

Онкогенні віруси людини

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

Вперше вірусну природу пухлин продемонстрували:

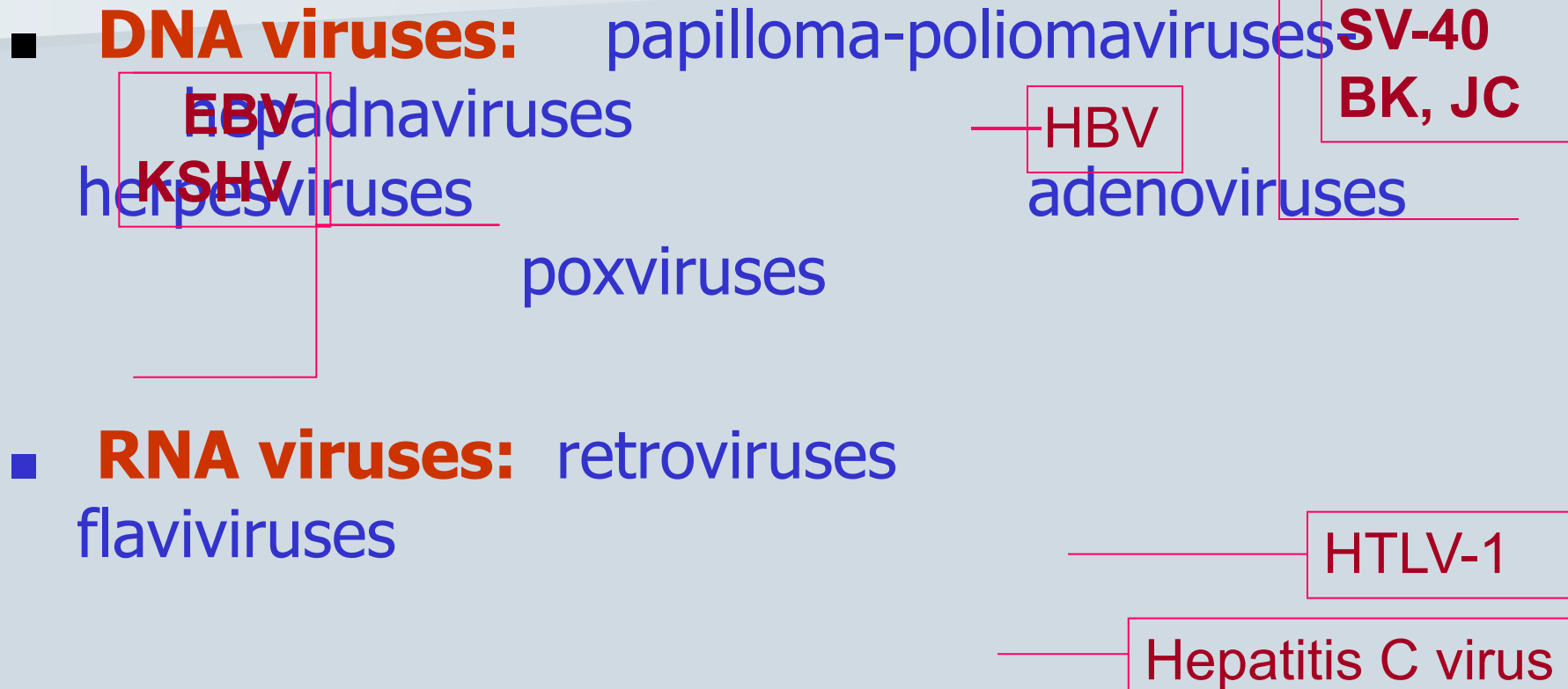
- **Еритробластоз курей (Ellerman та Bang, 1908), саркома курчат (Rous, 1911);**
- **Fujinami та Inamoto в 1914р. показали, що віруси індукують саркоми у птахів;**
- **Через ~30 років у 1936р. Bittner показав, що саркома мишей має вірусне походження;**
- **1951р. – Gross відкрив перший вірус лейкозу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

Peyton Rouse and the cancer causing chicken virus



Rockefeller University 1912

Таксономія онкогенних вірусів



Віруси людей , що асоціюються з трансформацією

- **HPV 16, 18, 31, 33, 45** **Рак шийки матки**
- **Hepatitis B&C viruses** **Гепатоцелюлярна карцинома**
- **HTLV1** **T-клітинний лейкоз дорослих**
- **Epstein-Barr virus (HHV-4)** **Лімфома Беркїтта**
Хвороба Ходжкїна
PTLD
Назофарингїальна 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 оточуючі) 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

- Абортівна 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

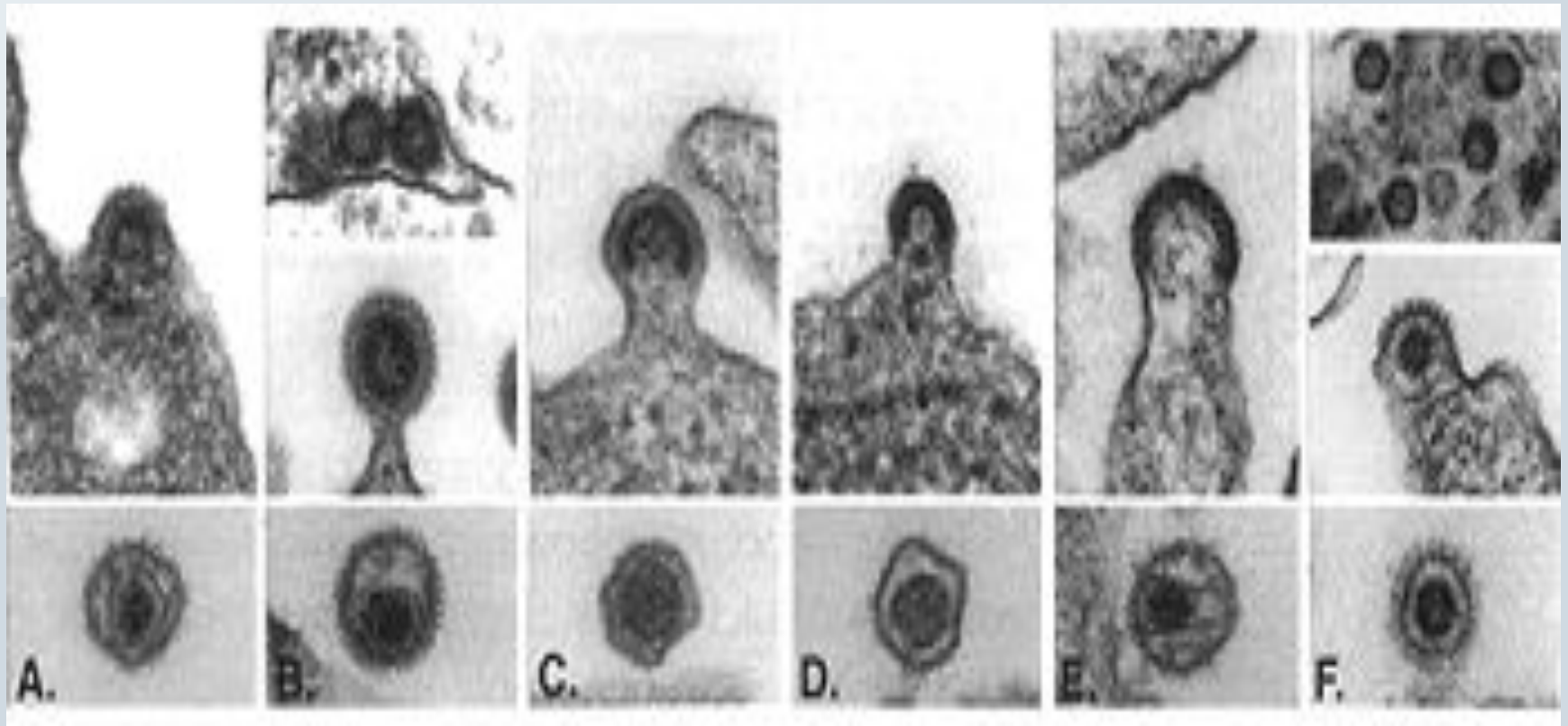
Зільбер Л.О. 1945

- 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 ретикулумі (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

Endogenous retrovirus



Retrotransposons



LINEs



SINEs



Processed pseudogenes



Designation	Characteristic
Endogenous retroviruses	RT, LTR (internal Pol II promoter), and <i>env</i>
Retrotransposons	RT, LTR (internal Pol II promoter)
Retroposons (LINEs)	RT, internal Pol III promoter A-rich sequence at end
Retrosquences (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* , вірусоподібні 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 горизонтальна передача (вірус лейкозу котів).**

