

# Virologi = læren om virus

- Virus = gift
- Uttrykk brukt av romerne for å beskrive stanken fra sumpområder
- 1892: planter - tobakk mosaikk virus ("filtrerbare agens")
- 1898: pattedyr / husdyr – munn – og klovsyke
- 1901: pattedyr / menneske – gul feber
- 1914: fisk – lymfocystis

# Viruspartikler

- Virus – er primært gener som er ”pakket” inn i proteiner
- Innpakningen fungerer som beskyttelse, men hjelper også ofte til i virusreplikasjon (*nakne virus*)
- Noen ganger er disse pakket videre inn i en lipidmembran (*kappevirus*)

# Virus habitater

- Planter, bakterier, sopp, eukaryote celler, jord, fersk- og saltvann
- Saltvann inneholder  $10^9$  til  $10^{12}$  viruspartikler per liter
- Dette er hovedsakelig bakteriofager – viktig for kontroll av bakteriell vekst (ansvarlig for 1/3 av bakteriell død)
- Viktig for gen-flow mellom bakterier i havene
- Medfører trolig økt evne til å degradere giftstoffer og antibiotikaresistens

# Opprinnelse

- Hypotese 1
    - Oppstått fra små intracellulære parasitter?
    - Virus er radikalt forskjellige fra prokaryoter, og det finnes ingen intermediære former
  - Hypotese 2
    - Virus er nukleinsyrer som er delvis uavhengige av celler, retrovirus inneholder sekvenser som tilsvarer sekvenser funnet i celler, plasmider og transposons
- 
- Trolig oppstått mange ganger i løpet av evolusjonen

# Virus versus bakterier

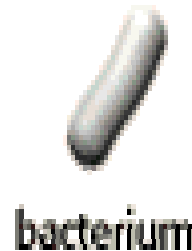
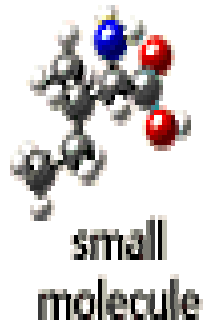
- Vokser ikke
- Formering :  
replikasjon
- Et enkelt virus:  
viruspartikkel / virion
- Kan kun formere seg i levende celler  
("parasitt på molekylært nivå")

# Virus versus bakterier

	<b>Virus</b>	<b>Bakterier</b>
<b>Størrelse</b>	10-300 nm	1000-2000nm
<b>Vekst i cellefrie medier</b>	-	+
<b>Todeling</b>	-	+
<b>Nukleinsyre</b>	DNA <u>eller</u> RNA	DNA + RNA
<b>Ribosomer</b>	-	+
<b>Metabolisme</b>	-	+
<b>Sensitivitet for antibiotika</b>	-	+

# Relativ størrelse av virus

## Relative sizes of cells and their components



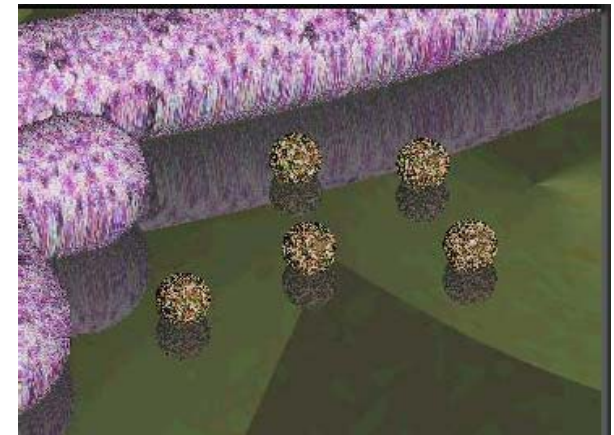
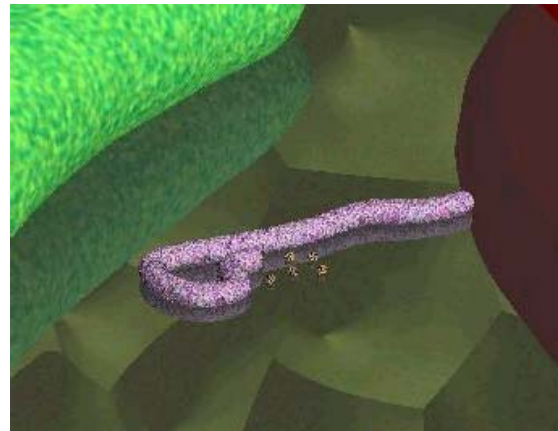
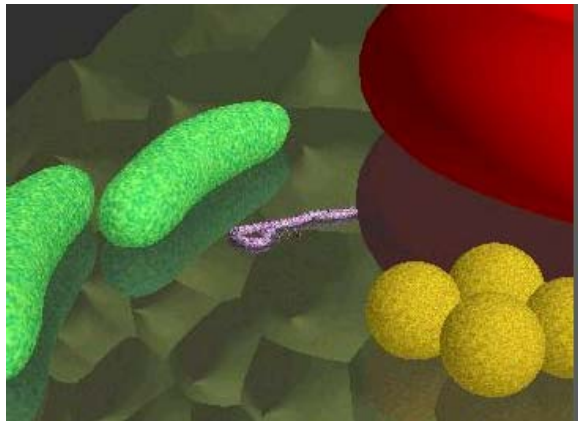
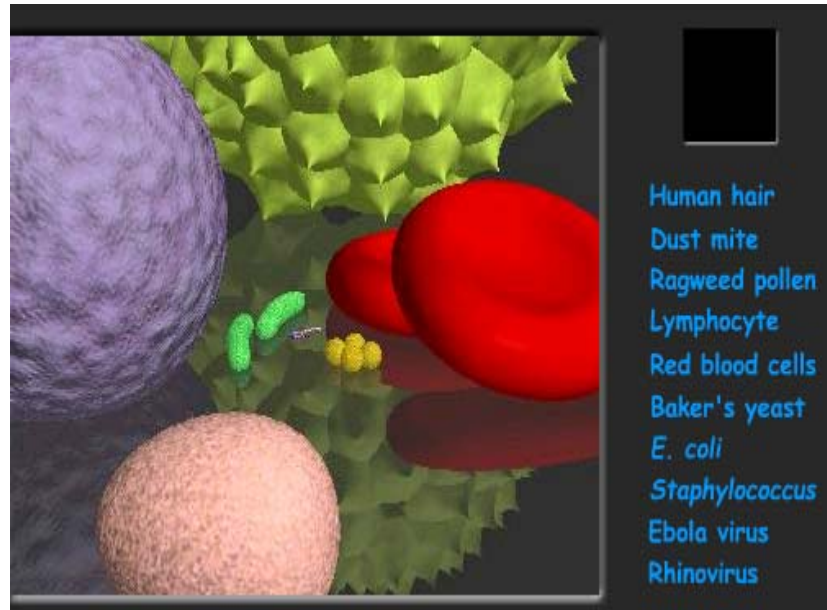
cm =  $10^{-2}$  m  
mm =  $10^{-3}$  m  
 $\mu\text{m}$  =  $10^{-6}$  m  
nm =  $10^{-9}$  m  
 $\text{\AA}$  =  $10^{-10}$  m



