правил личной гигиены. Источником инфекции могут быть немытые сырые овощи и фрукты. Описаны случаи массового заражения, вызванные использованием загрязненной воды. Вирус гепатита А в основном поражает гепатоциты. В детском возрасте -30 % случаев гепатита А не сопровождается клиническими проявлениями; у взрослых, особенно пожилых людей, часто развивается тяжелое заболевание. Инфекция порождает стойкий иммунный ответ и заканчивается элиминацией вируса.

12 Семейство Калицивирусы (Caliciviridae)

Первым в этом семействе был открыт возбудитель везикулярной экзантемы — некогда загадочного заболевания, поразившего в 1932 г. поголовье свиней на животноводческих фермах США и Канады. Вторая его волна пришлась на 1950-е годы, после чего оно не возобновлялось. При электронно-микроскопическом исследовании законсервированных образцов инфекционного материала оказалось, что находящиеся в нем вирусные частицы имеют нетривиальную морфологию: в главной проекции они

похожи на 6-лучевую звезду с чашеобразными поверхностными углублениями. На этом основании данные вирусы были названы калицивирусами (от лат. *calyx* — чаша).

В 1976 г. сначала в Великобритании, а затем и в других странах в фекалиях детей, больных острым гастроэнтеритом, были обнаружены вирионы вышеописанной морфологии. Позднее методами молекулярной диагностики было выяснено, что ряд заболеваний человека и животных вызываются вирусами, которые морфологически отличаются от «классических» калицивирусов, однако сходны с ними по структуре генома. По совокупности указанных морфологических и генотипических критериев Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) предложил объединить всех этих агентов в семейство *Caliciviridae*.

Структура семейства. Семейство *Caliciviridae* содержит четыре основных рода. Род *Lagovirus* объединяет вирусы, заражающие кроликов и зайцев. Род *Norovirus* обозначен по месту регистрации в 1968 г. массового кишечного заболевания в США. В настоящее время установлено, что норовирусы служат главной причиной эпидемий инфекционного гастроэнтерита среди взрослого населения экономически развитых стран. Род *Sapovirus* включает возбудителей острых кишечных заболеваний. В состав рода *Vesivirus* входят вирус везикулярной экзантемы свиней; калицивирусы морских млекопитающих.

Строение вирионов. Семейство *Caliciviridae* объединяет вирусы с «голым» кубическим капсидом диаметром 37-40 нм. Геном образован молекулой +РНК. При негативно-контрастной микроскопии на поверхности вирионов обнаруживаются 32 чашечковидных вдавления, в связи с чем вирусы и получили свое название (от греч. *kalux*, чаша).

Цикл репродукции. Онтогенез калицивирусов в общих чертах сходен с онтогенезом пикорнавирусов. Вирусные частицы проникают в клетки путем эндоцитоза; в результате снижения рН внутри эндосомы в цитоплазму высвобождаются геномная и субгеномная РНК. На плюс-матрице геномной РНК первоначально образуется полипротеин; затем он фрагментируется на структурные и неструктурные белки. Затем формируется минус-матрица РНК, на которой образуются комплементарные ей молекулы геномной РНК вирусного потомства; синтезируются капсидные белки, происходит сборка и выход вирионов.

13 Фитопатогенные вирусы

Общая характеристика и классификация фитопатогенных вирусов. Фитопатогенные вирусы широко распространены в природе. В разных регионах Земли они поражают самые разнообразные виды растений: дикорастущие и возделываемые, одно- и многолетние, овощные и плодовые

культуры, травянистые, кустарники и деревья. Больше всего фитопатогенных вирусов выделено из цветковых растений, из папоротников и голосеменных – в редких (единичных) случаях. Размножаясь, фитопатогенные вирусы вызывают цветовую пестролистность, скручивание, бугристость и другие деформации листьев; локальный и диффузный их некроз; махровость цветков; обезображивание плодов; задержку роста растений.

Отличительной особенностью многих вирусов растений является разобщенный геном, фрагменты которого находятся в различных вирионах. Для репликации таких вирусов необходимо, чтобы в клетке присутствовали вирионы, несущие в сумме полный набор генома.

Классификация вирусов растений не поднялась пока выше создания родов. Кроме вирусов растений, вошедших в семейство *Reoviridae* (роды *Phytoreovirus* и *Fijivirus*), и рабдовирусов растений, насчитывается свыше 20 групп (родов) вирусов, поражающих высшие растения.

Лучше всего изучены вирусы экономически важных культур. Среди них выделяют две группы фитопатогенных вирусов: обычные классифицированные вирусы и так называемые вириоды (греч. *eides* – подобные), или вирусоподобные агенты.

Подавляющее большинство классифицированных вирусов растений – РНК-вирусы семейств рабдо- и реовирусов. Исключение составляют изометрические вирусы (50 нм) мозаики цветной капусты и мозаики георгины, содержащие обычную двухцепочечную ДНК и дефектные сателлиты вируса некроза табака и кольцевой пятнистости табака с неполноценным геномом, репликация и созревание которых происходят только в присутствии родительского вируса-помощника.

Группа РНК-вирусов с полноценным геномом насчитывает около сотни видов. Большинство из них вирионы с одноцепочечной линейной цельной РНК. По морфологии их удобно подразделять на три подгруппы: а) бациллярные (около 10 видов), отличающиеся таким же поперечником, как и у рабдовируса желтой карликовости картофеля, имеющего размеры 380 x 75 нм; б) палочковидные (более 30 видов), поперечник которых не превышает 18 нм, а длина варьирует от 300 нм, как у вируса табачной мозаики (ВТМ) и близких ему вирусов зеленой крапчатости мозаики огурца, кольцевой пятнистой орхидеи, мозаики подорожника и гороха, до 1250 нм, как у вирусов желтой свеклы и пятнистого некроза гвоздики; в) изометрические (более 30 видов), в диаметре не превышающие 30 нм, типичными представителями которых являются вирусы мозаики костра, крапчатости коровьего гороха, мозаики огурца, некротической кольцевой пятнистости сливы, кольцевой пятнистости табака, желтухи ячменя, кустистой карликовости томата, желтой мозаики турнепса.

К вирусам с двухцепочечной сегментированной РНК относятся вирус раневой опухоли, геном которого состоит из 11 фрагментов, сходные с ним вирусы карликовости кукурузы и риса, сахарного тростника островов Фиджи и измельченности початков кукурузы.

Фитовирусы, содержащие геномные РНК: *Carlavirus* – группа вируса

латентной мозаики гвоздики, *Comovirus* – группа вируса мозаики коровьего гороха, *Cucumovirus* – группа вируса огуречной мозаики, *Nepovirus* – группа вируса кольцевой пятнистости табака, *Potexvirus* – группа ХВК (вирус Х картофеля), *Tobamovirus* – группа вируса табачной мозаики, *Tobravirus* – группа вируса погремковости табака, *Tombusvirus* – группа вируса кустистой карликовости томатов, *Tymovirus* – группа вирусов желтой мозаики турнепса, *Closterovirus* – группа вируса желтухи свеклы, *Hordeivirus* – группа вируса штриховатой мозаики ячменя, *Luteovirus* – группа вируса желтой карликовости ячменя, *Parvivirus* – группа изометрических лабильных вирусов концевых пятнистостей.

Фитовирусы, содержащие ДНК: *Caulimovirus* – группа вируса мозаики цветной капусты.

Основные свойства фитопатогенных вирусов. Введенные в клетки растений фитопатогенные вирусы сначала размножаются в них локально. Накопившись, медленно распространяются в соседние клетки по межклеточным канальцам – плазмодесмам. При этом мигрируют как интактные вирионы, так и вирусная РНК. Когда вирусы, наконец, проникают в проводящую ткань, то сначала быстро движутся по жилкам к основанию листовой пластинки, затем по черешку в стебель. Перенос вирусов происходит главным образом по флоэме вместе с током пластических веществ, но возможен также и по водопроводящей ткани – ксилеме. Как правило, вирусом атакуются прежде всего активно растущие клетки листа, стебля и корней растений.

Репликация вирусов. Так же, как у вирусов позвоночных, репликация фитопатогенных вирионов в клетках происходит вскоре после освобождения их РНК от белковой оболочки. При этом у одних вирусов (ВТМ) отмечается декапсидирование, а у других (вирус желтой мозаики турнепса) она освобождается без разрушения белковой оболочки: Вслед за депротенинизацией в зараженных клетках появляются репликативные и промежуточные репликативные формы РНК. Катализируется репликация РНК у фитопатогенных вирусов, по-видимому, специфическими полимеразами, но как это происходит в действительности – неизвестно. Предполагается, что РНК ВТМ с молекулярной массой $2,3 \cdot 10^6$ способна кодировать синтез нескольких белков, в том числе белка оболочки, но *in vitro* он не образуется ни в бесклеточной системе из зародышей пшеницы, ни в ооцитах, которые использовались для изучения его репродукции.

Созревание вирусов начинается через 4-5 ч после заражения растений. Первичным местом репликации РНК большинства вирусов растений, вероятно, является ядро, а полное формирование их вирионов завершается в цитоплазме.

Особенности сборки вирионов растений. Детально изучен лишь процесс формирования вирионов мозаичной болезни табака. Происходит он путем самопроизвольной сборки составляющих его компонентов (2130 идентичных молекул белка и одно-нитчатая РНК). При этом начинается самосборка капсида с образующихся дисков, состоящих из 34 субъединиц

белка, уложенных в два слоя по 17 субъединиц в каждом, т. е. в стадии инициации вирионы ВТМ собираются не из субъединиц белка оболочки, а преимущественно из двухслойных дисков. Складываясь в единую структуру нуклеокапсида со спиральным типом симметрии диски должны раскрыться таким образом, чтобы в центр могла включаться молекула РНК.

У многокомпонентных вирусов, геном которых представлен несколькими, часто неравными фрагментами, как, например, у вирусов мозаики коровьего гороха и люцерны, белки оболочки вначале собираются вокруг каждого фрагмента генома. Оболочка каждого из них может состоять из одного или нескольких типов белков. Как осуществляется их упаковка в один геном - неизвестно.

На завершающем этапе репродукции фитопатогенных вирусов у некоторых из них образуются псевдовирионы, содержащие клеточную РНК, в том числе РНК хлоропластов, а при культивировании *in vitro* - даже синтетические полинуклеотиды.

Цитопатогенное действие вирусов. При большинстве вирусных заболеваний растений зараженные клетки долго продуцируют вирус, не подвергаясь лизису. В этом случае в тканях накапливается огромное количество вирионов. Так, например, подсчитано, что в одной клетке волоска листьев табака может содержаться более 10^7 вирионов ВТМ.

Одним из наиболее характерных воздействий, оказываемых; вирусами на растения, является образование амебоидных и кри_сталлических цитоплазматических включений. Вирус гравировки табака и еще несколько видов вирусов образуют включения в ядре клеток, а вирус желтухи свеклы - в хлоропластах.

Под действием вирусов хлоропласта клеток чаще деформируются и дегенерируют, что вызывает хлороз, наблюдаемый при табачной мозаике и многих других вирусных инфекциях растений. Интересно, что повторное заражение тем же или родственным вирусом у выздоровевших растений предохраняет их от ре. инфекции. Механизм такого иммунитета остается нераскрытым. В его основе может лежать явление вирусной интерференции или репрессия генов суперинфицирующим вирусом.

Механическая передача вирусов. В механической, или пассивной, передаче вирусов растений принимают участие неспецифические переносчики-организмы и абиотические факторы. Так, вирус табачной мозаики и X-вирус картофеля переносятся зараженной почвой на обуви, руках крестьян (фермеров) и сельскохозяйственном инвентаре. Нередко передает вирусы паразитное растение повилка, гаустории которой внедряются в стебли растений-хозяев. Прямым контактом через пораженные клубни, луковицы и стебли заражаются вирусами картофель, земляника, луковичные растения, малина, хмель. Возможен перенос вирусов семенами и пыльцой. В пассивном переносе вирусов участвуют также грибы, круглые черви, иногда клещи, а наиболее часто насекомые.

ВИРУСОЛОГИЯ

ДНЕВНИК ЛАБОРАТОРНЫХ РАБОТ

Учебный год 20__ – 20 __

студента 3 курса _____
(фамилия, имя, отчество)

Группа _____

Преподаватель _____
(фамилия, имя, отчество)

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

ЛАБОРАТОРНОЕ ЗАНЯТИЕ 1

Морфология и ультраструктура вирусов

Вопросы для подготовки к занятию

- 1 История открытия вирусов. Этапы развития вирусологии. Место вирусологии среди других биологических дисциплин.
- 2 Понятия «вирус», «вирион», «вириды», «прионы».
- 3 Свойства вирусов как особого царства ультрамикроскопических организмов.
- 4 Размеры и форма вирусов.
- 5 Ультраструктура вирусных частиц: сердцевина вируса и капсид (нуклеокапсид), оболочки вирионов и их происхождение. Понятия «капсомер» и «протомер».
- 6 Типы симметрии вирусов (кубический, спиральный, смешанный). Взаимодействие белков и нуклеиновых кислот при упаковке геномов вирусов (образование нуклеокапсида).
- 7 Химический состав вирусов.
- 8 Белковые структуры вирионов (внутренние белки, вирионные и вирусиндуцированные ферменты, поверхностные белковые структуры, F- и M-белки) и их функции.
- 9 Липиды и углеводы вирусов.
- 10 Использование микроскопии для обнаружения вирусов и изучения их структуры.

Примечание: подготовка к данному и всем последующим занятиям включает:

- 1) изучение учебного материала соответствующего раздела практического руководства по вирусологии, включая теоретическую часть лабораторного занятия;
- 2) самоконтроль усвоения учебного материала (см. вопросы для самоконтроля, вопросы тестов);
- 3) выполнение дома заданий лабораторного занятия, выделенных в протоколах знаком (*).

Протокол лабораторного занятия 1

Дата _____

Тема занятия: _____

Цель: используя демонстрационный материал, изучить морфологию и ультраструктуру вирусов.

1 (*) Дайте определения основным понятиям; перечислите структурные компоненты вирусов; укажите морфологические и биологические особенности вирусов.

1 Вирусы – это _____

2 Основные свойства вирусов:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____
- 4) _____
- 5) _____
- 6) _____
- 7) _____

3 Дайте названия и охарактеризуйте формы существования вирусов:

- 1) внеклеточная форма – _____
- 2) внутриклеточная форма – _____

4 Вироид – _____

5 Отличие вирионов от вирусов:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____

6 Один из самых крупных вирусов – _____

7 Под архитектурой вирионов понимаю _____

8 Капсид – _____

9 Капсомер – _____

10 Протомер – _____

11 Нуклеокапсид – _____

12 Суперкапсид – _____

Б Выполните следующие задания.

1 Изучите рисунок 1 и расшифруйте указанные на нем обозначения.

Типы симметрии нуклеокапсида:

А – _____ Б – _____

В – _____ Г – _____

Морфологические типы вирионов:

Простые вирионы – _____

Сложные вирионы – _____

Структурные элементы вирионов: 1 – _____

2 – _____ 3 – _____

4 – _____ 5 – _____

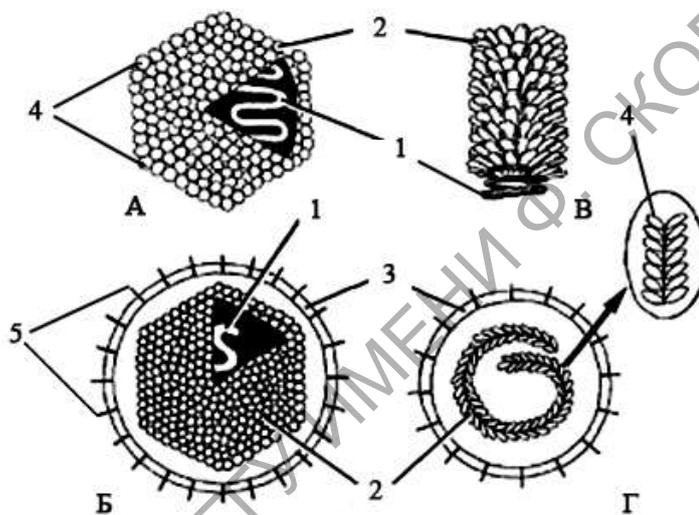


Рисунок 1 – Строение и типы симметрии вирионов

2 Раскройте характер взаимодействия между белком и нуклеиновой кислотой при упаковке генома вируса в капсид при соответствующем типе симметрии нуклеокапсида:

1) кубический – _____

2) спиральный – _____

3) двойной – _____

В (*) Укажите химический состав вирусов и функции отдельных классов химических соединений.

1 Химическая природа компонентов вирусных частиц:

1) _____

2) _____

3) _____
2 Функции нуклеиновых кислот: _____

3 Белковые компоненты вирионов и их функции:

1) структурные белки _____

2) белки-ферменты:

а) вирионные ферменты – _____

б) вирусиндуцированные ферменты – _____

3) гликопротеины _____

4) F-белки – _____

5) M-белки – _____

4 Назовите функции ферментов:

а) ферменты нуклеинового обмена и посттрансляционного процессинга и модификации белков

ДНК-зависимая ДНК-полимераза – _____

ДНК-зависимая РНК-полимераза – _____

РНК-зависимая РНК-полимераза – _____

Обратная транскриптаза (или _____ или _____) _____

Хеликаза – _____

мРНК-модифицирующие ферменты:

поли-А-полимераза – _____

кЭП-ЭНЗИМ – _____

АТФ-аза, ГТФ-аза – _____

Рибонуклеаза H – _____

б) ферменты белкового обмена:

Д Выполните следующие задания

1 Используя флюоресцентный микроскоп (фотографию), рассмотрите препарат инфицированной вирусом и обработанной флюорохромом культуры клеток. Сделайте рисунок препарата и укажите светящиеся точки-вирусы. Обратите внимание на локализацию вирусов в клетке.



2 Используя световой микроскоп, рассмотрите фиксированный препарат нейтроцитов с включениями рабдовирусов (тельца Бабеша-Негри). Сделайте рисунок препарата и укажите тельца Бабеша-Негри.



3 Рассмотрите электронную микрофотографию вириона оспы и найдите соответствия структурных элементов на схеме и фотографии. Нарисуйте схему строения вириона оспы и укажите сердцевину, капсид, суперкапсид, фрагмент захваченной вирионом плазмалеммы.



ЛАБОРАТОРНОЕ ЗАНЯТИЕ 2

Методы выделения, культивирования и идентификации вирусов

Вопросы для подготовки к занятию

- 1 Этапы лабораторных исследований при диагностике вирусных инфекций.
- 2 Использование куриных эмбрионов для выделения и культивирования вирусов.
- 3 Культура клеток.
- 4 Использование культуры клеток для выделения вирусов и получения их чистых культур.
- 5 Использование лабораторных животных в качестве биологических моделей для выделения и культивирования вирусов.
- 6 Индикация вирусов в курином эмбрионе и на лабораторных животных.
- 7 Индикация вирусов на культуре клеток.
- 8 Методы идентификация вирусов.

Протокол лабораторного занятия 3

Дата _____

Тема занятия: _____

Цель: изучить принципы и методы выделения, культивирования и идентификации вирусов.

A(*) Продолжите приведенные ниже утверждения.

