МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГОУ ВПО «ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ И ЗООТЕХНИИ

Кафедра эпизоотологии, паразитологии и микробиологии

Реферат

Тема: Механизм взаимодействия вируса и клетки

Выполнил: студент 2 курса ИЛ группы 8217/2

Скоциляс А.

Проверил: Бондаренко В.В.

Благовещенск 2009 г.

**План:**

Введение

1. Типы взаимодействия вируса с клеткой
2. Адсорбция вируса
3. Проникновение вируса в клетку
4. Синтез вирусных белков
5. Сборка вирионов и выход их из клетки

Заключение

Список литературы

### Введение

По внешнему виду вирусы делят на сферические, или шарообразные, кубические, палочковидные, или нитевидные, и сперматоподобные.

При некоторых вирусных инфекциях (бешенство, оспа и др.) II цитоплазме или ядре пораженной вирусом клетки образуются Особые, специфические для каждой инфекции внутриклеточные включения, значительно превосходящие по величине вирус и видимые в световой микроскоп. Это колонии вирусов. Обнаружение их в клетке имеет большое значение при диагностике бешенства, оспы и других инфекций. Отдельные виды вирусов, преимущественно вирусы растений, образуют в клетках кристаллические образования (кристаллы Ивановского). Их можно растворить, и из раствора выделяется вирус в аморфном, не кристаллическом состоянии, обладающий инфекционными свойствами. В каждом кристалле содержится до 1 млн. вирионов. Из зоопатогенных вирусов в кристаллическом виде пока получен вирус полиомиелита. Размеры вирусов колеблются в широких пределах. Мельчайшие из них (вирусы полиомиелита, ящура, энцефалитов) имеют в диаметре около 20—30 mix (миллимикрон) и приближаются по величине к белковым молекулам, а крупные вирусы (вирусы оспы, герпеса, плевропневмонии) по размерам близки к мельчайшим бактериям. Размер вирусов определяют ультрафильтрацией, ультрацентрифугированием и электроноскопией.

Из имеющихся в наличии вирусов 4/5, включенных в 17 семейств (t ДНК-содержащие и 11-РНК-содержащие вирусы) приспособились к паразитированию на позвоночных, три семейства паразиты беспозвоночных, одно семейство представлено вирусами растений. На сегодняшний день вирусы обнаружены у 73 видов грибов и у более 100 видов бактерий. Они являются основными возбудителями инфекционных заболеваний животных.

1. **Типы взаимодействия вируса с клеткой**

Имеются два основных типа взаимодействия вируса и клетки. При первом типе вирусный геном функционирует в зараженной клетке более или менее автономно. Репродукция его происходит независимо от репродукции клеточного генома. Вирусы, автономно размножающиеся в клетке, относятся к группе вирулентных. При таком характере взаимодействия вируса и клетки образуется новое поколение вирионов. В этом случае говорят о продуктивном взаимодействии. Когда же цикл репродукции прерывается на какой-либо промежуточной стадии и инфекционного вирусного потомства не образуется, такое взаимодействие вируса и клетки называют абортивным. В тех случаях, когда симбиоз клеточного и вирусного геномов оказывается кратковременным и после образования нового поколения вирусных частиц зараженная клетка (клетка-хозяин) гибнет, такую реакцию на вирусную инфекцию называют литической. Явление, когда клетка, в которой автономно размножается вирус, длительно сохраняет свою жизнеспособность, получило название латенции.

### Второй тип взаимодействия вируса и клетки свойствен опухолевым вирусам, нуклеиновая кислота которых способна встраиваться (интегрироваться) тем или иным образом в клеточную хромосому в форме провируса, вызывая трансформацию клеток. Границы между вирусами с автономной репликацией геномов и интеграционными вирусами весьма условны, и один и тот же вирус в зависимости от вида клеток может вести себя либо как инфекционный, либо как интеграционный геном. Результатом такого взаимодействия вируса и клетки является изменение наследственных свойств клетки. Этот тип взаимодействия вируса и клетки называют вирогенией, подобно лизогении при взаимодействии фагов с бактериями. Вирусы, способные вызывать вирогению, относят к группе умеренных.

