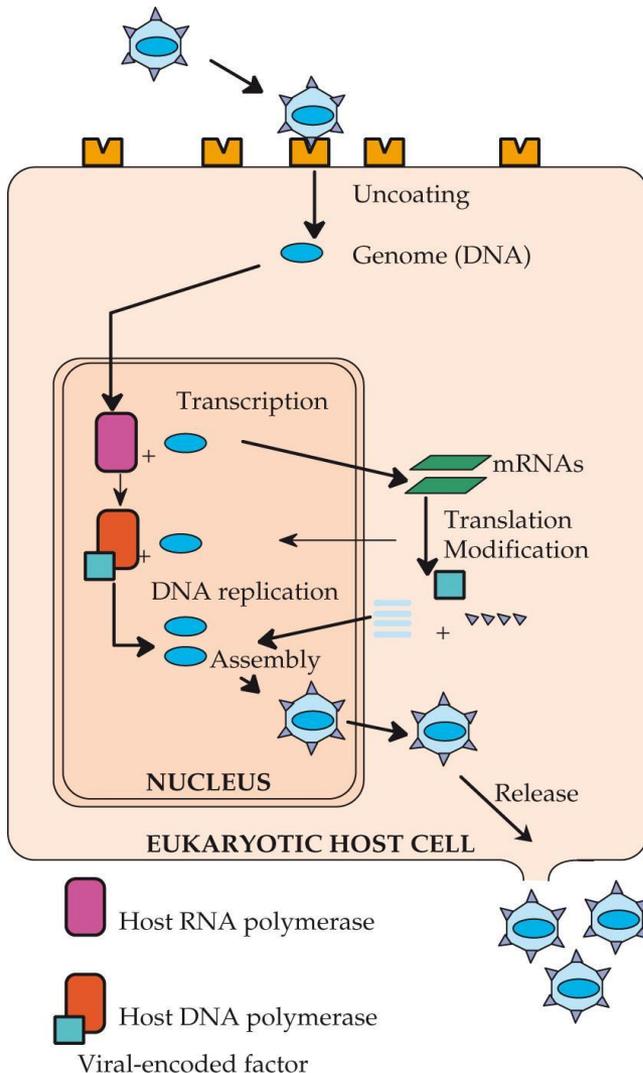


ДНК-вирусы

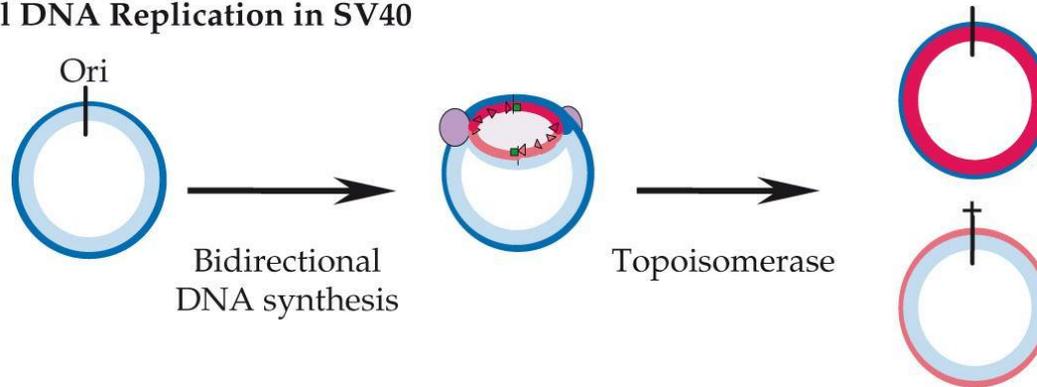
Особенности жизненного цикла:

- Репликация и транскрипция происходят в ядре клетки (исключение: поксвирусы, асфарвирусы)
- Для репликации вирусных ДНК необходимы Ori – короткие нуклеотидные последовательности в вирусном геноме, к которым специфически присоединяются клеточные и вирусные факторы
- Проблема недорепликации 5'-концов

