Онкогенні віруси людини

- Приблизно 15% онкологічних хвороб людей
- Більшість випадків – це рак печінки та цервікальний рак

Вперше вірусну природу пухлин продемонстрували:

- Еритробластоз курей (Ellerman та Bang, 1908), саркома курчат (Rous, 1911);
- Fujinami та Inamoto в 1914р. показали, що віруси індукують саркоми у птахів;
- Через ~30 років у 1936р. Bittner показав, що саркома мишей має вірусне походження;
- 1951р. – Gross відкрив перший вірус лейкозу мишей;
- В 1960-і рр. розпочались масштабні дослідження в онковірусологіі .

Peyton Rouse and the cancer causing chicken virus

Rockefeller University 1912

Таксономія онкогенних вірусів

- **DNA viruses:** papilloma-poliomaviruses — **HPV**, **SV-40**, **BK, JC**
  hepadnaviruses — HBV
  herpesviruses — **EBV**, **KSHV**
  adenoviruses
  poxviruses

- **RNA viruses:** retroviruses — HTLV-1
  flaviviruses — Hepatitis C virus

Віруси людей , що асоціюються з трансформацією

- **HPV 16, 18, 31, 33, 45** — **Рак шийки матки**
- **Hepatitis B&C viruses** — **Гепатоцелюлярна карцинома**
- **HTLV1** — **Т-клітинний лейкоз дорослих**
- **Epstein-Barr virus (HHV-4)** — **Лімфома Беркітта**
  Хвороба Ходкжкіна
  PTLD
  Назофарингіальна карцинома
  Карцинома шлунку
- **KSHV (HHV-8)** — **Герпесвірус , асоційований з саркомою Капоші**

Як віруси трансформують клітини ?

- **Вірусна інфекція підвищує ризик розвитку раку**
- **Діє як “мутаген”**
  - **Інші ко-фактори (генетичні, імунологічні, або оточуючіІ) можуть бути необхідні для розвитку раку**

- **Клітинна трансформація супроводжується персистенцією всього або частини вірусного геному та експресією обмеженого числа вірусних генів.**

- **Вірусні онкогени експресуються як змінені нормальні клітинні гени , що задіяні в сиганьній трансдукції.**

Докази вірусного походження пухлин

- **Присутність частини вірусного геному в пухлині та експресія деяких вірусних генів**
- **Інфекція клітин In vitro призводить до трансформації**
  - **дослідження:**
    - **Ріст в середовищі з низьким вмістом сироватки**
    - **Ріст в напівтвердому агаровому середовищі**
- **Ідентифікація вірусних генів , що трансформують клітини в культурі**
- **Інфікування тваринних моделей призводить до появи пухлин**
  - **Неможливість відтворити з вірусами людей**
  - **Вакцинація захищає від утворення пухлин**

Фактори, що сприяють трансформації клітин вірусами

- Абортивна інфекція (переривання повного циклу репродукції)

ПРИЧИНИ:

- інфекція повним інфекційним вірусом генетично резистентних клітин
- інфекція дефективним вірусом пермісивних клітин
- інфекція повним вірусом сприйнятливих клітин в незвичайних (непермісивних) умовах

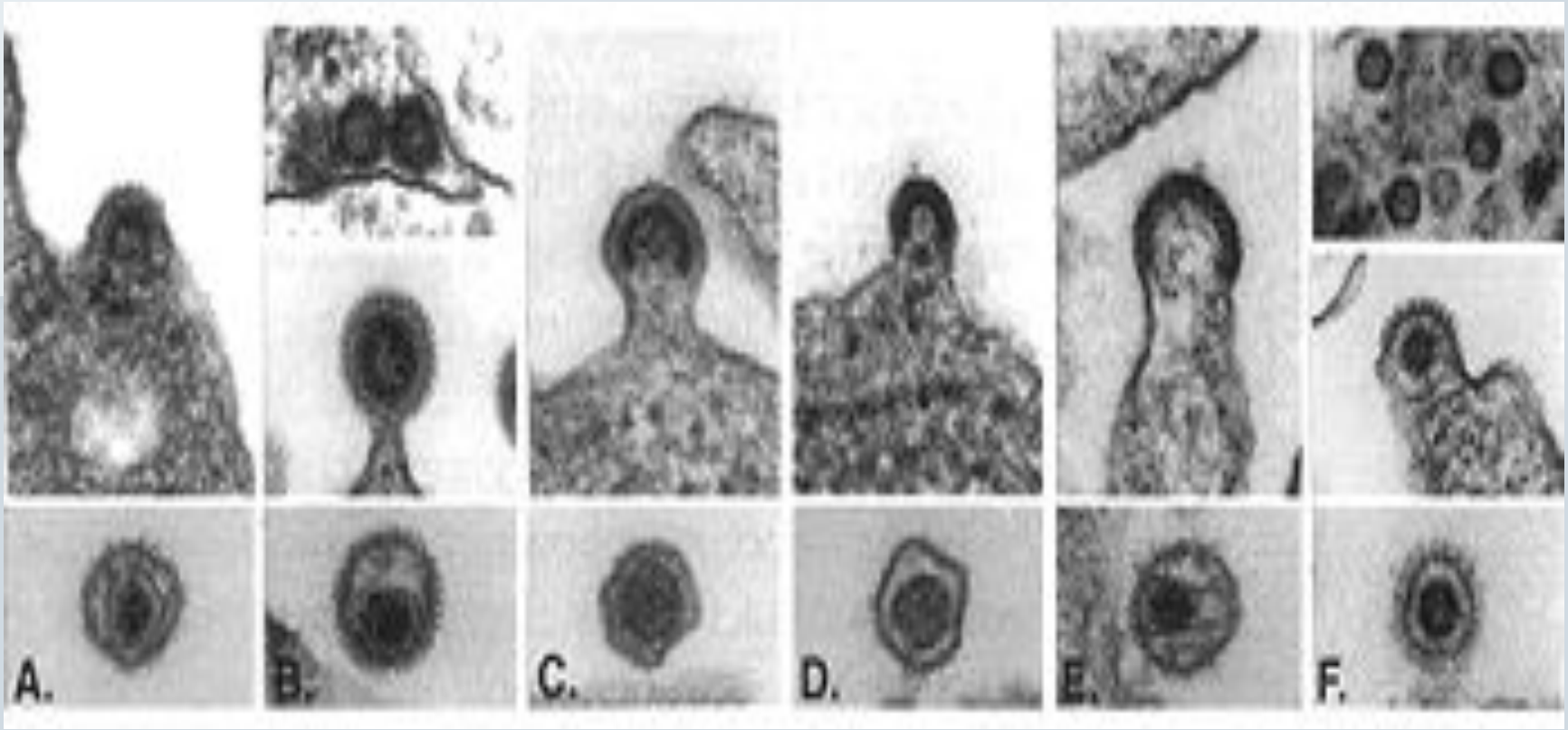
Основні положення
Зільбер Л.О. 1945

- Віруси можуть викликати пухлини у ссавців
- Онкогенні віруси частіше встановлюють персистентну інфекцію у природних господарів
- Фактори макроорганізму – важливі детермінанти вірус-індукованого канцерогенезу

- Віруси рідко бувають повністю канцерогенними
- Між первинною інфекцією та появою пухлин – тривалий латентний період
- Штами вірусів мають різний онкогенний потенціал
- Віруси – як прямі, так і опосередковані канцерогенні агенти
- Віруси модулюють контроль росту клітин
- Вірусні маркери часто присутні в клітинах пухлин
- Один вірус може асоціюватись з більш, ніж з одним типом пухлин

- В даний час відомо більше **150 онкогенних вірусів**, які поділяються на великі групи: ДНК-і РНК-вмісні
- РНК-вмісні віруси **активують** онкогени
- ДНК-вмісні віруси **нейтралізують** супресори пухлинного росту

ОНКОГЕННІ РНК ВІРУСИ



(A) *Alpharetrovirus: вірус лейкозу птахів*, **морфологічний тип-С;**

(B)*Betaretrovirus:вірус раку молочних залоз мишей* **морфологічний тип-В;**

(C) *Gammaretrovirus: вірус лейкозу мишей;*

(D) *Deltaretrovirus: вірус лейкозу великої рогатої худоби*

(E) *Lentivirus: вірус імунодефіциту людини;*

(F) *Spumavirus*

Морфологічні типи

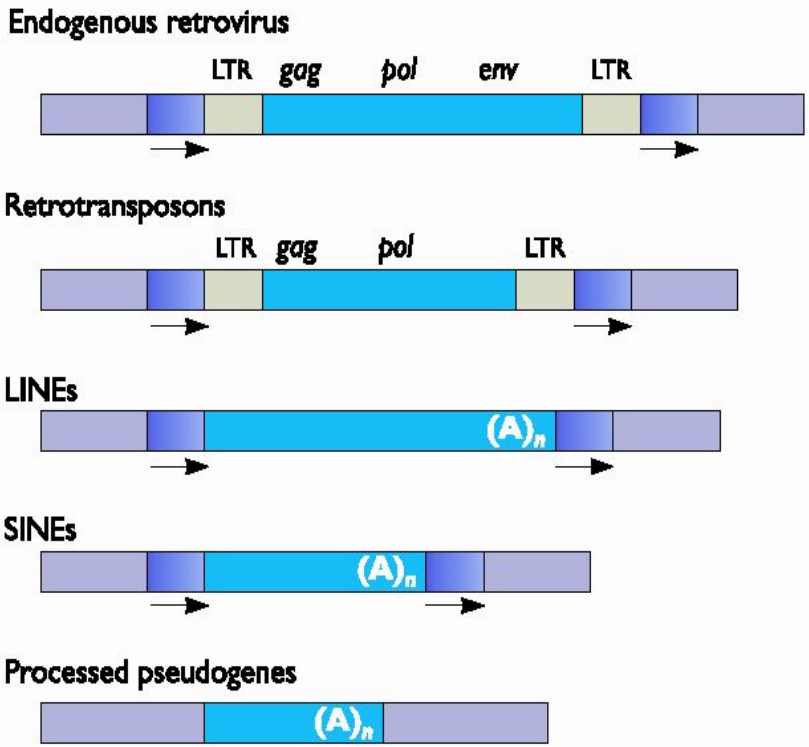
тип А – розміром 70-75 нм, ендогенні, дефектні, мають вигляд електроннощільних шарів, що локалізуються або в середині клітин (цитоплазматичні) або в ендоплазматичному ретикулюмі (інтрацистернальні);

тип В - розміром 100-160 нм, мають ексцентрично розміщений електроннощільний нуклеокапсид, досить довгі пепломери, типовий представник - вірус раку молочних залоз мишей (MMTV);

тип С– розміром 70-80 нм, характерний центрально розміщений електроннощільний капсид, короткі пепломери. До цього типу відносять ретровіруси птахів, ссавців, рептилій, риб (ALV) та (MLV)

тип Д – морфологічно подібні з частками типу В, але різняться за складом антигенів та за біологічними властивостями. До цього типу входять віруси, виділені від приматів та з культури клітин людини (вірус Мезон-Пфайзера).

Characteristics of retroelements resident in eukaryotic genomes



Designation	Characteristic
Endogenous retroviruses	RT, LTR (internal Pol II promoter), and *env*
Retrotransposons	RT, LTR (internal Pol II promoter)
Retroposons (LINEs)	RT, internal Pol III promoter A-rich sequence at end
Retrosequences (SINEs)	A-rich sequence at end, internal Pol III promoter, but no RT
Processed pseudogenes	A-rich sequence at end, no internal promoter, no RT

- **більшість ретротранспозонів відрізняються від РВ відсутністю позаклітинної фази**
- **Вони мають ген *env* , вірусоподіні частки формуються in vivo , не інфекційні**

Біологічні властивості РВ

1.Різний ступінь онкогенності для природніх хазяїв

Високий - для вірусів саркоматозно-лейкозного комплексу;

помірний – для деяких лейкомогенних вірусів;

низький – для природніх та польових штамів онкогенних вірусів .

Швидкотрансформуючі ретровіруси (віруси гострих лейкозів у птахів і мишей та саркоми Рауса у курей). Надзвичайно онкогенні, викликають розвиток пухлин після короткого латентного періоду. Ці віруси мають у своєму геномі *онкоген*, тому в основі трансформації клітин у пухлинни лежить *епігеномний механізм.*

Повільнотрансформуючі ретровіруси (віруси лімфолейкозів). Викликають розвиток пухлин після тривалого латентного періоду. Ці віруси не мають у своєму складі *онкогена*, тому основний механізм їх трансформуючої дії - *мутаційний.*

Біологічні властивості РВ

2.Здатність долати тканинні, видові та класові бар’єри, що особливо притаманно вірусам типу С

3. Широка розповсюдженість серед хребетних

(в інфекційній, дефектній та інтегративній формах)

4. Активне розмноження в клітинах як правило

не супроводжується ЦПД, не мають гемаглютинуючої активності.