electron microscope

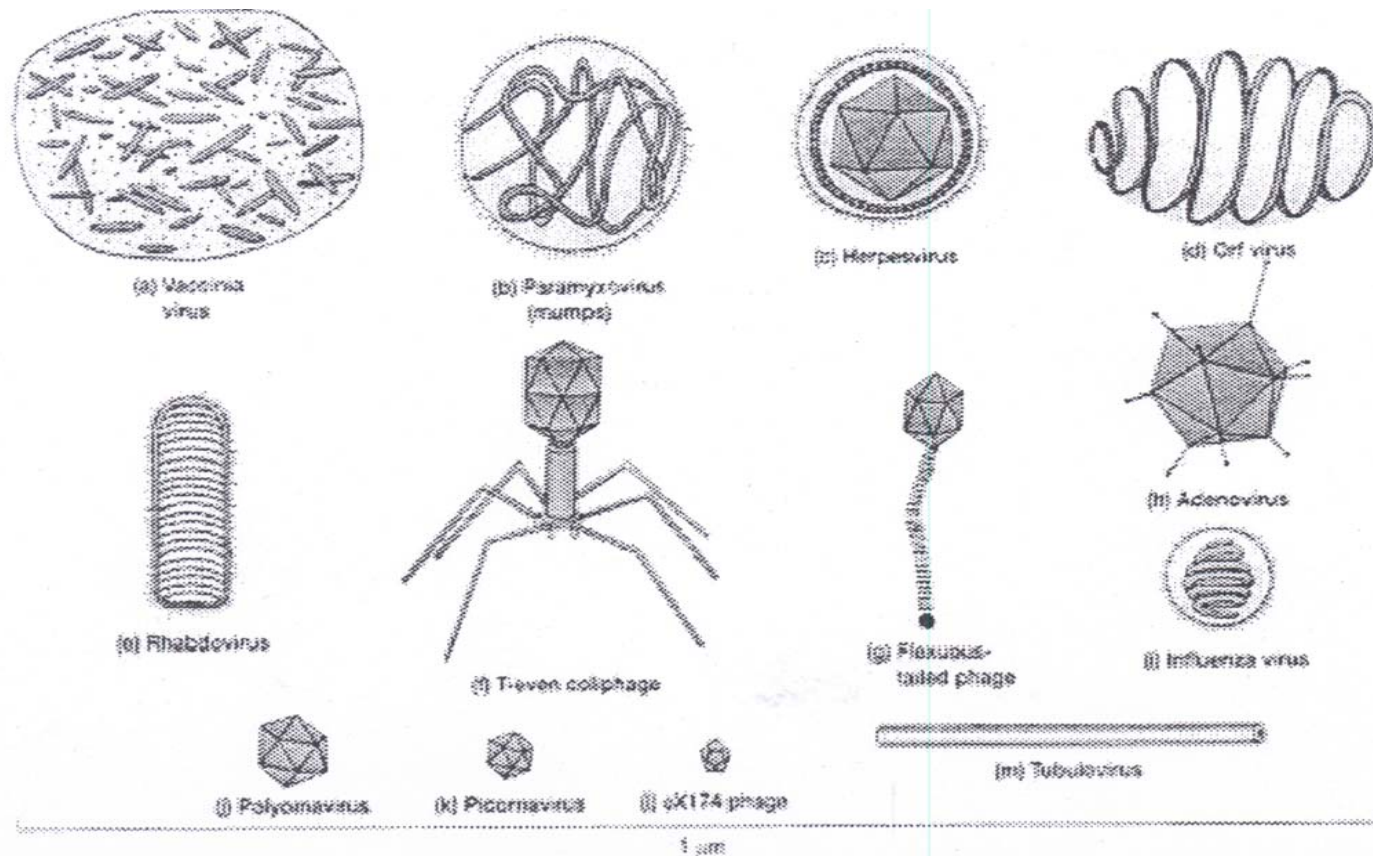
light microscope

# Relativ størrelse av virus





# Variasjon i morfologi og størrelse



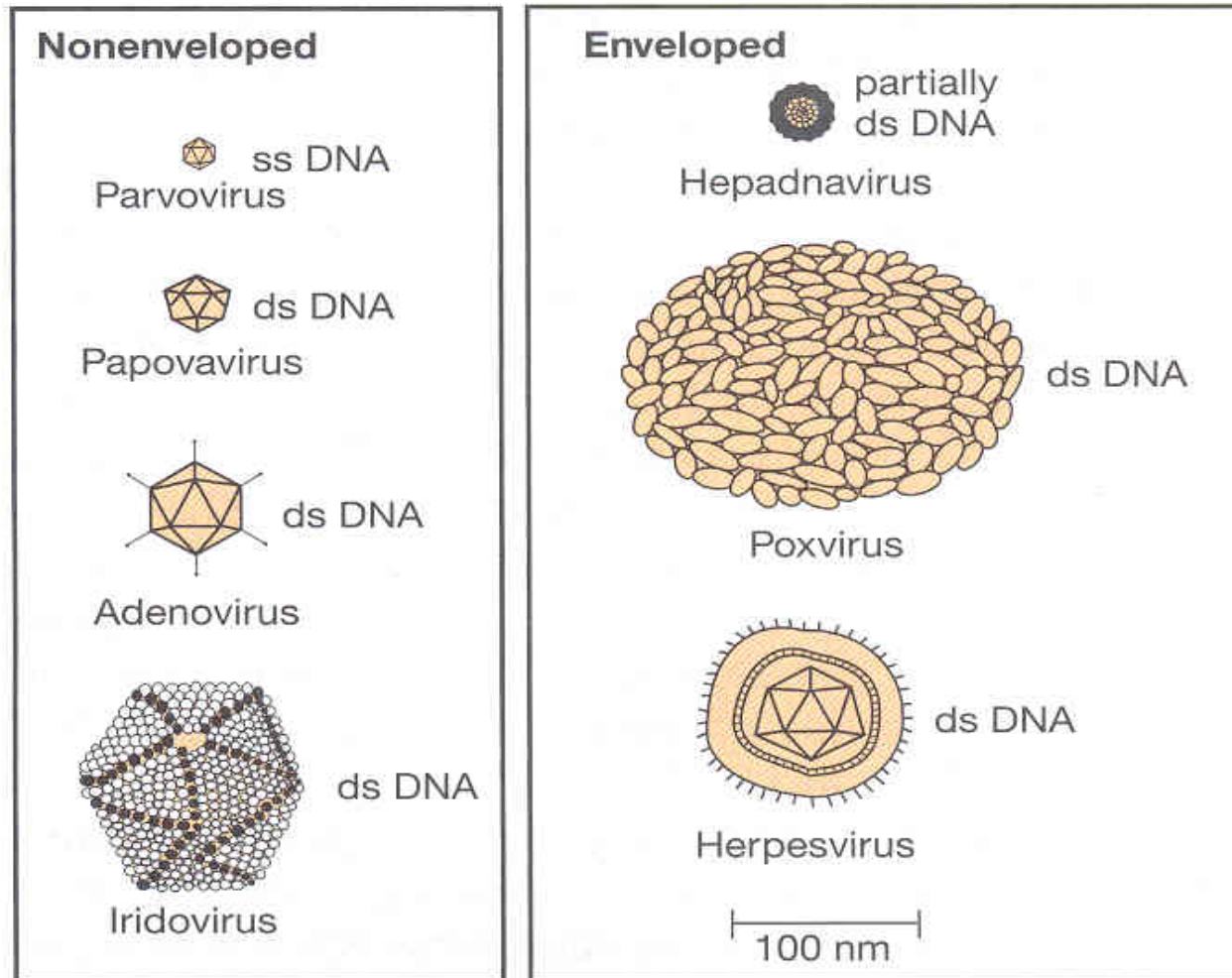
# Virusdiversitet

- Mer biologisk diversitet innen virus enn i bakterie-, plante- og dyrerikene tilsammen
- Dette er et resultat av virusenes suksess i å parasittere alle kjente grupperinger av levende organismer

# Virusdiversitet

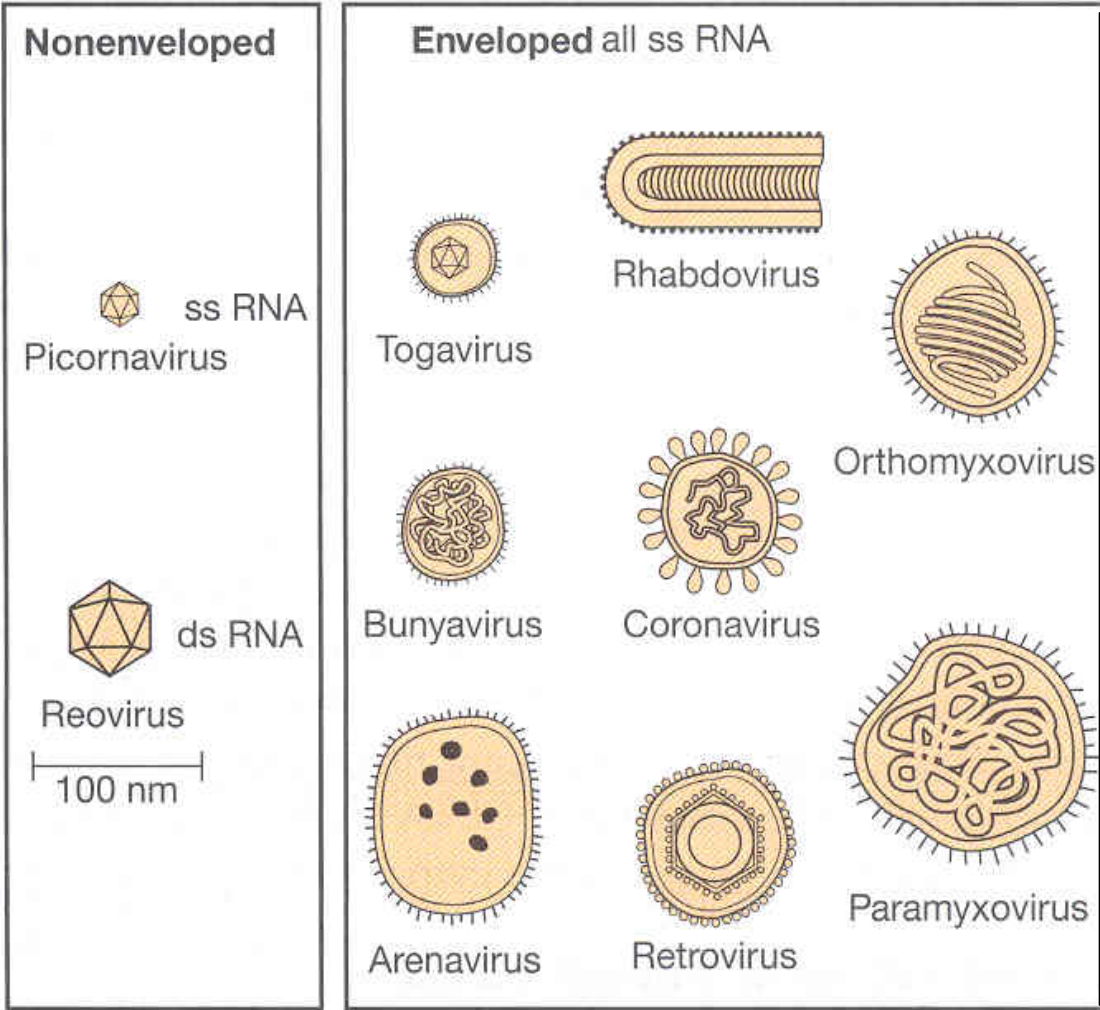
- Nøkkelen til å forstå interaksjonene mellom virus og deres verter, er å forstå denne diversitet
- På molekylært nivå bestemmer protein-protein, protein-nukleinsyre og protein-lipid interaksjoner viruspartiklenes struktur, syntese og uttrykk av virusgenomer, samt effekten av viruser på vertscellen.

