

# Reproduksjon av dyrevirus

- Adsorpsjon
- Penetrasjon og avkledning
- Replikasjon og transkripsjon
- Syntese og samling (assembly) av viruskapsid
- Frigjøring

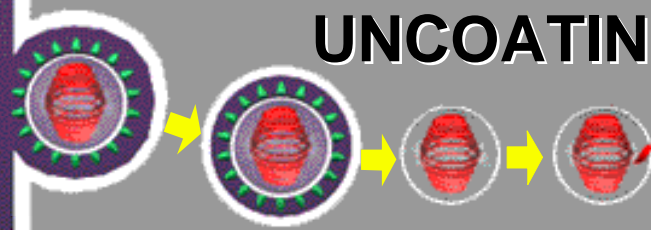
# ATTACHMENT

Click after each step to view process



## PENETRATION

## UNCOATING



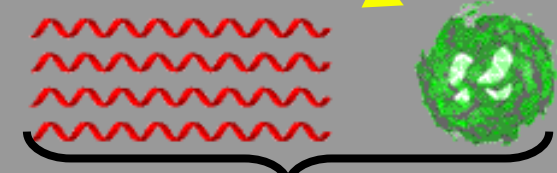
## HOST FUNCTIONS

## REPLICATION

Transcription  
Translation



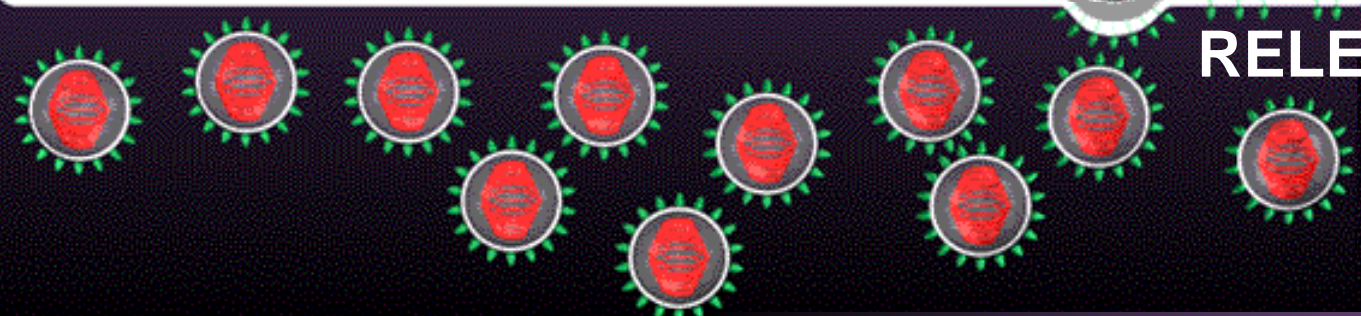
# *VIRAL LIFE CYCLE*



## ASSEMBLY (MATURATION)



## RELEASE



## MULTIPLICATION

# Virus multiplisering

- Initiering
  - Adsorpsjon
  - Penetrasjon
  - Avkledning (uncoating)
- Replikasjon
  - Genom syntese
  - RNA produksjon
  - Protein syntese
- Frigjøring
  - Sammensetning
  - Modning
  - Frigjøring

# Virusreseptorer - adsorpsjon

Reseptorer bestemmer hvilke celler som er mottakelige for infeksjon

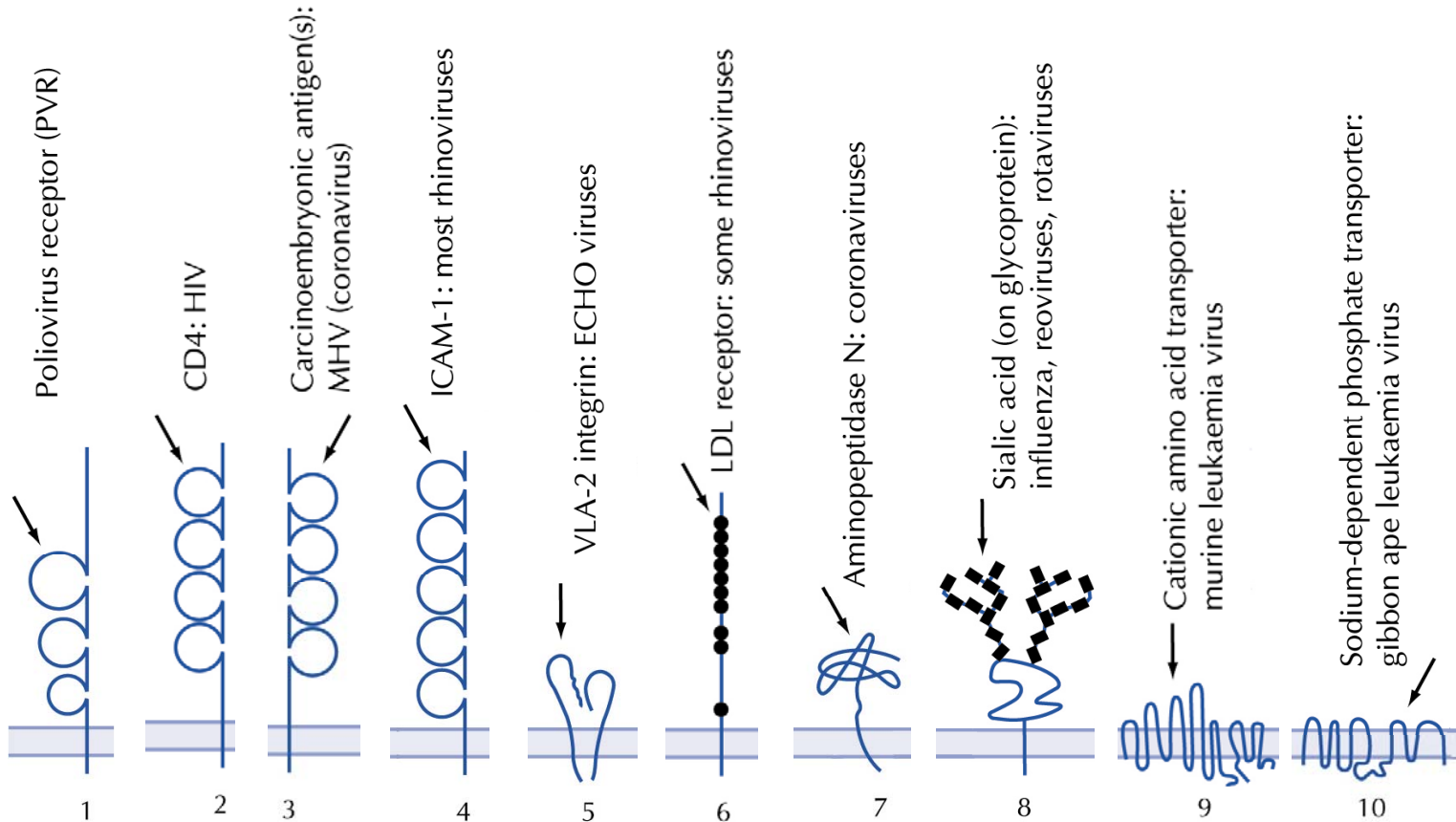
Virusreseptorer faller inn mange ulike kategorier

- Immunoglobulin-liknende superfamilie molekyler
- Membranassosierte reseptorer
- Transmembran transportere og kanaler