5. Вертикальний шлях розповсюдження,

хоч для деяких доведена горизонтильна передача (вірус лейкозу котів).

Онкогенні РНК віруси

Життєвий цикл ретровірусів

Ендоцитоз

↓

Злиття мембран

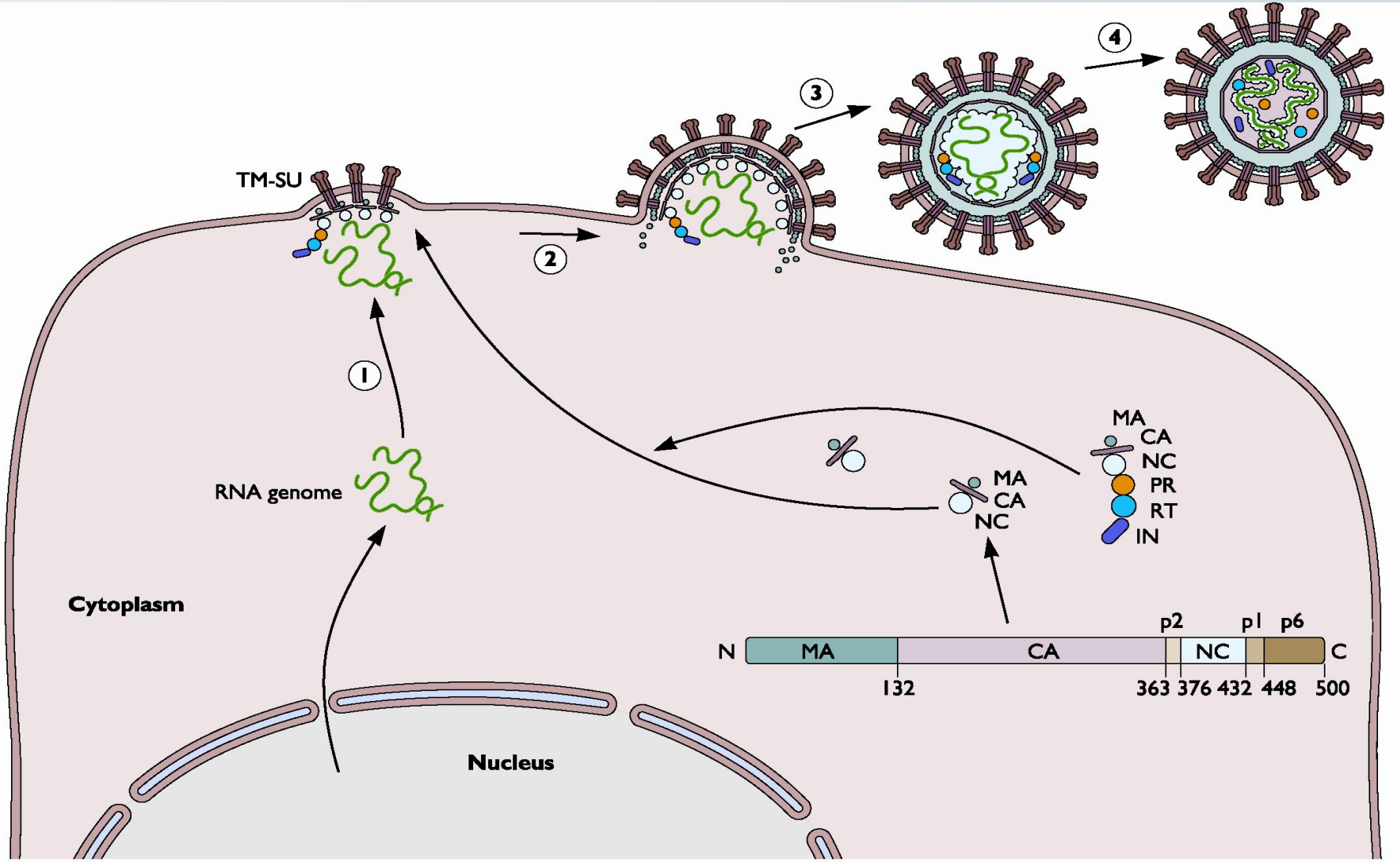
↓

Руйнування нуклеокапсиду в цитоплазмі

↓

Ядро

Формування віріонів



Зворотна Транскриптаза

- 1970 р.
- Д. Балтімор, С. Міцутані та Г. Темін виявили зворотну транскриптазу в частинках вірусів типу вірусу саркоми Рауса.

Онкогенні віруси

РНК :

- Диплоїдна має cap- та poly-A
- Позитивної полярності

Вірусна РНК не може транслюватись, оскільки оточена білковим капсидом.
Копіювання відбувається по шляху “негативної полярності” – ДНК
Віріон має 10 копій зворотної транскриптази (ЗТ)
Копіі РНК ідентичні

Онкогенні РНК віруси

Звичайні ретровіруси мають

3 гени:

GAG : (group antigen) внутрішні білки

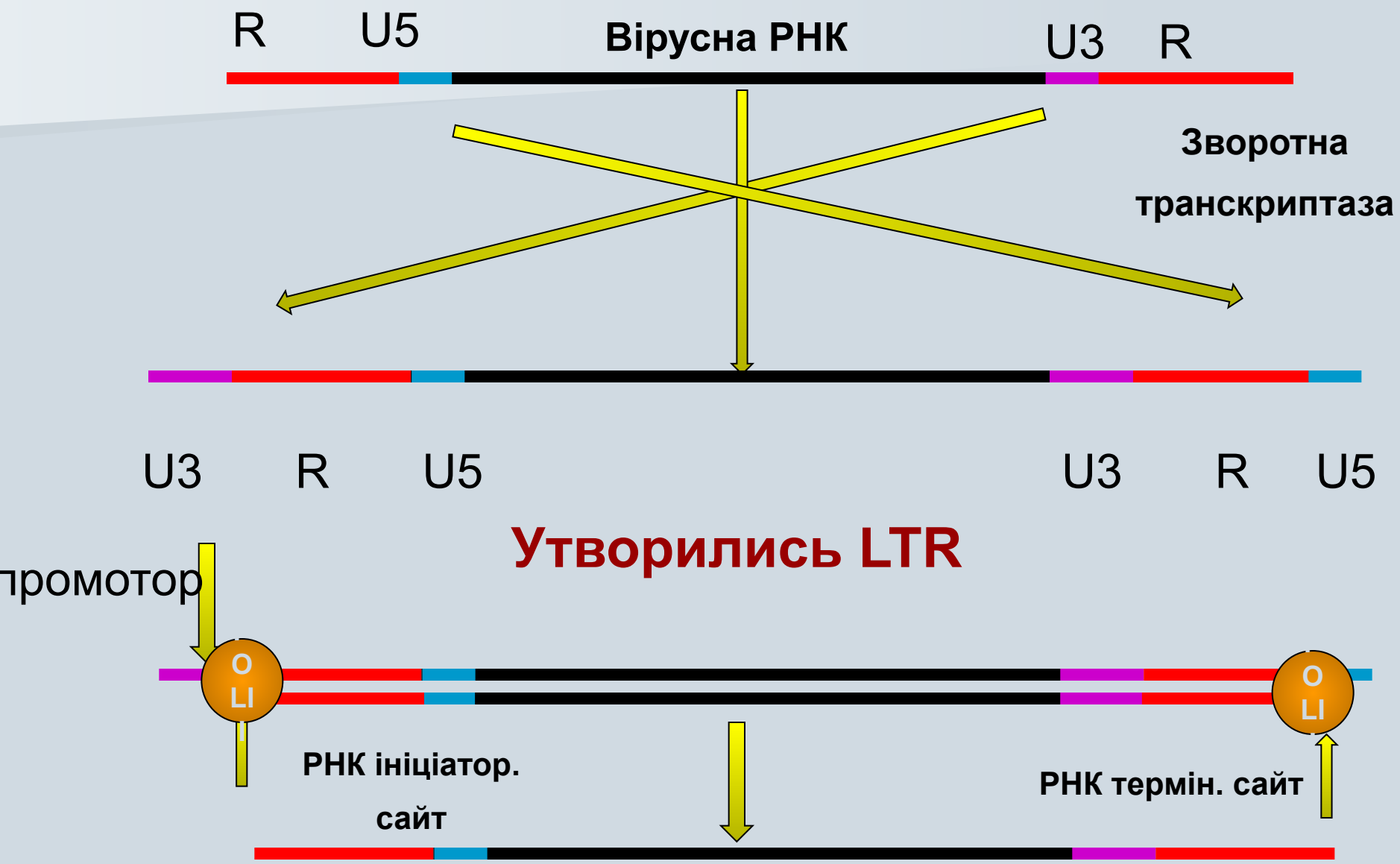
ENV: глікопротеїни оболонки
TM SU

POL: ферменти

Зворотна транскриптаза (ЗТ), РНК-аза Н

Інтеграза

Протеаза


R
U5
Вірусна РНК
U3
R
Зворотна
транскриптаза
U3
R
U5
U3
R
U5
Утворились LTR
промотор
O
LI
O
LI
РНК ініціатор.
сайт
РНК термін. сайт

Онкогенні РНК віруси

Repeat region

головне:

відмінність двох форм

Repeat region

РНК

R U5 **GAG** **POL** **ENV** U3 R

ДНК

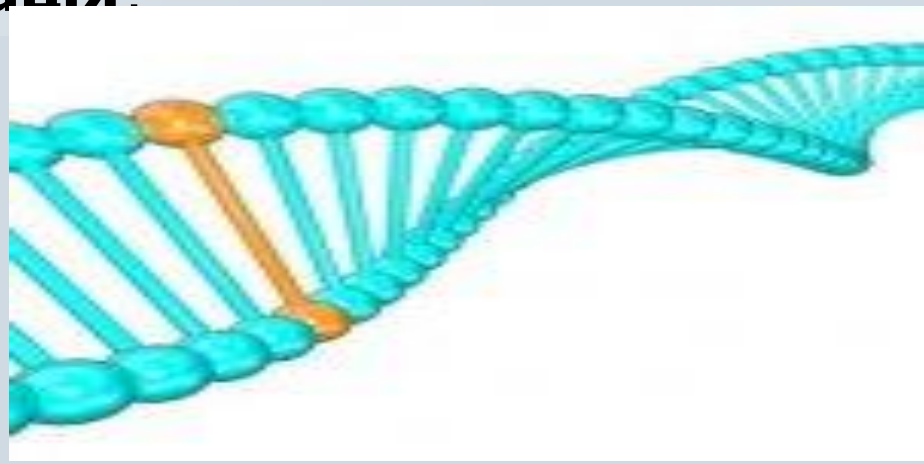
U3 R U5 **GAG** **POL** **ENV** U3 R U5

LTR

Для вирішення питання про природу включення геному вірусу в ДНК клітини необхідно відповісти на питання: коли, де і як відбувається ця інтеграція?

- **КОЛИ?**

  в S-фазі клітинного циклу



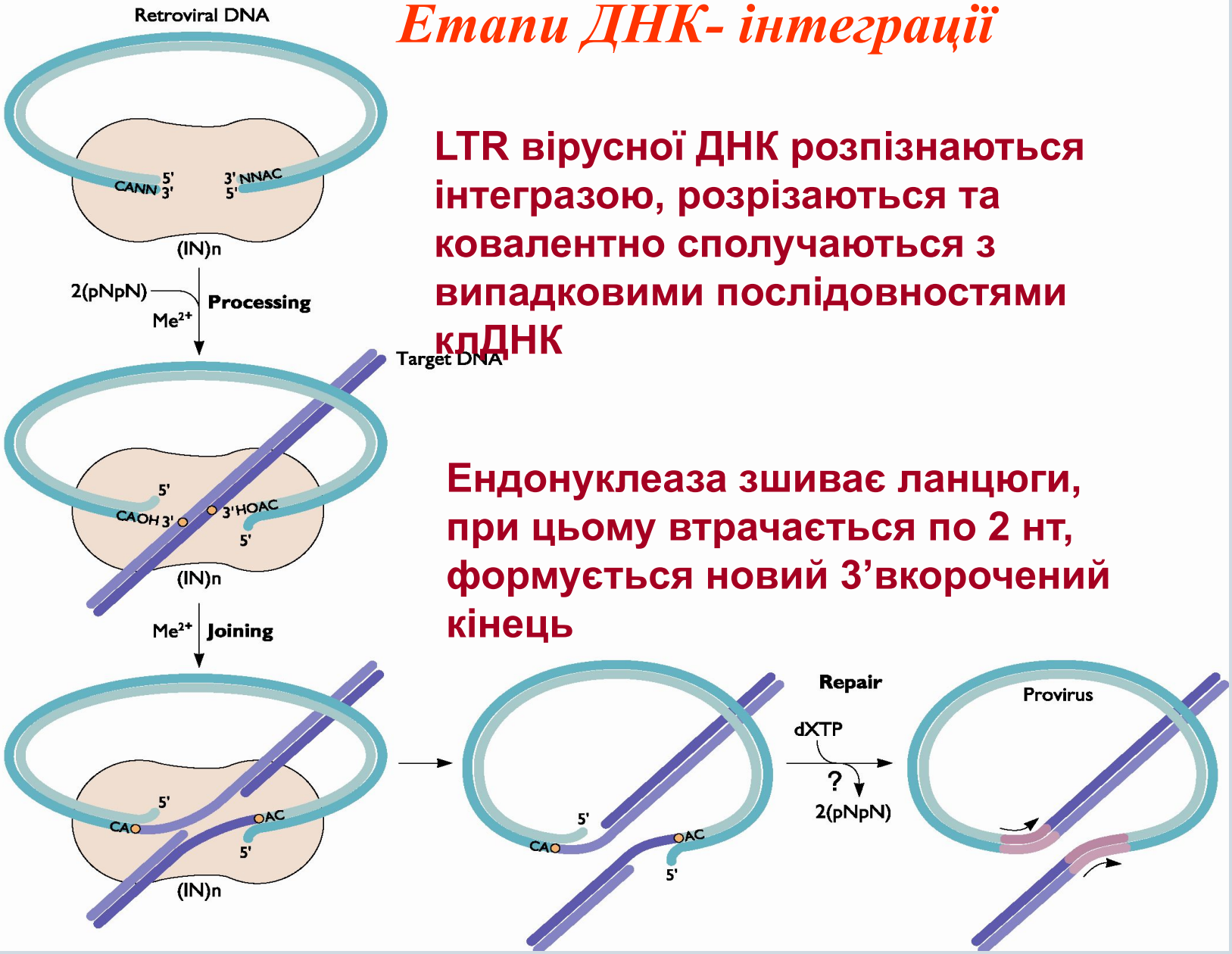
ДЕ?