# DNA virus



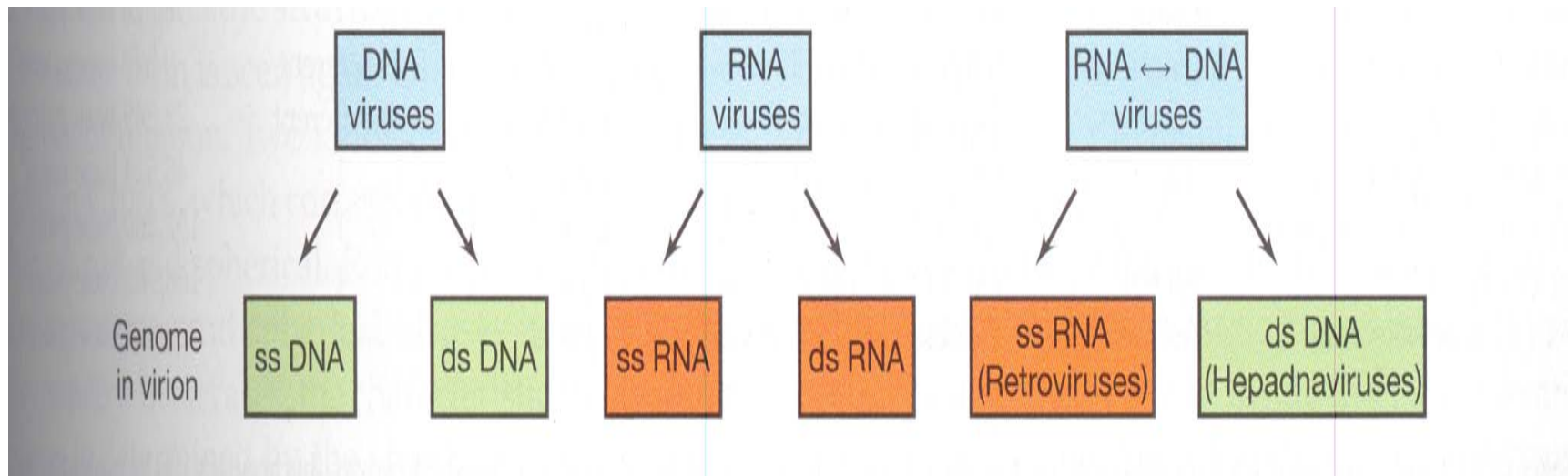
(a) DNA viruses

# RNA virus



(b) RNA viruses

# Oversikt over virus nukleinsyrer



Virusets genetiske materiale: få gener

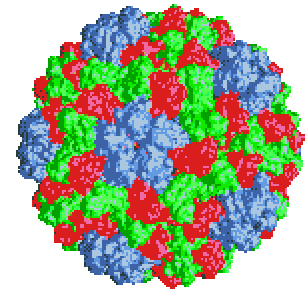
Genene må inneholde nok informasjon til å bygge nye viruspartikler inne i en infisert celle

# Virusproteiner

- Virusgener koder for to typer proteiner:
  - A) Strukturelle proteiner: - utgjør en del av selve viruspartikkelen
  - B) Ikke-strukturelle proteiner: - enzymer og lignende, som har en funksjon under replikasjonsyklus

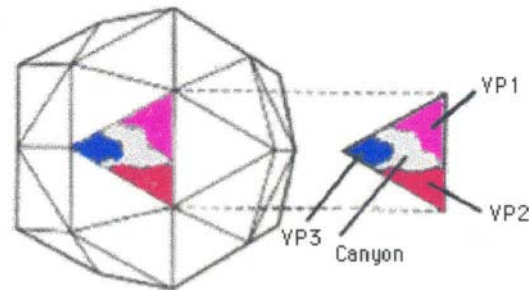
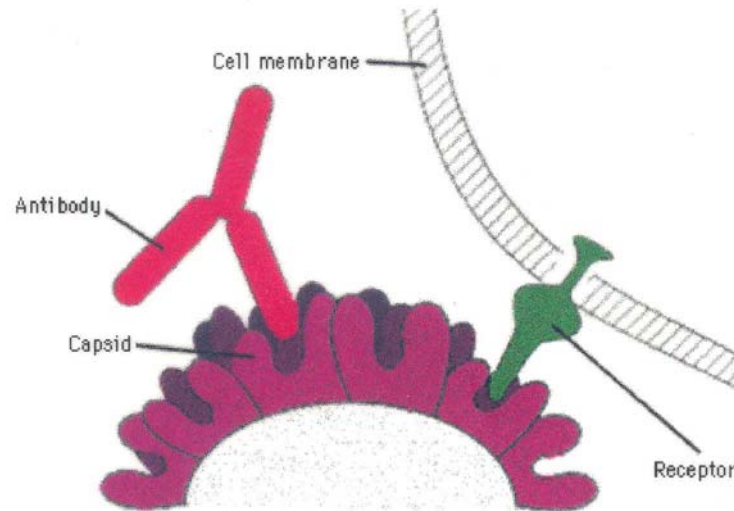
# Viruspartiklers morfologi (anatomi)

- Genetisk materiale (DNA eller RNA) er beskyttet av et ”skall” – kapsid
- Kapsidet beskytter nukleinsyre mot
  - Fysisk / mekanisk skade
  - Kjemisk skade
  - UV-lys
  - Enzymatisk skade (nukleaser fra celler evt. skilt ut fra dyr for å beskytte seg mot infeksjon)
- Deler av kapsidet må gjenkjenne vertscellen



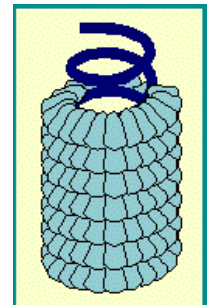
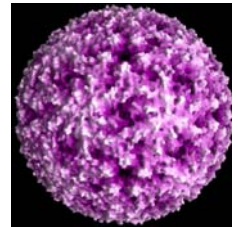


# Deler av kapsidet må gjenkjenne vertscellen



# Viruspartiklers morfologi

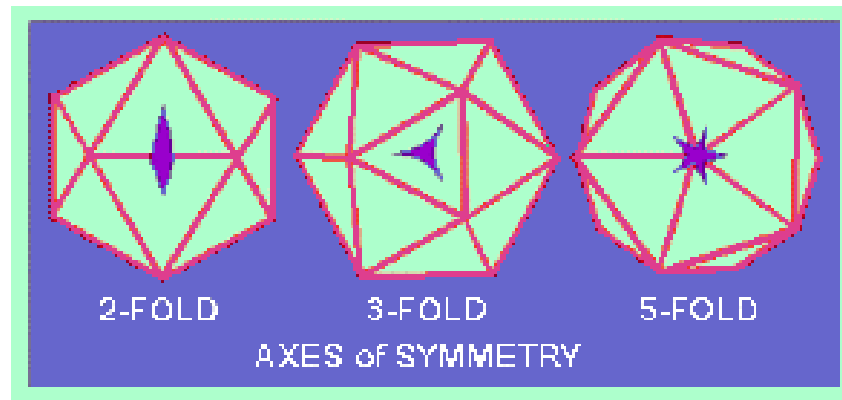
- Kapsid er bygd opp av regulære geometriske enheter – kapsomerer
- En kapsomer består av ett eller flere proteinmolekyler
- Kapsomerene er arrangert strengt symmetrisk (for å rasjonalisere)
- To ulike symmetriformer:
  - Ikosaeder symmetri (sfæriske virus)
  - Helikal symmetri (stavformede virus)



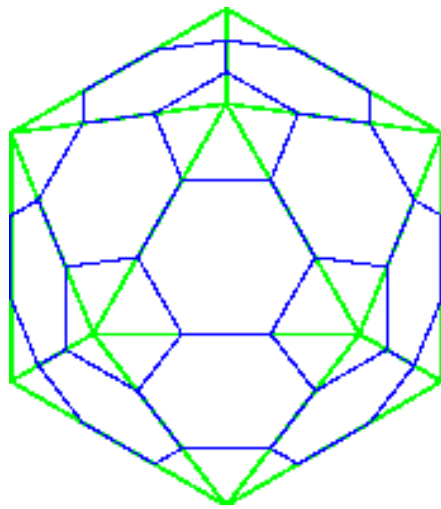
# Ikosaeder symmetri

## Ett ikosahedron:

- Satt sammen av 20 fasetter -hver fasett er en ekvilateral triangel
- 12 verticer
- Pga aksene for rotasjonssymmetri – sies å ha en 5:3:2 symmetri

