

**ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии

СПЕЦИАЛЬНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

Лекция

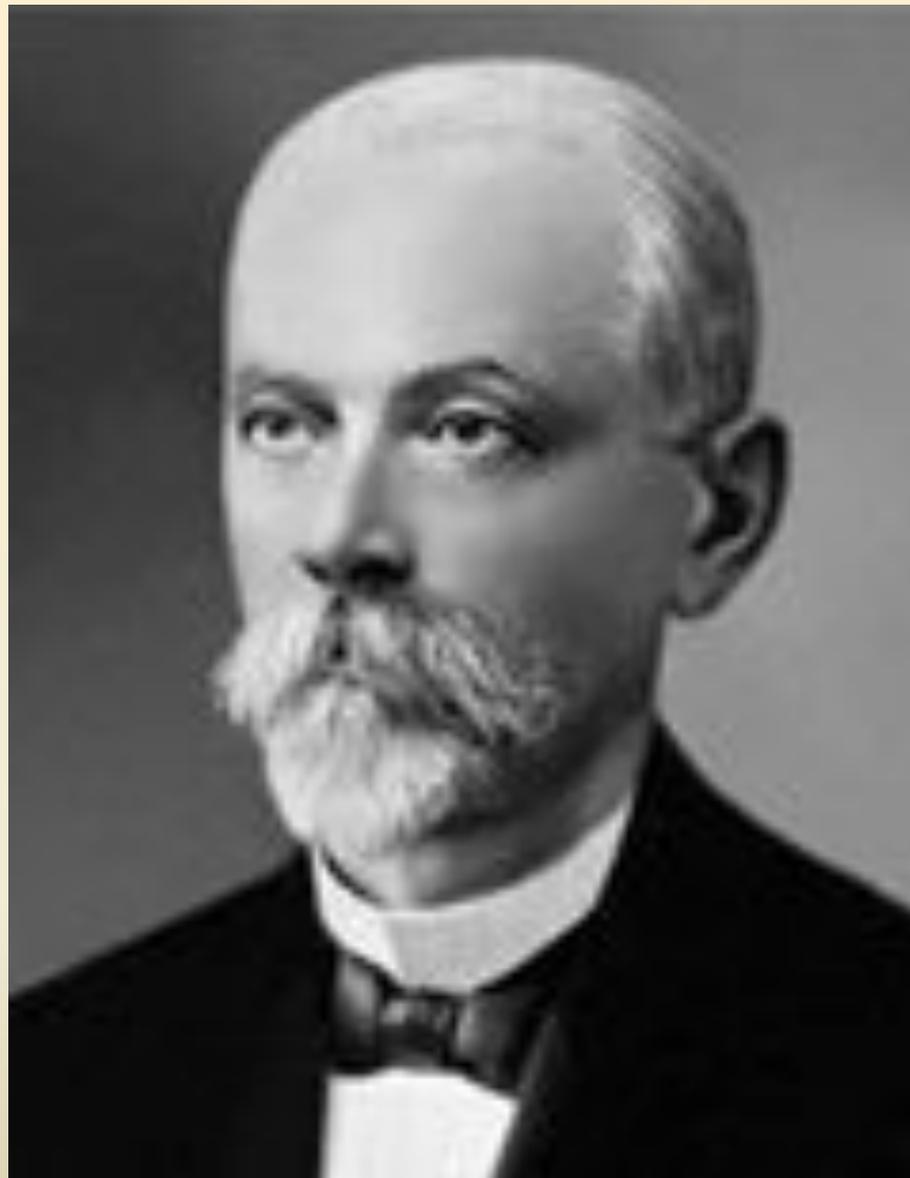
**Морфология и ультраструктура
вирусов. Культивирование
вирусов. Взаимодействие
вируса и клетки**

Одесса -2021

- По мере снижения значения бактериальных инфекционных болезней на фоне успехов антибактериальной терапии **удельный вес вирусных болезней неуклонно растёт**. Остро стоит проблема массовых вирусных инфекций - респираторных и кишечных.
- Получила признание, и все больше подтверждается вирусогенетическая теория происхождения опухолей и лейкозов. Ожидаем, что на пути развития вирусологии лежит решение важнейшей проблемы патологии человека - **проблемы канцерогенеза**.
- В настоящее время **появляются новые** или становятся остроактуальными ранее известные **вирусные заболевания**, что постоянно ставит перед вирусологией новые задачи. Примером может служить ВИЧ-инфекция.
- Вирусы стали классической **моделью для молекулярно-биологических** и молекулярно-генетических исследований. С использованием вирусов решаются многие вопросы фундаментальных исследований в биологии, вирусы широко **применяются в биотехнологии**.

ОСНОВНЫЕ ОТКРЫТИЯ В ВИРУСОЛОГИИ

ГОД	АВТОР	ОТКРЫТИЕ	ЗНАЧЕНИЕ
1892	Дмитрий Иосифович ИВАНОВСКИЙ	вирус мозаичной болезни табака	ОТКРЫТИЕ ВИРУСОВ
1898	Ф. ЛЕФФЛЕР П. ФРОШ	вирус ящура	открытие вируса животных и человека
1911	П. РАУС	вирус куриной саркомы	открытие опухолеродных вирусов
1915 1917	Ф. ТВОРТ Д'ЭРЕЛЛЬ	бактериофаг	открытие вирусов бактерий
1931	А. Вудруфф Э. ГУДПАСЧУР	культивирование вирусов в курином эмбрионе	созданы методические основы вирусологии
1948	Дж. ЭНДЕРС, Т. УЭЛЛЕР,	культивирование вирусов в культуре	



Ивановский Дмитрий Иосифович
1864 - 1920

11

ВИРИОН



нуклеон

капсид

нуклеиновая
кислота

капсомеры



НУКЛЕОКАПСИД

ПРОСТОЙ
ВИРУС

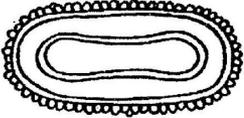
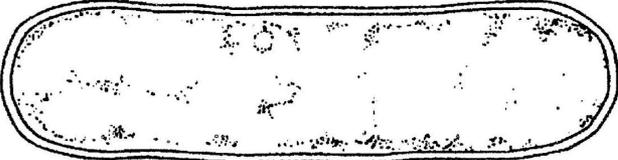
+

