

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

**О.І. СКРОЦЬКА  
Т.П. ПИРОГ**

**ЗАГАЛЬНА ВІРУСОЛОГІЯ**

**КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ**

для студентів  
напряму 6.051401 «Біотехнологія»  
денної та заочної форм навчання

**СХВАЛЕНО**  
на засіданні кафедри  
біотехнології мікробного  
синтезу  
Протокол № 13  
від 15.02. 2011 р.

**Київ НУХТ 2011**

**О.І. Скроцька, Т.П. Пирог.** Загальна вірусологія: Конспект лекцій для студ. напрямку 6.051401 «Біотехнологія» ден. та заоч. форм навчання. – К.: НУХТ, 2011 — 137 с.

Рецензент **О.В. Карпов**, д-р біол. наук

О.І. СКРОЦЬКА, канд. біол. наук  
Т.П. ПИРОГ, д-р біол. наук, професор

**Видання подається в авторській редакції**

© О.І. Скроцька,  
Т.П. Пирог, 2011  
© НУХТ, 2011

	Стор.
<b>Вступ</b> .....	5
<b>1. Історія розвитку вірусології</b> .....	6
1.1. Відкриття вірусів .....	6
1.2. Етапи розвитку вірусології .....	7
Запитання до розділу .....	12
<b>2. Природа та походження вірусів</b> .....	13
2.1. Природа вірусів .....	13
2.2. Гіпотези щодо походження вірусів .....	14
Запитання до розділу .....	18
<b>3. Форми існування та загальна організація вірусів</b> .....	19
3.1. Загальні принципи будови вірусів .....	19
3.2. Хімічний склад вірусів .....	23
3.2.1. Білки .....	23
3.2.2. Ліпіди і вуглеводи .....	26
3.2.3. Нуклеїнові кислоти .....	27
Запитання до розділу .....	30
<b>4. Класифікація вірусів</b> .....	31
Запитання до розділу .....	40
<b>5. Взаємодія віруса з клітиною. Репродукція вірусів</b> .....	41
Запитання до розділу .....	47
<b>6. Бактеріофаги</b> .....	48
6.1. Відкриття фагів .....	48
6.2. Походження і поширення фагів .....	49
6.3. Властивості бактеріофагів .....	51
6.4. Класифікація, форма і будова фагів .....	53
6.5. Механізм взаємодії фага з бактеріальною клітиною .....	59
6.6. Вірулентні і помірні бактеріофаги .....	63
6.7. Трансдукція як фактор еволюції мікроорганізмів .....	65
6.8. Практичне використання бактеріофагів .....	69
Запитання до розділу .....	70
<b>7. Фітопатогенні віруси та патогенні віруси комах</b> .....	71
7.1. Фітопатогенні віруси .....	71
7.2. Поширення, реплікація і передача вірусів рослин .....	72
7.3. Вірусоїди і віруси-сателіти .....	74
7.4. Патогенні віруси комах .....	74
7.4.1. Вірусні хвороби комах з внутрішньоклітинними включеннями .....	74
7.4.2. Хвороби комах без внутрішньоклітинних включень ..	76
7.5. Комахи-переносчики вірусів .....	77
7.5.1. Комахи-переносчики вірусів хребетних .....	77
7.5.2. Комахи-переносчики фітопатогенних вірусів .....	78

7.5.3. Віруси як біологічний фактор боротьби з комахами-переносчиками .....	79
Запитання до розділу .....	80
<b>8. Пріони та віроїди, як окремі класи інфекційних агентів .....</b>	<b>81</b>
8.1. Пріони .....	81
8.2. Віроїди .....	83
Запитання до розділу .....	85
<b>9. Форми і види вірусних інфекцій у людини і тварин .....</b>	<b>86</b>
9.1. Інфекційні властивості вірусів .....	86
9.2. Особливості вірусних інфекцій .....	87
9.3. Шляхи проникнення і поширення вірусів .....	93
Запитання до розділу .....	94
<b>10. Деякі аспекти хіміотерапії вірусних інфекцій .....</b>	<b>95</b>
Запитання до розділу .....	99
<b>11. Противірусний імунітет та антивірусні вакцини .....</b>	<b>100</b>
11.1. Імунологічні механізми противірусного захисту .....	103
11.2. Антивірусні вакцини .....	105
Запитання до розділу .....	107
<b>12. Віротерапія .....</b>	<b>108</b>
Запитання до розділу .....	112
<b>13. Санітарна вірусологія .....</b>	<b>113</b>
13.1. Санітарна вірусологія води .....	113
13.2. Санітарна вірусологія ґрунту .....	117
13.3. Санітарна вірусологія повітря .....	117
13.4. Санітарна вірусологія предметів побуту .....	120
13.5. Санітарно-харчова вірусологія .....	120
Запитання до розділу .....	121
<b>14. Екологія вірусів .....</b>	<b>122</b>
Запитання до розділу .....	125
Словник термінів .....	126
Література .....	138

## Вступ

**Вірусологія – це наука про віруси** – мікроскопічні високомолекулярні частинки, які є своєрідною паразитарною формою життя. Віруси кардинально відрізняються від інших мікроорганізмів п'ятьма основними ознаками: вони не мають клітинної організації, містять лише один тип нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК), не мають самостійного обміну речовин, для них є характерним унікальний відокремлений спосіб розмноження, вони здатні паразитувати на генетичному рівні, включаючи свій геном до геному клітини-хазяїна.

Загальна вірусологія вивчає природу вірусів, їх будову, розмноження, біохімію та генетику. Медична, ветеринарна і сільськогосподарська вірусологія досліджує патогенні віруси, їх інфекційні властивості та розробляє заходи попередження, діагностики і лікування вірусних захворювань.

Вірусологія вирішує фундаментальні та прикладні завдання і тісно пов'язана з іншими науками. Відкриття й вивчення вірусів, зокрема бактеріофагів, внесло величезний вклад у становлення й розвиток молекулярної біології. Розділ вірусології, що вивчає спадкові властивості вірусів, тісно пов'язаний з молекулярною генетикою. Віруси не тільки предмет вивчення, але й інструмент молекулярно-генетичних досліджень, що пов'язує вірусологію з генною інженерією. Віруси є збудниками великої кількості інфекційних захворювань людини, тварин, рослин і комах. З цього погляду вірусологія тісно пов'язана з медициною, ветеринарією, фітопатологією та іншими науками.

Вірусологію поділяють на загальну і спеціальну, а вірусологічні дослідження – на фундаментальні і прикладні. Загальна вірусологія вивчає основні принципи будови та розмноження вірусів, їх взаємодію з клітиною-хазяїном, походження і поширення вірусів у природі. Один з найважливіших розділів загальної вірусології – молекулярна вірусологія, яка вивчає структуру і функції вірусних нуклеїнових кислот, механізми експресії вірусних генів, природу стійкості організмів до вірусних захворювань та молекулярну еволюцію вірусів. Спеціальна вірусологія досліджує особливості певних груп вірусів рослин, комах, тварин і людини та бактерій. Предметом фундаментальних досліджень у вірусології є архітектура віріонів, їх склад, особливості взаємодії вірусів з клітиною, способи перенесення спадкової інформації, молекулярні механізми синтезу вірусних елементів і процес їх об'єднання у цілу частку, молекулярні механізми мінливості вірусів та їх еволюція. Прикладні дослідження у вірусології пов'язані з вирішенням проблем медицини, ветеринарії та фітопатології.

Виникнувши наприкінці XIX століття як галузь патології людини і тварин, з одного боку, і фітопатології – з іншого, вірусологія стала самостійною наукою, яка справедливо займає одне з головних місць серед біологічних наук.

# 1. ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ВІРУСОЛОГІЇ

## 1.1. Відкриття вірусів

Про існування вірусів вчені догадувалися ще за кілька десятиліть до того, як вони були відкриті. Так, Луї Пастер, досліджуючи причини виникнення сказу у 80-х роках XIX століття, не зміг знайти у тілах померлих ніяких організмів, які могли б викликати сказ. Не відмовившись від своєї теорії, згідно якої причиною захворювання були мікроорганізми, Пастер припустив, що в цьому випадку ці мікроорганізми були занадто малі, щоб їх можна було побачити у оптичний мікроскоп. І, як тепер відомо, він був правий.

У 1892 році російський мікробіолог Дмитро Йосипович Івановський вивчаючи тютюнову мозаїку – хворобу тютюну, при якій його листя стає плямистим, виявив, що сік, отриманий із заражених листків, при нанесенні на листя здорових рослин здатний передавати їм хворобу. Бажаючи виділити мікроорганізми, що викликають тютюнову мозаїку, Івановський пропустив сік із хворих листів через порцелянові фільтри, пори яких настільки малі, що через них не можуть пройти навіть самі дрібні бактерії. Профільтрований сік як і раніше інфікував здорові рослини, і Івановський прийшов до висновку, що існують набагато менші за бактерії організми, які здатні викликати захворювання.

Пізніше вони були названі вірусами. Можна сказати, що свою назву ці мікроорганізми одержали через непорозуміння. Вірусами їх охрестив нідерландський мікробіолог Мартінус Віллем Беєрінк, який у 1897 році повторив експеримент Івановського. Беєрінк перепробував усі доступні на той час мікроскопи, але так і не зміг виявити хоча б що-небудь, що можна було прийняти за збудника цього захворювання. Оскільки спроби виростити культуру цього хвороботворного агента на штучному середовищі також виявилися невдалими, учений припустив, що мозаїчна хвороба тютюну викликається якоюсь розчинною отруйною сполукою, тому і назвав її вірусом, оскільки *virus* у перекладі з латинської означає отрута. З тих пір ця назва прижилась.

Отже відкриттям невидимого в оптичний мікроскоп агента було закладено фундамент нової науки – вірусології.

Після відкриття вірусів Д.Й. Івановським тривалий час їх головними відмінними від інших мікроорганізмів ознаками вважали малі розміри, проходження через бактеріальні фільтри, абсолютний паразитизм, а також нездатність розмножуватися поза живою клітиною. Проте на сьогодні відомо, що деякі бактерії (хламідії та рикетсії) також мають ряд подібних властивостей. Порівняльна характеристика вірусів і бактерій наводиться у таблиці 1.1.

Нині можна сформулювати 5 кардинальних відмінностей вірусів від решти мікроорганізмів:

- відсутність клітинної організації;
- наявність лише одного типу нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК);
- відсутність самостійного обміну речовин (обмін речовин у вірусів опосередкований через метаболізм інфікованих ним клітин і організмів);

- наявність унікального диз'юнктивного способу розмноження (лат. *disjunctivis* – роздільний, у вірусів нуклеїнова кислота і білки синтезуються у різних місцях клітини і в різний час, лише після цього відбувається збірка зрілих віріонів);
- здатність паразитувати на генетичному рівні.

Таблиця 1.1.

### Відмінності між вірусами та бактеріями

Ознака		Бактерії		Віруси
		Типові бактерії	Рикетсії/Хламідії	
1	Внутрішньоклітинний паразит	Ні	Так	Так
2	Наявність плазматичної мембрани	Так	Так	Ні
3	Поділ надвоє	Так	Так	Ні
4	Пройдення через бактеріальні фільтри	Ні	Ні/Так	Так
5	Здатність до синтезу АТФ	Так	Так/Ні	Ні
6	Наявність рибосом	Так	Так	Ні
7	Чутливість до антибіотиків	Так	Так	Ні
8	Чутливість до інтерферону	Ні	Ні	Так

Таким чином, можна дати наступне визначення вірусів: **віруси – це автономні неклітинні генетичні структури, які здатні функціонувати і розмножуватись лише у чутливих клітинах.**

### 1.2. Етапи розвитку вірусології

Перші згадування про вірусні хвороби людей і тварин зустрічаються у письмових джерелах прадавніх народів. У них, зокрема, містяться відомості про епізоотії сказу у вовків, шакалів і собак, та про поліомієліт у Прадавньому Єгипті (II-III тис. років до н.е.). Про натуральну віспу було відомо у Китаї за тисячу років до нашої ери. Давню історію має також жовта лихоманка, яка протягом сторіч косила білих першопроходців у тропічній Африці й моряків. Перші згадування вірусних хвороб рослин відносяться до мальовничої строкатості тюльпанів, які вже близько 500 років вирощують голландські садівники.

Початком становлення вірусології як науки можна вважати кінець XIX століття. У 80-х роках XIX століття, працюючи над створенням вакцини проти сказу, Луї Пастер (1822 –1895) вперше застосував термін вірус для позначення інфекційного агента. Пастер був першим, хто почав використовувати лабораторних тварин у роботах по вивченню вірусу. Він проводив дослідження з інокуляції матеріалу, отриманого від хворих сказом, у мозок кролика. Однак Пастер не робив відмінності між вірусами як такими та іншими інфекційними агентами.

Першим, хто виділив вірусів як конкретну групу інфекційних агентів, був російський учений Дмитро Іванович Івановський (1864 – 1920). У 1892 році в результаті проведених досліджень Д.І. Івановський дійшов висновку, що мозаїчна хвороба тютюну викликається бактеріями, які проходять через фільтр Шамберлана і, крім того, не здатні рости на штучних середовищах. Наведені дані про збудника тютюнової мозаїки (ВТМ) тривалий час були критеріями для віднесення збудників хвороб до "вірусів": фільтруємість через "бактеріальні" фільтри, нездатність рости на штучних середовищах, відтворення картини захворювання фільтратом, очищеним від бактерій і грибів.

У 1897 році Мартінус Віллем Беєрінк (1851 – 1931) підтвердив дослідження Д.І. Івановського. Незважаючи на те, що багато закордонних учених приписували йому честь відкриття вірусів, М.В. Беєрінк визнав пріоритет Івановського.

Фільтруючи через бактеріальні фільтри патологічний матеріал, узятий від хворих людей і тварин, у якому за допомогою світлового мікроскопа не вдавалося виявити яких-небудь патогенних бактерій і грибів, мікробіологи та лікарі досить швидко встановили вірусну етіологію багатьох антропонозних і зоонозних хвороб. Так, уже у 1898 році Ф. Лефлер і П. Фрош встановили фільтруємість збудників ящуру корів. Таким чином, вони були першими, хто показав, що віруси можуть вражати не лише рослини, але й тварин. Це перше відкриття вірусної природи широко розповсюдженої й дуже небезпечної зоонозної хвороби парнокопитних дозволило визнати, що описані у 1892-1906 рр. автономні елементарні тільця Є. Пашена і цитоплазматичні включення Г. Гуарнієрі в епітеліальних клітинах везикул і пустул (пухирців) при натуральній віспі людини теж віруси. Такі ж включення вірусів виявили у 1898 – 1903 рр. В. Бабеш і А. Негрі в цитоплазмі нейронів мозку тварин, які померли від сказу.

Серія відкриттів нових вірусів припала на перше десятиліття ХХ століття. Вона почалася з досліджень Уолтера Ріда (1851 – 1902), який у 1901 р. встановив вірусну природу тропічної жовтої лихоманки. Рід керував дослідженнями, які проводились Військовою комісією США по жовтій лихоманці. У ході даних досліджень було встановлено, що вірус жовтої лихоманки присутній в крові хворого протягом перших трьох днів захворювання. Також було виявлено, що вірус може передаватися при укусі комара. Таким чином, уперше було показано, що віруси можуть передаватися комахами. Крім того, було виявлено, що перш ніж комар набуває здатності передавати інфекцію, повинен пройти певний час. Так з'явилось уявлення про зовнішній інкубаційний період жовтої лихоманки.

Через сім років було доведено, що вірусними хворобами є також поліомієліт (К. Ландштейнер і Є. Поппер), денге (П. Ашбері й Ч. Крейч) і лейкоз курей (В. Еллерман і О. Банг), який у той час вважали простим "системним розростанням кровотворної тканини". Через 3 роки у 1911 р. Френсіс Раус (1879 – 1970), використовуючи метод фільтрації витяжки тканин саркоми курей, привів незаперечні докази наявності в ній онкогенного вірусу, здатного викликати аналогічну пухлину в здорових птахів. Це велике відкриття було відзначено Нобелівською премією лише через 55 років у 1966 році.



Завдяки дослідженням Х. Арагана і Е Пашен (1911 – 1917) була визнана вірусна природа вітряної віспи, при якій у шкірних висипах закономірно виявляються елементарні тільця Арагана. Одночасно з ними Т. Андерсон і Дж. Гольдберг (1911) встановили вірусну етіологію кіру.

У 1915 р. Фредеріком Туортом (1877 – 1950) були відкриті віруси бактерій. У 1917 р. незалежно від нього віруси бактерій були відкриті Феліксом Д'Ерелем (1873 – 1949), який ввів термін бактеріофаг.

Друга хвиля триваючих відкриттів вірусів антропонозних хвороб припадає на 30-ті рр. минулого століття. У 1933 році У. Сміт, К. Ендрюс і П. Лейдлоу встановили, що грип викликається не бактерією (*Bacterium influenzae*), а вірусом (ортоміксовірусом). До початку Другої світової війни до вірусних хвороб були віднесені епідемічний паротит (К. Джонсон і Є. Гудпасчур, 1934), японський літньо-осінній комариний енцефаліт (М. Хаяші і А.С. Смородинцев, 1934 – 1938), далекосхідний кліщовий весняно-літній енцефаліт (Л.А. Зільбер, М.П. Чумаков, В.Д. Соловйов та ін., 1937), краснуха (Дж. Хіро, С. Тасака, 1938). Припущення про вірусну етіологію гепатитів висловили у 1937 р. Г. Фіндлі та Ф. Мак-Каллум, що було підтверджено у експериментах на мавпах та добровольцях серед людей в 1943 – 1944 рр. Д. Камероном, Ф. Мак-Каллумом і В. Хавенсом.

Перший крок у напрямку вивчення молекулярної структури вірусів був зроблений у 1935 році, коли В. Стенлі одержав кристали вірусу тобачної мозаїки (Нобелівська премія, 1946). Детально вивчати структуру вірусів стало можливим у 50-60 рр. ХХ століття після вдосконалення електронного мікроскопа.

У 1938 р. М. Тейлер (1899 – 1972) одержав ослаблену живу вакцину проти жовтої лихоманки (Нобелівська премія, 1951). Розроблена ним вакцина виявилася такою надійною та ефективною, що використовується до сьогоднішнього дня. Вона рятувала мільйони життів і послужила моделлю для розробки багатьох наступних вакцин. Крім того, М. Тейлер увів та вдосконалив використання чутливих тварин для створення експериментальних моделей вірусних інфекцій. Розвиток його підходу привів до отримання інших вірусів, причому кульмінацією в цьому циклі робіт стало виділення Далдорфом і Сайклзом у 1948 р. групи вірусів епідемічної міалгії на мишах-сисунцях. На початку тридцятих років крім мишей стали використовувати також курячі ембріони, тобто з'явилося ще одне джерело чутливих до зараження вірусами тканин.

У міру того як з'являлися й удосконалювалися всі ці експериментальні системи, розвивалися й кількісні методи дослідження вірусів. До них відносяться тестування на людях лімфи, що містила вірус вісповакцини, яке почали проводити з 1920 р., а також методи визначення інших вірусів, розроблені після появи роботи Гарві та Актона з вірусом сказу в 1923 р. Однак перший точний і швидкий кількісний метод визначення вірусів був розроблений тільки у 1941 р., коли Г. Хірст продемонстрував, що вірус грипу викликає аглютинацію еритроцитів.

Розвиток вірусології дуже сильно залежав від розробки методу культур клітин, який спочатку з'явився наприкінці 20-х років, а потім у 40-х роках ХХ століття, коли культури клітин були застосовані для дослідження вірусів енцефалітів. У 1949 р. Ендерс, Уеллер і Роббінс показали, що культури клітин здатні підтримувати ріст вірусу поліомієліту (Нобелівська премія, 1954). Це відкриття стало початком ери сучасної вірусології й послужило поштовхом до ряду досліджень, які в остаточному підсумку привели до виділення багатьох вірусів, що викликають серйозні захворювання у людини. В 50-ті і 60-ті роки ХХ століття були виділені ряд ентеровірусів (Коксакі, ЕСНО) і респіраторних (адено-, респіраторно-синцитіального) вірусів, що привело до встановлення причин великої кількості хвороб, вірусне походження яких до того моменту лише припускали. Так, наприклад, у 1953 році Блумберг відкрив вірус гепатиту В (Нобелівська премія, 1976) і створив проти нього першу вакцину. Паралельно із цими медичними дослідженнями після 1952 р., коли Дульбекко застосував до вірусів тварин метод бляшок (Нобелівська премія, 1975), у кількісну вірусологію ввійшли системи культур тканин. Метод бляшок був прямим продовженням досліджень, що проводилися на бактеріях і бактеріофагах.

Відкриття бактеріофагів було оцінено лише наприкінці 30-х років ХХ ст., коли група вчених зайнялася дослідженням бактеріофагів, використовуючи їх як зручну модель для вивчення взаємодії вірус-клітина. У 1939 р. Е. Елліс і М. Дельбрюк висунули концепцію одноетапного циклу росту вірусу (Нобелівська премія, 1969). Ця робота заклала основи для розуміння характеру репродукції вірусів – розуміння того, що вірусні частки не ростуть, а збираються з утворених до їх складання компонентів. У 1945 р. С. Лурія і А. Херши продемонстрували, що бактеріофаги здатні мутувати (Нобелівська премія, 1969). Так було доведено, що механізми генетичних процесів однакові у клітинних організмів і у вірусів. Також ця робота заклала основу для розуміння антигенної мінливості вірусів.

У 1950 р. А. Львов зі співробітниками відкрив у культурі клітин *Bacillus megaterium* лізогенний бактеріофаг і ввів термін профаг (Нобелівська премія, 1965). Таким чином було виявлено існування помірних і вірулентних фагів. Ця робота привела до досліджень контролю експресії генів у прокаріотичних організмів, підсумком яких стала концепція оперона Жакоба й Моно. У 1952 р. А. Херши і М. Чейз показали, що генетичний матеріал бактеріофагів представлений ДНК.

Усі ці дослідження фагів перебували в центрі тієї революції в біології, яка призвела до виникнення молекулярної біології. Якщо до тих пір у класичних генетичних роботах не використовувалися біохімічні прийоми, то саме застосування бактеріофагів як генетичного інструмента дозволило об'єднати генетику та біохімію у молекулярну біологію. Після відкриття структури ДНК у 50-х роках ХХ століття бактеріофаги неодноразово відігравали ключову роль у розробці нових методів для вивчення організації генома, генетичного коду, процесів транскрипції й трансляції. Так, у 1961 році Бренер, Жакоб і Мезельсон продемонстрували, що бактеріофаг Т4 використовує для синтезу вірусних білків рибосоми клітини-хазяїна, що допомогло розшифрувати

фундаментальний механізм процесу трансляції. У 1967 році Пташне виділив і вивчив білок-репресор фага  $\lambda$ . Існування репресорних білків було спочатку постульоване Жакобом і Моно. Роботи Пташне і Гілберта (відкриття *lac*-репресора *E.coli*) показали, що репресорні білки є ключовими елементами в регуляції експресії генів. У 1975 році Мос і Шаткін, працюючи з реовірусами та вірусом коров'ячої віспи показали, що іРНК містить на 5' кінці кеп. У подальшому кепа були виявлені у іРНК еукаріот.

Важливі для молекулярної біології відкриття були зроблені також при використанні у якості об'єктів досліджень вірусів тварин. Так у 1970 році Темін і Балтімор незалежно один від одного відкрили у ретровірусів зворотну транскриптазу (Нобелівська премія, 1975), здатну здійснювати синтез ДНК на матриці РНК, що послужило спростуванням так званої "центральної догми" молекулярної біології. У 1976 році Бішоп і Вармус виявили, що онкоген *src* вірусу саркоми Рауса присутній також у геномах нормальних клітин тварин, у тому числі людини (Нобелівська премія, 1989). У 1977 році Робертс і Шарп незалежно один від одного встановили перервну структуру генів аденовірусів (наявність інтронів) і сплайсинг (Нобелівська премія, 1993). Надалі перервна структура була продемонстрована для клітинних генів.

Як уже згадувалося, у 50-60 рр. ХХ століття була відкрита велика кількість вірусів як еукаріотичних, так і прокаріотичних організмів. До кінця 60-х рр. уже було відкрито порядку 500 вірусів людини і тварин, більше 300 вірусів рослин, а також безліч вірусів комах і бактеріофагів.

Також у 50-60 рр. ХХ ст. проводилися дослідження з вивчення нетипових вірусних агентів. У 1957 році Гайдушек припустив, що хвороба куру викликається одним з вірусів повільних інфекцій (Нобелівська премія, 1976). Він показав, що протікання хвороби куру подібне до скрепі, що куру можна передати шимпанзе і агент, який викликає захворювання не є типовим вірусом. Однак тільки у 1982 році була виявлена природа вірусів повільних інфекцій, коли Прузинер продемонстрував, що скрепі викликається інфекційними білками, які він назвав пріонами (Нобелівська премія, 1997). У 1967 році Дайнер відкрив віроїди – інфекційні агенти, що представляють собою "голі" суперспіралізовані кільцеві молекули РНК, які викликають захворювання у рослин.

У наступні роки список відомих вірусів поповнився: у 1981 році був виділений вірус лейкемії Т-лімфоцитів людини – перший вірус, для якого була вірогідно встановлена здатність викликати рак у людини; у 1983 році Монтанье і Галло виділили вірус імунодефіциту людини, що викликає СНІД; у 1989 році був виділений вірус гепатиту С; у 1994 році – герпесвірус людини 8 (HHV-8), що викликає саркому Капоші. Тим часом природа ледве не втратилася одного зі своїх створінь: у 1979 році було офіційно оголошено про викорінення вірусу віспи; останній випадок захворювання був зареєстрований двома роками раніше в Сомалі. Спочатку передбачалося також повністю знищити й лабораторні штами вірусу після завершення секвенування його геному, однак потім дане рішення було відкладено.

Тим часом віруси продовжували залишатися найважливішими об'єктами при проведенні молекулярно-генетичних досліджень. У 1972 р. Берг створив перші рекомбінантні молекули ДНК, побудовані на основі кільцевого ДНК-геному вірусу SV40 із включенням генів фага  $\lambda$  і галактозного оперона *E.coli* (Нобелівська премія, 1975). Ця робота дала початок технології рекомбінантних ДНК. У 1977 стала відома перша повна нуклеотидна послідовність геному біологічного об'єкта: Сенгер зі співробітниками визначили нуклеотидну послідовність геному фага  $\phi$ X174 (5375 нуклеотидів) (Нобелівська премія, 1980). У 1985 році у продажу з'явився перший комерційний генетично модифікований організм: модифікований вірус коров'ячої віспи для вакцинації проти свинячого герпесу (псевдосказу). У 1990 році була здійснена перша успішна спроба застосування генотерапії в клінічній практиці: дитині, що страждала важким комбінованим імунodefіцитом, а саме захворюванням пов'язаним з дефектом гену аденозиндезамінідази, була введена нормальна копія гену з використанням вектора, створеного на основі геному ретровірусу.

На початок ХХІ століття вже були описані 6 тисяч вірусів, а також вивчена їх структура, біологія, хімічний склад і механізми репродукції, а вірусологія перетворилася на величезну область знань, важливу для біології, медицини та сільського господарства.

### Запитання до розділу:

1. Як і ким були відкриті віруси?
2. Як віруси отримали свою назву?
3. Які є відмінності між вірусами і мікроорганізмами?
4. Що таке віруси?
5. Коли почався розвиток вірусології як науки?
6. Охарактеризуйте основні етапи розвитку вірусології.
7. Коли стало можливим досліджувати молекулярну структуру вірусів?
8. Яка робота заклала основи для розуміння характеру репродукції вірусів?
9. Чому саме застосування бактеріофагів як генетичного інструмента дозволило об'єднати генетику та біохімію у молекулярну біологію?
10. Коли і ким була відкрита зворотня транскриптаза?
11. Якими дослідниками були відкриті нетипові вірусні агенти – пріони і віроїди?
12. Чому віруси є найважливішими об'єктами при проведенні молекулярно-генетичних досліджень?
13. Яка кількість вірусів була описана на початок ХХІ століття?

## 2. ПРИРОДА ТА ПОХОДЖЕННЯ ВІРУСІВ

### 2.1. Природа вірусів

Відповіді на питання «Що таке віруси?» і «Яка їх природа?» є предметом дискусії з часу їх відкриття. У 20 – 30 роках ХХ століття ніхто не сумнівався, що віруси є живою матерією. У 30 – 40 роках вважалося, що віруси – це

мікроорганізми, оскільки віруси здатні розмножуватися, їм властиві процеси спадковості і мінливості, віруси пристосовуються до різних умов середовища існування, і, нарешті, вони здатні до біологічної еволюції, яка забезпечується природним і штучним відбором, але розвиток молекулярної біології у 60 –х роках ХХ століття перекреслив уявлення про віруси як організми.

У онтогенетичному циклі вірусу було виділено дві форми – позаклітинну і внутрішньоклітинну. Для позначення позаклітинної форми вірусу введено термін «віріон». Встановлено відмінності його організації від будови клітин та узагальнено факти, які вказують на абсолютно відмінний від клітин тип розмноження, названий диз'юнктивною репродукцією. Диз'юнктивна репродукція – це тимчасова і територіальна відмежованість синтезу вірусних компонентів, а саме генетичного матеріалу та білків, від подальшого складання та формування віріонів. Показано, що генетичний матеріал вірусів представлений одним з двох типів нуклеїнової кислоти (РНК або ДНК). Сформульовано, що основним і абсолютним критерієм відмінності вірусів від всіх інших форм життя є відсутність у них власних білоксинтезуючих систем.

Віруси дуже просто побудовані, не мають клітинної організації, можуть кристалізуватися, а кристалізація не вкладається у наші уявлення про живе. Віруси не мають самостійного обміну речовин, на етапі синтезу компонентів віріона існують у «розібраному» вигляді, їх окремі компоненти є молекулами нуклеїнової кислоти і білка. Все це свідчить про те, що віруси — неживі агенти.

З іншого боку, віруси мають властивість зберігати свою індивідуальність, відокремленість від навколишнього середовища, забезпечують, хоча й своєрідно, відтворення свого генотипу і фенотипу. Для них характерні явища спадковості і мінливості, вони еволюціонують за загальними для всього живого законами. Це підтверджує живу природу вірусів.

Мабуть, питання про природу вірусів має більше загальнотеоретичне, ніж практичне значення і пов'язане з проблемою визначення живого. З відкриттям вірусів розширилися й поглибилися наші уявлення про сутність життя. Так, наприклад медики розглядають це питання з прагматичних позицій. Віруси є збудниками вірусних інфекційних хвороб, а інфекційний процес, на відміну від інтоксикації, – це процес взаємодії живих істот. З точки зору практичної медицини, віруси – живі збудники інфекційних вірусних захворювань, які потребують застосування лікувально-профілактичних і протиепідемічних заходів.

З точки зору паразитології, віруси – це облигатні внутрішньоклітинні паразити. Паразитизм (від грецького *parasitas* – нахлібник) – стан симбіозу, при якому один організм (паразит) живе за рахунок іншого, завдаючи йому шкоди. При цьому паразит фізично і фізіологічно залежить від господаря. Внутрішньоклітинний паразитизм – це вища стадія облигатного паразитизму, суть якого полягає у абсолютній залежності метаболізму паразита від організму господаря і характеризується повною неможливістю розмноження паразита за межами клітини. Проте рівень паразитизму вірусів повністю відмінний від внутрішньоклітинних паразитів-мікроорганізмів. Віруси – це генетичні паразити. Крайнім проявом генетичного паразитизму є здатність ряду вірусів

інтегрувати у геном клітини. З цієї точки зору віруси можуть бути визначені як особлива неклітинна форма життя, якій властивий строгий внутрішньоклітинний паразитизм на молекулярному та молекулярно-генетичному рівні.

Отже, отримані дані дозволили дійти до висновку, що віруси не є організмами, нехай навіть дрібними, так як будь-які, навіть найдрібніші організми типу мікоплазм, рикетсій і хламідій мають власні білоксинтезуючі системи. Згідно з визначенням, сформульованим академіком В.М. Ждановим, віруси є автономними генетичними структурами, які здатними функціонувати тільки у клітинах. Віруси мають різну ступінь залежності від клітинних систем синтезу нуклеїнових кислот і повністю залежать від клітинних білоксинтезуючих та енергетичних систем, а також здатні еволюціонувати.

Таким чином, віруси представляють собою різноманітну і багаточисельну групу неклітинних форм життя, які не є мікроорганізмами, і об'єднані у царство *Vira*. Віруси вивчаються у рамках вірусології, яка представляє собою самостійну наукову дисципліну, що має свій об'єкт і методи дослідження.

## 2.2. Гіпотези щодо походження вірусів

Питання про походження вірусів тісно пов'язане з проблемою походження життя на Землі. Розглянемо основні гіпотези про походження вірусів:

1. Віруси – нащадки бактерій та інших одноклітинних організмів, що зазнали дегенеративну (регресивну) еволюцію;
2. Віруси – нащадки давніх доклітинних форм життя, які перейшли до паразитичного способу існування;
3. Віруси – деривати (похідні) клітинних генетичних структур, які стали відносно автономними, але зберегли залежність від клітин.

*Перша гіпотеза дістала назву гіпотези суперпаразита.* Підставою для висунення цієї гіпотези стало існування великих складноорганізованих ДНК-вмісних вірусів, що мають сотні генів і володіють відносною автономністю систем реплікації/транскрипції. Прикладом можуть служити поксвіруси (віруси віспи). Згідно ідеї регресивної еволюції, віруси віспи знаходяться останніми в ряду облігатних внутрішньоклітинних паразитів нащадків бактерій:

Бактерії → мікоплазми та рикетсії → хламідії → віруси віспи

Згідно даної гіпотези віруси є результатом спрощення патогенних мікроорганізмів на шляху пристосування до паразитичної форми існування. Дійсно, паразитичні мікроорганізми значною мірою втрачають ряд ферментних систем, їхня організація спрощується у зв'язку з можливістю використовувати готові поживні речовини і ферментні системи хазяїна.

У світлі сучасних даних про віруси, ця гіпотеза не знаходить прихильників, так як світ вірусів занадто великий, щоб визнати можливість настільки глибокої дегенеративної еволюції. Найбільш вагомим аргументом проти теорії регресивного походження вірусів є неклітинна організація вірусів.

*Другою гіпотезою можна вважати гіпотезу протобіонта.* Вона припускає, що віруси є нащадками найпростіших живих істот, які були

початком усього живого і сформувалися із неживого органічного матеріалу. Далі відбувалася еволюція цих утворень у бік виникнення клітинних організмів, а віруси є реліктовими нащадками таких протобіонтів. Дана гіпотеза базується на різноманітті видів генетичного матеріалу у вірусів: одноланцюгові і дволанцюгові ДНК та РНК, їх лінійні, кільцеві і сегментовані форми. Природа як би випробувала на вірусах можливі варіанти нуклеїнових кислот. В даний час відомі генетичні паразити, що не кодуєть білків і володіють рибозимазною активністю (віроїди), які, ймовірно, є попередниками окремої еволюційної лінії РНК-вмісних вірусів. Але вірусні геноми мають код, який реалізується з використанням клітинних механізмів реплікації/транскрипції, що робить малоімовірною можливість виникнення вірусів до появи клітинних форм життя. Тому сьогодні гіпотеза про походження вірусів із первинних доклітинних форм життя більшістю вірусологів не підтримується.

*Третя гіпотеза – це гіпотеза «оскаженілих генів».* Вона припускає, що віруси є генетичними елементами клітин, які відокремилися і набули здатності до автономного існування. Цю гіпотезу підтримує більшість вірусологів нашого часу. Віруси – автономні генетичні елементи, які багато в чому схожі з іншими видами мобільних генетичних елементів: *R-* і *F-*факторами бактерій, плазмідами, віроїдами, транспозонами. Їх функціонування не може відбуватися без взаємодії з клітиною. У зв'язку з цим, питання про походження вірусів доцільно розглядати в контексті питання про походження життя на землі.

Згідно сучасним уявленням, біологічній еволюції передувала хімічна еволюція, яка тривала близько 1 млрд. років. Саме на етапі «первинного бульйону», що охоплював велике хімічне різноманіття, відбулося утворення полінуклеотидних ланцюгів з пуринових і піримідинових основ, однією з властивостей яких стала комплементарність. Еволюція нуклеїнових кислот протікала за рахунок аутокаталітичної активності. В даний час ми вже знаємо, що ряд автономних кільцевих РНК (віроїдів) мають аутокаталітичну (рибозимазну) активність. Наступним етапом молекулярної еволюції була поява матричного синтезу поліпептидів, який став можливим з появою транспортних РНК (тРНК). Поява тРНК означала появу генетичного коду. Вважають, що генетичний код став універсальним 2,5 млрд. років тому. З появою матричного синтезу почав діяти природний відбір – тобто розмножуються і зберігаються найбільш пристосовані до умов навколишнього середовища форми.

Передбачається, що первинні форми життя містили у якості генетичного матеріалу РНК. ДНК з'явилася пізніше і з її появою відбувся поділ функцій між ДНК і РНК. ДНК – носій генетичної інформації, а РНК – посередник між ДНК і синтезом білка. Перші протоклітини (прогеноти) містили як ДНК, так і РНК дали початок прокаріотичним клітинам.

Найбільш ймовірно, що основою для виникнення альтернативної генетичної форми життя (вірусів) стали сформовані первинні генетичні системи реплікації/транскрипції, які за простотою та поведінкою відповідали вірусним системам. При цьому віруси могли самостійно виникнути на цій стадії розвитку живого або відокремитися від клітинних генів, про що свідчить наявність

подібних нуклеотидних послідовностей у вірусів і мобільних генетичних елементів клітин.

В даний час відомий цілий ряд мобільних генетичних елементів, які присутні як у прокариотів, так і еукаріотичних клітинах. Основними з них є:

- Інтрони – транскрибуючі ділянки ДНК, які видаляються з складу транскрипту у процесі сплайсингу. Це явище виявлено тільки у еукаріотів;
- Транспозони – послідовності ДНК, здатні реплікуватися і переміщуватись всередині геному;
- Ретротранспозони – мобільні генетичні елементи еукаріотичних клітин, транспозиція яких відбувається при транскрипції або при зворотній транскрипції;
- Плазміди – позахромосомні елементи спадковості прокариотів, здатні до автономної реплікації.

Інтрони утворюються в еукаріотичних клітинах шляхом сплайсингу первинних транскриптів, тобто їх послідовності присутні в клітинній ДНК. Отримано факти, що свідчать про те, що інтрони були присутні у найперших генах. Однак це не означає, що вони не могли вбудовуватися у вже існуючі кодуєчі області. Нещодавні експерименти дозволили встановити механізми (генна конверсія і зворотний самосплайсинг) за допомогою яких інтрони можуть вбудовуватись у ДНК. Найбільш прості з точки зору молекулярної організації генетичні паразити рослин – віроїди (кільцеві одно ланцюгові РНК) мають послідовності, гомологічні інтронам ядерної та мітохондріальної ДНК, що свідчить про їх філогенетичні взаємозв'язки. Віроїди не кодують жодних білків, але еволюційно пов'язані з вірусосоїдами, деякі з яких набули здатність «одягатися» за рахунок кодування свого білка. Є вагомі підстави вважати, що віроїди і вірусосоїди відповідають початковим стадіям формування РНК-геномних вірусів.

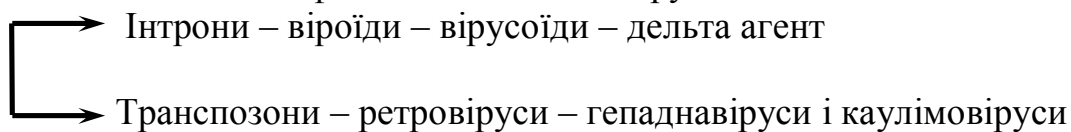
Особливістю РНК-геномних вірусів є наявність РНК-залежної РНК-полімерази, яка також є у рослин. Мабуть, саме рослинні клітини стали джерелом походження багатьох РНК-вмісних вірусів. У цьому контексті велику цікавість викликає існування сімейств вірусів, представники яких вражають рослини, тварин і комах – рабдо-, рео- і буньявіруси. Найбільш давніми з них є рабдовіруси.

Інша еволюційно відособлена група вірусів – ретроїдні віруси. Порівняльна таксономія вказує на дуже давній зв'язок ретровірусів і ретроїдних елементів гепаднавірусів та каулімовірусів з транспозонами та іншими мобільними генетичними елементами клітини. Ретроїдні елементи знайдені у всіх типах клітинних організмів. Це надає правдоподібність припущенню, що ретроїдні віруси є дуже давніми і могли утворитися одночасно або після виникнення зворотної транскрипції, яка була залучена у найбільш ранню стадію життя на землі, коли ДНК-геноми розвинулися на основі РНК. Однак цікавим і дивним є той факт, що жоден з класів ретротранспозонів не має прокариотичних партнерів. Ретротранспозони за структурою, особливостям транскрипції і механізмом транспозиції ведуть себе як ретровірусні провіруси.



Ретротраспозони кодують декілька білків, одним з них є зворотна транскриптаза, інші білки разом з транскриптами утворюють внутрішньоклітинні рибонуклеклеопротейнові частинки.

На підставі структурно-функціональної подібності та гомології геному в даний час виділено дві філогенетичні лінії вірусів:



Багато вірусів – папіломавіруси, герпесвіруси, віруси дріжджів – персистують в організмі господаря у вигляді епісом (кільцеві молекули ДНК, здатні інтегрувати у ДНК хазяїна), що робить їх схожими на позахромосомні елементи спадковості бактерій – плазміди. Плазміди можуть мати клітинне походження або бути дериватами бактеріофагів. Можна припустити, що в основі походження епісомних форм вірусів і плазмід лежать одні і ті ж механізми, а саме механізми утворення транспозуючих елементів.

У походженні іншої групи ДНК-вмісних вірусів – бактеріофагів, дослідники не сумніваються. Фаги, принаймні помірні (здатні інтегрувати в бактеріальну хромосому і існувати у вигляді профага), є фрагментами бактеріального геному, які набули здатності до незалежної реплікації і збірки віріонів.

Можна припустити, що у прокаріотичних клітинах виникли різноманітні форми мобільних генетичних елементів, із яких одні мали більший, інші – менший успіх в еволюції. У результаті потрапляння до іншої клітини-господаря вони могли стати паразитами і еволюціонувати своїм шляхом.

Таким чином, цілком очевидно, що не можна говорити про якесь спільне походження вірусів. Беззаперечним є те, що РНК-вмісні віруси – більш давні, а ДНК-вмісні – молодші. Ці групи вірусів утворилися різними шляхами: від різних пращурних послідовностей нуклеїнових кислот і у різний час – на різних етапах еволюції. При цьому різні групи вірусів (ДНК- та РНК-вмісні, ретроїдні віруси) мають філогенетичну спорідненість з різними клітинними елементами, тобто мають поліфілетичне походження – походження з різних джерел. Виникнувши різними способами на різних етапах еволюції клітин-господарів, віруси еволюціонували своїм шляхом, який певною мірою залежав від еволюції організмів, в яких вони репродукувалися.

Існує ще один аспект вчення про віруси. Віруси зазвичай розглядаються як паразити – збудники інфекційних хвороб, які шкодять людям, тваринам та рослинам, однак такий погляд навряд чи є правильним. В.М. Жданов висловив гіпотезу, згідно якої віруси є важливим фактором еволюції органічного світу. Долаючи видові бар'єри, віруси можуть переносити окремі гени або групи генів від одних організмів до інших. Інтеграція ДНК/РНК вірусів з хромосомами клітин може приводити до того, що вірусні гени стають клітинними генами, які виконують важливі функції в життєдіяльності клітин та організмів.

Можна сподіватись, що з розвитком наших знань про живе буде розв'язано й проблему походження вірусів.

### Запитання до розділу:

1. Як розвивалися уявлення про природу вірусів?
2. Які факти свідчать про те, що віруси – неживі агенти?
3. Що підтверджує живу природу вірусів?
4. Які є гіпотези щодо походження вірусів?
5. У чому полягає суть гіпотези суперпаразита?
6. Чому гіпотеза про регресивну еволюцію бактерій на має прихильників?
7. На яких даних базується гіпотеза протобіонта?
8. Чому гіпотеза про походження вірусів із первинних доклітинних форм життя більшістю вірусологів не підтримується?
9. Яка суть гіпотези “оскаженілих” генів?
10. Чому гіпотезу про походження вірусів від клітинних генетичних структур підтримує більшість вірусологів нашого часу?
11. Що було основою для виникнення альтернативної генетичної форми життя (вірусів)?
12. Які ви знаєте мобільні елементи геному?
13. Які клітини стали джерелом виникнення РНК-вмісних вірусів?
14. Який процес ліг в основу виникнення ретроїдних вірусів?
15. Чому існування ряду ДНК-вмісних вірусів (папіломавіруси, герпесвіруси) у клітині подібне до позахромосомних елементів спадковості бактерій – плазмід?
16. Чому вчені не сумніваються у походженні бактеріофагів?
17. Чому не можна говорити про спільне походження вірусів?
18. Чи можна вважати віруси важливим фактором еволюції органічного світу? Відповідь обґрунтуйте.

### 3. ФОРМИ ІСНУВАННЯ ТА ЗАГАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ ВІРУСІВ

#### 3.1. Загальні принципи будови вірусів

Структурна організація віріонів дуже проста. Вони не мають звичайної для клітин цитоплазми і ядра, мітохондрій і рибосом, інших органел, а у багатьох віріонів відсутні навіть ферменти. Для вірусів характерні дві форми існування: позаклітинна або корпускулярна і внутрішньоклітинна або репродукуюча. Позаклітинна форма вірусу – віріон, призначена для збереження і перенесення нуклеїнової кислоти вірусу, характеризується власною архітектурою, біохімічними та молекулярно-генетичними особливостями. Під архітектурою віріонів розуміють ультратонку структурну організацію вірусів, які відрізняються за розмірами, формою і складністю будови. Для характеристики архітектури вірусних структур розроблена номенклатура термінів:

*Білкова субодинаця* – один, складений певним чином поліпептидний ланцюг.

*Структурна одиниця (структурний елемент)* – білкова структура вищого порядку, яка утворюється із кількох хімічно зв'язаних ідентичних або неідентичних білкових субодинаць.

*Морфологічна одиниця* – група виступів (кластер) на поверхні капсиду, яку видно у електронному мікроскопі. Частіше спостерігаються кластери, які складаються із п'яти (пентаметр) і шести (гексамер) виступів. Це явище отримало назву пентамерно-гексамерної кластеризації. Якщо морфологічна одиниця зберігає свою організацію в умовах м'якої дезінтеграції, то застосовують термін *капсомер*.

*Капсид* – зовнішня білкова оболонка, яка утворює замкнену сферу навколо нуклеїнової кислоти вірусу.

*Кор* – внутрішня білкова оболонка, яка безпосередньо контактує з нуклеїновою кислотою вірусу.

*Нуклеокапсид* – комплекс білка з нуклеїновою кислотою вірусу, який є упакованою формою вірусного геному.

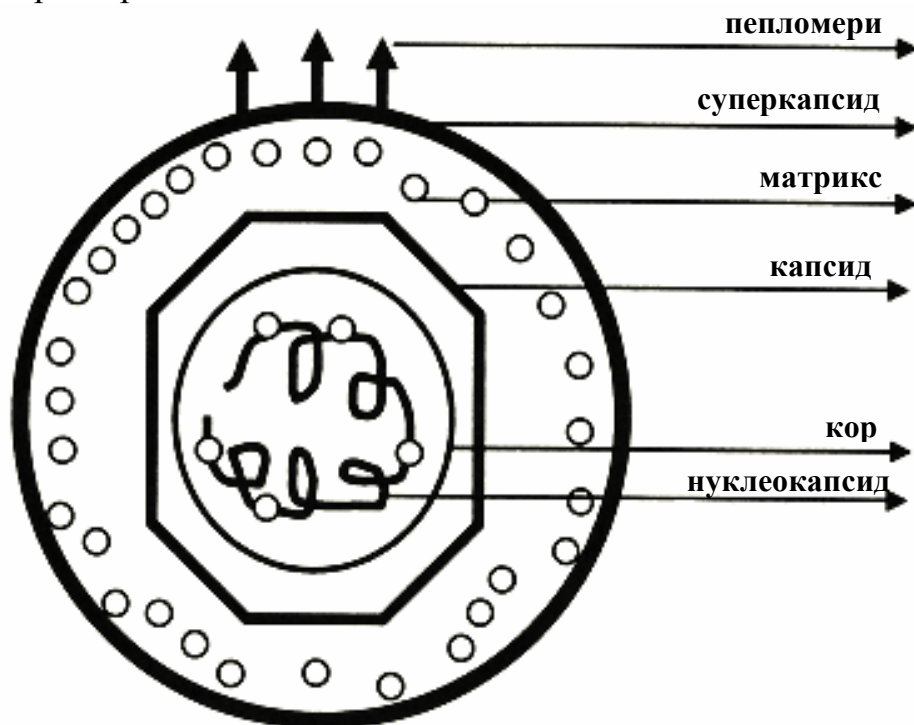
*Суперкапсид або неплос* – оболонка віріона, яка утворена ліпідною мембраною клітинного походження і вірусними білками.

*Матрикс* – білковий компонент, який знаходиться між суперкапсидом і капсидом.

*Пепломери і шипи* – поверхневі виступи суперкапсиду (рис. 3.1).