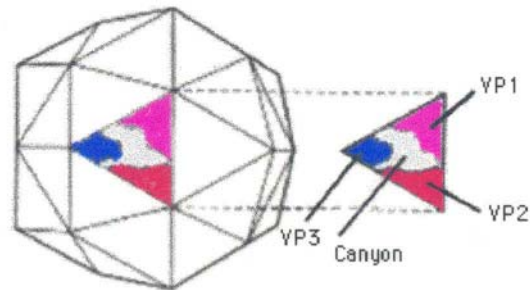
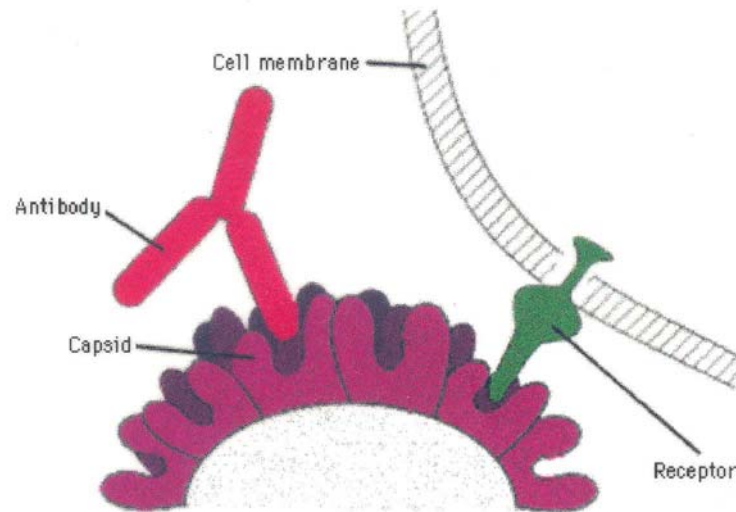
Virus benytter molekyler som kreves for normale cellulære funksjoner

# Virusreseptorer

- o Mange virusreseptorer er kjent

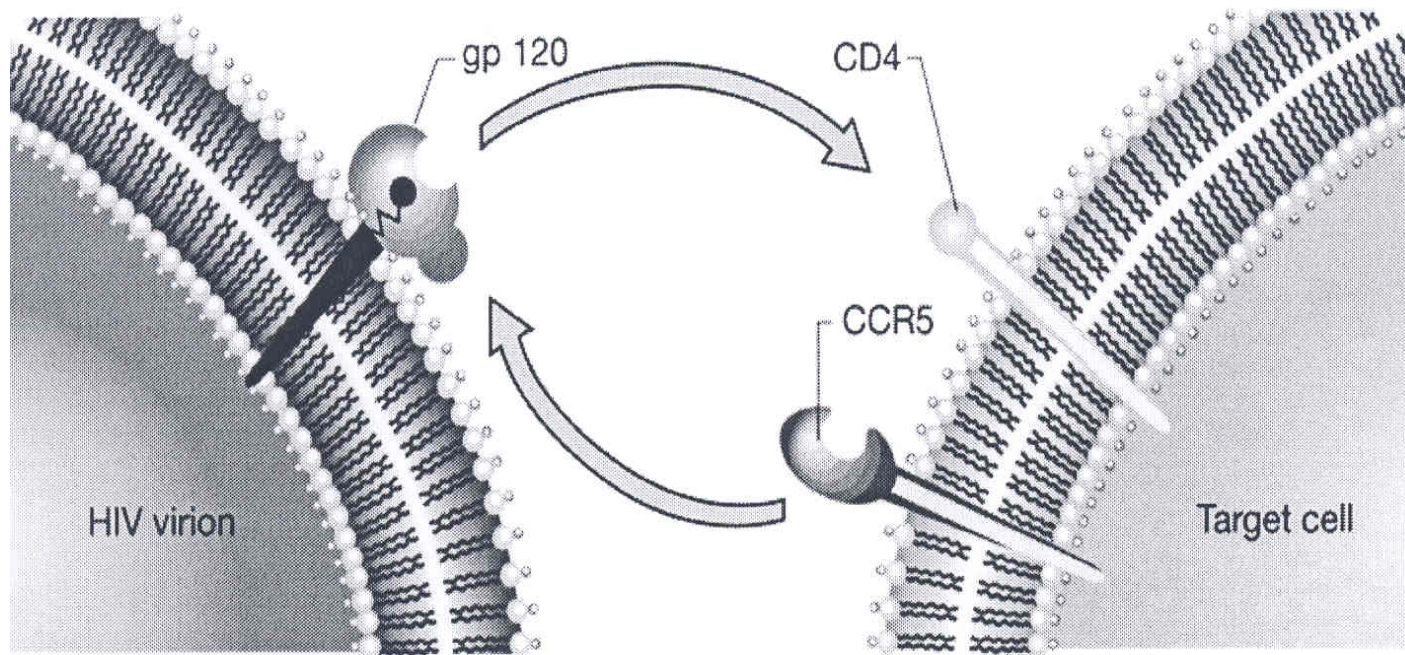


# Interaksjon virus vert (nakent virus)





# Interaksjon virus-vert (HIV)



a)

