

**Полтавський державний медичний університет
кафедра мікробіології, вірусології та імунології**

Лекція “Загальна вірусологія.
Морфологія і ультраструктура
вірусів. Культивування вірусів.
Ретровіруси”

Історія вивчення вірусів



- У 1921 году Гудпастур (Goodpasture) і Толберт (Talbert) запропонували гіпотезу, що цитомегалія має вірусну природу. У 1950 році Маргарет Сміт і Велліос (Vellios) довели, що інфекція може уражати матку. У 1956 році одночасно Маргарет Гледіс Сміт (Margaret Gladys Smith, 1896-1970 гг.) і Рове вдалося виділити цитомегаловірус з сечі дитини, хворої на цитомегалію. У 1960 році Веллер ввели назву ЦИТОМЕГАЛОВІРУС.



АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ СМОРОДИНЦЕВ

Профессор Александр Анатольевич Смородинцев известен у нас в стране и за рубежом как вирусолог. Более 130 его научных работ посвящены различным проблемам вирусных инфекций, их профилактике и диагностике, созданию противовирусного иммунитета. Он руководит лабораторией в Ленинградском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Приход А. Смородинцева в вирусологию не был случайным. Еще в детстве он часто допоздна засиживался в кабинете своего отца, Анатолия Александровича Смородинцева, одного из основоположников советской вирусологии. Постоянные разговоры дома о микробах и вирусах, о поисках возбудителей заразных болезней привели к тому, что вопроса о выборе профессии для него не существовало. Он окончил медицинский институт и стал вирусологом. Теперь уже многие его ученики самостоятельно идут по трудному пути борьбы с вирусными инфекциями. Многие стали кандидатами и докторами наук.

«Беседы о вирусах» — первая научно-популярная книга А. Смородинцева. Занимательно и доступно рассказывает она о наиболее значительных успехах вирусологов нашего столетия, о том, как были одержаны победы над некоторыми наиболее опасными вирусными болезнями. Первое издание книги вышло в 1979 году.

Беседы о вирусах

АЛЕКСАНДР СМОРОДИНЦЕВ

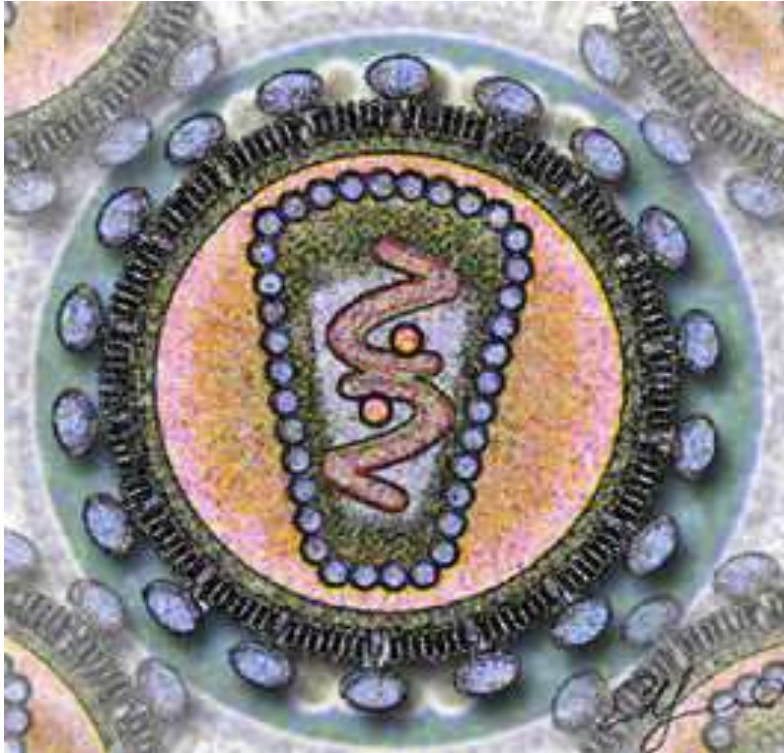
АЛЕКСАНДР
СМОРОДИНЦЕВБеседы
о вирусах

Історія вивчення вірусів



- До 1977 року ефективних засобів для лікування герпеса практично не було, поки етнічна росіянка Гертруда Белл Елайон у співавторстві винайшла в Америці ацикловір.

Історія вивчення вірусів



- Вірус імунodefіциту людини незалежно відкрили у 1983 році у двох лабораторіях:
- в Інституті Пастера у Франції під керівництвом Люка Монтаньє.
- у Національному інституті рака в США під керівництвом Роберта Галло.

Загальна характеристика вірусів

- Віруси є особливою групою неклітинних форм життя, яким властивий паразитизм на молекулярному, а також і на молекулярно-генетичному рівні
- Позаклітинна форма — віріон — містить всі основні структурні елементи (капсид, нуклеїнову кислоту, структурні білки, ферменти). Внутрішньоклітинна форма — вірус — може бути представлена тільки однією молекулою нуклеїнової кислоти.