включення відбувається в регуляторні гени

ЯКИМ ЧИНОМ ВІДБУВАЄТЬСЯ?

Зчитування інформації ДНК-залежною РНК-полімеразою починається з регуляторної зони і йде в напрямку структурної

Етапи ДНК- інтеграції



LTR вірусної ДНК розпізнаються інтегразою, розрізаються та ковалентно сполучаються з випадковими послідовностями клДНК

Ендонуклеаза зшиває ланцюги, при цьому втрачається по 2 нт, формується новий 3’вкорочений кінець

З”єднання 3’ кінців по фосфатам

Проміжна щілина

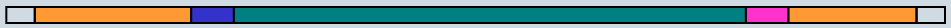
Репарація щілини

Онкогенні РНК віруси

Батьківська РНК

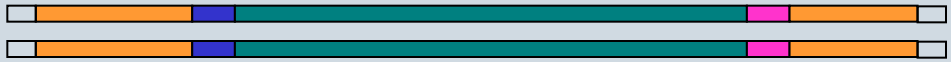
ЗТ

РНК/ДНК гібрид

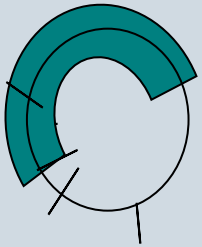


Зворотна транскриптаза

Лінійний DHK/DHK дублекс



Циркулярний дублекс DHK



інтеграза

Інтеграція

кл DHK pol

Реплікація

Тран кр

кл РНК pol II

ір.РНК геном

Кл фермети сплайсингу

mРНК

Механізми клітинної трансформації ретровірусами

1) Ретровірусна трансдукція онкогену (трансдукуючі ретровіруси)

2) Активація онкогена ретровірусною інсерцією (*cis*-acting / нетрансдукуючі ретровіруси)

3) Онкогенез, опосередкований важливими ретровірусними білками (*trans*-activating / нетрансдукуючі ретровіруси з тривалою латентністю)

Деякі Ретровіруси мають додатковий ген

“типовий ретровірус”

Rous Sarcoma Virus

Деякі РВ мають додатковий ген замість структурного

Вірус мієлобластозу птахів (ALV)

R U5 GAG POL **MYB** U3 R

Вірус саркоми птахів (FSV)

R U5 **dGAG** **FMS** **dENV** U3 R

Вірус мієлоцитозу птахів (MC29)

R U5 dGAG **MYC** dENV U3 R

Прото-онкогени

Клітинний ген має гомологію з геном, знайденим у трансформуюго вірусу

Протоонкогени- “C” (cell - клітина) є клітинними аналогами вірусних о*нкогенів*, “V”- virus

J. M Bishop & H Varmus Nobel Prize 1989

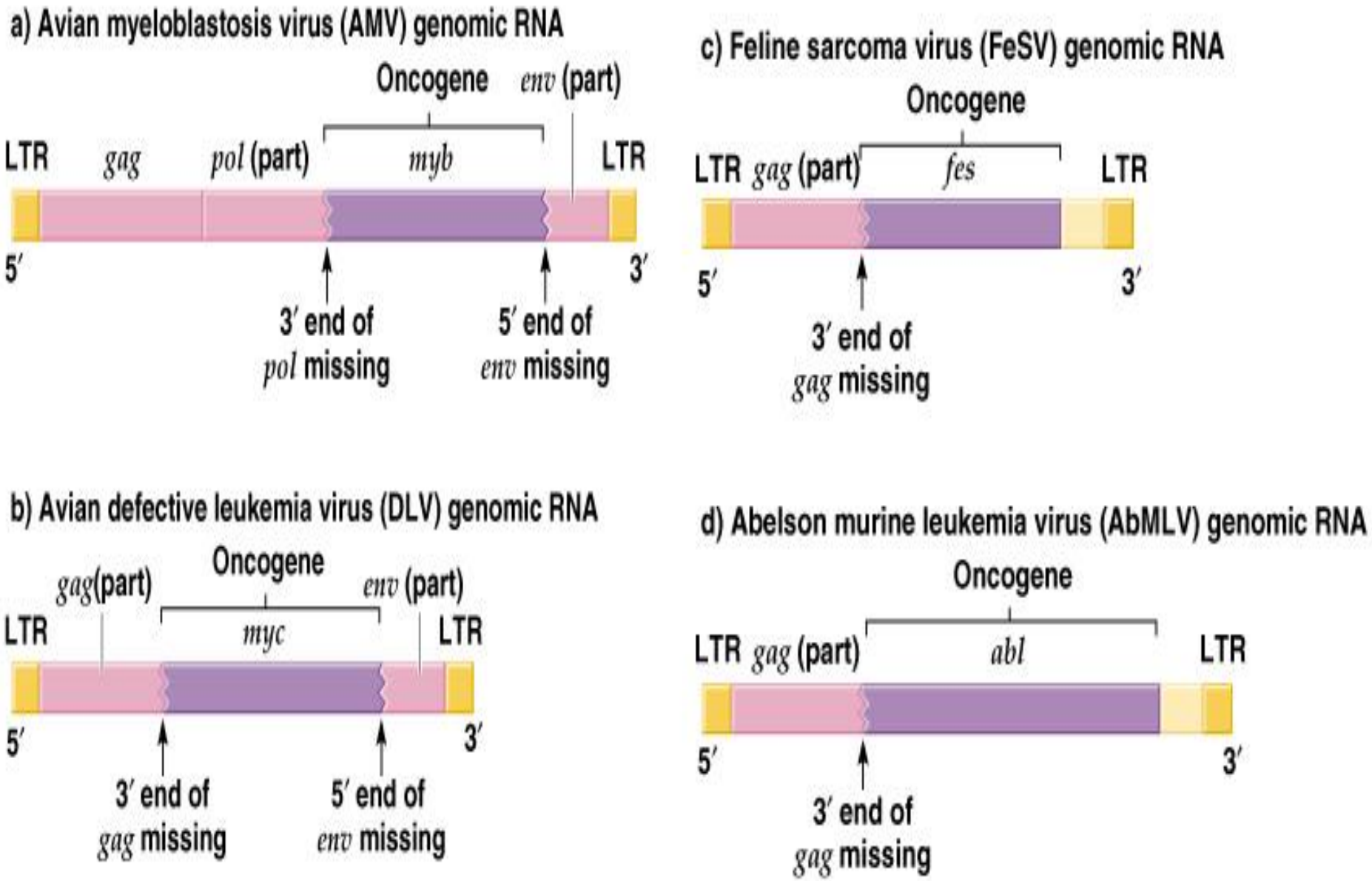
Клітинні онкогени можуть індукувати трансформацію тільки після

- **мутації**
- **деяких змін в клітинному геномі**

Трансформація клітинних *протоокогенів* в вірусні *онкогени* відбувається під час перебування останніх у клітинах під час фази персистенції (абортивного перебігу)

- вірус саркоми Рауса є результатом рекомбінацій між c-src і древнім стандартним ретровірусом птахів.
- функції нормальних генів і їх роль в невірусних новоутвореннях викликають підвищений інтерес дослідників.
- **Більшість тваринних та людських онкогенів – це змінені (мутації) форми клітинних генів (прото-онкогени= нормальний стан).**

Структура дефектного РВ

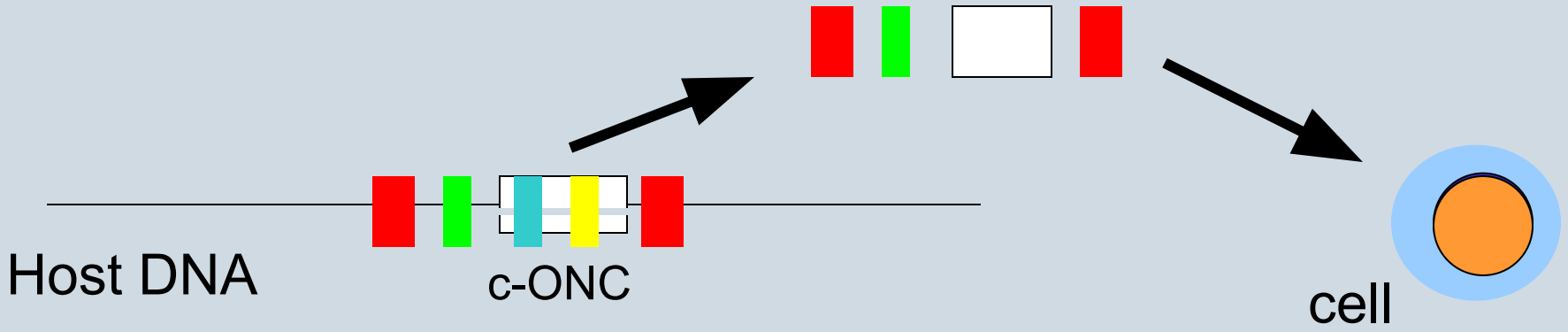


Гостро трансформуючі ретровіруси

src	Rous sarcoma virus	Chicken
myc	Avian myelocytomatosis virus	Chicken
erb A, erb B	Avian erythroblastosis virus	Chicken
myb	Avian myeloblastosis virus	Chicken
ets	Avian erythroblastosis virus	Chicken
rel	Avian reticuloendotheliosis virus	Turkey
H-ras	Harvey rat sarcoma virus	Rat
K-ras	Kirsten murine sarcoma virus	Mouse
abl	Abelson murine leukemia virus	Mouse
raf	Murine sarcoma virus	Mouse
fos	Mouse osteosarcoma virus	Mouse
fms	Feline sarcoma virus	Cat
fes	Feline sarcoma virus	Cat
sis	Simian sarcoma virus	Monkey

Трансдукуючі ретровіруси

- **Включення клітинного прото-онкогену в вірусний геном замість кодуючих вірусних послідовностей (виняток RSV= src- онкоген)**
- **Супер-експресія структурно - змінених v-onc (mos vs src)**
- **Реплікація дефектного вірусу за допомогою помічника (helper virus)**

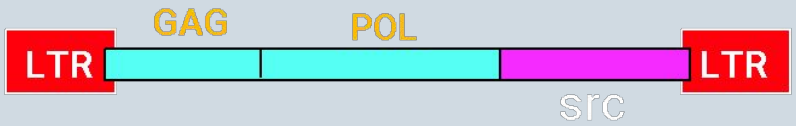


Наслідки ретровірусної трансдукції

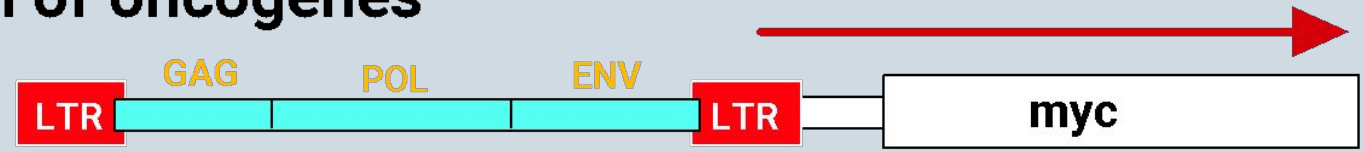
- “Простий удар” канцерогенезу (одна подія)
- Поліклональна : пухлинний ріст починається в кожній інфікованій клітині
- Пухлини утворюються протягом декількох днів
- Характерно для ретровірусів тварин