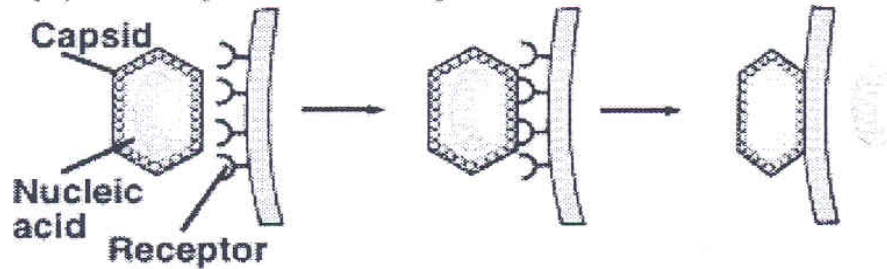
# Penetrasjon

- Translokasjon
- Fusjon
- Endocytose

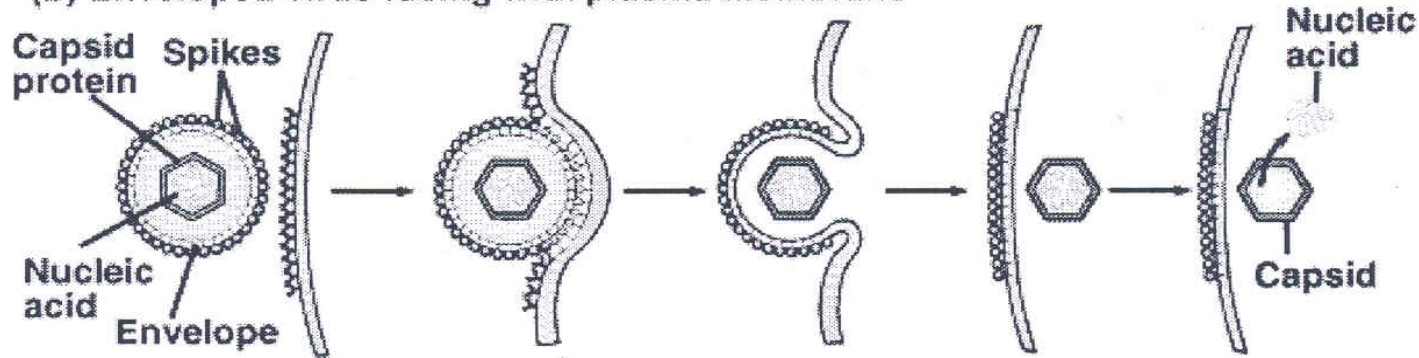


# Animal Virus Entry

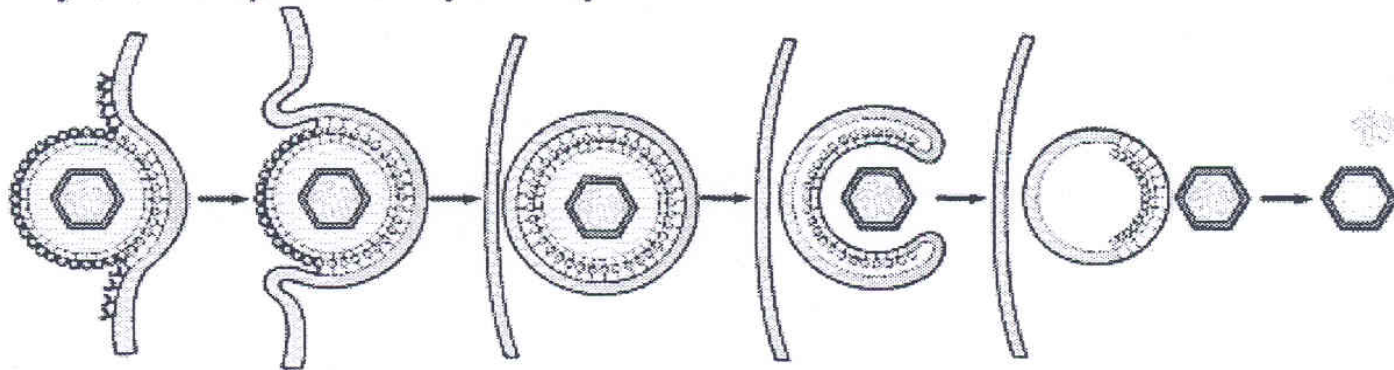
(a) Direct penetration by naked viruses

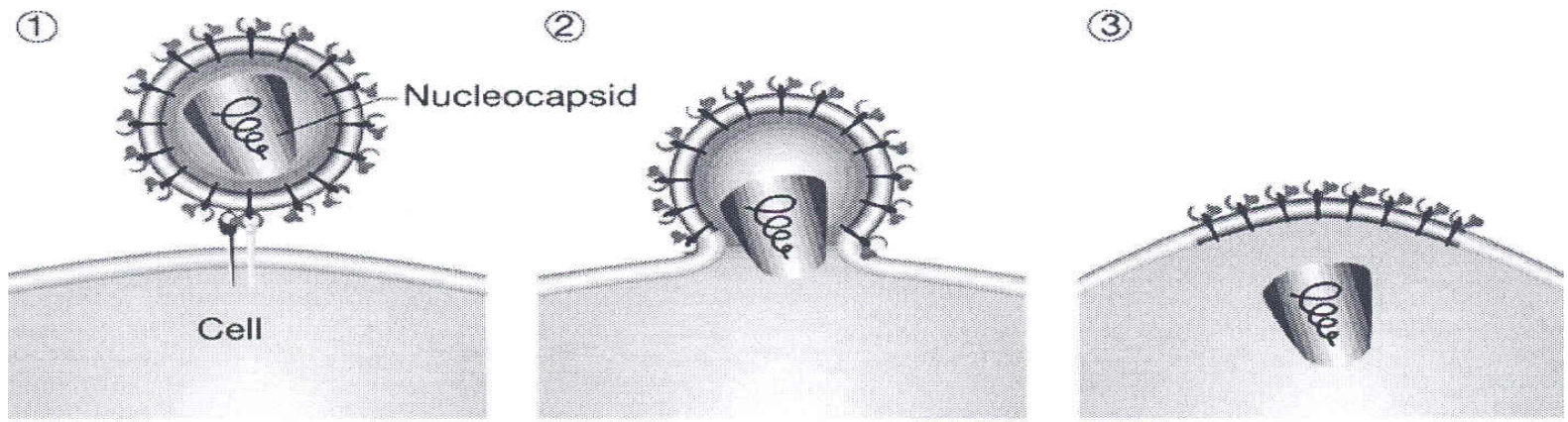


(b) Enveloped virus fusing with plasma membrane



(c) Entry of enveloped virus by endocytosis

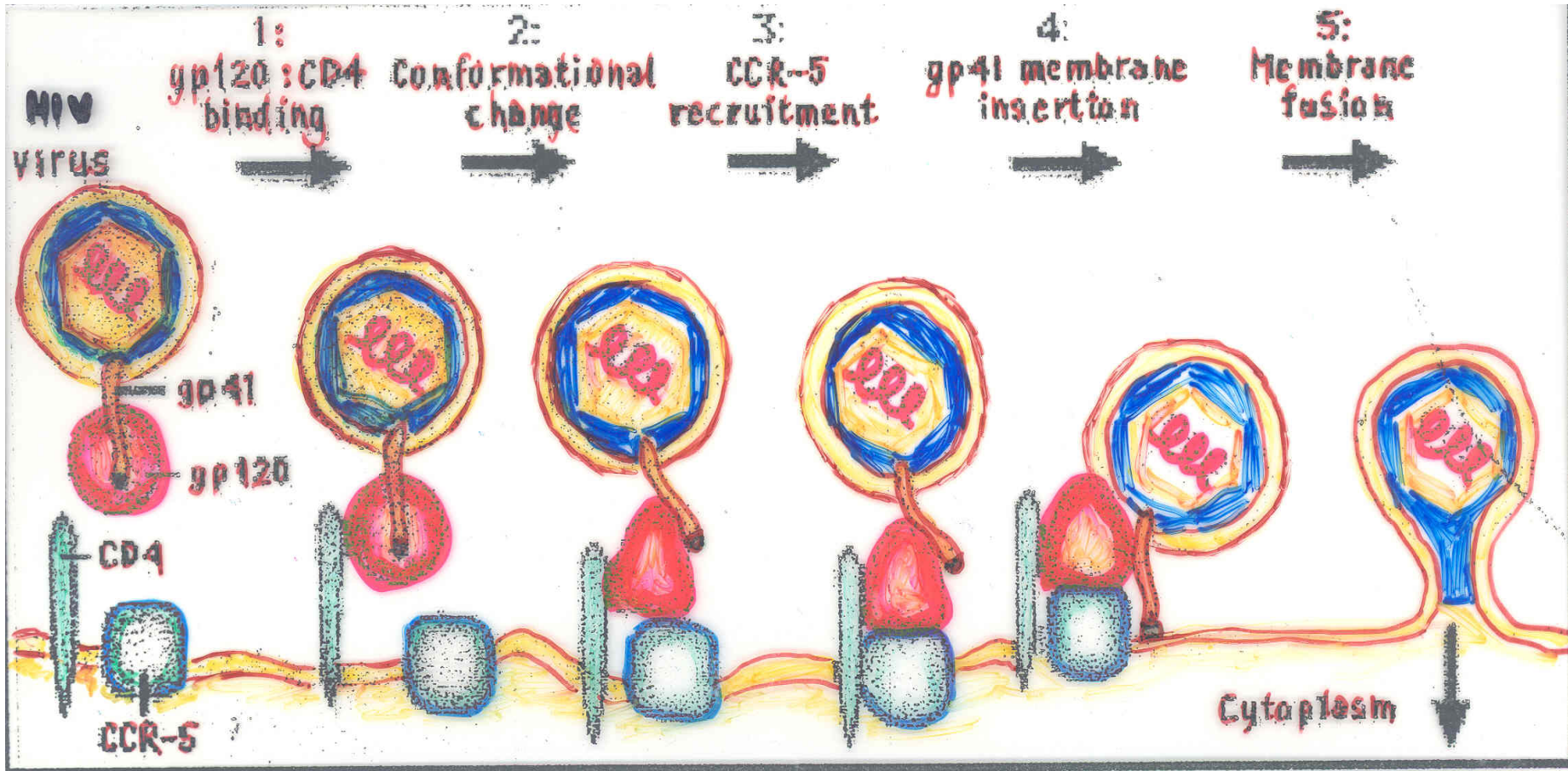




b)