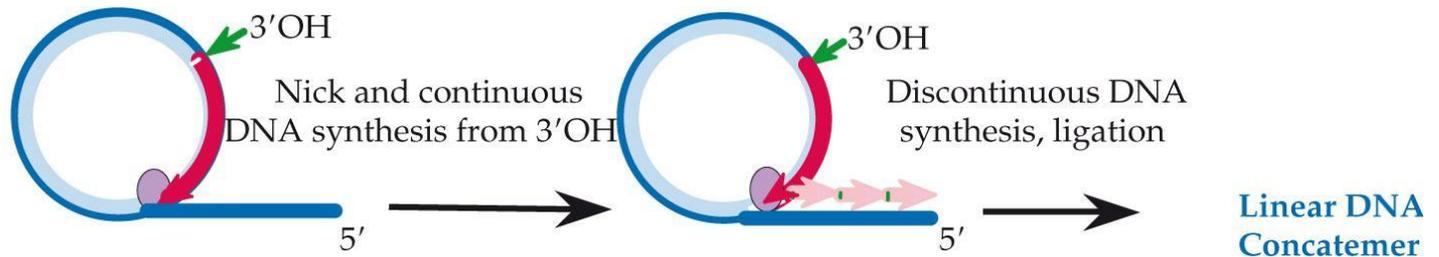


Стратегии репликации ДНК-вирусов

A. Bidirectional DNA Replication in SV40



B. Rolling Circle DNA Replication in Herpesvirus



← ← ← ← ← Lagging strand with multiple primers

→ Leading strand with RNA primer

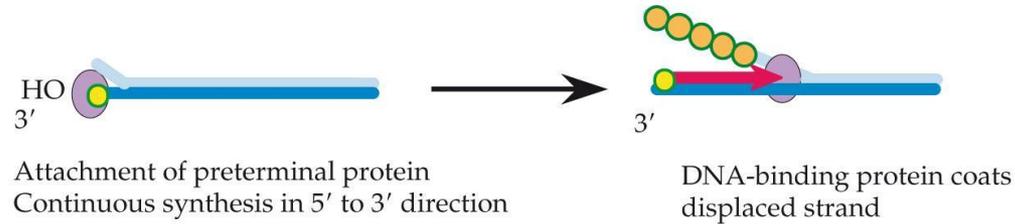
● Replication complex

■ Preterminal protein

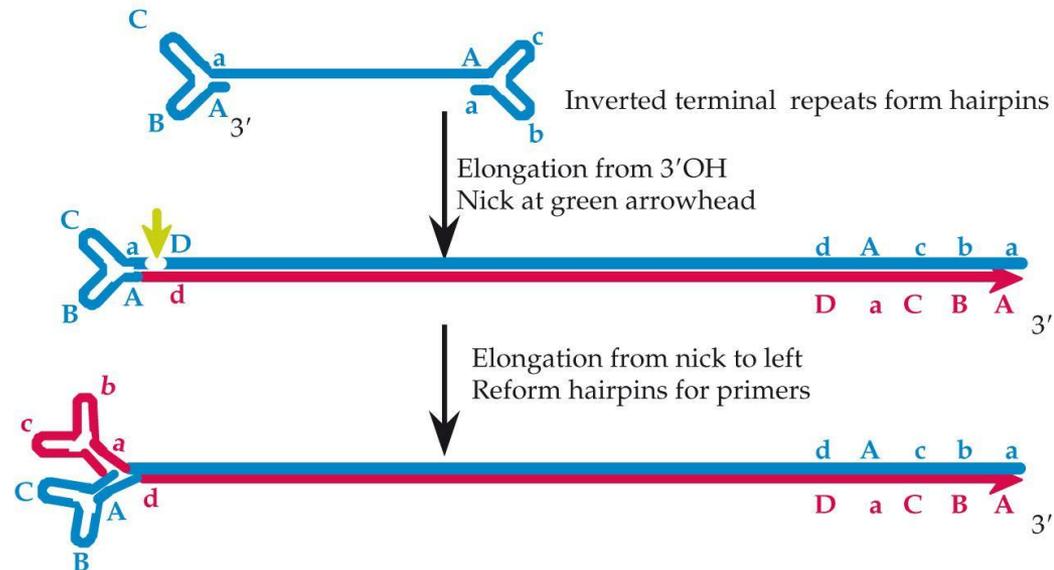
○ DPB, single-strand DNA-binding protein

Стратегии репликации ДНК-вирусов

C. Adenovirus DNA Replication by Displacement Synthesis



D. Parvovirus DNA Synthesis by Rolling Hairpin Mechanism

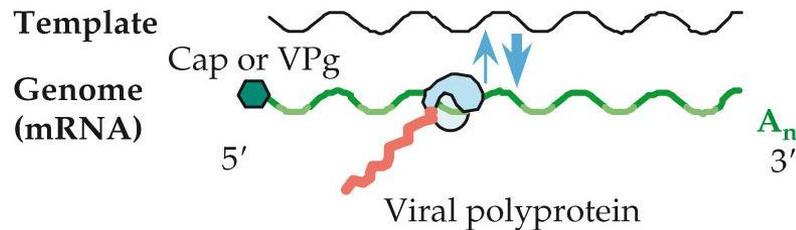


←←←←← Lagging strand with multiple primers
→ Leading strand with RNA primer

● Replication complex
● Preterminal protein
● DPB, single-strand DNA-binding protein

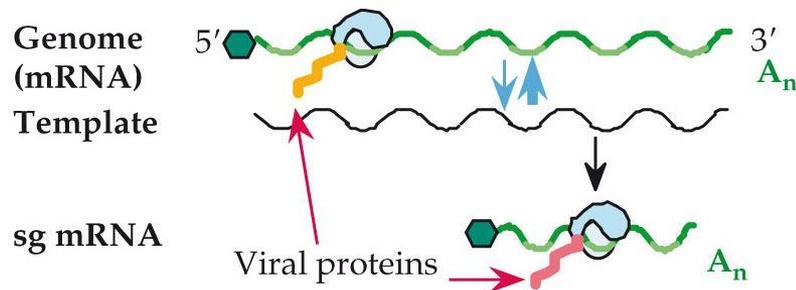
РНК-вирусы

A. Simple Plus-Strand RNA Virus



- (-) Genome RNA is the
- (+) only message

B. Complex Plus-Strand RNA Virus



- (+) One or more
- (-) subgenomic
- (-) RNAs in addition to
- (+) genomic RNA

↓ Replication

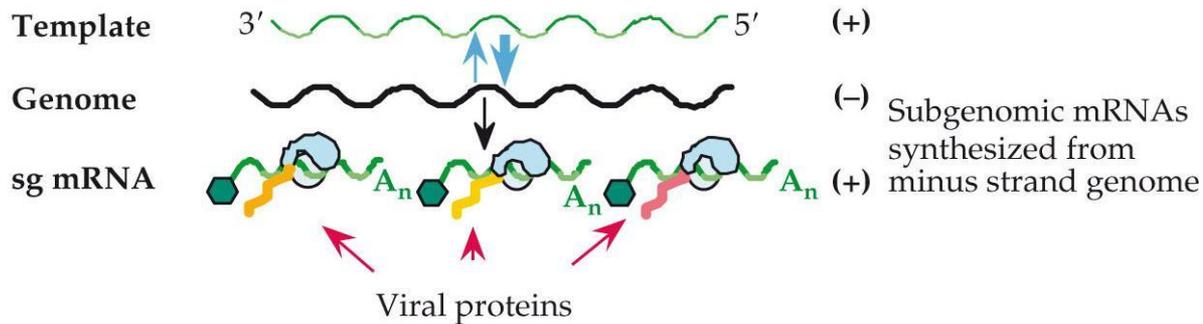
↓ Synthesis of subgenomic mRNA

⬡ Cap or VPg

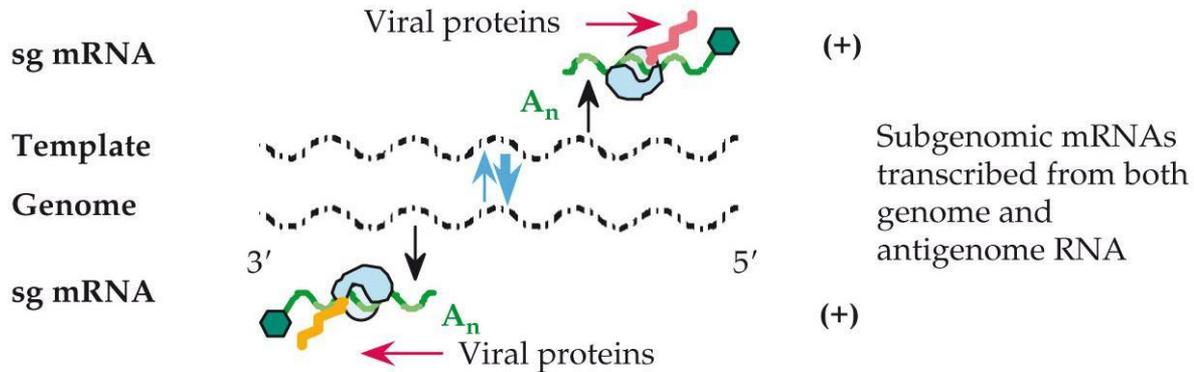
⊕ Ribosome

РНК-вирусы

C. Minus-Strand RNA Virus



D. Ambisense Minus-Strand RNA Virus



↓ Replication

↓ Synthesis of subgenomic mRNA

⬢ Cap or VPg

⊕ Ribosome

«Тактические приёмы», используемые вирусами при экспрессии геномов

- Транскрипционный уровень
 - Синтез субгеномных РНК
 - «Кража» кэп-структуры
- Посттранскрипционный уровень
 - Альтернативный сплайсинг
 - Редактирование мРНК

«Тактические приёмы», используемые вирусами при экспрессии геномов

- Трансляционный уровень
 - Сдвиг рамки считывания (frameshifting)
 - Протечка при сканировании (leaky scanning)
 - Терминация с последующей реинициацией
 - Супрессия стоп-кодонов
 - Внутренняя инициация (IRES)
 - Рибосомальный пропуск (ribosomal skip)
 - Рибосомальное шунтирование
- Посттрансляционный уровень
 - Разрезание полипротеина

