

Федеральное бюджетное учреждение науки
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ВИРУСОЛОГИИ И
БИОТЕХНОЛОГИИ «ВЕКТОР»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека
(ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора)

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»
Роспотребнадзора
Р.А. Максютов
2017 г.



ПРОГРАММА-МИНИМУМ
кандидатского экзамена
по вирусологии

Направление подготовки
06.06.01 Биологические науки

Направленность (профиль)
03.02.02 – Вирусология

Квалификация выпускника
Исследователь. Преподаватель-исследователь

Форма обучения: очная

Кольцово 2017

Введение

Настоящая программа отражает современное состояние данной отрасли биологических, медицинских, сельскохозяйственных и ветеринарных наук и включает сведения о структуре вирусов, их молекулярной биологии и роли в развитии болезней бактерий, растений, животных и человека.

Программа разработана экспертными советами Высшей аттестационной комиссии по медицине (медико-гигиеническим специальностям) и биологическим наукам при участии Института вирусологии РАМН и Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

1. Структура вирионов и их компонентов

Краткие сведения об открытии вирусов. Место вирусов в живой природе. Определение вирусов. Облигатный паразитизм, две формы существования (вирусная частица и комплекс «вирус-клетка»). Гипотезы о происхождении и подходы в изучении эволюции вирусов.

1.1. Общие принципы структурной организации вирионов

Элементы структуры вириона: нуклеокапсид, капсид, капсомер, внешняя оболочка. Шипики. Вирионы простые и сложные.

Принципы икосаэдрической симметрии. Число триангуляции (Т). Квазиэквивалентность. Рентгено-структурный анализ. Крио-электронная микроскопия.

Два типа организации вирусного капсида (спиральные и изометрические капсиды). Структура вирусов со спиральной симметрией (жесткие, палочковидные вирусы, нитевидные вирусы, вирус табачной мозаики – ВТМ). Принципы симметрии вирусов с изометрическим капсидом. Структура нитчатых бактериофагов. Векторы поверхностной экспрессии. Стратегии терапии вирусных инфекций, основанные на знании структуры вирусов. Дизайн соединений, взаимодействующих с капсидами пикорнавирусов.

Сложные вирионы. Структурные и функциональные компоненты сложных вирусов (бактериофаги с хвостовым отростком, ортомиксовирусы, пара-

1.2. Химические и физические свойства вирусов

Методы изучения химических и физических свойств вирусной частицы. Общие принципы выделения и очистки вирусов. Критерии чистоты вирусных препаратов. Методы выделения и изучения отдельных компонентов вирусной частицы. Методы разрушения частицы и выделения вирусных белков. Методы выделения вирусных нуклеиновых кислот.

1.3. Вирусные белки

Общая характеристика белков. Физико-химические свойства белков. Классификация белков.

Вирус-специфические белки и вирус-индуцированные белки. Общие представления о регуляции синтеза вирусных белков в репликативном цикле (ранние, поздние вирус-специфические белки). Неструктурные и структурные вирус-специфические белки. Самосборка капсида у спирально-организованных и изометрических вирусов. Самосборка отдельных структурных компонентов у бактериофагов. Значение самосборки капсидных белков для биологии вирусов.

1.4. Нуклеиновые кислоты вирусов

Общая характеристика нуклеиновых кислот. Химические компоненты нуклеиновых кислот. Структура ДНК. Структура РНК. Первичная структура вирусных ДНК и РНК. Современные методы определения последовательности оснований в РНК и ДНК. Минорные основания и проблемы специфичности нуклеиновых кислот в отношении хозяина. Общие сведения о ферментах, обеспечивающих хозяйскую специфичность нуклеиновых кислот (метилазы, рестриктазы). Модификация и рестрикция. Использование ферментов рестрикции в генной инженерии.