1 Основные этапы лабораторных исследований при диагностике вирусных инфекций:

- 1) _____ 2) _____
- 3) _____ 4) _____

2 Биологические модели, используемые для культивирования вирусов:

- 1) _____
- 2) _____ 3) _____

Б (*) Дайте характеристику вирусологического метода исследования, основанного на использовании куриных эмбрионов.

1 В вирусологии куриные эмбрионы применяют для:

- 1) _____ 2) _____
- 3) _____ 4) _____
- 5) _____

2 Индикация вирусов в курином эмбрионе производится по:

- 1) _____ 2) _____
- 3) _____

В Дайте характеристику вирусологического метода исследования, основанного на использовании культуры клеток.

1 Метод *перезживающих тканей* заключается в том, что

2 Основной недостаток метода переживающих тканей –

3 Метод *первично-трипсинизированных тканей* заключается в том, что

4 Основной недостаток метода *первично-трипсинизированных тканей* –

5 *Полуперевиваемая культура клеток* – это _____

6 Полуперевиваемая культура клеток используется для:

1) _____ 2) _____

7 *Перевиваемая культура клеток* – это _____

8 Для получения *перевиваемой культуры клеток* используют:

9 *Перевиваемую культуру клеток* нельзя использовать для:

10 Для обеспечения жизнедеятельности культивируемых клеток необходимы *питательные среды*:

1) _____ – _____

2) _____ – _____

11 Для предотвращения развития бактерий культуре клеток обрабатывают

12 Основное требования при выборе культуры клеток для выделения вирусов – _____

13 Последовательность манипуляций при заражении культуры клеток вирусом: _____

Г Сделайте краткое описание методов индикации вирусов в культуре клеток.

Индикация вирусов в культурах клеток проводится по:

1) *цитопатологическому действию вируса* (ЦПД):

а) _____

б) _____ – _____

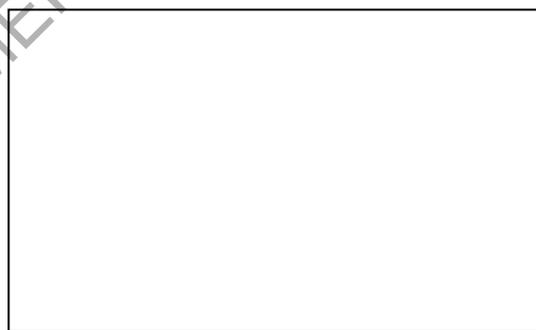
в) _____

Нарисуйте перечисленные типы цитопатологического действия вирусов;

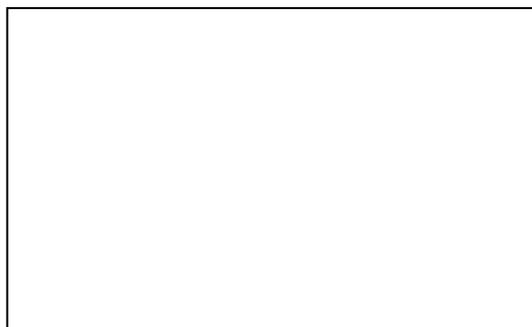
2) наличие *внутриклеточных включений*, располагающихся в цитоплазме и/или в ядрах пораженных клеток (сделайте соответствующие рисунки);



А



Б



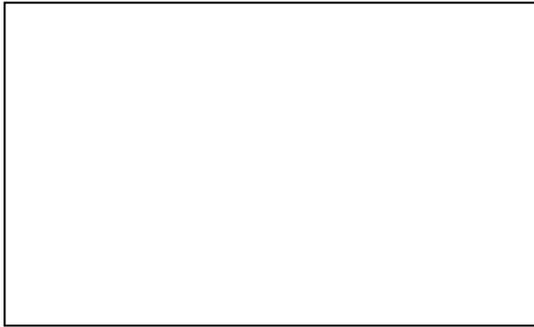
В

Рисунок 1 – Типы цитопатологического действия вирусов:

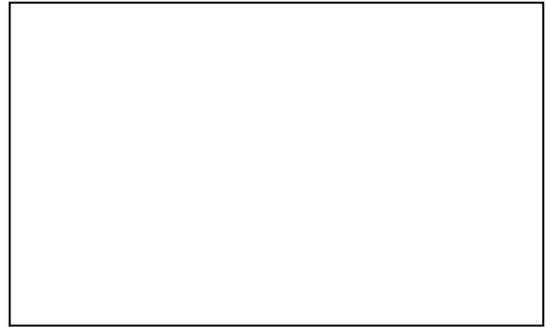
А – _____

Б – _____

В – _____



А



Б

Рисунок 2 – Внутриклеточные включения вирусов:
А – цитоплазмальные; Б – внутриядерные

3) положительной реакции гемагглютинации (РГА) или гемадсорбции (РГАдс) (сделайте рисунки).



А



Б

Рисунок 3 – Реакции гемагглютинации (А) и гемадсорбции (Б)

Изучите механизм реакций гемагглютинации и гемадсорбции и кратко опишите его:

а) гемагглютинация – это _____

б) гемадсорбция – это _____

4) феномена бляшкообразования (феномена Дюльбекко) (сделать рисунок).

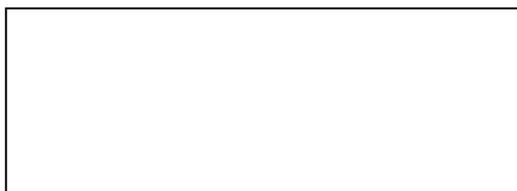


Рисунок 4 – Феномен бляшкообразования

5) *цветной реакции Солка*. Рассмотрите демонстрацию результатов цветной реакции Солка, отразите результаты на рисунке, сделайте вывод о наличии вируса в культуре клеток.

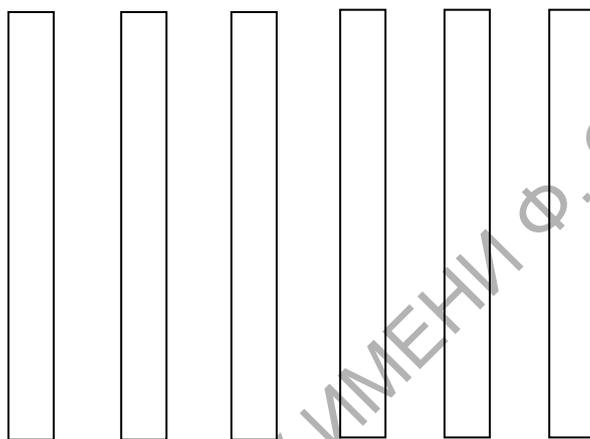


Рисунок 5 – Цветная реакция Солка

Вывод: _____

б) *реакции интерференции* (используется при отсутствии ЦПД, гемагглютинации и гемадсорбции).

Д Назовите и охарактеризуйте методы идентификации вирусов:

1) _____

2) _____

3) _____

4) _____

5) *Реакции нейтрализации* основана на _____

ЛАБОРАТОРНОЕ ЗАНЯТИЕ 3

Вирулентные и умеренные фаги. Выделение и индикация бактериофагов

Вопросы для подготовки к занятию

1 Бактериофаги, бактериофагия. Определения понятий. Открытие бактериофагов классификация. организация генома.

2 Классификация бактериофагов по способности вызывать инфекцию и по спектру действия. Три состояния фага.

3 Морфологическая классификация бактериофагов. ДНК-содержащие фаги, их строение. Особенности строения фага T2.

4 Формы фаговой инфекции. Организация и репликация геномов T-бактериофагов. Жизненный цикл вирулентных фагов. Особенности их морфогенеза на примере фага T4.

5 Лизогения и лизогенная конверсия. Общая характеристика и жизненный цикл умеренных бактериофагов. Механизм сайт-специфической интеграции фага λ в хромосому бактериальной клетки.

6 Резистентность бактериофагов. Практическое использование бактериофагов.

7 Выделение бактериофагов из окружающей среды. Техника получения фаголизата, обнаружение (индикация) фагов (изучается на лабораторном занятии, см. практическое руководство).

Подготовиться к контрольной работе 1: все вопросы лабораторных занятий 1 и 2.

Протокол лабораторного занятия 3

Дата _____

Тема занятия: _____

Цель: Сформировать представление о бактериофагах, изучить механизм репродукции и формы взаимодействия с бактериями. Ознакомиться с методами выделения бактериофагов из окружающей среды, получения фаголизата и обнаружения (индикации) бактериофагов.

A. (*) Отметьте важнейшие события в истории открытия бактериофагов.

1 Первое сообщение, имеющее отношение к вирусам бактерий, было сделано _____ в 18__ г. В нем утверждалось, что _____

2 Принцип передачи «лизиса» культурам в ряду поколений бактерий описал _____ в 19__ г.

3 Связал явление «лизиса» бактерий с фильтрующимся агентом и дал этому агенту название *Bacteriophagum intestinale* _____ в 19__ г.

Б. (*) Дайте определения основным понятиям, укажите принципы классификации бактериофагов.

1 Бактериофаги – _____

2 Бактериофагия – _____

3 Профаг – _____

4 Лизогения – _____

5 Лизогенная конверсия – _____

6 В основу классификации бактериофагов положены следующие признаки:

1) _____ 2) _____ 3) _____

4) _____ и др.

7 По типу нуклеиновой кислоты бактериофаги подразделяются на:

1) _____ 2) _____

8 По способности вызывать инфекцию различают фаги:

1) _____ – _____

2) _____ (_____) – _____

9 Инфекционные фаги подразделяют на:

1) _____ – _____

2) _____ – _____

3) _____ – _____

10 По спектру действия бактериофаги подразделяют на:

1) _____ – _____

2) _____ – _____

3) _____ – _____

11 По морфологии различают следующие типы бактериофагов

I тип – _____

II тип – _____

III тип – _____

IV тип – _____

V тип – _____

В. Укажите морфологические особенности бактериофагов и особенности строения их генома.

1* Для бактериофагов характерны следующие типы симметрии:

1) _____ 2) _____

3) _____

2* По форме фаги различают: 1) _____ 2) _____

3) _____
3* По размерам фаги различают 1) _____ 2) _____

3) _____
4* К самым маленьким фагам относятся _____
5* Краткое описание строения фага M13: _____

6 Краткое описание фага φX174: _____

7 Особенности строения генома фага λ: _____

8 Расшифруйте обозначения на рисунке 1 соответствующий элемент в структуре фага T2 (после инъекции):

головка – ____; шейка – ____; воротничок – ____; хвост (белковый чехол хвоста) – ____; базальная пластинка – ____; полый стержень – ____; фаговая ДНК – ____; шип – ____; фибрилла (ворсинка) хвоста – ____; оболочка бактерии – ____

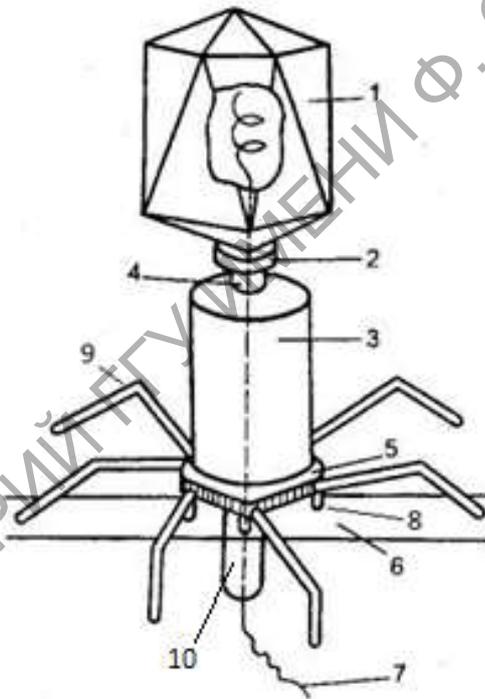


Рисунок 1 – строение фага *E.coli* (фаг T2 после инъекции):

Г (*). Дайте классификацию фаговых инфекций и укажите стадии жизненного цикла вирулентного и умеренного бактериофага.

1 Виды фаговых инфекций:

- 1) _____ – _____
- 2) _____ – _____
- 3) _____ – _____

2 Укажите стадии жизненного цикла вирулентного бактериофага:

- 1) _____
- 2) _____

- 3) _____
- 4) _____
- 5) _____
- б) _____
- а) _____
- б) _____

3 Укажите стадии жизненного цикла умеренного фага (редуктивная инфекция):

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____

4 Три состояния в существовании бактериофага: 1) _____
2) _____ 3) _____

Д Раскройте суть сайт-специфической интеграции фаговой ДНК в хромосому бактериальной клетки.

Фаг λ включается в хромосому *E. coli* между генами _____ и _____ с помощью _____. Она оказывается возможной потому, что ДНК фага имеет особый участок – _____ (от *англ.* attachment phage - прикрепление фага). Такой же участок имеется и в хромосоме *E. coli* – _____ между генами *gal* и *bio*. Участки *att* состоят из _____ нуклеотидов. В результате рекомбинации между _____ и _____, протекающей по механизму _____, фаговая ДНК оказывается включенной в хромосому. Рекомбинация протекает с участием генов _____ фага и _____ – бактерии. Для интеграции требуется также белок фага – продукт гена _____ (_____) и особый хозяйский белок интеграции. Выходу профага из хромосомы препятствует _____, который наделяет клетку одновременно _____. Синтез репрессора контролируется _____.

Е. Изучите по практическому руководству технологию выделения бактериофагов из окружающей среды, получение фаголизата и обнаружения (индикации) бактериофагов. Рассмотрите рисунки и фотографии по прорабатываемой теме. Выполните указанные задания.

Выделение бактериофагов и получение фаголизата

1 Укажите из каких объектов можно выделить бактериофаги: _____

2 Опишите технологию выделения бактериофагов и получения фаголизата:

1-й этап – освобождение исследуемого материала от крупных частиц: _____

2-й этап – удаление бактерий из _____ или _____
путем: 1) _____
_____ или 2) _____

3-й этап – испытание на присутствие фага: _____

Фаголизат – это _____

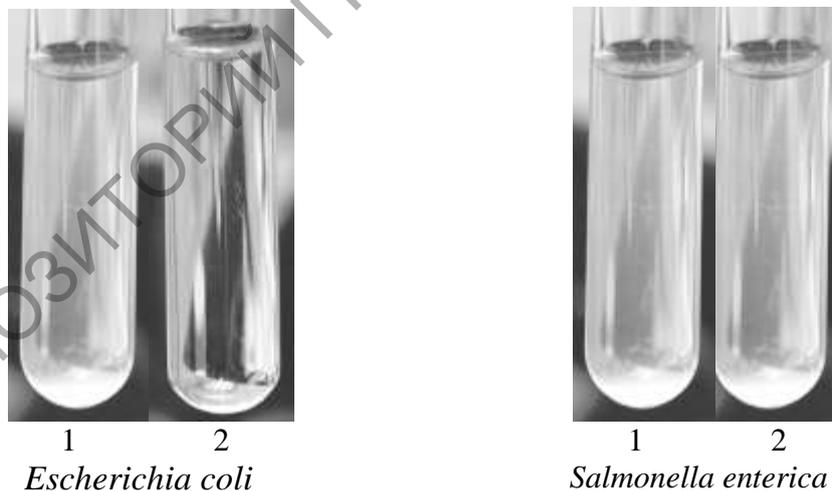
Для выделения из лизогенной культуры фага культуру чувствительных бактерий _____

Для получения «чистой линии» фага (свободной от примеси других фагов) проводят последовательные пассажи морфологически однотипных негативных колоний на газоне одного и того же бактериального штамма. Готовый препарат фага представляет собой прозрачную желтоватую жидкость. В промышленных условиях и в специализированных лабораториях в целях повышения стабильности фильтрат фаголизатов подвергают лиофильной сушке и таблетируют.

Обнаружение (индикация, качественное определение) бактериофагов

1 Индикацию бактериофага в бульонной культуре бактерий проводят по ее просветлению через несколько часов инкубации при 37 °С.

На рисунке 2 показаны результаты двух определений, поставленных с использованием чистой культуры *Escherichia coli* и *Salmonella enterica*. Сделайте вывод о специфичности фага, выделенного из речной воды.



1 – чистая бактериальная культура без фага;
2 – бактериальная культура с добавлением фага

Рисунок 2 – Результаты индикации и качественного определения фага (после инкубации)

Вывод: в речной воде содержится фаг _____

Дайте объяснение полученному результату: _____

2 Индикацию бактериофага на плотных средах проводят либо с помощью спот-теста, либо методом агаровых слоев, предложенным А. Грациа

1) Сущность метода спот-теста (рисунок 3): _____

Причина появления стерильного пятна на месте нанесения капли содержащего фаг материала: _____



Рисунок 3 – Спот-тест

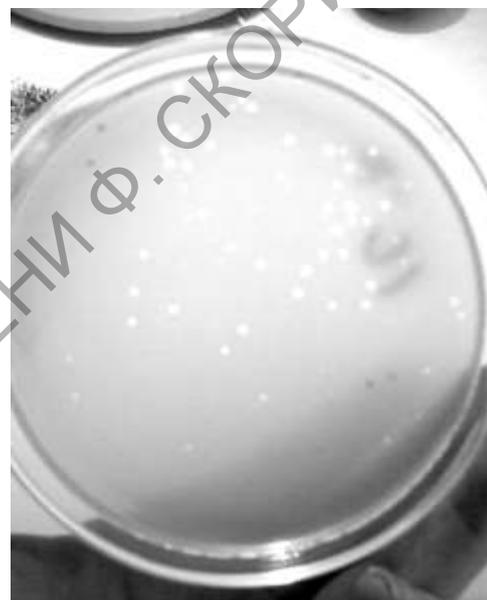


Рисунок 4 – Метод агаровых слоев

2) Раскройте сущность метода агаровых слоев (рисунок 4): _____

Объясните, как образуется негативная колония бактериофага

ЛАБОРАТОРНОЕ ЗАНЯТИЕ 4

Бактериофаги как переносчики генетической информации. Организация геномов и репродуктивные тип-варианты вирусов

Вопросы для подготовки к занятию

1 СУРС 2. Тема «Бактериофаги как переносчики генетической информации. Использование фагов в геномной инженерии в качестве векторов генетической информации».

Вопросы для изучения: Фаговая трансдукция и фаговая конверсия. Трансдукция общая, специфическая и abortивная. Механизм и биологическое значение трансдукции. Фаги – транспозоны и их характеристика. Общее представление о векторах, используемых в генетической инженерии. Аденовирусные и ретровирусные векторы, особенности их использования при переносе «лечебных» генов. Выделение и клонирование генов. Использование вирусов растений как векторов.

2 Методология лизогенизации бактерий (вопрос прорабатывается на лабораторном занятии).

3 Выявление лизогенных штаммов бактерий (вопрос прорабатывается на лабораторном занятии).

4 РНК или ДНК как генетический материал вирусов.

5 Типы ДНК и РНК геномов.

6 Особенности структуры РНК и ДНК вирусного происхождения.

7 Кодированная способность вирусного генома.

8 Типы вирусных мутантов.

9 ДИ-частицы.

10 Генетическое взаимодействие между вирусами (комплементация, рекомбинация).

11 Негенетическое взаимодействие вирусов (интерференция, фенотипическое смешение).

