

Учреждение образования
«Брестский государственный университет имени А.С. Пушкина»

ВИРУСОЛОГИЯ

Электронный учебно-методический комплекс
для студентов заочной формы получения высшего образования
специальности 1-33 01 01 «Биоэкология»

Брест
БрГУ имени А.С. Пушкина
2024

ISBN 978-985-22-0670-9

Об издании – 1, 2

© УО «Брестский государственный
университет имени А. С. Пушкина», 2024



Начало

Содержание



Страница 1 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

УДК 338.24
ББК 65.050.9

*Рекомендовано редакционно-издательским советом Учреждения образования
«Брестский государственный университет имени А.С. Пушкина»*

Составитель **Н. В. Шкуратова**, кандидат биологических наук, доцент

Рецензенты:

кафедра профессионального развития работников образования

ГУО «Брестский областной институт развития образования»

доцент кафедры зоологии, генетики и химии

УО «Брестский государственный университет имени А. С. Пушкина»

кандидат сельскохозяйственных наук, доцент **И. Д. Лукьянчик**

Вирусология [Электронный ресурс] : электрон. учеб.-метод. комплекс / Брест. гос. ун-т им. А. С. Пушкина ; сост. Н. В. Шкуратова. – Брест : БрГУ, 2024. – Режим доступа: rep.brsu.by.

ISBN 978-985-22-0617-4.

В электронном учебно-методическом комплексе представлено содержание программного учебного материала,

курс лекций, задания для самостоятельного выполнения и контроля знаний. В курсе лекций излагаются принципы строения и репродукции вирусов и вирусоподобных агентов, характеризуется многообразие семейств ДНК-геномных и РНК-геномных вирусов. Содержатся иллюстрации в виде рисунков и схем.

Адресуется студентам заочной формы получения высшего образования первой ступени специальности 1-33 01 01 «Биоэкология».

Разработано в формате pdf.

Текстовое учебное электронное издание

УДК 578(075.9)

ББК 28.3я73

Системные требования: тип браузера и версия любые; скорость подключения к информационно-телекоммуникационным сетям любая; дополнительные надстройки к браузеру не требуются.

© УО «Брестский государственный университет имени А. С. Пушкина», 2024



Начало

Содержание



Страница 2 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

2 – производственно-технические сведения

- Использованное ПО: Windows 8, Microsoft Office 2013
- ответственный за выпуск Ж. М. Селюжицкая, технический редактор А. А. Веренич, корректор А. А. Лясник, компьютерный набор и верстка Д. А. Петрукович;
- дата размещения на сайте: 25.03.2024;
- объем издания: 3 Мб;
- производитель: учреждение образования «Брестский государственный университет имени А. С. Пушкина», 224016, г. Брест, ул. Мицкевича, 28. Тел.: 8(0162) 21-70-55. E-mail: rio@brsu.brest.by.



Начало

Содержание



Страница 3 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА	8

ЛЕКЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ 13

ТЕМА 1. ВВЕДЕНИЕ	13
----------------------------	----

Введение в вирусологию	13
----------------------------------	----

ТЕМА 2. ОБЩАЯ ВИРУСОЛОГИЯ	20
-------------------------------------	----

Строение вирусов	20
----------------------------	----

Генетика вирусов	25
----------------------------	----

Культивирование вирусов	35
-----------------------------------	----

ТЕМА 3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСОВ С КЛЕТКОЙ-ХОЗЯИНОМ	42
---	----

Репродукция вирусов	42
-------------------------------	----

Основные типы репликации вирусных геномов по Балтимору	47
--	----

ТЕМА 4. БАКТЕРИОФАГИ	50
--------------------------------	----

Структура и классификация бактериофагов	50
---	----

Взаимодействие фагов с бактерией	54
--	----

ТЕМА 5. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ	62
-------------------------------------	----

Понятие о вирусной инфекции	62
---------------------------------------	----

Онкогенные вирусы	64
-----------------------------	----

Прионные инфекции	68
-----------------------------	----

Вирусные инфекции растений	71
--------------------------------------	----

ТЕМА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ СЕМЕЙСТВ ВИРУСОВ, ПАТОГЕННЫХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ	75
--	----

Классификация вирусов. ДНК-семейства вирусов	75
--	----

Классификация вирусов. РНК-семейства вирусов	84
--	----

ТЕМА 7. АНТИВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ	99
--	----

Антивирусные средства и вакцины	99
---	----



Начало

Содержание



Страница 4 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ

Методы выделения и изучения вирусов	105
Методы работы с бактериофагами	110
Многообразие вирусов эукариот	115
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	116
ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ	117
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	119
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	122



Начало

Содержание



Страница 5 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

Начало

Содержание

▶



Страница 6 из 122

[Назад](#)

На весь экран

Закреть

- особенности взаимодействия умеренных и вирулентных бактериофагов с поражаемыми бактериями;
- отдельных представителей вирусов растений, вызывающих наиболее значимые инфекции и методы их профилактики;
- основные семейства вирусов животных и их биологические особенности;
- примеры использования вирусов.

ЭУМК «Вирусология» содержит теоретический, практический, вспомогательный разделы, раздел контроля знаний. Теоретический раздел представлен лекционным материалом; практический раздел – лабораторным практикумом; вспомогательный раздел включает содержание учебного материала, примерный тематический план, словарь терминов, список рекомендуемой литературы; раздел контроля знаний содержит вопросы для самоконтроля, тестовые задания и вопросы к экзамену.

ЭУМК предназначен для студентов заочной формы получения высшего образования первой ступени специальности 1-33 01 01 «Биоэкология». На изучение дисциплины «Вирусология» отводится 12 аудиторных часов, из них 6 часов лекционных занятий, 6 часов лабораторных занятий. Итоговый контроль проводится в виде экзамена.



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 7 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Заккрыть](#)

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

ТЕМА 1. ВВЕДЕНИЕ

Открытие основных групп вирусов (работы Д. И. Ивановского, М. Бейеринка, У. Стенли, Ф. Леффлера и П. Фроша, П. Рауса, Ф. Туорта, Ф. д'Эрелля). Определения вируса. Предмет и задачи вирусологии, ее связь с другими биологическими дисциплинами. Достижения и перспективы развития современной вирусологии.

ТЕМА 2. ОБЩАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

Структура вирусных частиц: сердцевина вируса и капсид (нуклеокапсиды), оболочки вирионов и их происхождение. Типы симметрии вирусов (кубический, спиральный, смешанный). Спиральные вирусы (принципы спиральной симметрии, вирус табачной мозаики). Сферические вирусы, принципы икосаэдрической симметрии. Строение некоторых сложных вирусов.

Взаимодействие белков и нуклеиновых кислот при упаковке геномов вирусов. Функции белковых компонентов вирионов (рецепторные функции белков внешней мембраны, ферментные белки вирионов). Липиды и углеводы вирусов. Другие компоненты вирусных частиц.

Организация геномов вирусов. Типы ДНК- и РНК- геномов. Вирусы с непрерывным и сегментированным геномами. Кодировующая способность вирусного генома. Генетика вирусов. Типы вирусных мутантов. ДИ-частицы. Генетические взаимодействия между вирусами (комплементация, рекомбинация). Негенетическое взаимодействие вирусов (интерференция, фенотипическое смешение).

Основные гипотезы происхождения вирусов и факты их подтверждающие. Возможные пути эволюции вирусов.

Специальные методы выделения и изучения вирусов. Лабораторные животные и растения, используемые в вирусологических исследованиях. Культивирование вирусов животных в куриных эмбрионах. Использование культур клеток для изучения вирусов животных.



Начало

Содержание



Страница 8 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

ТЕМА 3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСОВ С КЛЕТКОЙ-ХОЗЯИНОМ

Общая схема репликации вирусов (цикл одиночного развития фага, биохимия вирусной инфекции). Стадии репликации вирусов: адсорбция (рецепторы вирусов), проникновение, депротеинизация вирусной частицы, синтез предшественников вирусных нуклеиновых кислот и белков, сборка вирионов, выход вирусных частиц из клетки. Основные типы репликации вирусных геномов по Балтимору: двунитевые ДНК-геномы, одонитевые (+)ДНК-геномы, двунитевые РНК-геномы, (+)РНК-геномы, (-)РНК-геномы, (+)РНК-диплоидные геномы, реплицирующиеся через ДНК-копию, двунитевые ДНК-геномы, использующие обратную транскрипцию в цикле репродукции. Кодированная стратегия вирусов в зависимости от организации генома. Особенности отдельных стадий взаимодействия вируса с клетками в зависимости от организации и свойств вирионов (структура нуклеиновых кислот вируса, характер оболочек и пр.).

ТЕМА 4. БАКТЕРИОФАГИ

Особенности взаимодействия с клеткой вирулентных и умеренных фагов. Три состояния бактериофага. Механизм лизогенизации и индукции профага. Генетическая организация и особенности репликации умеренных фагов. Фаговая трансдукция и фаговая конверсия. Бактериофаги как переносчики генетической информации бактерий. Использование фагов в генетической инженерии в качестве векторов генетической информации.

Методы, используемые в работе с бактериофагами. Титр бактериофага, способы его определения. Получение фаговых лизатов.

ТЕМА 5. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Понятие о вирусной инфекции. Пути передачи вирусов животных и человека. Распространение вирусов в организме хозяина и тропизм к определенным тканям.



Начало

Содержание



Страница 9 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Вирусная трансформация клеток и онкогенез. Онкогенные ДНК- и РНК-содержащие вирусы.

Латентные вирусные инфекции. Медленные вирусные инфекции. Неканонические вирусы: прионы и механизмы их репродукции.

Вирусные инфекции растений. Вироиды. Пути передачи вирусных инфекций у растений. Особенности репликации вирусов растений. Методы борьбы с вирусными инфекциями растений.

ТЕМА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ СЕМЕЙСТВ ВИРУСОВ, ПАТОГЕННЫХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Принципы классификации вирусов. Основные семейства вирусов животных и человека.

ДНК-содержащие вирусы. Аденовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Гепаднавирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Герпесвирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Папилломавирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Парвовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Поксвирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Полиомавирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.



Начало

Содержание



Страница 10 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

РНК-содержащие вирусы. Ареновирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Буньявирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Ортомиксовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Парамиксовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Пикорнавирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Рабдовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Реовирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Ретровирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Тогавирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

Флавивирусы. Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Особенности репликации и важнейшие представители.

ТЕМА 7. АНТИВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Этапы репликации вирусов, уязвимые для действия лекарственных средств. Основные противовирусные препараты и механизм их действия. Интерфероны. Вакцины против вирусов (живые цельновирсионные, инактивированные, субъединичные, рекомбинантные).



Начало

Содержание



Страница 11 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

ПРИМЕРНЫЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН

№ п/п	Название темы	Количество аудиторных часов		
		Всего	Лекции	Лабораторные занятия
1	Введение	4	2	
2	Общая вирусология			2
3	Взаимодействие вирусов с клеткой-хозяином			
4	Бактериофаги	4	2	2
5	Вирусные инфекции	4	2	
6	Характеристика отдельных семейств вирусов, патогенных для человека и животных			2
7	Антивирусная терапия			
	Итого	12	6	6



Начало

Содержание



Страница 12 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

ЛЕКЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

ТЕМА 1. ВВЕДЕНИЕ



Введение в вирусологию

Вирусология (от греч. ιος 'вирус', logos 'наука') – наука о вирусах, возникшая в конце XIX в. как ветвь микробиологии.

Термин «вирус» имеет древнегреческое происхождение: древние греки использовали термин для обозначения сока, выделяемого ядовитыми змеями. Начиная со II в. в литературе понятие вируса отождествляется с ядовитой слюной бешеной собаки. В сочинениях XVIII в. и начала XIX в. слово «вирус» применяли для обозначения веществ и предметов, соприкосновение с которыми или употребление которых в пищу приводит человека к заболеванию или даже к смерти. В XIX в. до разработки бактериологических методов все инфекционные агенты называли вирусами. Л. Пастером этот термин употреблялся для обозначения заразного начала. Позже стали применять названия «ультравирius», «фильтрующий вирус», затем определение отбросили и укоренился термин «вирус».

Болезни, которые мы сейчас относим к вирусным, известны с глубокой древности: эпидемия, описанная в X в. до н. э. в Китае, очень напоминает оспу; в основе легенд о «летучем голландце» и других кораблях, над которыми тяготело «проклятье», лежала, возможно, желтая лихорадка, которая веками господствовала в тропической Африке и косила судовые команды африканских торговых кораблей; вирусные болезни растений (скручивание листьев картофеля, пестролепестность тюльпанов) известны несколько столетий.

Начало

Содержание



Страница 13 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть



Русский ученый
Дмитрий Иосифович Ивановский
(1864–1920)



Нидерландский ученый
Мартин Виллем Бейеринк
(1851–1931)

Приоритет открытия вирусов принадлежит Д. И. Ивановскому, который в 1892 г. доказал существование нового типа возбудителя. В содержимом пораженных мозаичной болезнью листьев табака он не обнаружил бактерий, которые могли бы вызвать болезнь. Д. И. Ивановский пропустил сок больного растения через мельчайшие бактериальные фильтры (свечи Пастера – Шамберлана), однако фильтрат продолжал вызывать заболевание листьев табака. Д. И. Ивановский приходит к выводу, что возбудитель имеет необычную природу: он фильтруется через бактериальные фильтры и не способен расти на искусственных питательных средах. Ученый назвал возбудителя «фильтрующийся вирус». Д. И. Ивановский открыл вирус растений – вирус табачной мозаики (ВТМ).



Начало

Содержание



Страница 14 из 122

Назад

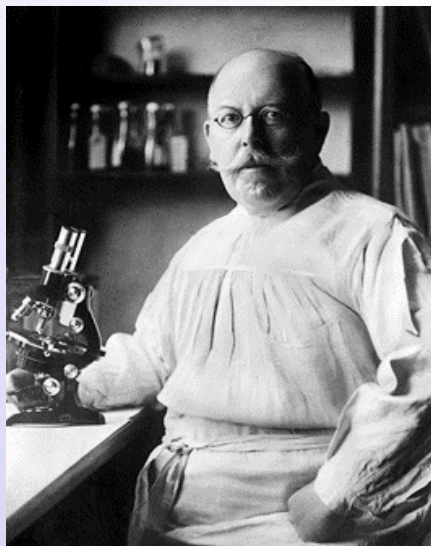
На весь экран

Закрыть

Аналогичные исследования в 1898 г. провел М. В. Бейеринк, однако он сделал ошибочный вывод, что возбудителем табачной мозаики является «заразная живая жидкость».

В 1898 г. Ф. Леффлер и П. Фрош доказали, что возбудитель, вызывающий ящур у животных, также вызывается возбудителем, проходящим через бактериальные фильтры, т. е. является вирусом.

В 1911 г. Ф. Раус установил, что веретеночлеточная саркома кур может быть перенесена другим особям путем инъекции бесклеточных фильтратов опухоли, содержащих вирус (вирус саркомы Рауса). Это открытие явилось первым экспериментальным свидетельством в пользу вирусной природы злокачественных опухолей.



Немецкий бактериолог
Фридрих Леффлер
(1852–1915)



Американский патолог
Фрэнсис Раус
(1879–1970)



Начало

Содержание



Страница 15 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

В 1915 г. Ф. Туорт описал разрушение гнойного стафилококка (явление бактериофагии). В 1917 г. Ф. д'Эрель открыл «микроорганизм чрезвычайно малых размеров, паразитирующий на бактериях», и назвал его бактериофагом. Через два года он успешно провел первый эксперимент по лечению дизентерии с помощью бактериофага, предварительно проверив безопасность нового препарата на себе и сотрудниках института.

В 1935 г. У. Стенли впервые очистил и выделил в кристаллическом виде вирус мозаики табака, открыв путь для получения чистых препаратов вирусов и их изучения (в 1946 г. совместно с Дж. Самнером и Дж. Нортропом получил Нобелевскую премию по химии).



Французский и канадский микробиолог
Феликс Хьюберт Д'Эрель
(1873–1949)



Американский вирусолог и биохимик
Уэнделл Мередит Стэнли
(1904–1971)



Начало

Содержание



Страница 16 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

Со времени открытия вирусов по настоящее время представления о природе вирусов претерпели значительные изменения.

Вирусология как наука имеет свой самостоятельный объект изучения – вирусы, которые рассматриваются как своеобразная форма живой материи на Земле. Интересны для исследования вирусы тем, что они поражают все живое на планете, легко преодолевают межвидовые барьеры и распространяют генетическую информацию между различными видами живых организмов, что играет огромную роль в адаптации живых организмов к постоянно меняющимся условиям существования.

Вирусы – автономные генетические структуры, способные функционировать и репродуцироваться в восприимчивых к ним клетках (бактерий, грибов, растений, животных), используя их генетический и белоксинтезирующий аппарат.

Для вирусов характерны две стадии жизненного цикла:

1. *Вирион* – внеклеточная, покоящаяся стадия. Это целая вирусная частица, состоящая в основном из белка и нуклеиновой кислоты, относительно устойчива во внешней среде и приспособлена к переносу генетической информации из клетки в клетку.

2. *Вегетативный вирус* – внутриклеточная, вегетативная, репродуцирующаяся стадия.

Вирусам как своеобразной форме живого присущи: способность размножаться (при наличии хозяина), наследственность, изменчивость, способность к адаптации, они занимают определенную экологическую нишу, вирусный геном функционирует по общим законам генетики, на них распространяются законы эволюции органического мира. Вирусы относят к самостоятельному царству органического мира – *Vira*.

Вирусам характерен ряд *уникальных свойств*:

1. *Фильтруемость вирусов*. Это свойство вирусов отражается в таких физических характеристиках, как размеры и молекулярная масса. Размеры вирусов



Начало

Содержание



Страница 17 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

варьируют от 25–35 нм (вирус полиомиелита, вирус энцефалита) до 150–400 нм (вирус натуральной оспы, вирус герпеса, поксвирусы).

2. *Отсутствие клеточного строения.* \hyperlink{1}{Вирионы} не имеют цитоплазмы, клеточных мембран, рибосом и т. д. (капсид и нуклеиновая кислота).

3. *Наличие одного типа нуклеиновой кислоты.* Вирусы подразделяются на ДНК-геномные и РНК-геномные.

4. *Отсутствие способности к росту и бинарному делению.* Увеличение численности вирионов происходит путем репродукции, которая носит дизъюнктивный (разобщенный) характер.

5. *Вирусы не способны размножаться на искусственных питательных средах.* Вирусы не имеют собственных белоксинтезирующих систем, поэтому их репродукция возможна только в клетке хозяина.

Современную вирусологию подразделяют на общую и частную. *Общая вирусология* изучает морфологию, биохимию, репродукцию и взаимодействие вирусов, их происхождение и распространение в природе.

Одним из важнейших разделов общей вирусологии является *молекулярная вирусология*. Данный раздел изучает структуру и функции вирусных нуклеиновых кислот, механизм экспрессии вирусных генов, природу устойчивости организмов к вирусам, молекулярную эволюцию вирусов.

Частная вирусология занимается исследованиями особенностей определенных групп вирусов и разрабатывает меры борьбы с вызываемыми этими вирусами болезнями. Включает несколько крупных разделов, отличающихся своими задачами:

- *фитовирусология* изучает вирусы, поражающие растения;
- *ветеринарная вирусология* изучает вирусы, вызывающие болезни животных;
- *медицинская вирусология* изучает вирусы, поражающие человека;
- *санитарная вирусология* изучает методы профилактики вирусных заболеваний.



Начало

Содержание



Страница 18 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Перед современной вирусологией стоит несколько *глобальных проблем*, которые обуславливают современное развитие этой науки:

- проблема ВИЧ-инфекции и СПИДа;
- проблема вирусных гепатитов;
- проблемы герпетических инфекций;
- проблемы вирусов, вызывающих респираторные инфекции (вирусы гриппа, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы и др.);
- проблемы **прионов** и **медленных инфекций**.

Вопросы:

1. В рамках какой науки сформировалась вирусология?
2. Подумайте, какие уникальные свойства вирусов были выделены Д. И. Ивановским?
3. Какой стадии жизненного цикла соответствует «вирусная частица»?
4. Почему вирусы способны размножаться только при наличии хозяина?
5. *Санитарная вирусология.*



Начало

Содержание



Страница 19 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

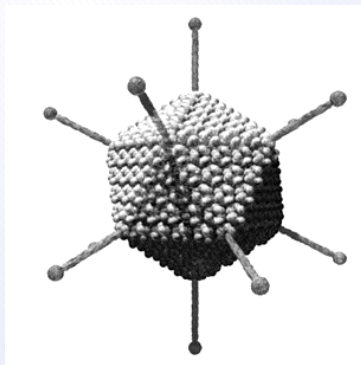
ТЕМА 2. ОБЩАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

Строение вирусов

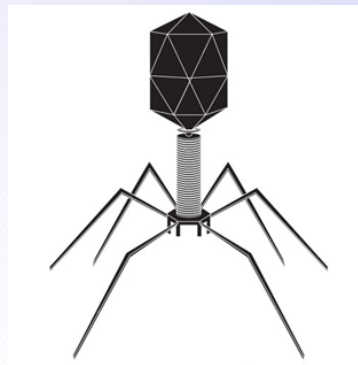
У простых вирусов вирионы представляют собой *нуклеокапсид*, включающий *капсид* и *нуклеиновую кислоту* (рисунок 1). У сложных вирусов вирион имеет нуклеокапсид и дополнительную внешнюю оболочку – *суперкапсид* (пеплос) (рисунок 2). Большинство патогенных для человека вирусов сложноустроены.



А



Б



В

Рисунок 1 – Простые вирионы:

А – вирус табачной мозаики; Б – аденовирус; В – Т-бактериофаг

Капсид вирионов – высокоупорядоченная структура, построенная из *капсомеров* по принципам геометрической симметрии. Функция белкового капсида – защита нуклеиновой кислоты вируса от воздействия физических, химических факторов и клеточных нуклеаз.

Капсомеры капсида – это белковые субъединицы, представленные одним или разными видами белков с определенной молекулярной массой. Число капсомеров в капсиде данного вируса – величина постоянная, от нее зависит размер вириона.



Начало

Содержание



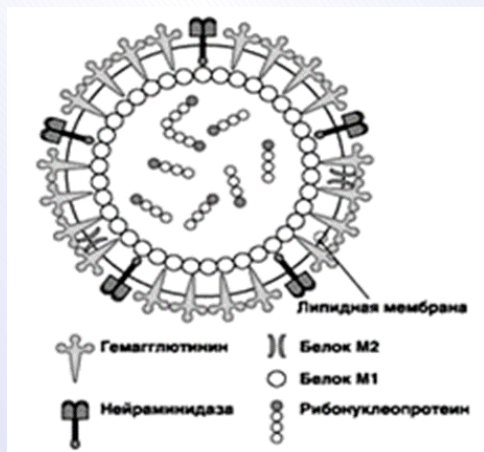
Страница 20 из 122

Назад

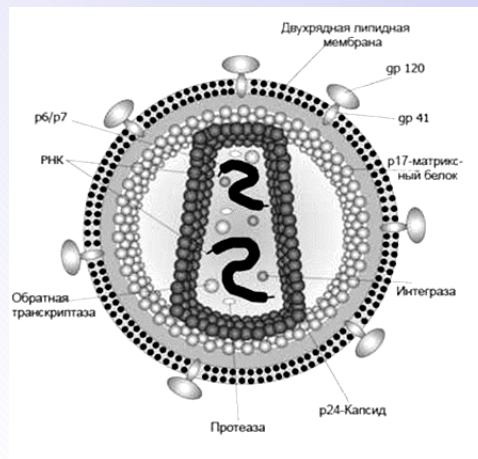
На весь экран

Закрыть

Наименьший капсид содержит 12 капсомеров, самый крупный – 1472 капсомера (вирус насекомых).



А



Б

Рисунок 2 – Сложные вирионы:

А – вирус гриппа; Б – ВИЧ (вирус иммунодефицита человека)

По типу симметрии **капсиды** делят на три группы:

1. *Спиральные капсиды* имеют нитевидную, пулевидную, бациллоидную форму, поскольку белковые субъединицы уложены в них по спирали вокруг оси. Спиральные капсиды характерны для многих вирусов растений и **бактериофагов**.

Например, нитевидный капсид вируса табачной мозаики состоит из 2130 одинаковых белковых капсомеров, уложенных по спирали. Каждый капсомер представлен молекулой белка с молекулярной массой 17 400. Капсомеры образуют капсид из 130 витков с шагом спирали 2,3 нм, с внутренним каналом диаметром 4 нм, где располагается спиралевидная молекула РНК. Длина капсида достигает 300 нм при диаметре 15–18 нм.



