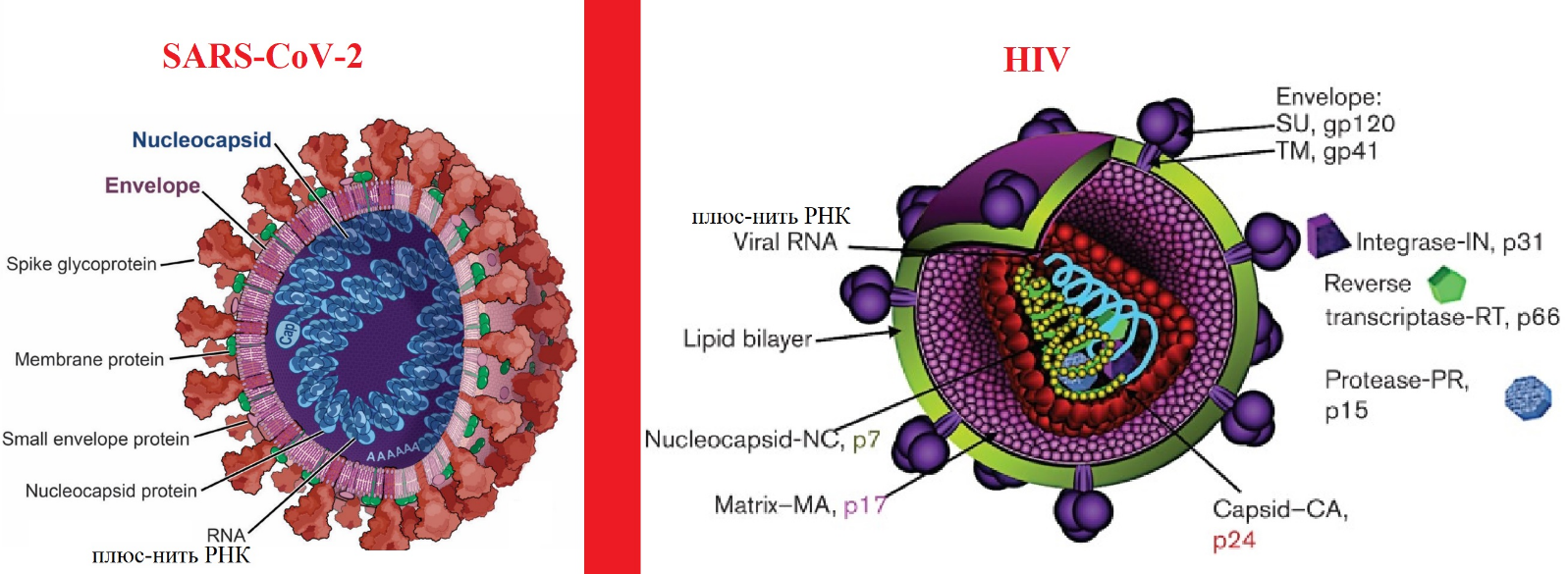
**Часть 1. Сравнение строения и репликационных циклов SARS-CoV-2 и HIV.**

* 1. **Строение SARS-CoV-2 и HIV**

Итак, на картинке ниже представим строение коронавируса и вируса иммунодефицита человека.



На данной картинке мы видим, что в целом, оба вируса похожи друг на друга, но это только в целом.

Давайте же тогда сразу выделим сперва общие моменты в строении, а затем различия.

Схожие моменты:

* У обоих вирусов на наружной мембране присутствуют оболочковые (Envelope) гликопротены (gp120/gp41 и spike gp), которые также именуют шипами/спайками, которые служат для прикрепления и слияния (в случае с ВИЧ) с мембраной клетки-мишени (хозяина). Т.е. данные гликопротеины служат вирусам для входа в заражаемую клетку.
* У обоих вирусов в составе наружная мембрана вириона состоит из липидного бислоя, пронизанного оболочковыми протеинами.
* Оба вируса в качестве генетического материала содержат плюс-нити (смысловые) РНК в комплексе с нуклеокапсидом.