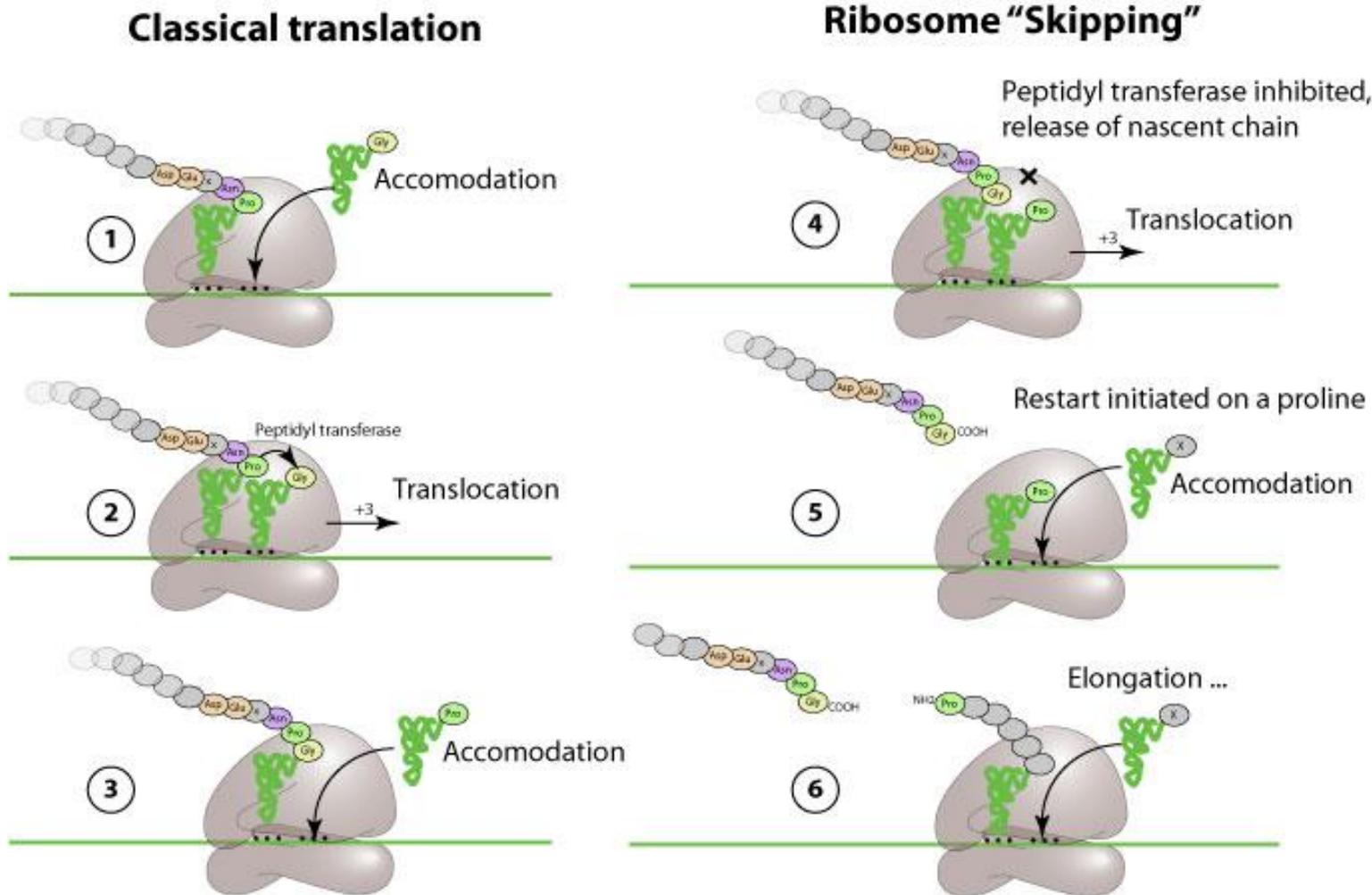
Пикорнавирусы

род	вирус	заболевание
Aphthovirus	FMDV	ящур (домашний скот)
Cardiovirus	EMCV, ThV	энцефаломиелит, миокардит (мыши, домашний скот)
Enterovirus	Poliovirus, Rhinoviruses	полиомиелит, простуда
Erbovirus	Equine rhinitis virus	инфекция верхних дыхательных путей (лошади)
Hepatovirus	HAV	гепатит
Kobuvirus	Aichi virus	гастроэнтерит
Parechovirus	Human parechovirus	гастроэнтерит, паралич, энцефалит
Teschovirus	Porcine teschovirus	энцефалит, паралич (свиньи)

Клеточные рецепторы, используемые пикорнавирусами

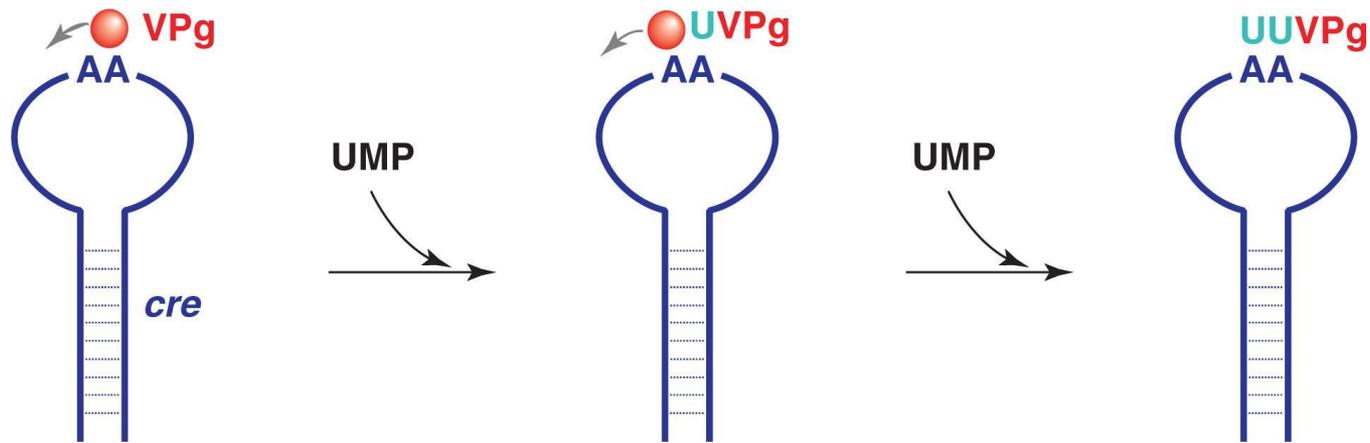
род	вирус	клеточный рецептор
Aphthovirus	Foot-and-mouth disease virus	Integrin (strains A12), heparan sulfate (strain O1)
Cardiovirus	Encephalomyocarditis virus	VCAM-1
Enterovirus	Coxsackievirus B1-6 Poliovirus 1–3 Major rhinovirus group Minor rhinovirus group	CAR, DAF (CD55) CD155 (Pvr) ICAM-1 VLDL-R
Hepatovirus	Hepatitis A virus	HAVcr-1