Онкогенні РНК віруси

Життєвий цикл ретровірусів

Ендоцитоз



Злиття мембран

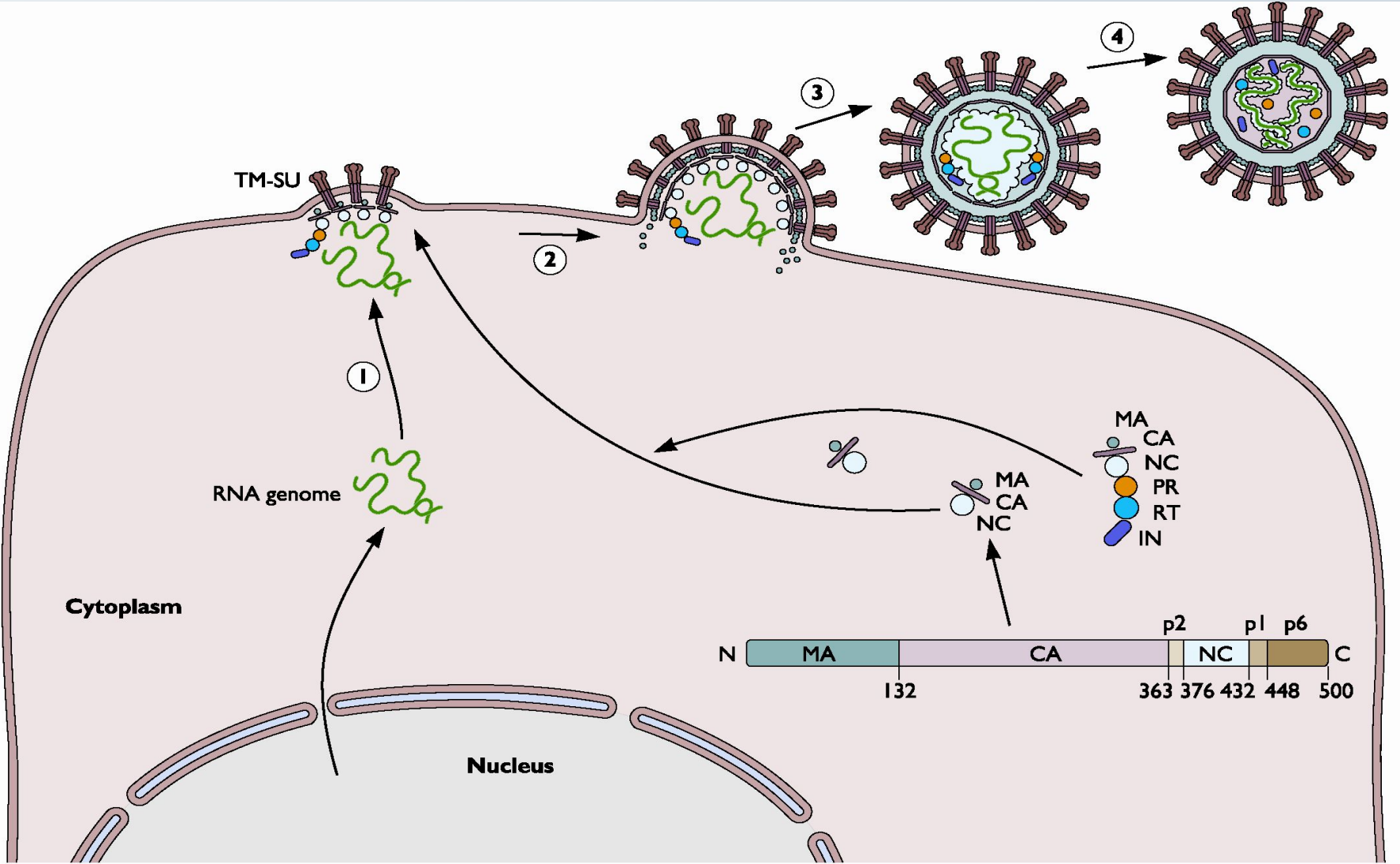


Руйнування нуклеокапсиду в цитоплазмі



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 сар- 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)

Копії РНК ідентичні

Онкогенні РНК віруси

Звичайні ретровіруси мають

3 гени:

GAG : (group antigen) внутрішні білки

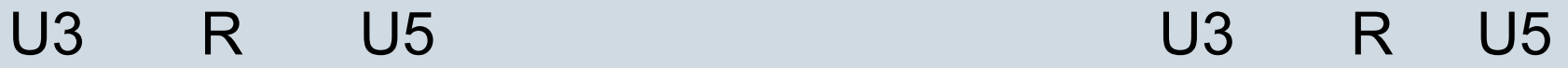
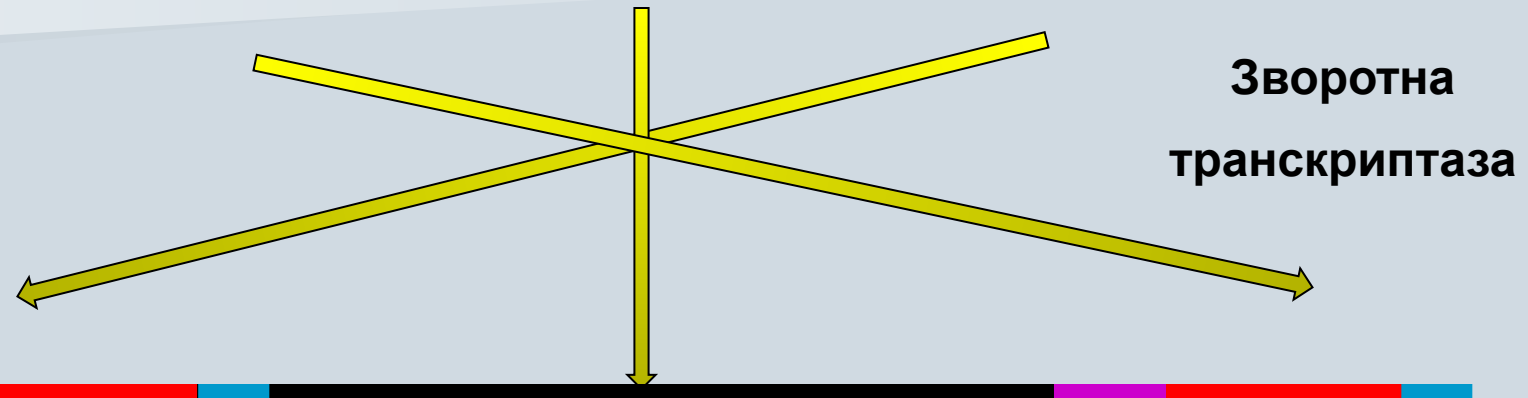
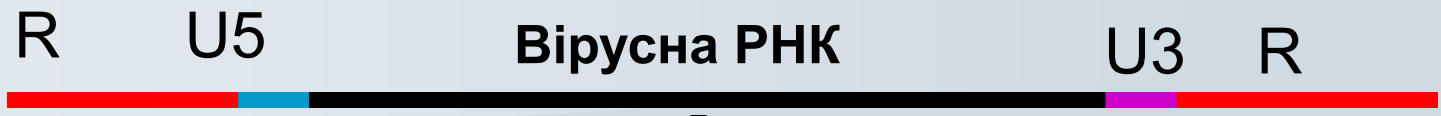
ENV: глікопротеїни оболонки
TM SU

POL: ферменти

Зворотна транскриптаза (ЗТ), РНК-аза Н

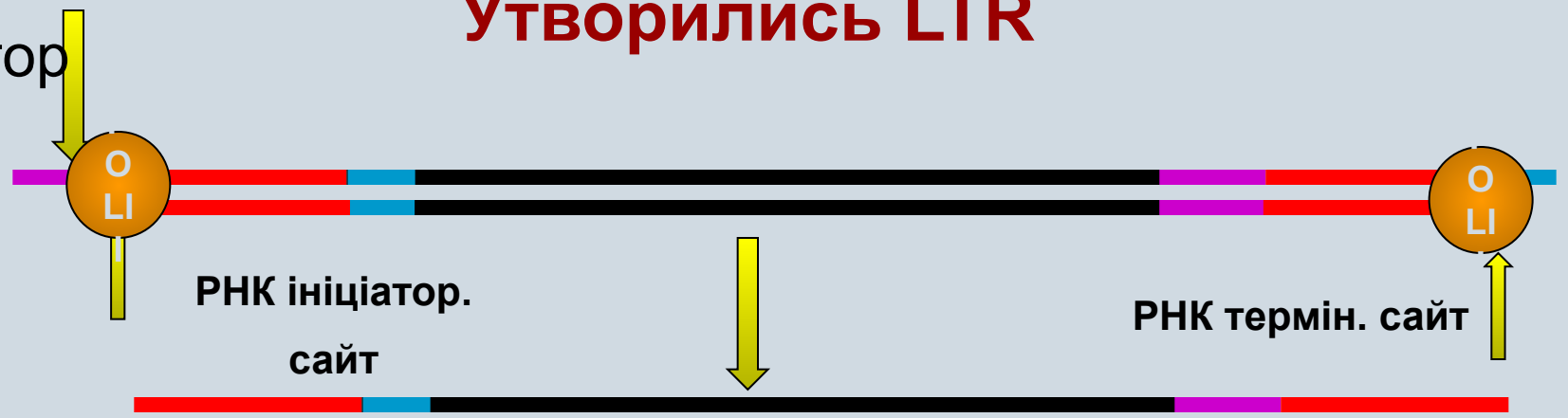
Інтеграза

Протеаза

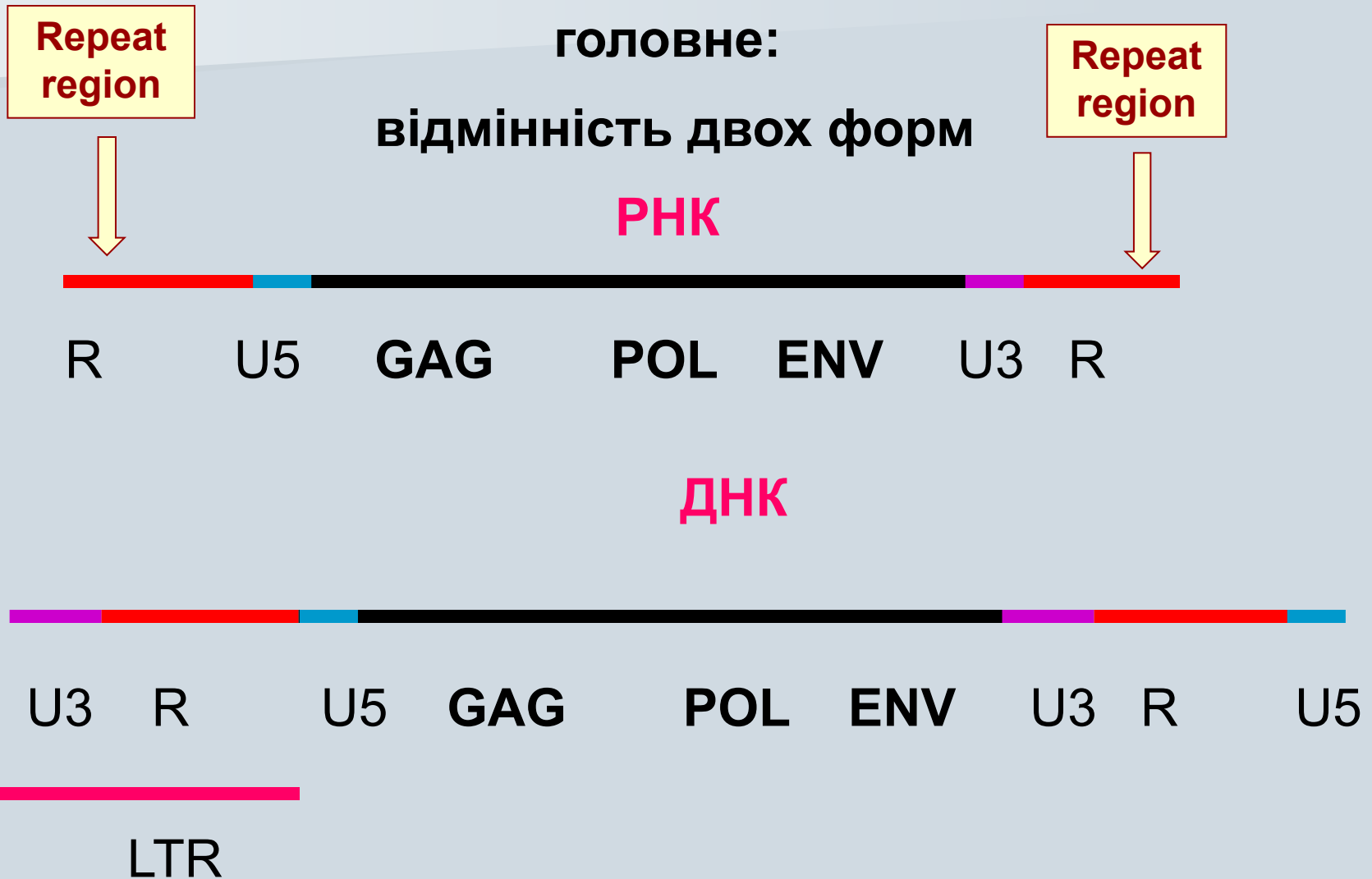


Утворились LTR

промотор



Онкогенні РНК віруси



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

■ КОЛИ?