Протокол лабораторного занятия 4

Дата _____

Тема занятия: _____

Цель: Познакомиться с методологией лизогенизации бактерий и выявления лизогенных штаммов. Изучить особенности организации вирусного генома, разнообразие репродуктивных тип-вариантов вирусов и формы взаимодействия между вирусами.

А (*) Проработайте тему СУРС «Бактериофаги как переносчики генетической информации. Использование фагов в геномной инженерии в качестве векторов генетической информации». Выполните задания: дайте определения понятиям и пояснения процессам.

1 Дайте определение понятиям:

Трансдукция – _____

Трансдуцирующий фаг – _____

Трасдуктанты – _____

2 Общая трансдукция заключается в _____

3 Опишите процесс трансдукции, изображенный в виде схемы на рисунке 1:

- а) _____
- б) _____
- в) _____
- г) _____
- д) _____
- е) _____

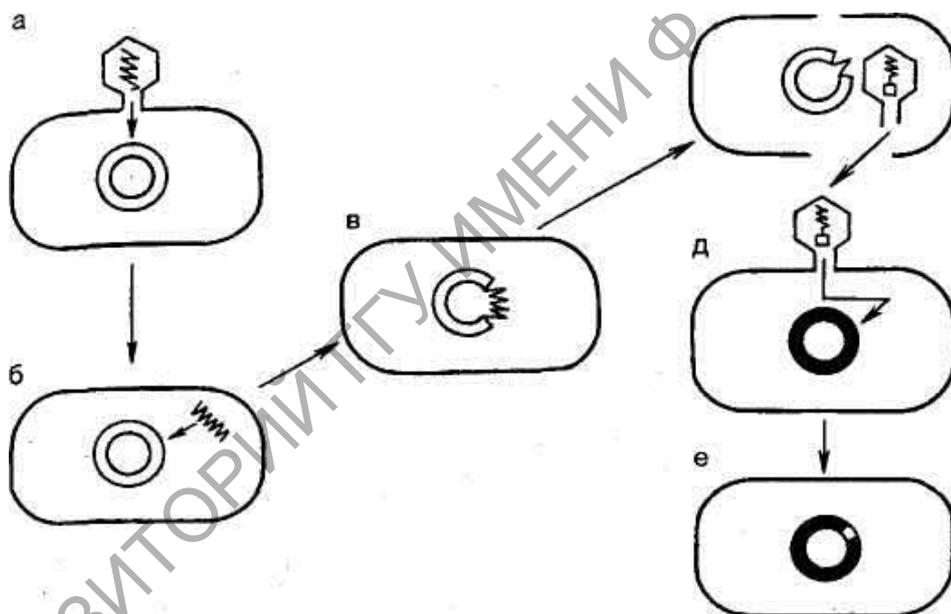


Рисунок 1 – Трансдукция

4 Специфическая трансдукция отличается от неспецифической (общей) тем, что _____

5Abortивная трансдукция отличается от общей и специфической тем, что _____

6 Приведите примеры признаков, которые могут передаваться с помощью трансдуцирующего фага: _____

Б Изучите по методическому руководству методологию лизогенизации бактерий. Выполните задания.

1 Дайте определения и пояснения понятию:

Лизогенизация – _____

2 Назовите состояния профага в клетке:

1) _____ (фаги _____)

2) _____ (фаги _____)

3 Назовите типы молекулярных векторов на основе ДНК:

1) _____ – _____

2) _____ – _____

Космиды – это _____

Фазмиды – это _____

4 Укажите какие компоненты включают в себя фазмиды:

1) _____

2) _____

3) _____

5 Перед инфекцией клеток бактерий фазмидные ДНК упаковываются *in vitro* в капсидные белки фага λ . Что происходит при попадании в бактериальную клетку фазмидной ДНК, если

1) она реплицируется с использованием областей фага λ – _____

2) если присутствует ген, кодирующий синтез репрессора фага λ – _____

3) если ген-репрессор кодирует дефектный белок cI, инактивирующийся при повышенной температуре (температурочувствительный репрессор) – _____

6 Охарактеризуйте фазмиду λ pSL5: _____

7 Опишите поэтапно технологию лизогенизации бактерий *E. coli*:

1) заражение: _____

2) первое инкубирование: температура _____ продолжительность _____

3) разведение зараженной культуры и посев на селективную среду:

Пробирка № 1: _____

Пробирка № 2: _____

Пробирка № 3: _____

Состав селективной среды: _____

4) второе инкубирование: температура _____ продолжительность _____

5) параллельный рассев на 2 чашки Петри (описать технологию): _____

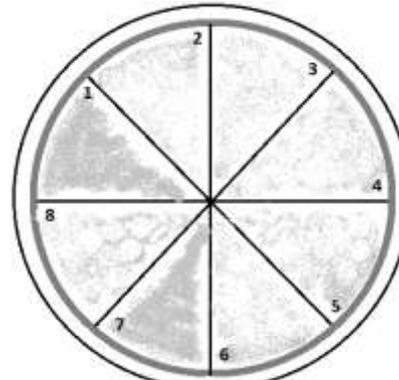
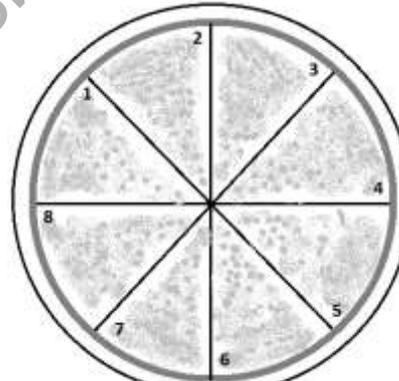
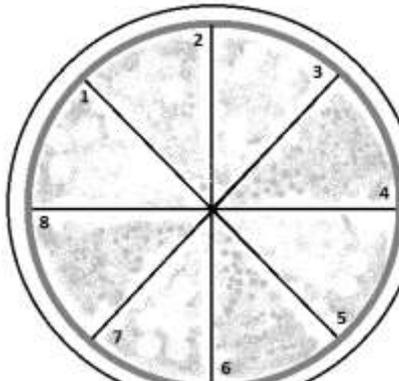
6) третье инкубирование:

чашка № 1 температура _____ продолжительность _____

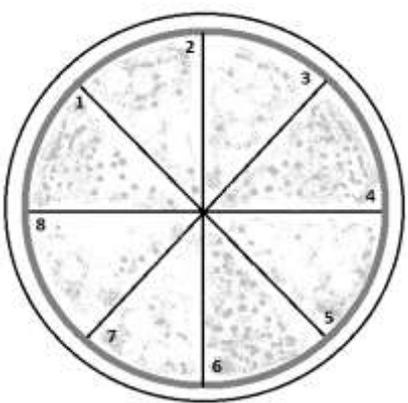
чашка № 2 температура _____ продолжительность _____

8 В таблице 1 приведены результаты опыта по лизогенизации *E. coli* (после рассева на селективную среду). Сделайте вывод о количестве лизогенных колоний и дайте объяснения полученным результатам

Таблица 1 – Результаты лизогенизации бактерий *E. coli*

Вариант опыта	Характер роста культуры	
	28 °C	37 °C
Без разведения культуры		
	Гибель клеток в посеве №:	
Разведение культуры 10 ⁻¹		
	Гибель клеток в посеве №:	

Окончание таблицы 1

<p>Разведение культуры 10^{-2}</p>		
<p>Гибель клеток в посеве №:</p>		

Вывод: _____

Объяснение результатов опыта: _____

В Изучите методику индукции лизогенных бактерий

Индукция лизогенных бактерий ультрафиолетовыми лучами. Свежевыросшую 8-часовую культуру бактерий разводят 1:20-1:30 вероналовым буфером и по 5 мл разливают в две чашки Петри. Одну из них (опытную) открывают и в течение 30-180 с облучают под бактерицидной лампой БУВ (источник УФ-лучей), а вторую (контрольную) – выдерживают в зоне действия УФ-лучей закрытой. Затем обе взвеси бактерий (3-3,5 мл) засевают в две пробирки с 5 мл соответствующей питательной среды и после нескольких часов инкубации в термостате в облученном посеве обнаруживают литический эффект действия вегетативных фагов.

Рассмотрите результаты опыта (рисунок 2) и укажите на рисунке пробирку, в которой произошла индукция лизогенных бактерий.



Рисунок 2 – Индукция лизогенных бактерий

Г(*) Опишите особенности строения и функциональной организации вирусных геномов.

1 Указать типы геномов вирусов:

1) _____ 2) _____

2 Назвать отличия вирусного генома от клеточного:

1) _____

2) _____

3) _____

3 Вирусные ДНК могут иметь структуру:

1) _____ 2) _____

3) _____ 4) _____

5) _____

4 Вирусные РНК могут иметь структуру:

1) _____ 2) _____

3) _____ 4) _____

5) _____ 6) _____

7 Среди РНК-содержащих вирусов с 1-цепочечным линейным типом нуклеиновой кислоты различают вирусы с:

1) _____ 2) _____

8 +РНК обладает функциями:

1) _____ 2) _____

9 -РНК обладает функцией: _____

10 По набору генов вирусы являются

1) _____

2) реже частично _____ (_____) или

3) _____

11 Дайте пояснение, что означает «частично диплоидный набор генов»:

12 Укажите типы генов ДНК-вирусов и опишите их функцию:

1) _____

2) _____

13 считывание информации с оперонов контролируется:

1) _____ – _____

2) _____ – _____

3) _____ – _____

4) _____ – _____

14 Экзоны – это _____

15 Интроны – это _____

16 Процессинг – это _____

17 Сплайсинг – это _____

18 Свойство, отличающее вирусы от про- и эукариотов и позволяющее при минимальном содержании генетического материала увеличивать генетическую информацию: _____

Это достигается путем:

1) _____

2) _____

19 Опишите механизм образования уникальных вирусных белков:

Д Дайте определения и опишите механизмы образования репродуктивных тип-вариантов вирусов.

1 Составьте таблицу 1.

Таблица 1 – Механизмы образования репродуктивных тип-вариантов вирусов

Типо-вариант вируса	Механизм (причина) появления тип-варианта
Неполные псевдовирioны	
Гибриды-мутанты	
Делеционные мутанты	

2 Назовите группы необычных по структуре и функциям вирусных частиц и укажите в каких культурах они возникают:

1) _____

2) _____

3) _____

3 Гибриды-мутанты – это _____

4 Сформулируйте определение понятия «вирус-сателлит»:

5 Условно-дефектные вирусы – это _____

6 Дефектные интерферирующие вирусы, или ДИ-частицы, – это _____

7 Укажите особенности репликации ДИ-частиц:

1) _____

2) _____

8 Интерференция является результатом: _____

9 Интеграционные вирусы с дефектным геномом – это _____

10 Что приводит к злокачественному перерождению клеток интеграция саркомных вирусов-гибридов?

11 Вирусы гетерозиготы – это _____

12 «Вирусы-химеры» – это _____

13 Дайте общую характеристику немутационным вирусам-гибридам:

1) _____

2) _____

3) _____

14 Биологическое значение транскрипции – _____

15 Вирусной рекомбинацией называют _____

16 Укажите биологическое значение вирусных рекомбинаций:

1) _____

2) _____

17 Среди ДНК-вирусов выделяют рекомбинации:

1) _____

2) _____

3) _____

Е Изучите общие принципы выражения генома при репродукции вирусов.

1 Рассмотрите рисунки на таблицах, изображающие этапы репродукции вирусов с различными типами геномов.

2 В протоколах занятий под рисунками 3-6 опишите этапы репродукции вирусов с соответствующими типами геномов.

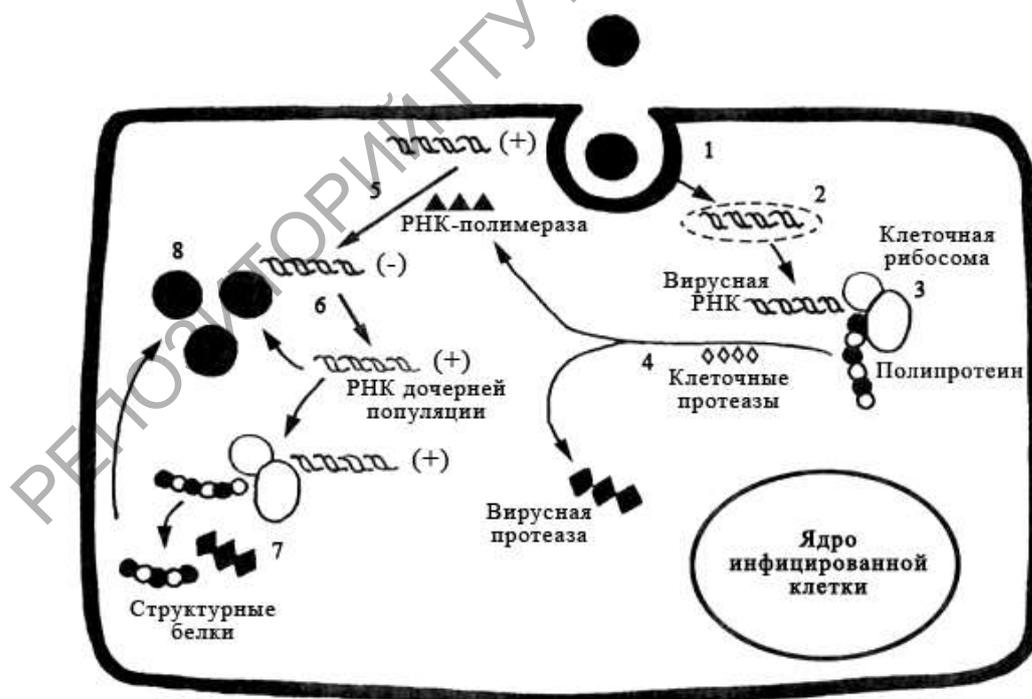
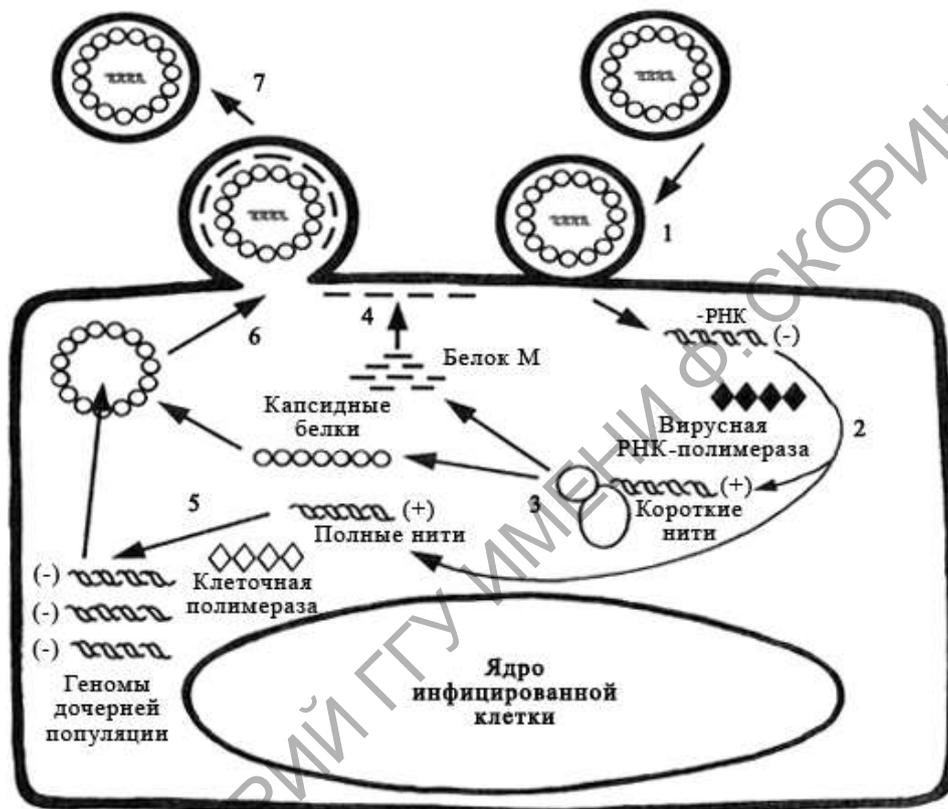


Рисунок 3 – Репродуктивный цикл +РНК-содержащих вирусов (например, пикорна- и тогавирусы)

Этапы репродукции +РНК- вирусов: _____



Рисисунок 4 – Репродуктивный цикл -РНК-содержащих вирусов (например, парамиксовирусы)

Этапы репродукции -РНК-вирусов: _____

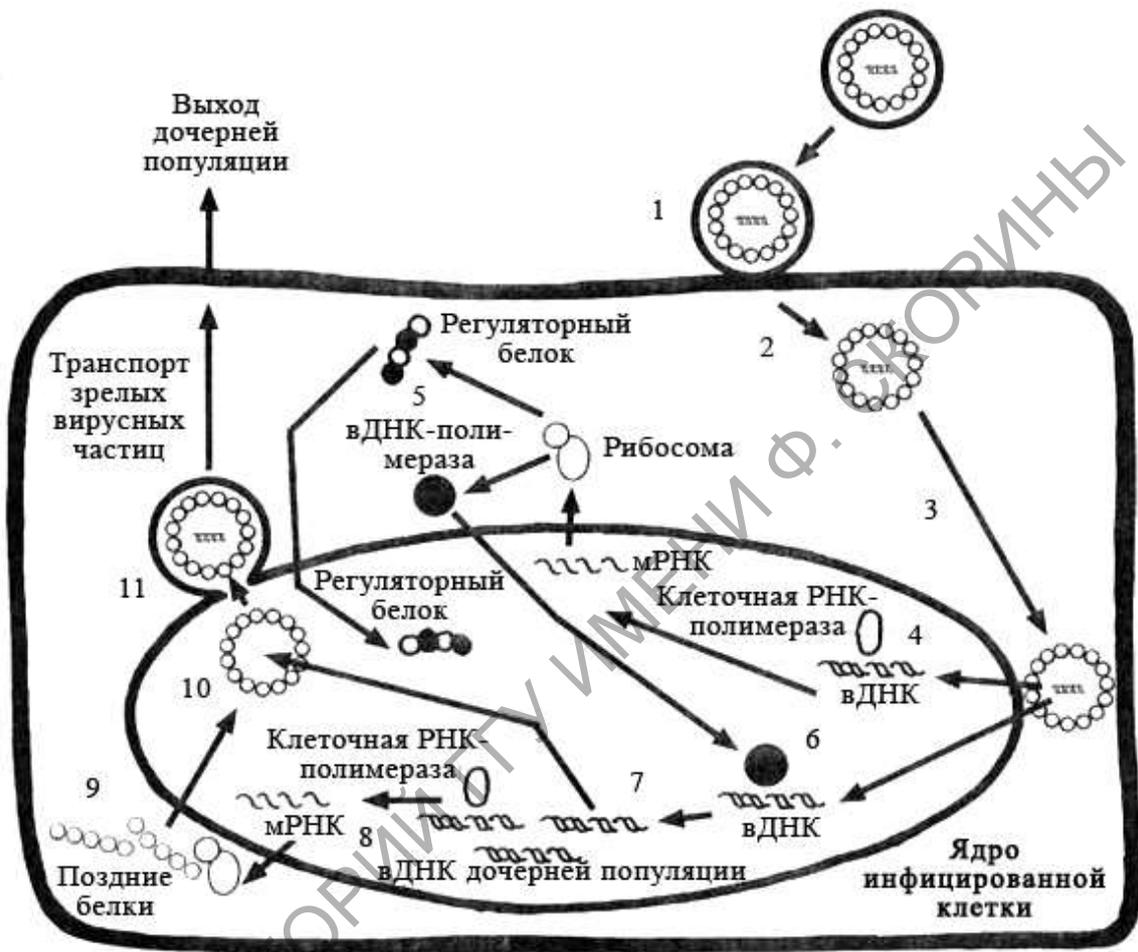


Рисунок 6 – Репликативный цикл ДНК-содержащих вирусов (на примере репродукции вируса герпеса).