Retroviruses and cancer

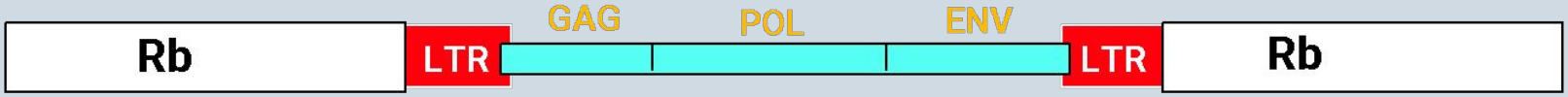
Transduction of oncogenes



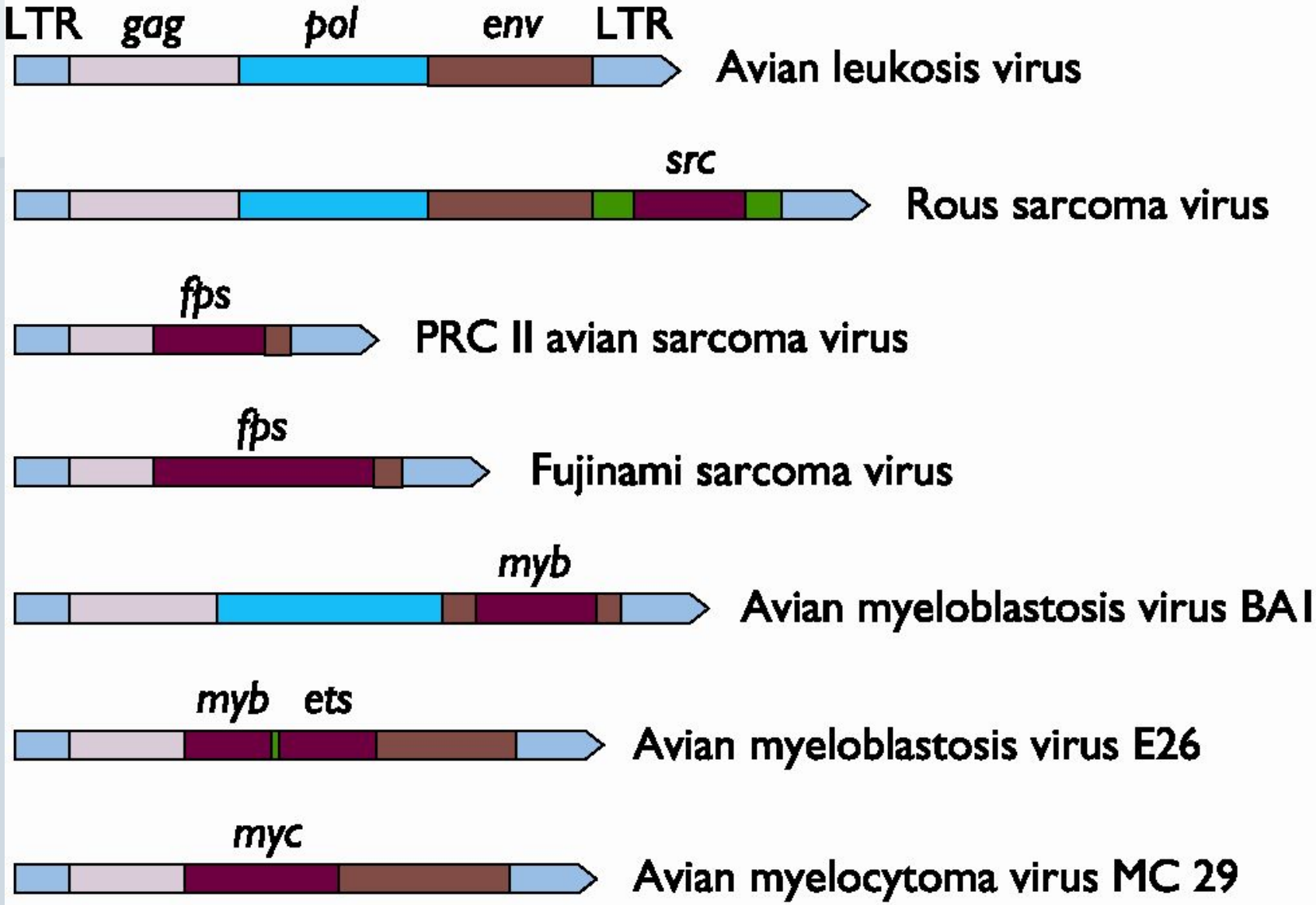
Activation of oncogenes



Inactivation of tumour-suppressors



Avian transducing retroviruses



Білкові продукти прото-онкогенів та онкогенів:

- ~100 різних онкогенів ідентифіковано.

- Всі відомі прото-онкогени залучені в позитивному контролі клітинного росту та поділу.

- Два класи:

  - Фактори росту регулюють гени контролю за клітинним розмноженням.

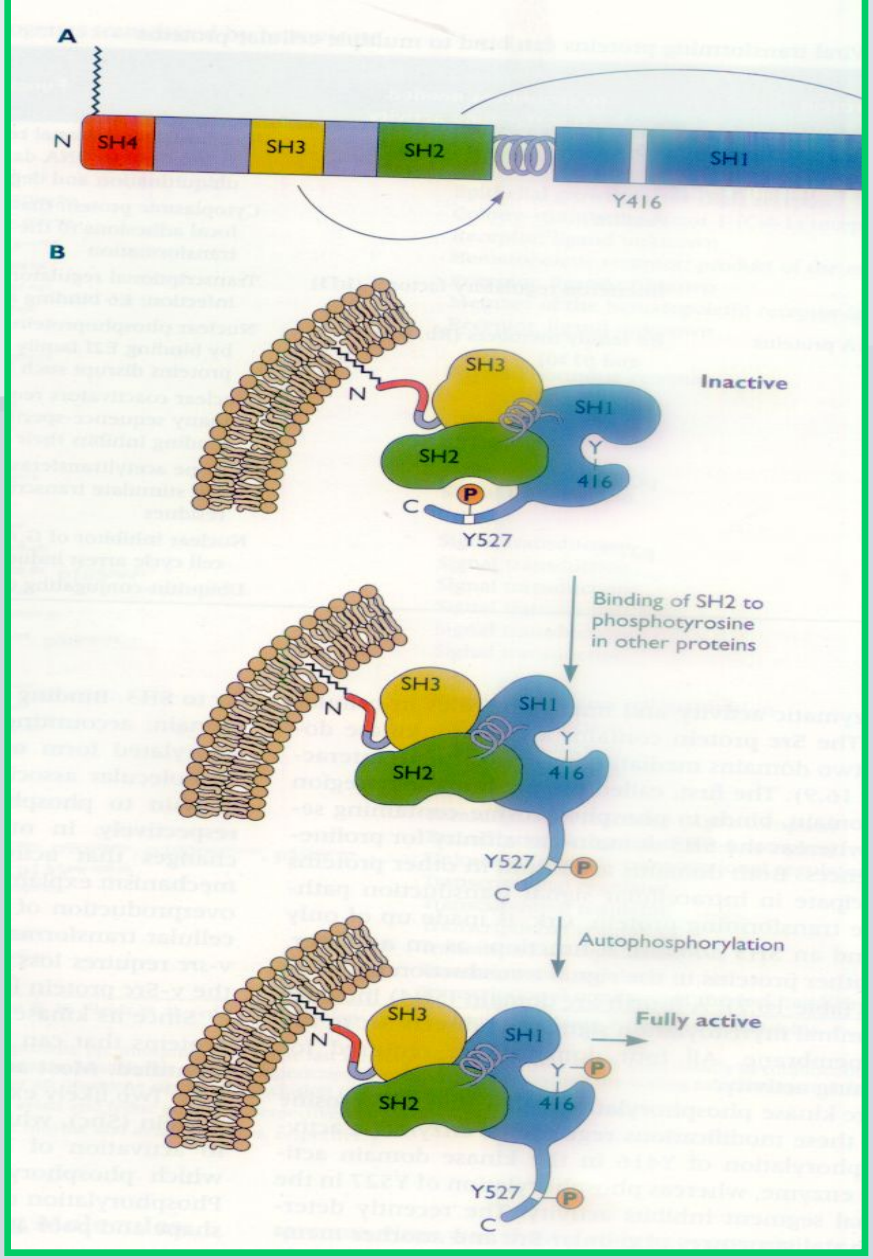
  - Протеїн - кінази фосфорилюють білки-мішені, які залучені в шляху трансдукції сигналу.

Характеристика вірусних онкогенів (Virology 2000)

Трансдукований онкоген	Вірусний онкобілок	Функція клітинного гомолога
вірус саркоми мавп (SSV)	p28 env-sis	ФР тромбоцитів
вірус еритробластозу птахів(AEV), вірус саркоми котів	gp65erbB, gp180gag-fms,	рецептор епідермального ФР рецептор Csf
Вірус еритробластозу птахів (AEV)	p75gag-erbA	Рецептор тиреоїдного гормону
віруси саркоми Кірстена, Харвей	p21ras	GTP-аза
вірус саркоми Рауса вірус Молоні,	pp60src, p460gag-abl	Нерецепторні ТК сигнальної системи
вірус саркоми Молоні	p37 env-mos	Сер\трео-ТК функціонує тільки в гермінативних клітинах
вірус мієлоцитозу птахів, мієлобластозу птахів	p 100gag-myc, p45 myb	Ядерні регулятори транскрипції

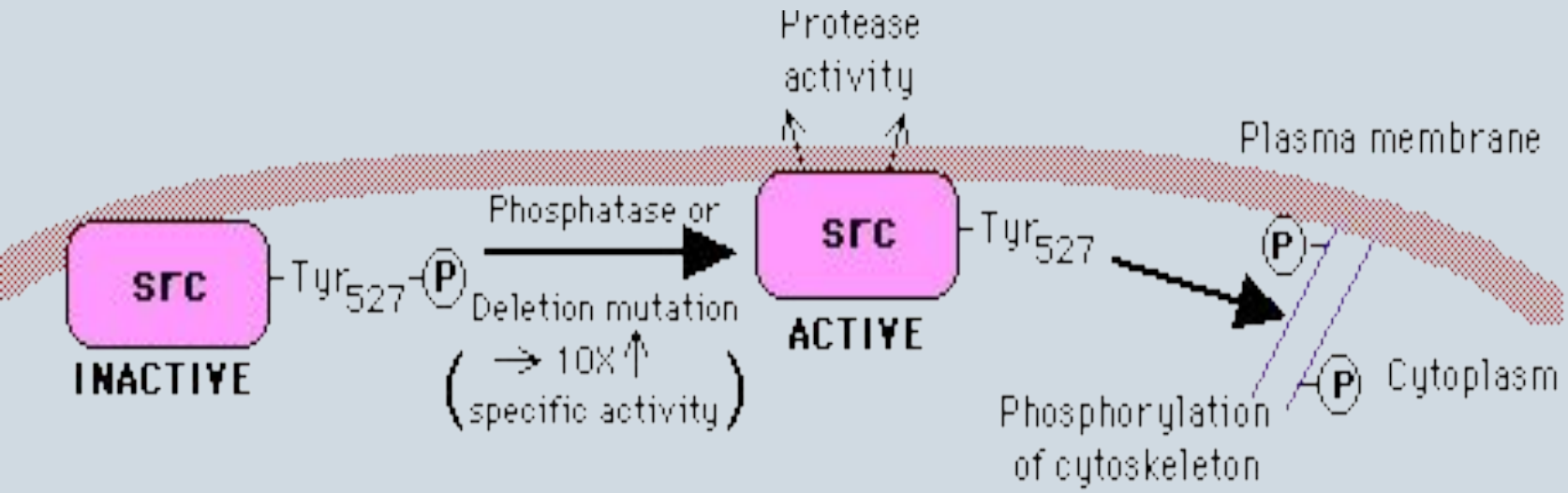
Трансдуковні гени – це гени сигнального шляху