Рибосомальный пропуск



- «2A-like»/CHYSEL-последовательность (cis-acting hydrolase element): Asp-Val/Ile-Glu-X-Asn-Pro-Gly↓Pro

Cre (cis-acting replication element)



- cre – шпилька в 50-100 нуклеотидов с консервативным участком AAACAC
- у риновируса 2 cre находится внутри последовательности 2A, у риновируса 14 - внутри последовательности VP1, а у афтовирuсов cre расположен в 5'-НТР
- cre используется вирусной РНК-полимеразой для уридилирования VPg при синтезе (+)цепи, а поли-А служит матрицей для уридилирования при синтезе (-)цепи

Вирусы, вызывающие острую диарею

тип НК	семейство	вирус	хозяева
оц(+) РНК	Caliciviridae	Вирусы Норфолк и Саппоро	Человек
	Astroviridae	Астровирусы	Человек, КРС, птицы
	Coronaviridae	PEDV, TGEV	Свиньи, КРС, (люди?)
		Торовирусы	КРС, лошади, (люди?)
	Flaviviridae	Пестивирус BVDV	КРС
	Picornaviridae	Вирус Аичи, Парэховирус 1	Человек
оц(-) РНК	Paramyxoviridae	Чума плотоядных	Собаки
		Болезнь Ньюкасла	Птицы
дц РНК	Reoviridae	Ротавирусы А - Е	Млекопитающие, птицы, человек
оц ДНК	Parvoviridae	Парвовирусы	КРС, собаки, (люди?)
дц ДНК	Adenoviridae	Ad40, Ad41	Человек

Тогавирусы

вирус	хозяин	вектор	распростран.
Alphavirus			
Синдбис (SINV)	Млек, Птицы	Комары	Европа, Африка
Леса Семлики (SFV)	Млек.	Комары	Африка
Форта Морган (FMV)	Птицы	Клопы	Сев.Америка
Чикунгунья (CHIKV)	Человек	Комары	Африка
О'ньонг-ньонг (ONNV)	Человек	Комары	Африка
Майаро (MAYV)	Млек.	Комары	Юж.Америка
Западного энцефалита лошадей (WEEV)	Млек, Птицы	Комары	Сев. и Юж. Америки
Восточного энцефалита лошадей (EEEV)	Млек, Птицы	Комары	Сев. и Юж. Америки
Венесуэльского энцефалита лошадей (VEEV)	Млек, Птицы	Комары	Сев. и Юж. Америки
Rubivirus			
Краснухи (RUBV)	Человек	--	Европа, Америки

Функции неструктурных белков альфавирусов

- nsP1 – копирующий фермент
- nsP2 – хеликаза, папаин-подобная протеаза, РНК-трифосфатаза
- nsP3 – ? Функция не известна
- nsP4 – РНК-полимераза

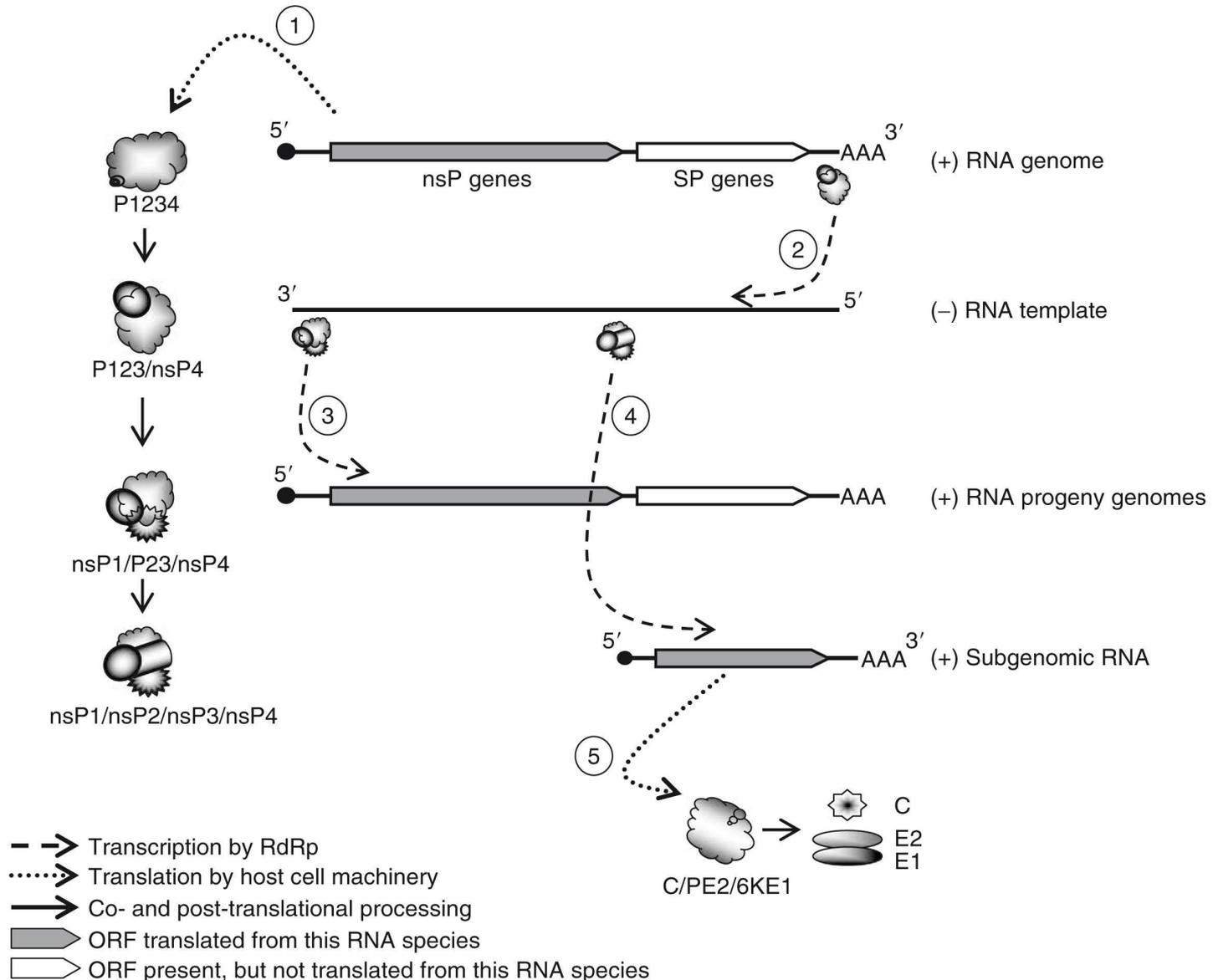
Нарезание неструктурного полипротеина определяет начало репликации и синтеза сгРНК. Такой механизм помогает не только повысить эффективность синтеза, но и при необходимости снизить вирулентность.