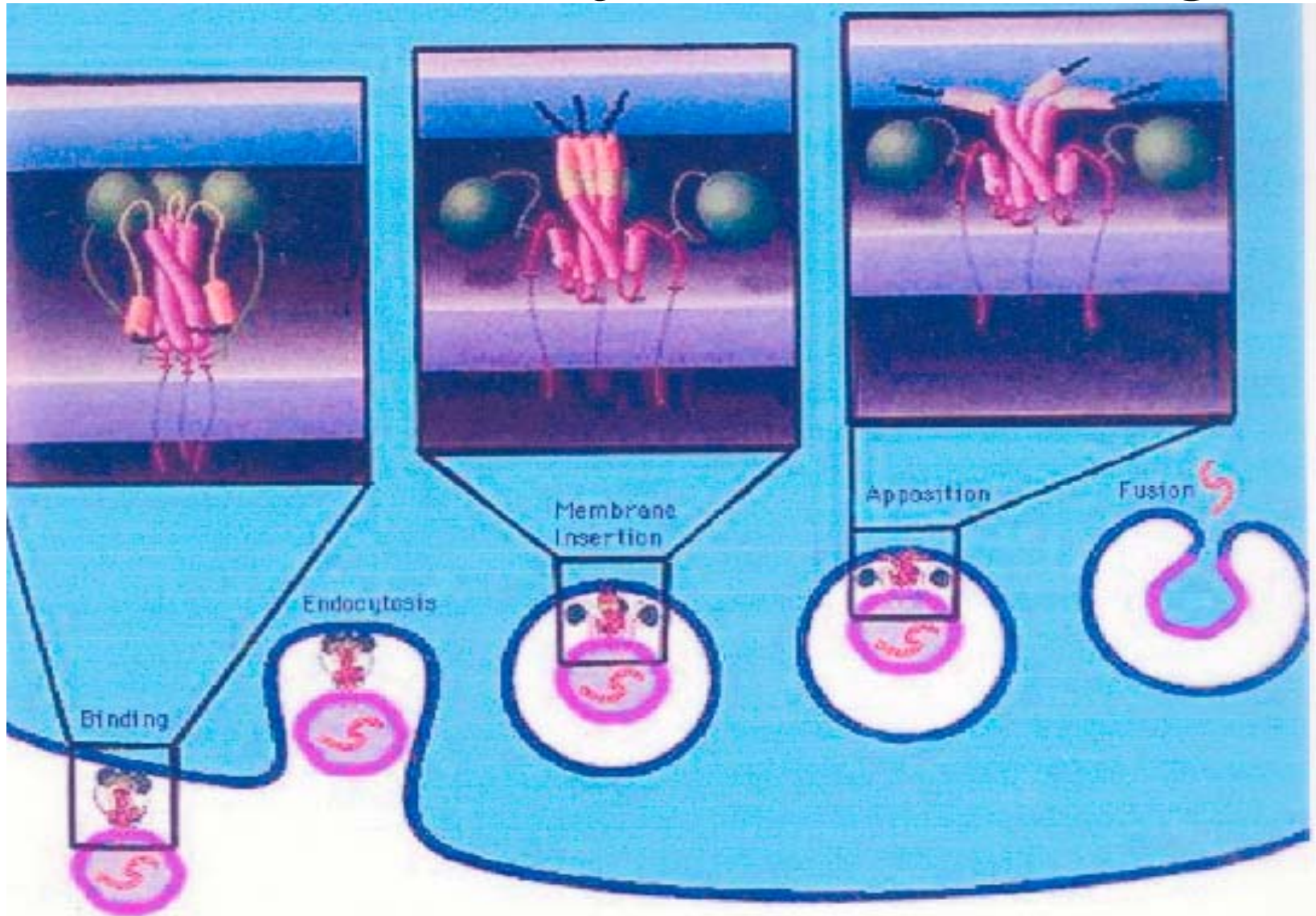
---

# HIV - initiating





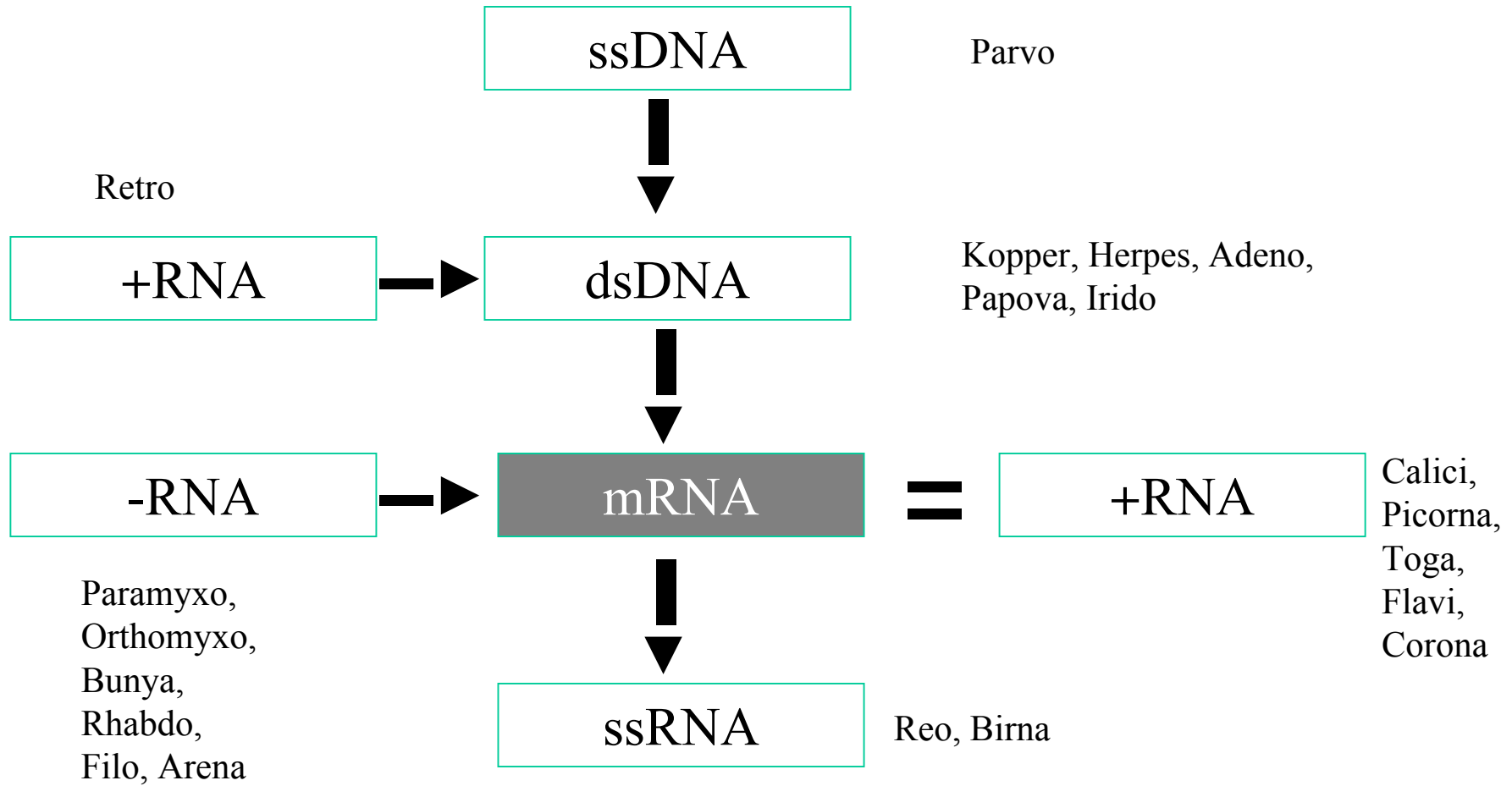
# Influenta fusjon - avkledning



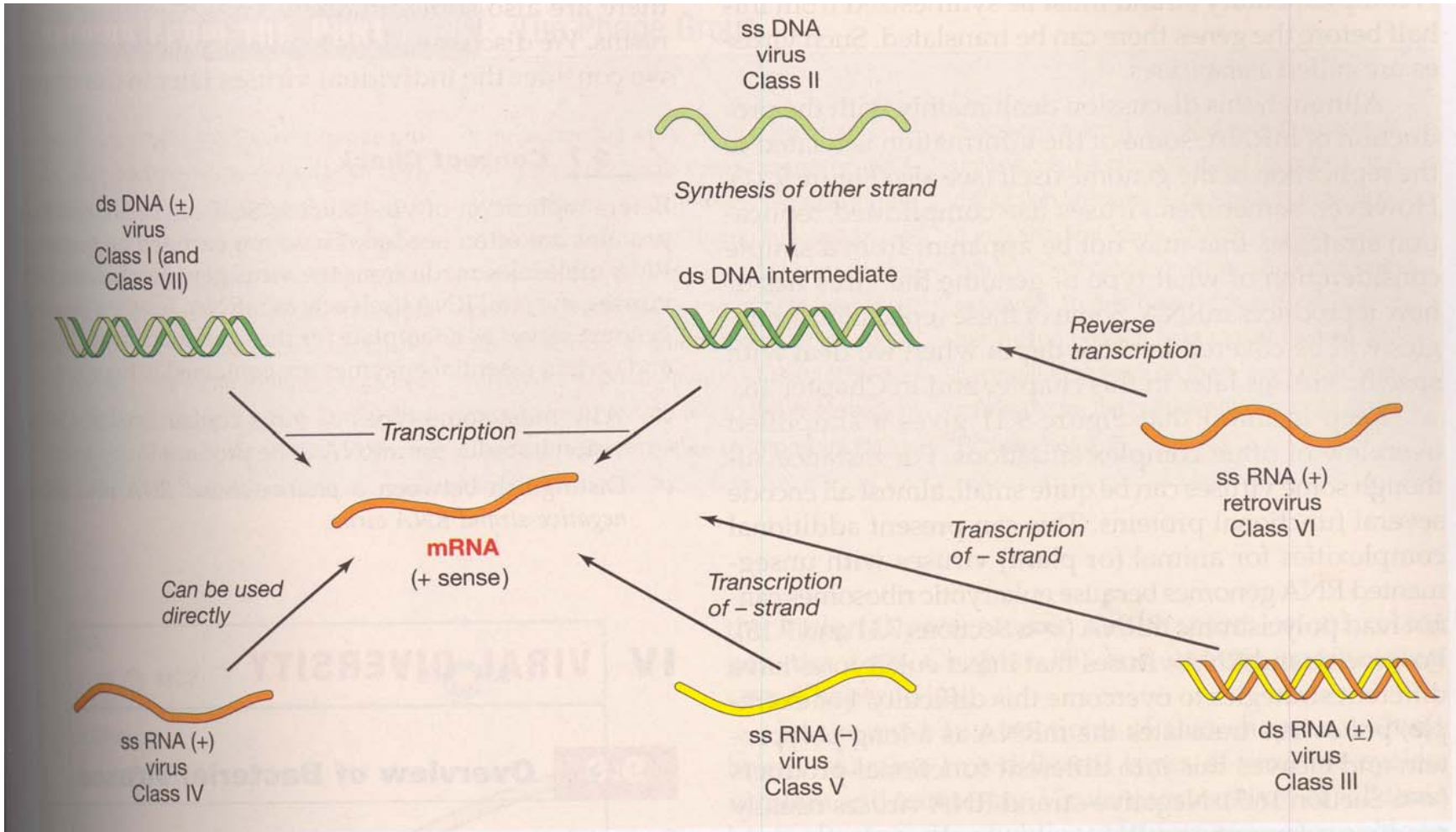
# Replikasjon

- Tidlige gener – (tar over cellekontroll) - mRNA transkripsjon / translasjon av ikke-strukturelle gener
- Replikasjon av viral nukleinsyre (hovedsakelig i kjernen, men enkelte virus replikerer i cytoplasma)
- Sene gener - mRNA transkripsjon / translasjon av strukturelle gener