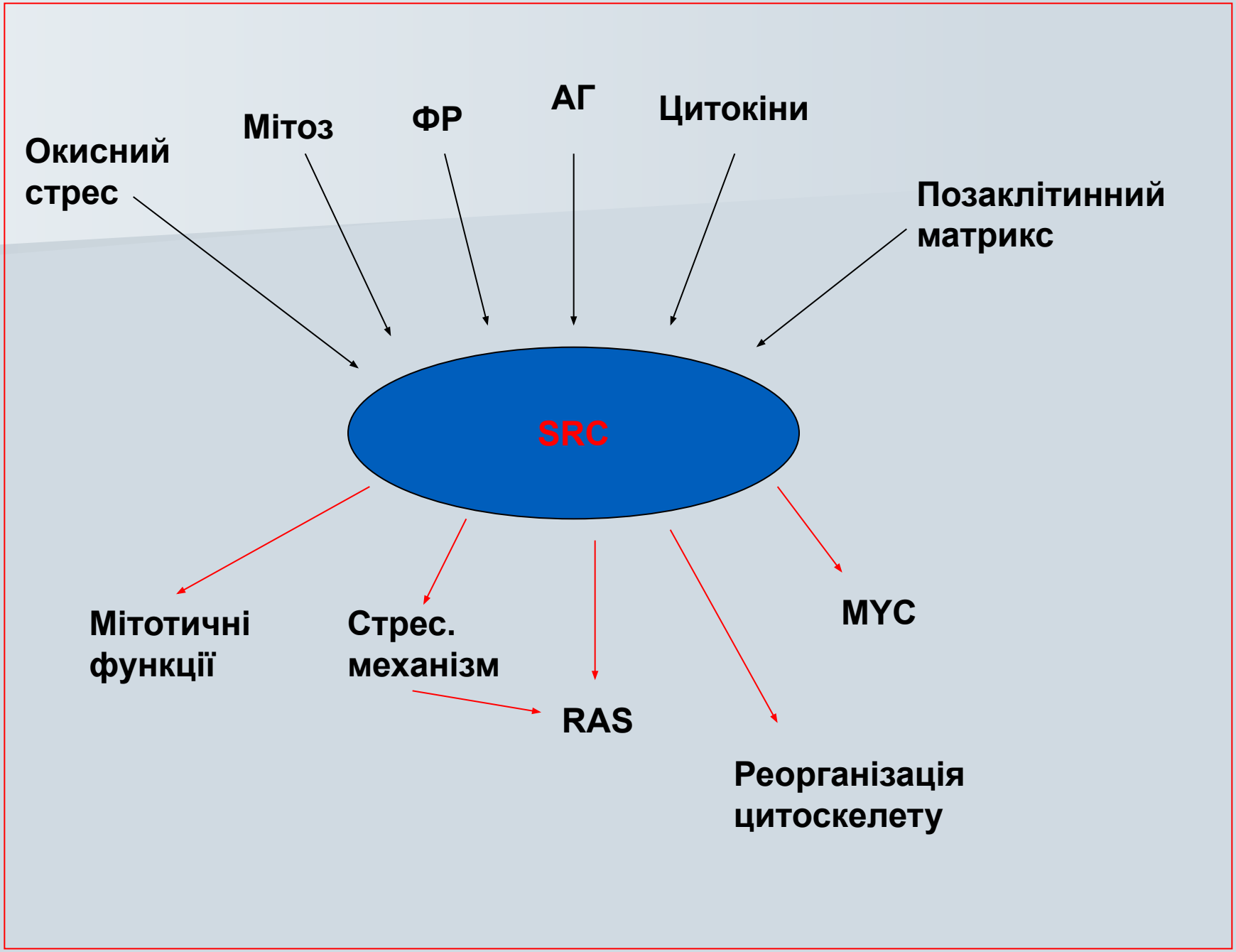
- **Зовнішні сигнальні молекули або фактори росту (*sis*)**
- **Клітинні рецептори (*erbB, fms, kit*)**
- **Вторинні месенжери сигнального каскаду (kinases: *src, abl, fgr, yes; mos raf*)**
- **Фактори транскрипції (*jun, fos, myc, myb, ets, rel*)**



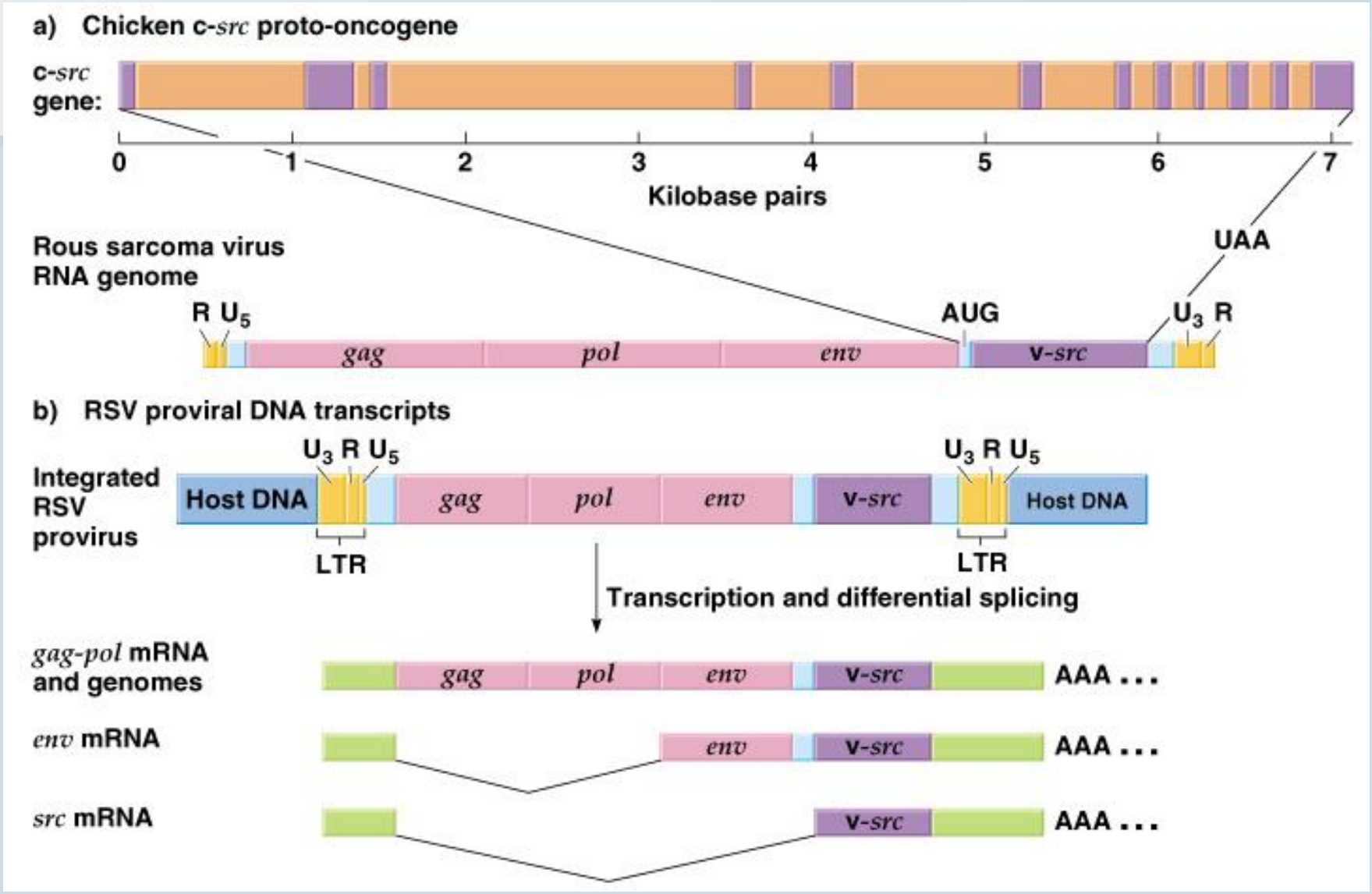
Будова та локалізація pp60-src

Активація **src**-гену




Окисний стрес
Мітоз
ФР
АГ
Цитокіни
Позаклітинний матрикс
SRC
Мітотичні функції
Стрес. механізм
RAS
MYC
Реорганізація цитоскелету

C-SRC V-SRC


a) Chicken c-src proto-oncogene
c-src gene:
0
1
2
3
4
5
6
7
Kilobase pairs
Rous sarcoma virus RNA genome
R U5
AUG
UAA
U3 R
gag
pol
env
v-src
b) RSV proviral DNA transcripts
Integrated RSV provirus
U3 R U5
Host DNA
gag
pol
env
v-src
U3 R U5
Host DNA
LTR
LTR
Transcription and differential splicing
gag-pol mRNA and genomes
gag
pol
env
v-src
AAA . . .
env mRNA
env
v-src
AAA . . .
src mRNA
v-src
AAA . . .

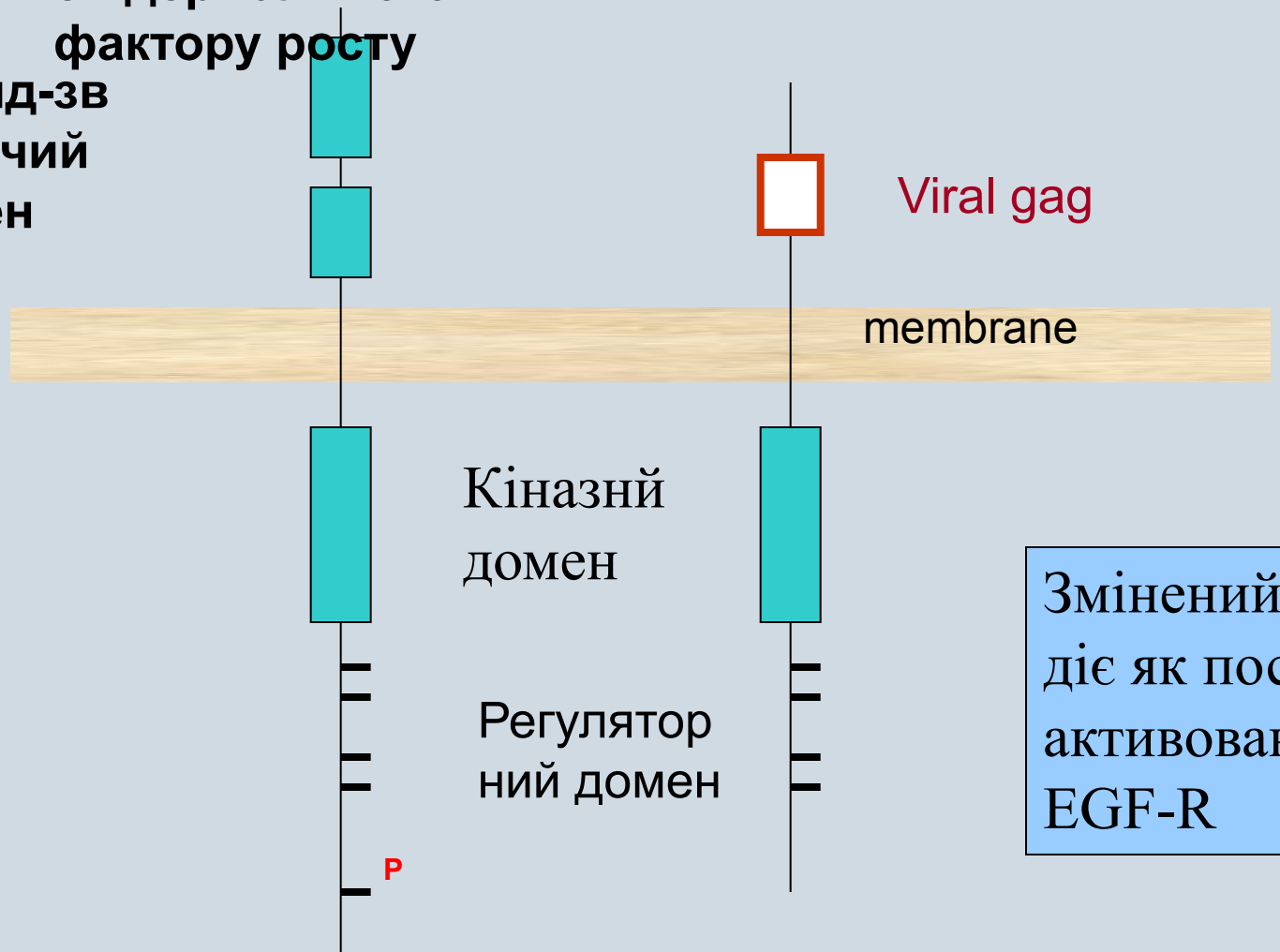
Структурна зміна в онкогені

c-Erb B (EGFR)

Рецептор епідермального фактору росту

v-Erb B

Трансдукована версія



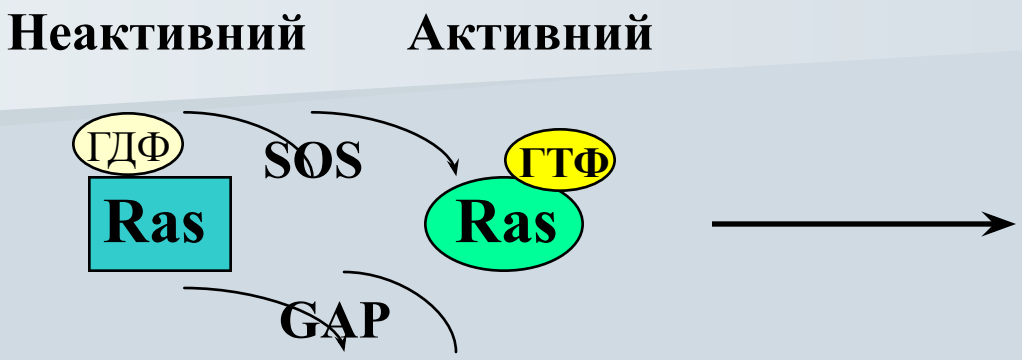
Змінений v-Erb B діє як постійно активований EGF-R

Мутації протоонкогенів Ras характерні для пухлин людини

Мутації в кодонах 12, 13, 61 генів *K-RAS, N-RAS, H-RAS* виявляються в:

60-80% випадків раку підшлункової залози;
25-40% випадків - раку легень, товстого кишечника, щитоподібнох залози.