Загальна характеристика вірусів

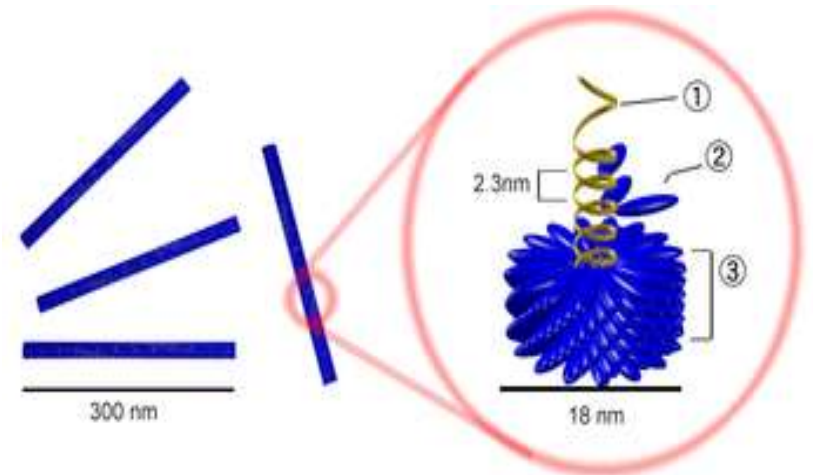
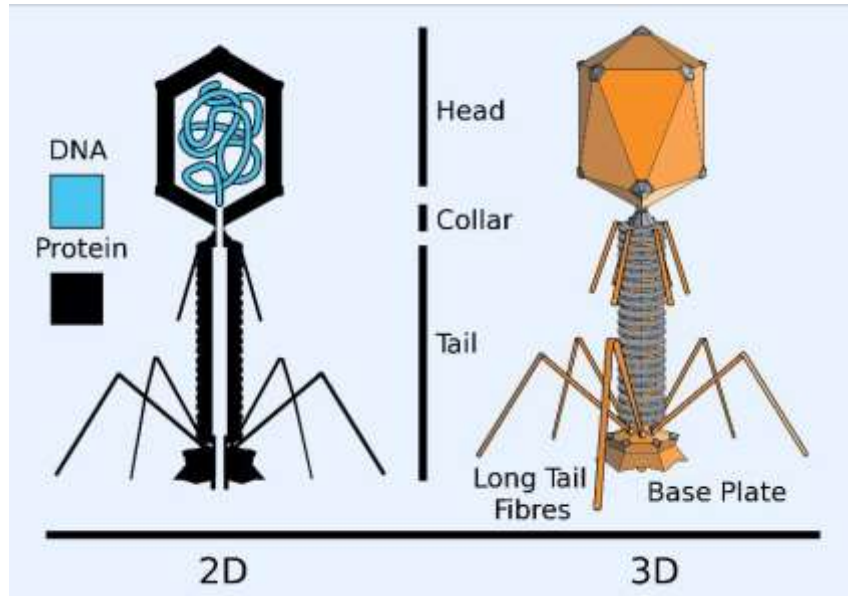
Віруси характеризуються такими основними ознаками:

- 1) дуже малими розмірами тіла (вимірюються нанометрами);**
- 2) відсутністю клітинної будови;**
- 3) відносно простим хімічним складом (найпростіші віруси складаються з білка і нуклеїнової кислоти);**

Загальна характеристика вірусів

- **4) нездатністю до культивування на штучних синтетичних середовищах;**
- **5) особливим циклом розвитку в організмі сприйнятливого хазяїна**
- **6) здатністю деяких із них кристалізуватися за певних умов довкілля.**
- **Суттєвими ознаками, що відрізняють віруси від усіх інших відомих організмів, є відсутність власних систем білка (це визначає характер паразитизму вірусів — паразитизм на генетичному рівні) і те, що віруси є неклітинними формами життя.**

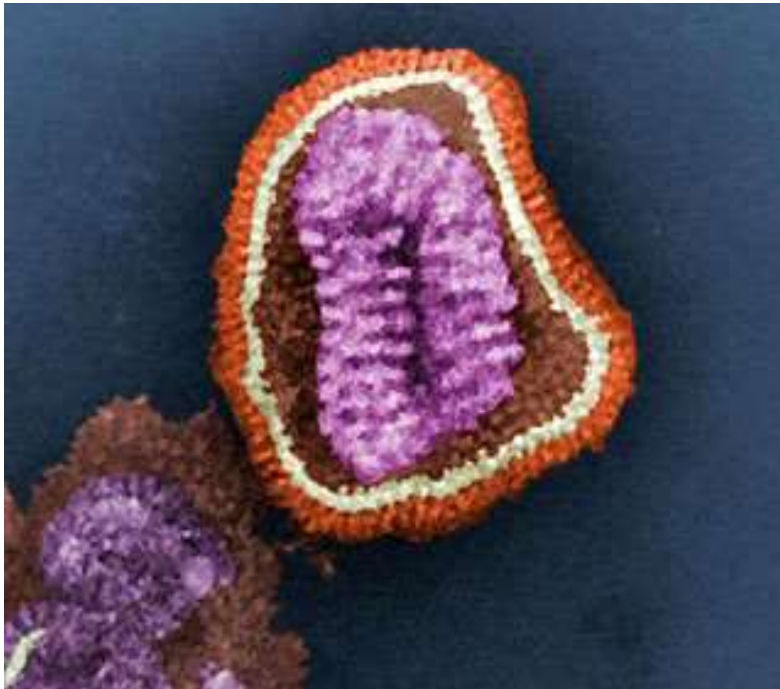
Віруси уражають бактерії (бактеріофаги), гриби, рослини і людей.