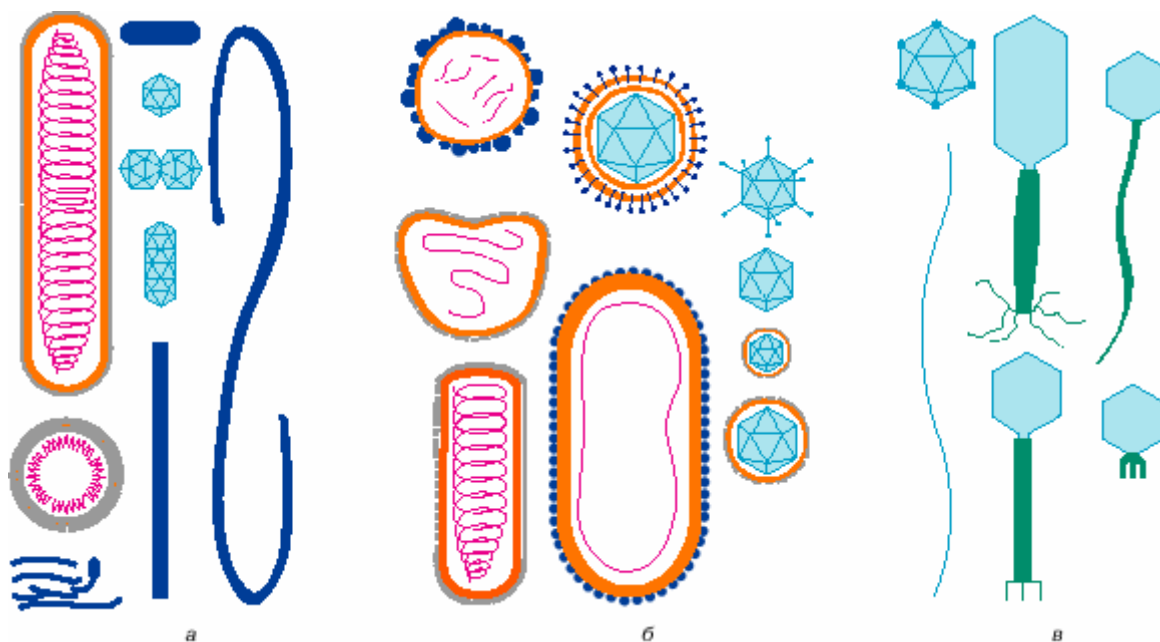
Ультраструктура вірусів – це будова віріонів. Розміри віріонів різноманітні і вимірюються в нанометрах (1 нм дорівнює  $10^{-6}$  м). Найдрібніші типові віруси (вірус поліомієліту, парвовіруси, пікорнавіруси) мають у діаметрі близько 20 нм, найбільші (вірус натуральної віспи) — 200–250 нм. Розміри середніх вірусів — 60–120 нм (аденовіруси, коронавіруси). Довжина ниткоподібних вірусів рослин може становити 2000 нм. Дрібні віруси можна побачити лише в електронному мікроскопі, великі перебувають на межі роздільної здатності світлового мікроскопа і видимі в темному полі зору або при спеціальному забарвленні, яке збільшує розміри часток. Окремі вірусні

частки, які можна розрізнити у світловому мікроскопі, звичайно називаються елементарними тільцями Пашена – Морозова. Е. Пашен відкрив вірус натуральної віспи при спеціальному забарвленні, а М.А. Морозов запропонував метод сріблення, який дозволив побачити у світловому мікроскопі навіть віруси середніх розмірів.



**Рис. 3.1. Схематичне зображення віріона**

Форма віріонів може бути різною – сферичною, кубічною, паличкоподібною (рис. 3.2).



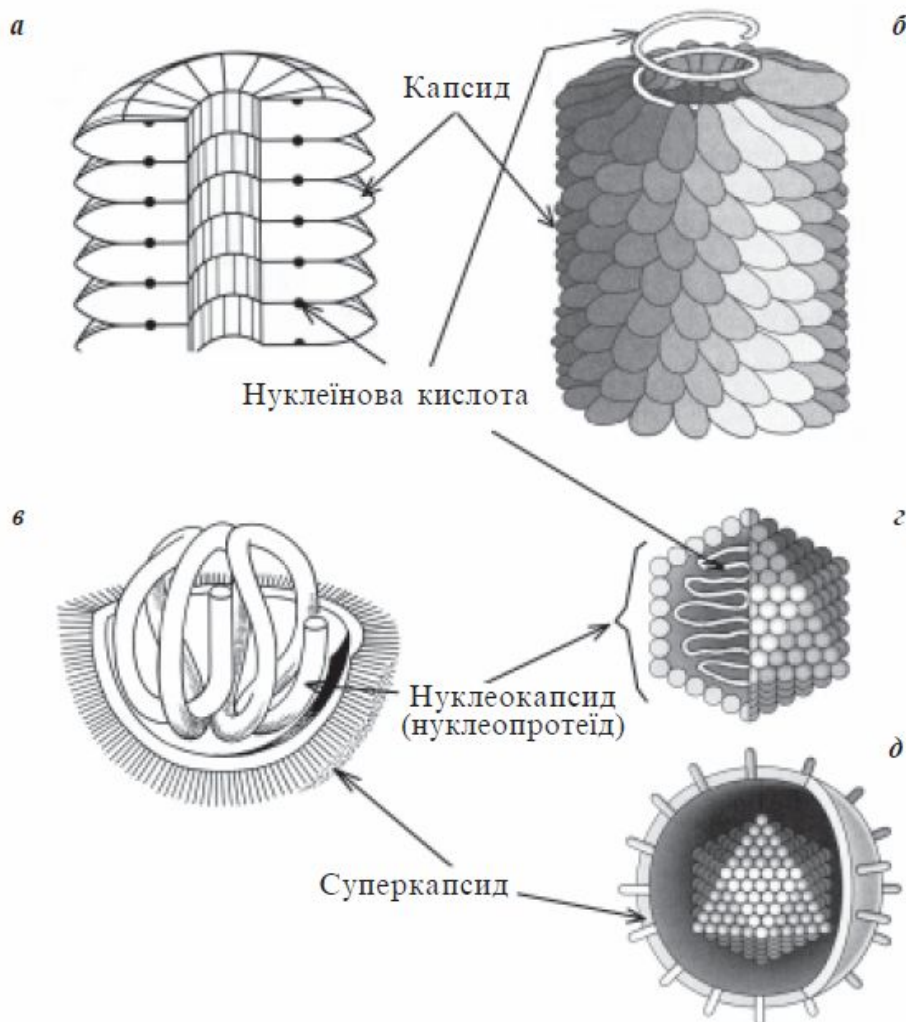
**Рис.3.2. Різноманітність форм і розмірів вірусів рослин (а), тварин і людини (б), бактеріофагів (в)**

Структура віріонів розрізняється у простих і складних вірусів. Прості віріони складаються з нуклеїнової кислоти, оточеної зовні білковою оболонкою,

яку називають капсидом, складні – мають додаткову зовнішню оболонку (суперкапсид або пеплос).

Кожний віріон складається з нуклеїнової кислоти, яка у вірусів складає нуклеон, який часто, особливо у складних вірусів, називають також нуклеоїд (порівняйте: нуклеус – у еукаріот, нуклеоїд – у прокаріот). Нуклеїнова кислота обов'язково зв'язана з первинною білковою оболонкою – капсидом (лат. *capsa* – вмістилище), який складається із білкових капсомерів. Капсомери – це видимі в електронний мікроскоп утворення з однієї або кількох білкових молекул. У результаті об'єднання нуклеїнової кислоти з капсомерами утворюється нуклеопротеїд (нуклеокапсид). Прості віруси складаються лише з нуклеокапсиду (віруси поліомієліту, вірус мозаїчної хвороби тютюну). Складні віруси (вірус герпесу, арбовіруси, вірус віспи) мають вторинну оболонку – суперкапсид, який містить, окрім білків, ліпіди і вуглеводи.

Об'єднання структурних елементів у віріоні може бути різним. За характером розміщення капсомерів виділяють три типи симетрії вірусів – спіральний, кубічний і змішаний тип симетрії (рис. 3.3).



**Рис. 3.3. Схема структури вірусів зі спіральним (а, б, в) та кубічним (г, д) типом симетрії**

При спіральному типі симетрії окремі капсомери, які можна побачити у електронному мікроскопі, розміщуються за ходом спіралі нуклеїнової кислоти

так, що її нитка проходить між двома капсомерами, які охоплюють її з усіх боків. У результаті утворюється паличкоподібна структура (наприклад, у вірусу тютюнової мозаїки) (рис. 3.3). Але не обов'язково віруси зі спіральним типом симетрії повинні бути паличкоподібними. Наприклад, вірус грипу, хоча і має спіральний тип симетрії, але його нуклеокапсид скручується певним чином і вкривається суперкапсидом. У результаті віріони грипу мають, як правило, сферичну форму.

При кубічному типі симетрії нуклеїнова кислота скручується певним чином у центрі віріона, а капсомери вкривають нуклеїнову кислоту ззовні, утворюючи об'ємну геометричну фігуру. Найчастіше утворюється фігура багатогранника ікосаедра (рис. 3.3). Таку форму мають, наприклад, віруси поліомієліту. В профіль віріон має форму шестикутника. Більш складну форму має аденовірус, також кубічного типу симетрії. Від вершин багатогранника відходять довгі нитки – фібри, які закінчуються потовщенням.

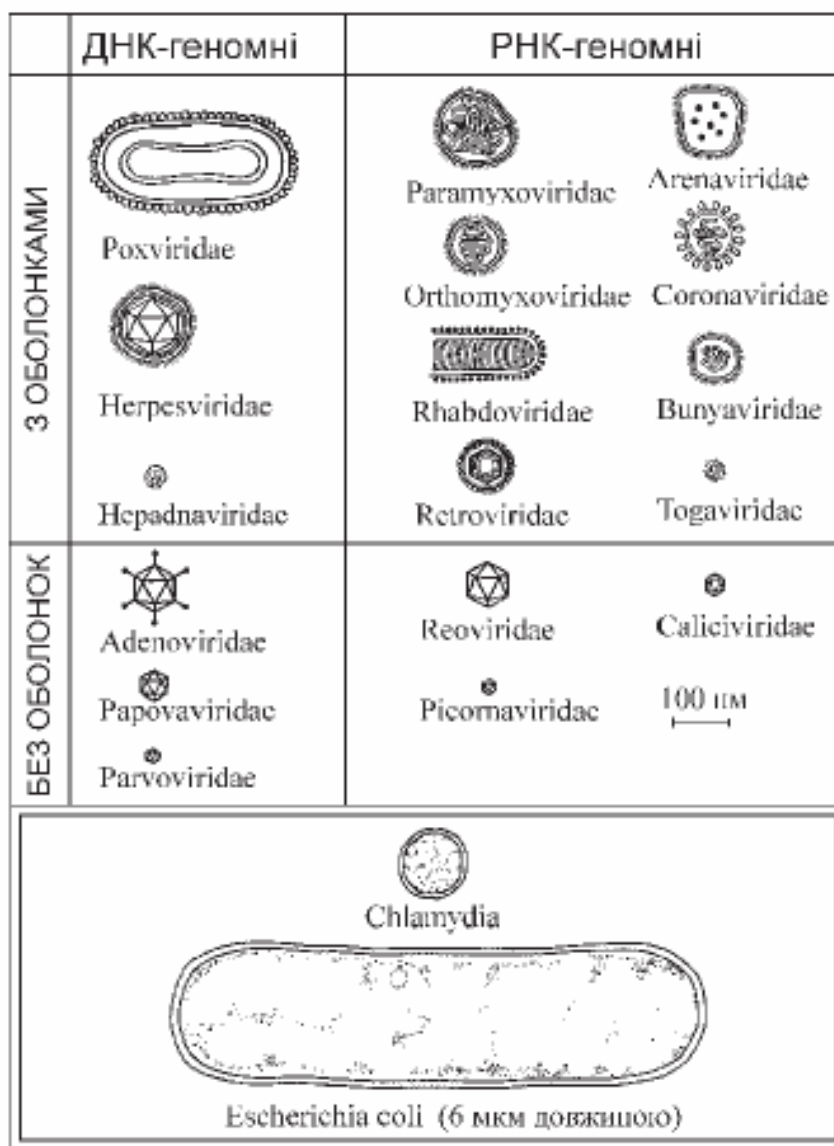


Рис. 3.4. Форма та відносні розміри основних груп вірусів

При змішаному типі симетрії (наприклад, у бактеріофагів) голівка з кубічним типом симетрії має форму ікосаедра, а відросток містить спіральну закручену скоротливу фібрилу.

Деякі віруси мають більш складну будову. Наприклад, вірус натуральної віспи містить значних розмірів нуклеокапсид зі спіральним типом симетрії, а суперкапсид упорядкований складно, в ньому міститься система трубчастих структур. На рисунку 3.4 наведено приклади розмірів та форми основних груп вірусів.

Таким чином, віруси мають досить складну будову. Але ми повинні відмітити, що віруси не мають клітинної організації. Віруси – це неклітинні форми життя, чим вони кардинально відрізняються від решти організмів.

### 3.2. Хімічний склад вірусів

Вивчення хімічного складу вірусів дало змогу виявити деякі їх істотні особливості як своєрідної форми живої матерії. Віруси характеризуються простотою хімічного складу. Відома велика група простих вірусів, які складаються тільки з молекули нуклеїнової кислоти і одного або декількох видів капсидних білків. Складні віруси мають білки декількох видів, нуклеїнову кислоту, ліпіди, вуглеводи та іони металів (табл. 3.1). Проте спектр вірусних білків значно менший, ніж клітинних.

Таблиця 3.1

Хімічний склад деяких вірусів, %

№ п/п	Віруси	Білок	Нуклеїнова кислота		Вуглеводи	Ліпіди
			РНК	ДНК		
1	Тютюнової мозаїки	94,4	5,6	0	0	0
2	Грипу А	60 – 70	0,8 – 1	0	12,5	23,4
3	Ящуру	–	40	0	0	0
4	Поліомієліту	74	26	0	0	0
5	Саркоми Рауса	–	10	0	4,5 – 15,7	39 – 57
6	Герпесу	70	0	6,5	22	0,6
7	Аденовіруси	–	0	30	0	0
8	Вісповакцини	89	0	5,6	2,8	5,6
9	Папіломи	90	0	6,8	6,5	1,5
10	Фаги кишкової палички	52,4	0	44 – 50	11,7	+

*Примітка:*

– означає відсутність даних;

0 – відсутність компоненту;

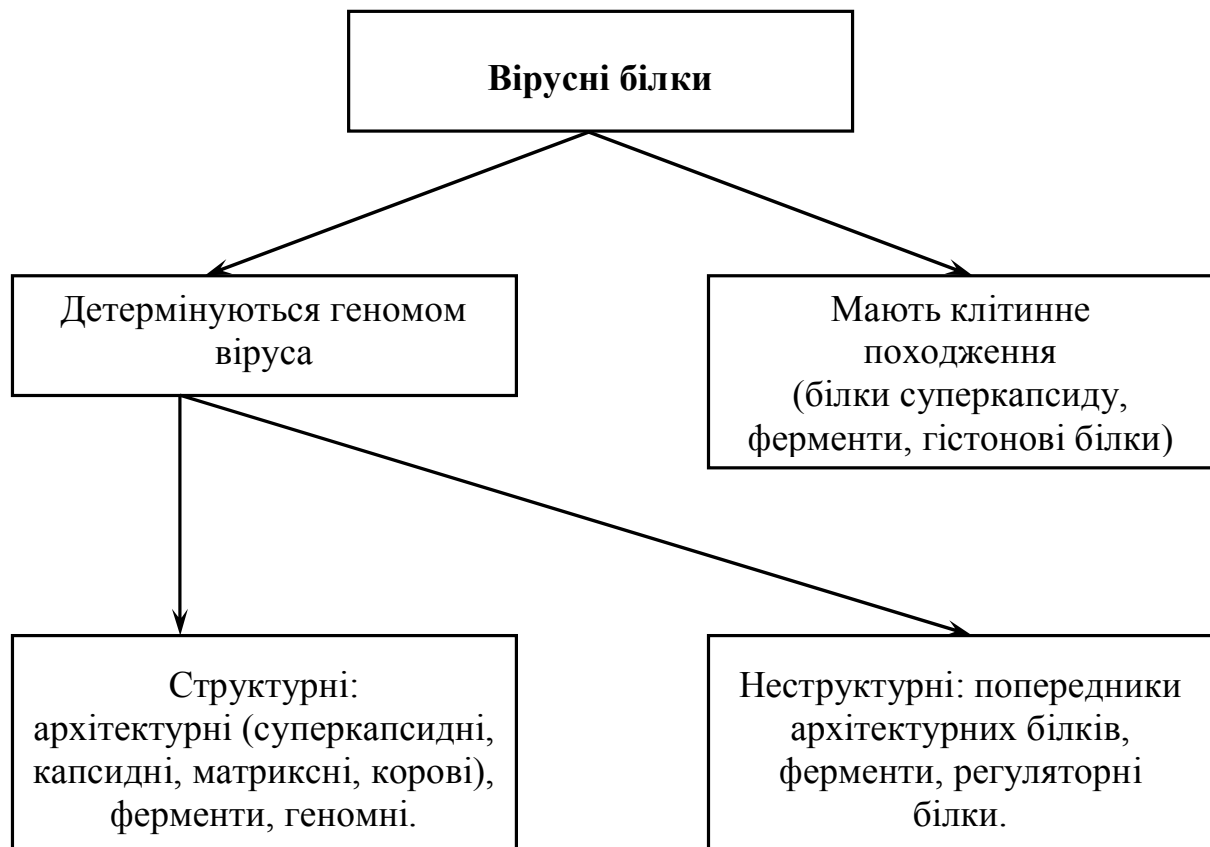
+ – компонент присутній, але його кількість не встановлена.

**3.2.1. Білки.** Білки, які пов'язані із життєвим циклом вірусів, поділяють на дві групи:

- 1) білки, які кодуються геномом віруса;
- 2) білки, які мають клітинне походження.

Так, до складу деяких віріонів входить білок цитоскелету клітини – актин і ядерні білки-гістони. За місцем локалізації білки, які кодується геномом вірусу, також поділяють на дві групи:

- 1) структурні білки – білки, які входять до складу вірусної частки, їх позначають *VP*-білки;
- 2) неструктурні білки – це попередники структурних білків, регуляторні білки і ферменти, які приймають участь у процесі внутрішньоклітинної репродукції вірусу, але не входять до складу вірусної частки. Їх позначають *NS*-білки (рис. 3.5).



**Рис. 3.5. Локалізація вірусних білків**

До складу віріонів входять білки із різною молекулярною масою (від 4 до 100 кД), які складаються з одного або декількох поліпептидних ланцюгів. Кількість таких білків у різних вірусів різна. Так, до складу нуклеокапсиду вірусу тютюнової мозаїки входить один білок. У інших вірусів до складу віріона можуть входити декілька десятків різних за фізико-хімічними властивостями білків. Білки, які формують капсид, нуклеокапсид і корову оболонку мають одну загальну властивість – здатність до самозбирання. Також до складу вірусної частки можуть входити низькомолекулярні білки, які не приймають участь у формуванні капсида. Наприклад, геномні білки пікорнавірусів та аденовірусів ковалентно зв'язані із нуклеїновою кислотою вірусу і приймають участь у реплікації вірусного геному.

Складні вірусні білки представлені глікопротеїнами (*gp*) і ліпопротеїнами. Наявність глікопротеїну визначається присутністю у віріоні вуглеводного



компоненту, який може бути представлений олігосахаридами манозного типу, галактозою, N-ацетилглюкозаміном або нейраміною кислотою. Вірусні глікопротеїни, як правило, експонуються на зовнішній поверхні віруса і виконують три основні функції:

- 1) забезпечують зв'язування віріона із клітинними рецепторами (функція прикріплювального білка);
- 2) володіють фузиційною активністю (забезпечують злиття мембран);
- 3) визначають антигенні властивості вірусів.

У той же час вірусні глікопротеїни можуть бути і неструктурними білками і, залишаючись у інтегральній формі в мембрані жорсткого ендоплазматичного ретикулуму, забезпечують транспорт вірусних компонентів.

Вірусні ліпопротеїни представлені ацильованими міристиноювою кислотою білками. Залишки жирних кислот, які з'єднані з молекулою білка, виконують функції ліпофільного якоря.

Вірусні білки-ферменти можуть входити до складу вірусної частки або з'являтися у клітині після експресії вірусного геному. Найбільша кількість вірусних ферментів у віріоні віруса віспи, який має практично повний набір ферментів, необхідних для незалежної внутрішньоклітинної реплікації віруса. У той же час малі просто організовані ізометричні віруси із позитивним РНК-геномом можуть не мати ніяких ферментів у складі віріона.

Функціонально активні білки вірусів представлені:

- 1) ферментами нуклеїнового обміну, які забезпечують складні механізми реплікації/транскрипції вірусного геному;
- 2) ферментами, що здійснюють посттрансляційний процесинг і модифікацію білку;
- 3) ферментами, які приймають участь у проникненні віріонів до клітини.

Найчисленнішою є перша група ферментів, яка включає як аналоги клітинних ферментів, так і вірус-специфічні ферменти, зокрема:

- **ДНК-залежна ДНК-полімераза** – здійснює синтез ДНК на матриці ДНК (вірус віспи);
- **ДНК-залежна РНК-полімераза** – здійснює синтез іРНК на матриці ДНК (вірус віспи);
- **РНК-залежна РНК-полімераза** – здійснює синтез РНК на матриці РНК. Даний фермент виконує функції транскриптази і реплікази. Фермент входить до складу віріонів або є NS-білком РНК-вмісних вірусів;
- **РНК-залежна ДНК-полімераза (зворотна транскриптаза або ревертаза)** – здійснює синтез ДНК на матриці РНК;
- **Хеліказа** – розриває водневі зв'язки і розплітає дволанцюгову структуру ДНК. Крім того хелікази володіють нуклеотид-трифосфатзалежною РНК-хеліказною активністю, яка включає три процеси: зв'язування дезоксинуклеотидтрифосфата, його гідроліз і за рахунок вивільненої енергії розплітання дволанцюгової РНК.

- **іРНК-модифікуючі ферменти:** полі-А-полімераза – здійснює аденілювання 3'-кінця РНК за рахунок енергії АТФ; кеп-фермент і метилтрансферазний комплекс – каталізує утворення на 5'-кінці РНК кеп-структури;
- **АТФ-аза, ГТФ-аза** – здійснюють гідроліз відповідних енергетичних субстратів;
- **Рибонуклеаза *H*** – руйнує РНК, яка знаходиться у дуплексі з ДНК.

До ферментів білкового обміну відноситься ряд ферментів, найважливішими серед яких є:

- **Протеїнази** – ферменти, які приймають участь у пост трансляційному процесингу полі протеїнів. Це *NS*-білки РНК-вмісних вірусів;
- **Протеїнкінази** – ферменти, які фосфорилують структурні білки віріонів. Їх виявлено у складі віруса везикулярного стоматиту, вірусу сказу, альфавірусів і ретровірусів.

Прикладом ферментів, які приймають участь у проникненні віруса всередину клітини є **лізоцим** бактеріофагів і **нейрамінідаза** віруса грипу.

**3.2.2. Ліпіди і вуглеводи.** У РНК-вмісних брунькуючих вірусів, які мають оболонку, виявлено ліпіди клітинного походження, що входять до складу суперкапсиду (15 – 30 % сухої маси): 50 – 60 % ліпідів представлені фосфоліпідами, 20 – 30 % складає холестерин.

У ДНК-геномних вірусів ліпіди мають віруси віспи, герпесу, гепатиту В. Вказані віруси належать до небрунькуючих вірусів. У віруса віспи ліпіди не утворюють диференційованої оболонки, яка формується у цитоплазмі в процесі морфогенезу поксвіріона. Ліпіди віруса гепатиту В утворюються шляхом інвагінації мембран ендоплазматичного ретикулума. Ліпідвмісна оболонка віруса герпесу формується при проходженні внутрішнього компонента віріона через ядерну мембрану, саме тому до складу вірусної оболонки герпесвірусів входять ліпіди ядерної мембрани.

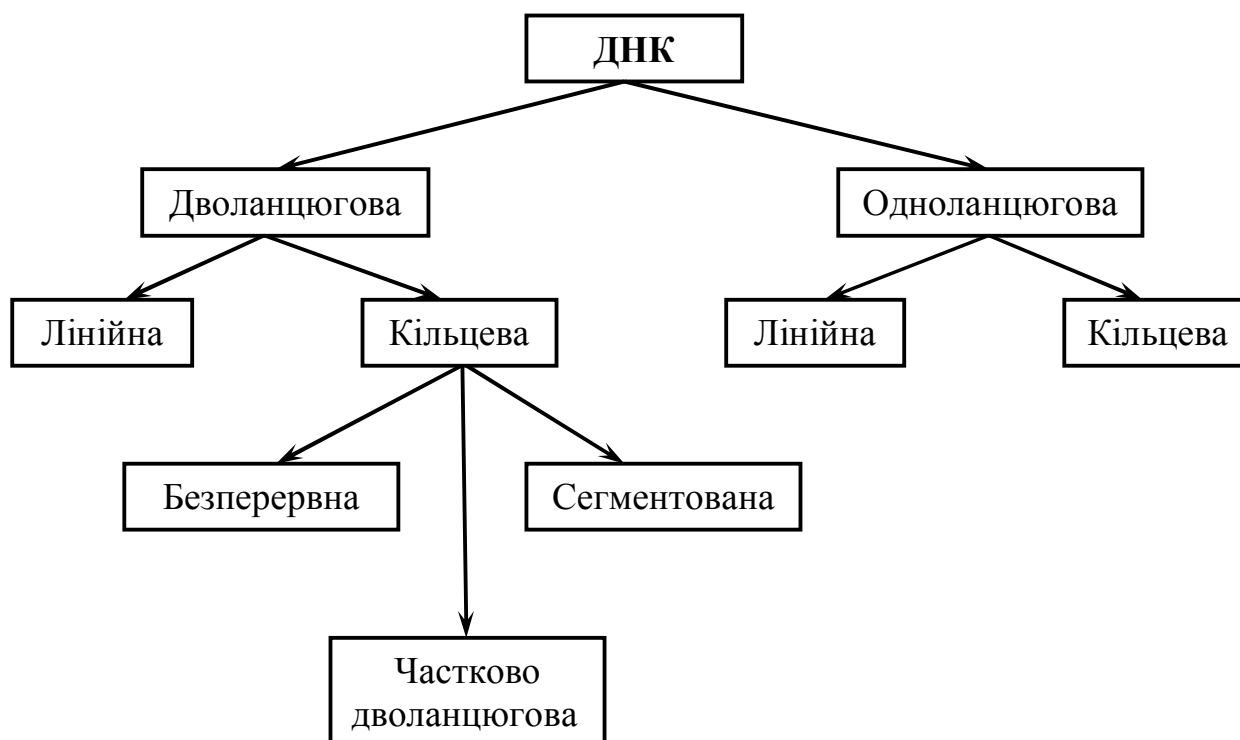
У суперкапсиді складних вірусів, який представляє собою ліпідний бішар, переважають глікопротеїди. Являючись типовими внутрішньомембранними білками, вони у більшості вірусів утворюють поверхневі шипи, довжина яких досягає 5 – 10 нм. Кількість вуглеводів у глікопротеїдах може досягати 10% загальної маси віріона. Звичайними цукровими залишками в них є сахароза, фруктоза, маноза, галактоза, нейрамінова кислота. Вуглеводи глікопротеїдів забезпечують збереження конформації білка та його стійкість до протеаз. Ліпіди, як і вуглеводи також стабілізаторами, що забезпечують цілісність структури віріона. Оброблені ефіром, дезоксихолатом, детергентами складні віріони розпадаються і втрачають інфекційність.

Ліпідно-вуглеводні компоненти мають клітинне походження. Вони включаються до віріонів із плазматичних мембран різних компонентів клітин при відбрунькуванні складних вірусів на самому останньому етапі

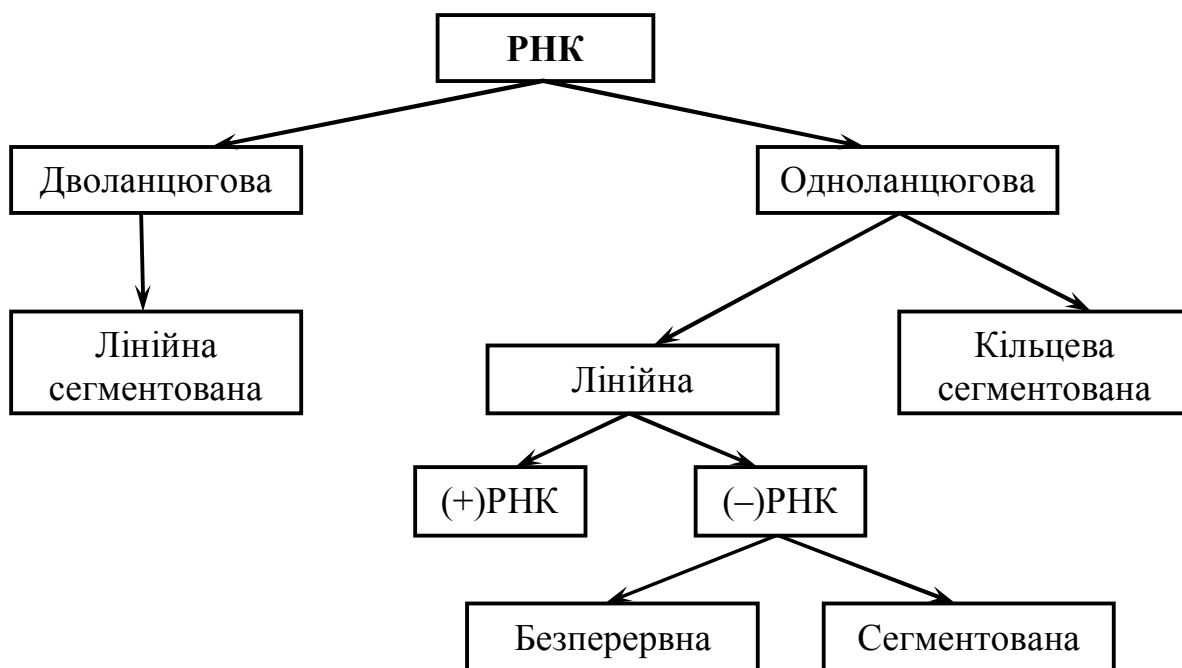
розмноження. Єдиною відмінністю вірусних ліпопротеїдних оболонок від мембрани клітини-хазяїна є те, що в них містяться вірусспецифічні суперкапсидні білки, а в деяких віріонів – невелика кількість молекул протеаз, протеїназ та інших ферментів, що модифікують вірусні білки.

**3.2.3. Нуклеїнові кислоти.** Клітини усіх живих організмів містять два типи нуклеїнових кислот – ДНК (дволанцюгова ДНК клітинного геному) і РНК (інформаційна, транспортна, рибосомальна). На відміну від клітин віріони містять лише один тип нуклеїнової кислоти – ДНК або РНК. Як одна, так і друга нуклеїнова кислота є носієм генетичної інформації і виконує функції геному. Але необхідно врахувати, що наявність одного типу нуклеїнової кислоти є характеристикою віріона, а не реплікуючого вірусу. У життєвому циклі вірусу його геномна нуклеїнова кислота транскрибується, тобто у ДНК-вмісних вірусів є етап синтезу РНК, а ряд РНК-вмісних вірусів мають стадію синтезу ДНК на матриці РНК. Близько 20 % усіх вірусів мають ДНК-геном, 80% – РНК-геном. Здатність РНК зберігати спадкову інформацію – унікальна властивість вірусів. Розміри вірусних геномів (довжина нуклеотидних послідовностей, яка вказується у нуклеотидах) варіюють у досить широких межах – від 1700 нуклеотидів у цирковіруса свиней до 300000 нуклеотидів у фікодनावірусів архебактерій.

Крім того, що геном вірусу може бути представлений або ДНК, або РНК, він може знаходитись у різних видах – у вигляді дволанцюгової чи одноланцюгової форми, лінійної або кільцевої форми, у вигляді безперервної або сегментованої форми (рис. 3.6, рис 3.7).



**Рис. 3.6. Форми ДНК вірусів**



**Рис. 3.7. Форми РНК вірусів**

Особливістю ДНК-вмісних вірусів є те, що лінійні молекули їх ДНК ніколи не мають безсмыслових кінців. Кінцеві ділянки вірусних ДНК містять прямі або інвертовані повтори, виступаючі комплементарні (липкі) кінці, самокомплементарні кінцеві послідовності, а також можуть мати термінальні геномні білки (табл. 3.2).

*Таблиця 3.2*

**Типи ДНК-геномів вірусів**

№ п/п	Позначення	Опис ДНК-геному	Віруси
1	2	3	4
1		Дволанцюгова лінійна з прямими кінцевими повторами	Герпесвіруси, фаги Т7, Т2
2		Дволанцюгова лінійна з інвертованими повторами і термінальними білками	Аденовіруси
3		Дволанцюгова лінійна з липкими кінцями	Фаг λ
4		Дволанцюгова із ковалентно замкненими кінцями (термінальні петлі)	Поксвіруси, іридовіруси
5		Дволанцюгова з розривом одного ланцюга	Фаг Т5
6		Частково дволанцюгова кільцева	Гепаднавіруси

1	2	3	4
7		Дволанцюгова кільцева	Папіломавіруси, фаг RM2
8		Дволанцюгова кільцева сегментована	Поліднавіруси
9		Одноланцюгова кільцева	Фаги φX174, M13
10		Одноланцюгова лінійна із самокомплементарною 3'-послідовністю	Парвовіруси

Структура вірусних РНК різноманітна. У РНК-вмісних вірусів знайдено одноланцюгові та дволанцюгові типи РНК, лінійні, кільцеві та фрагментовані РНК. Різноманітність РНК-геномів вірусів здійснюється за рахунок існування нуклеотидних послідовностей, які відрізняються напрямком зв'язків сахарозофосфатного остова (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

## Типи РНК-геномів вірусів

№ п/п	Позначення	Опис РНК-геному	Віруси
1	+Кеп — ААА	5'-кеп, 3'-полі-А послідовність (+) РНК	Флавівіруси, коронавіруси
2	+Кеп —	5'-кэп, 3'-тРНК-подібна структура (+) РНК	Вірус тютюнової мозаїки
3	+VPg — ААА	5'-термінальний генотипний білок (+) РНК	Каліцивіруси, пікорнавіруси
4	+Кеп — ААА +Кеп — ААА	Диплоїдний набір (+) РНК	Ретровіруси
5	- —	Одноланцюгова лінійна (-) РНК	Параміксовіруси, рабдовіруси
6	-	Одноланцюгова лінійна сегментована (-) РНК	Ортоміксовіруси (7 – 8 сегментів)
7	- L M S ○ ○ ○	Одноланцюгова кільцева сегментована (-) РНК	Бун'явіруси, аренавіруси
8	= = =	Дволанцюгова лінійна сегментована РНК	Реовіруси (10 – 11 сегментів)
9	+   -	Двозначна (амбісент) РНК	Аренавіруси

Віруси, які містять одноланцюгову РНК, поділяють на дві групи. У вірусів першої групи генотипний РНК віруса властива функція інформаційної РНК, тобто потрапивши до клітини вірусна РНК може безпосередньо транслювати закодвану в ній інформацію на рибосомах. Такі РНК умовно позначають знаком (+)РНК (пікорнавіруси, тогавіруси).

Друга група РНК-вмісних вірусів містить одноланцюгову РНК, яка не виконує функції інформаційної РНК, таку вірусну РНК позначають (–)РНК. У такому разі в інфікованій клітині синтезується комплементарна (+) копія (–) РНК за допомогою особливого ферменту РНК-залежної РНК-полімерази (транскриптази). У складі віріонів (–)РНК-вірусів (вірусів з негативним геномом) обов'язковою є РНК-транскриптаза, оскільки подібного ферменту в клітинах немає. До таких вірусів належать ортоміксовіруси, параміксовіруси, рабдовіруси, буньявіруси. Ареновіруси містять обидва типи молекул РНК – плюс- та мінус-ланцюгову РНК, їх ще називають амбісенсвірусами.

Геноми більшості вірусів гаплоїдні, але геном ретровірусів – диплоїдний, тобто складається з двох ідентичних молекул РНК. Кількість генів у РНК-вмісних вірусів від 5 до 15 (наприклад, у вірусу поліомієліту їх 5), великі ДНК-вмісні віруси можуть мати десятки генів. Геноми деяких вірусів фрагментовані (вірус грипу). У геномах, які містять дволанцюгову ДНК, генетична інформація зазвичай закодована на обох ланцюгах ДНК, що свідчить про максимальну економію генетичного матеріалу вірусів. Велике значення має здатність ДНК вірусів утворювати кільцеві форми. Така форма забезпечує стійкість ДНК до дії клітинних нуклеаз. Кільцева форма ДНК вірусів є обов'язковою для процесу інтеграції вірусної ДНК з клітинним геномом.

Внаслідок великого різноманіття геномів вірусів генетична інформація у них реалізується у декількох напрямках:

- 1) ДНК → іРНК → білок (як у клітинах);
- 2) РНК → білок (позитивний геном);
- 3) РНК → іРНК → білок (негативний геном);
- 4) РНК → ДНК → іРНК → білок (позитивний геном з наявною зворотною транскриптазою);
- 5) олДНК ↔ проміжний длДНК-транскрипт → іРНК → білок (парвовіруси).

### Запитання до розділу:

1. Які форми існування характерні для вірусів?
2. Що таке віріон, капсид, кор?
3. Якої форми бувають віріони?
4. Чим відрізняються прості і складні віруси?
5. Які типи симетрії мають віріони в залежності від характеру розміщення капсомерів?
6. Які за хімічною структурою компоненти присутні у віріоні?
7. Які групи білків входять до складу віріона?
8. Яке походження мають ліпіди та вуглеводи у складі віріону?
9. Який тип нуклеїнової кислоти характерний для вірусів?
10. Які форми ДНК виявлено у складі віріонів? Які з них не притаманні клітинним ДНК?
11. Чим пояснюється різноманітність структури вірусних РНК?
12. Які групи виділяють серед вірусів, що мають одноланцюгову РНК?

## 4. КЛАСИФІКАЦІЯ ВІРУСІВ

У природі існує безліч найрізноманітніших вірусів. Для зручності їх вивчення були запропоновані кілька систем класифікації. У наш час для класифікації вірусів використовується комбінація двох систем: *ICTV* і класифікації Балтімора.

У 1966 році на міжнародному мікробіологічному конгресі у Москві був затверджений Міжнародний комітет з номенклатури вірусів – МКНВ. У 1973 році МКНВ був перейменований на Міжнародний комітет з таксономії вірусів (*International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV*). Згідно рішення *ICTV* віруси людини, тварин, рослин і мікроорганізмів належать до царства *Vira*. На конгресі МКНВ 1966 року Львовим, Хорном і Турньє була запропонована схема класифікації, згідно якої ієрархія ознак вірусів повинна бути низхідною і включати тип нуклеїнової кислоти, стратегію реплікації, симетрію капсиду, наявність мембран та інші структурні особливості. Дана схема не знайшла підтримки, але, разом з тим, стала основою універсальної системи класифікації *ICTV*, яка використовується нині.

Сучасна таксономія вірусів є універсальною для вірусів хребетних, безхребетних, рослин та мікроорганізмів. Виділення надвидових таксонів відбувається не за фенотиповими ознаками, а на основі фундаментальних властивостей вірусів. Формальними таксонами у царстві *Vira* є:

- **Порядок** – складається із родин вірусів із загальним еволюційним походженням (*-virales*);
- **Родина (підродина)** – об'єднує роди, представники яких мають один тип геному та вихідну структурну організацію вірусної частки (*-viridae, -virinae*);
- **Рід** – об'єднує віруси на основі стратегії геному, феномену генетичних взаємовідносин, архітектури віріону, кола сприйнятливих організмів, патогенності, географічного поширення та способу передачі (*-virus*);
- **Вид** – формально кожний окремий вірус може бути визначений як вид (*-virus*).

Існування дискретних біологічних видів у вірусів не викликає сумнівів. Однак концепція виду у вірусології до кінця не розроблена, оскільки на даний момент відсутні чіткі критерії визначення меж виду. При виділенні таксонів високого рангу (від роду і вище) враховується будова і молекулярна організація віріону, вид геному, спосіб його реалізації, здатність вступати у генетичні взаємодії. Беруться до уваги біологічні та екологічні характеристики, антигенні властивості, коло господарів, спосіб передачі. Пошук критеріїв для визначення видових меж включив аналіз можливості використання ряду інших ознак.

Перша ознака – здатність викликати певне захворювання (нозологічна форма хвороби – етіологічний агент). При використанні у якості критерію виду лише цієї ознаки у вид не вкладаються природні авірулентні варіанти,

атенуйовані варіанти, а також віднесення вірусу до певного виду ускладнює поліморфізм клінічних проявів інфекції.

Другий спосіб видового диференціювання заснований на визначенні антигенних властивостей вірусів. Проте існування постійного антигенного дрейфу, що дає безліч серологічних типів одного вірусу, робить серологічні реакції не універсальними. Наприклад, у сімействі буньявірусів виділено 180 серологічних типів, у герпесвірусів – 89, риновірусів – понад 100. Різноманіття серотипів зменшує цінність серологічного критерію у визначенні виду. Серологічні відмінності є якісними, а не кількісними, що створює труднощі при визначенні меж виду. Чітких критеріїв приналежності серологічних типів до окремих видів не встановлено, і в кожному випадку питання про визначення видових меж вирішується індивідуально.

Так, у поліовірусів виділено три серотипи, які не створюють перехресного імунітету, але відносяться до одного виду, оскільки викликають одне захворювання – паралітичний поліомієліт. У той же час, ентеровірус-71 також викликає паралітичне захворювання, але відноситься до іншого виду. У аденовірусів у серологічну класифікацію введено кількісний початок. Серотипи виділяються у окремі види в тому випадку, якщо у перехресній реакції нейтралізації з гомологічним і гетерологічним антигенами спостерігається не менш ніж 16-кратна різниця у титрі.

Комплексний підхід до визначення виду заснований на використанні молекулярно-біологічних, біохімічних, генетичних, біологічних і екологічних даних. Більш чіткі результати дає використання у серологічних реакціях МКА (моноклональних антитіл) і вивчення генів та їх продуктів шляхом визначення первинної структури. Застосування комплексного підходу дозволяє не тільки визначити межі виду, але й оцінити різноманіття молекулярних проявів всередині нього.

*ICTV* не класифікує віруси нижче виду, але у практиці та наукових дослідженнях використовують диференціацію вірусів за антигенами, серотипом, генотипом, електрофоретипом – залежно від використаних методів дослідження.

Всередині виду розрізняють антигенні типи і генотипи вірусів. У ряді випадків ці дві характеристики можуть корелювати, в інших випадках – використовуються як різні підходи до характеристики одного вірусу, тобто можуть замінити, доповнювати один одного, або бути єдиною характеристикою вірусу. Наприклад, вірус грипу диференціюється тільки на рівні антигенних варіантів. Вірус має два антигени – гемаглютинін (*H*) і нейрамінідазу (*N*), які поєднуються у різних варіантах. Існує 13 варіантів гемаглютиніну (*H1* – *H13*) і 9 варіантів нейрамінідази (*N1* – *N9*). Антигенні варіанти вірусу грипу А описуються як *H1N1*, *H2N2* і так далі. Ротавіруси описуються як на рівні антигенних варіантів, так і генотипів. За груповим антигеном їх поділяють на 7 антигенних груп, які не мають серологічних зв'язків (*A* – *F*). Ротавіруси групи *A* мають два поверхневих білка, які є основними антигенами вірусу: білок *VP7* визначає *G*-серотип вірусу, а білок *VP4* визначає *P*-серотип/генотип вірусу. Природні штами ротавірусів описують як *G/P* варіанти. Генотип вірусу



визначають за нуклеотидною послідовністю з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або секвенування.

Для характеристики вірусів розроблена система позначень, яка включає наступні ознаки:

антигенна група – вид походження – місце походження –  
позначення штаму – рік виділення – субтип антигену – генотип.

Згідно цих ознак, наприклад, ротавірус мавп штаму SA11 описується наступним чином – A/Si/S. Africa/SA11/58/G3P2SI; вірус грипу А, штаму Гонконг – A/SW/Goncong/Fort Warren/50/H1N2.

У ієрархії вірусів «вид» є останнім формальним таксоном. Однак з поняттям біологічний вид нерозривно пов'язані такі ланки ієрархічної системи як особина і популяція. У загальнобіологічному розумінні вид включає в себе декілька популяцій, а популяція – це сукупність окремих особин одного виду. Особливості життєвого циклу вірусів ускладнюють віднесення до вірусів терміну особина, а отже, і популяція. Морфологічними ознаками особини володіють лише позаклітинні форми вірусу – віріони. Внутрішньоклітинний вірус, який репродукується представлений функціонуючими молекулами і новоутвореними субвірусними компонентами для яких поняття особина та індивідуум застосувати неможливо. Однак з точки зору генетики, принциповою ознакою особини є наявність індивідуального геному, що забезпечує життєві функції та відтворення, що, загалом, закладено у віріоні і реалізується під час життєвого циклу вірусу.

Вид у вірусів складається з автономних популяційних утворень з відокремленим в тій чи іншій мірі генофондом. У вірусології слід розрізняти локальні популяції і природні популяції вірусу.

Локальна популяція – це сукупність особин одного виду, що мають спільне місце проживання і довге існування в певній частині ареалу. Локальна вірусна популяція формується в природних умовах в організмі інфікованих особин. Віруси, що реплікуються екологічно об'єднані, тобто мають спільне “місце проживання” і піддаються подібним впливам. Вірус знаходиться в абсолютній просторовій ізоляції від інших вірусних популяцій, і проходить протягом інфекційного процесу значну кількість генерацій. Кожен вид вірусу існує у формі природних популяцій, пов'язаних з популяціями одного або кількох господарів. Популяція господарів займає певний ареал, такий же ареал займає і природна вірусна популяція.

Класифікація вірусів досить нестабільна система. Постійно отримуються нові дані про віруси – про структурну і молекулярну організацію, особливості реплікації, філогенетичні взаємовідносини, що є підставою для перегляду системи класифікації вірусів.

За матеріалами шостого повідомлення *ICTV* (1995 р.) із змінами, внесеними пізніше (1997 р.), віруси були класифіковані на 184 роди, 161 з яких був згрупований у 55 родин, а 23 роди визначені як несистематизовані. Родини групуються відповідно до типу вірусного геному – дволанцюгова ДНК (длДНК), одностанцюгова ДНК (олДНК), дволанцюгова РНК (длРНК), (-)РНК, (+)РНК і ті, для реплікації яких необхідний фермент зворотна транскриптаза

(РТ-віруси, або ретроїдні віруси). Ці більш високі, ніж родини, кластери не є формальними таксонами, але дуже зручні для систематизації різноманіття вірусів.

У сьомій доповіді *ICTV* (2001 р.) у класифікації вірусів було виділено уже 62 родини і 222 роди, включаючи несистематизовані. Як правило, у кожній родині є група некласифікованих вірусів. Наприклад, у родині флавівірусів не класифікований вірус гепатиту G і споріднені йому віруси. При отриманні нових даних ці віруси можуть бути віднесені до одного з родів родини або скласти свій рід. Практично у кожному геномному кластері присутні некласифіковані роди вірусів (всього 23 роди), які не знайшли свою родину, і в подальшому можуть скласти окрему родину вірусів. Прикладом такої ситуації можуть слугувати роди *Deltavirus* та *Tenuivirus* (кластер (-)РНК-геномних вірусів). Інший приклад нестабільності таксономічної системи вірусів – вірус гепатиту E, який раніше входив у родину *Caliciviridae*, а в даний час є типовим вірусом некласифікованого роду в кластері (+)РНК-вмісних вірусів. У геномному кластері (+)РНК вірусів зосереджена найбільша кількість некласифікованих родів вірусів рослин.

Серед вірусів виділено 2 порядки:

- 1) серед вірусів з негативним РНК-геномом сформований порядок *Mononegavirales*, що включає 4 родини (параміксо-, рабдо-, філо- і борнавіруси);
- 2) серед вірусів з РНК-геномом позитивної полярності виділено порядок *Nidovirales*, що включає 2 родини (корона- і артерівіруси).

Порядок виділяють на основі ряду спільних ознак, включаючи очевидну філогенетичну близькість між представниками родин. Наприклад, при формуванні порядку *Mononegavirales* були враховані одинадцять спільних ознак:

- 1) Подібна геномна організація;
- 2) Комплементарність геномних кінцевих послідовностей;
- 3) Гомологічність послідовностей 3'-НТР;
- 4) Консервативність транскрипційного сигналу;
- 5) Розрив генів внутрішньогеномними послідовностями;
- 6) Наявність віріонної РНК-залежної РНК-полімерази;
- 7) Синтез реплікативних і іРНК відбувається у складі нуклеокапсиду;
- 8) Реплікація РНК включає синтез рівноцінного антигену;
- 9) Транскрипція відбувається шляхом послідовного перервного синтезу від одного промотора;
- 10) Транскрипція і реплікація відбуваються у цитоплазмі;
- 11) Дозрівання віріону відбувається шляхом брунькування нуклеокапсиду через цитоплазматичну мембрану, яка містить вбудовані вірусні білки.

Сучасна класифікація родин вірусів представлена у таблиці 4.1. Потрібно звернути увагу, що чотири родини вірусів диференційовані на підродини; вісім родин є суміжними, тобто включають віруси, що можуть інфікувати представників різних царств живого (*Birnaviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae*,

*Bunyamviridae*, *Parvoviridae*, *Iridoviridae*, *Poxviridae*, *Picornaviridae*); не виявлено сімейств, що включають віруси прокариот і еукаріот.