Мутації протоонкогенів Ras викликають перманентну стимуляцію розмноження неопластичних клітин

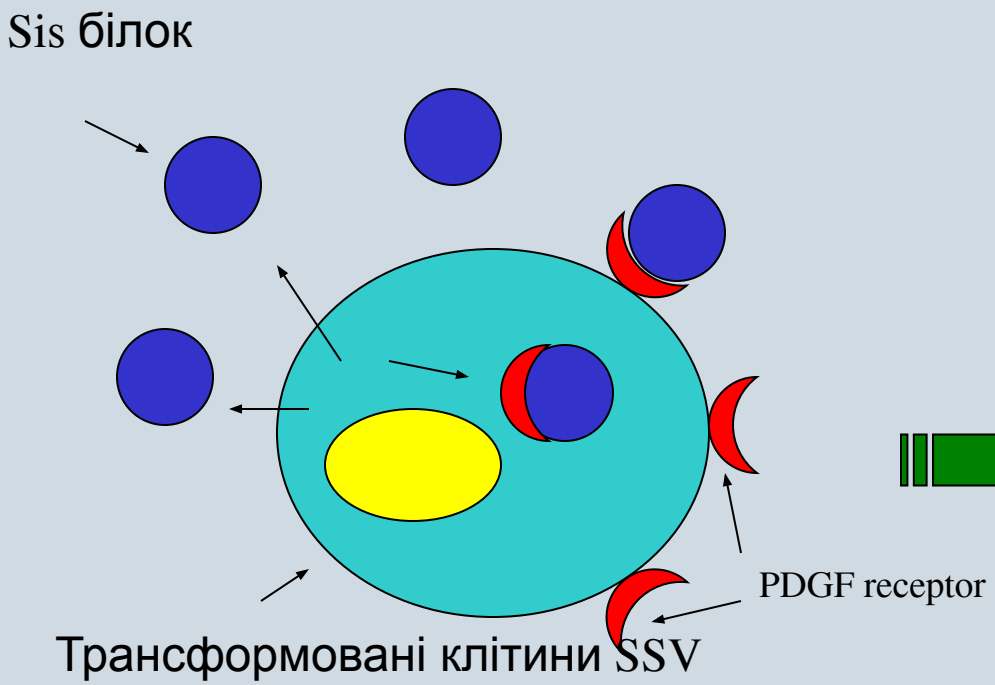


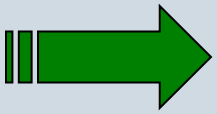
Квантова (“порційна”) стимуляція розмноження

Мутації в кодонах 12,13,61:

Перманентна стимуляція розмноження **(самодостатність в проліферативних сигналах)**

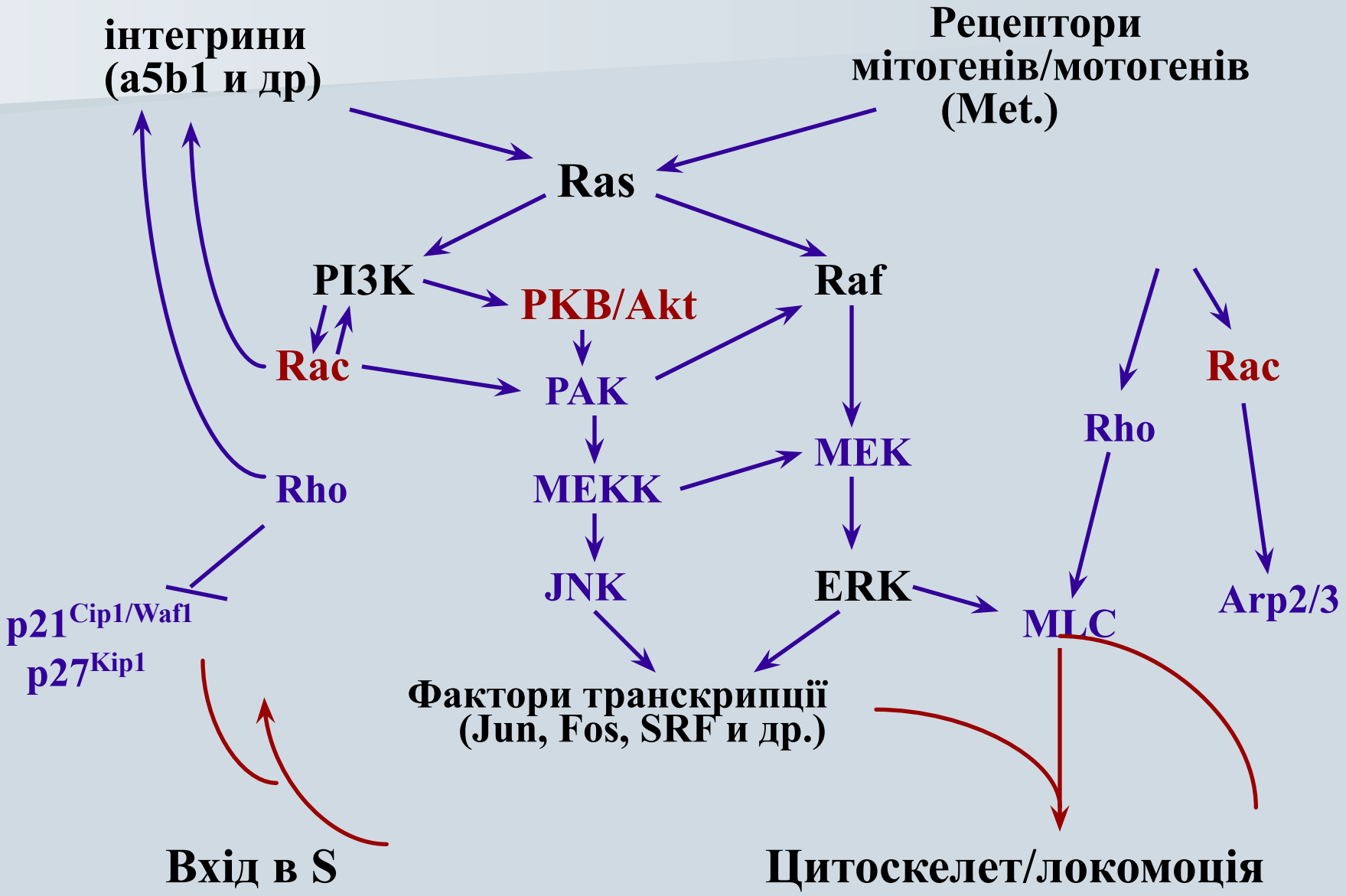
1. Sis – фактор росту тромбоцитів (PDGF) сДНК диких мавп та котів викликає саркому





проліферація

Сигнальні шляхи, що стимулюють проліферацію, активують рух клітин



За функціональною активністю онкогени можна розділити на групи

- **1.а) з тирозинкіназною активністю : abl, erb B, fgr, fms/fes, src;**
- **1.б) з серинкіназною активністю: mos, raf/mil;**
- **2) з GTP-зв'язуючою активністю: H-ras, K-ras;**
- **3) зв'язуються з ядерною ДНК: erb A, jun, fos, myb, myc;**
- **4) слугуть ростовими факторами: sis;**
- **5) слугують рецепторами для лігандів: erb A для тиреоїдного гормона ТЗ, erb B для EGF, fms для CSF-1R.**

Онкогени як сигнали трансдукції

позаклітинний

Фактор росту

v-sis, int-1, int-2, hst, fgf-5

Рецептори фактору росту

v-erb-B, v-fms, v-kit, v-ros,

цитоплазма

Сигнальні молекули

v-ras,, v-src, v-raf/mil, v-abl, v-mos, v-crk

ядро

Транскрипційні фактори

v-ets, v-myc, v-myb, v-rel, v-ski, v-erb-A

- Існує три гіпотези щодо можливих механізмів неопластичного перетворення клітин за допомогою онкогенів:
- ***-«кількісна»*** - збільшення кількості якісно незміненого білкового продукту онкогена
- ***-«якісна»*** - якісні зміни продукту онкогена
- ***-втрата клітиноспецифічной та часової регуляції експресії*** протоонкогена (Науменко О.И.1992)

Механізми клітинної трансформації ретровірусами

1) Ретровірусна трансдукція онкогену (трансдукуючі ретровіруси)

2) Активація онкогена ретровірусною інсерцією (*cis*-acting / нетрансдукуючі ретровіруси)

3)Онкогенез, опосередкований важливими ретровірусними білками (*trans*-activating / нетрансдукуючі ретровіруси з тривалою латентністю)

Cis-активуючі ретровіруси

- Не мають онкогена
- Зберігають всі вірусні гени
- Компетентні за реплікацією

Повільно трансформуючі (хронічно) ретровіруси викликають пухлини протягом тривалого латентного періоду

Avian Leukosis Virus (викликає лімфому)

Немає онкогена! – Яким чином утворюється пухлина?

ALV може інтегруватись в геном клітини БАГАТЬОХ місцях

Але пухлина буде утворюватись тільки в ПЕВНИХ сайтах

Пухлина походить з однієї клітини - моноклональна

•

Чи специфічні ці сайти?

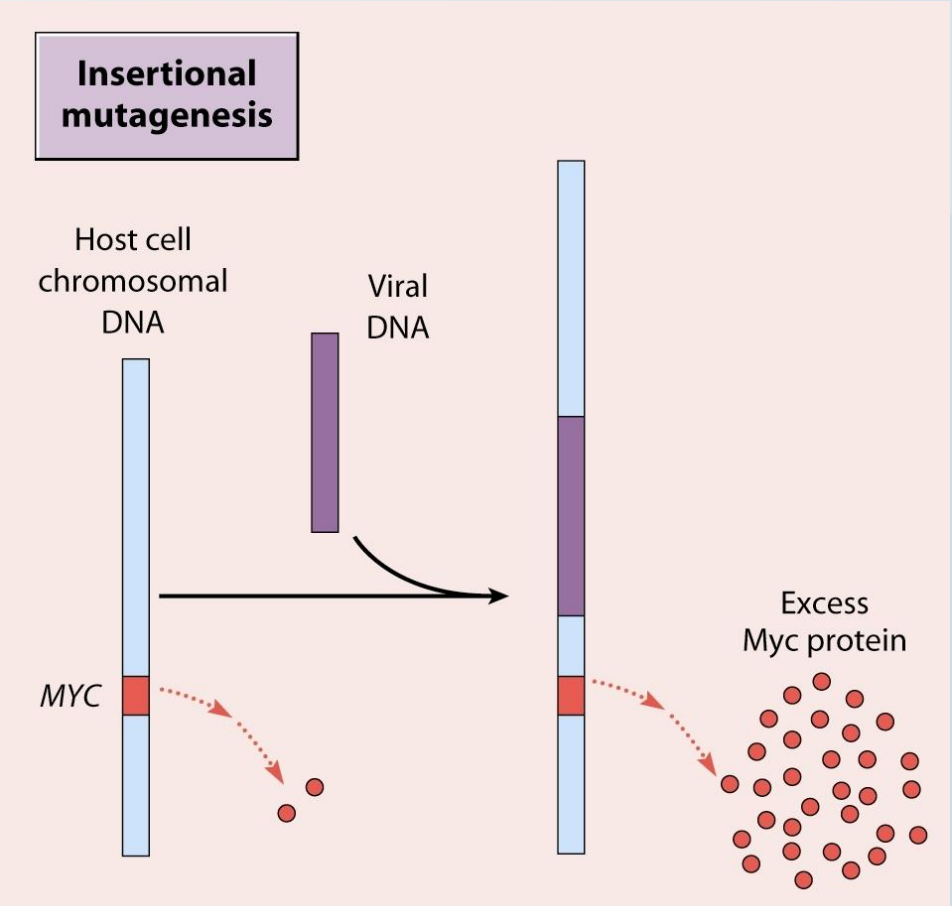
Вірус Myelocytoma виділений від різних птахів завжди знаходять в одному й тому ж місці