Начало

Содержание



Страница 21 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

2. *Икосаэдрические* (кубические) *капсиды* имеют вид многогранника – икосаэдра, содержащего 12 вершин, 20 треугольных граней и 30 ребер. Прочная связь между капсомерами икосаэдра обеспечивает надежную защиту от внешних факторов. Примером вирусов с икосаэдрическими капсидами являются аденовирусы человека и животных.

3. *Капсиды со смешанным типом симметрии* характерны для Т-четных бактериофагов, имеют головку в виде многогранника, а отросток – в виде спирали.

Суперкапсид, или внешнюю оболочку, имеют многие вирусы животных (вирус гриппа, ВИЧ, рабдовирус) и некоторые вирусы растений. Суперкапсид вирионов, как и клеточная мембрана, состоит из двух липидных слоев, в которые погружены молекулы специфических белков – *шипики* (пепломеров). В большинстве случаев суперкапсид вируса формируется в момент сборки вириона и выхода его из клетки путем отпочковывания от мембраны клетки хозяина.

У большинства вирусов шипики представляют собой гликопротеиды, длина которых достигает 7–10 нм. Например, *суперкапсид* ВИЧ несет на себе шипики, представленные двумя гликопротеидами – GP 120 и GP 41; у вируса гриппа два типа шипиков – гемагглютинин (H) и нейраминидаза (N). Шипики выполняют роль прикрепительных белков на поверхности чувствительных клеток, поэтому при их удалении вирус полностью теряет инфекционную активность.

В химическом составе *вирионов* основными компонентами являются *белки*, *нуклеиновые кислоты* и *липиды*.

До 57–90 % массы вириона приходится на белки. Вирусные белки представляют собой полипептиды, состоящие из нескольких пептидных звеньев, которые образованы несколькими аминокислотными остатками. По элементарному и аминокислотному составу вирусные белки принципиально не отличаются от белков микроорганизмов, растений и животных. Они принадлежат к высокомолекулярным белкам-глобулинам, в их составе обнаружены все 20 аминокислот. Вирусные белки имеют молекулярную массу 5–200 кД.



Начало

Содержание



Страница 22 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Наиболее просто устроенные вирусы кодируют синтез только одного белка, крупные вирусы (вирусы оспы, герпесвирусы) кодируют синтез до 200 белков.

Отличительной особенностью вирусных белков является способность их субъединиц активно взаимодействовать между собой, т. е. вирусные белки способны к *самосборке* (агрегации), в результате которой из вирусной нуклеиновой кислоты и белка образуются полноценные вирионы.

По функциональному предназначению вирусные белки подразделяются на две группы:

1. *Структурные белки* входят в структуру зрелых вирионов и выполняют функции защиты нуклеиновой кислоты от внешних повреждающих воздействий, взаимодействие с мембраной чувствительных клеток в ходе первого этапа заражения, взаимодействие с вирусной нуклеиновой кислотой в ходе и после ее упаковки в капсид, способность к разрушению в ходе освобождения нуклеиновой кислоты и др. В зависимости от расположения белков в вирионе выделяют *суперкапсидные* (шипики), *капсидные*, *матриксные* (в основном ферменты) белки.

По времени образования в процессе **репродукции вирусов** структурные белки являются *поздними*.

2. *Неструктурные белки* – это белки, кодируемые вирусным геномом, но не входящие в вирион. Их подразделяют на регуляторы экспрессии вирусного генома, предшественники вирусных белков, нефункциональные пептиды, ингибиторы клеточного биосинтеза и ингибиторы разрушения клеток, вирусные ферменты.

В отличие от клеток в состав вирионов входит только один вид *нуклеиновой кислоты* – либо ДНК, либо РНК. Обе нуклеиновые кислоты могут выполнять функцию хранения наследственной информации, т. е. являться геномной. По химическому составу вирусные РНК и ДНК сходны с клеточными. В их составе те же нуклеотиды, но отличаются метилированными основаниями (оксиметилурацил вместо тимина, оксиметилцитозин вместо цитозина).



Начало

Содержание



Страница 23 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

По химическому составу вирусные РНК и ДНК сходны с клеточными. В их составе те же нуклеотиды, но отличаются метилированным урацилом (оксиметилурацил вместо тимина, оксиметилцитозин вместо цитозина).

Липиды имеют сложные вирионы вирусов и входят в состав суперкапсидов. Содержание липидов в составе вириона варьирует от 1,5 до 54 % от сухой массы. Липиды суперкапсида состоят из нейтральных жиров, фосфолипидов, холестерина. У ДНКсодержащих вирусов 50–60 % липидов представлено фосфолипидами, 20–30 % составляет холестерин. Содержатся в виде липопротеидного или гликопротеидного комплекса. Липидный состав вирионов непостоянен, у большинства липиды клеточного происхождения и зависят от клетки хозяина. Исключением являются поксвирусы (вирус натуральной оспы, вирус осповакцины), у которых суперкапсид вирусспецифический, т. е. вирион несет собственные гены, ответственные за синтез суперкапсида. Функция липидов – защита и укрепление белкового скелета **суперкапсида**.

Углеводы входят в состав суперкапсидов сложных вирусов преимущественно в составе различных **шипи́ков** в виде гликопротеидов и гликолипидов. Содержание сахара в составе гликопротеидов может достигать 10–13 % от массы вириона. Углеводный компонент определяется клеткой хозяина. Углеводы укрепляют суперкапсид, придают ему жесткость, обеспечивают адсорбцию на чувствительных клетках, сохранение конформации белковой молекулы и ее защиту от протеаз.

У аденовирусов, ретровирусов, герпесвирусов, поксвирусов, ортомиксовирусов в составе полипептидов присутствуют *фосфаты*.

В составе вирусных частиц имеются *минеральные элементы* (К, Na, Са, Mg, Fe и др.), принимающие участие в формировании связей в молекулах вирусного белка и нуклеиновых кислот. В составе некоторых вирионов присутствуют ферменты, участвующие в репликации вирусных нуклеиновых кислот: ДНКзависимая РНКполимераза (вирус осповакцины), РНКзависимая РНКполимераза (ретровирусы), нейраминидаза (миксовирусы), лизоцим (бактериофаги) и т. д.



Начало

Содержание



Страница 24 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

У ареновирусов при репродукции в **вирион** упаковываются клеточные рибосомы.

Вопросы:

1. В чем отличие простых и сложных вирионов?
2. Какие структуры вирионов обеспечивают их прикрепление к клеткам?
3. Перечислите особенности вирусных белков.
4. В каких структурах вирионов присутствуют углеводы?
5. Возможно ли присутствие клеточных компонентов в составе вириона?

Перечислите их.

Генетика вирусов

Различают ДНК и РНК-геномные вирусы. В отличие от клеток для вирусов характерно многообразие форм вирусных нуклеиновых кислот.

Молекулярная масса вирусных ДНК варьирует в широких пределах от $1,10^6$ до $250,10^6$. Самые большие вирусные геномы содержат несколько сотен генов, а самые маленькие содержат информацию, достаточную для синтеза лишь нескольких белков.

Размер геномов одноцепочечных РНК-вирусов составляет 1,7–21 т. п. н., двуцепочечных – 18–27 т. п. н., что значительно меньше размера генома многих ДНК-вирусов. Поэтому РНК-вирусы, как правило, кодируют меньше белков, чем ДНК-вирусы. Масса генома различных вирусов составляет от 1–32 % от массы вириона.

По структуре различают цельный (рабдо-, пикорнавирусы) и сегментированный (рео-, орто-, тогавирусы) геномы вирусов. У вирусов с сегментированным геномом каждый фрагмент представляет собой один ген, число которых значительно варьирует. Например, полиомавирусы содержат 3–5 генов, пикорнавирусы – 6–8 генов, у Т4-бактериофага – более 30 генов, контролирующих синтез белков оболочки, и не менее 15 генов, контролирующих синтез нуклеотидных предшественников.



Начало

Содержание



Страница 25 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

Геномы всех вирусов являются гаплоидными, т. е. содержат одну копию каждого гена. Исключение составляют ретровирусы, которые обладают диплоидным геномом.

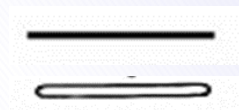
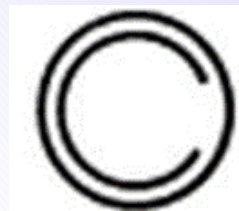
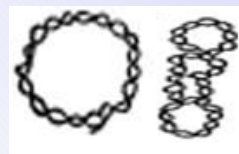
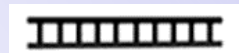
Различают следующие типы вирусных ДНК:

- классическая двунитевая ДНК (аденовирусы, герпесвирусы);
- двунитевая линейная ДНК с замкнутыми концами (вирус натуральной оспы);
- двунитевая линейная ДНК с разрывом с несколькими разрывами одной цепи (Т-бактериофаги);

- двунитевая замкнутая в кольцо ДНК со сверхвитками или без них (полиомавирусы папилломавирусы);

- двунитевая ДНК, у которой внешняя нить замкнута в кольцо (L-нить), а у внутренней 1/3 отсутствует (S-нить, шорт) (гепадновирусы);

- уникальная, линейная одонитевая ДНК (парвовирусы);
- одонитевая замкнутая в кольцо ДНК (бактериофаги).



Большинство линейных вирусных ДНК обладает способностью приобрести циркулярную конфигурацию, которая требуется для репликации по вращающемуся



Начало

Содержание



Страница 26 из 122

Назад

На весь экран

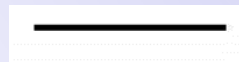
Закрыть

кольцевому механизму. У некоторых ДНКвирусов и у РНКретровирусов имеются концевые повторяющиеся последовательности.

Около 80 % вирусов животных и большинство вирусов растений содержат РНК. Способность РНК хранить наследственную информацию является уникальной особенностью вируса. Молекулярная масса РНК варьирует в широких пределах.

Различают следующие типы вирусных РНК:

– классическая одонитевая линейная РНК
(пикорновирусы, тогавирусы, парамиксовирусы, рабдовирусы);



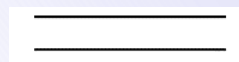
– линейная одонитевая фрагментированная РНК
(ортомиксовирусы);



– одонитевая сегментированная РНК, но каждый фрагмент замкнут в кольцо (буньяновирусы);



– две нити РНК идентичные друг другу (ретровирусы);



– двунитевая фрагментированная РНК (реовирусы, бирнавирусы).



Сегментированный геном РНК-вирусов геном состоит из 2–12 уникальных фрагментов, каждый из которых кодирует, как правило, один белок. В большинстве случаев полный набор фрагментов вирусного генома входит в состав одного вириона (ортомиксовирусы, реовирусы), такие вирусы называют *моновирусами*. Однако у некоторых фитофагов и микофагов фрагменты генома распределены между несколькими вирионами, в этом случае инфекционной единицей является сообщество из нескольких вирионов, несущих разные фрагменты молекулы РНК, называемое *ковирусной системой*, а сами вирусы принято называть *ковирусами*. Распределение генома между разными вирионами позволяет увеличивать объем



Начало

Содержание



Страница 27 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

генетической информации, при этом увеличения массы и объема вириона не происходит.

РНК-вирусы, содержащие одонитчатые молекулы нуклеиновой кислоты, делятся на две группы:

- «плюс-нитевые» РНК, или РНК с позитивным геномом. Вирионная РНК одновременно выполняет функцию хранения наследственной информации и является матрицей для синтеза белка. Характерна для пикорнавирусов, тогавирусов, коронавирусов, ретровирусов.

- «минус-нитевые» РНК, или РНК с негативным геномом. Вирионная РНК выполняет только функцию хранения наследственной информации и не обладает функцией иРНК. В этом случае функцию иРНК выполняет РНК, комплементарная геному. Синтез этой иРНК (транскрипция) осуществляется в зараженной клетке на матрице геномной РНК с помощью вирусной транскриптазы. «Минус-нитевая» РНК характерна для ортомиксовирусов, парамиксовирусов, рабдовирусов, буньявирусов, ареновирусов. Все они имеют вирионную РНК-зависимую полимеразу (транскриптазу), которая в инфицированной клетке транскрибирует «плюс-нитевую» РНК на матрице геномной вирусной РНК.

Амбисенс-вирусы содержат как «плюс-нитевые», так и «минус-нитевые» РНК гены (аренавирусы).

Как у эукариотических организмов, фрагментированный геном вирусов имеет мозаичную структуру: экзоны чередуются с интронами. Процесс транскрипции находится под контролем промотора и терминатора.

У многих ДНК-вирусов, у которых транскрипция происходит в ядре (аденовирусы, герпесвирусы, паповавирусы), с промотором связывается фермент РНК-полимераза и происходит инициация транскрипции генов. На участке терминатора РНК-полимераза отсоединяется от цепи и транскрипция прекращается. После образования первичного транскрипта происходит сплайсинг интронов и формируется функциональная иРНК.



Начало

Содержание



Страница 28 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

У некоторых РНК-вирусов происходит сплайсинг первичного транскрипта и образование функциональной иРНК: у ортомиксовирусов происходит сплайсинг транскриптов 7-го и 8-го генов, продуктами каждого являются по два уникальных белка.

У многих вирусов молекулярная масса синтезирующихся при трансляции белков превышает теоретически возможную. Так, при максимальной экономии генетического материала у вирусов срабатывает ряд способов, позволяющих получить развернутую генетическую информацию.

Способы увеличения генетической информации:

– двукратное считывание одной иРНК, но с другого иницирующего кодона, поскольку в составе иРНК встречается несколько иницирующих АУГ-кодонов. Такой механизм характерен для аденовирусов, герпесвирусов, буньявирусов, реовирусов и др.;

– сдвиг рамки считывания при трансляции. Трансляция может происходить без сдвига рамки и со сдвигом ее. Генетический код является триплетным, т. е. три нуклеотида, составляющие кодон (триплет), кодируют одну аминокислоту. В случае сдвига рамки считывания на один или два нуклеотида меняется смысл всех кодонов, расположенных за местом сдвига. При этом одна молекула иРНК может транслироваться с образованием двух уникальных белков, у которых неидентичные аминокислотные последовательности. Такой механизм характерен для ортомиксовирусов, буньявирусов, аденовирусов, паповавирусов, парвовирусов и др.

При сдвиге рамки считывания на один или два нуклеотида и появлении нового генетического кода молекула иРНК может транслироваться с образованием таких полипептидов, у которых нет идентичных аминокислотных последовательностей, вследствие чего их называют *уникальными белками*:

– трансляция гигантских полипептидов-предшественников с последующим нарезанием их на участки разной длины, в результате чего образуются разные



Начало

Содержание



Страница 29 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

полипептиды с перекрывающимися аминокислотными последовательностями. Подобный механизм нарезания имеет место у аденоассоциированных парвовирусов и SV40-парвовирусов;

– транскрипция с перекрывающихся областей ДНК. Таким образом, общее число триплетов в составе молекулы нуклеиновой кислоты может быть меньше суммы числа триплетов, входящих в состав всех генов.

Кроме перечисленного выше, относительно небольшой объем генетической информации вирусов компенсируется исключительно точным механизмом переключения репликации на транскрипцию и наоборот.

Генотип вирусов зависит от структуры генетического материала (ДНК или РНК) и является постоянным свойством, изменяющимся под действием мутаций, происходящих в геноме. *Фенотип вирусов* (совокупность внешних и внутренних признаков и функции данного вируса) не является постоянным свойством и может изменяться как в результате мутаций, так и под влиянием внешних условий.

Основными процессами, контролирующими наследственность и изменчивость у вирусов, являются модификации, мутации.

Мутация – стабильное наследуемое изменение в нуклеотидном составе генома. Вирусы-мутанты по структуре и фенотипу отличаются от родительского дикого типа, но имеют его генетическую основу. Причиной появления вирусов-мутантов является спонтанный мутагенез, основанный на ошибочном спаривании азотистых оснований при репликации. Частота спонтанного мутагенеза у ДНК-вирусов составляет 10^{-8} – 10^{-11} на каждый включенный нуклеотид, у РНК-вирусов – 10^{-3} – 10^{-4} . РНК-полимеразы обладают меньшей корректирующей активностью, чем ДНК-полимеразы.

Различают следующие *типы вирусных мутантов*:

1. *Вирусы с условно дефектными геномами* несут мутантные геномы, дефектные в определенных условиях. Среди них чаще всего встречаются температурочувствительные, холодоочувствительные, мутанты по спектру хозяев, мутанты по морфологии бляшек.



Начало

Содержание



Страница 30 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

2. *Дефектные интерферирующие вирусы (ДИ-частицы)* представлены вирионами, у которых отсутствует некоторая часть геномной нуклеиновой, но структурные белки остаются неизменными. Длина нуклеокапсидов и размер ДИ-частиц меньше родительских вирусов. Репликация ДИ-частиц возможна только при совместном заражении клеток с вирионами родительского типа, которые выступают в роли вирусов-помощников. При этом наблюдается явление *интерференции*, т. е. используя для своей репликации гены вируса-помощника, ДИ-частицы угнетают его репродукцию.

3. *Интеграционные вирусы с дефектными геномами* представляют собой мутанты ретровирусов подсемейства онкорнавирусов, содержащие онс-гены (с греч. *опсота* 'опухоль').

4. *Вирусы-сателлиты* образуются в результате делеции (выпадения) определенного участка генома родительского вируса. Делеционные мутанты сохраняют свою активность, но для репликации и созревания нуждаются в структурных и неструктурных белках родительского вируса, который выступает в роли вируса-помощника.

В естественных и экспериментальных условиях клетка может быть заражена одновременно несколькими вирусами. В процессе такой смешанной инфекции могут иметь место генетические и негенетические формы взаимодействия как между вирусами.

Генетические взаимодействия между вирусами наблюдаются, если во взаимодействие вступают геномы вирусов. Основной формой обмена генетическим материалом между родительскими вирусами является *рекомбинация*. Различают следующие формы рекомбинации:

- *межгенная и внутригенная рекомбинация*, в результате чего наблюдается обмен полными генами или участками одного и того же гена;
- *множественная реактивация*, при которой вирионы с поражением разных генов дополняют друг друга, в результате чего репродуцируется исходный неповрежденный вирус;



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 31 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)

– *пересортировка генов* при взаимодействии вирусов, имеющих сегментированный геном. Образующиеся при этом гибридные формы вирусов называют реассортантами;

– *кросс-реактивация*, при которой наблюдается взаимодействие вируса с частично поврежденным геномом и вирусом, геном которого интактен (неповрежден). В этом случае возможна рекомбинация неповрежденных участков генома инаktivированного вируса с геномом интактного вируса и в результате появляются штаммы вируса со свойствами обоих родительских вирусов. Это явление также называют «спасение маркера», так как рекомбинируется лишь часть генома инаktivированного вируса, несущая какой-либо признак – маркер.

– *гетерозиготность* – рекомбинация генов двух вирусов, сопровождающаяся формированием вирионов, содержащих два разных генома или один полный геном и часть второго генома.

Негенетические взаимодействия между вирусами наблюдаются, если взаимодействие вирусов происходит на уровне продуктов генов. К основным формам негенетических взаимодействий относятся следующие явления:

– *комплементация* – наблюдается при смешанной инфекции неродственными вирусами, когда вирус снабжает партнера недостающими компонентами – обычно структурными или неструктурными белками. При *двусторонней комплементации* происходит совместная репродукция двух вирусов, каждый из которых не способен к самостоятельной репродукции. При *односторонней комплементации* один из партнеров («вирус-помощник») обеспечивает другого («вирус-сателлит») необходимыми для его репродукции продуктами. Например, аденовирус стимулирует репродукцию дефектного депендовirusа (аденоассоциированный парвовирус);

– *интерференция* – представляет собой явление подавления репродукции одного вируса другим. Интерференция наблюдается как на внеклеточном, так и на внутриклеточном уровнях. На внеклеточном уровне интерференция происходит на



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 32 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)

стадии адсорбции вирусов на клетке в случае, если разные вирусы имеют общие рецепторы. В результате предварительной адсорбции одного вируса клеточные рецепторы насыщаются этим вирусом и адсорбция второго вируса становится невозможной. На внутриклеточной стадии интерференция осуществляется при участии клеточного белка, индуцированного вирусом, в присутствии которого подавляется одна из стадий репродукции другого вируса. Например, используя для своей репликации белки вируса-помощника, ДИ-частицы вместе с тем угнетают его репродукцию. Возможна взаимная интерференция вирусов;

- *фенотипическое смешивание* – наблюдается в том случае, когда геном одного вируса оказывается заключенным в капсид, состоящий частично или полностью из белков другого вируса. Во втором случае процесс называют транскпсидизация, а образующиеся формы – вирусы-химеры.

Однако и сегодня на природу вирусов существуют два диаметрально противоположных мнения. А. Львов утверждал, что «вирусы не организмы и их нельзя считать живыми». С. Лурия высказывал мнение, что «вирусы живые, сверхорганизмы», поскольку достаточно голый нуклеиновой кислоты для активной инфекции (проникновения в клетку), репликации (размножения) в клетке и продукции вирионов.



Французский биохимик и микробиолог
Андре Мишель Львов
(1902–1994)



Американский микробиолог и вирусолог
Сальвадор Эдуард Лурия
(1912–1991)



Начало

Содержание



Страница 33 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

По вопросу о происхождении вирусов также высказывались разные предположения. Наиболее распространенные *гипотезы происхождения вирусов*:

1. Вирусы – первичная доклеточная форма жизни, перешедшая к паразитическому образу жизни после появления клеточной формы жизни. Согласно гипотезе, вирусы являются потомками древних, доклеточных форм жизни – *протобионтов*, предшествовавших появлению клеточных форм жизни, с которых и началась биологическая эволюция.

Данная гипотеза прогрессивной эволюции не разделяется в настоящее время большинством современных вирусологов. Нуклеотидный состав нуклеиновых кислот вирусов аналогичен нуклеотидному составу нуклеиновых кислот любых клеток, а генетический код вирусов не отличается от генетического кода клеточных организмов.

2. Вирусы являются результатом крайнего проявления регрессивной эволюции (деградации) бактерий или других одноклеточных организмов. Гипотеза регрессивной эволюции не может объяснить разнообразия генетического материала у вирусов, их неклеточной организации, дизъюнктивного способа репродукции и отсутствия белоксинтезирующих систем. Поэтому в настоящее время эта гипотеза имеет скорее историческое значение и не разделяется большинством вирусологов.

3. Вирусы как дериваты (производные) генетических элементов клеток. Гипотеза предполагает, что вирусы произошли от генетических элементов клеток, ставших автономными. Предками, которые дали начало большому разнообразию генетического материала у вирусов, являются генетические структуры типа **плазмид** и **транспозонов**.

Данная гипотеза, которую иронически называли гипотезой «взбесившихся генов», находит наибольшее число сторонников.

Вероятно, на определенном этапе эволюции группы генов могли стать автономными, приобрести защитную белковую оболочку, оставив себе специфические белки. Эту гипотезу подтверждает родство ДНК некоторых вирусов

[Начало](#)[Содержание](#)[Страница 34 из 122](#)[Назад](#)[На весь экран](#)[Заккрыть](#)

с ДНК клетки, а также возможность включения ДНК вирусов в геном клетки. С этой точки зрения вирусы можно считать фрагментами живых организмов, которые эволюционно утратили способность к самостоятельной репродукции, но сохранили основные критерии живых организмов и обладают наследственностью, изменчивостью и способностью к адаптации.

Предполагают, что вирусы возникали и эволюционировали вместе с возникновением и эволюцией клеточных форм жизни. По-видимому, разные группы вирусов возникали в исторически разные времена из разных генетических элементов клеток, и поэтому существующие в настоящее время разные группы вирусов имеют полифилетическое происхождение. Универсальность генетического кода распространяется и на вирусы, свидетельствуя об общности происхождения органического мира Земли.

Вопросы:

1. Перечислите основные типы ДНК и РНК вирусов.
2. Каково количество генов у вирусов с сегментированным геномом?
3. Какие способы сохранения малых размеров вирионов встречаются у вирусов?
4. В чем отличие генетических и негенетических взаимодействий между вирусами?
5. Какая гипотеза происхождения вирусов является наиболее вероятной с точки зрения современного уровня знаний?

Культивирование вирусов

К основным методам культивирования вирусов, поражающих животных организмы, относятся культивирование в организме восприимчивых лабораторных животных, на развивающихся куриных эмбрионах, в культурах клеток.