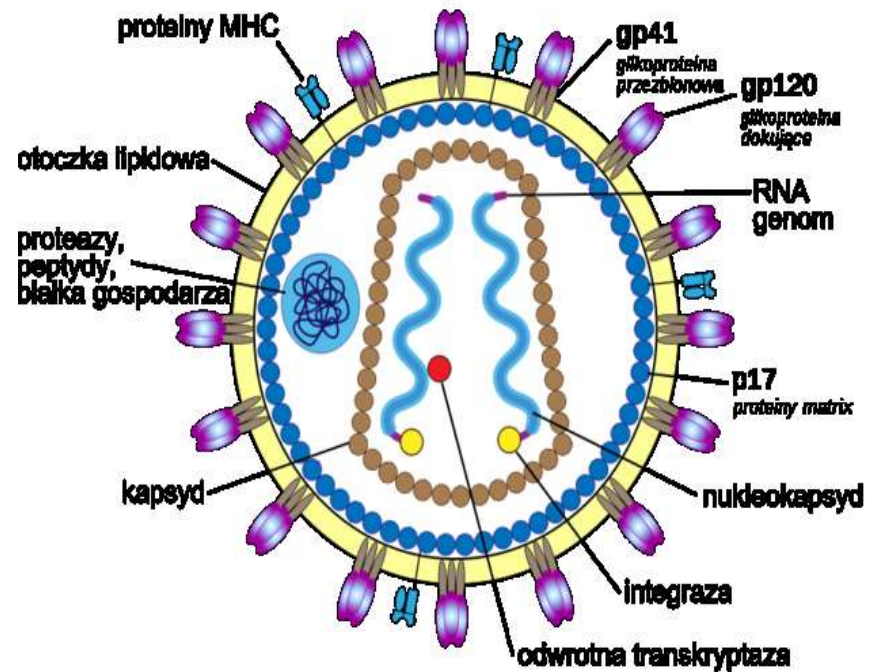
Палочковидная частица вируса табачной мозаики.

Цифрами обозначены: (1) РНК-геном вируса, (2) капсомер, состоящий всего из одного протомера, (3) зрелый участок капсида.

Віруси людини



Снимок вириона семейства ортомиксовирусов, сделанный с помощью трансмиссионного электронного микроскопа. Фото: CDC/ Dr. Erskine. L. Palmer; Dr. M. L. Martin.



Структура вириона неикосаэдрического оболочечного вируса на примере ВИЧ.

Класифікація вірусів

- Віруси відносяться до царства VIRA, яке поділяється на 2 підцарства: рибовіруси і дезоксирибовіруси. Підцарства поділяються на родини (закінчення - viridae), підродини (закінчення - virinae), роди (закінчення - virus), види.
- Таксономічними характеристиками є:
- 1. Особливості нуклеїнової кислоти: тип, число ниток, молекулярна маса, вміст гуаніну і цитозину.
- 2. Морфологічні властивості: тип симетрії, число капсомерів, форма, розміри.

Класифікація вірусів

- 3. Особливості структурних білків.
- 4. Коло господарів, патогенез інфекційного процесу, онкогенез.
- 5. Резистентність віруса.
- 6. Антигенна характеристика
- Віруси людини входять до складу 6 родин – ДНК-геномних та 11 родин – РНК-геномних

КЛАССИФИКАЦИЯ И МОРФОЛОГИЯ ВИРУСОВ

ВИРУСЫ С ОБОЛОЧКОЙ

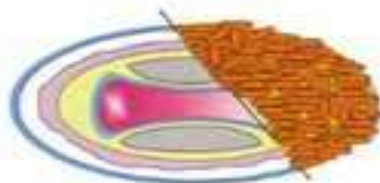
ДНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Herpesviridae



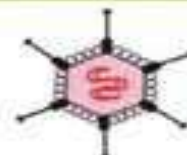
Hepadnaviridae



Poxviridae

ВИРУСЫ БЕЗ ОБОЛОЧКИ

ДНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Adenoviridae



Polyomaviridae
Papillomaviridae

ДНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Parvoviridae



Circinoviridae

РНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Coronaviridae



Paramyxoviridae



Bunyaviridae



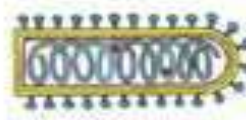
Arenaviridae



Orthomyxoviridae



Retroviridae



Rhabdoviridae



Togaviridae



Flaviviridae



Filoviridae

РНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Reoviridae

РНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Picornaviridae



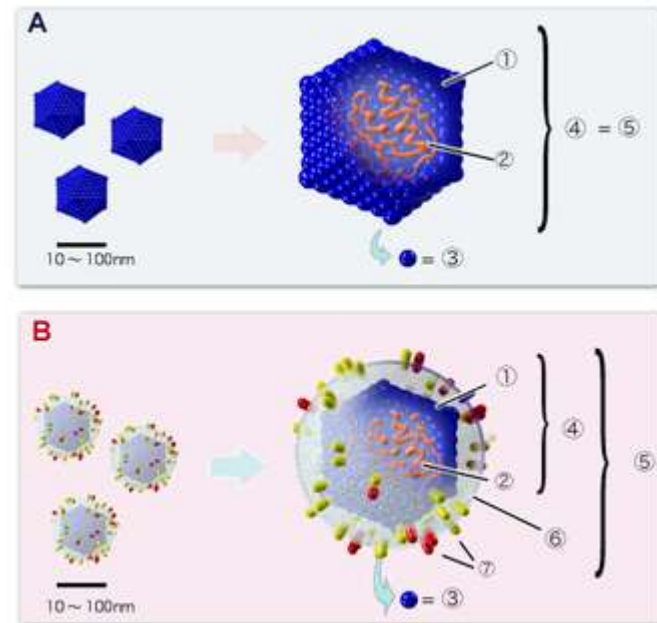
Caliciviridae

FireAiD - все по
медицине.