ЛАБОРАТОРНОЕ ЗАНЯТИЕ 5

Взаимодействие вирусов с клеткой-хозяином

Вопросы для подготовки к занятию

1 Формы существования вирусов: вирус покоящийся (вирион) и внутриклеточного комплекса «вирус – клетка».

2 Формы взаимодействия вирусов с клеткой: продуктивная, интегративная, abortивная, интерференция.

3 Типы инфицирования клеток: автономное, интеграционное, латентное, персистирующее. Формы продуктивности инфекции: цитолитическое действие, продукция вирионов без лизиса клеток.

4 Понятие «дизъюнктивная репродукция». Стадии репродукции вирусов: адсорбция, проникновение, депротенизация вирусной частицы, синтез предшественников вирусных нуклеиновых кислот и белков (эклипс), сборка вирионов, выход вирусных частиц из клетки.

5 Основные типы репликации вирусных геномов: двухцепочечные ДНК-геномы, одноцепочечные ДНК-геномы, +РНК-геномы, -РНК-геномы, двухцепочечные ±РНК геномы. Кодированная стратегия вирусов в зависимости от организации генома.

Протокол лабораторного занятия 5

Дата _____

Тема занятия: _____

Цель: Изучить формы взаимодействия вирусов с клеткой-хозяином и формы продуктивности вирусной инфекции.

А Обобщите учебный материал по формам взаимодействия вирус – клетка.

1 Составьте таблицу 1.

Таблица 1 – Механизмы взаимодействия вирус – клетка

Форма взаимодействия	Механизм взаимодействия
1 продуктивная	
2 интегративная	
3 abortивная	
4 интерференция	

2 Составьте графологическую схему «Формы взаимодействия вирус-клетка» (рисунок 1), в которой отразите формы продуктивности вирусной инфекции.

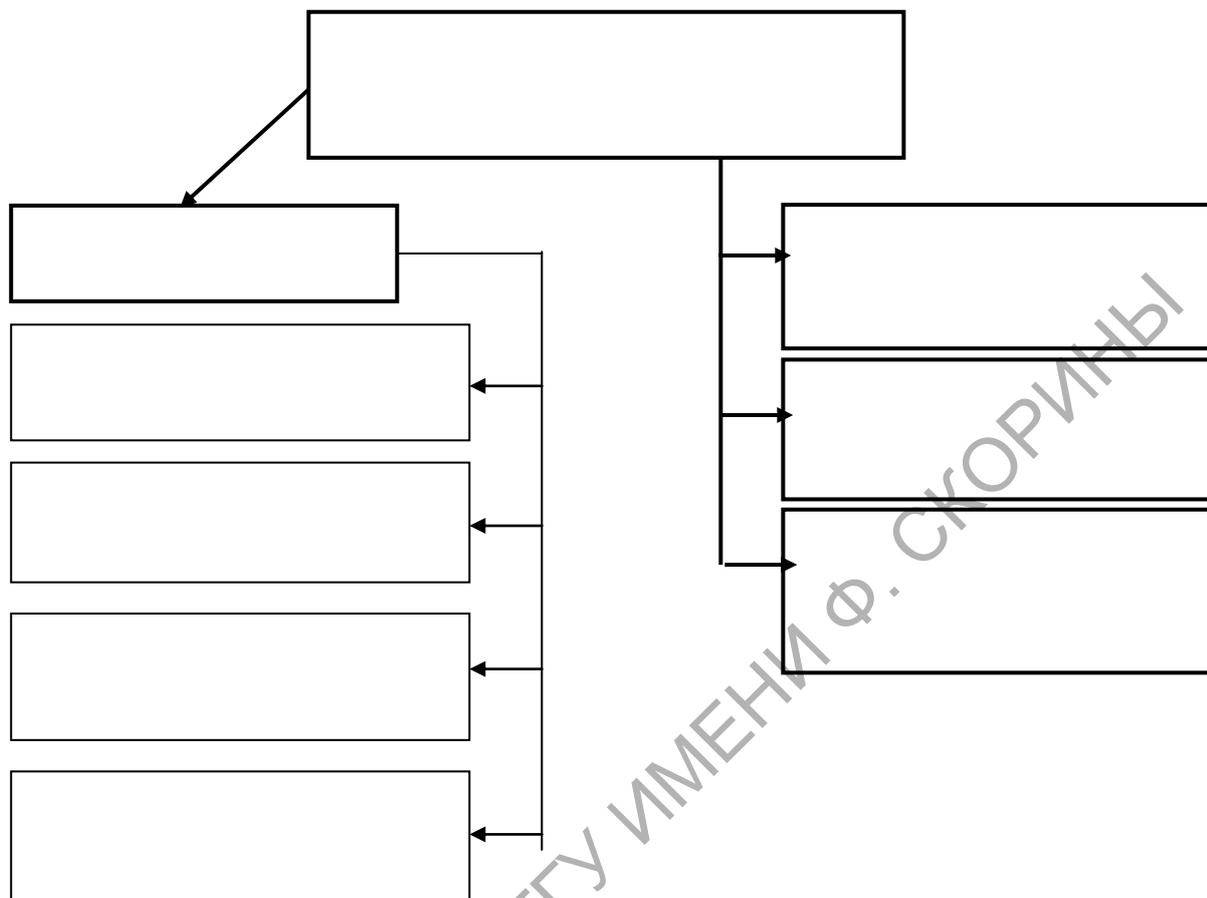


Рисунок 1 – Формы взаимодействия вирус-клетка

3 Составьте таблицу 2.

Таблица 2 – Механизмы разных форм продуктивности вирусной инфекции

Форма продуктивности	Механизм возникновения данной формы
1 автономная	
2 интеграционная	
3 латентная	
4 персистирующая	

Б В таблице 3 перечислите и кратко охарактеризуйте этапы репродукции вирусов.

Таблица 3 – Этапы репродукции вирусов

Название этапа, фазы	Протекание процесса	
	у простых вирусов	у сложных вирусов

В Покажите схемы реализации вирусного генома у:

ДНК-вирусов _____

+РНК-вирусов _____

-РНК-вирусов _____

±РНК-вирусов _____

гепаднавирусов (вирус гепатита В), имеющих кольцевую двухнитевую ДНК _____

ретровирусов (имеют +РНК и обратную транскриптазу) _____

4 На рисунке 2 дайте название изображенным этапам репродукции вируса

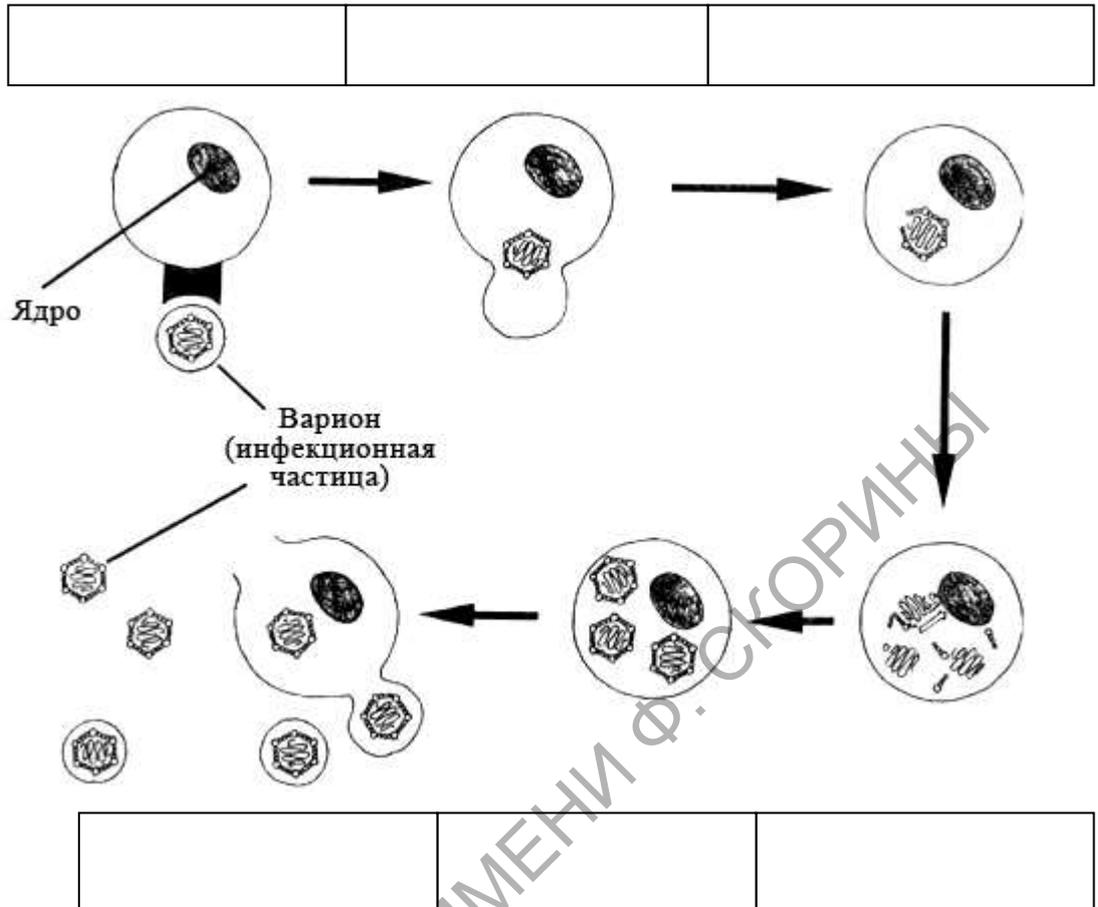


Рисунок 2 – Этапы репродукции вирусов

ЛАБОРАТОРНОЕ ЗАНЯТИЕ 6

Принципы классификации и свойства вирусов животных, человека и растений

Вопросы для подготовки к занятию

- 1 Особенности систематики вирусов.
- 2 Критерии классификации вирусов.
- 3 Общая характеристика основных семейств вирусов животных и человека (-ДНК-, +РНК-, -РНК-, ±РНК-геномных).
- 4 РНК-геномные фитовирусы.
- 5 ДНК-геномные фитовирусы.

Протокол лабораторного занятия 2

Дата _____

Тема занятия: _____

Цель: изучить принципы классификации вирусов и характеристики основных классов вирусов. Приобрести навыки описания морфологических и структурных особенностей вирионов.

А(*) Продолжите приведенные ниже утверждения (в ответах приводить латинские названия семейств и родов).

1 Признак, положенный в основу классификации вирусов

2 По типу нуклеиновой кислоты все вирусы делят на:

1) _____ – _____

2) _____ – _____

3 Таксономические категории, предложенные для вирусов:

1) _____ 2) _____

3) _____ 4) _____

4 В царство *Vira* также включены:

1) _____ 2) _____

5 Основные критерии таксономической классификации вирусов:

1) _____

2) _____

3) _____

4) _____

5) _____

6) _____

7) _____

8) _____

9) _____

10) _____

11) _____

12) _____

6 По кругу поражаемых хозяев выделяют вирусы:

- 1) _____ 2) _____
3) _____ 4) _____
5) _____ 6) _____

7 К числу семейств вирусов исключительно позвоночных относятся:

8 Примеры семейств вирусов, представители которых обладают способностью преодолевать филогенетические барьеры и размножаться в двух типах хозяев: позвоночных и беспозвоночных _____

9 Отличительной особенностью вирусов растений является

Б Назовите требуемые в заданиях семейства вирусов животных и человека и их типовых представителей. Заполните таблицы 1-3.

Таблица 1 – Основные семейства *+РНК-геномных* вирусов

Семейство	Род	Типовой представитель
1		
2		
3		
4		
5		
Подсемейства:		

Таблица 2 – Основные семейства *-РНК-геномных* вирусов

Семейство	Род	Типовой представитель
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Таблица 3 – Основные семейства ДНК-геномных вирусов

Семейство	Род	Типовой представитель
1		
2		
3		
4		
Подсемейства:		
5		
Подсемейства:		
6		

В Рассмотрите демонстрационные рисунки. Опираясь на лекционный материал и методическое руководство, заполните таблицу 4.

Таблица 4 – Морфология вирусов животных и человека

Семейство	Форма вириона	Размеры вириона, нм	Тип симметрии нуклеокапсида	Геном
1 <i>Herpesviridae</i>	сферич.	150-200	кубический	ДН ДНК
2 <i>Poxviridae</i>				
3 <i>Papovaviridae</i>				
4 <i>Hepadnaviridae</i>				
5 <i>Reoviridae</i>				
6 <i>Togaviridae</i>				
7 <i>Paramyxoviridae</i>				
8 <i>Rhabdoviridae</i>				
9 <i>Filoviridae</i>				
10 <i>Orthomyxoviridae</i>				
11 <i>Bunyaviridae</i>				
12 <i>Retroviridae</i>				
13 <i>Picornaviridae</i>				
14 <i>Parvoviridae</i>				
15 <i>Adenoviridae</i>				
16 <i>Coronaviridae</i>				
17 <i>Arenaviridae</i>				
18 <i>Caliciviridae</i>				
19 <i>Iridoviridae</i>				

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

ЛАБОРАТОРНОЕ ЗАНЯТИЕ 7

Распространение вирусов, особенности вирусного патогенеза, персистентные формы инфекции

Вопросы для подготовки к занятию

1 Распространение вирусов животных. Вертикальная передача, горизонтальная (контактная, векторная с помощью переносчиков, капельная, через наружные покровы, трансмиссивная, парентеральная).

2 Распространение вирусов растений. Вертикальная передача, трансплантационная (при прививках), контактная, векторная (с помощью переносчиков).

3 Особенности эпидемиологии вирусных инфекций.

4 Клеточные и организменные стадии вирусного патогенеза. Распространение вирусов в организме хозяина и тропизм к определенным тканям. Цитопатический эффект, индуцируемый вирусом в клетках.

5 Характеристика особенностей латентной вирусной инфекции. Латентная герпетическая инфекция.

6 Характеристика особенностей медленной вирусной инфекции. Медленные вирусные инфекции человека. Вирус висны. Вирус скрейпи.

7 Открытие роли вирусов в этиологии опухолей. Теория онкогена Хюбнера и Тодаро. Теория протовируса Темина.

8 Общие представления о доброкачественных и злокачественных новообразованиях вирусной этиологии. Трансформация нормальных клеток в опухолевые.

9 Типы опухолеродных вирусов. Состояние генома вируса в трансформированных клетках. Роль ДНК – содержащих вирусов в инфекции опухолей. Роль РНК – содержащих вирусов в инфекции опухолей.

10 Структура вируса гриппа, вируса гепатита В, вируса иммунодефицита человека. Особенности строения онкогенных вирусов.

Протокол лабораторного занятия 6

Дата _____

Тема занятия: _____

Цель: изучить особенности строения вирусов, имеющих эпидемиологическое значение, и онкогенных вирусов, особенности вирусного патогенеза.

А Дайте определения понятиям и ответьте на поставленные вопросы

1 Инфекция – это _____

2 Назовите три звена инфекционного процесса:

1) _____

2) _____

3) _____

3 Укажите три звена эпидемиологического процесса:

1) _____

2) _____

3) _____

4 Входные ворота инфекции – это _____

5 Вирусы проникают в организм человека через:

1) _____

2) _____

3) _____

4) _____

6 Укажите факторы обуславливающие инфицирование клетки вирусом:

1) _____

2) _____

3) _____

7 Чем обусловлен тропизм вируса к клетке? – _____

8 Какие группы вирусов различают по тропизму к клетке? –

1) _____

2) _____

9 Резистентностью к каким защитным факторам организма должен обладать вирус, чтобы достичь в организме мишеней, отдаленных от входных ворот инфекции? – _____

10 Назовите три формы эпидемического процесса и дайте им определения:

1) _____

2) _____

3) _____

11 Природно-очаговая инфекция, или эндемия – это _____

12 Экзотическая, или завозная инфекция – это _____

13 Природно-очаговая, или эндемия – это _____

14 Применительно к животному миру эпидемический процесс называют _____, а эпидемии и пандемии – _____

15 Перечислите отличия вирусных инфекций от соматических заболеваний:

1) _____ 2) _____

3) _____

4) _____

5) _____

16 По характеру возникновения выделяют инфекции:

1) _____ – _____

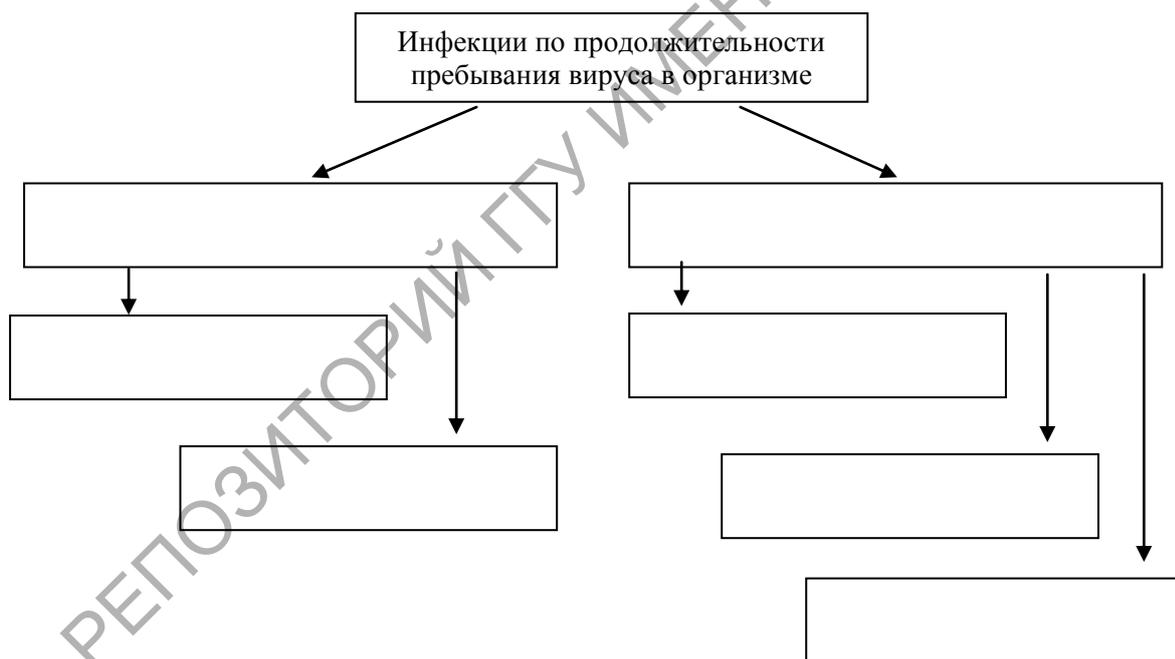
2) _____ – _____

17 По локализации выделяют инфекции:

1) _____ – _____

2) _____ – _____

18 Составьте графологическую схему «Классификация инфекций по продолжительности пребывания вируса в организме»:



19 Охарактеризуйте следующие формы инфекции:

1) острая инфекция – _____

2) бессимптомная (инаппарантная) – _____

3) латентная инфекция – _____

4) медленная инфекция – _____

5) хроническая инфекция – _____

20 Назовите известные механизмы, которые обуславливают длительное переживание вируса в организме:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____

21 В зависимости от источника заражения различают инфекции:

- 1) _____ – _____
- 2) _____ – _____
- 3) _____ – _____
- 4) _____ – _____

22 Перечислите способы заражения человека: 1) _____

- 2) _____ 3) _____
- 4) _____ 5) _____
- 6) _____ 7) _____

23 Способы распространения вируса в организме:

- 1) _____ 2) _____
- 3) _____ 4) _____

24 Вирусемия – это _____

25 Перечислите и охарактеризуйте стадии инфекционного заболевания:

- 1) _____
- 2) _____ – _____
- 3) _____ – _____
- 4) _____ – _____

Б Изучите особенности строения вирусов гриппа А, гепатита В и ВИЧ

Вирус гриппа человека (*)

1 Различают типы гриппа: _____

2 Наибольшую эпидемическую опасность представляет вирус гриппа _____

3 Локальные вспышки и эпидемии вызывает вирус гриппа _____.