Таблиця 4.1

Сучасна класифікація вірусів

Геном	№ п/п	Родина/підродина	Вірусоносій
1	2	3	4
длДНК	1	<i>Adenoviridae</i> (2)	Ссавці, птахи
	2	<i>Ascoviridae</i> (1)	Комахи
	3	<i>Asfarviridae</i> (1)	Ссавці, кліщі
	4	<i>Baculoviridae</i> (2)	Комахи
	5	<i>Corticoviridae</i> (1)	Бактерії
	6	<i>Fuselloviridae</i> (1)	Археї ( <i>Sulfolobus</i> )
	7	<i>Herpesviridae</i> (8): <i>Alphaherpesvirinae</i> <i>Betaherpesvirinae</i> <i>Gammaherpesvirinae</i>	Ссавці, птахи
	8	<i>Iridoviridae</i> (4)	Комахи, земноводні, риби
	9	<i>Lipothrixviridae</i> (1)	Термофільні бактерії
	10	<i>Papillomaviridae</i> (1)	Людина, тварини
	11	<i>Phycodnaviridae</i> (4)	Хлорела, зелені найпростіші
	12	<i>Plasmaviridae</i> (1)	Мікоплазми
	13	<i>Polydnaviridae</i> (2)	Комахи-паразити
	14	<i>Polyomaviridae</i> (1)	Людина, тварини
	15	<i>Poxviridae</i> (11): <i>Chordopoxvirinae</i> <i>Entomopoxvirinae</i>	Хребетні, молюски Комахи
	16	<i>Rudiviridae</i> (1)	Археї ( <i>Sulfolobus</i> )
	17	<i>Tectiviridae</i> (1)	Бактерії
	18	<i>Myoviridae</i> (6)	Бактерії
	19	<i>Podoviridae</i> (3)	Бактерії
	20	<i>Siphoviridae</i> (6)	Бактерії
Н/к рід	<i>Rhizidiovirus</i>	Ризидіоміцети	
Н/к рід	<i>SNDV-like virus</i>	Археї ( <i>Sulfolobus</i> )	

1	2	3	4
олДНК	21	<i>Circoviridae</i> (1)	Ссавці, птахи
	22	<i>Geminiviridae</i> (3)	Рослини
	23	<i>Inoviridae</i> (2)	Бактерії, мікоплазми
	24	<i>Microviridae</i> (4)	Бактерії, хламідії, спірохети
	25	<i>Parvoviridae</i> (6): <i>Densovirinae</i> <i>Parvovirinae</i>	Комахи, хребетні
	Н/к рід	<i>Nanovirus</i>	Рослини
Ретроїдні віруси (RT-ДНК, RT-РНК)	26	<i>Hepadnaviridae</i> (2)	Ссавці, птахи
	27	<i>Caulimoviridae</i> (2)	Рослини
	28	<i>Retroviridae</i> (7)	Ссавці, птахи
	29	<i>Metaviridae</i> (2)	Сахароміцети, муха дрозофіла
	30	<i>Pseudoviridae</i> (2)	Сахароміцети, муха дрозофіла
длРНК	31	<i>Birnaviridae</i> (3)	Комахи, птахи, риби
	32	<i>Cystoviridae</i> (1)	Бактерії
	33	<i>Hypoviridae</i> (1)	Гриби-паразити
	34	<i>Partitiviridae</i> (4)	Гриби, рослини
	35	<i>Reoviridae</i> (9)	Хребетні, рослини, комахи
	36	<i>Totiviridae</i> (3)	Гриби, найпростіші
	Н/к рід	<i>Varicosavirus</i>	Рослини
(-)РНК	37	<i>Arenaviridae</i> (1)	Ссавці, комахи
	38	<i>Bunyaviridae</i> (5)	Ссавці, комахи, рослини
	39	<i>Orthomyxoviridae</i> (4)	Ссавці, птахи, кліщі
	<b><i>Mononegavirales</i></b>		
	40	<i>Filoviridae</i> (2)	Ссавці
	41	<i>Paramyxoviridae</i> (5): <i>Paramyxovirinae</i> <i>Pneumovirinae</i>	Ссавці, птахи
	42	<i>Rhabdoviridae</i> (6)	Хребетні, комахи, рослини
	43	<i>Bornaviridae</i> (1)	Людина
	Н/к рід	<i>Ophiovirus</i>	Рослини
	Н/к рід	<i>Tenuivirus</i>	Рослини
	Н/к рід	<i>Deltavirus</i>	Людина

1	2	3	4	
(+)	44	<i>Astroviridae</i> (1)	Ссавці, птахи	
	45	<i>Barnaviridae</i> (1)	Гриби	
	46	<i>Bromoviridae</i> (5)	Рослини	
	47	<i>Caliciviridae</i> (4)	Ссавці	
	48	<i>Closteroviridae</i> (2)	Рослини	
	49	<i>Comoviridae</i> (3)	Рослини	
	50	<i>Flaviviridae</i> (3)	Ссавці, комахи	
	51	<i>Leviviridae</i> (2)	Бактерії	
	52	<i>Luteoviridae</i> (3)	Рослини	
	53	<i>Nodaviridae</i> (2)	Комахи	
	54	<i>Picornaviridae</i> (6)	Хребетні, комахи	
	55	<i>Potyviridae</i> (6)	Рослини	
	56	<i>Sequiviridae</i> (2)	Рослини	
	57	<i>Tetraviridae</i> (2)	Комахи	
	58	<i>Togaviridae</i> (2)	Ссавці	
	59	<i>Tombusviridae</i> (8)	Рослини	
	60	<i>Narnaviridae</i> (2)	Гриби	
	<b><i>Nidovirales</i></b>			
		61	<i>Coronaviridae</i> (2)	Ссавці
		62	<i>Arteriviridae</i> (1)	Ссавці
	Н/к рід	<i>Hepatitis E-like viruses</i>	Ссавці	
	Н/к рід	<i>Cricket paralysis-like Viruses</i>	Комахи	
	Н/к роди	<i>Allexivirus, Benyvirus, Capillovirus, Carlovirus, Foveavirus, Furovorus, Hordeivirus, Idaevirus, Maravfivirus, Pecluvirus, Potexvirus, Pomovirus, Tobamovirus, Sobemovirus, Tobravirus, Trichovirus, Tymovirus, Umbravirus, Vitivirus</i>	Рослини	

Примітка:

- длДНК – дволанцюгова ДНК;
- олДНК – одностанцюгова ДНК;
- длРНК – дволанцюгова РНК;
- RT-ДНК – капсид віруса крім ДНК містить зворотну транскриптазу;
- RT-РНК – капсид віруса крім РНК містить зворотну транскриптазу;
- Н/к – некласифікований рід;
- у дужках позначена кількість родів у сімействі.

Крім вірусів, у царстві *Vira* розглядаються й інші молекулярні паразити, які систематизуються у рамках невизначених таксонів. Це віроїди (*Viroid*), серед яких виділено дві родини і 8 родів, сателіти вірусів (*Sattelites*) і пріони (*Prions*).

Система класифікації вірусів Балтімора була запропонована у 1971 році Нобелівським лауреатом Девідом Балтімором. Згідно даної класифікації віруси поділяються на 7 груп (рис. 4.1) в залежності від механізму утворення вірусної іРНК (молекула інформаційної РНК, на якій у рибосомах відбувається синтез білка) у інфікованій клітині. Для синтезу вірусних білків і реплікації вірус повинен в першу чергу синтезувати іРНК у зараженій клітині. Але різними типами вірусів використовуються різні способи утворення іРНК в залежності від типу носія генетичної інформації (ДНК або РНК), кількості ланцюгів нуклеїнової кислоти (одно- або дволанцюгової) та необхідності використання зворотної транскриптази *RT* (*reverse transcriptase*) – ферменту, який здійснює синтез длДНК (дволанцюгова ДНК) на матриці олРНК (одноланцюгова РНК). Стосовно вірусів зручно позначати молекули іРНК як ол(+)*РНК* (тобто РНК, на якій відбувається синтез білка; кодує ланцюг РНК) та (-)*олРНК* (РНК, яка є комплементарною ол(+)*РНК*; некуючий ланцюг РНК).

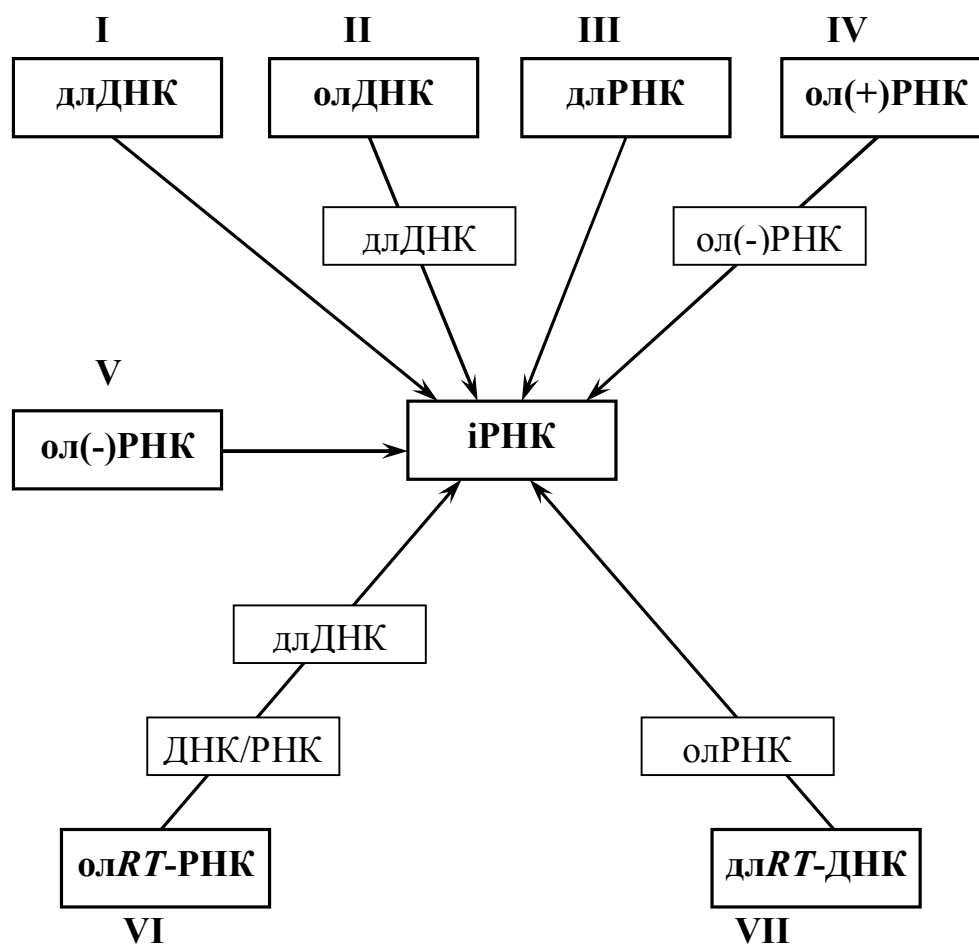


Рис. 4.1. Схема класифікації вірусів за Балтімором

За класифікацією Балтімора віруси поділяють на наступні групи:

- I. **длДНК-віруси**, тобто віруси які містять дволанцюгову ДНК (наприклад, віруси герпесу, віспи, аденовіруси). Реплікація вірусів з даним геномом відбувається наступним чином: клітинний фермент ДНК-залежна РНК-полімераза на матриці вірусної ДНК синтезує іРНК (ол(+))РНК), на основі якої здійснюється синтез вірусних білків. А копіювання вірусного ДНК-геному відбувається за допомогою клітинного ферменту ДНК-залежної ДНК-полімерази. Інфекційний цикл закінчується упаковкою вірусних геномів у щойно синтезовані білкові капсиди і виходом віріонів з клітини.
- II. **олДНК-віруси**, тобто віруси, які містять одноланцюгову ДНК (наприклад, парвовіруси). При проникненні вірусів даної групи до клітини відбувається добудовування вірусного геному до дволанцюгової ДНК за допомогою клітинної ДНК-полімерази, а подальші процеси відбуваються за механізмом вірусів I групи.
- III. **длРНК-віруси**, тобто віруси, які містять дволанцюгову РНК (наприклад, ротавіруси, які викликають кишкові інфекції). Разом із вірусною РНК до клітини потрапляє РНК-залежна РНК-полімераза, яка забезпечує синтез ол(+))РНК. В свою чергу ол(+))РНК забезпечує синтез вірусних білків у інфікованій клітині і служить матрицею для синтезу нових ланцюгів ол(-))РНК вірусною РНК-полімеразою. Комплементарні ланцюги (+) і (-) РНК утворюють дволанцюгову РНК, яка упаковується у білкову оболонку, формуючи таким чином наступне покоління вірусів.
- IV. **ол(+))РНК-віруси**, тобто віруси, які містять одноланцюгову (+))РНК або іРНК (наприклад, вірус поліомієліту, кліщового енцефаліту, гепатиту А, вірус тютюнової мозаїки рослин). Після потрапляння вірусу до клітини на матриці вірусної ол(+))РНК одразу починається синтез вірусних білків, включаючи фермент РНК-залежну РНК-полімеразу, який синтезує молекули (-))РНК на матриці (+))РНК. Далі за допомогою вказаного ферменту у клітині на матриці (-))РНК починається синтез молекул вірусної (+))РНК, а із синтезованих вірусних білків і РНК збираються готові віріони.
- V. **ол(-))РНК-віруси**, тобто віруси, які містять одноланцюгову некодуючу (-))РНК (наприклад, вірус грипу, кору, сказу). У геномі вірусів даної групи крім ол(-))РНК міститься фермент РНК-залежна РНК-полімераза, яка необхідна для утворення ол(+))РНК на матриці вірусної ол(-))РНК у зараженій клітині на початкових стадіях інфекційного процесу. Далі утворюються вірусні білки, в тому числі і РНК-залежна РНК-полімераза, яка на матриці ол(+))РНК синтезує ол(-))РНК, після чого відбувається збірка вірусних часток.
- VI. **олRT-РНК-віруси або ретровіруси** – віруси, які містять ол(+))РНК і мають у своєму життєвому циклі стадію синтезу ДНК на матриці РНК. До даної групи належать деякі онковіруси (віруси, які здатні викликати ріст злоякісних пухлин) і такі віруси, як ВІЛ (не дивлячись на те, що його геном представлений длРНК, стадія синтезу ДНК є невід'ємною частиною його життєвого циклу). Віруси даної групи містять у своєму

геномі фермент зворотну транскриптазу, який має властивості як РНК-залежної, так і ДНК-залежної ДНК-полімерази. Потрапляючи разом із вірусною РНК до клітини, зворотна транскриптаза забезпечує синтез ол(-) ДНК на матриці ол(+)-РНК, а далі на матриці ол(-)ДНК синтезується комплементарний ланцюг, таким чином формуючи дволанцюгову ДНК. Після цього відбувається синтез вірусних ол(+)-РНК, вірусних білків та формуються зрілі віріони.

VII. дл**RT-ДНК-віруси**, тобто віруси які містять дволанцюгову ДНК і мають у своєму життєвому циклі стадію синтезу ДНК на матриці РНК (ретроїдні віруси, такі як вірус гепатиту В). Дволанцюгова ДНК, яка міститься у геномі вірусів даної групи копіюється відмінним від вірусів І групи шляхом (у яких вірусну ДНК синтезує клітинна ДНК-залежна ДНК-полімераза). У вірусів даної групи спочатку на матриці вірусної ДНК клітинним ферментом ДНК-залежною РНК-полімеразою синтезується ол(+)-РНК, на якій далі синтезуються вірусні білки і вірусна ДНК. Синтез вірусної ДНК на матриці РНК здійснює фермент зворотна транскриптаза, інформація про синтез якого закована у вірусній ДНК.

#### Запитання до розділу:

1. Які ви знаєте системи класифікації вірусів?
2. До якого царства належать віруси?
3. Які таксони виділені у царстві *Vira*?
4. Що таке порядок, родина, рід та вид?
5. За якими ознаками класифікуються віруси?
6. Які є підходи для віднесення віруса до певного виду?
7. Чому класифікація вірусів є нестабільною системою?
8. Згідно яких критеріїв віруси об'єднують у родини?
9. Які порядки виділено серед вірусів?
10. Які ознаки враховуються у вірусів при формуванні порядку?
11. Які вам відомі родини вірусів бактерій?
12. Ким і коли була запропонована система класифікації вірусів Балтімора?
13. На які групи поділяються віруси згідно класифікації вірусів Балтімора?
14. Охарактеризуйте групу одно ланцюгових (+) та (-) РНК-геномних вірусів.
15. Яка роль РНК-залежної РНК-полімерази у реплікації дволанцюгових РНК-вірусів?
16. Яка особливість реплікації у одноланцюгових *RT-РНК-вірусів*?
17. Який механізм відтворення у дволанцюгових *RT-ДНК-вірусів*? Чим він відрізняється від дволанцюгових ДНК-вірусів?



## 5. ВЗАЄМОДІЯ ВІРУСА З КЛІТИНОЮ. РЕПРОДУКЦІЯ ВІРУСІВ

Взаємодія вірусів із клітинами визначається наявністю у них біологічної спорідненості (тропізму) і специфічних рецепторів. Етапи взаємодії віруса з клітиною наведені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Етапи взаємодії віруса з клітиною

№ п/п	Початковий етап (підготовчий період)	Середній етап (латентний період)	Кінцевий етап (заключний період)
1	<b>Адсорбція</b> віруса на клітині	<b>Транскрипція</b> вірусного геному (синтез іРНК)	<b>Складання віріонів</b>
2	<b>Проникнення</b> віруса до клітини	<b>Трансляція</b> (синтез вірусспецифічних ферментів і вірусних структурних білків)	<b>Вихід віруса</b> з клітини
3	<b>Депротейнізація</b> вірусної нуклеїнової кислоти	<b>Реплікація</b> вірусного геному (синтез вірусних нуклеїнових кислот)	

Щодо процесу вірусного відтворення, то термін “розмноження” зазвичай не вживають, а говорять репродукція (від англ. *reproduce* – відтворення) або реплікація вірусів, оскільки спосіб розмноження вірусів кардинально відрізняється від способу розмноження усіх інших організмів. Під час репродукції синтез нуклеїнових кислот та білків віруса відбувається окремо, у різних частинах клітини, а потім відбувається складання віріонів. Такий спосіб репродукції отримав назву диз’юнктивного.

У репродукції вірусів виділяють ряд послідовних стадій:

*I стадія* – адсорбція віруса на поверхні клітини;

*II стадія* – проникнення віруса у клітину;

*III стадія* – вивільнення вірусної нуклеїнової кислоти від капсида, або «роздягання» віруса;

*IV стадія* – синтез вірусних білків і реплікація вірусних нуклеїнових кислот;

*V стадія* – дозрівання або складання віріона;

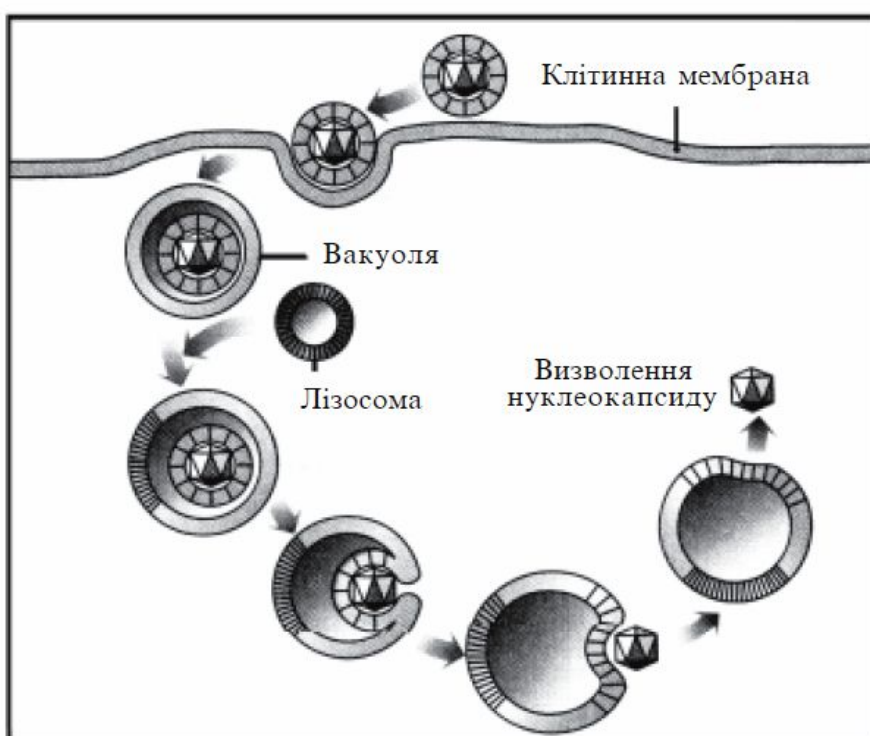
*VI стадія* – вихід віріонів з клітини.

**Перший, підготовчий період** починається етапом адсорбції вірусу на клітині. Процес адсорбції здійснюється за рахунок комплементарної взаємодії білків вірусу, що прикріплюються до клітинних рецепторів. У різних вірусів рецептори неоднакові за своєю природою та розташуванням на віріоні. Так у аденовірусів рецепторами слугують нитки, що розташовані на вершинах ікосаедра. У складних вірусів, що мають зовнішню оболонку, рецепторами слугують багаточисельні шипи та ворсинки, якими вкрита поверхня оболонки. Природа клітинних рецепторів може бути глікопротеїдною, гліколіпідною,

протеїною або ліпідною. Для кожного вірусу необхідні певні клітинні рецептори.

Взаємодія вірусу і клітини розпочинається з неспецифічної адсорбції віріона на клітинній мембрані, а потім відбувається специфічна взаємодія вірусних і клітинних рецепторів за принципом комплементарності. Тому процес адсорбції вірусу на клітині є специфічним. Якщо в організмі немає клітин з рецепторами до певного вірусу, але інфекція цим видом вірусу в такому організмі можлива, то має місце видова резистентність. З іншого боку, якби вдалося блокувати цей перший етап взаємодії вірусу з клітиною, то можна було б запобігати розвитку вірусної інфекції на самому ранньому етапі.

**Другий етап** – проникнення вірусу у клітину – може відбуватися двома основними шляхами. Перший (віропексис) дуже нагадує фагоцитоз і є варіантом рецепторного ендоцитозу (рис. 5.1).



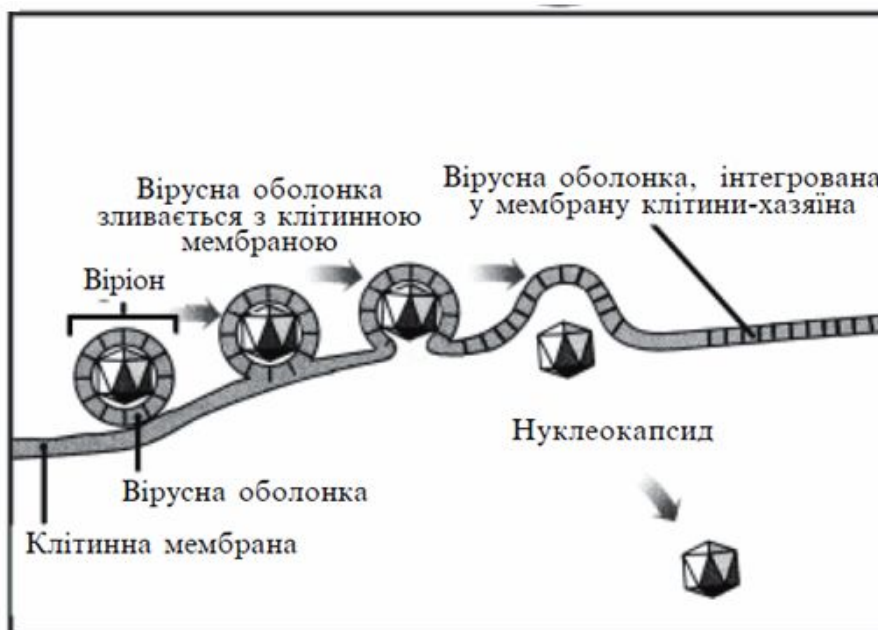
**Рис. 5.1. Схема проникнення вірусу до клітини шляхом віропексису**

Вірусна частка адсорбується на клітинній мембрані і внаслідок взаємодії рецепторів змінюється стан мембрани, вона інвагінується, ніби обтікає вірусну частку. Утворюється вакуоля, відмежована клітинною мембраною, в центрі якої розміщується вірусна частка.

При проникненні вірусу до клітини шляхом злиття мембран (рис. 5.2) відбувається взаємне злиття елементів оболонки вірусу і клітинної мембрани. В результаті «серцевина» віріона опиняється у цитоплазмі зараженої клітини. Цей процес відбувається досить швидко, тому його важко зареєструвати на електроннограмах.

**Третій період, або депротейнізація** – звільнення вірусного геному від суперкапсиду і капсиду («роздягання» віріонів). На відміну від вірусів бактерій, віруси вищих організмів повністю проникають у клітину. Але одразу після проникнення під дією протеолітичних ферментів клітини відбувається

руйнування вірусного капсиду, тобто «роздягання» віруса. Деякі віруси починають звільнятися від капсиду під час злиття вірусної і клітинної мембран, роздягання інших вірусів відбувається у спеціалізованих структурах клітини – лізосомах, порах ядерної мембрани, структурах апарату Гольджі. У результаті роздягання вивільняється внутрішній компонент віруса, який здатен викликати інфекційний процес. У будь-якому випадку для здійснення подальшої репродукції необхідна депротейнізація вірусної нуклеїнової кислоти, оскільки без цього вірусний геном не може індукувати відтворення нових віріонів у зараженій клітині.



**Рис. 5.2. Схема проникнення віруса до клітини шляхом злиття оболонок**

Середній етап взаємодії віруса з клітиною називають латентним (прихованим) періодом, оскільки після депротейнізації вірус ніби «зникає» з клітини, його неможливо виявити на електронограмах. У цьому періоді наявність вірусу виявляється лише за зміною метаболізму клітини-хазяїна. Клітина перебудовується під впливом вірусного геному на біосинтез компонентів віріона – його нуклеїнової кислоти і білків.

**Четвертий етап** розпочинається з транскрипції вірусних нуклеїнових кислот, переписування генетичної інформації шляхом синтезу інформаційної РНК – необхідний процес для започаткування синтезу вірусних компонентів, відбувається по-різному залежно від типу нуклеїнової кислоти.

Транскрибування вірусної дволанцюгової ДНК відбувається так само, як і клітинної, – за допомогою ДНК-залежної РНК-полімерази. Якщо цей процес здійснюється у ядрі клітини (аденовіруси), то використовується клітинна полімераза, а якщо у цитоплазмі (вірус віспи), – то за допомогою РНК-полімерази, яка проникає у клітину з вірусом.

Віруси, що містять РНК, можуть мати плюс-ланцюгову РНК, у цьому випадку вона самостійно виконує функцію інформаційної РНК. При репродукції таких вірусів (пікорнавіруси, тогавіруси) немає необхідності виділяти транскрипцію як самостійний етап.

Якщо ж РНК є мінус-ланцюговою (віруси грипу, кору, сказу), то спочатку повинна синтезуватися інформаційна РНК на матриці вірусної РНК за допомогою спеціального ферменту – РНК-залежної РНК-полімерази, яка входить до складу віріонів і проникає у клітину разом з вірусною РНК. Такий самий фермент входить і до складу вірусів, які містять дволанцюгову РНК (реовіруси).

Регуляція процесу транскрипції здійснюється шляхом послідовного перезапису інформації з «ранніх» і «пізніх» генів. У «ранніх» генах записана інформація про синтез ферментів, необхідних для транскрипції генів і подальшої їх реплікації, у «пізніх» – інформація для синтезу оболонкових білків вірусу.

Трансляція – синтез вірусних білків. Цей процес повністю аналогічний відомій схемі біосинтезу білка у клітині. У ньому бере участь вірусспецифічна інформаційна РНК, клітинні транспортні РНК, рибосоми, мітохондрії, амінокислоти. Спочатку синтезуються білки – ферменти, необхідні для процесу транскрипції, а також для часткового або повного пригнічення метаболізму інфікованої клітини. Деякі вірусспецифічні білки є структурними і включаються у віріон (наприклад, РНК-полімераза), інші – неструктурними (виявляються лише у інфікованій клітині і необхідні для одного з процесів репродукції віріонів). Пізніше розпочинається синтез вірусних структурних білків – компонентів капсиду і суперкапсиду.

Після синтезу вірусних білків на рибосомах може відбуватися їх посттрансляційна модифікація, внаслідок якої вірусні білки «дозрівають» і стають функціонально активними. Клітинні ферменти можуть здійснювати фосфорилування, сульфування, метилювання, ацетилювання та інші біохімічні перетворення вірусних білків. Суттєве значення має процес протеолітичного нарізання вірусних білків із високомолекулярних білків-попередників.

Реплікація вірусного геному – синтез молекул вірусних нуклеїнових кислот або відтворення вірусної генетичної інформації у різних вірусів відбувається по-різному.

Реплікація вірусної дволанцюгової ДНК відбувається за допомогою клітинної ДНК-полімерази напівконсервативним шляхом аналогічно реплікації клітинної ДНК. Одноланцюгова ДНК реплікується через проміжну реплікативну дволанцюгову форму.

Реплікація нуклеїнової кислоти РНК-вмісних вірусів має ряд особливостей, пов'язаних з тим, що у клітинах немає ферментів для синтезу РНК на матриці РНК. Тому РНК-вмісні віруси з метою забезпечення власної репродукції повинні мати генетичну інформацію для синтезу РНК-залежної РНК-полімерази (РНК-реплікази) та РНК-залежної-ДНК-полімерази (зворотної транскриптази).

Репродукція геному (+)РНК-вмісних вірусів розпочинається з синтезу РНК-залежною РНК-полімеразою (-) ланцюга РНК на матриці (+)РНК. Синтезована (-)РНК служить матрицею для синтезу (+)РНК, яка використовується або як матриця для синтезу вірусних білків, або упаковується у капсид, даючи потомство нових віріонів.

У вірусів, які містять у своєму геномі (–) ланцюг РНК першим етапом експресії генів є синтез РНК-залежною РНК-полімеразою (+) ланцюга РНК на матриці (–)РНК. Синтезована таким чином (+)РНК служить матрицею для (–) ланцюгів РНК, які використовуються для формування зрілих віріонів.

При реплікації ретроїдних РНК-вмісних вірусів значну роль відіграє вірусний фермент зворотня транскриптаза, який на матриці РНК синтезує вірусну ДНК. Після проникнення вірусу у клітину вірусна РНК звільняється від оболонки. Після цього зворотна транскриптаза використовує вірусну РНК як матрицю і синтезує на ній ланцюг ДНК. Утворюється гібридна дволанцюгова молекула, у якій один ланцюг – РНК, а другий – ДНК. Цей же фермент руйнує ланцюг вірусної РНК у гібридній молекулі РНК-ДНК. Після цього зворотна транскриптаза синтезує другий комплементарний ланцюг провірусної ДНК, матрицею для якого служить перший ланцюг ДНК, що залишився. Таким чином, зворотна транскриптаза здійснює три послідовні реакції: РНК-залежний синтез ДНК, гідроліз РНК і ДНК-залежний синтез ДНК. В результаті утворюється ДНК-вмісний провірус, який є проміжною формою у реплікації онкогенних вірусів. Дволанцюгова провірусна ДНК, що утворилася, переходить у кільцеву форму, проникає в ядро клітини і інтегрує з хромосомною ДНК. Після інтеграції починається транскрипція ДНК-провіруса, при цьому частина РНК служить матрицею для синтезу вірусних білків, а інша частина упаковується до капсиду.

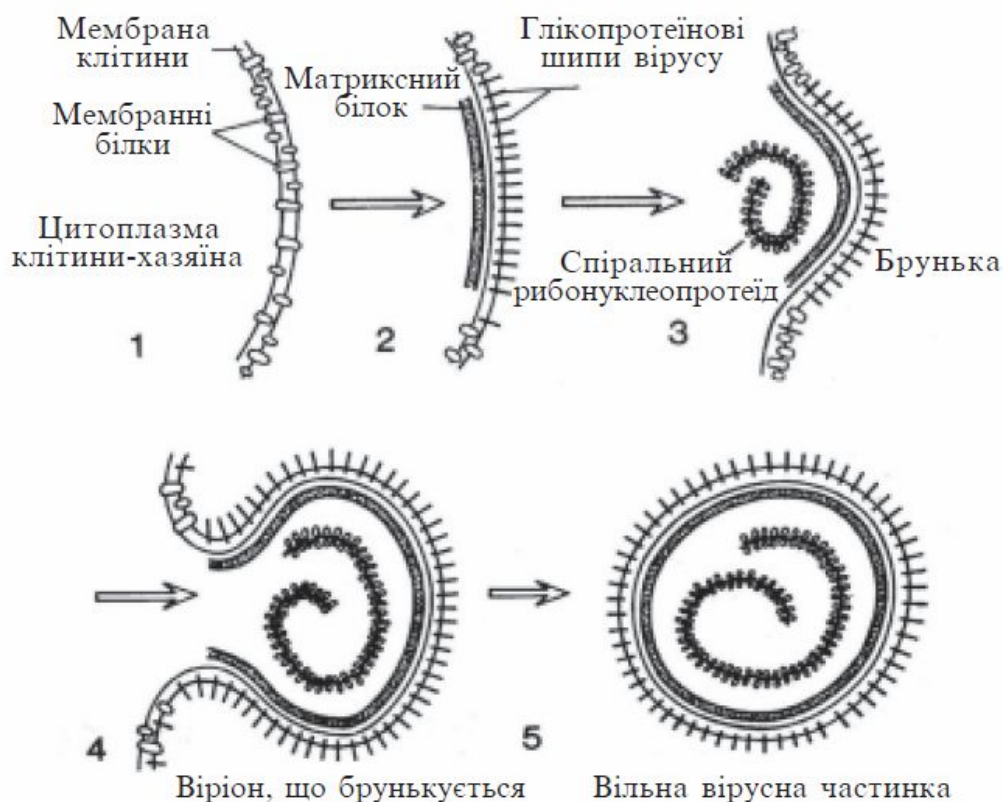
Дволанцюгові вірусні РНК реплікуються аналогічно дволанцюговій ДНК, але за допомогою відповідного ферменту – РНК-залежної РНК-полімерази вірусного походження.

У результаті процесу реплікації вірусного геному в клітині накопичуються фонди молекул вірусних нуклеїнових кислот, необхідних для формування зрілих віріонів. Таким чином, синтез окремих компонентів віріона відбувається у різних клітинних структурах і в різні терміни – тобто розмежовані у часі і просторі.

**П'ятий етап репродукції вірусів – складання віріонів** може відбуватися по-різному, але в його основі лежить процес самозбирання вірусних компонентів, які транспортуються від місця їхнього синтезу до місця складання. Первинна структура вірусних нуклеїнових кислот і білків визначає порядок конформування молекул і їх поєднання між собою. Спочатку утворюється нуклеокапсид за рахунок строго орієнтованого з'єднання білкових молекул у капсомери і капсомерів з нуклеїновою кислотою. У простих вірусів на цьому складання закінчується. Складання складних вірусів, які мають суперкапсид, багатоступінчасте і закінчується звичайно в процесі виходу віріонів із клітини. При цьому елементи клітинної оболонки включаються у суперкапсид вірусу.

**Шостий етап – вихід вірусу із клітини** може відбуватися двома шляхами. Деякі віруси, які не мають суперкапсиду (аденовіруси, пікорнавіруси), виходять із клітини за «вибуховим» типом. Клітина при цьому лізується, а віріони виходять із зруйнованої клітини в міжклітинний простір. Інші віруси, які мають ліпопротеїдну вторинну оболонку (віруси грипу),

виходять із клітини шляхом відбрунькування з її оболонки. Клітина при цьому може довго зберігати життєздатність. На рис. 5.3 схематично представлений процес відбрунькування вірусу грипу з включенням елементів клітинної мембрани.



**Рис. 5.3. Схема виходу вірусу грипу з клітини шляхом брунькування**

Весь цикл репродукції вірусу займає звичайно кілька годин. За 4 – 5 годин, що минули від моменту проникнення у клітину однієї молекули вірусної нуклеїнової кислоти, може утворитися від кількох десятків до кількох сотень нових віріонів, здатних інфікувати сусідні клітини. Таким чином, поширення вірусної інфекції в клітинах відбувається дуже швидко.

Отже, спосіб розмноження вірусів докорінно відрізняється від способу розмноження решти живих істот. Усі клітинні організми розмножуються поділом. При розмноженні вірусів його окремі компоненти синтезуються у різних місцях інфікованої клітини і в різний час. Такий спосіб розмноження дістав назву роз'єднаний або диз'юнктивний.

Взаємодія вірусу і клітини не обов'язково може призвести до описаного результату – ранньої чи пізньої загибелі інфікованої клітини з продукцією маси нових зрілих вірусних часток.

Можливі три варіанти вірусної інфекції у клітині:

I варіант – продуктивна, або вірулентна інфекція;

II варіант – персистуюча інфекція вірусу в клітині, коли відбувається дуже повільна продукція нових віріонів з виходом їх із клітини, але інфікована клітина довго зберігає життєздатність;

III варіант – інтегративний тип взаємодії вірусу і клітини, при якому

відбувається інтеграція вірусної нуклеїнової кислоти у клітинний геном. При цьому здійснюється фізичне включення молекули вірусної нуклеїнової кислоти в хромосому клітини-хазяїна. Для ДНК-геномних вірусів цей процес цілком зрозумілий, РНК-геномні віруси можуть інтегрувати свій геном лише у вигляді провірусу – ДНК-копії вірусної РНК, синтезованої за допомогою зворотної транскриптази – РНК-залежної ДНК-полімерази.

У випадку інтеграції вірусного геному в клітинний вірусна нуклеїнова кислота реплікується разом із клітинною під час поділу клітин. Вірус у формі провірусу може довго зберігатися у клітині за рахунок постійної реплікації. Такий процес дістав назву вірогенія.

Вірогенія забезпечує своєрідну форму зберігання вірусної генетичної інформації. З іншого боку, інтеграція вірусного геному в клітинний може призвести до пухлинної трансформації інфікованої клітини, тобто інтегративний тип взаємодії вірусу і клітини є паразитуванням вірусу на генетичному рівні.

#### **Запитання до розділу:**

1. Які ви знаєте етапи взаємодії віруса з клітиною?
2. Чому спосіб репродукції вірусів отримав назву диз'юнктивного?
3. Охарактеризуйте етап адсорбції віруса на поверхні клітини.
4. Яким чином вірус може проникати до клітини?
5. Що таке депротейнізація віруса?
6. Чим характеризується латентний період взаємодії віруса з клітиною?
7. Які є відмінності у реплікації РНК- та ДНК-вмісних вірусів?
8. Яка особливість реплікації у ретроїдних вірусів?
9. Що лежить у основі процесу самозбирання вірусних компонентів?
10. Якими шляхами може відбуватись вихід віруса з клітини?
11. Які є можливі варіанти розвитку вірусної інфекції?
12. Чому вірогенія забезпечує своєрідну форму зберігання вірусної генетичної інформації?



## 6. БАКТЕРІОФАГИ

Віруси бактерій носять назву бактеріофагів чи просто фагів. Вперше явище бактеріофагії у 1915 році описав Туорт у стафілококів. Незалежно від нього у 1917 році д'Ерель повідомив про відкриття літичного агента у культурі дизентерійної палички. Він вивчив біологічні особливості цього агента, його взаємовідносини з бактеріями і дав йому назву бактеріофаг (грець. *phagos* – з'їдаючий), що означає “поїдаючий бактерію”.

Одразу після відкриття бактеріофагів і встановлення їх високої літичної здатності вчені зайнялись розробкою питань практичного характеру, зокрема використанням бактеріофагів для лікування і профілактики інфекційних захворювань. Але терапевтичний ефект використання бактеріофагів не завжди був позитивним і з відкриттям антибіотиків інтерес до них як до лікарських препаратів ослаб. Пізніше фаги зайняли провідне місце у вирішенні важливих загально біологічних проблем. Простота структурної організації фагів, високий вихід потомства за короткий проміжок часу та доступність роботи з ними роблять фаг цілком зручною моделлю для вивчення різноманітних питань молекулярної біології. Вони стали основним об'єктом генетичних досліджень, у першу чергу в області молекулярної генетики. На моделі фага проведені класичні дослідження щодо вивчення тонкої структури гена, розшифровки генетичного коду, вивчення механізму передачі спадкової інформації та молекулярних основ мутаційних процесів.

### 6.1. Відкриття фагів

У 1896 році Ернест Ханкін повідомив, що води рік Ганга і Джамна у Індії мають значну бактеріальну активність, яка зберігалась після проходження через фарфоровий фільтр з порами дуже малого розміру, але зникала при кип'ятінні. Найбільш докладно він вивчав дію невідомої субстанції на *Vibrio cholerae* і припустив, що вона відповідальна за попередження розповсюдження епідемії холери, викликаної вживанням води з цих річок. Але надалі він не обґрунтував цей феномен.

У 1915 році англійський вчений Ф.Туорт описав подібне явище у гнійного стафілокока, коли він спостерігав цікаві дегенеративні зміни – лізис в культурах стафілококів із лімфи теляти. Через два роки у 1917 році інший вчений Фелікс д'Ерель робить аналогічне відкриття і дає назву невідомому агенту, який здатний викликати лізис бактеріальної культури – бактеріофаг, при цьому д'Ерель використовує суфікс «фаг» не в його прямому сенсі «їсти», а у сенсі розвитку за рахунок чогось. Він установив, що бактеріофаги являють собою найдрібніші частки, які відтворюються в чутливих до них бактеріях. Бактеріофаги володіють специфічністю, тобто інфікують лише відповідні види бактерій. Вони виділяються від хворого зазвичай у період одужання. Внаслідок цього д'Ерель подав ідею використати бактеріофаги в боротьбі з інфекційними хворобами.

У середині 50-х років ХХ ст. були відкриті віруси мікоплазм та ціанобактерій. Їх стали називати просто фагами. Поглиблені дослідження



взаємодії фагів з бактеріями дали можливість відкрити помірні фаги і встановити механізм лізогенії (А. Львов, Ф. Жакоб, Ж. Моно), а також цикл репродукції вірусів і розвиток їх генетики (М. Дельбрюк, А. Херші, С. Лурія). У 60-ті роки ХХ ст. всі ці вчені були удостоєні Нобелівської премії в галузі фізіології та медицини.

Дослідження феномену бактеріофагії відбувалося в різних напрямках. У 1940-1943 роках за допомогою електронної мікроскопії описані: форма, будова фага, а також процес взаємодії фага з бактерією. Розглянуто питання про поведінку фага в організмі тварин і людини, після чого розроблено методи фаготерапії та фагопрофілактики.

У 40-х роках ХХ століття у зв'язку з популярністю антибіотикотерапії всюди, крім колишнього Радянського Союзу розробки бактеріофагів були викреслені з числа перспективних досліджень. Але вже у 80-х роках того ж століття інтерес до фагової терапії відновився, оскільки ефективність лікування антибіотиками значно знизилась. На початку 2000 року Глен Моріс (США) спільно з Науково-дослідним інститутом бактеріофагів, мікробіології та вірусології в Тбілісі налагодив випробування фагових препаратів для отримання ліцензії щодо їх застосування у США і у липні 2007 року препарати бактеріофагів були схвалені для використання. Протягом останніх декількох років дослідження властивостей бактеріофагів проводяться в Росії, Грузії, Польщі, Франції, Німеччині, Фінляндії, Канаді, США, Великобританії, Мексиці, Ізраїлі, Індії та Австралії. Таким чином дослідження концепції фагів сприяло розвитку концепції фаготерапії.

## **6.2. Походження і поширення фагів**

Незважаючи на те, що явище бактеріофагії інтенсивно вивчається більше п'ятдесяти років щодо походження фагів немає єдиної точки зору і це питання до цього часу залишається спірним. Серед учених різних країн неодноразово виникали дискусії на цю тему. Питання про походження фагів, як і інших вірусів, має велике значення, так як з ним тісно пов'язане вирішення багатьох актуальних задач сучасної біології: походження життя, можливі форми існування живого; існування живих істот, які не мають клітинної структури; походження клітинних форм життя; розвиток і мінливість мікроорганізмів та ін.

До теперішнього часу все ще існують діаметрально протилежні точки зору на природу вірусів, в тому числі і фагів. На думку одних вчених, фаги відносяться до живих організмів, інші розглядають їх як особливі речовини типу ферментів. Важливо відзначити, що дослідження, які відносять фагів до живих організмів, по-різному трактують питання про їх походження. Одні дослідники вважають, що фаги, як і віруси людини, тварин та рослин, виникли від давніх доклітинних форм життя, які в процесі еволюції пристосувались до паразитування в первинних одноклітинних організмах і в подальшому еволюціонували разом із своїми хазяїнами. Таким шляхом, як вважають ці вчені, виникли фаги мікроорганізмів, котрі по відношенню до клітини-хазяїна належать до екзогенного походження. Інші вважають, що виникнення фагів

пов'язане тим чи іншим чином з клітиною свого теперішнього хазяїна (ендогенне походження).

На думку вчених, які розглядають фаг як фермент ендогенного походження, фагова частинка належить до продуктів життєдіяльності бактеріальної клітини. Внаслідок потрапляння в клітину фаги викликають каталітично протікаючі процеси формування активного фага, здатного руйнувати бактеріальну клітину. А розмноження фага в клітині здійснюється приблизно так, як формується активний фермент із його неактивного попередника – профермента.

Яка ж із запропонованих точок зору на природу фага вважається найбільш прийнятною, виходячи із сучасних знань про властивості фага і його взаємовідносини з клітиною-хазяїном? Чи є фаг живою істотою, чи це – речовина, що подібна ферменту? За останні роки завдяки застосуванню нових сучасних методів дослідження (електронна мікроскопія, мічені атоми) знання про структуру фага, їх хімічний склад, особливості розмноження значно розширилися. Фагова частинка виявилась досить складно організованою. Вона містить основні хімічні сполуки, що властиві живому організму – нуклеїнова кислота та білки. Для фагів, як і інших живих істот характерні явища спадковості і мінливості. Тому, розглядати фаги як ферменти немає ніяких підстав. Не маючи власного обміну речовин, фаги відносяться до абсолютних паразитів, що повністю живуть за рахунок клітини-хазяїна. Тому можна стверджувати, що бактеріофаги доцільно розглядати як особливу форму життя.

На теперішній час знайдені фаги, що лізують клітини мікроорганізмів, які належать до всіх систематичних груп, як патогенних для людини, тварин і рослин, так і сапрофітних (непатогенних). До недавнього часу не було зрозуміло, чи існують фаги пліснявих грибів і дріжджів. В останні роки знайдені фаги, що є активними проти грибів роду *Penicillium*, *Aspergillum* та інших, а також проти деяких дріжджів. Важливо відмітити, що вірус вдалось виявити і у тих видів грибів, які використовуються в промисловості для одержання пеніциліну.

У природних умовах фаги зустрічаються в тих місцях, де є чутливі до них бактерії. Чим багатший той чи інший субстрат (грунт, вода, екскременти людини і тварин тощо) мікроорганізмами, тим у більшій кількості в ньому зустрічається відповідних фагів. Так, фаги, що лізують клітини всіх видів ґрунтових мікроорганізмів, містяться у ґрунті. Особливо багатими на фаги є чорноземи і ґрунти, у які вносяться органічні добрива. Фаги, активні проти різних видів кишкової, дизентерійної, тифозної і паратифозної паличок, досить часто виділяють із фекалій людини і тварин, стічних вод і забруднених водоймищ. Фаги фітопатогенних мікроорганізмів виділяють із залишків рослин, уражених цими бактеріями. Тобто із субстратів, на яких розвиваються окремі форми мікроорганізмів можна виділити відповідні фаги.

### **6.3. Властивості бактеріофагів**

*Специфічність.* Зазвичай фаги вирізняються типоспецифічністю, тобто лізують лише певні види бактерій. Видоспецифічні фаги (монофаги) лізують усі штами певного виду бактерій. Поліфаги, які здатні лізувати близькоспоріднені бактерії зустрічаються рідко. У природі існують фаги, здатні лізувати бактерії, які мають високу стійкість до антибіотиків, саме тому розробка та створення антимікробних препаратів на основі фагів є одним із актуальних завдань сучасних біотехнологій.

*Резистентність.* Фаги відзначаються досить високою стійкістю до факторів навколишнього середовища. Вони витримують нагрівання до 75 °С, стійкі до низьких концентрацій дезінфікуючих речовин, стійкі до дії антибіотиків, хлороформу та отруйних речовин, що досить часто використовується для виділення фагів з бактеріальних клітин, які досить чутливі до вказаних речовин.

*Антигенні властивості.* Відомо, що при введенні в організм людини чи тварин білка, бактеріальних клітин, деяких продуктів життєдіяльності мікроорганізмів та ряду інших речовин у крові починають утворюватись речовини, які називаються антитілами. Речовини, які провокують утворення антитіл називають антигенами. Антитіла дуже специфічні і здатні вступати в реакцію тільки з тими антигенами, які викликали їх утворення. Антитіла зв'язують відповідні антигени та нейтралізують їх.

Виявилось, що всі фаги володіють антигенними властивостями. При введенні фага в організм тварин в сироватці крові утворюються специфічні антитіла, здатні діяти тільки проти даного фага. Такі сироватки називаються антифаговими. Коли фаг змішати з специфічною антифаговою сироваткою, здійснюється інактивація фага – фаг втрачає здатність викликати лізис чутливих до нього мікроорганізмів.

Так як кожна антифагова сироватка специфічна, її можна успішно застосовувати для ідентифікації і класифікації фагів і очистки мікробної культури від фагів. За допомогою сироватки вдалося доказати, що білок оболонки фага відрізняється від білка відростка, базальної пластинки і ниткоподібних утворень, що говорить про складність структури фагової частинки.

*Мінливість фагів.* Фаги, як і мікроорганізми здатні змінювати свої властивості: форму і розміри негативних колоній, спектр літичної дії, здатність до адсорбції на мікробній клітині, стійкість до зовнішніх впливів, антигенні властивості. Особливо часто спостерігаються зміни морфології негативних колоній, спектру літичної дії і перетворення помірних фагів у вірулентні. Великі зміни можуть спостерігатися в тонкій структурі фага – виникають дефектні фагові частки, у яких відсутні головка, відросток, ниткоподібні утворення чи інші субструктури.

Зміни фагів можуть бути спадковими (мутації) і неспадковими (фенотипові). Фенотипові зміни залежать від умов, в яких утворюються фагові частки. Важливе значення мають зміни, викликані клітиною-хазяїном, тобто тією культурою, у якій фаг розмножується. Ці зміни великою мірою несуть

фенотиповий характер і стосуються переважно форми негативних колоній, спектру літичної дії і вірулентності. Під дією клітини-хазяїна можливі і стійкі зміни типу мутацій. Також за допомогою різних мутагенних факторів (променевої енергії, хімічних агентів) можуть бути одержані різноманітні мутантні штами бактеріофагів. Особливу цікавість становлять зміни, що відбуваються при одночасному розмноженні у одній і тій же культурі двох споріднених за антигенними властивостями фагів. При цьому у фаговому потомстві виникають частки кожного із цих двох фагів і, крім того, форми, які набули властивостей обох батьків (гібридні форми).

*Мінливість бактерій під впливом фагів.* Під дією фагів можуть суттєво змінюватись всі властивості мікроорганізмів – морфологія клітин, будова колоній, токсичність, рухливість тощо. Зміни, викликані фагом, можуть бути спадковими і неспадковими. Механізми, що приводять до зміни клітин під дією фагів різноманітні. В окремих випадках фаг грає лише роль вибіркового фактора: під його дією лізуються всі чутливі до нього клітини даної популяції, залишаються лише ті клітини які ще до дії фагу були за різними причинами стійкі до нього.