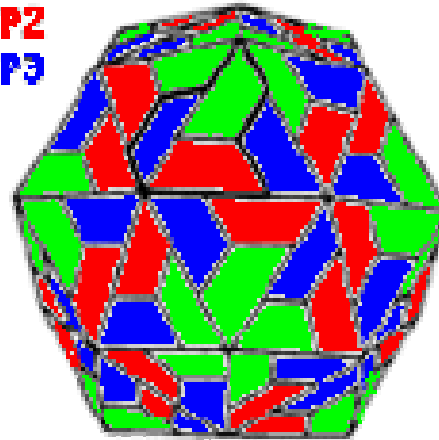


# Ikosaedral symmetri



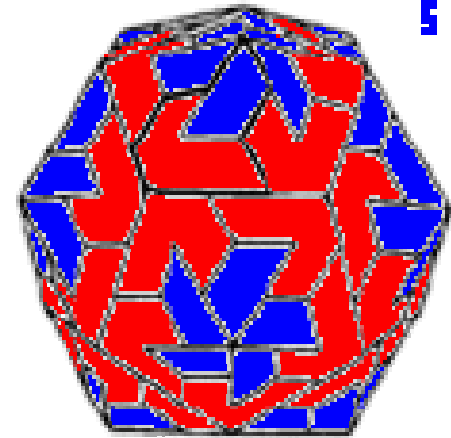
VP1  
VP2  
VP3

Poliovirus



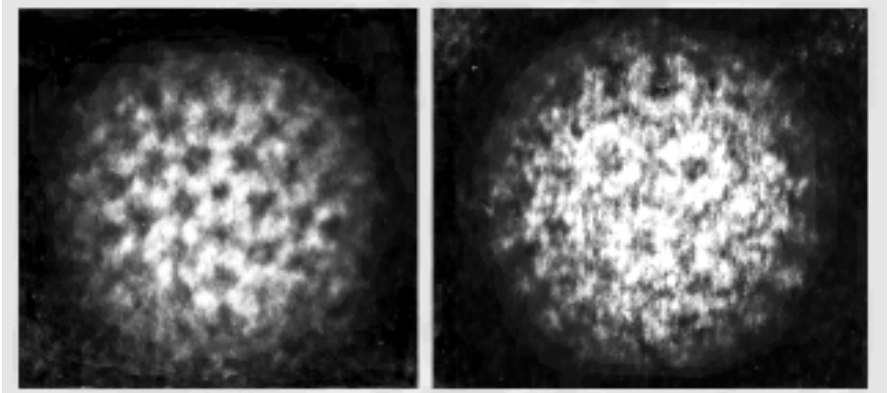
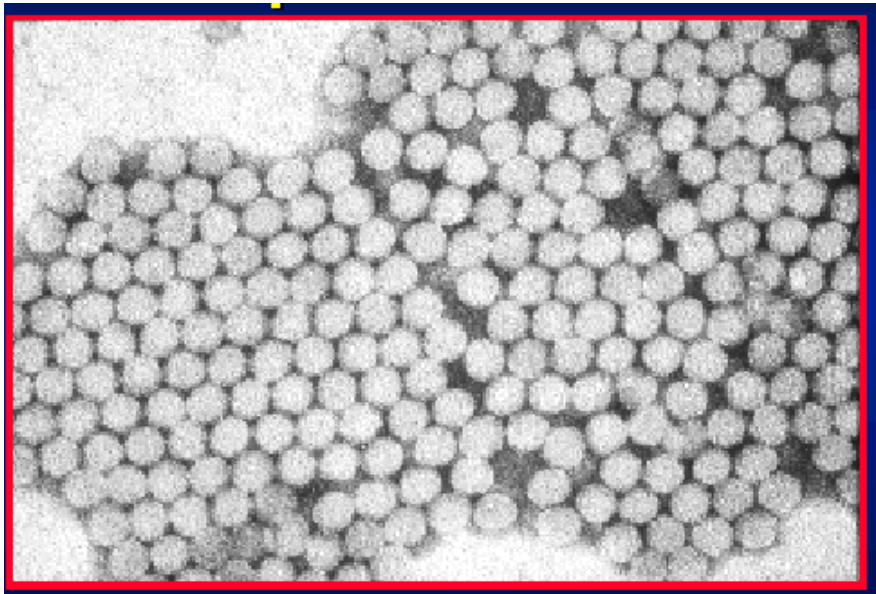
Cornavirus

L  
S



-kapsidet består av ett eller flere virusprotein

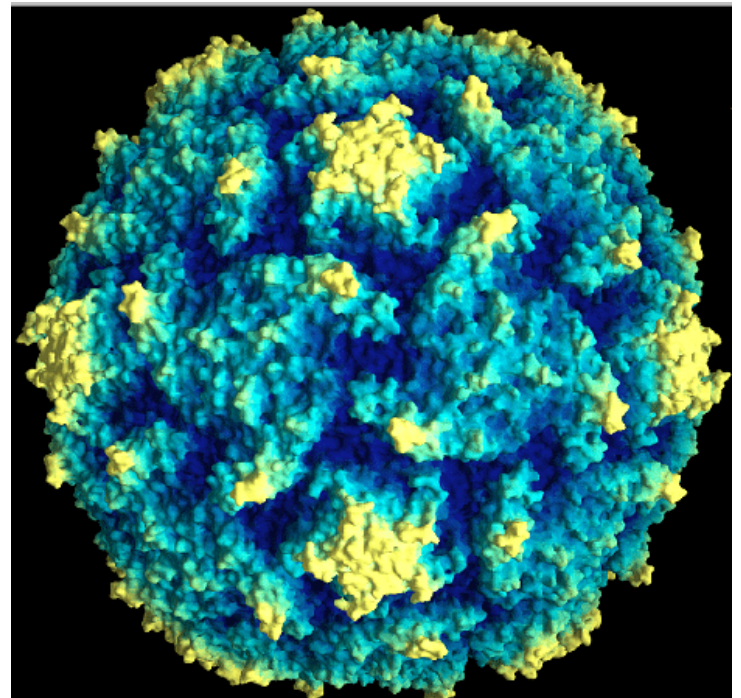
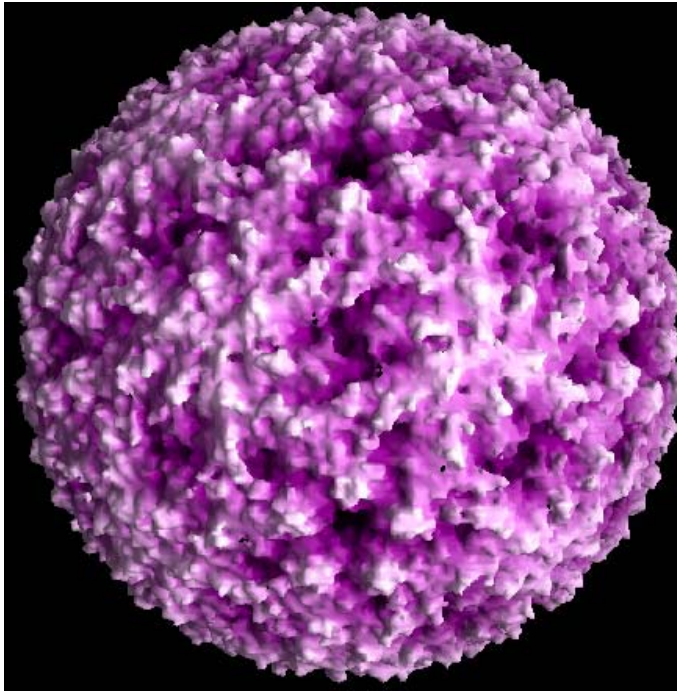
# Ikosaeder symmetri



ca. 55 nm i diameter

Humant papiloma virus (HPV)