СУПЕРКАПСИД

СЛОЖНЫЙ
ВИРУС

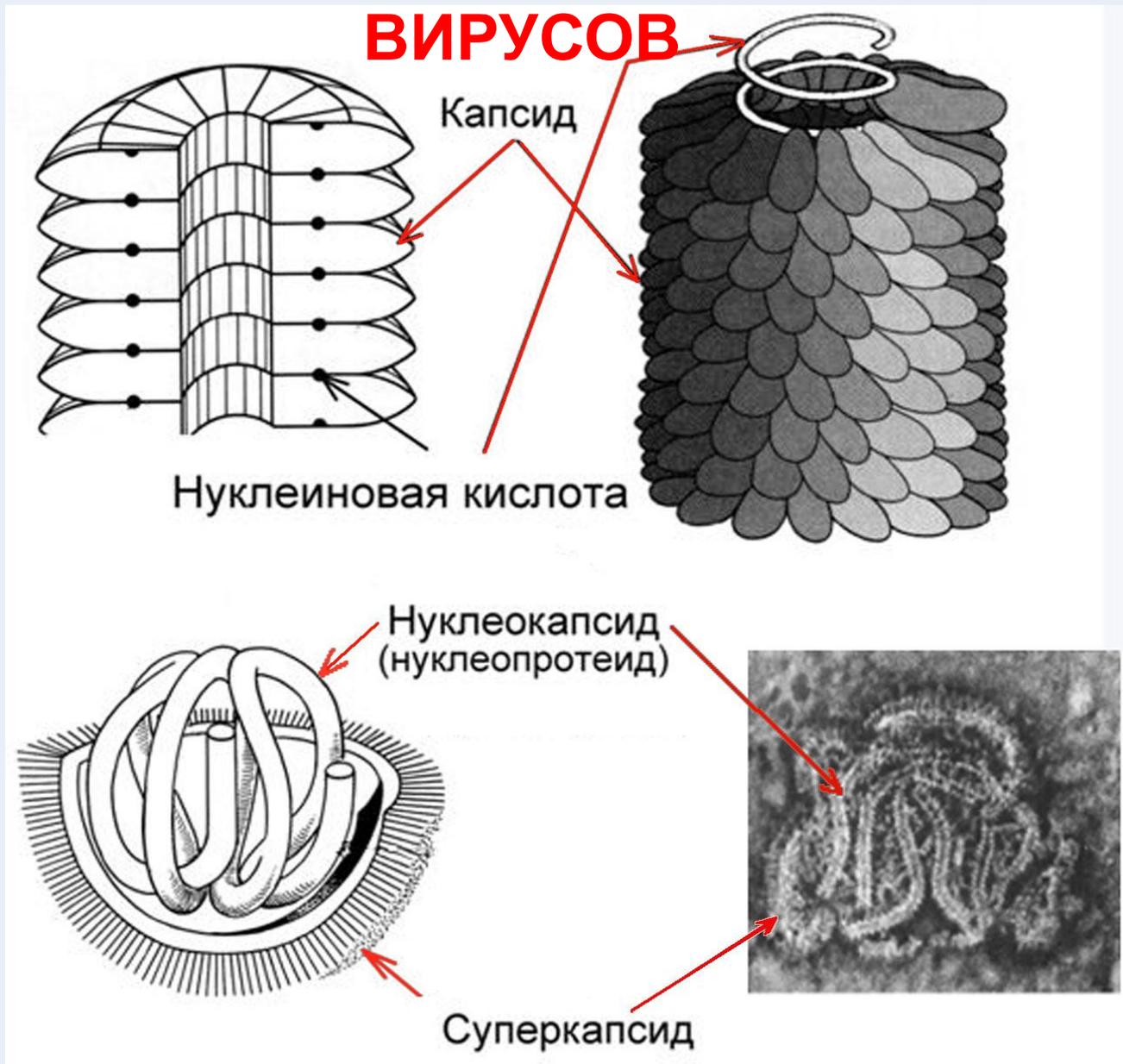
ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ НЕКОТОРЫХ ВИРУСОВ

Вирусы	Белок	РНК	ДНК	Углевод ы	Липиды
Табачной мозаики	94,4	5,6	0	0	0
Гриппа А	60-70	0,8 -1	0	12,5	23,4
Полиомиели та	74	26	0	0	0
Саркомы Рауса	-	10	0	4,5-15,7	39-57
Герпеса	70	0	6,5	22	0,6
Аденовирус	-	0	30	0	0
Осповакцин ы	89	0	5,6	2,8	5,6
Папилломы	90	0	6,8	6,5	1,5
Фаг					

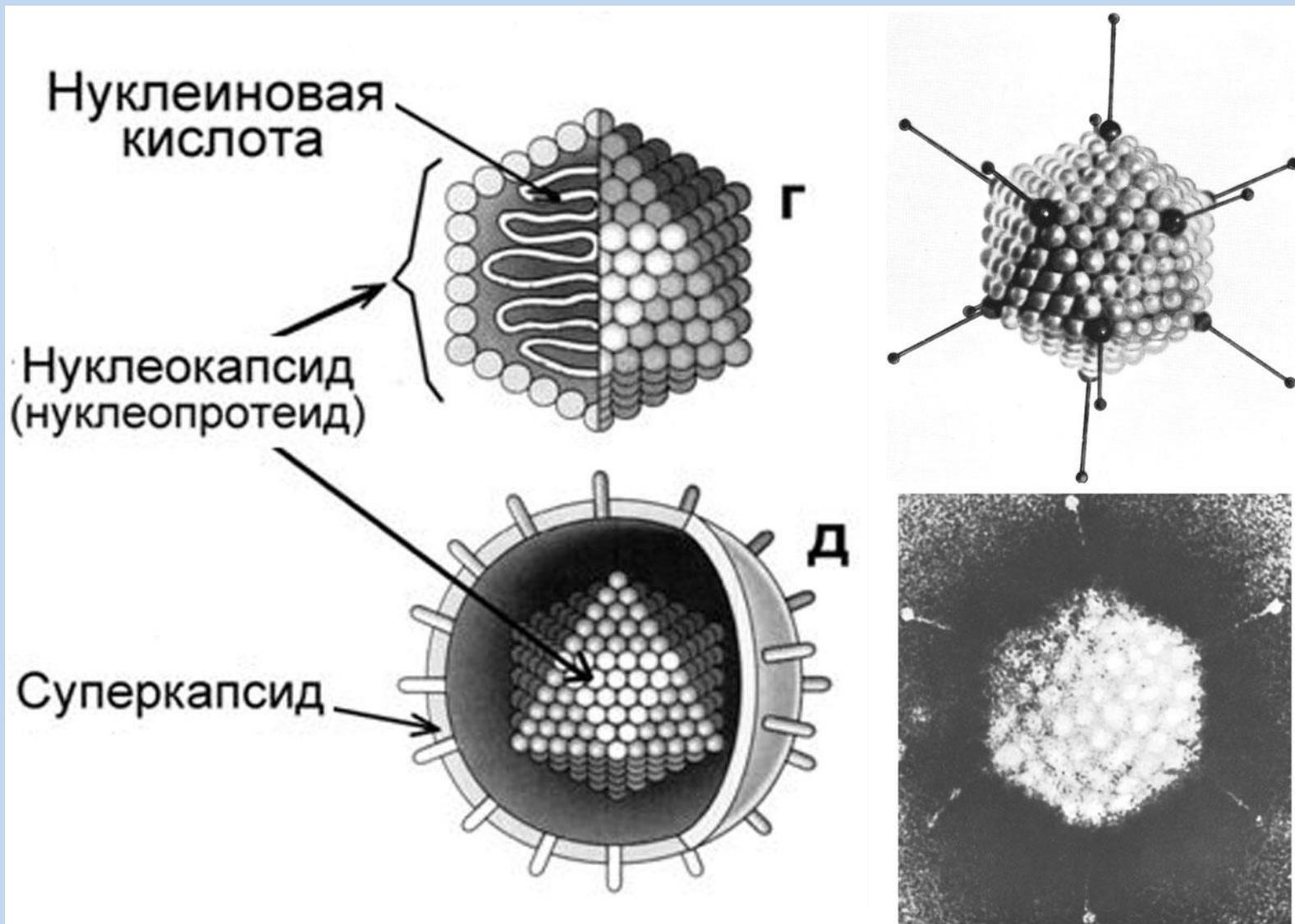
	ДНК-геномные	РНК-геномные	
СЛОЖНЫЕ	 Poxviridae	 Paramyxoviridae	 Arenaviridae
	 Herpesviridae	 Orthomyxoviridae	 Coronaviridae
	 Hepadnaviridae	 Rhabdoviridae	 Bunyaviridae
		 Retroviridae	 Togaviridae
ПРОСТЫЕ	 Adenoviridae	 Reoviridae	 Caliciviridae
	 Papovaviridae	 Picornaviridae	100 нм 
	 Parvoviridae		
 Chlamydia			
 Escherichia coli (6 мкм длиной)			