4 Спорадические случаи гриппа вызывает вирус гриппа _____.

5 Укажите название семейства и рода, к которым принадлежит вирус гриппа А:

Семейство _____ Род _____

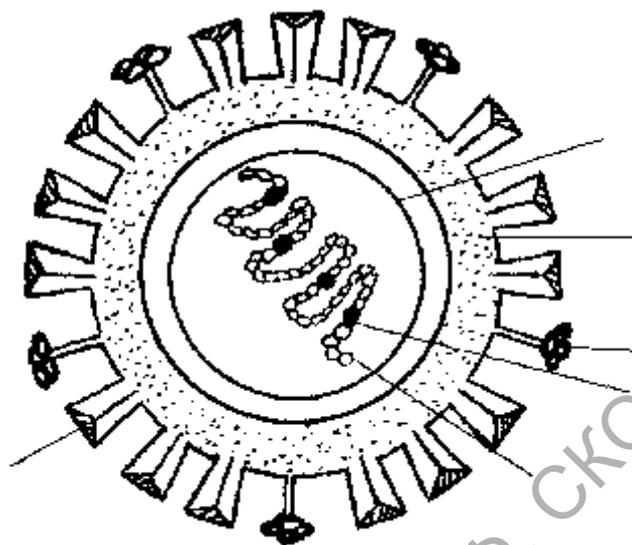
6 Особенности морфологии вирусов гриппа:

форма _____ или _____, средний размер вириона _____; тип симметрии нуклеокапсида _____, суперкапсид (отметить наличие или отсутствие) _____, поверхностные структуры – _____

7 Геном _____, количество сегментов в молекуле _____,

Место репликации – _____ Место синтеза вирусной НК – _____

8 Обозначьте на рисунке 1 элементы ультраструктуры вируса гриппа:



- 1 – спираль рНР; 2 – белки рV1, рV2, рА; 3 – гемагглютинин (500-600 шипов); 4 – нейраминидаза (100-160 шипов); 5 – матриксный белок; 6 – липидный бислой

Рисунок 1 – схема строения вируса гриппа А

Вирус гепатита В (*)

1 Какие вирусные гепатиты различают? – _____

2 Наиболее опасный тип вирусного гепатита – гепатит _____.

3 Укажите название семейства и рода, к которым принадлежит вирус гепатита В:

семейство _____ род _____

4 Особенности морфологии вирусов гепатита В.

Морфологические типы вирусных частиц, циркулирующих в крови:

а) неинфекционные частицы с неполной структурой

форма _____, размер частиц _____ и

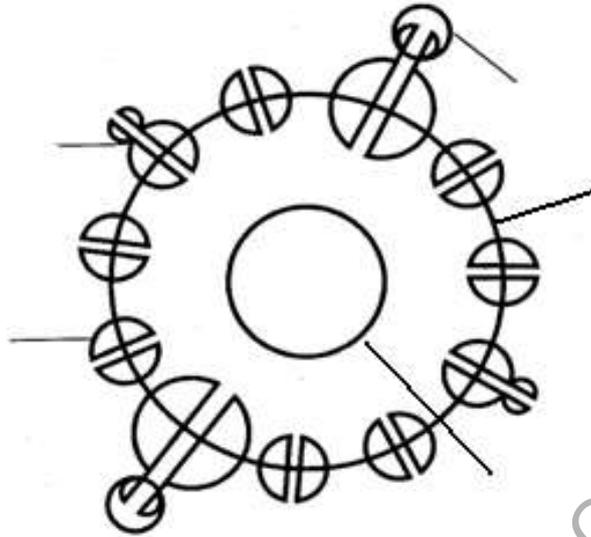
форма _____, размер частиц _____

б) частицы с выраженными инфекционными свойствами с полной структурой – _____, форма _____, размер частиц _____; суперкапсид (отметить наличие или отсутствие) _____, поверхностные белки _____

5 Геном _____

6 Назовите фермент, входящий в состав сердцевины, обеспечивающий образование НК дочерних вирионов _____

7 Обозначьте на рисунке 2 элементы ультраструктуры вируса гепатита В:



1 – капсид, 2 – суперкапсид, 3 – главный белок оболочки, 4 – большой белок оболочки, 5 – средний белок оболочки

Рисунок 2 – схема строения частицы Дейна (вирус гепатита В)

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (*)

1 Укажите название семейства и подсемейства, к которым принадлежит вирус иммунодефицита человека: семейство _____
род _____

2 Геном вируса — _____, связанные белками

3 Назовите фермент, обеспечивающий обратную направленность потока генетической информации – не от ДНК к РНК, а наоборот, от РНК к ДНК _____, или _____

4 Особенности морфологии ВИЧ: форма _____ и размер вириона _____, капсид образован белком _____, сердцевина имеет форму _____ или _____ и сформирована белками _____.

В сердцевине располагаются:

1) _____ 2) _____

3) _____ 4) _____

Функция матричного белка p17 – _____

Суперкапсид (отметить наличие или отсутствие) _____

Поверхностные структуры – _____

Функция гликопротеина gp120 – _____

_____, локализован в _____

Функция гликопротеина gp 41 – _____,

_____ находится в _____

5 Обозначьте на рисунке 3 элементы ультраструктуры вируса иммунодефицита человека:



Рисунок 3 – Схема строения вируса иммунодефицита человека

Вирусология

Вопросы к контрольной работе 1

«Предмет и задачи вирусологии. Структура вирусных частиц, принципы классификации вирусов. Методы выделения и изучения вирусов»

1. Предмет, задачи вирусологии, ее связь с другими биологическими дисциплинами.
2. Открытие основных групп вирусов (работы Д.И. Ивановского, М. Бейеринка, У. Стенли, Ф. Леффлера и П. Фроша, П. Рауса, Ф. Туорта, Ф. д'Эрелля и др.).
3. Достижения и перспективы развития современной вирусологии.
4. Основные свойства вирусов. Разнообразие вирусов. Значение вирусов в природе и жизни человека.
5. Строение вириона простых и сложных вирусов. Типы симметрии вирусов.
6. Вирусные белки и их функции. Ферменты вирусов. Липиды и углеводы вирусов.
7. Принципы классификации вирусов животных и растений. Классификация вирусов по Балтимору.
8. Культивирование вирусов животных в куриных эмбрионах. Индикация вирусов в курином эмбрионе и у лабораторных животных.
9. Использование куриных эмбрионов, культур клеток и лабораторных животных для выделения вирусов.
10. Получение культур клеток. Первично-трипсинизированные, полуперевиваемые и перевиваемые культуры клеток. Ростовые и поддерживающие питательные среды.
11. Индикация вирусов в культуре клеток (внутриклеточные включения, цитопатологическое действие вирусов, феномен бляшкообразования).
12. Индикация вирусов в культуре клеток (реакция интерференции, гемагглютинации и гемадсорбции, цветная реакция Солка).
13. Идентификация вирусов с помощью реакций нейтрализации. Метод полимеразной цепной реакции.
14. Иммуноферментный анализ и иммуноблотинг в идентификации вирусов.

Вирусология

Вопросы к контрольной работе 2

«Бактериофаги. Вирусный геном. Происхождение и эволюция вирусов»

1. Бактериофаги, бактериофагия. Определение понятий. Открытие бактериофагов. Практическое использование бактериофагов.
2. Классификация бактериофагов по способности вызывать инфекцию и по спектру действия. Три состояния фага. Организация фагового генома.
3. Морфологическая классификация бактериофагов. ДНК-содержащие фаги, их строение. Особенности строения фага T2.
4. Формы фаговой инфекции. Организация и репликация геномов T-бактериофагов. Жизненный цикл вирулентных фагов. Особенности их морфогенеза на примере фага T4.
5. Лизогения и лизогенная конверсия. Общая характеристика и жизненный цикл умеренных бактериофагов. Механизм сайт-специфической интеграции фага λ в хромосому бактериальной клетки.
6. Резистентность бактериофагов. Выделение бактериофагов из окружающей среды. Техника получения фаголизата, обнаружение (индикация) фагов.
7. Методология лизогенизации бактерий. Выявление лизогенных штаммов бактерий.
8. Определение понятий «фаговая трансдукция» и «фаговая конферсия».
9. Общая трансдукция (механизм и биологическое значение).
10. Специфическая и абортивная трансдукция. Механизм и биологическое значение трансдукции.
11. Аденовирусные и ретровирусные векторы, особенности их использования при переносе «лечебных» генов.
12. Фаги-транспозоны и их характеристика.
13. Общее представление о векторах, используемых в генетической инженерии.
14. Выделение и клонирование генов. Использование вирусов растений как векторов.
15. РНК или ДНК как генетический материал вирусов. Типы ДНК и РНК геномов. Особенности структуры РНК и ДНК вирусного происхождения.
16. Кодированная способность вирусного генома.
17. Типы вирусных мутантов.
18. ДИ-частицы.
19. Генетическое взаимодействие между вирусами (комплементация, рекомбинация).
20. Негенетическое взаимодействие вирусов (интерференция, фенотипическое смешение).
21. Типы вирусных мутантов.

Вирусология

Вопросы к контрольной работе 3 «Патогенез вирусных заболеваний. Семейства вирусов»

1. Распространение вирусов животных. Вертикальная передача, горизонтальная (пути и механизмы передачи).
2. Распространение вирусов растений. Вертикальная передача, трансплантационная (при прививках), контактная, векторная (с помощью переносчиков).
3. Особенности эпидемиологии вирусных инфекций.
4. Клеточные и организменные стадии вирусного патогенеза. Распространение вирусов в организме хозяина и тропизм к определенным тканям. Цитопатический эффект, индуцируемый вирусом в клетках.
5. Характеристика особенностей латентной вирусной инфекции. Латентная герпетическая инфекция.
6. Характеристика особенностей медленной вирусной инфекции. Медленные вирусные инфекции человека. Вирус висны. Вирус скреппи.
7. Открытие роли вирусов в этиологии опухолей. Теория онкогена Хюбнера и Годаро. Теория протовируса Темина.
8. Общие представления о доброкачественных и злокачественных новообразованиях вирусной этиологии. Трансформация нормальных клеток в опухолевые.
9. Типы опухолеродных вирусов. Состояние генома вируса в трансформированных клетках. Роль ДНК – содержащих вирусов в инфекции опухолей. Роль РНК – содержащих вирусов в инфекции опухолей.
10. Структура вируса гриппа, вируса гепатита В, вируса иммунодефицита человека. Особенности строения онкогенных вирусов.
11. Общая характеристика основных семейств вирусов животных и человека (-ДНК-, +РНК-, -РНК-, ±РНК-геномных).
12. РНК- и ДНК-геномные фитовирусы.

Вопросы к экзамену по вирусологии

1. Открытие основных групп вирусов (работы Д.И. Ивановского, М. Бейеринка, У. Стенли, Ф. Леффлера и П. Фроша, П. Рауса, Ф. Туорта, Ф. д'Эрелля и др.).
2. Определение понятия «вирус», разнообразие вирусов, принципы классификации вирусов животных и растений.
3. Основные свойства вирусов, значение вирусов в природе и жизни человека.
4. Предмет, задачи вирусологии, ее связь с другими биологическими дисциплинами. Достижения и перспективы развития современной вирусологии.
5. Структура вириона; функции белковых структур вирионов (рецепторные функции белков внешней мембраны, ферментные белки вирионов, матричные белки, F-белки); липиды и углеводы вирусов.
6. Взаимодействие белков и нуклеиновых кислот при упаковке геномов вирусов; типы и принципы симметрии вирусов, примеры вирусов с разным типом симметрии.
7. Строение сложных вирусов (бактериофаги, орто- и парамиксовирусы, рабдовирусы, ретровирусы, тогавирусы, вирус осповакцины).
8. Аденовирусы, герпесвирусы, поксвирусы: общая характеристика, особенности репродукции, важнейшие представители и вызываемые ими заболевания.
9. Паповавирусы, парвовирусы, реовирусы: общая характеристика, особенности репродукции, важнейшие представители и вызываемые ими заболевания.
10. Коронавирусы, ортомиксовирусы, парамиксовирусы, тогавирусы: общая характеристика, особенности репродукции, важнейшие представители и вызываемые ими заболевания.
11. Буньявирусы, рабдовирусы, филовирусы: общая характеристика, особенности репродукции, важнейшие представители и вызываемые ими заболевания.
12. Иридовирусы, калицивирусы, пикорнавирусы: общая характеристика, особенности репродукции, важнейшие представители и вызываемые ими заболевания.
13. РНК- и ДНК-геномные фитовирусы и вызываемые ими заболевания у растений.
14. РНК и ДНК как генетический материал вируса, типы ДНК и РНК геномов (вирусы с непрерывным и сегментированным геномом, вирусы с негативным геномом, вирусы с двунитевой РНК), аномальные и минорные основания в вирусных ДНК.
15. Структурно-функциональная организация вирусного генома, кодирующая способность вирусного генома.

16. Особенности репликации ДНК и РНК, представления о процессах транскрипции вирусного генома и трансляции информационных РНК.
17. Репродуктивные тип-варианты вирусов, типы вирусных мутантов, спонтанная и индуцированная мутации вирусов.
18. Условно-дефектные вирусы, ДИ-частицы, интеграционные вирусы с дефектным геномом, вирусы-сателлиты.
19. Генетическое взаимодействие между вирусами, типы комплементации; вирусная рекомбинация, биологическое значение рекомбинаций, типы рекомбинаций ДНК-вирусов.
20. Негенетическое взаимодействие вирусов (гетерозиготность, интерференция, фенотипическое смешение), вирусы-«химеры», биологическое значение немутационных гибридов.
21. Ретровирусы, принципы обратной транскрипции, провирус, особенности синтеза ДНК провируса и геномной РНК ретровирусов; эндогенные ретровирусы.
22. Структура и выражение генома вируса саркомы Рауса и вируса ВИЧ. Синтез субгеномных РНК ретровирусов.
23. Вирус гепатита В, особенности структуры геномной ДНК, транскрипция вирусной РНК и репликация на основе акта обратной транскрипции полного РНК – транскрипта.
24. Вирусы гепатита А, С, D, Е, G и др, общая характеристика возбудителей вирусных гепатитов, классификация на основе эпидемиологических особенностей, механизмы и способы передачи, особенности репродукции вирусов гепатита.
25. Формы существования вирусов, формы взаимодействия вирусов с клеткой, продуктивная и интегративная инфекция, формы продуктивности инфекции (цитолитическое действие, продукция вирионов без лизиса клеток).
26. Выражение генетической информации вирусов, стадии репродукции вирусов, основные типы репликации вирусных геномов по Балтимору, кодирующая стратегия вирусов в зависимости от организации генома.
27. Особенности отдельных стадий взаимодействия вируса с клетками в зависимости от организации и свойств вириона (структура нуклеиновых кислот, характер оболочек и пр.).
28. Бактериофаги, открытие бактериофагии, классификация бактериофагов.
29. Особенности взаимодействия с клеткой вирулентных и умеренных фагов; три состояния бактериофага, организация геномов РНК– и ДНК содержащих бактериофагов.
30. ДНК– содержащие бактериофаги, организация геномов и репликация вирулентных Т-четных и Т-нечетных бактериофагов (Т4, Т7), транскрипция вирусной ДНК и регуляция этого процесса.

31. Общая характеристика умеренных бактериофагов, механизм лизогении и индукции профага, генетическая организация и особенности репликации умеренных фагов лямбда, мю, P1.

32. Организация геномов и репликация вирулентных фагов с однонитевой ДНК (M13, фх 174 и f1) и однонитевой РНК.

33. Фаговая трансдукция и фаговая конверсия, трансдукция общая, специфическая и abortивная, механизм и биологическое значение трансдукции.

34. Фаги – транспозоны и их характеристика, использование фагов в генной инженерии в качестве векторов генетической информации. СУРС доработать

35. Общее представление о векторах, используемых в генетической инженерии, аденовирусные и ретровирусные векторы, особенности их использования при переносе «лечебных» генов; выделение и клонирование генов; использование вирусов растений как векторов.

36. Лабораторные животные и растения, используемые в вирусологических исследованиях; культивирование вирусов животных в куриных эмбрионах.

37. Использование культур клеток для изучения вирусов животных; виды культур (первично-трепсинизированные, полуперевиваемые и перевиваемые), питательные среды (ростовые и поддерживающие); выделение вирусов в культуре клеток.

38. Индикация вирусов в курином эмбрионе, культуре клеток и у лабораторных животных (внутриклеточные включения, цитопатологическое действие вирусов, бляшкообразование, феномен интерференции, реакции гемагглютинации и гемадсорбции); идентификация вирусов (реакции нейтрализации, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, иммуноблотинг).

39. Распространение вирусов животных, вертикальная передача, горизонтальная передача (контактная, векторная с помощью переносчиков, капельная, через наружные покровы, трансмиссивная, парентеральная).

40. Особенности эпидемиологии вирусных инфекций, источники инфекции, пути проникновения вирусов, классификация вирусных инфекций, эпидемический процесс.

41. Вирусные инфекции растений, распространение вирусов растений (вертикальная передача, трансплантационная, контактная, векторная передачи), особенности репликации вирусов растений, методы борьбы с вирусными инфекциями растений.

42. Клеточные и организменные стадии вирусного патогенеза, распространение вирусов в организме хозяина и тропизм к определенным тканям, вирусемия, цитопатический эффект, индуцируемый вирусом в клетках.

43. Характеристика особенностей латентной вирусной инфекции, латентная герпетическая инфекция, условия, способствующие развитию латентной инфекции.

44. Характеристика особенностей медленной вирусной инфекции, вирус бешенства, вирус висна-мэди и скрейпи у овец, алеутская болезнь норок.

45. Открытие роли вирусов в этиологии опухолей, общие представления о доброкачественных и злокачественных новообразованиях вирусной этиологии, теория онкогена Хюбнера и Годаро, теория протовируса Темина.