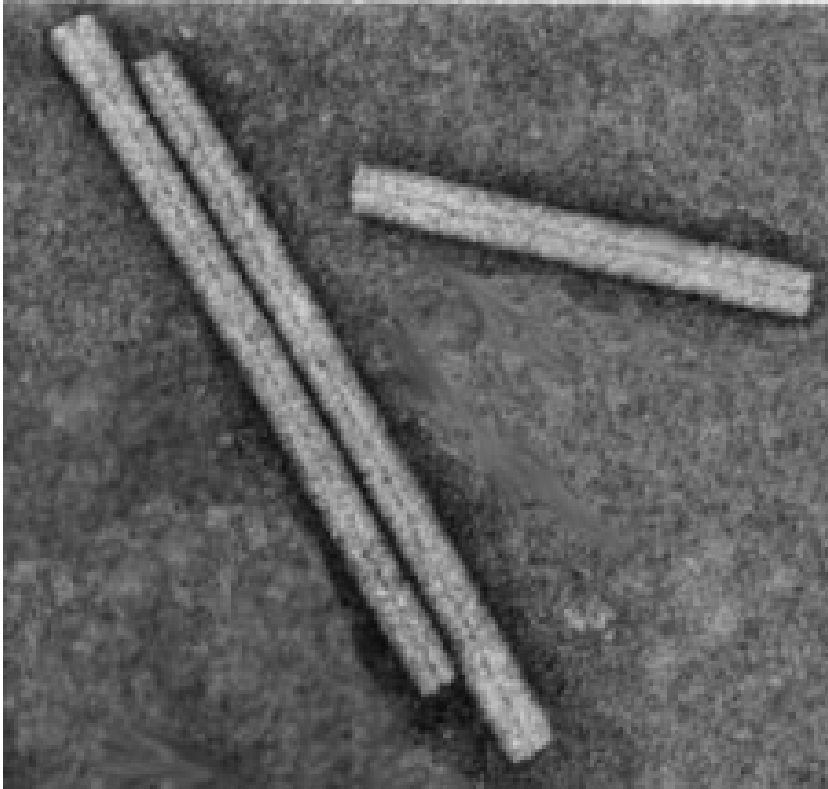
# Ikosaeder symmetri



# Ikosaeder symmetri

- Det er flere grunner til hvorfor virus adapterer en ikosaedral symmetri:
  - 1) mest effektive arrangement av subenheter i et lukket skjell, fordi det benytter det minste antall enheter til å bygge skjellet
  - 2) Det er den strukturen som krever lavest fri energi
- Det enkleste arrangementet av morfologiske enheter er 3 per fasett (20 fasetter = totalt 60 enheter pr. viruspartikkel)
- De 3 enhetene kan enten være identiske eller ulike
- De fleste virus har mer nukleinsyre enn det som kan pakkes inn i 60 enheter: den neste mulige struktur som tillater tett pakking inneholder 180 enheter – og mange virus har skjell med denne konfigurasjonen (finnes også 240 og 420)

# Helikal symmetri

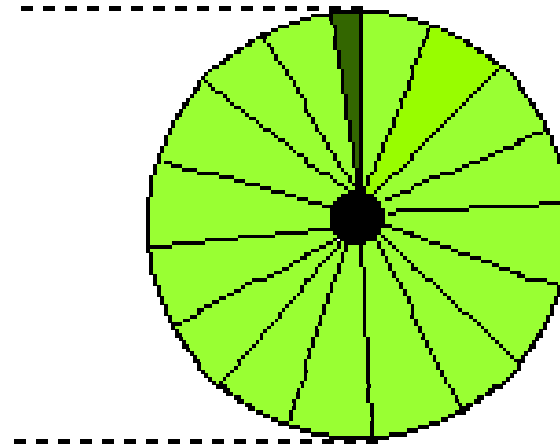
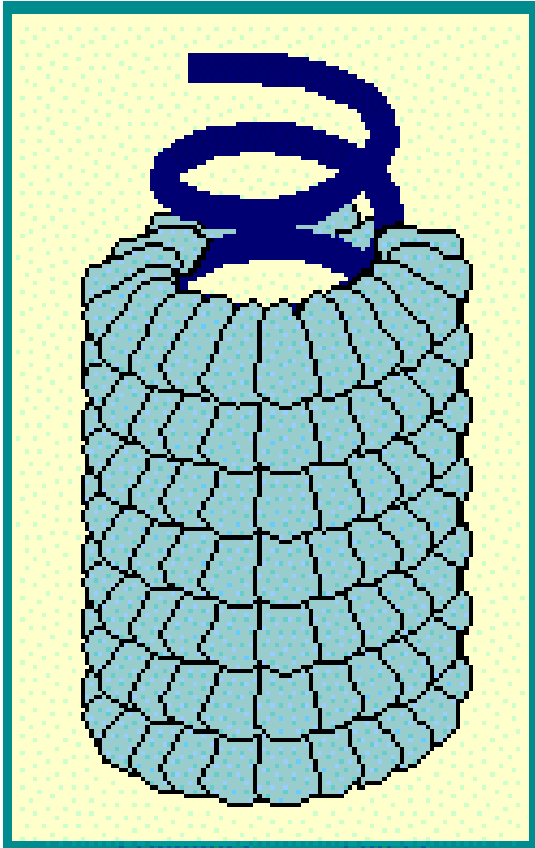


- lengden av helikale virus bestemmes av lengden på nukleinsyren
- bredden bestemmes av størrelsen og pakkingen av protein subenhetene

Tobakk mosaikk virus



# Helikal symmetri



Tobakk mosaikk virus - assembly

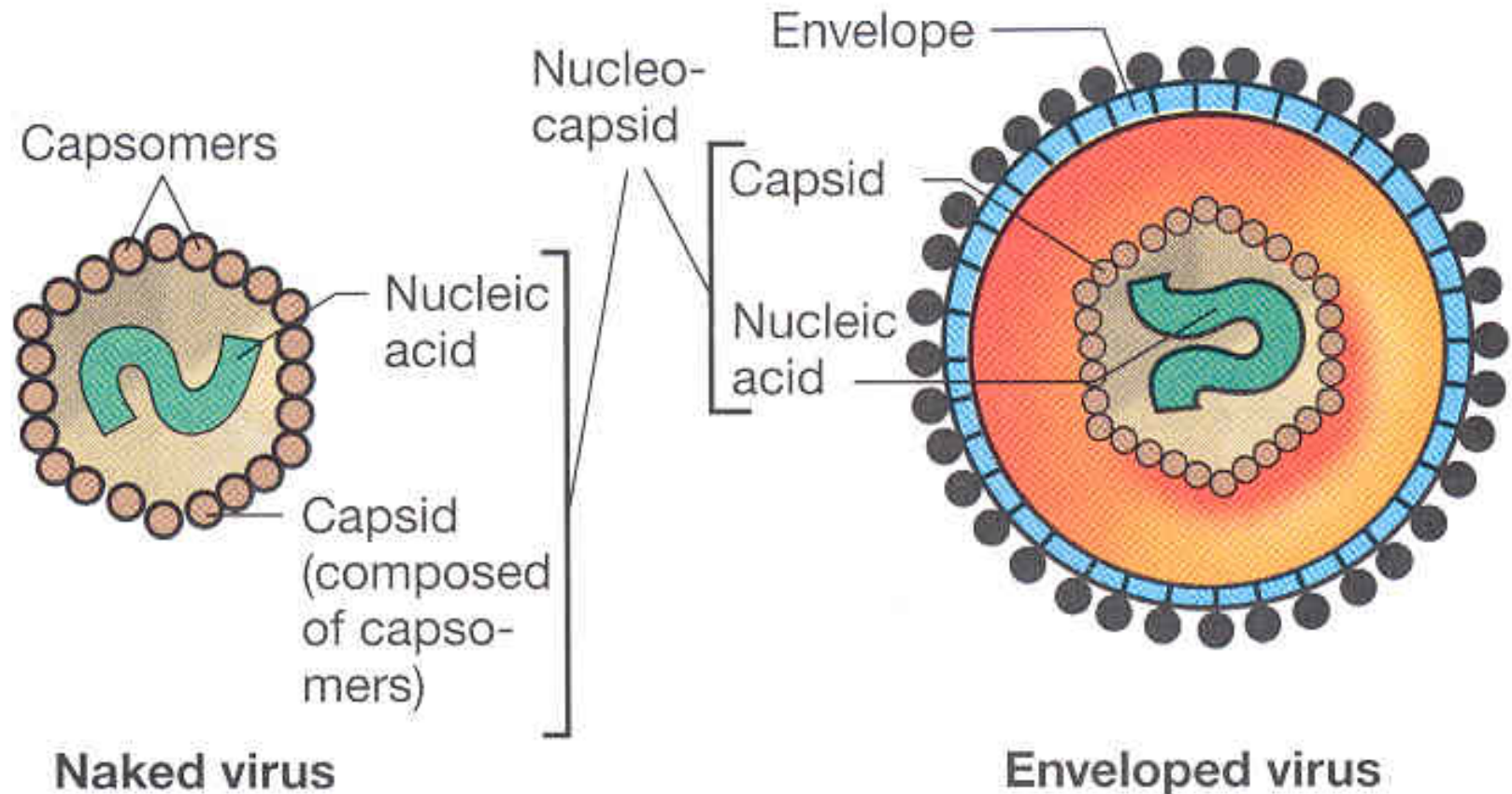
# Nakne virus

- Nakne – kapsidproteinene eksponeres til omgivelsene
- Produseres fra infiserte celler på slutten av replikativ syklus. Cellene dør, bryter sammen og lyserer, og dermed frigjør virioner

# Kappevirus

- Alle levende celler er dekket med en dobbelt lipid membran – celleviabiliteten avhenger av integriteten av denne membranen.
- Virus som forlater celler må derfor tillate at denne membranen forblir inntakt
- Enkelte virus omslutter derfor sitt nukleokapsid med cellulære lipidmembraner, der viruskodete proteiner (glykoproteiner) er innlemmet