P123/nsP4 синтезирует только (-)РНК

nsP1/P23/nsP4 синтезирует и (+)РНК, и (-)РНК

nsP1/nsP2/nsP3/nsP4 синтезирует только (+)РНК

Временной контроль матричных синтезов с помощью нарезания неструктурного полипротеина



Флавивирусы

вирус	хозяин	трансмиссия
Flavivirus		
Денге (DENV)	человек	комары
Жёлтой лихорадки (YFV)	приматы	комары
Японского энцефалита (JEV)	млекопит. (свиньи)	комары
Клещевого энцефалита (TBEV)	млекопит.	клещи
Западного Нила (WNV)	млекопит., птицы	комары
Зика (ZIKV)	приматы	комары
Hepacivirus		
Гепатита С (HCV)	человек	парентерально
Pestivirus		
Классической лихорадки свиней (CSFV)	свиньи	контактно
Вирусной диареи быков (BVDV)	КРС	контактно

Арбовирусы

- Большинство альфавирусов являются арбовирусами (**arthropod-borne**) – вирусами, переносимыми членистоногими (в основном комарами)
- Арбовирусы – несистематическая группа вирусов, включающая представителей разных вирусных семейств
- Заболевания человека вызывают арбовирусы семейств:
 - Togaviridae
 - Flaviviridae
 - Bunyaviridae

Классификация циклов трансмиссии

- По количеству хозяев/переносчиков
 - Простой: один вектор (переносчик) и один позвоночный хозяин (резервуар)
 - Сложный: несколько переносчиков и несколько промежуточных и/или конечных хозяев
- По типу распространения заболевания
 - Энзоотический: заболевание распространено на ограниченной территории и поражает один тип позвоночных хозяев
 - Эпизоотический: заболевание может поразить нескольких позвоночных хозяев и распространяется на значительной территории

Особенности арбовирусных инфекций

- Заражение переносчика инфекции возможно в достаточно короткий промежуток времени, когда в позвоночном хозяине наблюдается виремия (10^8 инфекционных частиц в 1 мл крови)
- Арбовирусная инфекция в переносчике проходит как правило бессимптомно, т.к. необходимо, чтобы вектор выжил до следующего кормления кровью
- Арбовирусам приходится поддерживать баланс в своей эволюции: изменения генома вируса, ведущие к адаптации к одному хозяину, могут оказаться не подходящими для размножения в другом хозяине
- Разные штаммы одного вируса могут использовать разных хозяев (как позвоночных резервуаров, так и беспозвоночных переносчиков) в зависимости от географического положения. Например, вирус Синдбис может заражать птиц, млекопитающих, амфибий и рептилий. Переносчиками могут служить разные виды комаров, а также другие членистоногие, питающиеся кровью (например, клещи)

Зимовка арбовирусов

- В умеренных климатических зонах (в отличие от тропических) вирус не может поддерживаться в трансмиссионном цикле постоянно. Поэтому арбовирусы используют различные стратегии для пережидания неблагоприятных климатических условий
- Трансовариальная трансмиссия: вирус проникает в ооциты в инфицированной самке членистоногого, репликативный цикл вируса прекращается во время диапаузы и развитие эмбриона происходит нормально, при вылуплении переносчик уже оказывается заражённым
- Персистентная инфекция в позвоночном хозяине
- Реинтродукция в регионы, где трансмиссивный цикл может поддерживаться круглогодично (например, перемещение с мигрирующими птицами)

порядок: Nidovirales

семейство: Coronaviridae

род: Coronavirus

группа 1

коронавирусы человека 229E, NL63 (HCoV)

вирус трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV)

группа 2A

коронавирусы человека OC43, HKU-1 (HCoV)

вирус гепатита мышей (MHV)

группа 2B

вирус атипичной пневмонии (SARS)

группа 3

вирус инфекционного бронхита птиц (IBV)

род: Torovirus

торовирус человека (HuTV)

торовирус лошадей (Berne/EqTV)

торовирус быков (Breda/BoTV)

