

ЛЕКЦИЯ

УДК 578.3:616.523

М.Т.Луценко, И.Н.Гориков

НЕКОТОРЫЕ СВЕДЕНИЯ О МОРФОЛОГИИ ГЕРПЕС-ВИРУСОВ И ИХ СВОЙСТВАХ

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН,
Благовещенск*

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе представлены литературные сведения, характеризующие строение вирусов простого герпеса и их механизм взаимодействия с клетками-мишенями.

Ключевые слова: вирус, герпес.

SUMMARY

M.T.Lutsenko, I.N.Gorikov

SOME DATA ABOUT HERPES-VIRUSES MORPHOLOGY AND THEIR PROPERTIES

The reference data characterizing the structure of simple herpes viruses and the mechanism of their interaction with cells-targets are given in the work.

Key words: virus, herpes.

В вирионе герпеса выявляют 3 компонента: 1) нуклеоид, локализующийся в центральной части; 2) капсид, покрывающий нуклеоид и представленный капсомерами; 3) оболочки, которые окружают эти структурные образования [1]. Оболочка вирионов герпеса обычно сохраняет гексагональную форму. Диаметр оболочки составляет от 170 до 210 нм. Встречаются два и более нуклеокапсида, имеющих общую оболочку. Часто обнаруживаются вирусные частицы, которые не имеют оболочки. Капсид обычно гексагональной формы. Каждая грань капсида является равносторонним треугольником, состоящим из 15 субъединиц (интервал между субъединицами 3 нм). При использовании метода негативного контрастирования установлено, что капсид герпесвирусов является икосаэдром. Капсомеры – это полые структуры, имеющие на поперечном срезе пента- и гексагональное строение. Ребро икосаэдра представлено 5 капсомерами. 12 вершин образованы одним из капсомеров и окружены пятью соседними. Другие капсомеры граней треугольников также ограничены пятью соседними. Капсомер сохраняет форму удлиненной призмы. Его размеры составляют $9,5 \times 12,5$ нм. На поперечном срезе вершины икосаэдра они имеют пентагональную форму. Остальные капсомеры поверхности капсида имеют гексагональную форму с внутренним отверстием до 4 нм. Таким образом, капсид вириона герпеса представлен 162 капсомерами, которые упакованы в симметричном порядке, в соотношении 5:3:2 (рис. 1). При проведении электронной микроскопии преобладают вирионы (с оболочкой или без нее), в центральную часть которых не проникает фосфорно-вольфрамовая кислота. Эти вирионы

условно названы «полными», то есть они содержат нуклеоид. Одновременно идентифицируются вирионы, у которых фосфорно-вольфрамовая кислота определяется в их центральной части. Данный морфологический факт позволяет назвать их «пустыми» вирионами и предположить отсутствие у них нуклеоида. У таких вирионов обычно четко контурируется капсид. В его составе выявляется до 24 капсомеров. По мнению автора [1], ограниченное оболочкой капсида гексагональное пространство, в котором четко контурируется фосфорно-вольфрамовая кислота, имеет средний размер 78 нм (рис. 2).

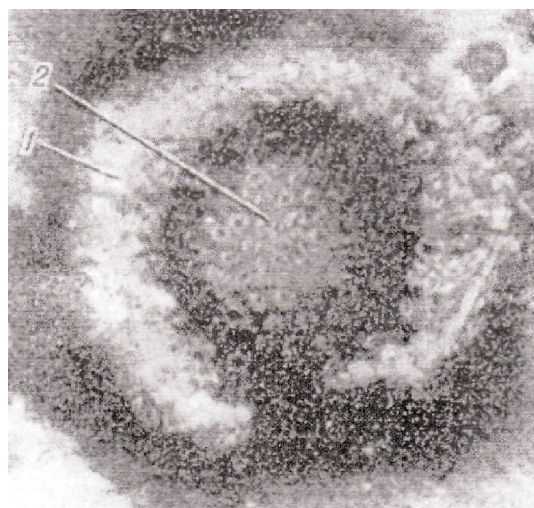


Рис. 1. Вирус простого герпеса. Зрелый вирион (по А.Ф.Бочарову). Увеличение $\times 250000$.