Метод культивирования возбудителей болезней в организме восприимчивых лабораторных животных (биологический метод, *in vivo*) впервые был применен



Начало

Содержание



Страница 35 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Л. Пастером. В качестве лабораторных животных чаще всего применяют белых мышей, хомяков, морских свинок, кроликов, реже – хорьков, кошек, собак. Из более крупных животных используют обезьян различных видов и некоторых других животных, из птиц – кур, гусей, уток. В последние годы применяют новорожденных животных, животных чистых линий с известной наследственностью. Лабораторные животные должны быть в достаточной степени восприимчивы к инфекции испытуемым вирусом, не должны нести в себе латентной инфекции или каких-либо паразитов. Обычно в опыт берут животных одного вида и возраста и содержат их в одинаковых условиях.

Перед заражением всех животных выдерживают на карантине в течение 2–3 недель. Метод заражения подопытных животных подбирают с учетом тропизма культивируемого вируса (нейротропные, пневмотропные, пантропные, дерматропные вирусы и т. д.).

При заражении вирусом животное заболевает. Если болезнь не развивается, тогда патологические изменения можно обнаружить при вскрытии. Также у животных наблюдаются иммунологические сдвиги. Однако далеко не все вирусы можно культивировать в организме животных.

Метод культивирования вирусов на куриных эмбрионах был предложен в 1931 г. Э. Гудпасчером.

К преимуществам метода относятся:

- наличие плотной скорлупы, надежно защищающей внутреннее содержимое от микроорганизмов;
- достаточная жизнеспособность эмбрионов и устойчивость к внешним факторам;
- отсутствие у эмбрионов антител и восприимчивость ко многим группам вирусов;
- возможность получить большой выход вирусосодержащего материала.



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 36 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Заккрыть](#)



Американский врач и патофизиолог
Эрнест Уильям Гудпасчер
(1886–1960)



Американский бактериолог
Джон Фрэнклин Эндерс
(1897–1985)

В эксперимент отбирают крупные, чистые, но немытые, оплодотворенные яйца белых кур, содержащие жизнеспособные эмбрионы 7–12-дневного возраста.

Метод заражения зависит от биологических свойств изучаемого вируса. Различные виды вирусов удается репродуцировать в строго определенных отделах куриного эмбриона: вирус гриппа – в амнионе и аллантоисе, вирусы герпеса и бешенства – в желточном мешке, вирус натуральной оспы – в хорионаллантоисной оболочке (рисунок 3).

Перед заражением при овоскопировании отмечают на скорлупе границы воздушного мешка и место расположения эмбриона. Заражают в асептических условиях, используя стерильные инструменты. Эмбрионы содержат в термостате при температуре 37 °С и 60 %-й влажности. Ежедневно просматривают развитие эмбрионов под овоскопом.

Результаты заражения проявляются в виде:

- гибели эмбриона;
- дефектов развития: на поверхности оболочек появляются скопления погибших клеток (бляшки), содержащие вирионы;



Начало

Содержание



Страница 37 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

– накопления вирусов в аллантаической жидкости (обнаруживают путем титрования).

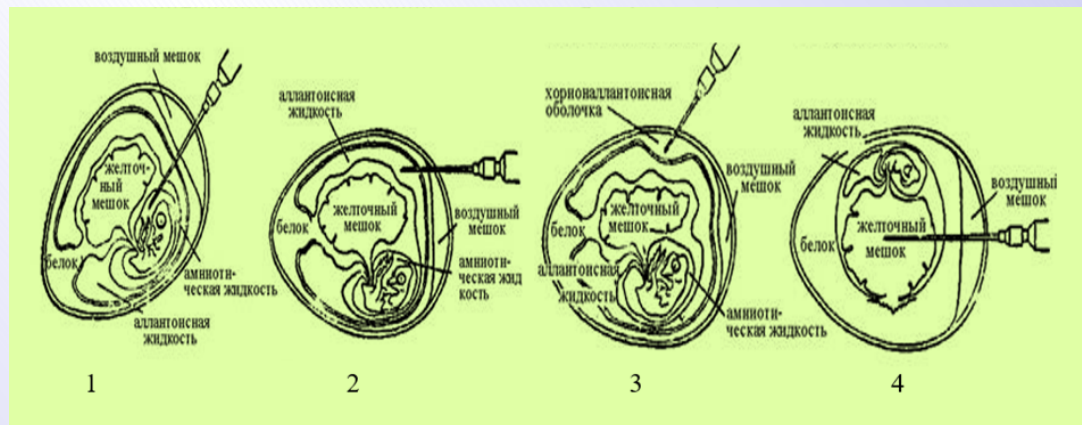


Рисунок 3 – Способы заражения куриных эмбрионов:

- 1 – в полость амниона; 2 – на хорионаллантоисную оболочку;
3 – в полость аллантаоиса; 4 – в желточный мешок

Культивирование вирусов в куриных эмбрионах является наиболее доступным и удобным методом для первичного выделения вирусов от больных животных и из объектов внешней среды, для последующего культивирования вирусов в лаборатории. Метод широко применяется для идентификации вирусов и антител, а также для приготовления вакцин и диагностикумов.

Метод размножения вирусов в культуре клеток был разработан П. Эндерсом в 1949 г. на примере вируса полиомиелита (в 1954 г. Эндерсу, Уэллеру и Роббинсу была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине).

Культура клеток – это выращенные вне организма (*in vitro*) на питательных средах клетки различных тканей животных и человека, сохраняющие присущие им обмен и восприимчивость к определенным вирусам.



Начало

Содержание



Страница 38 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Культуры клеток по чувствительности к вирусам делятся на три группы:

- *пермиссивные* – поддерживают вирусную инфекцию;
- *непермиссивные* – не способны поддерживать вирусную инфекцию;
- *полупермиссивные* – вирус поддерживается, но не размножается; такие клетки передают вирусную инфекцию при контакте с другими клетками.

В зависимости от происхождения и способности сохранять свои свойства культуры клеток подразделяют на следующие группы:

– *первичные культуры* – получают из эмбриональных тканей птиц (куриные фибробласты), экспериментальных животных (обезьян), из трипсинизированных тканей абортированных 8–14-недельных эмбрионов человека. Первичные культуры способны к 5–10-кратному пассированию, их готовят каждый раз по мере надобности, однако они нестандартны;

– *перевиваемые культуры* представлены иммортализованными (бессмертными) линиями клеток, способных длительно (десятки лет) размножаться *in vitro* в определенных условиях. Получают их из нормальных тканей человека (амниона – FL, A-0, A-1, почек Rh, ППЧ, Диплоидных клеток), животных (почек обезьян – Vero, MS, BSC-1; почек кролика – ПК и его роговицы SIRC) и злокачественных опухолей (шейки матки – HeLa, гортани – HEp-2, полости рта – KB, костного мозга человека – Д-6 и др.), которые выращены путем последовательных пассажей на питательных средах многие десятки лет. Такие культуры стандартные. Их нужно постоянно поддерживать, они одинаковы во всех лабораториях мира;

– *полуперевиваемые культуры* получают из соматических диплоидных клеток человека. Они сохраняются в процессе 50 пассажей (до года) и не претерпевают злокачественного перерождения.

Для поддержания клеток культуры ткани используют специальные синтетические и полусинтетические среды. Это жидкие питательные среды сложного состава, содержащие солевые растворы, аминокислоты, углеводы, факторы роста, источники белка, антибиотики и индикаторы для оценки развития клеток культуры.



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 39 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)

Главное требование при работе с культурами клеток и вирусами – строгое соблюдение стерильности, которое достигается в асептических условиях вирусологического бокса.

Все типы клеток выращивают при температуре 36–37 °С в ультратермостатах. Интенсивное деление клеток, адсорбирующихся на поверхности стекла, приводит к образованию в течение 5–7 суток клеточного монослоя. Материал, в котором подозревают наличие вируса (лизат бактерий, кусочки ткани, биологическая жидкость), при необходимости измельчают, гомогенизируют, приводят в состояние суспензии. При этом большие фрагменты клеток, загрязняющие материал, микроорганизмы удаляют центрифугированием или фильтрацией. Такую суспензию наносят на монослой клеток. Зараженный монослой покрывают агаровым покрытием. Контролируют рост клеток под малым увеличением микроскопа начиная с 3–4-го дня.

О репродукции вирусов в культуре ткани судят по их *цитопатическому действию*:

- гибель клеток и образование бляшек (стерильные пятна);
- округление и сморщивание клеток;
- слияние клеток и образование многоядерных гигантских клеток и симпластов;
- появление в клетках включений (ядерные, цитоплазматические, смешанные).

Если в культуре ткани размножаются вирусы, имеющие гамагглютинины, то в процессе размножения клетка приобретает способность адсорбировать эритроциты (**гамадсорбция**).

Для обнаружения вирусов в инфицированном материале используют две группы методов:

1. Вирусоскопические методы:

- световая вирусоскопия позволяет выявлять крупные вирионы, внутриклеточные включения и другие цитопатические эффекты;



Начало

Содержание



Страница 40 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

– *люминисцентная вирусоскопия* осуществляется с использованием флуорохромов, которые вызывают свечение (люминисценцию) вирионов, позволяет идентифицировать вирусы в пораженных клетках, а также за счет различного свечения нуклеиновых кислот дифференцировать ДНК- и РНК-геномные вирусы;

– *электронная вирусоскопия* позволяет получать изображение вирусных частиц, изучать их **ультраструктуру**, наблюдать взаимодействия вирусов и антител.

2. *Иммунологические методы* обеспечивают идентификацию вирусов иммунологических реакций, в том числе торможения гемагглютинации, задержки гемадсорбции, связывания комплемента, нейтрализации, преципитации в геле агара.

Вопросы:

1. Кем был введен в практику метод культивирования возбудителей болезней в организме восприимчивых лабораторных животных?
2. Почему куриное яйцо называют «природной чашкой Петри»?
3. В чем преимущества метода культивирования вирусов на куриных эмбрионах?
4. Возможно ли культивировать вирусы вне организма?
5. Перечислите признаки размножения вирусов в культуре клеток.



Начало

Содержание



Страница 41 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

ТЕМА 3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСОВ С КЛЕТКОЙ-ХОЗЯИНОМ

Репродукция вирусов

Процесс размножения вирусных частиц в чувствительных к ним клетках называют *репродукцией* вирусов.

По характеру репродукции вирусной нуклеиновой кислоты в клетке вирусы делят на две группы:

- *вирулентные*, или инфекционные, *вирусы* – геном вирусов после инфицирования остается в цитоплазме или ядре клетки в автономном состоянии (*вирусы с автономной репликацией*). Вирулентные вирусы вызывают продуктивную инфекцию, т. е. угнетают функции клеток, репродуцируются в клетках, деформируют и разрушают их;

- *интеграционные вирусы* – могут встраивать свой геном в геном клетки. Интеграционные вирусы не способны вызывать продуктивную инфекцию, индуцируют злокачественное перерождение клеток или трансформацию их антигенной структуры. У интеграционных вирусов способность к репродукции возникает после исключения (отщепления) их генома от генома клеток.

В цикле репродукции вирулентных вирусов различают четыре стадии (на примере вирусов животных):

1. *Стадия адсорбции вируса на клетке*. Взаимодействие вирусов с клетками определяется наличием у них биологического сродства (тропизма) и специфических рецепторов. При помощи *специфических рецепторов* происходит «узнавание» вирусом чувствительных клеток. Рецепторы находятся на поверхности наружной мембраны клеток в большом количестве, не менее 10^4 – 10^5 . По химической структуре рецепторы разнородны – молекулы-белки, углеводные или липидные компоненты протеидов. Адсорбция вирусов на соответствующих рецепторах клетки осуществляется с помощью имеющихся у них *прикрепительных белков* (рисунок 4).



Начало

Содержание



Страница 42 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

У простых вирусов прикрепительные белки содержатся в капсидах, у сложных – в суперкапсидах.

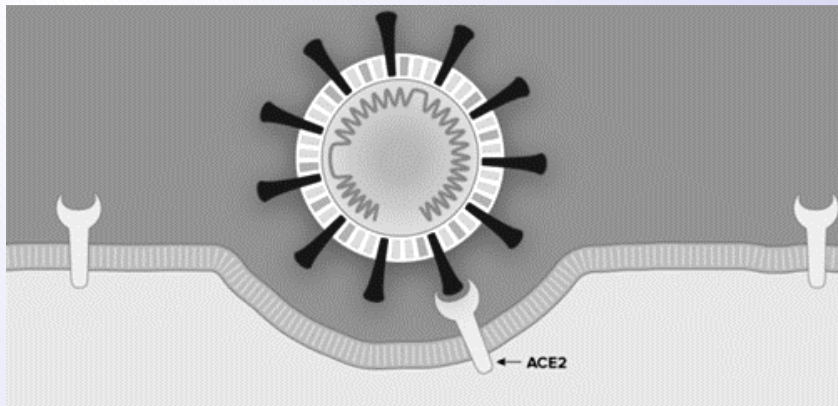


Рисунок 4 – Адсорбция вируса SARS-CoV-2 на рецепторах клеток альвеолярного эпителия

2. Стадия проникновения вируса в клетку (*пенетрация*). Проникновение вируса в цитоплазму клетки реализуется за счет двух механизмов (рисунок 5):

- *виropексис* – это пассивный путь, который представляет собой своеобразную форму **эндоцитоза**. Вирус проникает в клетку путем инвагинации участка цитоплазматической мембраны с образованием вокруг нее вакуоли – эндосомы. Эндосома с вирионом, оказавшись в цитоплазме, поэтапно сливается с более крупной цитоплазматической вакуолью, с лизосомой или же с внутриклеточными мембранами, включая ядерную, высвобождая вирион;

- интеграционный путь за счет *слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной* носит активный характер и встречается лишь у тех видов вирусов, которые наделены белками слияния. Белки слияния содержатся в капсидах простых



Начало

Содержание



Страница 43 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

и суперкапсидах сложных вирусов. Наиболее подробно изучен F-белок слияния у парамиксовирусов, который вызывает образование многоядерных **симпластов** и **синцитиев** в однослойных культурах клеток.

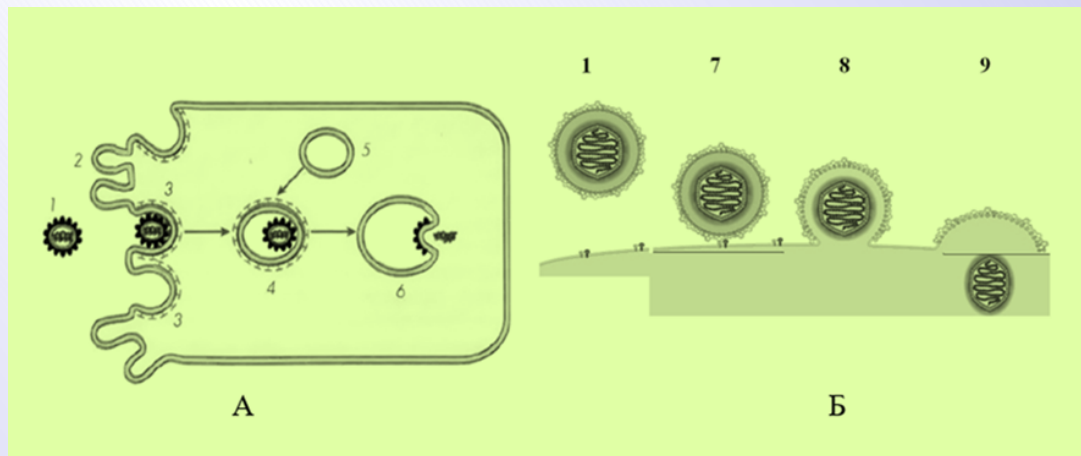


Рисунок 5 – Проникновение вируса в клетку:

1 – вирусная частица; 2 – ворсинки на поверхности клетки; 3 – ямки на поверхности клетки; 4 – эндосома с вирусом; 5, 6 – лизосома, сливающаяся с эндосомой; 7 – связывание рецепторов; 8 – слияние мембраны вируса с клеткой; 9 – высвобождение нуклеокапсида вируса в цитоплазму клетки

3. Стадия разделения вируса в клетке (депротеинизация). Предусматривает освобождение вирусных нуклеиновых кислот от оболочек. Осуществляется разделение вирусов ферментами поверхностных мембран клеток (при слиянии вирусных оболочек и клеточной мембраны) или ферментами лизосом, внутриклеточных цитоплазматических и ядерных мембран (при **виropексисе**). Конечными продуктами разделения у вирусов являются нуклеиновые кислоты



Начало

Содержание



Страница 44 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

с внутренним вирусным белком (пикорнавирусы, аденовирусы), нуклеокапсидом (ортомиксовирусы) или сердцевиной (аденовирусы).

4. *Стадия биосинтеза компонентов вируса* – образования вирусных белков и нуклеиновых кислот в клетке за счет синтетического аппарата клетки. Стадия включает *фазы транскрипции, трансляции и репликации*, протекающие у разных групп вирусов и семейств неодинаково.

У аденовирусов, герпесвирусов, паповавирусов, репродукция которых происходит в ядре, транскрипция ДНК осуществляется клеточной РНК-полимеразой. У репродуцирующихся в цитоплазме иридовирусов и поксвирусов транскрипция ДНК осуществляется вирионным вирусоспецифическим ферментом. Также вирионной РНК-полимеразой осуществляется транскрипция геномной минус-РНК вирусов.

Транскрипция для синтеза белка у РНК вирусов с позитивным геномом не осуществляется. Исключение составляют ретровирусы, у которых транскрипция происходит на интегрированных с клеточным геномом вирионных ДНК-транскриптах с помощью клеточных РНК-полимераз (рисунок 6).

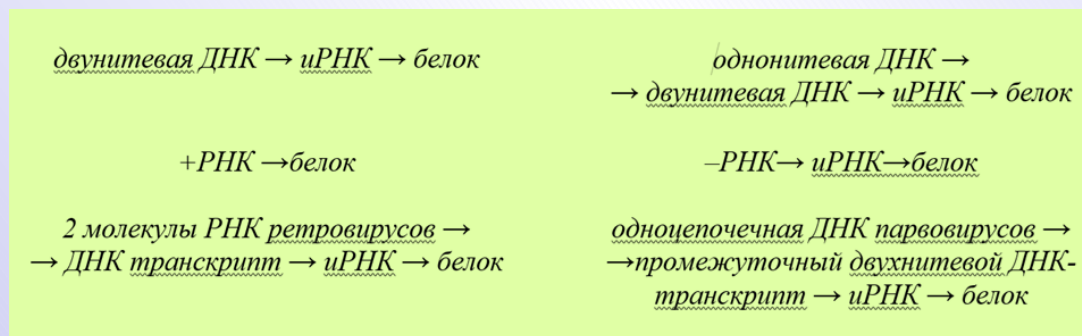


Рисунок 6 – Направления реализации генетической информации у вирусов



Начало

Содержание



Страница 45 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

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

В дальнейшем вирус подавляет трансляцию иРНК клеток-хозяев, и клетка переключается на избирательную трансляцию вирусных иРНК.

В процессе трансляции у вирусов, кодирующих синтез одной длинной иРНК, синтезируется гигантский полипептид-предшественник, нарезающийся в последствии на несколько различных белков. У вирусов, кодирующих короткие иРНК, синтезируется соответствующее им число полностью созревших белков.

Образующиеся вирусные белки часто подвергаются *посттрансляционным модификациям*: гликолизированию, ацитилированию, метилированию, фосфорилированию.

Способ репродукции вирусов называют *дисъюнктивным (разобщенным)*, поскольку вирусные компоненты синтезируются одновременно и в разных местах клеток.

5. *Стадия формирования, или самосборка, вирионов.* В основе лежит самопроизвольный механизм белокнуклеинового узнавания. Сборка вирусных компонентов начинается всегда с формирования нуклеокапсидов (сердцевина) и синтеза суперкапсидных белков. У сложных вирионов сборка происходит поэтапно и зависит от места репликации (в цитоплазме или ядре).

6. *Выход зрелых вирусных частиц из клетки* может осуществляться двумя путями:

- *взрывной путь* характерен для простых вирусов (аденовирусы, паповавирусы, парвовирусы, пикорнавирусы, реовирусы, большинство бактериофагов) и осуществляется за счет лизиса клеток;

- *выход путем отпочковывания от клеточных мембран* присущ сложным вирусам животных, имеющим суперкапсидную оболочку (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, ретровирусы и т. д.). **Вирионы** покидают клетку постепенно, при



Начало

Содержание



Страница 46 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

этом жизнеспособность клетки сохраняется. Нуклеокапсиды покрываются липидной клеточной мембраной, модифицированной за счет встраивания независимо синтезированными в клетке вирусными белками.

Вопросы:

1. В каком случае вирусную инфекцию называют продуктивной?
2. Чем определяется возможность проникновения вируса в клетку?
3. Какой способ проникновения вируса в клетку считают активным?
4. Почему способ репродукции вирусов называют дизъюнктивным?
5. Почему сложные вирусы выходят из клетки путем отпочковывания от клеточных мембран?

Основные типы репликации вирусных геномов по Балтимору

В 1971 г. Д. Балтимор предложил классификацию вирусов, в которой объединил вирусы в группы, основываясь на типе геномной нуклеиновой кислоты и способа ее репликации.



Американский биохимик,
молекулярный биолог и вирусолог
Дейвид Балтимор
(1938 г. р.)



Начало

Содержание



Страница 47 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

Д. Балтимор выделил семь классов вирусов:

I класс – вирусы, содержащие двунитевые ДНК (герпесвирусы, аденовирусы, поксвирусы, паповавирусы). Репликация геномной ДНК происходит в ядре клетки (за исключением поксвирусов) с использованием клеточной ДНК-полимеразы, поэтому репликация вирусной нуклеиновой кислоты зависит от стадии жизненного цикла клетки и сходна с репликацией клеточной ДНК: синтез гомологичных нуклеиновых кислот происходит на обеих расплетенных цепях, в результате чего каждый вновь образующийся вирион получает ДНК, состоящую из старой цепи и ее новой копии. Раскручиванию кольцевых двухцепочечных ДНК предшествует разрезание одной из ее нитей.

II класс – вирусы, содержащие однонитевую ДНК (парвовирусы). Репликация геномной ДНК происходит в ядре клетки. На начальном этапе с участием ферментов вириона происходит досинтез второй цепи ДНК и образуется *интермедиат* – промежуточная двухцепочечная молекула ДНК. Далее происходят процессы синтеза геномной ДНК по принципу комплементарности.

III класс – вирусы, содержащие двунитевую РНК (реовирусы, бирнавирусы). Репликация геномной РНК происходит в цитоплазме с участием ферментов вириона. Репликация моноцистронная, геном сегментирован, каждый ген кодирует один белок.

IV класс – вирусы, содержащие плюс-нитевую РНК (коронавирусы, пикорнавирусы, флавивирусы, тогавирусы). Репликация вирусных РНК осуществляется в цитоплазме на промежуточных комплементарных нитях. При этом синтез промежуточной комплементарной «минус-нитевой» РНК осуществляют вирусспецифические РНК полимеразы (репликазы, являющиеся модифицированными транскриптазами).

V класс – вирусы, содержащие минус-нитевую РНК (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, рабдовирусы, буньявирусы). Репликация происходит в цитоплазме (у вирусов с несегментированным геномом) или ядре (у вирусов с сегментированным геномом).



Начало

Содержание



Страница 48 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

У вирусов с несегментированным геномом на первом этапе репликации происходит транскрипция РНК при помощи вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой в моноцистронную мРНК, и далее синтезируются дополнительные копии РНК, служащие матрицами для синтеза геномных РНК. У вирусов с сегментированными геномами вирусная РНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует моноцистронные мРНК с каждого сегмента генома.

VI класс – вирусы, содержащие однонитевую молекулу РНК (ретровирусы). Вирусы используют фермент обратную транскриптазу для обратной транскрипции – синтеза ДНК на матрице РНК. Вместо использования РНК в качестве матрицы для синтеза белков вирусы этого класса используют матрицу ДНК, которая встраивается в геном хозяина ферментом интегразой. Дальнейшая репликация происходит при помощи полимераз клетки хозяина.

VII класс – вирусы, содержащие двунитевую ДНК, реплицирующиеся через стадию однонитевой РНК (гепаднавирусы). Двунитевая геномная ДНК, которая ковалентно замкнута в форме кольца и является матрицей для синтеза мРНК вируса, а также субгеномных РНК. Субгеномная РНК служит матрицей для синтеза ДНК-генома ферментом обратной транскриптазой вируса.

Вопросы:

1. Сколько ДНК- и РНК-геномных классов выделено в классификации вирусов Д. Балтимора?
2. У вирусов какого класса репликация геномной нуклеиновой кислоты происходит как в клетке?
3. Почему у одноцепочечных РНК-геномных вирусов при репликации существует необходимость образования промежуточных нитей (интермедиатов)?
4. В какой класс входят вирусы с сегментированными геномами?
5. У вирусов каких классов в репликации геномной нуклеиновой кислоты участвует фермент обратная транскриптаза?