При вирощуванні мікроорганізмів в рідкому середовищі спільно з активним фагом зазвичай спостерігається наступне. Спочатку середовище мутніє, а потім прояснюється в результаті лізису клітин. В ряді випадків через деякий час (різний для різних мікробів і фагів) культуральна рідина знову мутніє. Помутніння середовища відбувається внаслідок відновлення росту культури. На агаризованих середовищах при нанесенні фагу на газон чутливої до нього культури можна спостерігати спочатку лізис культури в місцях нанесення фага, а через деякий час на лізованих ділянках спостерігається ріст культури, зазвичай у вигляді окремих колоній. Мікроорганізми, які виростають після лізису, отримали назву культур вторинного росту. Аналіз культур вторинного росту показує, що в одних випадках вони складаються із варіантів, які стали стабільно стійкими до даного фагу, в других – із нестійких форм. Культури, які стали стійкими до фагу, можуть одночасно набути і ряд нових властивостей. Цим зазвичай користуються при отриманні фагостійких культур для промислових цілей. Останніми роками були виявлені два принципово різні механізми зміни клітин під впливом фагів – трансдукція і лізогенні конверсії.

Під час розмноження певних помірних фагів на чутливих до них культурах фагова ділянка захоплює який-небудь фрагмент генетичного матеріалу даної клітини. Подіявши цим же фагом на іншу чутливу до нього культуру, відбувається передача новій культурі захопленого фрагменту ДНК. При трансдукції фаг відіграє роль механічного переносчика. Трансдукція відбувається доволі рідко: із одного і більше мільйона фагових часток тільки одна здатна здійснювати трансдукцію. За допомогою трансдукції вдалось передати від клітин-донорів до клітин-рецепієнтів різні властивості: токсичність, стійкість до антибіотиків, здатність продукувати певні ферменти, антигенні та інші властивості.

При лізогенізації клітина-хазяїна набуває стійкості до даного фагу, а також здатність продукувати зрілі ділянки цього фага. Однак цим не

обмежуються зміни, визначені фагом при лізогенізації. Під час багаторазових досліджень на мікроорганізмах найрізноманітніших систематичних груп було виявлено, що при лізогенізації клітина отримує нові, точно виражені властивості, характер яких залежить від особливостей даного фага. На відміну від трансдукції, під час якої фаг виступає в ролі механічного переносчика генетичного матеріалу, при лізогенізації сам фаг (точніше його нуклеїнова кислота) є тим генетичним матеріалом, який у вигляді профага існує у бактеріальній хромосомі.

Найбільш детально лізогенні конверсії вивчені у деяких патогенних бактерій, переважно у дифтерійної палички і сальмонели. Зокрема здатність дифтерійної палички (*Corynebacterium diphtheria*) синтезувати специфічний токсин пов'язують із наявним у культурі профагом. Дослідження на сальмонелах (*Salmonella*) показали, що токсичність, антигенні властивості, рухливість та інші показники пов'язані з наявністю у цих культурах строго визначених фагів. Серед спорових бактерій групи клостридій (*Clostridium*) є патогенні види, які утворюють токсин ботулін, що викликає небезпечні харчові отруєння. Нещодавно вдалося в'яснити, що ці культури полілізогенні і саме ДНК фага викликає утворення токсину. На сьогодні ще у багатьох лізогенних культур мікроорганізмів не встановлено, які притаманні їм властивості пов'язані із фагами. З'ясування цього питання – це одна з найважливіших задач мікробіологів та генетиків.

#### **6.4. Класифікація, форма і будова фагів**

У сучасній класифікації віруси бактерій поділені на 13 родин і один некласифікований рід (табл. 6.1). У бактеріофагів виявлені чотири види геномів. Відсутні ретроїдні бактеріофаги і (–)РНК-геномні віруси. Сегментований РНК-геном містять цистовіруси (*Cystoviridae*), (+)РНК-геном – левівіруси (*Leviviridae*). Більшість бактеріофагів – це ДНК-вмісні віруси. Геномна ДНК бактеріофагів може бути одно- і дволанцюговою, лінійною, кільцевою або суперспіралізованою. Лінійні молекули ДНК фагів можуть мати липкі кінці, містити прямі або інвертовані кінцеві повтори або геномні білки.

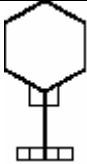
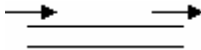
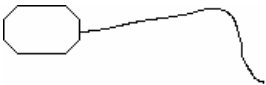


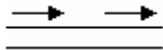
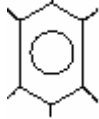
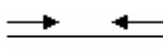
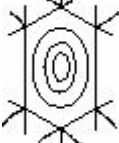

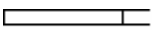
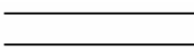

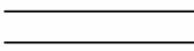
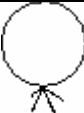





Відмітною особливістю ДНК цілого ряду фагів є наявність метильованих основ (5'-метилцитозин; 6'-метиламінопурин), які можуть входити до складу ДНК в якості мінорних або мажорних основ. Так, ДНК фагів fd і φX174 (коліфаги) містить 1-2 метильованих основи, а у ДНК фага XI2, що лізує морську бактерію *Xantomonas oryza*, взагалі немає звичайного цитозина, він повністю заміщений на 5'-метилцитозин.

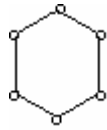

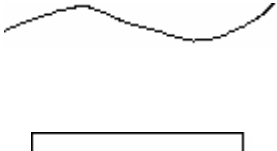



Віруси бактерій вражають різноманіттям морфологічних типів і розмірів, які коливаються в межах від 20 до 200 нм. Виявлені оболонкові і без оболонкові фаги, ізометричні, паличкоподібні і ниткоподібні форми. Унікальну диференційовану організацію мають бактеріофаги з хвостовим відростком. Група фагів з хвостовим відростком включає три родини: бактеріофаги із скорочувальним хвостовим відростком (*Myoviridae*), з довгим нескорочувальним відростком (*Syphoviridae*) і бактеріофаги з коротким хвостовим відростком (*Podoviridae*). Усередині кожної родини віруси

класифікують на типи і підтипи за розмірами і формою головки, а також розмірами і складності організації хвостового відростка.

Таблиця 6.1

**Класифікація бактеріофагів**

№ п/п	Родина/рід	Віріон	Геном	Мікроорганізми
1	2	3	4	5
<i>Дволанцюгова ДНК</i>				
1	<i>Myoviridae</i> : T4-, P1-, P2-, Mu-, SPOI-, φH-like			Ентеробактерії, псевдомонади, галобактерії
2	<i>Siphoviridae</i> : λ-, psiM-T5-, T1-, c2, L5-like			Ентеро-, міко-, метано- та агробактерії
3	<i>Podoviridae</i> : T7-, φ29-P22-like			Ентеробактерії
4	<i>Tectiviridae</i>			Грамнегативні бактерії
5	<i>Corticoviridae</i>			Альтеромонади
6	<i>Lipothrixviridae</i>			Термофільні бактерії
7	<i>Plasmaviridae</i>			Мікоплазми
8	<i>Fuselloviridae</i>			Археї ( <i>Sulfolobus</i> )
9	<i>Rudiviridae</i>			Археї ( <i>Sulfolobus</i> )
10	Некласифікований рід <i>SNDV-like virus</i>			Археї ( <i>Sulfolobus</i> )

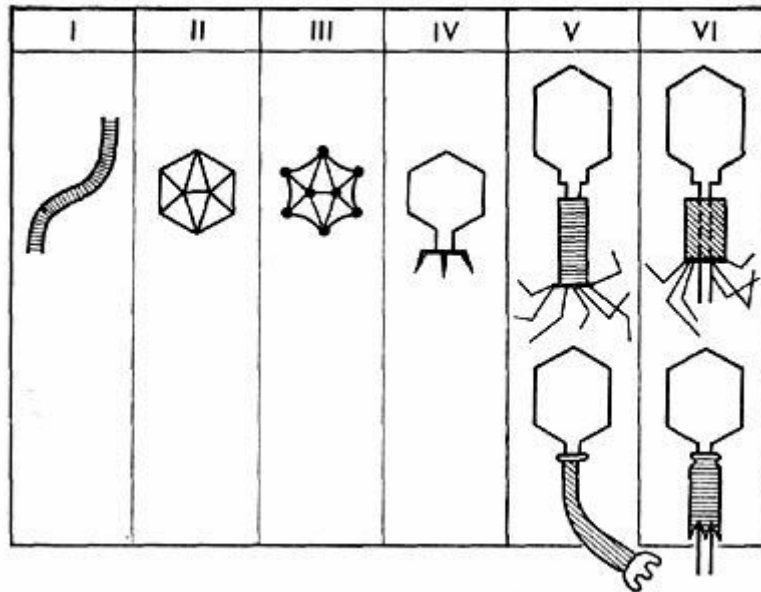
1	2	3	4	5
<b>Одноланцюгова ДНК</b>				
11	<b>Microviridae:</b> <i>Microvirus,</i> <i>Spiromicrovirus,</i> <i>Chlamydia microvirus</i>			Ентеробактерії, спіроплазми, вібріони, хламідії
12	<b>Inoviridae:</b> <i>Inovirus,</i> <i>Plectovirus</i>			Ентеробактерії Мікоплазми
<b>Дволанцюгова РНК</b>				
13	<b>Cystoviridae</b>		L _____ M _____ S _____	Псевдомонади
<b>Одноланцюгова (+)РНК</b>				
14	<b>Leviviridae:</b> <i>Levivirus, Allolevivirus</i>		+ _____	Ентеробактерії

Застосування сучасних електронних мікроскопів, а також удосконалення методів приготування препаратів для електронної мікроскопії дозволили більш детально вивчити тонку структуру фагів. Виявилось, що вона доволі різноманітна і у багатьох фагів є більш складнішою, ніж структура ряду вірусів рослин і тварин. Фаги відрізняються один від одного не лише за формою, розміром і складністю власної будови, а й за хімічним складом. Виявилось, що фаги, які лізують мікроорганізми різноманітних груп, можуть бути цілком ідентичними за своєю морфологією. Разом з тим фаги, котрі є активними проти одного і того ж виду бактерій, можуть суттєво відрізнятися за своєю структурою. Так, наприклад, серед фагів, здатних лізувати різні штами кишкової палички, виявлені всі відомі морфологічні типи фагів.

Більшість фагів складаються з головки (або капсида) і відростка. Разом з тим, є фаги, які складаються з однієї головки, без відростка, і фаги, котрі мають форму палички (паличкоподібні або ниткоподібні).

За формою фаги поділяють на шість основних морфологічних типів:

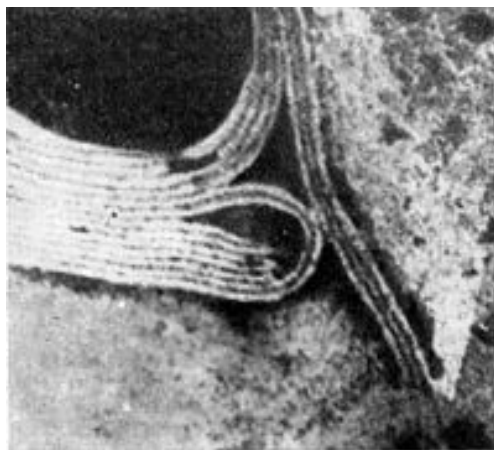
- I. паличкоподібні або ниткоподібні;
- II. фаги, які складаються з однієї головки, без відростка;
- III. фаги, які складаються з однієї головки, на якій є декілька невеликих виступів;
- IV. фаги, які складаються з однієї головки і доволі короткого відростка;
- V. фаги, які складаються з головки і довгого відростка, чохол якого не здатний до скорочення;
- VI. фаги, які складаються з головки і довгого відростка, чохол якого здатний до скорочення (рис. 6.1).



**Рис. 6.1. Морфологічні типи фагів**

Розміри фагів прийнято позначати в мілімікретрах (1 мілімікретр – мільйонна частина міліметра) або в ангстремах ( $10 \text{ \AA} = 1 \text{ мілімікретр}$ ).

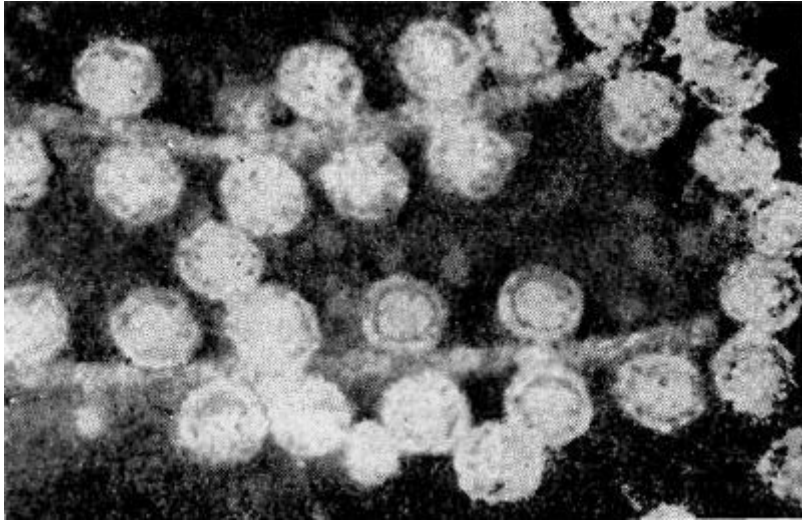
Фаги першого морфологічного типу – паличкоподібні або ниткоподібні (fd, M13) – виявлені в кишечній, синьогнійній паличках та інших бактеріях (рис. 6.2). Середні їх розміри: довжина – від 7000 до 8500  $\text{ \AA}$ , ширина – від 50 до 80  $\text{ \AA}$ . Ці фаги відрізняються від всіх інших не лише великою специфічністю, але й низкою інших важливих властивостей. Такі фаги містять кільцеву одноланцюгову ДНК, оточену оболонкою продовгуватої форми з сотень і тисяч субодиниць – молекул одного й того самого білка. Довжина цієї трубочкоподібної, надзвичайно гнучкої структури становить половину довжини околу кільцевої ДНК, яку вона покриває. Довжина хромосоми у ниткоподібних фагів визначає довжину фага, оскільки капсид формується навколо ДНК доти, поки вся хромосома не буде обгорнута.



**Рис. 6.2. Паличкоподібні фаги**

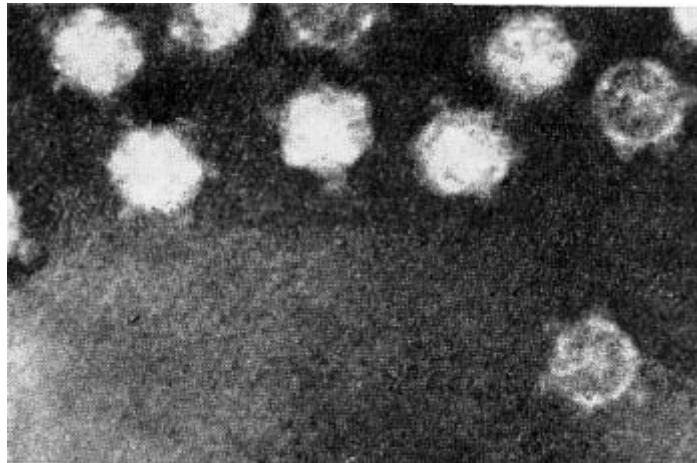
Фаги другого морфологічного типу складаються з однієї головки гексагональної (шестигранної) форми. Фагові частки цього типу дуже маленькі, їх середній розмір становить 230 – 300  $\text{ \AA}$  в діаметрі (рис. 6.3).





**Рис. 6.3. Фаги другого морфологічного типу**

У фагів третього морфологічного типу форма і розміри головки такі ж, як у фагів другого типу, але у їх головок є декілька дуже коротких виступів (рис.6.4). Можливо, ці виступи являються аналогами відростків.

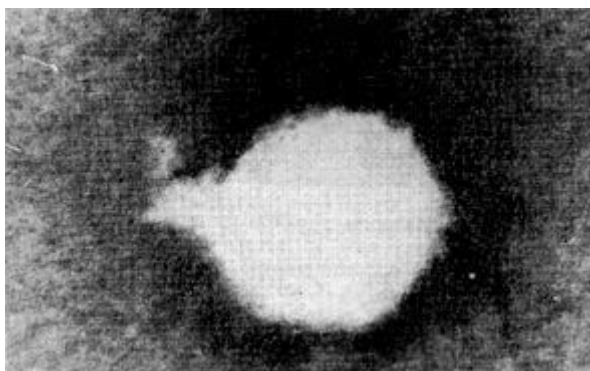


**Рис. 6.4. Фаги третього морфологічного типу**

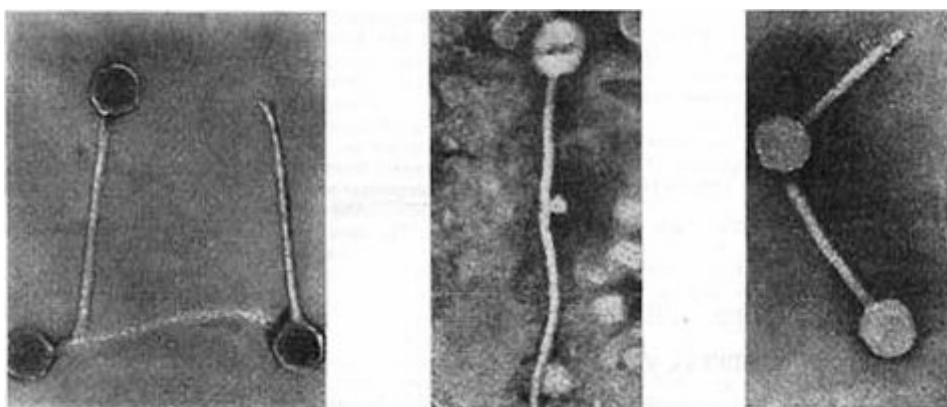
Фаги четвертого морфологічного типу складаються з головки, розміри якої змінюються від 400 до 650А в діаметрі, і дуже короткого відростка (рис. 6.5). Довжина і ширина відростка від 70 до 200 А.

Фаги п'ятого морфологічного типу найбільш широко розповсюджені. Головка фагових часток гексагональної форми різних розмірів – від 500 до 4250 А в діаметрі. Розміри відростка: довжина – від 1700 до 5000 А, ширина – від 70 до 120 А (рис. 6.6). Чохол фагового відростка не здатний скорочуватись.

Фаги шостого морфологічного типу також широко розповсюджені. Головка фагових часток різної форми і розмірів – від 600 до 1500 А в діаметрі, гексагональна. Розміри відростка: довжина – від 800 до 2890 А, ширина – від 140 до 370 А. Важлива особливість фагів цієї групи це те, що чохол, який оточує відросток, здатний скорочуватися, в результаті чого стає видимим внутрішній стержень відростка (рис. 6.7).



**Рис. 6.5. Фаги четвертого морфологічного типу**

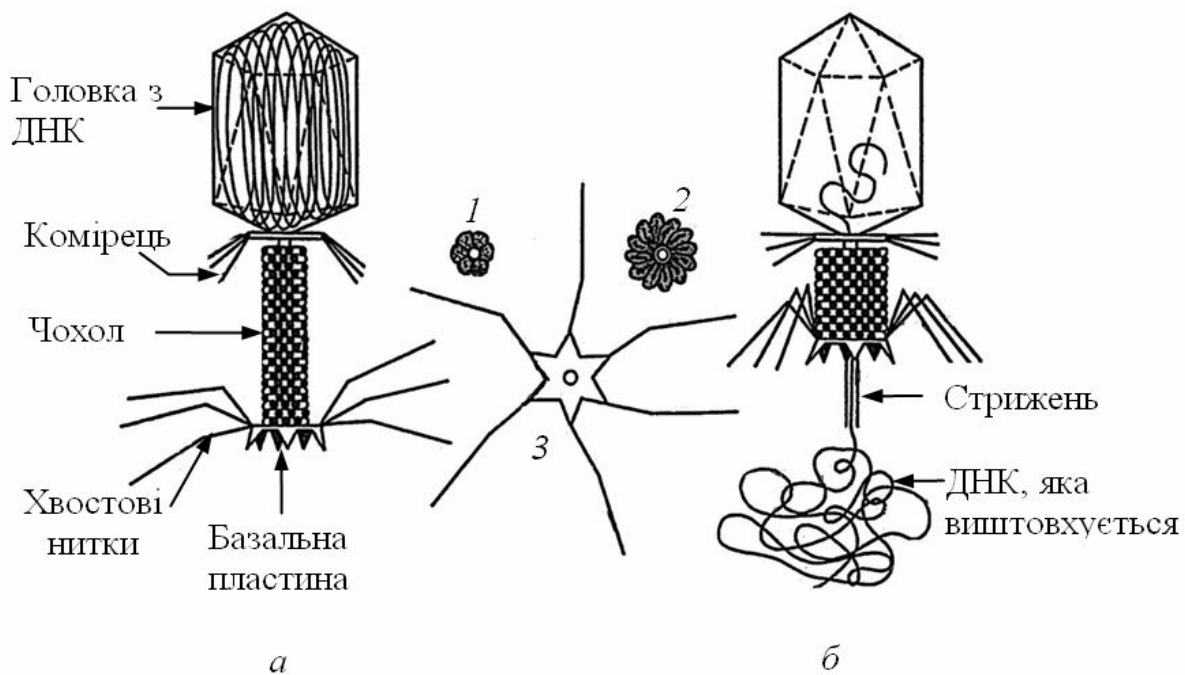


**Рис. 6.6. Фаги п'ятого морфологічного типу**



**Рис. 6.7. Фаги шостого морфологічного типу**

Найбільш складно організованими є бактеріофаги Т-парної серії. Розглянемо їх будову на прикладі коліфага Т2 (рис. 6.8). Він складається з поліедричної головки завдовжки 100 нм і відростка (хвоста) приблизно такої самої довжини. Головка складається з капсомерів і містить всередині ДНК. Кількість білка та ДНК однакова. Відросток фага Т2 має складну будову. У його складі можна виділити три частини: порожнистий стрижень; скоротний чохол, який оточує стрижень; базальна пластина з шипами та нитками, від яких залежить специфічна адсорбція фага на поверхні клітини-хазяїна. Чохол відростка складається із субодиниць білкової природи, зібраних в спіраль. В результаті цього він набуває вигляду гофрованої трубки. В верхній частині відростка багатьох фагів міститься утворення, які називаються комірцем. На рис. 6.8 (а) показано активний фаг, у головці якого міститься ДНК, на рис. 6.8 (б) – фаг після ін'єкції ДНК у бактеріальну клітину.



**Рис. 6.8. Модель фага T2**

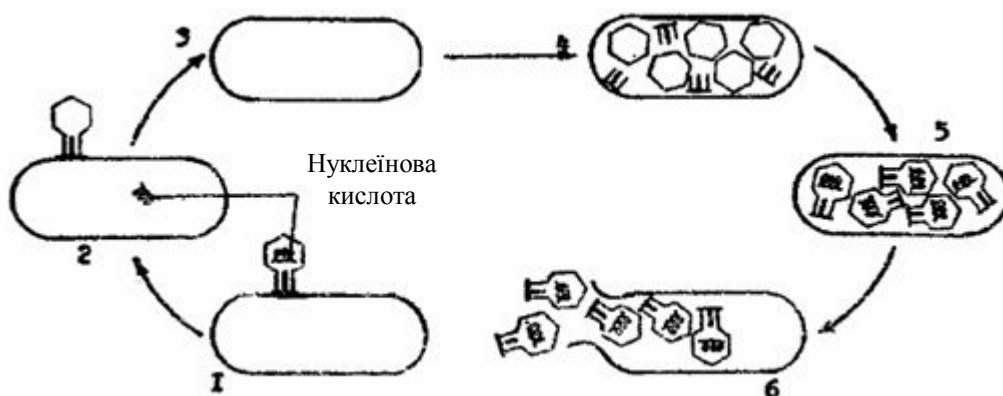
*a* – фаг з витягнутим чохлом до адсорбції; *б* – фаг з чохлом, що скоротився після адсорбції та ін'єкції; 1 – поперечний розріз витягнутого відростка: видно шість білкових субодиниць чохла в одній площині; 2 – поперечний розріз чохла, що скоротився: видно 12 білкових субодиниць чохла в одній площині; 3 – базальна пластина готового до адсорбції фага з вільними нитками

### 6.5. Механізм взаємодії фага з бактеріальною клітиною

Взаємодія бактеріофага з клітиною, що приводить до утворення самостійного біологічного комплексу фаг-клітина і до розмноження фагів – складний процес, який складається з ряду послідовних етапів: адсорбції, ін'єкції, розмноження, або репродукції, дозрівання і вивільнення (рис. 6.9).

У деяких бактеріофагів існує два можливих шляхи розвитку: вони можуть розмножуватись або лізувати клітини – літичний шлях розвитку, або їх ДНК може включатись в геном зараженої клітини, не проявляючи здатності до розмноження і лізису – лізогенний шлях розвитку. Початкові етапи літичного і лізогенного шляхів не відрізняються один від одного.

**Перший етап взаємодії фага з бактеріальною клітиною – адсорбція.** Він відбувається у результаті випадкового зіткнення фага з бактеріями і прикріплення його до клітинної поверхні. Адсорбція є високоспецифічним процесом. Кожен вид фагів адсорбується тільки на певних бактеріях та на відповідних ділянках клітинної поверхні – так званих фагочутливих рецепторах. Це структури, відповідальні за зв'язування фагу. Вони розташовані на зовнішніх шарах клітинної стінки. Рецептори для фагів T2 та T6, розташовані в ліпопротеїдному шарі, для фагів T3, T7 та T4 – у ліпополісахаридному шарі клітинної стінки *E.coli*.



**Рис. 6.9. Схема взаємодії вірулентного фага з клітиною:**

1 – адсорбція; 2 – ін'єкція фагової нуклеїнової кислоти; 3 – початковий етап внутрішньоклітинної репродукції фага; 4 – синтез структурних компонентів фага; 5 – збирання фагів; 6 – звільнення фагів з клітини.

Процес адсорбції складається із двох стадій: перша стадія – неспецифічна. Вона зводиться до прикріплення фагових часток, обумовлена електростатичними силами носить оборотній характер. Фагові частки можуть бути видалені з поверхні клітини при перенесенні її до середовища, несприятливого для адсорбції або при обробці її антифаговою сироваткою. Друга стадія – специфічна, незворотна – обумовлена утворенням зв'язків між рецепторами фага, розташованими на поверхні відростка, і відповідними рецепторами клітини. Рецептори фага, аналогічно до рецепторів клітини – це певні хімічні угруповання поверхневих структур. У зв'язку з наявністю багатьох рецепторів на одній клітині може адсорбуватися велика кількість фагів (наприклад, на *E.coli* – до 300 фагових частинок). На процес адсорбції відповідним чином впливають як умови середовища, особливо її солевий склад, рН, так і фізіологічний стан клітини. В період інтенсивного росту бактерій здатність адсорбувати фаг зростає.

**Другим етапом** взаємодії фага з клітиною є ін'єкція фагової нуклеїнової кислоти у клітину. Процес починається зі скорочення чохла відростка. Скорочення стимулюється базальною пластинкою, яка змінює свою конформацію під впливом ниток відростка. При цьому лізоцим, розташований у районі базальної пластинки, руйнує муреїн клітинної стінки і внутрішній стрижень хвостового відростка, проходить крізь розпушену клітинну стінку. Коли його дистальний кінець досягне цитоплазматичної мембрани, ДНК фага по каналу стрижня впорскується у бактеріальну клітину. Пусті білкові оболонки фага відриваються від клітинної стінки і руйнуються.

Цей етап для різних фагів має свої особливості. У фага T2 при цьому базальна пластина фіксується на клітині, чохол хвоста скорочується і порожнистий стрижень входить у клітину. Механізм ін'єкції до кінця не досліджений. Встановлено, що фаг T4 містить кілька молекул лізоциму, прикріплених до базальної пластини відростка, які необхідні для локального гідролізу пептидоглікану клітинної стінки. Фагу  $\lambda$  для ін'єкції власної ДНК потрібна участь клітинної системи транспорту вуглеводів, а саме

манозоспецифічної фосфотрансферазної системи. Перенесення фагової ДНК через плазматичну мембрану, очевидно, не потребує додаткової енергії і найімовірніше відбувається через пори чи канали.

За винятком деяких фагів (наприклад T5) процес ін'єкції проходить дуже швидко. Цікаво, що фаг T5 вприскує свою ДНК у дві стадії. На першій стадії ДНК переноситься у клітину на 8 % її довжини і тільки пізніше, після паузи приблизно 4 хв, вводиться решта ДНК. Під час паузи експресуються гени і синтезуються відповідні білки, які руйнують геном клітини-хазяїна, інактивують її рестриктази і, нарешті, забезпечують завершення процесу ін'єкції.

У клітину проникає тільки нуклеїнова кислота, білкова оболонка залишається зовні. Це було встановлено в історичному експерименті, здійсненому А. Херші і М. Чейз. Проте на сьогодні відомо кілька винятків із цього правила: у деяких фагів разом із хромосою у клітину вводиться невелика кількість білка. Наприклад, фаг T4 несе копії білка gp2, зв'язані з обома кінцями його ДНК. Цей білок (молекулярна маса 25 кДа) ефективно захищає ДНК від ранньої фрагментації під дією білка рекомбінації і репарації RecBCD клітини-хазяїна (екзонуклеаза V). Отже, фаги, які не містять білка gp2, можуть розвиватися лише у разі, якщо у бактеріальній клітині не функціонує RecBCD-екзонуклеаза.

Експеримент А. Херші і М. Чейз не дав би своїх історичних результатів, якби дослідники вибрали замість фага T2 ниткоподібні фаги. Встановлено, що деякі ниткоподібні фаги, наприклад фаг M13, проникають у клітину бактерії повністю. Під час проходження мембрани ДНК цього фага вивільняється від оточуючого її білка оболонки. Пізніше старий білок оболонки повертається у цикл і знову використовується для того, щоб «одягнути» нові хромосоми фагів-нащадків на їх шляху через клітинну мембрану назовні.

**Третій етап** – внутрішньоклітинне розмноження, чи репродукція фага полягає у синтезі компонентів вірусу: нуклеїнової кислоти та білків. Синтезуються вони не одночасно, а окремо в різних ділянках клітини, потім слідує самозбирання фагових частинок.

Із введенням у бактеріальну клітину фагової ДНК відбувається перебудова метаболізму клітини в напрямку синтезу компонентів фагових частинок. Відразу після ін'єкції фагової ДНК припиняється синтез бактеріальних ДНК, РНК та білків, починається синтез фагів нуклеїнової кислоти і білків. При цьому РНК-полімераза клітини транскрибує гени фагової ДНК в інформаційну РНК фага. Вона слугує матрицею для синтезу «ранніх» білків – фагоспецифічних ферментів.

Великі та складно організовані фаги після потрапляння до клітини індукують синтез, як мінімум, трьох типів ферментів: перший тип – це нуклеази, їх функція полягає в руйнуванні ДНК клітини; ферменти другого типу каталізують утворення попередників синтезу нуклеїнових кислот фага; третій тип ферментів – це ДНК-полімерази, РНК-реплікази і транскриптази, вони каталізують реакції, які здійснюють реплікацію і експресію фагового

генома. ДНК фага виявляється в клітині через 8-10 хвилин після зараження. В цей час починають синтезуватися структурні білки фага.

**Четвертий етап** – дозрівання фага. У цей період відбувається складання фагової частинки, поєднання ДНК фага з білковою оболонкою. Дозрівання починається з ущільнення молекули ДНК, її конденсації та набуття просторової структури. Незабаром на поверхні цієї конденсованої ДНК починають збиратися молекули субодиниць (капсомерів) білкової оболонки фага та утворюється капсид. До сформованої голівки приєднується відросток та його компоненти. Так утворюється зріла фагова частина. Проміжок часу з моменту проникнення фагової ДНК в бактеріальну клітину і до повного дозрівання в ній частинок фагу – має назву латентного чи скритого періоду упродовж якого не вдається виявити фаг у штучно зруйнованих клітинах. Кожна система бактерія-фаг має свій скритий латентний період. Для колі-дезентерійних фагів він складає 15-20 хв., для фагів мікобактерій – до 75хв.

Відомо два різних механізми складання фагових часток.

1. Для РНК-вмісних і вірусів з одноланцюговою ДНК описаний процес, який називається «одягання хромосоми». Новоутворена фагова ДНК, ще вкрита ДНК-зв'язувальними білками, закутується білками оболонки під час перенесення віріона через клітинну стінку назовні. Це обмінний процес, в якому зв'язаний з одноланцюговою ДНК білок заміщується білком оболонки, який до цього зберігався у клітинній мембрані. Вивільнений білок піддається рециклізації і знову використовується для захисту синтезованої ДНК фага. Найдетальніше цей процес досліджено у фага M13.

2. Великі віруси з дволанцюговою ДНК і віруси з одноланцюговою ДНК та ікосаедричним капсидом здійснюють процес складання, що включає взаємодію не повністю зібраних капсидів (прокапсидів) з ДНК. Основні компоненти фагової частини, а саме головка (капсид, заповнений ДНК), відросток і нитки відростка, збираються у кількох генетично контрольованих етапах незалежними шляхами. Дефект у будь-якому з генів складання спричиняє припинення продукції фага і накопичення незрілих попередників фагових частин. Синтезована фагова ДНК активно упаковується у попередньо утворений білковий контейнер (капсид) («заповнена головка»). Повністю сформовані елементи на кінцевому етапі складання з'єднуються за допомогою додаткових білків, утворюючи життєздатні фаги, які залишаються всередині клітини до її лізису. Такий тип морфопоезу детально досліджений у фагів T4 і  $\lambda$ .

**П'ятий етап** розпочинається у кінці латентного періоду, коли під дією вільного лізоциму відбувається розчинення клітинної стінки бактерій, клітина розривається і потомство фага вивільняється у зовнішнє середовище.

## 6.6. Вірулентні і помірні бактеріофаги

Описані вище бактеріофаги, як правило, лізують уражені ними бактерії, і тому їх називають **вірулентними**. Деякі фаги уражають бактерії, але не розмножуються в них автономно і не викликають лізису. Такі фаги називаються **помірними**, а бактерії, яких вони інфікували – **лізогенними**.

Уперше лізогенія з використанням сучасних термінів була описана у кінці 40-х років ХХ ст. А. Львовим, який працював в Інституті Пастера у Парижі. Молекулярна природа лізогенії була відкрита у дослідженнях, проведених з фагом  $\lambda$ .

Розмноження помірних фагів проходить синхронно з розмноженням бактерії. Лише дуже рідко, в одній з 102 –105 таких лізогенних бактерій, фаг починає спонтанно розмножуватися, і клітина піддається лізису. У цьому разі, щоб виявити вихід інфекційного фага, як індикатор потрібен інший бактеріальний штам, для якого цей фаг є вірулентним. Якщо змішати лізогенні та надлишок індикаторних бактерій і посіяти цю суміш на агаризоване середовище, то будуть рости і лізогенні, і індикаторні бактерії. Проте час від часу деякі клітини лізогенних бактерій будуть лізуватися, і фагові частини, які з них виходять, будуть уражати чутливі клітини індикаторних бактерій. Це буде супроводжуватись появою бляшок у суцільному бактеріальному газоні. Але у середині кожної такої бляшки збережеться колонія лізогенної бактерії.

Лізогенним бактеріям притаманна потенційна здатність продукувати фаги, але цю здатність не можна виявити ні морфологічно, ні серологічно. Фаг у такому інфекційному стані, який передається дочірнім бактеріальним клітинам у процесі поділу, називається **профагом**. Подібно до інших ознак бактеріальної клітини наявність у ній профага успадковується. Оскільки все потомство лізогенної бактерії також є лізогенним, профаг, очевидно, повинен реплікуватися синхронно і регулярно разом з хромосою бактерії (рис. 6.10).

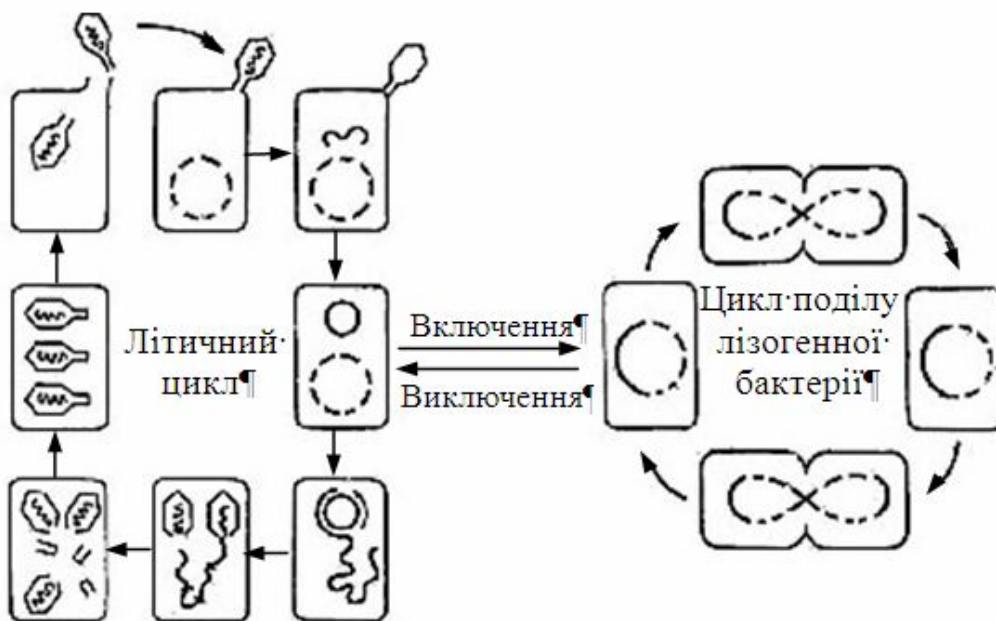


Рис. 6.10. Життєвий цикл помірного фага  $\lambda$



Лізогенні бактерії є імунними (стійкими) до зараження тими фагами, які в них містяться у вигляді профага. Такий забезпечуваний фагами імунітет зумовлений не неможливістю адсорбції (як за стійкості до вірулентних фагів), а утворенням особливого цитоплазматичного білка-репресора, який перешкоджає розмноженню вегетативних фагів. Цей самий репресор перешкоджає зворотному переходу профага у вегетативний стан і пригнічує синтез фагових білків. Отже, виникнення лізогенного стану пов'язане з утворенням репресорного білка.

Спонтанно, без дії зовнішніх факторів, лізогенні бактерії лізуються рідко. Проте цілий ряд факторів (УФ-опромінення, мітоміцин С, алкілувальні агенти) може індукувати в кожній клітині розвиток профага, який веде до утворення і вивільнення інфекційного фага. Індукція, очевидно, зумовлена інактивацією або знищенням молекул репресора.

Як профаг зв'язаний із бактеріальною хромосоною? Відповідь на це запитання дали дослідження, проведені з фагом  $\lambda$ , який є лізогенним для *E. coli* К-12. Довжина хромосоми фага  $\lambda$  становить лише 2 % довжини бактеріальної хромосоми. Встановлено, що в лізогенних клітинах профаг міцно з'єднаний з хромосоною клітини-хазяїна, причому фаг  $\lambda$  приєднаний до хромосоми хазяїна в певному місці. Генетичні дослідження показали, що фаг у процесі лізогенізації не просто приєднується до бактеріальної ДНК, а включається в неї, тобто ДНК профага інтегрована в бактеріальну ДНК.

Фаг  $\mu$ , на відміну від фага  $\lambda$ , може інтегруватися практично у будь-яку ділянку хромосоми хазяїна, використовуючи незалежний від гомології механізм транспозиції («незаконна рекомбінація»). Відсутність селективності щодо нуклеотидної послідовності спричиняє часту інтеграцію в інтактні гени, що супроводжується їх інактивацією. Ця здатність дала фагу його назву  $\mu$  (Mu від *mutator* – той, що спричиняє мутагенез).

В інтегрованому стані фагова ДНК реплікується разом з бактеріальною і зазнає тих самих регуляторних дій, що й подвоєння бактеріальних хромосом (рис. 6.10). Інформація, що міститься у фаговій ДНК, у цей час не проявляється. Тільки під час переходу профага у вегетативний стан відновлюється автономія фагової ДНК (ДНК фага переходить у автономний стан) і починається розмноження фага. Виключення фагової ДНК з бактеріальної хромосоми відбувається дуже точно і у тому самому місці, де відбулася інтеграція. Тільки дуже рідко (в одному випадку з 100 000) виключення ДНК фага відбувається аномально.

Як тільки профаг у результаті виключення перейшов у вегетативний стан, він знову стає автономним і може розмножуватися в бактеріальній клітині як вірулентний фаг. Отже, виключення призводить до лізису бактерії і вивільнення фага.

Існує й інший механізм переходу фага у стан профага, встановлений для фага P1. Після потрапляння у бактеріальну клітину лінійна хромосома фага P1 замикається у кільце і перетворюється на однокопійну плазмиду (одна копія на хромосому), яка реплікується синхронно з хромосоною хазяїна.



## 6.7. Трансдукція як фактор еволюції мікроорганізмів

Трансдукцією називається процес переносу генетичного матеріалу за допомогою вірусу із клітини-донора до клітини-реципієнта. Явище трансдукції у 1952 році відкрили Н. Зіндер і Дж. Ледерберг, проводячи досліди з *Salmonella typhimurium*.

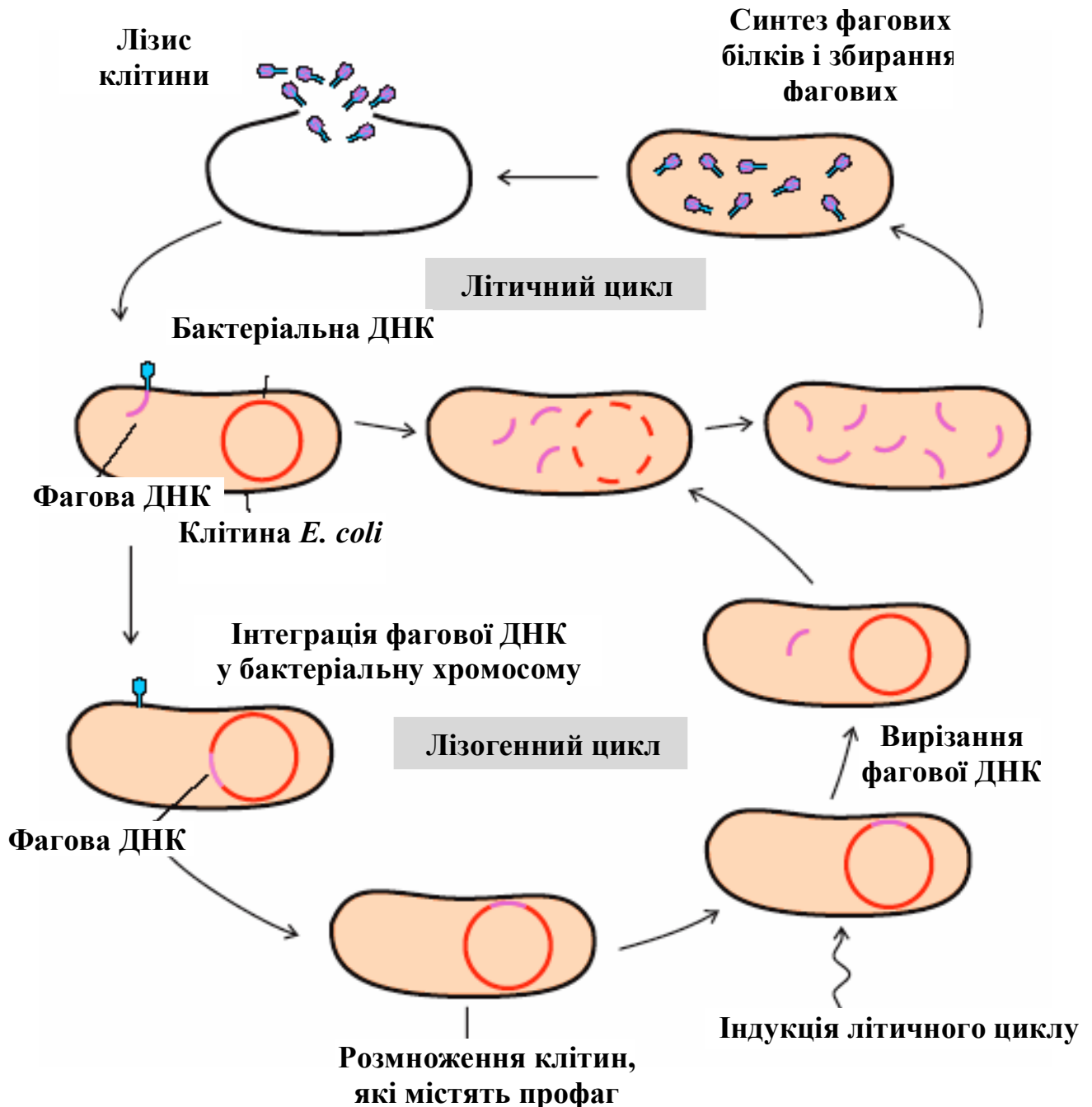


Рис. 6.11. Життєвий цикл помірною фага  $\lambda$

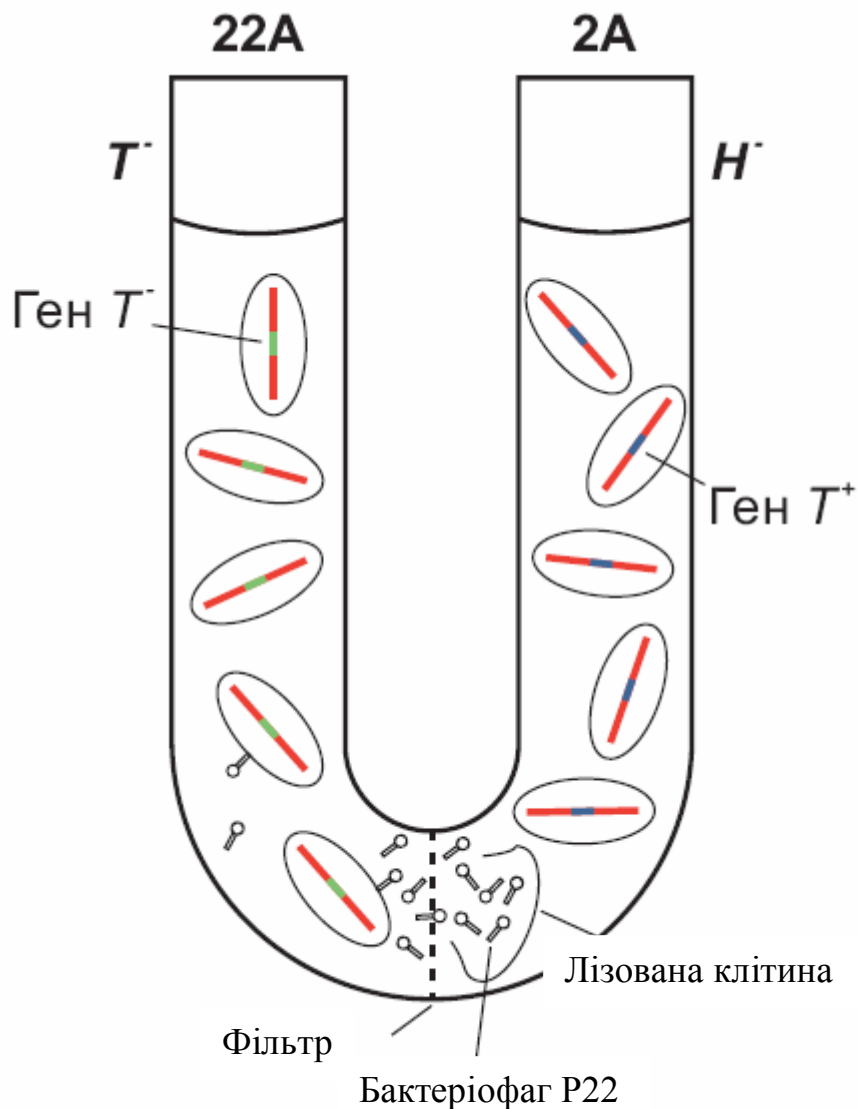
При трансдукції (рис. 6.11) у віріони бактеріофага потрапляє ДНК клітини-хазяїна. Віріони інфікують інші клітини і ДНК вихідної бактеріальної клітини проникає до іншої бактеріальної клітини. Вірусна ДНК інтегрує у бактеріальну хромосому, а, принесена з вірусною, ДНК чужорідної бактеріальної клітини рекомбінує з ДНК бактеріальної хромосоми інфікованої

клітини. В результаті цього близько 50 % клітин виявляються трансформованими.

Бактеріофаги, або віруси бактерій, поділяють на дві категорії: вірулентні і помірні. Вірулентний бактеріофаг (або просто – фаг), проникаючи в клітину, викликає літичну реакцію, тобто розмножується і лізує бактерію. Помірні бактеріофаги можуть викликати як літичну, так і лізогенну реакцію. В останньому випадку фаг, що інфікує переходить у стан профага, який синхронно відтворюється з хромосомою бактерії. Бактерії, що несуть профаг, називають лізогенними (рис. 6.11).

Розрізняють три типи трансдукції: загальну (неспецифічну), обмежену (специфічну) і абортивну.

**Загальна трансдукція.** Цей тип трансдукції був виявлений у наступному експерименті. Дослідники взяли U-подібну трубку, яку у нижній частині поділили посередині бактеріальним фільтром (рис. 6.12).



**Рис. 6.12.** Схема досліду, яка демонструє явище трансдукції у *Salmonella typhimurium*.

У одну половину цієї трубки помістили тифозні бактерії штаму 22А, а у другу половину – штаму 2А. Штам 22А має мутацію, яка блокує синтез

триптофана (Т), штам 2А має мутацію, що блокує синтез гістидину (Н). При цьому бактеріальні клітини не можуть проходити через фільтр.

Після інкубації у трубці, розділеній бактеріальним фільтром, цих різних штамів, був зроблений висів клітин обох штамів. При висіві клітин штаму 22А на середовище без триптофана було виявлено невелику кількість колоній. Тобто деякі клітини набули здатності синтезувати триптофан і змогли дати колонії на середовищі без цієї амінокислоти. Таким агентом, який переніс ген  $T^+$  від штаму 2А до штаму 22А, виявився бактеріофаг.

