

# ВИРУСОЛОГИЯ

Лекция 1

Курс лекций для студентов IV курса  
Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова  
2019

Вирусология (в 3- томах), под ред. Б.Филдса, Д.Найпа при участии Р.Ченока и др. ; перевод с англ. А.В.Гудкова и др; под ред. Н.В.Каверина, Л.Л.Киселёва. - Москва : Мир, 1989.

Агол В.И., Богданов А.А., Гвоздев В.А. и др.; под ред.. А.С.Спирина. Молекулярная биология: Структура и биосинтез нуклеиновых кислот. Москва, Высшая школа, 1990.

Alan Cann, Principles of Molecular Virology, Fourth Edition, ELSEVIER, Academic Press, 2005.

Карпова О.В., Градова Н.Б. Основы вирусологии для биотехнологов, Москва, ДеЛи плюс, 2012.

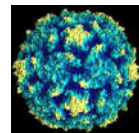
## История вирусологии



Мемфис 3700 до н.э.



Долина царей  
1200 до н.э.



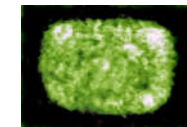
Вирус  
полиомиелита  
ПОЛИОВИРУС

3

## История вирусологии



фараон Рамзес V умер в 1196 до н.э.  
от заражения вирусом оспы



ВИРУС ОСПЫ



4

## История вирусологии

### Месопотамия

1000 до н.э. – существовали законы о штрафах, налагаемых на людей, держащих бешенных собак



ВИРУС БЕШЕНСТВА

4а

## История вирусологии

### Китай

1000 до н.э. – зафиксирована эпидемия оспы

Вариоляция



Variola (лат.) - оспа

4b

## История вирусологии

### Голландия

1636-1637 гг

### Тюльпаномания



Тюльпан  
«Вечный август».



ПОТИВИРУСЫ

Вирус пестрой полосатости тюльпанов - *Tulip breaking virus*

4с

## История вирусологии



14 мая 1796 года Edward Jenner  
провел первую вакцинацию  
против оспы

Вакцинация – *вацца* (лат) - корова

5

## История вирусологии



Robert Koch  
(1843-1910)



Louis Pasteur  
(1822-1895)

В 1880-х сформулирована  
«Теория микробного происхождения болезней».

6

## Постулаты Коха

- микроорганизм должен регулярно выявляться при определенном заболевании;
- этот микроорганизм должен быть выделен в чистой культуре;
- инокуляция чистой культуры микроорганизма в организм хозяина должна вызывать ту же самую болезнь;
- этот микроорганизм снова должен быть обнаружен в организме

Вирус – *virus* – яд (лат)

7

## История вирусологии



Дмитрий Ивановский  
(1864-1920)

В 1892 году показал, что экстракт из зараженного растения табака остается инфекционным после того, как его пропустили через бактериальный фильтр.



Martinus Beijerinck  
(1851-1931)

В 1898 году впервые сформулировал мысль о существовании инфекционных агентов, по размеру меньших, чем бактерии («фильтрующий агент»). Он назвал его «*contagium vivum fluidum*», т.е. «заразным жидким началом»



Заражённый лист



Здоровый лист

8

## История вирусологии

- **Freidrich Loeffler & Paul Frosch (1898)** открыт первый вирус животных – вирус ящура.
- **Walter Reed (1900)** – обнаружен первый вирус человека-вирус желтой лихорадки – и показана возможность его передачи комарами.
- **Landsteiner & Popper (1909)** показали, что полиомиелит вызывается «фильтрующимися агентами».
- **Peyton Rous (1911)** обнаружил «фильтрующий агент», вызывающий опухоли у кур – вирус саркомы Рауса.
- **Frederick Twort (1915) & Felix d'Herelle (1917)** независимо один от другого открыли возможность заражения бактерий «фильтрующимися агентами» (бактериофаги).

9

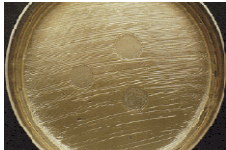
## История вирусологии Вирусы бактерий - бактериофаги

### Frederick Twort (1915)

- Первым выделил вирусы, инфицирующие бактерии (бактериофаги)

### Felix d'Herelle (1917)

- Установил существование бактериофагов
- Разработал метод определения числа фагов в растворе
- Продемонстрировал, что фаги способны репродуцироваться в живых бактериях
- Предположил, что бактериофаги могут быть использованы для лечения заболеваний



зоны лизиса бактерий — бляшки

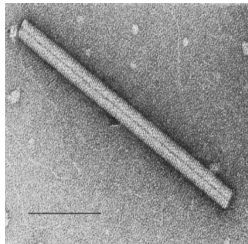
9a

## Вirus табачной мозаики - ВТМ



10

## История вирусологии



**Wendell Stanley (1935) получил очищенный препарат ВТМ - вируса табачной мозаики.**

Постулаты Коха выполнены: инфекционный агент выделялся из больного организма, вызывал заражение здорового организма и выделялся из вновь зараженного организма.

**ВТМ** —макромолекулярный комплекс, состоящий из белка и нуклеиновой кислоты

10a

## История вирусологии



Alfred Day Hershey & Martha Chase (1952) показали, что в клетки бактерий проникает только нуклеиновая кислота бактериофага Т2, и, следовательно, информация необходимая для инфекции и воспроизводства фаговых частиц, закодирована в нуклеиновой кислоте вируса – фаговой ДНК.



Heinz Ludwig Fraenkel-Conrat (1956) получил очищенный препарат РНК ВТМ и показал его инфекционность для растений в отсутствие вирусного белка.

**Таким образом, окончательно установлена роль нуклеиновой кислоты в инфекционности вирусных частиц**

11



## История вирусологии



- Вирусы - представители отдельного царства живого.
- Вирусы являются возбудителями многих заболеваний человека (оспа, желтая лихорадка, полиомиелит, корь, свинка, простуда и др.)
- Установлена химическая природа вирусов как нуклеопротеидов определенной структуры, характерной для каждого вида вирусов.
- Доказано, что свойства вирусов определяются их нуклеиновой кислотой.

12

## Происхождение вирусов

### • Регрессивная эволюция

дегенеративная форма жизни, потерявшая в ходе эволюции многие функции, оставив лишь генетическую информацию, необходимую для паразитической формы существования.

### • Клеточное происхождение

субклеточный комплекс макромолекул, который смог стать автономным в определенной степени от клетки и покинул её.

### • Доклеточные генетические элементы

#### Независимый путь эволюции

вирусы развивались параллельным курсом с клеточными организмами из самореплицирующихся молекул (древний РНК-мир).

13

## Происхождение вирусов

### Доклеточные генетические элементы

•Разнообразие способов хранения, репликации и экспрессии генетической информации у вирусов отсутствующее у клеточных организмов, – серьезный довод против гипотезы о происхождении вирусов путем упрощения генетических систем клетки.

•У большинства вирусов есть вирусспецифические гены, отсутствующие у клеточных организмов

“The tree of life and its root are immersed in a viral ocean”

(Bamford, 2003)

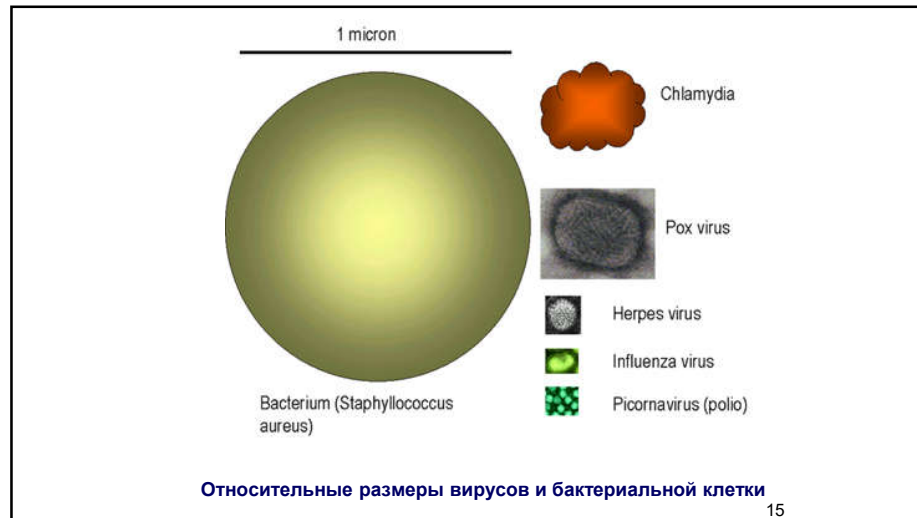


13a

### • Вирусология

изучает вирусы – комплексы, состоящие из нуклеиновых кислот и белка, обладающих способностью реплицироваться в клетках животных, растений и бактерий.

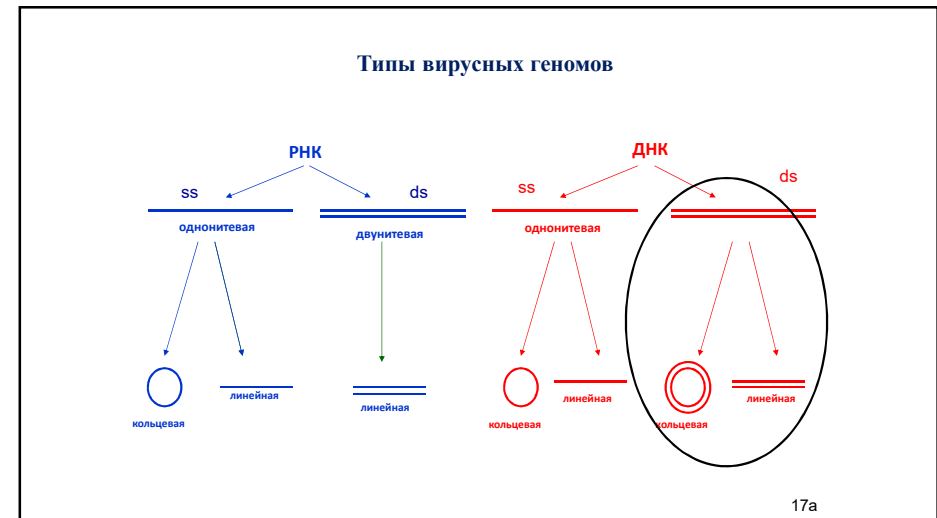
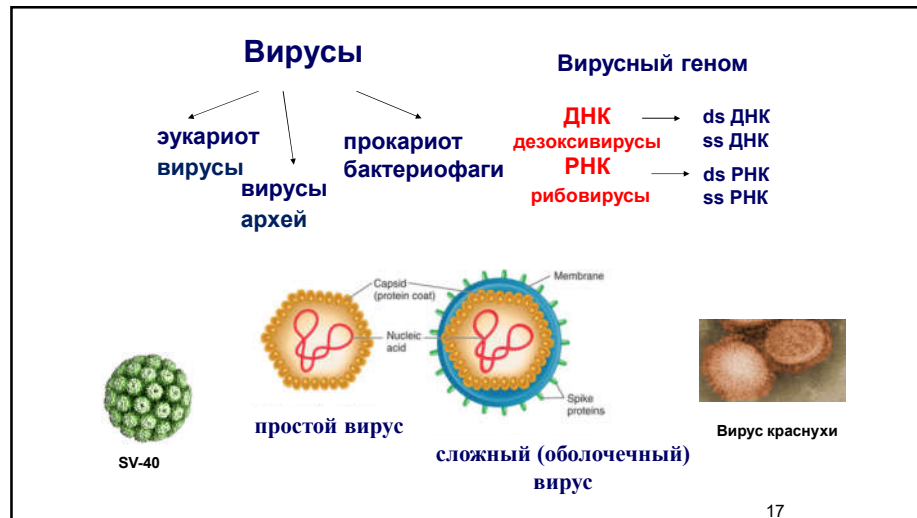
14



	Рост на искусственных средах	Размножение простым делением	Имеют и ДНК, и РНК	Имеют рибосомы	Чувствительность к антибиотикам
микоплазмы	да	да	да	да	да
риккетсии, хламидии	нет	да	да	да	да
<b>вирусы</b>	нет	нет	нет	нет *	нет

\* аренавирусы

16



## РАЗНООБРАЗИЕ РАЗМЕРОВ ГЕНОМОВ.

### Дезоксивирусы - ДНК-ВИРУСЫ.

двунитевые ДНК (ds ДНК)

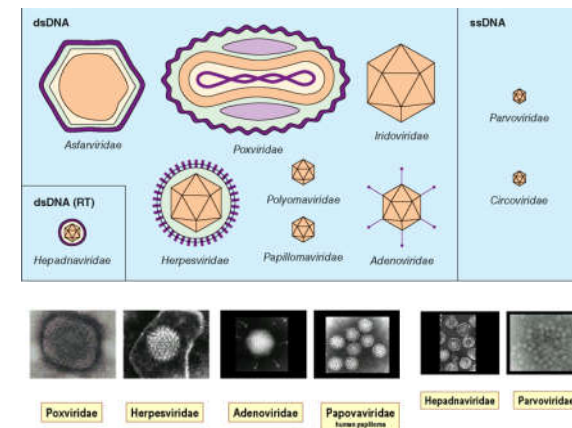
Мимивирус	~1000 генов;	500 млн.Da, 1182 kbp .
Вирус оспы	150- 300 генов;	160млн. Da, 150-300 kbp.
Бактериофаг Т4	300 генов;	120 млн. Da, 169 kbp.
Вирус герпеса	70 генов;	100млн. Da, 120 kbp.
Аденовирус	40 генов;	25 млн.Da, 26-46 kbp.
Папилломавирус	8 генов;	3.2 млн.Da, 7.0-8.4 kbp.
Вирус гепатита В	4 гена;	3.2kbp.

однонитевые ДНК (ss ДНК)

Бактериофаг М13	10 генов;	8 kb.
Парвовирус	6 генов;	1.5 млн. Da; 5 kb.
Агероугит		
coil-shaped virus	~ 50 генов;	24,9 kb

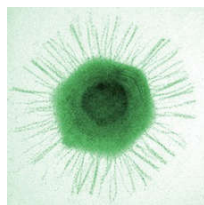
18

## Сравнение размеров ДНК-содержащих вирусов



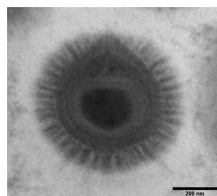
19

## ГИГАНТСКИЕ ВИРУСЫ



### *Mimivirus* (mimicring microbes)

Ø 400 нм (800)  
dsДНК =  
1 182000 п.нт  
979 белков  
Claverie J-M. and Raoult D. (2003).



### *Megavirus*

Ø 440 нм (~600)  
dsДНК =  
1 259000 п.нт  
1120 белков  
Claverie J-M and Abergel Ch.(2010)

20

## ГИГАНТСКИЕ ВИРУСЫ

### *Pandoravirus*

1000нм x 500нм  
dsДНК =  
1900000- 2500000 п.нт  
Потенциально 2556 белков  
Philippe *et al.*, (2013)

*Pandora* – подарок (греч.)

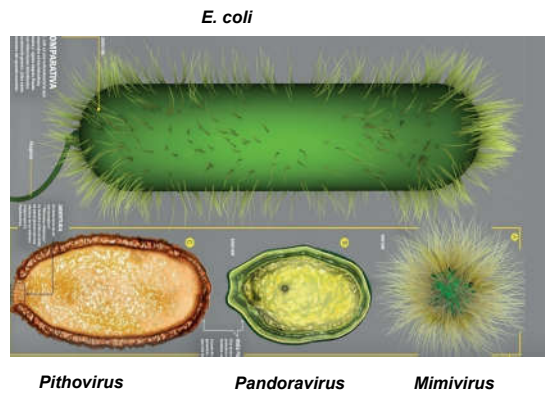


### *Pithovirus*

1500нм x 500нм  
dsДНК ○  
610 000 п.нт  
467 белков  
Claverie J-M and Abergel Ch.(2014)

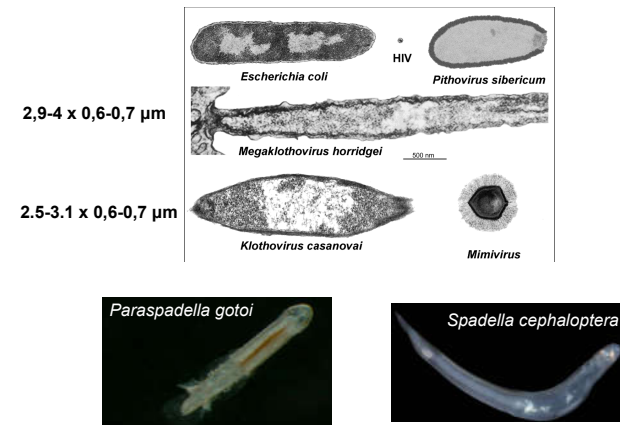
Pithoi – пифос (др.греч -кувшин), 20а

## ГИГАНТСКИЕ ВИРУСЫ



20b

## ГИГАНТСКИЕ ВИРУСЫ



20c

## РАЗНООБРАЗИЕ РАЗМЕРОВ ГЕНОМОВ.

### Рибовирусы - РНК-вирусы

Коронавирус	7 генов;	>30 млн. Da, 30 kb.
ВТМ	3-4 гена;	2 млн. Da, 6.4 kb.
РНК-фаги	4 гена;	4 kb
Астровирусы	3 гена;	1 млн. Da, 6-7 kb.
Нарнавирусы	1 ген;	2.3-3.0 kb.

21

## Разнообразие вирусных геномов

### сегментированные геномы

Вирусный геном может быть представлен более, чем одной молекулой ДНК или РНК

- Вирус полиомиелита - одна ss РНК
- Вирус гриппа - 8 разных молекул ss РНК.
- Геном реовирусов состоит из 10 разных ds молекул РНК.
- Ретровирусы – две одинаковые молекулы ss РНК

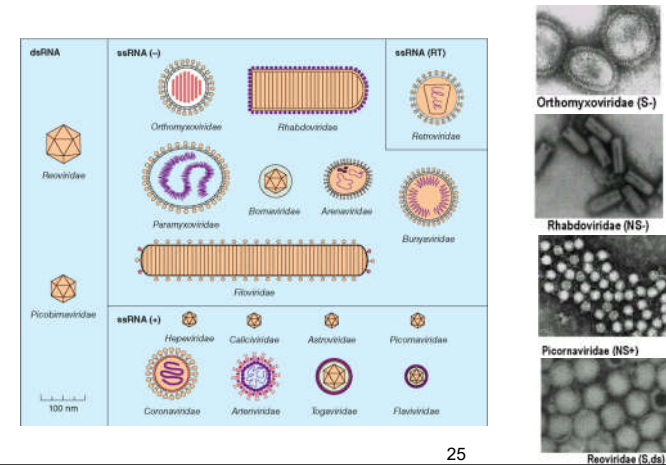
22

## Разнообразие вирусных геномов

- Сегментированный (фрагментированный) геном.
- Разделенный геном.
- У РНК-содержащих вирусов геном может быть представлен нитями РНК различной полярности (+ и – РНК, или позитивные и негативные РНК).
- Двусмысленная (ambisense) РНК.

23-24

## Сравнение размеров РНК-содержащих вирусов



25

## РАЗМЕРЫ ВИРУСНЫХ ГЕНОМОВ

РНК		ДНК	
Нуклеотиды (или пары нуклеотидов)	гены	нуклеотиды (или пары нуклеотидов)	гены
1700 - ~32000	1 - ~14	1750 - ~2,5x10 <sup>6</sup>	2 - ~2500

Клеточных организмов с  
РНК-геномами не существует

	нуклеотиды	гены
Бактерия <i>Buchnera aphidicola</i>	~0.42x10 <sup>6</sup>	~400
Эукариот <i>Guillardia theta nucleomorph</i>	~0.55x10 <sup>6</sup>	~450
Археон <i>Nanoarchaeon equitans</i>	~0.49x10 <sup>6</sup>	~580

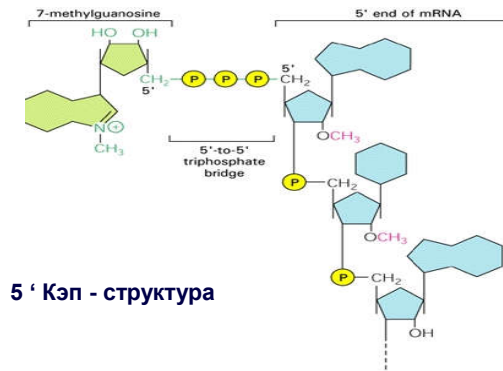
25a

## Концевые структуры вирусных нуклеиновых кислот

- 5'-терминальные белки ;
- 5'-концы модифицированы присоединением «кэпа» (РНК-вирусы);

26

### Концевые структуры вирусных нуклеиновых кислот



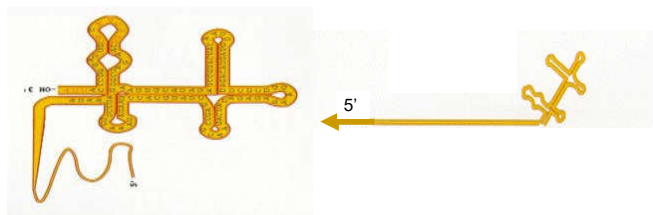
26a

### Концевые структуры вирусных нуклеиновых кислот

- 5'-терминальные белки ;
- 5'-концы модифицированы присоединением «кэпа» (РНК-вирусы);
- 3'-конец РНК (РНК-вирусы):
  - полиА
  - тРНК-подобная структура.

26b

### Концевые структуры вирусных нуклеиновых кислот



26c

### Концевые структуры вирусных нуклеиновых кислот

- 5'-терминальные белки ;
- 5'-концы модифицированы присоединением «кэпа» (РНК-вирусы);
- 3'-конец РНК (РНК-вирусы):
  - полиА
  - тРНК-подобная структура.
- прямые и инвертированные концевые повторы;

26d



### Концевые структуры вирусных нуклеиновых кислот

#### ПРЯМОЙ ПОВТОР

3'TCCGGAATA-----TCCGGAATA5'  
5'AAGCCTTAT-----AAGCCTTAT3'

#### ИНВЕРТИРОВАННЫЙ ПОВТОР

3'TCCGGAATA-----TATCCGGA5'  
5'AAGCCTTAT-----ATAAGCCTT3'

26e

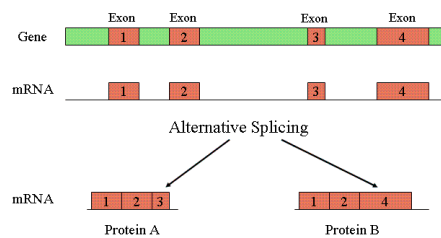
### Кодирующая емкость вирусного генома.

- отсутствие протяженных межгенных промежутков из некодирующих нуклеотидных последовательностей
- перекрывание кодирующих и(или) регуляторных последовательностей разных генов, со сдвигом рамки считывания или без него
- использование механизма альтернативного сплайсинга

27

### Кодирующая емкость вирусного генома.

#### Механизм альтернативного сплайсинга



27a

### Кодирующая емкость вирусного генома.

- отсутствие протяженных межгенных промежутков из некодирующих нуклеотидных последовательностей ;
- перекрывание кодирующих и(или) регуляторных последовательностей разных генов, со сдвигом рамки считывания или без него
- использование механизма альтернативного сплайсинга
- Транскрипция с обеих цепей dsДНК (аденовирусы)

27b

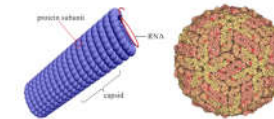
# ВИРУСОЛОГИЯ

Лекция 2

Курс лекций для студентов IV курса  
Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова  
2019

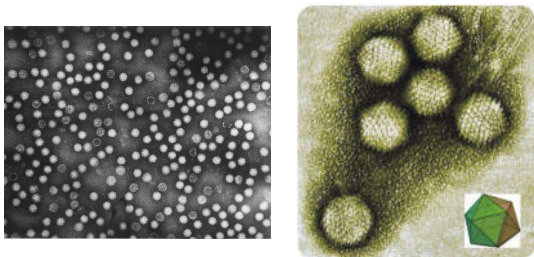
## Капсид- белковая оболочка вируса

- Сарса (лат )-ящик
- Капсид защищает вирусный геном от воздействия внешних факторов и обеспечивает его проникновение в клетку
- Построен из идентичных повторяющихся субъединиц (капсомеры)
- Капсомер может быть образован одной или несколькими молекулами белка.
- Капсомеры образуют структуры с высокой степенью симметрии
- Капсиды бывают сферической и палочкообразной формы



28

## Икосаздрические капсиды

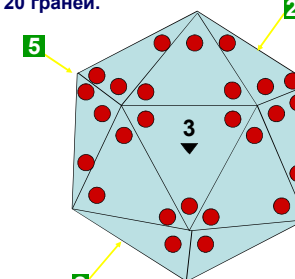


Капсиды многих вирусов практически идентичны сфере  
(правильные многогранники)

29

## Изометрические (квазисферические) капсиды

ПРОСТЕЙШИЙ ИКОСАЭДР–  
(икосагексаэдр)  
12 вершин, 30 ребер  
20 граней.



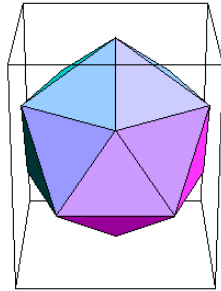
Оси симметрии:  
15 осей 2 порядка,  
10 осей 3 порядка,  
6 осей 5 порядка.

Линейные размеры  
вдоль  
ортогональных  
осей идентичны

● 60 субъединиц

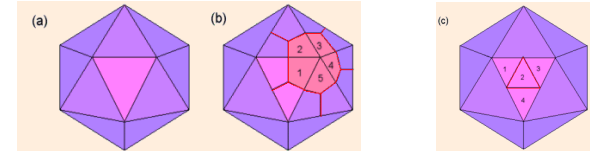
30

### Икосаэдрические капсиды 2:3:5 - симметрия



31

### Икосаэдрические капсиды



икосаэдр

а) 20 субъединиц

икосадельтаэдр

б) 60 субъединиц

с) более 60 субъединиц

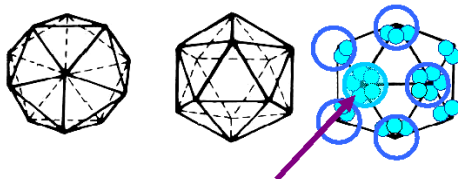
Число новых треугольников-

ТРИАНГУЛЯЦИОННОЕ

число (T)

32

### Икосаэдрические капсиды

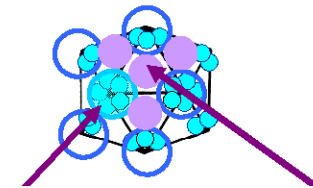


КАПСОМЕРЫ - ПЕНТОНЫ

Капсомеры на 12 вершинах взаимодействуют с 5 соседними капсомерами и называются **пентоны** (или пентамеры).

33

### Икосаэдрические капсиды



КАПСОМЕР - ПЕНТОН

КАПСОМЕР - ГЕКСОН

Капсомеры которые располагаются на гранях икосаэдра, соседствуют с шестью другими капсомерами и называются **гексоны**. Вирусы больших размеров содержат на гранях икосадельтаэдра больше 20 капсомеров.

34

### Икосаэдрические капсиды



Футбольный мяч «состоит» из пентонов (черный цвет) и гексонов (белый цвет)

35

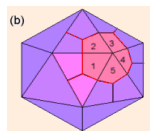
### Икосаэдрические капсиды



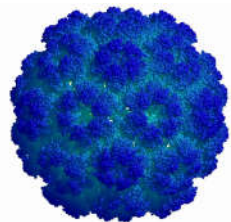
36

### Икосаэдрические капсиды

- Сем. **Bromoviridae**
- диаметр 30 нм
- 180 субъединиц белка оболочки (20kD)
- ss (+) РНК (3 геномных)
- T(триангуляционное число)=3

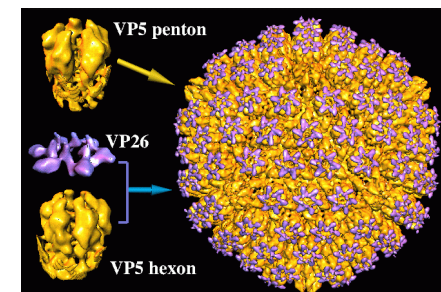


Вirus мозаики костра



37

### Икосаэдрические капсиды

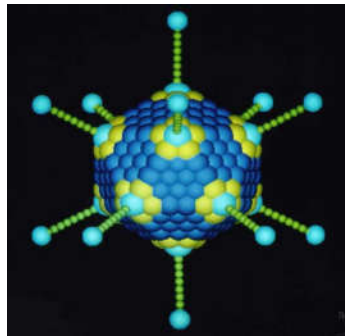


- dsДНК линейная
- Диаметр 100 нм
- T=16
- 162 капсомера
- Плеоморфная липопротеидная оболочка

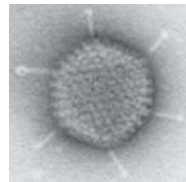
Вirus герпеса (HSV-1)

38

### Икосаэдрические капсиды



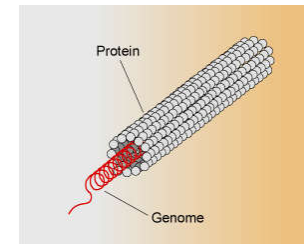
сем. Adenoviridae  
Диаметр частицы 80-100 нм,  
на каждой из 12 вершин - отростки  
(20-30 нм), играют важную роль в  
инициации инфекции.