семейство: Arteriviridae

семейство: Roniviridae

(-)РНК-вирусы

порядок: Mononegavirales

семейство: Rhabdoviridae

семейство: Filoviridae

семейство: Paramyxoviridae

семейство: Bornaviridae

сегментированные (-)РНК-вирусы

семейство: Orthomyxoviridae

семейство: Bunyaviridae

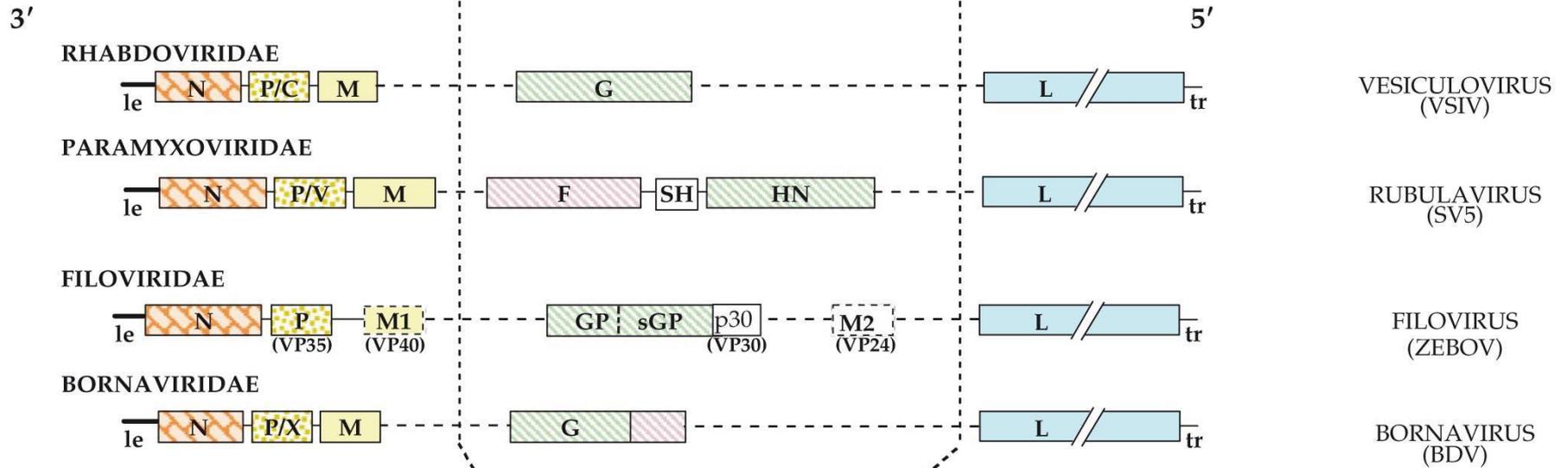
семейство: Arenaviridae

Общие свойства (-)РНК-вирусов

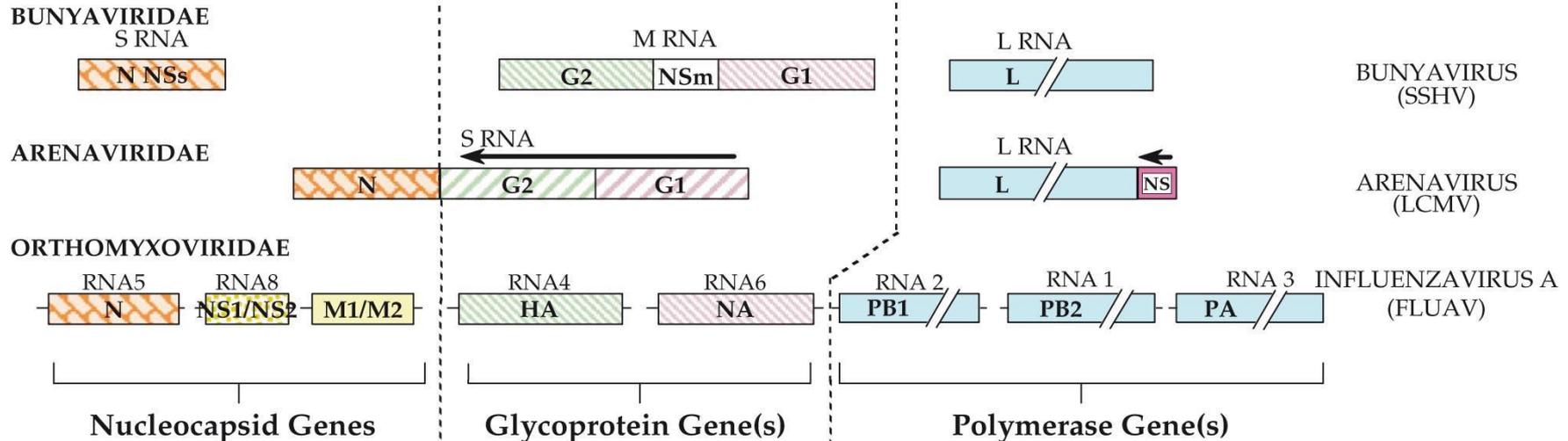
- Наличие внешней липопротеиновой мембраны
- Нуклеокапсид со спиральной симметрией
- У всех (-)РНК-вирусов - схожий набор генов; у несегментированных (-)РНК-вирусов – одинаковый порядок расположения генов в геноме
- Внутри капсида обязательно присутствуют РНК-зависимая РНК-полимераза (L) и кофактор полимеразы (P/NS)
- «Голая» (-)РНК неинфекционна
- Отсутствуют вирус-специфические протеазы

Геномы (-)РНК-вирусов

MONONEGAVIRALES



SEGMENTED NEGAVIRALES



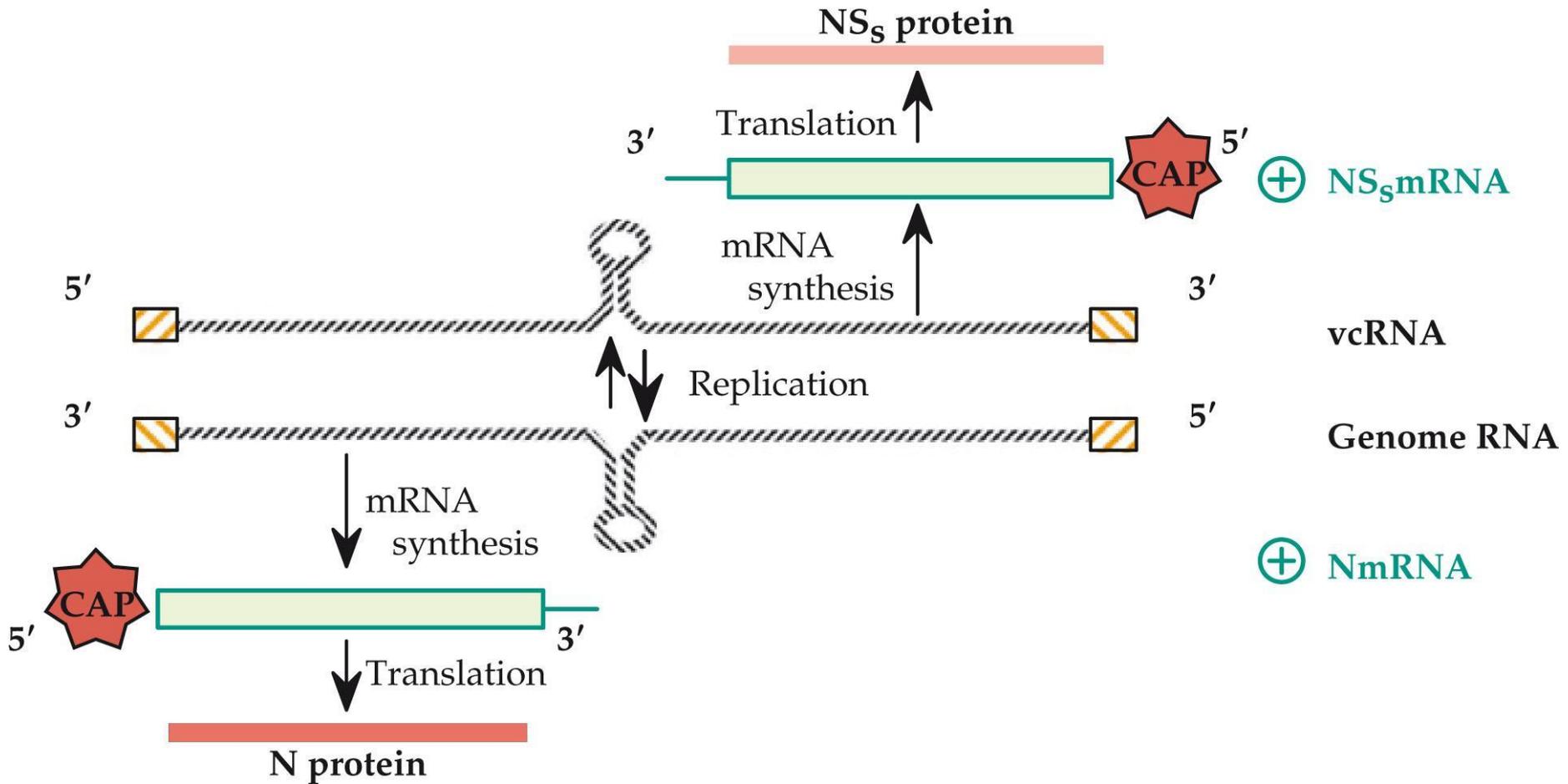
Синтез мРНК (-)РНК-вирусов

- После входа (-)РНК-вируса в клетку начинается синтез мРНК с (-)-матрицы с помощью полимеразы, присутствующей в капсиде.
- Для несегментированных (-)РНК-вирусов существует единственный сайт посадки полимеразы, которая распознаёт старт- и стоп-сигналы на генах для синтеза дискретных мРНК.
- Количество мРНК, синтезированной с каждого конкретного гена, зависит от расположения этого гена в геноме: с 3'-концевых генов синтезируется большее количество мРНК и, следовательно, больше белка.
- Большинство мРНК транслируется в единственный белок, но есть и исключения (например, белок Р). При этом используются следующие механизмы: альтернативные старт-кодоны при трансляции, вставки нематричных нуклеотидов при синтезе мРНК или сплайсинг.

