

Вирусы с дц ДНК

# Особенности жизненного цикла

- Репликация генома у большинства ДНК-содержащих вирусов происходит в клеточном ядре.
- Большинство ДНК-содержащих вирусов полностью полагаются на синтетический аппарат клетки-хозяина. Однако вирусы с крупными геномами (например, поксвирусы) могут сами кодировать большую часть необходимых для этого белков.

# Класс I:

- Вирусы, содержащие двуцепочечную ДНК для репликации попадают в ядро клетки, так как им требуется клеточная ДНК-полимераза. Также репликация ДНК этих вирусов сильно зависит от стадии клеточного цикла. В некоторых случаях вирус может вызывать деления клетки, что может приводить к раковому перерождению. Примерами таких вирусов являются *Herpesvirales*, *Adenoviridae*, *Papillomaviridae* и *Polyomaviridae*.
- У представителей семейства *Poxviridae* геномная ДНК реплицируется не в ядре.

# Herpesvirales

- *Herpesvirales* (лат., от греч. herpes — ползучий) — порядок вирусов
- Крупный линейный геном
- дцДНК
- икосаэдрический капсид(T=16)
- белковый тегумент и липидная оболочка, в которой расположены мембранные белки
- Иммуносупрессия организма хозяина
- Постоянно находятся в организме
- Онкогенны

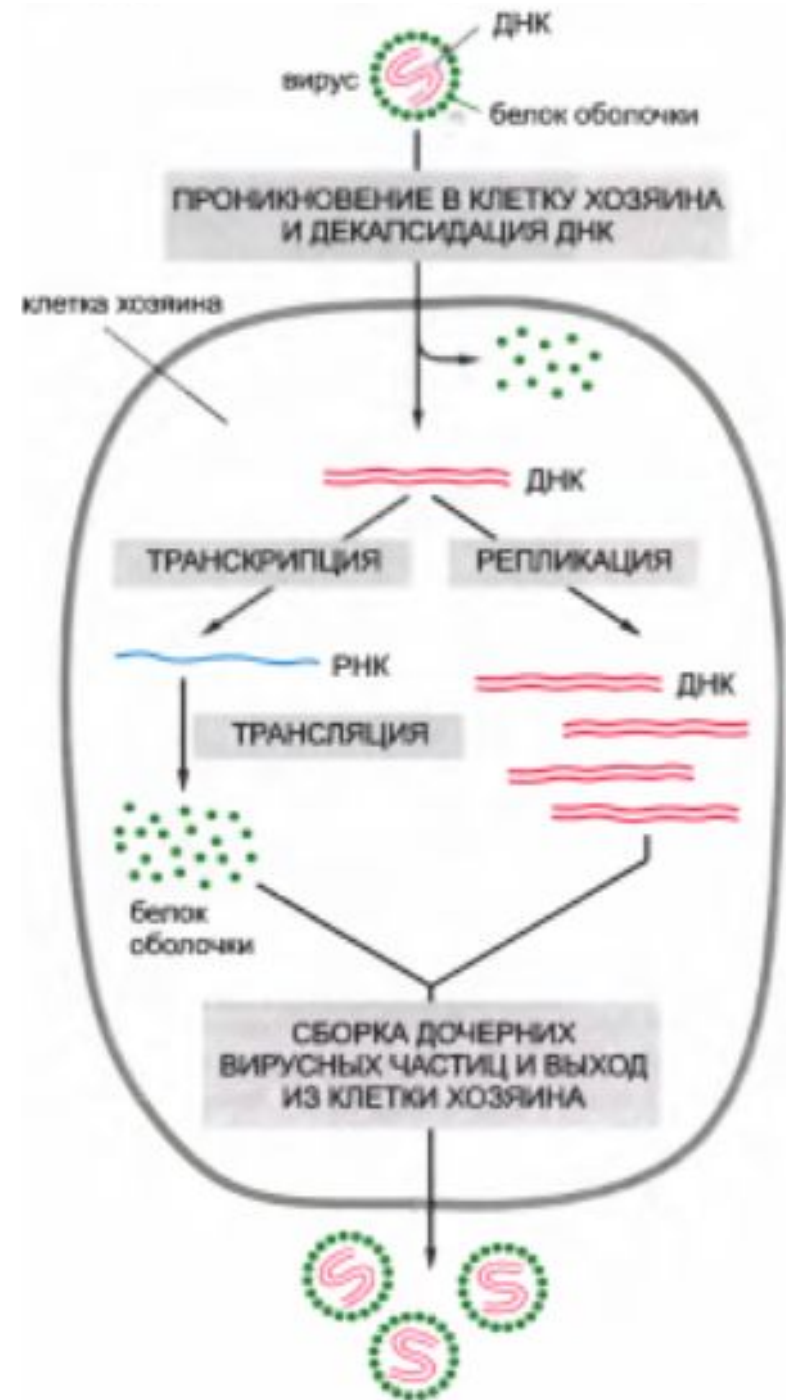
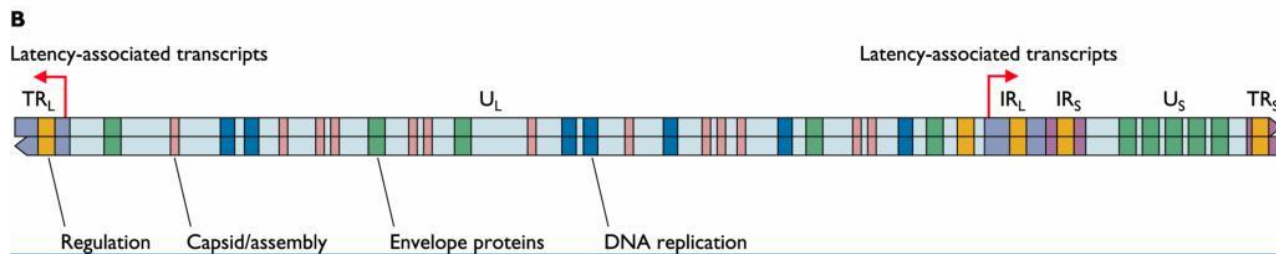
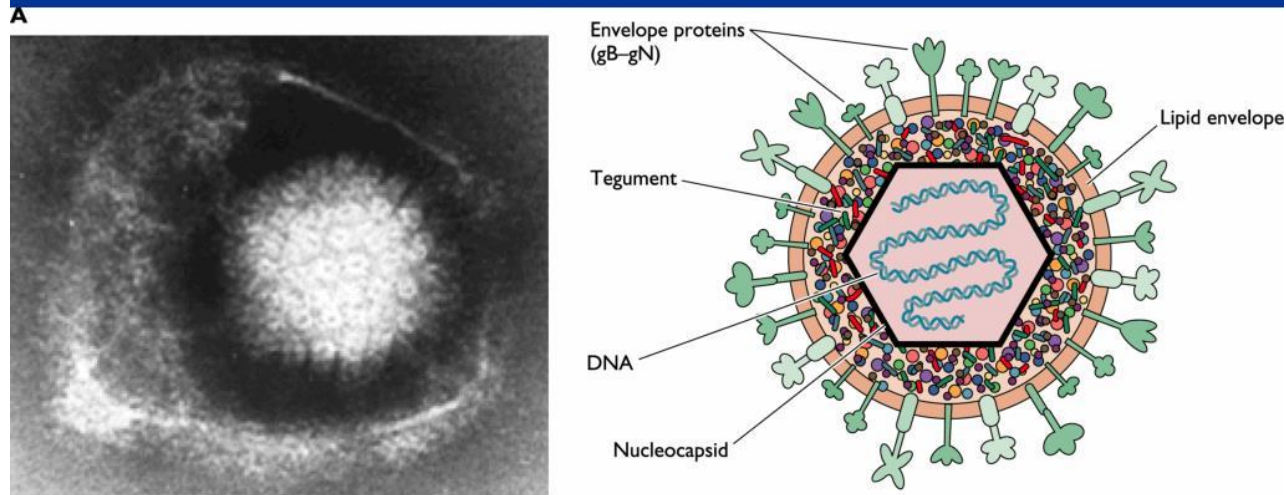
# Геном