ФОРМА И ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ РАЗМЕРЫ
ОСНОВНЫХ ГРУПП ВИРУСОВ

СПИРАЛЬНЫЙ ТИП СИММЕТРИИ ВИРУСОВ



КУБИЧЕСКИЙ (ИКОСАЭДРАЛЬНЫЙ) ТИП СИММЕТРИИ ВИРУСОВ



ЭТАПЫ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСОВ

Начальный (подготовительный) период	Средний (латентный) период	Конечный (заключительный) период
<p>1. Адсорбция вируса на клетке</p> <p>2. Проникновение вируса в клетку</p> <p>3. Депротеинизация вирусной нуклеиновой кислоты</p>	<p>1. Транскрипция вирусного генома (синтез м-РНК)</p> <p>2. Трансляция (синтез вирусных ферментов и структурных белков)</p> <p>1. Репликация вирусного генома (синтез вирусных нуклеиновых кислот)</p>	<p>1. Сборка вирионов</p> <p>2. Выход вируса из клетки</p>

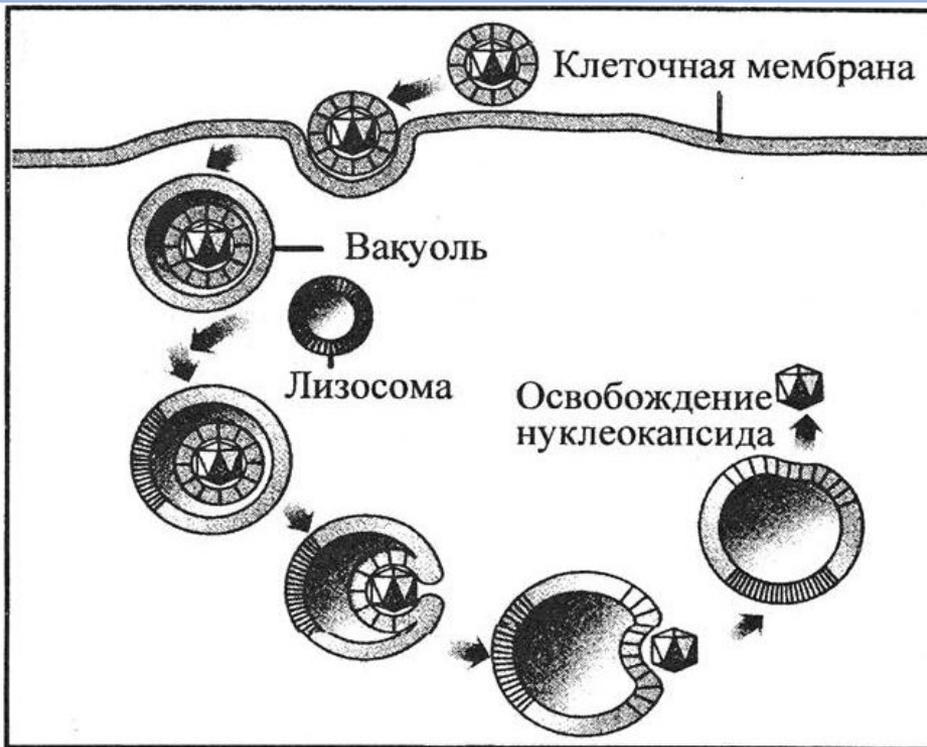


Схема проникновения вируса в клетку путем виропексиса

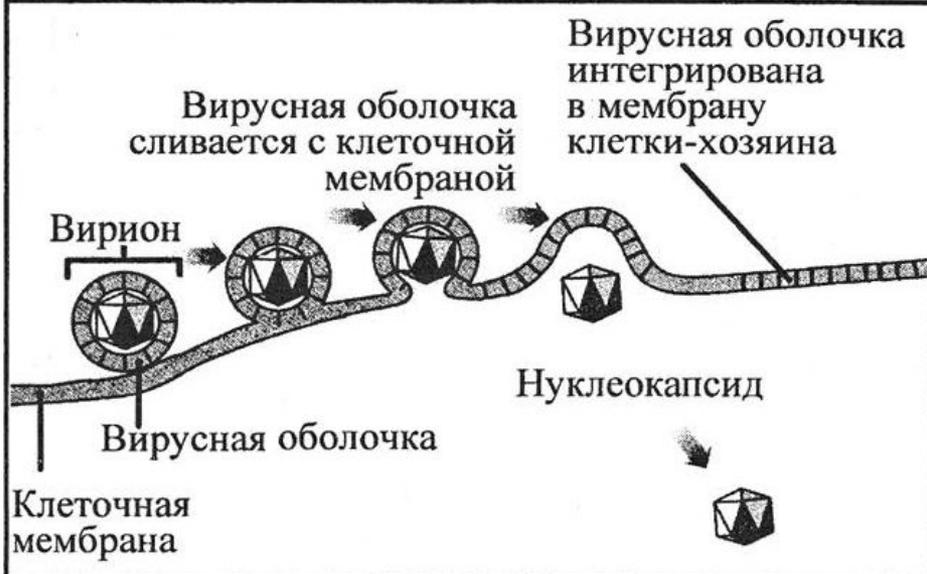
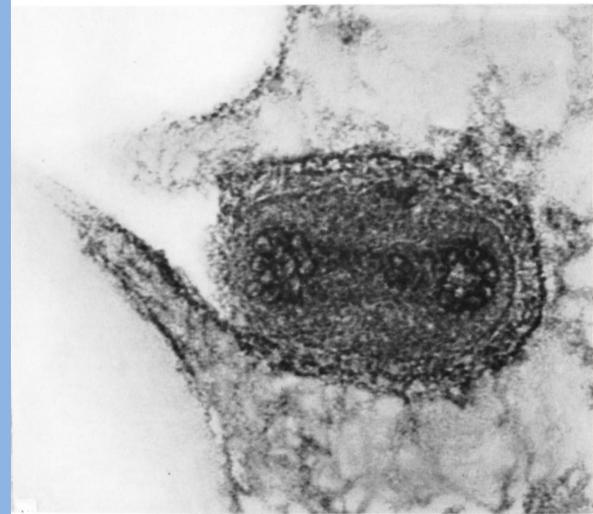
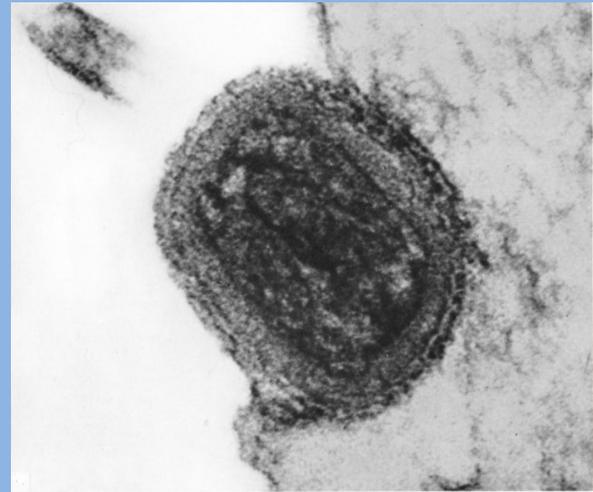
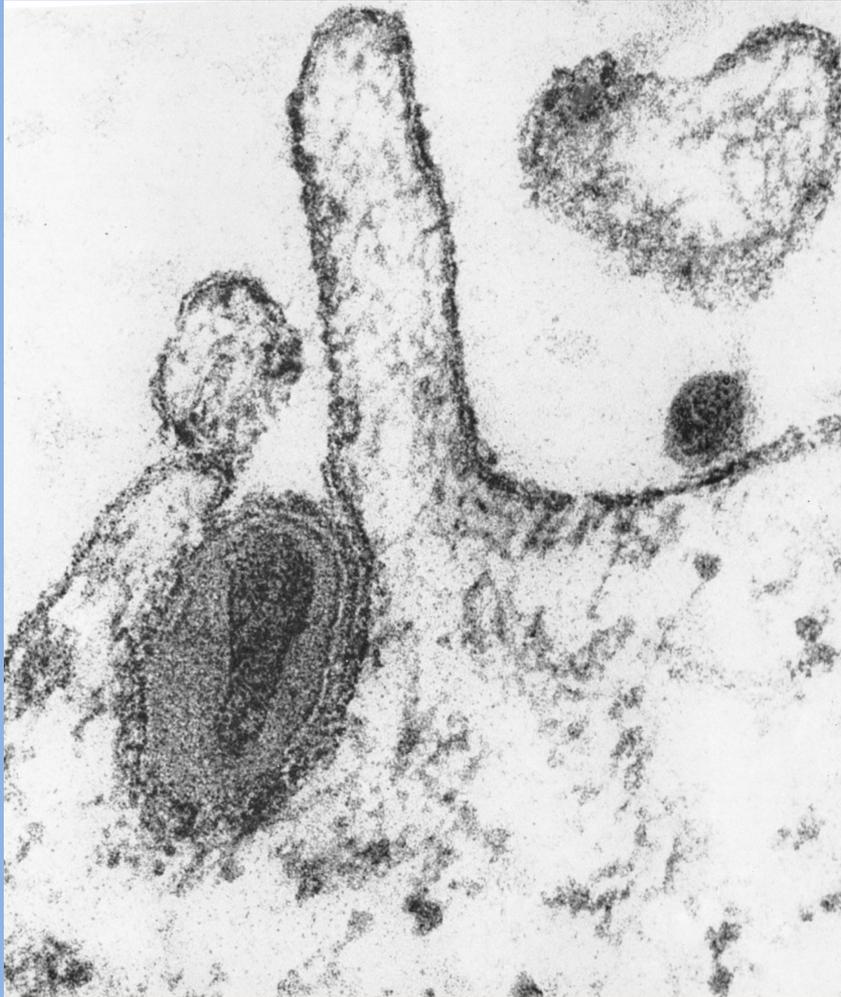