46. Трансформация нормальных клеток в опухолевые, типы опухолеродных вирусов, состояние генома вируса в трансформированных клетках, роль ДНК- и РНК- содержащих вирусов в инфекции опухолей.

47. Этапы репликации вирусов, уязвимые для действия лекарственных средств. Основные противовирусные препараты и механизм их действия. Интерфероны.

48. ВИЧ–инфекция (источники заражения, патогенез, стадии заболевания), СПИД как терминальная стадия ВИЧ-инфекции, механизм возникновения иммунодефицита при ВИЧ-инфекции, профилактика СПИДа.

49. История создания противовирусных вакцин. Классификация противовирусных вакцин (живые цельновирионные, инактивированные, субъединичные и др.), календарь профилактических антивирусных прививок, противопоказания к вакцинации.

50. Вироиды и прионы; особенности природы вириодов, геномы вириодов, механизм их воспроизведения, значение вириодов; особенности природы прионов, значение прионов.

51. Представление о происхождении вирусов, возможные пути эволюции вирусов.

Критерии оценок по дисциплине

10 баллов (десять):

- систематизированные, глубокие и полные знания по всем разделам учебной программы, а также по основным вопросам, выходящим за ее пределы;
- точное использование научной терминологии (в том числе на иностранном языке), стилистически грамотное, логически правильное изложение ответа на вопросы;
- безупречное владение инструментарием учебной дисциплины, умение его эффективно использовать в постановке и решении научных и профессиональных задач;
- выраженная способность самостоятельно и творчески решать сложные проблемы в нестандартной ситуации;
- полное и глубокое усвоение основной и дополнительной литературы, рекомендованной учебной программой дисциплины;
- умение ориентироваться в теориях, концепциях и направлениях по изучаемой дисциплине и давать им критическую оценку, использовать научные достижения других дисциплин;
- творческая самостоятельная работа на практических, лабораторных занятиях, активное участие в групповых обсуждениях, высокий уровень культуры исполнения заданий.

9 баллов (девять):

- систематизированные, глубокие и полные знания по всем разделам учебной программы;
- точное использование научной терминологии (в том числе на иностранном языке), стилистически грамотное, логически правильное изложение ответа на вопросы;
- владение инструментарием учебной дисциплины, умение его эффективно использовать в постановке и решении научных и профессиональных задач;
- способность самостоятельно и творчески решать сложные проблемы в нестандартной ситуации в рамках учебной программы;
- полное усвоение основной и дополнительной литературы, рекомендованной учебной программой дисциплины;
- умение ориентироваться в основных теориях, концепциях и направлениях по изучаемой дисциплине и давать им критическую оценку;
- самостоятельная работа на практических, лабораторных занятиях;
- творческое участие в групповых обсуждениях, высокий уровень культуры исполнения заданий.

8 баллов (восемь):

- систематизированные, глубокие и полные знания по всем поставленным вопросам в объеме учебной программы;
- использование научной терминологии, стилистически грамотное, логически правильное изложение ответа на вопросы, умение делать обоснованные выводы;
- владение инструментарием учебной дисциплины (методами комплексного анализа, техникой информационных технологий), умение его использовать в постановке и решении научных и профессиональных задач;
- способность самостоятельно решать сложные проблемы в рамках учебной программы;
- усвоение основной и дополнительной литературы, рекомендованной учебной программой дисциплины;
- умение ориентироваться в основных теориях, концепциях и направлениях по изучаемой дисциплине и давать им критическую оценку с позиций государственной идеологии (по дисциплинам социально-гуманитарного цикла);

- активная самостоятельная работа на практических, лабораторных занятиях, систематическое участие в групповых обсуждениях, высокий уровень культуры исполнения заданий.

7 баллов (семь):

- систематизированные, глубокие и полные знания по всем разделам учебной программы;
- использование научной терминологии (в том числе на иностранном языке), лингвистически и логически правильное изложение ответа на вопросы, умение делать обоснованные выводы;
- владение инструментарием учебной дисциплины, умение его использовать в постановке и решении научных и профессиональных задач;
- усвоение основной и дополнительной литературы, рекомендованной учебной программой дисциплины;
- умение ориентироваться в основных теориях, концепциях и направлениях по изучаемой дисциплине и давать им критическую оценку;
- самостоятельная работа на практических, лабораторных занятиях, участие в групповых обсуждениях, высокий уровень культуры исполнения заданий.

6 баллов (шесть):

- достаточно полные и систематизированные знания в объеме учебной программы;
- использование необходимой научной терминологии, стилистически грамотное, логически правильное изложение ответа на вопросы, умение делать обоснованные выводы;
- владение инструментарием учебной дисциплины, умение его использовать в решении учебных и профессиональных задач;
- способность самостоятельно применять типовые решения в рамках учебной программы;
- усвоение основной литературы, рекомендованной учебной программой дисциплины;
- умение ориентироваться в базовых теориях, концепциях и направлениях по изучаемой дисциплине и давать им сравнительную оценку;
- активная самостоятельная работа на практических, лабораторных занятиях, периодическое участие в групповых обсуждениях, высокий уровень культуры исполнения заданий.

5 баллов (пять):

- достаточные знания в объеме учебной программы;
- использование научной терминологии, стилистически грамотное, логически правильное изложение ответа на вопросы, умение делать выводы;
- владение инструментарием учебной дисциплины, умение его использовать в решении учебных и профессиональных задач;
- способность самостоятельно применять типовые решения в рамках учебной программы;
- усвоение основной литературы, рекомендованной учебной программой дисциплины;
- умение ориентироваться в базовых теориях, концепциях и направлениях по изучаемой дисциплине и давать им сравнительную оценку;
- самостоятельная работа на практических, лабораторных занятиях, участие в групповых обсуждениях, высокий уровень культуры исполнения заданий.

4 балла (четыре), ЗАЧТЕНО:

- достаточный объем знаний в рамках образовательного стандарта;
- усвоение основной литературы, рекомендованной учебной программой дисциплины;

- использование научной терминологии, стилистическое и логическое изложение ответа на вопросы, умение делать выводы без существенных ошибок;
- владение инструментарием учебной дисциплины, умение его использовать в решении стандартных (типовых) задач;
- умение под руководством преподавателя решать стандартные (типовые) задачи;
- умение ориентироваться в основных теориях, концепциях и направлениях по изучаемой дисциплине и давать им оценку;
- работа под руководством преподавателя на практических, лабораторных занятиях, допустимый уровень культуры исполнения заданий.

3 балла (три), НЕЗАЧТЕНО:

- недостаточно полный объем знаний в рамках образовательного стандарта;
- знание части основной литературы, рекомендованной учебной программой дисциплины;
- использование научной терминологии, изложение ответа на вопросы с существенными лингвистическими и логическими ошибками;
- слабое владение инструментарием учебной дисциплины некомпетентность в решении стандартных (типовых) задач;
- неумение ориентироваться в основных теориях, концепциях и направлениях изучаемой дисциплины;
- пассивность на практических и лабораторных занятиях, низкий уровень культуры исполнения заданий.

2 балла (два), НЕЗАЧТЕНО:

- фрагментарные знания в рамках образовательного стандарта;
- знания отдельных литературных источников, рекомендованных учебной программой дисциплины;
- неумение использовать научную терминологию дисциплины, наличие в ответе грубых стилистических и логических ошибок;
- пассивность на практических и лабораторных занятиях, низкий уровень культуры исполнения заданий.

1 балл - один, НЕЗАЧТЕНО:

- отсутствие знаний и компетенций в рамках образовательного стандарта или отказ от ответа.

Требования к реферату. Объем не менее 10 страниц. Шрифт – Times New Roman, размер – 14 pt с разметкой страниц. Межстрочный интервал – одинарный. Печать односторонняя. Титульный лист – тема реферата, группа, фамилия и инициалы студента. По тексту делать ссылки на источники. В конце реферата приводится список использованных источников. Срок сдачи реферата – Реферат сдается вложенным в новый чистый файл.

Темы рефератов по вирусологии

1. Этапы развития вирусологии.
2. Дмитрий Иосифович Ивановский – основоположник вирусологии. История открытия вирусов.
3. Мартин Бейеринк и его концепция понимания термина «*virus*».
4. Достижения вирусологии последнего десятилетия.
5. Принципы структурной организации вирусов.
6. Архитектура вирусов, имеющих оболочку.
7. Белки вирусных оболочек и их функции.
8. Поксвирусы. Вирусы осповакцины и натуральной оспы. Особенности патогенеза и эпидемиология заболевания натуральной оспой, иммунопрофилактика.
9. Поксвирусы. Вирус контагиозного моллюска (род *Molluscipoxvirus*), вирусы оспы Тана и Яба – оспы обезьян (род *Yatapoxvirus*).
10. Герпесвирусы: классификация, ультраструктура, особенности репродукции.
11. Острые и латентные инфекции, вызываемые герпесвирусами.
12. Аденовирусы: классификация, ультраструктура, вызываемые заболевания. Формирование иммунитета к аденовирусным инфекциям.
13. Паповавирусы: классификация, ультраструктура, особенности репродукции, способность вызывать опухолевые трансформации.
14. Вызываемое паповавирусами развитие папиллом и полиом у млекопитающих и человека.
15. Вирусные гепатиты: классификация и характеристика возбудителей заболеваний, пути и способы передачи.
16. Вирус гепатита А: классификация, ультраструктура, репродукция. Особенности патогенеза и эпидемиология гепатита А, иммунитет и иммунопрофилактика.
17. Вирус гепатита В: классификация, ультраструктура, антигены, репродукция. Особенности патогенеза и эпидемиология гепатита В, иммунитет и иммунопрофилактика.
18. Вирусы гепатитов С и D: классификация, ультраструктура, репродукция. Особенности патогенеза и эпидемиология гепатитов С и D, иммунитет и иммунопрофилактика.
19. Реовирусы: классификация, ультраструктура, репродукция, заболевания, вызываемые у человека, позвоночных, беспозвоночных и растений.
20. Тогавирусы: классификация, ультраструктура, репродукция. Тогавирусные инфекции, передающиеся членистоногими: особенности патогенеза, эпидемиология, профилактика заболеваний.
21. Вирус краснухи: классификация, ультраструктура, репродукция, терратогенное действие. Краснуха: особенности патогенеза, эпидемиология, иммунитет и иммунопрофилактика, врожденная краснуха.

22. Коронавирусы: классификация, ультраструктура, репродукция, вызываемые заболевания и их характеристика.
23. Парамиксовирусы: классификация, ультраструктура, репродукция. Парагрипп 1, 2, 3, 4 типа: патогенез, эпидемиология, иммунитет, профилактика.
24. Рубулавирусы — возбудители эпидемического паротита. Эпидемический паротит: патогенез, клиническое проявление, эпидемиология, иммунитет и профилактика.
25. Род *Morbillivirus* – вирусы кори и подострого склерозирующего панэнцефалита: ультраструктура, репродукция. Корь: патогенез, клиническое проявление, эпидемиология, иммунитет и профилактика.
26. *Респираторно-синцитиальный вирус* (РС-вирус) – основной возбудитель заболеваний нижних дыхательных путей у новорождённых и детей раннего возраста.
27. Рабдовирусы: классификация, ультраструктура, репродукция. Бешенство: характеристика возбудителя, патогенез, клиническое проявление, эпидемиология, профилактика.
28. Филовирусы: классификация, ультраструктура, репродукция. Геморрагические лихорадки Марбург и Эбола.
29. Ортомиксовирусы: классификация, ультраструктура, антигенные свойства, репродукция, изменчивость (антигенный шифт, антигенный дрейф), типы гриппа.
30. Патогенез, клиника, профилактика и эпидемиология гриппа (пандемии, эпидемии).
31. Буньявирусы и вызываемые ими заболевания.
32. Аренавирусы: общая характеристика, классификация и вызываемые заболевания.
33. ВИЧ-инфекция: стадии заболевания, патогенез, клиническое проявление, эпидемиология, профилактика.
34. Вирусы иммунодефицита человека – история открытия, распространение. СПИД-чума XX века. СПИД в Беларуси.
35. Пикорнавирусы: классификация, морфология, ультраструктура, репродукция и вызываемые заболевания.
36. Иридовирусы: классификация, морфология, ультраструктура, вызываемые заболевания.
37. Вирусные заболевания культурных растений (табак, овощные культуры).
38. Вирусные заболевания злаковых растений.
39. Вирусные заболевания декоративных растений.
40. Вирусные заболевания насекомых.
41. История разработки и технология метода культуры клеток.
42. Цитопатологическое действие вирусов.
43. Формирование и репликация дефектных вирусных геномов.
44. Генная инженерия и генетика вирусов.
45. Картирование вирусных геномов.
46. Спонтанная и индуцированные мутации у вирусов.
47. Репликация реовирусов.
48. Репликация орто- и парамиксовирусов.
49. Репликация герпесвирусов.

50. Злокачественные новообразования вирусной этиологии у человека и животных.
51. Доброкачественные новообразования вирусной природы у человека.
52. Вироиды (особенности природы, механизмы воспроизведения, значение).
53. Происхождение и эволюция вирусов.
54. Прионы (особенности природы, значение).
55. Интерфероны (история открытия, природа интерферона, индукция интерфероном устойчивости клеток к вирусам).
56. История создания противовирусных вакцин.
57. История открытия и использования бактериофагов.
58. Механизм и биологическое значение трансдукции, фаги – транспозоны и их характеристика.
59. Распространение вирусов животных.
60. Распространение вирусов растений.
61. Вирусные векторы (Общее представление, используемых в генетической инженерии, выделение и клонирование генов).
62. Особенности использования аденовирусных и ретровирусных векторов при переносе «лечебных» генов, использование вирусов растений как векторов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Общая вирусология с основами таксономии вирусов позвоночных : учебное пособие / А.Н. Сизенцов [и др.]. – Оренбург : ОГУ, 2012. – 624 с.
- 2 Вирусология: в 3-х томах / под редакцией Б. Филдса, Д. Найпа. – Т. 1 – М. : Мир, 1989. – 499 с. Т. 2 – М.: Мир, 1989. – 248 с. Т. 3 – М.: Мир, 1989. – 246 с.
- 3 Атлас вирусной цитопатологии /А. Ф. Быковский [и др.]; под ред. М. В. Жданова. – М. : Медицина, 1975. – 260 с.
- 4 Вирусология: учебно-методическое пособие. / Л. П. Титов [и др.]. – Мн.: БГМУ, 2003. – 76 с.
- 5 Зинченко, А. И. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии. / А. И. Зинченко, Д.А. Паруль. – Мн.: Выш. шк. – 2005. – 214 с.
- 6 Классификация и номенклатура вирусов позвоночных. / Д. А. Васильев [и др.]. – Ульяновск, 1999. – 22 с.
- 7 Коротяев, А. И. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. / Коротяев А. И., Бабичев С. А. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2001. – 736 с.
- 8 Павлович, С. А. Основы вирусологии: учебное пособие. / Павлович С. А. – Мн. : Выш. шк., 2001. – 192 с.
- 9 Медицинская микробиология: учебник для вузов. / под ред. В. И. Покровского, О. К. Поздеева. – М. : ГЕОТАР–МЕД, 2002. – 768 с.
- 10 Сюрин, В. Н. Ветеринарная вирусология: учебник. / В. Н. Сюрин, Р. В. Белоусова, Н. В. Фомина. – М.: Агропромиздат, 1991. – 431 с.
- 11 Павлович, С. А. Микробиология с вирусологией и иммунологией : учеб. пособие / С. А. Павлович. Минск : Выш. шк, 2005. – 799 с.
- 12 Авакян, А. А. Атлас анатомии и онтогенеза вирусов человека и животных / А. А. Авакян, А. Ф. Быковский. – М. : Наука, 1970. – 270 с.
- 13 Адамс, М. Бактериофаги / М. Адамс. – М. : Наука, 1961. – 527 с.
- 14 Воробьев, А. А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / А. А. Воробьев, А. С. Быкова. – М. : МИА, 2004. – 708 с.

- 15 Воробьев, А. А. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / А. А. Воробьев, А. С. Быкова. – М. : МИА, 2008. – 272 с.
- 16 Жавненко В. М. Практикум по вирусологии / В. М. Жавненко, В. И. Нуменков, В. Н. Алешкевич. – Мн.: Дизайн ПРО, 1998. – 144 с.
- 17 Зуев В. А. Медленные вирусные инфекции человека и животных / В. А. Зуев. – М.: Медицина, 1988.
- 18 Методы вирусологии и молекулярной биологии / пер. Л. Б. Меклер – М. : Мир, 1972. – 444 с.
- 19 Микроорганизмы – возбудители болезней растений / под ред. В.И. Билай. – Киев: Наук. думка, 1988.
- 20 Сингер М. Гены и геномы. /М. Сингер, П. Берг. – Т 1. – М.: Мир, 1998. – 391 с.
- 21 Френкель-Конрат, Х. Химия и биология вирусов / Х. Френкель–Конрат. – М., 1972. – 336 с.
- 22 Букринская, А.Г. Вирусология /А.Г. Букринская. – М. : Медицина, 1986. – 336 с.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИННОГО

Учреждение образования
«Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины»

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
УО «Гомельский государственный
университет им. Ф. Скорины»

 И.В. Семченко

«28» 05 2015

Регистрационный № УД-19-2015-44/уч.

ВИРУСОЛОГИЯ

Учебная программа учреждения высшего образования по учебной дисциплине для специальности:

1-31 01 01-02 Биология (научно-педагогическая деятельность)

2015 г.

Учебная программа составлена на основе типовой учебной программы, утвержденной Министерством образования Республики Беларусь 30 06 2010 г., регистрационный номер ТД-Г.306/тип

СОСТАВИТЕЛИ:

Ю.М.Бачура, доцент кафедры ботаники и физиологии растений, канд. биол. наук

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой ботаники и физиологии растений (протокол № 8 от 18.03.2015 г.);

Научно-методическим советом УО «ГГУ им. Ф. Скорины» (протокол № 7 от 27.05.2015 г.)

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Вирусология является фундаментальной биологической наукой. В последние десятилетия наблюдается бурное развитие вирусологии. Это обусловлено тем, что вирусные болезни имеют ведущее значение в инфекционной патологии человека. В настоящее время получила признание вирусная теория этиологии рака, лейкозов и других злокачественных новообразований. На основании изучения природы вирусов и взаимодействия их с клетками хозяев в настоящее время решаются фундаментальные проблемы биологии: раскрытие природы генетического кода, механизмов синтеза нуклеиновых кислот и белков, химического мутагенеза. Вирусы являются особой категорией органической материи, отличающейся от животного и растительного царства, поэтому изучение разных форм органического мира немыслимо без изучения вирусов.

В курсе рассматриваются вопросы, дающие представление о морфологии, строении, экологии, генетике, молекулярной биологии вирусов, процессах их репликации, направлении и механизмах эволюции; противовирусном иммунитете, эпидемиологии, лечении и профилактике вирусных заболеваний.

Целью дисциплины ознакомить студентов с основными группами вирусов бактерий, животных и растений, составляющих особое царство живых существ, рассмотреть особенности их организации и репродукции, дать представление о наиболее интересных представителях данной группы организмов, показать основные направления и перспективы развития вирусологической науки.