### 2. Адсорбция вируса

Заражение клетки начинается с адсорбции вируса на клеточной мембране, происходящей благодаря взаимодействию поверхностных белков вируса с мембранными рецепторами. Например, капсидные белки вируса полиомиелита связываются с особым рецептором (CD155); капсидные белки риновирусов - с молекулами адгезии ICAM-1 (CD155 и ICAM-1 принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов); капсидные белки ЕСНО-вирусов - с альфаVбета3-интегрином; гемагглютинины внешней оболочки вируса гриппа - с остатками сиаловой кислоты; гликопротеиды внешней оболочки ВИЧ - с молекулой CD4 и рецепторами хемокинов; гликопротеиды внешней оболочки вируса простого герпеса - с гепарансульфатом и рецептором ФНО ; гликопротеиды вируса Эпштейна-Барр - с рецептором фрагмента компонента комплемента C3d (CD21) на поверхности В-лимфоцитов.

Температура, как правило, мало влияет на адсорбцию (при 4ºС и при 37ºС скорость этого процесса практически одинакова).

Связывание с мембранными рецепторами не защищает вирусы от нейтрализации антителами.

**3. Проникновение вируса в клетку**

Адсорбированные вирусы проникают в клетку с помощью эндоцитоза или путем слияния с клеточной мембраной. Оказавшись в цитоплазме, вирусы освобождаются от большинства белков (раздевание) и начинают реплицироваться. Проникновение в клетку, раздевание и репродукция вирусов зависят от интенсивности энергетического метаболизма клетки и биохимических изменений, происходящих в клеточной мембране и цитоскелете. Так, при температуре ниже 37\*С проникновение вирусов в клетку замедляется. Пусковым фактором проникновения обычно служит связывание некоторых поверхностных белков вируса с мембранными рецепторами клетки. Эти белки представлены на поверхности вирусов по крайней мере несколькими молекулами, а количество мембранных рецепторов обычно достигает нескольких сотен. В месте контакта вируса с клеточной мембраной происходит агрегация рецепторов, которая запускает механизм внутриклеточной передачи сигнала и стимулирует изменения в клеточной мембране. Адсорбция вируса обычно воспринимается клеткой как присоединение "нормального" лиганда к соответствующему рецептору.

Адсорбция многих вирусов запускает эндоцитоз, начинающийся с образования на мембране окаймленных ямок, покрытых клатрином. Затем формируются эндосомы, в составе которых вирусы поступают в цитоплазму. Данный способ проникновения в клетку характерен для пикорнавирусов, вирусов гриппа и аденовирусов. Последующее слияние вирусов с мембраной эндосом стимулируется понижением рН в эндосоме.

Влияние рН на процесс проникновения хорошо изучено у вируса гриппа. В адсорбции этих вирусов, агрегации рецепторов и эндоцитозе важную роль играют гемагглютинины внешней оболочки. Конформационные изменения гемагглютинина, возникающие при низком рН в эндосоме, приводят к выходу на поверхность молекулы амфифильных доменов, что приводит к слиянию внешней оболочки вируса и эндосомальной мембраны.

На молекулярном уровне процессы слияния с мембраной и раздевания большинства вирусов изучены плохо. В результате слияния липиды и белки внешней оболочки вируса смешиваются с липидами и белками клеточной мембраны, а нуклеокапсид оказывается в цитоплазме. У сложных вирусов в адсорбции и слиянии с клеточной мембраной могут последовательно участвовать разные белки внешней оболочки.

Есть данные, что в разных тканях или на разных поверхностях эпителиальных клеток механизмы адсорбции вирусов и их проникновения в клетку неодинаковы.