Схема проникновения вируса в клетку путем слияния оболочек

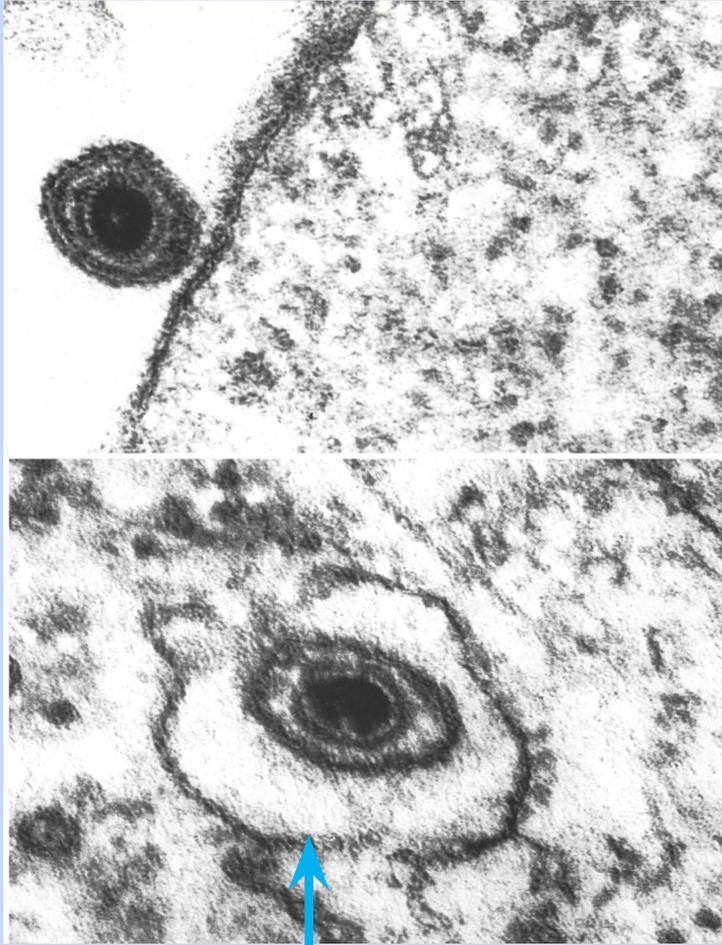
Этапы адсорбции и начало проникновения вируса



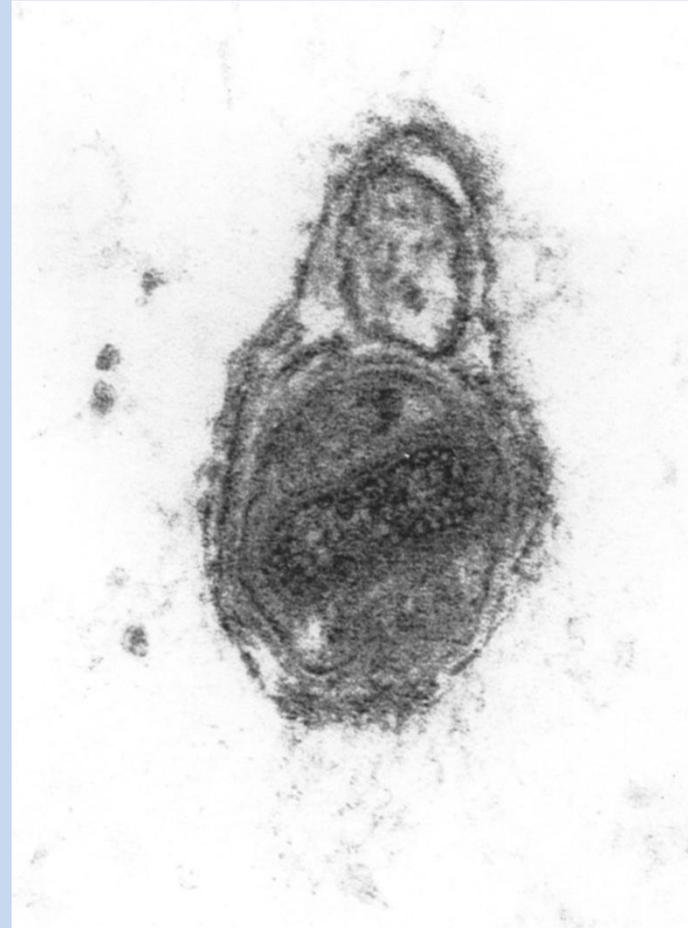
АДСОРБЦИЯ И ПРОНИКНОВЕНИЕ ВИРУСА В КЛЕТКУ



ПРОНИКНОВЕНИЕ ВИРУСА В КЛЕТКУ



ФАГОСОМА



ФАГОЛИЗОСО
МА

ЭТАПЫ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСОВ

Начальный (подготовительный) период	Средний (латентный) период	Конечный (заключительный) период
<p>1. Адсорбция вируса на клетке</p> <p>2. Проникновение вируса в клетку</p> <p>3. Депротеинизация вирусной нуклеиновой кислоты</p>	<p>1. Транскрипция вирусного генома (синтез м-РНК)</p> <p>2. Трансляция (синтез вирусных ферментов и структурных белков)</p> <p>1. Репликация вирусного генома (синтез вирусных нуклеиновых кислот)</p>	<p>1. Сборка вирионов</p> <p>2. Выход вируса из клетки</p>