Аденовирус человека А  
1500 белковых субъединиц, 252 капсомера –  
12 пентонов и 240 гексонов  
dsДНК

39

### Спиральные капсиды

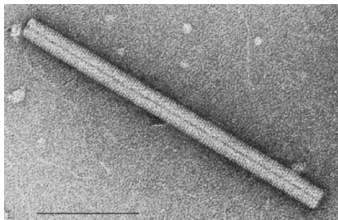


- Один типа белковых субъединиц
- Нуклеиновая кислота располагается в центре  
белковой спирали
- Размер нуклеиновой кислоты определяет размер  
капсида

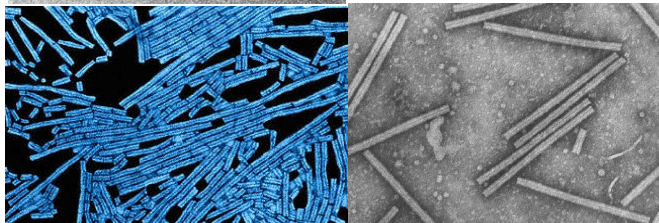
40

### Спиральные капсиды

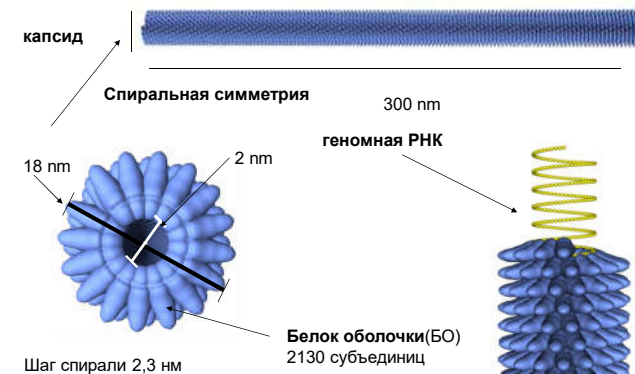
41



Вирус табачной мозаики  
(ВТМ)  
l - 300 nm  
d - 18 nm  
ss + РНК

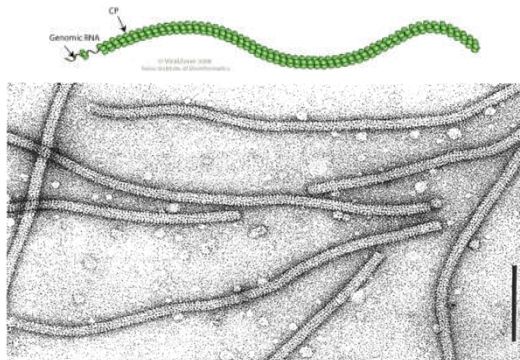


### Спиральные капсиды Структура частицы ВТМ



42

### Спиральные капсиды



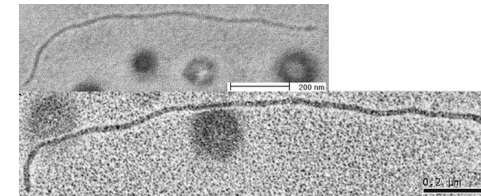
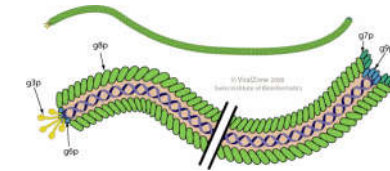
Х вирус картофеля (ХВК); l - 500 нм; d - около 13 нм; ss + РНК

43

### Спиральные капсиды

#### Бактериофаг М13

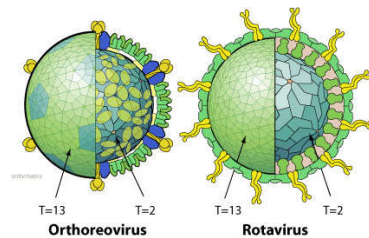
l - 900 нм; d - 9 нм  
ss ОДНК



44

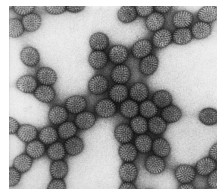
### Капсиды простых вирусов

#### сем. *Reoviridae*



•Геном сегментирован (10-12)  
ds РНК

•Капсид вириона реовирусов  
может быть образован одним,  
двумя или тремя  
икосаэдрическими белковыми  
слоями



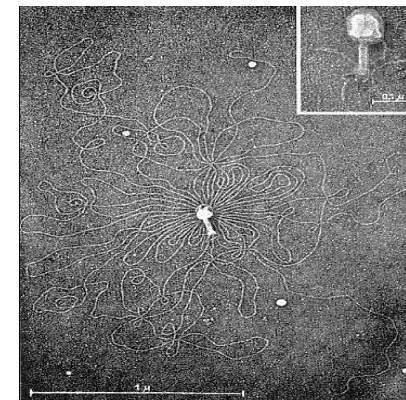
44-1

### Капсиды простых вирусов

#### БАКТЕРИОФАГ Т4

#### Порядок *Caudovirales*

БАКТЕРИОФАГ Т4  
*E. coli* (в рамке)  
Геном  
= dsДНК  
и «ТЕНЬ» ФАГА ПОСЛЕ  
ОСМОТИЧЕСКОГО ШОКА И  
ОСВОБОЖДЕНИЯ ДНК.



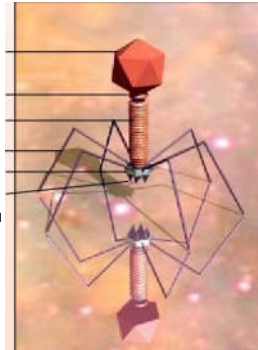
45



## Капсиды простых вирусов

### Бактериофаг Т4

головка  
воротник  
сокращающийся чехол  
хвостовые фибриллы  
базальная пластинка  
шипы или короткие  
хвостовые фибриллы



46

## Сложные (оболочечные) вирусы

простой вирус

сложный (оболочечный) вирус

SV-40



Вирус краснухи

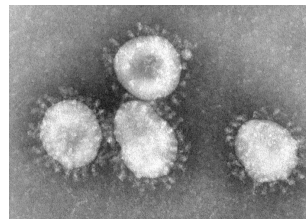
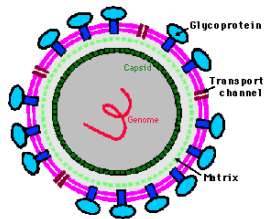
46 а

## Сложные (оболочечные) вирусы

### Липопротеидная оболочка

- образована из мембраны клетки-хозяина

- Содержит только вируспецифические белки, но не клеточные
- гликопротеины
- матриксный белок



Coronavirus

47

## Сложные (оболочечные) вирусы

### Липопротеидная оболочка

### Функции гликопротеинов:

- являются вирусными рецепторами, определяющими присоединение вириона к клетке
- обеспечивают проникновение капсида или всего вириона в клетку
- гликопротеины некоторых семейств вирусов обладают нейраминидазной активностью
- гликопротеины являются антигенами

48

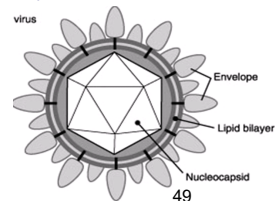
## Сложные (оболочечные) вирусы

### Вирус гепатита С

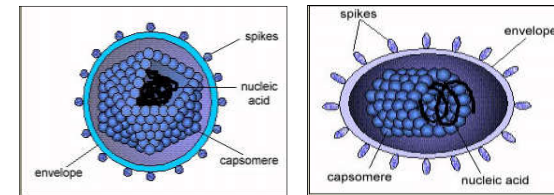


Белок Е (гликопротеин)

- Семейство **Flaviviridae** род **Hepacivirus**
- (+) ssРНК
- диаметр 50 нм
- Липопротеидная оболочка сферический нуклеокапсид



## Сложные (оболочечные) вирусы



Нуклеокапсид (кор – “core” – сердцевина)

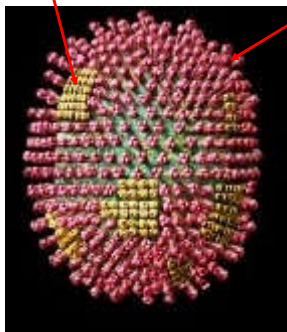
50

## Сложные (оболочечные) вирусы

### Вирус гриппа А

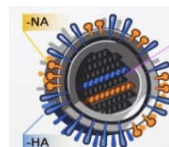
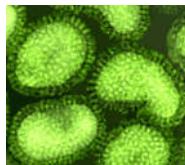
Нейраминидаза (NA)

Гемагглютинин (HA)



Сем. **Orthomyxoviridae**

Частицы полиморфны;  
Диаметр 80-120 нм  
Матриксный белок  
Нуклеокапсид спиральный.  
(-)ssРНК -8 сегментов

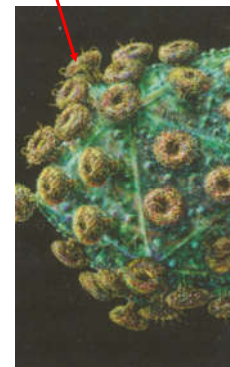


51

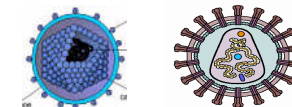
## Сложные (оболочечные) вирусы

### Вирус иммунодефицита человека

гликопротеины



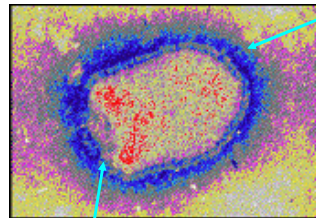
- Human Immunodeficiency Virus (HIV).
- семейство **Retroviridae**
- (+) ss РНК
- диаметр 80-100 нм
- Липопротеидная оболочка сферическая, реже плеоморфная
- Матриксный белок
- Икосаэдрический нуклеокапсид



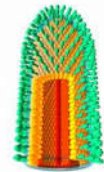
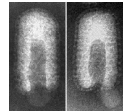
52

## Сложные (оболочечные) вирусы

### Вирус бешенства



G гликопротеин



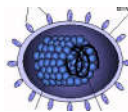
белок М  
(матриксный)

Семейство *Rhabdoviridae*

Диаметр 45-100 нм

Длина 120-450 нм

ss(-) РНК; спиральный нуклеокапсид



53

## Сложные (оболочечные) вирусы

### Вирус Эбола

сем. *Filoviridae*

Лихорадка Эбола

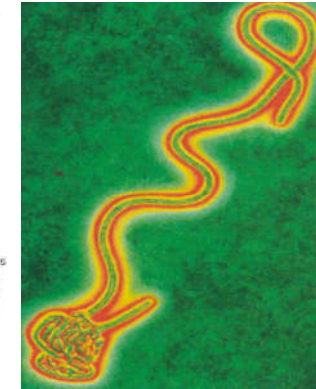
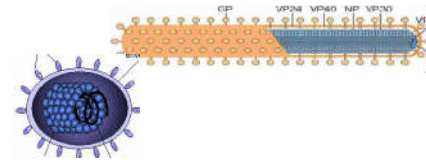
нитевидная форма,

липопротеидная оболочка,

d = 80 нм,

l = 1400 нм

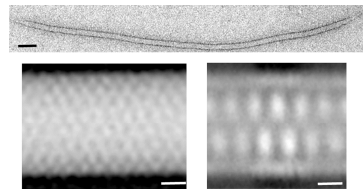
нуклеокапсид спиральный  
(-)ss РНК



54

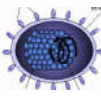
## Сложные (оболочечные) вирусы

### Betalipothrixvirus



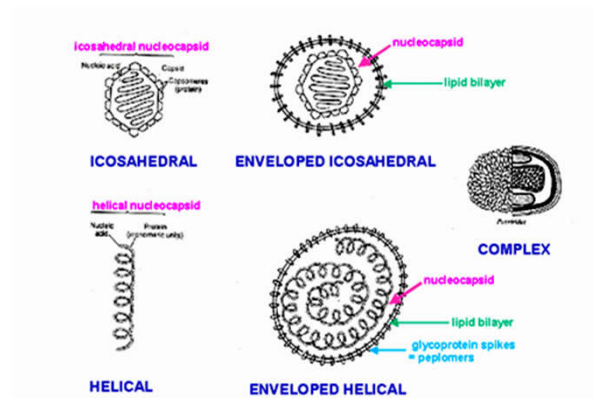
l = 2000 нм  
d = 24 нм

== ds ДНК

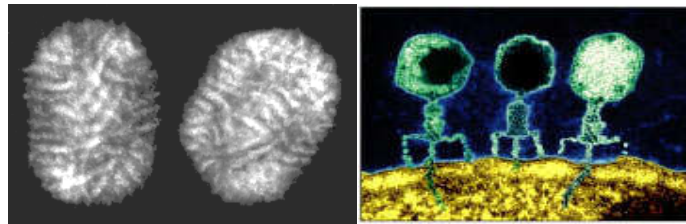


54-1

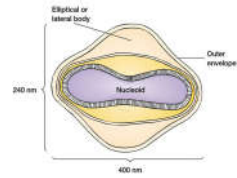
## Пять основных структурных форм вирусов



55



бактериофаг Т4

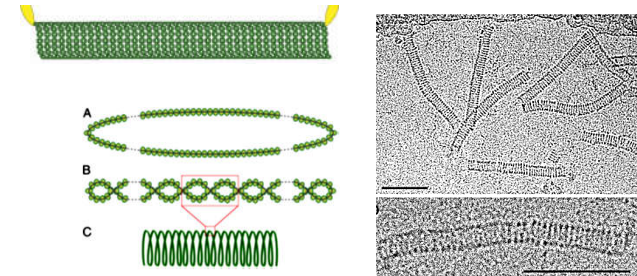


поксвирусы

Комплексная симметрия

56

Aeropyrum coil-shaped virus (ACV)



ssДНК - 24 893 нт

d 28nm  
l 210-230 nm

56a

### ПЕРВЫЕ ЭТАПЫ ИНФЕКЦИИ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСА С КЛЕТКОЙ

#### Адсорбция

специфическое взаимодействие вирусного белка, экспонированного на поверхности вириона, с клеточными рецепторами.

#### Проникновение вируса в клетку

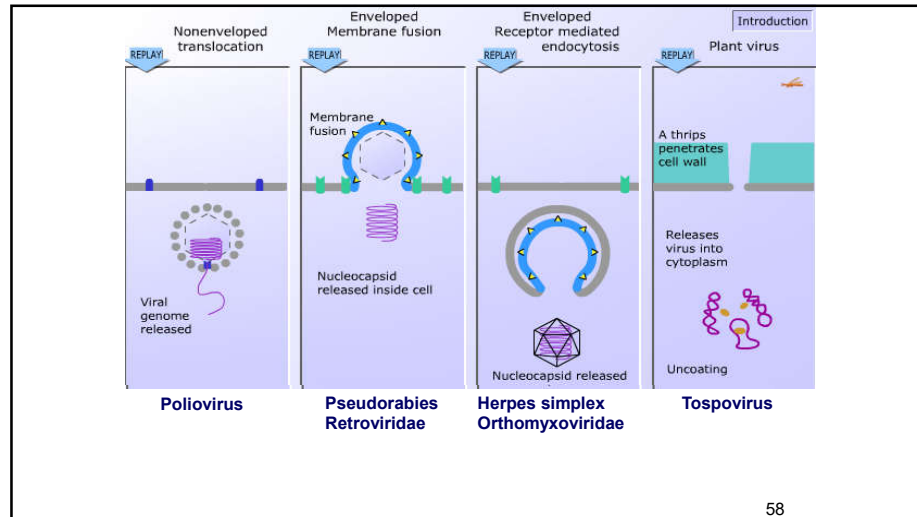
- эндоцитоз и образование внутриклеточной вакуоли.
- слияние липидной оболочки вируса с клеточной мембраной.

57

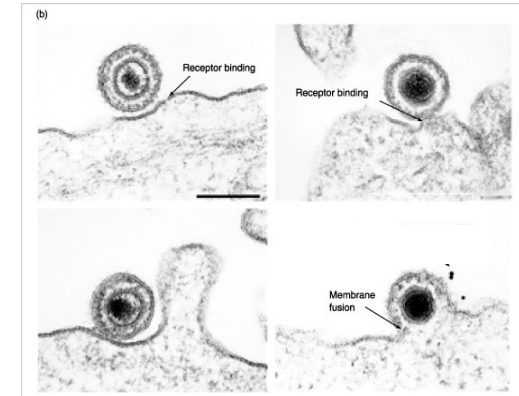
### ПЕРВЫЕ ЭТАПЫ ИНФЕКЦИИ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСА С КЛЕТКОЙ

- Клетки растений, грибов и бактерий обладают клеточной стенкой, являющейся дополнительным барьером для проникновения вирусов.
- Вирусы растений не имеют рецепторов для проникновения в растительную клетку. Для проникновения вируса участок клеточной стенки должен быть нарушен (механические повреждения, вироформные насекомые).

57a

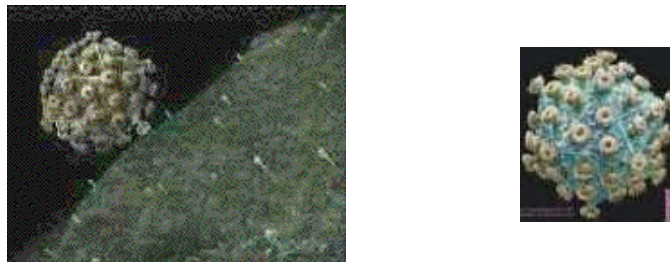


### ПЕРВЫЕ ЭТАПЫ ИНФЕКЦИИ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСА С КЛЕТКОЙ



### ПЕРВЫЕ ЭТАПЫ ИНФЕКЦИИ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСА С КЛЕТКОЙ

#### Вирус иммунодефицита человека (HIV)



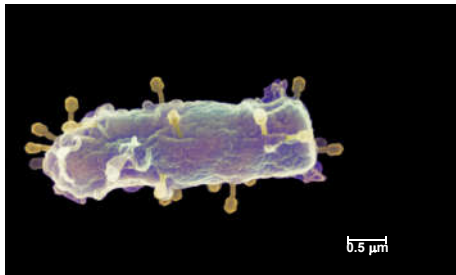
### Проникновение вируса в клетку

- является энергозависимым процессом, поэтому вирусы проникают только в метаболически активные клетки.
- во время проникновения происходит структурная перестройка вириона, которая начинается после взаимодействия вируса с клеточным рецептором.
- радикальное изменение структуры вириона у многих вирусов происходит в эндолизосоме в результате воздействия кислых pH и(или) протеиназ эндолизомы.



## Проникновение вируса в клетку

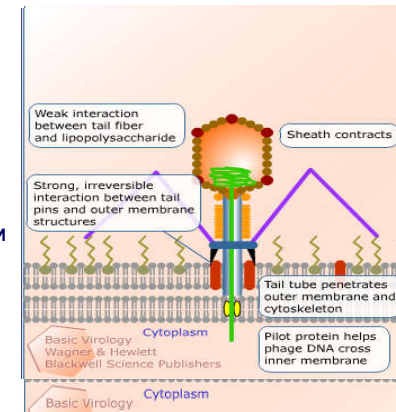
Бактериофаг Т4 атакует клетки *E. coli*



62

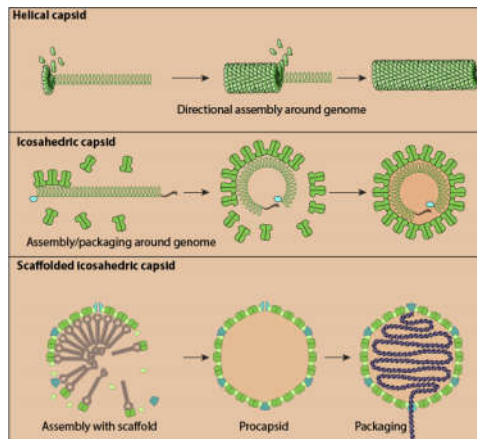
## Проникновение вируса в клетку

**БАКТЕРИОФАГ Т4:**  
ПЕРВЫЕ ФАЗЫ ИНФЕКЦИИ



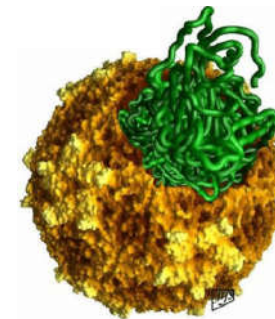
63

## Сборка вирусных капсидов



64

## Сборка вирусных капсидов



Нуклеиновая кислота  
упаковывается внутрь  
икосаэдрического капсида

Независимо от степени сложности  
устройства вирусной частицы,  
структура вириона стабилизирована  
главным образом электростатическими  
и гидрофобными связями между ее  
компонентами.

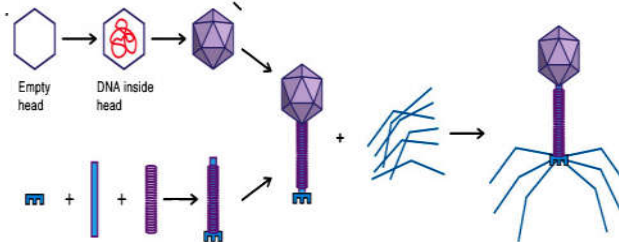
65



## Сборка вирусных капсидов

### Сборка T4 бактериофага

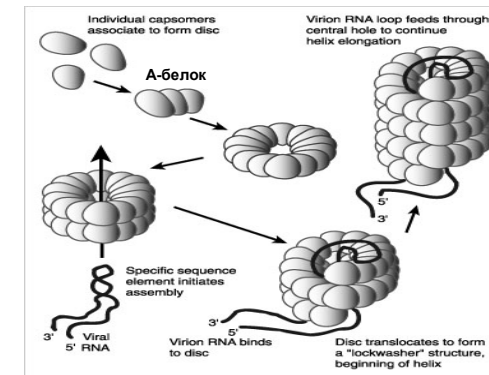
- Вновь образованные части бактериофага самопроизвольно собираются в частицу



66

## Сборка вирусных капсидов

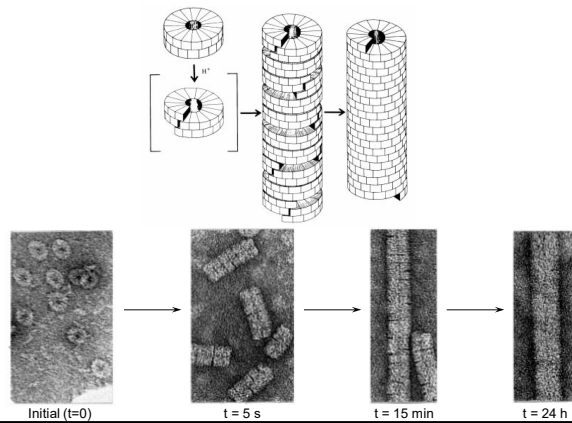
### Сборка вируса табачной мозаики (ВТМ).



67

## Сборка вирусных капсидов

### Сборка капсида ВТМ *in vitro*



67a

# ВИРУСОЛОГИЯ

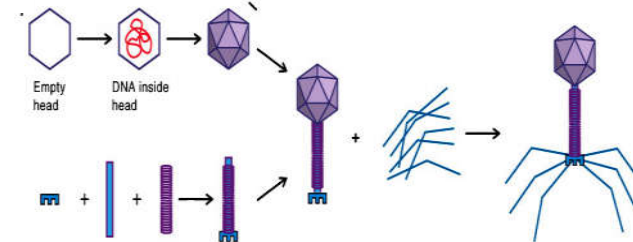
Лекция 3

Курс лекций для студентов IV курса  
Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова  
2019

## Сборка вирусных капсидов

### Сборка T4 бактериофага

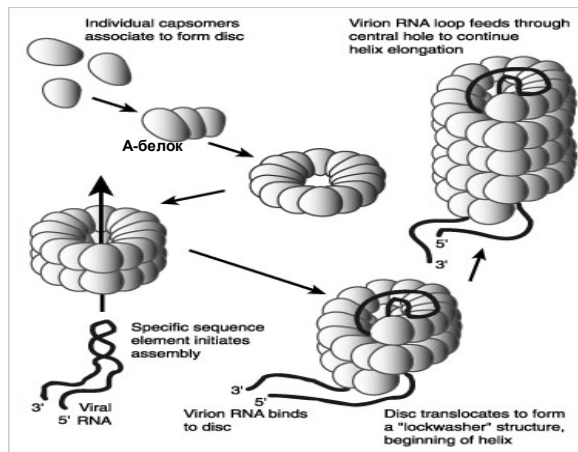
- Вновь образованные части бактериофага самопроизвольно собираются в частицу



66

## Сборка вирусных капсидов

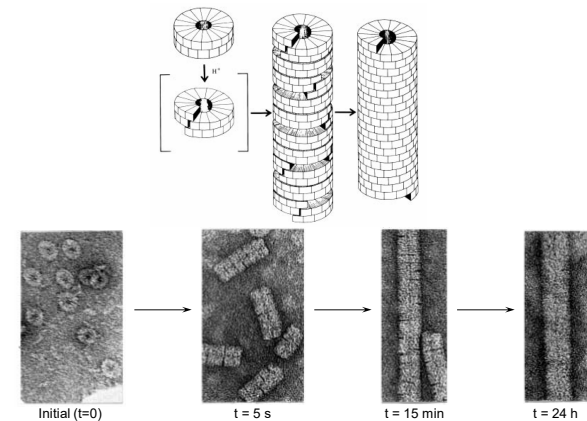
### Сборка вируса табачной мозаики (VTM)



67

## Сборка вирусных капсидов

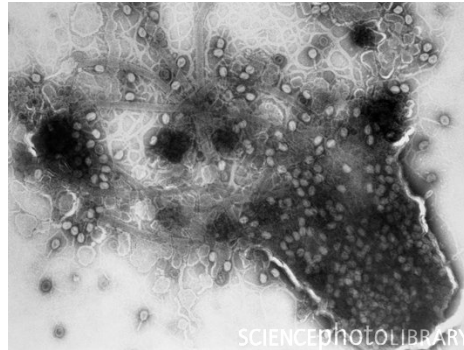
### Сборка капсида ВТМ *in vitro*



67a

### Типы вирусных инфекций. Выход вирусного потомства из зараженной клетки

- Продуктивная инфекция
  - литическая



Выход дочерних частиц бактериофага при лизисе бактериальной клетки

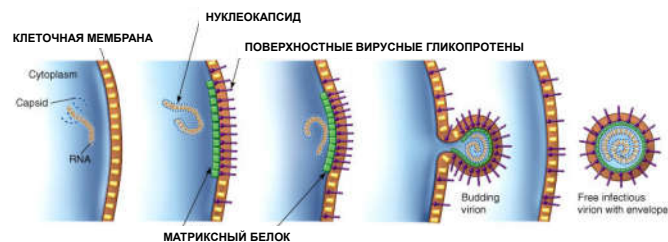
68

### Типы вирусных инфекций. Выход вирусного потомства из зараженной клетки

- Продуктивная инфекция
  - литическая
  - персистирующая

68a

### Типы вирусных инфекций. Выход вирусного потомства из зараженной клетки



Созревание и выход из клетки вируса с внешней липопротеидной оболочкой - почкование

69

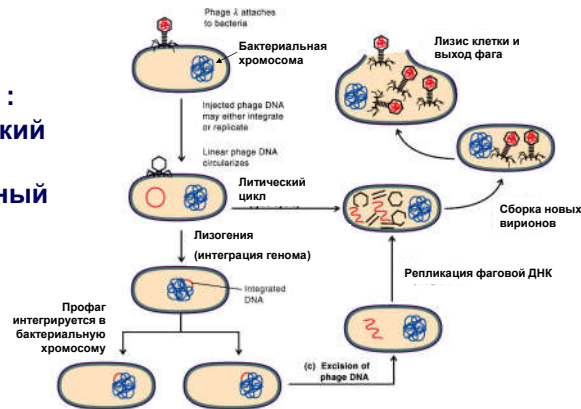
### Типы вирусных инфекций. Выход вирусного потомства из зараженной клетки

- Продуктивная инфекция
  - литическая
  - персистирующая
- Абортивная инфекция
- Интегративная форма
  - лизогения

70

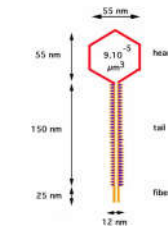
### Типы вирусных инфекций. Выход вирусного потомства из зараженной клетки

фаг  $\lambda$  :  
литический  
или  
лизогенный  
цикл

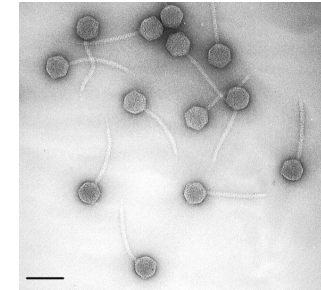


71

### Типы вирусных инфекций. Выход вирусного потомства из зараженной клетки



бактериофаг  $\lambda$



71 a

### Типы вирусных инфекций. Выход вирусного потомства из зараженной клетки

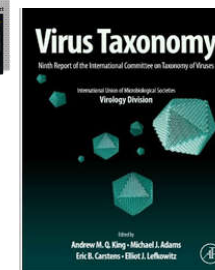
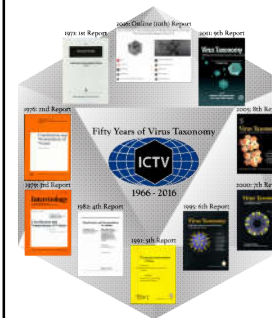
- Продуктивная инфекция
  - литическая
  - персистирующая
- Abortивная инфекция
- Интегративная форма
  - лизогения
- Интегративно-продуктивная форма
  - трансформация клетки

#### • Вирусы растений

проникают в соседние клетки по плазмодесмам и по сосудам флоэмы, постепенно распространяясь по всему растению.

72

### Классификация вирусов



- Международный Комитет по таксономии вирусов – МКТВ (International Committee on Taxonomy of Viruses – ICTV). <http://www.ictvonline.org>
- IX доклад опубликован в 2011 году.
- Определено более 2200 видов, 349 родов, 19 подсемейств, 87 семействам и 6 порядкам.