**4. Синтез вирусных белков**

В основе этого синтеза лежит тот же механизм, что и при синтезе белка в нормальных клетках. У РНК-содержащих пикорнавирусов функцию иРНК выполняют плюс-нити. У них односпиральная вирионная РНК транслируется с образованием одного гигантского полипептида, который затем расщепляется на отдельные функциональные белки. В синтезе полновирусного белка выражена постоянная во времени трансляция всех генов вирусной РНК. У орто-, рабдо- и парамиксовнрусов вирионная односпиральная РНК не транслируется, а транслируется комплементарная ей плюс-нить, поэтому синтез вирусных специфических белков начинается после образования вирусной иРНК (плюс-нити), которая комплементарна вирионной РНК-Минус-нити синтезируются на плюс-нити вирионной РНК-зависимой полимеразой (РНК-транскриптазой), находящейся в составе вириона в качестве структурного компонента. Синтезирующиеся вирионной полимеразой иРНК являются моноцистронными и значительно короче вирионной РНК. В процессе вирусной инфекции происходят распад клеточных полисом и образование вирусспецифических полисом.

Синтез вирусспецифического белка зависит от синтеза вирусной иРНК, но и влияет на него: если синтез белка нарушен, происходит затоваривание вновь образующейся иРНК в местах ее синтеза и тормозится дальнейший ее синтез.

Вирусные белки в процессе инфекции синтезируются в избыточном количестве, чем требуется для образования инфекционного вируса. Например, в клетках, инфицированных вирусами герпеса, в вирусное потомство включается только около 35% от общей массы вирусспецифических белков, синтезированных в клетках.

У большинства вирусов синтез белков осуществляется в цитоплазме; относительно ядерной локализации синтеза белков некоторых вирусов существует сомнение. Известно, что вирусные белки могут синтезироваться в одних структурах, а накапливаться— в других. Механизмы, ответственные за миграцию вирусных белков в ядро, не выяснены. Известно лишь, что отсутствие аргинина в среде приводит к подавлению миграции структурных белков вируса герпеса от места их синтеза (цитоплазмы) к месту сборки вирионов (ядру), хотя синтез ДНК и белка вируса не нарушен.

На разных стадиях инфекционного цикла могут преимущественно образовываться то одни, то другие группы вирусспецифических белков. Скорость их регулируется либо на уровне транскрипции (с образованием иРНК), либо на уровне трансляции (считывание иРНК на рибосомах).

В зараженной клетке непропорционально накапливаются иРНК с разных вирусных генов. Механизм этой непропорциональности заложен в самой вирусной частице. Этот же механизм определяет разную эффективность образования различ- ых белков. Стандартная вирусная частица содержит одну молекулу РНК и до 10 тыс. молекул белков. Помимо структур-ных белков, в зараженной клетке могут синтезироваться и не-структурные (но кодируемые вирусной РНК) белки. Наряду с синтезом белков в клетке при репродукции вируса гриппа происходит синтез и углеводных цепей, входящих в состав гликопротеидов. Присоединение углеводов осуществляется с помощью трансфераз, которые являются клеточными ферментами. Синтез липидов также осуществляется клеткой. Вирусная оболочка формируется при включении липидов из плазматической мембраны клетки-хозяина. Синтез вирусных нуклеиновых кислот и вирусспецифических белков происходит почти одновременно и не менее чем на 1 ч опережает созревание вирусных частиц.

**5. Сборка вирионов и выход их из клетки**

Синтез компонентов вирусных частиц в клетке разобщен и может протекать в разных структурах ядра и цитоплазмы. Вирусы, репликация которых проходит в ядрах, условно называют ядерными. В основном это ДНК-содержащие вирусы: адено-, папова-, парвовирусы, вирусы герпеса. Вирусы, реплицирующиеся в цитоплазме, называют цитоплазмэтическими. К ним относятся из ДНК-содержащих вирус оспы и большинство РНК-содержащих вирусов, за исключением ортомиксо- и ретровирусов. Однако это разделение весьма относительно, потому что в репродукции тех и других вирусов есть стадии, протекающие соответственно в цитоплазме и ядре.