Начало

Содержание



Страница 49 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

ТЕМА 4. БАКТЕРИОФАГИ

Структура и классификация бактериофагов

Бактериофаги – это вирусы, поражающие бактерии. Термин «бактериофаг» (т. е. «пожиратель бактерий») предложил Д'Эррель в 1917 г. Фаги широко распространены в природе. Их выделяют из молока, почвы, воды, содержащих большое количество микробов. Фаги обнаруживаются в испражнениях при кишечных инфекциях, в гное при гнойных заболеваниях.

В номенклатуре бактериофагов используют буквы латинского или греческого алфавита и цифры (λ , φ X174, fd, f2, R17, T2), что пришло из лабораторной практики.

Вирион фага является нуклеопротеидом и состоит из белка (50–60 %) и нуклеиновой кислоты (45–50 %). Некоторые фаги содержат небольшое количество липоидов (1,5–2 %). Белок образует оболочку фага, а нуклеиновая кислота находится во внутреннем пространстве головки фага. Белковая оболочка состоит из большого числа белковых субъединиц, упакованных по кубическому или спиральному типу. Кроме структурных белков, у некоторых фагов обнаружены внутренние (геномные) белки, связанные с нуклеиновой кислотой, и белки-ферменты (лизоцим, АТФ-аза), участвующие во взаимодействии фага с клеткой. Фермент лизоцим и небольшое количество липидов в виде нейтральных жиров располагаются в концевой части отростка.

По содержанию нуклеиновой кислоты фаги подразделяются на ДНК и РНК содержащие. Геном большинства фагов образует спирально упакованная двойная нить ДНК. Число фагов, содержащих одноцепочечную молекулу ДНК или РНК, незначительно. Простые по строению фаги содержат одноцепочечную кольцевую ДНК, в которой находится по одному остатку метилцитозина (φ X174, fd), или одноцепочечную линейную РНК (MS-2 и f2).

По морфологии различают простые и сложные фаги, при этом простые имеют форму шестигранников (головчатые фаги MS-2, f2, φ X174) или нитей (фаги f1,



Начало

Содержание



Страница 50 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

fd), а сложные (фаги группы T1–T7) – сперматозоидную (состоит из многогранной головки и более или менее длинного полового отростка) (рисунок 7).

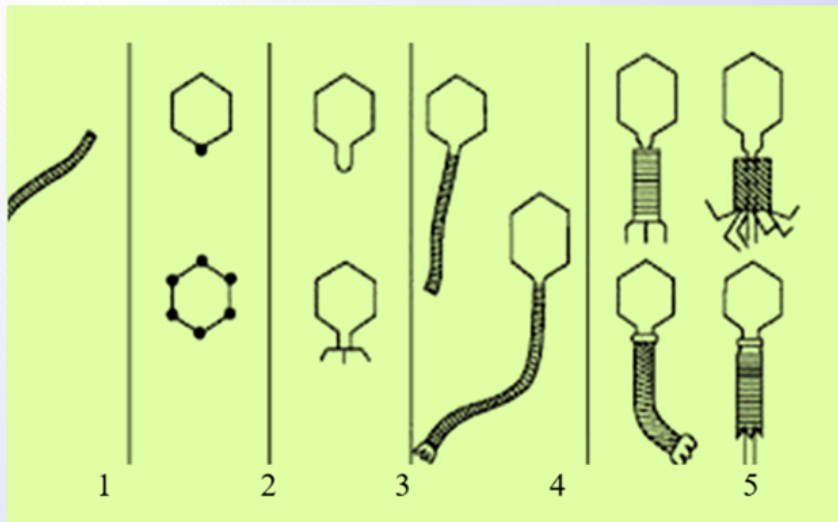


Рисунок 7 – Морфотипы бактериофагов:

- 1 – нитевидные ДНК-фаги (fd); 2 – головчатые РНК-фаги и ДНК-фаги с аналогом отростка; 3 – головчатые ДНК-фаги с коротким отростком (Т3, Т7);
- 4 – головчатые ДНК-фаги с длинным отростком, чехол которого не сокращается (Т1, Т5); 5 – головчатые ДНК-фаги с длинным отростком, чехол которого может сокращаться, и базальной пластинкой (Т2, Т4, Т6)

По размерам фаги относятся к средним по величине вирусам. Диаметр головки их составляет 50–90 нм, длина отростка – 100–250 нм, диаметр – 10–25 нм. Величина фагов довольно изменчива. Разные варианты (типы) одного и того же вида фага могут сильно различаться по своим размерам.



Начало

Содержание



Страница 51 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

Наиболее изученные сложные Т-фаги состоят из шестигранной головки; воротничка и отростка (рисунок 8). Отросток снаружи покрыт сократительным чехлом, под которым располагается полый стержень. К дистальному концу отростка прикрепляется шестиугольная базальная пластинка с отходящими от каждого угла шестью шипами и шестью нитями (фибриллами).

Капсомеры головки состоят из белковых молекул, построенных преимущественно из аспарагиновой и глутаминовой кислот, а также лизина. Содержание белка и ДНК в головке примерно одинаково. У некоторых фагов (Т2-фаг) в головке находится внутренний белок, содержащий полиамины (спермин и путресцин) и обеспечивающий суперспирализацию большой двухнитевой молекулы ДНК. В составе фаговой ДНК обнаружены необычные азотистые основания (оксиметилцитозин).

Чехол отростка образован 120–140 белковыми молекулами, каждая из которых связывает одну молекулу АТФ и ионы Ca^{2+} . У четных фагов (Т2 фаг, Т4 фаг) окончания фибрилл опущены вниз, а у нечетных (Т1 фаг, Т7 фаг) – загнуты вверх. У некоторых Т-фагов в дистальной части хвоста находится лизоцим (эндолизин).

По спектру действия на бактерии фаги подразделяются на три группы:

- *поливалентные* – лизируют родственные виды бактерии (сальмонеллезный фаг лизирует виды рода *Salmonella*, поливалентный дизентерийный – виды рода *Shigella*, поливалентный клебсиеллезный фаг – виды рода *Klebsiella*, поливалентный секстафаг – против семи видов бактерий);

- *монофаги* – лизируют бактерии только одного вида (*Vi-I* фаг лизирует почти все культуры *Salmonella typhi*, содержащие Vi-антиген);

- *типоспецифические* (типовые) фаги, которые избирательно лизируют отдельные варианты бактерий внутри вида. Детально изучены Т-фаги кишечной палочки (Т от англ. *type* ‘типовые’): нечетные – Т1, Т3, Т5 и Т7, четные – Т2, Т4, Т6.



Начало

Содержание



Страница 52 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

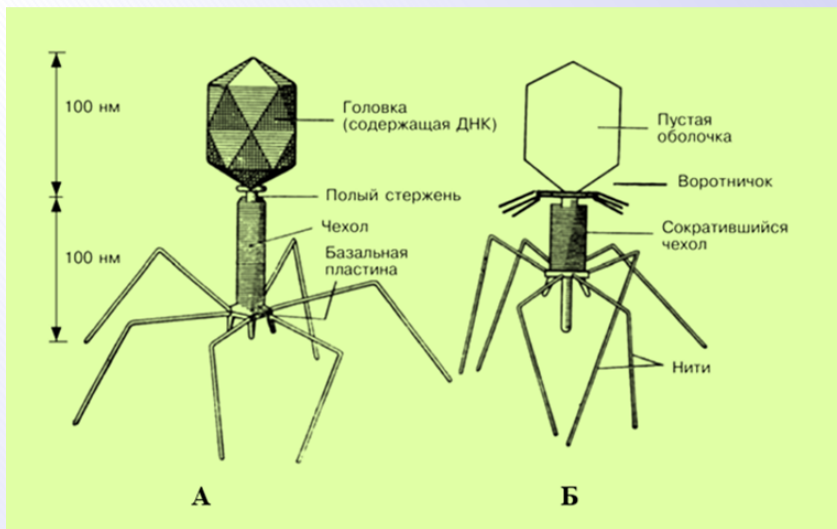


Рисунок 8 – Т4 фаг:

А – фаг с не сократившимся чехлом;

Б – фаг с сократившимся чехлом (виден стержень отростка)

По механизму взаимодействия фагов и бактерий различают две группы фагов:

1. *Вирулентные фаги*, проникнув в бактериальную клетку, автономно репродуцируются в ней и вызывают лизис бактерий. Такой способ взаимодействия является *продуктивным взаимодействием*.

2. *Умеренные фаги* могут контактировать с бактерией как продуктивно, так и интегративно. При *интегративном взаимодействии* бактериофаг встраивает свою ДНК в хромосому бактерии и не может размножаться, однако клетка при этом не погибает.

Резистентность бактериофагов к факторам окружающей среды выше, чем резистентность бактерий, которых они поражают (рисунок 9). В организме человека



Начало

Содержание



Страница 53 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

сохраняются в течение 7–13 дней. Длительное время они сохраняются при высушивании в запаянных ампулах, замораживании при температуре -185°C в глицерине.



Рисунок 9 – Резистентность бактериофагов

Взаимодействие фагов с бактерией

Взаимодействие вирулентного фага с бактерией включает несколько фаз (рисунок 10):

1. Фаза прикрепления и проникновения. Отростчатые фаги адсорбируются на поверхности бактериальной клетки с помощью фибрилл хвостового отростка. В результате активации фагового фермента АТФ-азы происходят сокращение чехла хвостового отростка и внедрение стержня в клетку. Фермент лизоцим, находящийся на конце хвостового отростка, растворяет отверстие в клеточной оболочке. Вслед за этим ДНК фага, содержащаяся в головке, проходит через полость хвостового стержня и активно впрыскивается в цитоплазму клетки. Фаги, прикрепляющиеся



Начало

Содержание



Страница 54 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

к пиям бактерий, вводят свою нуклеиновую кислоту через их канал. Остальные структурные элементы фага (капсид и отросток) остаются вне клетки.

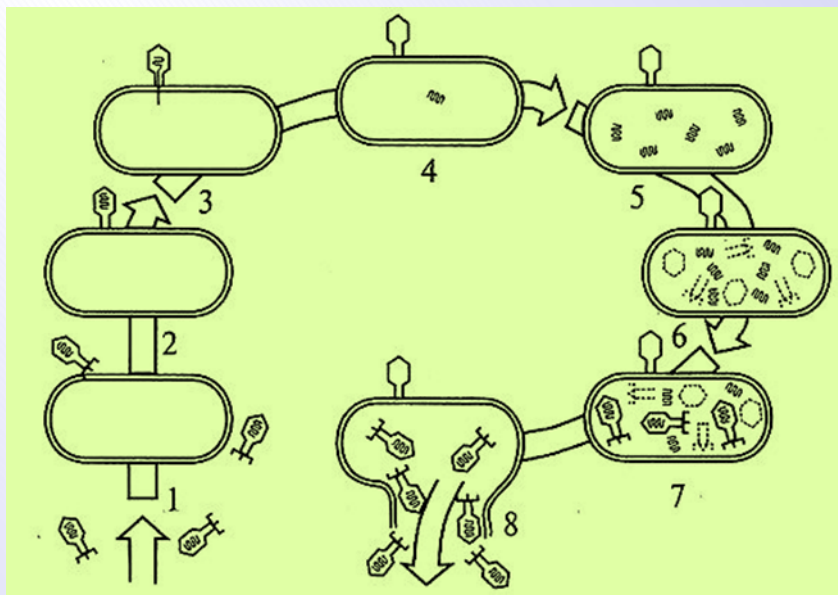


Рисунок 10 – Репродукция Т-фага:

1 – фаги в окружающей среде; 2 – прикрепление фага к клетке; 3 – проникновение фаговой ДНК в цитоплазму клетки; 4 – эклипс-фаза; 5 – синтез ферментов и компонентов фага; 6, 7 – сборка фаговых частиц; 8 – выход фагов из клетки

2. *Эклипс-фаза (фаза затмения)*. Скрытый период, в течение которого не удастся обнаружить в клетке зрелый инфекционный вирус. В период эклиписа вирусная нуклеиновая кислота проходит по цитоплазме клетки в нуклеоид, при этом по какой-то причине клеточные нуклеазы не разрушают фаговую нуклеиновую кислоту. В этой фазе происходит синтез эндонуклеаз, разрушающих ДНК клетки-хозяина.



Начало

Содержание



Страница 55 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть



3. *Фазы синтеза ферментов и компонентов фага.* Процессы синтеза ДНК и белка фага идут параллельно и независимо друг от друга. Бактериальный белок для синтеза капсида фага почти не используется и аминокислоты для него извлекаются только из среды.

4. *Фаза сборки и выхода фагов из клетки.* При сборке фаговых вирионов действуют принципы белокнуклеинового узнавания.

Сборка Т-фагов осуществляется в следующем порядке: вначале собирается базальная пластинка; на ней происходит сборка стержня, а вокруг него – чехла; далее формируется головка; на последнем этапе к базальной пластинке фага присоединяются независимо синтезированные нити.

Выход фагов в окружающую среду в большинстве случаев сопровождается лизисом бактерий под влиянием фагового лизоцима. Исключение составляют нитевидные фаги, не вызывающие лизиса клеток, размножающиеся в них в течение длительного времени и выходящие через клеточную оболочку (рисунок 11).

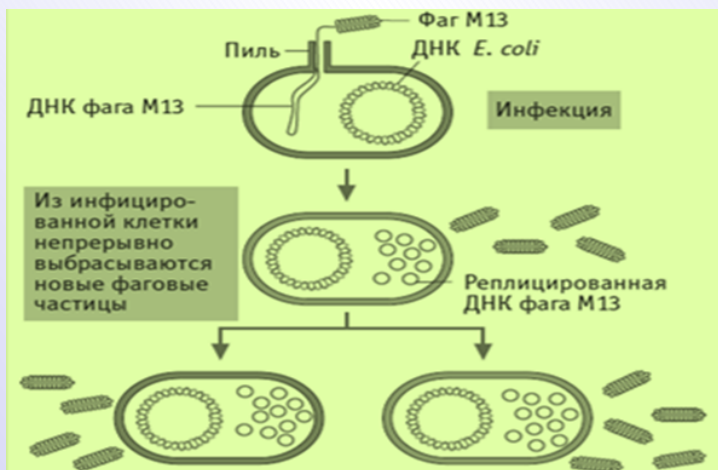


Рисунок 11 – Репродукция фага M13

[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 56 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Заккрыть](#)

Взаимодействие умеренного фага с бактерией может осуществляться по литическому и лизогенному пути (рисунок 12).

При литическом пути взаимодействия фаговый геном в клетке остается в автономном состоянии и осуществляется продуктивная инфекция, фаг репродуцируется, клетка лизируется.

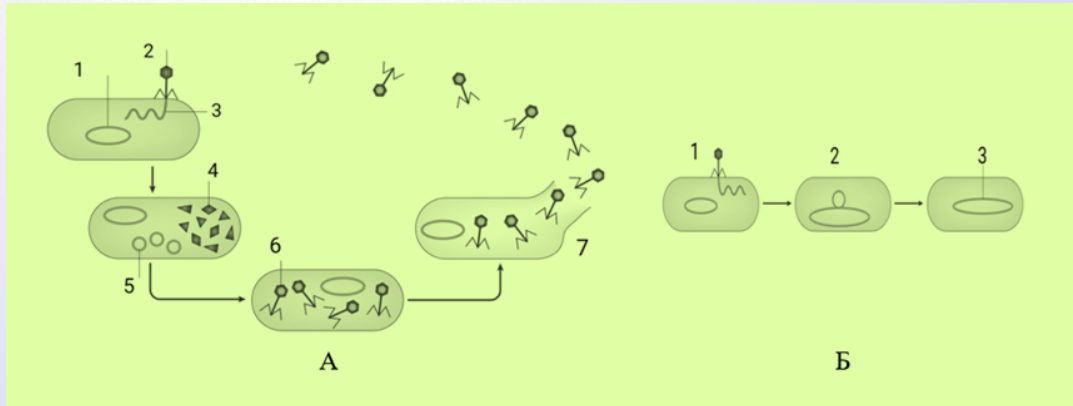


Рисунок 12 – Пути взаимодействия умеренного фага с клеткой:

А – литический путь: 1 – бактериальная ДНК; 2 – фаговый капсид;
3 – фаговый геном; 4 – вирусные белки; 5 – копии фагового генома;
6 – сборка фаговых частиц; 7 – лизис клетки;

Б – лизогенный путь: 1 – проникновение фаговой ДНК в клетку;
2 – интеграция; 3 – профаг в ДНК клетки

Умеренные фаги лизируют не все клетки в популяции. С частью бактерий умеренные фаги вступают в симбиоз, т. е. осуществляют *лизогенный путь* взаимодействия.

Лизогенный путь взаимодействия включает следующие стадии:



Начало

Содержание



Страница 57 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

- *адсорбция* фага на поверхности клетки;
- *проникновение* фаговой ДНК в бактериальную клетку;
- *интеграция* фаговой ДНК в хромосому клетки-хозяина и переход фага в *профаг*.

Профаг – умеренный фаг, геном которого объединился с геномом бактерии-хозяина.

Лизогения – биологическое явление симбиоза микробной клетки с умеренным фагом (профагом). *Лизогенные бактерии* содержат и способны продуцировать фаг, при этом сохранившие способность бесконечно размножаться.

Фаговая конверсия – изменение свойств бактерий под влиянием профага. В состоянии лизогенности у бактерий появляются новые признаки и свойства, кодируемые геномом фага (изменяются форма колоний, цвет колоний, токсигенность штаммов, появляются новые антигенные детерминанты и т. д.). Лизогенные культуры невосприимчивы к повторному заражению гомологичным или близкородственным фагом.

Поскольку лизогенные клетки продолжают размножаться, то профаг при размножении клетки реплицируется синхронно с геном бактерии, не вызывая ее лизиса, поэтому наследуется всеми дочерними клетками. Связь **профага** с геномом бактерии достаточно прочная и в естественных условиях нарушается с частотой 10^{-2} – 10^{-5} (*спонтанная продукция фага*). Частоту отщепления профага от бактериальной хромосомы может увеличить воздействием на лизогенные бактерии ультрафиолетовыми лучами, ионизирующей радиацией и химическими мутагенами (*индукция лизогенных бактерий*). При отщеплении профаг переходит в *вегетативную форму*, после чего осуществляется литический цикл развития: фаг репродуцируется и клетка лизируется.

Таким образом, различают *три состояния умеренного фага*: зрелый фаг, профаг, вегетативный фаг.



Начало

Содержание



Страница 58 из 122

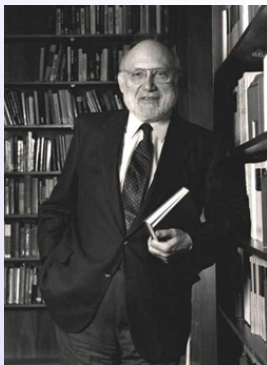
Назад

На весь экран

Закрыть

В некоторых случаях при переходе из интегрированного состояния в вегетативную форму в профаг нередко включаются гены бактерий (обычно часть фаговой ДНК, которая остается в геноме бактериальной клетки, замещается бактериальными генами). Такие утратившие часть своего генома *умеренные дефектные фаги* не могут лизогенизировать бактериальные клетки и осуществляют трансдукцию.

Трансдукция – вид рекомбинации у бактерий, при которой перенос генов от клеток-доноров к клеткам-реципиентам осуществляют умеренные дефектные фаги. Процесс трансдукции впервые описали в 1952 г. Д. Ледерберг и Н. Циндер на примере *Salmonella typhimurium* (рисунок 13).



Американский генетик и биохимик
Джошуа Ледерберг
(1925–2008)

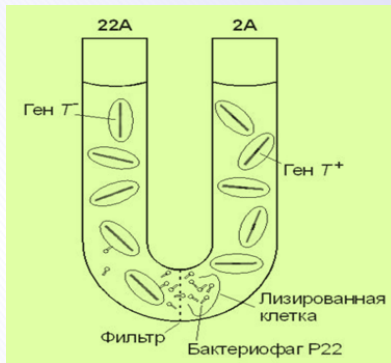


Рисунок 13 – Схема опыта,
демонстрирующего трансдукцию у
Salmonella typhimurium

Трансдукция обеспечивает обмен генетическим материалом между бактериями. Обычно встречается внутривидовая трансдукция.

Различают три типа трансдукции:

1. *Общая (генерализованная) трансдукция* – осуществляется фагами с множественной локализацией на бактериальной ДНК (Ми-1). При этом фагом



Начало

Содержание



Страница 59 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

переносятся любые гены, объем которых равен длине утраченного фрагмента фаговой ДНК. Генерализованная трансдукция возникает с низкой частотой – 10^{-4} – 10^{-7} на одну фаговую частицу.

2. *Специфическая (ограниченная) трансдукция* – осуществляется фагами, обладающими избирательной локализацией на бактериальной ДНК и способными переносить ограниченное число генов, прилегающих к специфическим участкам интеграции (λ , P2, p22). Фаг λ (лямбда) интегрирует с геномом кишечной палочки в районе галактозного локуса, а поэтому может переносить только один из прилегающих к зоне встраивания ген (gal или bio).

3. *Абортивная трансдукция* – представляет собой вариант общей трансдукции, при котором перенесенный фагом фрагмент ДНК клетки-донора остается в цитоплазме клетки-реципиента в автономном состоянии. Абортивная трансдукция встречается в 10 раз чаще общей трансдукции.

Основные направления применения бактериофагов:

1. *Фаготерапия и фагопрофилактика* при различных бактериальных инфекциях (сальмонеллез, колибактериоз, дизентерия, холера, различные гнойно-воспалительные заболевания бактериальной природы и т. д.).

2. *Фагодиагностика* обеспечивает идентификацию и внутривидовую дифференциацию бактерий с помощью типовых фагов (*фаготипирование бактерий*). В основе данного метода лежит типовая специфичность литического действия фага в пределах одного вида бактерий. Фаготипирование применяют при диагностике инфекционных болезней, эпидемиологическом обследовании очагов дизентерии, сальмонеллезов, дифтерии, стафилококковых и других инфекций.

3. В генной инженерии бактериофаги применяются для естественной передачи генов между бактериями, как векторы, переносящие участки ДНК, с целью конструирования направленных изменений в геноме ДНК клетки. Например, для создания векторов используется сайтспецифичная рекомбиназа и Red-оперон фага λ .



Начало

Содержание



Страница 60 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Вопросы:

1. Перечислите основные морфологические типы бактериофагов.
2. Приведите примеры наиболее крупных по размерам бактериофагов.
3. Как расшифровывается «Т-фаги»?
4. Сравните взаимодействия вируса эукариот с клеткой и вирулентного фага с бактерией при репродукции. Какие этапы не характерны для репродукции вирулентного фага?
5. Каким фагам присущ интегративный тип взаимодействия с клеткой?



Начало

Содержание



Страница 61 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

ТЕМА 5. ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Понятие о вирусной инфекции

Вирусная инфекция представляет собой эволюционно сложившуюся форму взаимоотношений между вирусом и живым организмом, которая проявляется в виде инфекционного процесса (явной или скрытой болезни) или вирусоносительства. Способность инфекционных вирусов размножаться и вызывать болезнь зависит от вирулентности (степени патогенности) вирусов и чувствительности организмов (восприимчивость-резистентности).

Вирусные инфекции возникают при наличии трех *звеньев эпидемического процесса*: источника-резервуара инфекции (человек, животное), восприимчивых особей и механизма передачи.

Различают три формы эпидемического процесса:

- *спорадическая заболеваемость* – заболеваемость, свойственная определенной местности и болезни в данный период;
- *эпидемии* – необычно высокий уровень заболеваемости в определенной местности;
- *пандемии* – интенсивные эпидемии, сопровождающиеся массовой заболеваемостью людей на обширных территориях.

Привязанность вирусного заболевания к определенному региону называют *эндемией*, или природно-очаговой инфекцией. Инфекции, не регистрируемые в данной местности, называют *экзотическими*, или завозными. Применительно к животному миру эпидемический процесс называют *эпизоотическим*, а эпидемии и пандемии – *эпизоотиями*.

Вирусные инфекции отличаются от соматических болезней: контагиозностью (заразностью); эпидемичностью (способностью распространяться); передачей посредством специфического механизма; специфичностью локализации возбудителя в определенных органах и тканях, где возникают характерные для определенной



Начало

Содержание



Страница 62 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

болезни патологические изменения; неповторяемостью в результате возникновения **иммунитета**.

Течение вирусной инфекции циклическое и включает следующие *периоды*:

- *инкубационный период* – начинается с момента заражения и продолжается до появления первых симптомов заболевания;
- *продром* – сопровождается повышением температуры, головными и мышечными болями и общим недомоганием;
- *период развития основных симптомов*, специфических для каждого вирусного заболевания;
- *реконвалесценция* – выздоровление при благоприятном течении болезни.