Рис. 4.6. Классификация и морфология вирусов

Будова вірусу

- Генетичний матеріал вірусів упакований у спеціальний симетричний футляр — капсид [від лат. capsula, футляр]. Капсид представлений білковою оболонкою.
- Основні функції капсида — захист вірусного геному від зовнішніх чинників, забезпечення адсорбції віріона, проникнення його у клітину шляхом взаємодії з клітинними рецепторами.



Примеры структур икосаэдрических вирионов.

А. Вирус, не имеющий липидной оболочки (например, пикорнавирус).

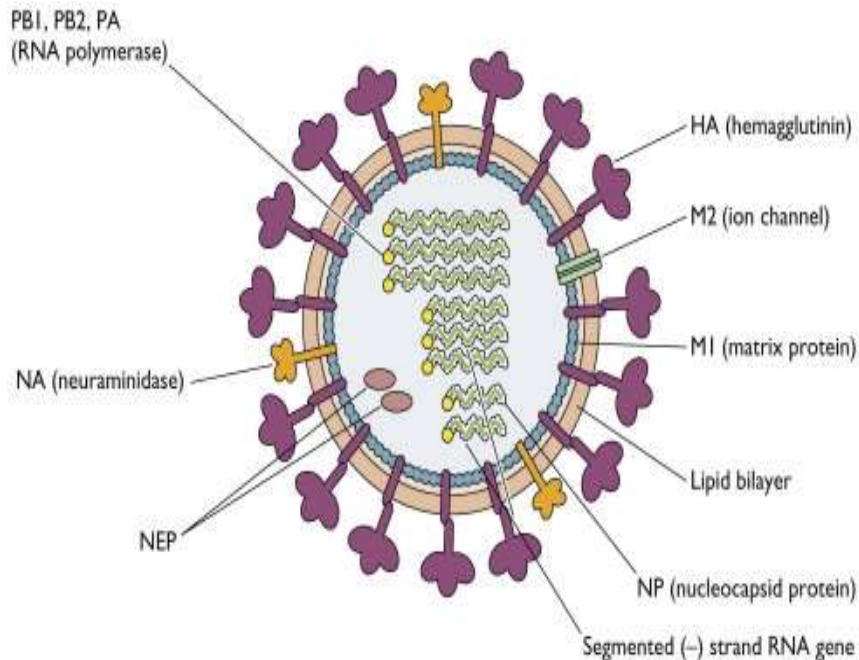
В. Оболочечный вирус (например, герпесвирус).

Цифрами обозначены: (1) капсид, (2) геномная нуклеиновая кислота, (3) капсомер, (4) нуклеокапсид, (5) вирион, (6) липидная оболочка, (7) мембранные белки оболочки.

Будова вірусу

- Капсид утворюють однакові за будовою субодиниці — капсомери, організовані в один або два шари за двома типами симетрії — кубічному або спіральному. Число капсомерів суворо специфічне для кожного виду і залежить від розмірів і морфології віріонів. Капсомери утворюють молекули білка— протомери. Протомери представлені мономерами (містять один поліпептид) або полімерами (включають декілька поліпептидів).