Внутри ядра и цитоплазмы синтез вирусспецифических молекул также может быть разобщен. Так, например, синтез одних белков осуществляется на свободных полисомах, а других—на полисомах, связанных с мембранами. Вирусные нуклеиновые кислоты синтезируются в ассоциации с клеточными структурами вдали от полисом, которые синтезируют вирусные белки. При таком дизъюнктивном способе репродукции образование вирусной частицы возможно лишь в том случае, если вирусные нуклеиновые кислоты и белки обладают способностью при достаточной концентрации узнавать друг друга в многообразии клеточных белков и нуклеиновых кислот и самопроизвольно соединяться друг с другом, т. е. способны к самосборке.

В основе самосборки лежит специфическое белок-нуклеиновое и белок-белковое узнавание, которое может происходить в результате гидрофобных ионных и водородных связей, а также стерического соответствия. Белок-нуклеиновое узнавание ограничено небольшим участком молекулы нуклеиновой кислоты и определяется уникальными последовательностями нуклеотидов в некодирующей части вирусного генома. С этого узнавания участка генома вирусными капсидными белками начинается процесс сборки вирусной частицы. Присоединение остальных белковых молекул осуществляется за счет специфических белок-белковых взаимодействий или неспецифических белок-нуклеиновых взаимодействий.

Объединение белка с вирусными нуклеиновыми кислотами в клетке происходит спонтанно как чисто физико-химическая реакция агрегации, требующая участия дополнительных факторов (рН, ионной силы, ионов металлов, осмоса и т.п.). После того как концентрация вирусных РНК и белка достигает критического уровня; у сложно устроенных вирусов принципы самосборки обеспечивает от начала до конца морфогенез вирионов.

Для того чтобы представить этап созревания дочерних вирусных частиц у парамиксовирусов, необходимо выяснить, каким образом молекула 50S РНК, около 10 тыс. молекул белков, липидов и сахара собираются в зараженной клетке и образуют морфологически и биологически полноценную частицу. Созревание можно разделить на три этапа: 1) образование внутриклеточных нуклеокапсидов; 2) организация вирусной мембраны; 3) выход зрелой вирусной частицы из клетки с помощью так называемого почкования.

**Образование нуклеокапсидов**. Быстрое включение 50S РНК в капсид обусловлено сравнительно быстрым и в избытке накоплением в. зараженной клетке структурных белков нуклеокапсидов. Формирование (ассемблирование) вирионов происходит путем самосборки, которая обусловлена «узнаванием» РНК белками. Полагают, что узнающим белком является белок Р, поскольку он наиболее жестко связан с РНК в вирусных частицах. Считают, что узнаваемый участок РНК локализуется на 5'-конце молекулы. Нуклеокапсиды накапливаются в цитоплазме зараженных клеток, причем скорость образования внутриклеточных нуклеокапсидов гораздо выше, чем скорость образования вируса. Образование внутриклеточных нуклеокапсидов сопряжено во времени с биосинтезом 50S РНК.

**Организация вирусной мембраны**. Структурной основой вирусных и цитоплазматических мембран является двойной липидный слой. Последний у вирусной мембраны почти без изменений повторяет липидный слой плазматической мембраны клетки-хозяина. Мембраны вирусных частиц содержат наружный (гликопротеиды HN и F) и внутренний белковый слой (белок М).

В построении вирусной мембраны участвуют предсуществующие липиды клеточных мембран. Гликопротеиды вируса включаются в мембраны зараженных клеток, поэтому вскоре после их заражения в наружных мембранах клеток выявляется поверхностный вирусный антиген (гликопротеид HN, являющийся одновременно гемагглютинином, нейраминидазой и рецепторным белком).