# Strategier for produksjon av viralt mRNA

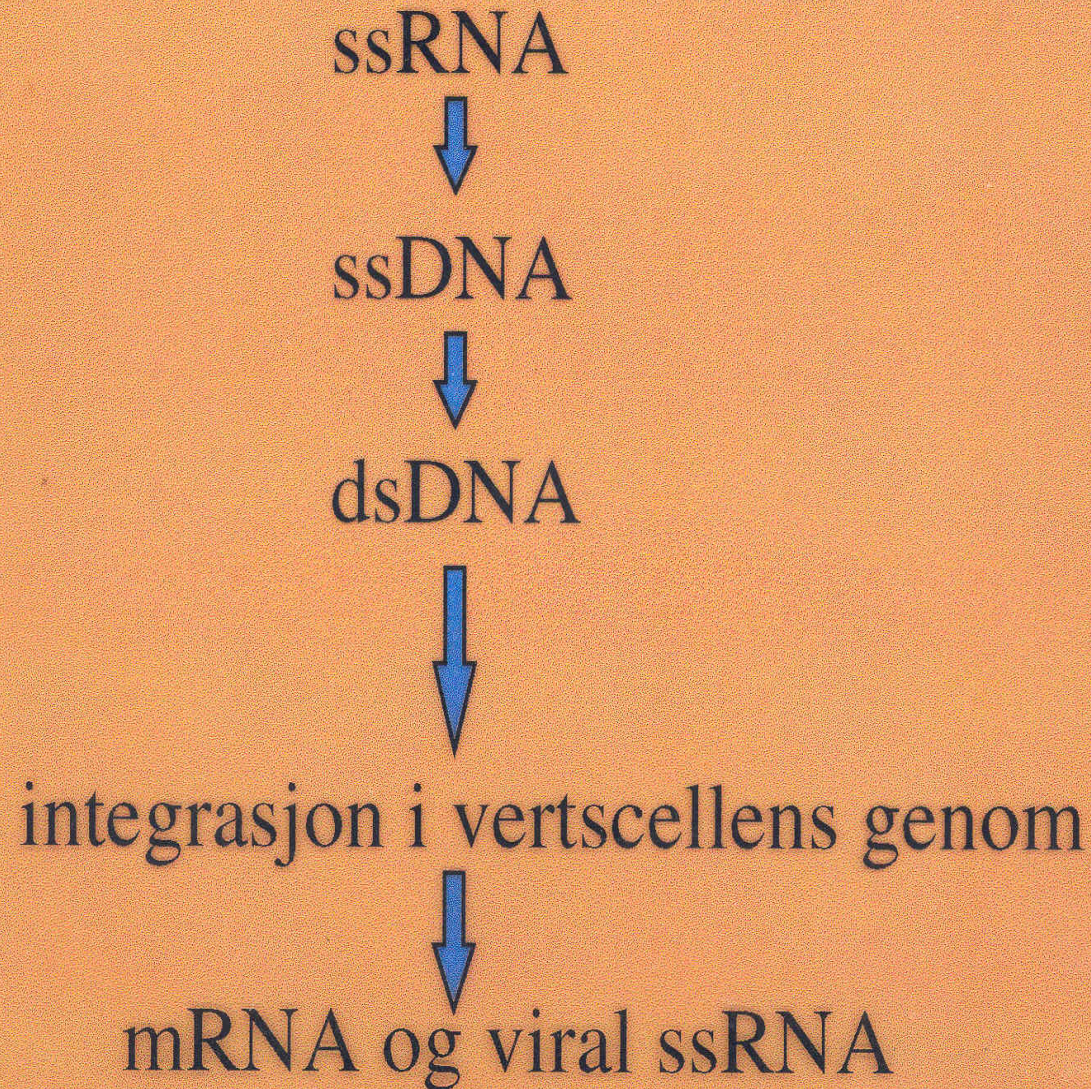


# Replikasjon



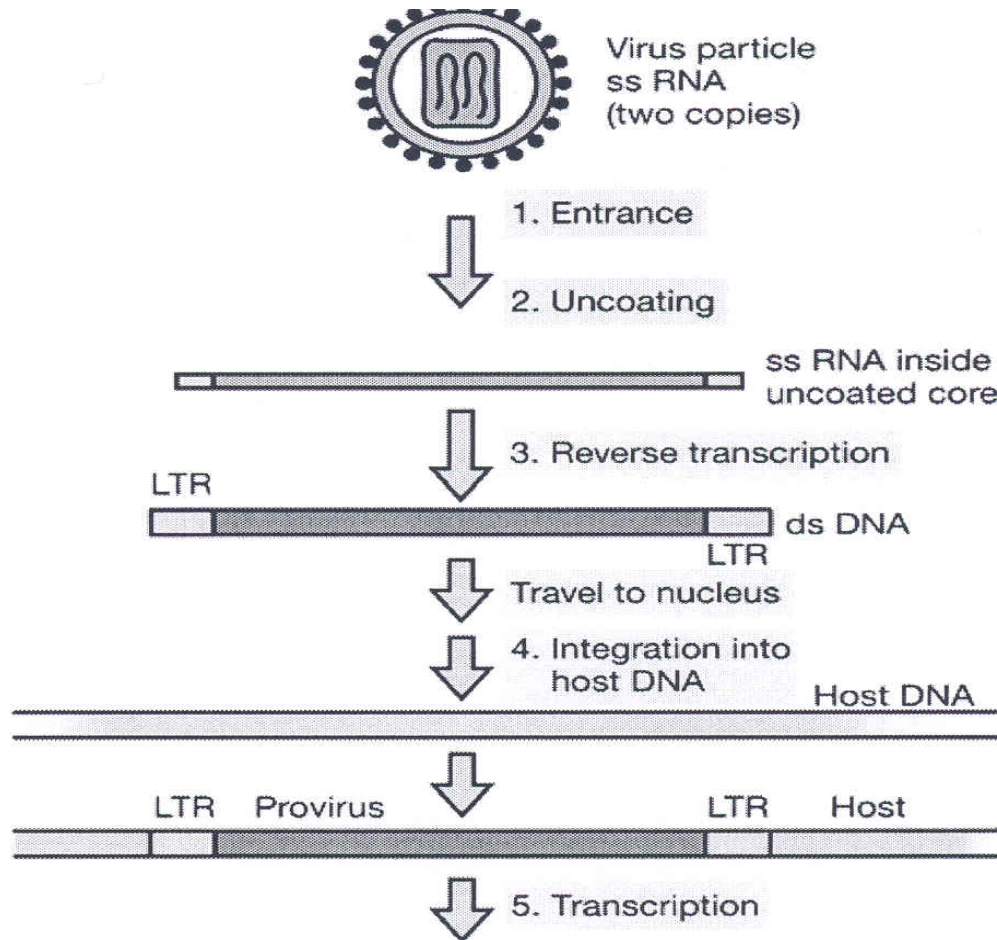


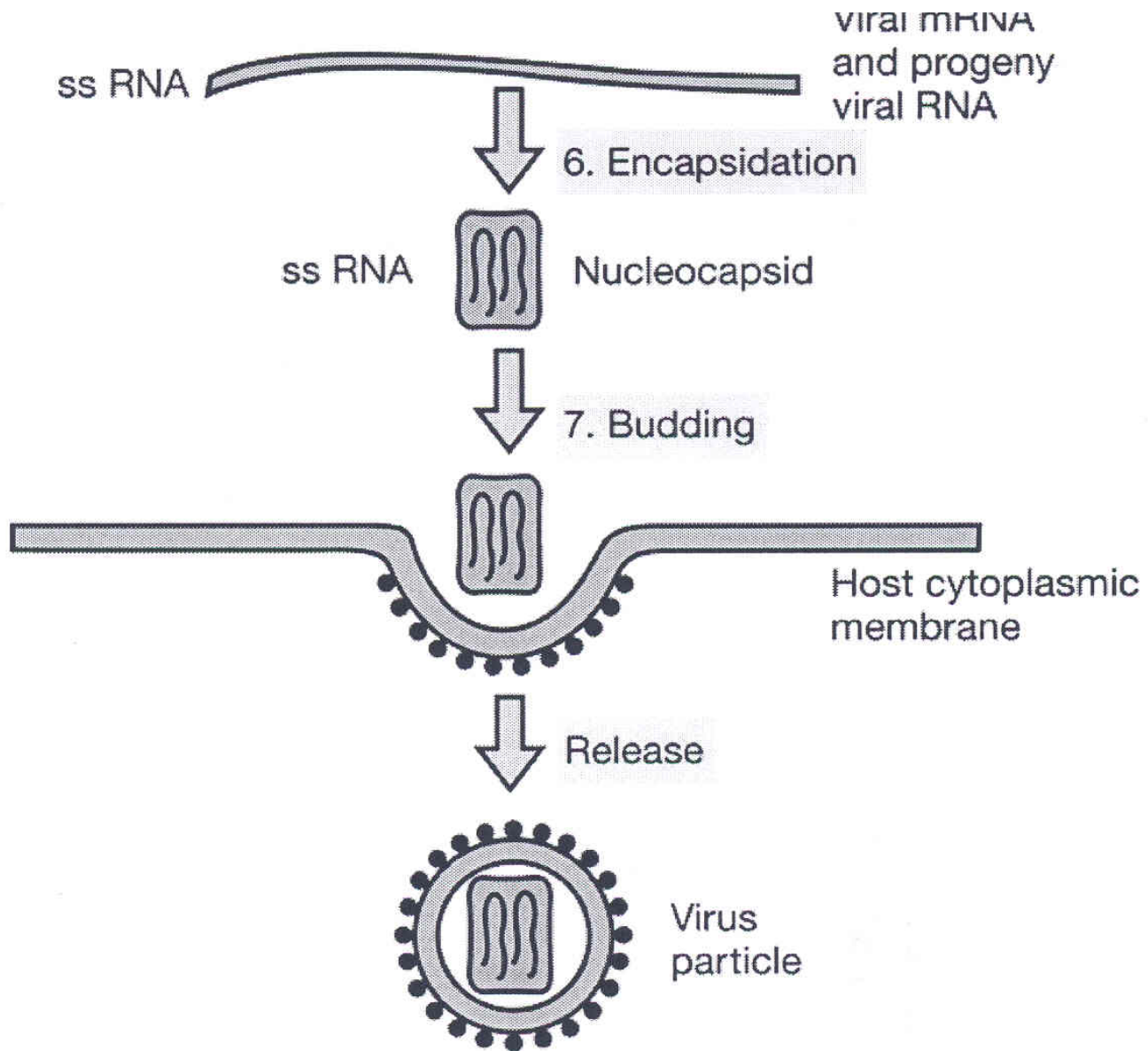