Хімічний склад вірусу



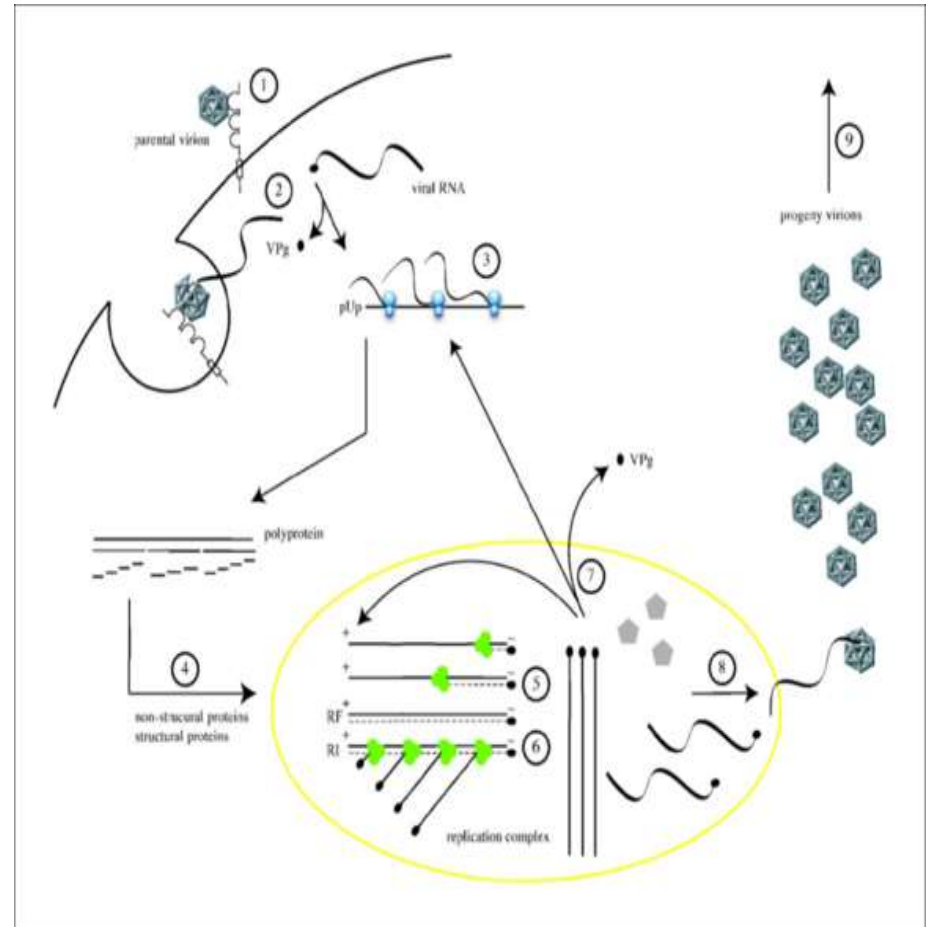
- **Вірусна ДНК.** У геномі міститься кілька сотень генів. Може бути ондониткова або двохниткова, фрагментована, лінійна або кільцева.
- **Вірусна РНК** (має полярність)
- **Вірусні білки.** Підрозділяються на структурні і функціональні.
- Ферменти вірусів за походженням підрозділяються на віріонні та вірусіндуковані.
- **Ліпіди і вуглеводи.**

Форми взаємодії вірусу з клітиною господаря.

- **Продуктивний тип** взаємодії, при якому відбувається репродукція вірусу, з утворенням дочірніх часточок збудника.
- **Абортивний тип** взаємодії, при якому відбувається порушення репродукції на одному з етапів, або утворення дефектних часточок.
- **Інтегративний тип** взаємодії, при якому відбувається інтеграція вірусної нуклеїнової кислоти в клітинний геном господаря.

Репродукція вірусів

- Адсорбція - приєднання віріона до клітинної мембрани.
- Для реалізації цього процесу клітина повинна мати у складі цитоплазматичної мембрани білок (часто глікопротеїн) — рецептор, специфічний для даного віруса. Наявність рецептора визначає коло хазяїв даного віруса, а також його тканинспецифічність.



Жизненный цикл полиовируса: 1 - присоединение исходного вириона к рецептору; 2 - вирион попадает в клетку; 3 - трансляция белков вируса с его РНК с образованием полипептида; 4 - полимеразы вируса размножают.

Репродукція вірусів

- **Проникнення у клітину** відбувається шляхом віропексису або шляхом злиття мембран.
- Віропексис – це окремий випадок рецепторного ендоцитозу, який полягає в інвагінації ділянки плазматичної мембрани, на якій адсорбувався вірус.
- Проникнення вірусу шляхом злиття мембран відбувається при об'єднанні оболонки віруса з плазматичною мембраною клітини господаря, внаслідок чого внутрішні структури віріону виявляються у цитоплазмі ураженої клітини, а при злитті з ядерною мембраною – в клітинному ядрі.
- **Роздягання віріонів.** Полягає у депротеїнізації і звільненні від суперкапсиду і капсиду.
- **Реплікація нуклеїнової кислоти.**
- **Складання віріону.**
- **Вихід віріонів.**