# Nakne versus kappevirus



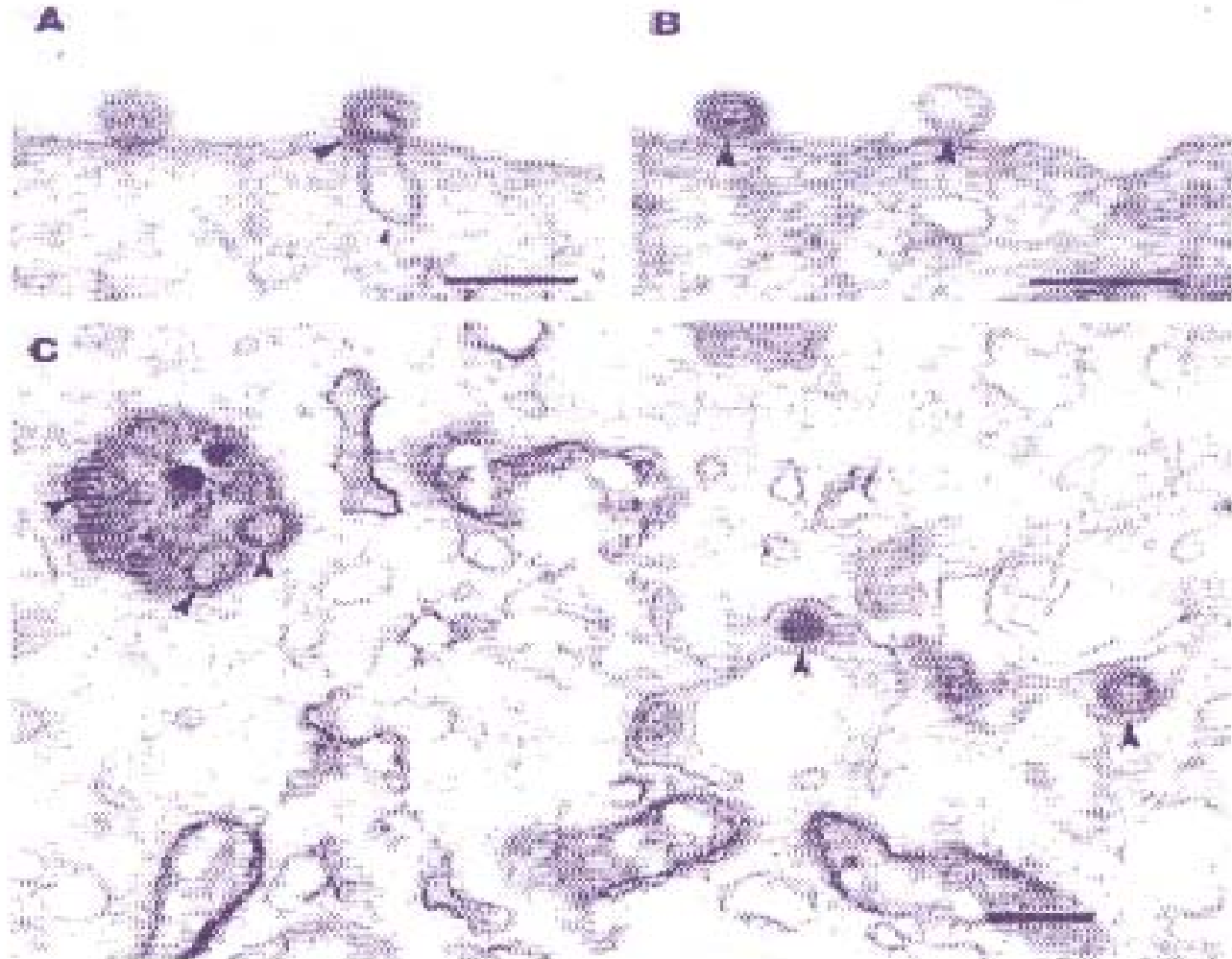
# Virusdyrking / oppformering

- Injisering i mottakelig vert
- Inokulering av embryonerte egg
- Inokulering av dyrkede celler
  
- Virus kan dannes via transfeksjon av celler med de individuelle virale gener – ”kunstige viruspartikler” – revers genetikk

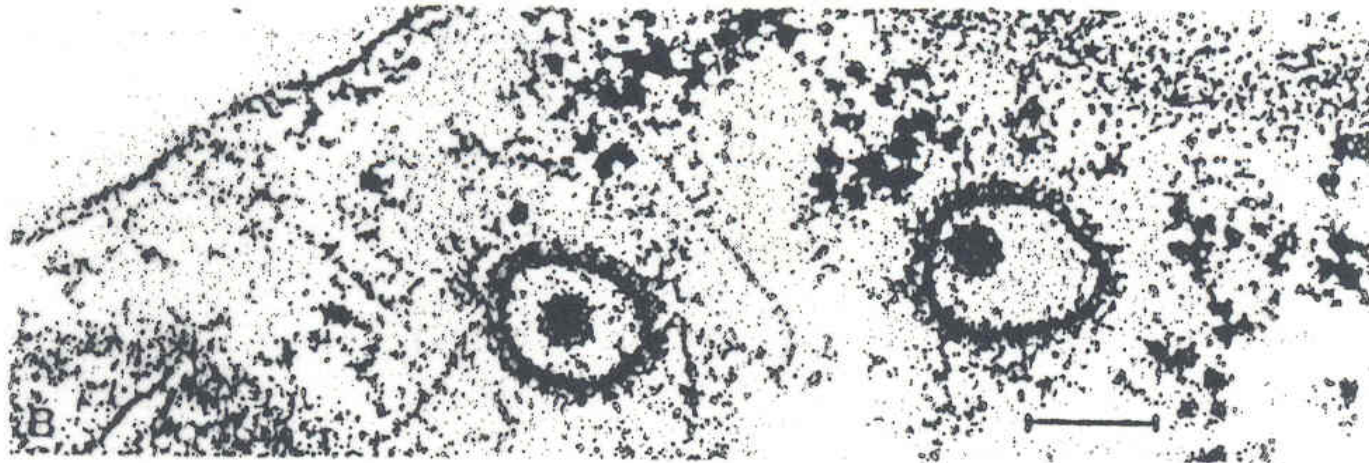
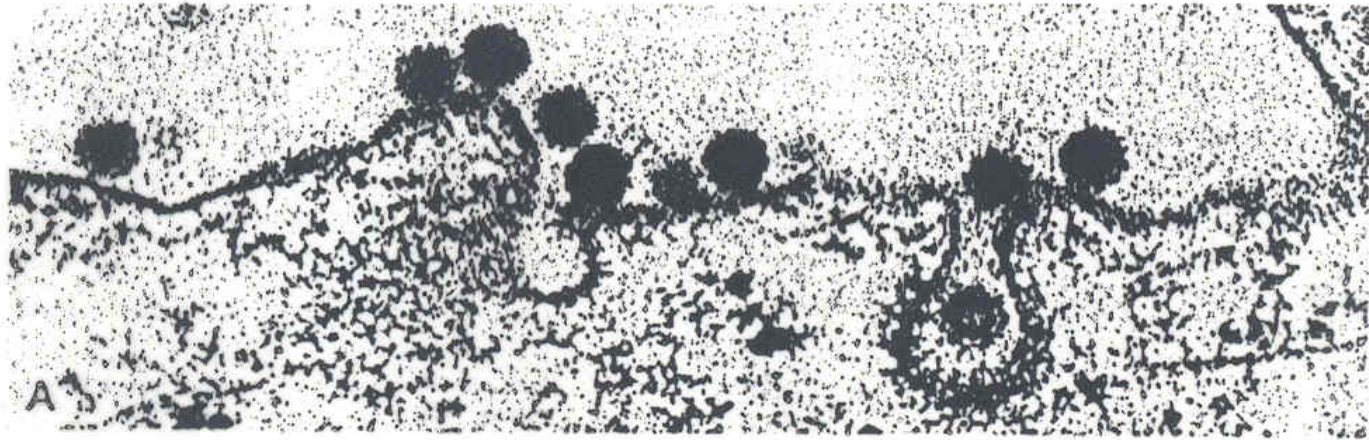
# Virusdeteksjon

- Elektronmikroskopi
- Hemagglutinasjons-assay
- Plaque-assay
- LD<sub>50</sub> eller ID<sub>50</sub> bestemmelse i dyr eller celler
- ELISA
- PCR