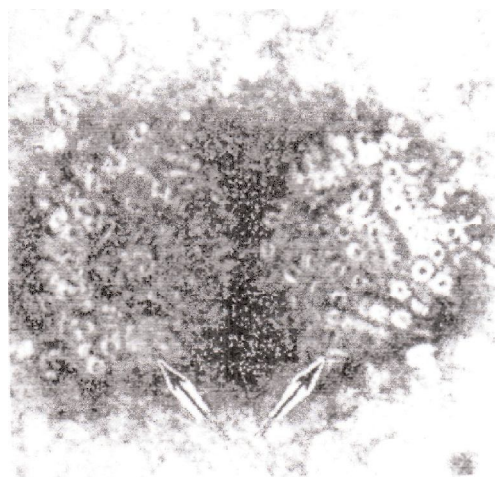


Рис. 2. Вирус простого герпеса. Срез зараженной клетки фибробласта. Незрелые вирионы в ядре клетки (по А.Ф.Бочарову). Увеличение $\times 160000$.

Вирионы герпес-вирусов, характеризуются неправильной сферической формой [17]. Они имеют диаметр 120-200 нм и 4 основных компонента: электронно-плотную сердцевину; икосаэдральный нуклеокапсид; электронно-плотную внутреннюю оболочку (tegument) и внешнюю мембрану (envelope). Сердцевина представлена ДНК, ассоциированной с белками. Диаметр капсида составляет от 100 до 110 нм. Он имеет форму икосаэдра, в котором выявляются до 162 капсомеров (150 гексамеров и 12 пентамеров). Последние размещаются по 5 на каждой фасетке (edge). Внутренняя оболочка представлена белковыми глобулярными молекулами, а наружная – двуслойной липидной мембраной с определяющимися в ее структуре белковыми выступами.

Генетический аппарат вирусов простого герпеса состоит из линейной двуничейной ДНК [2, 13]. ДНК имеет молекулярную массу, которая варьирует от 80 до 150×10^6 дальтон. Геном вируса в состоянии кодировать свыше 60 генных продуктов. В вирионах определяются более 30 полипептидов: 7 гликопротеидов (гликопротеиды gB, gC, gD, gE, gF, gG и gX) четко визуализируются на поверхности и участвуют в образовании вируснейтрализующих антител [16]. Шесть белков выявляются в капсиде, в том числе АТФаза и протеинкиназа. Другие протеины (в частности, тимидинкиназа) относятся к неструктурным белкам и синтезируются в процессе репродукции вируса в клетке хозяина. В возбудителях инфекции определяются антигены, которые связаны с внутренними белковыми молекулами и наружными гликопротеидами. Однако ключевыми иммуногенами остаются gB, gC и gD. В очищенных полных вирионах определяется более 20% липидов [2].

Репликация вирусов простого герпеса в клетке – многоступенчатый процесс (рис. 3). Вирус простого герпеса не имеет возможности размножаться самостоятельно и его воспроизведение осуществляется только в живой клетке. Процесс размножения возбудителя включает следующие этапы:

- 1) взаимодействие с рецептором на поверхности клетки хозяина;
- 2) пенетрация в клетку;
- 3) сбрасывание капсида;
- 4) транскрипция;
- 5) посттранскрипционное образование мРНК;
- 6) трансляция вирусного протеина;
- 7) образование и модификация протеина;
- 8) репликация вирусного генома (ДНК или РНК);
- 9) внутриклеточное накопление вирусных частиц;
- 10) выведение вирионов из инфицированной клетки.

На первом этапе вирус простого герпеса взаимодействует с клеточным рецептором и посредством эндоцитоза внедряется в клетку. При обнажении капсида он появляется в цитозоле. Сформировавшийся комплекс ДНК – белок обычно поступает в ядро. Затем капсид разрушается и вирионная ДНК достигает нуклеоплазмы. Здесь она начинает функционировать, транскрибируясь клеточной РНК-полимеразой. При

этом выделяют сверхраннюю, раннюю и позднюю транскрипцию, процессинг мРНК, а также синтез кодируемых продуктов с частичным обратным их транспортом через кариолемму.