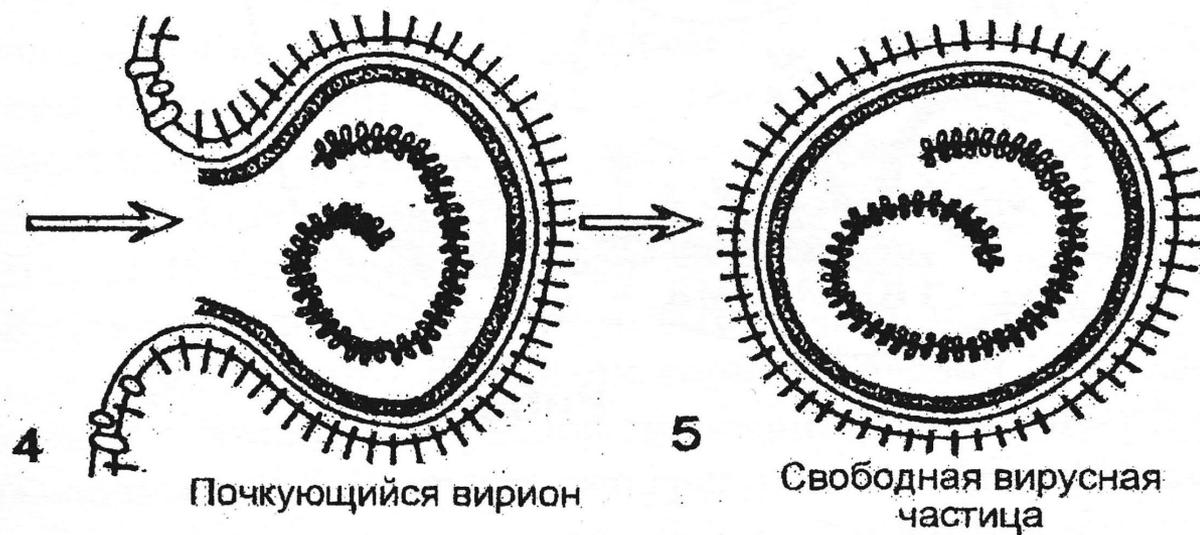
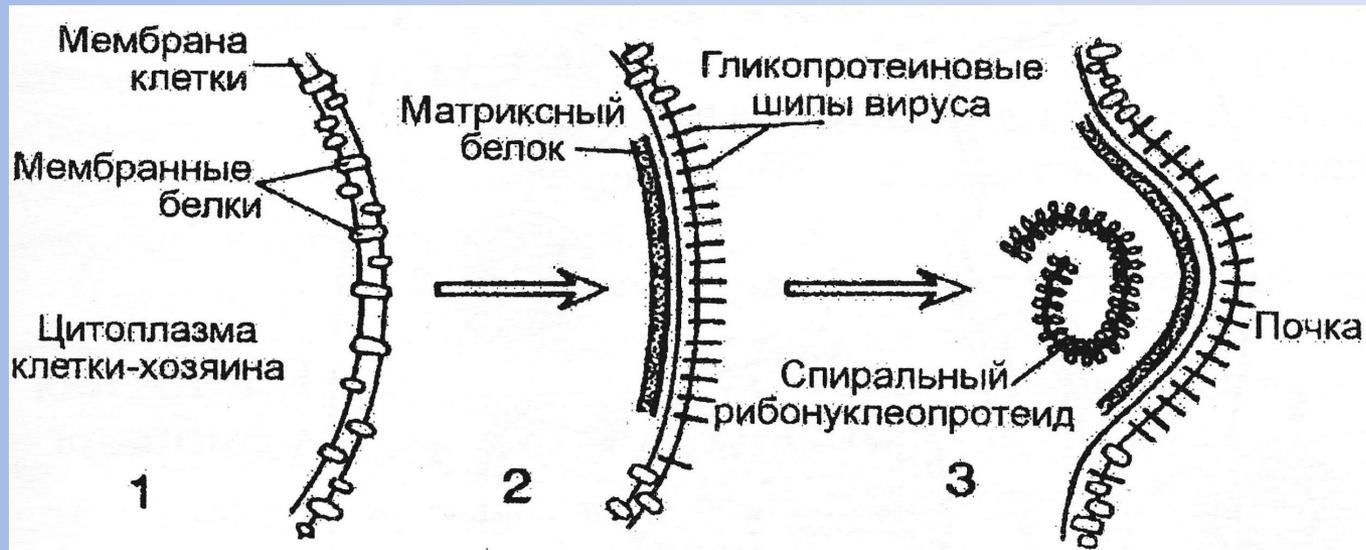
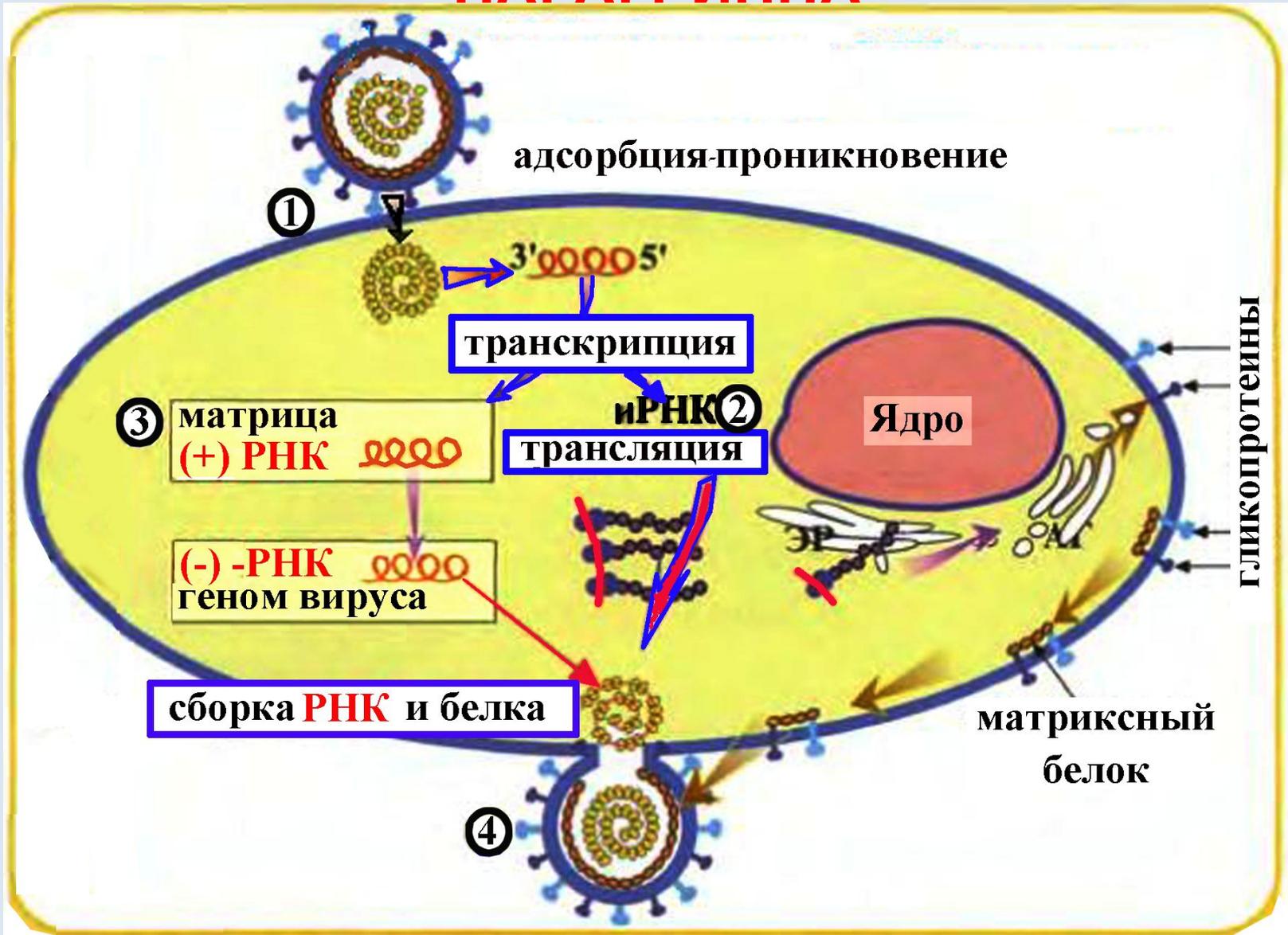


СХЕМА ВЫХОДА ИЗ КЛЕТКИ ВИРУСА ГРИППА ПУТЕМ ПОЧКОВАНИЯ

ОБЩАЯ СХЕМА РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСА ПАРАГРИППА



ВИРУСЫ

И КЛЕТКА

ВИРУСЫ

- не имеют клеточной организации,
- содержат только один тип нуклеиновой кислоты,
- не имеют собственного метаболизма,
- имеют разобщённый способ воспроизводства,
- способны паразитировать на генетическом уровне.