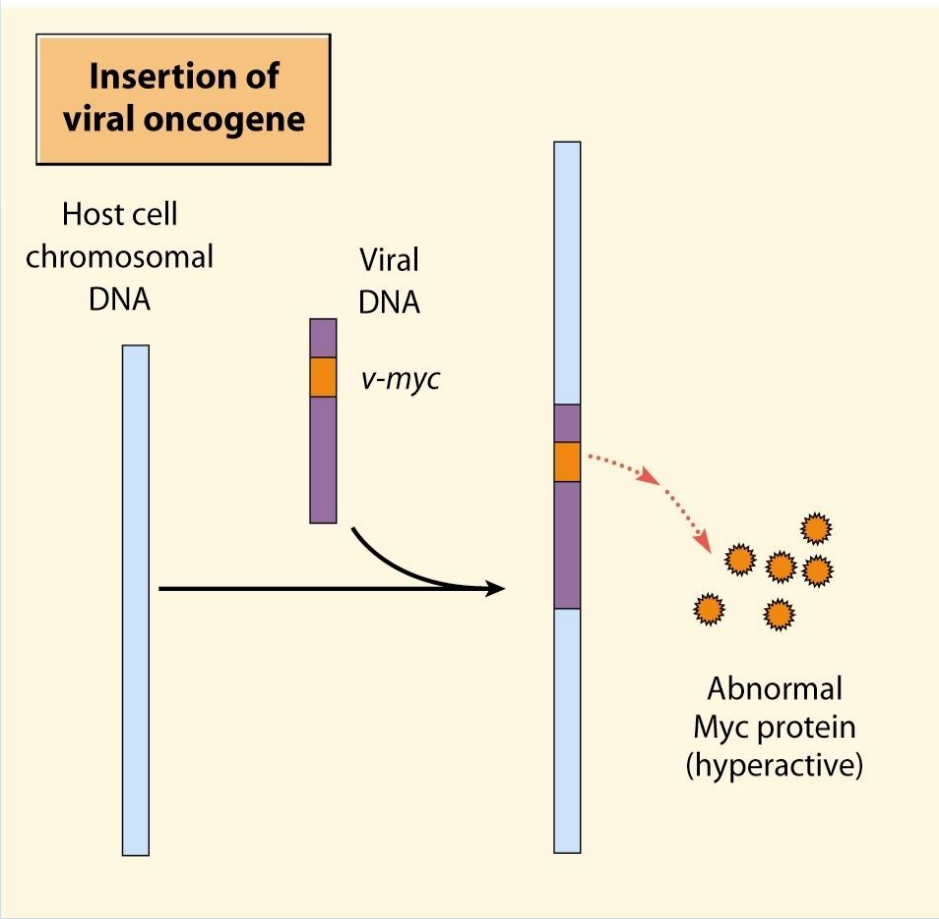
Він завжди поруч

C-myc!

Онкогенез підсилюється інсерцією

Як C-onc залучаються в не вірусний канцерогенез?





From L. J. Kleinsmith, *Principles of Cancer Biology*. Copyright (c) 2006 Pearson Benjamin Cummings.

Протоонкогени та перебудова хромомсом

Лімфома Беркітта t(8;14), t(8;22), t(2;8) - мішень c-myc.

інсерція промотора Ig тяжкого ланцюгу t(8;14)

інсерція промотора лямбда легкого ланцюгу t(8;22)

інсерція енхансера kарра легкого ланцюгу t(2;8)

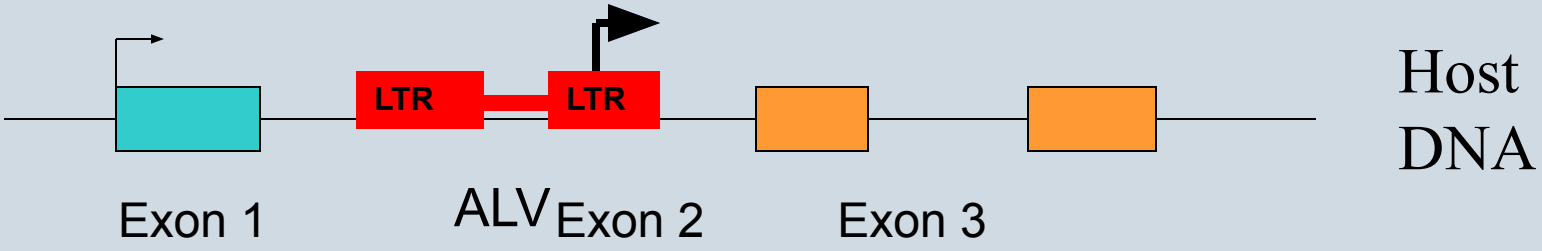
c-myc та c-ras ампліфікуються в різноманітних пухлинах.

int-2 ампліфікується в первинних карциномах молочної залози.

за допомогою техніки позиціонального клонування було ідентифіковано багато онкогенів. Гостра мієлогенна лейкемія t(8:21), inv 16 мітить Core binding factor (CBF).

Механізм клітинної трансфорації cis-активуючих ретровірусів

- Випадкова ретровірусна інтеграція в клітинний геном
- Інсерційна активація (або дезактивація) c-onc
- Cis активація з промотору або енхансеру інсерцією поблизу прото-онкогену



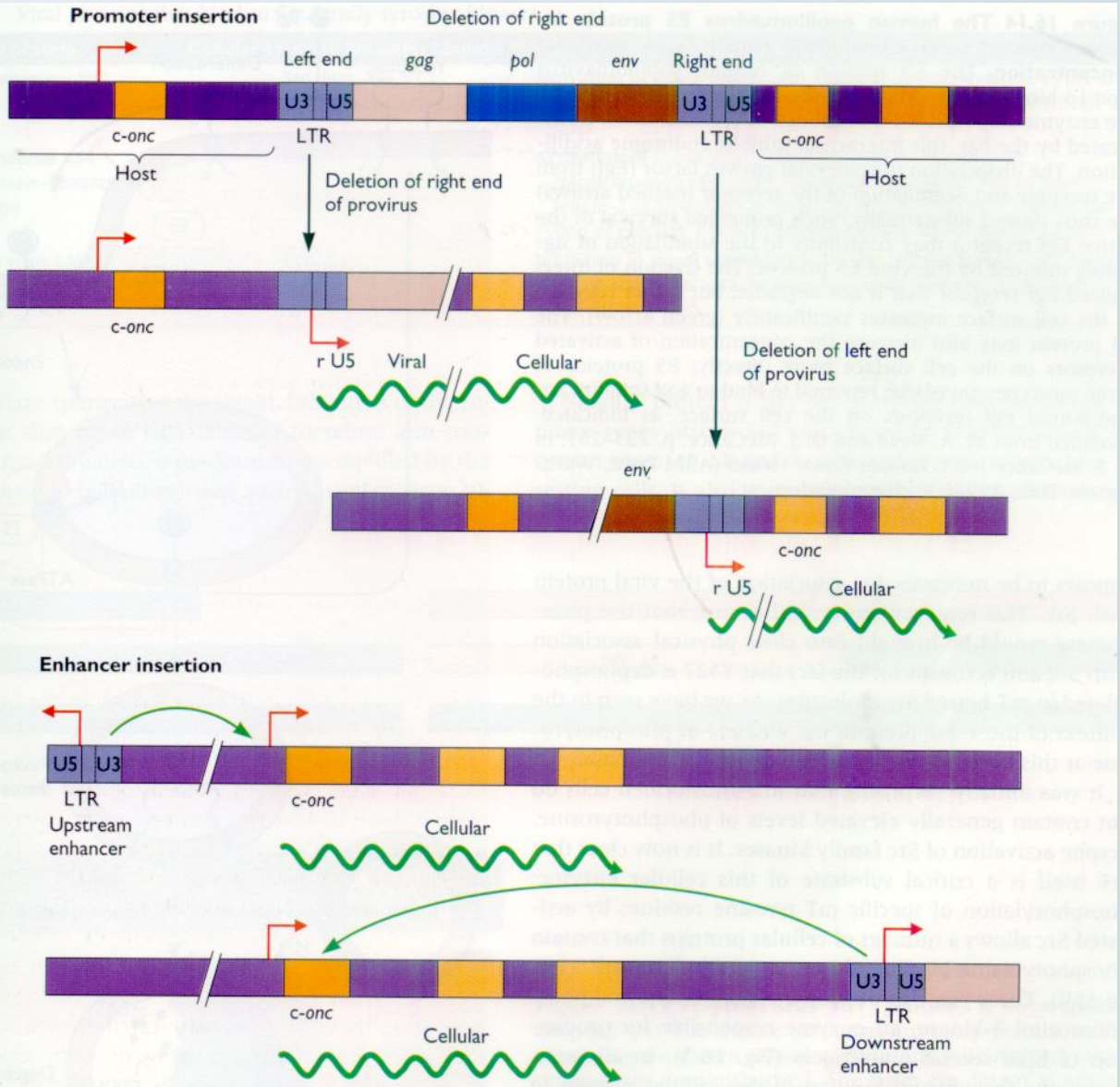


Figure 16.13 Mechanisms for insertional activation by nontransducing oncogenic retroviruses.

Наслідки активації онкогену при інсерції Ретровірусів

- Клітинна трансформація відбувається завдяки інсерції поблизу потенційного онкогена
- Пухлини моноклональні: провірусні послідовності інтегруються в певні хромосомні ділянки
- Пухлини індукуються тривалий час (місяці). Пухлини утворюються з подібних клітин

Механізми клітинної трансформації ретровірусами

1) Ретровірусна трансдукція онкогену (трансдукуючі ретровіруси)

2) Активація онкогена ретровірусною інсерцією (*cis*-acting / нетрансдукуючі ретровіруси)

3)Онкогенез, опосередкований важливими ретровірусними білками (*trans*-activating / нетрансдукуючі ретровіруси з тривалою латентністю)

Human T cell Leukemia Virus type I (HTLV-I)

- **Асоційований з 2 фатальними хворобами людей**
  - **Т-клітинний лейкоз дорослих -Adult T cell leukemia (ATL)**
    - **Клональна трансформація інфікованих зрілих СД4 Т-клітин**
  - Тропічний спастичний параперез/**HTLV-1 асоційована мієлопатія**
    - **Нейродегенеративне захворювання**
- **Ендемічне захворювання в районах Японії, Південної Америки, Африки та Карибського басейну**
  - **В світі приблизно 10-20 млн людей інфіковано**
- **Безсисмптомне захворювання у більшості людей,**
- **2-5% випадків захворювання проявляється через 20-40 років після інфікування.**
- **Тривалий латентний період та низький % розвитку лейкемії підтверджує, що трансформація Т-клітин відбувається після серії додаткових ушкоджень клітини та мутацій.**
- **Інфікує первинні CD4+ Т клітини.**

HTLV-I та ATL

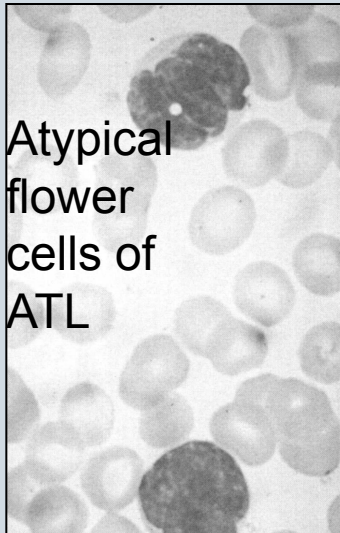
- **1980 Галло ізолював *тип C retrovirus* (HTLV1) від хворого з “різкою Т клітинною лімфомою”**
- **Провірус присутній у всіх випадках ATL**
- **Інтегрований вірус знаходять в клітинах пухлин ATL (monoclonal).**
- **Сайти інтеграції варіюють у різних пацієнтів**
- **Інтеграція не впливає на активацію c-onc**

Передача HTLV 1

- **Міжклітинний контакт**
- **Статевий (60% від чоловіка до жінки проти 1% від жінки до чоловіка)**
- **Продуктами крові (до 1988)**
- **Від матері до дитини (20% дітей від серопозитивних матерів отримують вірус)**

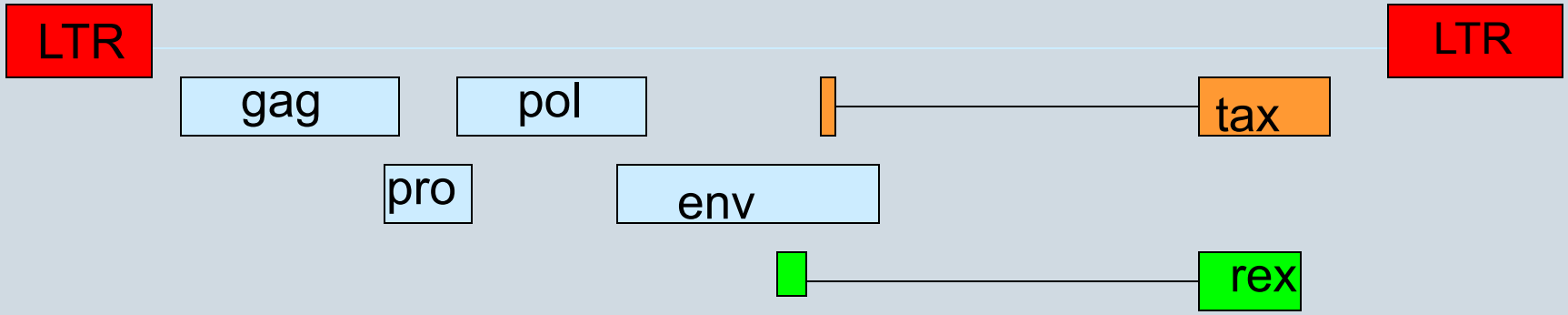
Онкогенез, опосередкований важливим ретровірусним білком