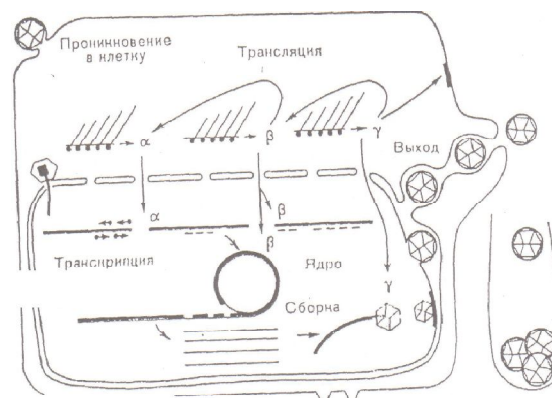


Рис. 3. Цикл репликации вируса герпеса (схема).

Затем ДНК реплицируется с формированием дочерних молекул, а также незрелых капсидов. При этом регистрируется их почкование через кариолемму, а также образование зрелых капсидов на мембранных структурах эндоплазматического ретикулума, их транспорт к поверхности через модифицированные элементы цитоплазматического ретикулума и выход наружу (рис. 3). Следует отметить, что в ядре клетки-хозяина в процессе репликации регистрируется транскрипция вирусной ДНК и происходит процесс трансформации образованной РНК в зрелую мРНК. В цитоплазме клетки-хозяина вирусная мРНК транслируется в протеин (наибольшее его количество образуется посредством расщепления и гликозилирования). Экспрессия гена вируса простого герпеса регулируется вирусными протеинами, которые приводят к последовательной экспрессии мРНК и белков. Репликация ДНК вируса происходит в ядре. Внутри ядерной мембраны из вновь синтезированной вирусной ДНК и вирусных протеинов капсида формируются вирусные частицы. Вирионы выходят из инфицированных клеток посредством их слияния с мембраной клеток или в результате лизиса цитолеммы клеточных элементов.

В процессе репродукции в инфицированной клетке вирус простого герпеса целенаправленно воздействует на ее ферментные системы, особенно на те, которые непосредственно участвуют в синтезе полинуклеотидной цепи возбудителя из нуклеозидов и мононуклеотидов (киназ, рибонуклеотидредуктаз, ДНК-полимераз и нуклеаз) [7]. По мнению авторов, первостепенное значение во взаимодействии вируса и клетки имеет тимидин-киназа, которая катализирует фосфорилирование тимидина с помощью АТФ и образованием тимидинмонофосфата и аденозиндифосфата. Известно, что тимидинкиназа участвует в фосфорилировании дезоксицитидина, дезоксиуридина, ациклогуанозина, а также некоторых синтетических нуклеозидов, используемых при химиотерапии данной инфекции.

В репликации вирусной ДНК участвует вирусная ДНК-полимераза, взаимодействующая с вирусиндуцированным ДНК-связанным белком. Последний форми

рует комплексы с ДНК и выявляется с помощью электронной микроскопии.

При первичном поражении наблюдается репликация возбудителя в месте его инвазии. Обычно вирус проникает в ганглии посредством гематогенного распространения или через аксоплазму. Вирус простого герпеса характеризуется длительной персистенцией [13].

Латентность – один из механизмов сохранения возбудителей в клетке человеческого организма, иммунная система которого исключает создание условий для полноценного развития острого инфекционно-воспалительного процесса при взаимодействии макро- и микроорганизма (вируса). В формировании хронической вирусной инфекции первостепенное значение имеют:

а) существование генетически детерминированной резистентности клеток к вирусу герпеса. В таком случае размножение возбудителей происходит без цитодеструктивного эффекта или при этом регистрируется селекция устойчивых клеточных элементов, в которых определяются вирионы;

б) хронизация герпетической инфекции отмечается в случае постоянного воздействия на возбудитель значительного количества ингибиторов (антител, интерферона, противовирусных препаратов и т.д.);

в) возможно, что эволюция различных видов возбудителей привела к существованию вирусов в виде нук-леотидов различной степени гетерогенности и инфекционности ДНК-транскриптов РНК в геноме клеток. Данные вирусные образования, по всей вероятности, могут формировать ассоциации с другими возбудителями в клетках с определенной генетически обусловленной резистентностью;

г) выявляются герпетические вирусы, обладающие устойчивостью к иммунокомпетентным клеткам [6];

д) часто при взаимодействии вирусов герпеса с клетками не наблюдается их разрушение, а в процессе деления таких вирусов визуализируется передача последних в дочерние клетки. При этом в воспроизводстве вирионов активное участие принимают внутриклеточные цитоплазматические структуры [15].