# Binding av infeksjøs lakseanemivirus (ILAV) til SHK celler



# EM-bilde

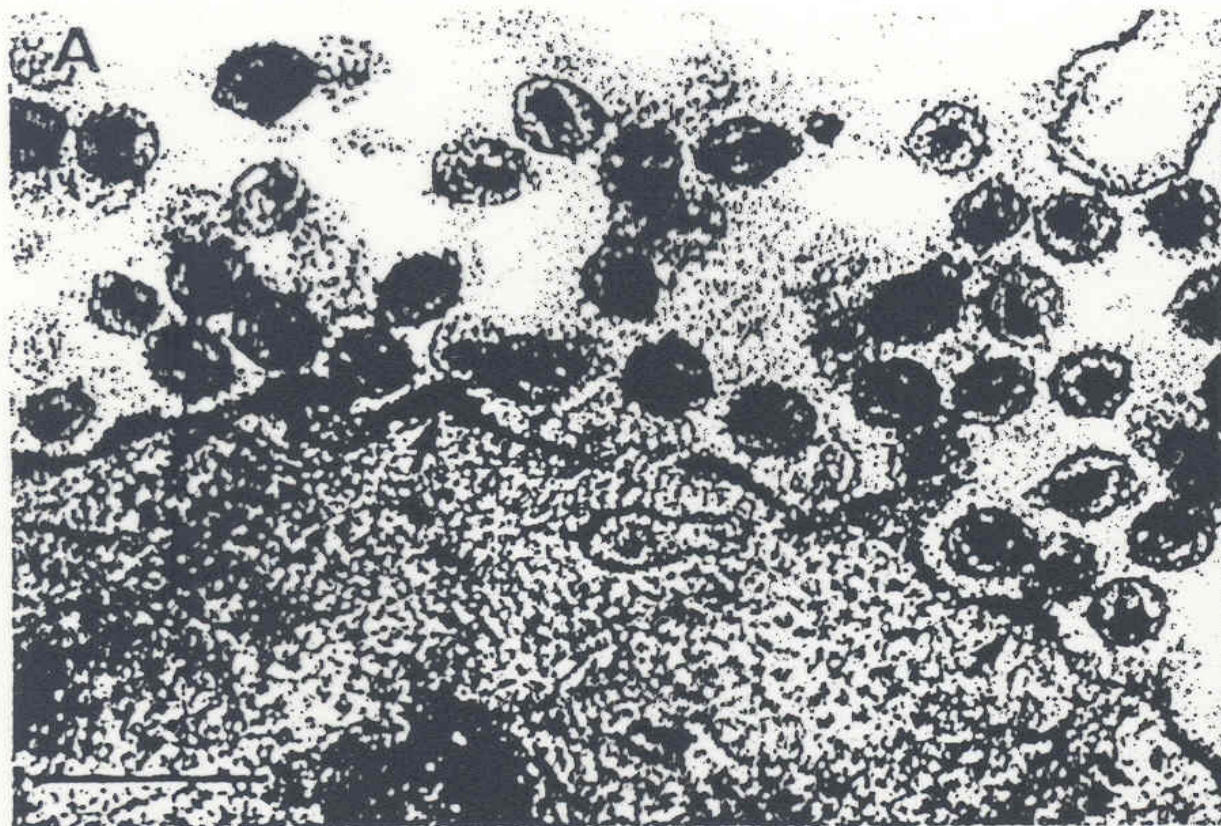


---

Receptor-mediert endocytose

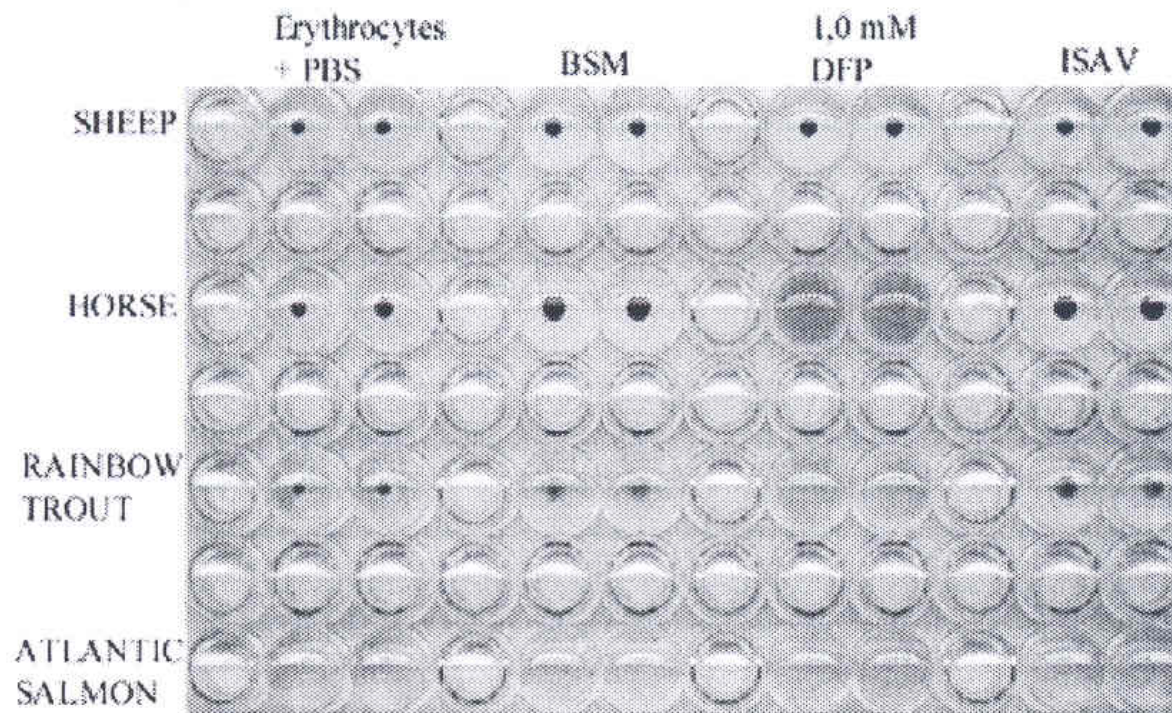


# EM-bilde



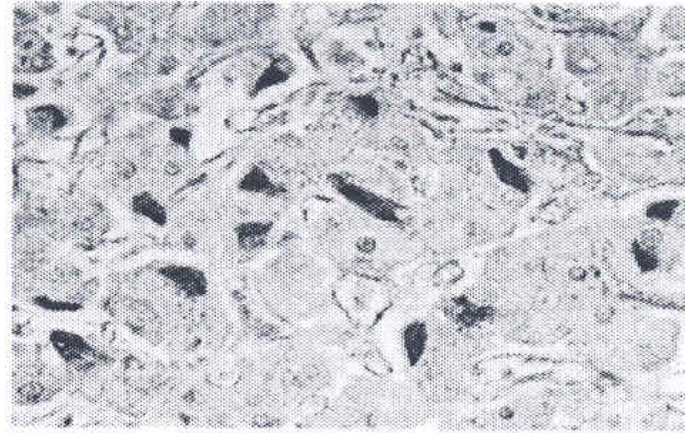
Virus frigjøring

# Hemagglutination of red blood cells with ISAV





## Viral hepatitis



(a)

## Poliovirus



(b)

**Figure 16.2 Virus Plaques.** (a) Plaques of viral hepatitis in human liver cells. (b) Poliovirus plaques in a monkey kidney cell culture.