Методи культивування вірусів

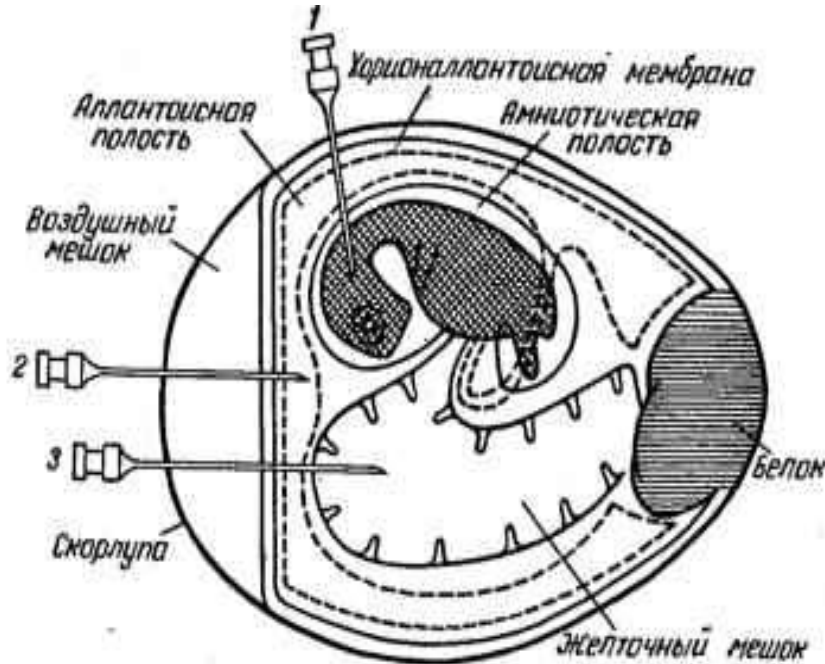
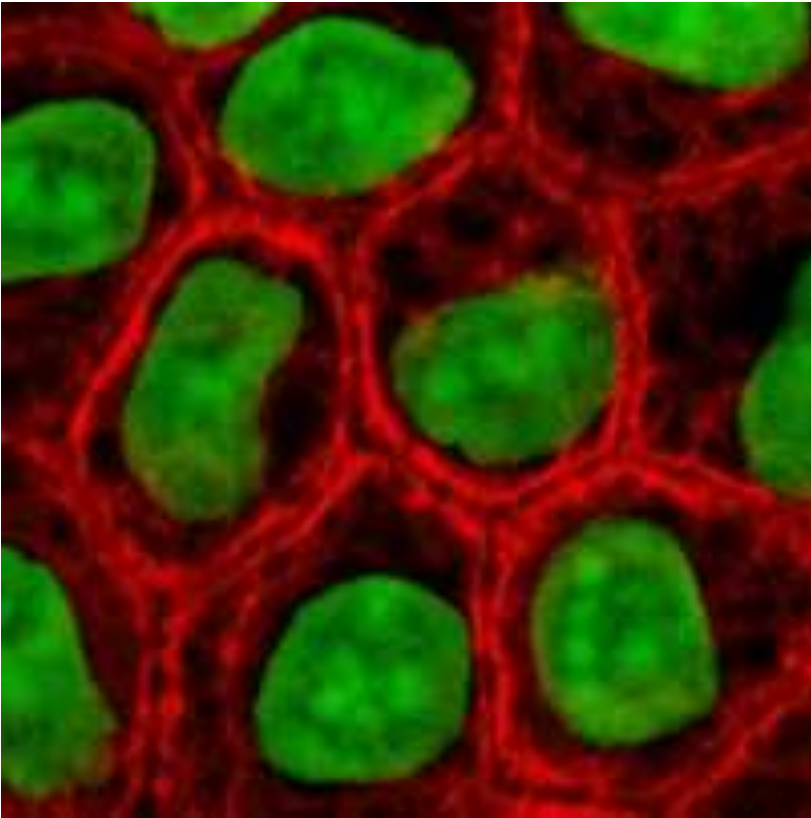


Рис. 34. Способы заражения куриного эмбриона.

1 — в амнион; 2 — в аллантоисную полость; 3 — в желточный мешок.

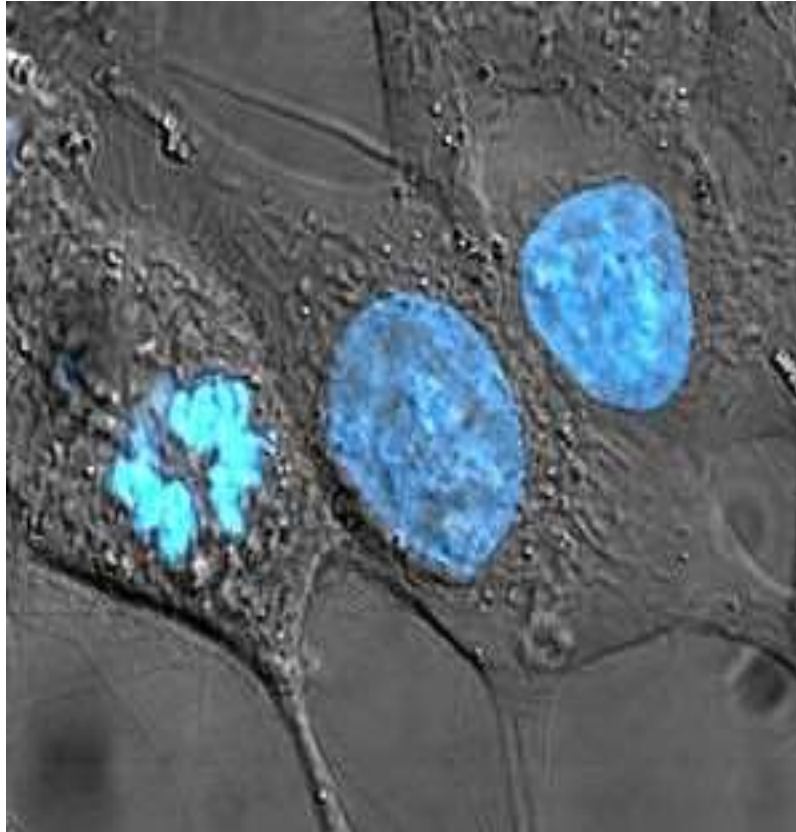
- З 1931 року у вірусологічній практиці стали використовувати курячі ембріони

Культури клітин



- Первинна культура клітин.
- Здатні зазнавати близько 10 поділів, їх одержують шляхом ферментативної дезінтеграції (використовують трипсин)