73

## Классификация вирусов



Определено 4404 вида,  
125 семейств и 8 порядков.

73a

## Классификация вирусов

Нуклеиновая кислота	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ДНК или РНК</li> <li>• одно- или двцепочечная нуклеиновая кислота</li> <li>• сегментированный геном или нет</li> <li>• линейный или кольцевой</li> <li>• если РНК – какой полярности</li> <li>• диплоидный геном (ретровирусы)</li> </ul>
Структура вириона	<ul style="list-style-type: none"> <li>• икосаэдрическая, спиральная или комплексная симметрия</li> <li>• наличие липопротеидной оболочки</li> <li>• число капсомеров</li> </ul>

**Вирусный вид** является политипической категорией (классом) вирусов, которая составляет реплицирующуюся линию и занимает особую экологическую нишу

74

## Классификация вирусов

- Вирусы классифицируют по тирам, классам, порядкам, семействам, родам и видам.
- Тип имеет латинское название с суффиксом - **viricota**; класс – **viricetes**; порядок – с суффиксом - **virales** семейства и подсемейства – с суффиксами, соответственно, **–viridae** и **–virinae**; названия родов оканчиваются суффиксом **–virus**.
- в порядки (типы, классы) сгруппированы далеко не все вирусы.

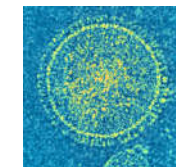
75

## Классификация вирусов

### Наименование вирусов

обычно базируется на данных, полученных в момент открытия вируса

- **Заболевание, вызываемое вирусом:**  
Вирус оспы, Вирус гепатита, ВИЧ, Вирус кори.
- **Патология клетки, возникающая при протекании инфекции:**  
Респираторный синцитиальный вирус человека, Цитомегаловирус
- **Местоположение инфекции:**  
Аденовирусы, Энтеровирусы, Риновирусы.
- **Место открытия, имя ученого, открывшего вирус и т.д.:**  
Вирус Эпштейна-Барр, Вирус саркомы Рауса, Вирус лихорадки долины Рифт
- **Биохимические, морфологические свойства:**  
Ретровирусы, Пикорновирусы



Respiratory Syncytial Virus (RSV)

75a

## Классификация вирусов

в зависимости от типа генетического материала:

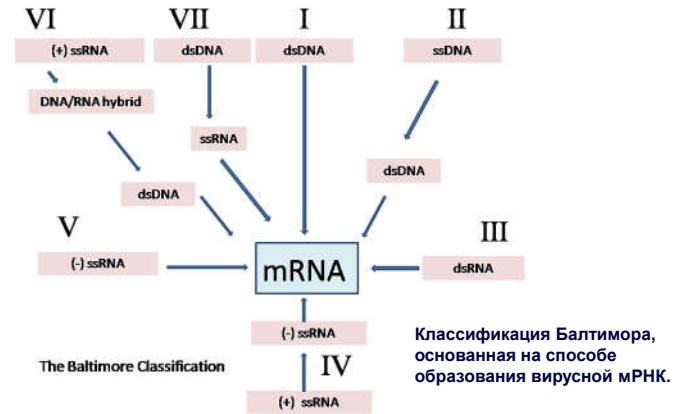
- (I) вирусы, содержащие двунитевую - dsДНК;
- (II) вирусы, содержащие однонитевую - ssДНК;
- (III) вирусы, содержащие двунитевую - dsРНК;
- (IV) вирусы, содержащие однонитевую ss(+) РНК;
- (V) вирусы, содержащие однонитевую ss(-) РНК;
- (VI) РНК-содержащие вирусы, жизненный цикл которых включает стадию обратной транскрипции;
- (VII) ДНК-содержащие вирусы, жизненный цикл которых включает стадию обратной транскрипции ;
- (VIII) субвирусные агенты (вирионы, вирусы-сателлиты, сателлитные нуклеиновые кислоты и прионы).



David Baltimore, 1971

76

## Классификация вирусов



76a

## Общие схемы репликации вирусов

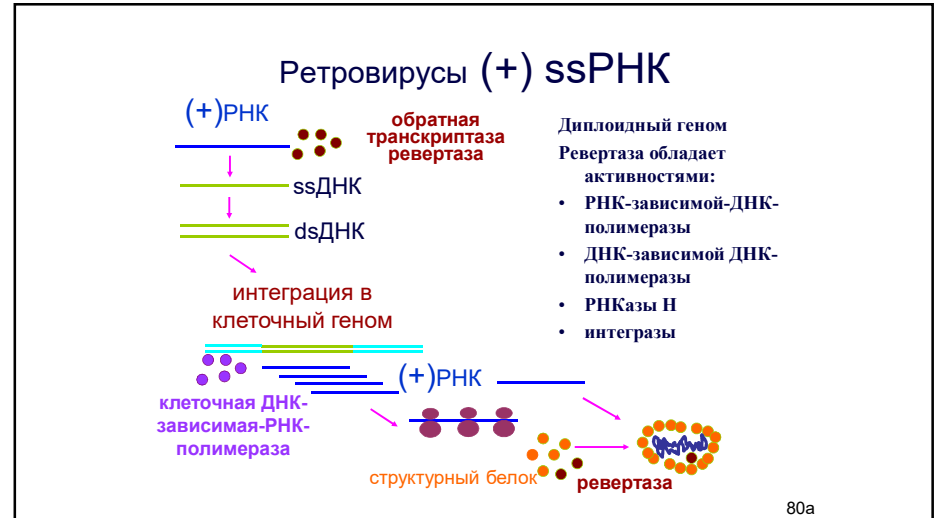
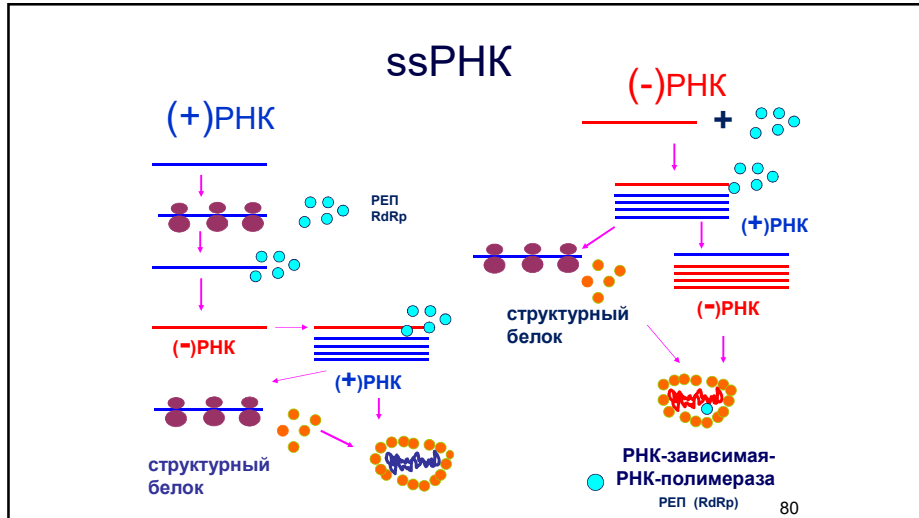
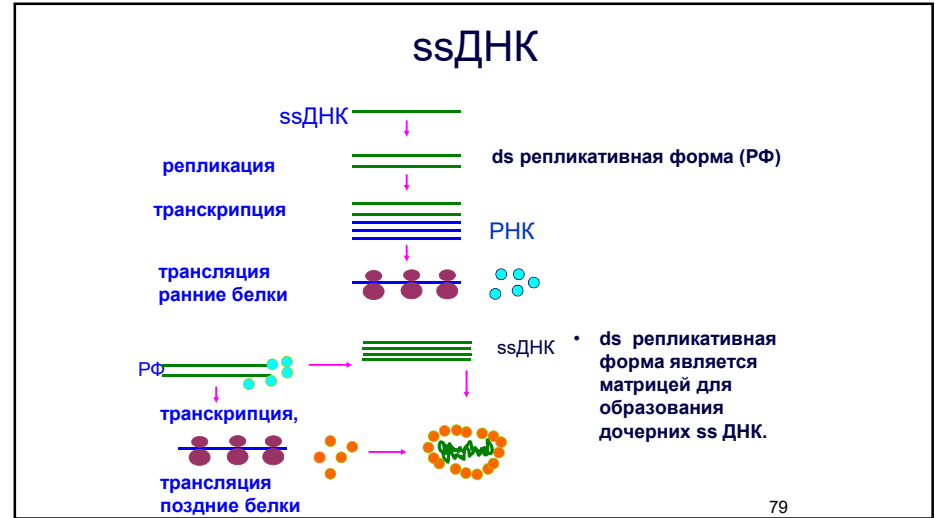
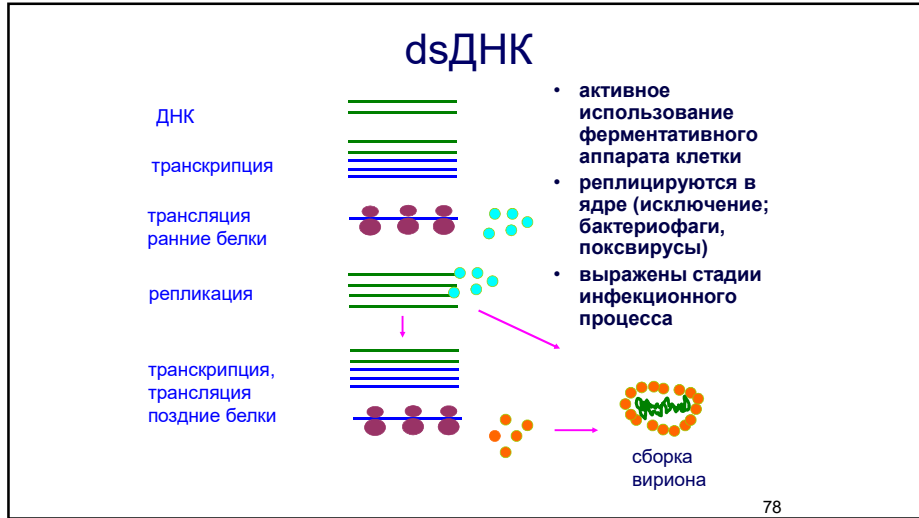
77

## НЕКОТОРЫЕ ФЕРМЕНТЫ ПОЛИМЕРАЗНОГО ТИПА

- **ДНК-зависимая ДНК-полимераза** – осуществляет синтез ДНК на матрице ДНК (нужна затравка)- **DNApol**.
- **ДНК-зависимая РНК-полимераза** – осуществляет синтез мРНК на матрице ДНК - **RNApol**.
- **РНК-зависимая РНК-полимераза** – осуществляет синтез РНК на матрице РНК. Выполняет функции транскриптазы и репликазы - **RdRp, REP**.
- **РНК-зависимая ДНК-полимераза** (обратная транскриптаза, ревертаза) – осуществляет синтез ДНК на матрице РНК .

77a





## Ретроидные (Параретро) вирусы - dsДНК.

(содержат обратную транскриптазу)

### РЕТРОИДНЫЕ ВИРУСЫ:

(± dsДНК) → (+РНК) → (± dsДНК)

### РЕТРОВИРУСЫ:

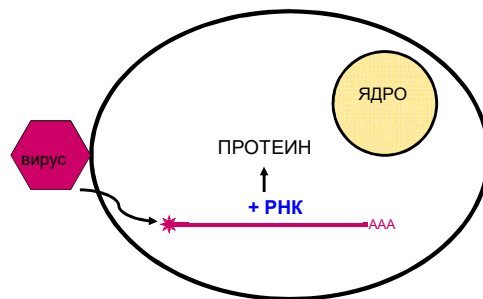
(+ ssРНК) → (± ДНК) → (+ ssРНК)

80b

## (+) РНК-содержащие

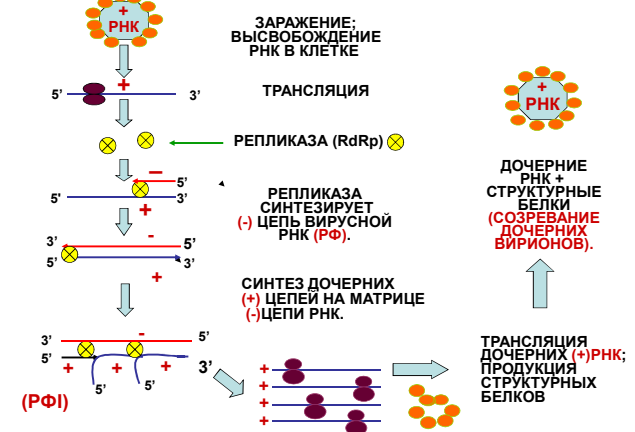
## ВИРУСЫ

### Геномная РНК с позитивной полярностью (+ РНК)



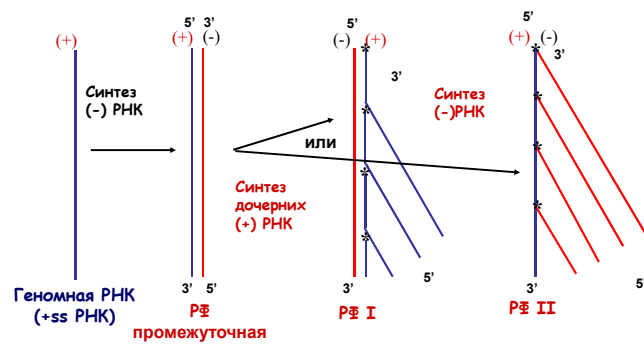
2

### Общие принципы репликации (+) РНК содержащих вирусов. 1.(+) → (±) → (+)



3-4

## Репликация вирусных (+) РНК



РЭ- репликативная форма.

5a(82)

# ВИРУСОЛОГИЯ

Лекция 4

Курс лекций для студентов IV курса  
Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова  
2019

## РНК-содержащие бактериофаги

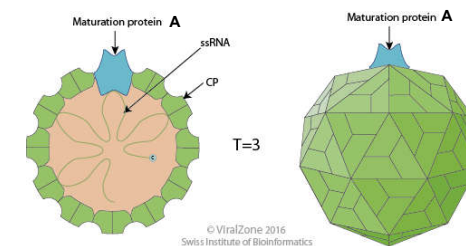
## РНК-содержащие бактериофаги

- Семейство: *Leviviridae*
- Группа IV
- (+) ss РНК (3600-4200 нт)
- Род *Levivirus* (бактериофаг MS2)
- Род *Allolevivirus* (бактериофаг Q $\beta$ )

6

## РНК-бактериофаги

Семейство: *Leviviridae*



178 субъединиц белка оболочки (БО-CP)

1 молекула белка созревания A

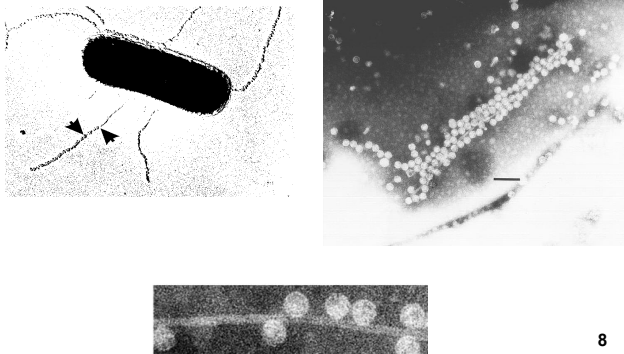
РНК сильно структурирована

Группа IV

7

## РНК-бактериофаги

Семейство: *Leviviridae*

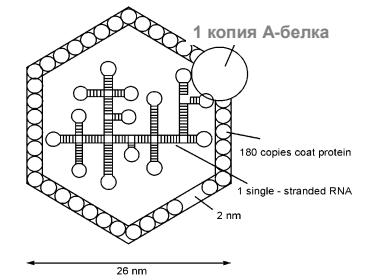
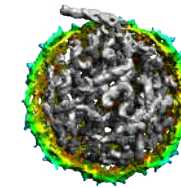
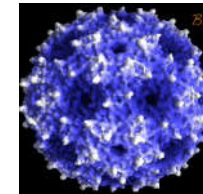


8

## РНК-бактериофаги

Семейство: *Leviviridae*

род *Levivirus* (бактериофаг MS2)



+РНК 3569нт

белок А 38 кДа

белок оболочки (СР) 14,7 кДа

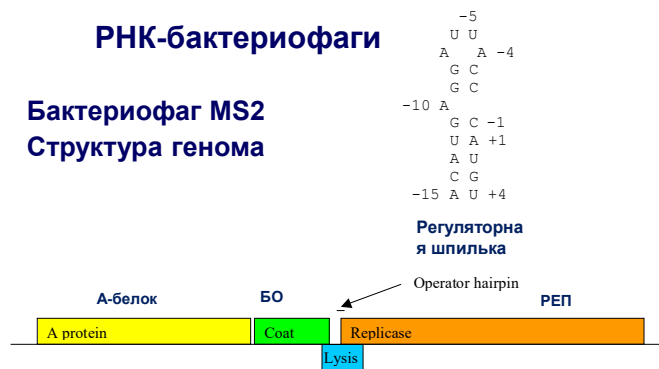
белок лизиса (L)

РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp - Pen)

9

## РНК-бактериофаги

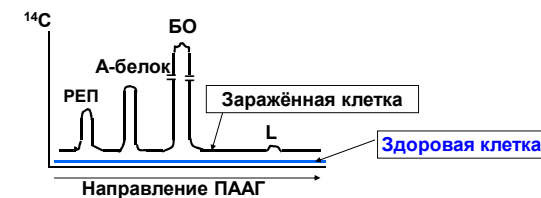
### Бактериофаг MS2 Структура генома



РНК фага MS2 полицистронна

10

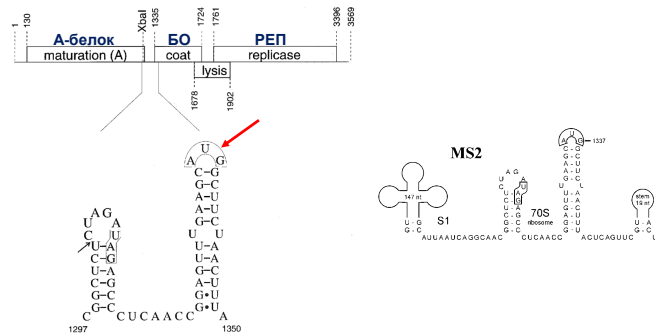
## РНК-бактериофаги бактериофаг MS2



Синтез вирус-специфических продуктов при подавлении синтеза клеточных белков.

11

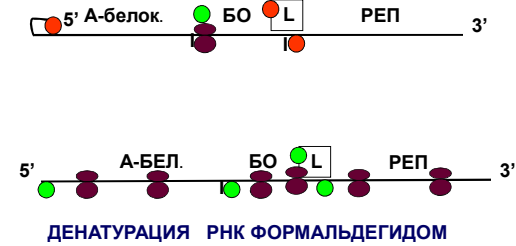
# РНК-бактериофаги бактериофаг MS2



Исходно в фаговой РНК для рибосом доступен только ген белка оболочки, инициаторный кодон которого расположен на вершине шпильки.

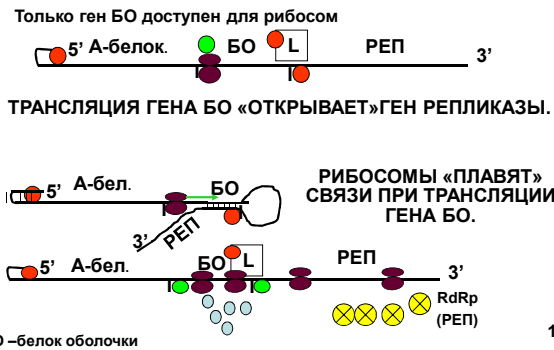
12

# РНК-бактериофаги бактериофаг MS2



13

# РНК-бактериофаги. Репликация бактериофага MS2



14

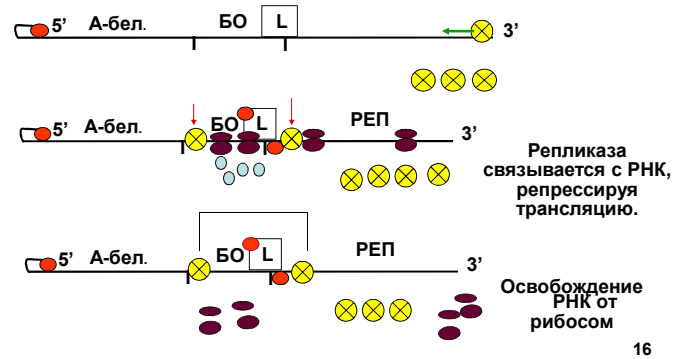
# РНК-бактериофаги. Репликация бактериофага MS2

- БО обладает сродством к инициаторному участку гена РЕП, специфически связывается с ним и блокирует считывание гена рибосомой.
- Вскоре после начала инфекции трансляция гена РЕП оказывается подавленной.
- БО фага выполняет две функции: он является структурным белком и репрессором трансляции.

15



### РНК-бактериофаги. Репликация бактериофага MS2



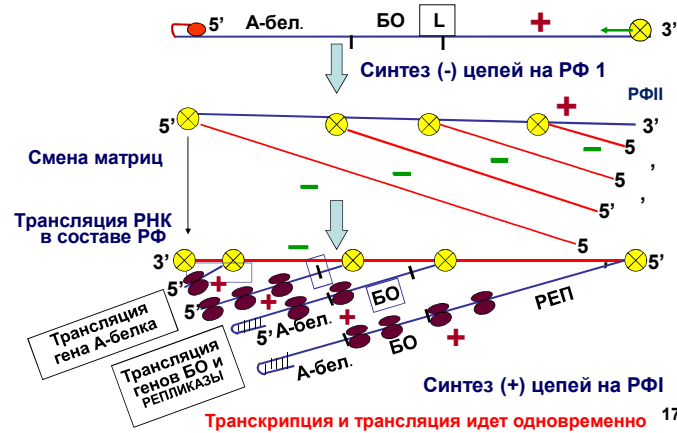
16

### РНК-бактериофаги. Репликация бактериофага MS2

- Репликаза (RdRp, Реп) фага выполняет две функции: она является собственно репликазой и репрессором трансляции БО и Реп.
- Репликаза убирает конкуренцию между трансляцией и транскрипцией.
- Для образования активного РНК-полимеразного комплекса Репликаза должна связаться с белками клетки-хозяина (рибосомальный белок S1, факторы элонгации трансляции EF-Tu и EF-Ts).

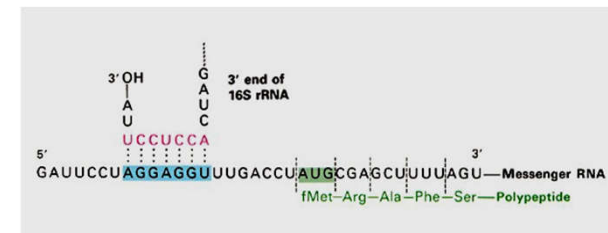
16a

### РНК-бактериофаги. Репликация бактериофага MS2



17

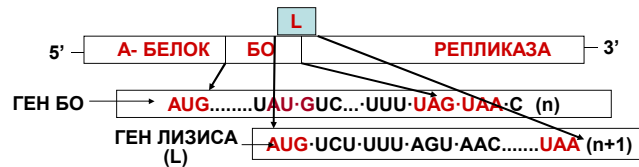
### Последовательность Шайна-Дальгарно



17a

## РНК-бактериофаги. Репликация бактериофага MS2

ПЕРЕКРЫВАНИЕ РАМОК ТРАНСЛЯЦИИ; ГЕН ЛИЗИСА

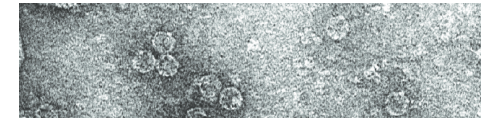


Лизин накапливается только на самых поздних стадиях инфекции.

18

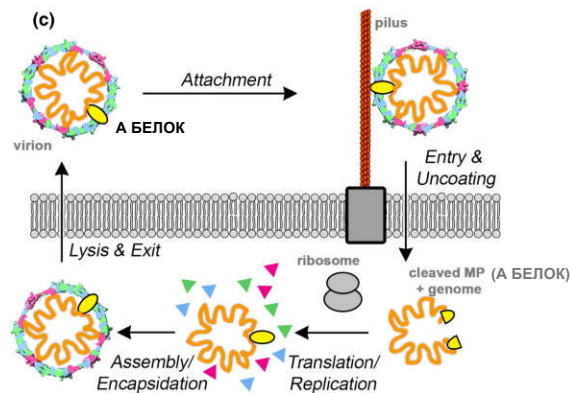
## РНК-бактериофаги. Репликация бактериофага MS2. Сборка вирионов

- После накопления (+)РНК, БО и А-белка начинается образование дочерних частиц.
- Белок А образует комплекс с РНК фага.
- БО связывается с регуляторной шпилькой на РНК.
- Вокруг РНК происходит формирование (сборка) капсида из белка оболочки.
- Лизис клетки, реализация дочерних вирусных частиц.



19

## РНК-бактериофаги. Жизненный цикл бактериофага MS2.



## РНК-бактериофаги



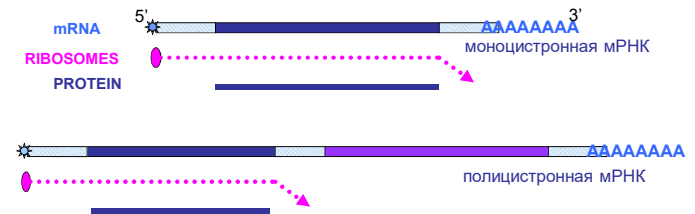
- У фага РНК-содержащих бактериофагов наблюдается четкая временная регуляция экспрессии генов.
- Определяющую роль играет вторичная структуры РНК.
- Процесс транскрипции сопряжен с процессом трансляции.
- БО – ингибитор трансляции гена РЕП.
- РЕП – ингибитор трансляции гена БО и гена РЕП.

20

## (+) РНК-содержащие вирусы эукариот

21

### Трансляция вирусных мРНК в эукариотических клетках

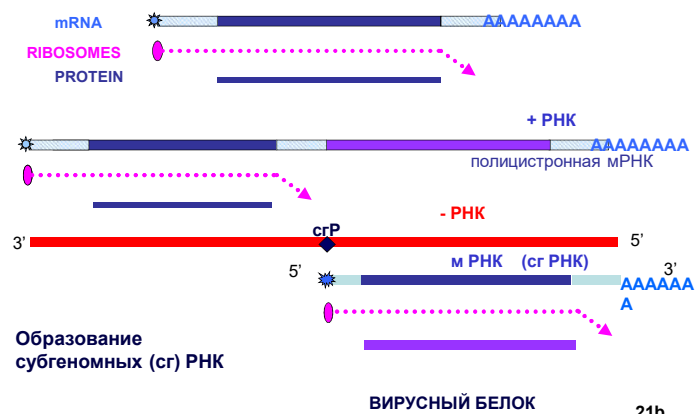


Как можно обеспечить выражение 3'-концевых генов?