- Представляет собой линейную двухцепочечную молекулу ДНК
- У герпесвируса человека 1-го типа она имеет размер 152 261 пара нуклеотидов и содержит 77 генов, все из которых кодируют белки; доля пар ГЦ составляет 68 %
- Геном герпесвируса человека 2-го типа состоит из 154 746 пар нуклеотидов и несёт 77 генов; доля пар ГЦ составляет 70 %

# Инфицирование

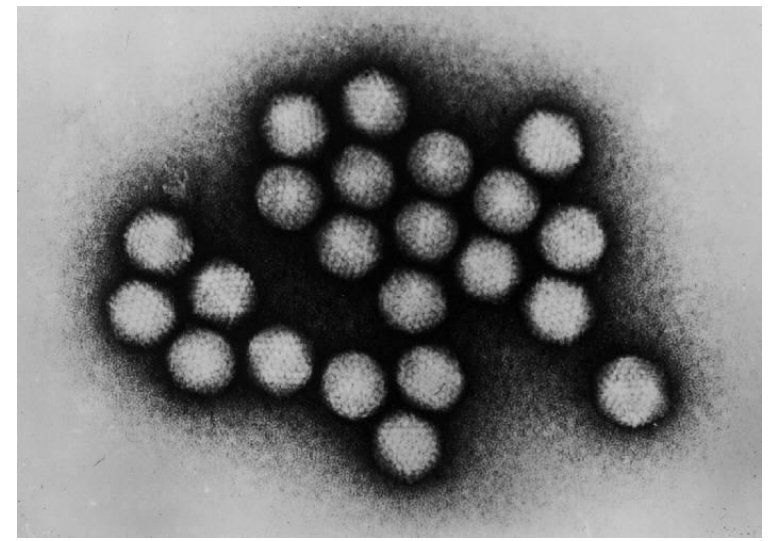
Адсорбция на поверхности фибробластов/ лимфоцитов/ нервных