Пусковыми моментами в реактивации герпеса являются: *menstris*, различные стрессовые ситуации, травмы и нарушения пищеварения [13]. В реактивации персистирующих медленных вирусных инфекций кардинальную роль играет проживание человека в условиях Азиатской части Крайнего Севера Российской Федерации [4]. Тем более что экспериментально установлено увеличение адсорбции вируса герпеса на поверхности клетки при низких температурах, в то время как остальные этапы взаимодействия данного возбудителя с мембраной клеток в основном осуществляются при более высокой температуре окружающей среды [10]. На этом фоне нельзя исключить специфический характер взаимоотношений, складывающийся между бактериальной флорой, колонизирующей воздухоносные пути, мочевыделительные, половые органы и пищеварительный тракт с находящимися в персистирующей форме вирусами. Однако известно,

что при определенных условиях низкие температуры способствуют сохранению популяции микроорганизмов и увеличению числа их колоний [11]. По мнению авторов, при понижении температуры окружающей среды повышается вирулентность бактерий (увеличивается их подвижность, определяющая их хемотаксические свойства, возрастает капсулообразование и синтез биополимеров с токсической функцией, а также ферментов, характеризующих патогенные свойства возбудителей). Таким образом, в регионах с низкими температурами может складываться особый характер взаимоотношений между системой «бактерии – ДНК – вирусы». В литературе приводятся весьма убедительные клинко-иммунологические и вирусологические данные, указывающие на специфику резистентности населения, проживающего на Крайнем Севере: преобладание стертых и хронических форм заболеваний; низкий уровень иммунологической резистентности детей пришлое населения по сравнению с коренными жителями Севера; нарушение календаря прививок в результате длительных противопоказаний, что приводит к увеличению числа людей, восприимчивых к вирусным инфекциям [3]. Показано, что в суровых климатических условиях на резистентность организма влияют:

1) дизадаптация мигрирующего населения при переезде на постоянное место жительства и при кратковременном пребывании людей в период отпуска в южных районах России;

2) воздействие неблагоприятных биологических, геохимических и техногенных факторов (полярная ночь, дефицит микро- и макроэлементов, авитаминоз, краевая патология (гельминтозы, вирусные инфекции, передающиеся кровососущими насекомыми), а также ультрафиолетового излучения и радиационного фона;

3) различия в восприимчивости и в течении инфекции у коренного и пришлое населения, обусловленные сроками проживания на Севере и их морфофункциональными особенностями;

4) организационные и иммунологические проблемы вакцинопрофилактики, обусловленные низкой плотностью населения, что приводит к росту числа серонегативных пациенток среди привитых женщин;

5) своеобразием половозрастной и социальной структуры населения, формирующей неиммунные группы и носителей инфекции [4].

По некоторым данным, при эпидемиологическом и иммунологическом изучении цитомегаловирусной инфекции у рожениц и новорожденных коренного и пришлое населения на Крайнем Севере, у переселившихся из других регионов России женщин отмечается более частое обнаружение цитомегаловируса в клетках (30,8%) по сравнению с аборигенами (12,2%) [14].

При исследовании специфического иммунитета комплементсвязывающие антитела определяются у 51,9% женщин коренного населения и у 52,9% – пришлое населения в родах. В то же время наблюдается более низкий показатель серопозитивных небеременных пациенток (35,3%) среди коренного населения и

более высокий показатель (38,1%) – среди приезжих женщин. Обнаруженные авторами достоверные различия ($p < 0,05$) между небеременными и беременными пациентками позволяют говорить о значении гестационного процесса в реактивации цитомегаловируса у женщин.

Как показывают исследования, выделение вируса простого герпеса возрастает у беременных в течение некоторых зимних и весенне-летних месяцев. Пик заболеваемости герпетической инфекцией в зимний период года связан с понижением температуры, а в летний период – с повышением солнечной активности и радиационного фона [5].