При загальній трансдукції фрагменти бактеріальної ДНК донора випадково включаються у дозріваючу фагову часточку разом з фаговою ДНК або, навіть, замість неї (рис. 6.13).

При загальній трансдукції бактерія-донор через фаг передає лише окремий фрагмент ДНК довжиною  $1/50 - 1/100$  від усієї бактеріальної хромосоми. Виявлення котрансдукування двох або більше генів вказує на їх зчепленість, а по частоті такої котрансдукції можна говорити про порядок розташування генів на генетичній карті. Наприклад якщо гени  $a$  і  $b$ , а також  $b$  і  $c$  котрансдукуються попарно, а гени  $a$  і  $c$  не котрансдукуються, то відповідно вони локалізуються у хромосомі у порядку  $a - b - c$ .

Величина трансдукованого фрагмента визначається розміром ДНК донора, яка здатна упакуватись в головку фага. Доказано, що у часточках трансдукуючого фага практично вся фагова ДНК замінена на бактеріальну. Оскільки ДНК фага P1 складається приблизно із  $10^2$  т.п.н., а хромосома *E. coli* – із приблизно  $4 \times 10^3$  т.п.н, то фрагмент бактеріальної хромосомної ДНК, який здатний включитись у трансдукуючу часточку, складає біля 2,3 % хромосоми *E. coli*. Якщо виходити з того, що довжина середнього гена дорівнює 1 т.п.н., то при трансдукції фагом P1 можливе сумісне перенесення близько 100 генів, а фагом P22 – близько 40.

**Обмежена трансдукція.** Даний тип трансдукції був описаний у 1956 році Дж. і Е. Ледербергом і М. Морзе. При обмеженій трансдукції відбувається рекомбінація між фаговою і хромосомною бактеріальною ДНК, тому фагові трансдукуючі часточки обов'язково мають ДНК обох типів.

Трансдукцію сусідніх ділянок ДНК здійснюють тільки фагові часточки, які отримані в результаті індукції лізогенних бактерій (наприклад, шляхом їх УФ-опромінення) або при спонтанному виході профага із хромосоми, що призводить до лізису клітини. Якщо ж фагові часточки будуть отримані в процесі літичного циклу, який пов'язаний з розмноженням вегетативного фага, то вони не зможуть здійснювати трансдукцію. Це суттєво відокремлює обмежену трансдукцію від загальної. В останньому випадку трансдукуючі часточки помірного фага утворюються в процесі літичного циклу.

Інтеграція ДНК помірного фага з хромосомою, як і наступне спонтанне або індуковане вирізання профага, здійснюється механізмами сайт-специфічної рекомбінації. Але іноді вирізання фагової ДНК відбувається з помилками, тоді фагова ДНК містить і сегмент бактеріальної хромосоми, а у бактеріальній хромосомі залишається ділянка фагової ДНК. Така рекомбінація називається реципроктною. Втрата ділянки ДНК фага призводить до утворення дефектних

фагових часток, оскільки фагові гени, які необхідні для росту і дозрівання фага під час літичного циклу, замінені на бактеріальну ДНК.

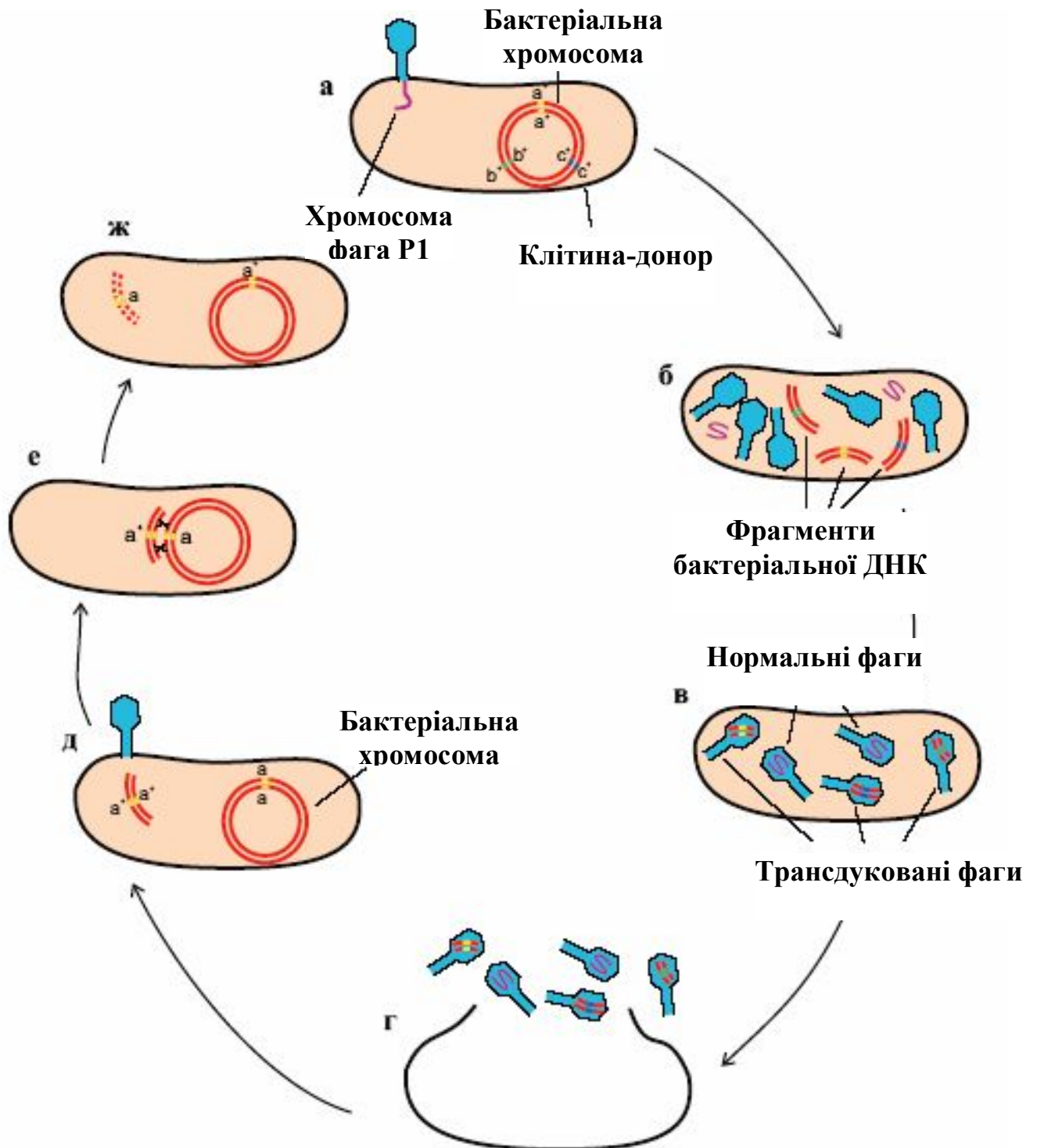


Рис. 6.13. Схема загальної трансдукції між штамами *E. coli*.

- а) клітина дикого штаму *E. coli*, яка інфікується фагом P1;
- б) деградація ДНК клітини-хазяїна в ході літичного циклу;
- в) під час збирання фагових часток деякі фрагменти бактеріальної хромосоми включаються у фагову частинку;

- г) лізис інфікованої клітини
- д) трансдукуючий фаг інфікує ауксотрофну бактерію;
- е) подвійний кросинговер призводить до обміну між донорним геном  $a^+$  і реципієнтним  $a^-$ ;
- ж) утворення стабільного трансдуктанта.

**Абортивна трансдукція.** При абортивній трансдукції трансдукуємий фагом фрагмент ДНК донора не інтегрується у хромосому клітини-реципієнта, а залишається у її цитоплазмі і у такому вигляді здатний підтримуватись і проявляється фенотипово. Під час поділу клітини цей фрагмент ДНК передається лише одній із дочірніх клітин, тобто спадкується однолінійно. В кінцевому підсумку він втрачається у потомстві.

За допомогою абортивної трансдукції можна встановити чи відносяться мутації, які контролюють потребу в якій-небудь речовині, до різних генів або до одного і того ж гену.

**Значення трансдукції.** Трансдукція виявлена у багатьох видів бактерій: ешеріхій, шигел, сальмонел, холерного вібріона, протей, стафілококів, ентерококів та ін. Найчастіше відбувається внутрішньовидова трансдукція, тобто перенесення генетичного матеріалу у межах певного типу бактерій. Міжвидова трансдукція трапляється рідше, але вона становить великий інтерес дослідників, оскільки при цьому відбувається перенесення генетичного матеріалу від неспоріднених штамів мікроорганізмів. Трансдукція слугує активним механізмом формування нових ознак у мікроорганізмів, відіграючи таким чином значну роль у еволюції бактерій.

## 6.8. Практичне використання бактеріофагів

Фаги одержують фільтрацією лізованих ними бульйонних культур бактерій через бактеріологічні свічки Шамберлана і фільтри Зейтца. Готовий препарат фага – це прозора жовтувата рідина. З метою підвищення стабільності фільтрат фаголізатів таблетують і покривають кислотостійкою оболонкою з ацетилцелюлози.

Вузькоспецифічний спектр дії фагів на бактерії обмежує можливість їх використання у медицині як етіотропних препаратів. Для лікування в основному застосовують стафілококовий і стрептококовий фаги, а також коліфаг. Ці препарати призначають за виникнення гнійних процесів, спричинених фагочутливими штамми стафілокока, стрептокока, кишкової палички, зрошуючи ними інфіковану рану або обколюючи осередок запалення.

З метою профілактики фагування нині проводять тільки в епідемічних осередках черевного тифу та дизентерії. Низька ефективність фаготерапії і фагопрофілактики компенсується широким використанням фагів для ідентифікації і внутрішньовидової диференціації бактерій, під час діагностики інфекційних захворювань і епідеміологічного обстеження осередків дизентерії, сальмонельозів, дифтерії, стафілококових та інших інфекцій, де за їх допомогою вдається виявити джерела і шляхи передавання тих чи інших інфекцій.

Фаги досить широко використовуються у генній інженерії для трансдукції – природної передачі генів між бактеріями і як вектори, які переносять ділянки ДНК. За допомогою фагів можна створювати направлені зміни в геномі хазяйської ДНК.

Препарати фагів використовують у сільському господарстві: розпилення фагопрепаратів для захисту рослин і врожаю від гниття та бактеріальних захворювань, а також використання фагопрепаратів для захисту худоби птиці від інфекцій та бактеріальних захворювань. У ветеринарії фаги застосовують для профілактики та лікування бактеріальних захворювань птахів та тварин.

У харчовій промисловості в масовому порядку фаговмісними засобами вже обробляють готові до вживання продукти з м'яса і свійської птиці, бактеріофаги використовуються для виробництва продуктів харчування з м'яса, сирів, м'яса птиці, рослинної продукції та ін. У розробці – фаговий розчин для розпилення на м'ясо та м'ясну продукцію у забійних цехах.

### **Запитання до розділу:**

1. Як називаються віруси бактерій?
2. Коли і ким були відкриті бактеріофаги?
3. Якими властивостями характеризуються віруси бактерій?
4. Яка структурна організація геному бактеріофагів?
5. Які принципи покладені в основу класифікації фагів?
6. Які морфологічні типи фагів виділяють в залежності від форми фагової частки?
7. Яку будову мають складні фаги?
8. З яких стадій складається процес взаємодії бактеріофага з клітиною?
9. Як відбувається ін'єкція фагової нуклеїнової кислоти у клітину?
10. Які ви знаєте механізми складання фагових часток?
11. Як поділяються фаги в залежності від їх здатності викликати лізис бактеріальної культури?
12. За допомогою якого процесу фаги можуть переносити генетичну інформацію від одних бактерій до інших?
13. Які типи трансдукції ви знаєте? Чим вони характеризуються?
14. Яке практичне використання фагів?

## 7. ФІТОПАТОГЕННІ ВІРУСИ ТА ПАТОГЕННІ ВІРУСИ КОМАХ

### 7.1. Фітопатогенні віруси

Фітопатогенні віруси широко розповсюджені у природі. У різних регіонах Землі вони вражають найрізноманітні види рослин: дикоростучі і садові, одно- і багаторічні, овочеві і плодові культури, трав'янисті, чагарники і дерева. Більше всього фітопатогенних вірусів було виділено із квіткових рослин, із папоротників і голонасінних – у рідких (поодиноких) випадках. Розмножуючись, фітопатогенні віруси викликають квіткову ряболисткість, скручування, горбистість та інші деформації листків; локальний і дифузний некроз; спотворення плодів; затримку росту рослин.

Остаточна таксономія фітопатогенних вірусів ще не розроблена, що багато в чому пов'язано з труднощами вирощування фітопатогенних вірусів *in vitro* у протопластах клітин рослин і одношарових культурах клітин комах-переносників, в яких не проходить повний цикл їх розвитку.

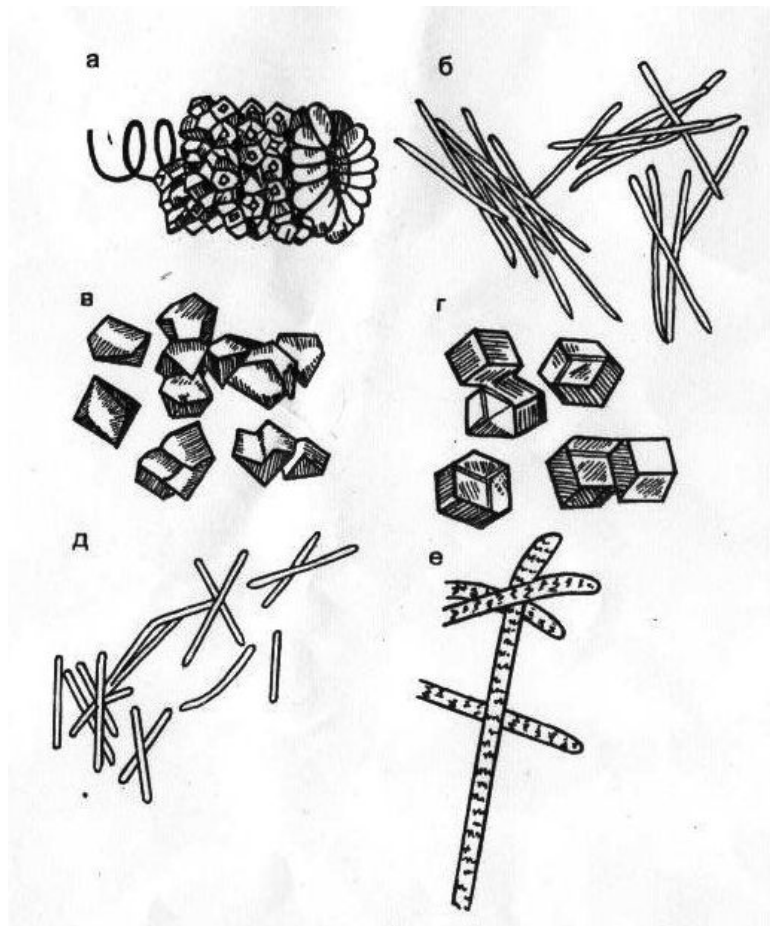
Краще всього вивчені віруси економічно важливих культур. Серед них виділяють дві групи фітопатогенних вірусів: звичайні класифіковані віруси і так звані віроїди (грець. *eides* – подібні), чи вірусоподібні агенти.

Переважає більшість класифікованих вірусів рослин – РНК-віруси родини рабдо- і реовірусів. Виключення складають ізометричні віруси мозаїки цвітної капусти і мозаїки жоржини, які містять звичайну дволанцюгову ДНК, а також дефектні сателіти віруса некрозу тютюну і кільцевої плямистості тютюну з неповноцінним геномом, реплікація і дозрівання яких проходить тільки у присутності батьківського віруса-помічника.

Група РНК-вірусів з повноцінним геномом нараховує близько сотні видів. Більшість із них віріони із одноланцюговою лінійною безперервною РНК. За морфологією їх зручно підрозділяти на три групи:

- а) бацилярні (близько 10 видів), які відрізняються таким же поперечником, як у рабдовіруса жовтої карликовості картоплі, яка має розміри  $380 \times 75$  нм;
- б) паличкоподібні (більше 30 видів), поперечник яких не перевищує 18 нм, а довжина варіює від 300 нм, як у віруса тютюнової мозаїки (ВТМ) і близьких йому вірусів зеленої крапчастості мозаїки огірка, кільцевої плямистості орхідеї, мозаїки подорожника і гороху, до 1250 нм, як у вірусів жовтого буряка і плямистого некрозу гвоздики;
- в) ізометричні (більше 30 видів), в діаметрі не перевищують 30 нм, типовими представниками яких є віруси мозаїки багаття, крапчастості коров'ячого гороху, мозаїки огірка, некротичної кільцевої плямистості сливи, кільцевої плямистості тютюну, жовтухи ячменю, кущистої карликовості томату та жовтої мозаїки турнепса (рис. 7.1).

До вірусів із дволанцюговою сегментованою РНК відносять вірус раневої пухлини, геном якого складається із 11 фрагментів, і віруси карликовості кукурудзи і рису, цукрової тростини островів Фіджі і дрібноти качанів кукурудзи.



**Рис. 7.1. Фітопатогенні віріони:**  
**вірус тютюнової мозаїки (а), кристали ВТМ (б), кристали вірусу кущистої карликовості томатів (в), кристали вірусу жовтої мозаїки турнепса (г), віруси тюльпанів (д), віруси жовтухи цукрового буряка (е)**

## 7.2. Поширення, реплікація і передача вірусів рослин

Уведені в клітини рослин фітопатогенні віруси спочатку розмножуються в них локально. Накопичившись, повільно розповсюджуються у сусідні клітини через міжклітинні канали – плазмодесми. При цьому мігрують як віріони, так і вірусна РНК. Коли віруси проникають у провідну тканину, то спочатку швидко рухаються по жилкам до основи листової пластинки, після цього по черешку у стебло. Перенесення вірусів відбувається головним чином через флоему разом з рухом пластичних речовин, але також можливе і через водопровідну тканину – ксилему. Як правило, віруси першочергово атакують активно ростучі клітини листка, стебла і коріння рослин.

Реплікація фітопатогенних вірусів відбувається одразу після звільнення їх РНК від білкової оболонки. При цьому у одних вірусів (ВТМ) відбувається декапсидування, а у інших (вірус жовтої мозаїки турнепса) РНК звільняється без руйнування білкової оболонки. Після депротейнізації у заражених клітинах з'являються реплікативні і проміжні форми РНК. Дозрівання вірусів розпочинається через 4 – 5 годин після зараження рослини. Первинним місцем реплікації РНК у більшість вірусів рослин, ймовірно, є ядро, а повне формування їх віріонів закінчується у цитоплазмі.



Щодо особливостей збирання віріонів рослин, то даний процес детально вивчений лише для віріонів вірусу тютюнової мозаїки. Відбувається він шляхом самостійного збирання його складових компонентів (2130 ідентичних молекул білка і одноланцюгова РНК). При цьому самозбирання капсиду починається з утворення дисків, які складаються з 34 субодиниць білка, розміщених у два шари по 17 субодиниць в кожному, тобто на стадії ініціації віріони ВТМ збираються не з субодиниць білка оболонки, а переважно з двошарових дисків. Складаючись у єдину структуру нуклеокапсида зі спіральним типом симетрії диски повинні розкритися таким чином, щоб в центр могла включитися молекула РНК.

У багатокomпонентних вірусів, геном яких представлений декількома, часто неоднаковими фрагментами, як, наприклад, у вірусів мозаїки гороху і люцерни, білки оболонки спочатку збираються навколо кожного фрагмента геному. Оболонка кожного з них може складатися із одного або декількох типів білків. Як здійснюється їх упаковка в один геном – невідомо.

На завершальному етапі репродукції фітопатогенних вірусів у деяких із них утворюються псевдовіріони, які містять клітинну РНК, в тому числі РНК хлоропластів, а при культивуванні *in vitro* – навіть синтетичні полінуклеотиди.

У більшості вірусних захворювань рослин вражені клітини довгий час продукують вірус, не піддаючись при цьому процесу лізису. В цьому випадку у рослинних тканинах накопичується велика кількість віріонів. Так, наприклад, підраховано, що у одній клітині волосини листя тютюну може міститися більше  $10^7$  віріонів ВМТ.

Одним із найбільш характерних впливів, які здійснюються вірусами на рослини є утворення амебоїдних і кристалічних цитоплазматичних включень. Вірус гравіровки тютюну і ще декілька видів вірусів утворюють включення у ядрі клітин, а вірус жовтухи буряка – у хлоропластах. Під дією вірусів хлоропласти клітин частіше деформуються і дегенерують, що викликає хлороз, який спостерігається при тютюновій мозаїці і багатьох інших вірусних інфекціях рослин. Цікаво, що повторне зараження тим чи іншим спорідненим вірусом у рослин, що видужали захищає їх від реінфекції. Механізм такого імунітету залишається нерозкритим. В його основі може лежати явище вірусної інтерференції або репресія генів суперінфікуючим вірусом.

У механічній, чи пасивній, передачі вірусів рослин приймають участь неспецифічні переносчики-організми і абіотичні фактори. Так, вірус тютюнової мозаїки і Х-вірус картоплі переноситься зараженим ґрунтом на взутті, руках селян (фермерів) і сільськогосподарському інвентарі. Нерідко передає віруси рослина-паразит повитка, гаусторії якої проникають в стебла рослин-хазяїв. Прямим контактом через уражені бульби, цибулини і стебла заражаються вірусами картопля, суниця, цибулинні рослини, малина, хміль. Можливе перенесення вірусів насінням і пилом. У пасивному перенесенні вірусів беруть участь також гриби, круглі черв'яки, іноді кліщі, а найчастіше комахи.

### 7.3. Вірусоїди і віруси-сателіти

Вірусоїди – це кільцеві сателітні РНК, які досить часто супроводжують РНК-вмісні віруси. Реплікація вірусоїдів повністю залежить від віруса-помічника, який вони супроводжують. Так, наприклад, у рослин, які вражені собемовірусами, виявляється кільцева вірусоїдна РНК, яка відрізняється від лінійної РНК віруса-помічника.

Віруси-сателіти (*SV*) – субвіруси або віруси-паразити вірусів. Віруси-сателіти не мають усієї інформації, яка необхідна для їх реплікації, у зв'язку з чим вони використовують продукти генної експресії інших споріднених вірусів. Віруси-сателіти рослин мають невеличкий РНК-геном (400 – 1200 нуклеотидів), який, як правило, не має гомології з геномом віруса-помічника. Білок, з якого побудований капсид віруса-сателіта може бути продуктом трансляції генома *SV*-віруса або може бути капсидним білком віруса-помічника. Прикладом віруса-сателіта рослин є сателіт віруса некрозу тютюну – *STNV*. Ікосаедрична частинка *STNV* має розмір 17 нм, що набагато менше віруса-помічника *TNV* (віруса некрозу тютюну, *Necrovirus*), розмір якого 30 нм. *STNV* реплікується лише за присутності *TNV*, але у його геномі закодований власний капсидний білок. Серологічно капсидні білки *STNV* і *TNV* не мають ніякої спорідненості.

Інший вірус-сателіт рослин – сателіт віруса кільцевої плямистості тютюну (*Nepovirus*) не тільки реплікується з використанням РНК-полімерази віруса-помічника, але і використовує для упаковки своєї РНК капсидний білок віруса-помічника.

Віруси-сателіти і сателітні РНК можуть відігравати важливу роль у природі, оскільки вони впливають на характер перебігу вірусного захворювання рослин, послаблюючи або пришвидшуючи його прояв.

### 7.4. Патогенні віруси комах

Із комах виділено близько 200 різних вірусів, але патогенну для них дію мають порівняно небагато видів. Для більшої частини цих вірусів комахи являються не основними, а проміжними хазяїнами, точніше, факторами трансмісійного механізму передачі вірусних інфекцій серед хребетних тварин, птахів і рослин.

Патогенними для комах являються поксвіруси родини *Entomopoxvirinae*, парвовіруси роду *Densovirus*, реовіруси *Cypovirus* та іридовіруси родів *Iridovirus* і *Chloriridovirus*. Вражають вони переважно лускокрилих, двокрилих і перетинчастокрилих комах, викликаючи у них дві форми захворювань:

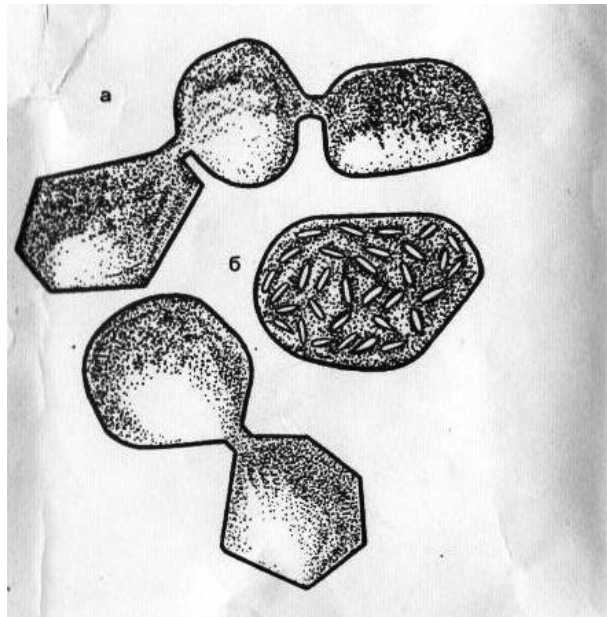
- 1) з утворенням в інфікованих клітинах тканин специфічних тілець-включень, які містять віріони;
- 2) без формування внутрішньоклітинних включень з дифузно розсіяними в них віріонами.

#### 7.4.1. Вірусні хвороби комах з внутрішньоклітинними включеннями.

Вірусні хвороби комах за структурою внутрішньоклітинних включень підрозділяються на поліедрози і гранульози. *Поліедрози* – вірусні хвороби комах, за яких в уражених клітинах різних тканин формуються кристалічні багатогранники, чи поліедри. За локалізацією цих включень у клітині

поліедрози поділяють на ядерні і цитоплазматичні. Розмір поліедрів коливається від 500 до 1500 нм, але деякі з них можуть досягати 10 – 15 мкм. Складаються вони з високомолекулярного білка, який за складом відрізняється від білків комахи і віруса. Білок поліедрів стійкий до дії протеолітичних ферментів і розчиняється в слабкому розчині карбонату натрію.

Всередині кожного поліедра при ядерних поліедрозах може знаходитися декілька десятків паличкоподібних ДНК-вірусів розмірами 200 – 300 × 30 – 50 нм, які відносяться, очевидно, до ентомопоксвірусів (рис. 7.2).



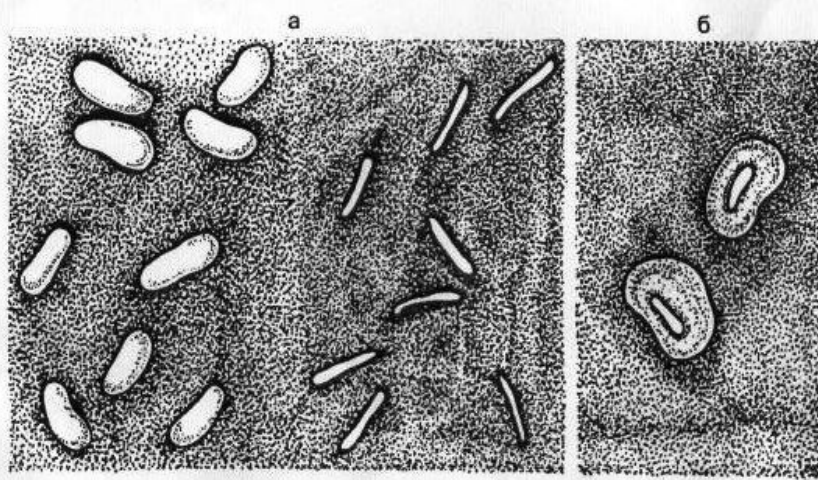
**Рис. 7.2. Інтактні поліедри віруса жовтухи тутового шовкопряда (а) і розчинений поліедр з віріонами (б)**

Віріони цитоплазматичних поліедрів мають розмір близько 70 нм, округлу форму і містять фрагментовану на 10 сегментів дволанцюгову РНК, внаслідок чого віднесені до роду *Cypovirus* родини реовірусів. Частіше всього поліедрози зустрічаються у личинках лускокрилих, рідше – у личинках перетинчастокрилих, дуже рідко – у личинках двокрилих. Заражаються вони при поїданні інфікованих вірусом рослин або залишків померлих комах, у яких були присутні поліедри, де віруси можуть зберігатися роками. Потрапивши у харчовий тракт гусениці, поліедри розчиняються лужними секретом і вивільнені віруси проникають до усіх клітин гусениці. Через декілька днів після інфікування з'являються поліедри, які поступово збільшуючись у розмірах і кількості (до 100 в ядрі), руйнують клітину. Поява поліедрів у великій мірі залежить від того, яка тканина комахи була уражена. При ядрових поліедрозах спочатку змінюється колір і пружність шкіри, далі вона стає тонкою і легко рветься, назовні витікають рідкі нутроці личинки з великою кількістю вірусних поліедрів. При цитоплазматичних поліедрах мертві личинки висихають і часто крізь їх шкіру видніються скупчення вірусних кристалів середньої і задньої кишки.

Поліедри легко побачити при мікроскопіюванні з імерсією. Для виявлення поліедрозу робляться мазки із крові і тканини комах, які фіксують

нагріванням і фарбують за методом Гімзе-Романовського. При цьому фарбник виступає фоном, а ядерні поліедри залишаються прозорими.

*Гранульози* – вірусні хвороби комах із зернистими включеннями розміром  $500 \times 200$  нм. При мікроскопіюванні з імерсією вони мають овальну форму. На електроннограмах видно, що зерна-гранули, оброблені розчином вуглекислого натрію (II), складаються із двох шарів: зовнішнього, який нагадує капсулу у бактерій, і внутрішнього, у якому знаходяться один або два паличкоподібних ДНК-вмісних віріона, таких самих розмірів, як і у ядерних поліедрах (рис. 7.3). Гранульоз дуже схожий з ядерним поліедрозом – вражається шкіра, розріджується тіло гусені і, приклеївшись до рослини, вона звисає на ній у вигляді перевернутої букви V до тих пір, доки не лізуться усі її клітини.



**Рис. 7.3. Зерна-гранули з ізольованими віріонами личинки метелика-кропивниці (а); гранули з віріоном (б).**

**7.4.2. Хвороби комах без внутрішньоклітинних включень.** Вірусні хвороби комах без поліедрів і гранул добре вивчені на гусені підвиду *Noctuidae* (совки) і комарах-довгоножках *Tipula paludosa*.

Вражаючий гусениць вірус, який має форму ікосаедра і малий діаметр, що не перевищує 25 нм, є парвовірусом роду *Densovirus*. Інфікована парвовірусом гуси́нь не розріджується, а роздувається, темнішає і витягується, а кутикула приймає воскоподібний вид і консистенцію. Вірус комара-довгоножки є ДНК-вмісним іридовірусом округлої форми діаметром 120 – 150 нм. Вірус дуже швидко розмножується. У одній клітині може накопичуватися близько 40 тисяч віріонів, які після кристалізації в ній просвічуються крізь шкіру комахи, переливаючись усіма кольорами веселки (звідси і назва віруса райдужності) з перевагою синьо-фіолетових тонів. Як виявилось, до іридосцентного вірусу в експериментальних умовах сприйнятливі крихітні грибні комарики, личинки чорної і синьої м'ясної мухи, жуки, зокрема травневий хрущ та борошняний цвіркун.

Усі ентомопокс-, рео-, парво- і іридовіруси тривало персистують у організмі господаря і викликають латентну інфекцію. З огляду на те, що вона часто провокується тепловим шоком, формаліном, перекисами, нітритами та іншими хімічними речовинами, рентгенівськими променями, а у тутового

шовкопряда навіть при заміні листя однієї шовковиці на іншу, висунута провірусна теорія латентності вірусних поліедрозів. Можна також припустити, що патогенні для комах віруси передаються нащадкам трансваріально протягом багатьох генерацій.

### 7.5. Комахи-переносчики вірусів

Віруси, які вражають хребетних тварин, найчастіше розповсюджуються кровососними, а фітопатогенні віруси – рослино-отруйними комахами. Більшість паразитів-комах є природними резервуарами для вірусів, яких вони переносять.

**7.5.1. Комахи-переносчики вірусів хребетних.** Існування комах-переносчиків вірусів хребетних тварин вперше встановив у 1900 році У. Рід, який довів на добровольцях-лікарях та солдатах під час іспано-американської війни на Кубі, що жовта лихоманка передається людям через укуси комарів *Aedes aegypti*, заражених флавівірусом. Одночасно було виявлено, що цей комар стає заразним не відразу після укусу хворого на жовту лихоманку, а через певний період часу. Пізніше з'ясувалося, що висмоктаний комаром разом з кров'ю вірус спочатку повинен потрапити з його кишечника у тіло комахи, реплікуватися у ньому, а потім проникнути до слинних залоз, де він буде зберігатися протягом усього життя комара і передаватися людині зі слиною комахи при укусі.

Після того, як встановили, що джерелом жовтої лихоманки у природі є мавпи, і детально вивчили звичайний резервуар «тварина – комар», з'ясувалося, що ні один ні другий компонент біоценозу від флавівірусу не страждає. Інакше кажучи, між вірусом жовтої лихоманки, господарем (мавпою) і переносчиком (комаром) у природі встановилася таке рівновага, яка спостерігається при мутуалізмі. Порушується дана рівновага лише тоді, коли у природний мутуалістичний цикл випадково втягується людина.

У даний час відомо безліч подібних біоценозів, віруси яких об'єднали в одну екологічну групу арбовірусів (англ. *arthropodes borne* – народжені членистоногими), до яких, зокрема, відносяться тога-, флаві- і буньявіруси, що викликають у людини зараження крові. Передаються такі вірусні інфекції людині від тварин і птахів в основному комарами *Culex* *Aedes*. Арбовіруси розповсюджені у всіх географічних регіонах, але особливо багато їх у тропічному поясі, де температурні та ландшафтні умови забезпечують цілорічну циркуляцію між специфічними для них джерелами існування і комахами-переносчиками. Вказана циркуляція арбовірусів уповільнюється або повністю припиняється лише під час сухого сезону.

Взаємовідносини у кожному біоценозі-резервуарі з арбовірусами різні, але всім їм притаманна та ж мутуалістична терпимість один до одного. Винятком є хіба тільки особливі типи вірусних резервуарів, відомі періодичними накопиченнями величезної кількості арбовірусів у визначеному господареві-підсилювачі. Так, епідемічним спалахам японського енцефаліту у людей зазвичай передують інтенсивне поширення арбовірусу у пташенят у великих колоніях чапель. Пояснюється це тим, що комарі, які є переносчиками

арбовірусів кусають в основному птахів, а на людей нападають дуже рідко, але при масовому зараженні всієї популяції частота захворювань у людей, природно, зростає. Якщо разом з людьми інфікуються також коні та інші великі тварини, то вони в свою чергу можуть грати роль «підсилювальних містків» між птахами і людиною. Таким чином, між арбовірусами хребетних і комахами-переносчиками існує тісний біологічний зв'язок, тобто вірус після реплікації передається до тієї межі, коли він може викликати інфекційний процес.

Багато чого у цьому залишається нерозгаданим, зокрема здатність комах переносити вірус і розмножуватися в ньому, що часто пояснюють наявністю особливого гена, який детермінує непроникність кишечника. Цікаво, що, при процедурі штучного проколювання стінки травного каналу *Aedes aegypti* була показана можливість розмноження в організмі комара неспецифічного вірусу кінського енцефаліту і його трансмісійна передача. Очевидно, щось подібне може трапитись і у природних умовах при ушкодженнях кишечника комах мікроскопічними дрібними кристалами.

Механічна або пасивна передача вірусів кровососними комахами вкрай рідкісне явище. Таким шляхом передаються хіба що тільки вірус міксому кролика і комариний вірус пташиної віспи.

Слід відзначити, що у сучасних умовах, коли між різними країнами встановилися тісні взаємозв'язки, існує небезпека занесення комах з одного регіону в іншій, де вони, по-перше, можуть виявитися носіями якого-небудь нового вірусу, або ж, по-друге, розмножуючись у новому місці проживання, стати ще одним хазяїном для циркулюючого тут вірусу. Через це розроблено спеціальну систему заходів запобігання можливості виникнення екзотичних арбовірусних інфекцій, що передаються комахами та іншими членистоногими.

**7.5.2. Комахи-переносчики фітопатогенних вірусів.** Взаємини між комахами й переносчиками фітопатогенних вірусів теж не прості. У одних випадках між ними існує біологічний зв'язок, а в інших, очевидно, немає. Проаналізуємо взаємозв'язок попелиць і цикадок з вірусами рослин, які вони переносять. Сосучоколючий апарат цих комах складається із двох пар тонких стилетів – мандибул і максил із борозенками на внутрішніх поверхнях, при змиканні яких утворюються два тонких канали. По одному з них комаха всмоктує рослинний сік, а по іншому вниз стікає його слина, і якщо вона містить вірус, то рослина інфікується.

Віруси, які переносяться попелицями, залежно від часу, протягом якого зберігаються в організмі комах, діляться на стійкі, нестійкі і проміжні. Нестійкі віруси звичайно втрачаються комахою вже після першої годівлі на сприйнятливій рослині, стійкі досить часто зберігаються в організмі попелиці протягом всього життя. Нестійкі віруси передаються попелицями механічним способом, про що свідчить те, що комахи заражають здорові рослини відразу ж після годівлі на інфікованих рослинах протягом 1 – 2 хвилин. Здатність до зараження стійкими вірусами виникає у попелиць через кілька годин і навіть днів після годівлі на зараженій рослині, але, щоб придбати їх, вони повинні на інфікованій рослині харчуватися як мінімум 3 – 4 години, тому що ці віруси

локалізуються глибоко у флоемі рослин. Прямі докази про розмноження стійких вірусів у організмі попелиць отримані в дослідах інфікування здорових попелиць краплями рідини з попелиць-носіїв фітопатогенних вірусів.

Більш переконливі дані про існування біологічного зв'язку між травоїдними комахами і фітопатогенними вірусами були отримані у цикадок. Тепер можна навіть сказати, що механічним шляхом віруси рослин вони не переносять. Точно так само, як в *Aedes aegypti*, здатність до передачі вірусу в цикадки з'являється не відразу після годівлі на вражених рослинах, а після деякого періоду. Віруси рослин, що переносять цикадки мають кілька особливостей. По-перше, кожний з них пов'язаний з одним або декількома видами цикадок і не передається іншими комахами, по-друге, вони зберігаються в організмі комахи зазвичай до кінця його життя і, по-третє, – передаються трансваріально з покоління в покоління. Трансваріальний шлях передачі вірусів відкрив японський учений Фукусі у цикадки *Nephotettix apicalis* Motsch, що є переносчиком вірусу карликовості рису, а пізніше американець Блек у цикадки *Agalliopsis novella* Say, що переносить вірус деформації листів конюшини.

Цікаво, що фітопатогенні віруси, які передаються з покоління в покоління через яйця розмножуються в організмі цикадок і на відміну від арбовірусів тварин, які шкідливо не впливають на переносчика, скорочують тривалість життя цикадок, як, наприклад, вірус, що вражає персикові дерева і вірус смугастої мозаїки пшениці.

Наведені факти свідчать про велику спорідненість вірусів рослин і тварин. Здатність фітопатогенних вірусів розмножуватися в організмі переносчика дає підставу гадати, що в процесі еволюції ці віруси могли сформуватися як збудники хвороб комах і лише потім придбали фітопатогенні властивості.

**7.5.3. Віруси як біологічний фактор боротьби з комахами-переносчиками.** Сьогодні немає сумніву, що боротьба зі шкідливими видами комах за допомогою отрутохімікатів має більше недоліків, ніж позитивів. Саме тому доволі перспективним є використання вірусів – збудників хвороб комах, що і складає головну частину біологічного методу боротьби з комахами.

У боротьбі з комахами широке використання отримали віруси поліедрозів і гранульозу, оскільки вони добре захищені в білкових кристалах від несприятливих факторів навколишнього середовища; довго зберігають життєздатність; швидко розсіюються; легко розповсюджуються серед комах і передаються їхнім нащадкам. Дуже ефективними вони виявилися у біологічній боротьбі з гусінню метелика-жовтушки, яка є шкідником люцерни, личинками європейського соснового пильника, личинками-мішочницями, що вражають у Південній Африці плантації чорної довголистої акації, білими метеликами капусниці та ін.

Вивчення безпеки вірусних інсектицидів для здоров'я людини і тварин проводилось у багатьох країнах: Англії, США, Німеччині. Численні дослідження на представниках різних класів тваринного світу не виявили шкідливого впливу вірусів на нецільові об'єкти.

Вірусологічний метод боротьби з комахами докорінно відрізняється від хімічного. Головним критерієм необхідності та перспективності вірусологічного методу боротьби з шкідливими комахами є екологічна доцільність при достатній технічній та економічній ефективності. Вірусологічний метод потребує ще суттєвих технологічних доробок і у майбутньому повинен дати позитивний результат у захисті рослин від комах-шкідників та збереженні здоров'я людей і довкілля.

### **Запитання до розділу:**

1. Який тип нуклеїнової кислоти переважає у більшості вірусів рослин?
2. На які групи поділяють віруси рослин за морфологією?
3. Яким чином поширюються по рослині фітопатогенні віруси?
4. Яким чином відбувається збирання вірусів рослин?
5. Яким чином відбувається пасивна передача фітопатогенних вірусів?
6. Що таке вірусоїди та віруси-сателіти? Яка їхня роль у природі?
7. Які вам відомі патогенні віруси комах?
8. Які форми захворювання викликають віруси у комах?
9. Що таке полієдрози та гранульози?
10. На основі чого висунута провірусна теорія латентності вірусних полієдрозів?
11. Яким чином було встановлено факт передачі вірусів комахами?
12. Які віруси передаються людині від тварин і птахів комарами?
13. Яким чином віруси переносяться з однієї рослини на іншу?
14. Як поділяють віруси в залежності від їх зберігання у організмі комах?
15. Чи мають негативний вплив фітопатогенні віруси на комах?
16. Яким чином можна використати віруси у боротьбі з комахами-шкідниками?



## 8. ПРИОНИ ТА ВІРОЇДИ, ЯК ОКРЕМІ КЛАСИ ІНФЕКЦІЙНИХ АГЕНТІВ

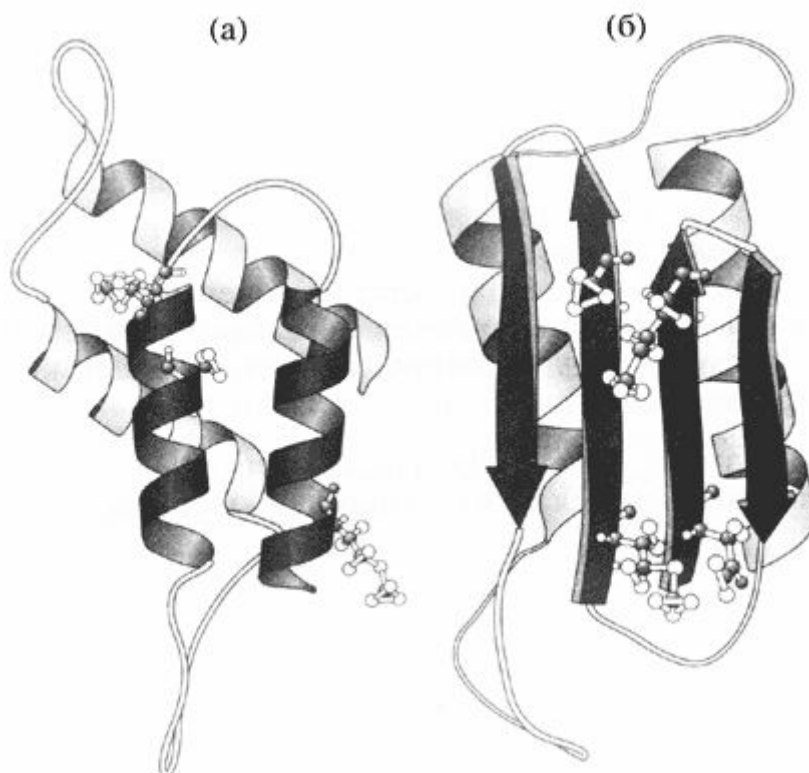
### 8.1. Пріони

Пріони – це білки з інфекційними властивостями, що викликають невиліковні хвороби людини і тварин. Термін «пріон» (від англ. *proteinaceous infectious particles* – білкові інфекційні частинки) запропонував у 1982 році американський учений С. Прузинер, якому в 1997 році було присуджено Нобелівську премію за «його піонерське відкриття цілком нового класу хвороботворних агентів і з'ясування основних принципів способу їхньої дії». Пріони за багатьма властивостями нагадують віруси, але відрізняються від них та інших патогенів відсутністю генома (ДНК чи РНК). Як і віруси, вони проходять крізь бактеріальні фільтри, не розмножуються на неживих поживних середовищах, але відтворюються чи персистують (зберігаються) в організмі сприйнятливих тварин або людини, а також у культурі тканин і клітин. За хімічною будовою вони є білковими частинками, точніше – сіалоглікопротеїдами. Молекулярна маса пріонних білків становить 27—30 кДа, що в сотні разів менше від найменших з відомих вірусів.

Пріонні хвороби характеризуються переважним ураженням центральної нервової системи (губкоподібна енцефалопатія). У людей це хвороба Крейтцфельдта-Якоба (ХКЯ), синдром Герстманна-Штройсслера-Шейнкера, куру, аміотрофічний лейко спонгіоз, хвороба Альперса, фатальна інсомнія та пріон-асоційований міозит із включеннями. У тварин – скрепі (вівці, кози), спонгіоформна (губкоподібна) енцефалопатія великої рогатої худоби, виснажлива хвороба оленів і лосів, трансмісивна енцефалопатія норок, губкоподібна енцефалопатія котів, зоопаркових котячих та копитних. Особливу тривогу людства викликав спалах епізоотії губкоподібної енцефалопатії («коров'ячого сказу») у Великій Британії в середині 80-х років минулого століття та поширення цієї хвороби на людей (новий варіант ХКЯ).

На початку 80-х років ХХ ст. С. Прузинер із співавторами виділили з мозку хворих на скрепі тварин й очистили пріоновий білок (PrP). Було показано, що він стійкий до нагрівання, зберігає активність після обробки протеїназою К, сечовиною, хаотропними солями (гуанідинтіоціанат, гуанідинхлорид, NaJ, KSCN) і ДНК-пошкоджувальними агентами (наприклад, нуклеазами), проте чутливий до іонізуючої радіації за присутності кисню, тобто виявляє властивості, характерні для гідрофобних білків, зв'язаних із ліпідами.

На основі визначення первинної структури білка PrP ідентифіковано ген Prnp, що кодує його синтез. Цей ген є у геномі всіх ссавців, а також птахів і риб. PrP є мембранним білком, який в основному експресується у клітинах центральної нервової системи і лімфоретикулярної тканини. Нормальна форма білка PrP позначається як PrP<sub>c</sub> (с – англ. *cellular* – клітинний). Патологічну форму білка, що зумовлює його інфекційність, названо PrP<sup>Sc</sup> (Sc – англ. *Scrapie* – скрепі). Білок PrP<sup>Sc</sup> не відрізняється від PrP<sub>c</sub> за амінокислотною послідовністю, проте має іншу конформацію (рис. 8.1).



**Рис. 8.1. Варіанти просторової конфігурації пріонного білка:**  
 а – нормальна конфігурація, переважають  $\alpha$ -спіралі (PrPc);  
 б – патологічна конфігурація, переважають  $\beta$ -спіралі (PrPSc).

Подальші дослідження дали змогу припустити, що набуття інфекційних властивостей білком PrP зумовлено

Пріонові білки в нормі присутні на мембранах нейронів і виконують деякі корисні функції, пов'язані з передачею сигналу. Які саме – до цього часу ще не встановлено. Нешкідливий пріонний білок PrPc перетворюється на інфекційний PrPSc за рахунок конформаційного переходу з утворенням  $\beta$ -складчастого шару.

Білок PrPSc володіє двома особливостями. По-перше, він змушує нормальні пріонні білки PrPc згортатися неправильно, перетворюючи їх на свої копії. Так пріон «розмножується». По-друге, він стійкий до дії протеолітичних ферментів, завдання яких полягає у знищенні використаних білкових молекул. Очевидно, обидві властивості пов'язані зі здібністю пріонів злипатися у великі конгломерати із безліччю молекул. Перші склеїні пріони стають «центром кристалізації», до якого згодом прилипають все нові та нові молекули. В решті-решт це приводить до порушення роботи нервової тканини. Нейрон, у якому з'явилися білки PrPSc, вражає сусідні нейрони, і як результат – пріонна інфекція розповсюджується нервовою системою.

У 1982 р. на основі експериментальних даних С. Прузинер сформулював «пріонну концепцію». Основні її положення такі:

- інфекційним агентом є білок PrPSc;
- інфекційний агент PrPSc може реплікуватися за відсутності нуклеїнової кислоти;

- білок перетворюється з нормальної форми (PrP) на інфекційну (PrPSc) в результаті конформаційного переходу;
- конформаційний перехід PrP у PrPSc може відбуватися спонтанно, що призводить до спорадичних форм пріонних захворювань. Цей перехід може бути спричинений потраплянням в організм патологічної форми PrPSc ззовні (набуті форми пріонних захворювань). Нарешті, перехід може відбутися в результаті мутацій у гені Prnp, що супроджується утворенням PrPSc з PrP (спадкова форма захворювання).

Дотепер концепція пріонів отримала переконливі експериментальні підтвердження. У 90-х роках ХХ ст. були виділені пріони з клітин нижчих еукаріот – грибів *Podospora anserina* і дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Пріони дріжджів Р. Вікнер назвав «білками, що виявляють властивості генів», зазначивши, що пріони здатні зберігати і передавати конформаційну інформацію. На відміну від пріонів ссавців, пріони дріжджів не призводили до загибелі клітин. Навпаки, вони підвищували виживання дріжджових клітин у несприятливих умовах. Відкриття і дослідження ролі пріонів у нижчих еукаріот показало, що вони є загально-біологічним явищем. Це дало змогу припустити, що й у вищих організмів пріони можуть бути не тільки причиною захворювань, а й виконувати певні важливі фізіологічні функції. На сьогодні уже немає сумнівів у тому, що пріони є носіями біологічної інформації нового типу – інформації, що зберігається у конформації білка.