Задачами дисциплины являются:

- сформировать у студентов представление о вирусах как особой форме существования живой материи;
- дать представление о разнообразии структурной организации вирусных частиц и типов вирусных геномов, стратегии взаимодействия вирусов с клеткой-хозяином, особенностей природы вироидов и прионов, о механизме репликации их нуклеиновых кислот и эволюции вирусов;
- ознакомить студентов с методами вирусологии, концепциями таксономии вирусов, с представителями различных групп вирусов, патогенных для животных и человека и современными способами профилактики вызываемых ими заболеваний и противовирусной терапии;
- дать представление об использовании векторов молекулярного клонирования на основе вирусов и современной биотехнологии.

В результате изучения дисциплины обучаемый должен:

знать:

- основные семейства вирусов животных и растений, отдельных представителей умеренных и вирулентных бактериофагов;
- основные схемы репликации вирусов растений, животных и бактерий в зависимости от типа геномной нуклеиновой кислоты;
- отдельных представителей вирусов животных и растений, вызывающих наиболее значимые инфекции и методы их профилактики и лечения;

– примеры использования вирусов в качестве векторов в генетической инженерии, биологии и генотерапии;

уметь:

– применять знания по вирусологии при изучении таких дисциплин как молекулярная биология, биотехнология, иммунология, а также специальных курсов, в которых затрагиваются вопросы, касающиеся жизнедеятельности вирусов;

– определять титр бактериофага, проводить очистку бактериофага, получать фаголизаты с высоким титром, фаготипировать бактерии и определять спектр литического действия бактериофага, проводить лизогенизацию бактерий и выявлять лизогенные штаммы.

Материал курса «Вирусология» основывается на ранее полученных студентами знаниях по таким дисциплинам, как микробиология, биохимия, генетика, цитология, молекулярная биология. Для успешного овладения курсом студент должен иметь представление об особенностях строения клеток бактерий, животных и растений, строении тела человека и животных.

Общее количество часов для дневной формы обучения – 100; аудиторное количество часов – 40, из них: лекции – 20, лабораторные занятия – 14, контролируемая самостоятельная работа – 6. Форма отчётности – экзамен в 6 семестре.

Общее количество часов для заочной формы обучения – 100; аудиторное количество часов – 10, из них: лекции – 6, лабораторные занятия – 4. Форма отчётности – экзамен в 8 семестре.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНЬЮ СКОРНЯКОВЫ

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

Тема 1 Предмет и задачи вирусологии

Открытие основных групп вирусов (работы Д.И. Ивановского, М. Бейеринка, У. Стенли, Ф. Леффлера и П. Фроша, П. Рауса, Ф. Туорта, Ф. д'Эрелля). Определение понятия «вирус». Основные свойства вирусов. Разнообразие вирусов. Значение вирусов в природе и жизни человека. Предмет, задачи вирусологии, ее связь с другими биологическими дисциплинами. Достижения и перспективы развития современной вирусологии.

Тема 2 Структура вирусных частиц и функции их отдельных структур, принципы классификации вирусов

Структура вирусных частиц: сердцевина вируса и капсид (нуклеокапсиды), оболочки вирионов и их происхождение.

Функции белковых структур вирионов (рецепторные функции белков внешней мембраны, ферментные белки вирионов – вирионные и вирусиндуцированные ферменты, матричные белки, F-белки). Липиды и углеводы вирусов. Другие компоненты вирусных частиц.

Взаимодействие белков и нуклеиновых кислот при упаковке геномов вирусов. Типы симметрии вирусов (кубический, спиральный, смешанный). Спиральные вирусы, принципы спиральной симметрии, вирус табачной мозаики. Сферические вирусы, принципы кубической симметрии. Строение сложных вирусов (бактериофаги, орто- и парамиксовирусы, рабдовирусы, ретровирусы, тогавирусы, вирус осповакцины).

Принципы классификации вирусов животных и растений. Основные семейства вирусов животных и человека.

Тема 3 Специальные методы выделения и изучения вирусов

Лабораторные животные и растения, используемые в вирусологических исследованиях. Культивирование вирусов животных в куриных эмбрионах. Использование культур клеток для изучения вирусов животных. Первично-трепсинизированные, полуперевиваемые и перевиваемые культуры. Ростосвые и поддерживающие питательные среды. Выделение вирусов в культуре клеток и с использованием лабораторных животных. Индикация вирусов в курином эмбрионе, культуре клеток и у лабораторных животных. Внутриклеточные включения. Цитопатологическое действие вирусов (образование симпластов, крупно- и мелкоклеточная дегенерация, клеточная пролиферация). Бляшкообразование, феномен интерференции, реакции гемагглютинации и гемадсорбции. Иммунологические методы в вирусологических исследованиях. Идентификация вирусов (реакции нейтрализации). ДНК-методы идентификации вирусов.

Методы, используемые в работе с бактериофагами. Получение фаговых лизатов. Качественное и количественное определение бактериофагов. Титр бактериофагов. Фаготипирование бактерий. Лизогенизация бактерий и определение спектра литического действия бактериофага.

Тема 4 Организация геномов вирусов и особенности их репликации

Организация геномов вирусов. Типы ДНК и РНК геномов. Вирусы с непрерывным и сегментированным геномом. Особенности структуры РНК и ДНК вирусного происхождения: двунитчатые, однонитчатые РНК и ДНК, линейные и кольцевые формы, сверхспирализация, структура концевых фрагментов вирусных РНК и ДНК. Кодированная способность вирусного генома.

Репродуктивные тип-варианты вирусов. Типы вирусных мутантов. ДИ – частицы. Генетическое взаимодействие между вирусами (комплементация, рекомбинация). Негенетическое взаимодействие вирусов (интерференция, фенотипическое смешение).

Тема 5 Происхождение и эволюция вирусов, прионы и вироиды

Представление о происхождении: вирусы – потомки доклеточных форм жизни, сохранившиеся вследствие перехода к паразитическому образу жизни; вирусы – потомки бактерий или других одноклеточных организмов, перенесших регрессивную эволюцию; вирусы – гены или клеточные органеллы, обособившиеся от клеток и ставших их паразитами. Возможные пути эволюции вирусов.

Неканонические вирусы: вироиды и прионы. Особенности природы вироидов. Геномы вироидов. Механизм их воспроизведения. Значение вироидов. Особенности природы прионов. Значение прионов.

Тема 6 Вирулентные и умеренные фаги

Бактериофагия. Классификация бактериофагов. Особенности взаимодействия с клеткой вирулентных и умеренных фагов. Три состояния бактериофага. Организация геномов РНК– и ДНК содержащих бактериофагов. ДНК– содержащие бактериофаги. Принципы репликации линейных и кольцевых двунитевых ДНК. Особенности структуры вирусных ДНК: кольцевые перестановки, концевые повторы, ДНК с «липкими» концами. Транскрипция и регуляция синтеза белков на уровне транскрипции.

Организация геномов и репликация вирулентных Т-четных и Т-нечетных бактериофагов (Т4, Т7). Структура и экспрессия генома: локализация и функции генов. Транскрипция вирусной ДНК и регуляция этого процесса. Репликация ДНК. Общая характеристика умеренных бактериофагов. Механизм лизогении и индукции профага. Генетическая организация и особенности репликации умеренных фагов лямбда, мю, Р1. Организация геномов и репликация вирулентных фагов с однонитевой ДНК (M13, фх 174 и f1) и однонитевой РНК (Q).

Тема 7 Бактериофаги как переносчики генетической информации

Фаговая трансдукция и фаговая конверсия. Трансдукция общая, специфическая и abortивная. Механизм и биологическое значение трансдукции. Фаги – транспозоны и их характеристика. Использование фагов в генной инженерии в качестве векторов генетической информации.

Общее представление о векторах, используемых в генетической инженерии. Аденовирусные и ретровирусные векторы. Особенности их использования при переносе «лечебных» генов. Выделение и клонирование генов. Использование вирусов растений как векторов.

Тема 8 Взаимодействие вирусов с клеткой–хозяином

Формы существования вирусов: вирус покоящийся (вирион) и внутриклеточный комплекс «вирус – клетка». Разные формы взаимодействия вирусов с клеткой, продуктивная и интегративная. Разные формы продуктивности инфекции: цитолитическое действие, продукция вирионов без лизиса клеток. Выражение генетической информации вирусов (цикл одиночного развития фага, биохимия вирусной инфекции). Стадии репродукции вирусов: адсорбция (рецепторы вирусов), пенетрация, депротенизация вирусной частицы, синтез предшественников вирусных нуклеиновых кислот и белков (эклипс), сборка вирионов, выход вирусных частиц из клетки.

Основные типы репликации вирусных геномов по Балтимору: двунитевые ДНК-геномы, одноститые «+»ДНК-геномы, двунитевые РНК-геномы, «-»РНК-геномы, «+»РНК-геномы, «+»РНК-диплоидные геномы, реплицирующиеся через ДНК-копию, двунитевые ДНК-геномы, использующие обратную транскрипцию в цикле репродукции. Кодированная стратегия вирусов в зависимости от организации генома. Особенности отдельных стадий взаимодействия вируса с клетками в зависимости от организации и свойств вириона (структура нуклеиновых кислот, характер оболочек и пр.).

Тема 9 Распространение вирусов животных, человека и растений, патогенез вирусных заболеваний

Пути передачи вирусов животных и человека. Вертикальная передача, горизонтальная (контактная, векторная с помощью переносчиков, капельная, через наружные покровы, трансмиссивная, парентеральная). Особенности эпидемиологии вирусных инфекций. Источники инфекции. Пути проникновения вирусов. Классификация вирусных инфекций. Эпидемический процесс.

Клеточные и организменные стадии вирусного патогенеза. Распространение вирусов в организме хозяина и тропизм к определенным тканям. Вирусемия. Цитопатический эффект, индуцируемый вирусом в клетках животных.

Новые и возникающие вирусные инфекции.

Вирусные инфекции растений. Распространение вирусов растений. Вертикальная передача, трансплантационная (при прививках), контактная, векторная (с помощью переносчиков). Особенности репликации вирусов растений. Методы борьбы с вирусными инфекциями растений.

Тема 10 Персистентные формы инфекции

Персистентные инфекции. Характеристика особенностей латентной вирусной инфекции. Латентная герпетическая инфекция. Условия, способствующие развитию латентной инфекции.

Характеристика особенностей медленной вирусной инфекции. ВИЧ-инфекция (источники заражения, патогенез, стадии заболевания). СПИД как терминальная стадия ВИЧ-инфекции. Механизм возникновения иммунодефицита при ВИЧ-инфекции. Профилактика СПИДа.

Вирусные гепатиты. Общая характеристика возбудителей вирусных гепатитов. Классификация гепатитов на основе эпидемиологических особенностей, механизмы и способы передачи. Профилактика гепатитов.

Тема 11 Вирусная этиология рака, онкогенные ДНК- и РНК-содержащие вирусы

Открытие роли вирусов в этиологии опухолей. Общие представления о доброкачественных и злокачественных новообразованиях вирусной этиологии. Теория онкогена Хюбнера и Годаро. Теория протовируса Темина.

Трансформация нормальных клеток в опухолевые. Типы опухолеродных вирусов. Состояние генома вируса в трансформированных клетках. Роль ДНК – содержащих вирусов в инфекции опухолей. Роль РНК – содержащих вирусов в инфекции опухолей.

Тема 12 Семейства ДНК-содержащих вирусов, патогенных для человека и животных

Аденовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Гепаднавирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Герпесвирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Папилломавирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Парвовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Поксвирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Полиомавирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Тема 13 Семейства РНК-содержащих вирусов, патогенных для человека и животных

Аренавирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Буньявирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Ортомиксовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Парамиксовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Пикорнавирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Рабдовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Реовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Ретровирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Тогавирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Флавивирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Тема 14 Антивирусная терапия

Этапы репликации вирусов, уязвимые для действия лекарственных средств. Основные противовирусные препараты и механизм их действия. Интерфероны.

История создания противовирусных вакцин. Классификация противовирусных вакцин. Вакцины против вирусов: живые цельновирионные, инактивированные, субъединичные. Календарь профилактических антивирусных прививок. Противопоказания к вакцинации.

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА
ДНЕВНОЙ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ**

Номер раздела, темы, занятия	Название раздела, темы, занятия; перечень изучаемых вопросов	Всего часов	Количество аудиторных часов				Материальное обеспечение занятия (наглядные, методические пособия и др.)	Литература	Формы контроля знаний
			лекции	практические (семинарские) занятия	лабораторные занятия	СУРС			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Предмет и задачи вирусологии 1 Открытие основных групп вирусов. 2 Свойства, разнообразие и значение вирусов. 3 Предмет, задачи вирусологии, ее связь с другими биологическими дисциплинами. 4 Достижения и перспективы развития современной вирусологии.	2	2	–	–	–	Компьютерная презентация	[1-3, 7, 12, 21]	–
2.	Структура вирусных частиц и функции их отдельных структур, принципы классификации вирусов 1 Структура вирусных частиц. 2 Функции отдельных структур вирусной частицы. 3 Типы симметрии вирусов. 4 Классификация вирусов.	4	2	–	2	–	Компьютерная презентация, практическое пособие, фотографии и рисунки	[2-8, 20, 21]	Тестирование
3.	Специальные методы выделения и изучения вирусов 1 Лабораторные животные и растения, используемые в вирусологических исследованиях. 2 Выделения и культивирование вирусов. 3 Методы, используемые для изучения и идентификации вирусов. 4 Получение фаголизата и методы, используемые в работе с бактериофагами.	2	–	–	2	–	–	[3, 6, 8, 14, 16-18, 21]	Защита отчетов по лабораторной работе

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4.	<p>Организация геномов вирусов и особенности их репликации</p> <p>1 РНК или ДНК как генетический материал вируса.</p> <p>2 Особенности структуры и репликации вирусной ДНК и РНК.</p> <p>3 Репродуктивные тип-варианты вирусов</p> <p>4 Взаимодействие между вирусами.</p>	2	2	–	–	–	Компьютерная презентация	[2,4,6-8,19,20,21]	–
5.	<p>Происхождение и эволюция вирусов, прионы и вироиды</p> <p>1 Особенности природы, механизм воспроизведения и значение вироидов.</p> <p>2 Особенности природы прионов, их воспроизведение и значение.</p> <p>3 Теории происхождения вирусов.</p> <p>4 Возможные пути эволюции вирусов.</p>	2	–	–	–	2	–	[5,6,8]	–
6	<p>Вирулентные и умеренные фаги</p> <p>1 Структура и классификация фагов, особенности взаимодействия с клеткой вирулентных и умеренных фагов.</p> <p>2 Организация генома и репродукция вирулентных Т-четных и Т-нечетных бактериофагов.</p> <p>3 Организация геномов и репликация вирулентных фагов с однонитевой ДНК (M13, φx 174 и f1) и однонитевой РНК.</p> <p>4 Общая характеристика, генетическая организация и репликация умеренных фагов.</p>	4	2	–	2	–	Компьютерная презентация, практическое пособие, фотографии и рисунки	[2,6,8,11,12,14,16,18]	Тестирование

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7.	Бактериофаги как переносчики генетической информации 1 Фаговая трансдукция и фаговая конверсия. 2 Трансдукция общая, специфическая и abortивная, механизм и биологическое значение трансдукции. 3 Использование фагов в генной инженерии. 4 Векторы на основе вирусов животных и бактерий.	4	–	–	2	2	–	[2,6,8,11,12,16,18]	Контрольная работа
8.	Взаимодействие вирусов с клеткой–хозяином 1 Формы взаимодействия вирусов с клеткой. 2 Формы продуктивности инфекции. 3 Стадии репродукции вирусов. 4 Основные типы репликации вирусных геномов по Балтимору.	4	2	–	2	–	Компьютерная презентация, практическое пособие, фотографии и рисунки	[6-8,12]	Тестирование
9.	Пути передачи вирусов животных, человека и растений, патогенез вирусных заболеваний 1 Распространение вирусов, классификация вирусных инфекций, эпидемический процесс. 2 Клеточные и организменные стадии вирусного патогенеза. 3 Новые и возникающие вирусные инфекции. 4 Вирусные инфекции растений и методы борьбы с ними.	4	2	–	2	–	Компьютерная презентация	[1-2,6-10,17,19-21]	Контрольная работа
10.	Персистентные формы инфекции 1 Характеристика особенностей латентной вирусной инфекции. 2 Латентная герпетическая инфекция. 3 Медленные вирусные инфекции, СПИД. 4 Вирусные гепатиты.	2	2	–	–	–	Компьютерная презентация	[1,3,6-10,13,15,20]	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11.	Вирусная этиология рака, онкогенные ДНК- и РНК-содержащие вирусы 1 Открытие роли вирусов в этиологии опухолей, доброкачественных и злокачественных новообразованиях. 2 Теория онкогена Хюбнера и Годаро, теория протовируса Темина. 3 Трансформация нормальных клеток в опухолевые. 4 Типы опухолеродных вирусов.	2	2	–	–	–	Компьютерная презентация	[1,6-8,13]	–
12.	Семейства ДНК-содержащих вирусов, патогенных для человека и животных 1 Общая характеристика семейств. 2 Особенности репликации. 3 Важнейшие представители и вызываемые ими заболевания.	4	2	–	2	–	Компьютерная презентация	[2-8,20,21]	Контрольная работа
13	Семейства РНК-содержащих вирусов, патогенных для человека и животных 1 Общая характеристика семейств. 2 Особенности репликации. 3 Важнейшие представители и вызываемые ими заболевания.	2	2	–	–	–	Компьютерная презентация	[2-8,20,21]	
14.	Антивирусная терапия 1 Этапы репликации вирусов, уязвимые для действия лекарственных средств 2 Химические антивирусные средства. 3 История создания, классификация и общая характеристика противовирусных вакцин. 4 Календарь профилактических антивирусных прививок, противопоказания к вакцинации.	2	–	–	–	2	Компьютерная презентация	[4,6,8,12]	–
	Всего часов	40	20		14	6			Экзамен в 6-ом семестре

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА
ЗАОЧНОЙ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ**

Номер раздела, темы, занятия	Название раздела, темы, занятия; перечень изучаемых вопросов	Всего часов	Количество аудиторных часов				Материальное обеспечение занятия (наглядные, методические пособия и др.)	Литература	Формы контроля знаний
			лекции	практические (семинарские) занятия	лабораторные занятия	СУРС			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Предмет и задачи вирусологии 1 Открытие основных групп вирусов. 2 Свойства, разнообразие и значение вирусов. 3 Предмет, задачи вирусологии, ее связь с другими биологическими дисциплинами. 4 Достижения и перспективы развития современной вирусологии.	–					самостоятельное рассмотрение	[1-3, 7, 12, 21]	–
2.	Структура вирусных частиц и функции их отдельных структур, принципы классификации вирусов 1 Структура вирусных частиц. 2 Функции отдельных структур вирусной частицы. 3 Типы симметрии вирусов. 4 Классификация вирусов.	4	2	–	2	–	Компьютерная презентация, практическое пособие, фотографии и рисунки	[2-8, 20, 21]	Защита отчетов по лабораторной работе