Аномальные (мажорные и гипермодифицируемые) азотистые основания, как способ воздействия на метаболизм клетки-хозяина. Структура и синтез аномальных оснований 5'-метилцитозина, 5'-оксицитозина, 5'-оксиметилцитозина, дезоксиуридилевой кислоты, 5'-оксиметилурацила, дикарбокси-N-пропиламинотетил-урацила, 2'-аминоаденина, карбоксиметила-

Особенности структуры углеводного компонента, экстрасахар, особенности модификации ДНК с участием глюкозилаз. Взаимосвязь между метилированием и глюкозилированием.

Многообразие ДНК- геномов у вирусов. ДНК с линейно- фиксированной и чередующейся последовательностью нуклеотидов (циклические перестановки). Концевые повторы (концевая избыточность) в двуспиральных ДНК. Прямые и инвертированные повторы. Палиндромы. Особенности концевых повторов аденовирусов и вирусов оспы.

Липкие концы в двуспиральных ДНК. Способы идентификации, получение кольцевых форм.

Природные ДНК с односторонними разрывами. Способы обнаружения и функции (Т5 фаг).

Сверхспирализация кольцевых ДНК. Понятие об основных конфигурационных формах ДНК. Изменение степени спирализации и влияние этого фактора на третичную структуру. Различные формы кольцевых ДНК.

Односторонние ДНК. Особенности макромолекулярной структуры. Кольцевые и линейные односторонние ДНК. Палиндромы геномов парвовирусов. Основные вирусы, содержащие односторонние ДНК (изометрические и нитевидные фаги).

Односторонние РНК. Особенности макромолекулярной организации.

Двухспиральные РНК. Особенности физической структуры. Действие химических и физических факторов на вирусную частицу, инактивация вирусов. Прочие компоненты вирусных частиц (липиды, углеводы).

2. Принципы культивирования вирусов

Культивирование вирусов в лабораторных животных, в куриных эмбрионах. Культура клеток и тканей. Принципы культивирования клеток и тканей. Виды культур клеток и тканей. Первично трипсинизированные культуры, культуры диплоидных клеток, перевиваемые клеточные культуры, суспензионные культуры, роллерное культивирование клеток, органые культуры.

Культивирование вирусов растений в изолированных протопластах.

3. Общая характеристика продуктивного типа инфекции

Выявление и идентификация вирусов. Особенности тестирования и количественного определения вирусов бактерий, растений и животных. Цикл репродукции вирусов. Опыт с одиночным циклом размножения (ОЦР) вируса, анализ вируса методом «единичного взрыва». Этапы инфекционного процесса: период эклипса, репликация, созревание вирусных частиц.

3.1. Принципы выявления, идентификации и количественного определения вирусов

Серийные пассажи на чувствительных хозяевах. Заражение тканевых культур. Серологические тесты. Инфекционная единица. Статистическая интерпретация понятия «инфекционная единица». Титр вируса. Титрование бактериофагов. Титрование вирусов растений. Титрование вирусов животных. Принципы методов локальных поражений, метода бляшек, метода «фокусов» трансформации, метода конечных разведений, метода «латентного периода». Методы количественного определения вирусов животных в культуре клеток (метод бляшек, выявление вирусных антигенов, реакция гемагглютинации).

3.2. Первые фазы (инициация) вирусной инфекции

Биологическая специфичность вирусов, роль первых фаз в определении спектра хозяев вируса. Пути проникновения вирусов в клетку. Методы исследования первых фаз взаимодействия вирусов с клеткой. Адсорбция вируса клеткой, понятие о клеточных рецепторах, проникновение вируса в клетку, модификация и депротенинизация вирусного генома. Разнообразие проникновения вирусного генома в клетку хозяина в различных комбинациях «вирус-клетка». Первые фазы инфекции при заражении бактерий бактериофагами на примере Т-четных фагов, бактериофага T5, РНК-содержащих фагов, бактериофагов группы φX174, S13 и группы fd, f1, M13.

Первые фазы инфекции при заражении клеток животных вирусами на примере пикорнавирусов, орто- и парамиксовирусов, рабдовирусов, аденови-

Первые фазы инфекции при заражении клеток растений вирусами растений. Особенности процесса распространения вирусов по тканям организма.

Инфекционные свойства свободных нуклеиновых кислот.