- **Виключення з парадігми ретровірусного онкогенезу (HTLV-1)**
- **HTLV-1 не має послідовностей клітинного походження та не впливає на клітинні онгогени (немає cis-активації)**
- **В онкогенез HTLV-1 залучений неструктурний регуляторний білок (Tax)**
- **Tax необхідний для вірусної реплікації**



HTLV-I genome

- **9 kilobase РНК геном**
- **Унікальні регуляторні білки Tax та Rev**
  - **Важливі для вірусної реплікації**
  - **Функція – експресія вірусного геному**



Tax та Онкогенез

- **Tax необхідний для вірусної реплікації**

  40kda фосфопротеїн

  Транскрипційний активатор геному HTLV-I

  Взаємодія з вірусним LTR драматично активує експресію вірусного гену разом з клітинним фактором

  Взаємодія з клітинним транскрипційним фактором та сигнальними молекулами посилює чи репресує експресію клітинного гена

- **Tax може трансформувати фібробласти в культурі при ко-експресії ras**
- **У Tax-трансгенних мишей утворюються пухлини**

Tax – множинний трансактиватор

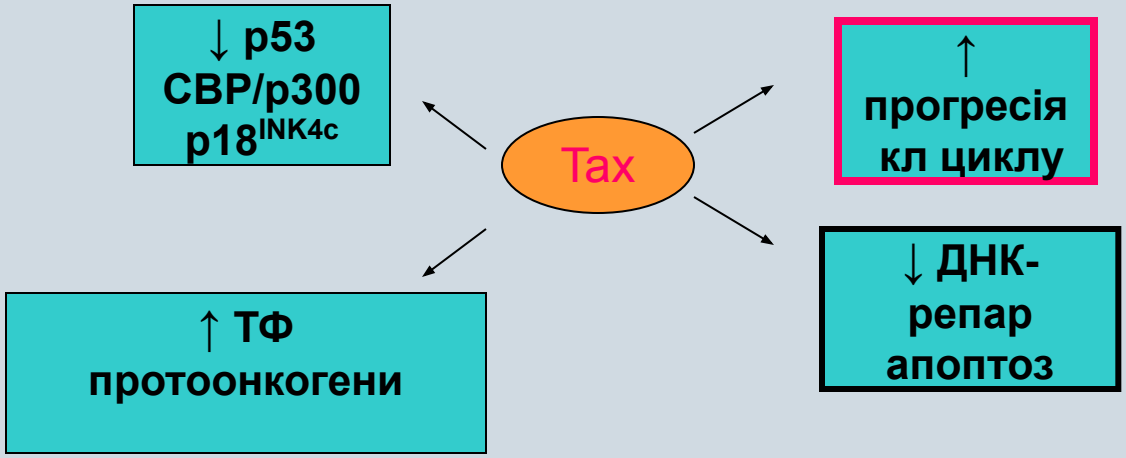
- **Зв”язування з клітинними транскрипційними факторами посилює їх взаємодію з клітинними промоторами**
- **Дисоціює комплекс NF-κB/IκB**
- **Підсилює регуляцію**
- **IL-2, IL-2 рецептор α, IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF, ФРТ (platelet-derived growth factor), ФНП (tumor growth factorβ1, MHC class I, c-*myc,* c-*fos*,**
- **білку, спорідненого з паратиреоїдним гормоном**

Білки регулятори клітинного циклу – мішені дії Tax

- **Інактивація p53 (G1/S контроль рестрикції)**
- **Активує циклін D, cdk2, 4 та 6, які фосфорилюють pRb , індукуючи перехід G1/S**
- **Зв”язуючись з MAD1 (mitotic arrest-defective protein), інтерферує з G2/M фазою клітинного циклу прогресії, хромосомною сегрегацією , та пост-мітотичним ядерним асамблюванням**

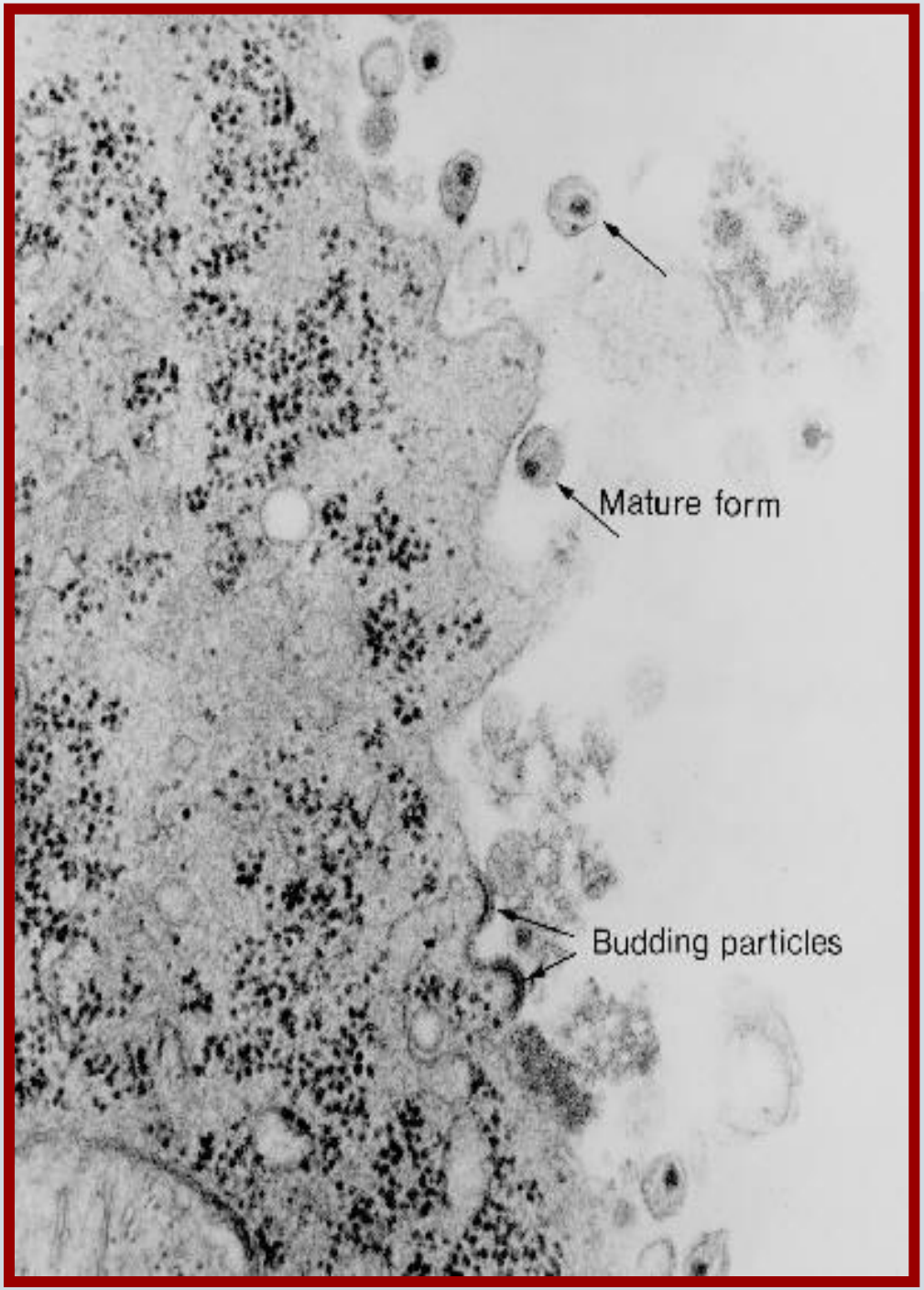
Tax репресує DHK -репарацію

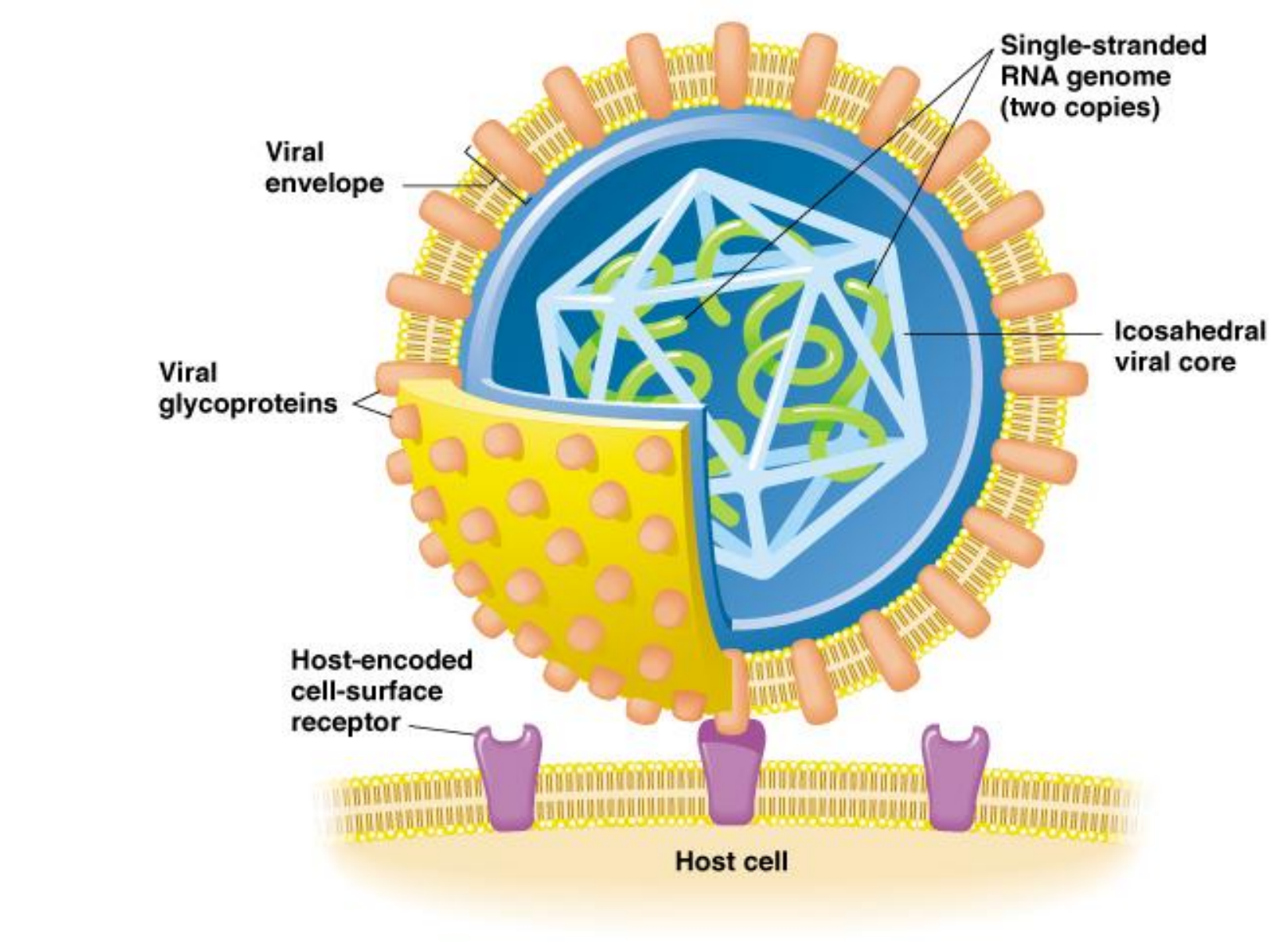
- **Репресія DHK pol β , яка залучена в репарацію основ та нуклеотидів ДНК**
- **В лімфоцитах , трансформованих HTLV-I виявляють широкий спектр хромосомних аберрацій, перестановок, дублікацій та еуплоїдії.**



Механізми клітинної трансформації ретровірусами

Категорія вірусів	Латен. період пухлиноут-ворення	Ефектив-ність пухлиноут-ворення	Онкогенний ефектор	Інфікуючий вірусний геном	**Трансформація культур клітин?**
Трансдукуючі ретровіруси	**Короткий(дні)**	**Високий (може заражати 100% тварин)**	**Онкоген клітин. походження в геномі віруса**	**Вірус-клі-тинна хіме-ра, реплі-кація дефектна**	**Так**
Cis-acting/ ретровіруси	**Середній (wk, mo)**	**Вище середньої**	**Клітинний онкоген активується in situ інсерцією провіруса**	**Інтактний, реплікаця повноцінна**	**Ні**
Trans-activating/ ретровіруси	**Трива-лий (mo, yr)**	**Дуже низька (<5%)**	**Вірус кодує білки, що регулюють транскрипцію**	**Інтактний, реплікаця повноцінна**	**НІ**



Онкогенні РНК-віруси

Структура ретровірусу