З відкриттям пріонів (інфекційних білків хребетних тварин) та пріоноподібних білків з генетичними властивостями нижчих еукаріотів постало питання про перегляд низки основних положень біології та генетики і з'явилися нові підходи щодо розв'язання проблеми походження (виникнення) життя на Землі.

## 8.2. Віроїди

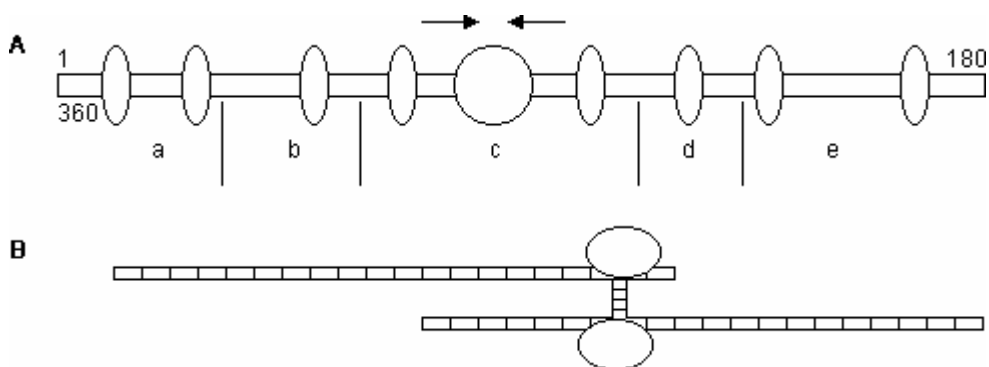
Назву "віроїд" було запропоновано у 1971 році Т. Динером. Така назва говорить про те, що симптоми захворювань, які викликають ці агенти у різних рослин, схожі на симптоми захворювань, що викликаються у них вірусами. Проте віроїди відрізняються від вірусів принаймні за наступними чотирма ознаками:

- 1) віроїди, на відміну від вірусів, не мають білкової оболонки і складаються тільки з інфекційної молекули РНК. Вони не володіють антигенними властивостями і тому не можуть бути виявлені серологічними методами;
- 2) віроїди мають дуже малі розміри: молекули РНК віроїда складається з 300-400 нуклеотидів. Віроїди – найменші здатні до розмноження одиниці, відомі у природі;
- 3) молекули віроїдів представляють собою одноланцюгові кільцеві РНК. Таку кільцеву структуру РНК-геному має ще вірус дельта-гепатиту;
- 4) молекули РНК віроїдів не кодують власних білків, тому їх розмноження може відбуватися або аутокаталітично, або за участю клітини-господаря.

З 1971 року виявлено більше 10 різних віроїдів, що відрізняються за первинною структурою, колом хазяїв, за симптомами захворювань, що вони викликають. Усі відомі віроїди побудовані мають однакову структуру: 300 – 400 нуклеотидів утворюють кільце, яке утримується парами основ і утворює дволанцюгову паличкоподібну структуру з перемежованими короткими одно- або дволанцюговими ділянками (рис. 8.2).

Питання про природу, походження віроїдів і про те, яким способом вони поширюються, залишається відкритим. Існує припущення, що віроїди утворюються з нормальних клітинних РНК, однак переконливих підтверджень цьому не було представлено.

Віроїди не мають власної системи реплікації і не вимагають вірусупомічника. Реплікація здійснюється за рахунок ферментів клітини господаря – РНК-залежної РНК-полімерази, РНКаз і РНК-лігази. Реплікація віроїдів відбувається в ядрі клітини і йде за типом кільця, що котиться. Для ряду віроїдів встановлено, що процесинг олігомерних інтермедіатів реплікації здійснюється за рахунок рибозимазної активності віроїда за механізмом «самосплайсинга», тобто аутокаталітичного відщеплення ділянок РНК, розташованих між певними структурними елементами молекули.



**Рис. 8.2. Схематичне зображення мономерного (А) і химерного (В) віроїдів:**  
 а, е – термінальні домени; b – патогенетичний домен;  
 с – центральний консервативний домен; d – варіабельний домен.

Віроїди вкрай стійкі до впливу фізико-хімічних факторів. Вони термостабільні, не руйнуються після обробки хлороформом, фенолом, етанолом, що і є одним з підтверджень їх нуклеїнової природи. Віроїди – високоінфекційні агенти. Вони переходять із клітини в клітину тільки в тому випадку, якщо клітина-донор і клітина-реципієнт виявляються пошкодженими. Віроїди можуть поширюватися як горизонтально (передаються з посадковим матеріалом, під час щеплень, механічною інокуляцією), так і вертикально (з насінням та пилком). Біологічні переносчики, які здійснюють горизонтальну передачу, не встановлені.

Хвороби рослин, що викликаються віроїдами, отримали назву віроїдозу. Віроїдозу за своїми проявами істотно не відрізняються від інших вірусних хвороб рослин. Першим віроїдозом, що привернув увагу вірусологів була, хвороба веретеноподібності бульби картоплі, що викликається віроїдом ВВКК

(*PSTVd*). Цей віроїд володіє вражаючою стійкістю до дії інгібіторів, які містяться в дозріваючому насінні і зазвичай інактивують віруси картоплі. Ця оригінальна властивість ВВКК визначає його здатність передаватися з насінням та пилком. Інший поширений віроїдоз – екзокортіс цитрусових. Віроїди екзокортіса цитрусових (ВЕК) вражає лимонні, апельсинові та мандаринові дерева. Захворювання характеризується затримкою росту, посиленням розгалуження пагонів, відшаровуванням кори, хлорозом листя. ВЕК передається тільки горизонтально. Що лежить в основі патогенетичних властивостей віроїдів поки не відомо.

### **Запитання до розділу:**

1. Що таке пріони? Ким вони були відкриті?
2. Чим характеризуються пріонні хвороби?
3. Яким чином утворюється патологічний пріонний білок?
4. Яким чином пріонні білки PrPSc призводять до порушення роботи нервової системи?
5. Назвіть положення пріонної концепції Прузинера.
6. Чи є пріонові білки у одноклітинних еукаріотичних організмів?
7. Що таке віроїд? За якими ознаками віроїди відрізняються від вірусів?
8. Яку будову мають віроїди?
9. За рахунок яких клітинних ферментів здійснюється реплікація віроїдів?
10. Якими властивостями характеризуються віроїди?
11. Яким чином відбувається передача віроїдів від однієї рослини до іншої?
12. Як називаються хвороби, які викликаються віроїдами?

## 9. ФОРМИ І ВИДИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ЛЮДИНИ І ТВАРИН

У загальнобіологічному сенсі поняття «інфекція» зіставляється із поняттям «симбіоз» (співіснування). В цьому аспекті під вірусною інфекцією слід розуміти еволюційно укладені форми взаємовідносин між вірусами, тваринами і людиною, які проявляються у вигляді інфекційного процесу (наявної та прихованої хвороби) або вірусоносійства. Ці два компонента інфекції (вірус – тварина і вірус – людина) рівноцінні і неправильно відокремлювати один із них в якості основи системи. Здатність інфекційних вірусів розмножуватися і викликати хворобу визначається взаємодією багатьох вірусних і хазяйських факторів, перш за все вірулентністю (ступіню патогенності) вірусів і чуттєвістю організму.

### 9.1. Інфекційні властивості вірусів

Віруси – це облигатні внутрішньоклітинні паразити, здатні паразитувати на генетичному рівні. Це зумовлює ряд особливостей вірусів як інфекційних агентів:

- а) не існує непатогенних вірусів, можна говорити лише про вірулентність для певних клітин і мікроорганізмів, найчастіше говорять про інфекційність вірусів;
- б) віріони поза клітиною біологічно інертні, інертність зберігається, поки вірусний геном не починає функціонувати всередині клітини; при високій концентрації вірусу може виявитись токсична дія вірусів на клітини без розвитку інфекційного процесу, але це винятковий випадок, який найчастіше зустрічається в експерименті;
- в) в основі вірусної інфекції лежить взаємодія вірусного та клітинного геномів; ця взаємодія може обмежуватись переключенням синтетичних процесів у клітині на біосинтез компонентів віріону, а може полягати в інтегративному типі взаємодії, який спричинює об'єднання геномів вірусу і клітини, репродукцію вірусного геному разом із клітинним; такий процес називають вірогенія (за аналогією – лізогенія при бактеріофагії, коли відбувається інтеграція бактеріофага у геном бактерій);
- г) у зв'язку з можливістю інтегрування цілого геному вірусу або його частин у клітинний геном передбачається і доводиться можливість вірусної інфекції з вертикальною передачею потомству разом із генами – «успадкованої» інфекції, що має значення для вірусного канцерогенезу;
- д) для деяких вірусів доведена можливість «молекулярної» інфекції – інфекційності нуклеїнової кислоти вірусу, позбавленого білка (це стосується переважно експериментальних досліджень), немає надійних даних про можливість такої інфекції за природних умов.

Згадані особливості властиві тільки вірусам що і вирізняє їх від усіх інших інфекційних збудників.

Віруси мають більш виражений тропізм до певних органів і тканин, ніж інші інфекційні агенти, що пов'язано зі специфічністю процесу комплементарної взаємодії вірусних і клітинних рецепторів на стадії адсорбції вірусу на клітині.

Підкреслюють лімфотропність переважної більшості вірусів людини та тварин: віруси грипу, кору, простого герпесу, поліомієліту та ін. Пригнічуючи функції Т-лімфоцитів, віруси вітряної віспи та цитомегалії спричинюють збільшення абсолютної кількості Т-супресорів, а вірус кліщового енцефаліту активізує їх. Існують спеціалізовані Т-лімфотропні віруси, у тому числі й ВІЛ (вірус СНІДу). Вірус Епштейна – Бар, збудник інфекційного моноклеозу, спричинює проліферацію В-лімфоцитів, що використовується в біотехнології для стимуляції росту гібридів. Ще однією особливістю є те, що віруси спричинюють у клітинах виникнення вірусних включень, внутрішньоядерних або цитоплазматичних, які можуть мати діагностичне значення. Внутрішньоклітинні включення спостерігаються і при хламідійних інфекціях, але тривалий час хламідії вважали великими вірусами. Наявність внутрішньоклітинних включень є характерною особливістю вірусів.

## 9.2. Особливості вірусних інфекцій

Так як і всі інші інфекційні хвороби, вірусні захворювання відрізняються від соматичних: 1) контагіозністю (зараженістю); 2) епідемічністю (здатністю розповсюджуватися); 3) передачею за допомогою специфічного механізму; 4) специфічністю локалізації збудника у визначених органах і тканинах, у яких виникають характерні для визначеної хвороби патологічні зміни; 5) неповторюваністю у результаті виникнення імунітету.

Проходять вірусні інфекції циклічно. У першому періоді наявних ознак захворювання не відмічається. Цей так названий інкубаційний період починається з моменту зараження і продовжується до виникнення перших симптомів захворювання. Наступний період – продром (лат. *prodromus* – передвісник) супроводжується підвищенням температури, головними і м'язовими болями, слабкістю і загальним нездужанням. Змінюються продром періодом розвитку основних симптомів, специфічних для кожного вірусного захворювання. За сприятливих обставин хвороба закінчується видужуванням (реконвалесценцією). Повторні напади чи загострення можливі при слабовираженому імунітеті. Повне одужання призводить до розвитку такого міцного імунітету, який виключає повторні захворювання (реінфекції).

За основними ознаками вірусні інфекції не відрізняються від інфекцій бактеріальної або іншої етіології. Виділяють ті ж самі періоди інфекційного процесу: інкубаційний, продромальний, основних клінічних проявів, закінчення хвороби. Кінець вірусних інфекцій той самий: реконвалесценція, летальний, хронізація процесу, носії. Найсуттєвіша відмінність між вірусними та бактеріальними інфекціями, з точки зору охорони здоров'я, – це недостатність терапії, відсутність ефективних і нешкідливих засобів лікування. Антибіотикотерапія при вірусних інфекціях як етіотропна терапія не ефективна.

Профілактика вірусних і бактеріальних інфекцій аналогічна. Неспецифічні методи профілактики, спрямовані на розрив епідеміологічного ланцюга, такі ж самі, специфічні методи профілактики базуються на застосуванні вакцин і сироваток.

Існують збірні групи вірусів, які спричинюють масові інфекційні захворювання: респіраторні, гастроентерити, гепатити. Можна визначити і групи бактеріальних масових інфекцій, але вони менш помітні для медицини, бо з ними краще вміють боротись, ніж з вірусними.

Взаємодія вірусу і хазяїна може розглядатися на різних рівнях: на рівні клітини, організму, популяції або суспільства.

На клітинному рівні вірусна інфекція може спричиняти дуже широкий діапазон ефектів, від відсутності видимих клітинних ушкоджень до швидкого руйнування клітин. Деякі віруси (полівірус, збудник поліомієліту) призводять до загибелі клітин (цитотидний ефект) або навіть лізису (цитоліз). Інші можуть спричинювати проліферацію (розмноження) клітин (збудник контагіозного моллюска) або злякисну трансформацію (онкогенні віруси). Інколи вірус і клітина-хазяїн мирно співіснують або розмножуються незалежно один від одного без будь-якої шкоди для клітини – стан стаціонарної інфекції.

У культурі тканин вірусна інфекція може призводити до легко помітних змін клітини (цитопатична дія вірусів – ЦПД). Вони можуть не бути аналогічними змінам в інфікованій тварині, оскільки в цьому випадку інфекція перебуває під впливом різних механізмів захисту організму.

Ушкодження клітин може розвиватися з різних причин. Ранні або неструктуровані вірусні білки часто спричинюють зупинку синтезу білка і ДНК хазяїна. Велика кількість вірусних макромолекул, які накопичуються в інфікованій клітині, можуть порушувати клітинну архітектуру і справляти токсичну дію. Може змінюватися проникність плазматичних мембран із виходом лізосомальних ферментів, що призводить до автолізу клітини.

Багато вірусів є причиною змін у цитоплазматичній мембрані інфікованих клітин. Деякі з них (респіраторно-синцитіальний вірус) спричинюють злиття суміжних клітинних мембран, призводячи до формування полікаріоцитозу (багатоядерності) або синцитіїв. Вірусіндуковані антигени можуть з'являтися на поверхні інфікованих клітин, надаючи клітинам нових властивостей. Наприклад, вірусний гемаглютинін з'являється на поверхні клітин, інфікованих вірусом грипу, і спричинює адсорбцію еритроцитів на поверхні клітин (гемадсорбцію). Вірусіндуковані агенти можуть також з'являтися на поверхні клітин, трансформованих онкогенними вірусами.

Деякі віруси (наприклад, кору, паротиту, цитомегалії, вітряної віспи і аденовіруси) пошкоджують хромосоми клітин хазяїна. У клітинах, інфікованих аденовірусами 12 та 31, часто спостерігаються пропуски і розриви хроматид.

Найхарактернішою гістологічною особливістю інфікованості вірусом є поява тілець-включень. Тільця-включення – це структури різних розмірів, форми, місцеположення, з різною здатністю до забарвлення, які можна виявити у інфікованих вірусом клітинах під оптичним мікроскопом. Вони можуть міститися в цитоплазмі (включення поксвірусів), ядрі (віруси герпесу) або



одночасно у ядрі і цитоплазмі (вірус кору). Вони звичайно ацидофільні і мають вигляд рожевих структур при забарвленні за Романовським – Гімзе або еозин-метиленовим синім. Деякі віруси (аденовірус) формують базофільні включення.

Виявлення тілець-включень допомагає у діагностиці деяких вірусних інфекцій. Наявність внутрішньоклітинних еозинофільних включень (тілець Негрі) в мозкових клітинах тварин підтверджує можливий діагноз сказу. В клітинах, інфікованих вірусом коров'ячої віспи, виявляють численні, досить дрібні включення (тільця Гварнієрі).

Внутрішньоядерні тільця включення класифікуються за двома типами. Включення типу А мають різний розмір і зернистий вигляд (віруси герпесу, жовтої гарячки), включення типу Б – чіткіше окреслені, часто множинні (аденовірус).

Тільця-включення можуть бути кристалічними агрегатами віріонів або складатися з вірусних антигенів, наявних у місці синтезу вірусу. Деякі включення являють собою дегенеративні зміни, спричинені вірусною інфекцією, які надають клітині здатності до зміненого забарвлення.

Вірусна інфекція на клітинному рівні може бути автономною (продуктивна або абортівна) та інтегративною (з неопластичною трансформацією або без неї).

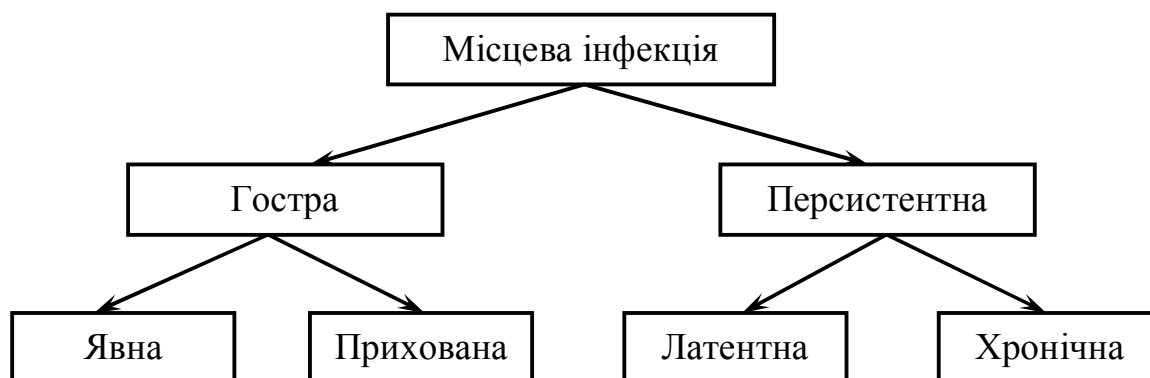
При автономній інфекції вірусний геном реплікується незалежно від клітинного геному, між ними немає фізичного зв'язку, хоча вони і взаємодіють в інфекційному процесі. Продуктивна інфекція завершується утворенням інфекційного потомства вірусів, абортівна (перервана) – може не завершуватися утворенням інфекційних віріонів або вони утворюються у значно меншій кількості, ніж при продуктивній інфекції. Абортивна інфекція виникає при зараженні клітин дефектним вірусом, за несприятливих умов (підвищення температури, зміна рН в осередку запалення, наявність вірусних інгібіторів). Дефектні віруси не мають повного геному і потребують наявності вірусу-помічника (аденоасоційований парвовірус, дельта-фактор при гепатиті В).

У популяції вірусу при його репродукції, разом з інфекційними віріонами, можуть накопичуватись і так звані Ді-частки (дефектні інтерферуючі частки). Вони можуть давати лише абортівну інфекцію, оскільки позбавлені певної частини вірусного геному. Водночас наявність таких дефектних часток забезпечує одну з форм тривалого перебування вірусу в клітині – персистенцію.

В основу класифікації вірусних інфекцій на рівні організму покладено такі ознаки: ступінь генералізації, тривалість інфекції, клінічний перебіг, виділення вірусу з організму (рис. 9.1, 9.2).

При місцевій інфекції діяльність вірусу проявляється безпосередньо у вхідних воротах у зв'язку з його локальною репродукцією. При генералізованій інфекції після обмеженого періоду репродукції вірусу у вхідних воротах відбувається поширення вірусу в організмі – генералізація процесу. Місцеві інфекції мають нетривалий інкубаційний період, захисними факторами організму при цих інфекціях є переважно секреторні антитіла (IgA), а ефективними вакцинами виявляються ті, що застосовуються місцево і

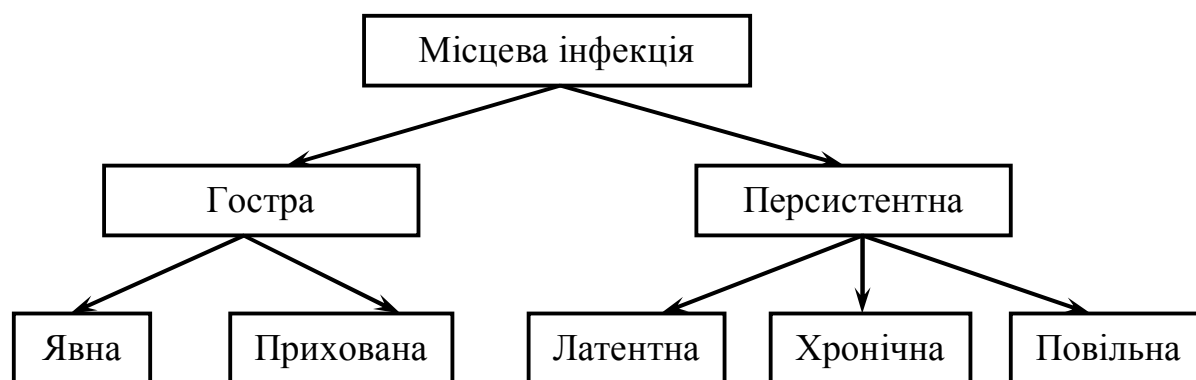
стимулюють утворення секреторних антитіл. Прикладом місцевої інфекції можуть бути аденовіруси, парагрипозні, деякі герпетичні інфекції тощо.



**Рис. 9.1. Форми місцевих інфекцій**

Місцева та генералізована гостра інфекція, як наявна (маніфестна), так і прихована (інапарантна), триває відносно недовго. Але вірус при прихованій гострій інфекції також активно репродукується і виділяється з організму, людина є джерелом інфекції. Прихована інфекція хоч і відбувається безсимптомно, але залишає після себе імунітет.

Персистентна інфекція характеризується великою тривалістю взаємодії вірусу та організму (лат. *persistentia* – завзятість, постійність). Персистенція вірусу може мати форму латентної, безсимптомної інфекції з вірогенією за рахунок інтеграції вірусного геному в клітинний або без неї, при цьому вірус не виділяється з організму та клітин. При взаємодії ряду активуючих факторів можливий перехід латентної інфекції в гостру або хронічну. Наприклад, під час спалаху поліомієліту в Румунії медсестра поклала свою дитину в палату до хворих, відгородивши куток. Дитина не захворіла, почувалася добре. Але коли їй призначили ультрафіолетове опромінення для стимуляції вітаміноутворення, внаслідок цього розвилися паралічі, тобто латентна інфекція перейшла в гостру.



**Рис. 9.2. Форми генералізованих інфекцій**

При хронічній персистентній інфекції вірус виділяється повільно (герпетична інфекція, хронічні форми вірусних гепатитів). Періоди ремісії чергуються з періодами загострення.

За характером виникнення виділяють екзогенні та ендогенні вірусні інфекції. Екзогенні спричинюються вірусами, які проникають в організм

людини і тварин ззовні від хворих та вірусоносіїв, тобто горизонтальним шляхом. Ендогенні виникають при активації вірусів, що знаходяться у організмі в латентному («сплячому») стані. При цьому такі віруси передаються від матері до дитини так званім вертикальним шляхом через плаценту. Класичним прикладом персистуючого вірусу є вірус герпесу, який, знаходячись у нервових гангліях, періодично активується.

У залежності від тяжкості прояву розрізняють важкі, середні, легкі, латентні (безсимптомні) вірусні хвороби, а за перебігом – гострі, які раптово починаються і відносно швидко закінчуються, і хронічні, що мають затяжний перебіг і часто супроводжуються рецидивами.

За характером перебігу хронічні інфекції подібні до повільних, але нічого спільного з ними не мають. Повільні вірусні інфекції відрізняються тим, що викликаються особливими агентами, протікають без рецидивів і завжди закінчуються повною дегенерацією клітин і летальним наслідком. Поріднює хронічні і повільні інфекції лише те, що за них відмічається тривала персистенція інфекційних агентів. Персистуючою інфекцією може завершитися будь-який вид вірусної інфекції, так як її виникнення обумовлене не лише особливостями окремих генів вірусів або мутаціями в них, але може з'явитися наслідком імуносупресії організму (лат. *suprimo* – пригнічувати) або появою нової, більш стійкої до вірусів генерації клітин.

Найбільшого поширення в епідеміології отримала науково-обгрунтована класифікація вірусних хвороб за механізмом передачі і джерела інфекції, яка поділяє їх за першим показником на 4, а за другим – на 2 групи. Керуючись нею, всі інфекції тварин і людини, що викликаються вірусами різних родин, підродин і родин, за переважаючим механізмом передачі поділяють на кишечні, інфекції дихальних шляхів, кров'яні, інфекції шкіряних покровів і слизових оболонок, а за джерелом інфекції – на антропонозні, віруси яких паразитують у організмі людини і зоонозні (зооантропонозні), що циркулюють серед тварин, але вражають також і людей. Кишечні інфекції передаються фекально-оральним шляхом, при цьому основними факторами передачі є їжа, вода, посуд, брудні руки та мухи. Інфекції дихальних шляхів поширюються повітряно-крапельним шляхом, рідше повітряно-пиловим шляхом. Для кров'яних інфекцій характерний трансмісивний шлях передачі через кровососних членистоногих (комарі, москити, кліщі). У механізмі зараження вірусними інфекціями шкіряних покровів і слизових оболонок факторами передачі служать предмети побуту та виробничої обстановки, деякі з них передаються без участі факторів навколишнього середовища через укуси тварин або статевим шляхом.

У таблиці 9.1 наведено 13 основних груп вірусів, які є патогенними для людини.

Таблиця 9.1

## Захворювання, які викликаються патогенними вірусами людини

№ п/п	Родина	Вірус	Геном віруса	Захворювання
1	2	3	4	5
1	<i>Adenoviridae</i>	Аденовіруси	длДНК	Респіраторні захворювання
2	<i>Picornaviridae</i>	Вірус Коксакі	(+)олРНК	Кишечні інфекції
		Вірус гепатиту А		Гепатит
		Вірус поліомієліту		Поліомієліт
3	<i>Herpesviridae</i>	Вірус Епштейна-Бар	длДНК	Інфекційний мононуклеоз
		Вірус герпеса – I		Лихоманка на губах
		Вірус герпеса – II		Генітальний і неонатальний герпес
		Вірус герпеса – VIII або саркоми Капоші		Саркома Капоші, первинні лімфоми, хвороба Кастлемана
		Цитомегаловірус		Вроджені ураження центральної нервової системи, пневмоніти
		Вірус вітряної віспи або Варіцела-Зостер вірус		Вітряна віспа, оперізуючий лишай
4	<i>Hepadnaviridae</i>	Вірус гепатиту В	длRT-ДНК	Гепатит
5	<i>Flaviviridae</i>	Вірус гепатиту С	(+)олРНК	Гепатит
6	<i>Retroviridae</i>	Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)	(+)ол RT-РНК	СНІД
7	<i>Orthomyxoviridae</i>	Віруси грипу типу А, В і С	(-)олРНК	грип
8	<i>Paramyxoviridae</i>	Вірус корі	(-)олРНК	Кір
		Вірус паротиту		Епідемічний паротит (свинка)
		Вірус парагрипу		Респіраторні захворювання
		Респіраторно-синцитіальний вірус		Бронхіт
9	<i>Papovaviridae</i>	Віруси папіломи	олДНК	Рак шийки матки, бородавки

1	2	3	4	5
10	<i>Rhabdoviridae</i>	Вірус сказу	(-)олРНК	Сказ (гідрофобія), енцефаліт
11	<i>Reoviridae</i>	Ротавіруси	длРНК	Кишечна інфекція, ентерит
12	<i>Togaviridae</i>	Вірус краснухи	(+)олРНК	Краснуха
13	<i>Poxviridae</i>	Вірус натуральної віспи	длДНК	Натуральна віспа

Необхідно також зупинитися на змішаних вірусних інфекціях. При зараженні двома вірусами водночас може відбутися незалежна репродукція обох вірусів, посилення репродукції одного з них (екзальтація), а також комплементация, репродукція одного, дефектного вірусу, тільки в присутності іншого вірусу-помічника. Вірусо-бактеріальні інфекції, як правило, перебігають дуже тяжко. Описано поєднання бруцел з вірусом омської геморагічної гарячки, вірусу гепатиту В з дріжджоподібними грибами, ентеровірусів з ентеробактеріями, опортуністичні інфекції при СНІДі.

### 9.3. Шляхи проникнення і поширення вірусів

Вірусні інфекції мають ті ж резервуари і джерела – людина, тварина (хворі та носії), за винятком об'єктів зовнішнього середовища, серед вірусних інфекцій немає сапронозів. При вірусних інфекціях існують ті ж самі шляхи передачі (повітряно-крапельний, фекально-оральний, контактний, трансмісійний, ін'єкційний, трансплацентарний тощо), ті ж вхідні ворота, шляхи поширення в організмі і виведення з нього. При вірусних інфекціях також розвиваються імунологічні реакції в організмі, залишається імунітет, іноді – довічний. Таким чином, віруси виступають як типові збудники інфекційних захворювань.

У природних умовах інфікування віруси проникають до організму тварини і людини через пошкоджені ділянки шкіри, кишечника, сечостатевого тракту. Ефективність взаємодії між вірусом і клітиною ініціюється наявністю в них специфічних рецепторів, ферментів депротейнізації вірусних оболонки і вірулентних властивостей вірусів. Так, інфекційність параміксовіруса Сендай виявляється лише після протеолітичного розщеплення білка, який бере участь у злитті клітин, а у вірусу грипа після ферментативної обробки гемаглютинінів (глікопротеїдних шипів), які звільняються за допомогою нейрамінідаз від залишку сіалової нейрамінової кислоти. Таким чином, взаємодія обумовлена тісною спорідненістю (тропізмом) між вірусом та хазяїном.

За тропізмом виділяють дві групи вірусів – дермо- і вісцетропні (пневмо-, ентеро-, нейро-, вазотропні), тобто тканини-мішені різних вірусів можуть знаходитись поблизу і далеко від вхідних воріт інфекції. Для того, щоб досягти віддалених мішеней, віруси повинні володіти резистентністю до захисних факторів організму – антитіл, фагоцитів, детергентній дії солей жовчних кислот, протеаз, витримувати високі і низькі значення рН тощо. Цікаво, що у

кишечнику і дихальних шляхах віруси захоплюються спеціалізованими епітеліальними М-клітинами і транспортуються у підслизовий шар, забезпечуючи їм генералізований шлях розповсюдження до місця первинної локалізації по кровоносним і лімфатичним шляхам. Нейротропні віруси можуть досягати первинної локалізації, розповсюджуючись вздовж нервових стовбурів (віруси сказу, поліомієліту, простого герпесу).

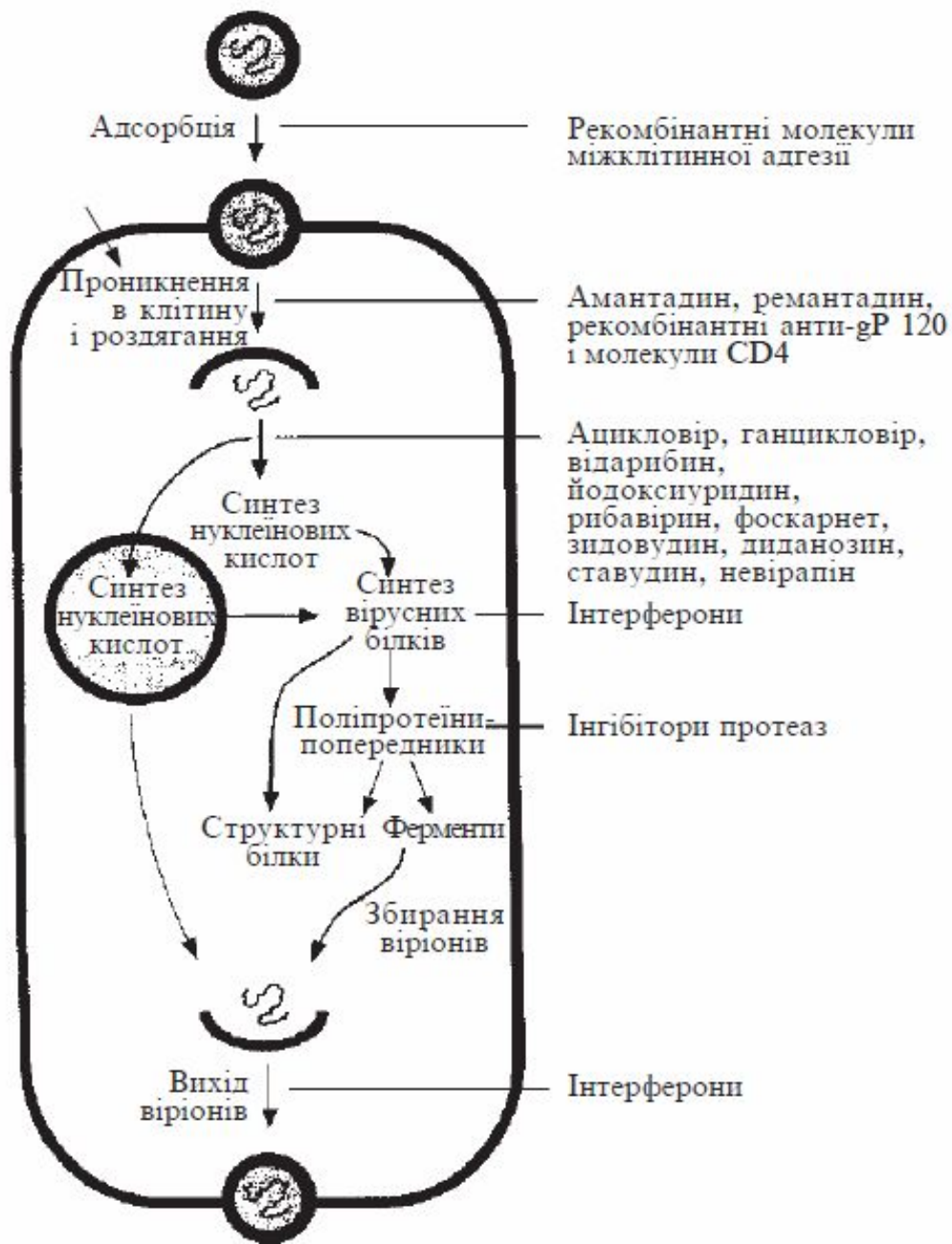
Вірусні інфекції виникають за наявності трьох ланок епідемічного процесу: 1) джерела – резервуара інфекції (людина і тварина); 2) сприйнятливих організмів і 3) механізму передачі. Так як випадання або нейтралізація одного з них перериває епідемічний процес, то у сукупності вони являються його рухомою силою. Розрізняють три форми епідемічного процесу: спорадичну захворюваність, епідемії і пандемії. Спорадичною називають захворюваність, яка притаманна визначеній місцевості і хворобі в даний період часу. Під епідемією розуміють незвичайно високий рівень захворюваності, яка в багато разів перевищує спорадичну. Дуже інтенсивні епідемії, які супроводжуються масовими захворюваннями людей на великих територіях, називають пандемією. Прив'язаність вірусного захворювання до визначеного регіону називають ендемією або природно-осередковою інфекцією, не реєстровані в даній місцевості інфекції – екзотичними (грець. *exotikos* – чужий) чи привізними. Стосовно тваринного світу епідемічний процес називають епізоотичним, а епідемії і пандемії – епізоотіями.

### Запитання до розділу:

1. Що розуміють під вірусною інфекцією?
2. Які особливості мають віруси як інфекційні агенти?
3. Чим характеризуються вірусні захворювання?
4. Що таке інкубаційний період інфекції?
5. Чим характеризується продромальний період інфекції?
6. На яких рівнях розглядають взаємодію віруса і сприйнятливого організму?
7. Які можуть бути типи вірусної інфекції на клітинному рівні?
8. Які ознаки покладено у основу класифікації вірусних інфекцій на рівні організму?
9. Чим характеризується персистентна інфекція?
10. Які є типи вірусних інфекцій за характером виникнення?
11. Які бувають вірусні інфекції в залежності від тяжкості прояву?
12. Які існують шляхи передачі вірусних інфекцій?
13. Яким чином віруси проникають до організму людини і тварин?
14. В залежності від тропізму, які ви знаєте групи вірусів?
15. Які ви знаєте форми епідемічного процесу?

## 10. ДЕЯКІ АСПЕКТИ ХІМІОТЕРАПІЇ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Хоча застосуванням антибіотиків та хіміотерапевтичних препаратів у контролі над бактеріальними захворюваннями досягнуто великих успіхів, фактично відсутні безпечні та ефективні лікарські препарати проти вірусних захворювань. Оскільки віруси – суто внутрішньоклітинні паразити, які для відтворення використовують біосинтетичні механізми клітини-хазяїна, панувала думка, що не існує можливості зупинити вірусну репродукцію без того, щоб не пошкодити клітину-хазяїна. Але існує кілька ділянок, доступних для селективного впливу на віруси (рис. 10.1).



**Рис. 10.1. Етапи репродукції вірусів-мішеней для основних противірусних препаратів**

Вірусну інфекцію можна зупинити на рівні прикріплення вірусу до клітини, транскрипції вірусної нуклеїнової кислоти, трансляції вірусної іРНК, реплікації вірусної нуклеїнової кислоти, збирання та виходу вірусного потомства. Мішенню можуть бути також позаклітинні включення. Було виявлено ряд вірусспецифічних ферментів, синтез яких можна селективно пригнічувати, що призводить до зупинки вірусної реплікації без ушкодження клітини-хазяїна.

Перший клінічний антивірусний препарат було одержано у 1960 році, коли виявили, що N-метил-бета-тіосемикарбазон (метисазон, марборан) може бути ефективним проти поксвірусів. Його з успіхом застосовували при лікуванні екземи вакцинованих і для профілактики та лікування віспи. Незабаром віспу було ліквідовано і препарат більше не використовується.

У 1962 році було встановлено, що протипухлинний лікарський засіб ідоксуридин ефективний при герпетичному кератокон'юнктивіті. Майже водночас було синтезовано амантадин – молекулу з незвичною структурою, призначену для використання як потенційна вибухова речовина. Для цієї мети вона виявилась неефективною, але була встановлена її активність проти вірусу грипу типу А. Помітною віхою стало відкриття в 70-х роках ХХ ст. ацикловіру, ефективного проти вірусів герпесу і досить безпечного при парентеральному введенні. Наукові пошуки привели до створення багатьох антивірусних агентів, потреба в яких стала особливо гострою з появою пандемії СНІДу.

За характером дії та клінічній значимості препарати, які сьогодні застосовуються для хіміотерапії та хіміопротифілактики вірусних інфекцій можна поділити на 4 основні групи:

1. Етіотропні препарати (діють на збудника захворювання).
2. Імуномодулюючі препарати (стимулюють імунну систему та виправляють порушення, що виникають у процесі хвороби).
3. Патогенетичні препарати (направлені на боротьбу з інтоксикацією, зневодненням, ураженнями судин та органів, алергічними реакціями та можливими бактеріальними ускладненнями).
4. Симптоматичні препарати (застосовуються при певних симптомах – головний біль, безсоння тощо).

В цілому багаторічний скринінг сотень тисяч хімічних сполук показав, що етіотропні антивірусні властивості мають небагато з них. Перш за все це аномальні нуклеозиди, похідні адамантану, синтетичні амінокислоти, аналоги пірофосфату, тіосемикарбозони. До цього списку необхідно додати також деякі препарати, які мають пряму віруліцидну дію на позаклітинні віріони (табл. 10.1).

Антивірусний ефект аномальних нуклеозидів у більшості випадків обумовлений внутрішньоклітинним фосфорилуванням неактивного нуклеозиду до активного нуклеотиду. Як аналоги нуклеотидів, вони конкурують з природніми нуклеотидами за ферменти, що приймають участь в синтезі нуклеотидів та нуклеїнових кислот. Аномальні нуклеозиди інгібують функції вірусних полімераз, а при включенні у синтезовані нуклеїнові кислоти роблять їх не функціональними. Звичайно, це відбувається не тільки з вірусною, але і з



клітинними ДНК та РНК. Тому основною проблемою, яка обмежує застосування аномальних нуклеотидів у лікуванні вірусних інфекцій, є відсутність селективності їх дії та порушення клітинного метаболізму.

Таблиця 10.1

**Класифікація етіотропних антивірусних препаратів**

№ п/п	Препарат	Спектр антивірусної активності
1	2	3
1	<b><i>Аномальні нуклеозиди</i></b>	
	Азидомідин	Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ)
	Ацикловір	Віруси герпесу I та II типів, вірус вітряної віспи
	Ганцикловір	Віруси герпесу I та II типів, цитомегаловірус
	Відарабін	Віруси герпесу I та II типів, вірус вітряної віспи
	Офтан-ІДУ	Віруси герпесу I та II типів
	Рибавірин	Віруси грипу А та В, вірус гепатиту А, В та С, вірус лихоманки Ласса, кору, респіраторно синцитіальний вірус
	Трифлюридин	Вірус герпесу I типу, аденовіруси
	Цитарабін	Віруси герпесу I та II типів, цитомегаловірус, аденовіруси 2, 3, 7 та 12 типів
2	<b><i>Похідні адамантану</i></b>	
	Амантадин	Вірус грипу А, аденовіруси, вірус сказу
	Ремантадин	Вірус грипу А
	Адапромін	Вірус грипу А та В
	Дейтифорин	Вірус грипу А, віруси парагрипу, респіраторно синцитіальний вірус
	Віру-Мерц Серол	Віруси герпесу I та II типів
3	<b><i>Тіосемикарбазони</i></b>	
	Метисазон (марборан)	Вірус натуральної віспи
4	<b><i>Синтетичні амінокислоти</i></b>	
	Амбен	Віруси грипу А та В
	Амінокапронова кислота	Віруси грипу А та В, респіраторно синцитіальний вірус, віруси парагрипу
5	<b><i>Аналоги пірофосфату</i></b>	
	Триаптен	Віруси герпесу 1 та 6 типів, цитомегаловірус, віруси гепатиту А тв. В, ВІЛ
	Фосфоноацетат	Вірус герпесу I типу

1	2	3
6	<b>Інші препарати</b>	
	Арбідол	Віруси грипу А тв. В
	Хелепін	Герпесвіруси (простий герпес, саркома Капоші, герпетичний стоматит, вітряна віспа)
	Йодантипірин	Вірус кліщового енцефаліту, віруси Коксаки, ЕСНО, вірус везикулярного стоматиту, вірус грипу та парагрипу
7	<b>Віруліцидні препарати</b>	
	Алпізарин	Вірус герпесу I типу
	Госіпол	Віруси герпесу I та II типу
	Оксолін	Герпес-, адено-, рино-, ортоміксо- та параміксовіруси
	Ріодоксол	Віруси герпесу I та II типу, вірус вітряної віспи, папіломавіруси
	Теброфен	Адено- та герпесвіруси
	Флакозид	Віруси герпесу I та II типу
	Флореналь	Адено- та герпесвіруси

Похідні адамантану – це первинні аміни із визначеною структурою (конформація “крісло”). Дія препаратів відбувається на ранній стадії репродукції вірусів, а також мішенню їх дії може бути пізня стадія роздягання вірусів. Препарати цього ряду перешкоджають роздягання віруса після його проникнення до клітини. Сьогодні протигрипозні препарати похідних адамантану є найбільш ефективними засобами хіміотерапії та хіміопротекції грипу. Застосування амантадину та ремантадину – синтетичних нетоксичних протигрипозних препаратів вибіркової дії є великим досягненням хіміотерапії вірусних інфекцій. Проте використання цих препаратів може бути обмежене у зв'язку з появою стійких штамів вірусів.

Аналоги пірофосфату, на відміну від аномальних нуклеозидів, не підлягають внутрішньоклітинному метаболізму та безпосередньо пригнічують ДНК-полімеразу вірусів.

Механізм дії віруліцидних препаратів полягає у інактивації позаклітинних віріонів, на внутрішньоклітинний вірус дані сполуки не впливають. Віруліцидні препарати важко назвати суто анти вірусологічними препаратами, оскільки вони часто проявляють і антибактеріальний ефект.

Поряд з безсумнівною лікувальною ефективністю етіотропних противірусних засобів, вони мають ряд недоліків. У випадку аномальних нуклеозидів – це недостатня біодоступність (10-30 %), побічні реакції, канцерогенна, мутагенна та потенційно токсична дія на організм, відсутність селективності дії та порушення клітинного метаболізму, а також поява резистентних штамів вірусів при їх тривалому застосуванні. Аналоги пірофосфату мають також низьку біодоступність (12-22 %) і не діють на віруси

з мутаціями у генах вірусної ДНК-полімерази. З початком застосування похідних адамантану також з'явилися стійкі до їх дії штами вірусів.

Не зважаючи на існування такої кількості сучасних протівірусних засобів, в Україні для лікування вірусних хвороб використовується лише незначна їх кількість. Це пов'язано із суттєвими недоліками вказаних препаратів та їх високою вартістю.

#### **Запитання до розділу:**

1. Які етапи вірусного інфікування клітини є доступними для зупинки розвитку вірусної інфекції?
2. Коли було отримано перший антивірусний препарат?
3. На які групи за характером дії та клінічній значимості поділяються препарати, що застосовуються для хіміотерапії та хіміопрофілактики вірусних інфекцій?
4. Які ви знаєте препарати з етіотропними антивірусними властивостями?
5. Чим у більшості випадків обумовлений антивірусний ефект аномальних нуклеотидів?
6. Який недолік обмежує застосування аномальних нуклеотидів у лікуванні вірусних інфекцій?
7. Яким чином впливають на розвиток вірусної інфекції Похідні адамантану?
8. У чому полягає механізм дії аналогів пірофосфату?
9. У чому проявляється дія віруліцидних препаратів?
10. Які недоліки мають етіотропні протівірусні засоби?

## 11. ПРОТИВІРУСНИЙ ІМУНІТЕТ ТА АНТИВІРУСНІ ВАКЦИНИ

Механізми противірусного захисту можна поділити на фактори резистентності організму, в нормі несприйнятливо до певного виду вірусу (має видову несприйнятливність), фактори неспецифічного захисту сприйнятливо організму і фактори набутого імунітету.

**Фактори природженої резистентності** несприйнятливо організму обумовлюють природжений стан несприйнятливості до даної вірусної інфекції. Видова резистентність визначається не імунологічними реакціями організму, а неспецифічними механізмами. Мають значення анатомічні бар'єри (шкіра, слизові оболонки респіраторного тракту з потужним війчастим апаратом, секрети слизових оболонок, шлунковий сік). Головну роль відіграє клітинна резистентність, обумовлена нездатністю вірусу адсорбуватися і проникнути у клітину, вірус не може бути депротейнізованим. Це забезпечує абсолютну видову несприйнятливність. Її можна штучно подолати введенням депротейнізованих нуклеїнових кислот безпосередньо в клітину, що спричинює репродукцію одного покоління зрілих віріонів, нездатних до проникнення у сусідні клітини.

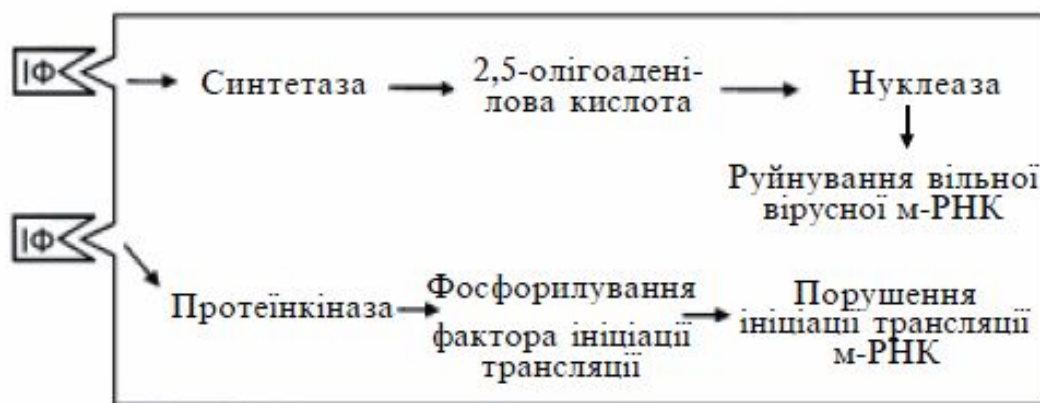
**Фактори неспецифічної резистентності** сприйнятливо організму здатні на перших етапах взаємодії з організмом пригнітити подальше розмноження і генералізацію вірусу задовго до включення механізмів імунітету. Найбільш вивченими є білкові речовини плазми і секретів слизових оболонок людини – інгібітори вірусної активності. Це термостабільні і термолабільні віруснейтралізуючі фактори, які можуть нейтралізувати вірус за рахунок антигемаглютинуючої дії, активізації комплексу вірус-антитіло (як кофактор). Вірусні інгібітори відіграють суттєву роль у захисті організму від вірусу на перших етапах інфекції, їхня активність може бути порівняною з титром антитіл, тому при серологічній діагностиці вірусних інфекцій необхідно диференціювати виявлені антитіла від вірусних інгібіторів, часто доводиться для цього обробляти сироватку, щоб видалити інгібітори.

**Фагоцитоз**, який відіграє дуже важливу роль у протибактеріальному захисті, малоефективний проти вірусу. Фагоцитовані віруси не гинуть у фагоциті, можуть бути захищені від дії інших противірусних факторів і транспортуватися всередину організму у фагоциті. Але є дані про участь фагоцитарної системи у боротьбі проти вірусу, особливо в осередку запалення. Роль фагоцитозу в противірусному імунітеті опосередкована, фагоцитоз включається у знищення клітин, уражених вірусом, на етапі взаємодії такої клітини з антитілами проти вірусу. Мікрофаги і макрофаги відіграють різні ролі. Поліморфнонуклеарні лейкоцити не відіграють суттєвої ролі у захисті проти вірусних інфекцій. Фактично, більшість вірусних захворювань характеризується поліморфнонуклеарною лейкопенією. З іншого боку, макрофаги фагоцитують віруси і уражені вірусами клітини відіграють важливу роль у звільненні кровотоку від вірусів.