## Human Herpesvirus 1 particles and genome organization



Вид герпесвируса человека	Название вируса	Подсемейств во вирусов	Вызываемая болезнь
<b>Герпесвирус человека тип 1</b>	Вирус простого герпеса первого типа (ВПГ-1, <i>Herpes simplex virus-1</i> , HSV-1)	Альфагерпес вирусы	Оральный и генитальный герпес, но чаще оральный (герпетический стоматит, губной герпес)
<b>Герпесвирус человека тип 2</b>	Вирус простого герпеса второго типа (ВПГ-2, <i>Herpes simplex virus-2</i> , HSV-2)	Альфагерпес вирусы	Оральный и генитальный герпес, но чаще генитальный и вагинальный герпес
<b>Герпесвирус человека тип 3</b>	Вирус ветряной оспы ( <i>Varicella-zoster virus</i> , VZV)	Альфагерпес вирусы	Ветряная оспа , опоясывающий лишай (зостер, zoster)
<b>Герпесвирус человека тип 4</b>	Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ, <i>Epstein-Barr virus</i> , EBV)	Гаммагерпес вирусы	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, лимфома ЦНС у больных с иммунодефицитным синдромом, посттрансплантанный лимфопролиферативный синдром назофарингеальная карцинома
<b>Герпесвирус человека тип 5</b>	Цитомегаловирус человека	Бетагерпес вирусы	Инфекционный мононуклеоз, ретинит, гепатит, увеличение органов брюшной полости, воспаление слюнных желез (так называемое слюнотечение)
<b>•Герпесвирус человека тип 6</b>	•Розеоловирусы: <i>Human herpesvirus 6A</i> , HHV-6A • <i>Human herpesvirus 6B</i> , HHV-6B	Бетагерпес вирусы	Шестая болезнь — детская розеола (розеола инфантум, <i>roseola infantum</i> ) или экзантема (экзантема субитум, <i>exanthem subitum</i> )
<b>Герпесвирус человека тип 7</b>	Розеоловирус ( <i>Human herpesvirus 7</i> , HHV-7)	Бетагерпес вирусы	Вероятная причина синдрома хронической усталости (СХУ) <sup>[3]</sup> . Часто сосуществует с вирусом герпеса 6 типа
<b>Герпесвирус человека тип 8</b>	Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши( <i>Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus</i> , KSHV)	Гаммагерпес вирусы	Саркома Капоши, первичная лимфома серозных полостей, некоторые разновидности болезни Кастельмана

# *Adenoviridae*



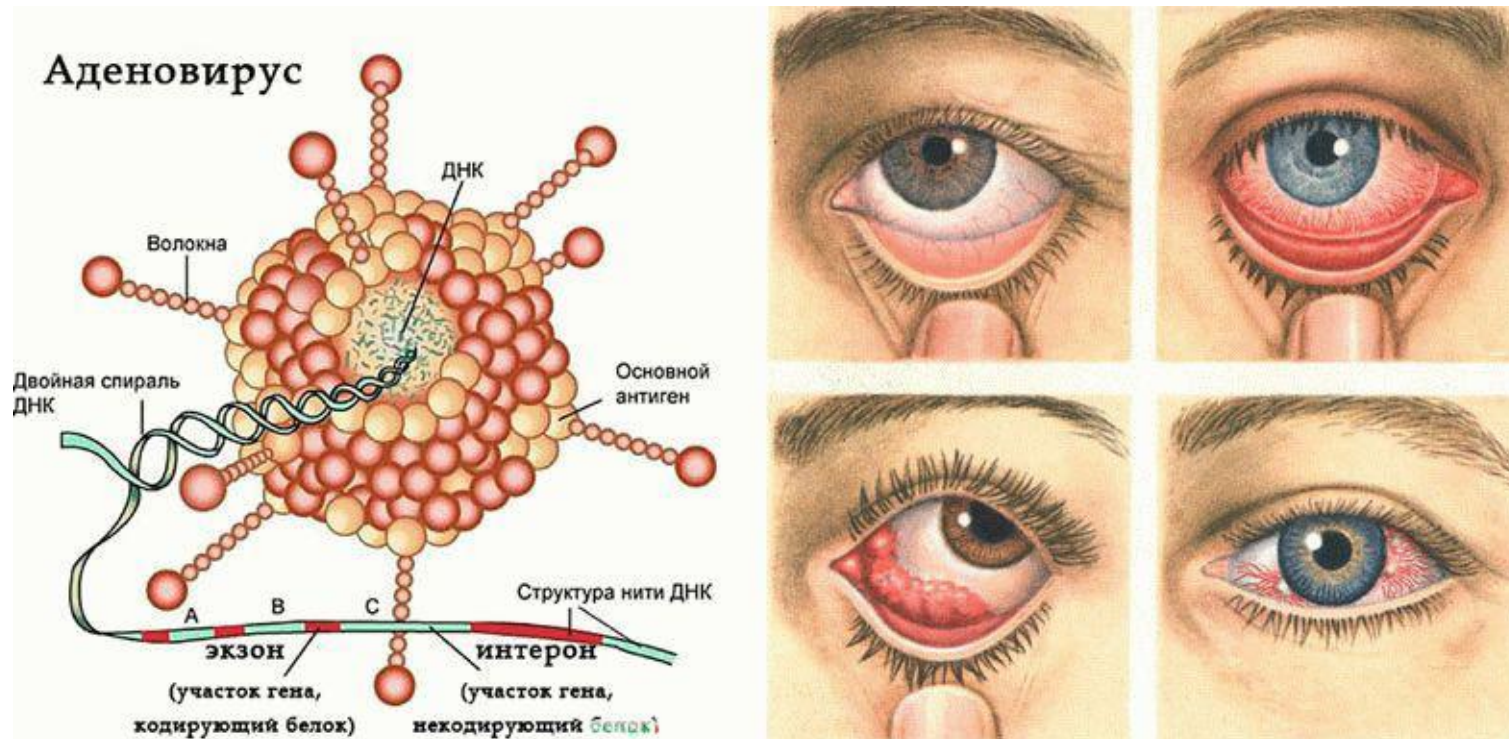
- **Аде́новирuсы** (лат. *Adenoviridae*) — семейство ДНК-содержащих вирусов позвоночных, лишённых липопротеиновой оболочки.
- диаметр 70—90 нм, содержат единичную двухцепочечную молекулу ДНК длиной 34-36 т.п.н., молекулярной массой 20—29·10<sup>6</sup> Да.
- Наиболее известны аденовирусы, вызывающие острые респираторные заболевания.
- На материале аденовирусов впервые было открыто явление альтернативного сплайсинга