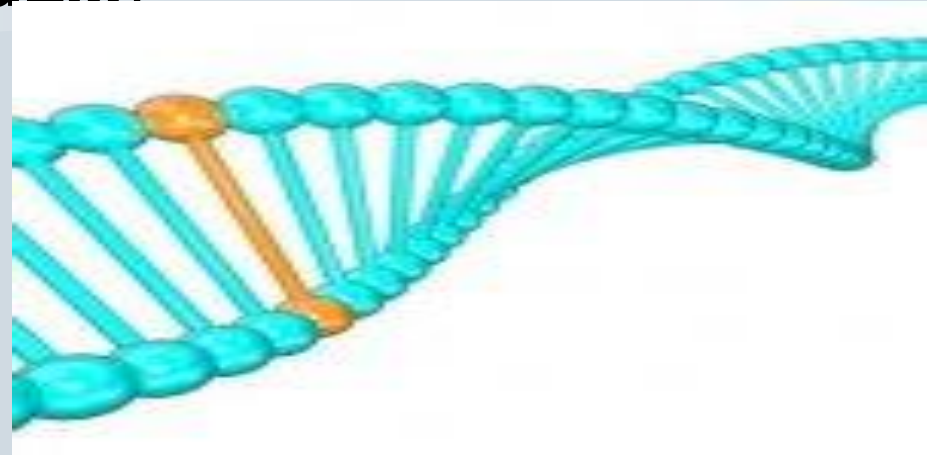
в S-фазі клітинного циклу

ДЕ?

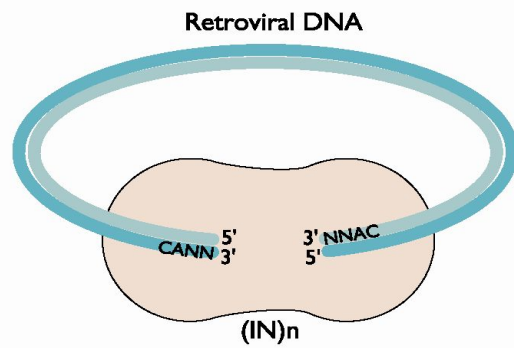
включення відбувається в регуляторні гени

ЯКИМ ЧИНОМ ВІДБУВАЄТЬСЯ?

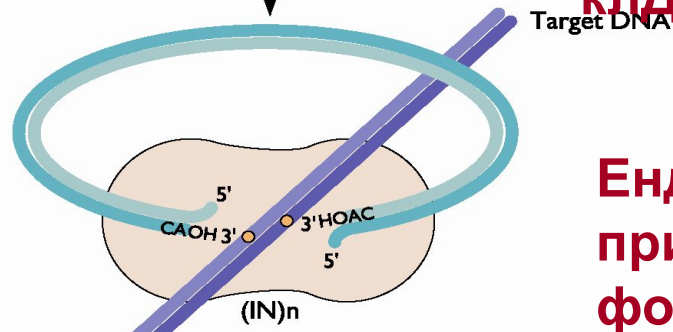
Зчитування інформації ДНК-залежною РНК-полімеразою починається з регуляторної зони і йде в напрямку структурної



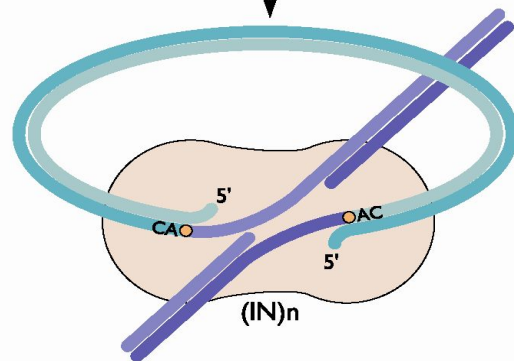
Етапи ДНК-інтеграції



2(pNpN)
Me²⁺ Processing



Me²⁺ Joining

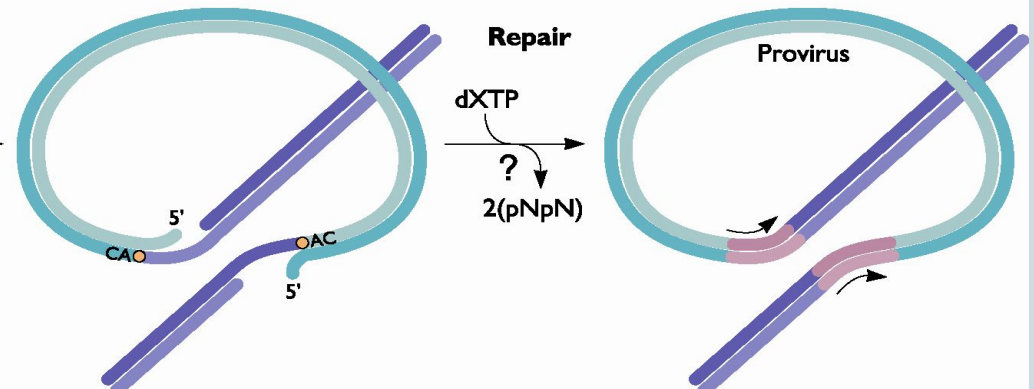


Target DNA

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

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

Repair



З'єднання 3' кінців по фосфатам

Прорізна щілина

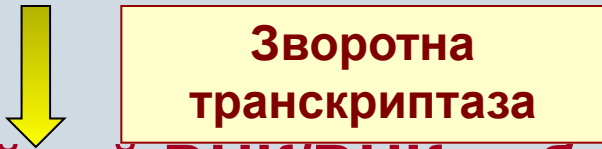
Репарація щілини

Онкогенні РНК віруси

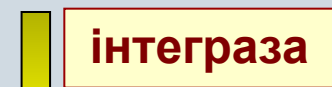
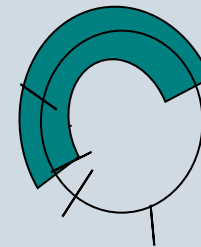
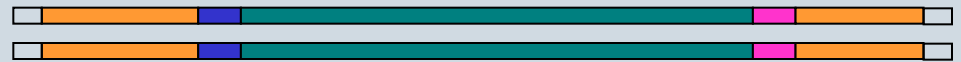
Батьківська РНК



РНК/ДНК гібрид



Лінійний ДНК/ДНК дублекс



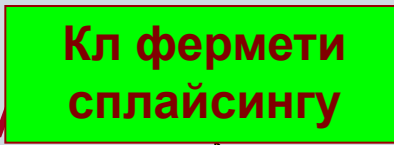
Інтеграція



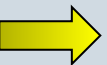
Реплікація



пр.РНК геном



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”

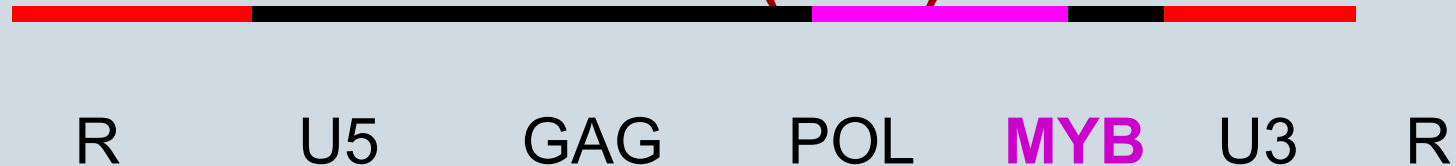


Rous Sarcoma Virus



Деякі РВ мають додатковий ген замість структурного

Вірус мієлобластозу птахів (ALV)



Вірус саркоми птахів (FSV)



Вірус мієлоцитозу птахів (MC29)



Прото-онкогени

Клітинний ген має гомологію з геном,
знайденим у трансформуючого вірусу

*Протоонкогени- "С" (cell - клітина) є клітинними
аналогами вірусних онкогенів, "V"- virus*

J. M Bishop & H Varmus Nobel Prize 1989

Клітинні онкогени можуть індукувати
трансформацію тільки після

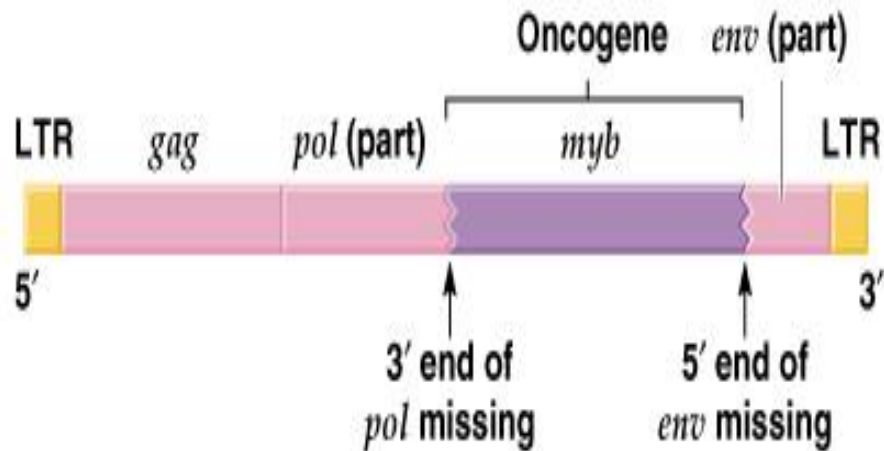
- мутації
- деяких змін в клітинному геномі

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

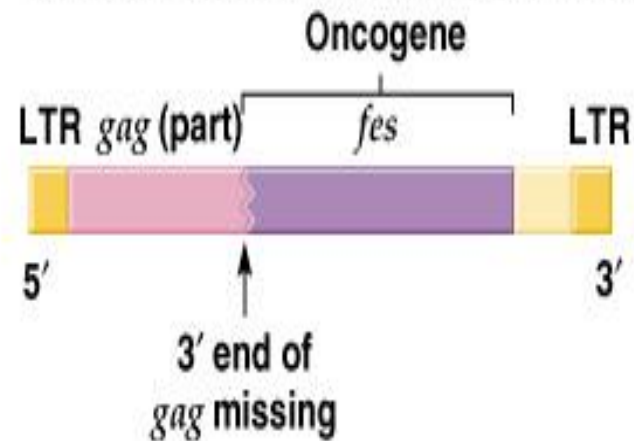
- вірус саркоми Рауса є результатом рекомбінацій між c-src і древнім стандартним ретровірусом птахів.
- функції нормальних генів і їх роль в невірусних новоутвореннях викликають підвищений інтерес дослідників.
- **Більшість тваринних та людських онкогенів – це змінені (мутації) форми клітинних генів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