Репликация генома (-)РНК-вирусов

- Для репликации (-)РНК необходим синтез комплементарной копии генома, называемой антигеномной (агРНК) или вирус-комплементарной РНК (вкРНК)
- Репликация (также как и синтез мРНК) всегда осуществляется на матрице, упакованной в капсидный белок
- Геномы (или геномные сегменты) (-)РНК-вирусов содержат инвертированные повторы на концах, комплементарные друг другу

Ambisense-стратегия



Классификация рабдовирусов

род/вид	хозяин	передача	болезнь	регион
Vesiculovirus				
VSV	Люди, свиньи	Возд.-капель.	Стоматит	С. и Юж. Америка
Chandipura (CHPV)	Млекопит.	Москиты	Лихорадка	Индия
Piry (PIRYV)	Мыши, человек	Москиты	Лихорадка	Бразилия
Lyssavirus				
Rabies (RABV)	Люди, собаки, еноты, лисы	Слюна	Бешенство	Весь мир, кроме Австралии
Bat lyssaviruses	Летучие мыши, человек	Слюна	Бешенство	Весь мир
Ephemerovirus				
Bovine ephemeral fever (BEFV)	КРС	Кровососущие членистон.	Лихорадка, анорексия	Африка, Азия, Австралия
Novirhabdovirus				
Infectious hematopoietic necrosis (IHNV)	Лососёвые	Заражённые яйца, вода	Геморрагия	Тихий океан
Cytorhabdovirus	Растения	Тли, цикады		
Nucleorhabdovirus	Растения	Тли, цикады		

Классификация парамиксовирусов

порядок: Mononegavirales

семейство: Paramyxoviridae

подсемейство: Paramyxovirinae

род: Respirivirus (вирусы парагриппа 1 и 3)

род: Rubulavirus (вирусы свинки, парагриппа 2 и 4)

род: Morbillivirus (вирус кори)

род: Henipavirus (вирусы Хендра и Нипа)

род: Avulavirus (вирус болезни Ньюкасла)

род: Ferlavirus [2012]

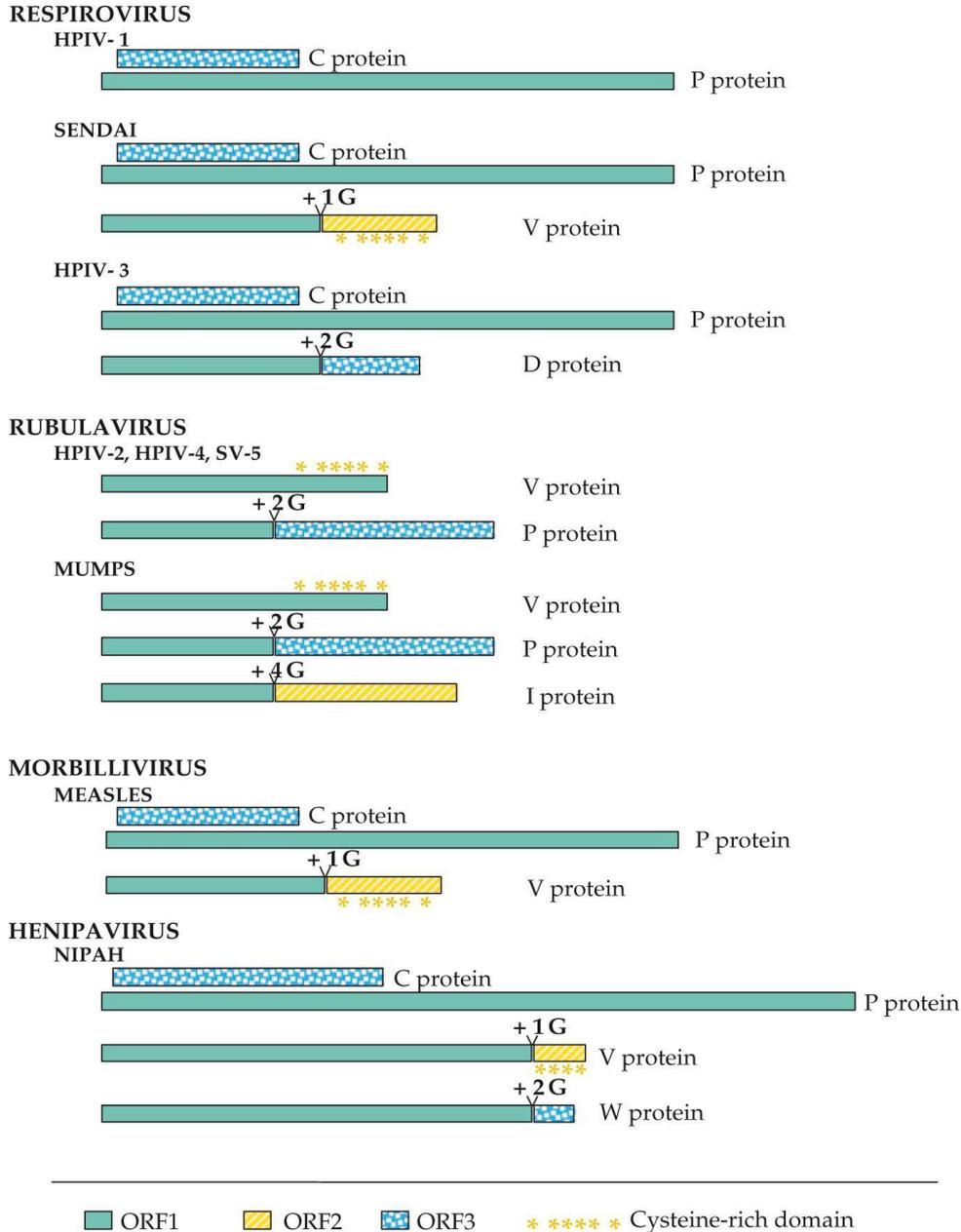
род: Aquarparamyxovirus [2012]

подсемейство: Pneumovirinae

род: Pneumovirus (респираторно-синцитиальный в.)

род: Metapneumovirus (ринотрахеита индюшек в.)