3.3. Сборка, созревание и высвобождение вирионов из клетки

Самосборка. Белок-белковые и белок-нуклеиновые взаимодействия. Эффекты фенотипического смешивания и маскирования генома. Постсинтетическая модификация вирусных компонентов в процессе созревания вирионов.

Основные особенности сборки вирусных капсидов. Сходство с ферментными комплексами клетки. Принцип ядра (scaffold) сборки. Внутренние и внешние scaffold. Прокапсид-капсид транзиции. Протеолитическая модификация. Сборка капсидов икосаэдрических РНК-содержащих вирусов. Сборка пикорнавирусов. Упаковка РНК в икосаэдрических капсидах. Сборка простых ДНК-содержащих икосаэдрических бактериофагов. Сборка капсидов сложных ДНК-содержащих бактериофагов. Механизм упаковки ДНК в капсиды ДНК-содержащих фагов.

4. Структура и выражение генома вирусов, содержащих плюс-РНК (вирусы с «позитивным» РНК-геномом)

Общие представления о вирионных плюс-РНК, минус-РНК и «двусмысленных» (ambisense) РНК. Механизмы трансляции полицистронных РНК вирусов прокариот и эукариот.

4.1. РНК-содержащие бактериофаги (сем. Leviviridae)

Общая характеристика (структура вирионов и биологические особенности). Структура геномов бактериофагов группы А и В. Способы изучения структуры генома. Понятие об информационной супрессии. Различные механизмы супрессии. Комплементационный анализ мутантов. Функциональная роль вирус-специфических белков фагов MS2 и Q β . Синтез и регуляция вирус-специфических белков. Факторы, ответственные за регуляцию синтеза вирусных белков: роль компонентов 30S субчастицы рибосом, роль факторов инициации трансляции. Роль вторичной (третичной) структуры вирусной РНК.

РНК. Роль белка оболочки и репликазы как трансляционных репрессоров в регуляции выражения генов. Описание регуляторных событий при репликации фага MS2.

4.2. Особенности структуры и трансляции информационных РНК вирусов эукариот

Блокирование 5'-конца (кэп- структура), метилирование гуанозина и рибозы, белки, связанные с 5'-концом РНК фосфодиэфирной связью (VPg), 3'-концевая полиадениловая последовательность, тРНК- подобные 3'-концевые структуры. Общие принципы кэп-зависимой инициации, трансляции (+)РНК эукариот. Функциональная моноцистронность полицистронных РНК вирусов эукариот. Роль кэп-структуры, факторов инициации, вторичной структуры 5'- нетранслируемой лидерной последовательности мРНК, контекста нуклеотидов AUG кодона и др. Феномены leaky scanning, терминации с реинициацией, «шунтирование» рибосомой при трансляции.

4.3. Пикорнавирусы (сем. Picornaviridae)

Общая характеристика (биологические особенности, классификация). Локализация вируса в цитоплазме клетки, ингибирование синтеза клеточных макромолекул. Цитопатический эффект и индукция апоптоза. Особенности трансляции вирусной РНК: непрерывная трансляция с образованием белка-предшественника, разрезаемого на активные вирус-специфические белки вирусными протеиназами. Механизм "внутренней" инициации трансляции. Структура генома пикорнавирусов на примере вирусов полиомиелита, энцефаломиокардита, ящура. Концевые структуры вирусной РНК. Функциональная роль вирус-специфических белков. Дефектные интерферирующие частицы пикорнавирусов и других вирусов. Рекомбинация на примере пикорнавирусов. Комплементация мутаций у пикорнавирусов.

4.4. Флавивирусы (сем. Flaviviridae)

Морфология вирионов, биологические особенности и распространение в природе, классификация. Организация и принципы трансляции генома на примере вирусов желтой лихорадки и гепатита С. Экология флавивирусов.

4.5. Тогавирусы (сем. *Togaviridae*)

Общая характеристика (структура вириона, биологические особенности, распространение, классификация). Организация и репликация генома на примере альфавирусов. Особенности кодирования и функции отдельных вирусных белков, регуляция трансляции вирусных РНК. Субгеномные мРНК, субгеномный промотор. Синтез субгеномных РНК как способ преодоления функциональной моноцистронности мРНК эукариот. Белки-компоненты репликазы и регуляция синтеза РНК при процессинге предшественника репликазы. Локализация синтеза вирусных белков в клетке.