# Replikasjon av retrovirus RNA





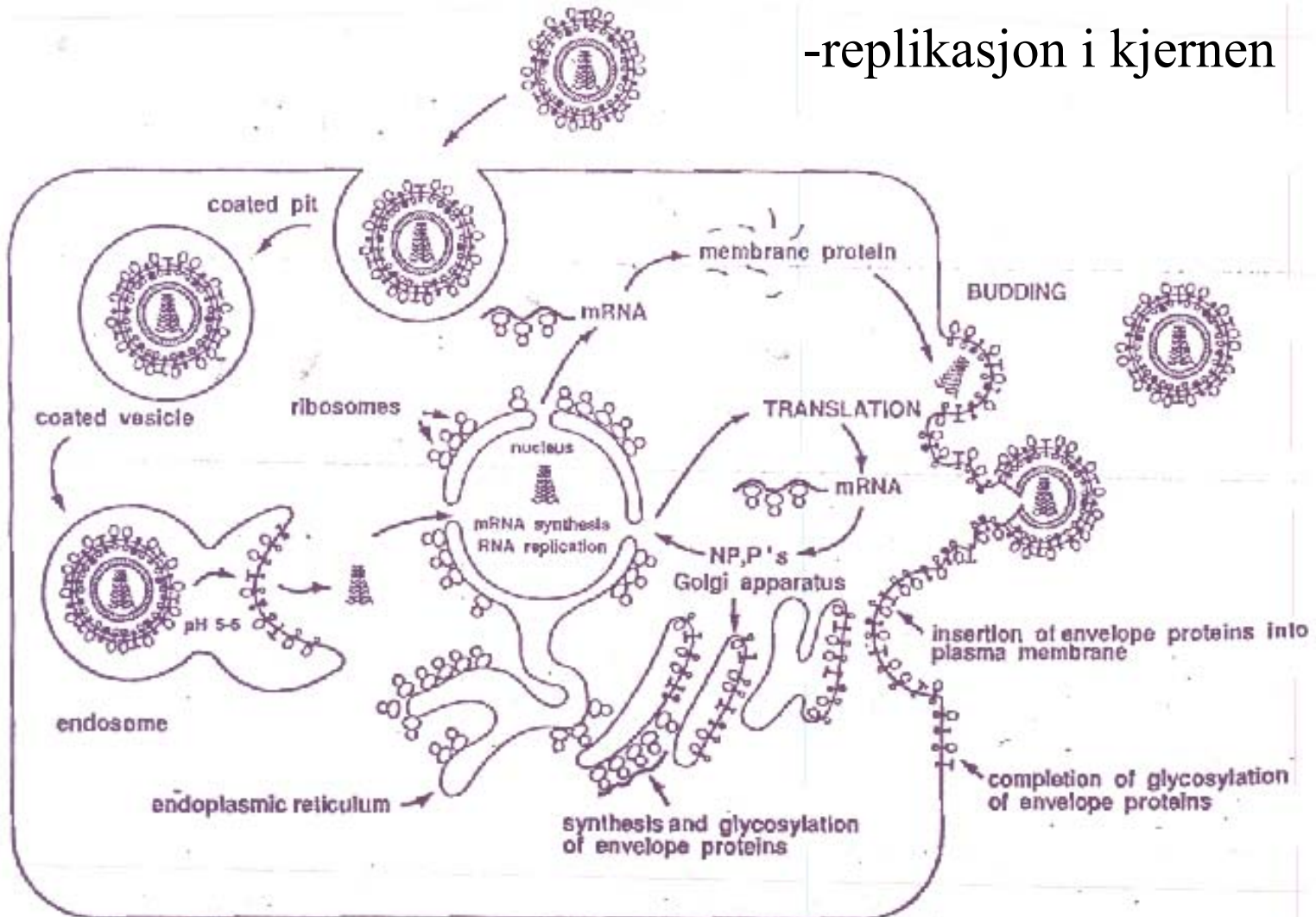
# Retrovirus replikasjon





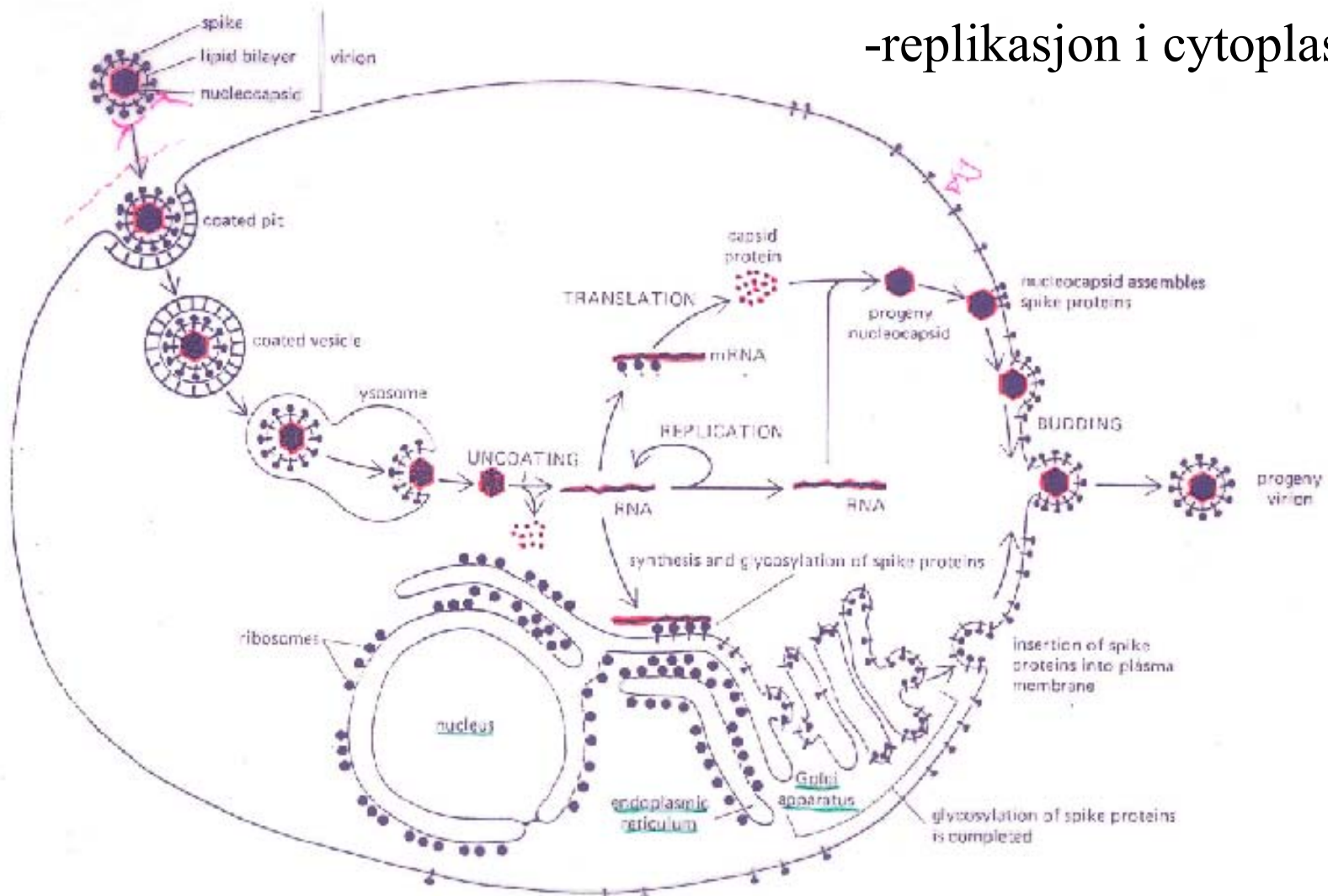