- Транскрибировать специальные РНК для трансляции вирусных белков (субгеномные РНК – сг РНК);
- Транслировать большой белок –предшественник и разрезать его на меньшие протеины;
- Создать сайт внутренней посадки рибосомы;

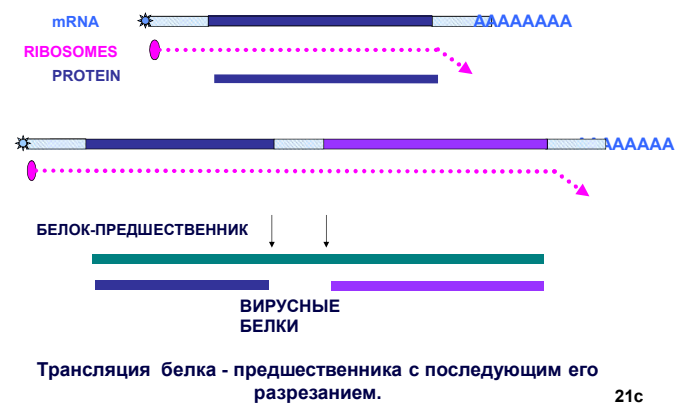
21a

### Трансляция вирусных мРНК в эукариотических клетках



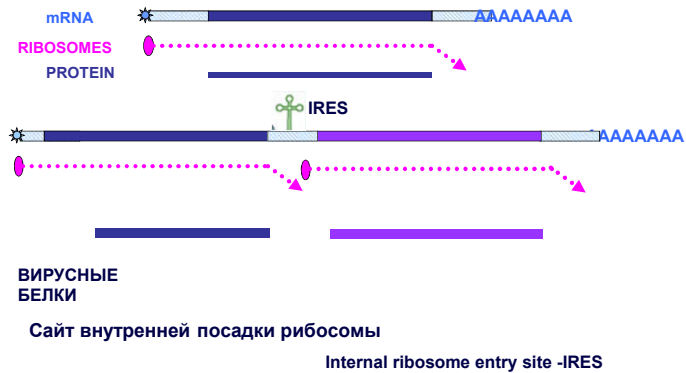
21b

### Трансляция вирусных мРНК в эукариотических клетках



21c

### Трансляция вирусных мРНК в эукариотических клетках

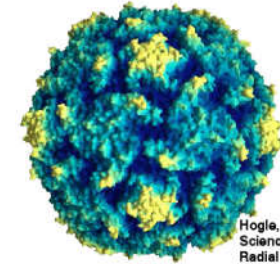


21d

### Порядок *Picornavirales* Семейство *Picornaviridae* Пикорнавирусы

47 родов, в том числе:

*Aphtovirus*  
*Cardiovirus*  
*Enterovirus*  
*Hepatovirus*



Poliovirus type 1

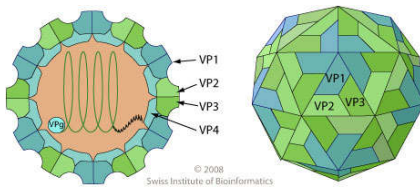
Hogle, Chow and Filman  
Science 229:1358  
Radial depth cue rendering  
J.Y.Sgro

pico – маленький  
ma - РНК

Группа IV

22

### Семейство *Picornaviridae* Пикорнавирусы



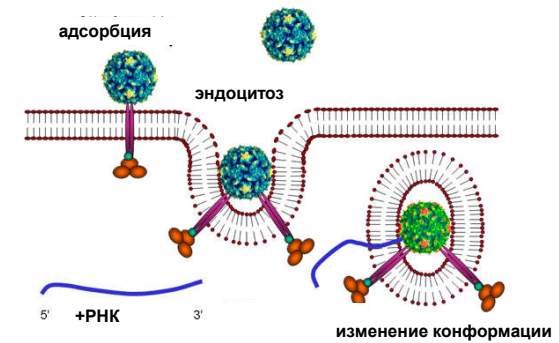
T = 3

- Икосаэдрический белковый капсид, липидной оболочки нет.
- d вириона ~ 30 нм
- ++ ss РНК ( 7200- 8500 нт),
- пентамеры (VP1)
- грани – гексамеры, (VP2 и VP3)
- VP4 – скрыт в глубине вириона.
- VPg ковалентно связан с РНК

viral protein - VP

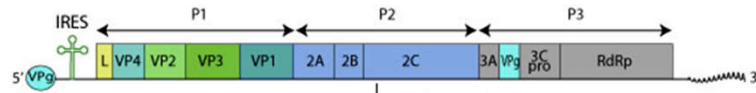
23

### Семейство *Picornaviridae*, проникновение в клетку



24

### Семейство Picornaviridae, структура генома

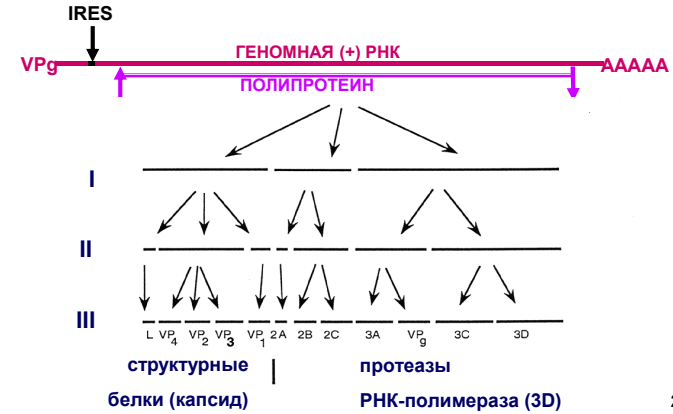


- на 5' -конце - VPg (репликация)
- на 3' -конце - polyA (участвует в инициации трансляции)
- IRES - Internal Ribosome Entry Site

Viral protein genome -VPg

25

### Семейство Picornaviridae, трансляция



26

### Семейство Picornaviridae, цитопатогенный эффект.

#### • **подавление синтеза клеточных белков**

- протеолиз клеточных факторов инициации транскрипции и трансляции вирусспецифическими протеазами:

-- протеаза 3C пикорнавирусов инактивирует фактор инициации транскрипции клеточных мРНК;

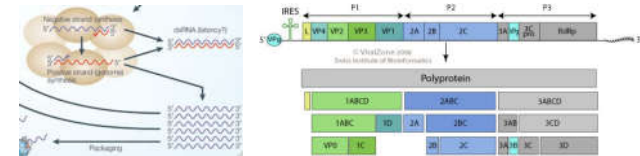
-- вирусная протеаза 2A расщепляет фактор инициации трансляции eIF4G;

-- вирусные протеазы расщепляют клеточный поли(A)- связывающий белок, необходимый для инициации трансляции клеточных мРНК.

27

### Семейство Picornaviridae, репликация генома

- Вирусная РНК полимераз (репликаза)
- Белки клетки (хозяйские факторы) также вовлечены в процесс репликации
- VPg



- дочерние (+) РНК
- упаковываются в капсид
  - матрица для репликации
  - матрица для трансляции

28

## 29

## 30

30-1

## 32





- Жизненный цикл происходит в цитоплазме
- Нет деления на раннюю и позднюю стадию инфекции
- Регуляция экспрессии генома на уровне трансляции
- Единый полипептид- предшественник; разрезание протеазой на функциональные белки (автокатализ)
- Модификация 5' – VPg и 3' – конца - poly(A)
- IRES – внутренний сайт посадки рибосом

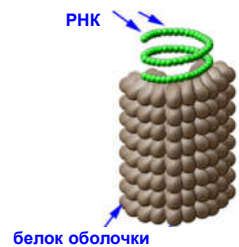
33

## (+)РНК-содержащие вирусы растений

33a



### Вирус табачной мозаики ВТМ

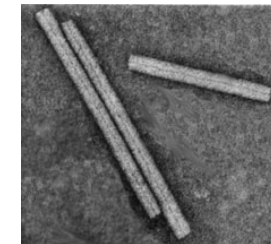
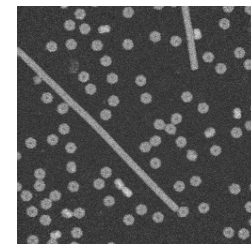


- семейство *Virgaviridae*
- род *Tobamovirus*
  - +РНК несегментированный геном (~ 7000 нт)
  - по форме - жесткая палочка, оболочки нет
  - d -18 nm, l - 300 nm

IV группа

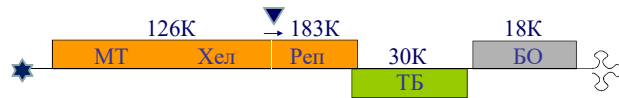
34

### Вирус табачной мозаики ВТМ



35

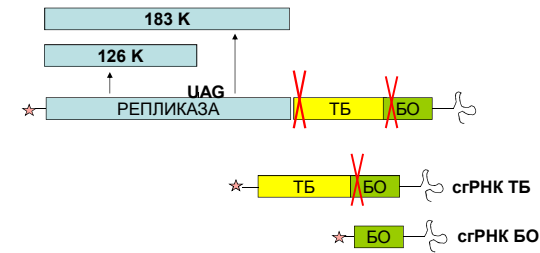
### Структура геном ВТМ



РНК 6400 нт  
 БО (белок оболочки) – структурный белок;  
 ТБ – транспортный белок;  
 Реп – полимеразный домен, Хел – хеликазный домен;  
 МТ – метилтрансферазный домен;  
 ★ – Кэп –структура - m<sup>7</sup>GpppG;  
 — tРНК-подобная структура;  
 ▼ –проскок слабого терминатора.

36

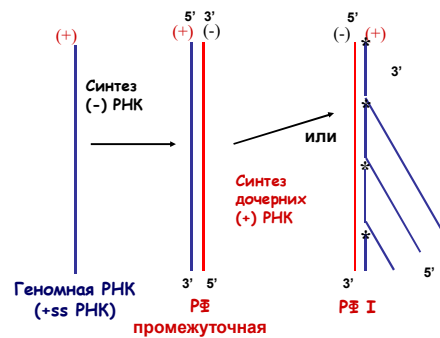
### Образование субгеномных (сг) РНК ВТМ



РЕПЛИКАЗА СИНТЕЗИРУЕТ СУБГЕНОМНЫЕ (сг) РНК ДЛЯ ТБ И БО на - РНК.

37

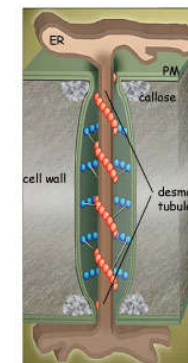
### Репликация РНК ВТМ



P – репликативная форма.

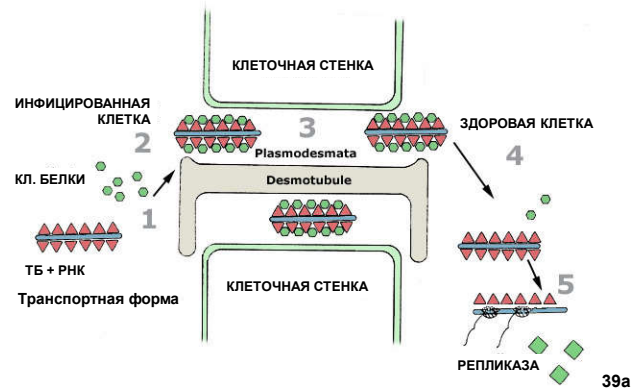
38

### СТРУКТУРА ПЛАЗМОДЕСМЫ

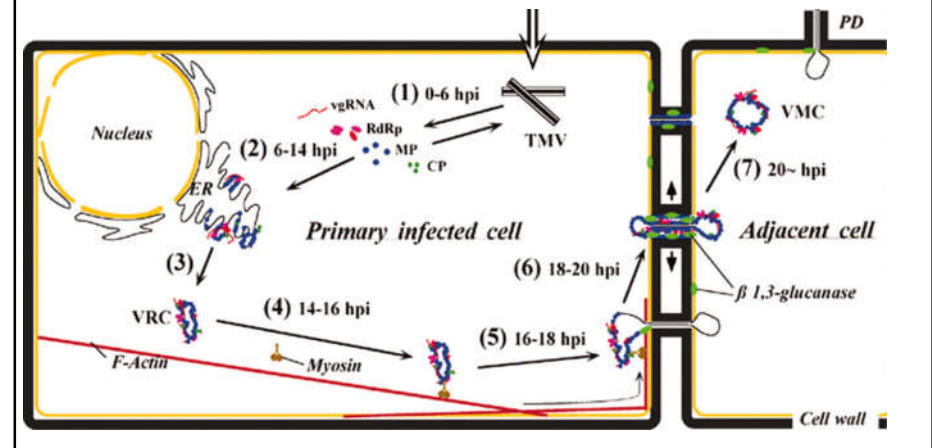


39

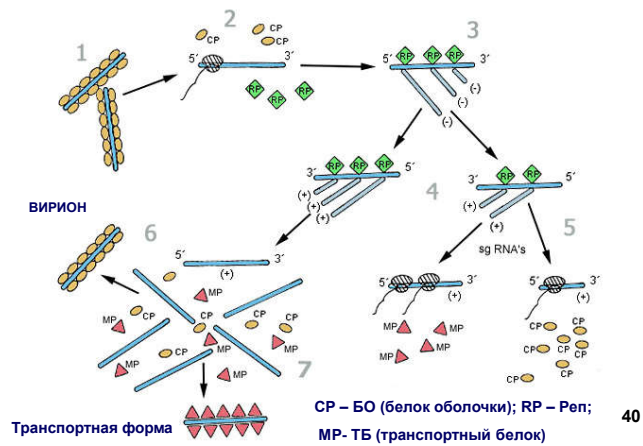
### Ближний транспорт ВТМ



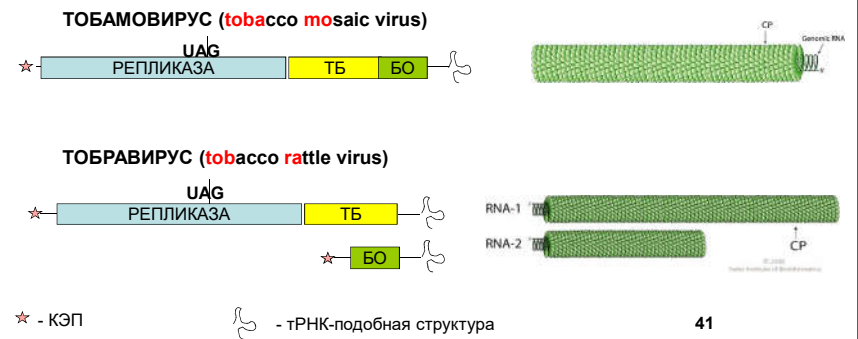
### Ближний транспорт ВТМ



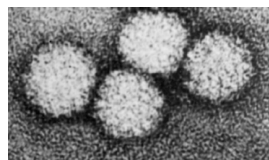
### Цикл репликации ВТМ



### (+) РНК геномы вирусов растений



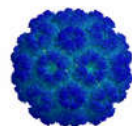
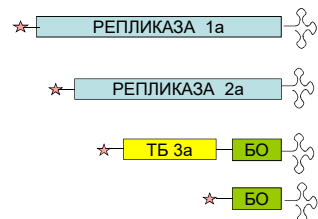
# (+) РНК геномы вирусов растений



ДИАНТОВИРУС (*Dianthus*)



БРОМОВИРУС (*Brome mosaic virus*)



Вирус мозаики костра

42

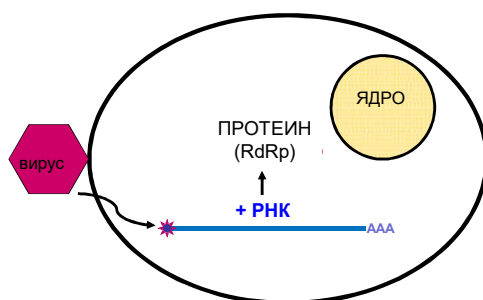
# ВИРУСОЛОГИЯ

Лекция 5

Курс лекций для студентов IV курса  
Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова  
2019

## (-) РНК-содержащие ВИРУСЫ

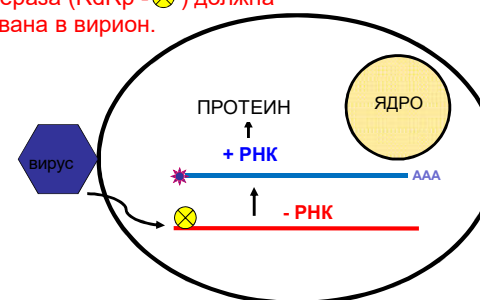
### Геномная РНК с позитивной полярностью (+ РНК)



2

### Геномная РНК с негативной полярностью (- ) РНК

РНК-полимераза (RdRp - ⊗ ) должна  
быть упакована в вирион.



3

## (-) РНК-содержащие ВИРУСЫ

РНК - геном с отрицательной полярностью:  
геномная РНК не транслируется

Вирионная РНК транскрибируется с образованием  
(+) мРНК

Вирион содержит РНК-зависимую РНК-полимеразу  
(RNA dependent RNA polymerase –RdRp)

РНК неинфекционна в отсутствие RdRp

Липопротеидная оболочка

Группа V

4

## (-) РНК-содержащие ВИРУСЫ

**НЕПРЕРЫВНЫЙ (-) РНК ГЕНОМ**

Порядок *Mononegavirales* - 11 семейств

*RHABDOVIRIDAE* - вирус бешенства, вирус везикулярного стоматита, вирусы растений.

*PARAMYXOVIRIDAE* – вирус свинки, кори, вирусы парагриппа.

*FILOVIRIDAE* - вирус Эбола, вирус Марбурга

*BORNAVIRIDAE* – вирус болезни Борна и другие вирусы, вызывающие неврологические заболевания человека и животных.

**СЕГМЕНТИРОВАННЫЙ (-) РНК ГЕНОМ**

Порядок *Articulavirales* - 2 семейства

сем. *ORTHOMYXOVIRIDAE* – вирус гриппа

сем. *AMNOONVIRIDAE*, под *Tilapinevirus* - заражают рыб

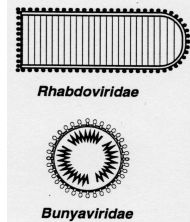
*BUNYAVIRALES*

5

## (-) РНК-содержащие ВИРУСЫ

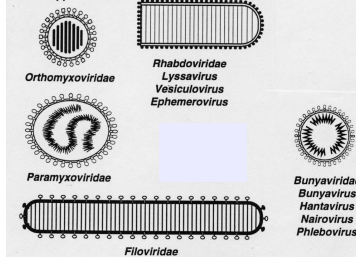
Беспозвоночные

ssRNA (-)



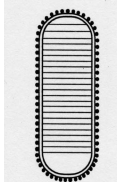
Позвоночные

ssRNA (-)



Растения

ssRNA (-)



*Rhabdoviridae*  
*Cytorhabdovirus*  
*Nucleorhabdovirus*

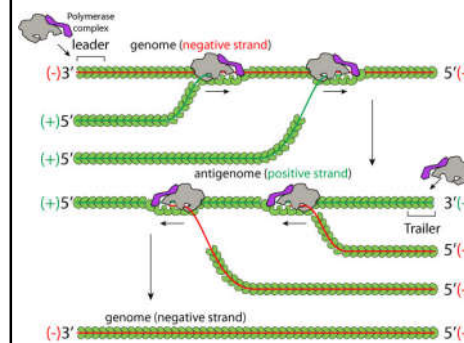


*Bunyaviridae*  
*Tospovirus*

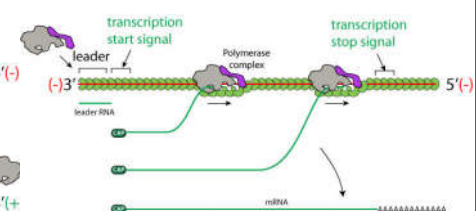
6

## *Mononegavirales*

РЕПЛИКАЦИЯ



ТРАНСКРИПЦИЯ



7



### Семейство *RHABDOVIRIDAE*

- 45-100 X 100-430 nm, бацилло- или пулеподобная форма
- билипидная мембрана содержит один вид гликопротеинов (G)
- спиральный нуклеокапсид (в раскрученном виде 20 X 700 nm)
- геномная РНК -1 сегмент, 10-14kb
- 5-10 генов кодируют 5-10 белков
- в семейство входит около 150 видов
- заражают позвоночных, беспозвоночных и растения
- распространяются среди растений и позвоночных с помощью векторов – насекомых, в организме которых способны размножаться

Группа V

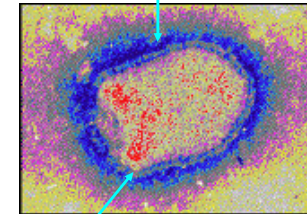
*Rabdos* – стержень

8

### *RHABDOVIRIDAE*

#### Вирус бешенства

G гликопротеин

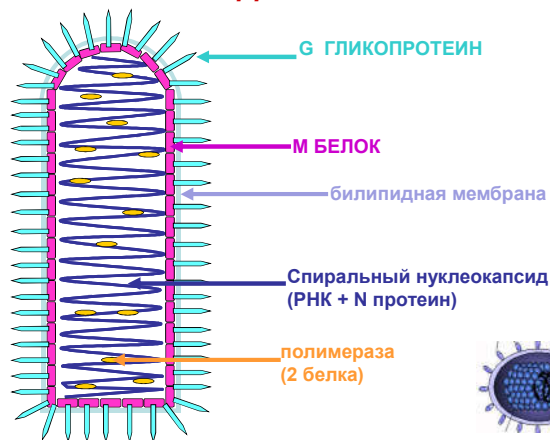
белок М  
(матриксный)

Вирус бешенства инфицирует ЦНС теплокровных животных, передается через укусы зараженных особей ( слюна). Другие пути передачи крайне редки.

ss(-) РНК; спиральный нуклеокапсид

9

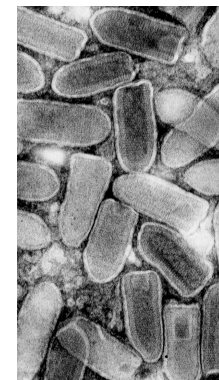
### РАБДОВИРУСЫ



10

### *RHABDOVIRIDAE*

#### Вирус везикулярного стоматита (ВВС)



L- 180 nm d- 70nm

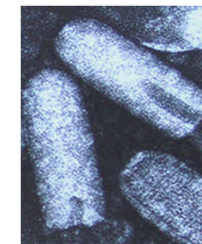
Липопротеидная оболочка

Группа V

Матриксный белок

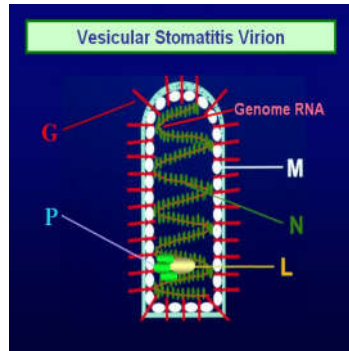
bullet-shaped – «пулевидная» форма

Репликация в цитоплазме



11

### Структура вириона вируса везикулярного стоматита (ВВС)

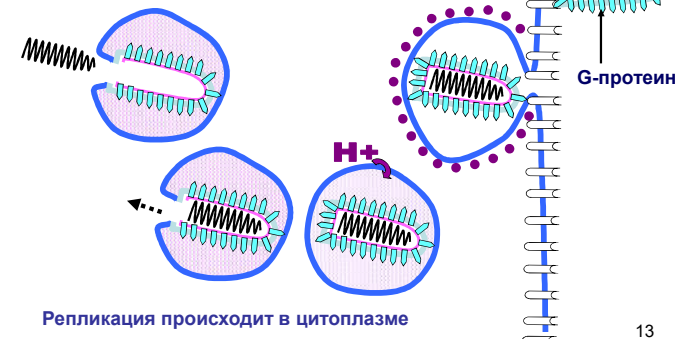


- Гликопротеин **G** обладает гемагглютинирующей активностью, распознает рецепторы клетки
- **M** – матриксный белок
- Нуклеокапсид, уложенный в спираль, состоит из геномной РНК 15 kb, покрытой белком **N**
- В состав нуклеокапсид в качестве структурного компонента входят белки **L** и **P** (компоненты транскриптазы)

12

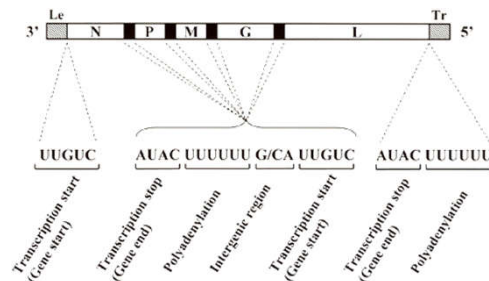
### Адсорбция и проникновение в клетку ВВС

РНК остается в виде нуклеокапсид



13

### Структура генома ВВС



**N** - нуклеопротеин, **P** - фосфопротеин, **M** - матриксный белок, **G** - гликопротеин и **L** – полимеразы.  
**Le** - лидерная последовательность (50 нт) – промотор транскрипции и сигнал для одевания РНК белком **N**.  
**Tr** (trailer) - промотор репликации геномной РНК  
 Межгенные регуляторные последовательности, содержащие «старт» и «стоп» - сигналы транскрипции и сигналы полиаденилирования мРНК.

14

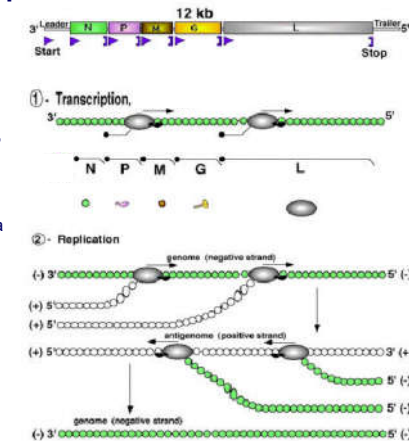
### Транскрипция и репликация рабдовирусов

На примере ВВС

Гены транскрибируются последовательно, по принципу «старт - стоп»

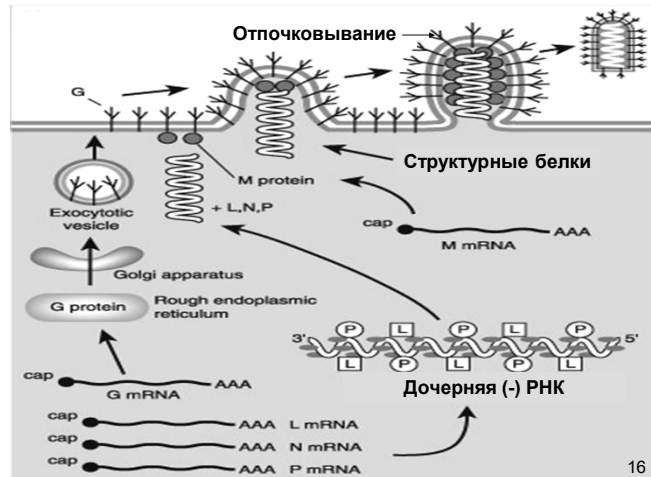
После аккумуляции **N**-белка и изменения уровня фосфорилирования **P**-белка происходит переключение с процесса транскрипции на процесс репликации

Полноразмерная антигеномная (+ РНК) является матрицей для репликации геномной (-) РНК

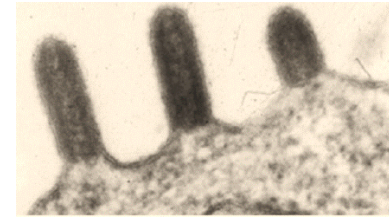


15

### Созревание и выход вирионов ВВС из клетки.



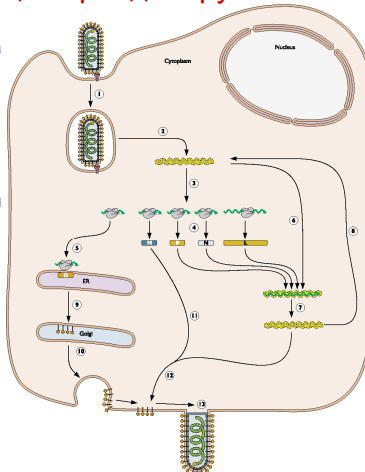
### Выход вирионов ВВС из клетки.



16a

### Инфекционный цикл рабдовирусов

1. Связывание с рецепторами, проникновение путем эндоцитоза
- 2-3. Слияние мембран и освобождение нуклеокапсида
- 4-6. Транскрипция и трансляция мРНК
- 7-8. Накопление нуклеокапсидного белка (N) и переключение с транскрипции на репликацию
- 5,9,10. Гликопротеин (G) встраивается в плазматическую мембрану
- 11,12. Нуклеокапсид, ассоциированный с фосфопротеином (P) и РНК-полимеразой (L) собирается с помощью M белка
13. Частица отпочковывается, захватывая мембрану, модифицированную белком G



17

### RHABDOVIRIDAE



- Жизненный цикл происходит в цитоплазме.
- Полимеразный комплекс (белки **L** и **P**) входит в состав вириона.
- Гены транскрибируются последовательно, по принципу «старт - стоп».
- Образуются моноцистронные субгеномные РНК, кэпированные и полиаденилированные.
- Переключение с транскрипции на репликацию происходит в результате изменения уровня фосфорилирования белка **P** и накопления белка **N**.
- Дочерние частицы отпочковываются, захватывая клеточную мембрану, модифицированную белком **G**.

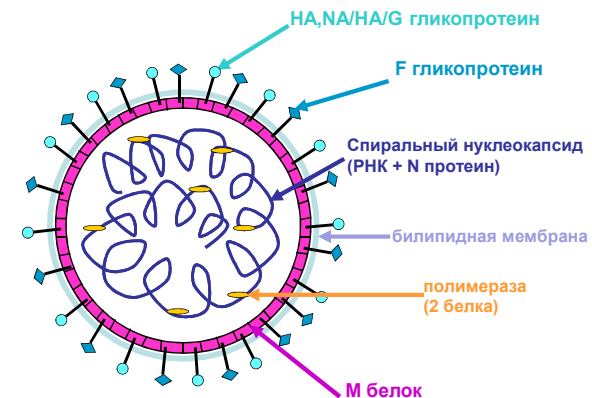
17-a

### семейство *PARAMYXOVIRIDAE*

- Плеоморфная или сферическая форма, d-150-250nm
- Два типа вирусных белков, модифицирующих липопротеидную мембрану
- Спиральный (нитевидный) нуклеокапсид
- 15-16 kb геномная (-)ssRNA ; 6-8 генов кодируют 6-12 полипептидов
- Обнаружены только у позвоночных, передается воздушно-капельным путем (горизонтальная трансмиссия)
- Вызывают серьезные заболевания человека и животных (корь, свинка, чумка собак и др.)
- Организация генома и репликация похожа с организацией генома и репликацией рабдовирусов
- Структура и биология сходна с ортомиксовирусами (вирус гриппа)

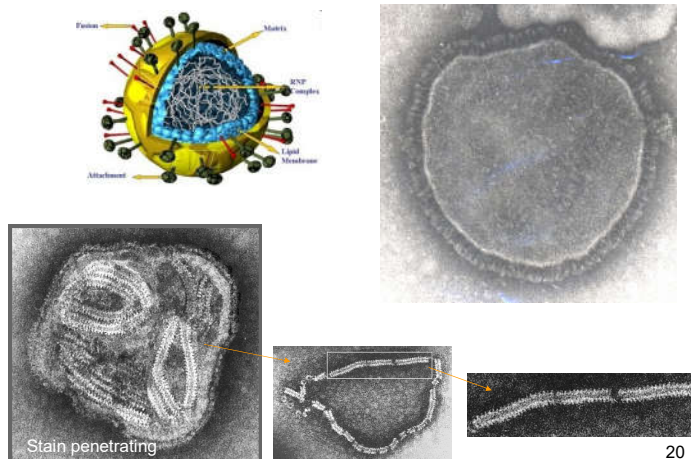
18

### Парамиксовирусы



19

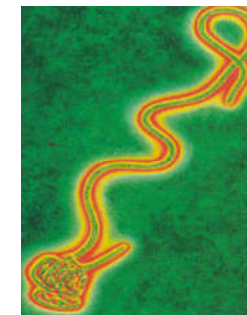
### Вирс Кори



20

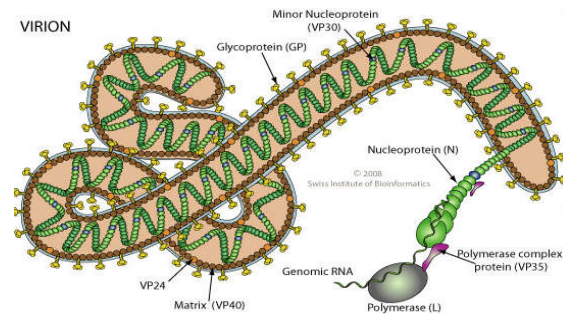
### семейство *Filoviridae* вирус Эбола и вирус Марбурга частицы 6-, U- подобной или нитевидной формы

- Вирус Эбола (лихорадка Эбола)
- Нитевидная форма
- Липопротеидная оболочка диаметр 80 нм, длина 1400 нм
- реплицируются в цитоплазме
- нуклеокапсид спиральный (-) ss РНК – 19kb кодирует 7 белков



21

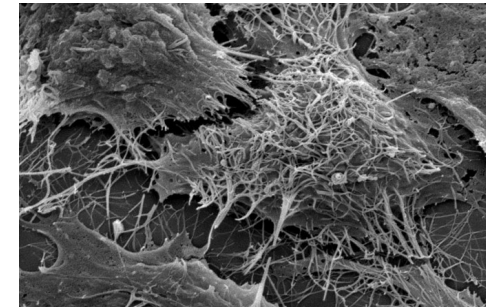
## Структура вируса Эбола



Белки нуклеокапсида – N и VP30 (минорный)  
 Матриксные белки – M (VP40) и минорный VP24  
 Полимеразный комплекс – белок L и VP35 (фосфопротеин)  
 Поверхностный гликопротеин – G (GP)

22

Изображение вируса Эбола (spaghetti-like filaments) на поверхности клеток, секретирующих белок CD317, полученного с помощью сканирующего микроскопа.