4.6. Коронавирусы (сем. *Coronaviridae*), включая род *Coronavirus*, *Arterivirus* и *Torovirus*

Морфология вирионов, биологические особенности, распространение в природе. Организация и репликация генома на примере вируса инфекционного бронхита кур (род *Coronavirus*). Выявление 5'-дистальных генов (возможные механизмы синтеза субгеномных РНК).

4.7. Калицивирусы (сем. *Caliciviridae*), астровирусы (сем. *Astroviridae*)

Морфология, биологические особенности, распространение в природе. Структура и принципы выражения геномов. Роль отдельных представителей этих семейств в инфекционной патологии человека и животных. Вирусы группы Нудаурелия.

4.8. Нодавирусы (сем. *Nodaviridae*) и тетравирусы (сем. *Tetraviridae*)

Морфология, биологические особенности. Двухкомпонентная структура геномов и принципы их выражения. Вирусы группы Нодамура.

4.9. Вирусы растений

Общая характеристика. Условность выделения вирусов растений в единую группу. Информационные РНК вирусов растений. Вирусы, содержащие мРНК в виде непрерывной полинуклеотидной цепи.

Вирусы с разделенным (функционально фрагментированным геномом). Особенности трансляции мРНК этих групп вирусов. Особенности структуры тобамовирусов, потивирусов и комовирусов.

5. Вироиды

Особенность вироидов как инфекционных агентов невирусной природы. Структура РНК и принципы ее репликации.

6. Вирусы с двухцепочечной РНК: Реовирусы (СЕМ. REOVIRIDAE)

Общая характеристика (структура, классификация и биологические особенности). Организация генома и репликация на примере рода *Orthoreovirus*. Вирионная РНК-транскриптаза. Трансляция и регуляция трансляции вирусных информационных РНК.

7. Вирусы, относящиеся к порядку MONONEGAVIRALES (вирусы с несегментируемым минус – РНК геномом):

рабдовирусы (сем. *Rhabdoviridae*), вирусы семейств *Birnaviridae*, *Totiviridae*, *Partitiviridae*, *Nyroviridae*, парамиксовирусы (сем. *Paramyxoviridae*) и филовирусы (сем. *Filoviridae*)

Общая характеристика (структура вирионов, классификация, биологические особенности). Вирионная РНК-транскриптаза. Вирус-специфические информационные РНК и регуляция их синтеза. Организация генома и репликация на примере вируса везикулярного стоматита (рабдовирус). Регуляция процессов синтеза мРНК и репликация геномов.

8. Ортомиксовирусы (СЕМ. ORTHOMYXOVIRIDAE)

Общая характеристика (структура и биологические особенности, систематика). Сегментированный геном. Вирионная минус-РНК. Вирионная РНК-транскриптаза и функции ее компонентов. Информационные РНК и механизм их образования; сплайсинг, нуклео-цитоплазматический транспорт. Особенности структуры и синтеза концевых участков мРНК. Локализация синтеза вирусных РНК; локализация вирусных белков в зараженной клетке. Структура генома, функции вирус-специфических белков. Эпидемиологические особенности вирусов гриппа А, В и С.

9. Вирусы с сегментированным геномом, содержащие минус-РНК сегменты и/или сегменты «двусмысленных» (AMBISENSE) РНК

Морфология вирионов, биологические особенности, распространение в природе и классификация. Структура и организация геномов вирусов семейства *Bunyaviridae*: род *Bunyavirus*, три (L, M, S) минус-РНК сегмента; род *Phlebovirus*, два (L и M) минус-РНК и один (S) ambisense РНК сегмент; род *Tospovirus*, один (L) минус-РНК и два (M и S) ambisense РНК сегмента.

Структура и организация генома семейства *Arenaviridae*: два (L и S) РНК сегмента ambisense («двусмысленной») РНК.