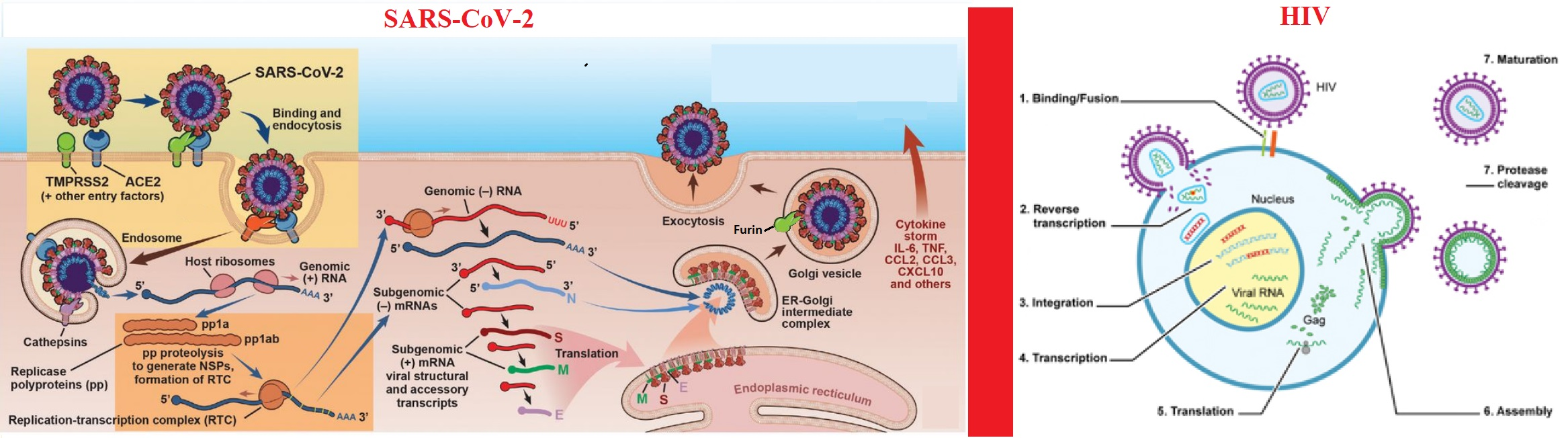
Отличия:

* Под липидным бислоем у вириона ВИЧ дополнительно находится белковый каркас, именуемый матриксом (МА/р17), придающий большую жесткость конструкции вириона и позволяющий лучше производить слияние вирусной и клеточной мембран.
* РНК ВИЧ также дополнительно защищена белковым капсидом (СА/р24), внутри которого она спокойненько хранится.
* Вирион ВИЧ содержит 2-е плюсовые нити РНК, в отличие от 1 нити в вирионе коронавируса.
* Вирион ВИЧ, в отличие от вириона коронавируса содержит ряд неструктурных белков, в том числе белков-ферментов: обратную транскриптазу (RT), интегразу (IN) и протеазу (PR).
* Длина РНК коронавируса составляет приблизительно 30 000 нуклеотидов, а длина РНК ВИЧ около 10 000 нуклеотидов.

О чем же нам могут говорить данные отличия? Давайте попробуем первично порассуждать как они могут повлиять на репликацию данных вирусов, немного предвосхитив следующую часть материала.

**Выводы на основании строения ВИЧ и коронавируса:**

1. наличие **плюс**-нитей РНК у обоих вирусов, говорит нам о том, что оба вируса потенциально могут сразу после высвобождения их РНК в цитоплазму клетки начинать процесс трансляции, т.е. производства вирусных белков, т.е., по сути, могут использовать свои плюс-нити РНК в качестве матрицы для продукции белков (матричная РНК = мРНК);
2. Наличие белкового матрикса у вириона ВИЧ, а также наличие капсида, защищающего РНК, говорит нам о том, что геномная РНК ВИЧ более защищена от внешней среды;
3. Наличие 2-х нитей РНК в вирионе ВИЧ дает нам представление о том, что это более надежно, чем одна, а также о том, что процесс рекомбинации (переключение/комбинирование нитей РНК в процессе обратной транскрипции/транскрипции) возможен прямо внутри капсида.
4. Наличие белков-ферментов обратной транскриптазы и интегразы внутри вириона ВИЧ намекает нам на то, что без обратной транскрипции (т.е. превращения РНК в ДНК) и последующей интеграции в клеточную ДНК здесь не обойдется в отличие от коронавируса.
   1. **Репликационный цикл SARS-CoV-2 и HIV**



**1.2.1 Репликационный цикл коронавируса**

**1**. Вход в клетку. Перед входом в клетку спайки (шипы) коронавируса подвергаются предварительной активации (орбратимому расщеплению по границе субъединиц S1 и S2 спайка) клеточной пропротеин-конвертазой (при упаковке, созревании и высвобождении из предыдущей своей клетки) фурином. Затем коронавирус, активированный фурином, на поверхности клетки-мишени далее дополнительно активируется (обратимо расщепляется) клеточной сериновой протеазой TMPRSS2 за счет чего происходит продуктивное прикрепление коронавируса к своему субстрату – рецептору АСЕ2 на клеточной мембране. Далее за счет эндоцитоза коронавирус проникает в клетку.

**2**. Выход из эндосомы. Для того, чтобы геному коронавируса (в лице РНК) выйти из эндосомы клетки (везикулы), спайк коронавируса опять активируется (обратимо расщепляется) клеточной протеазой катепсином. После чего плюс-нить РНК выходит в цитоплазму клетки-мишени.

**3**. Производство репликативно-транскрипционного комплекса. Далее РНК коронавируса попадает в рибосому клетки-мишени, где происходит трансляция, т.е. образование 2-х неструктурных полипротеинов рр1a и рр1аb из которых образуется репликационно-транскрипционный комплекс (RTC), включающий в себя РНК-зависимую РНК-полимеразу. Данный комплекс осуществляет транскрипцию минус-нити РНК с исходной плюс-нити РНК. Минус-нити образуются разной длины (длинные – называются геномными, т.к. полной длины и несут в себе весь геном и субгеномные – неполной длины РНК). Данные минус-нити разной длины далее вновь подвергаются транскрипции с образованием соответсвенно геномных плюс-нитей РНК и матричных, с которых транслируются все необходимые для сборки вирионов белки.