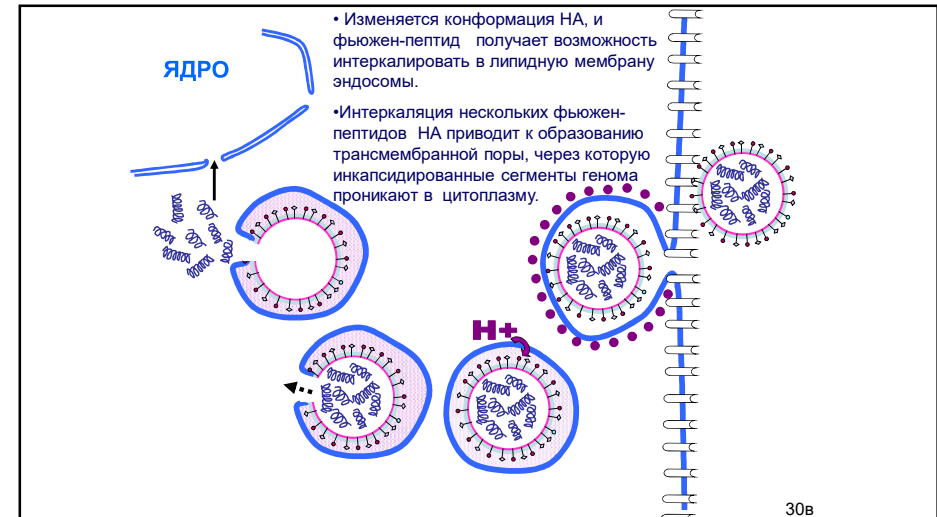
23



# ВИРУСОЛОГИЯ

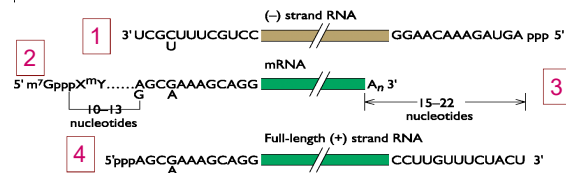
## Лекция 6

Курс лекций для студентов IV курса  
Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова  
2019



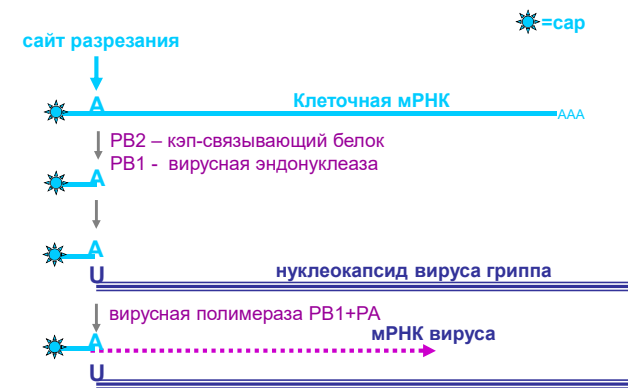
### Структура вирионной РНК, мРНК и (+)РНК-матрицы для синтеза дочерних (-)нитей геномной РНК

- 1. Все восемь вирионных РНК содержат на 3'- и 5'-концах одинаковые нуклеотидные последовательности длиной 12 и 13 нуклеотидов. 3'- и 5'-концы вирионной РНК частично взаимодополнительны.
- 2. Вируссpezifические мРНК содержат на 5'-конце КЭП и еще 10 – 13 нуклеотидов клеточного происхождения.
- 3. На 3'-конце вирусные мРНК содержат полиаденилатную последовательность, которая присоединяется к растущей нити мРНК после сигнала полиаденилирования, локализованного за 15 – 22 нуклеотида до 5'-конца вирионной РНК.
- 4. Полноразмерная (+)нить РНК комплементарна (-)нити вирионной РНК.



31

### Транскрипция (синтез мРНК)

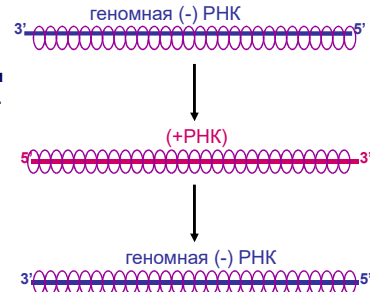


32



### Репликация РНК

- Происходит в ядре
- Механизм переключения с одного вида синтеза на другой неясен (NP, NS2, вирусиндуцир. кл. белки).
- Образуется полная копия геномной РНК.
- Репликазную и транскриптазную функции выполняют одни и те же вирусные белки.
- Вновь синтезированные (+) и (-) нити РНК сразу же связываются с белком NP (в отличие от мРНК).
- Нет четко выраженных ранней и поздней стадии инфекции.



33

### «Судьба» синтезированных вирусных белков

**M1, PB1, PB2, PA, NP, NS1 и NS2-** транслируются в ядро для формирования вирусных рибонуклеопротеидов

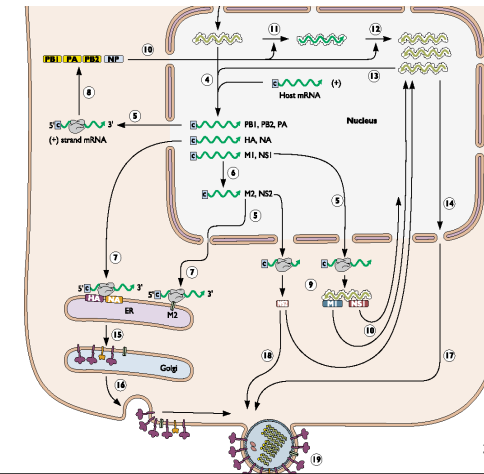
**HA, NA и M2** синтезируются на ЭР и встраиваются в мембрану.

**NP** связываясь с новыми вирусспецифическими РНК и переправляет их в цитоплазму.

**M1 и NS2 (NEP)** также связываются с дочерними геномными РНК, прекращают синтез РНК.

**РНП** в комплексе с **PB1, PB2, PA** транспортируются в цитоплазму

**NS1** в состав вирусной частицы не входит, регулирует экспрессию хозяйских генов, репрессор синтеза интерферона (связывает ds РНК).

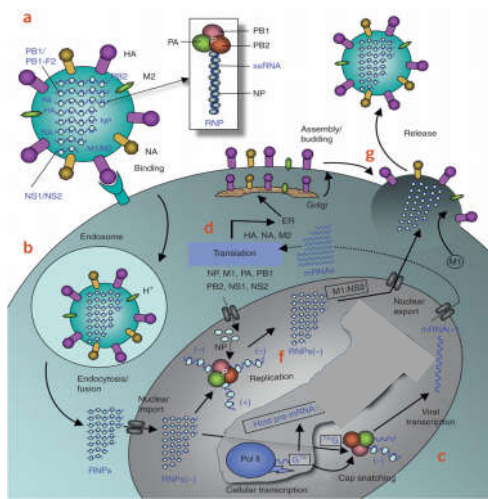


34

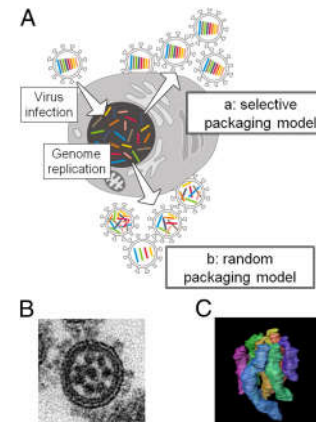
### Инфекционный цикл вируса гриппа А

- а. HA связывает кл. рецепторы.
- б. Эндоцитоз, освобождение нуклеокапсида, который мигрирует в ядро
- в. Синтез м РНК и их экспорт в цитоплазму
- д. Трансляция мембранных белков на ЭР. Трансляция других вирусных белков и их импорт в ядро.
- е. Репликация геномной РНК в ядре. M1 и NS2 белки связываются с дочерними геномными РНК. Прекращают синтез РНК. РНП транспортируется в цитоплазму.
- г. Структурные белки вируса и нуклеокапсид собираются на плазматической мембране. Полностью собранный вирион отпочковывается от клеточной мембраны (важная роль NA).

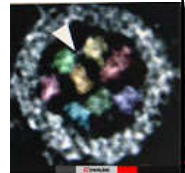
35



### Упаковка генома вируса гриппа А

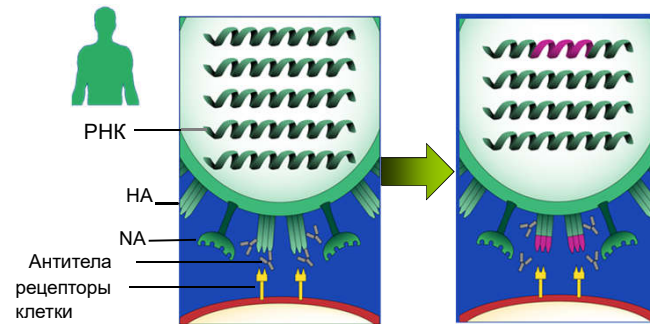


- Упаковываются одна копия каждого сегмента или 8 случайных сегментов?
- Одна копия каждого сегмента в одном вирионе.
- Селекции фрагментов нет – полноценные вирионы образуются статистически.
- Селективная упаковка РНК/РНК взаимодействие in trans. Упаковка специфична, правило «7+1»



36

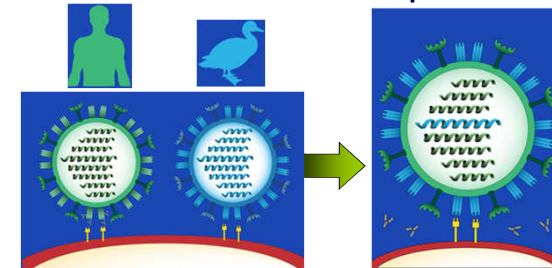
### Изменчивость вируса гриппа А Антигенный дрейф



Непрерывные частичные изменения антигенной структуры HA и NA, называемые **антигенным дрейфом**, приводят к появлению новых эпитопов в этих молекулах.

37

### Изменчивость вируса гриппа А Антигенный шифт



Новый субтип может вызвать возникновение пандемии

**Антигенный шифт** – это внезапное появление нового патогенного штамма (субтипа) вируса. При размножении разных штаммов вируса в одном хозяине могут образовываться новые варианты путем упаковки в один вирион фрагментов вирусного генома, принадлежащим разным штаммам вируса (реассортация).

38

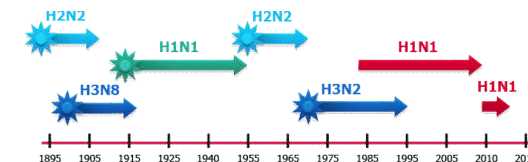
## Эпидемиология гриппа

- Вирус гриппа А широко распространен
  - Птицы, морские млекопитающие, лошади, свиньи, человек
- Штаммы характеризуются по антигенным свойствам HA и NA, которые обозначаются номерами (H1N1, H2N3, H5N1)
- В настоящее время у вируса гриппа А известно 18 вариантов HA (H1-18) и 9 NA (N1-9)
- Пандемии типичны для вирусов гриппа А, но не В и С. Вирусы В и С поражают только человека.
- У вируса гриппа В - один вариант HA и NA, у вируса гриппа С нет гена NA

39

## Эпидемиология гриппа

- 1889 – 1890гг. . («Русский грипп», вызванная вирусом H2N2).
- 1918–1920гг. ("Испанка", вызванная вирусом H1N1).
- 1957–1958гг. ("Азиатский грипп", вызванный вирусом H2N2).
- 1968–1969гг. ("Гонконгский грипп", вызванный вирусом H3N2).
- 1977–1978гг. ("Русский грипп", вызванный вирусом гриппа H1N1)
- 1990-1991гг. . ("Гонконгский грипп", вызванный вирусом H3N8).
- 1999 ( «Птичий грипп», вызванный вирусом H5N1)
- с 2009г («Свиной грипп», вызванный вирусом H1N1)



39a

### Эпидемиология гриппа Грипп Калифорния 04/2009 или Мексиканский свиной грипп H1N1

- Ежегодно в мире сезонным гриппом заболевает около миллиарда человек. Умирает 3 миллион ( по другим данным: 500 тыс – 2 млн).
- В США за год с сезонным гриппом госпитализируют 226 тысяч человек. Умирает 36 тысяч.
- По данным ВОЗ, за 5 месяцев свинным гриппом в мире заболели 285 138 человек. Умерли 3635.



39в

### Противогриппозные вакцины

- Используются живая (аттенуированная) и инактивированная вакцины
- Вакцины: 1) целые вирионы; 2) сплит-вакцины; 3) **субъединичные вакцины** (поверхностные антигены)
- **Вирусоподобные частицы.**
- Возможность предсказать штамм или штаммы, которые могут вызвать эпидемию в текущем году является критически важной для производства вакцин
  - ВОЗ дважды в год дает рекомендации о том, какой штамм (штаммы) ожидается.

40

### РЕТРОВИРУСЫ

**РНК-содержащие вирусы, которые синтезируют ДНК на матрице РНК.**

18

### Ретровирусы

- *пор. Ortervirales, сем. Retroviridae.*
- ss (+) RNA, липопротеидная оболочка.
- В жизненном цикле присутствует стадия транскрипции ДНК на матрице геномной вирусной РНК с помощью вирусного фермента обратной транскриптазы (ревертазы).
- Большое уникальное семейство, включающее вирусы, вызывающие онкологические заболевания, заболевания, поражающие иммунную систему и связанные с дегенеративными и неврологическими синдромами.
- Группа VI

*Reverse transcription*

18a

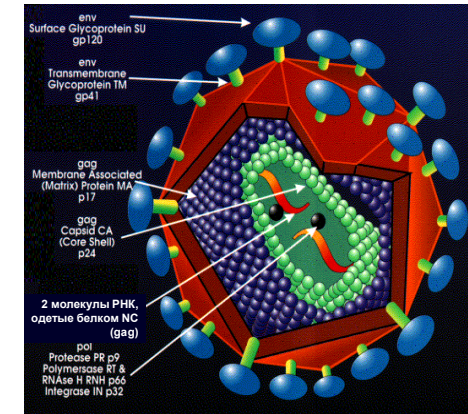
### Семейство *Retroviridae*

Подсемейство	Виды
<b><i>Orthoretrovirinae</i></b>	
1. род <i>Alpharetrovirus</i>	Вирус лейкоза птиц, вирус саркомы Рауса ( RSV)
2. род <i>Betaretrovirus</i>	Вирус опухоли молочных желез мышей
3. род <i>Gammaretrovirus</i>	Вирус лейкоза мышей (Moloney, Harvey)
4. род <i>Deltaretrovirus</i>	Вирус лейкоза крупного рогатого скота, вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV)
5. род <i>Epsilonretrovirus</i>	Вирус дермальной саркомы
6. род <i>Lentivirus</i>	Вирус иммунодефицита человека I (HIV), вирус висна, вирус инфекционной анемии лошадей
Подсемейство <b><i>Spumaretrovirinae</i></b> (5 родов)	Обезьяний пенистый вирус, спумавирус человека

19

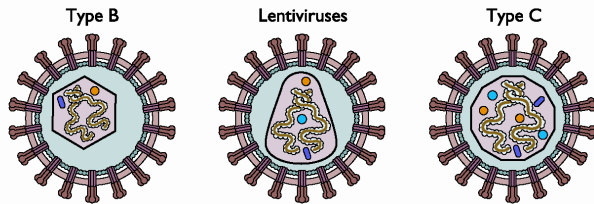
### Структура вириона ретровируса.

Сферический вирион (d ~100 нм)  
покрыт липидной мембраной с  
трансмембранным  
гликопротеином (TM)  
и гликопротеином SU, с  
помощью которого вирус  
распознает клеточный рецептор.  
**MA** –матриксный белок.  
**CA** – капсидный белок.  
**NC** – нуклеокапсидный белок.



20-21

### Структура ретровирусов



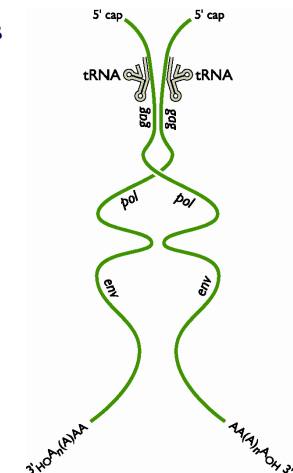
Нуклеокапсид (белок CA) ретровирусов может иметь различную форму и занимать разное положение внутри вирусной частицы.

- Тип В- нецентрированный икосаэдрический капсид (вирус лейкоза мышей)
- Лентивирусы – капсид в виде конуса (ВИЧ)
- Тип С – капсид занимает центральное положение(вирус лейкоза птиц, вирус саркомы Рауса)

22

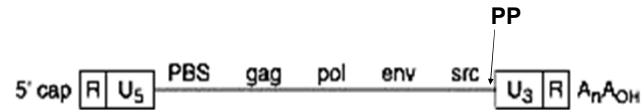
### Геном ретровирусов

- содержит две копии геномной РНК (диплоидный геном), около 10 000 нт
- РНК комплекс включает две молекулы тРНК - праймеры для обратной транскрипции PBS - primer binding site



23

## ГЕНОМ РЕТРОВИРУСОВ (вирус саркомы Рауса).



**R** – прямой повтор (12-235нт);

**U<sub>5</sub>**-уникальная последовательность (80 – 200 нт), играющая важную роль в инициации обратной транскрипции и в интеграции провирусной ДНК в хромосому.

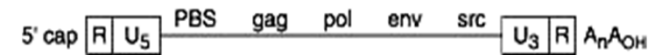
**PBS (PB)** – primer binding site(18 нт);

**PP** -Полипуриновый тракт ~9 нт А и G -затравка для синтеза (+) ДНК

**U<sub>3</sub>**-уникальная последовательность

24

## ГЕНОМ РЕТРОВИРУСОВ (вирус саркомы Рауса).



**Gag** ( белки капсида):

MA, матриксный; CA, капсидный; NC, нуклеокапсидный.

**Pol** (каталитические белки):

RT, pol (обратная транскриптаза); Prot, протеаза; Int, интеграна.

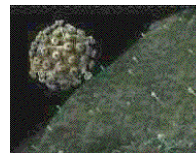
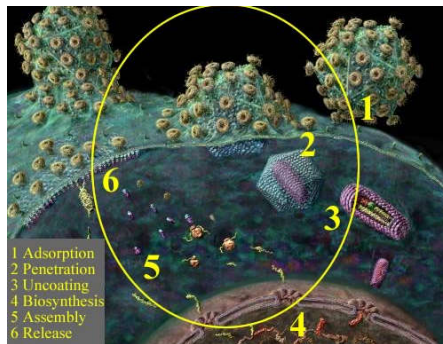
**Env** (белки, гликопротеиды внешней мембраны):

белок, связывающий рецепторы SU; трансмембранный белок TM.

**Src** (онкоген).

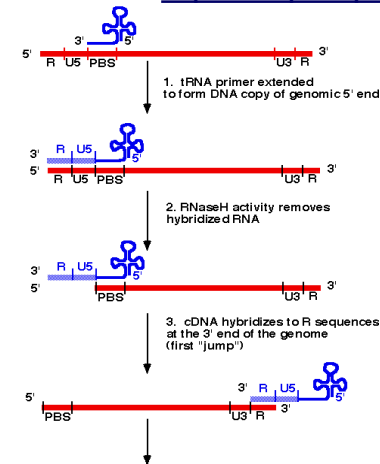
25

## АДСОРБЦИЯ РЕТРОВИРУСОВ



25 a

## Обратная транскрипция геномной РНК



•Затравкой для ревертазы служит тРНК, которая, комплементарно связана восемнадцатью 3'-концевыми нт с участком PBS геномной РНК

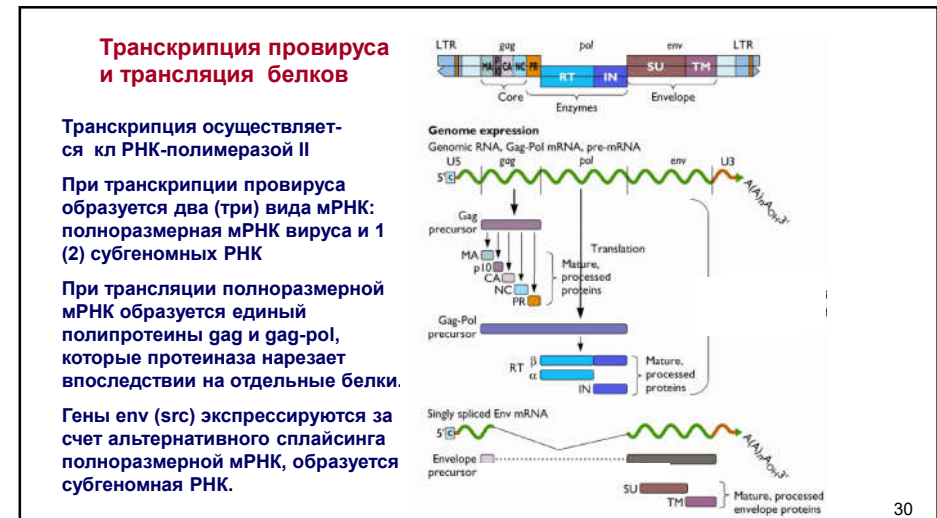
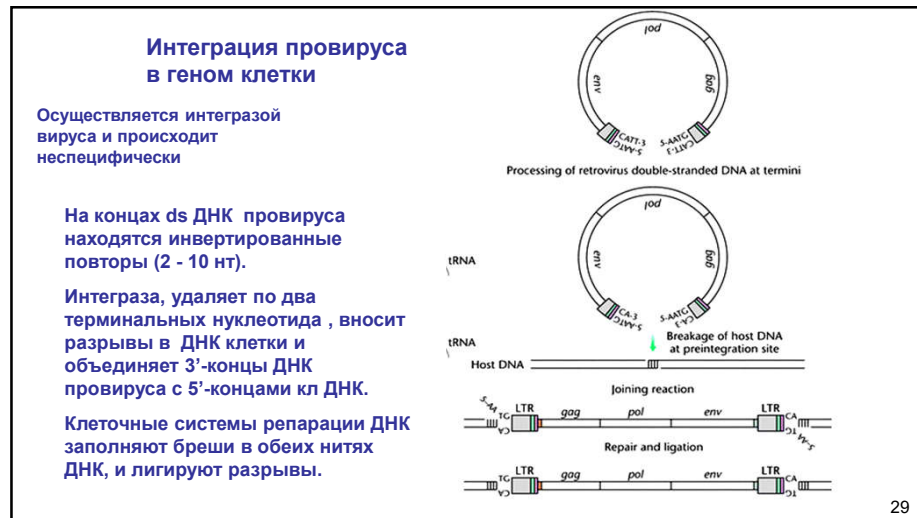
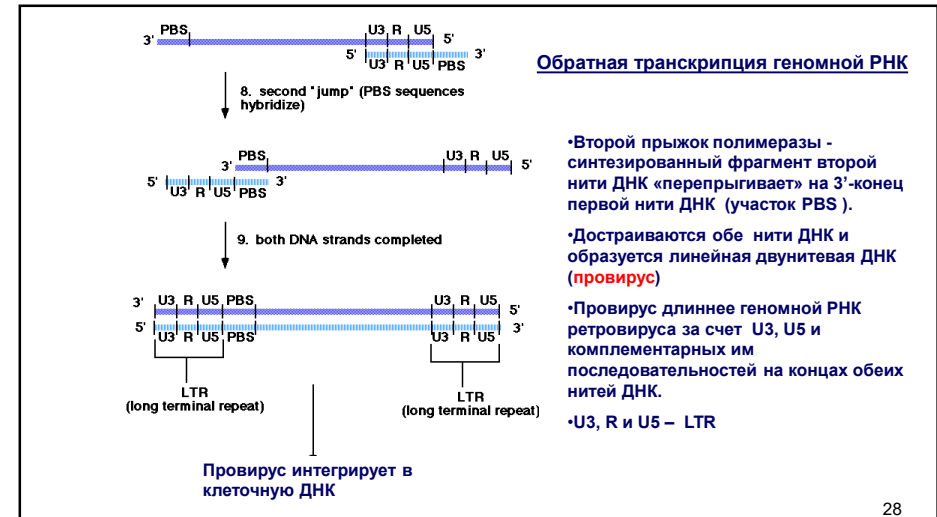
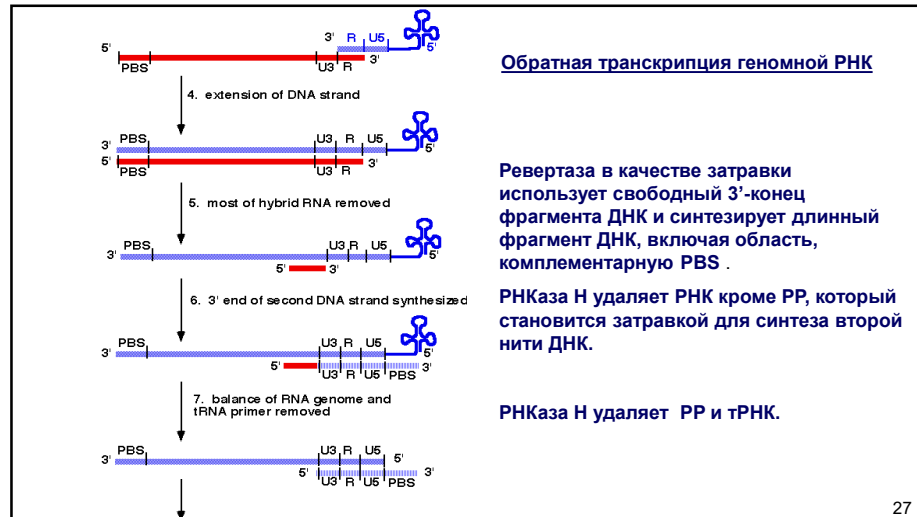
•Наращивая 3'-конец затравки, ревертаза доходит до 5'-конца матрицы РНК, синтезируя фрагмент ДНК длиной около сотни нуклеотидов

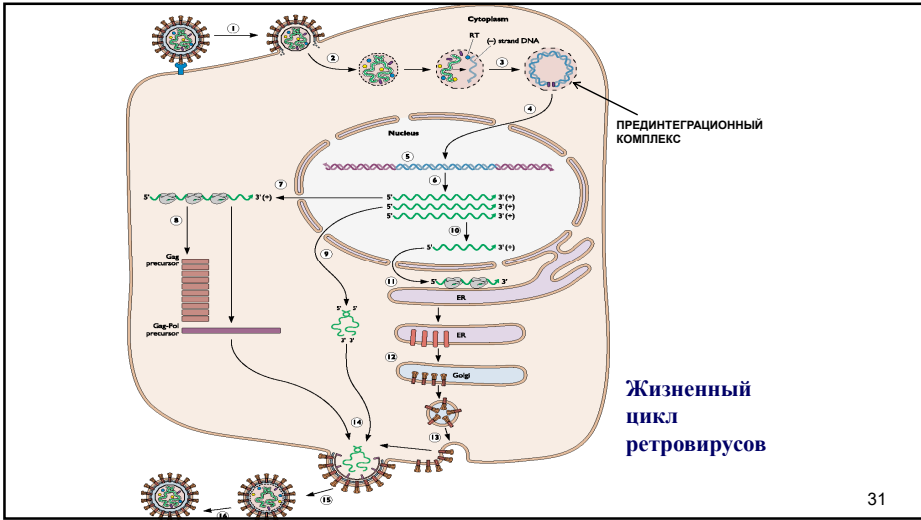
•РНКаза H удаляет РНК в составе гетеродуплекса с ДНК, кроме участка связывания тРНК

• 3'-конец фрагмента ДНК (R) комплементарен другому концу молекулы РНК, происходит гибридизация этих участков, называемая первым прыжком полимеразы

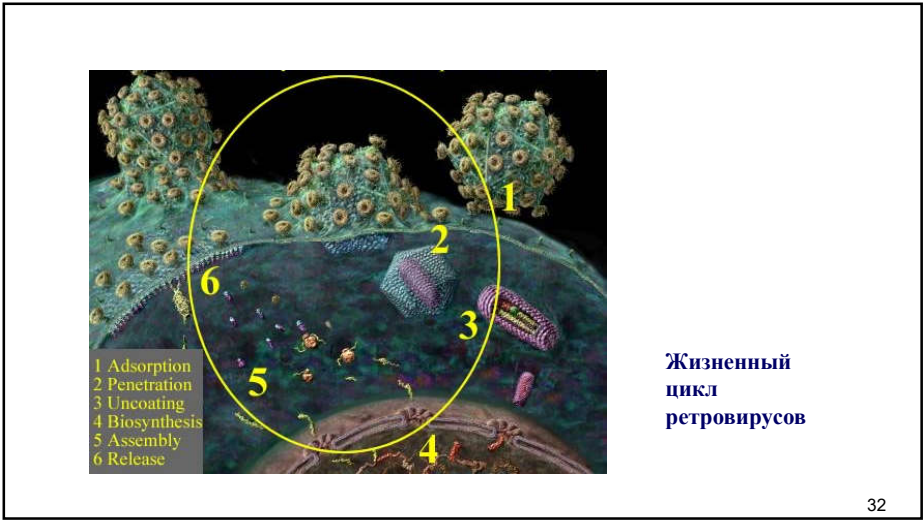
26







31



32



# ВИРУСОЛОГИЯ

Лекция 7

Курс лекций для студентов IV курса  
Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова  
2019

## РЕТРОИДНЫЕ (ПАРАРЕТРО) ВИРУСЫ. ( СОДЕРЖАТ ДНК, НО КОДИРУЮТ ОБРАТНУЮ ТРАНСКРИПТАЗУ).

### РЕТРОИДНЫЕ ВИРУСЫ:

Группа VII

$ds(\pm \text{ДНК}) \longrightarrow (+\text{РНК}) \xrightarrow{\text{прегеномная РНК}} ds(\pm \text{ДНК})$

### РЕТРОВИРУСЫ:

Группа VI

$(+ \text{РНК}) \longrightarrow ds(\pm \text{ДНК}) \longrightarrow (+ \text{РНК})$

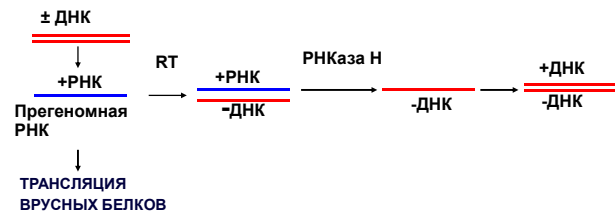
У ретроидных вирусов РНК транскрибируется на ДНК не только для синтеза белков, но и для репликации самого генома

33

## ПРЕГЕНОМНАЯ РНК.

### ФУНКЦИИ ПРЕГЕНОМНОЙ РНК:

1. ПРИ ТРАНСЛЯЦИИ ПРОДУЦИРУЕТ ВИРУССПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ;
2. СЛУЖИТ МАТРИЦЕЙ ДЛЯ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПЦИИ ПРИ СИНТЕЗЕ ДНК:



Вирус гепатита В

34

## Онкогенные вирусы Вирусный канцерогенез

1

## Онкогенные вирусы

- способны вызывать в организме животного особый вид клеточной пролиферации, ведущей к развитию опухолей.