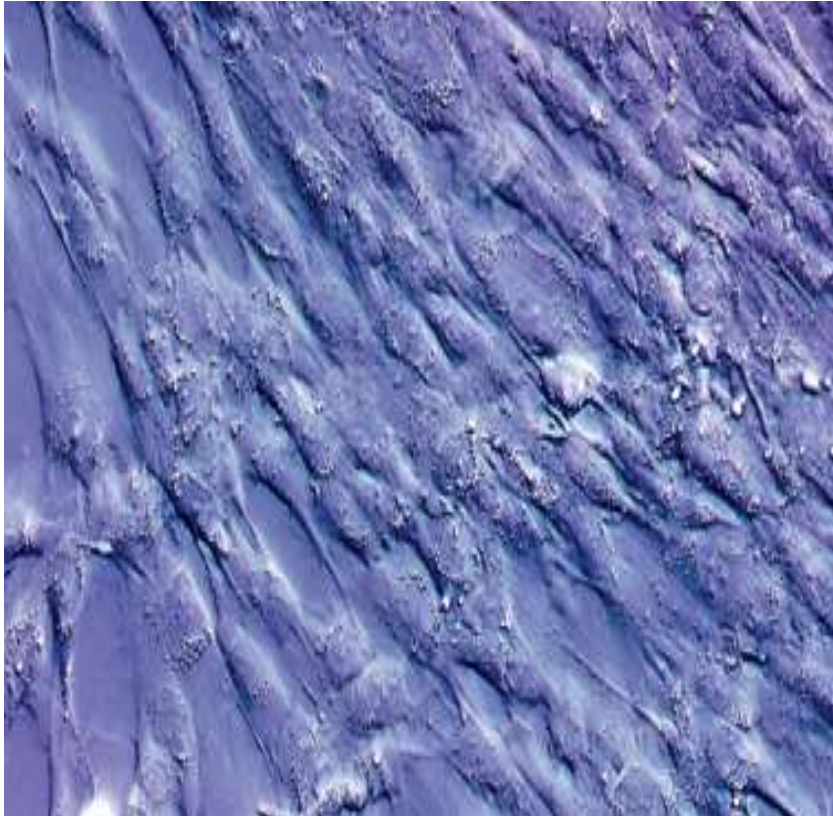
Культури клітин



- Перещеплювані культури клітин – це культури клітин одного типу, що набули здатність до необмежуваного росту. (HeLa, Нер-2)

Одна из самых ранних культур клеток человека, полученная от Генриетты Лакс, которая умерла от рака шейки матки. Культура клеток HeLa окрашена по Хойсту. Измененные ядра окрашены в синий цвет.

Культури клітин



- Диплоїдні клітини – це культури клітин одного типу, здатні витримувати близько 100 поділів.



Флаконы для культивирования вирусов на культуре ткани в специального состава средах.

Методи індикації вірусів

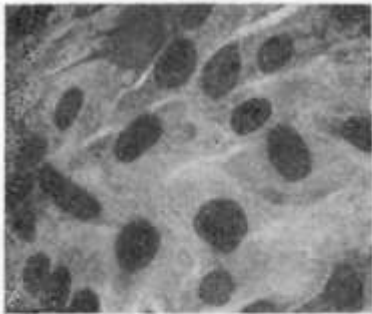


Рис. 1. Неинфицированная культура клеток почки овцы. Гематоксилин и эозин ($\times 520$).

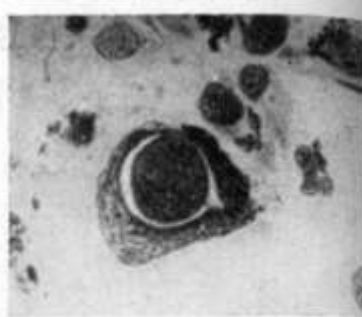


Рис. 2. Инфицированная культура почки овцы. Включения расположены в перинуклеарной зоне. Гематоксилин и эозин ($\times 520$).

- Методи індикації вірусів.
- За цитопатичною дією
- За утворенням бляшок
- Реакцією гемадсорбції.
- Реакцією
гемаглютинації
- За утворенням
внутрішньоклітинних
включень

Методи ідентифікації вірусів

- 1. РГГА
- 2. РЗК
- 3. РН
- 4. Реакція імунодифузії
- 5. РІФ
- 6. Метод імунної електронної мікроскопії
- 7. Реакції радіального гемолізу

До початку 80-х років XX сторіччя РНК-геномні віруси, що входять до складу родини **Retroviridae** не привертали уваги вірусологів і лікарів, хоча перші представники цих вірусів були відкриті ще у **1904** році.

Зворотня транскриптаза (ревертаза) – фермент, що визначає передачу генетичного матеріалу з **РНК** на **ДНК**.

У інфікованих ретровірусами клітинах синтезується провірусна ДНК, комплементарна віріонній РНК, яка інтегрує у клітинний геном.

Вперше **синдром набутого імуно-дефіцита** був зареєстрований як особливе інфекційне захворювання людини у **1981** р.

Центр контролю над захворюваністю (США) інформаційний бюлетень “Захворюваність та смертність”:

1981 р. – 5 молодих чоловіків-гомосексуалістів,
через місяць – 26 випадків,
ретроспективно з кінця 70-х років – 60 випадків.

- окрім **пневмоцистної пневмонії** і **сарноми Капоши** у хворих розвивалися інші **інфекції**, що викликалися **умовно-патогенними** і **патогенними мікроорганізмами**;
- з'явилося нове захворювання, що характеризувалося пригніченням імунітету.

У **1982** році це захворювання отримало назву **AIDS** (Acquired immunodeficiency syndrome).