Структура дефектного РВ

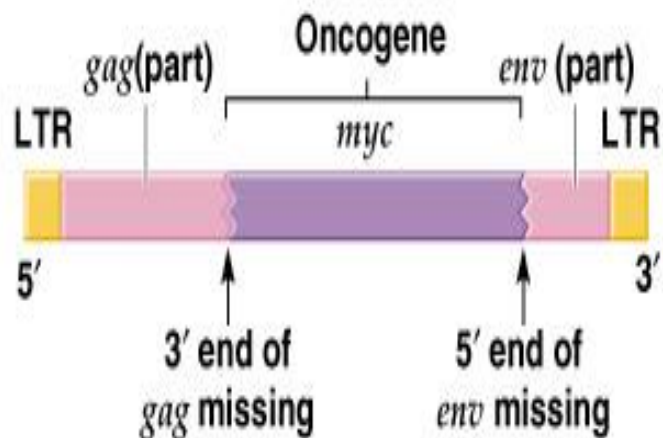
a) Avian myeloblastosis virus (AMV) genomic RNA



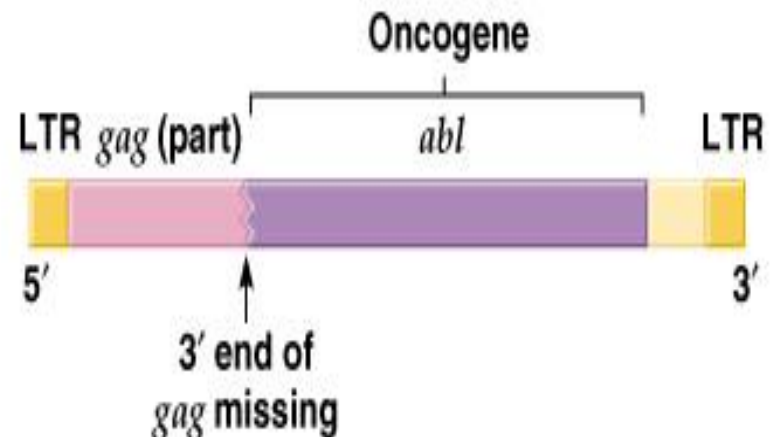
c) Feline sarcoma virus (FeSV) genomic RNA



b) Avian defective leukemia virus (DLV) genomic RNA



d) Abelson murine leukemia virus (AbMLV) genomic RNA

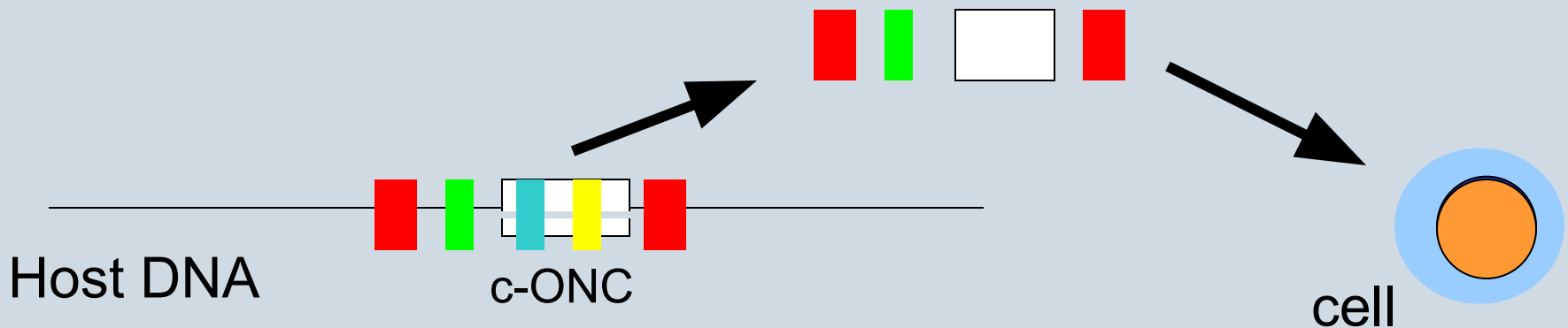


Гостро трансформуючі ретровіруси

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 кодуєчих вірусних послідовностей (виняток RSV= src- онкоген)
- Супер-експресія структурно - змінених v-onc (mos vs src)
- Реплікація дефектного вірусу за допомогою помічника (helper virus)

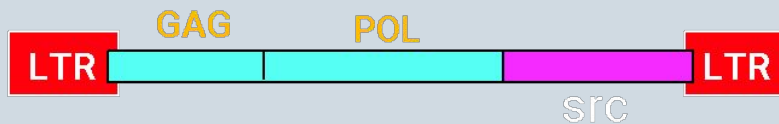


Наслідки ретровірусної трансдукції

- “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

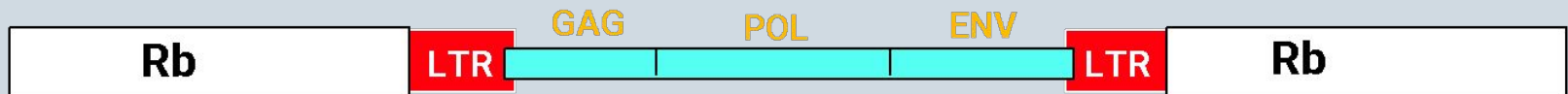
Transduction of oncogenes



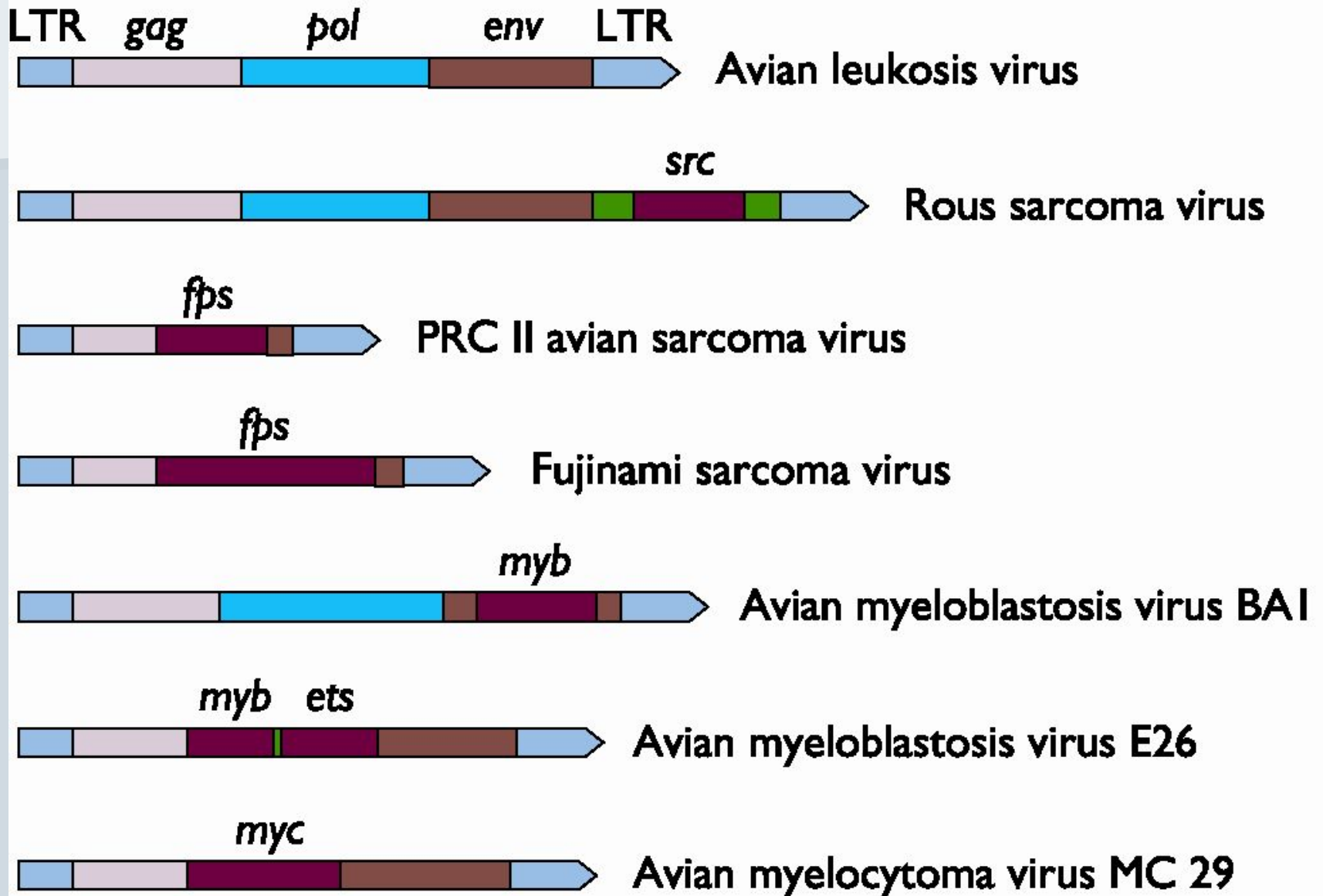
Activation of oncogenes



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 фосфорилують білки-мішені, які залучені в шляху трансдукції сигналу.**