**Температурний фактор** (підвищення температури тіла) при вірусній інфекції має суттєве значення в захисті, тому що не тільки активує багато

захисних механізмів, але й забезпечує термоінактивацію вірусів. Більшість вірусів пригнічується при температурі вище 39 °С. Тому при вірусних інфекціях не рекомендують призначати антипіретики (жарознижувальні засоби), якщо температура не піднімається вище 38 °С. Важливу роль відіграє регенерація клітин, у результаті якої відбувається селекція резистентних до вірусу клітин.

**Інтерферон.** А. Айзекс і Ж. Лінденман у 1957 році відкрили, що фрагменти хоріоалантоїсної оболонки курячого ембріона, оброблені живими або інактивованими вірусами грипу, продукують розчинну антивірусну речовину, яка надає клітинам стійкості до вірусної інфекції. Ця речовина дістала назву «інтерферон». Згодом було відкрито, що утворення інтерферону – природний механізм захисту проти вірусної інфекції, який мають клітини хребетних. Інтерферони – родина білків хазяїна, який їх кодує. Вони продукуються клітинами при стимуляції вірусними і невірусними індукторами. Інтерферон сам по собі не має прямої дії на віруси, але впливає на інші клітини того ж виду, забезпечуючи їм несприйнятливість до вірусної інфекції. В процесі дії інтерферону клітини утворюють білок («трансляційно-інгібуючий протеїн» – ТІП), який вибірково пригнічує трансляцію вірусної інформаційної РНК, не впливаючи на клітинну інформаційну РНК. ТІП фактично є сумішшю, принаймні, трьох різних ферментів (протеїнкінази, олігонуклеосинтетази і РНК-ази), які разом блокують трансляцію вірусної інформаційної РНК у вірусні білки (рис. 11.1). Було також встановлено, що антивірусна активність інтерферону може бути пов'язана з пригніченням вірусної транскрипції.



**Рис. 11.1. Механізм дії інтерферону**

Інтерферони є видотканинносPECIFIC. Інтерферон, утворений одним видом, може захищати від вірусної інфекції тільки клітини того ж або спорідненого виду. Таким чином, у клітинах людини проявляється антивірусний ефект людського інтерферону і, деякою мірою, інтерферону мавпи, але не інтерферону миші або курей. Активність не є вірусосPECIFIC. Інтерферон, індукований одним вірусом (або навіть невірусними індукторами), може забезпечувати захист проти інфекції як тим самим, так і неспорідненим вірусом. Однак віруси варіюють за їхньою чутливістю до інтерферону, а також за здатністю індукувати інтерферон. Цитотоксичні й вірулентні віруси – слабкі індуктори інтерферону, а слабовірулентні віруси – сильні. РНК-вмісні віруси є

кращими індукторами, ніж ДНК-вмісні. Прикладом сильних індукторів може бути вірус везикулярного стоматиту і вірус Сендай. Нуклеїнові кислоти (двоспиральна РНК) і деякі синтетичні полімери – особливо ефективні індуктори. Продукція інтерферону збільшується при підвищенні температури до 40 °С і пригнічується стероїдами та підвищеним кисневим потенціалом. Синтез інтерферону розпочинається приблизно через 1 годину після індукції і досягає високого рівня через 6–12 год. Швидкість індукції інтерферону набагато вища, ніж гуморальна імунна відповідь. Отже, інтерферони можуть відігравати найголовнішу роль у захисті хазяїна від вірусних інфекцій. На підставі антигенної характеристики, клітинного походження та інших властивостей розрізняють три типи інтерферонів: альфа, бета і гамма. Зазвичай інтерферон скорочено позначається як ІФН.

**Альфа-інтерферон (α-ІФН)**, або лейкоцитарний інтерферон, утворюється лейкоцитами після індукції відповідними вірусами. Це неглікозидований білок. Було ідентифіковано, принаймні, 16 антигенних підтипів.

**Бета-інтерферон (β-ІФН)**, або фібробластний інтерферон, утворюється фібробластами та епітеліоцитами після стимуляції вірусами або полінуклеотидами. Це глікопротеїд.

**Гамма-інтерферон (γ-ІФН)**, або імунний інтерферон, утворюється Т-лімфоцитами при стимуляції антигенами або мітогенами. Це глікопротеїд. Він здійснює переважно імуномодулюючу та протипухлинну функції, а не противірусний захист. Він також відрізняється від альфа- і бета-інтерферону наявністю у нього спеціального клітинного рецептора.

Інтерферони інактивуються протеолітичними ферментами, але не нуклеазами або ліпазами. Вони стійкі до нагрівання при 56–60 °С протягом 30–60 хв і до широкого діапазону рН (2–10), крім γ-ІФН, який є лабільним при рН=2,0. Їхня молекулярна маса становить близько 17 000. Вони слабо антигенні, тому звичайні серологічні тести непридатні для їх виявлення та оцінки. Дослідження інтерферонів базується на їх біологічній активності, наприклад, здатності інгібувати бляшкоутворення чутливим вірусом. Активність ІФН виражається в міжнародних одиницях (МО/мл, IU/ml).

Багато властивостей інтерферону роблять його ідеальним кандидатом на використання у профілактиці та лікуванні вірусних інфекцій: він нетоксичний, неантигенний, вільно поширюється в тілі, має широкий спектр антивірусної активності. Єдиним недоліком є його видоспецифічність, тобто інтерферон, утворений не клітинами людини, виявляється непридатним до клінічного застосування. Цю перешкоду було до деякої міри усунуто одержанням інтерферону з лейкоцитів лейкоцитарної плівки донорської крові, з використанням вірусу хвороби Ньюкасла або вірусу Сендай як індуктора. Сьогодні людський інтерферон доступний у необмеженій кількості внаслідок його виробництва шляхом клонування в бактеріях і дріжджах. Але повною мірою надії на інтерферон як антивірусний агент не виправдалися. Місцеве застосування великих доз препарату довело його ефективність проти інфекцій верхніх дихальних шляхів, герпетичного кератиту та бородавок геніталій.



Доведено обмежений ефект інтерферону при генералізованій герпетичній інфекції, а також при гепатиті В та С. Деякі результати подають надію при використанні інтерферону як засобу проти раку, особливо при лімфомах, але з'явилися і повідомлення про токсичну дію великих доз інтерферону у хворих на рак. Хоча інтерферон спочатку був визнаний як антивірусний агент, нині він більше відомий як регуляторний пептид, що належить до класу цитокінів. До основних біологічних властивостей інтерферонів належать:

15. Антивірусні ефекти: індукція стійкості до інфекцій.
16. Антимікробні ефекти: резистентність до внутрішньоклітинних інфекцій (токсоплазмоз, хламідіоз, малярія).
17. Клітинні ефекти: пригнічення клітинного росту та проліферації, а також синтезу ДНК і білка, збільшення експресії антигенів головного комплексу сумісності на поверхні клітин.
18. Імунорегуляторні ефекти: збільшення цитотоксичної активності НК-, К- і Т-клітин; активація цитоцидності макрофагів, активація Т-супресорів, пригнічення гіперчутливості уповільненого типу.

### **11.1. Імунологічні механізми противірусного захисту**

Фактори специфічного імунітету при вірусних інфекціях ті самі, що і при інфекціях іншої етіології: антигенреактивні молекули (антитіла) і клітини (антигенреактивні Т-лімфоцити) забезпечують відповідно гуморальний і клітинний імунітет.

Віруси як антигени принципово не відрізняються від інших збудників. Стимуляція імунної системи організму вірусними агентами приводить до формування імунітету, який при багатьох вірусних захворюваннях настільки стійкий, що зберігається на все життя (після натуральної та вітряної віспи, поліомієліту, кору, епідемічного паротиту). При бактеріальних інфекціях це спостерігається рідко. Однак збереження імунітету на все життя може бути наслідком довічної персистенції вірусу в організмі.

Антигени вірусів різні, їх роль в імунних реакціях неоднакова. Наприклад, антитіла до нейрамінідази вірусу грипу меншою мірою нейтралізують інфекційні властивості вірусу, ніж антитіла до гемаглютиніну. Антитіла до нуклеїнових кислот вірусу відіграють незначну роль. Головна роль належить оболонковим антигенам, блокада яких антигенами перешкоджає проникненню вірусу в клітину. Вірусні антигени можуть перебувати і на поверхні заражених клітин (вірусіндуковані антигени), тому що остаточне визрівання може відбуватися під час виходу вірусу з клітини. В процесі репродукції вірусу в клітині відбувається також синтез вірусоспецифічних неструктурних білків, які не входять до складу віріона, але необхідні для репродукції. Ці білки можуть мати антигенні властивості і бути вірусіндукованими.

Віріони стимулюють гуморальні та клітинні імунні реакції. Розмноження вірусу у організмі за наявності інфекції спричинює не тільки кількісно більшу імунну реакцію, а й звільняє і робить доступним для імунної системи цілий

діапазон вірусних антигенів, включаючи поверхневі та внутрішні антигени, а також неструктурні антигени типу ранніх білків.

Для здійснення гуморального антивірусного імунітету найважливішу роль відіграють антигени класів IgG, IgM і IgA. IgG та IgM відіграють головну роль у крові та тканинному просторі, тоді як IgA більш важливі на поверхні слизових оболонок. Антитіла здійснюють нейтралізацію вірусу кількома механізмами. Вони можуть запобігти адсорбції вірусу на клітинних рецепторах, збільшуючи деградацію вірусів, або виходу вірусного потомства з інфікованих клітин. Комплемент може реагувати разом з антитілами, ушкоджуючи поверхню оболонкових вірусів, а також здійснюючи цитоліз інфікованих вірусом клітин.

Не всі антитіла можуть нейтралізувати інвазійну здатність вірусів: антитіла до внутрішніх антигенів – не нейтралізують, а до поверхневих антигенів – розрізняються за їх здатністю до нейтралізації. Наприклад, після грипозної інфекції з'являються два типи антитіл до поверхневих антигенів: антигемаглютинін та антинейрамінідаза. Перший тип нейтралізує інфекційність вірусу грипу, другий – ні. Антинейрамінідаза може, однак, пригнічувати вихід потомства віріонів з інфікованих клітин.

Деякі антитіла можуть, як це не парадоксально, збільшувати інвазійну здатність вірусу. Гуморальні антитіла інколи можуть фактично брати участь у патогенезі. Антитіла можуть спричинювати комплементзалежне або імунокомплексне пошкодження клітин. Почастішання інфекцій, спричинених респіраторно-синцитіальним вірусом у ранньому дитинстві, як вважають, є результатом наявності пасивно набутих материнських антитіл. У старших дітей, в яких немає антитіл, вірус обумовлює легкий перебіг захворювання. Патогенез деяких вірусних геморагічних лихоманок, як вважають, є імунологічною тромбоцитопенією. Більшість позапечінкових уражень при серозному гепатиті може бути обумовлена імунними комплексами.

Була висунута гіпотеза, що гуморальні антитіла не можуть відігравати суттєву роль у захисті проти вірусних інфекцій. Підставою для цього були спостереження, що особи з агаммаглобулінемією здатні мати нормальну стійкість до вірусних інфекцій, на відміну від їх надзвичайної сприйнятливості до бактеріальних інфекцій. Це не може бути абсолютним доказом, оскільки навіть особи з агаммаглобулінемією утворюють невелику кількість антитіл, яких може бути достатньо для захисту проти вірусних інфекцій. Антивірусна активність гуморального імунітету виразно проявляється в ефективності материнських антитіл та пасивно введеного імуноглобуліну для запобігання новим вірусним інфекціям. Захисний ефект вбитих вірусних вакцин базується на їхній здатності стимулювати гуморальні антитіла.

Найпершою ознакою клітинного імунітету при вірусних інфекціях було виявлення підвищеної чутливості після щеплення в імунних осіб. Подібна шкірна реактивність також відмічається при паротиті. Нормальна стійкість до вірусних інфекцій, яка виявляється при агаммаглобулінемії, пов'язується з клітинним імунітетом, хоча може також бути обумовлена інтерфероном або іншими неімунними механізмами. В осіб з порушенням клітинного імунітету



виявляється підвищена сприйнятливість до зараження вірусами герпесу, віспи та кору. Введення антилімфоцитарної сироватки спричинює смертельну інфекцію в мишей, заражених сублетальною дозою вірусу ектромелії. Як вважають, клітинно-опосередкований імунітет відіграє головну роль в одужанні від вірусних інфекцій, при яких вірусемія не відіграє суттєвої ролі, а інфіковані клітини мають вірусні специфічні антигени на своїй поверхні. При деяких вірусних інфекціях клітинний імунітет може відігравати роль в ураженні тканин (лімфоцитарний хориоменінгіт у мишей).

Клітинний імунітет реалізується за рахунок дії Т-кілерів на уражену вірусом клітину за рахунок взаємодії рецепторів Т-кілера з вірусним або вірусіндукованими антигенами на поверхні ураженої клітини. В результаті клітина гине, цикл репродукції вірусу переривається.

Деякі вірусні інфекції спричинюють пригнічення імунної реакції. Корова інфекція призводить до тимчасового пригнічення підвищеної чутливості до туберкуліну. Взагалі вірусні інфекції супроводжуються стійким імунітетом до реінфекції, який може інколи бути довічним. Винятки (вірусний нежить, грип) обумовлені не недостатністю імунітету, а тим, що повторна інфекція спричинена антигенно різними вірусами. Живі вірусні вакцини також стимулюють більш тривалий захист, ніж бактеріальні.

## **11.2. Антивірусні вакцини**

Вакцини – препарати, призначені для створення активного імунітету в організмі щеплених людей чи тварин. Основним діючим агентом кожної вакцини є імуноген, тобто корпускулярна чи розчинена субстанція, що несе на собі хімічні структури, аналогічні компонентам збудника захворювання, відповідальним за вироблення імунітету.

Для більшості вірусних інфекцій є характерним тривалий та ефективний імунітет. Вірусні вакцини також створюють стійкий захист і взагалі більш ефективні, ніж бактеріальні.

Вірусні вакцини можуть бути живі або вбиті (табл. 11.1). Живі вакцини є більш ефективними (вакцина проти віспи, жовтої лихоманки). Вакцина проти віспи використовувалась як єдиний засіб для глобального викорінення цього захворювання. Ранні живі вакцини були одержані емпірично з природних вірусів (вакцина Дженнера з вірусу коров'ячої віспи) або атенуацією шляхом послідовних пасажів (вакцина проти жовтої лихоманки). Основою цього методу був випадковий вибір авірулентних мутантів. З розвитком більш точних генетичних методів живі вакцини стали одержувати вибором бляшок (вакцина Себіна проти поліомієліту) або з термостабільних мутантів (грипозна вакцина). Більш сучасний метод – це одержання вакцинних штамів із потрібними антигенними властивостями за допомогою рекомбінації (грипозна вакцина).

Вбиті вакцини були одержані шляхом інактивації вірусів високою температурою, фенолом, формаліном або бета-пропіолактоном. Опромінення ультрафіолетовим промінням є недостатнім через ризик множинної реактивації. Зниження реактогенності вбитих вакцин досягається очищенням вірусів. Побічні реакції можна зменшити також за допомогою субодиночних вакцин, у

яких вірус розщеплюється детергентами, а у вакцину включаються тільки відповідні антигени.

Таблиця 11.1

**Вірусні вакцини для широкого застосування**

№ п/п	Хвороба	Тип вакцини	Спосіб одержання
1	Поліомієліт	Жива	Авірулентні штами, що виростили у культурі клітини нирки мавпи
2	Сказ	Вбита	Вірулентні штами, що виростили в культурах клітин нирки мавпи, вбиті формаліном
		Вбита	Фіксований вірус, який реплікували у мозку вівці та інактивований фенолом або бетапропіолактоном
3	Жовта гарячка	Жива	Атенуйований вірус, що виріс у курячому ембріоні і ліофілізований
4	Японський енцефаліт	Вбита	Вірус, розмножений у мозку мишей та інактивований формаліном
5	Паротит	Жива	Атенуйований вірус, який виріс у культурі фібробластів курячого ембріона
6	Грип	Вбита (субодинична)	Вірус, розщеплений дезоксихолатом натрію
		Жива (ослаблена)	Вірус, атенуйований послідовними пасажами на курячих ембріонах
		Жива (мутантна)	Авірулентні (ts) термостабільні мутанти
		Жива (рекомбінантна)	Рекомбінанти з поверхневими антигенами нових штамів
7	Кір	Жива	Атенуйований вірус, який вирощували у культурі тканин
8	Краснуха	Жива	Атенуйований вірус, який вирощували у культурі тканин
9	Гепатит В	Клонована субодинична	HBs антиген, клонований у дріжджах

Живі вакцини мають ряд переваг, їх достатньо вводити одноразово. Вони можуть вводитися через вхідні ворота природної інфекції для створення місцевого імунітету, стимулювати вироблення широкого спектра імуноглобулінів до цілого ряду вірусних антигенів, а також стимулювати розвиток клітинно-опосередкованого імунітету. Вони забезпечують ефективніший і триваліший імунітет, ніж вбиті вакцини, їхнє виготовлення економічніше, а застосування зручніше, особливо при масовій імунізації. Деякі з них можна використовувати як асоційовані вакцини (вакцина «краснуха – паротит – кір»).

Живі вірусні вакцини мають ряд недоліків. Існує деякий ризик реверсії атенуйованого вірусу до вірулентного. Вакцина може бути забруднена потенційно небезпечними вірусами типу онкогенних. Вірус може поширюватися від вакцинованих осіб до контактних. Це є серйозною небезпекою в деяких ситуаціях, коли відбувається передача вакцинного вірусу імунодефіцитним особам, але інколи це може бути перевагою (як при поліомієліті, коли прищеплений контингент розширюється за рахунок природного розповсюдження вакцинного вірусу серед дітей і дорослих). Інтерференція з наявними в організмі вірусами може іноді запобігати імунній реакції після щеплення живою вакциною. Живі вакцини термолабільні, довго зберігаються в холоді. Деякі живі вакцини можуть бути причиною місцевих та віддалених ускладнень (вакцина проти віспи).

Інактивовані вакцини мають перевагу щодо стабільності та безпеки. Їх можна застосовувати в комбінації як багатовалентні вакцини. Немає небезпеки розповсюдження вірусу від вакцинованих осіб до невакцинованих. До недоліків належать необхідність багаторазового введення, а також відсутність виникнення місцевого та клітинного імунітету.

Пасивна імунізація людським імуноглобуліном, сироваткою реконвалесцентів або специфічним імуноглобуліном створює тимчасовий захист проти багатьох вірусних захворювань типу кору, паротиту та інфекційного гепатиту. Ці препарати рекомендовані тільки для неімунних осіб, які зазнали ризику зараження. Зокрема комбінована активна та пасивна імунізація – основний метод профілактики сказу.

### **Запитання до розділу:**

1. Які ви знаєте фактори прородної резистентності?
2. Яким чином знешкоджують вірус фактори неспецифічної резистентності?
3. Який механізм противірусної активності інтерферону?
4. Які біологічні властивості притаманні інтерферонам?
5. Які імунні реакції стимулюють вірусні захворювання?
6. Які речовини відіграють найважливішу роль у здійсненні гуморального антивірусного імунітету?
7. Яким чином можна створити тривалий та ефективний імунітет проти вірусних хвороб?
8. Що таке вакцина? Які бувають вакцини?

## 12. ВІРОТЕРАПІЯ

Різні віруси викликають різні хвороби, що пов'язане з тропізмом вірусів (здатністю приєднуватись до різних клітинних рецепторів). Так клітини печінки мають один тип рецепторів, що використовується однією родиною вірусів, в той час як нервові клітини мають інші рецептори для інших родин вірусів. Таким чином, кожний тип вірусу інфікує певний тип клітин. Така риса вірусів робить їх привабливими об'єктами для розвитку нових протипухлинних технологій. Суть сказаного зводиться до створення таких вірусів, які б могли взаємодіяти з інфікованими клітинами, але не впливати при цьому на нормальні клітини. Такий підхід дозволив би уникнути багатьох побічних ефектів хіміотерапії пухлин.

Сьогодні ведуться генетичні розробки спектру вірусів здатних знаходити та руйнувати пухлини: селективно інфікуючи та вбиваючи пухлинні клітини, новостворені віруси не повинні впливати на життєдіяльність нормальних клітин. Ця нова стратегія – віротерапія дала гарні результати на моделях тварин та при клінічних дослідженнях на людях. Ведуться подальші розробки віротерапії як засобу моно- та комбінованої з хіміопрепаратами терапії онкозахворювань. Крім того, розвиваються різні методи мічення вірусів радіоактивними чи флюоресцентними мітками для встановлення можливості вивчення шляху вірусного агенту в організмі.

Перша думка про можливість застосування вірусів у лікуванні пухлин була висловлена у 1912 році гінекологом з Італії, що спостерігав регресію цервікальної пухлини у жінок, яким була введена вакцина проти сказу, що містила живий ослаблений вірус. Наприкінці 40-х років ХХ століття були зроблені спроби лікування за допомогою ін'єкцій вірусу в пухлини, проте успіх був мізерний. 20 років потому було помічено, що вірус хвороби Ньюкасла здатний інфікувати пухлинні клітини. З цього часу вчені почали пошуки вірусів здатних інфікувати пухлини в лабораторних умовах. Не дивлячись на те, що критики вважали, що такі віруси мають непрямий вплив на пухлини, шляхом активації імунної системи пацієнта, повідомлення про віруси та лікування пухлин продовжували з'являться в медичній літературі.

Сучасна концепція віротерапії бере свій початок з другої половини 1990-х років, коли були опубліковані незалежні дослідження проведені Fran McCormic та Daniel R. Henderson. Їх дослідження показали можливість застосування віротерапії для лікування пухлин людини, прищеплених мишам. Обидві групи застосували в своїх дослідженнях аденовіруси, що викликають нежить. Аденовіруси були вибрані дослідниками з тієї причини, що на той час вони були добре вивченими з точки зору молекулярної біології та генної терапії. Аденовіруси мають 20-гранний капсид з 12 білковими шипами, які взаємодіють з клітинними рецепторами.

Аденовіруси відрізняються від інших типів вірусів, що застосовуються в генній терапії для лікування спадкових хвороб. В генній терапії зазвичай використовуються ретровірусні вектори, які інтегрують у клітинну ДНК. На

відміну від ретровірусів аденовіруси не інтегрують свою ДНК у клітинну ДНК, гени які вони вносять у клітину працюють лише певний час.

В загальному, тести з залученням аденовірусних векторів для лікування пухлин були безпечними, за винятком одного. В 1999 році помер волонтер, який отримав ін'єкцію аденовірусів в якості терапії пухлини печінки. Дослідники вдосконалюють аденовірусні та інші вірусні чи невірусні вектори, для збільшення їх безпечності та зменшення можливості повторення трагедії. Оскільки призначенням віротерапії є знищення пухлинних клітин, а не введення певного гену в клітину, то розвиток безпечніших та направлених векторів є більш важливим для дослідників в даній галузі.

Аденовіруси мають характеристики, що роблять їх більш безпечними векторами. Майже кожна людина хоч один раз на життя хворіла на аденовірусну інфекцію і саме тому більша частина людей має антитіла до цих вірусів. В тих випадках, коли організм розпізнає аденовірусні вектори як чужорідні та стимулює імунну систему до боротьби з ними, застосування аденовірусів для терапії пухлин може супроводжуватись виникненням складних грипоподібних симптомів. Виведення вірусів з організму може зводити до нуля ефективність терапії. В той же час, впізнавання імунною системою вірусів говорить про те, що віруси не репродукуються безконтрольно. Зараз розробляються різноманітні підходи для оптимізації ефективності віротерапії та мінімізації побічних ефектів, що можуть бути викликані аденовірусами. Ці стратегії включають введення імуносупресорів під час терапії та модифікацію аденовірусів, при яких вони б не викликали гострих реакцій імунної системи.

На сьогодні відомо два підходи для встановлення того, що вектори досягнуть мішені і не викличуть сторонніх ефектів. При першому підході дослідники намагаються створити такі умови, при яких віруси б інфікували чи перетворювали переважно злоякісні пухлини. Такий підхід отримав назву трансдуктивного планування. Другий підхід, транскрипційне планування, включає в себе створення дефектних вірусів, які б могли розвиватись тільки у клітинах пухлин.

Суть першого підходу полягає в тому, що аденовіруси більш ефективно зв'язуються з нормальними, а не з трансформованими тканинами. Цю властивість вірусів ми можемо змінювати за допомогою використання спеціальних антитіл, що взаємодіють з виступами на поверхні вірусу та зумовлюють селективне зв'язування вірусів зі специфічним протеїном на поверхні ракових клітин. Одразу після того як вірус досягає клітини-мішені, остання засмоктує його у вигляді вакуолі оточеної мембраною. Після зв'язування з клітиною-мішенню модифікований вірус потрапляє в клітину шляхом рецепторного ендоцитозу. В цитоплазмі відбувається вивільнення нуклеокапсиду. Вірусний капсид переміщується до ядерної пори та вводить свою ДНК в ядро клітини. На наступному етапі вірусна ДНК примушує клітину синтезувати вірусну ДНК та білки. Далі відбувається самозбірка віріонів. На заключному етапі вірус активує ген "загибелі клітини", яка повністю лізується з

вивільненням вірусного потомства, що поширюється до інших трансформованих клітин.

Терапевтичні віруси можуть бути сконструйовані іншим шляхом. Так були сконструйовані аденовіруси, що приєднуються до клітинних протеїнів інтегринів. Функція інтегринів полягає в забезпеченні взаємодії з міжклітинним матриксом, що з'єднує клітини в тканині. В зв'язку з тим, що ракові клітини формують метастази, котрі проникають крізь шари нормальних тканин та розповсюджуються по організму, то вони продукують набагато більше інтегринів в порівнянні з нормальними клітинами.

В основі другого підходу лежить здатність генетичних перемикачів (промоторів) впливати на функціональну активність гену в певних типах клітин. Хоч кожна клітина організму містить однаковий генетичний набір, у зв'язку зі спеціалізацією клітини, в різних клітинах в різний час експресуються неоднакові гени. Наприклад, меланоцити (клітини шкіри) виробляють багато пігменту меланіну на відміну від клітин печінки. Відповідно, промотор ключового ензиму, що відповідає за синтез меланіну, ефективно працює в меланоцитах, але вимкнений в інших клітинах. В меланомі (злоякісна пухлина шкіри) ген, що кодує цей ензим повністю функціональний. Саме з цим пов'язана поява кольору у клітин меланоми. З огляду на це були синтезовані аденовіруси, що мають промотори для цього ензиму суміжні з генами, які є важливими для реплікації вірусів. Хоч ці віруси можуть інфікувати нормальні клітини, вони можуть репродукуватися лише у меланоцитах, які містять певні білки, що запускають в роботу потрібний промотор.

Сьогодні конструюються аденовіруси з різними промоторами, які обмежують їх активність в певних органах чи тканинах. Наприклад, при пухлинах печінки вводять промотор гену  $\alpha$ -фетопротеїну, який в нормі вимкнений, але в пухлині працює. Аденовіруси, що містять цей промотор є перспективними для лікування пухлин печінки. W. Simons зі співробітниками проводили тестування даного підходу на чоловіках зі злоякісними пухлинами простати, що не піддавались лікуванню опроміненнями. Дослідники використовували аденовіруси, що містили промотор простат-специфічного антигену, який в надлишку вироблявся пухлинними клітинами. Вони застосували віротерапію до 20 чоловіків, що отримували різні дози аденовірусів. В 2001 р. W. Simons з колегами повідомили, що ні в одного з чоловіків не спостерігалось серйозних побічних ефектів, причому в п'яти чоловіків, що отримали найвищі дози вірусів, спостерігалось зменшення пухлин по меншій мірі на 50%.

Для того, щоб віруси вибрали трансформовані, а не нормальні клітини, під час віротерапії необхідно комбінувати обидва описані вище підходи. Наприклад, аденовіруси, що містять промотор ферменту, відповідального за синтез меланіну, можуть також реплікуватися в нормальних меланоцитах і викликати виникнення депігментованих плям. Віруси, при створенні яких комбінуються два підходи, повинні мати менше можливостей для інфікування нормальних клітин.

При розвитку інших стратегій віротерапії до уваги береться той факт, що клітини в пухлині діляться неконтрольовано. Здорові клітини виробляють білки, що припиняють ділення клітин – ретинобластому (*Rb*) та *p53* білки. В трансформованих клітинах гени, що кодують ці білки, мають мутації або інактивовані. Деякі віруси, включаючи аденовіруси, інтерферують з механізмами зупинки поділу нормальних клітин виробленням протеїнів, які взаємодіють з *Rb* та *p53* та інактивують їх. Це пов'язане з тим, що ці віруси реплікуються тільки в тих клітинах, які готові до ділення. З погляду на це були сконструйовані аденовіруси, які не мають здатності інактувати *Rb* та *p53*. Нормальні клітини, в яких функціонують ці білки, при інфікуванні вірусом припиняють ділення, блокуючи таким чином його реплікацію. Проте, такі віруси ефективно репродукуються в тих системах, де описані білки не працюють. На сьогодні даний підхід розробляється для лікування оваріальних пухлин (рак яєчників).

Нині розробляється цілий ряд вірусних препаратів (табл. 12.1).

Таблиця 12.1

**Характеристика основних віропрепаратів, що знаходяться на останніх стадіях клінічних досліджень**

Вірусний вектор	Хвороба	Вірусні модифікації	Компанія-розробник
ВПГ	Меланома	Ген, що кодує колонієстимулюючий фактор макрофагів	BioVex
Адено-вірус	Рак простати	Промотори простатспецифічного антигену	Cell Genesys
ВПГ	Гліома	Генні делеції, що дозволяють реплікуватись тільки в здатних до поділу клітинах	Cruasade Laboratories
ВПГ	Гліома, рак ободової кишки	Генні делеції, що не дозволяють репродукуватись в нормальних клітинах	MediGene
Рео-вірус	Гліома, рак простати	Репродукуються тільки в клітинах з онкогеном <i>ras</i>	Oncolytics Biotech

ВПГ – вірус простого герпесу

В даний час конструюються терапевтичні віруси, які роблять інфіковану клітину більш чутливою до хіміопрепаратів. Дана технологія включає вбудовування в вірусну ДНК генів, що кодують ферменти, відповідальні за перетворення нетоксичних попередників в токсичні хіміопрепарати. В 2002 році А. Lieber зі співробітниками доповідав про створення аденовірусів, що кодують ензими, які здатні конвертувати нешкідливі препарати в антипухлинні препарати камптотецин та 5-флюороурацил. Вчені сконструювали віруси таким чином, щоб вони могли синтезувати дані ензими тільки в тих клітинах, що

активно діляться. В результаті проведених досліджень встановлено, що при введенні вірусів разом з нетоксичними попередниками хіміопрепаратів мишам, яким були імплантовані клітини цервікальної пухлини людини, віруси репродукуються та розповсюджуються в пухлині.

Отже, віротерапія є перспективним підходом при лікуванні онкозахворювань. Проте, необхідно отримати додаткову інформацію про поведінку та активність віропрепаратів в організмі людини. Сьогодні ведуться сумісні з радіологами пошуки нових та простих методик дослідження ефективності реплікації вірусів при віротерапії. Ці методики включають в себе вбудовування в геном вірусу генів, що зумовлюють продукцію маркерних молекул для вірусу чи вірус-інфікованої клітин. Маркером може бути або флюоресцентний білок, який може бути виявлений прямим методом чи білок, який дуже швидко приєднує радіонукліди. Флюоресцентний білок повинен працювати краще в тих пухлинах, які можна дослідити за допомогою ендоскопу (наприклад, пухлини гортані). При застосуванні ендоскопу про місцезнаходження вірусу судять по флюоресценції білків. Проте в даному випадку цей підхід краще застосовувати для вірусів, що не вбивають клітини. Можливо в майбутньому введення міток у віруси, які можуть селективно розмножуватись тільки в клітинах пухлин, дозволить проводити ранню діагностику онкозахворювань та встановлювати точну локалізацію кихітних пухлин.

#### **Запитання до розділу:**

1. Що таке віротерапія?
2. Чому саме аденовіруси були обрані у якості векторів при віротерапії?
3. Які підходи використовуються вченими при розробці вірусних препаратів?
4. Що таке трансдуктивне і транскрипційне планування у розробці вірусних препаратів?
5. Чому аденовіруси інфікують нормальні, а не ракові клітини? Яким чином можна змінити цю властивість вірусів?
6. Який механізм дії вірусних препаратів на ракові клітини?
7. Які вам відомі вірусні препарати, що досліджуються нині?
8. Який принцип конструювання вірусних препаратів, що роблять ракові клітини чутливими до хіміотерапії?
9. Чому віротерапія є перспективним підходом при лікуванні онкозахворювань?



### 13. САНІТАРНА ВІРУСОЛОГІЯ

Концентрація населення у великих містах, розвиток промисловості і ріст промислових об'єктів призводить до збільшення біологічного забруднення оточуючого середовища, стічних вод, відкритих водойм, ґрунтів, а також підземних джерел води і атмосферного повітря. Тим самим створюються умови для виживання і циркуляції вірусів в об'єктах оточуючого середовища. Оскільки зберігання життєдіяльності віруса у воді, ґрунті та харчових продуктах є одним з основних факторів, які сприяють розповсюдженню інфекційних хвороб, виникла необхідність вивчення патогенних для людини вірусів в об'єктах зовнішнього середовища. Цим займається санітарна вірусологія.

Предметом санітарної вірусології є вивчення різноманітних патогенних для людини вірусів в об'єктах навколишнього середовища (вода, ґрунт, повітря, харчові продукти і ін.), розробка методів їх ідентифікації та ефективних заходів щодо санації об'єктів оточуючого середовища.

Задачею санітарно-вірусологічної служби є систематичне санітарно-вірусологічне обстеження стічних вод на міських очисних спорудах, води відкритих водойм, які використовуються для питного і господарського водопостачання, питної води джерел централізованого водопостачання, ґрунтів землеробних полів зрошення, повітря лікарняних закладів, продуктів харчування і т. д. Ці дослідження дозволяють контролювати циркуляцію патогенних для людини вірусів в навколишньому середовищі.

Індикація вірусів у навколишньому середовищі складається з декількох етапів: 1) концентрація вірусних агентів із оточуючого середовища; 2) транспортування проб в лабораторію; 3) виділення вірусів з використанням культур клітин і лабораторних тварин або курячих ембріонів; 4) ідентифікація виділених агентів. Транспортування, виділення та ідентифікація вірусів здійснюється за допомогою загальноприйнятих вірусологічних методів і специфічної для санітарної вірусології проблемою виявляється лише концентрація вірусів із навколишнього середовища, яка потребує розробки спеціальних методичних прийомів.

#### 13.1. Санітарна вірусологія води

Основною причиною наявності у воді патогенних для людини вірусів є забруднення її фекаліями людини. У фекаліях людини виявлено більше 100 різноманітних вірусів, причому деякі з них, які належать до сімейства пікорнавірусів, аденовірусів і реовірусів, володіють термостабільністю і тривалий час можуть зберігати життєздатність. Ряд вірусів стійкі до звичайних дезінфектантів, включаючи хлорування, і можуть бути виявленими в стічних водах на великій відстані від джерела контамінації. У воді при контамінації її людськими фекаліями виявляються ті ж самі віруси, що і у фекаліях (табл. 13.1).

*Таблиця 13.1*

## Патогенні для людини віруси, які виявлено у воді

№ п/п	Сімейство	Рід	Представники	Хвороба
1	Пікорнавіруси	Ентеровіруси	Поліовіруси	Лихоманка, параліч, менінгіт
			ЕСНО	Респіраторні захворювання, діарея, менінгіт
			Коксакі А	Герпангіна, респіраторні захворювання, менінгіт
			Коксакі В	Респіраторні захворювання, менінгіт, міокардит, плевралгія (плевродинія)
			Ентеровіруси типу 68-71	Менангіт, енцефаліт, респіраторні захворювання, геморагічний ентеровірусний кон'юктивіт
			Вірус гепатиту А	Інфекційний гепатит (гепатит А)
2	Реовіруси	Ротавіруси		Гострий гастроентерит, переважно у дітей
		Реовіруси		Респіраторні захворювання
3	Аденовіруси	Аденовірус и ссавців	Аденовіруси людини	Респіраторні захворювання, кон'юктивіт

ЕСНО – група ентеровірусів (*Enteric cytopathogenic human orphan* – кишечні цитопатогенні віруси-сироти)

Найбільше виділення кишечних вірусів відбувається літом і восени у зв'язку зі збільшенням кількості кишечних захворювань. Однак спалахи гастроентеритів, викликаних ротавірусами, зустрічаються зазвичай зимою і ранньою весною. Масивне виділення ентеровірусів із кишечника хворих людей і здорових вірусоносіїв викликає значне забруднення вірусами стічних вод, а їх стійкість їх до несприятливих факторів зовнішнього середовища обумовлює тривале виживання у воді. Таким чином, стічні води є основним резервуаром ентеровірусів у зовнішньому середовищі.

Присутність ентеровірусів у воді централізованого водопостачання представляють епідемічну небезпеку щодо поліомієліту та інших

ентеровірусних інфекцій, гастроентеритів, гепатиту А і може призвести як до спорадичних випадків, так і до спалахів цих інфекцій.

Тривалість зберігання вірусів у воді значно збільшується при зменшенні температури. Так, вірус поліомієліту зберігає свою життєздатність у річковій і водопровідній воді при температурі 4 °С 90 днів, а при температурі 37 і 20 °С відповідно 10 і близько 49 днів. Чим більша вихідна концентрація вірусу, тим більш тривалий час він виявляється у воді. Терміни життєздатності для різних вірусів коливаються у широких межах. Найбільш витривалими до дії зовнішніх факторів є віруси Коксакі групи А, менш витривалими – віруси поліомієліту, найбільш короткий термін збереження життєздатності у вірусів Коксакі групи В (30 – 50 днів). Віруси ЕСНО 7 набагато довше зберігаються у воді, ніж віруси поліомієліту. Аденовіруси більш стійкі до зовнішніх чинників, ніж віруси поліомієліту та ЕСНО. Аденовіруси деяких серотипів зберігають свою життєздатність у воді при температурі 4 °С на протязі двох років і більше. До несприятливих факторів зовнішнього середовища найбільш стійким із групи ентеровірусів є вірус гепатиту А. Даний вірус досить тривалий час зберігає життєздатність у воді – від декількох тижнів до місяців. Відомі спалахи гепатиту А у зв'язку з поширенням інфекції через сиру колодязну воду. У забруднених водоймах віруси зберігають свою інфекційну здатність набагато довше, ніж у чистих. Так, у морській воді термін життєздатності вірусів набагато коротший у зв'язку з підвищеним вмістом різноманітних солей та наявності йоду, який має віруліцидну дію. Певну віруліцидну дію справляють різні речовини, які виробляються мікроорганізмами та розчинені хімічні речовини, що знаходяться в морській воді. Із ряду мікроорганізмів у експериментальних умовах найбільш тривалий термін збереження життєздатності у воді різного ступеню забрудненості виявлено у фага кишкової палички (понад 10 місяців). Він є можливим кандидатом у санітарно-показові мікроорганізми.

Основними об'єктами санітарно-вірусологічного дослідження є стічні води, стічні води на етапах очистки та знезаражування, вода відкритих водойм, що використовуються як джерела водопостачання, водопровідна вода, вода підземних джерел, питна вода у розвідній водопровідній мережі, вода питна доочищена, вода питна бутильована, вода морських і прісних водойм, що використовуються для рекреаційних потреб та вода плавальних басейнів та аквапарків.

Санітарно-вірусологічне дослідження водних об'єктів здійснюється під час проведення запобіжного та поточного державного санітарно-епідеміологічного нагляду, а також за епідемічними показаннями.

Санітарно-вірусологічне дослідження води складається з наступних етапів:

- відбір проб для дослідження;
- підготовка проб для дослідження (первинна обробка матеріалу);
- концентрація вірусів у пробах води;
- деконтамінація вірусного концентрату;

- вірусологічне дослідження (виділення вірусу або виявлення його антигенів та фрагменту геному).

Щодо методів концентрації кишечних вірусів, що знаходяться у воді, то дослідженню підлягає вода центрального водопостачання, колодязів, відкритих водойм та плавальних басейнів. Дослідження стічної вод проводять з ціллю вивчення циркуляції вірусів серед населення даної місцевості, ступінь забруднення води вірусами, ефективність роботи очиних споруд тощо. Дослідження води поверхневих і підземних вод проводять при виборі джерела води для центрального водопостачання, для оцінки санітарного стану місць відпочинку та за епідеміологічними показниками. Дослідження питної води проводять лише за епідеміологічними показниками.

Методи концентрації вірусів із води можна умовно поділити на 4 групи:

- I. Фізичні (ультрацентрифугування, фільтрація, ультрафільтрація, пінна флотация, електрофорез та електроосмос).
- II. Фізико-хімічні методи (преципітація етиловим спиртом, сульфатом амонію, сульфатом алюмінію, двохвалентними катіонами, преципітація у ізоелектричній точці вірусного білка, концентрація поліетиленгліколем).
- III. Адсорбційні методи (адсорбція на марлевому тампоні, активованому вугіллі, природних мінеральних сорбентах – бентоніті, асканінті та інших іонообмінних смолах, а також адсорбція на аміноетоксіяеросилі, поліметилксилосані, макро-пористому склі та ін.).
- IV. Біологічні методи (адсорбція на дріжджових клітинах та інших мікроорганізмах).

Вибір методу концентрації вірусів у пробах води залежить від багатьох чинників: ступеня забруднення води, чутливості методики, доступності стандартизованого адсорбенту, наявності відповідного обладнання (наприклад, ультрацентрифуг з охолодженням або спеціального обладнання для ультрафільтрації) та навантаження на лабораторію. Усі роботи, пов'язані з концентрацією та виділенням вірусів, здійснюються за умови дотримання правил безпеки у повній відповідності до регламентуючих документів.

Санітарно-вірусологічний моніторинг за забрудненням води (стічної, поверхневих та підземних водойм, питної), як правило, в практичних лабораторіях проводиться за кількома показниками (ентеровіруси, ротавіруси, аденовіруси, віруси гепатиту А, коліфаги), тому доцільно використовувати такий спосіб концентрації і використовувати єдиний реактив для концентрації, який би дозволяв визначати декілька показників вірусів одномоментно.

Найбільш надійним методом концентрації вірусів є метод ультрацентрифугування. Інші методи також використовуються, зокрема методи ультрафільтрації, методи концентрації вірусів за допомогою поліетиленгліколя та адсорбційні методи – адсорбція на марлевих тампонах та іонообмінних смолах. Ці методи відрізняються простотою, швидкістю і достатньою ефективністю.

Для виділення вірусу заражають культуру клітин чи лабораторних тварин. Питна вода вважається безпечною щодо вірусних інфекцій, якщо вона містить менше однієї вірусної частки у 1 л.

### **13.2. Санітарна вірусологія ґрунту**

Кишечні віруси можуть адсорбуватися підзолистими ґрунтами, однак в результаті дії ряду факторів можуть десорбуватися і знову надходити у навколишнє середовище. Таким шляхом кишечні інфекції можуть передаватися через ґрунт і овочі при використанні заражених вірусами стічних вод на полях зрошення, городах і присадибних ділянках:

стічні води → ґрунт → овочі → людина.

Кишечні віруси довгий час зберігаються на овочах. Збереження їх інфекційності залежить від виду рослини, умов вегетації, типу вірусу і його початкової концентрації. Так при температурі 6 – 10 °С вірус поліомієліту I типу зберігав свою інфекційність на редисі протягом 2 місяців. Із овочевих культур найбільш швидко інактивація вірусів відбувається на капусті у результаті її фітонцидної активності.

Інфікування овочів може відбуватися не тільки шляхом потрапляння вірусів на їх поверхню, а також і шляхом проникнення вірусу із землі у наземні частини овочевих культур через кореневу систему. Тому необхідно систематично проводити санітарно-вірусологічні дослідження води для поливу, ґрунту і продукції полів зрошення на присутність кишечних вірусів. Завдяки швидкій адсорбції кишечних вірусів частками ґрунту найбільш вірогідна локалізація вірусів у верхньому шарі (0 – 25см), однак іноді є важливим визначити проникнення вірусів у більш глибокі шари ґрунту (75 – 100см).

Дослідження ґрунту проводять за епідеміологічними показниками. Зразки ґрунту (10 – 20 г) відбирають з глибини 0 – 20 см у декількох точках наміченої ділянки. Проби змішують і доставляють в лабораторію у стерильному поліетиленовому мішку. Лабораторна обробка ґрунту включає десорбцію вірусів з поверхні ґрунту у рідинну фазу (фосфатний буфер, рН 8,2) і концентрацію рідинної фази через фільтри або за допомогою осадження сульфатом амонію. Таким же методом обробляють і осад стічних вод.

### **13.3. Санітарна вірусологія повітря**

Повітряно-крапельний шлях передачі інфекції характерний для хвороб дихальних шляхів – найбільш масових інфекційних захворювань. Віруси попадають у повітря в крапельній фазі аерозоля в результаті чхання, кашлю, розмови і знаходиться в складі крапель різної величини, які складаються із слини, слизу і солі. У найбільш високих концентраціях вірус знаходиться у великих краплях, які менш стійкі в аерозолях та швидко осідають. Більш тривалий час у повітрі знаходяться малі краплини вірусного аерозолю. Висихання крапель аерозолю супроводжується інактивацією вірусу.

Зараження респіраторними вірусами майже завжди здійснюється за рахунок крапельної фази аерозоля у закритих приміщеннях. В першу чергу інфікуються люди з ослабленим імунітетом, які знаходяться на близькій

відстані від хворої людини. Менш небезпечно вдихати висохлі краплі, у яких частина вірусних часток уже інактивована. Концентрація вірусних часток у аерозольній хмаринці зменшується за рахунок розведення великим об'ємом повітря і осідання великих крапель аерозолі. Разом з тим наявність у аерозолі малих крапель дає можливість вірусу проникати у нижні відділи дихальних шляхів. Інфекційний агент може переноситися потоками повітря на значні відстані – десятки кілометрів від центру інфекції. Розповсюдження вірусів залежить від швидкості вітру, з іншого боку дощова погода зменшує розповсюдження вірусів.

Стійкі у навколишньому середовищі віруси, в першу чергу аденовіруси, можуть з пиловою фазою аерозоля багатократно надходити у повітря і досить тривалий час циркулювати у даному приміщенні.

За стійкістю вірусів у аерозолях і на поверхні, їх можна розділити на три групи: малостійкі віруси, такі як параміксовіруси (вірус парагрипу і особливо респіраторно-синцитіальний вірус), більш стійкі віруси гриппу, які передаються від хворих людей здоровим лише у вигляді крапельної фази аерозоля, та стійкі віруси, такі як аденовіруси і ЕСНО віруси, які проникають до організму не лише у виді крапельної фази, але і пилової фази аерозоля (табл. 13.2).

Для вивчення мікрофлори повітря, а саме бактерій і пліснявих грибів існують різні методи дослідження і створено ряд приладів для концентрації цих мікроорганізмів з повітря. Деякі прилади з належними модифікаціями використовуються і для концентрації вірусів з повітря.

Оскільки віруси, як правило, знаходяться у повітрі закритих приміщень у низькій концентрації, яка не дозволяє їх виділити, необхідна попередня концентрація вірусів з повітря. Найбільш сприятливі умови для вловлювання вірусного аерозоля зі збереженням інфекційної активності вірусів створюється шляхом концентрування їх у рідкому середовищі. Одним з найбільш ефективних приладів для виділення мікроорганізмів з повітря з метою дослідження його бактеріального зараження є бактеріовловлювач Речменського, а також прилади ПОВ-1 і ПАБ-1, у яких в якості рідкого середовища використовується цукровий бульйон або гідролізат лактальбуміна. Вловлюючу рідину використовують як матеріал для виділення вірусів або проводять подальшу концентрацію вірусів, додаючи у пробірки з вловлюючою рідиною 30% розчин поліетиленгліколя з молекулярною масою 4000 або 6000. Після центрифугування суспензії видаляють верхній шар речовини і аналізують вірусвмісний нижній шар.

Крім вловлювання на рідких середовищах для концентрації вірусів з повітря можуть бути використані мембранні фільтри. З поверхні фільтрів віруси змивають рідким середовищем з антибіотиками.

Визначення тривалості збереження інфекційної активності у повітряному середовищі різних респіраторних вірусів є актуальним питанням у зв'язку з повітряно-крапельним шляхом розповсюдження респіраторних інфекцій. В експериментальних дослідженнях визначено, що тривалість інфекційної активності вірусів у аерозольному стані залежить від таких факторів, як

температура і відносна вологість повітря, сонячне світло, склад зволожуючої рідини і т.д.

Таблиця 13.2

**Віруси, які виявлено у повітрі  
та їх стійкість за різної відносної вологості повітря**

№ п/п	Віруси	Стійкість за відносної вологості		
		низька	середня	висока
1	Грипу	+	–	–
2	Парагрипу	+	–	–
3	Вірус хвороби Ньюкасла	+	±	±
4	Респіраторно-сенцитіальної хвороби	+	±	–
5	Корі	+	–	±
6	Венесуельського енцефаломієліту коней	+	–	–
7	Жовтої лихоманки		+	+
8	Жовтої лихоманки Ріфт-Валі (лихоманка долини Ріфт)		+	+
9	Саркома Рауса	±	–	+
10	Вісповакцини	+	–	–
11	Віспи голубів	+	–	±
12	Аденовіруси	–	±	+
13	Поліомієліту	–	±	+
14	ЕСНО 7	–	±	+
15	Енцефаломіокардиту	–	±	+
16	Бактеріофаги Т1, Т2	–	±	+

Позначення: (+) – стійкі, (±) – меншстійкі, (–) – не стійкі.

У закритих приміщеннях головним фактором, який впливає на швидкість інактивації вірусів у аерозолі, є відносна вологість повітря. Віруси різною мірою є стійкими до показників відносної вологості повітря. Так, віруси грипу, парагрипу і респіраторно-сенцитіальний вірус швидше інактивуються при високій відносній вологості повітря і у меншій мірі – при низькій. Вірус поліомієліту, віруси ЕСНО і аденовіруси більш стійкі в повітрі при високій відносній вологості, але швидше інактивуються при низькій відносній вологості. Віруси везикулярного стоматиту і корі стійкі як при низькій, так і при високій відносній вологості, але інактивуються при середній відносній вологості.