# Titration of virus in cell culture

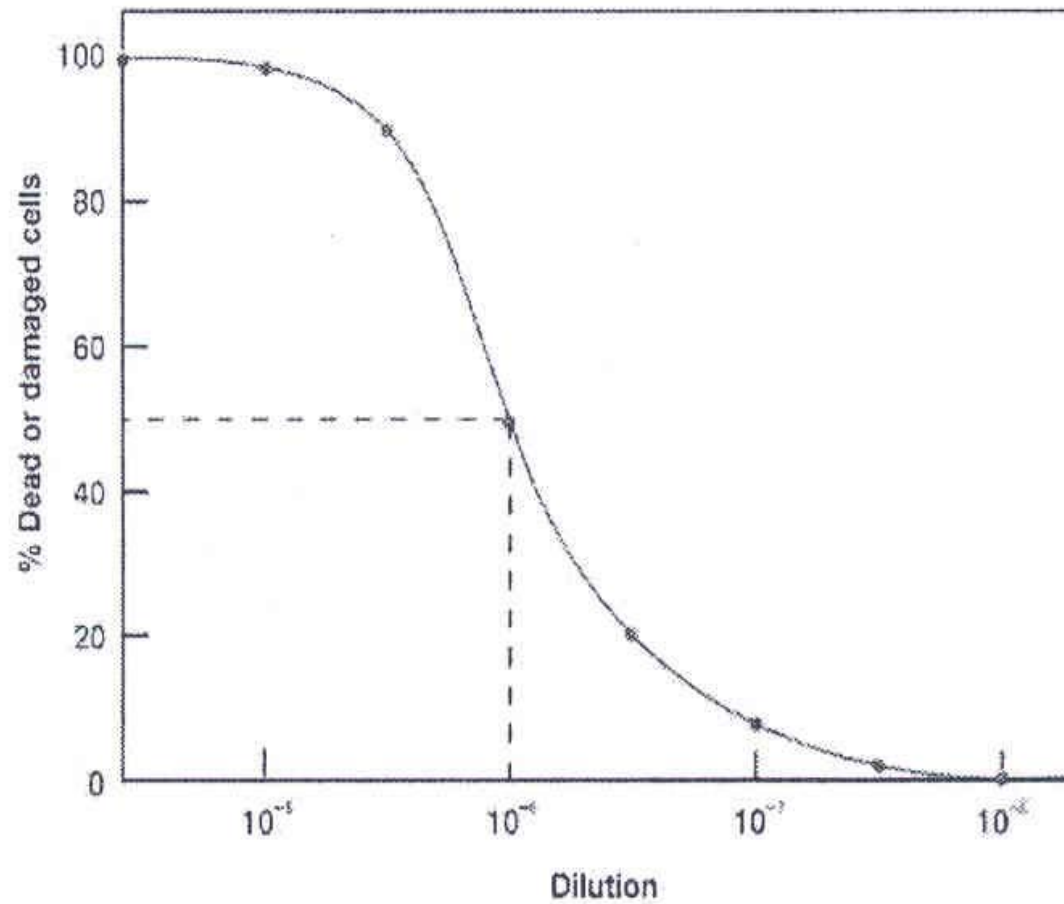
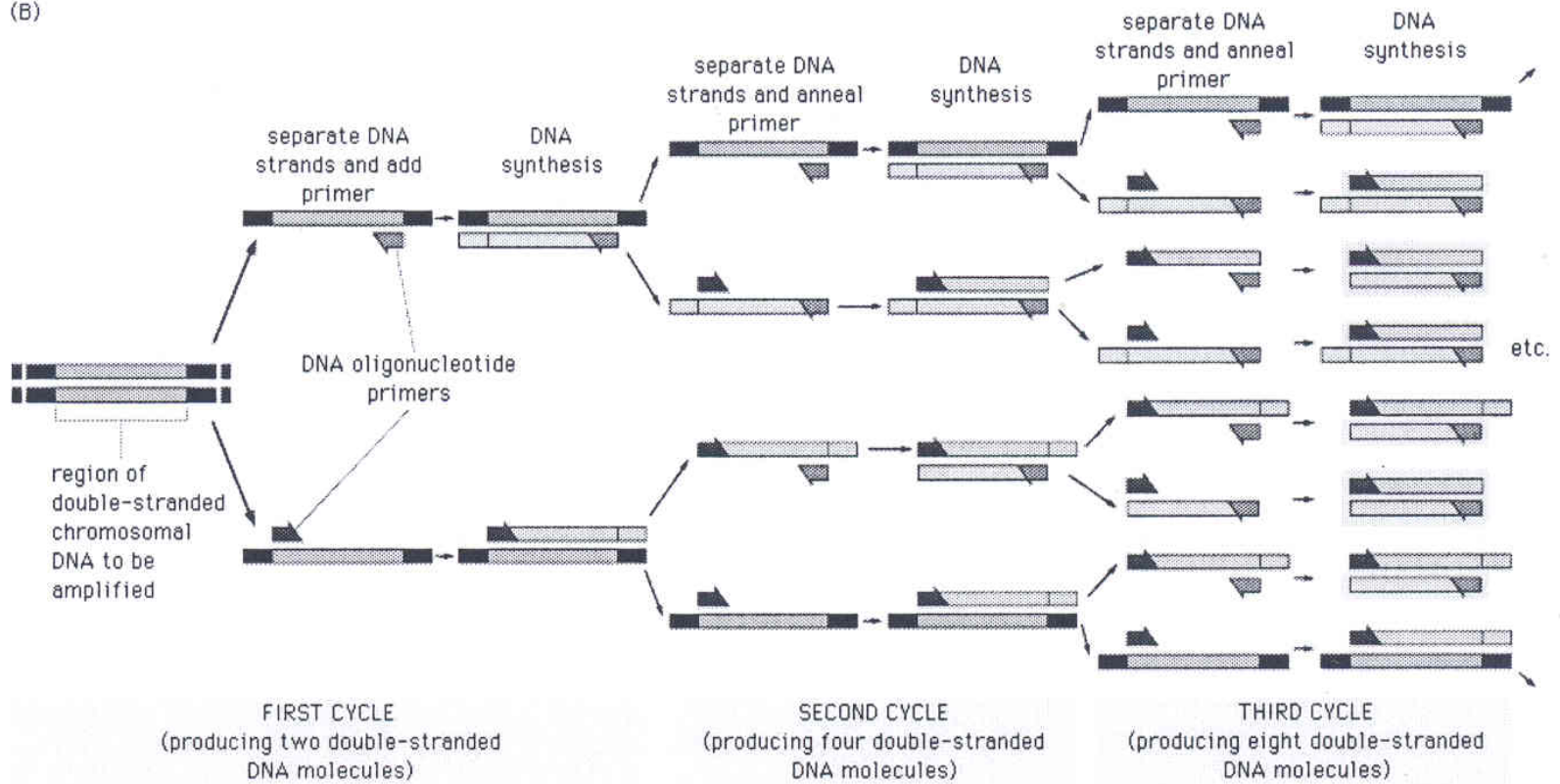


Figure 16.9 A Hypothetical Dose-Response Curve. The LD<sub>50</sub> is indicated by the dashed line.

# Viral DNA can be amplified by PCR

(B)



# Virusrensing

- Differensiell sentrifugering
- Gradient sentrifugering
- Felling med ammoniumsulfat eller polyethylenglykol
- Felling av kontaminanter med organiske løsningsmidler
- Enzymatisk degradering av kontaminanter

# Virusklassifisering

- Vertspreferanse
- Morfologi
- Nukleinsyreegenskaper
- Genetisk slektskap
- Kapsid vs nakne
- Virionets diameter
- Antall kapsomerer
- Immunologiske egenskaper
- Intracellulær lokalisering
- Frigjøringsmetode
- Hva slags sykdom som forårsakes av viruset

# Hierarktisk virusklassifisering

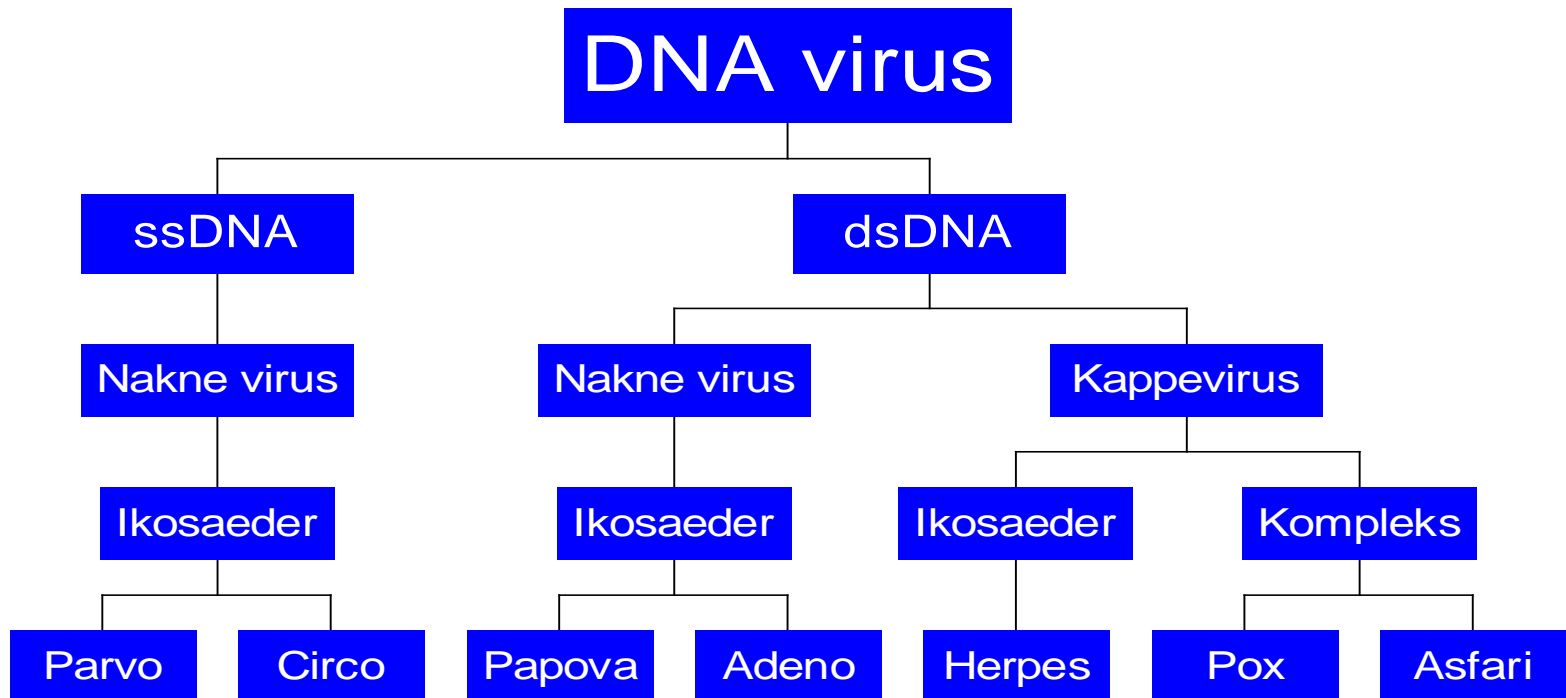
- Orden – familie – genus – art – isolat
- Familier: Herpesviridae, Orthomyxoviridae
- Genera (Picornaviridae): enterovirus, cardiovirus, rhinovirus, aphthovirus, hepatovirus
- Ca. 6000 virus klassifisert



# Virus klassifisering

<b>Inndeling</b>	<b>Suffiks</b>
Familie	-viridae
Underfamilie	-virinae
Genera	-virus

# Klassifisering av DNA virus



# Klassifisering av RNA virus