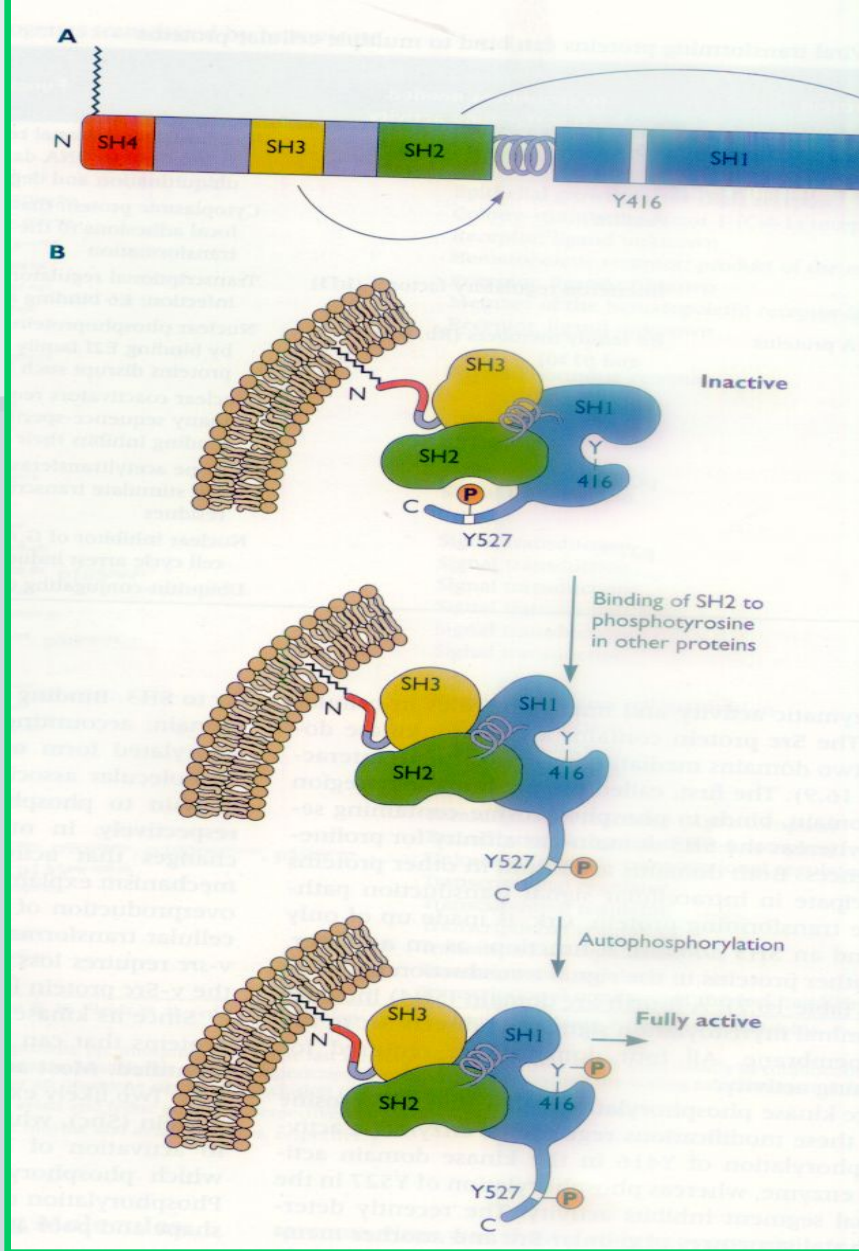
Характеристика вірусних онкогенів (Virology 2000)

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-мус, p45 myb	Ядерні регулятори транскрипції

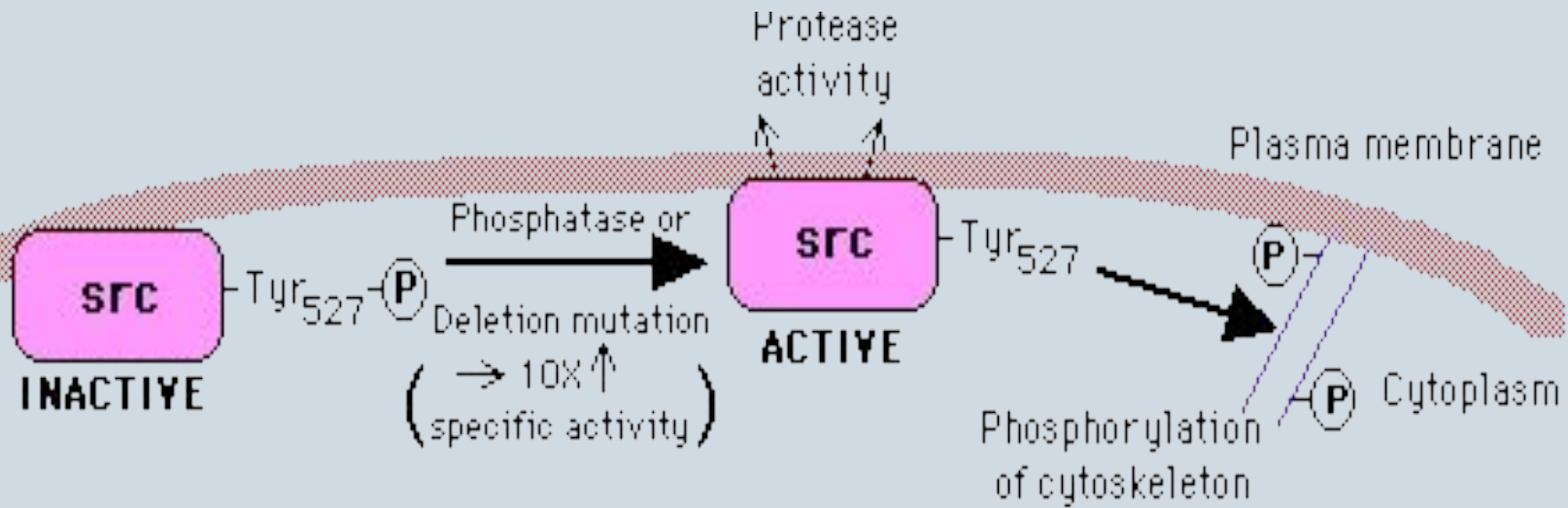
Трансдуктивні гени – це гени СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ

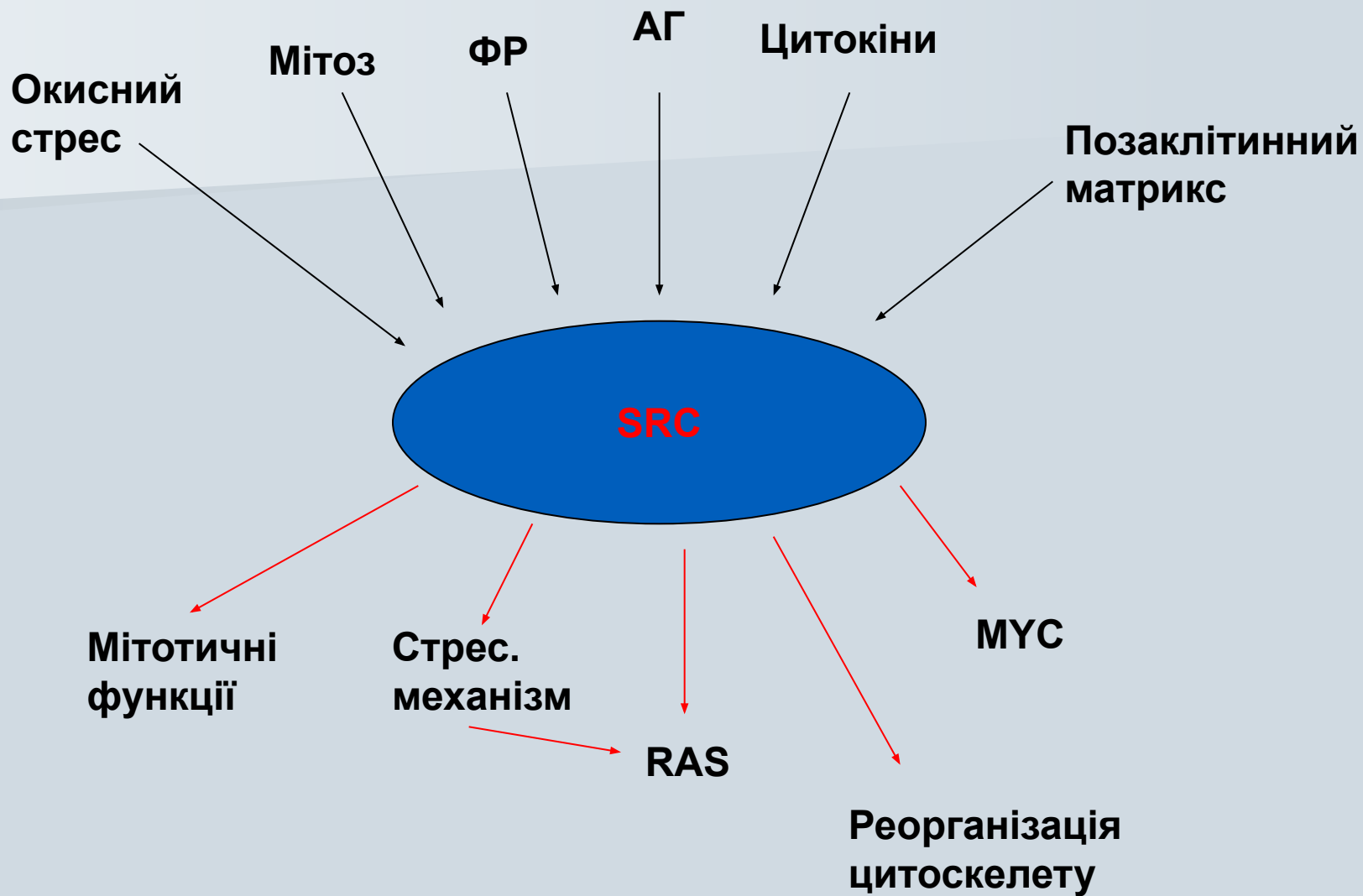
- Зовнішні сигнальні молекули або фактори росту (*sis*)
- Клітинні рецептори (*erbB, fms, kit*)
- Вторинні месенжери сигнального каскаду (*kinases: src, abl, fgr, yes; mos raf*)
- Фактори транскрипції (*jun, fos, myc, myb, ets, rel*)