Ген Р и кодируемые им белки



- Для синтеза разных белков с одного гена парамиксовирусы либо используют альтернативные AUG-кодоны, либо механизм нематричной вставки гуанозин-монофосфата при транскрипции (РНК-редактирование), либо задействуют обе стратегии, используя все 3 рамки считывания одного гена.
- Добавление нематричного нуклеотида происходит по механизму «проскальзывания» полимеразы по матрице из нескольких С

Классификация ортомиксовирусов

семейство: Orthomyxoviridae

род	вирус	хозяин	трансмиссия	заболевание
Influenzavirus A	Вирус гриппа А (FLUAV)	Человек, птицы, свиньи	Воздушно-капельный	респиратор.
Influenzavirus B	Вирус гриппа В (FLUBV)	Человек	Воздушно-капельный	респиратор.
Influenzavirus C	Вирус гриппа С (FLUCV)	Человек	Воздушно-капельный	респиратор.
Thogotovirus	Тоготовирус (THOV)	Млекопитающие	Клещами	респиратор.
Isavirus	Вирус инфекционной анемии лососёвых (ISAV)	Рыбы	С водой	анемия, геморрагич. некроз печени

Строение геномов вирусов гриппа

Вирус гриппа А		функция	Вирус гриппа С	
сегмент РНК	белок		сегмент РНК	белок
1	PB2	распознавание кэпа	1	PB2
2	PB1	синтез РНК	2	PB1
3	PA	синтез РНК	3	PA
4	HA	гемагг., фузия, рецепция	4	HEF
5	NP	белок нуклеокапсида	5	NP
6	NA	нейраминидаза	-	-
7	M1	матриксный белок	6	M1
	M2	ионный канал (FLUAV)		CM2
8	NS1	неструктурный белок	7	NS1
	NS2	ядерный экспорт (FLUAV)		NS2

Классификация сем-ва Bunyaviridae

род/вирус	хозяин	вектор	заболевание
Orthobunyavirus			
Буньямвера (BUNV)	грызуны, кролики	комары Aedes	лихорадка
Ла Кросс (LACV)	человек, грызуны	Ae.triseriatis	энцефалит
Калифорнийского энцефалита (CEV)	грызуны, кролики	Ae.melanimon, Ae.dorsalis	энцефалит
Hantavirus			
Хантаан (HTNV)	полевая мышь	экскременты	геморрагич. лих-ка
Сеул (SEOV)	крысы	экскременты	геморрагич. лих-ка
Nairovirus			
Дугбе (DUGV)	овцы, козы	клещи	?
Конго-Крымской геморрагичес. лихорадки (C-CHFV)	человек, КРС, овцы, козы	клещи	геморрагич. лих-ка
Phlebovirus			
Лихорадки долины Рифт (RVFV)	овцы, человек	комары, конт.	геморрагич. лих-ка
Лихорадки паппатачи (SFSV)	человек	Phlebotomus sp	лихорадка
Tospovirus			
Пятн.увядания томатов (TSWV)	растения	трипсы	-

Классификация Аренавирусов

вирус	природный хозяин	заболевание	распространение
Аренавирусы Старого Света			
Лимфоцитарного хориоменингита (LCMV)	<i>Mus musculus</i>	Асептический менингит	Весь мир
Ласса (LASV)	<i>Mastomys</i> sp.	Геморрагическая лихорадка (ГЛ)	Западная Африка
Аренавирусы Нового Света			
Группа А			
Whitewater Arroyo (WWAV)	<i>Neotoma albigula</i>	Острый респираторный дистресс-синдром	Запад США
Группа В			
Гуанарито (GTOV)	<i>Zygodontomys brevicauda</i>	Венесуэльская ГЛ	Венесуэла
Хунин (JUNV)	<i>Calomys musculinus</i>	Аргентинская ГЛ	Аргентина
Мачупо (MACV)	<i>Calomys callosus</i>	Боливийская ГЛ	Боливия
Сабиа (SABV)	Неизвестно	ГЛ	Бразилия

Заболевания, вызываемые аренавирусами

- Экология аренавирусов напоминает экологию хантавирусов (род буньявирусов). Вирус устанавливает персистентную инфекцию в грызуне, а человеку передаётся контактным/воздушно-капельным путями через кал и мочу инфицированных животных. Есть гипотеза, что аренавирусы произошли от хантавирусов, у которых S- и M-сегменты слились в один, что позволило осуществлять более тонкую регуляцию жизненного цикла.
- Большинство аренавирусов вызывает геморрагические лихорадки.
- Клеточный рецептор для проникновения многих аренавирусов – α -дистрогликан (внеклеточный гликопротеид, связывающий ламинин базальной мембраны с β -дистрогликаном клетки). От афинности связывания вируса с α -дистрогликаном зависит вирулентность штамма. Высоковирулентные штаммы вызывают иммуносупрессию.

Лимфоцитарный хориоменингит

- Вызывается LCMV – вирусом-прототипом семейства. Естественный хозяин – домовая мышь (*Mus musculus*). LCMV распространён как в Европе, так и в Америках.
- Инкубационный период составляет от 1 до 3 недель после инфицирования. У большинства людей повышается температура тела до 38-39 °С и появляется озноб. Другие возможные симптомы - чувство недомогания, тошнота, головокружение, слабость, боли в мышцах, головная боль «позади глаз», усугубляемая ярким светом, и плохой аппетит. Могут возникать боли в горле, болезненность суставов и рвота. Не исключены артриты суставов пальцев. Часто заболевание имеет две стадии: через 1-2 недели после появления гриппоподобных симптомов развивается воспаление оболочки, покрывающей головной мозг (менингит). При этом появляются головная боль и ригидность затылочных мышц. Эти больные обычно выздоравливают полностью. Иногда развивается воспаление головного мозга (энцефалит) с головной болью и сонливостью. Необратимое повреждение нервов нехарактерно, но иногда встречается.
- На фоне иммуносупрессии возможны смертельные случаи

Лихорадка Ласса

- Вызывается вирусом Ласса (LASV), естественный резервуар – мышь *Mastomys natalensis*.
- Распространена в Западной Африке, смертность колеблется от 10 до 15%, но в некоторых вспышках была описана смертность до 60%. Примерная оценка заболеваемости: от 100000 до 300000 случаев в год.
- При инфицировании человека LASV способен накапливаться в высоких титрах в селезёнке, лёгких, печени, почках, сердце, плаценте и молочных железах.
- Инкубационный период варьирует в пределах 6-20 дней. Заболевание чаще начинается постепенно с невысокой лихорадки, сопровождающейся недомоганием, миалгиями, болями в горле при глотании, явлениями конъюнктивита. Через несколько дней при нарастании температуры тела до 39-40°C с ознобом усиливаются слабость, апатия и головная боль, появляются значительные боли в спине, грудной клетке, животе. Возможны тошнота, рвота и диарея. Иногда наблюдают нарушения зрения.
- При тяжёлом течении заболевания (35-50% случаев) появляются клинические признаки множественных органных поражений. Развитие геморрагического синдрома свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Развиваются инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность. В этих случаях в начале 2-й недели заболевания часто наблюдают летальные исходы.
- При благоприятном течении заболевания острый лихорадочный период может продолжаться до 3 нед, температура тела снижается литически. Выздоровление протекает очень медленно, возможны рецидивы болезни.

Протеом вирусов Эбола

Вирусный белок	Функции (локализация белка)
NP	Основной нуклеопротеин, упаковка РНК-генома (компонент РНП)
VP35	Кофактор полимеразы, антагонист интерферонов I типа (компонент РНП)
VP40	Белок матрикса, сборка вириона, отпочковывание (мембранный белок)
sGP	Возможно играет иммуномодулирующую роль (секретируемый белок)
GP	Связывание с рецептором, слияние мембран (мембранный белок)
VP30	Минорный нуклеопротеин, связывание РНК, транскрипционный активатор (компонент РНП)
VP24	Минорный матриксный белок, сборка вириона, антагонист интерферонов I типа (мембранный белок)
L	РНК-зависимая РНК-полимераза (компонент РНП)