# Вред и польза

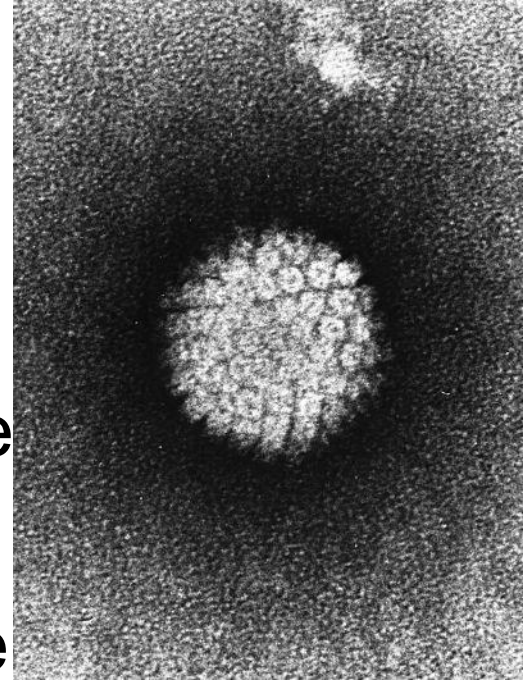
- Большая часть серотипов аденовирусов приводят к инфекции верхних дыхательных путей. Также зачастую аденовирусы бывают причиной конъюнктивита, тонзиллита, отита. Также аденовирусы 40 и 41 серотипа могут вызывать гастроэнтерит.
- Не существует специфической противовирусной терапии для лечения аденовирусной инфекции, и лечение в основном направлено на устранение симптомов.

- Аденовирусы используются в качестве вирусного вектора для генной терапии благодаря их способности размножаться в реплицирующихся и нереплицирующихся клетках
- В Китае аденовирусы используются в лечении онкологических заболеваний.



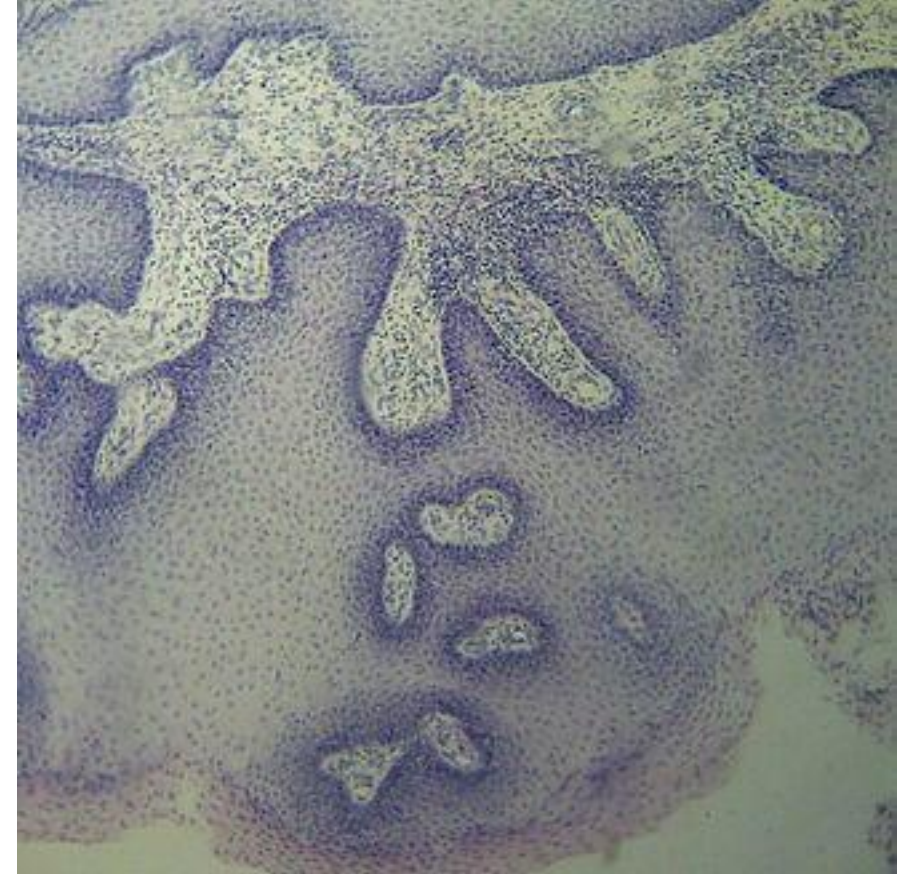
# *Papillomaviridae*

- Размеры вириона около 55 нм. Размножается в ядре клеток-хозяев
- Причина возникновения доброкачественных опухолей
- Папилломавирусы имеют видоспецифические и некоторые типоспецифические антигены.
- Не культивируются в клеточных системах.
- Вирус папилломы человека выявляется в кератоцитах в виде эписомы, 50—200 копий на поражённую клетку.