Стратегия выражения генов и синтеза субгеномных РНК буньявирусов и аренавирусов.

10. Ретровирусы (СЕМ. RETROVIRIDAE)

Биологические особенности. Структура вириона, типы ретровирусов. Особенности репродукции (схема репликации/транскрипции «плюс РНК — + ДНК — плюс РНК»). Принцип обратной транскрипции, вирионные ферменты, обратная транскриптаза. Организация генома и механизм выражения генов. Длинные концевые повторы (long terminal repeat, LTR), синтез провируса и его включение в геном хозяина. Вирусная интеграна. Транскрипция провируса и регуляция при продуктивной инфекции и в трансформированных клетках. Синтез геномных и субгеномных РНК. Особенности регуляции транскрипции и посттранскрипционных процессов у вируса иммунодефицита человека и других лентивирусов. Особенности трансляции геномной РНК ретровирусов, продукты 5'-проксимального района РНК. Онкогенные свойства ретровирусов и воздействие на клетки в культуре. Дефектность у ретровирусов. Эндогенные ретровирусы и ретротранспозоны. Индукция эндогенных вирусов. Клеточное происхождение онкогенов.

11. Структура и выражение генома ДНК-содержащих вирусов

11.1. Парвовирусы (сем. Parvoviridae)

Автономные и адено-ассоциированные парвовирусы (биологические особенности, классификация). Особенность структуры ДНК и самозатравочный механизм инициации синтеза. Репликативная форма, надрез (nick) вирус-специфической эндонуклеазой. Инверсия. Синтез мРНК парвовирусов.

11.2. Бактериофаги, содержащие одноцепочечную ДНК

Общая характеристика, особенности репликации. Структура генома сем. *Microviridae* на примере фага (pX174 и сем. *Inoviridae* на примере фага fd. Синтез минус-цепи ДНК, репликация репликативной формы, синтез плюс-цепи ДНК. Принцип “разматывающегося рулона” в репликации ДНК. Роль клеточных и вирус-специфических белков в репликации ДНК и транскрипции. Регуляция синтеза вирусных информационных РНК. Морфогенез.

11.3. Вирусы растений с одноцепочечной ДНК (сем. *Geminiviridae*)

Общая характеристика структуры вирионов и организация генома вирусов с однокомпонентным и двухкомпонентным геномом.

11.4. Бактериофаг лямбда (сем. *Siphoviridae*)

Общая характеристика взаимодействия с клеткой умеренных бактериофагов. Регуляция транскрипции у умеренных вирусов. Функции регуляторных генов у фага лямбда. Опероны и их промоторы, истинно-ранняя транскрипция, белок гена N, антитерминация. Включение средних генов, белки C2 и C3; белок-репрессор гена C1, механизм его образования и активности. Синтез макромолекул в процессе лизогенизации. Индукция и вегетативное размножение умеренных бактериофагов. Трансдукция.

11.5. Бактериофаги T7, T3 (сем. *Podoviridae*), T4 (сем. *Myoviridae*)

Структура генома. Транскрипция вирусной ДНК и ее регуляция. Вирус-специфические белки и мРНК. Регуляция на уровне транскрипции и трансляции. Репликация ДНК. Морфогенез.

11.6. Вирусы группы оспы-осповакцины (сем. *Poxviridae*)

Морфология вирионов, биологические особенности. Классификация. Организация генома вируса осповакцины. Транскрипция генома и ее регуляция. Трансляция информационных РНК. Регуляция синтеза белка на уровне тран-

11.7. Ретроидные вирусы (сем. *Hepadnaviridae*)

Ретроидные вирусы животных (род. *Orthohepadnavirus*). Биологическая специфичность гепаднавирусов. Структура вирионов вируса гепатита В. Стратегия выражения генома по схеме «ДНК (+)РНК ДНК» Вирионная обратная транскриптаза. Структура генома, продукты генов и их функции. Репликация и транскрипция ДНК. Описание репликативного цикла вируса гепатита В.