Полное выздоровление приводит к развитию стойкого иммунитета, исключающего повторные заболевания (*реинфекцию*). В случае слабо выраженного иммунитета вместо реконвалесценции происходит *рецидив*, т. е. повторные приступы или обострение болезни.

Вирусные инфекции классифицируют по различным принципам:

1. По характеру возникновения:

- *экзогенные* – порождаются вирусами, проникающими извне от больных или вирусоносителей горизонтальным путем;
- *эндогенные* – возникают при активации вирусов, находящихся в организме в латентном спящем состоянии, и передаются от матери к ребенку через плаценту, т. е. вертикальным путем.

2. На организменном уровне вирусные инфекции по характеру распространения подразделяются на две группы:

- *очаговые инфекции*, при которых действие вирусов проявляется в месте входных ворот инфекции;
- *генерализованные инфекции*, при которых после ограниченного периода репродукции вирусов в первичном очаге происходит распространение инфекционного процесса и вирус достигает чувствительных тканей организма, формируя в них вторичные очаги.



Начало

Содержание



Страница 63 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

3. По тяжести проявления: тяжелые, средние, легкие, латентные (бессимптомные).

4. По механизму передачи вируса различают: инфекции кишечные (передаются фекально-оральным путем), инфекции дыхательных путей (передаются воздушно-капельным), кровяные инфекции (передаются трансмиссивным путем через кровососущих членистоногих, при переливании крови, половым путем), инфекции кожных покровов и слизистых оболочек (передаются через предметы обихода либо половым путем).

5. В зависимости от тропизма к тканям выделяют:

– *дермотропные вирусные инфекции* – поражаемые вирусом ткани находятся вблизи входных ворот инфекции;

– *висцеротропные вирусные инфекции* – поражаемые ткани находятся вдали от входных ворот инфекции (пневмотропные, энтеротропные, нейротропные, вазотропные).

6. По источнику вирусные инфекции делят на:

– *антропонозные* – инфекции, которые циркулируют среди людей;

– *зоонозные* – инфекции, которые циркулируют среди животных, но поражают людей.

Онкогенные вирусы

Различают три типа *взаимодействия вируса с клеткой*:

1. *Продуктивный тип взаимодействия* приводит к репродукции вируса, образованию новых вирионов. В большинстве случаев клетка-хозяин лизируется, т. е. продуктивное взаимодействие протекает в *цитолитической форме*. Некоторые вирусы выходят из клеток, не разрушая их, т. е. взаимодействие протекает в *нецитолитической форме*.

2. *Абортивный тип* не приводит к образованию новых вирионов, процесс репродукции вируса в клетке прерывается на одном из этапов.



Начало

Содержание



Страница 64 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

3. *Интегративный тип*, или *виrogenия*, характеризуется встраиванием (интеграцией) вирусной ДНК в виде *провируса* в ДНК клетки и в дальнейшем происходит их *совместная репликация*, онкогенные вирусы, вирус гепатита, вирус иммунодефицита человека и т. д.). Дополнительная генетическая информация провируса при виrogenии сообщает клетке новые свойства, что может быть причиной онкогенной трансформации клеток и развития опухолей, *персистентных инфекций*.

При виrogenии ДНК вирусов образует кольцо и прикрепляется к клеточной ДНК в месте гомологии нуклеотидных последовательностей, а затем встраивается в определенный участок хромосомы при участии ряда ферментов (рестриктаз, эндонуклеаз, лигаз).

У РНК-геномных вирусов процесс интеграции более сложный. Он начинается с механизма обратной транскрипции, который заключается в синтезе комплементарной нити ДНК на матрице вирусной РНК с помощью вирусоспецифического фермента обратной транскриптазы. После образования двунитевой ДНК и замыкания ее в кольцо происходит интеграция ДНК-транскрипта в хромосому клетки (рисунок 14).

Провирус реплицируется в составе хромосомы и переходит в геном дочерних клеток, т. е. состояние виrogenии наследуется. Однако под влиянием некоторых физических или химических факторов провирус может исключаться из хромосомы клетки и переходить в автономное состояние с развитием продуктивного типа взаимодействия с клеткой.

Впервые вирусную природу опухолей предсказал в 1903 г. А. Боррель.

Современная *вирусогенетическая теория новообразований* включает три теории:

1. *Теория интеграционных вирусов*. Р. Дульбекко в 1965 г. установил, что вирус полиомиелита в культуре ткани может присоединяться к клеточной ДНК и вызывать неопластическую трансформацию.



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 65 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)

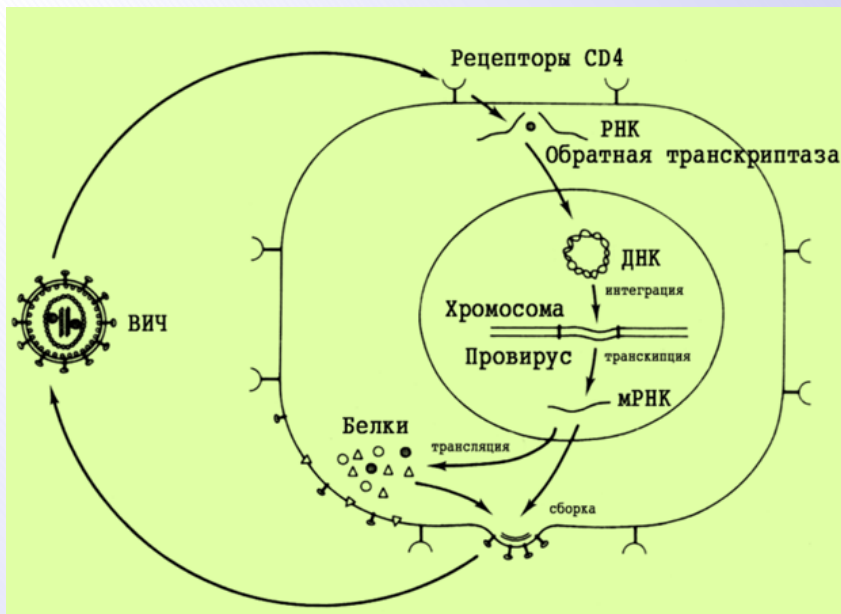


Рисунок 14 – Интегративный тип репродукции ВИЧ

Интегрируясь с геномом клеток, онкогенные вирусы функционируют в них как трансдуцированные в бактериях гены, изменяя их наследственные свойства только после определенного срока латенции. Превратив клетку в злокачественную, онкогенный вирус в дальнейшем развитии опухоли не участвует, но сохраняется в ней как составная часть хромосомы клеток.

2. *Теория онкогена* (Р. Хьюбнер, Дж. Тодаро). В основе опухолевого роста клеток лежит нарушение механизма функционирования генетического аппарата клетки. В геноме каждой клетки организма содержится два оперона онкогенных вирусов: *виrogen*, ответственный за продукцию вирионов, и *онкоген*, детерминирующий образование трансформирующего белка, индуцирующего перерождение клеток.



Начало

Содержание



Страница 66 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Эти вирусные гены находятся в репрессированном состоянии. При ослаблении репрессоров (старение, изменение гормональной деятельности, действие мутагенов) происходит активация оперона и, если считывается онкоген, возникает опухолевая трансформация клеток.

3. *Гипотеза онкогенного провируса* (Г. Темин). Нормальная клетка не имеет никаких онкогенов. К злокачественному перерождению ведет случайное образование в хромосоме клетки структурных генов онкогенного провируса, которое происходит в процессе дифференцировки тканей, когда в генетический аппарат клеток многократно включаются новые фрагменты ДНК (нормальные провирусы).

Онкогенные вирусы распространены как среди ДНК-, так и РНК-геномных вирусов (рисунок 15).



Рисунок 15 – Онкогенные вирусы



Начало

Содержание



Страница 67 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Прионные инфекции

По длительности взаимодействия с организмом различают два вида инфекции:

1. *Острая инфекция* соответствует продуктивной инфекции на уровне клетки. Острая инфекция может протекать как в клинически выраженной, так и в бессимптомной форме и завершается либо выздоровлением, либо гибелью организма.

2. *Персистентная инфекция* возникает при интегративном типе взаимодействия между вирусом и клеткой, когда вирус длительно сохраняется в организме хозяина, а зараженные клетки продолжают выполнение собственных клеточных функций.

В зависимости от наличия или отсутствия внешних проявлений вирусной инфекции различают:

- *вирусоносительство* – протекает бессимптомно, не сопровождается постоянным выделением в окружающую среду вируса;

- *латентная инфекция* – сопровождается периодическими обострениями, в промежутках между ними вирус не обнаруживается;

- *хроническая вирусная инфекция* – протекает с постоянным выделением вируса, более или менее выраженными признаками заболевания;

- *медленная вирусная инфекция* – характеризуется длительным, нередко многолетним инкубационным периодом. Концентрация вируса в организме постепенно нарастает. Неуклонно нарастают симптомы заболевания, приводящего к гибели организма. К категории медленных инфекций относят вирусный иммунодефицит человека, вирусный склерозирующий панэнцефалит, прионные инфекции и др.

Возбудителем медленных инфекций у млекопитающих является группа вирусоподобных агентов – прионы. *Прионы* – белковые инфекционные агенты, не содержащие нуклеиновую кислоту. Прионы представлены низкомолекулярными белковыми частицами из класса сialogликопротеидов. Полипептидные цепи прионов состоят из 253–254 аминокислот, к боковым цепям которых прикрепляются остатки сахаров. Прионные белки имеют аномальную третичную структуру.



Начало

Содержание



Страница 68 из 122

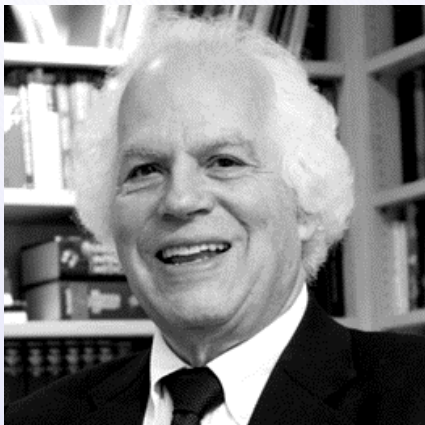
Назад

На весь экран

Закрыть

Прионы как новая форма биологического инфекционного агента были открыты в 1982 г. С. Прузинером.

Прионный белок существует в *двух формах* (рисунок 16):



Американский невролог и биохимик
Стэнли Бенджамин Прузинер
1942 г. р.

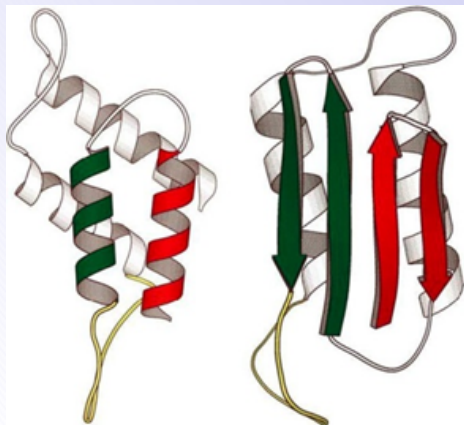


Рисунок 16 – Модель прионного белка

А – нормальная форма,

Б – инфекционная форма

– PrP – *неинфекционная клеточная форма* прионного белка. Кодировается клеточным геномом и обнаруживается в организмах всех млекопитающих. В нейронах PrP участвует в передаче нервных импульсов, регулирует суточные ритмы.

– PrP^{Sc} – *инфекционный прионный белок*, вызывающий тяжелые заболевания центральной нервной системы и медленные инфекции.

Инфекционный прионный белок в организме возникает спонтанно, вследствие мутации или попадает извне (с пищей, при медицинских манипуляциях, пересадке тканевых материалов и т. д.).



Начало

Содержание



Страница 69 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Процесс накопления инфекционного прионного белка обусловлен контактом исходного белка PrP и инфекционного прионного белка PrP^{Sc}. В процессе взаимодействия инфекционный белок индуцирует в нормальном клеточном белке структурные (конформационные) изменения (α -спирали переходят в β -слои) и превращает его в инфекционную форму. Содержание инфекционного белка увеличивается в геометрической прогрессии (рисунок 17).

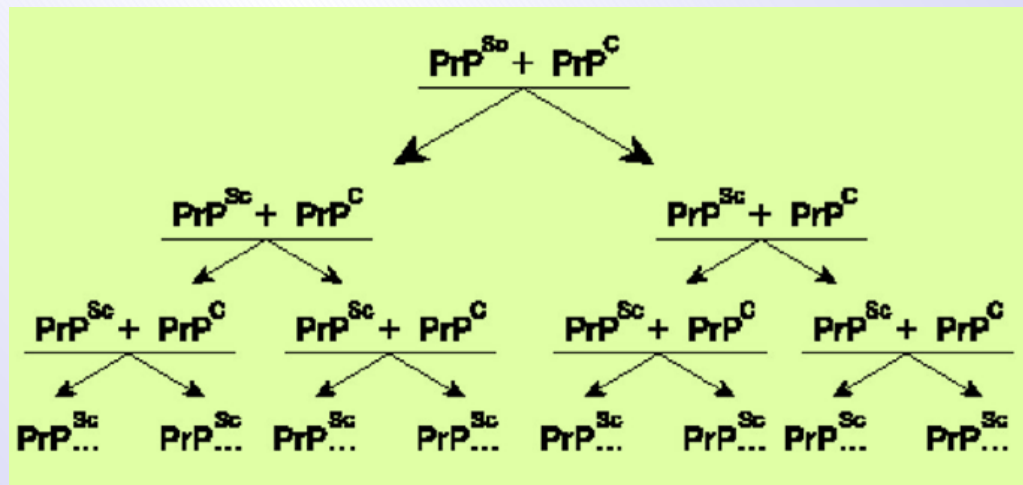


Рисунок 17 – Схема накопления инфекционного прионного белка

Прионы, как и вирусы, имеют ультрамикроскопические размеры и не культивируются на искусственных питательных средах. Прионы крайне устойчивы: инактивируются прионы только при автоклавировании в течение 30 мин. при температуре 135 °С.

При прионных инфекциях происходит вакуолизация и гибель нейронов, в результате чего мозг визуальнo имеет характерную губчатую структуру



Начало

Содержание



Страница 70 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

(губкообразная энцефалопатия). Обширное поражение нейронов приводит к выраженным неврологическим симптомам: снижению тонуса мышц, слабоумию, потере памяти и бессоннице.

У человека основные формы *губкообразных энцефалопатий* – болезнь Крейтцфельда – Якоба, синдром Герстмана – Штраусслера – Шейнкера, фатальная семейная бессонница, болезнь Куру, у сельскохозяйственных животных – коровье бешенство, скрейпи у овец и коз.

Прионные болезни сходны по признакам с **медленными вирусными инфекциями** и с **геронтологическими** изменениями в организме.



Вирусные инфекции растений

Вирусные инфекции растений вызывают две группы возбудителей:

1. *Классифицированные вирусы растений* – это типичные вирусные частицы. Большинство вирусов растений содержит одноцепочечную линейную РНК (семейство *Rhabdoviridae*), реже встречаются вирусы с двуцепочечными фрагментированными молекулами РНК (семейство *Reoviridae* – род *Phytoreovirus*, род *Fijivirus*). В вирусе мозаики люцерны имеются четыре различных сегмента РНК, упакованные в разные **капсиды** (ковирусы). Некоторые вирусы растений являются ДНК-геномными (вирус мозаики цветной капусты).

По форме **вирионы** фитопатогенных вирусов подразделяются на палочковидные (вирус табачной мозаики, вирус оспы сливы, вирус мозаики люцерны) и сферические – диаметром около 30–80 нм (вирус бронзовости томата).

Один и тот же вид растения может быть хозяином многих вирусов. При этом одни вирусы поражают широкий круг растений из различных семейств (вирус бронзовости томатов поражает 166 видов из 34 семейств однодольных и двудольных), другие – специфичны по отношению к роду или виду растений (вирусы, поражающие землянику, не вызывают заболевания у растений других родов).

Начало

Содержание



Страница 71 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

2. *Вироиды* представляют собой вирусоподобные агенты. Инфекционные частицы вироидов представлены низкомолекулярными одонитевыми молекулами РНК, лишенными белковой оболочки. Открыты вироиды в 1971 г. Т. Диннером при изучении инфекционного заболевания картофеля «веретеновидность клубней».

Вироиды представляют собой ковалентно замкнутые кольцевые одноцепочечные молекулы длиной от 246 до 467 нуклеотидов. Ковалентно замкнутая кольцевая РНК вироидов существует в виде палочковидной формы из-за спаривания азотистых оснований внутри цепи, в результате чего образуются двухцепочечные участки с одноцепочечными петлями. Вироиды обнаруживаются в ядрышке, хлоропластах инфицированной клетки. Одновременно может присутствовать от 200 до 100 тыс. копий генома вироида. РНК вироидов не кодирует каких-либо белков, поэтому вироиды используют ферментные системы клетки-хозяина. Предполагается, что для этих целей они используют ДНК-зависимую РНК-полимеразу хозяйской клетки – фермент, который обычно используется для синтеза РНК на матрице ДНК. Размеры вироидов находятся в пределах 15 нм.

Пути передачи, характер поражения и меры борьбы при вирусных и вироидных инфекциях у растений сходны.

Пути передачи при вирусных и вироидных инфекций у растений:

- через повреждения в клеточной оболочке при механическом травмировании;
- при вегетативном размножении растений клубнями, черенками, корневищами, луковицами;
- через зараженный инструмент при прививках, обрезках;
- посредством семян и пыльцы;
- в результате питания сосущих насекомых (тли, цикадки), белокрылок, мучнистых червецов, жуков, клещей, нематод и др.

Растение, инфицированное вирусом, становится его постоянным носителем. Различают:



Начало

Содержание



Страница 72 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

– *системное поражение растения* – вирусные частицы способны перемещаться из клетки в клетку по плазмодесмам, по проводящим элементам в другие ткани и органы. Клетки растений при системном заражении могут накапливать вирус в значительных количествах, оставаясь жизнеспособными;

– *локальное поражение растения* наблюдается при локальном размножении вируса, обычно в месте проникновения вируса в ткани растения.

К основным *симптомам* при вирусных и виroidных инфекциях у растений относятся:

– мозаика – неравномерная зеленая окраска листовой пластинки или наличие пятен желтоватого или светло-зеленого цвета;

– хлороз – общее или симметричное пожелтение тканей листа;

– некроз – отмирание тканей растений;

– деформации – изменение морфологии органов или всего растения в виде морщинистости, курчавости, вздутий, искривления побегов;

– угнетение роста в виде карликовости или укорочения междоузлий на верхушке побега;

– увядание;

– израстание вследствие нарушения покоя пазушных и зимующих почек;

– абортивность – опадение цветков и завязей, усыхание завязавшихся плодов или отдельных семян в плоде, бессемянность плодов;

– новообразования в виде опухолей на различных частях растения;

– антоцианоз в виде пурпурного, красно-фиолетового или сине-фиолетового окрашивания листьев или их краев, жилок, стеблей;

– пестролепестность – неравномерность окраски.

В больном растении также могут наблюдаться гистологические и цитологические изменения: аномалии сосудистой системы, изменения структуры клеток (структура органелл, появление вирусных включений и т. п.).



Начало

Содержание



Страница 73 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Развитие вирусных и виroidных инфекций у растений приводит к снижению урожайности растений и ухудшению качества продукции, может вызывать у растений стерильность и несовместимость, теряются сортовая чистота, холодостойкость, зимостойкость, снижается всхожесть семян.

Меры борьбы с вирусными и виroidными заболеваниями растений включают:

- проведение профилактической дезинфекции инвентаря, пропаривание почвы и субстратов в теплицах или их замена;
- термотерапия посадочного материала;
- борьба с естественными переносчиками фитопатогенных вирусов;
- получение и сохранение свободных от вирусов клонов растений путем культуры апикальной меристемы;
- создание трансгенных растений, устойчивых к вирусным инфекциям.

Вопросы:

1. Какая форма эпидемического процесса носит наиболее масштабный характер? Приведите известные вам примеры.
2. Какие периоды при течении вирусной инфекции являются общими для многих вирусных заболеваний?
3. Какие гипотезы, доказывающие онкологичность вирусов, предложены учеными?
4. Почему прионы не считают вирусами, а считают вирусоподобными агентами?
5. Поясните, в чем заключается отличие прионов и виroidов?



Начало

Содержание



Страница 74 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

ТЕМА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ СЕМЕЙСТВ ВИРУСОВ, ПАТОГЕННЫХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Классификация вирусов. ДНК-семейства вирусов

В 1964 г. А. Львов с группой ученых разработал проект универсальной классификации вирусов.

Основные критерии современной классификации вирусов:

- тип нуклеиновой кислоты и ее структура;
- наличие суперкапсидной оболочки;
- размер и морфология вириона, тип его симметрии, число капсомеров;
- особенности репродукции (в ядре или цитоплазме клетки);
- феномены генетических взаимодействий;
- антигенные свойства;
- круг восприимчивых хозяев;
- способ передачи вируса;
- патогенность;
- географическое распространение.

С 1966 г. вопросами номенклатуры и классификации вирусов занимается Международный комитет по таксономии вирусов.

В настоящее время система использует иерархические уровни (таксоны), соответствующие порядку, семейству, подсемейству, роду и виду.

Для латинских названий вирусов принят ряд правил:

- названия порядков оканчиваются на *-viralis*: порядок *Nidovirales*;
- названия семейств оканчиваются на *-viridae*: семейство *Coronaviridae*;
- названия подсемейств оканчиваются на *-virinae*: подсемейство *hem*;
- названия родов на *-virus*: род *Coronavirus*.

В большинстве случаев относительно вирусов эукариот сохранены исторически устоявшиеся (тривиальные) видовые названия (вирус ветряной оспы, вирус полиомиелита, вирус мозаики люцерны).



Начало

Содержание



Страница 75 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Для обозначения вновь выявленных подтипов (серотипы, штаммы) внутри вида вируса используют ряд дополнительных данных (рисунок 18).

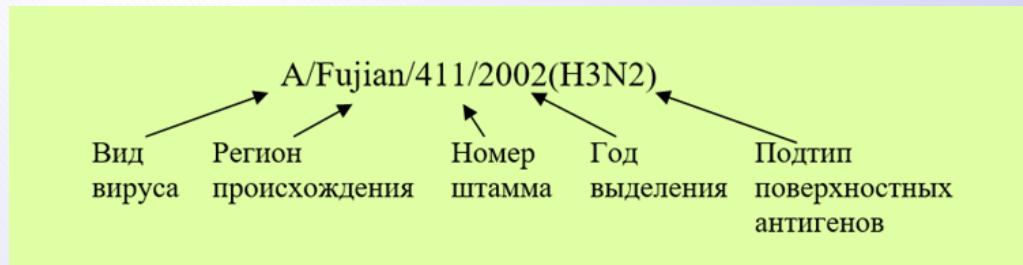


Рисунок 18 – Название подтипа вируса гриппа А

Согласно Универсальной классификации вирусов (Сан-Диего, США, 1998 г.), выделено 3 порядка, 56 семейств, 9 подсемейств, 203 рода, 30 неопределенных родов 3954 определенных и неопределенных видов вирусов.

ДНК-содержащие вирусы

Семейство Аденовирусы *Adenoviridae* (от греч. *adenos* ?железа?) объединяет вирусы позвоночных, выделенные из железистой ткани носоглотки. Поражают млекопитающих и птиц.

Относительно аденовирусов для обозначения видов применяется буквенно-цифровой код, т. е. указывается род хозяина и порядковый номер: *h1 – h42* (вирусы человека), *sus1 – sus4* (вирусы свиньи домашней), *gal1 – gal9* (вирусы кур).

Род *Mastadenovirus* объединяет вирусы млекопитающих, род *Aviadenovirus* – вирусы птиц.

Вирионы простые, икосаэдрические с 12 булавовидными выступами на вершинах. Диаметр вирион в 70–90 нм.

Вирион содержит около 20 различных белков и 7 антигенов. Геном представлен двухцепочечной линейной ДНК (рисунок 19).



Начало

Содержание



Страница 76 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

Аденовирусы адсорбируются на клеточных рецепторах с помощью нитей. Депротеинизация проникших в клетку вирионов начинается в цитоплазме и завершается в ядре, где освобождается ДНК с прикрепленным к ней терминальным белком.