**4**. Сборка и высвобождение из клетки коронавируса. Затем после образования всех необходимых для сборки белков полноразмерные геномные плюс-РНК упаковываются в вирионы и через эндосомальный путь высвобождаются из клетки-мишени с целью продолжения своего грязного дела далее по циклу.

**1.2.2 Репликационный цикл ВИЧ**

**1**. Вход в клетку. ВИЧ входит в клетку, путем прикрепления своих шипов gp120/gp41 к рецепторам клеточной мембраны CD4 и корецепторов ССR5 или CXCR4. И далее, за счет конформационных изменений шипов сливается с клеточной мембраной и выпускает в клеточную цитоплазму вирусный капсид.

**2**. Обратная транскрипция. За счет того, что внутри капсида присутствует обратная транскриптаза, а в цитоплазме клетки есть необходимые кирпичики (нуклеотиды) для построения комплементарной нити ДНК, внутри капсида успешно инициируется и протекает процесс обратной транскрипции – построения ДНК. Параллельно капсид мигрирует к ядру клетки. По завершении обратной транскрипции и построении двухнитевой ДНК, капсид примерно в одно время разрушается и ДНК проникает в ядро.

**3**. Интеграция вирусной ДНК в геном клетки-мишени. Используя интегразу, вирусная ДНК встраивается в ДНК клетки хозяина. Таким образом геном вируса – теперь в геноме хозяина.

**4**. Транскрипция. Далее происходит процесс транскрипции с участием клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы, в ходе которого образуются геномные и матричные РНК.

**5**. Трансляция. После транскрпиции с матричных РНК транслируются все необходимые для сборки вирионов белки.

**6**. Сборка. Далее геномные вирусные РНК упаковываются в вирионы из свежепроизведенных вирусных белков.

**7**. Созревание и высвобождение вирионов. Далее протеаза ВИЧ сама себя вырезает из полипротеина POL и затем нарезает все оставшиеся неразрезанными полипротеины внутри вириона. Таким образом вирион созревает, покинув клетку.

**Выводы, основанные на отличиях в репликационных циклах коронавируса и ВИЧ:**

1. Для слияния и прикрепления к клеточной и лизосомальной (эндосомальной) мембранам шипам коронавируса необходим не один активирующий фермент (как минимум, 3), а для проникновения ВИЧ в клетку – его оболочковые шипы в ферментативных факторах хозяина не нуждаются.
2. Благодаря наличию необходимых вирусных ферментов внутри капсида ВИЧ и самому наличию капсида ВИЧ сперва проходит этап обратной транскрипции, а затем этап интеграции в ДНК. Коронавирус же, напротив, сразу после выброса РНК в цитоплазму начинает трансляционно-транскрипционные процессы (репликацию).
3. Благодаря тому, что транскрипция коронавирусной РНК происходит в открытой цитоплазме, события рекомбинации между разными видами SARS-CoV-2 и вообще коронавирусами разных типов при одновременном заражении одной и той же клетки могут происходить с большой долей вероятности. Благодаря чему эволюционное развитие коронавирусов вполне может протекать бодрее (быстрее), чем эволюция ВИЧ.
4. Однако благодаря тому, что в вирионе ВИЧ 2-е нити РНК и обе они находятся рядом друг с другом в капсиде, в том числе при обратной транскрипции, а также благодаря двум плановым скачкам (strong stop) обратной транскриптазы ВИЧ при обратной транскрипции – рекомбинация между РНК внутри капсида происходит интенсивнее. Добавим к этому тот факт, что обратная транскриптаза ВИЧ ошибается довольно часто и получим также неплохой эволюционный потенциал ВИЧ. Правда нити РНК ВИЧ в основном гомологичные внутри капсида, но при одновременном заражении одной клетки разными штаммами ВИЧ и последующей успешной интеграции их в ДНК клетки-мишени, а затем после успешной транскрипции, во время сборки вполне возможны запаковки разных РНК в один и тот же капсид.
5. Благодаря тому, что репликация коронавируса протекает без стадии интеграции и обратной транскрипции скорость репликации коронавируса должна быть прилично выше. Благодаря чему интенсивность поражения организма будет выше при ковиде, чем при ВИЧ-инфекции.
6. Благодаря тому, что ВИЧ интегрируется в геном клеток, он создает резервуары в организме и искоренить его практически невозможно в отличие от коронавируса.

**Список использованных источников**:

# Cornelia C. Bergmann, PhD and Robert H. Silverman, PhD. Cleveland Clinic Journal of Medicine June 2020, 87 (6) 321-327 COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies

1. Lian Shang, Yushun Wan, Chuming Luo, Gang Ye, Qibin Geng, Ashley Auerbach, Fang Li. Proceedings of the National Academy of Sciences May 2020, 117. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2.