### **13.4. Санітарна вірусологія предметів побуту**

Предмети побуту можуть бути посередниками при перенесенні вірусних агентів від хворої до здорової людини. Особливо велика роль предметів вжитку в дитячих закладах у зв'язку з тісним контактом дітей. Віруси можуть бути виділені із змивів з різних предметів ужитку в дитячих закладах та лікарнях: іграшок, посуду, кухонного інвентарю, тканин, скла, дерева, рук обслуговуючого персоналу. Аденовіруси типу 5 і віруси ЕСНО 7 зберігають інфекційну активність на деяких предметах побуту більше 7 діб, а віруси парагрипу і респіраторно-синцитіального вірусу – на протязі декількох хвилин або годин. Аденовіруси і ентеровіруси можуть з предметів побуту вторинно надходити у повітря і поширюватись у вигляді пилової фази аерозоля.

Дослідження змивів з предметів вжитку на наявність вірусів проводиться за епідеміологічними показниками у дитячих садках, яслах, лікарнях та інших закладах. Змив беруть з поверхні предметів за допомогою стерильного тампона, який кладуть у пробірку з рідиною (розчин Хенкса, гідролізат лактальбуміна). Тампон віджимають і вірус із рідини концентрують за допомогою фільтрації або за допомогою осадження сульфатом алюмінію.

### **13.5. Санітарно-харчова вірусологія**

Про поширення вірусів у харчових продуктах відомо набагато менше, ніж про бактерії і гриби з кількох причин. По-перше, будучи облігатними паразитами, віруси не ростуть на поживних середовищах. Зазвичай для їх вирощування використовують тканинні культури та курячі ембріони. По-друге, віруси не розмножуються у харчових продуктах, їх концентрація нижча у порівнянні з бактеріями, а методи концентрування є необхідними для їх виділення. Не дивлячись на ряд досліджень, які присвячені даній проблемі, надзвичайно важко виділити більш ніж 50% вірусних часток з таких продуктів, як м'ясний фарш. По-третє, робота з вірусами не практикується у багатьох мікробіологічних лабораторіях харчових виробництв. Однак, застосування методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням зворотньої транскриптази (*RT-ПЛР*) дозволило виявляти ряд вірусів у продуктах харчування, зокрема у тканинах устриць та молюсків. Метод ПЛР підняв лабораторну діагностику харчових продуктів на принципово новий рівень – рівень прямого виявлення вірусів у надзвичайно малих концентраціях.

Ряд вірусів, які виявлені у продуктах харчування, здатні протягом певного часу зберігати свою інфекційну активність. Зокрема, ентеровіруси зберігають свою інфекційність у м'ясному фарші протягом 8 днів при температурі 23 – 24 °С, що не залежить від псування продукту.

Вживання продуктів харчування, які містять неінактивовані віруси є причиною певних захворювань. Зокрема спалахи гепатиту мають тісний зв'язок з вживанням певної продукції харчової промисловості. Оскільки вірус гепатиту А передається фекально-оральним шляхом, то вживання молюсків із заражених вірусом водоймищ призводить до розвитку захворювання. Існують дані про зв'язок захворювання на гепатит із вживанням салатів та м'ясних бутербродів у готельно-ресторанних закладах. Приблизно у 8 % хворих на гепатит людей



причиною інфікування є вода та продукти харчування, які містили вірус. Так, у листопаді 2003 року у США був зареєстрований наймасштабніший спалах гепатиту А харчового походження. Було зареєстровано 600 інфікованих людей, з яких 3 померли. Продуктом, що став причиною такого інциденту, була зелена цибуля, яка постачалася для мережі ресторанів швидкого харчування.

Норовіруси (рід *Norovirus*, родина *Caliciviridae*) викликають кишечні інфекції у ссавців, зокрема гастроентерит. Вважається, що саме продукти харчування і вода є найпоширенішим джерелом інфікування норовірусами, які є досить стійкими до дії хлору.

Дослідження харчових продуктів проводять за епідеміологічними показниками. Віруси, які знаходяться у рідких молочних продуктах, концентрують за допомогою поліетиленгліколя з молекулярною масою 4000 або 6000, або за допомогою цитрату натрію з наступною екстракцією фреоном 113. Обробка напівтвердих харчових продуктів (сир, сирні продукти, м'ясні та рибні напівфабрикати, хліб) і твердих (крупа, сири, м'ясо та ін.) заключається у екстракції вірусних часток у рідку фазу, а із екстракту вірус осаджують за допомогою поліетиленгліколя.

Контамінація вірусами овочів можлива при використанні інфікованих стічних вод на полях зрошення, городах та присадибних ділянках. Для десорбції вірусних частинок з поверхні овочів їх заливають фосфатним буфером (рН = 8,2), взбовтують, рідину освітлюють центрифугуванням і вірус із надосадової рідини концентрують, як описано вище.

### **Запитання до розділу:**

1. Що вивчає санітарна вірусологія?
2. Яка задача санітарно-вірусологічної служби?
3. З яких етапів складається індикація вірусів у навколишньому середовищі?
4. Що є причиною забруднення води вірусами?
5. Які патогенні для людини віруси виявлено у воді?
6. Від яких факторів залежить збереження інфекційної здатності віруса?
7. Які віруси є найбільш витривалими до дії зовнішніх факторів?
8. Які є методи концентрації вірусів із води?
9. Чому необхідно систематично проводити санітарно-вірусологічні дослідження води для поливу?
10. Які віруси передаються повітряно-крапельним шляхом?
11. Назвіть віруси, які виявлено у повітрі?
12. Від яких факторів залежить тривалість інфекційної активності вірусів у повітрі?
13. Чи можуть предмети побуту бути джерелом вірусних інфекцій?
14. Які продукти харчування є причиною кишкових інфекцій?

## 14. ЕКОЛОГІЯ ВІРУСІВ

Розглядаючи взаємовідносини вірусів з організмами треба мати на увазі, що вони є особливими симбіонтами, які паразитують на генетичному і біохімічному рівнях, але, незважаючи на це, віруси мають свою історію, незалежну від еволюції організмів, у яких вони репродукуються. Так само, як про- та еукаріотам, вірусам притаманна генетична безперервність, здатність до відтворення та мінливість, обумовлена мутаціями та рекомбінаціями.

У природі віруси зайняли всі екологічні ніші і входять до складу всіх екологічних систем, починаючи з краплі води (мікроекосистема) і закінчуючи біосферою (глобальна екосистема). Очевидно, немає жодної клітини, у геномі якої були б відсутні профаги і провіруси ссавців. У зв'язку з цим при виділенні та ідентифікації вірусів важко підібрати культури клітин, вільні від вірусних генетичних структур. По суті, генетичний матеріал вірусів став частиною генетичного фонду всіх організмів. Проте, виявити його у еукаріотичних клітинах набагато важче, ніж у прокаріотичних, зокрема при індукції лізогенних бактерій ультрафіолетовими променями чи ДНК-тропними речовинами.

Порушуючи проблему інтеграційних вірусів, слід відмітити, що вона вже давно вийшла за рамки наукових інтересів окремих дослідників і отримала більш практичне значення. Вірусна конверсія, наприклад, затрудняє ідентифікацію бактерій і діагностику інфекційних хвороб, з нею пов'язують злякисне переродження клітин, виникнення повільних вірусних інфекцій, аутоімунних і деяких інших патологічних процесів.

Помірні фаги і інтеграційні віруси тварин і людини, переносячи чужорідні гени, відіграють важливу роль у еволюції їх хазяїв. Вони можуть інактивувати гени клітин або сприяти їх експресії, вводити, видаляти або переміщувати вставочні послідовності (*IS*-елементи), сприяти рекомбінаційним процесам, а також рекомбінувати з замаскованими дефектними вірусами, які знаходяться у клітинному геномі. Передаються інтеграційні віруси нащадкам тварин і людини трансваріальним шляхом через яйцеклітини, а до дочірніх особин бактерій – при амітотичному діленні.

Переходячи у автономний стан, інтеграційні віруси отримують здатність до реплікації і за ефектом дії на клітини нічим не відрізняються від інфекційних, тобто справляють цитопатичну дію. З цього, однак, не можна робити висновок, що у екологічних системах інфекційні віруси порушують природні взаємозв'язки організмів. Навпаки, вони стабілізують екосистеми. Знаходячись у симбіозі з організмами, інфекційні віруси регулюють чисельність популяцій на такому рівні, який склався в процесі тривалої еволюції. Вірулентні фаги, наприклад, очищують водойми від надлишкової кількості бактерій і водоростей, а віруси тварин вирівнюють періодично виникаючі сплески надмірного збільшення кількості гризунів і комах (полівок, щурів, сарани).

У антагоністичному симбіозі з господарем віруси як патогени очищують популяцію від генетично неповноцінних особин, тобто виявляються потужним

фактором природного відбору, а як антигени – провокують організми до безперервного удосконалення механізмів імунітету. В організмі стійких особин відбувається антигенна перебудова вірусів-паразитів і відточуються їх механізми пристосування і виживання.

Порушення створених взаємовідносин у симбіозі вірус-господар, заснованих на принципі нерівноцінної стійкості, може призводити до розпаду системи. При цьому вивільняється екологічна ніша, яка, як показує порівняльний аналіз інфекційної захворюваності останніх 30 – 40 років, відразу ж заповнюється іншим, не менш небезпечним паразитом. Так, на заміну гострим, прийшли повільні вірусні інфекції і аутоімунні патологічні процеси, які індукуються вірусами. Зміни у взаємовідносинах вірус-господар, які виникли за такий короткий часовий проміжок, безперечно, пов'язані із погіршенням екологічного стану. Це, зокрема, підтверджується стрімким ростом злоякісних пухлин, індукторами яких являються різноманітні антропогенні фактори, що провокують активацію онкорнавірусів.

З різкими змінами навколишнього середовища пов'язують також активацію “сплячих” у природі вірусів, наприклад віруса кримської геморагічної лихоманки, який “прокинувся” у 1953 році при освоєнні цілих земель, де сильно розмножився його резервуар-переносник кліщ *Hyalomma*, і вірусу особливо небезпечної аргентинської геморагічної лихоманки, яка виникла зі збільшенням приплоду гризунів *Calomys* поблизу Буенос-Айреса на великих площах, засіяних кукурудзою.

До нових епідемій вірусних інфекцій також неминуче призводить освоєння людиною необжитих регіонів тундри на півночі і джунглів на півдні. Зв'язують їх з відсутністю у переселенців імунітету до ендемічних вірусних хвороб, якими аборигени не хворіють, так як з дитинства отримують до них стійкість.

Крім цих давно відомих прихованих вірусів, які періодично активуються факторами навколишнього середовища, є, однак, і більш загадкові, котрі можна назвати істинно новими. До них, наприклад, належить тогавірус О'ньонг-ньонг, який викликав у 1959 році у Східній Африці епідемію лихоманної хвороби суглобів, флавовірус *Росіо*, виділений у 1975 – 1976 роках при епідемічному спалаху енцефаліту в Бразилії і філовірус Марбург, який у 1967 році викликав дуже важку геморагічну лихоманку у співробітників лабораторії, що готували вакцину проти поліомієліту на клітинах нирок зелених мавп, привезених з Уганди.

Дуже швидке зникнення вірусів О'ньонг-ньонг, *Росіо*, Марбург пояснюють тим, що вони не нашли придатного природного резервуара, але справа, ймовірно, не тільки в цьому. Багаторічні дослідження так і не дали відповіді на питання, чому у Південно-Східній Азії відсутня жовта лихоманка при наявності там великої кількості переносчика флавівірусу комарів *Aedes aegypti*, які нічим не відрізнялися від південноамериканських комарів. Одна за одною були відкинуті догми про різну компетентність регіональних комариних популяцій до флавовірусу (популяції комарів у Південно-Східній Азії та Південній Америці виявились однаково чутливими до нього) і гіпотеза вірусної

інтерференції, згідно якої вірус денге, широко розповсюджений в Азії, начебто пригнічує у організмі комара флавівірус (більшість комарів виявились не зараженими вірусом денге).

Новим, без сумніву, являється вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), але як, де і які екологічні колізії обумовили його виникнення – невідомо. Навряд чи він, як вважає відомий еколог Н. Реймерс, ще раніше існував «на задвірках еволюції». Відомо лише одне – з'явився він зовсім нещодавно.

Поріднює ВІЛ з вірусами О'ньонг-ньонг, Росіо і Марбург стара істина – у філогенетично нових системах «паразит – господар» різко загострюється міжвидова боротьба. Адже захворювання, які викликаються вказаними вірусами мають важкий клінічний перебіг і залишають мало шансів на одужання. Відрізняється ВІЛ від цих нових вірусів мабуть тільки тим, що знайшов довгострокового господаря.

Деяких успіхів досягла сучасна наука у розгадці появи нових типоваріантів вірусів. Так, у ортоміксовірусів вони виникають шляхом обміну в епітеліальній клітині сегментами між антигенними варіантами вірусів, які одночасно розмножуються або такою ж реасортацією геномних сегментів між вірусами грипу людини, тварин і птахів. Вважають, що таким шляхом слідом за епідемією «іспанки» у 1918 році виник вірус грипу свиней. Не виключено також, що свинячий вірус міг виникнути в результаті мутаційної адаптації людського грипу ортоміксовірусу до тварин.

Говорячи про вірусних мутантів, треба відмітити, що у екології вірусів їм приділяється велика увага при поясненні патогенезу латентних і персистентних вірусних інфекцій, за яких хвороба проходить приховано чи має в'ялотекучий характер. Послаблюючу дію на гостру інфекцію можуть викликати всі мутанти з дефектним геном, які реплікуються за рахунок генних продуктів інфекційного вірусу-помічника, з якого вони утворились. Найкраще вивчені в цьому відношенні дефектні інтерферуючі віруси (ДІ-віруси). Так, встановлено, що ДІ-частинки, які накопичуються у організмі заражених тварин попереджують цитопатичну чи летальну дію гомологічного вірусу на культурі клітин (*in vitro*), затримують, а інколи повністю призупиняють процес їх реплікації, але частіше регулюють розмноження один одного так, що заражені ними клітини довгий час розвиваються нормально. На основі результатів цих дослідів робляться досить обґрунтовані припущення, що, підтримуючи персистенцію вірусів, ДІ-частинки можуть забезпечувати захист організму від хвороби і сприяти одужанню. Разом з тим потрібно враховувати, що персистенція вірусів може бути наслідком імунодефіциту чи толерантності до них при зараженні організму в ембріональному чи неональному (лат. *neonatus* – новонароджений) періодах розвитку. Існують також докази того, що персистенція вірусів є результатом клітинних мутацій. Наприклад, з популяцій персистентно інфікованих клітин виділяли клітини, які “одужали” і були резистентними до повторної інфекції вірусом дикого типу.

Таким чином, широке розповсюдження вірусів і їх висока специфічність вказують на дуже давнє походження системи «вірус – господар», терпимість у

якій підпорядкована певним екологічним закономірностям, розкрити які на сучасному етапі, на жаль, неможливо.

### **Запитання до розділу:**

1. Які екологічні ніші займають віруси?
2. Чому при виділенні та ідентифікації вірусів важко підібрати культури клітин, вільні від вірусних генетичних структур?
3. Чому помірні фаги і інтеграційні віруси тварин і людини відіграють важливу роль у еволюції їх хазяїв?
4. Яким чином віруси, знаходячись у симбіотичних взаємовідносинах з живими організмами, стабілізують екосистеми?
5. Чому віруси є потужним фактором природного відбору?
6. З якими факторами пов'язують появу нових вірусів?
7. Яким чином з'являються нові типоваріанти вірусів?
8. Чому у екології вірусів велика увага приділяється дефектним вірусам?

## Термінологічний словник

**Авірулентний** – невірулентний, нездатний викликати захворювання: ступінь зниження вірулентності певного мікроорганізму, при якій він може розмножуватися в організмі хазяїна, знаходитися в ньому певний час, не обумовлюючи видимих ознак хвороби, але забезпечуючи у ряді випадків виникнення імунітету. Правильніше вживати термін слабовірулентний, оскільки всі віруси, рикетсії, більшість бактерій є облігато-внутрішньоклітинними паразитами, тобто не можуть розмножуватися, не завдаючи шкоди клітинам макроорганізму. Зниження вірулентності мікроорганізмів досягається різними фізико-хімічними чинниками, багатократними пасажами через організм тварин або в культурах тканин, пересіваннями на штучні поживні середовища. Стабілізоване зниження вірулентності служить основою для приготування живих вакцин з метою специфічної профілактики інфекційних хвороб.

**Аденовіруси** (*Adenoviridae*, грець. *adenos* – залоза) – родина ДНК-вмісних вірусів, які були виділені із тканини залоз носоглотки. Аденовіруси викликають респіраторні хвороби або ураження слизових оболонок кишечника і кон'юнктиви у великої рогатої худоби, овець, коней, свиней, птахів, людини. Родина аденовірусів включає два роди: *Mastagenovirus* (грець. *mastos* – груди) – віруси ссавців та *Aviadenovirus* (лат. *avis* – птах) – віруси птахів.

**Аерогенні інфекції** – хвороби, збудники яких розповсюджуються аерогенним (повітряно-крапельним, повітряно-пиловим) шляхом, проникають в організм і виділяються через органи дихання. Типові приклади: хвороба Ньюкасла і грип.

**Антигени** – чужорідні для організму високомолекулярні органічні речовини колоїдної структури (білки, білково-ліпідні і білково-полісахаридні комплекси), здатні при парентеральному введенні викликати синтез особливих глобулінів-антитіл і вступати з ними у специфічну взаємодію.

**Антитіла** – специфічні білки (імуноглобуліни), які утворюються в організмі під впливом антигенів. Вони накопичуються в сироватці крові і тканинах, вступають у специфічний зв'язок з відповідними антигенами і руйнують або знешкоджують їх.

**Антропонози** – хвороби, властиві лише людині, при яких джерелом збудника є хвора людина або людина-носій збудника.

**Арбовіруси** (англ. *arthropod born viruses* – народжені членистоногими віруси) – екологічна група, яка об'єднує різні в таксономічному відношенні віруси, які переносяться кровососними членистоногими. Для арбовірусів шлях передачі хребетним організмам через укуси комах-переносників основний, хоча можливі і респіраторні передачі.

**Аренавіруси** (*Arenaviridae*, від лат. *arena* – пісок) – родина вірусів, назва яких відображає наявність дрібних, що нагадують піщинки, гранул усередині віріонів. Аренавіруси викликають хвороби у гризунів з тривалим безсимптомним вірусноносійством і вертикальною передачею вірусу потомству. Віруси Ласса, Хунін, Мачупо, лімфоцитарного хориоменінгіту патогенні для людини.

**Асоційована інфекція** – загальне визначення для інфекцій і хвороб, викликаних двома або більше збудниками. Етіологічна структура асоціації динамічно змінюється в залежності від того, які збудники циркулюють в даний час у складі конкретного мікробіоценозу. До складу асоціацій можуть входити різні бактеріози, гельмінтози тощо, але більш усього поширені асоційовані інфекції вірусної або вірусно-бактеріальної етіології. Особливостями асоційованих інфекцій і хвороб є можлива зміна вияву патологічних компонентів в асоціації, посилення, ослаблення, переважання, атипіві форми, що утрудняє загалом їх діагностику, профілактику і лікування.

**Аттенуація** (лат. *attenuatio* – ослаблення, зменшення, пом'якшення) – штучне стійке пониження вірулентності мікроорганізмів при збереженні імуногенних властивостей під впливом різних факторів. Метод атенуації мікроорганізмів використовують при виготовленні живих вакцин.

**Аутоінфекція** – самозараження, інфекція, що розвивається при зниженні резистентності організму і активації мікроорганізмів, які постійно мешкають на шкірі і слизових оболонках і непатогенні за звичайних умов.

**Бактеріофаг**(бактерія + гр. *phagos* пожирач) – вірус, який здатен інфікувати бактеріальну клітину, розмножуватися в ній і лізувати її. Розрізняють вірулентні, або літичні бактеріофаги і помірні, або латентні.

**Вакцини** – біологічні препарати, що одержують з мікроорганізмів, окремих структурних компонентів і антигенів мікроорганізмів або з продуктів їх життєдіяльності. Використовуються для активної імунізації в цілях специфічної профілактики інфекційних хвороб. Вакцини – засоби активної імунопрофілактики заразних хвороб, основу яких складають протективні антигени живого (реплікуючі антигени), убитого корпускулярного збудника або його окремі антигенні субстанції в ізольованій, розчинній формі. Основні традиційні типи вакцин: 1) живі з аттенуєваних варіантів збудників або гетерологічні з антигенно схожих мікроорганізмів; 2) інактивовані з убитих і 3) субодиничні із зруйнованих збудників або їх компонентів. Вакцини нового покоління – генно-інженерні рекомбінатні – мають в основі реплікуючі або ізольовані антигени, отримані із застосуванням технології рекомбінантних ДНК. Різні типи вакцин мають свої переваги і недоліки технологічного, імунологічного і протиєпізоотичного характеру.

**Вертикальна передача** — передача інфекційного агента від заражених організмів одного покоління дочірнім організмам наступного покоління.

**Віремія, вірусемія** (вірус + гр. *haima* кров) – наявність вірусів у крові. При трансмісивних арбовірусних хворобах віремія обумовлює можливість передачі збудника кровососними членистоногими.

**Віріон** – повноцінна позаклітинна вірусна частинка.

**Вірогенія** – феномен інтеграції вірусного генома з геномом клітини; при поділі такої клітини відбувається репродукція обох геномів. Віруси, здатні викликати вірогенію називають помірними.

**Вірози** – хвороби, що викликаються вірусами.

**Віроїди** – новий клас субвірусних патогенних часток, що є вільною одноланцюговою реплікуючою РНК, стійких до ультрафіолетового опромінення в

70 – 90 разів у порівнянні із звичайними вірусами. Віроїди є збудниками хвороб вищих рослин.

**Вірофорність (вірусофорність)** – кількісний вираз зараженості вірусом популяції переносника в певний момент (відрізок) часу.

**Вірулентність** (лат. *virulentus* отруйний) – міра (ступінь) патогенності, що є індивідуальною особливістю кожного штаму мікроорганізмів. Вірулентність вимірюється величиною летальних доз культури мікроорганізму для піддослідних тварин певного виду і віку за певних умов зараження.

**Віруси** – мікроорганізми, виділені в самостійне царство *Vira*. Віруси характеризуються малими розмірами, відсутністю клітинної будови і автономного метаболізму, нездатністю до росту і бінарного поділу, наявністю лише одного типу нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК). Спосіб розмноження вірусів – диз'юнктивний: роздільний синтез компонентів (в клітині) з подальшим їх групуванням у віріони. За типом нуклеїнової кислоти віруси поділяють на ДНК- та РНК-вмісні, за типом хазяїна – на віруси бактерій (бактеріофаги), віруси людини і тварин та віруси комах і рослин.

**Вірусологія** – наука про віруси, облігатних внутріклітинних паразитів, що викликають хвороби людей, тварин, рослин, бактерій, найпростіших, мікоплазм. Вірусологія користується оригінальними методами дослідження, що відрізняють її від бактеріології. Залежно від об'єкту і задач дослідження вірусологію підрозділяють на декілька самостійних дисциплін: загальну, сільсько-господарську, медичну та ветеринарну.

**Гемадсорбція** – здатність клітини, інфікованих деякими вірусами фіксувати на своїй поверхні еритроцити. Явище гемадсорбції використовують при діагностиці ряду інфекційних хвороб.

**Гепаднавіруси** (*Hepadnaviridae*, грець. *hepatos* – запалення печінки) – віруси, які викликають захворювання печінки.

**Герпесвіруси** (*Herpesviridae*, грець. *herpes* – повзучий) – родина ДНК-вмісних вірусів, що вражають широкий круг господарів – від вищих приматів до грибів. Ряд герпесвірусів тривало або довічно персистують в організмі хазяїна, періодично викликаючи рецидиви хвороби. Родина герпесвірусів включає три підродини: *Alpha*- (віруси простого герпесу I та II типу, оперізуючого герпесу/вітряної віспи, псевдосказу, *Beta*- (цитомегаловіруси) і *Gammaherpesvirinae* (онкогенні лімфотропні віруси Епштейна-Барр і хвороби Марека).

**Горизонтальна передача** – передача інфекційного агента різними шляхами, виключаючи вертикальну передачу збудника інфекції.

**Гострі інфекції** – група хвороб, що характеризується гострим, як правило нетривалим перебігом з яскраво вираженим специфічним синдромом (наприклад ящур, грип).

**Диз'юнктивний** (лат. *disjunctivis* – розділовий, роздільний) – спосіб розмноження вірусів. Особливість репродукції вірусів полягає в тому, що у вірусів нуклеїнова кислота і білки синтезуються в різних місцях клітини і в різний час, лише після цього відбувається збірка зрілих віріонів.



**ДНК** – дезоксирибонуклеїнова кислота, полімерна речовина, яка присутня у клітинах всіх живих істот. ДНК містить спадкову інформацію про всі ознаки виду і особливості розвитку індивідууму. ДНК зберігає, відтворює і передає спадкову інформацію. У еукаріотів ДНК знаходиться у ядрі, в хлоропластах рослинної клітини, в мітохондріях тварин і рослин; у прокаріот – ДНК знаходиться в цитоплазмі.

**Екзогенна інфекція** – інфекція внаслідок зараження ззовні.

**Емерджентні інфекції** (від англ. *emergency* – непередбачений випадок, надзвичайні обставини) – хвороби і збудники, які виникли або виявилися раптово, несподівано, як правило невідомі, і цим зумовлюють надзвичайні епізоотичні ситуації, як правило, дуже напружені. До них відносяться: 1) нові, раніше невідомі наці інфекції, 2) відомі хвороби у нових, змінених формах вияву і перебігу, що перейшли на нові види сприйнятливих організмів або в нові, невласиві нозоареали (лихоманка долини Ріфт в Єгипті, американський міаз в північній Африці), 3) старі, раніше викорінені і контрольовані хвороби, що знову набули несподіваного поширення (туберкульоз, віспа).

**Ендогенна інфекція** – інфекція внаслідок активації власної «умовно-патогенної» мікрофлори організму. Синоніми: аутоінфекція, аутогенна інфекція.

**Епідемія** – широке розповсюдження інфекційної хвороби серед населення.

**Епізоотичні інфекції** – хвороби, схильні до швидкого і широкого розповсюдження у вигляді епізоотії. До цієї категорії відноситься ряд гострих інфекцій, таких як ящур, хвороба Ньюкасла, грип.

**Епізоотія** – одна з форм інтенсивності епізоотичного процесу для певної території і періоду часу, що характеризується 1) захворюваністю, що значно перевищує як правило ту, що реєструється, 2) реалізацією всіх атрибутів епізоотичного процесу, 3) спільністю джерела інфекції, 4) очевидним епізоотичним ланцюгом і 5) зв'язком між окремими випадками хвороби. Епізоотія – один із ступенів кількісного вираження інтенсивності (напруженості) епізоотичного процесу, що характеризується широким розповсюдженням інфекційної хвороби, що охоплює господарство, район, область, республіку, країну. Рівень її розповсюдження при цьому перевищує рівень звичайної (спорадичної) захворюваності, характерної для даної місцевості. Епізоотії властиво наростання числа випадків хвороби (масовість), спільність джерела збудника інфекції, одночасність ураження, яка визначається тривалістю інкубаційного періоду і територіальною близькістю окремих випадків хвороби, тому можлива передача збудника від цього джерела (між окремими випадками хвороби простежується епізоотологічна зв'язок)

**Етіологія** (гр. *aetia* – причина + *logos* – слово, поняття, навчання) – вчення про причини виникнення хвороби.

**Зараження, інфікування** – проникнення або введення збудника заразної (інфекційної) хвороби у організм, що приводить до розвитку інфекційного процесу в будь-якій його формі.

**Збудники інфекцій** – мікроорганізми (віруси, рикетсії, хламідії, мікоплазми, бактерії, гриби), що в процесі еволюції пристосувалися до паразитування в організмі тварини або людини і потенційно здатні до специфічної хвороботворної дії на нього.

**Зоонози** – 1) у вітчизняній ветеринарії – заразні хвороби тварин; 2) У медичній літературі згідно з рекомендаціями ВОЗ це хвороби (інфекції, їх збудники), властиві як людям, так і іншим хребетним тваринам, які поширюються серед них природним шляхом. У медичній літературі термін зонози використовується для позначення хвороб людини, якими вона заражається від тварин. В цьому випадку правильніше вживати зооантропонози.

**ІД<sub>50</sub>** – 50%-на інфікуюча доза – мінімальна кількість мікробних клітин або вірусмісного матеріалу, що викликає ураження 50% взятих для дослідження чутливих об'єктів (культур клітин, курячих ембріонів, сприйнятливих тварин).

**Імунізація** (лат. *immunis* – вільний) – створення специфічної несприйнятливості до певних інфекційних хвороб шляхом введення відповідних вакцин (активна імунізація) або сироваток крові тварин, що перехворіли певною хворобою чи виділених з цих сироваток глобулінів (пасивна імунізація).

**Імунітет** (лат. *immunitas, immunitatis* – звільнення від чогось) – стан специфічної несприйнятливості до дії патогенних мікроорганізмів і їх токсинів, пов'язане з проявом комплексу фізіологічних захисних реакцій, що забезпечують постійність внутрішнього середовища організму. Здатність до таких реакцій носить спадковий характер або набувається протягом життя тварини.

**Імунопрофілактика** – активна або пасивна імунізація з метою запобігання виникнення і розповсюдження інфекційних хвороб. Імунопрофілактика – загальне визначення для методів попередження заразних хвороб шляхом імунізації, створення штучного імунітету активного (індукованого) або пасивного (за рахунок отримання готових захисних субстанцій). Досягається введенням засобів імунопрофілактики – вакцин, анатоксинів, сироваток.

**Імунотерапія** – лікування хворих вакцинами або імунними сироватками.

**іРНК** – інформаційна РН, на якій у рибосомах відбувається синтез білка.

**Інтерференція вірусів** – пригнічення дії одного вірусу іншим при змішаній інфекції. При цьому перший вірус називають тим, що інтерферує, другий – претендуючим. Одна з причин інтерференції вірусів – вироблення клітинами інтерферону.

**Інтерферон** (лат. *inter* взаємно + *ferio* вражаю) – низькомолекулярний білок, що синтезується в організмі і клітинних культурах і пригнічуючий репродукцію вірусів, а також розмноження інших внутрішньоклітинних паразитів (рикетсій, малярійного плазмодія і т. д.) Інтерферони можна використовувати для неспецифічної профілактики і терапії вірусних хвороб.

**Інфекційна хвороба** – хвороба, викликана мікроорганізмами (бактеріями, вірусами), що еволюційно пристосувалися до паразитування у

чужому організмі. Характеризується здатністю передаватися іншими організмами, стадійністю розвитку, специфічною реакцією організму (утворення антитіл, алергія) і звичайно — виробленням імунітету після перенесеної хвороби.

**Інфекція** (лат. *inficio* – зараження) – біологічне явище, суть якого полягає в специфічній взаємодії сприйнятливого організму-хазяїна (тварини, людини, рослини) з патогенними мікроорганізмами-збудниками внаслідок проникнення останніх в макроорганізм і їх розмноження; виявляється в різних формах – від носійства і інапарантної інфекції до інфекційної хвороби. В зв'язку багатоплановістю поняття інфекції як біологічного явища і термінологічної недосконалості в епізоотологічному побуті під інфекцією нерідко мається на увазі 1) заразне начало, збудник, зараження («інфекція проникла через шкіру», «попала в рану»), 2) захворювання як таке, інфекційний процес («вогнище інфекції», «спалах інфекції») або 3) інфекційна хвороба, нозологічна категорія, форма («хронічна інфекція», ящурна інфекція, інфекційна захворюваність).

**Ірідовіруси** (*Iridoviridae*, грець. *iridos* – радуга) – родина вірусів, які при кристалізації переливаються усіма кольорами радуги. Дана родина вірусів включає нечисленних представників вірусів нематод, комах, риб, амфібій і ссавців. До числа останніх відноситься вірус африканської чуми свиней.

**Каліцивіруси** (*Caliciviridae*) – родина вірусів, яка об'єднує декілька видів вірусів, віріони яких мають характерну морфологію з чашоподібними поглибленнями на сферичній поверхні капсида (*calix* або *chalice* – чаша).

**Капсид** (лат. *capsa* – коробка, ящик) – білкова оболонка, в якій знаходиться центральна частина віріона – нуклеоїд.

**Капсомер** (лат. *capsa* + гр. *meros* – частина) – білкова структурна одиниця, з яких складається капсид.

**Коронавіруси** (*Coronaviridae*, від лат. *corona* – корона) – родина вірусів, що включає віруси, об'єднані на підставі спільності будови оболонки віріону, на поверхні якого розташовані булавоподібні виступи, які створюють подібність сонячної корони. Коронавіруси є етіологічними агентами респіраторних хвороб, гепатитів, нефриту, діарей та енцефаломієлітів.

**Латентна інфекція** – дуже тривала, нерідко довічна інфекція без клінічного вияву і з маркерами, що важко визначаються. Для латентних інфекцій характерна присутність збудника в організмі в дуже низьких кількостях, слабка індукція імунних реакцій і, як наслідок цього, загострення інфекції під впливом провокуючих факторів. Як типовий приклад, герпетичні захворювання у людей.

**Латентний** (лат. *latens*, *latentis* – прихований, невидимий) – прихований, що не виявляється зовні.

**ЛД<sub>50</sub>** – 50%-на летальна доза – мінімальна кількість мікробних клітин або вірусмісного матеріалу, що викликає загибель 50% чутливих об'єктів (курячих ембріонів, сприйнятливих тварин), узятих для досліду.

**Лізогенія** – співіснування геномів бактерій і помірних фагів у вигляді єдиної хромосоми, в якій ДНК фагу включена в ДНК клітини; успадковується бактеріальними клітинами із збереженням ними можливості вивільнення

фагового геному, формування фагу і його розмноження з подальшим лізисом бактерій.

**Метазоозни** (за класифікацією ВОЗ) – хвороби, що передаються біологічним шляхом через безхребетних переносників (в організмі останніх збудник розмножується або розвивається): арбовірусні хвороби, зооантропоозна чума, піроплазмідози.

**Мікроорганізми (мікроби) патогенні** – велика група невидимих простим оком найдрібніших організмів – збудників інфекційних хвороб тварин і людини. До них відносяться віруси, рикетсії, мікоплазми, хламідії, бактерії, патогенні гриби.

**Нуклеїнові кислоти** – носії спадкових властивостей організмів (ДНК, РНК).

**Нуклеоїд** – центральна частина вірусної частинки, ядро бактерій.

**Нуклеокапсид** (нуклеїнова кислота + дієсл. *capsa* – ящик) – капсид з укладеною в ньому нуклеїновою кислотою.

**Нуклеотид** – окрема ланка високополімерної нуклеїнової кислоти.

**Опортуністичні інфекції і мікози** – особлива група заразних хвороб неспецифічного характеру, не пов'язаних зі специфічною сприйнятливістю організму. Їх збудники – сапрофіти і/або фітопаразити не є патогенами в загальноприйнятому уявленні. Вони здатні вражати тільки імунокомпрометований організм і продукувати в ньому інфекцію при умові зниження його резистентності. У даний час до них відносять всі хвороби, що розвиваються на фоні імунодефіцитів. Прикладами можуть служити опортуністичні мікози – кандидоз, фікомікоз, аспергільоз, аспергіломатоз. Вони виникають при попаданні сапрофіта із зовнішнього середовища (наприклад, аспергіли) або ендогенно (дріжджі) в місце, де існує імунологічна схильність (недостатність) або порушена реактивність організму. Саме в залежності від ступені схильності ці мікози можуть бути як місцеві, так і генералізовані, з гострим, підгострим і хронічним перебігом. Визначення ввійшло в ужиток спочатку для позначення ряду захворювань, пов'язаних зі СНІДом і що викликаються багатьма паразитами, грибами, бактеріями і вірусами.

**Ортоміксовіруси** (*Orthomyxoviridae*) – родина вірусів, яка включає рід *Influenzavirus* (*influenza* – грип), до складу якого входять віруси А і В. Віруси грипу С виділені в окремий передбачуваний рід. Віруси грипу А в природних умовах в основному викликають захворювання людини, свиней, коней і птахів, віруси грипу В і С вражають лише людину (хоча вірус грипу С виділений від свиней). Віруси грипу А характеризуються високим ступенем антигенної мінливості.

**Пандемія** (гр. *pandemos* – загальний, всенародний) – вищий ступінь напруженості епідемічного процесу, коли прогресуюче розповсюдження хвороби приводить до незвичайно високого ураження населення на величезних територіях з обхватом цілих країн, окремих материків і навіть декількох материків.

**Паповавіруси** (*Papovaviridae*) – родина вірусів, що названі за першим складом назв вірусів, які відносяться до цієї родини (папілома, поліома). Багато

паповавірусів здатні викликати пухлини як в природних умовах, так і при експериментальному зараженні. Родина паповавірусів включає два роди: *Papillomavirus* (викликають доброякісні розростання шкіри і слизових оболонок) і *Polyomavirus* (індукують багаточисленні пухлини у людини і тварин).

**Параінфекція** (гр. *para* – біля, при, поблизу + лат. *infectio* – зараження) – інфекція, що викликана мікроорганізмом, властивості якого змінені під впливом інших співчленів мікробної асоціації.

**Параміксовіруси** (*Paramyxoviridae*). – викликають захворювання великої рогатої худоби (чума, парагрип), дрібних жуйних (чума), свиней (парагрип), м'ясоїдних (чума, парагрип), птахів (хвороба Ньюкасла), людини (кір, паротит).

**Парвовіруси** (*Parvoviridae*, від лат. *parvus* – маленький) – родина вірусів, що викликають гострі гастроентерити у телят, норок, собак, кішок і людини.

**Парентеральне введення** – введення лікарських та інших речовин у організм, минувши травний тракт.

**Парентеральний** (гр. *par* – біля, мимо + *enteron* – кишка) – минаючий шлунково-кишковий канал.

**Патогенний** – здатний викликати патологічний процес.

**Патологічний процес** – хворобливе явище в його розвитку, що часто включає різні поєднання патологічних (гіпертрофія, некроз і ін.) і захисно-приспосовних (запалення, лихоманка) реакцій організму; прогресивний розвиток хвороби.

**Персистентна інфекція** – невизначено тривала інфекція без клінічного вияву, але з активним розмноженням і виділенням збудника на фоні високого рівня індукції імунних реакцій. Більш точно суть явища визначається як персистентна толерантна інфекція під імунним контролем, яка як правило встановлюється при зараженні організму в самому ранньому віці. При впливі провокуючих факторів (передусім імунодепресантів) при персистентних інфекціях екстенсивно розвиваються ознаки хронічної системної, нехарактерної патології.

**Пікорнавіруси** (*Picornaviridae*, італ. *pico* – маленький) – родина дуже дрібних вірусів, включає більше 200 серотипів різних вірусів людини і тварин (поліомієліт, ящуру, енетеровіруси людини, мавп, свиней, риновіруси людини, великої рогатої худоби).

**Повільні вірусні інфекції** – група хвороб, що характеризуються дуже тривалим, повільно прогресуючим розвитком специфічного симптомокомплексу аж до неминучого фатального кінця. Ця особлива категорія об'єднує ряд вірусних (вісна, аденоматоз, хвороба Борна і ін.) і всі пріонні інфекції.

**Позасистемні інфекції, тупикові інфекції** – інфекції і інфекційні хвороби, які виникають при випадковому зараженні патогенним паразитом сприйнятливого організму, що не є його хазяїном, поза стійкою паразитарною системою. Такі ситуації близькі, по суті, сапронозам, також характеризуються важкою патологією, наслідки зараження обмежуються рівнем інфекційного процесу і супроводжуються «біологічним тупиком» для збудника у вигляді

екологічної віддаленості його від хазяїна, що уражається. Типові приклади: хвороба Ауескі у жуйних і м'ясоїдних тварин (основний хазяїн збудника – свині), сказ у жуйних тварин (основний хазяїн – м'ясоїдні).

**Поксвіруси** (*Poxviridae*; англ. *pox* – пухирець) – родина вірусів, що об'єднує найбільші віруси, розмноження яких супроводжується утворенням включень, видимих в світловому мікроскопі, патогенні для тварин і людини, наприклад, збудники віспи багатьох видів хребетних тварин, комах, натуральної віспи людини. Родина поксвірусів підрозділяється на два підсімейства – *Chordopoxvirinae* (віруси хребетних) та *Entomopoxvirinae* (віруси комах).

**Полівакцини** – препарати, виготовлені з культур збудників двох або декількох інфекцій.

**Пріонні інфекції** – група хвороб, об'єднаних на основі спільності етіології і патогномічних ознак. Раніше їх збудниками вважалися «нетрадиційні віруси», «повільні віруси» і т.п., в цей час – це пріони. Слово-акронім, похідне від англ. *protomocous infection particle*, утворене аналогічно зі словом віріон. У буквальному перекладі пріоном називається білкова інфекційна частинка дуже маленького розміру, стійка до інактивації факторами, що впливають на нуклеїнові кислоти. Ця група хвороб включає 11 повільних інфекцій центральної нервової системи, які ще називають підгострі губкоподібні енцефалопатії.

**Провірус** – вірусний геном, включений (інтегрований) до складу клітинної ДНК. Утворення провіруса характерне для помірних фагів, що розмножуються в бактеріях, і для онкогенних вірусів. За певних умов зв'язок провіруса з клітинним геномом може бути порушений, і він перетворюється на звичайний інфекційний вірус. У бактеріофагів провірус називається профагом.

**Противірусні засоби** – лікарські засоби, що викликають загибель або пригнічують розмноження вірусів, наприклад, амантадин.

**Прямі зоонози** (класифікація ВОЗ) – хвороби, які передаються від зараженого хребетного хазяїна сприйнятливому хребетному хазяїну через різні предмети або за допомогою механічного переносника (сказ, бруцельоз, трихіноз).

**Рабдовіруси** (*Rhabdoviridae*, від гр. *rhabdos* – лозина, смуга, паличка) – родина вірусів, віріони яких мають характерну кулеподібну форму або бацилоподібну, включає віруси, що вражають хребетних, безхребетних і рослини. Типові представники – віруси сказу, везикулярного стоматиту.

**Резистентність** – стан, при якому умови організму тварини по яких-небудь причинах не є відповідними або не забезпечують впровадження і повноцінної життєдіяльності патогенного мікроорганізму, інфекція не може відбутися або не розвивається в повній мірі. Зумовлюється неімунологічними факторами, бар'єрами і механізмами анатоми-фізіологічної природи. Найбільш виражена в цьому відношенні природжена, спадкова стійкість, властива певним видам і тому називається видовою несприйнятливістю до інфекційних хвороб. Найбільш типові приклади: стійкість ссавців до хвороб Марека і Ньюкасла, однокопитних до ящуру. Синонім: конституціональний імунітет.

**Резистентність** (лат. *resistentia* – стійкість, пружність) – природна неспецифічна стійкість до дії подразника, у тому числі і патогенних мікроорганізмів. Її ступінь залежить від виду, породи, віку, конституції та фізіологічного стану організму. Резистентність пов'язують із захисними реакціями загального характеру. Вона різко знижується при перевтомі, голодуванні, перегріві або простуді, а також під впливом іонізуючої радіації.

**Реовіруси** (*Reoviridae*) – родина РНК-вмісних вірусів, які вражають ссавців, птахів, комах та рослини.

**Репродукція** (лат. *productio* – виробництво, творення) – відтворення.

**Ретровіруси** (*Retroviridae*, від лат. *retro* – зворотний, містять зворотну транскриптазу) – родина вірусів, в яку входять пухлинні РНК-вмісні віруси ссавців, птахів і рептилій.

**Ретроїдні віруси** – це віруси, реплікація/транскрипція геному яких включає стадію зворотної транскрипції.

**РНК** – скорочена назва рибонуклеїнової кислоти, один з типів нуклеїнових кислот. Грає найважливішу біологічну роль у всіх живих організмах, беручи участь в реалізації генетичної інформації і біосинтезі білків. Багато вірусів містять РНК як єдиний нуклеїновий компонент. В таких РНК-вмісних вірусах РНК може служити матрицею для біосинтезу ДНК (зворотна транскрипція).

**Сапрозоозни** (від гр. *sapros* – гнилий) – за класифікацією ВОЗ хвороби, хазяїнами збудників яких є хребетні, а місцем розвитку — органічні або неживі речовини, наприклад, мікози (кокцидіодомікоз).

**Титр вірусу** – якнайменша кількість вірусвмісного матеріалу, що викликає захворювання тварини або цитопатичний ефект у клітинних культурах. При титруванні вірусу на тваринах за одиницю титру приймають його якнайменше розведення, яке викликає загибель 50% узятих для досліду тварин. Цю одиницю називають 50% летальною дозою – ЛД<sub>50</sub>, на курячих ембріонах – ІД<sub>50</sub>, на культурах клітин – ЦПД<sub>50</sub>. При титруванні вірусу за реакцією гемаглютинації за титр вірусу приймають найбільше розведення, при якому ще спостерігається аглютинація еритроцитів не менше ніж на два хрести (одна одиниця, що аглютинує).

**Тогавіруси** (*Togaviridae*, лат. *toga* – плащ, *tego* – покриваю) – родина оболонкових РНК-вмісних вірусів, що об'єднує альфа-, флаві-, рубі- і пестивіруси. Всі види альфа- і більшість флавірусів розмножуються в членистоногих так само добре, як в організмі хребетних, і представляють класичні арбовіруси.

**Токсикоінфекція** – інфекція, в основі розвитку якої лежить дія токсинів, що виробляються відповідним збудником (ботулізм, правець).

**Фаг, фаги** (гр. *phagos* – пожираючий) – група вірусів, які інфікують бактерії (бактеріофаг).

**Фагодіагностика** – діагноз шляхом ідентифікації бактерій за допомогою специфічних бактеріофагів.

**Фагопрофілактика** – застосування відповідних бактеріофагів для запобігання ряду бактеріальних хвороб (при колібактеріозі, сальмонельозі).

**Фаготерапія** – лікування шляхом введення специфічного бактеріофага.

**Харчові зоонози** – складова частина категорії харчових інфекцій. Включає інфекції і інвазії, спільні людині і тваринам.

**Харчові інфекції** – група хвороб, збудники яких передаються і розповсюджуються аліментарним (орально-фекальним) шляхом, а продукти харчування є при цьому провідним фактором трансмісії. Це своєрідна нозологічна категорія ветеринарно-медичного значення об'єднує сальмонельози, кампілобактеріоз, ієрсиніози, лістеріоз, ешеріхіози, трихінельоз і ін.

**Хвороба** – порушення нормальної життєдіяльності організму що розвивається у відповідь на дію надзвичайних подразників зовнішнього і внутрішнього середовища і що виявляється у функціональних і органічних порушеннях фізіологічних систем з одночасною мобілізацією захисно-адаптаційних механізмів.

**Хіміопрепарати** – засоби неспецифічної лікарської профілактики і лікування інфекційних хвороб, направлені на знищення або придушення активності їх збудників, тобто проявляють етіотропну захисну дію. Це природні і синтетичні сполуки різних класів – антибіотики, сульфаніламід, хіноліни, інгібітори метаболізму тощо

**Хіміопротекція** – використання хіміопрепаратів з метою запобігання хвороб.

**Хіміопротекція** – метод попередження інфекційних хвороб за допомогою етіотропних хіміопрепаратів в профілактичних, помірних дозах.

**Хіміотерапія** – лікування хворих відносно нешкідливими для організму тварини хімічними речовинами (сульфаніламід, похідні нітрофурану і ін. хіміопрепарати), які пригнічують розвиток мікроорганізмів. Широко застосовується при гельмінтозах, кровопаразитарних інфекціях, мікозах, бактеріозах, окремих вірусних хворобах.

**Циклозонози** (за класифікацією ВОЗ) – хвороби, яким для завершення циклу розвитку збудника необхідно більше одного виду хребетного (але не безхребетного) хазяїну, наприклад, ехінококоз.

**Цитопатогенна дія, цитопатичний ефект** – порушення життєдіяльності і дегенерація клітин під впливом розвитку в них мікроорганізмів.

**ЦПД<sub>50</sub>** – 50% цитопатогенна доза – мінімальна кількість мікробних клітин або вмісного матеріалу, що викликає цитопатогенну дію у половині взятих для досліду пробірок з культурою клітин.



### ЛІТЕРАТУРА:

1. Букринская А.Г. Вирусология. – М.: Медицина, 1986. – 336 с.
2. Вирусология: В 3-х т. / Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. – М.: Мир, 1989.
3. Загальна мікробіологія, вірусологія, імунологія. Вибрані лекції: Навч. посібник / П.З. Протченко. – Одеса: Одес. держ. ун-т, 2002. – 298 с.
4. Климнюк С.І., Ситник І.О., Творко М.С., Ширококов В.П. Практична мікробіологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 440 с.
5. Колешко О.И., Завезенова Т.В. Микробиология с основами вирусологии. – Иркутск: Издательство Иркутского госуниверситета, 1999. – 452 с.
6. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб.: СпецЛит, 2008. – 767 с.
7. Люта В.А., Заговора Г.І. Основи мікробіології, вірусології та імунології. – К.: Здоров'я, 2001. – 280 с.
8. Павлович С.А. Основы вирусологии. – М.: Высшэйшая школа, 2001. – 192 с.
9. Пяткін К.Д., Кривошеїн Ю.С. Мікробіологія з вірусологією та імунологією. – К.: Вища школа, 1992. – 431 с.
10. Современная микробиология: В 2-х томах / Под ред. Й. Ленгелера, Г. Древса, Г. Шлегеля. – М.: Мир, 2005.
11. Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case. Microbiology: an introduction. – 2010. – 812 p.
12. Desk encyclopedia of microbiology: second edition. – 2009. – 1259 p.

Навчальне видання

**ЗАГАЛЬНА ВІРУСОЛОГІЯ**

**КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ**

для студентів  
напряму 6.051401 «Біотехнологія»  
денної та заочної форм навчання

Укладачі: О.І. СКРОЦЬКА  
Т.П. ПИРОГ

**Видання подається в авторській редакції**

Підп. до друку 12.05.11. Ум. друк. арк. 8,14. Наклад 150 пр.  
Зам. № 068-11А

---

НУХТ. 01601 Київ-33, вул. Володимирська, 68  
[www.book.nuht.edu.ua](http://www.book.nuht.edu.ua)

Свідоцтво про реєстрацію серія ДК № 1786 від 18.05.04 р.