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3.	Специальные методы выделения и изучения вирусов 1 Лабораторные животные и растения, используемые в вирусологических исследованиях. 2 Выделения и культивирование вирусов. 3 Методы, используемые для изучения и идентификации вирусов. 4 Получение фаголизата и методы, используемые в работе с бактериофагами.	2	самостоятельное рассмотрение	–	2	–	Практическое пособие, фотографии и рисунки	[3,6,8,14,16-18, 21]	Защита отчетов по лабораторной работе
4.	Организация геномов вирусов и особенности их репликации 1 РНК или ДНК как генетический материал вируса. 2 Особенности структуры и репликации вирусной ДНК и РНК. 3 Репродуктивные тип-варианты вирусов 4 Взаимодействие между вирусами.	–	самостоятельное рассмотрение					[2,4,6-8,19,20, 21]	–
5.	Происхождение и эволюция вирусов, прионы и вироиды 1 Особенности природы, механизм воспроизведения и значение вироидов. 2 Особенности природы прионов, их воспроизведение и значение. 3 Теории происхождения вирусов. 4 Возможные пути эволюции вирусов.	–	самостоятельное рассмотрение					[5,6,8]	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6	<p>Вирулентные и умеренные фаги</p> <p>1 Структура и классификация фагов, особенности взаимодействия с клеткой вирулентных и умеренных фагов.</p> <p>2 Организация генома и репродукция вирулентных Т-четных и Т-нечетных бактериофагов.</p> <p>3 Организация геномов и репликация вирулентных фагов с однонитевой ДНК (M13, φx 174 и f1) и однонитевой РНК.</p> <p>4 Общая характеристика, генетическая организация и репликация умеренных фагов.</p>	2	2	–	–	–	Компьютерная презентация	[2,6,8, 11,12, 14,16, 18]	–
7.	<p>Бактериофаги как переносчики генетической информации</p> <p>1 Фаговая трансдукция и фаговая конверсия.</p> <p>2 Трансдукция общая, специфическая и abortивная, механизм и биологическое значение трансдукции.</p> <p>3 Использование фагов в генной инженерии.</p> <p>4 Векторы на основе вирусов животных и бактерий.</p>	–	самостоятельное рассмотрение					[2,6,8, 11,12, 16,18]	–
8.	<p>Взаимодействие вирусов с клеткой–хозяином</p> <p>1 Формы взаимодействия вирусов с клеткой.</p> <p>2 Формы продуктивности инфекции.</p> <p>3 Стадии репродукции вирусов.</p> <p>4 Основные типы репликации вирусных геномов по Балтимору.</p>	–	самостоятельное рассмотрение					[6-8,12]	–

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9.	<p>Пути передачи вирусов животных, человека и растений, патогенез вирусных заболеваний</p> <p>1 Распространение вирусов, классификация вирусных инфекций, эпидемический процесс.</p> <p>2 Клеточные и организменные стадии вирусного патогенеза.</p> <p>3 Новые и возникающие вирусные инфекции.</p> <p>4 Вирусные инфекции растений и методы борьбы с ними.</p>	–	самостоятельное рассмотрение				[1-2,6-10,17,19-21]	–	
10.	<p>Персистентные формы инфекции</p> <p>1 Характеристика особенностей латентной вирусной инфекции.</p> <p>2 Латентная герпетическая инфекция.</p> <p>3 Медленные вирусные инфекции, СПИД.</p> <p>4 Вирусные гепатиты.</p>	2	2	–	–	–	Компьютерная презентация	[1,3,6-10,13,15,20]	–
11.	<p>Вирусная этиология рака, онкогенные ДНК- и РНК-содержащие вирусы</p> <p>1 Открытие роли вирусов в этиологии опухолей, доброкачественных и злокачественных новообразованиях.</p> <p>2 Теория онкогена Хюбнера и Годаро, теория протовируса Темина.</p> <p>3 Трансформация нормальных клеток в опухолевые.</p> <p>4 Типы опухолеродных вирусов.</p>	–	самостоятельное рассмотрение				[1,6-8,13]	–	
12.	<p>Семейства ДНК-содержащих вирусов, патогенных для человека и животных</p> <p>1 Общая характеристика семейств.</p> <p>2 Особенности репликации.</p> <p>3 Важнейшие представители и вызываемые ими заболевания.</p>	–	самостоятельное рассмотрение				[2-8,20,21]	–	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13	Семейства РНК-содержащих вирусов, патогенных для человека и животных 1 Общая характеристика семейств. 2 Особенности репликации. 3 Важнейшие представители и вызываемые ими заболевания.	–					самостоятельное рассмотрение	[2-8,20,21]	
14.	Антивирусная терапия 1 Этапы репликации вирусов, уязвимые для действия лекарственных средств 2 Химические антивирусные средства. 3 История создания, классификация и общая характеристика противовирусных вакцин. 4 Календарь профилактических антивирусных прививок, противопоказания к вакцинации.	–					самостоятельное рассмотрение	[4,6,8,12]	–
	Всего часов	10	6	–	4	–			Экзамен в 8-ом семестре

Доцент кафедры ботаники и физиологии растений, канд. биол. наук

Ю.М. Бачура

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ДНЕВНОЙ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ

Примерный перечень лабораторных работ

1. Лабораторная работа 1 Структура вирусных частиц, вирусоскопия.

1 Вирусоскопическое исследование демонстрационных препаратов клеток, пораженных вирусами.

2 Изучение структуры вируса по фотографиям, сделанным с помощью электронного микроскопа.

2. Лабораторная работа 2 Специальные методы выделения и изучения вирусов.

1 Индикация вирусов в культурах клеток по цитопатическому действию.

2 Индикация вирусов в культурах клеток по наличию внутриклеточных включений.

3. Лабораторная работа 3 Вирулентные и умеренные фаги.

1 Получение фаголизата.

2 Титрование бактериофагов.

4. Лабораторная работа 4 Бактериофаги как переносчики генетической информации.

1 Изучение методологии лизогенизации бактерий.

2 Выявление лизогенных штаммов бактерий.

5. Лабораторная работа 5 Взаимодействие вирус – клетка.

1 Определение спектра литического действия бактериофагов.

2 Фаготипирование.

6. Лабораторная работа 6 Патогенез вирусных заболеваний.

1 Изучение признаков цитопатического действия вирусов животных и человека (по фотографиям).

2 Изучение признаков вирусных инфекций у растений (по рисункам и фотографиям).

7. Лабораторная работа 7 Основные семейства вирусов животных и растений.

1 Изучение морфологии и ультраструктуры типовых представителей основных семейств вирусов с использованием демонстрационных препаратов и дидактического материала.

2 Составление классификационной таблиц «Семейства вирусов человека и животных» указанием типовых представителей с использованием демонстрационного материала.

Рекомендуемые формы контроля знаний

1. Тестовые задания.
2. Реферативные работы.
3. Контрольные работы.

Рекомендуемые темы тестовых заданий

1. Структура вирусных частиц и функции их отдельных структур.
2. Вирулентные и умеренные фаги.
3. Взаимодействие вирус-клетка.
4. Основные семейства вирусов животных и растений.

Рекомендуемые темы реферативных работ

1. Этапы развития вирусологии.
2. Дмитрий Иосифович Ивановский – основоположник вирусологии. История открытия вирусов.
3. Мартин Бейеринк и его концепция понимания термина «*virus*».
4. Достижения вирусологии последнего десятилетия.
5. Архитектура вирусов, имеющих оболочку.
6. Вирусы осповакцины и натуральной оспы, особенности патогенеза и эпидемиология заболевания натуральной оспой, иммунопрофилактика.
7. Поксвирусы: вирус контагиозного моллюска (род *Molluscipoxvirus*), вирусы оспы Тана и Яба – оспы обезьян (род *Yatapoxvirus*).
8. Герпесвирусы: классификация, ультраструктура, особенности репродукции.
9. Острые и латентные инфекции, вызываемые герпесвирусами.
10. Аденовирусы: классификация, ультраструктура, вызываемые заболевания, формирование иммунитета к аденовирусным инфекциям.
11. Паповавирусы: классификация, ультраструктура, особенности репродукции, способность вызывать опухолевые трансформации.
12. Вызываемое паповавирусами развитие папиллом и полиом у млекопитающих и человека.
13. Особенности патогенеза и эпидемиология гепатита А, иммунитет и иммунопрофилактика.
14. Особенности патогенеза и эпидемиология гепатита В, иммунитет и иммунопрофилактика.
15. Особенности патогенеза и эпидемиология гепатитов С и D, иммунитет и иммунопрофилактика.
16. Реовирусы: классификация, ультраструктура, репродукция, заболевания, вызываемые у человека, позвоночных, беспозвоночных и растений.
17. Тогавирусные инфекции, передающиеся членистоногими: особенности патогенеза, эпидемиология, профилактика заболеваний.
18. Вирус краснухи, краснуха.
19. Коронавирусы: классификация, ультраструктура, репродукция, вызываемые заболевания.
20. Парамиксовирусы, парагрипп: патогенез, эпидемиология, иммунитет, профилактика.

21. Рубулавирусы, эпидемический паротит (патогенез, клиническое проявление, эпидемиология, иммунитет и профилактика).

22. Род *Morbillivirus* – вирусы кори и подострого склерозирующего панэнцефалита, корь (патогенез, клиническое проявление, эпидемиология, иммунитет и профилактика).

23. *Респираторно-синцитиальный вирус* (РС-вирус) – основной возбудитель заболеваний нижних дыхательных путей у новорождённых и детей раннего возраста.

24. Бешенство: характеристика возбудителя, патогенез, клиническое проявление, эпидемиология, профилактика.

25. Филовирусы, геморрагические лихорадки Марбург и Эбола.

26. Ортомиксовирусы: классификация, ультраструктура, антигенные свойства, репродукция, изменчивость (антигенный шифт, антигенный дрейф).

27. Патогенез, клиника, профилактика и эпидемиология гриппа.

28. Вирусы иммунодефицита человека – история открытия, распространение, СПИД – чума XX века.

29. СПИД в Беларуси.

30. Иридовирусы: классификация, морфология, ультраструктура, вызываемые заболевания.

31. Вирусные заболевания декоративных растений.

32. Вирусные заболевания насекомых.

33. Злокачественные новообразования вирусной этиологии у человека и животных.

34. Доброкачественные новообразования вирусной природы у человека.

35. Прионы инфекции.

Рекомендуемые темы контрольных работ

1. Бактериофаги. Вирусный геном. Происхождение и эволюция вирусов.
2. Пути передачи вирусов животных, человека и растений, патогенез вирусных заболеваний.
3. Основные семейства вирусов животных и человека.

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ЗАОЧНОЙ ФОРМЫ ОБУЧЕНИЯ

Примерный перечень лабораторных работ

1. Лабораторная работа 1 Структура вирусных частиц, вирусоскопия.

1 Вирусоскопическое исследование демонстрационных препаратов клеток, пораженных вирусами.

2 Изучение структуры вируса по фотографиям, сделанным с помощью электронного микроскопа.

2. Лабораторная работа 2 Специальные методы выделения и изучения вирусов.

1 Индикация вирусов в культурах клеток по цитопатическому действию.

2 Индикация вирусов в культурах клеток по наличию внутриклеточных включений.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1 Атлас вирусной цитопатологии /А. Ф. Быковский [и др.]; под ред. М. В. Жданова. – М. : Медицина, 1975. – 260 с.

2 Вирусология: в 3-х томах / под редакцией Б. Филдса, Д. Найпа. – Т. 1 – М. : Мир, 1989. – 499 с.

Т. 2 – М.: Мир, 1989. – 248 с.

Т. 3 – М.: Мир, 1989. – 246 с.

3 Вирусология: учебно-методическое пособие. / Л. П. Титов [и др.]. – Мн.: БГМУ, 2003. – 76 с.

4 Зинченко, А. И. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии. / А. И. Зинченко, Д.А. Паруль. – Мн.: Выш. шк. – 2005. – 214 с.

5 Классификация и номенклатура вирусов позвоночных. / Д. А. Васильев [и др.]. – Ульяновск, 1999. – 22 с.

6 Коротяев, А. И. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. / Коротяев А. И., Бабичев С. А. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2001. – 736 с.

7 Павлович, С. А. Основы вирусологии: учебное пособие. / Павлович С. А. – Мн. : Выш. шк., 2001. – 192 с.

8 Медицинская микробиология: учебник для вузов. / под ред. В. И. Покровского, О. К. Поздеева. – М. : ГЕОТАР–МЕД, 2002. – 768 с.

9 Сюрин, В. Н. Ветеринарная вирусология: учебник. / В. Н. Сюрин, Р. В. Белоусова, Н. В. Фомина. – М.: Агропромиздат, 1991. – 431 с.

10 Павлович, С. А. Микробиология с вирусологией и иммунологией : учеб. пособие / С. А. Павлович. Минск : Выш. шк, 2005. – 799 с.

Дополнительная

11 Авакян, А. А. Атлас анатомии и онтогенеза вирусов человека и животных / А. А. Авакян, А. Ф. Быковский. – М. : Наука, 1970. – 270 с.

12 Адамс, М. Бактериофаги / М. Адамс. – М. : Наука, 1961. – 527 с.

13 Воробьев, А. А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / А. А. Воробьев, А. С. Быкова. – М. : МИА, 2004. – 708 с.

14 Воробьев, А. А. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / А. А. Воробьев, А. С. Быкова. – М. : МИА, 2008. – 272 с.

15 Жавненко В. М. Практикум по вирусологии / В. М. Жавненко, В. И. Нуменков, В. Н. Алешкевич. – Мн.: Дизайн ПРО, 1998. – 144 с.

16 Зуев В. А. Медленные вирусные инфекции человека и животных / В. А. Зуев. – М.: Медицина, 1988.

17 Методы вирусологии и молекулярной биологии / пер. Л. Б. Меклер – М. : Мир, 1972. – 444 с.

18 Микроорганизмы – возбудители болезней растений / под ред. В.И. Билай. – Киев: Наук. думка, 1988.

19 Практикум по общей вирусологии: учебное издание для вузов / под ред. И. Г. Атабекова. – М. : Изд-во МГУ, 1981. – 182 с.

20 Сингер М. Гены и геномы. /М. Сингер, П. Берг. – Т 1. – М.: Мир, 1998. – 391 с.

21 Френкель-Конрат, Х. Химия и биология вирусов / Х. Френкель–Конрат. – М., 1972. – 336 с.

22 Шевцова Л. В. Вирусология: практическое пособие в 2 ч. Ч. 1 / Л. В. Шевцова. – Гомель: ГГУ им. Ф. Скорины, 2010. – 60 с.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ

ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ
ДИСЦИПЛИНЫ «ВИРУСОЛОГИЯ»
С ДРУГИМИ ДИСЦИПЛИНАМИ СПЕЦИАЛЬНОСТИ
1 -31 01 01 02 «Биология (научно-педагогическая деятельность)»

Название дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы по изучаемой учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола)
Физиология человека и животных	Кафедра зоологии, физиологии и генетики	Содержание учебной программы одобрить	
Иммунология	Кафедра зоологии, физиологии и генетики	Содержание учебной программы одобрить	
Физиология растений	Кафедра ботаники и физиологии растений	Содержание учебной программы одобрить	
Микробиология	Кафедра ботаники и физиологии растений	Содержание учебной программы одобрить	

Заведующий кафедрой
ботаники и физиологии растений _____ Н. М. Дайнеко

**ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ
ПО ИЗУЧАЕМОЙ УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ**
на ____ / ____ учебный год

№№ ПП	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры
_____ (название кафедры) (протокол № ____ от _____ 20__ г.)

Заведующий кафедрой

(степень, звание) (подпись) (И.О.Фамилия)

УТВЕРЖДАЮ
Декан факультета

(степень, звание) (подпись) (И.О.Фамилия)

Перечень рекомендуемой литературы

- 1 Общая вирусология с основами таксономии вирусов позвоночных : учебное пособие / А.Н. Сизенцов [и др.]. – Оренбург : ОГУ, 2012. – 624 с.
- 2 Вирусология: в 3-х томах / под редакцией Б. Филдса, Д. Найпа. – Т. 1 – М. : Мир, 1989. – 499 с. Т. 2 – М.: Мир, 1989. – 248 с. Т. 3 – М.: Мир, 1989. – 246 с.
- 3 Атлас вирусной цитопатологии /А. Ф. Быковский [и др.]; под ред. М. В. Жданова. – М. : Медицина, 1975. – 260 с.
- 4 Вирусология: учебно-методическое пособие. / Л. П. Титов [и др.]. – Мн.: БГМУ, 2003. – 76 с.
- 5 Зинченко, А. И. Основы молекулярной биологии вирусов и анти-вирусной терапии. / А. И. Зинченко, Д.А. Паруль. – Мн.: Выш. шк. – 2005. – 214 с.
- 6 Классификация и номенклатура вирусов позвоночных. / Д. А. Васильев [и др.]. – Ульяновск, 1999. – 22 с.
- 7 Коротяев, А. И. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. / Коротяев А. И., Бабичев С. А. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2001. – 736 с.
- 8 Павлович, С. А. Основы вирусологии: учебное пособие. / Павлович С. А. – Мн. : Выш. шк., 2001. – 192 с.
- 9 Медицинская микробиология: учебник для вузов. / под ред. В. И. Покровского, О. К. Поздеева. – М. : ГЕОТАР–МЕД, 2002. – 768 с.
- 10 Сюрин, В. Н. Ветеринарная вирусология: учебник. / В. Н. Сюрин, Р. В. Белоусова, Н. В. Фомина. – М.: Агропромиздат, 1991. – 431 с.
- 11 Павлович, С. А. Микробиология с вирусологией и иммунологией : учеб. пособие / С. А. Павлович. Минск : Выш. шк, 2005. – 799 с.
- 12 Авакян, А. А. Атлас анатомии и онтогенеза вирусов человека и животных / А. А. Авакян, А. Ф. Быковский. – М. : Наука, 1970. – 270 с.
- 13 Адамс, М. Бактериофаги / М. Адамс. – М. : Наука, 1961. – 527 с.
- 14 Воробьев, А. А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / А. А. Воробьев, А. С. Быкова. – М. : МИА, 2004. – 708 с.
- 15 Воробьев, А. А. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / А. А. Воробьев, А. С. Быкова. – М. : МИА, 2008. – 272 с.
- 16 Жавненко В. М. Практикум по вирусологии / В. М. Жавненко, В. И. Нуменков, В. Н. Алешкевич. – Мн.: Дизайн ПРО, 1998. – 144 с.
- 17 Зуев В. А. Медленные вирусные инфекции человека и животных / В. А. Зуев. – М.: Медицина, 1988.
- 18 Методы вирусологии и молекулярной биологии / пер. Л. Б. Меклер – М. : Мир, 1972. – 444 с.
- 19 Микроорганизмы – возбудители болезней растений / под ред. В.И. Билай. – Киев: Наук. думка, 1988.
- 20 Практикум по общей вирусологии: учебное издание для вузов / под ред. И. Г. Атабекова. – М. : Изд-во МГУ, 1981. – 182 с.

21 Сингер М. Гены и геномы. /М. Сингер, П. Берг. – Т 1. – М.: Мир, 1998. – 391 с.

22 Френкель-Конрат, Х. Химия и биология вирусов / Х. Френкель–Конрат. – М., 1972. – 336 с.

23 Букринская, А.Г. Вирусология /А.Г. Букринская. – М. : Медицина, 1986. – 336 с.

24 Шевцова Л. В. Вирусология: практическое пособие / Л. В. Шевцова, Ю.М. Бачура. – Гомель: ГГУ им. Ф. Скорины, 2015. – 48 с.

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