Ретроидные вирусы растений (род *Badnavirus* и *Caulimovirus*). Структурные особенности вириона вируса мозаики цветной капусты (ВМЦК). Структура ДНК ВМЦК, организация генома, его транскрипция и репликация.

11.8. Аденовирусы (сем. *Adenoviridae*)

Структура вирионов. Особенности строения вирусных ДНК, терминальный белок. Цикл размножения. Схема репликации. Роль терминального белка в инициации репликации. Клеточные белки, участвующие в инициации репликации и транскрипции. Регуляция экспрессии генов на уровне промоторов, процессинга мРНК и транспорта мРНК в цитоплазму. Вирусные и клеточные транс-факторы, участвующие в регуляции транскрипции ранних и поздних генов. Посттранскрипционная модификация транскриптов. Образование поздних мРНК. Роль полиаденилирования. Альтернативный сплайсинг.

11.9. Паповавирусы (сем. *Papovaviridae*)

Общая характеристика (структура, биохимические особенности, классификация). Организация генома на примере обезьяньего вируса 40 (SV40). Схема репликации. Особенности строения участка начала репликации и области ранних и поздних промоторов транскрипции. Ранняя и поздняя транскрипция. Большой Т-антиген, его роль в репликации и транскрипции вируса. Клеточные белки, необходимые для репликации и транскрипции. Посттранскрипционная модификация ранних и поздних транскриптов. Альтернативный сплайсинг.

11.10. Герпесвирусы (сем. *Herpesviridae*)

Биологические особенности. Организация генома. Особенности строения вирусных ДНК. Прямые концевые и внутренние повторы, инвертированные повторы, инверсии. Способы репликации, продуктивный и плазмидный (у ви-

Кэрнса и «механизм разматывающегося рулона»). Особенности строения участка начала репликации (*ori*). Вирусные и клеточные белки, необходимые для инициации репликации. Образование конкатемеров. Транскрипция, механизм регуляции транскрипции, роль клеточных и вирусных белков в активации промоторов. Сборка вирусных частиц. Роль «а»-структур.

11.11. Бакуловирусы (сем. *Vaculoviridae*)

Морфология и структура вирионов. Биологические особенности, спектр хозяев бакуловирусов рода *Nucleopolyhedrovirus* и рода *Granulovirus*. Организация циркулярного ДНК-генома и репликация. Ядерная локализация репликации. Регуляция транскрипции. Роль клеточной РНК-полимеразы II и вирусной РНК-полимеразы в транскрипции ранних и поздних генов, соответственно.

12. Дефектные интерферирующие (DI) геномы

Условия и механизм образования DI геномов. Влияние DI геномов на развитие инфекционного процесса.

13. Сателлитизм у вирусов

13.1. Вирусы-сателлиты (сателлит кодирует белок, одевающий его нуклеиновую кислоту)

А). Сателлит с двуцепочечной ДНК (взаимоотношения между фагом Р4 и фагом-помощником Р2).

Б). Сателлиты с одноцепочечной ДНК (адено-ассоциированные парвовирусы).

В). Сателлиты с двуцепочечной РНК. Сателлиты -"киллеры" у вирусов грибов и дрожжей (сем. *Totiviridae*).

Г). Сателлиты с одноцепочечной РНК инкапсидированной в капсидный белок, кодируемый вирусом — сателлитом (сателлит вируса некроза табака и сателлит ВТМ).

13.2. Сателлитные одноцепочечные РНК, не кодирующие собственный белок оболочки

Б). Кольцевые сателлитные РНК (вирусоидные РНК). Особенности структуры и репликации (аутокаталитическое разрезание олигомеров и лигирование мономеров).

В). РНК вируса гепатита дельта. Особенность структуры вирионов и РНК. Зависимость от вируса гепатита В. Репликация РНК — принцип разворачиваемого рулона. Сходство с РНК вириодов и некоторыми сателлитными РНК. Антигеномная РНК. Особенности кодирования двух форм антигена дельта редактирование мРНК. Сходство и различия между вириодами, вирусоидами и вирусом гепатита дельта.