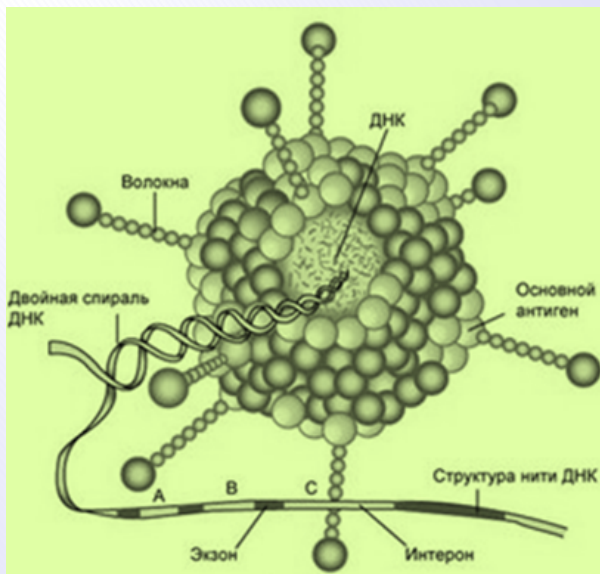


Рисунок 19 – Вирион аденовируса

Транскрипция генома и репликация вирусной ДНК происходят в ядре с помощью клеточных ферментов. Вначале синтезируются иРНК, кодирующие синтез вирусоспецифических ферментов, а затем иРНК, несущие информацию о синтезе капсидных белков и нитей. Сборка вирусных частиц происходит в ядре, где образуются кристаллоподобные включения. В каждой клетке синтезируется



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 77 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Заккрыть](#)

несколько сотен вирусных частиц. Выход аденовирусов сопровождается лизисом клетки.

Вирионы резистентны к органическим растворителям (эфир, хлороформу, флуорокарбону), а также трипсину, папаину, рибонуклеазе, дезоксирибонуклеазе и к желчи; выдерживают нагревание до 50 °С.

Источником инфекции являются больные, реконвалесценты, здоровые носители. Наиболее восприимчивы дети от 6 месяцев до 5 лет. Механизм передачи – фекально-оральный и воздушно-капельный.

Поражают слизистые оболочки глаз (конъюнктивит), органы дыхания (вызывают воспаление верхних дыхательных путей, пневмонии), пищеварительную систему (гастроэнтероколиты). Некоторые онкогенны.

Семейство Гепаднавирусы *Hepadnaviridae* (с греч. *hepatos* ‘воспаление печени’, *DNA* ‘ДНК’) объединяет вирусы позвоночных, вызывающие заболевания у человека, сурков, пекинских уток, земляной и красной белок и т. д.

В семействе выделяют два рода:

– Orthohepadnavirus – типовой вид Вирус гепатита В (*Hepatitis B virus*) (частица Дейна);

– Avihepadnavirus – типовой вид Вирус гепатита В уток (*Duck hepatitis B virus*).

Вирионы сложные, округлые, диаметр 40 нм. В суперкапсиде присутствует поверхностный HBsAg. Капсид икосаэдрический. Геном – двунитчатая кольцевая ДНК, одна нить на четверть недостроенная (рисунок 20).

Репродукция вирионов происходит в гепатоцитах. Вирус связывается со специфическим рецептором на поверхности клетки. После депротеинизации геномная нуклеиновая кислота транспортируется в ядро, где частично двуцепочечная ДНК «репарируется» ферментами клетки, при этом образуется двуцепочечная ДНК. В ядре кольцевая ДНК транскрибируется РНК-полимеразой клетки и затем в цитоплазме транслируется на рибосомах. Гепаднавирусы реплицируются через стадию РНК, на матрице которой происходит обратная транскрипция в ДНК. Вирионы отделяются почкованием, не лизируя клетку.



Начало

Содержание



Страница 78 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

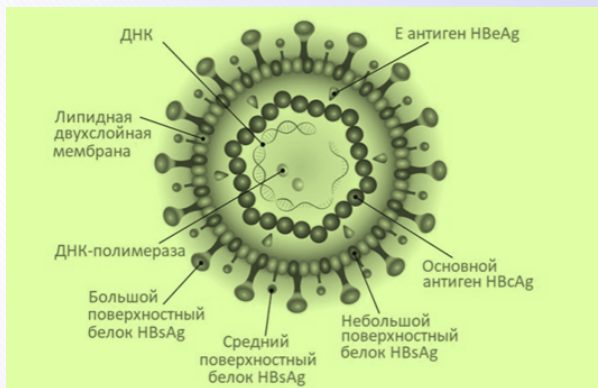


Рисунок 20 – Вирион гепаднавируса

Резистентность вирусов высокая: длительно сохраняется в сыворотке, плазме, донорской крови. С трудом инактивируется при кипячении.

Передаются половым путем, при инъекциях нестерильными шприцами, от матери к плоду.

Острая вирусная инфекция может приводить к перерождению печени, иногда циррозу или раку печени.

Семейство Герпесвирусы *Herpesviridae* (от греч. *herpes* 'ползучий') включает около 80 герпесвирусов, 8 из них выделены от человека.

Герпесвирусы подразделяются на три подсемейства:

1. Подсемейство *Alphaherpesvirinae* включает дермотропные вирусы:

- род *Simplexvirus* – вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа;
- род *Varicellovirus* – вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая.

2. Подсемейство *Betaherpesvirinae*:

- род *Cytomegalovirus* – вирус цитомегалии;
- род *Roseolovirus* – вирусы герпеса типов 6A, 6B, 7.



Начало

Содержание



Страница 79 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

3. Подсемейство *Gammaherpesvirinae*:

– Род *Lymphocryptovirus* – вирус Эпштейна – Барр, вирус болезни Марека у птиц.

Вирионы сложные. Диаметр вирионов 150–200 нм. Суперкапсид с гликопротеидными шипиками. Симметрия капсида кубическая; содержит 162 капсомера. Геном – двухнитевая линейная ДНК (рисунок 21).

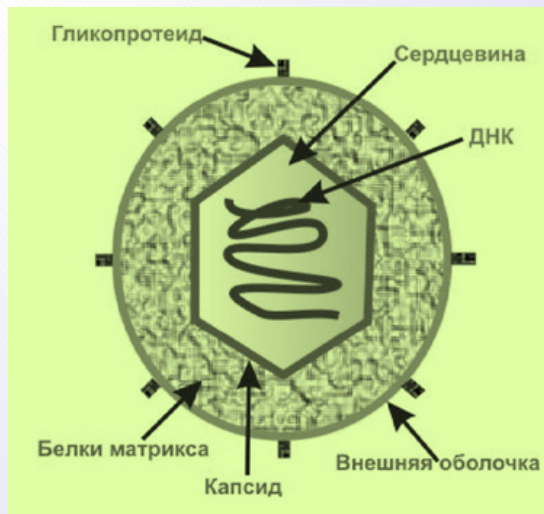


Рисунок 21 – Вирион герпесвируса

Адсорбция вирусов на клетках осуществляется через специфические рецепторы. После взаимодействия с рецепторами вирусная оболочка сливается с клеточной мембраной, а нуклеокапсид высвобождается в цитоплазму.

Депротенинизация вирусного генома происходит на ядерной мембране, и вирусная ДНК оказывается в ядре клетки-хозяина. Сборка вирионов герпесвирусов осуществляется в ядре, где капсидные белки окружают молекулы ДНК,



Начало

Содержание



Страница 80 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

формируя нуклеокапсиды. Финальная стадия морфогенеза герпесвирусов – формирование суперкапсида на внутренней поверхности ядерной мембраны. Зрелые дочерние популяции отпочковываются от модифицированной ядерной мембраны, транспортируются через цитоплазму и выделяются наружу.

Герпесвирусы чувствительны к эфиру, детергентам, низким значениям pH, повышенной температуре.

Передаются от больных людей воздушно-капельно, реже контактно.

Семейства Папилломавирусы и Пиомавирусы, включающие вирусы позвоночных животных, часто объединяют в одно семейство **Паповавирусы Papovaviridae**. Название *Papovaviridae* образовано из первых слогов ключевых представителей: вирус папилломы, вирус полио́мы и обезьяний вакуолизирующий вирус.

Род *Papilomavirus* включает виды вирусов, вызывающих доброкачественные разрастания кожи и слизистых оболочек – папилломы (вирусы папиллом человека, кролика, быка и других животных). Род *Polyomavirus* включает виды вирусов, индуцирующих множественные опухоли (вирус полиомы мышей и т. д.), прогрессивную многоочаговую лейкоэнцефалопатию, сопровождающуюся дегенерацией мозговой ткани (вирусы ВК и JC человека). К этому же роду относится SV40 – вакуолизирующий вирус обезьян (вирус безвреден для человека, но в культуре вызывает злокачественное перерождение клеток).

Вирионы простые, типичные нуклеокапсиды, содержат 72 капсомера, симметрия икосаэдрическая, диаметр вирионов около 45–55 нм. Геном – двухцепочечная сверхспирализованная кольцевая ДНК, иногда со сверх витками. Репликация и сборка происходят в ядре, вирионы выходят, лизируя клетку.

Паповавирусы вызывают латентную и хроническую формы инфекции, обладают онкогенными свойствами.

Семейство Парвовирусы Parvoviridae (с лат. *parvus* ‘крошечный’) объединяет вирусы беспозвоночных (подсемейство *Densovirinae*) и позвоночных (подсемейство *Parvovirinae*) животных.



Начало

Содержание



Страница 81 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Вирионы простые, диаметром 25 нм (наиболее мелкие вирусы). Капсид с кубической симметрией, состоит из 32 капсомеров. Геном представлен одноцепочечной линейной ДНК (рисунок 22).



Рисунок 22 – Вирион парвовируса

По способности к размножению в клетках хозяина парвовирусы делят на две группы:

1. Дефектные – род Dependoparvovirus (например, вид Adeno-associated dependoparvovirus A) объединяет аденоассоциированные вирусы человека, крупного рогатого скота, лошадей, овец, собак и птиц. Геном дефектных вирусов неполный, поэтому размножаются только в присутствии вирусов-помощников. Полноценными вирусами-помощниками могут служить аденовирусы. Герпесвирусы также способны выполнять некоторые из необходимых функций вируса-помощника, однако полноценные инфекционные частицы парвовирусов в этом случае не образуются.

2. Автономные – остальные вирусы семейства. Способны к самостоятельной репродукции, используют клеточную ДНК-полимеразу. Репликация автономных парвовирусов происходит в ядрах клеток во время удвоения клеточной ДНК. Многие



Начало

Содержание



Страница 82 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

парвовирусы способны активно реплицироваться в трансформированных и раковых клетках, не затрагивая при этом нормальные клетки организма.

Вирусы устойчивы во внешней среде.

Репликация парвовирусов может вызывать аномалии развития у эмбрионов и поражения тканей новорожденного. Во взрослом организме парвовирусная инфекция часто протекает бессимптомно.

Семейство Поксвирусы *Poxviridae* (от лат. *pox* 'пустула, язва') – большая группа вирусов, поражающая позвоночных и насекомых. В семействе *Poxviridae* выделено два подсемейства:

1. *Подсемейство Chordopoxvirinae* объединяет поксвирусы позвоночных, состоит из восьми родов. Клинически значимым является род *Orthopoxvirus*, который включает среди прочих вирус натуральной оспы.

2. *Подсемейство Entomopoxvirinae* включает три рода поксвирусов насекомых, которые не имеют антигенного родства с поксвирусами позвоночных. Вирусы размножаются в цитоплазме гемоцитов или жировых клеток насекомых.

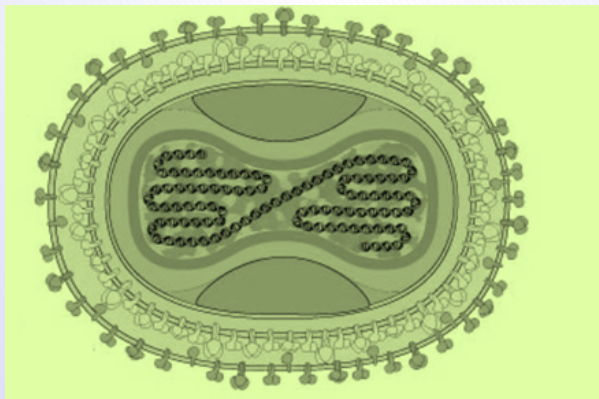


Рисунок 23 – Вирион поксвируса



Начало

Содержание



Страница 83 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

Самые крупные вирусы, размеры вириона – 230×400 нм, форма овоидная.

Вирионы различимы в световых микроскопах в виде элементарных телец Пашена (окраска серебрением по Морозову). Состоят из оболочки, наружной мембраны и сердцевины (ДНК и белки), расположенной между двумя боковыми телами. Геном в виде двухнитевой линейной ДНК с ковалентно замкнутыми концами (рисунок 23).

Поксвирусы – единственные из ДНК-вирусов, размножающихся в цитоплазме клетки-хозяина. В клетке после удаления наружной мембраны происходит транскрипция ранних генов с помощью ферментов вируса. Образуются иРНК, кодирующие ранние ферменты: «раздевающий белок», удаляющий мембрану сердцевины и освобождающий вирусную ДНК в цитоплазму; появляется вирусная ДНК-полимераза, реплицирующая геном. При поздней транскрипции ДНК и белки вируса собираются в сердцевину с сердцевинной мембраной. Формирующиеся вирионы покрываются модифицированными мембранами аппарата Гольджи. Наружная мембрана окутывает сердцевину, латеральные тела и ферменты. Вирионы отпочковываются от плазматической мембраны и выходят при лизисе клетки.

Поксвирусы выдерживают высушивание в течение многих месяцев при комнатной температуре, устойчивы к эфиру, глицерину, к большинству дезинфицирующих веществ. Чувствительны к нагреванию.

Вызываемая вирусом натуральной оспы инфекция относилась к категории карантинных инфекций. Высоко контагиозная болезнь сопровождается лихорадкой и обильной сыпью на коже и слизистых оболочках. Пути передачи – воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактно-бытовой. Инфекция была ликвидирована на земном шаре в 1977 г. благодаря массовой вакцинации населения.

Классификация вирусов. РНК-семейства вирусов

Семейство Аренавирусы *Arenaviridae* (от лат. *arenosus* ‘песчаный’). Вирионы содержат включения (клеточные рибосомы), напоминающие песчинки (рисунок 24). В семействе один род *Arenavirus*.



Начало

Содержание



Страница 84 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

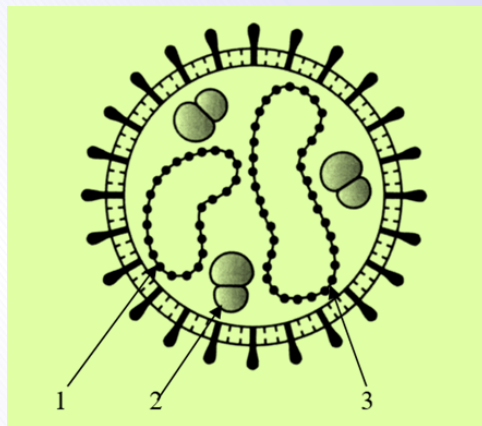


Рисунок 24 – Вирион аренавируса: 1– S-РНК; 2 – рибосома; 3 – L-РНК

Вирионы сложные, округлые или плеоморфные, диаметр 50–300 нм. На поверхности суперкапсида находятся гликопротеидные булабовидные выступы длиной 10 нм.

Нуклеокапсид спиральной симметрии в виде спиральных циркулярных нитей длиной 450–1300 нм. Геном представлен двумя фрагментами линейной минус РНК: L-РНК содержит 7102–7220 нуклеотидов; S-РНК содержит 3375–3432 нуклеотида. Иногда концы фрагментов водородными связями удерживаются в кольцо.

Репликация в цитоплазме, сборка включает отпочковывание от цитоплазматической мембраны. Вирусы быстро инактивируются при 56 °С, ультрафиолетовом облучении, действии липидных растворителей и рН среды ниже 5,5 и выше 8,5.

Ареновирусы передаются воздушно-пылевым или алиментарным путем через высохшие выделения инфицированных грызунов, при контактах с больными людьми.

[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 85 из 122](#)

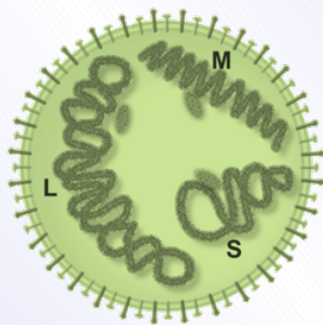
[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Заккрыть](#)

Вirus доброкачественного лимфоцитарного хориоменингита иногда поражает мозговую ткань, вирусы геморрагических лихорадок (Ласса, Мачупо, Хунин) сопровождаются множественными кровоизлияниями в кожу и внутренние органы, поражениями нервной системы, смертельным исходом.

Семейство Буньявирусы *Bunyaviridae* – вирусы позвоночных, впервые выделенные в Буньямвере (Уганда). Буньявирусы распространены практически повсеместно на всех материках, являются возбудителями природно-очаговых болезней (300 вирусов). Включает четыре рода: бунья-, флебо-, наиро- и ханта-вирусы.



Вирионы сложные, округлой формы, диаметр вирионов – 100–120 нм (рисунок 25). Суперкапсид с поверхностными гликопротеидными шипами. Капсид со спиральной симметрией. Геномная РНК одноцепочечная фрагментированная минус-нитевая, каждый фрагмент (L, M, S) замкнут в кольцо. В капсиде содержится РНК-зависимая-РНК-полимераза.



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 86 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Заккрыть](#)

Репликация и сборка происходят в цитоплазме клеток. Зрелые вирионы отпочковываются от мембран аппарата Гольджи и транспортируются к плазматической мембране.

Буньявирусы чувствительны к эфиру, детергентам, разрушаются при температуре 56 °С.

Буньявирусы принадлежат к экологической группе арбовирусов, поэтому они связаны как с позвоночными хозяевами, так и с кровососущими переносчиками: клещами, комарами, москитами, слепнями. Вирусы Буньямвера, Калифорнийского энцефалита, большинство вирусов москитных лихорадок, Крымской геморрагической лихорадки и аналогичной лихорадки Конго и др. патогенны для человека. Вирусы вызывают острые лихорадочные заболевания с судорогами, рвотой, конъюнктивитом, кишечными коликами, кожными высыпаниями, носовыми кровотечениями и кровавой рвотой. В природных очагах в период повышенной заболеваемости осуществляется специфическая профилактика убитыми вакцинами.

Семейство Ортомиксовирусы Orthomyxoviridae (от греч. orthos ‘настоящие’, муха ‘слизь’) – вирусы, имеющие тропизм к эпителию органов дыхания. Содержит семь родов:

- род *Influenzavirus A*, род *Influenzavirus B*, род *Influenzavirus C* включает вирусы, вызывающие заболевания у человека, животных и птиц;
- род *Influenzavirus D* содержит вирус, инфицирующий свиней;
- род *Isavirus* включает вирус, патогенный для лосося;
- род *Quaranjavirus* включает вирусы, встречающиеся у птиц и клещей;
- род *Togotavirus* содержит вирусы позвоночных и беспозвоночных животных.

Вирионы сложные сферические. Диаметр вирионов составляет 80–90 нм. Суперкапсид с поверхностными шипами двух типов: Н – гемагглютинин, N – нейраминидаза. Капсид со спиральной симметрией. Геном – линейная, одноцепочечная фрагментированная минус-РНК (рисунок 26).



Начало

Содержание



Страница 87 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

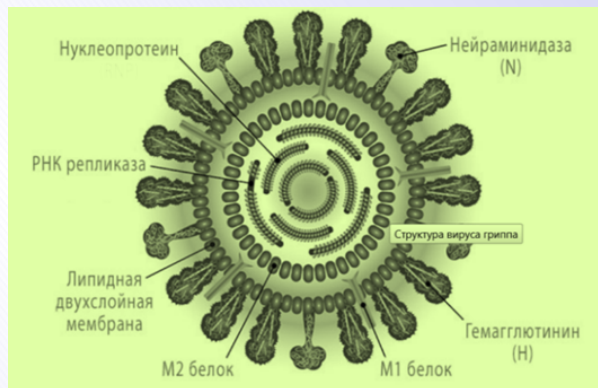


Рисунок 26 – Вирион вируса гриппа А

Вирионы гриппа А и В морфологически неразличимы друг от друга, тогда как вирионы гриппа С отличаются от других представителей семейства тем, что их поверхностные шипы организованы в шестигранные фигуры. В нуклеокапсиде вирусов гриппа А и Б содержится 8 фрагментов РНК, у вируса гриппа С – 7 фрагментов РНК.

Ортомиксовирусы чувствительны к эфиру, детергентам, низким значениям рН и температуре 60 °С и выше.

Вирусы проникают в клетку путем эндоцитоза. Репликация начинается в ядре и оканчивается в цитоплазме клеток, там же происходит сборка вирионов с последующим отпочковыванием от плазматической мембраны.

Наибольшее клиническое значение имеет *Influenzavirus A* – вирус гриппа типа А, который чаще всего вызывает эпидемии и пандемии гриппа. Вирус характеризуется высокой изменчивостью по антигенному сдвигу и антигенному дрейфу. Вирусы гриппа А подразделяются на серотипы (подтипы), что зависит от комбинации гемагглютенина (Н), нейраминидазы (N) и белков на поверхности вируса. Известны



Начало

Содержание

◀

▶

◀◀

▶▶

Страница 88 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

18 подтипов Н, 11 подтипов N, что в совокупности допускает возможность наличия 198 вариантов вируса гриппа А.

Передаются ортомиксовирусы воздушно-капельным путем, вызывают ряд респираторных симптомов. От вируса гриппа А применяется ежесезонная вакцинация, разрабатываемая с учетом циркулирующего серотипа.

Семейство Парамиксовирусы *Paramyxoviridae* (от греч. *para*- ‘подобный’ и *myxa*- ‘слизь’) объединяет вирусы позвоночных животных. Включает два подсемейства:

- подсемейство *Paramyxovirinae* содержит род *Morbillivirus* (вирус кори, вирус чумы КРС), род *Paramyxovirus* (вирусы парагриппа), род *Rubulavirus* (вирус эпидемического паротита);

- подсемейство *Pneumovirinae* содержит два рода – *Pneumovirus* (респираторно-синцитиальный вирус) и *Metapneumovirus*.

Вирионы сложные, плеоморфные или округлой формы. Диаметр вирионов – 150–300 нм. Суперкапсид содержит гликопротеидные шипики и F-белок слияния. Нуклеокапсид спиральной симметрии, нитевидный (длина около 1 мкм) и свернут в клубок. Геном – спиральная линейная молекула минус-РНК (рисунок 27).

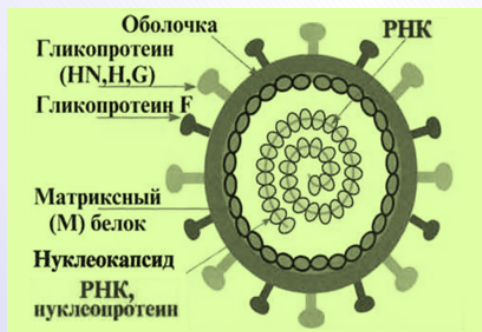


Рисунок 27 – Вирион парамиксовируса



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 89 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Заккрыть](#)

Виды рода Paramyxovirus в суперкапсиде содержат N, а виды рода Morbillivirus содержат H и имеют цитоплазматические и внутриядерные включения.

Вирусы проникают в клетки путем слияния оболочки вириона с клеточной мембраной. Репликация и сборка происходят в цитоплазме клеток. При выходе вирионы отпочковываются от плазматической мембраны.

Вирусы чувствительны к жирорастворителям, формальдегиду, окисляющим агентам.

Семейство Пикорнавирусы *Picornaviridae* (от итал. *Piccolo* ‘маленький’, *RNA* ‘РНК’) – вирусы позвоночных, имеющие минимальные размеры среди известных вирусов. В семействе пять родов: *Enterovirus* (вирус полиомиелита), *Rhinovirus* (вирусы, вызывающие риниты), *Cardiovirus* (вирус Коксаки, вирус ЕСНО), *Aphthovirus* (вирус ящура парнокопытных животных), *Hepatovirus* (вирус гепатита А).