## Вирусный канцерогенез

- 1) Вирусные инфекции ответственны за развитие 15-20% опухолей у людей и большинства новообразований у сельскохозяйственных животных;
- 2) Исследование экспериментального вирусного канцерогенеза внесло огромный вклад в понимание молекулярных механизмов неопластической трансформации (*открытие вирусных и клеточных онкогенов и т.д.*)

2-3

Существует два типа генов, изменения экспрессии в которых приводит к нарушению контроля над делением клеток.

- (а) гены, которые стимулируют рост и являются причиной появления опухолей при их суперэкспрессии (**ОНКОГЕНЫ**)
- (в) гены, способные ингибировать неконтролируемое деление клеток. Могут быть причиной возникновения опухоли с случае отключения их экспрессии (**АНТИОНКОГЕНЫ** или **СУПРЕССОРЫ ОПУХОЛЕЙ**); p53, pRb

4

## ОНКОГЕНЫ

- Гены, экспрессия которого приводит к неконтролируемой пролиферации (трансформации) клеток.
- Участок вирусного генома (ДНК или РНК), который является причиной опухоли, называется **онкоген**.
- Первый онкоген **src**.

Вирус может вносить онкоген или активировать клеточный гомолог (протоонкоген)

## ПРОТООНКОГЕНЫ

- Гомологичны вирусным онкогенам.
- В норме не экспрессируются в нормальных здоровых клетках или экспрессируются на очень низком уровне.
- Контролируют нормальную пролиферацию клеток и способны в результате соматической мутации или транспозиции превращаться в клеточный онкоген.

5-6

## Супрессоры опухолей (Антионкогены)

- Осуществляют негативный контроль клеточной пролиферации.
- Подавляют активность онкогенов и контролируют активность протоонкогенов
- **p53**  
«Страж генома», участвует в системе, контролирующей любые повреждения и нарушения хромосом, фактор транскрипции, регулирует экспрессию белков, ответственных за активацию различных супрессорных систем.
- **pRb**

**Протоонкогены и антионкогены образуют сложную систему позитивно-негативного контроля клеточной пролиферации и дифференцировки, а злокачественная трансформация реализуется через нарушение этой системы.**

7

### Вирусная трансформация клеток

- Изменение биологических функций клетки , которое связано с тем, что вирусные гены участвуют в регуляции процессов в клетке, то есть придает инфицированной клетке определенные свойства, характеризующие неоплазию, т.е. опухоль.
- Эти изменения часто ( но не всегда) являются результатом интеграции вирусного генома в геном клетки-хозяина.

Трансформация может быть индуцирована другими факторами помимо вируса.

### Истинные вирусные онкогены

8

## ДНК-содержащие онкогенные вирусы

36

- ДНК-содержащие онкогенные вирусы являются **модельной системой** для исследования молекулярной биологии эукариотической клетки:

репликация генома и экспрессия генов ДНК-содержащих вирусов идет с использованием механизмов и ферментативного аппарата клетки.

37

### *Polyomaviridae* *Adenoviridae*

- Хорошо изученные ДНК-содержащие вирусы, индуцирующие опухоли.
- В природных хозяевах, в перmissive клетках, инфекционный процесс приводит к репликации вируса, лизису зараженных клеток и освобождению вирусного потомства
- Используют один и тот же механизм трансформации клеток и являются экспериментальными моделями для изучения причин образования опухолей
- Аденовирусы не связаны с онкологическими заболеваниями человека. Полиомавирусы – *Human polyomavirus 5*.

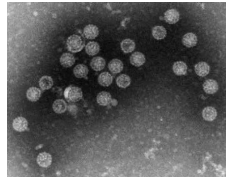
Группа I

38

сем. *Polyomaviridae*  
род *Betapolyomavirus*  
**Simian Virus (SV40)**

*Alphapolyomavirus*  
(42 вида)  
*Betapolyomavirus*  
(34 вида)  
*Deltapolyomavirus*  
(4 вида)  
*Gammapolyomavirus*  
(9 видов)  
**Не включены**  
(9 видов)

*Macaca mulatta polyomavirus 1*



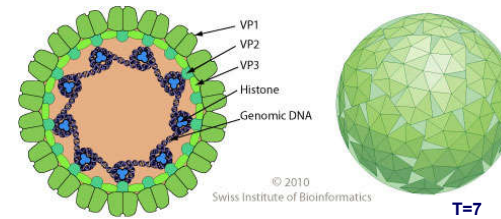
Реплицируются в ядре

Обезьяний вирус -40  
Simian Vacuolating Agent 40

42

**Обезьяний вирус - 40 (SV-40)**

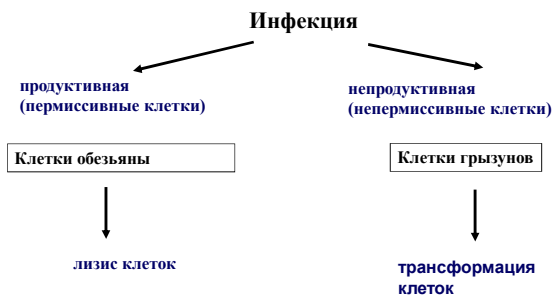
- Икосаэдр, 72 капсомера (12 пентомеров, 60 гексамеров)
- Три структурных белка VP1 (40 kD), VP2 (38kD), VP3 (27kD);
- Замкнутая кольцевая ds ДНК 5243 пн связана с клеточными гистонами H2a и b, H3, H4 (минихромосома)



- Неструктурные регуляторные белки большой **T-антиген** (82 kD) и малый **t-антиген** (17kD)

43

**Ответ клетки на заражение SV40**

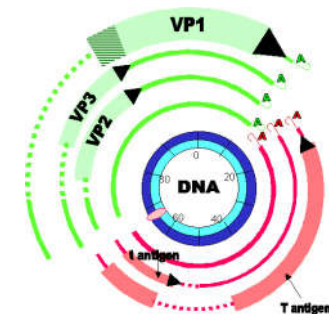


44

**Структура генома SV-40**

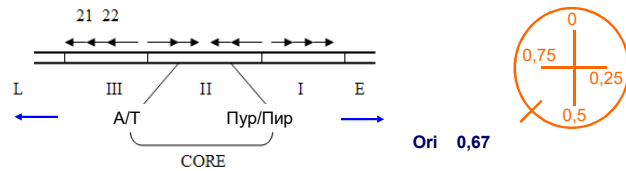
Процесс экспрессии вирусных белков делится на две фазы: раннюю и позднюю

- **РАННИЕ** гены кодируют ферменты и регуляторные белки, необходимые для начала репликации
- **ПОЗДНИЕ** гены кодируют структурные белки, необходимые для сборки и созревания вируса.



45-46

### Структура Ori SV40

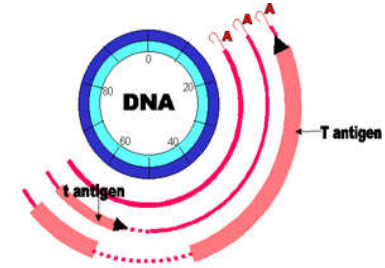


- (I) пентануклеотидные последовательности **GAGGC**, организованные как инвертированный повтор и узнаваемые Т-антигеном.  
 (II) **CORE** длиной 64 пн (Core Ori Recognition Element) состоит из центрального участка, с которым связывается Т-антиген, и фланкирован с одной стороны А/Т богатым участком, с другой - Пур/Пир последовательностью.  
 (III) участке находятся повторы 21,22 п.н. –участок переключения с ранней на позднюю стадию транскрипции  
 Общая длина **Ori** со всеми прилегающими участками – 170 п.н.

47

### Ранняя транскрипция генов

Клеточная РНК-полимераза II  
 Посттранскрипционная модификация

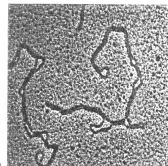


Образуется первичный транскрипт и подвергается альтернативному сплайсингу, в результате которого образуются мРНК для малого t- и большого Т-антигена (белки имеют общий N-конец и различные C- концы полипептидной цепи). мРНК транслируется в цитоплазме.

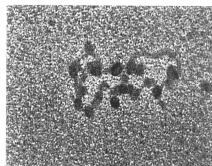
48

### Поздняя фаза литического цикла начинается с репликации вирусного генома

- Вирусный геном образует комплекс с клеточными гистонами – минихромосому, неотличимую от клеточного хроматина.
- Вирус использует клеточный аппарат репликации ДНК.



ДНК SV40

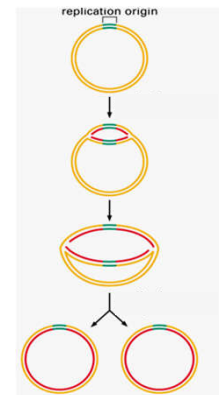


минихромосома

•Механизм репликации ДНК SV40 сходен с репликацией клеточной ДНК

49

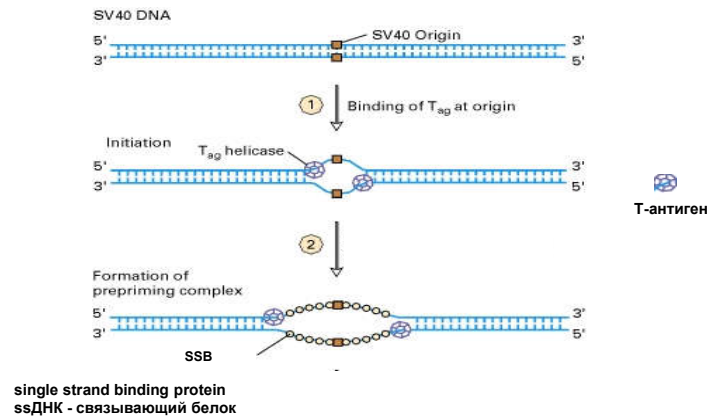
### Репликация ДНК SV-40



- Репликация ДНК по схеме Кернса происходит в ядре
- Т-антиген необходим
- Т-антиген изменяет локальную структуру Ori
- Т-антиген взаимодействует с праймазой, образуется нуклеотидная затравка
- Клеточная ДНК-полимераза узнает Ori – участок начала репликации, только, если с ним связан Т-антиген

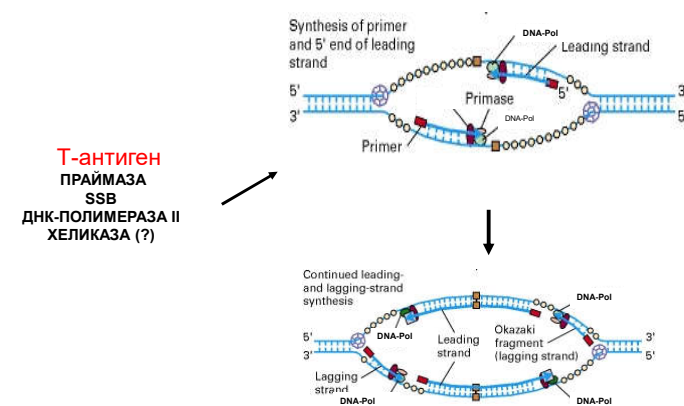
50

### Репликация ДНК SV-40



50a

### Репликация ДНК SV-40



**Т-антиген**  
ПРАЙМАЗА  
SSB  
ДНК-ПОЛИМЕРАЗА II  
ХЕЛИКАЗА (?)

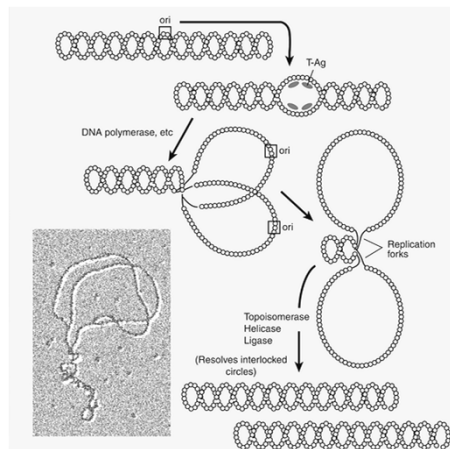
50b

### Репликация ДНК SV-40

Репликация ДНК проходит в **двух направлениях**: циркулярный геном образует **две репликативные вилки**. Образуется лидирующая и отстающая цепи по принципу образования фрагментов Оказаки с последующими сшиванием ДНК-лигазой этих фрагментов.

Клеточные белки:

ss-ДНК- связывающий белок, топоизомеразы, хеликаза, лигаза



51

### Т-антиген-мультифункциональный белок

(фосфопротеин)

- **ДНК-связывающий белок**: 1 молекула Т-антигена связывается с каждым из 4-х пентамеров GAGGC, изменяет локальную структуру ori
- **АТФ-зависимая хеликаза**: способен входить в дуплекс и раскручивать две цепи ДНК
- **Фактор транскрипции**: авторегуляция ранней транскрипции, индукция поздней транскрипции вирусных генов
- **Определяет круг хозяев**
- **Индуктирует трансформацию** в перmissive клетках

Т- антиген (Tumor antigen)

t- антиген

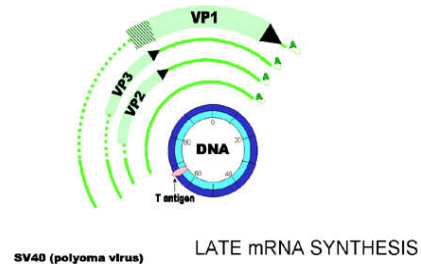
52

### Поздняя транскрипция генов

• Поздняя фаза транскрипции происходит после репликации ДНК, вновь образованные молекулы используются.

• Ранняя транскрипция продолжается, но на низком уровне.

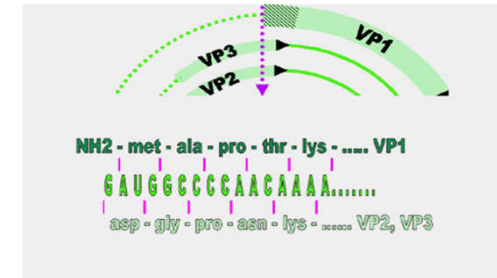
• Т-антиген регулирует возрастание транскрипции с поздних промоторов и понижение уровня транскрипции с ранних промоторов



мРНК для VP1, 2 и 3 образуются из первичного транскрипта, который подвергается альтернативному сплайсингу

53

### Рамка считывания для VP1 отличается от рамок считывания VP2 и VP3.



Один участок ДНК может кодировать белки с различной аминокислотной последовательностью, используя различные открытые рамки считывания белков

54

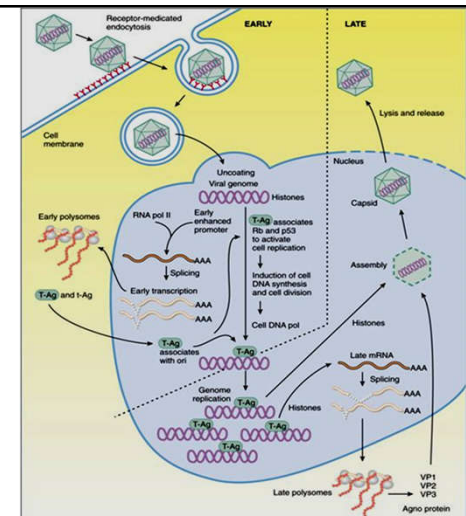
### Сборка вирионов

- VP1, 2 и 3 образуются в цитоплазме, белки транспортируются к ядру.
- Вирусная частица, состоящая из капсида и вирусной ДНК, ассоциированной с клеточными гистонами, собирается в ядре.
- Большое количество частиц аккумулируется в ядре и формируют тельца включений. Вирионы освобождаются в результате лизиса клетки.

55

### Литический цикл репликации SV40

РАННЯЯ ФАЗА - 20-25 часов  
ПОЗДНЯЯ ФАЗА - 25-35 часов  
ВСЕ ЦИКЛ - 45-60 часов



55 a





- Ранние и поздние этапы инфекционного процесса.
- **Небольшой геном – кодирует ограниченное число белков**
- Множественное использование одной и той же последовательности ДНК (альтернативный сплайсинг, перекрывающиеся открытые рамки считывания)
- **Мультифункциональный белок Т-антиген**
- Используются клеточные механизмы синтеза и посттранскрипционной модификации РНК, клеточный аппарат синтеза ДНК, клеточные гистоны для упаковки вирусной ДНК.

56

## АДЕНОВИРУСЫ

*сем. Adenoviridae*

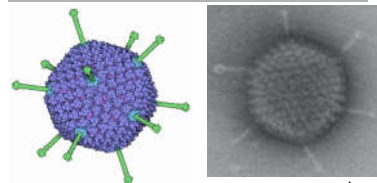
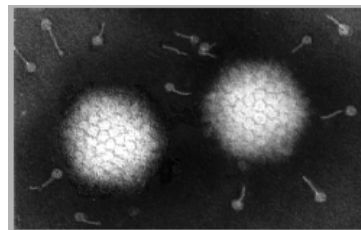
1

## АДЕНОВИРУСЫ сем. Adenoviridae

- Диаметр 80-100 нм
- Нет внешней оболочки
- Икосаэдрический вирус с отростками (20-30 нм), которые расположены на каждой из 12 вершин икосаэдра; играют важную роль в инициации инфекции.

Группа I

- Геном линейная ds ДНК, связанная с вирусными основными белками, около 40 000 пн



1a

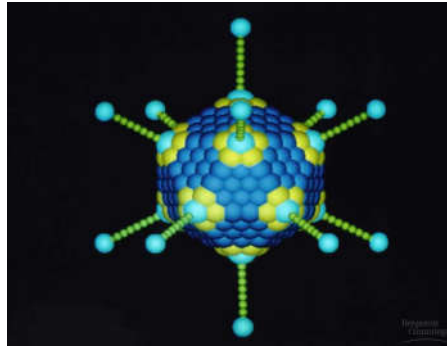
## *сем. Adenoviridae*

- *род Mastadenovirus* – заражают млекопитающих, 6 видов (A-F) – человека.  
Human mastadenovirus C
- *род Aviadenovirus* – аденовирус птиц (A-E)  
Fowl aviadenovirus A
- *род Atadenovirus* – аденовирус овец  
Ovine atadenovirus D
- *род Siadenovirus* – аденовирус лягушек  
Frog siadenovirus A
- *род Ichtadenovirus* – аденовирус рыб  
Sturgeon ichtadenovirus A

2

• *сем. Adenoviridae*

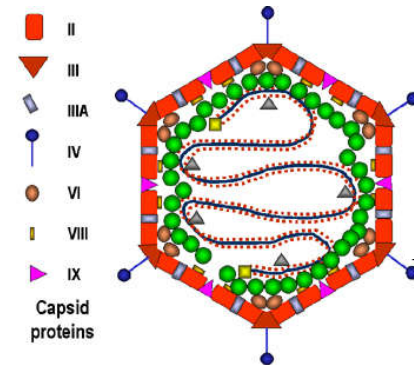
- 1500 белковых субъединиц,
- 252 капсомера: 12 пентонов 240 гексонов
- Пентон состоит из пентона основания, узелка и стебля (отросток)



Белки, входящие в вирион, можно разделить на **белки капсида** и **белки кора** (сердцевины)

3

### БЕЛКИ КАПСИДА

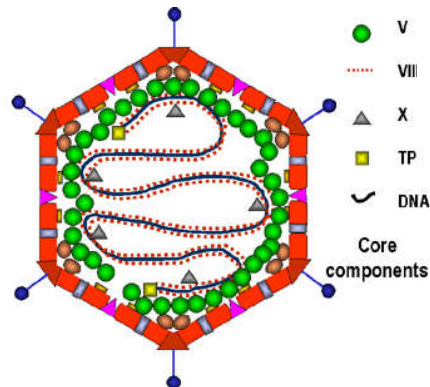


- II-образует гексоны
- III-пентоны
- IIIa –входит в состав гексона, окружающего пентон основания
- IV –отросток (тример)

• VI, VIII, IX - белки ассоциированные с гексонами

4

### БЕЛКИ КОРА

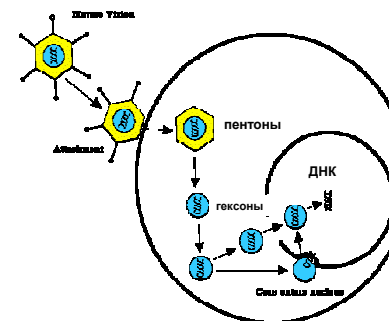


- V – выстилает капсид, не контактирует с ДНК
- VII- главный белок кора (функциональный аналог гистонов)
- TP –терминальный белок (2 молекулы на вирион)

• X – минорный белок, связанный с ДНК

5

### Первые этапы литического цикла



- Отростки взаимодействуют с клеточными рецепторами
- Эндоцитоз
- Разделение в несколько этапов

• ДНК полностью освобождается в ядре (возможно около ядерных пор)

6

### Литический цикл репликации аденовирусов делится на раннюю и позднюю фазу

- 24 часа
- **РАННЯЯ ФАЗА** ( 6-8 часов)

Ранняя транскрипция

Условно делят на : истинно раннюю  
отсрочено раннюю  
замедленно раннюю

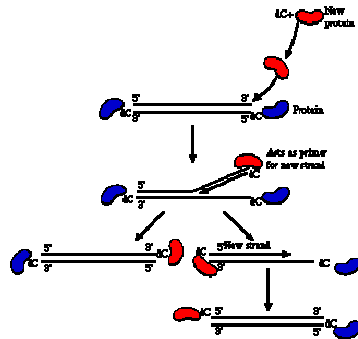
Образуются неструктурные регуляторные белки

- **ПОЗДНЯЯ ФАЗА**
- Начинается с репликации ДНК
- Поздняя транскрипция и образование структурных белков
- Заканчивается с появлением вирусного потомства
- Ранняя и поздняя транскрипции происходят с помощью клеточной РНК-полимеразы II .





### Инициация синтеза ДНК происходит с участием нуклеотид-белковой затравки



Необходимы вирусная ДНК-полимераза, TP, dCTP, клеточные ядерные факторы, DBP - ДНК связывающий белок (E2A)

#### Праймер TP+dCTP

TP остается связанным с вновь образовавшейся цепью

#### Элонгация репликации.

Осуществляется вирусной ДНК-полимеразой с вытеснением цепи. Процесс не требует участия хеликазы. Нужен вирусный ДНК-связывающий белок.

#### Терминация репликации.

Достигнув конца матрицы, полимераз «уходит» с матрицы (run-off)

14

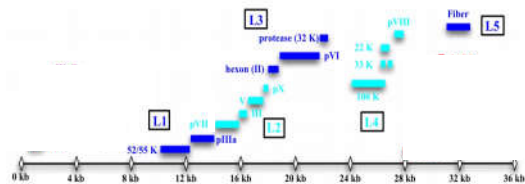
### Поздняя транскрипция; образование поздних белков

- Для включения поздней транскрипции обязательна репликация ДНК.
- Один общий сильный промотор (MLP) для всех поздних транскриптов.
- Механизм, в результате которого происходит переключение на позднюю транскрипцию, ясен не до конца.
- MLP активируется E1A, также нужны замедленно ранние гены IX и IVa2, клеточные транскрипционные факторы и продукт «раннего» позднего гена L1
- Поздние м РНК – транскрипты кодируют преимущественно структурные белки
- Образуется один первичный транскрипт, который подвергается процессингу (монокистронные м РНК)

15

### ПОЗДНЯЯ ТРАНСКРИПЦИЯ

Поздние м РНК – транскрипты кодируют преимущественно структурные белки.



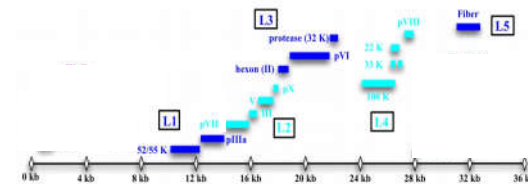
**L1**- первый поздний ген, кодирует структурный белок IIIa – входит в состав гексона, окружающего пентон и неструктурный 52/55K – активатор поздней транскрипции .

**L2**- белок V – выстилает капсид, VII-гл. белок кора, III-пентоны, X – минорный белок, связанный с ДНК.

16-17

### ПОЗДНЯЯ ТРАНСКРИПЦИЯ

Поздние м РНК – транскрипты кодируют преимущественно структурные белки.



**L3**- II- гексоны, VI – белок, ассоциированный с гексонами, протеаза (32K)

**L4** – VIII – белок, ассоциированный с гексонами, 110K белок – усиление транспорта вирусных мРНК.

**L5** - IV – отросток

18

## СБОРКА ВИРИОНА

- Синтез структурных белков происходит в цитоплазме
- В цитоплазме образуются капсомеры: гексоны и пентоны и переходят в ядро
- Сборка частиц аденовирусов происходит в ядре. ДНК входит в сформированный не до конца белковый капсид
- Происходит дальнейшее созревание капсида
- После лизиса клетки вирионы выходят наружу

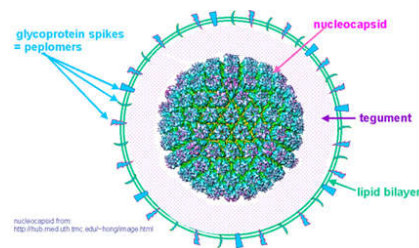
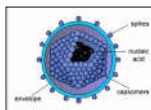
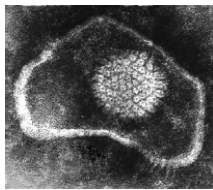
19



- Аденовирусы больше по размерам и устроены сложнее, чем полиомавирусы
- **Ранние и поздние этапы инфекционного процесса**
- Кодировать свою собственную ДНК-полимеразу, ДНК - связывающий белок и белки, участвующие в упаковке ДНК
- **Остальные белки, необходимые для репликации ДНК - клеточные**
- Используются клеточные механизмы синтеза и посттранскрипционной модификации РНК

20

## пор. *Herpesvirales* сем. *Herpesviridae*



- Диаметр 180-200 нм
- Липопротеидная оболочка
- Икосаэдрический капсид
- Тегумент
- Геном линейная ds ДНК, 120-300 тыс п.н., концевые повторы.