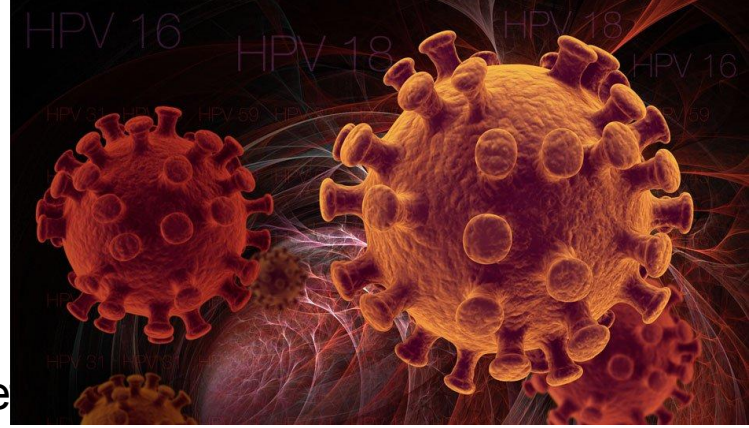


# Патогенез

- известно более 600 штаммов папилломавирусов, обнаруженных у человека
- более 40 из них могут вызвать поражение аногенитального тракта мужчин и женщин и появление остроконечных кондилом.
- безвредны /вызывают бородавки /рак
- Единственный способ заболевания раком шейки матки
- Инфицируют базальный слой эпителия, причём наиболее поражённым участком является зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий.
- В заражённой клетке вирус существует в двух формах:
  - Эписомальной
  - Интросомальной



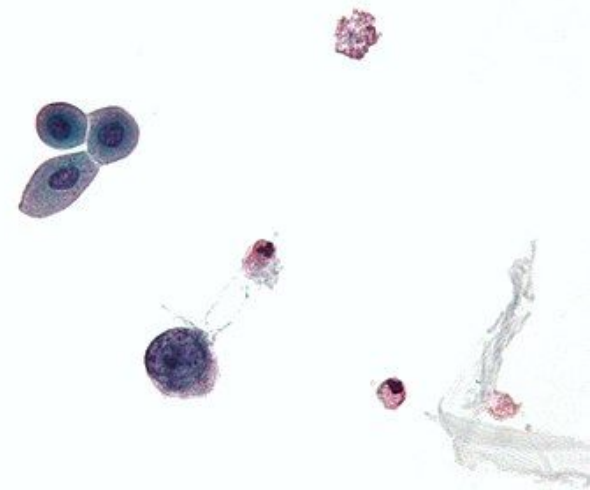
# Симптоматика

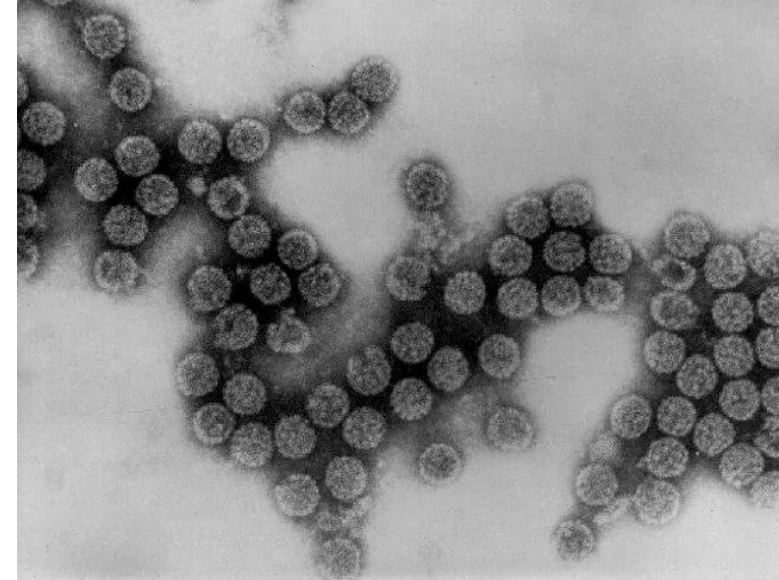
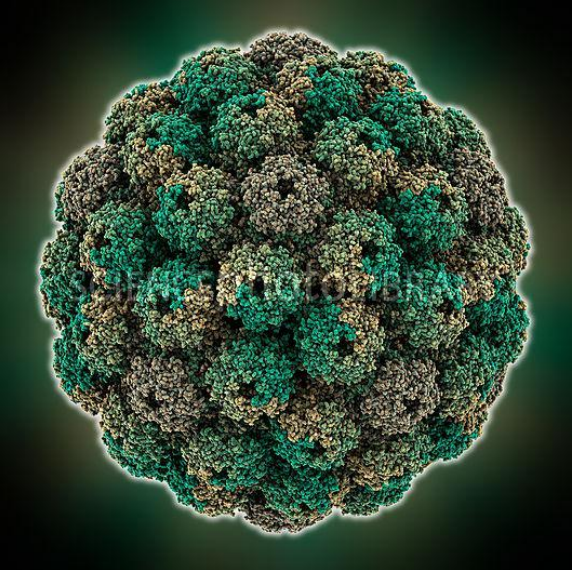


- Понижение иммунитета
- Длительный инкубационный период (от половины месяца до нескольких лет)
- Метод ПЦР имеет большую диагностическую значимость и позволяет идентифицировать отдельные типы ВПЧ
- Скрининговый используется (Digene-тест) для быстрого выявления клинически значимых концентраций высокоонкогенных типов папилломавируса. Имеет высокую специфичность и точность диагностики. Производится в комплексе с цитологическим исследованием шейки матки.
- Так как аногенитальные бородавки в 90 % случаев ассоциируются с другими урогенитальными инфекциями, целесообразно проводить исследования на их наличие методом ПЦР
- Согласно исследованиям Центров по контролю и профилактике заболеваний США, естественный иммунитет самостоятельно справляется с вирусом в организме в течение 2 лет в 90 % случаев<sup>1</sup>.
- Средствами удаления поражённых тканей могут быть:
  - хирургическое удаление;
  - электрокоагуляция
  - лазерокоагуляция углекислым или неодимовым лазером
  - криодеструкция жидким азотом
- Побочным эффектом может быть распространение вируса на прилегающие ткани, повреждённые в процессе удаления поражённых участков.