Будова та локалізація pp60-src



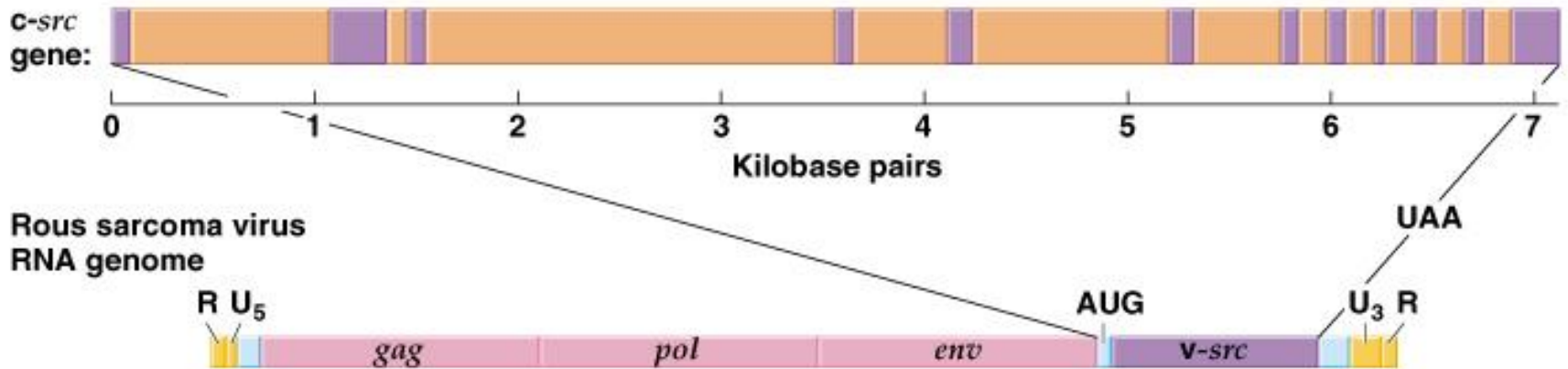
Активация **src**-гена



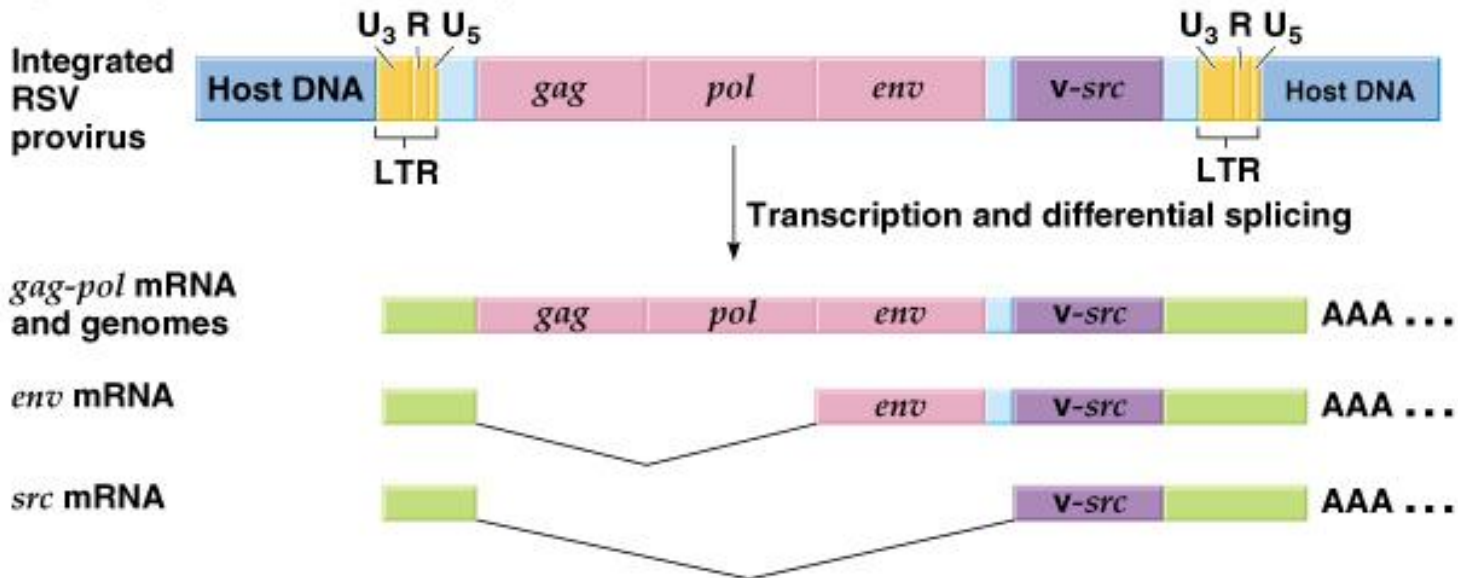


C-SRC V-SRC

a) Chicken *c-src* proto-oncogene



b) RSV proviral DNA transcripts



Структурна зміна в онкогені

c-Erb B (EGFR)

Рецептор
епідермального
фактору росту

Ліганд-зв'язуючий
домен



Кіназний
домен



Регуляторний
домен



v-Erb B

Трансдукована версія



Viral gag

membrane



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:

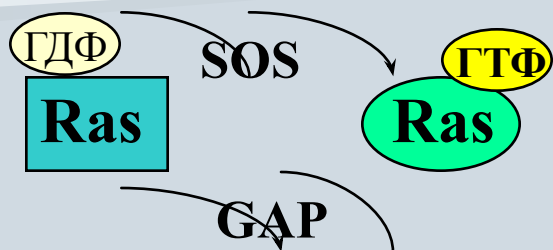
60-80% випадків раку підшлункової залози;

25-40% випадків - раку легень, товстого кишечника,
щитоподібної залози.

Мутації протоонкогенів Ras викликають перманентну стимуляцію розмноження неопластичних клітин

Неактивний

Активний

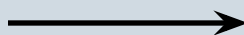
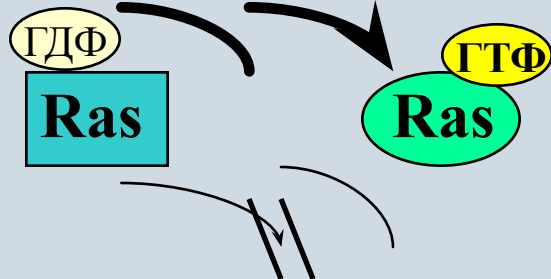


Квантова (“порційна”) стимуляція розмноження

Мутації в кодонах 12,13,61:

Неактивний

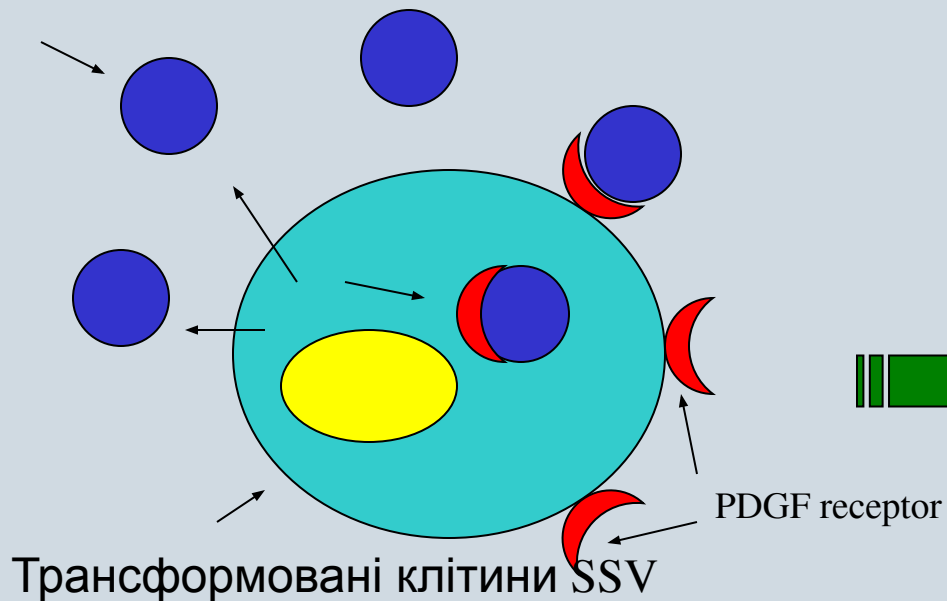
Активний



Перманентна стимуляція розмноження (самодостатність в проліферативних сигналах)

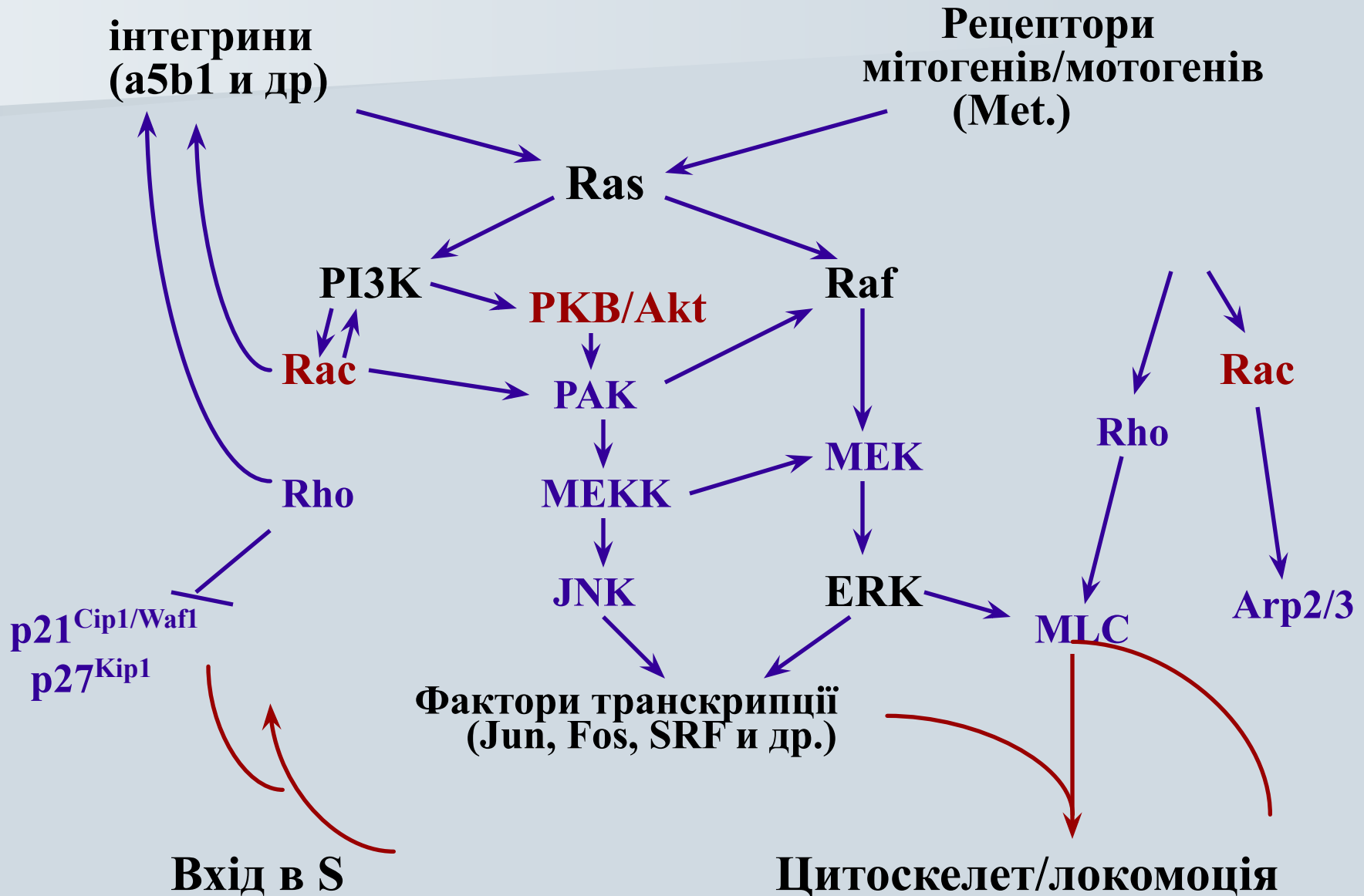
1. Sis – фактор росту
тромбоцитів (PDGF) сДНК
диких мавп та котів викликає
саркому