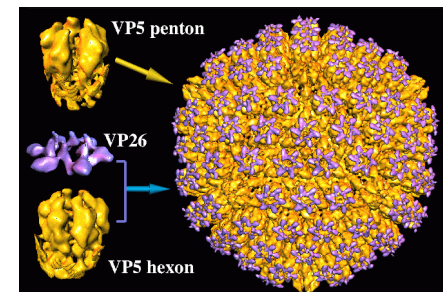
Herpes – ползучий (греч)

Группа I

21

## сем. *Herpesviridae*

Нуклеокапсид



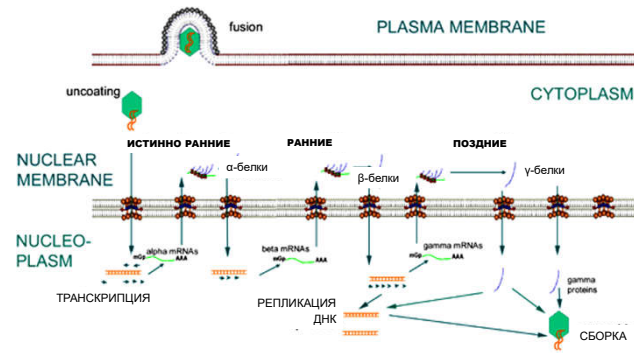
- Диаметр ~ 100 нм
- T=16
- 162 капсомера

Вирус герпеса (HSV-1)

21-1



### Литический цикл репликации. Экспрессия истинно ранних, ранних и поздних генов герпесвирусов



22



Клетки ,зараженные вирусом Герпеса

23

- Герпесвирусы больше по размерам и устроены сложнее, чем полиома- и аденовирусы
- **Ранние и поздние этапы инфекционного процесса.**
- Кодировать больший набор вирусспецифических ферментов( ДНК-полимеразу, ДНК - связывающий белок, тимидин киназу, рибонуклеотидредуктазу и др.) Более независимы от клеточных механизмов , чем полиома- и аденовирусы
- VP16 (кл. РНК-полимераза II)
- **Не обнаружен факт подавления транскрипции ранних генов.**
- Кодировать ряд истинных вирусных онкогенов (гены группы EBNA, LMP)



24

# ВИРУСОЛОГИЯ

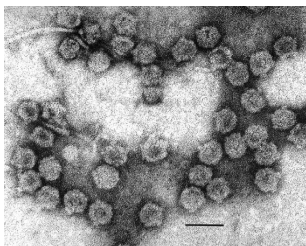
## Лекция 9

Курс лекций для студентов IV курса  
Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова  
2019

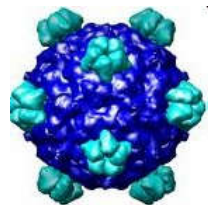
## Бактериофаги с кольцевой однонитевой (ss) ДНК

1

### семейство *Microviridae*



•фаги  $\phi$ X174, S13, G4.  
икосаэдрический белковый  
капсид (d ~ 30 нм)  
  
○ ssДНК ~ 6 000 нт  
лизируют бактериальную клетку



Группа II

2

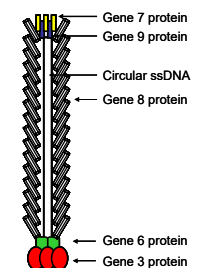
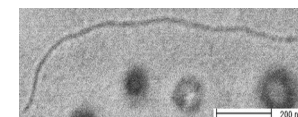
### семейство *Inoviridae*

#### Бактериофаги M13, fd.

нитевидный капсид, спиральная симметрия  
(l ~ 1000 нм; d ~ 6-9 нм)

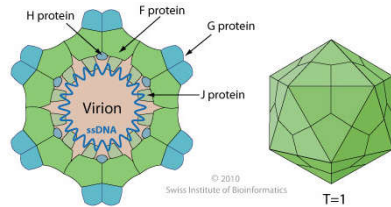
○ ssДНК ~ 6 500 нт  
Не лизируют  
бактериальную клетку

бактериофаг M13



Группа II

3

семейство *Microviridae*бактериофаг  $\phi$ X174

F – ГРАНИ ИКОСАЭДРА (60 мол. в капсиде, 3 - на грань)  
 G – ВЕРШИНЫ ИКОСАЭДРА (5 мол. на вершину)  
 H – ВЕРШИНЫ ИКОСАЭДРА (1 мол. на вершину)  
 J – ВНУТРЕННИЙ БЕЛОК

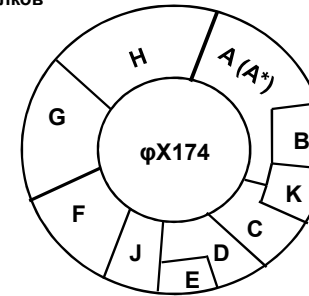
d = 30 nm

4

Геном фага  $\phi$ X174

## ss ДНК

6 тыс. нукл.,  
 11 белков



F, H, G, J –  
 СТРУКТУРНЫЕ БЕЛКИ

A – РЕПЛИКАЦИЯ ДНК

A\* – ПОДАВЛЕНИЕ СИНТЕЗА  
 КЛЕТОЧНОЙ ДНК

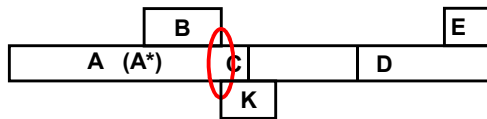
B, C, D – ОБРАЗОВАНИЕ  
 ВИРИОНА (прокапсида)

E – ЛИЗИС КЛЕТКИ

K – ПОВЫШАЕТ ВЫХОД ФАГА

5

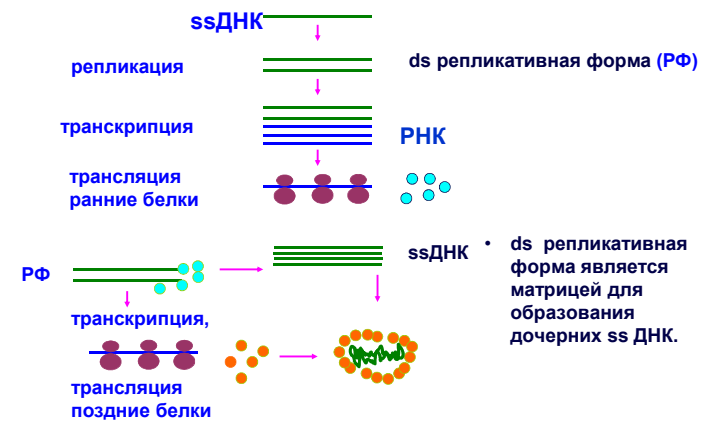
### ПЕРЕКРЫВАНИЕ ГЕНОВ В ГЕНОМЕ БАКТЕРИОФАГА $\phi$ X174



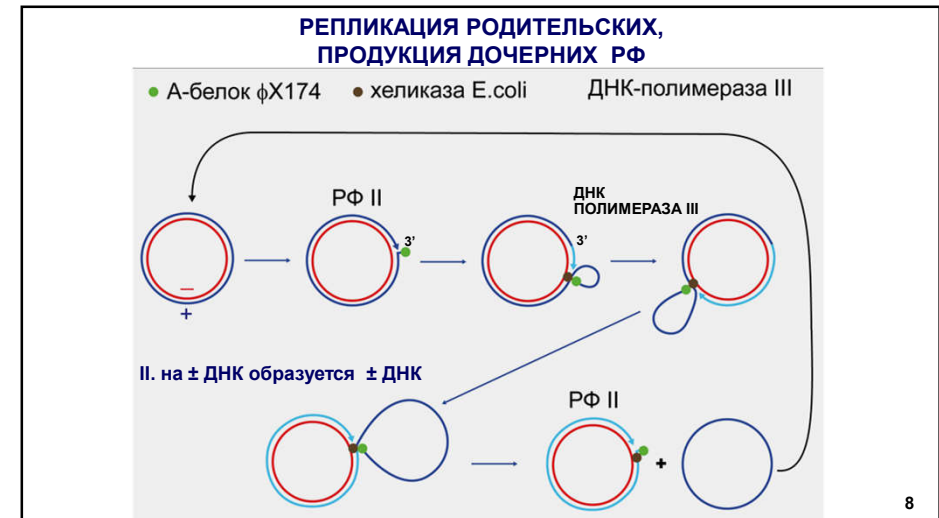
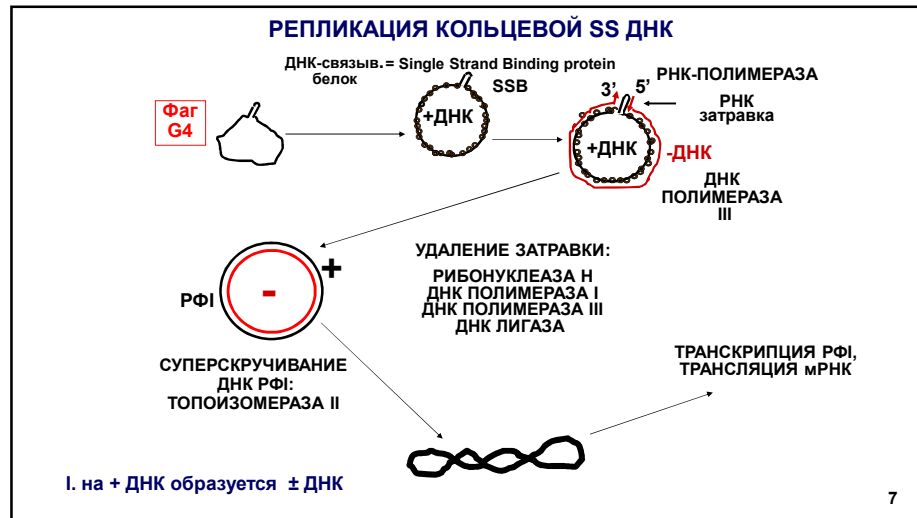
Ген B	PheTer	(n-1)
Ген A	SerAspGlu	(n)
Ген K	fMetLys	(n+1)
TTCTGATGAAA		

6

## ssДНК



6-1 (79)



### Белки, участвующие в репликации

#### ФАГОВЫЙ:

А-белок (белок II у M13 и fd)

#### КЛЕТОЧНЫЕ:

SSB (ДСБ)  
РНК-полимераза II (M13 и G4) или праймосома (фХ174)  
ДНК-полимераза III  
рибонуклеаза Н и ДНК-полимераза I  
ДНК-лигаза  
хеликаза  
топоизомераза II

#### Завершение репликации

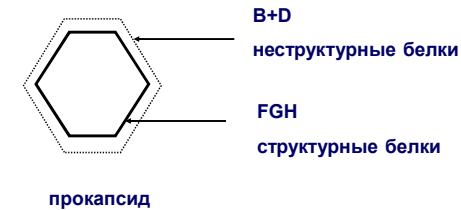
накопление структурных белков;  
белок J связывает дочерние (+)цепи ДНК;  
начинается упаковка дочерних цепей в вирионы.

9

### Сборка вириона фХ174

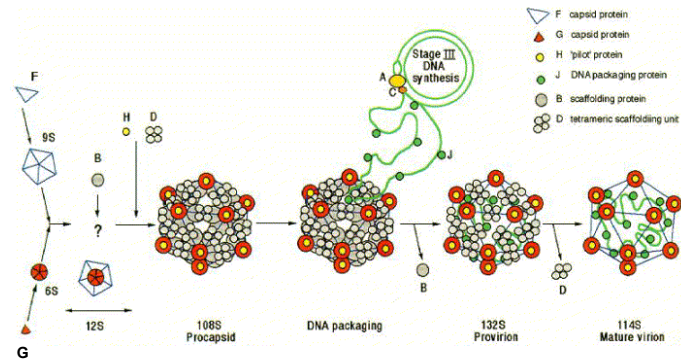
СТРУКТУРНЫЕ БЕЛКИ: F, G, H, J

НЕСТРУКТУРНЫЕ БЕЛКИ: A, B, C, D, E, K, A\*



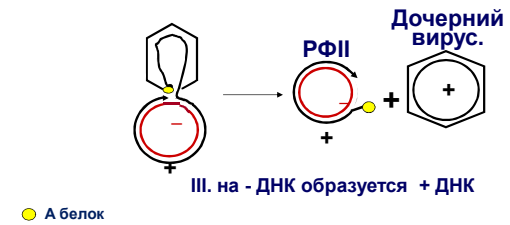
10

## Сборка вириона фX174



11

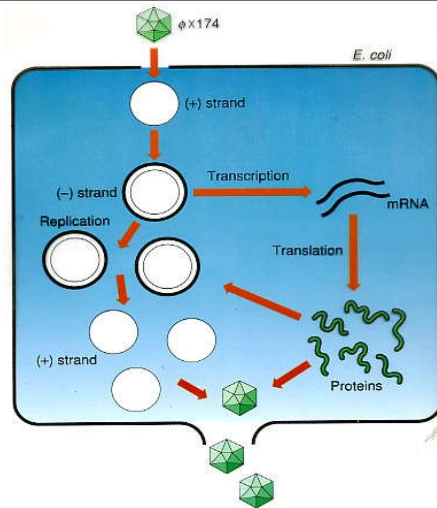
## Сборка вириона фX174



## Этапы репликации фага

- I. на + ДНК образуется ± ДНК
- II. на ± ДНК образуется ± ДНК
- III. на - ДНК образуется + ДНК

12

ЦИКЛ  
РЕПЛИКАЦИИ  
фX174

13

Бактериофаги,  
содержащие двунитевую  
(ds) ДНК

13

## Порядок *Caudovirales*

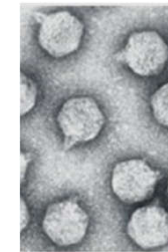
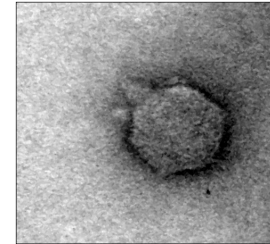
- Сем. *Podoviridae* (от греч. "podus", нога).  
**T7, T3**- подобные бактериофаги;  
**N4**- подобные бактериофаги и др.
- Сем. *Myoviridae* (от греч. "myos", мышца-аналогия с сокращающимся хвостовым отростком фага).  
**T4**-подобные бактериофаги и др.
- Сем. *Siphoviridae*  
бактериофаг **λ**

Группа I

*cauda* (лат.) - «хвост»

13a

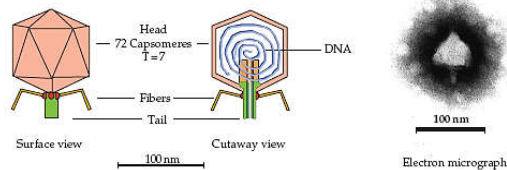
## Сем. *Podoviridae*



Электронные микрофотографии бактериофага T7

14

## БАКТЕРИОФАГ T7



вирион T7: - икосаэдрическая головка Ø 50 нм,

- полный отросток 15 нм  
(не способный к сокращению)

- фибриллы

геном T7: - двунитевая линейная ДНК (~40 тыс. нукл. пар)

- прямые концевые повторы 160 пар нукл.

проникновение в клетку – по внутреннему каналу отростка

15

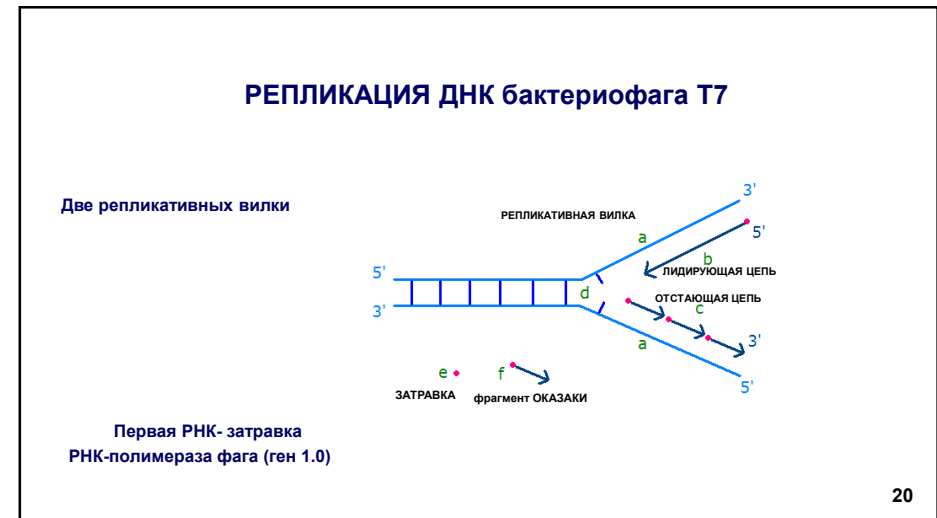
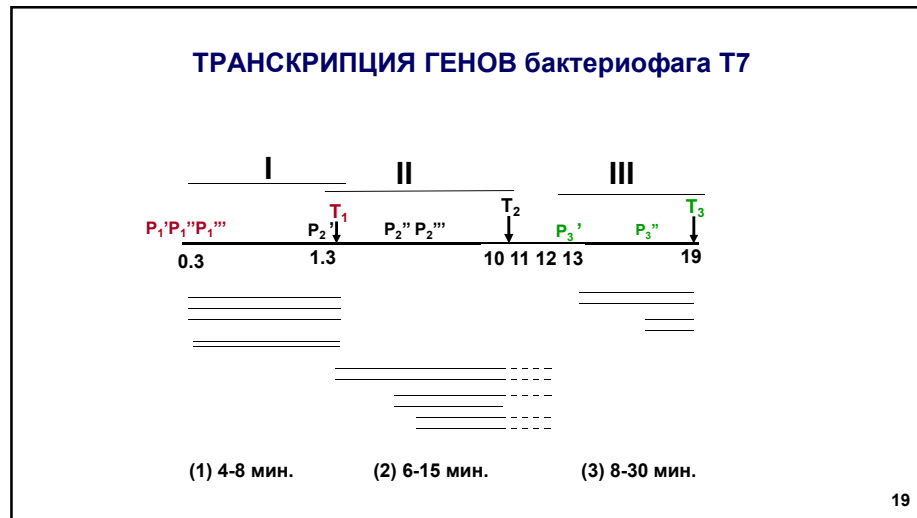
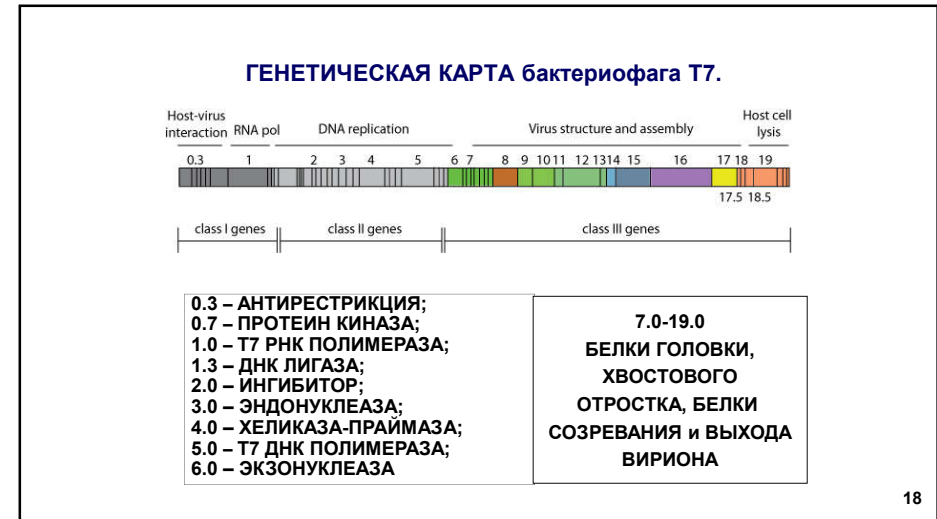
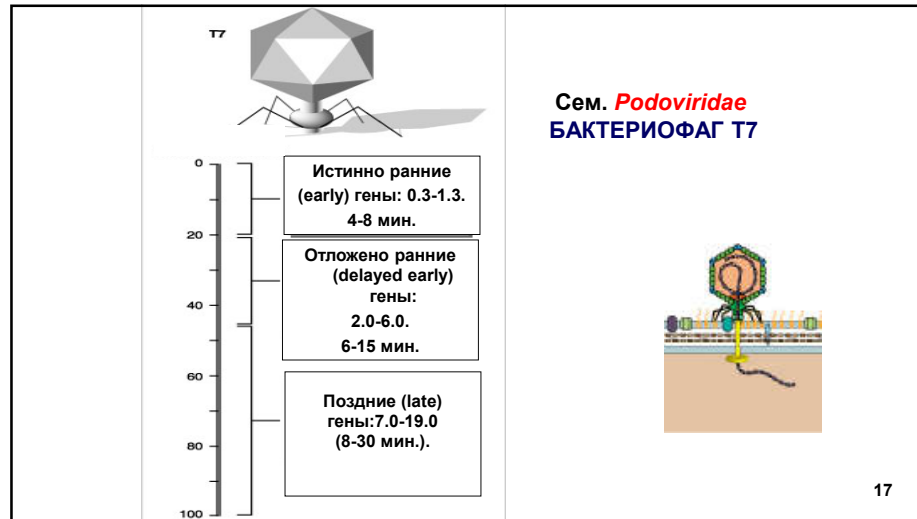
## Модификация и рестрикция ДНК

- фаговая ДНК в клетке может быть разрушена нуклеазами
- геномы бактерий кодируют набор эндонуклеаз и соответствующих им метилаз



- существует >400 рестриктаз, узнают >100 сайтов
- основа для генетической инженерии

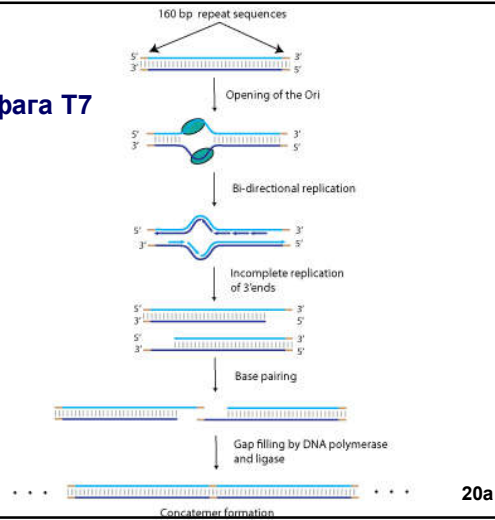
16





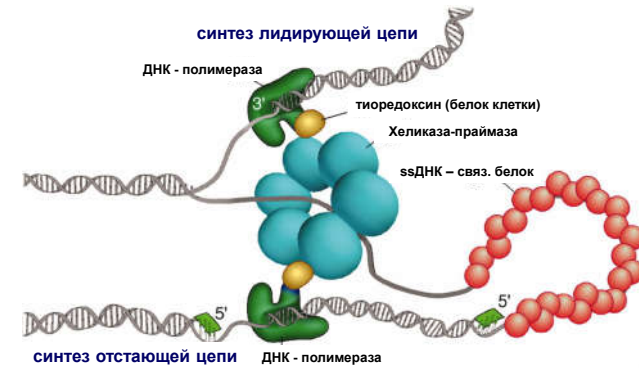
## РЕПЛИКАЦИЯ ДНК бактериофага Т7

- 1.0 Т7 РНК полимераз
- 4.0 - хеликаза-праймаза
- 2.5 - ДНК-связывающий белок (SSB)
- 5.0 - Т7 ДНК полимераз



20a

## РЕПЛИКАЦИЯ ДНК бактериофага Т7

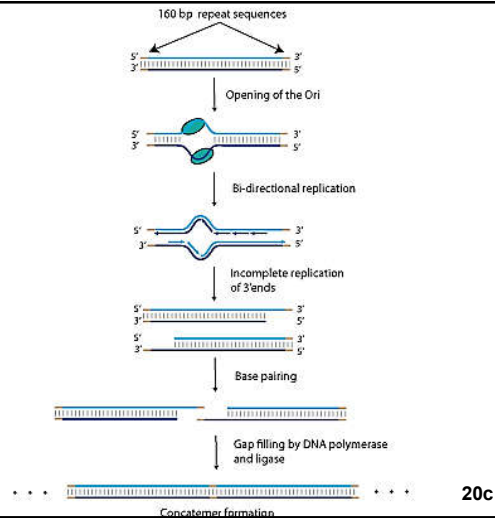


20в

## РЕПЛИКАЦИЯ ДНК бактериофага Т7

Ori в районе 1.1

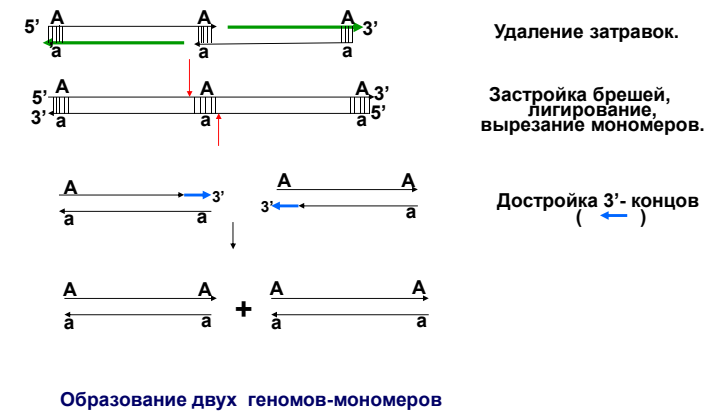
- 1.0 Т7 РНК полимераз
- 4.0 - хеликаза-праймаза
- 2.5 - ДНК-связывающий белок (SSB)
- 5.0 - Т7 ДНК полимераз



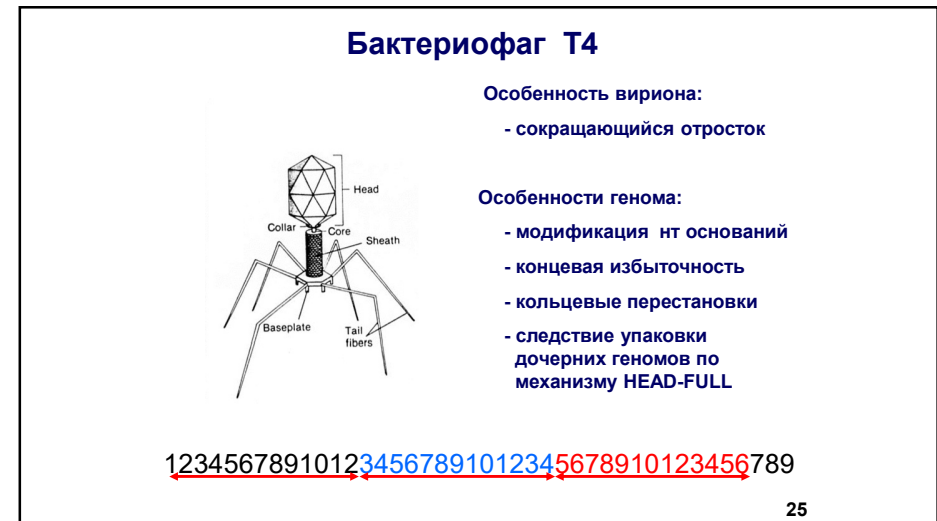
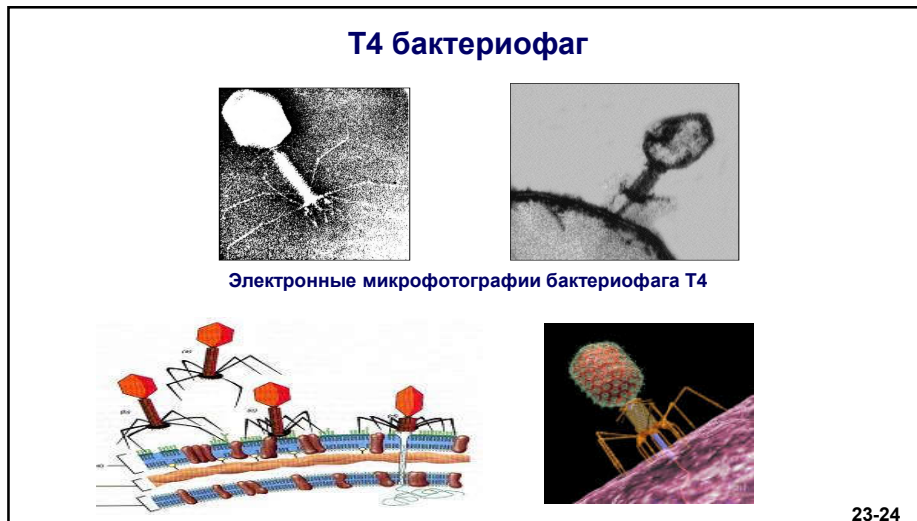
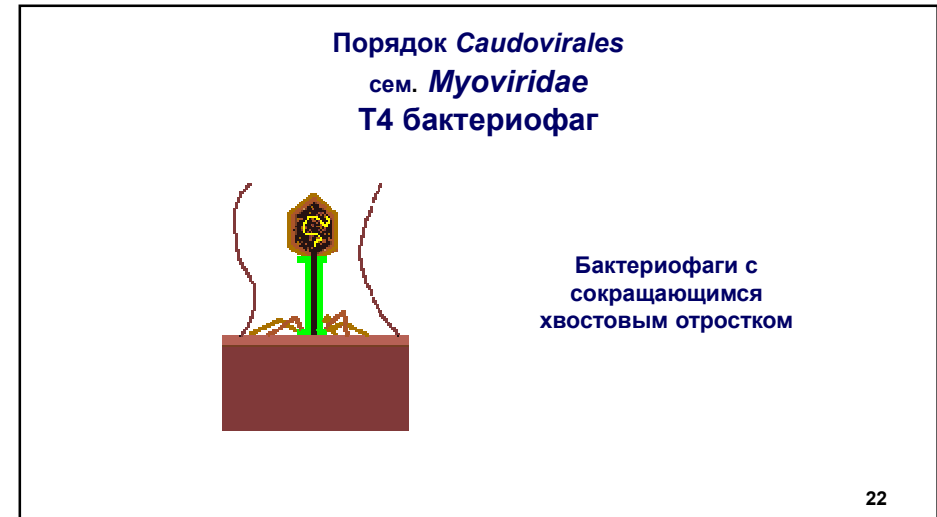
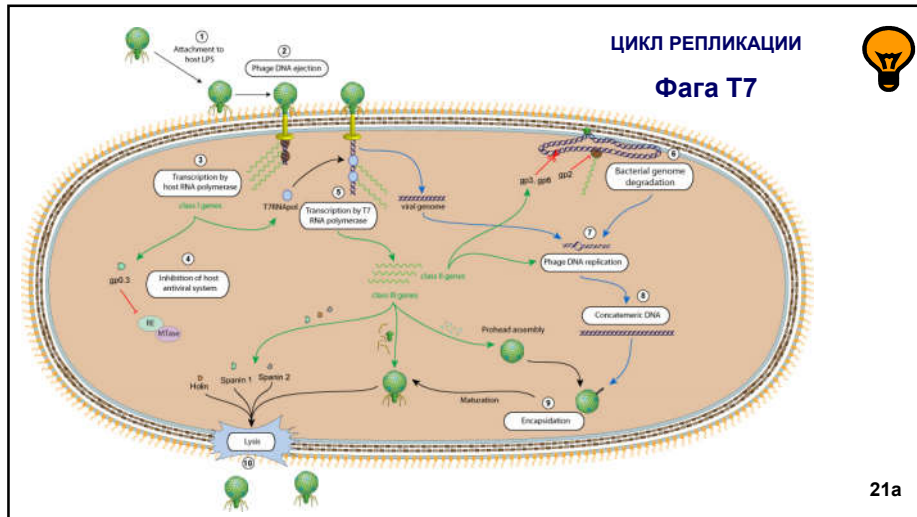
Прямые концевые повторы 160 пар нукл.