# Polyomaviridae

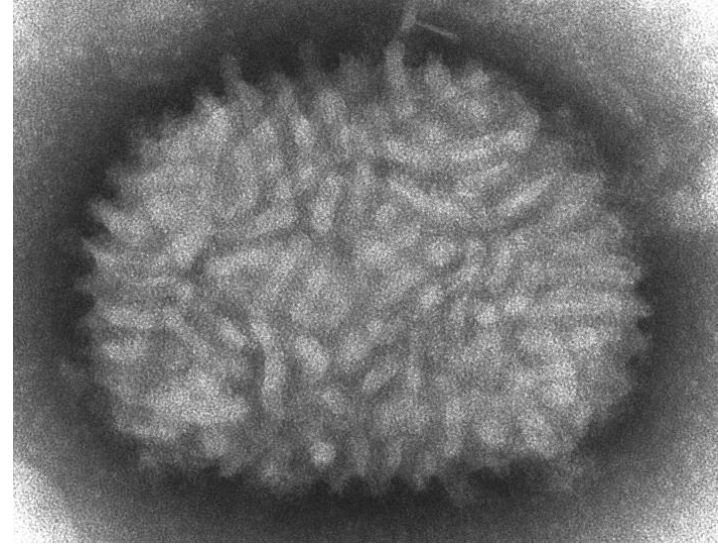
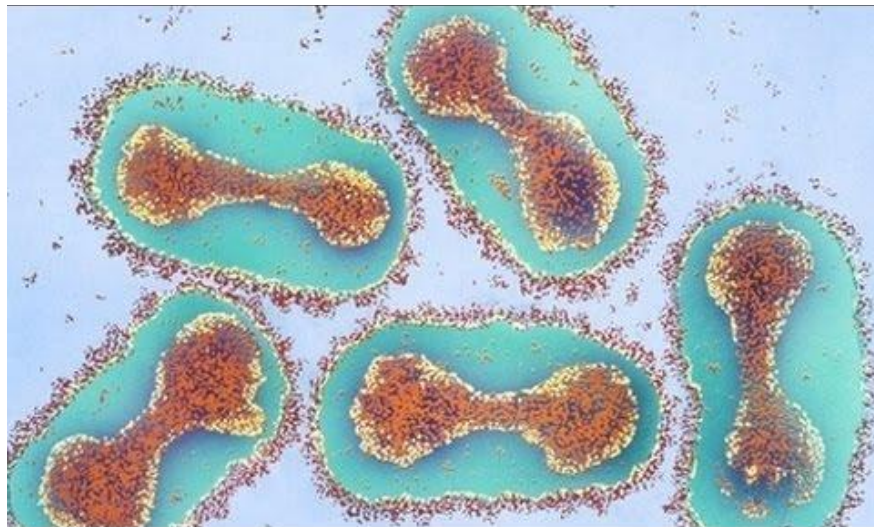
- вирионы небольшие, диаметр порядка 40—50 нм, икосаэдрической формы
- не покрыты липидной оболочкой.
- Вирусы обычно онкогенные, часто находятся в организме хозяина в латентном состоянии и не вызывают болезнь, но образуют опухоли в случае иммунного дефицита хозяина.
- Корень «полиома» в названии вируса говорит о том, что вирусы способны вызывать множественные опухоли.





- Инфекцию, вызываемую *Human polyomavirus 1–4*, сложно отличить от инфекции, вызываемой *Masaca mulatta polyomavirus 1*
- *Human polyomavirus 1* приводит к мягким респираторным инфекциям, и поражает почки у пациентов со сниженной иммунной системой, например, после трансплантации органов. *Human polyomavirus 2* поражает клетки дыхательной системы, почек или мозга. Оба эти вируса широко распространены в популяции, порядка 80 % взрослых жителей США имеют антитела к этим вирусам.
- *Human polyomavirus 5* описан в 2008 году, вызывает рак кожи Меркеля

# Поксвирусы



- Поксви́русы или вирусы оспы (лат. *Poxviridae*, от англ. *pox* — оспа + вирусы) — семейство вирусов животных, объединяющее самые крупные ДНК-содержащие вирусы, вирионы которых имеют кирпичеобразную или овоидную форму; включает виды, патогенные для человека, например, возбудителей оспы, пустулезного дерматита.
- Геном, представленный двунитчатой линейной гантелеобразной формы ДНК
- Двухслойный капсид, между слоями которого находятся боковые тела.
- Поверх нуклеокапсида расположена двухслойная