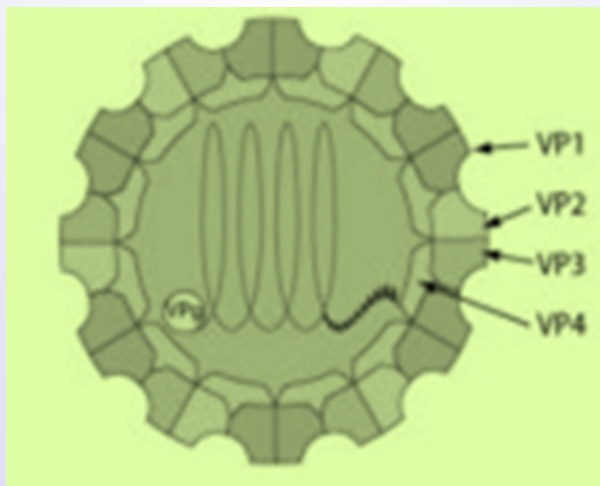


Рисунок 28 – Вирион пикорнавируса



Начало

Содержание



Страница 90 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

Вирионы простые, в виде икосаэдров. Диаметр вирионов 20–30 нм. Капсид состоит из 12 пятиугольников (пентамеров), каждый из которых, в свою очередь состоит из 5 белковых субъединиц (протомеров). Протомеры образованы четырьмя вирусными полипептидами (VP1, VP2, VP3, VP4). Геном – одноцепочечная цельная плюс-нитевая линейная РНК (рисунок 28).

Репликация и сборка вириона происходят в цитоплазме клеток. Вирионы постепенно накапливаются в клетках и лизируют их.

Резистентны к эфиру, жирорастворителям, 70 %-му спирту, 5 %-му раствору лизола, 3 %-му фенолу. Устойчивы к резкому повышению или понижению температуры, неделями сохраняются при комнатной температуре; чувствительны к формальдегиду, 0,1 %-й соляной кислоте, хлору. При температуре +100 °С – мгновенно погибают. Также обезвреживанию вируса способствует пастеризация молочных продуктов (61 °С в течение 30 мин.).

Основной путь передачи вирусов – воздушно-капельный. Парамиксовирусные инфекции – острые лихорадочные заболевания: при парагриппе поражается гортань; при эпидемическом паротите опухают околоушные железы, реже поражаются яички и яичники; корь проявляется обильной пятнисто-папулезной сыпью, осложняется пневмонией и энцефалитом; респираторно-синцитиальные инфекции вызывают пневмонию у детей и насморк у взрослых. В профилактических целях применяется вакцинация против кори и паротита живыми ослабленными вакцинами.

Вирусы обнаруживаются в фекалиях, хозяйственно-бытовых сточных водах, на овощах, фруктах, в почве, в воде речной и водопроводной воде. Передаются фекально-орально и аэрогенно-капельным путем.

Энтеровирусные инфекции проявляются внезапным повышением температуры, слабостью, воспалением ВДП и кишечника. Полиомиелит отличается возникновением параличей проксимальных отделов нижней конечности (спинальная форма) вследствие разрушения полиовирусом двигательных нейроцитов передних рогов спинного мозга (наиболее восприимчивы дети 4 месяцев –10 лет). Вирус гепатита А приводит к желтухе.



Начало

Содержание



Страница 91 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Семейство Рабдовирусы *Rabdo*viridae (от *rabdos* ?продолговатый?) объединяет вирусы позвоночных, растений и насекомых.

В семействе выделяют два рода вирусов, поражающих позвоночных:

- род *Vesiculovirus* – вирус везикулярного стоматита;
- род *Lyssavirus* – вирусы бешенства человека и животных.

Вирионы сложные, пулевидной формы. Размер вирионов составляет 130–380 × 50–60 нм. В суперкапсиде гликопротеидные шипы. Симметрия капсида спиральная. Капсид содержит транскриптазу. Геном – однонитевая линейная минус-РНК (рисунок 29).

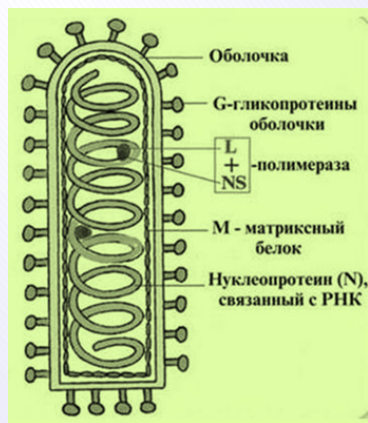


Рисунок 29 – Вирион рабдовируса

Репродукция осуществляется в цитоплазме. Созревший вирион отделяется от клетки путем почкования через внутрицитоплазматическую и плазматическую мембраны.

Рабдовирусы чувствительны к эфиру, хлороформу, этиловому спирту, йодистым препаратам, хлорамину, лизолу, повышенной температуре.



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 92 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)

Источники вируса бешенства в дикой природе – плотоядные животные (кошки, собаки, лисы, волки, мышевидные грызуны и т. д.). Вирус передается через укус или ослонение кожи. Инкубационный период длится до 30–90 дней. Бешенство у человека – острое заболевание, при котором избирательно поражаются нервные клетки гиппокампа, продолговатого мозга, мозжечка, наступает смерть. Первую антирабическую вакцину получил Л. Пастер в 1885 г.

Семейство Реовирусы *Reoviridae* (от первых букв англ. *respiratory, enteric, orphan viruses*) объединяет более 500 представителей и содержит 9 родов:

- роды *Orthoreovirus*, *Orbivirus*, *Coltivirus*, *Rotavirus* включает вирусы млекопитающих. Среди них имеются кишечные и респираторные вирусы, а также некоторые арбовирусы;

- род *Aquareovirus* включает вирусы рыб и моллюсков;

- род *Cypovirus* включает вирусы насекомых;

- роды *Phytoreovirus*, *Fijivirus* и *Oryzavirus* включают реовирусы растений.

Вирионы реовирусов простые, сферические, диаметром 70 нм. Капсид икосаэдрического типа симметрии, двух- или трехслойный. Капсид с шипами на поверхности (*Orthoreovirus*) или без них (*Orbivirus*, *Coltivirus*, *Rotavirus* и *Seadornavirus*). Геном – двунитевая фрагментированная (10–12 фрагментов) линейной РНК. Вирион содержит РНК-зависимую РНК-полимеразу (рисунок 30)

Вирусы устойчивы к эфиру, детергентам, 3 %-му раствору формалина и 1 %-му раствору перекиси водорода, к прогреванию при температуре 56 °С.

Размножаются вирусы в цитоплазме инфицированных клеток. Капсиды агрегируются и связываются с белками в эндоплазматической сети. Вирусы выходят при лизисе клетки.

Наибольшее значение для человека имеют реовирусы рода *Rotavirus*. Ротавирусная инфекция передается от человека к человеку через предметы быта, приготовленную пищу, зараженную воду. Вирусы распространены в странах умеренного климата повсеместно, приурочены к холодному времени года, вызывают 90 % гастроэнтеритов у детей.



Начало

Содержание



Страница 93 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

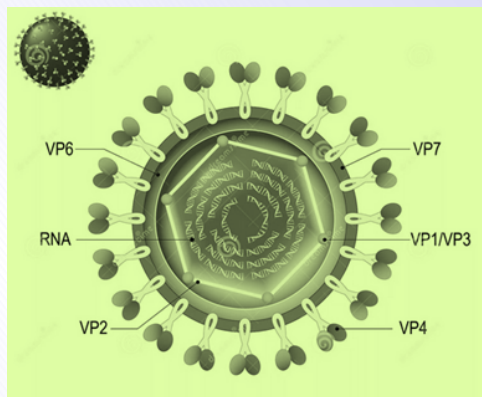


Рисунок 30 – Вирион реовируса

Семейство Ретровирусы *Retraviridae* объединяет вирусы позвоночных, содержащие обратную транскриптазу (ревертазу).

Выделяют три подсемейства:

1. Подсемейство *Oncovirinae* включает онкогенные РНК содержащие вирусы сарком и лейкозов мышей, кошек, птиц, крупного рогатого скота и штаммы РНК-вирусов, полученных из опухолей человека и т. д. Классифицировано четыре структурно и морфологически сходных типа онкорнавирусов – А, В, С и D. Типы А, В и С имеют округлую форму, D – грушевидную.

2. Подсемейство *Sputavirinae* включает неонкогенные, вызывающие бессимптомные инфекции у нескольких видов животных, в культурах клеток вызывают пенистое перерождение.

3. Подсемейство *Lentivirinae* включает вирусы, вызывающие «медленные инфекции» – вирусные иммунодефициты человека и животных (ВИЧ).

Вирион сложный, сферической формы, диаметром 100–150 нм. В суперкапсидной оболочке содержатся шипы из белков двух типов: gr 120 (обладает рецепторной



Начало

Содержание



Страница 94 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

функцией), gp 41 (обладает якорной функцией). Капсид в виде усеченного конуса, симметрия – спиральная. В геноме две молекулы РНК (рисунок 31).

В капсиде находятся вирусные ферменты:

- обратная транскриптаза; осуществляет синтез вирусной ДНК с молекулой вирусной РНК;
- протеаза; участвует в «нарезании» предшественников вирусных белков при созревании новой вирусной частицы;
- эндонуклеаза (интеграза); производит встраивание вирусной ДНК в геном клетки хозяина, в результате чего образуется провирус.

Взаимодействие с клеткой осуществляется по интегративному типу (рисунок 14).

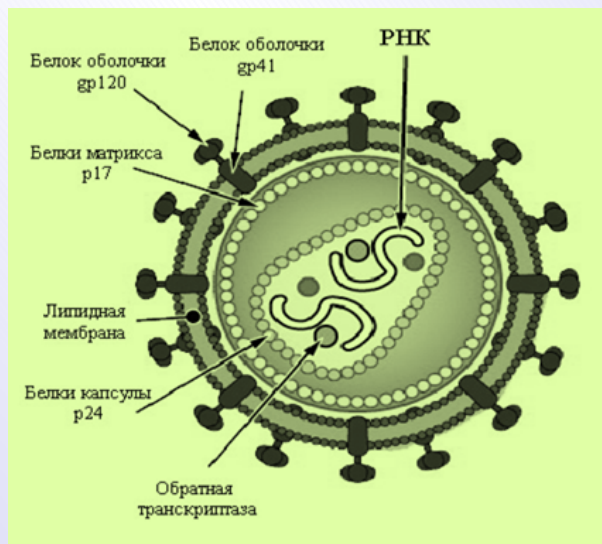


Рисунок 31 – Вирион ВИЧ

Ретровирусы инактивируются слабыми кислотами, эфиром и формалином, нагреванием при 56 С в течение 30 минут.



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 95 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)

Ретровирусы передаются инъекционным путем, с переливаемой кровью, плазмой, половым путем. Возможны инфицирование плода (вертикальный путь), инфицирование ребенка во время родов, а также во время вскармливания грудным молоком.

Семейство Тогавирусы *Togaviridae* включает вирусы позвоночных, относящиеся к двум родам:

– род *Alphavirus* объединяет вирусы, относящиеся к экологической группе *арбовирусов* (вирусы: Синдбис; Венесуэльского, Восточного, Западного энцефаломиелитов лошадей; Карельской лихорадки; Чикунгунья; Ньонг-Ньонг; леса Семлики). Вызываемые заболевания – кровяные природно-очаговые зоонозы. Переносятся комарами. Арбовирусные инфекции сопровождаются лихорадкой, энцефалитом, миалгией, сыпью и увеличением лимфоузлов.

– род *Rubivirus* включает вирус краснухи, вызывающий антропонозную инфекцию дыхательных путей – детское лихорадочное заболевание с обильной мелкоточечной сыпью и увеличением лимфатических узлов. Для беременных вирус опасен возможностью абортирования плода и тератогенным действием на плод.

Семейство Флавивирусы *Flaviviridae* включает вирусы позвоночных, в том числе арбовирусы рода *Flavivirus* (вирус желтой лихорадки, вирус клещевого весенне-летнего энцефалита, вирус японского энцефалита), род *Hepacivirus* (вирус гепатита С).

Основными переносчиками и резервуаром вируса клещевого весенне-летнего энцефалита на территории нашей страны являются иксодовые клещи. Вирус сохраняется на всех фазах жизненного цикла клеща. Промежуточным хозяином являются дикие и домашние животные мелкого и среднего размера. После укуса инфицированного клеща или употребления в пищу сырого молока коз вирус проходит стадию распространения в организме гематогенным и лимфогенным путем и в конечном итоге попадает в ЦНС.



Начало

Содержание



Страница 96 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Вirus гепатита С передается через поврежденную кожу и слизистые, кровь. При хроническом инфицировании возникает риск развития цирроза печени или рака печени.

Вирионы тогавирусов и флавивирусов имеют сходное строение.

Вирионы сферические, сложные. Суперкапсид с шипиками 5–10 нм длиной. Форма вириона округлая. Диаметр вирионов 60–70 нм. Нуклеокапсид икосаэдрический, тесно прилегает к суперкапсиду. Геном – одноцепочечная линейная плюс-РНК (рисунок 32).



Рисунок 32 – Вирион того- и флавивирусов

Репликация и сборка происходят в цитоплазме клеток, вирионы отпочковываются от плазматической мембраны.

Вирусы чувствительны к эфиру, органическим растворителям, инактивируются протеазами, при кислых и щелочных значениях pH, под действием рассеянного света и УФ, при 56–60 °C через 30–60 мин.

Репликация тогавирусов происходит в цитоплазме. Нуклеокапсиды формируются в цитоплазме на эндоплазматических мембранах и продвигаются



Начало

Содержание



Страница 97 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

к плазматической мембране, где они выстраиваются под участки скопившихся вирусных гликопротеиновых пепломеров. Наконец, вирионы формируются почкованием нуклеокапсидов через плазматическую мембрану.

Вопросы:

1. К каким семействам относятся самые крупные и самые мелкие вирусы?
2. Какие ферменты содержат вирионы ВИЧ?
3. К каким семействам относятся вирусы, вызывающие гепатиты?
4. Чем отличается геном Буньявирусов от фрагментированных геномов других вирусов?
5. С чем связано свойство устойчивости вирионов к органическим растворителям?



Начало

Содержание



Страница 98 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

ТЕМА 7. АНТИВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Антивирусные средства и вакцины

На сегодняшний день разработаны антивирусные препараты, подавляющие вирусы на различных этапах репродукции вирусов.

На внеклеточной стадии в отношении вирусов высокой активностью обладают многие антисептики (этанол, гипохлорит, пероксид водорода, нитрат серебра, глютаровый альдегид и т. д.). Антисептики растворяют липиды суперкапсида и вызывают денатурацию белков капсида.

На этапах адсорбции и проникновения вирусов в клетку эффективны препараты, блокирующие вирусные рецепторы (маравирик ингибирует gp120 рецептора ВИЧ; энфувиртид – gp41 рецептора ВИЧ).

Останавливают процесс депротенинизации вирусов препараты ремантадин, амантадин (у вируса гриппа типа А связываются с белком М2).

Химиотерапевтические препараты, блокирующие внутриклеточную репродукцию вирусов, связывают и подавляют функции вирусных белков (ферменты, структурные и регуляторные белки), необходимых для эффективной репродукции вирусов:

- средства, блокирующие синтез вирусной ДНК (ацикловир, валацикловир подавляют репродукцию вирусов герпеса I–III типов);
- ингибиторы обратной транскриптазы (азидотимидин, дидезоксицитидин, ламивудин – терапия ВИЧ, гепатита В);
- средства, блокирующие синтез вирусной РНК (рибавирин активен в отношении вирусного гепатита С, вирусов лихорадки Ласса, хантавируса);
- ингибиторы вирусных протеаз (саквинавир, индинавир, ритонавир, нелфинавир блокируют протеазу ВИЧ; телапревир, симепревир – протеазу вируса гепатита С);
- ингибиторы интегразы ВИЧ (ралтегравир, элвитегравир);



Начало

Содержание



Страница 99 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

– ингибиторы вирусных регуляторных белков (ледипасвир, даклатасвир и велпатасвир – ингибиторы вируса гепатита С);

– препараты, ингибирующие сборку вирусных частиц (метисазон эффективный против вируса натуральной оспы);

– препараты, нарушающие выход вируса из зараженной клетки (озельтамивир, занамивир препятствуют выходу вирусных частиц гриппа типов А и В из зараженных клеток).

В 1957 г. было установлено, что клетки, зараженные вирусом, вырабатывают особый белок – *интерферон*. Интерфероны закодированы в генетическом аппарате клетки. Интерферон образуется в местах размножения вируса и вызывает специфическое торможение транскрипции вирусного генома, подавляя трансляцию вирусной иРНК, что препятствует накоплению вируса в клетке мишени.

Клетки вырабатывают этот защитный белок в ответ на действие вирусов, бактерий, опухолевых клеток или продуктов их метаболизма. Его специфичность имеет видовой характер: человеческий интерферон ингибирует репродукцию вирусов в клетках человека, мышинный – мыши и т. д. Интерферон обладает противоопухолевым средством, что может свидетельствовать о роли вирусов в возникновении опухолей. После внедрения вируса в организм интерферон начинает образовываться любыми клетками уже через два часа, опережая механизм антителиобразования. Наиболее активными его продуцентами интерферона являются лейкоциты и лимфоциты.

Стимулировать выработку интерферонов могут лекарственные препараты – *индукторы интерферона* (кагоцел, ларифан, амиксин, циклоферон и др.).

Л. Пастер в конце XIX в. предложил использовать препараты, предназначенные для специфической профилактики инфекционных болезней, называть *вакцинами*. Антивирусные вакцины представляют собой **антигены**, которые, активируя иммунокомпетентные клетки организма, вызывают образование иммуноглобулинов и развитие защитных иммунологических процессов, обеспечивающих



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 100 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)

невосприимчивость к вирусным инфекциям. Искусственный антивирусный иммунитет, как и постинфекционный, возникает через 10–14 дней и в зависимости от качества вакцины и индивидуальных особенностей организма сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет.

Массовые прививки позволяют создать коллективный активный иммунитет и обеспечить эпидемиологическое благополучие населения. Они регулируются государственными законами и проводятся по эпидемическим показаниям при угрозе вирусных эпидемий, большом риске заболевания при выезде в регионы с природной очаговостью по особо опасным вирусным инфекциям или осуществлении плановых прививок.

Для специфической профилактики вирусных инфекций разработаны четыре группы антивирусных вакцин:

1. *Корпускулярные вакцины* представляют собой суспензии или лиофилизированные массы живых ослабленных или убитых вирионов из зараженных вирусами культур клеток, куриных эмбрионов, различных органов и тканей животных, очищенных от балластных веществ.

Живые вакцины готовят из ослабленных (аттенуированных) вакцинных штаммов. Первой, созданной в искусственных условиях вакциной, была разработанная в 1885 г. Л. Пастером антирабическая вакцина против бешенства. Первую аттенуированную вакцину от гриппа разработал в 1936 г. А. А. Смородинцев.

Убитые вакцины получают из концентрированных стандартных взвесей вирусов, инаktivированных формальдегидом или ультрафиолетом. Первой полностью обезвреженной вакциной была разработанная в 1955 г. противополиомиелитная формолвакцина Солка.

2. *Некорпускулярные вакцины* состоят из чистых вирусных антигенов. *Субъединичные* некорпускулярные вакцины готовятся из структурных субъединиц внешних оболочек сложных вирионов, путем растворения липидного бислоя



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 101 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)

детергентами с последующим центрифугированием, в процессе которого от нуклеокапсидов отделяют гликопротеиды. Практическое применение получила только субъединичная противогриппозная вакцина из гемагглютининов и нейраминидаз, обладающих свойствами протективных антигенов. *Синтетические* некорпускулярные вакцины создают путем синтеза вирусных детерминант протективных антигенов.

3. *Генноинженерные вакцины* – это искусственно созданные рекомбинантные вирусы, в геном которых введены гены других вирусов, кодирующих один или несколько специфических антигенов. Например, рекомбинантный вирус осповакцины, синтезирующий поверхностный HBs-антиген вируса гепатита В.

4. *Антиидиотипические вакцины* представляют собой моноклональные антиидиотипические антитела, имеющие сходную с детерминантой антигена конфигурацию или, как чаще говорят, несущие ее «внутренний образ». Для их получения используют гибридомы, отобранные после иммунизации животных моноклональными антителами.

Широкое практическое использование получили корпускулярные вакцины, остальные три группы вакцин, имеющие большой научно-практический интерес, не вышли пока из стадии разработок.

В *Национальный календарь профилактических прививок Беларуси* включена вакцинация против 12 инфекций: гепатита В, туберкулеза, дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, кори, паротита, краснухи, пневмококковой и гемофильной инфекции и гриппа (рисунок 33). В Национальном календаре прививок обозначены минимальные интервалы между прививками. Эти интервалы нельзя сокращать, но в случае необходимости можно увеличивать.

[Начало](#)[Содержание](#)[Страница 102 из 122](#)[Назад](#)[На весь экран](#)[Заккрыть](#)

Национальный календарь профилактических прививок

(Постановление МЗ РБ от 17.05.2018 №42 «О профилактических прививках»)

Сроки проведения...: Перечень инфекций, против которых проводятся профилактические прививки

Новорожденные в первые 12 часов жизни:	Первая прививка против вирусного гепатита «В» (ВГВ-1)
Новорожденные на 3-5 день жизни:	Прививка против туберкулеза БЦЖ (БЦЖ-М)
2 месяца	: Первая прививка против коклюша, дифтерии, столбняка, гемофильной инфекции, полиомиелита (АКДС-1, ИПВ-1, Хиб-1), : вторая прививка против вирусного гепатита «В» (ВГВ-2) : пневмококковая инфекция (дети из группы риска)
3 месяца	: Вторая прививка против коклюша, дифтерии, столбняка, гемофильной инфекции, полиомиелита (АКДС-2, ИПВ-2, Хиб-2), : третья прививка против вирусного гепатита «В» (ВГВ-3)
4 месяца	: Третья прививка против коклюша, дифтерии, столбняка, гемофильной инфекции, полиомиелита (АКДС-3, ИПВ-3, Хиб-3), : четвертая прививка против вирусного гепатита «В» (ВГВ-4) : пневмококковая инфекция (дети из группы риска)
12 месяцев	: Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита (КПК-1) : пневмококковая инфекция (дети из группы риска)
18 месяцев	: Прививка против коклюша, дифтерии, столбняка (АКДС-4)
6 лет	: Прививка против дифтерии, столбняка (АДС), вторая прививка против кори, краснухи, эпидемического паротита (КПК-2)
7 лет	: Четвертая прививка против полиомиелита (ИПВ-4)
11 лет	: Прививка против дифтерии (АД-М)
16 лет	: Прививка против дифтерии, столбняка (АДС-М или АД-М, АС)
Взрослые в возрасте 26 лет и каждые 10 лет жизни до достижения возраста 66 лет	: Прививка против дифтерии, столбняка АДС-М или АД-М, АС
Дети в возрасте 6 мес. и взрослые	: прививка против гриппа



Начало

Содержание



Страница 103 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Рисунок 33 – Национальный календарь профилактических прививок

Вопросы:

1. Подумайте, каким образом с точки зрения вирусологии рекомендации «Мойте руки с мылом», «Используйте антисептики для обработки рук» обеспечивают антивирусное действие?
2. На какие стадии внутриклеточной репродукции вирусов могут действовать химиотерапевтические препараты?
3. Какова роль интерферонов в борьбе с вирусной инфекцией?
4. Вакцины какой группы для специфической профилактики вирусных инфекций были разработаны первыми?
5. Какую цель реализует национальный календарь профилактических прививок?



Начало

Содержание



Страница 104 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ

Занятие № 1 МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИРУСОВ

Задание: ознакомиться с методами выделения и изучения вирусов.

1. Электронная микроскопия

Электронная микроскопия позволяет визуально выявлять вирусные частицы в различных материалах, дифференцировать их по форме, размеру и ультраструктуре. Этим методом можно также определить локализацию вириона в клетке, цитологические изменения клеток. Важнейшим преимуществом электронной микроскопии является отсутствие специфичности к какой-либо определенной группе вирусов, в отличие от иммунологических или молекулярных тестов.

Для проведения электронно-микроскопического исследования необходимо наличие достаточного количества вирусных частиц в образце (концентрация вирионов должна быть не менее 10^7 шт/мл). В этих целях применяют очистку и концентрирование вирусного материала (осаждение, центрифугирование, фильтрация, хроматография).

Резкое повышение разрешающей способности электронного микроскопа обеспечивается потоком электронов, проходящих в вакууме через электромагнитные поля, создаваемые электромагнитными линзами (рисунок 34). Электроны могут проходить через структуры исследуемого объекта (трансмиссионная электронная микроскопия) или отражаться от них (сканирующая электронная микроскопия), отклоняясь под разными углами, в результате чего возникает изображение на люминесцентном экране микроскопа. При трансмиссионной (просвечивающей) электронной микроскопии получают плоскостное изображение структур, при сканирующей – объемное.

Электронная микроскопия позволяет судить о размере вирионов, их форме, характере симметрии капсида.