14. Прионы

Биологические особенности компонентов, вызывающих губчатую энцефалопатию животных и человека. Химическая природа прионов. Изоформа приона нормальной клетки и механизм ее пост-транскрипционного превращения в инфекционную форму приона. Заболевания человека и животных, вызываемые прионами. Прионы клеток дрожжей.

15. Интерферон

Эффект интерференции между вирусами (разные формы интерференции). Открытие интерферона и его химическая природа. Антивирусная активность и механизм индукции интерферонов. Механизмы действия интерферонов. Защитные механизмы вирусов от действия интерферона.

16. Антигенные свойства вирусов и противовирусный иммунитет

Виды и формы иммунитета. Видовой (наследственный) иммунитет и приобретенный естественным или искусственным путем. Специфические и неспецифические факторы иммунитета. Клеточные тканевые формы иммунитета. Гуморальный иммунитет.

Антигены. Свойства и химическая характеристика антигенов. Антитела. Химический состав, свойства антител. Механизм образования антител. Виру-

Интерферон как фактор противовирусного иммунитета. Ингибиторы вирусов. Антитела как фактор антивирусного иммунитета. Значение антител в активно приобретенном и пассивном иммунитете. Профилактика вирусных инфекций. Факторы иммунитета в лабораторной диагностике вирусных инфекций. Методы выявления антител и антигенов: реакция нейтрализации. Реакция связывания комплемента. Реакция подавления гемагглютинации, реакция преципитации в геле, радио иммунный метод. Иммуноферментный анализ. Иммунофлюоресценция, иммуноэлектронномикроскопический метод.

17. Биология опухолевой клетки

Понятие новообразования, опухоли, лейкоз.

Клональность опухолей. Доброкачественные и злокачественные опухоли. Классификация опухолей и лейкозов. Трансплантация опухолей. Прогрессия. Трансформация и прогрессия в культуре: старение и иммортализация, роль теломеразы. Морфологическая трансформация, нарушения регуляции пролиферации, нарушения зависимости от субстрата, от сыворотки. Туморогенность.

Онкогены, клеточные протоонкогены. Антионкогены. Пути генетических изменений при трансформации. Соотношения зародышевых и соматических мутаций. Нестабильность генома при трансформациях.

Пути проведения сигналов в клетке. Факторы роста, рецепторы факторов роста, белки с ГТФазной активностью, система циклинов-cdk. Тирозин-специфические рецепторные и бинарные протеинкиназы. Механизмы действия онкобелков. Механизм действия антионкогенов, белки Rb; p53.

Механизм нарушения регуляции пролиферации при трансформации. Ангиогенные факторы. Программированная гибель (апоптоз). Нарушения дифференцировки в опухолях. Экспрессия эмбриоспецифических белков, тератобластома, ее нормализация. Механизмы морфогенеза и его нарушений: белки матрикса, их рецепторы (интегрины). Белки, заякоривающие рецепторы к цитоскелету (винкулин, талин). Инвазия и метастазирование. Иммунологический контроль развития опухолей.

Канцерогенные химические вещества. Канцерогенное действие ионизирующей и ультрафиолетовой радиации, пигментная ксеродерма.

Принципы терапии опухолей. Множественная лекарственная устойчивость.

Противоопухолевый иммунитет.

Клеточные и гуморальные механизмы противоопухолевого иммунитета. Блокирующие и деблокирующие факторы сыворотки. Иммунизация в латентном периоде канцерогенеза. Иммуноселекция трансплантируемых опухолей.

Вирус саркомы Рауса: его геном, стратегия размножения, доказательства существования онкогена.

Онкорнавирусы. Основные свойства. Стратегия размножения. Происхождение онкогенов. Вирусы лейкоза, содержащие онкогены. Вирусы с двумя онкогенами. Вирусы лейкозов, не содержащие онкоген, и механизмы их канцерогенного действия. Тканеспецифическая экспрессия ретровирусов. Вирус опухолей молочных желез мышей. Наличие в геноме вируса гормонзависимого промотора. Вирусы Т-лейкозов человека. Эндогенные онкорнавирусы, их сходство с транспозонами. Способы индукции. Ксенотропные вирусы.