Sis білок



проліферація

Сигнальні шляхи, що стимулюють проліферацію, активують рух клітин



За функціональною активністю онкогени можна розділити на групи

- **1.a)** 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)** слугують 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

Фактор росту

позаклітинний

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

**Рецептори фактору
росту**

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

Сигнальні молекули

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

**Транскрипційні
фактори**

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

Ц
и
т
о
п
л
а
з
м
а

ядро

- 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 клітинспецифічної та часової регуляції експресії** протоонкогена (Науменко О.И.1992)

Механізми клітинної трансформації ретровірусами

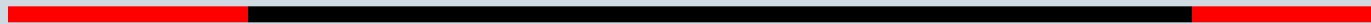
- 1) Ретровірусна трансдукція онкогену (трансдукуючі ретровіруси)
- 2) Активація онкогена ретровірусною інсерцією (*cis-acting* / нетрансдукуючі ретровіруси)
- 3) Онкогенез, опосередкований важливими ретровірусними білками (*trans-activating* / нетрансдукуючі ретровіруси з тривалою латентністю)

Сіс-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)



R U5 GAG POL ENV U3 R

**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**

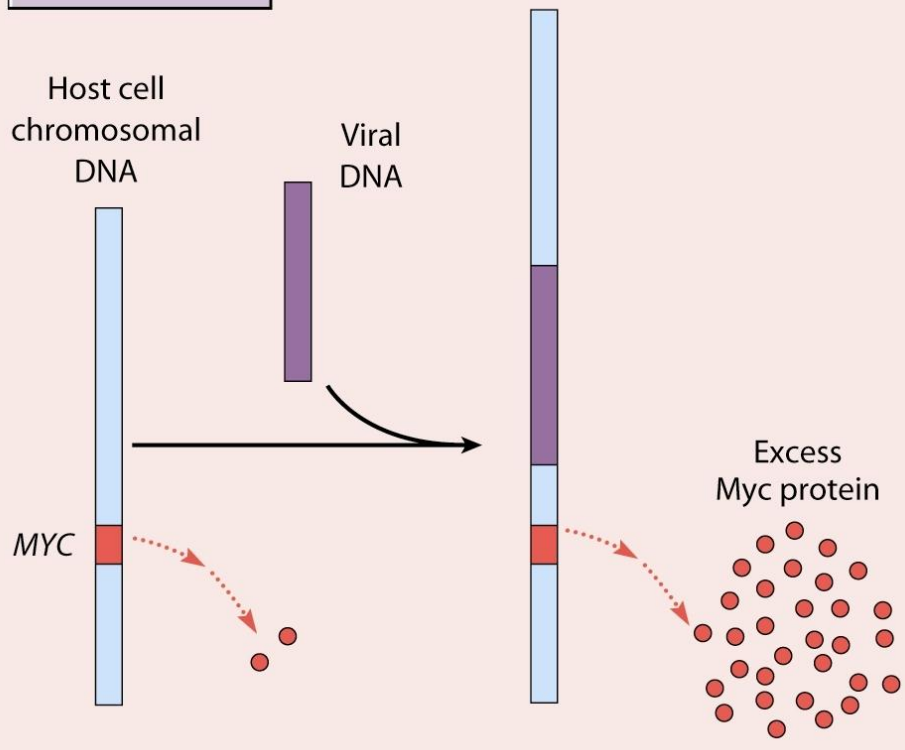
Він завжди поруч

C-тус!

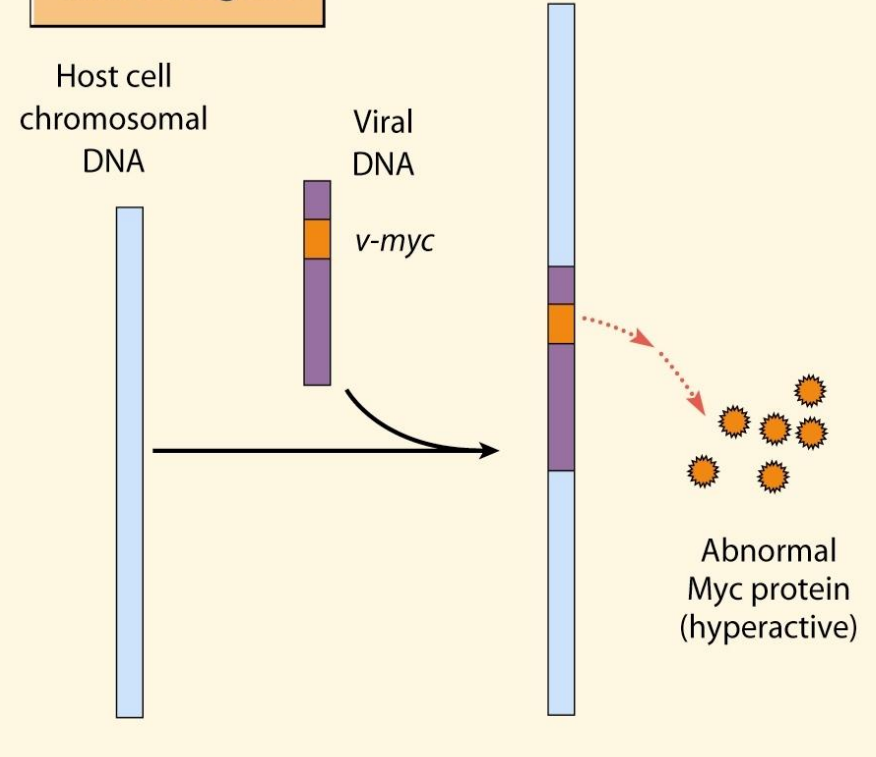
Онкогенез підсилюється інсерцією

Як С-опс залучаються в **не вірусний**
канцерогенез?

Insertional mutagenesis



Insertion of viral oncogene



Протоонкогени та перебудова хромосом

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

інсерція промотора Ig важкого ланцюгу $t(8;14)$

інсерція промотора лямбда легкого ланцюгу $t(8;22)$

інсерція енхансера карра легкого ланцюгу $t(2;8)$

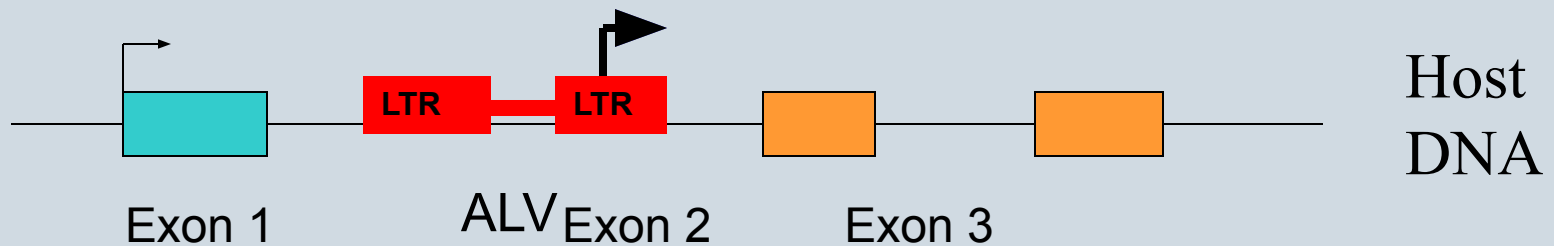
c-myc та c-ras ампліфікуються в різноманітних пухлинах.

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



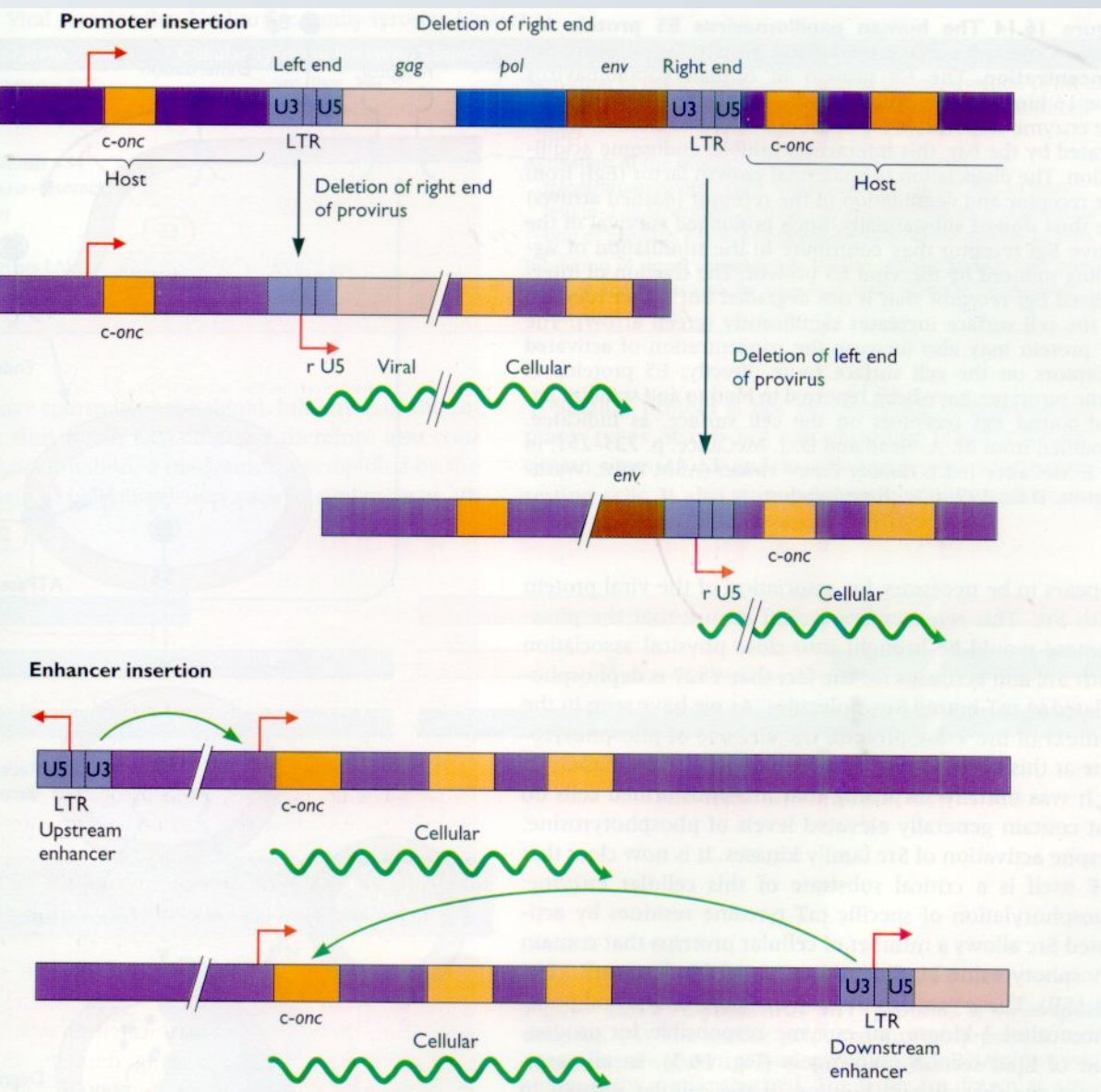


Figure 16.13 Mechanisms for insertional activation by nontransducing oncogenic retroviruses.