В плазматических мембранах клеток, зараженных вирусом гриппа, обнаружены все белки липопротеидной оболочки вируса: НА (либо НА1 + НА2); NA (нейраминидаза) и М (внутренний белок вирусной мембраны). Гликопротеиды НА (гемагглютинина) и NA синтезируются в так называемых шероховатых мембранах, т.е. в мембранах, с которыми связаны синтезирующие белки рибосомы. После синтеза полипептиды транспортируются по гладким плазматическим мембранам в комплекс Гольджи, где происходит тримминг углеводных цепей. Из комплекса Гольджи гликопротеиды поступают в наружные мембраны. Происходит сборка структур, состоящих из 6 молекул гемагглютинина, вокруг одной молекулы нейраминидазы. Белок М синтезируется там же, где и гликопротеиды, но транспортируется иначе и накапливается на внутреннем листке плазмалеммы.

Гемагглютинин вируса гриппа синтезируется в зараженной клетке в виде предшественника, который в процессе транспорта в плазматические мембраны нарезается на две неравные субъединицы: большую и малую. Нарезание осуществляется клеточными протеазами. Степень нарезания зависит от штамма вируса и клеточной системы. При нарезании предшественника возрастает инфекционность вируса. Последняя снижена у частиц, содержащих молекулы гемагглютинина, часть которых ИЛИ все они не нарезаны. Видимо, нарезание гемагглютинина существенно для адсорбции и для стадии проникновения вируса. Обработка вирионов гриппа трипсином увеличивает эффективность адсорбции и его проникновения. Отсутствие нарезания гемагглютинина приводит к нарушению способности вирусного потомства заражать новые дочерние клетки. Нуклеокапсиды парамиксовирусов способны узнавать модифицированные М-белком участки наружных мембран зараженных клеток. Нуклеокапсиды связываются непосредственно с этими модифицированными участками. Вслед за этим начинается процесс выпячивания всего конгломерата, заканчивающийся отторжением. Этот процесс получил название «почкование». Липидосодержащие вирусы животных почкуются на плазматических мембранах клеток и содержат элементы оболочек клетки-хозяина. По сути, вирусная оболочка представляет собой модифицированную вирусными белками клеточную мембрану.

Главная роль в организации липопротеидной мембраны вируса, равно как и во включении нуклеокапсида в участок почкования, видимо, принадлежит белку М.

В связи с разнообразием структуры вирусов животных разнообразны и способы формирования вирионов, однако можно сформулировать следующие общие принципы сборки

1) у просто устроенных вирусов формируются провирионы, которые затем в результате модификаций белков превращаются в вирионы. У сложно устроенных вирусов сборка осуществляется многоступенчато — сначала формируются нуклеокапсиды или сердцевины, с которыми взаимодействуют белки наружных оболочек;

2) сборка сложно устроенных вирусов (за исключением сборки вирусов оспы и реовирусов) осуществляется на клеточных мембранах. Сборка ядерных вирусов происходит с участием ядерных мембран, сборка цитоплазматических вирусов — с участием мембран эндоплазматической сети или плазматической мембраны, куда независимо друг от друга прибывают все компоненты вирусной частицы; 3) у ряда сложно устроенных вирусов существуют специальные гидрофобные белки, выполняющие функции посредников между сформированными нуклеокапсидами и вирусными гликопротеидами. Такими белками являются матриксные белки у ряда минус-нитевых вирусов (ортомиксо-, парамиксо-, рабдовирусов);

4) сборка нуклеокапсидов, сердцевин, провирионов и вири-онов происходит не во внутриклеточной жидкости, а в специальных структурах, предсуществующих в клетке или индуцированных вирусом («фабриках»);

5) сложно устроенные вирусы для построения своих частиц используют ряд элементов клетки-хозяина, например липиды, некоторые ферменты, у ДНК-геномного SV40 — гистоны, у оболочечных РНК-геномных вирусов — актин, а в составе арена-вирусов обнаружены даже рибосомы. Клеточные молекулы несут определенные функции в вирусной частице, однако включение их в вирион может явиться и следствием случайной контаминации, как, например, включение ряда ферментов клеточных оболочек или клеточных нуклеиновых кислот.