Вирусы группы папова. Вирусы SV40, полиомы, папилломы. Стратегия размножения. Пермиссивная и не пермиссивная инфекция. Т-антигены, доказательства их роли в онкогенном действии вирусов, локализация в клетке. Роль большого Т-антигена в экспрессии вирусного генома. Взаимодействие среднего Т-антигена с продуктом протоонкогена src.

Онкогенные аденовирусы. Трансформирующая активность в культуре. Онкоген Е1а, его трансформирующая активность, роль в экспрессии вирусного генома.

Онкогенные вирусы группы герпеса. Вирус Эпштейна-Барр. Роль в этиологии инфекционного мононуклеоза, лимфомы Беркитта, назофарингиального рака. Вирус болезни Марекка. Вирус карциномы почки Лидже.

18. Генетическое взаимодействие между вирусами

Изменчивость вирусов. Мутации и их типы. Спонтанные и индуцированные мутации. Протяженные и точечные мутации. Летальные, условно-летальные и нелетальные мутации. Прямые и обратные мутации. Молекулярные механизмы образования мутаций. Основные физические и химические мутагены, принципы их воздействия на нуклеиновую кислоту (УФ-облучение, ионизирующая радиация, аналоги оснований, акридиновые красители, азотистая кислота, алкилирующие агенты, гидроксилламин). Частота мутаций. Генетические маркеры вирусов. Отбор мутаций для генетического анализа. Методы селекции мутантов. Методы получения генетически однородных популяций вирусов, критерии генетической стабильности вирусов. Генетическая рекомбинация. Рекомбинации у вирусов, содержащих нефрагментированный и фрагментированный геном. Рекомбинация между вирусами из разных групп. Частота рекомбинации. Молекулярный механизм рекомбинации. Множественная реактивация и кросс-реактивация – значение этих явлений как фактора устойчивости и генетической пластичности вирусной популяции. Принципы генетического и физического картирования вирусного генома. Популяционный характер генетических взаимодействий у вирусов.

19. Принципы классификации вирусов

Таксономические группы: вид, род, семейство, порядок, принципы формирования таксономических групп. Основные критерии классификации: а) характеристика вирусов по нуклеиновой кислоте, структурным белкам, липидам, углеводам; морфологии и физико-химическим свойствам; б) структура генома и особенности репликации; в) феномены генетических взаимодействий; г) круг хозяев; д) патогенность; е) географическое распространение; ж) способ передачи; з) антигенные свойства.

Литература

1. Агол В.И., Атабеков И.Г., Тихоненко Т.И. Молекулярная биология виру-

2. Жданов В.М., Гайдамович С.Я. Общая и частная вирусология. М.: Медицина, 1982 г.
3. Жданов В.М. Эволюция вирусов. М.: Медицина, 1990 г.
4. Мэтьюз Р. Вирусы растений. М., 1973 г.
5. Грен Э.Я. Регуляторные механизмы репликации РНК-содержащих бактериофагов. Рига, 1974 г.
6. Фаг лямбда. М.: Мир, 1975 г.
7. Феннер Ф. и др. Биология вирусов животных. М., 1977 г.
8. Вирусология. В 3-х томах, под ред. Филдса Б. и др. М.: Мир, 1989 г.
9. Молекулярная биология (структура и биосинтез нуклеиновых кислот). М.: Высшая школа, 1990 г.
10. Сингер М., Берг П. Гены и геномы. В 2-х томах. М.: Мир, 1998 г.
11. Flint S., Enquist L., Krug R., Racaniello V., Skalka A. Principles of virology. Molecular Biology, pathogenesis and control. ASM Press, Washington, 2000.
12. Virus taxonomy. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, 2000.
13. Virology (Fields Virology) Fourth Edition. Acad. Press, 2001.
14. Encyclopedia of Virology. Edited by R.G. Webster and A. Granoff Academic Press LTD, 1994.

В данном деле прошнуровано
установлено и скреплено
19 листов.
девятнадцать
листов
Г. Данильченко

Сергеев