Р.Галло (Національний раковий інститут, США)

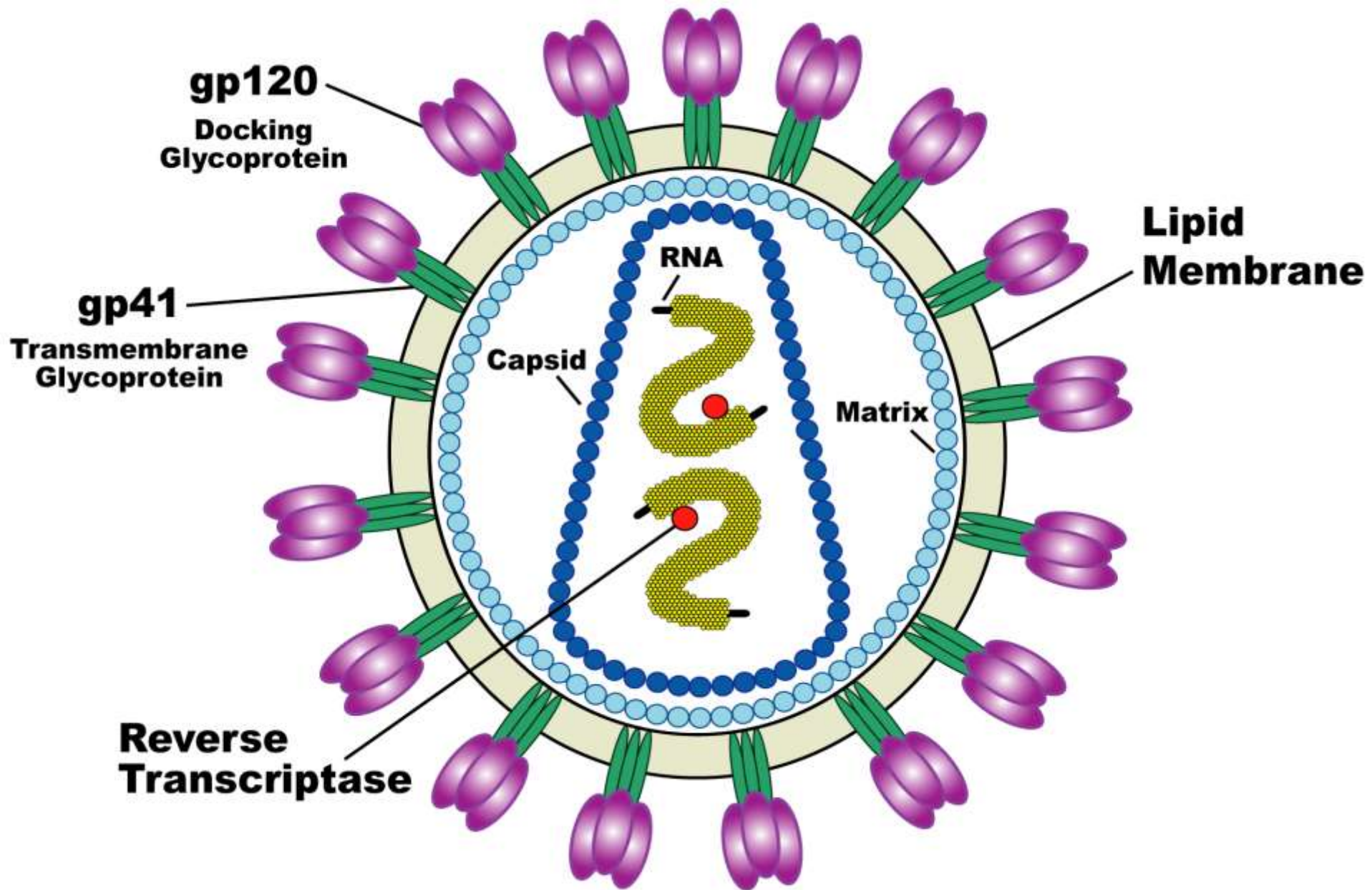
Л. Монтаньє (Інститут Пастера, Франція)

1986 р. збудник отримав назву:

HIV (human immunodeficiency virus)

ВІЛ (вірус імунодефіциту людини)

ВИЧ (вирус иммунодефицита человека)





Епідеміологія

Джерело інфекції – хворі та вірусоносії.

Шляхи передачі – парентеральний,
статевий, трансплацентарний,
через біологічні рідини організму.

Групи ризику: гомосексуалісти, наркомани,
реципієнти крові та її компонентів,
реципієнти донорських органів,
діти ВІЛ-позитивних матерів

Клінічні стадії розвитку СНІД

- 1) Інкубаційний період
- 2) Синдром генералізованої лімфоденопатії
- 3) СНІД-асоційований комплекс
- 4) Власне СНІД

Опортуністичні інфекції: туберкульоз,
пневмоцистна пневмонія, кандидоз
криптококовий менінгіт, токсоплазмоз

Новоутворення: саркома Капоши

Лабораторна діагностика

- 1) Виявлення специфічних антитіл:
 - імуноферментний аналіз (ІФА)
 - імуноблотинг (ІБ)

Лікування

- 1) Етіотропне (протівірусне).
- 2) Патогенетичне (імуномодуюче та імунозамісне).
- 3) Симптоматичне.

Профілактика

Специфічна: вакцини у стадії розробки.

Неспецифічна: разові медичні інструменти, контроль препаратів крові, індивідуальні засоби захисту медпрацівників, профілактика інфекцій, що передаються статевим шляхом.