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ВИРУСОВ

- В чувствительном к этому вирусу организме**
- В курином эмбрионе**
- В культуре клеток**



ПРОИСХОЖДЕНИЕ ВИРУСОВ

1. Вирусы это деградировавшие бактерии – гипотеза **«суперпаразитов»**.
2. Вирусы - потомки древнейших доклеточных форм жизни, которые превратились в паразитов– гипотеза **«протобионтов»**.
3. Вирусы – части целых клеток каким-то образом ставшие автономными – теория **«взбесившихся, одичавших генов»**.
4. С появлением космонавтики возникла четвертая, самая экзотическая гипотеза, что вирусы являются представителями внеземной жизни – гипотеза **«космозоев»**.

ВИРУСЫ - облигатные внутриклеточные паразиты, способные паразитировать на генетическом уровне.

- Не существует **непатогенных** вирусов.
- Вирионы **вне клетки** биологически **инертны**.
- Основа вирусной инфекции - взаимодействие вирусного и клеточного геномов в форме **переключения** клетки на биосинтез компонентов вирионов либо **виrogenии**, интегративном типе взаимодействия.
- В связи с возможностью интегрирования цельного генома вируса или его части в клеточный геном предполагается и доказывается возможность вертикальной передачи вирусной инфекции потомству вместе с генами - "**наследственная инфекция**", например при вирусном канцерогенезе.
- Для некоторых вирусов доказана возможность

В остальном вирусы – типичные возбудители инфекционных заболеваний, основные признаки которых аналогичны болезням, вызванным микроорганизмами.

Резервуар, источник инфекции, пути передачи, исходы – такие же.

Самое существенное отличие вирусных инфекций от бактериальных с точки зрения практического здравоохранения - **недостаточность терапии.**

Имеющиеся в последнее время сдвиги в этом направлении пока не меняют в целом этого положения.

Вирусная инфекция на клеточном уровне вызывает:

- ▣ гибель клетки, **цитотидный эффект** (полиовирус)
- ▣ **пролиферацию** клеток, (вирус контагиозного моллюска)
- ▣ **злокачественную трансформацию** (онкогенные вирусы)
- ▣ «**стационарную инфекцию**» (вирус и клетка вступает в мирное сосуществование, размножаются независимо друг от друга без существенного ущерба для клетки)
- ▣ В культуре клеток вирусная инфекция даёт **ЦПД** (**цитопатическое действие вирусов**)
- ▣ формирование **телец-включений**.

ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

АВТОНОМНА

Я

продуктивна

Я

абортивна

Я

ИНТЕГРАТИВНАЯ

с
неопластическо
й

трансформации

без
неопластической
трансформации

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА УРОВНЕ

ОЧАГОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

ОСТРАЯ

ПЕРСИСТЕНТНАЯ

явная

скрытая

латентная

хроническая

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ

Острая

Персистентная

явная

скрытая

латентная

хроническая

медленная

ВОЗБУДИТЕЛИ МЕДЛЕННЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИИ

ЦЕПОВЕКА

Возбудитель	Болезнь
Вирус кори	Подострый склерозирующий панэнцефалит
Вирус краснухи	Прогрессирующая врожденная краснуха, прогрессирующий краснушный панэнцефалит
Вирус клещевого энцефалита	Прогрессирующая форма клещевого энцефалита
Вирус простого герпеса	Подострый герпетический энцефалит
Вирус иммунодефицита человека	ВИЧ-инфекция, СПИД
Полиомавирус JC	Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

ПРИОНЫ -

(proteinaceous infectious particles)

**белковые инфекционные агенты,
не содержащие нуклеиновых кислот,
вызывающие тяжёлые заболевания
центральной нервной системы у
человека и высших животных, т. н.**

«медленные инфекции»

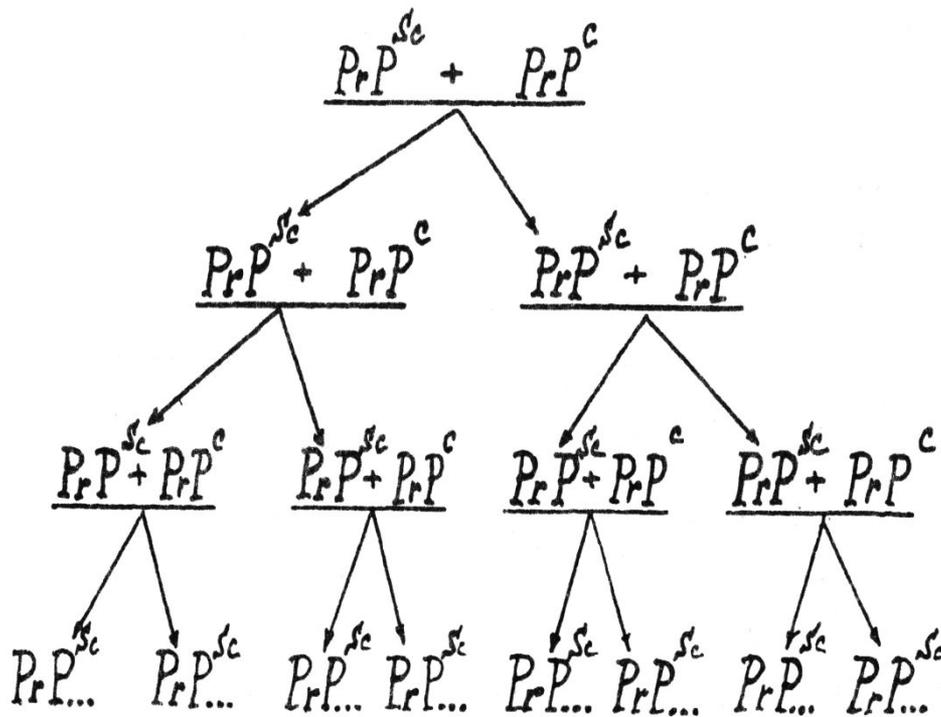
PrP – прионный белок.

PrPSc - инфекционный прионный белок,

**PrPC – нормальный клеточный прионный
белок**

РАЗМНОЖЕНИЕ ПРИОНОВ

происходит за счёт посттрансляционной модификации клеточного PrP^C при взаимодействии его с инфекционным PrP^{Sc}



В норме PrP^C накапливается в аппарате Гольджи, транспортируется и встраивается в клеточную мембрану.

Патологический прионный белок PrP^{Sc} накапливается во внутриклеточных цитоплазматических пузырьках, образуя фибриллы, нарушающие функцию нейронов, а затем поступает во внеклеточное пространство, где формирует амилоидные бляшки.