20с

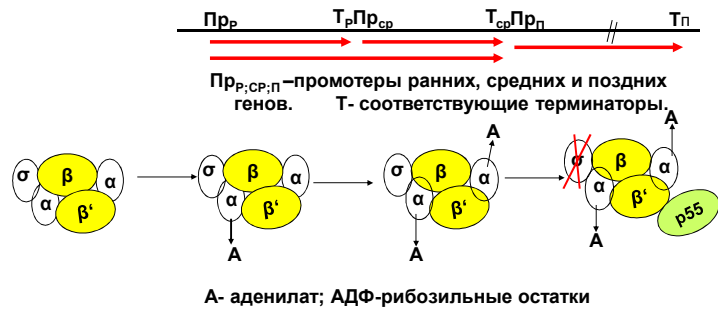
## РЕПЛИКАЦИЯ ДНК бактериофага Т7



21

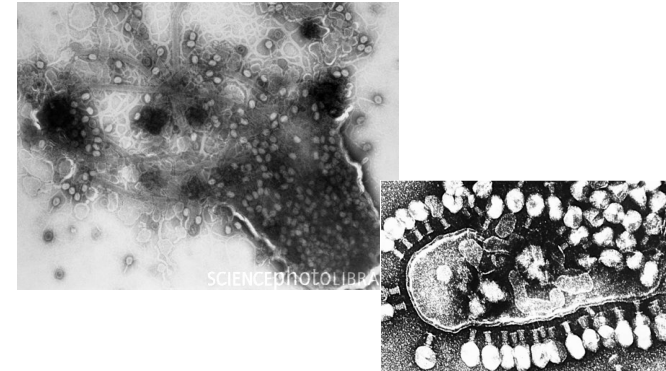


### СХЕМА ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ И МОДИФИКАЦИИ КЛЕТОЧНОЙ РНК ПОЛИМЕРАЗЫ ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ФАГОМ T4



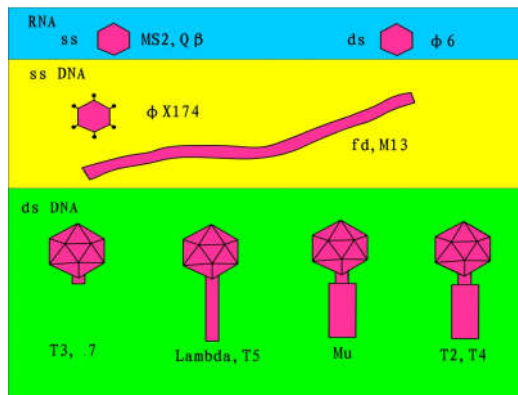
26

### Лизис клетки *E. coli* бактериофагом T4



27

### Схематическое изображение основных видов вирусов, заражающих бактерии - бактериофагов



28

# Вирусология

## Лекция № 10

Курс лекций для студентов IV курса  
Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова  
2019

## Субвирусные инфекционные агенты

**ВИРОИДЫ,**  
**САТЕЛЛИТЫ**  
(вирусы-сателлиты, сателлитные нуклеиновые  
кислоты)  
**ПРИОНЫ.**

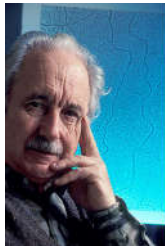
Группа VIII

25

## Вироиды



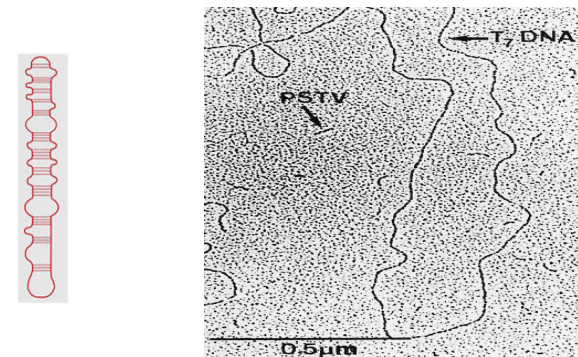
- Первый вироид открыт в 1971 г.
- Не кодируют белки
- Заражают высшие растения
- Не нужен вирус помощник
- Реплицируется в ядре (хлоропластах)
- кл.ДНК-зависимая РНК полимераз



Dr. Th. Diener;

26

Электронная микрофотография смеси  
очищенных препаратов РНК Potato spindle  
tuber viroid (PSTVd) ДНК бактериофага T7



27

## Вироиды

Вироид веретеновидности клубней картофеля

Potato spindle tuber viroid (PSTVd)



PSTVd клубни картофеля



PSTVd томаты

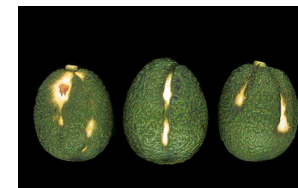
28

## Вироиды

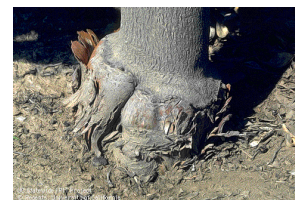


Healthy Infected

Apple crinkle fruit viroid



Avocado sun blotch viroid



Citrus exocortis viroid



29

## Вироиды

Вироид хлоротической пятнистости (крапчатости) хризантем

Chrysanthemum chlorotic mottle viroid (CChMVd)



30

## Вироиды

Вироид задержки роста хмеля (HSVd)

Вироид каданг-каданг кокосовых пальм (CCCVd)



Plum Dapple by HSVd

Hop stunt viroid (HSVd)



Coconut cadang-cadang viroid (CCCVd)

31



Семейство Pospiviroidae -28 виридов  
(вириод веретеновидности клубней картофеля  
**potato spindle tuber viroid** )

Семейство Avsunviroidae - 4 вирида  
(вириод солнечной пятнистости авокадо  
**avocado sunblotch viroid** )

#### CLASSIFICATION OF VIROID

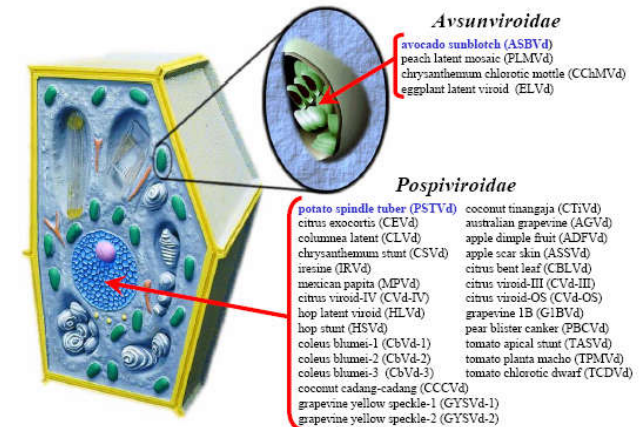
Family	Genus	Example
Pospiviroidae	Pospiviroid	Potato spindle tuber viroid
	Hostuviroid	Hop stunt viroid
	Cocadviroid	Coconut cadang-cadang viroid
	Apscaviroid	Apple scar skin viroid
	Coleviroid	Coleus blumei viroid 1

#### Avsunviroidae

Avsunviroid	Avocado sunblotch viroid
Pelamoviroid	Peach latent mosaic viroid
Elaviroid	Eggplant latent viroid

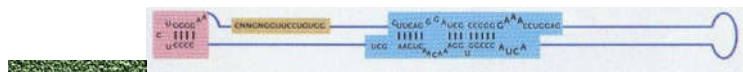
32

#### ЛОКАЛИЗАЦИЯ ВИРОИДОВ В КЛЕТКЕ



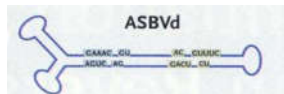
33

#### Pospiviroidae

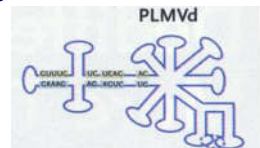


PSTVd

#### Avsunviroidae



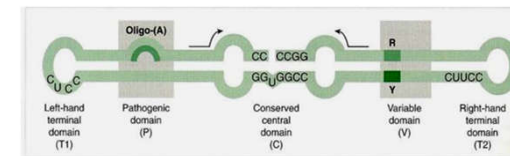
ASBVd



PLMVd

34

#### Вириод веретеновидности клубней картофеля Potato spindle tuber viroid (PSTVd)



- «C» - центральный консервативный домен- 95 нт. Большинство мутаций летально.
- «P» - изменения приводят к изменению симптомов.
- «V»- менее 50% гомологии между доменами близкородственных виридов
- «Т» - терминальные слабоконсервативные домены, образуют выпетливания, играют роль в транспорте.

35

## РНК виридов не кодирует белки

- Не обнаружено никаких вириод-специфичных полипептидов в зараженных тканях.
- Большинство вириодных РНК не содержат ни одного инициаторного AUG-кодона.
- Не обнаружена трансляционная активность различных вириодных РНК *in vitro*
- НО: вириодные РНК способны к репликации, которая осуществляется ферментами клетки-хозяина (клеточная ДНК-зависимая РНК-полимераза II).

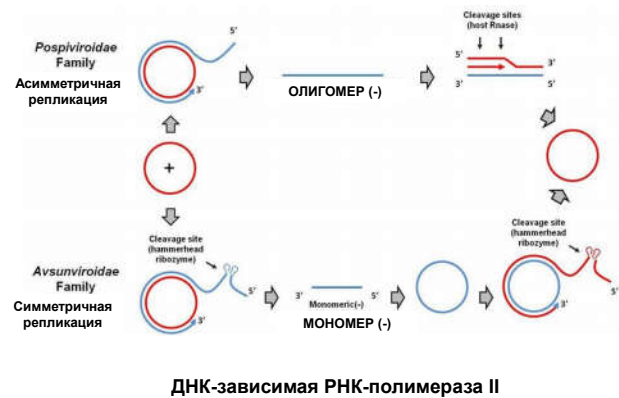
36

## РЕПЛИКАЦИЯ ВИРОИДОВ

- ДНК-зависимая РНК-полимераза II
- Инициация репликации вириодной РНК сайт-специфична.
- Репликация вириодной РНК осуществляется по механизму «разматывающегося рулона».
- Термином «плюс»-цепь принято обозначать исходную вириодную РНК; соответственно, комплементарную ей РНК называют «минус»-цепью.

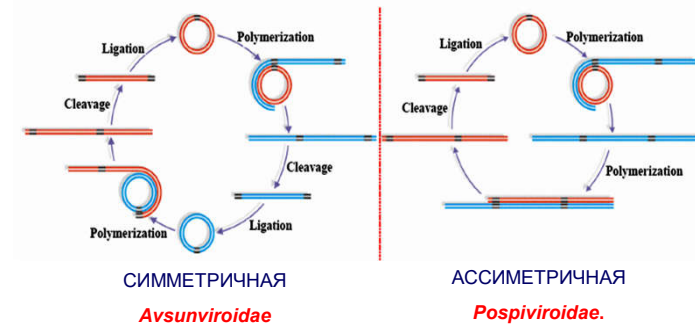
37

## РЕПЛИКАЦИЯ ВИРОИДОВ



38

## Сравнение ассиметричной и симметричной схем репликации виридов



39



## Распространение виридов

- ближний транспорт – через плазмодесмы
- дальний транспорт – по флоэме
- транспорт – активный процесс
- от растения к растению :
  - вегетативным путем;
  - при механических повреждениях;
  - пыльца, семена

40-43

## Происхождение виридов.

- Остатки древнего РНК-мира.
- «Одичавшие» интроны.
- Латентное состояние в природных хозяевах.

44-45

## Причина патогенности виридов

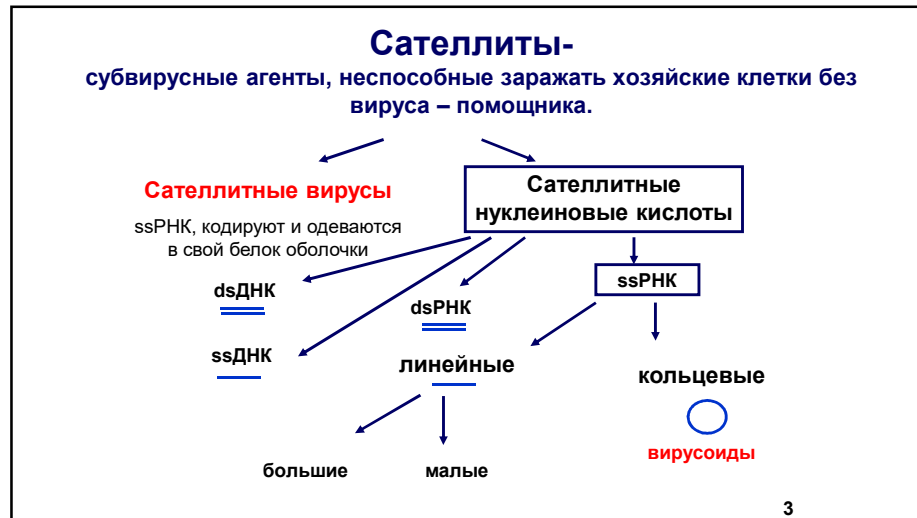
- Негативное влияние на процесс сплайсинга.
- Нарушение синтеза рибосомной РНК.
- Изменение структуры хроматина.
- Нарушение котрансляционного транспорта белков.

46

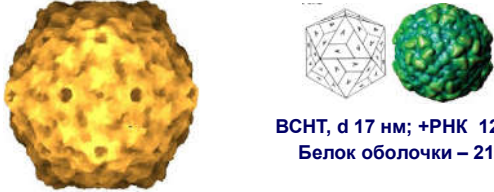
## Сателлиты

- Субвирусные агенты, неспособные заражать хозяйские клетки без вируса –помощника.
- Реплицируются на матрице собственной нуклеиновой кислоты.
- Зависят от размножения вируса-помощника.
- Способы инкапсидации нуклеиновой кислоты сателлита:
  - в белок оболочки вируса-помощника вместе с вирусным геномом;
  - в свой собственный белок (вирусы-сателлиты)
  - вирус гепатита Δ

1-2



**Сателлитные вирусы**  
Вирус некроза табака (ВНТ) и Вирус-сателлит некроза табака (ВСНТ)



ВНТ, Сем. *Tombusviridae*  
d 30 нм  
+РНК 3762 нт  
Белок оболочки – 30 kD

ВСНТ, d 17 нм; +РНК 1239 нт  
Белок оболочки – 21 kD

РНК ВСНТ обладает выраженной вторичной структурой;  
Репликация с помощью репликазы вируса-помощника;

Сателлит вируса табачной мозаики  
Сателлит вируса мозаики маиса

4

**Одноцепочечные линейные сателлитные РНК (большие)**

- ss(+) РНК 700-1500 нт,
- кодируют белки (неструктурные)
- ассоциированы с непо- и потексвирусами.
- как правило ослабляют симптомы вируса-хозяина

Сателлитная РНК черной кольцевой пятнистости томатов.  
РНК 1498 нт, кодирует белок - 48 kD (репликация).  
Структурное сходство концевых нетранслируемых участков РНК сателлита и вируса-помощника .

Сателлитная РНК вируса желтой пятнистости цикория  
Сателлитная РНК вируса мозаики бамбука  
Сателлитная РНК латентного вируса болгарского винограда

5

**Одноцепочечные линейные сателлитные РНК (малые)**

- ss РНК менее 700 нт,
- не кодируют белки
- ассоциированы с кукумо-, томбус- и кармовирусами.
- как правило, ослабляют симптомы вируса-хозяина

Сателлитная РНК вируса мозаики огурца, 330-390 нт, комплементарна 5'-нетранслируемой лидерной последовательности геномных РНК 1 и 2 вируса помощника.

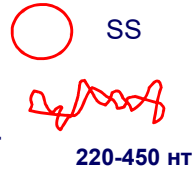
Сателлитная РНК вируса морщинистости турнепса  
Сателлитная РНК вируса задержки роста арахиса  
Сателлитная РНК вируса задержки роста томатов.

6

### Одноцепочечные кольцевые сателлитные РНК

(Вирусоиды)

- Не могут реплицироваться без вируса-помощника
- Обладают выраженной вторичной структурой и рибозимной активностью
- Одеваются в белок вируса-помощника (собемо- и неповирусы)
- Реплицируются в цитоплазме с помощью РНК-зависимой-РНК-полимеразы вируса-помощника (по механизму разматывающегося рулона)



вирусоид желтой карликовости ячменя  
вирусоид кратковременной штриховатости люцерны  
вирусоид бархатистой крапчатости табака

7

### Все сателлиты обладают рядом общих свойств:



- Генетический материал представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты (200-2000 нт).
- Нуклеиновая кислота сателлита не является частью генома вируса-помощника, не гомологична ему.
- Вирусы-сателлиты и сателлитные нуклеиновые кислоты не могут автономно реплицироваться и поэтому сами по себе неинфекционны.
- Сателлитная РНК высокоструктурирована, что повышает ее устойчивость к рибонуклеазам и обеспечивает выживание в отсутствие вируса-помощника.

8

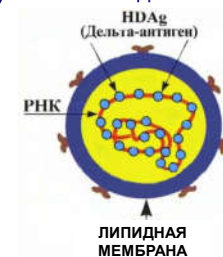


	Вироиды	Сателлитные вирусы	Сателлитные РНК	Вирусоиды
вирус-помощник	нет	да	да	да
собственные белки	нет	да	малые- нет большие- да	нет
место репликации	ядро, протопласты	в зависимости от вируса-помощника	цитоплазма	цитоплазма

9

### Вirus гепатита дельта

- (-) ssPHK 1700 нт
- Необходим вирус помощник – вирус гепатита В
- Оболочка – продукты, кодируемые геномом вируса гепатита В - **HBsAg**
- РНК кодирует белок –антиген вируса гепатита дельта **HDAg** (hepatitis delta antigen) – 27 kD.



- Реплицируется в ядре с помощью клеточной ДНК-зависимой-РНК-полимеразы
- d=22nm

10-14

## Прионы

Prions- Proteinaceous Infectious Particles

**PrP<sup>C</sup> vs. PrP<sup>Sc</sup>**

**ВЫЗЫВАЮТ**

**Губчатые (спонгиформные) энцефалопатии**

**Transmissible Spongiform Encephalopathy**

**TSE**

15

## Губчатые (спонгиформные) энцефалопатии ЧЕЛОВЕКА

Куру – аборигены Новой Гвинеи

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба (CJD)  
(vCJD) – атипичная форма;

Болезнь Герстмана-Штрауслера-Шенкера  
(GSS)

Фатальная семейная инсомия (FFI)

16

## Губчатые (спонгиформные) энцефалопатии (TSE) ЖИВОТНЫХ

Скрейпи (scrapie) – овцы

Коровье бешенство (BSE-bovine spongiforme encephalopathie )- крупный рогатый скот

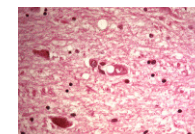
Хроническая истощающая болезнь – лоси, олени

**Механизм действия прионов на клеточном уровне  
– вакуолизация и гибель нейронов**

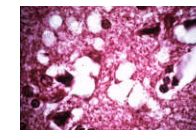
17

## Губчатые (губкообразные) энцефалопатии

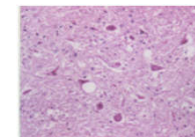
Болезнь Крейтцфельдта-Якоба  
(человек)



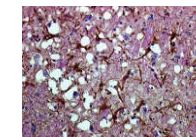
Куру (человек)



Коровье бешенство



Скрейпи (овцы)



19-20

## Прионы ( история вопроса)

1732г:  
описано заболевание овец **Скрейпи (scrapie)**

Середина 1950-х гг:  
**D. Gajdusek** описал редкое заболевание человека –  
**Куру – «смеющаяся смерть» у жителей Новой Гвинеи**

1963:  
**D. Gajdusek** (Нобелевская премия 1976 г)- куру  
удалось заразить шимпанзе, причем первые признаки  
заболевания проявились только через два года .

21-22

•Гипотеза «инфекционное начало – белок»  
(1982)

•Выделен белок **PrP<sup>Sc</sup>**

•Прион – **proteinaceous infectious particle**

•В 1985 г. открыт ген **PRNP**  
(обнаружен у всех млекопитающих)

•Определена аминокислотная  
последовательность **PrP<sup>C</sup>**.



*Stanley Prusiner*

Нобелевская премия 1997 «за открытие прионов  
–нового биологического типа инфекций»

24

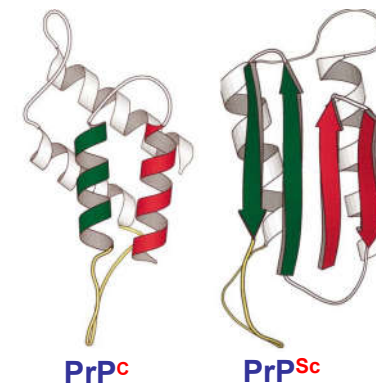
- Инфекционный белок **PrP<sup>Sc</sup>** возникает путем модификации пространственной структуры из обычного клеточного белка **PrP<sup>C</sup>** (АВТОКАТАЛИТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС)
- **PrP<sup>Sc</sup>** высокомолекулярные агрегаты, устойчивые к протеазам
- **PrP<sup>C</sup>** растворимый белок
- Имеют одинаковую аминокислотную последовательность (254 ак), но различаются по вторичной и третичной структуре

**Сиалогликопротеин** (гликозилфосфатидил инозитол (GPI)-связанный гликопротеид), **33-35 kD, 254 ак**

Функция в клетке – стабилизация миелиновой оболочки нервных волокон

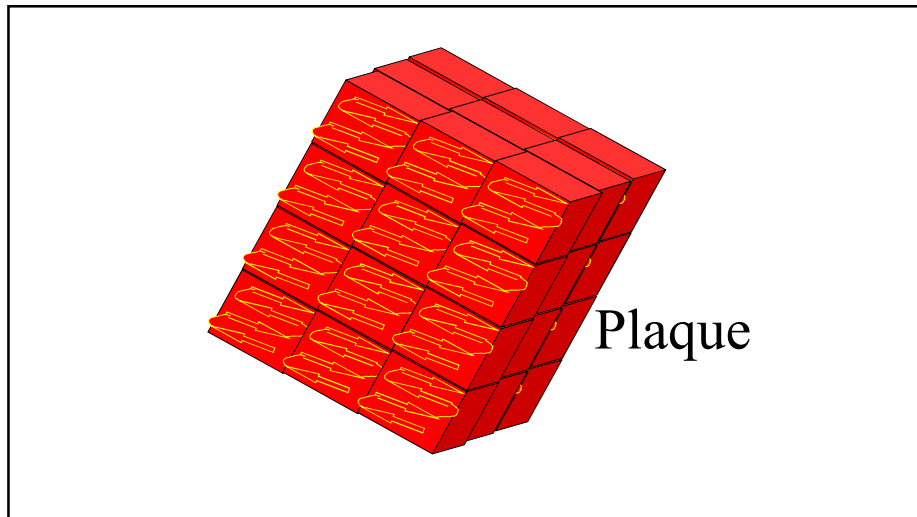
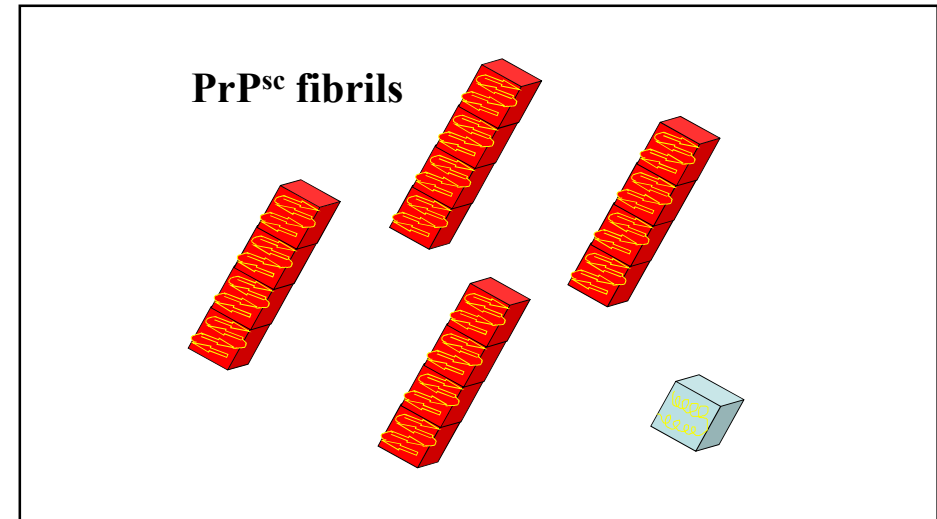
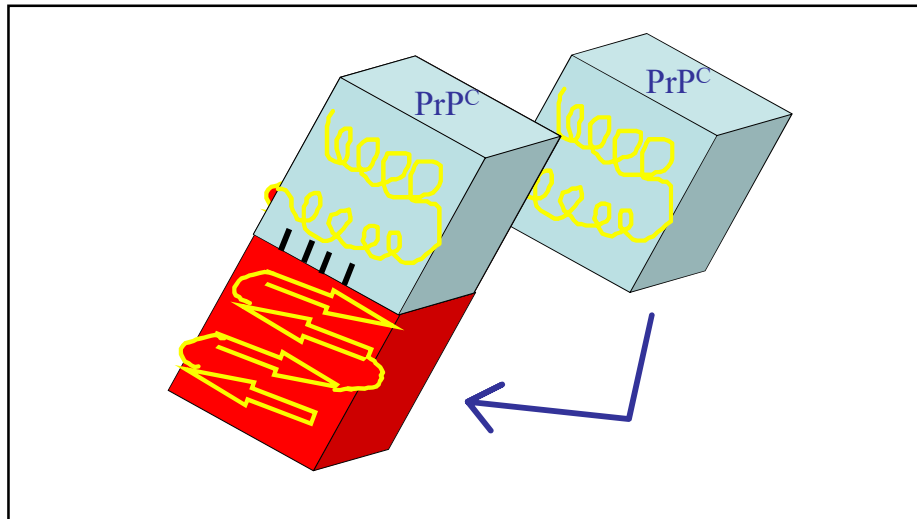
25

Изменение характера укладки полипептидной цепи при превращении белка **PrP<sup>C</sup>** в прион **PrP<sup>Sc</sup>**



26





### Прионные заболевания человека могут быть:

#### Наследственными

(Болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD), Фатальная семейная инсомия (FFI), Синдром Герстмана-Штрауслера-Шэнкера-GSS)

#### Инфекционными

(CJD, Куру, Скрейпи, Коровье бешенство (BSE) и др.)

#### Спорадическими

(BSE, CJD ?)



## Прионы грибов

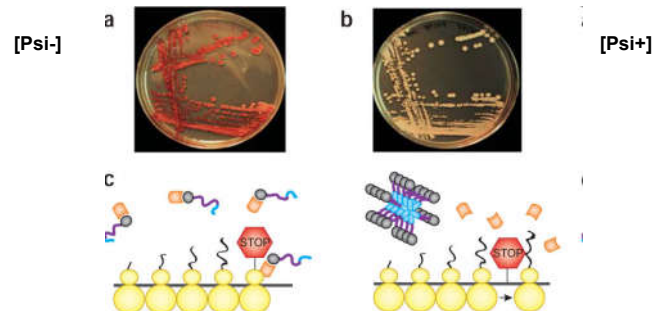
- 1994- Wickner R.B. использовал концепцию прионов для объяснения природы двух цитоплазматических наследуемых детерминант дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [URE3] и [PSI<sup>+</sup>]
- «белки, проявляющие свойства генов» -способны хранить и передавать конформационную информацию

44

## Прионы грибов

- Подобно прионам млекопитающих прионы грибов представляют собой конформационные варианты обычных клеточных белков.
- При прионизации белка клетка или организм становятся дефектными по функции белка-предшественника приона.
- Клеточные белки могут спонтанно претерпевать конформационные перестройки, после чего они приобретают ряд новых свойств, прежде всего способность к агрегации (амилоиды)
- В отличие от прионов млекопитающих, прионы дрожжей не приводят к гибели клеток. Они могут повышать их выживаемость в неблагоприятных условиях.

45



Растворимые формы Sup 35 - регуляция терминации трансляции белков, влияющих на метаболизм азота. Прионные формы нефункциональны ( дрожжи растут на среде без аденина).

46