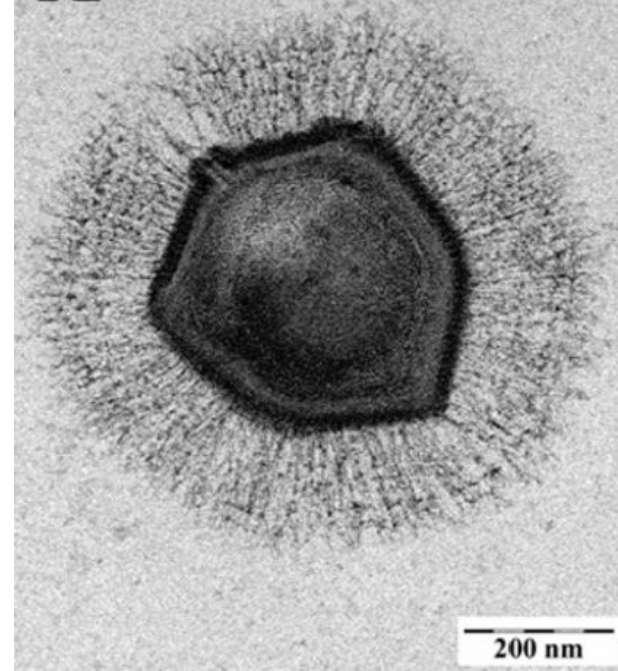


# Репродукция вируса

- Поксвирусы обладают наиболее сложным репродуктивным циклом, при этом синтезируется более 100 различных белков, входящих в состав вирионов (большинство образует наружную оболочку). Репродукция поксвирусов характеризуется следующими особенностями.
- Транскрипция ДНК начинается до полной депротеинизации вируса, так как она полностью осуществляется белками, имеющимися в вирионе.
- Репликация происходит только в цитоплазме и полностью независима от клеточных полимераз, так как, в отличие от прочих вирусов, поксвирусы имеют собственную ДНК-зависимую РНК-полимеразу, которая обеспечивает транскрипцию генов репликации в течение ранней и средней стадий.
- В репродуктивном цикле выделяют три стадии:
- **Ранняя стадия** репродукции поксвирусов запускается сразу же после раздевания вируса и выхода вирусной ДНК в цитоплазму. На этой стадии за счёт РНК-полимеразы вириона транскрибируются гены, необходимые для репликации генома.
- На **средней стадии** транскрибируется примерно половина вирусной ДНК. Транслируются мРНК, синтезированные в раннюю стадию. Транскрибируются средние гены.
- **Поздняя стадия** репродукции поксвирусов совпадает с началом репликации ДНК. Регуляторные белки блокируют трансляцию ранней мРНК и запускают синтез поздних (структурных) белков. Сборка вирионов осуществляется только в цитоплазме посредством реакций мембранного синтеза. Упаковка генома в вирион идёт с затратой АТФ. Высвобождение зрелых популяций сопровождается лизисом клетки.

# Мимивирус

- Единственный опознанный вид *Acanthamoeba polyphaga mimivirus* (APMV).
- До октября 2011 года, когда был описан ещё более крупный вирус *Megavirus chilensis*, считалось, что мимивирус обладает самым крупным капсидом среди всех известных вирусов — около 500 нм в диаметре.
- В отличие от большинства других вирусов, мимивирус не проходит через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм
- Виден в световой микроскоп, по размерам он близок к небольшим бактериям, таким как микоплазма. Кроме того, по сравнению с другими вирусами и даже некоторыми бактериями, мимивирус обладает более объёмным (около 1,2 миллионов пар нуклеотидов) и сложноструктурированным геномом
- В свете нехватки точных данных о природе данного вируса его открытие вызвало большой интерес в научных кругах. Один из первооткрывателей мимивируса высказал предположение, что он представляет собой недостающее звено между вирусами и клеточными организмами. Имеется и более радикальное мнение, согласно которому мимивирус представляет собой принципиально новую форму жизни, не относящуюся к



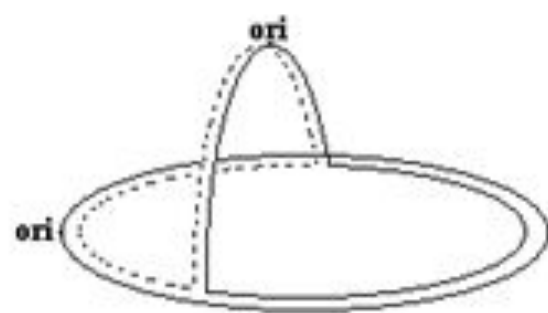
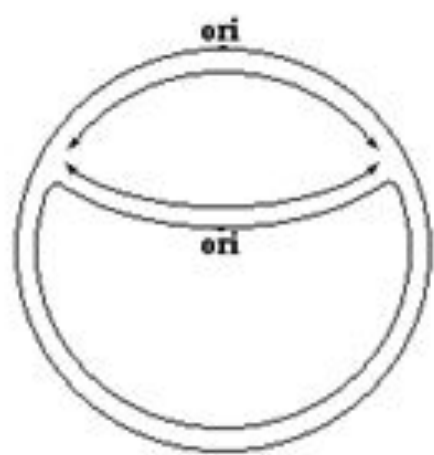
# Открытие и этимология

- Название «мимивирус» было дано этому вирусу как сокращение от «мимикрирующий под микроб» (англ. *mimicking microbe virus*). Это связано с тем, что некоторое время этот вирус считали микроорганизмом, а не вирусом, на основании таких признаков, как крупный размер, наличие белковых нитей, похожих на жгутики, и способность окрашиваться по методу Грама.
- ARMV был впервые обнаружен в 1992 году в амёбе *Acanthamoeba polyphaga*, в честь которой он и был назван, в ходе поисков возбудителей легионеллёза. Вирус был обнаружен в препарате, окрашенном по методу Грама, и вследствие этого ошибочно принят за грамположительную бактерию. Организм был назван *Bradfordcoccus* в честь района, в котором была найдена амёба (Брадфорд, Англия). После неудачных попыток культивирования и ПЦР-типирования этого организма с помощью универсальных праймеров, узнающих гены бактериальной 16S рРНК, образец пролежал в холодильнике 10 лет.
- Позднее он был передан во Францию, где были проведены дополнительные исследования, позволившие заключить, что *Bradfordcoccus* на самом деле является гигантским вирусом. Результаты работы были опубликованы в 2003 году в журнале «Science»