ПОМАЛЫВНЫЙ ПРИОН-

ПРОТЕИН:

сиалогликопротеид 33-35 килодальтон из 254 аминокислот;

обнаружен у млекопитающих в наружных клеточных мембранах.

ВЕРОЯТНО:

- участвует в передаче нервных импульсов,
- играет важную роль в эндоцитозе и катаболизме;
- принимает участие в межклеточном узнавании и клеточной активации;
- подавляет возрастные процессы (прионовые болезни сходны по своим проявлениям с геронтологическими заболеваниями);
- поддерживает околосуточные ритмы активности и покоя в организме

ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Болезнь Крейтцфельда-Якоба

Куру

Синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера

Смертельная семейная бессонница.

Куру и синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера считаются клиническими вариантами болезни Крейтцфельда-Якоба.

ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ЖИВОТНЫХ

скрепи овец и коз,

трансмиссивная энцефалопатия

норок,

хроническая изнуряющая болезнь

оленей и лосей,

губкообразная энцефалопатия кошек

губкообразная энцефалопатия

экзотических копытных,

губкообразная энцефалопатия

крупного рогатого скота.

СИМПТОМЫ ПРИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

депрессия,
сонливость,
утрата профессиональных
навыков, нарушения
двигательной системы, атрофия
мышц,
затруднённое глотание,
параличи,
**очень быстрая деградация
личности**

ДИАГНОСТИКА ПРИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Биопсия мозга с исследованием биоптата на наличие прионного белка.

Прижизненная диагностика – выявление с помощью антител к изменённым прионопротеинам в клетках ликвора или ткани миндалин

Выявление в ликворе необычных протеинов.

Выявление аутоантител к нейрофиламентам

103

(-168)

$1 + q + q^2$

ВИРОИДЫ – инфекционные агенты, представляющие собой низкомолекулярную, кольцевую, одноцепочечную РНК (несколько сотен нуклеотидов).

Они **не покрыты** **белковой оболочкой**, характерной для вирусов.

Вызывают **болезни растений**.

Вироиды были открыты и названы в 1967 году Т.О. Динером

СТРАТЕГИЯ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ОТ ВИРУСОВ

- Нейтрализация внеклеточных вирионов до проникновения в клетку
- Подавление внутриклеточной репродукции вирусов
- Уничтожение инфицированных вирусом клеток

- Репарация поражённых тканей и нарушенных функций

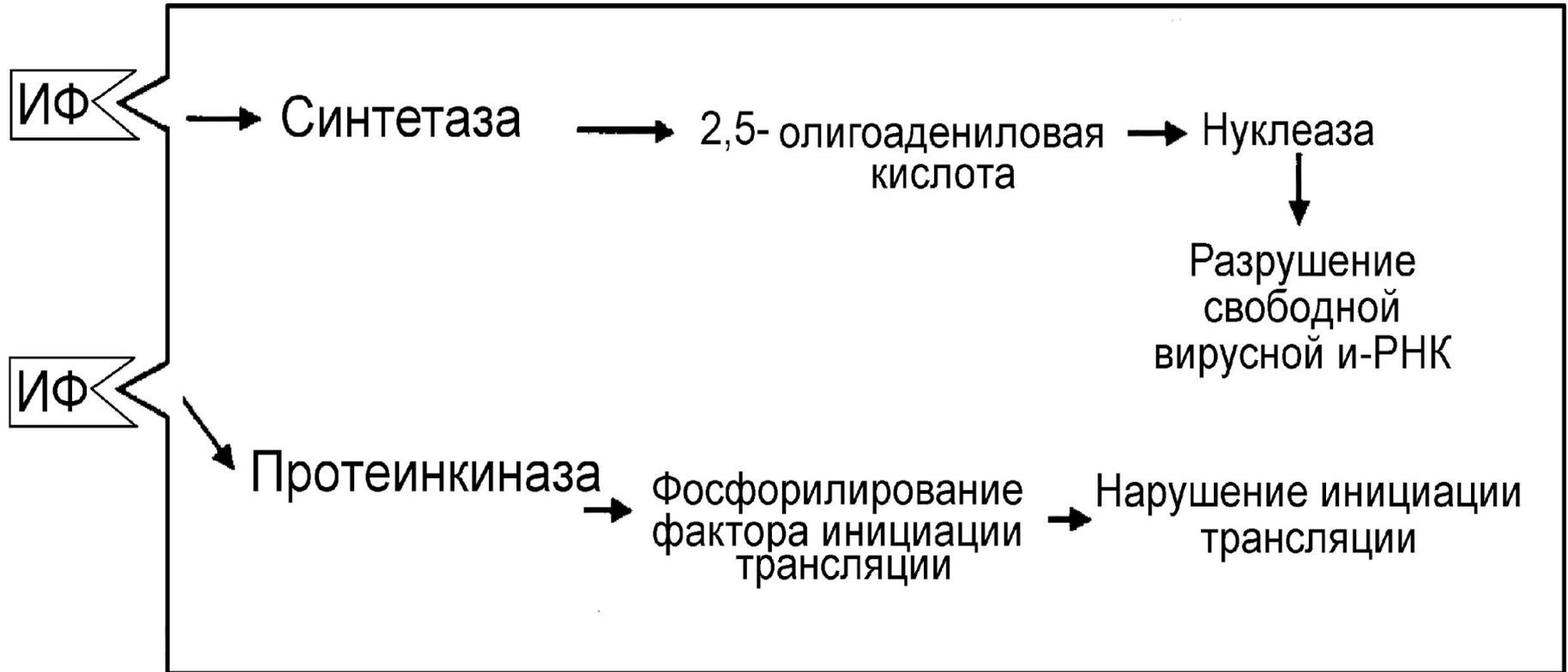
**ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ ФАКТОРАМИ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ И
ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ**

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

- Барьерная функция кожи и слизистых
- Ингибиторы вирусной активности
- Температура
- Фагоцитоз и система комплемента
- Интерфероны



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНТЕРФЕРОНА



БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНТЕРФЕРОНОВ:

- **АНТИВИРУСНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** индукция устойчивости инфекциям.
- **АНТИМИКРОБНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** резистентность к внутриклеточным инфекциям, например, к токсоплазмозу, хламидиозу, малярии.
- **КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** подавление клеточного роста и пролиферации, а также синтеза ДНК и белка, увеличение экспрессии антигенов МНС (главного комплекса совместимости) на поверхности клеток.
- **ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ:**

**ЭТАПЫ
РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСОВ
– МИШЕНИ
ДЛЯ
ОСНОВНЫХ
ПРОТИВО-
ВИРУСНЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