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 CD4 T-клітин
 - **Тропічний спастичний параплез/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
- **Безсимптомне 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

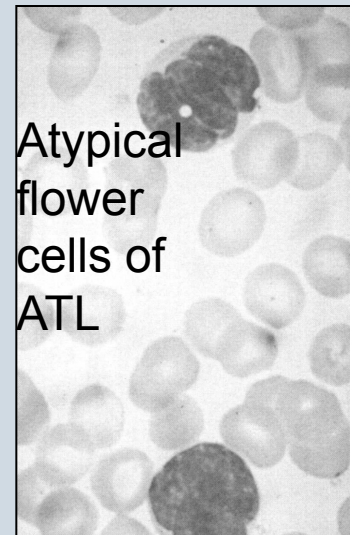
- 1980 Галло ізолював тип C retrovirus (HTLV1) від хворого з “різкою Т клітинною лімфомою”
- Провірус присутній у всіх випадках ATL
- Інтегрований вірус знаходять в клітинах пухлин ATL (monoclonal).
- Сайти інтеграції варіюють у різних пацієнтів
- Інтеграція не впливає на активацію c-onc

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)**

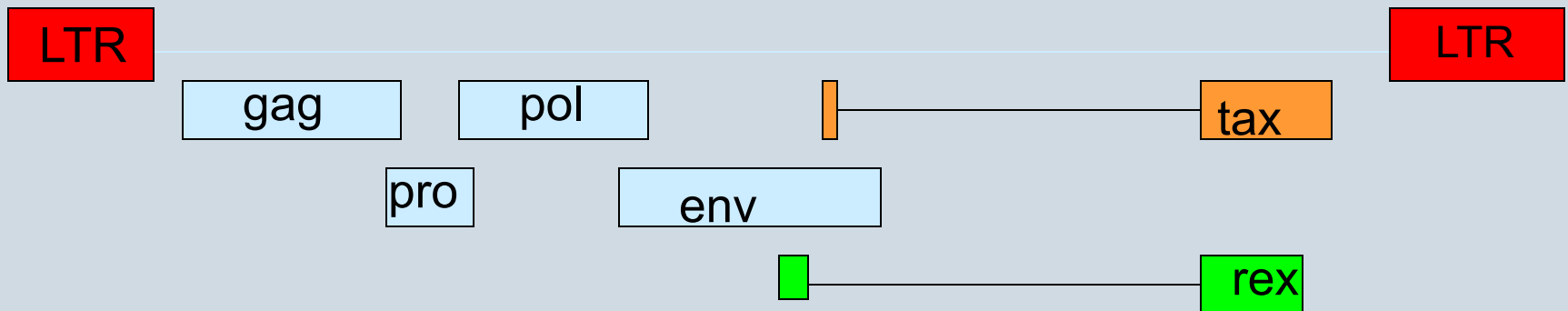
Онкогенез, опосередкований важливим ретровірусним білком

- Виключення з парадігми ретровірусного онкогенезу (HTLV-1)
- HTLV-1 не має послідовностей клітинного походження та не впливає на клітинні онкогени (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



Тах та Онкогенез

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

Тах – множинний трансактиватор

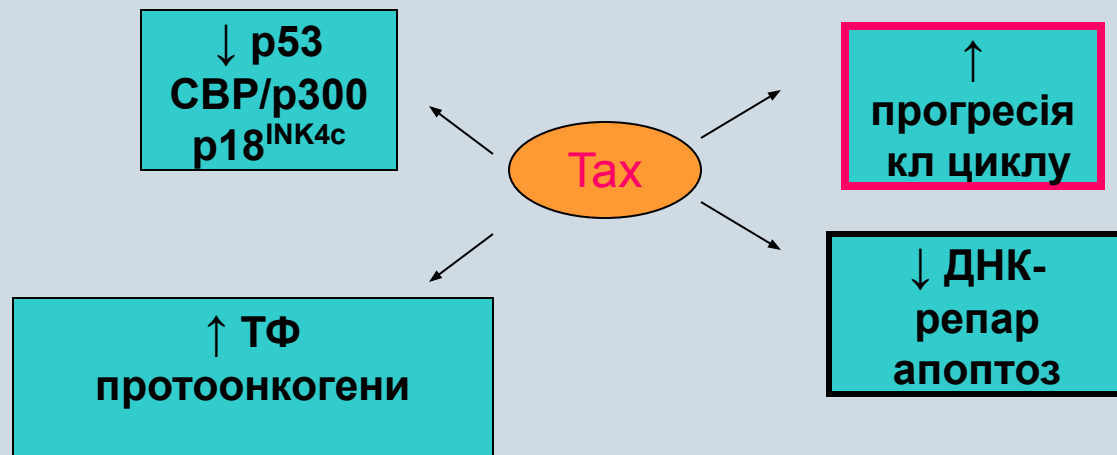
- Зв’язування з клітинними транскрипційними факторами посилює їх взаємодію з клітинними промоторами
- Дисоціює комплекс NF-кВ/ІкВ
- Підсилює регуляцію
- IL-2, IL-2 рецептор α , IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF, ФРТ (platelet-derived growth factor), ФНП (tumor growth factor β 1, МНС class I, *c-myc*, *c-fos*,
- 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'язується з MAD1 (mitotic arrest-defective protein), інтерферує з G2/M фазою клітинного циклу прогресії, хромосомною сегрегацією , та пост-мітотичним ядерним асамблюванням

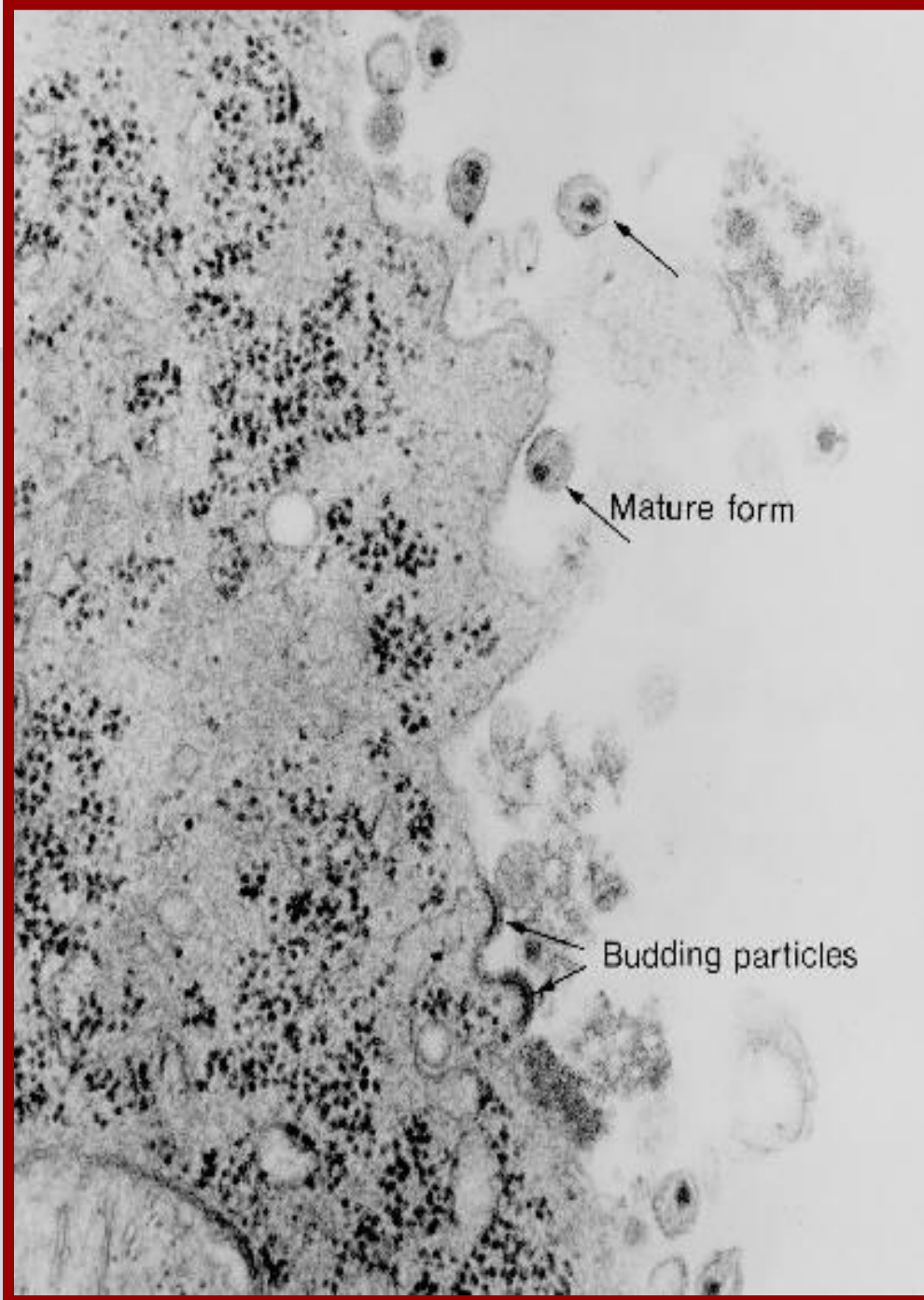
Тах репресує ДНК -репарацію

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



Механізми клітинної трансформації ретровірусами

Категорія вірусів	Латен. період пухлиноутворення	Ефективність пухлиноутворення	Онкогенний ефектор	Інфікуючий вірусний геном	Трансформація культур клітин?
Трансдукуючі ретровіруси	Короткий(дні)	Високий (може заражати 100% тварин)	Онкоген клітин. походження в геномі віруса	Вірус-клітинна хімера, реплікація дефектна	Так
Cis-acting/ ретровіруси	Середній (wk, mo)	Вище середньої	Клітинний онкоген активується in situ інсерцією провіруса	Інтактний, реплікація повноцінна	Ні
Trans-activating/ ретровіруси	Тривалий (mo, yr)	Дуже низька (<5%)	Вірус кодує білки, що регулюють транскрипцію	Інтактний, реплікація повноцінна	НІ



Онкогенні РНК- віруси

Структура ретровірусу