# Немного о геноме

- Ряд белков мимивируса, принимающих участие в репликации генома, оказались гомологичными белкам других крупных ядерно-цитоплазматических ДНК-содержащих вирусов, что говорит об их общем происхождении.
- Большое количество мимивирусных белков не обнаруживают сходства ни с одним известным в настоящее время белком.
- Геном кодирует значительное количество белков, напоминающих эукариотические и бактериальные. По-видимому, эти гены были приобретены мимивирусом вторично и происходят из геномов хозяев вируса и их

- обладает большим объёмом генетической информации, чем как минимум 30 организмов, имеющих клеточное строение
- Несмотря на большой размер генома, он используется довольно эффективно: на долю кодирующей ДНК приходится около 90,5 % всего объёма геном
- Открытые рамки считывания разделены между собой промежутками примерно в 157 пар нуклеотидов.
- Две цепочки ДНК, названные R (англ. *right* — правая) и L (англ. *left* — левая), кодируют примерно одинаковое количество генов (450 и 465 соответственно)
- Не обнаружено признаков дегенерации, характерных для геномов паразитических бактерий, таких как псевдогены и мобильные генетические элементы. Содержание адениновых и тимидиновых нуклеотидов довольно высоко — 72 %, что ведёт к повышенному содержанию в белках аминокислот, кодируемых АТ-богатыми кодонами (например, изолейцина, аспарагина и тирозина).
- Вблизи концов молекулы ДНК были обнаружены инвертированные повторы длиной 617 пар нуклеотидов. Предполагают, что комплементарное взаимодействие этих участков может приводить к формированию Q-структуры — кольцевой ДНК с двумя небольшими хвостами



- Есть признаки, соответствующие принципам ламаркизма. В условиях пониженной конкуренции происходит репрессия некоторых генов. Это изменение наследуется следующими поколениями вируса, в некоторых случаях усиливаясь вплоть до полной инактивации этих генов. Предположительно, эффект является следствием худшей репарации менее используемых генов
- Мимивирус является одним из немногих дцДНК-вирусов, в геноме которых обнаружена последовательность, кодирующая интеин. Интеин представляет собой белковый домен, который катализирует своё собственное вырезание из несущей молекулы и сшивание образовавшихся концов. Такая последовательность присутствует в гене ДНК-полимеразы В мимивируса
- Октамерная последовательность ААААТТГА была обнаружена примерно перед половиной генов мимивируса в положении от -80 до -50. Эта последовательность является ТАТА-подобным промоторным элементом и узнаётся транскрипционным аппаратом вируса на ранней стадии жизненного цикла. Другая вырожденная АТ-богатая последовательность является поздним промотором

- 24-часовой литический (сопровождающийся лизисом клетки-хозяина) жизненный цикл
- Вирионы мимивируса, напоминающие бактерий своими размерами и присутствием характерных полисахаридов на поверхности, поглощаются амёбой как пища в процессе эндоцитоза
- Белковые нити частично лизируются в эндосомах, в результате чего капсид может взаимодействовать с эндосомальной мембраной;
- Через 2 часа после инфицирования капсид раскрывается в районе звёздчатой структуры, и его содержимое высвобождается в цитоплазму в результате слияния внутренней мембраны и мембраны эндосомы
- После выхода коровой частицы (внутренней части нуклеокапсида) в цитоплазму, благодаря наличию в ней вирусного аппарата транскрипции, начинается синтез вирусных мРНК. Эти мРНК накапливаются внутри коровой частицы в виде гранул. Предполагают, что первыми под действием вирусной РНК-полимеразы транскрибируются гены, которые находятся под контролем AAAATTGA-промотора
- Через 4—5 часов после заражения вирусная ДНК выходит из коровой частицы и деконденсируется, начинается репликация. В результате рядом с пустой оболочкой коровой частицы формируется так называемая «вирусная фабрика» — место синтеза компонентов и сборки вирусных частиц. Если в клетку проникли несколько вирусных частиц, то формируемые ими «фабрики» сливаются в одну по мере разрастания;
- Через 6—9 часов после заражения можно наблюдать процессы сборки капсидов и упаковки в них ДНК, которые происходят на периферии «вирусных фабрик». Необычным свойством мимивируса является то, что ДНК упаковывается и выходит из капсида через два разных отверстия
- Через 14—24 часа после инфекции происходит лизис клетки амёбы и высвобождение вирионов, к этому моменту их накапливается в клетке более 300 единиц.



# Патогенез

- Существует гипотеза, что мимивирус может вызывать у людей некоторые формы пневмонии
- Мимивирус способен заражать человеческие макрофаги, проникая в клетки в процессе фагоцитоза, и реплицироваться в них.
- В нескольких исследованиях у небольшого количества пациентов, страдающих пневмонией, были обнаружены антитела против мимивируса. Также был описан единичный случай развития пневмонии у лаборанта, который работал с культурами этого вируса. Содержание антител против мимивируса в его крови тоже было повышенным
- Присутствие антител против вируса само по себе не говорит о его патогенности, не исключено, что мимивирус просто обладает сильными иммуногенными свойствами.

# Дополнительная информация

- Есть вирус- сателлит
- Возможно он вирофаг
- Ближайшие родственники возможно микоплазмы и риккетсии