Начало

Содержание



Страница 105 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

В металлическом цилиндре колонны микроскопа, в которой создан вакуум, последовательно сверху вниз располагаются: вольфрамовый катод, металлическая пластина с отверстием посередине (анод), двухступенчатая электромагнитная линза (конденсор), держатель с объектом, объективная линза, люминесцирующий экран и фотографическая пластинка. Проходящий через катушки электромагнитных линз ток создает концентрическое магнитное поле, с помощью которого фокусируется электронный пучок.

Ток в несколько сот мкА нагревает вольфрамовую нить, в результате чего происходит эмиссия электронов. В следствие большой разности потенциалов, возникающей между катодом и пластиной анода, ускоряется движение электронов по направлению к аноду. Часть электронов проходит через отверстие в его центре (центральная апертура) и образует электронный пучок, направляющийся вниз по колонне микроскопа. Электронный пучок, сфокусированный первой магнитной линзой (конденсорной), освещает объект. Когда объект в колонне микроскопа оказывается на пути электронного пучка, происходит взаимодействие электронов с объектом. Большая часть электронов пройдет через объект без отклонения и вызовет свечение люминесцентного экрана в точках попадания электронов. Совокупность темных и светлых точек на экране создает изображение.

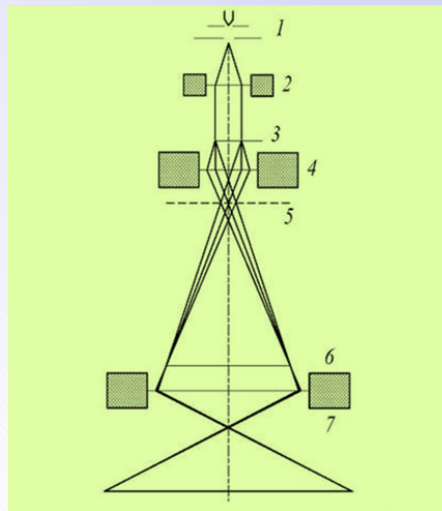


Рисунок 34 – Схема оптической системы трансмиссионного (просвечивающего) электронного микроскопа:

- 1 – источник излучения (катод);
- 2 – двухступенчатая электромагнитная линза (конденсор);
- 3 – объект;
- 4 – объективная линза;
- 5 – первичное промежуточное изображение;
- 6 – вторичное промежуточное изображение;
- 7 – проекционная линза



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 106 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)

2. Фильтрация через коллоидные мембраны

Метод основан на пропускании вируссодержащего материала через мембраны с известным размером пор. Фильтрация позволяет определить приблизительный размер вирусной частицы.

3. Осаждение при ультрацентрифугировании

Метод определения размеров вирионов основан на анализе скорости их движения в суспендирующей жидкости. Частицы, взвешенные в жидкости, оседают с разной скоростью, благодаря чему компоненты взвеси можно быстро разделить центрифугированием.

Скорость осаждения частицы прямо пропорциональна разности плотности частиц и жидкости, квадрату угловой скорости и квадрату радиуса окружности и обратно пропорциональна вязкости жидкости. Скорость осаждения зависит от формы оседающих частиц.

Вирусы хорошо седиментируют в скоростных ультрацентрифугах (60 000 об/мин и выше). Используя аналитические роторы, в которых луч видимого или ультрафиолетового света проходит через центрифужные ячейки с прозрачными стенками, можно проводить измерения при движении центрифуги. При седиментации однородной популяции светопоглощающих частиц (вирионов) образуется резкая подвижная граница, положение которой определяют либо непосредственно путем измерения поглощения света, либо по положению области, где показатель преломления жидкости резко изменяется.

Задание: По фотографиям, полученным с помощью электронного микроскопа, определить размеры вирионов (рисунок 35, 36, 37).



Начало

Содержание



Страница 107 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

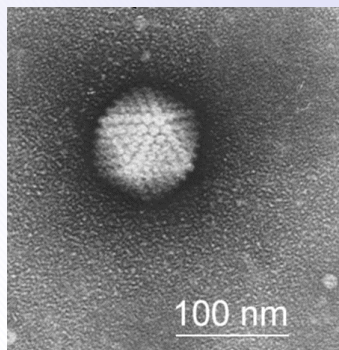


Рисунок 35 – Электронное фото аденовируса



Рисунок 36 – Электронное фото вируса бешенства



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 108 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Заккрыть](#)

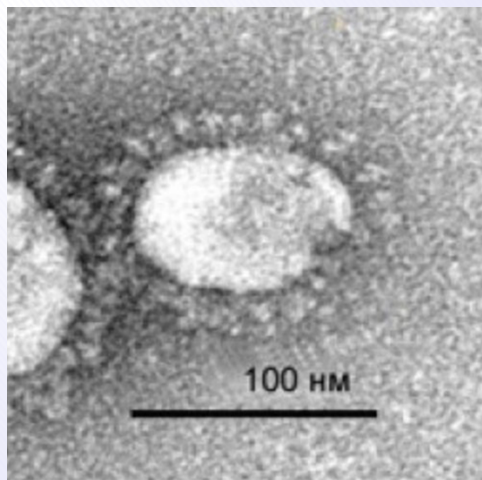


Рисунок 37 – Электронное фото коронавируса

[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 109 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)

Занятие № 2 МЕТОДЫ РАБОТЫ С БАКТЕРИОФАГАМИ

Задание: Ознакомиться с методами работы с бактериофагами

1. Получение бактериофагов

Источниками выделения бактериофагов являются лизогенные культуры, а также выделения больных и бактерионосителей (кровь, моча, испражнения, гной), различные объекты внешней среды (почва, вода). При выделении фагов из различных объектов исследуемый материал освобождается от бактериальных клеток путем фильтрования через бактериальные фильтры либо путем прогревания и последующего центрифугирования. Часто прибегают к предварительному обогащению исследуемого материала – посеву его в бульонную среду, зараженную чувствительной культурой. Готовый препарат фага представляет собой прозрачную желтоватую жидкость. В целях повышения стабильности фильтрат фаголизатов таблетируют и покрывают кислотоустойчивой оболочкой из ацетилцеллюлозы.

Метод выделения вирулентного фага на жидкой среде

Для выделения фага исследуемый жидкий материал центрифугируют. Надосадочную жидкость в количестве 1 мл переносят в 30 мл МПБ, засеянного 1мл 6–8-часовой культуры соответствующего микроорганизма. Посев помещают в термостат при температуре 37 °С на сутки, после чего пропускают через фильтр Зейтца, фильтрат разводят 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000 и прибавляют по 0,05 мл культуры. Контрольной служит бульонная культура без фильтрата. Через 18–20 ч пробирки извлекают из термостата. О наличии фага судят по просветлению среды: в пробирках, где находился фаг, вследствие лизиса бактерий под его влиянием бульон просветляется; в контрольной пробирке, без фага, наблюдается нормальный рост бактерий – среда остается мутной.

[Начало](#)[Содержание](#)[Страница 110 из 122](#)[Назад](#)[На весь экран](#)[Закрыть](#)

Метод выделения вирулентного фага на плотной среде

Для выделения действия фага на плотной среде бульонную культуру микроорганизмов высеивают на агар в чашках Петри: 1 каплю культуры растирают стеклянным шпателем по всей поверхности агара, крышку закрывают, чашки помещают в термостат на 3–4 ч. Затем в одну чашку на агаре с молодой культурой вносят фаг по одной капле в нескольких местах и вновь чашки ставят в термостат на сутки. По истечении этого времени в контрольной чашке, без фага, обычно наблюдается обильный сплошной рост бактерий по всей поверхности среды; в чашке с добавленным фагом наблюдается задержка роста бактерий в местах нахождения капель с фагом.

2. Индукция лизогенных бактерий

Лизогенные бактерии способны продуцировать фаг, отщепляя профаг от бактериальной хромосомы. Частоту продукции фага увеличивают воздействуя на лизогенные бактерии ультрафиолетовыми лучами, ионизирующей радиацией и химическими мутагенами.

Метод индукции лизогенных бактерий

Свежевыросшую 8-часовую культуру бактерий по 5 мл разливают в две чашки Петри. Одну из них (опытную) открывают и в течение 30–180 с облучают под бактерицидной лампой, а вторую (контрольную) – выдерживают в зоне действия УФ-лучей закрытой. Затем обе взвеси бактерий (3–3,5 мл) засеивают в две пробирки с 5 мл соответствующей питательной среды и после нескольких часов инкубации в термостате в облученном посеве обнаруживают литический эффект действия вегетативных фагов.

3. Определение титра бактериофага

Титр бактериофага – это наименьшая концентрация активных фаговых частиц в единице объема (наибольшая степень разведения), которая способна



Начало

Содержание



Страница 111 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

лизировать гомологичную культуру. Чем выше степень разведения, тем активнее фаг. Титрование фага осуществляют как в жидких, так и на плотных средах.

Определение активности фага по методу Аппельмана

Метод Аппельмана позволяет путем титрования определить литическую активность бактериофага на жидких средах, т. е. установить его максимальное разведение, вызывающее полный лизис бульонной культуры бактерий.

Активность фага определяют в мясо-пептонном бульоне. Для этого берут пробирки, содержащие по 4,5 мл бульона. В первую пробирку вносят 0,5 мл испытуемого фага, смешивают его со средой и другой пипеткой переносят 0,5 мл в следующую пробирку и т. д. Таким образом, фаг последовательно разводят от 10^{-1} до 10^{-9} и выше. В каждое разведение фага вносят по 0,05 мл бульонной культуры соответствующего вида бактерий. Две пробирки с мясо-пептонным бульоном используют как контроль: одну засевают культурой бактерий (контроль за наличием в культуре фага), во вторую наливают фаг (контроль стерильности фага). Учет результатов проводят после выдержки пробирок в термостате в течение 18–24 ч. Титр фага определяют наибольшим разведением, в котором наблюдается полный лизис бактерий.

Таблица 1 – Схема титрования фага по Аппельману

Ингредиенты, мл	Номер пробирки						Контроль	
	1	2	3	4	5	6–10	фага	культуры
							11	12
МПБ	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5



Начало

Содержание



Страница 112 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

Исследуемый фаг	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	
Изотонический раствор NaCl								0,5
Бульонная культура бактерий	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	–	0,05
Учет результатов	–	–	–	–	–	+	–	+
Примечание – «+» – наличие роста, «–» – отсутствие роста бактерий.								

Метод выявления и подсчета фагов методом агаровых слоев по Грациа

В методике используют как подложку тщательно высушенный стерильный пластинчатый МПА. Для этого чашки Петри с 20–25 мл 1,5 %-го МПА, покрытые стерильной бумагой, выдерживают под бактерицидной лампой в течение нескольких часов, затем закрывают крышками и оставляют до следующего дня при комнатной температуре. Для выделения фага 1 мл испытуемого фильтрата, разведенного бульоном 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000 и 0,1 мл фагочувствительной культуры бактерий поочередно вносят в пробирку с 2,5 мл расплавленного 0,7 %-го агара, и хорошо перемешав ее содержимое, выливают в чашки Петри на поверхность подготовленного 1,5 %-го агара. После равномерного распределения смеси для уплотнения полужидкого агара чашки Петри оставляют на 30 мин. при комнатной температуре, а затем на сутки помещают в термостат при 37°C. При небольшом количестве корпускул фага в бактериальном газоне обнаруживаются отдельные негативные колонии, при большой концентрации фага – диффузный или даже сплошной лизис культуры.

Более точные данные об активности фага получают, определив количество активных фаговых частиц в единице объема. Для этого разные разведения фага засевают в две параллельные чашки Петри и после 18 ч пребывания их в термостате



Начало

Содержание



Страница 113 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

подсчитывают количество негативных колоний, умножая на разведение. При этом допускается, что одна негативная колония является потомством одной фаговой частицы. Например, при исследовании по методу Грация на чашках, в которые вносили 1 мл фага в разведении 10^{-7} , было обнаружено 25 колоний. Следовательно, титр фага (количество корпускул в 1 мл) равен $25 \cdot 10^7$, или $2,5 \cdot 10^8$.



Начало

Содержание



Страница 114 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

Занятие № 3 МНОГООБРАЗИЕ ВИРУСОВ ЭУКАРИОТ

Задание: Составить характеристики простых и сложных вирусов, модели которых представлены на рисунке 38, по предложенному в таблице 2 плану.

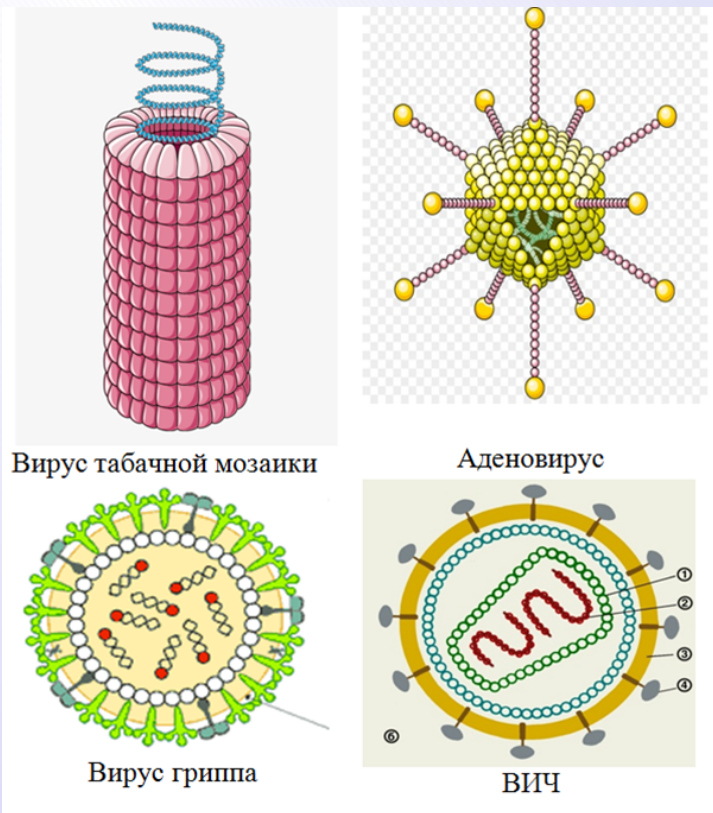


Рисунок 38 – Простые и сложные вирусы



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 115 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Заккрыть](#)

Таблица 2 – Характеристика вирусов

			Вид
			Семейство
			Тип нуклеиновой кислоты
			Форма вириона
			Наличие супер-капсида
			Типы шипиков
			Симметрия капсида
			Способы распространения
			Клетки-мишени
			Наличие антивирусной вакцины

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Тестовые задания по курсу «Вирусология»



Начало

Содержание



Страница 116 из 122

[Назад](#)

На весь экран

Закрывать

ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ

1. Вирусология как наука. Открытие вирусов. Основные направления вирусологии. Глобальные проблемы современной вирусологии.
2. Понятие о вирусах, стадии жизненного цикла. Уникальные свойства вирусов.
3. Строение вирусов: структура простых и сложных вирионов, типы симметрии капсидов.
4. Характеристика простых вирусов.
5. Характеристика сложных вирусов.
6. Химический состав вирионов: белки, нуклеиновые кислоты, липиды.
7. Организация геномов вирусов. Основные способы увеличения генетической информации у вирусов.
8. Типы нуклеиновых кислот вирусов.
9. Мутации и типы вирусных мутантов.
10. Генетические взаимодействия между вирусами.
11. Негенетические взаимодействия между вирусами.
12. Гипотезы происхождения вирусов.
13. Основные методы культивирования вирусов: биологический метод, метод культивирования вирусов на куриных эмбрионах.
14. Метод размножения вирусов в культуре клеток.
15. Репродукция вирусов: стадии репродукции вирусов в клетке.
16. Основные типы репликации вирусных геномов по Балтимору.
17. Морфотипы бактериофагов. Строение Т-четного Coli-фага.
18. Классификация бактериофагов: по спектру действия на бактерии, по механизму взаимодействия с бактерией.
19. Взаимодействие вирулентного фага с бактерией.
20. Взаимодействие умеренного фага с бактерией.
21. Явление трансдукции. Участие бактериофагов в трансдукции.
22. Онкогенные ДНК- и РНК-вирусы. Современная вирусогенетическая теория новообразований.



Начало

Содержание



Страница 117 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

23. Общая характеристика прионов. Прионные инфекции.
24. Вирусные инфекции растений. Вироиды, виroidные инфекции.
25. Критерии современной классификации вирусов. Семейства ДНК-геномных и РНК-геномных вирусов.
26. Семейство Аденовирусы: общая характеристика, представители.
27. Семейство Гепаднавирусы: общая характеристика, представители.
28. Семейство Герпесвирусы: общая характеристика, представители.
29. Семейства Папилломавирусы и Пиомавирусы: общая характеристика, представители.
30. Семейство Парвовирусы: общая характеристика, представители.
31. Семейство Поксвирусы: общая характеристика, представители.
32. Семейство Аренавирусы: общая характеристика, представители.
33. Семейство Буньявирусы: общая характеристика, представители.
34. Семейство Ортомиксовирусы: общая характеристика, представители.
35. Семейство Парамиксовирусы: общая характеристика, представители.
36. Семейство Пикорнавирусы: общая характеристика, представители.
37. Семейство Рабдовирусы: общая характеристика, представители.
38. Семейство Ретровирусы: общая характеристика, представители.
39. Семейство Тогавирусы и Флавивирусы: общая характеристика, представители.
40. Антивирусные средства. Интерферон.
41. Антивирусные вакцины, их классификация.



Начало

Содержание



Страница 118 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Антигены – вещества, которые организм рассматривает как чужеродные и дает на них иммунный ответ, имеющий целью удалить эти вещества.

Бактериофаги – вирусы, поражающие бактерии.

Вирион – вирусная частица, состоящая преимущественно из белка и нуклеиновой кислоты, относительно устойчивая во внешней среде и приспособленная к переносу генетической информации из клетки в клетку.

Виропексис – пассивный путь проникновения в клетку путем инвагинации участка цитоплазматической мембраны с образованием вокруг нее вакуоли – эндосомы.

Геронтологические изменения в организме – возрастные изменения, старение.

Иммунитет – невосприимчивость к инфекционным агентам.

Капсид – оболочка вириона, построенная из белковых капсомеров по принципам геометрической симметрии.

Медленная вирусная инфекция – инфекция, характеризующаяся длительным, многолетним инкубационным периодом, сопровождающимся своеобразными поражением органов и тканей, преимущественно ЦНС, медленным неуклонным прогрессированием заболевания и неизбежным летальным исходом.

Плазмиды – внехромосомные молекулы ДНК бактериальных клеток, участвующие в регуляции обменных процессов в клетке и процессах рекомбинации наследственной информации.

Прионы – белковые инфекционные агенты, не содержащие нуклеиновую кислоту.

Провирус – вирусный геном, который интегрирован в ДНК клетки-хозяина.

Профаг – умеренный бактериофаг, геном которого объединился с геномом бактерии-хозяина.

Реакция гемадсорбции – соединение эритроцитов с поверхностью пораженных вирусом клеток.



Начало

Содержание



Страница 119 из 122

Назад

На весь экран

Заккрыть

Репродукция вирусов – процесс размножения вирусных частиц в чувствительных к ним клетках.

Симпласт – многоядерная структура, образованная при слиянии однотипных клеток.

Синцитий – соединение многих клеток в одно общее образование различной величины и формы.

Суперкапсид – внешняя оболочка сложных вирионов.

Транспозоны – это мобильные генетические элементы – последовательности ДНК, способные к перемещению внутри генома.

Ультраструктура – термин для обозначения наноструктуры биологического объекта (вирионам, клеткам, тканям, органам).

Шипики – белки капсидов или суперкапсидов вирионов, обеспечивающих прикрепление вирусных частиц к поверхности чувствительных клеток.

Эндоцитоз – это клеточный механизм, который позволяет клеткам усваивать различные вещества из внешней среды путем инвагинации участка цитоплазматической мембраны с образованием вокруг нее вакуоли – эндосомы.

Антигены – вещества, которые организм рассматривает как чужеродные и дает на них иммунный ответ, имеющий целью удалить эти вещества.

Бактериофаги – вирусы, поражающие бактерии.

Вирион – вирусная частица, состоящая преимущественно из белка и нуклеиновой кислоты, относительно устойчивая во внешней среде и приспособленная к переносу генетической информации из клетки в клетку.

Виропексис – пассивный путь проникновения в клетку путем инвагинации участка цитоплазматической мембраны с образованием вокруг нее вакуоли – эндосомы.

Геронтологические изменения в организме – возрастные изменения, старение.

Иммунитет – невосприимчивость к инфекционным агентам.

Капсид – оболочка вириона, построенная из белковых капсомеров по принципам геометрической симметрии.



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 120 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)

Медленные вирусная инфекция – инфекция, характеризующаяся длительным, многолетним инкубационным периодом, сопровождающимся своеобразными поражением органов и тканей, преимущественно ЦНС, медленным неуклонным прогрессированием заболевания и неизбежным летальным исходом.

Плазмиды – внехромосомные молекулы ДНК бактериальных клеток, участвующие в регуляции обменных процессов в клетке и процессах рекомбинации наследственной информации.

Прионы – белковые инфекционные агенты, не содержащие нуклеиновую кислоту.

Провирус – вирусный геном, который интегрирован в ДНК клетки-хозяина.

Профаг – умеренный бактериофаг, геном которого объединился с геномом бактерии-хозяина.

Реакция гемадсорбции – соединение эритроцитов с поверхностью пораженных вирусом клеток.

Репродукция вирусов – процесс размножения вирусных частиц в чувствительных к ним клетках.

Симпласт – многоядерная структура, образованная при слиянии однотипных клеток.

Синцитий – соединение многих клеток в одно общее образование различной величины и формы.

Суперкапсид – внешняя оболочка сложных вирионов.

Транспозоны – это мобильные генетические элементы – последовательности ДНК, способные к перемещению внутри генома.

Ультраструктура – термин для обозначения наноструктуры биологического объекта (вирионам, клеткам, тканям, органам).

Шпиги – белки капсидов или суперкапсидов вирионов, обеспечивающих прикрепление вирусных частиц к поверхности чувствительных клеток.

Эндоцитоз – это клеточный механизм, который позволяет клеткам усваивать различные вещества из внешней среды путем инвагинации участка цитоплазматической мембраны с образованием вокруг нее вакуоли – эндосомы.



Начало

Содержание



Страница 121 из 122

Назад

На весь экран

Закрыть

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бактериофаги – вирусы бактерий : учеб. пособие / авт.-сост. Н. В. Иконникова. – Минск : ИВЦ Минфина, 2017. – 41 с.
2. Барышников, П. И. Ветеринарная вирусология : учеб. пособие / П. И. Барышников. – Барнаул : Изд-во АГАУ, 2006. – 113 с.
3. Букринская, А. Г. Вирусология / А. Г. Букринская. – М. : Медицина, 1986. – 336 с.
4. Вирусология / А. В. Пиневиц [и др.]. – СПб. : Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2012. – 432 с.
5. Вирусология : в 3 т. / Б. Филдс [и др.]. – М. : Мир, 1989. – 3 т.
6. Карпова, О. В. Основы вирусологии для биотехнологов / О. В. Карпова, Н. Б. Градова. – М. : ДеЛи плюс, 2012. – 104 с.
7. Маске, Л. П. Микробиология с основами вирусологии : курс лекций / Л. П. Маске. – Могилев : МГУ им. А. А. Кулешова, 2002. – 126 с.
8. Маянский, Н. А. Общая вирусология / Н. А. Маянский, В. С. Кропотов, А. Н. Маянский. – Н. Новгород : Изд-во НижГМА, 2008. – 112 с.
9. Медицинская вирусология : учеб. пособие / И. И. Генералов [и др.] // под ред. И. И. Генералова. – Витебск : ВГМУ, 2017. – 307 с.
10. Медицинская вирусология / под ред. А. М. Королюка, В. Б. Сбойчакова. – СПб. : ЭЛБИ, 2002. – 163 с.
11. Методы исследований в ветеринарной микробиологии, вирусологии, эпизоотологии, микологии с микотоксикологией и иммунологии : крат. курс лекций / сост.: Е. С. Краникова, А. В. Агольцов ; ФГБОУ ВПО «Саратов. ГАУ». – Саратов, 2014. – 51 с.
12. Общая вирусология / С. Лурия [и др.]. – М. : Мир, 1981. – 680 с.
13. Павлович, С. А. Микробиология с вирусологией и иммунологией / С. А. Павлович. – Минск : Высш. шк., 2008. – 799 с.
14. Павлович, С. А. Основы вирусологии / С. А. Павлович. – Минск : Высш. шк., 2001. – 192 с.



[Начало](#)

[Содержание](#)



[Страница 122 из 122](#)

[Назад](#)

[На весь экран](#)

[Закрыть](#)