**Сборка ДНК-содержащих вирусов**. В сборке ДНК-содержащих вирусов есть некоторые отличия от сборки РНК-содержащих вирусов. Как и у РНК-содержащих вирусов, сборка ДНК-содержащих вирусов является многоступенчатым процессом с образованием промежуточных форм, отличающихся от зрелых вирионов по составу полипептидов. Первый этап сборки заключается в ассоциации ДНК с внутренними белками и формировании сердцевин или нуклеокапсидов. При этом ДНК соединяется с предварительно сформированными «пустыми» капси-дами.

В результате связывания ДНК с капсидами появляется новый класс промежуточных форм, которые называются неполными формами. Помимо неполных форм с разным содержанием ДНК, существует другая промежуточная форма в морфогенезе — незрелые вирионы, отличающиеся от зрелых тем, что содержат ненарезанные предшественники полипептидов. Таким образом, морфогенез вирусов тесно связан с модификацией (процессингом) белков.

Сборка ядерных вирусов начинается в ядре, обычно — в ассоциации с ядерной мембраной. Формирующиеся в ядре Промежуточные формы вируса герпеса почкуются в перинукле-арное пространство через внутреннюю ядерную мембрану, и вирус приобретает таким путем оболочку, которая является дериватом ядерной мембраны. Дальнейшая достройка и созревание вирионов происходят в мембранах эндоплазм этической сети и в аппарате Гольджи, откуда вирус в составе цитоплазматических везикул транспортируется на клеточную поверхность.

У непочкующихся липидосодержащих вирусов (вирусов оспы) сборка вирионов происходит в уже описанных цитоплазматических «фабриках», Липидная оболочка вирусов в «фабриках» формируется из клеточных липидов путем автономной самосборки, поэтому липидный состав оболочек значительно отличается от состава липидов в клеточных мембранах

**Выход вирусных частиц из клетки**

Существует два способа выхода вирусного потомства из клетки: путем взрыва и путем почкования. Выход из клетки путем взрыва связан с деструкцией клетки, нарушением ее целостности, в результате чего находящиеся внутри клетки зрелые вирусные частицы оказываются в окружающей среде. Такой способ выхода из клетки присущ вирусам, не содержащим липопротеидной оболочки (пикорна-, рео-, парво-, папова-, аденовирусы). Однако некоторые из этих вирусов могут транспортироваться на клеточную поверхность до гибели клетки.

Выход из клетки путем почкования присущ вирусам, содержащим липопротеидную мембрану, которая является дериватом клеточных мембран. При этом способе клетка может длительное время сохранять жизнеспособность и продуцировать вирусное потомство, пока не произойдет полное истощение ее ресурсов.

**Заключение**

Разные вирусы могут вызывать самые разнообразные клеточные реакции, связанные с изменениями обмена и функции клетки. Клеточные реакции на вирусную инфекцию могут быть четырех типов. К первому из них относятся разнообразные патологические изменения, проявляющиеся угнетением синтетических процессов, нарушением функциональной активности, повреждением структуры самой клетки и ее гибелью. Такие изменения обозначаются как цитопатическая реакция на вирусную инфекцию, а способность вирусов вызывать такую реакцию — цитопатогенное действие. Второй тип клеточных реакций заключается в синтезе закодированных в клеточном геноме белков (интерферонов), обладающих антивирусной активностью. Третий тип реакции проявляется размножением вируса без видимых патологических изменений клеток (латенция). И, наконец, возможен четвертый тип, когда наличие вируса в клетке сопровождается ее пролиферацией.

**Список литературы**

1. Сюрнн В.Н. и др. Ветеринарная вирусология/В.Н. Сюрин, Р.В. Белоусова Н.В. Фомина —2-е над., перераб. и доп. — М.: Агропром-издат, 1991. 431 с, [8.] л, ил.: ил. — (Учебники и учеб. пособия для студентов высш. учеб. заведений).
2. Земсков М.В. и др Основы общей микробиологии, вирусологии и иммунологии. Изд. 2-е, испр. и доп. М., «Колос», 1977
3. http://collegemicrob.narod.ru/microbilogy/
4. http://vetotdel.ru/vzaimodeystvie.htm
5. http://humbio.ru/humbio/apon/0000541c.htm