В нарушении характера взаимоотношений в системе «человек – вирус простого герпеса», ключевую роль могут играть вирусы гриппа А, а также РНК- и ДНК-респираторные вирусы. Так, в период эпидемии гриппа А или циркуляции других возбудителей изменения иммунного статуса у пациентов способствуют активации вируса герпеса и его переходу в инфекционную форму, обуславливающую субклиническую или клиническую картину заболевания [8, 9, 12]. При гриппе А, а также во время выявления вспышек гриппа В, парагриппа 1-3 типов, риносинциальной и аденовирусной инфекции у больных клинически диагностируется герпес в виде высыпаний на губах, на коже крыльев носа, на щеках, ушных раковинах и коже век, а также на слизистой оболочке полости рта. Герпетические высыпания у больных с гриппом А появляются на губах и коже лица на 3-4 сутки заболевания [8]. Клинические признаки герпеса определяются у 14-25% всех пациентов с гриппом.

В развитии герпетической инфекции важное значение имеют факторы и ингибиторы адсорбции возбудителя, и специфический противовирусный иммунитет. Существуют химические вещества, которые могут нарушать установление контакта между вирусом герпеса и цитолеммой соматической клетки благодаря конкуренции за различные рецепторы, обеспечивающие процесс адсорбции возбудителя [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И.Ф. Семейство Herpesviridae // Общая и частная вирусология / под ред. В.М.Жданова, С.Я.Гайдамович. М.: Медицина, 1982. Т.2. С.375–412.
2. Глинских Н.П. Неизвестная эпидемия: герпес (патогенез, диагностика, клиника, лечение). Смоленск: Фармаграфикс, 1997. 162 с.

3. Дубов А.В. Адаптация системы человек–вирус в условиях Крайнего Севера // Адаптация человека в различных климатогеографических и производственных условиях; тез. докл. III Всесоюз. конф. Новосибирск, 1981. Т.3. С.98–99.

4. Особенности эпидемиологии инфекционных болезней на Азиатском Крайнем Севере / Егоров И.Я. [и др.] // Эпид. и инф. болезни. 1999. №3. С.60–62.

5. Клиника генитальной герпетической инфекции во время беременности / Малевич Ю.К. [и др.] // Акуш. и гин. 1986. № 10. С.69–71.

6. Малевич Ю.К., Коломиец А.Г. Патогенез перинатальной герпетической инфекции // Вопр. охраны мат. и дет. 1987. Т.32, №1. С.64–68.

7. Петрович Ю.А., Терехина Н.А. Ферментная стратегия вируса простого герпеса // Успехи соврем. биол. 1990. Т.109, Вып.1. С.77–89.

8. Смородинцев А.А., Коровин А.А. Грипп. Л.: Медгиз, 1961. 372 с.

9. Соколов М.И. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика. М.: Медицина, 1968. 259 с.

10. Соловьев В.Д., Баландин И.Г. Биохимические основы взаимодействия вируса и клетки. М.: Медицина, 1969. 124 с.

11. Сомов Г.П., Варвашевич Т.Н. Влияние низкой температуры на вирулентность некоторых патогенных бактерий // Журн. микробиол. 1992. №4. С.62–66.

12. Соринсон С.Н. Инфекционные болезни в поликлинической практике: руководство для врачей. СПб.: Гиппократ, 1993. 320 с.

13. Сухих Г.Т., Валько Л.В., Кулаков В.И. Иммуни-тет и генитальный герпес. Н.Новгород-Москва: Издательство НГМА, 1997. 224 с.

14. Эпидемиологические и иммунологические исследования цитомегалии у рожениц и новорожденных среди коренного и пришлого населения на Крайнем Севере / Тюкавкин В.В. [и др.] // Вопросы вирусол. 1985. №2. С.215–219.

15. Шубладзе А.К., Бычкова Е.Н., Баринский И.Ф. Вирусемия при острых и хронических инфекциях. М.: Медицина, 1974. 176 с.

16. Vaughan P.J., Purifoy D.J., Powell K.L. DNA-binding protein associated with herpes simplex virus DNA polymerase // J. Virol. 1985. Vol.53. P.501–508.

17. Wildy P. Portraits of viruses. Herpes virus // Intervirology. 1986. Vol.25. P.117–140.

Поступила 11.10.2010

Михаил Тимофеевич Луценко, руководитель лаборатории,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Mikhail T. Lutsenko,
22, Kalinin Str., Blagoveshchensk, 675000;
E-mail: Lucenkomt@mail.ru