# Influenza virus

-replikasjon i kjernen



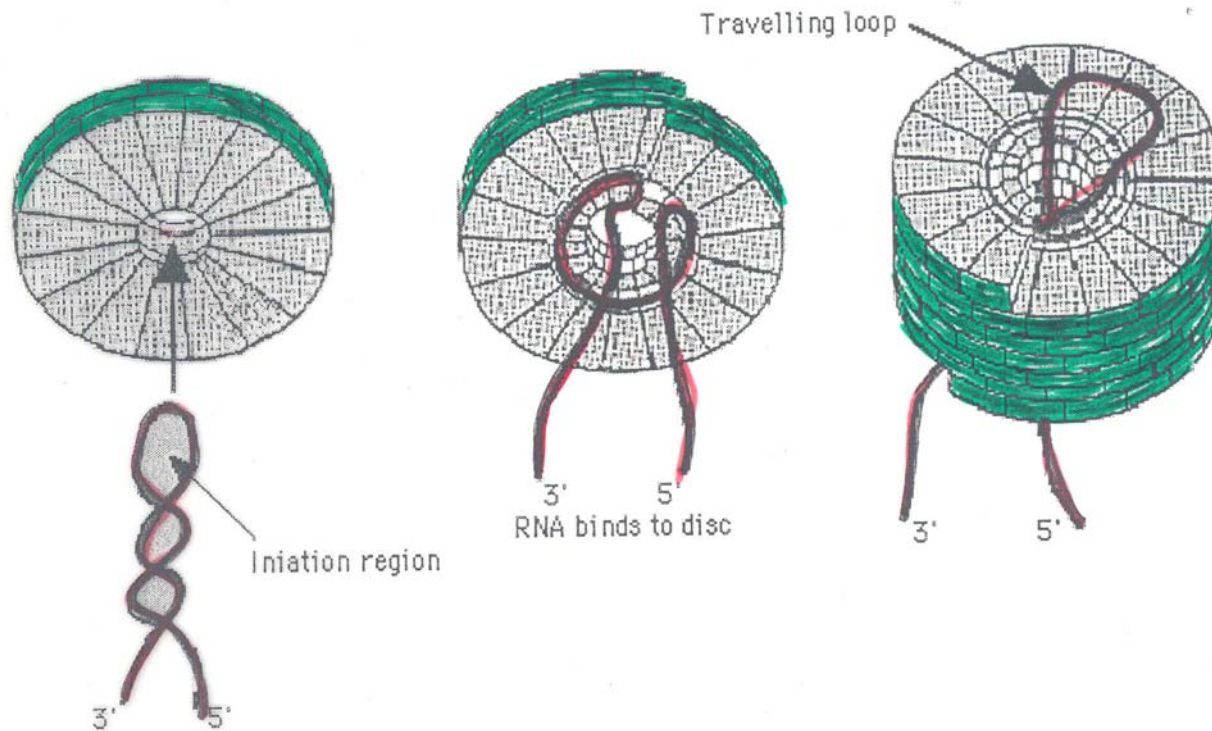
# Semliki forest virus

-replikasjon i cytoplasma

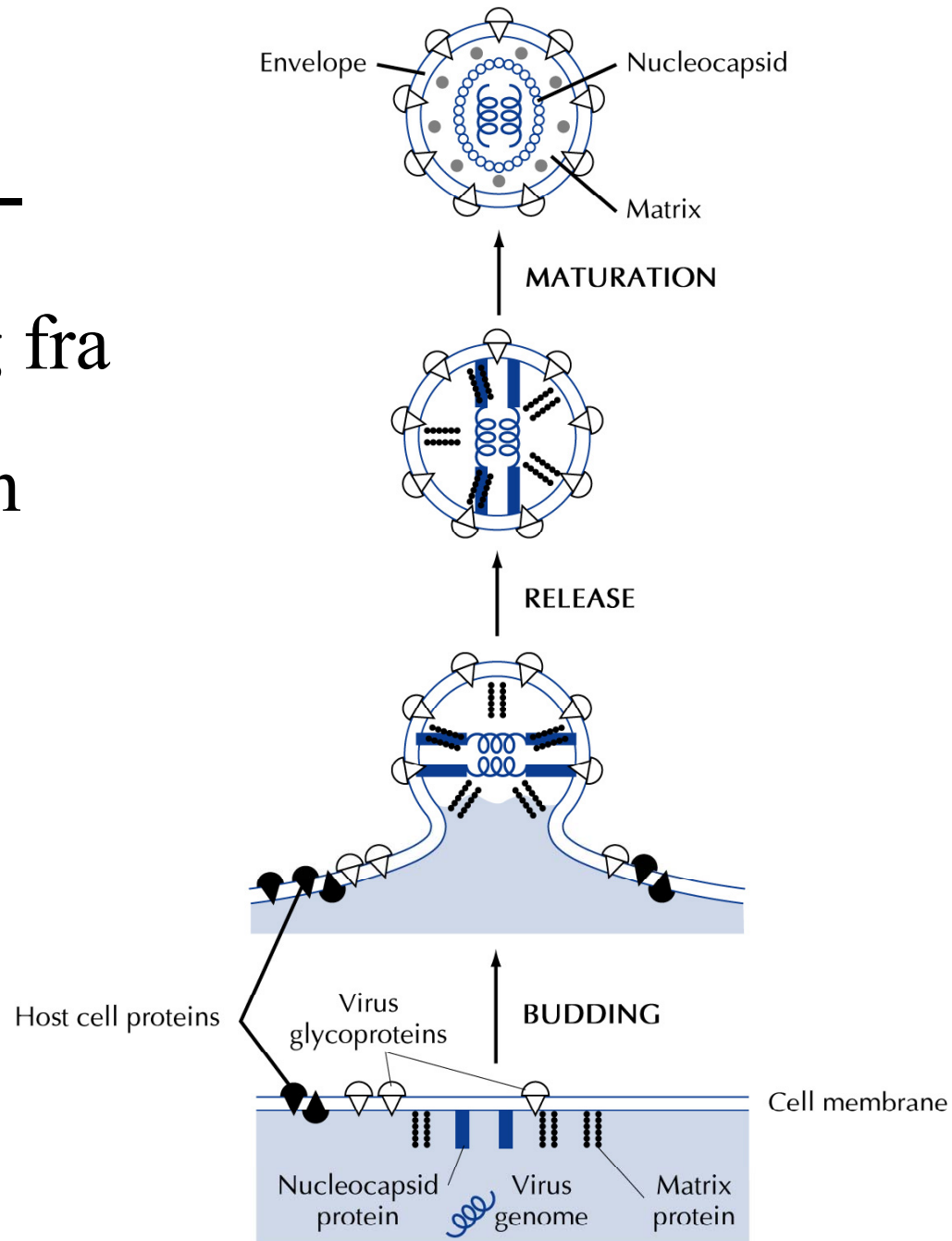




# Assembly

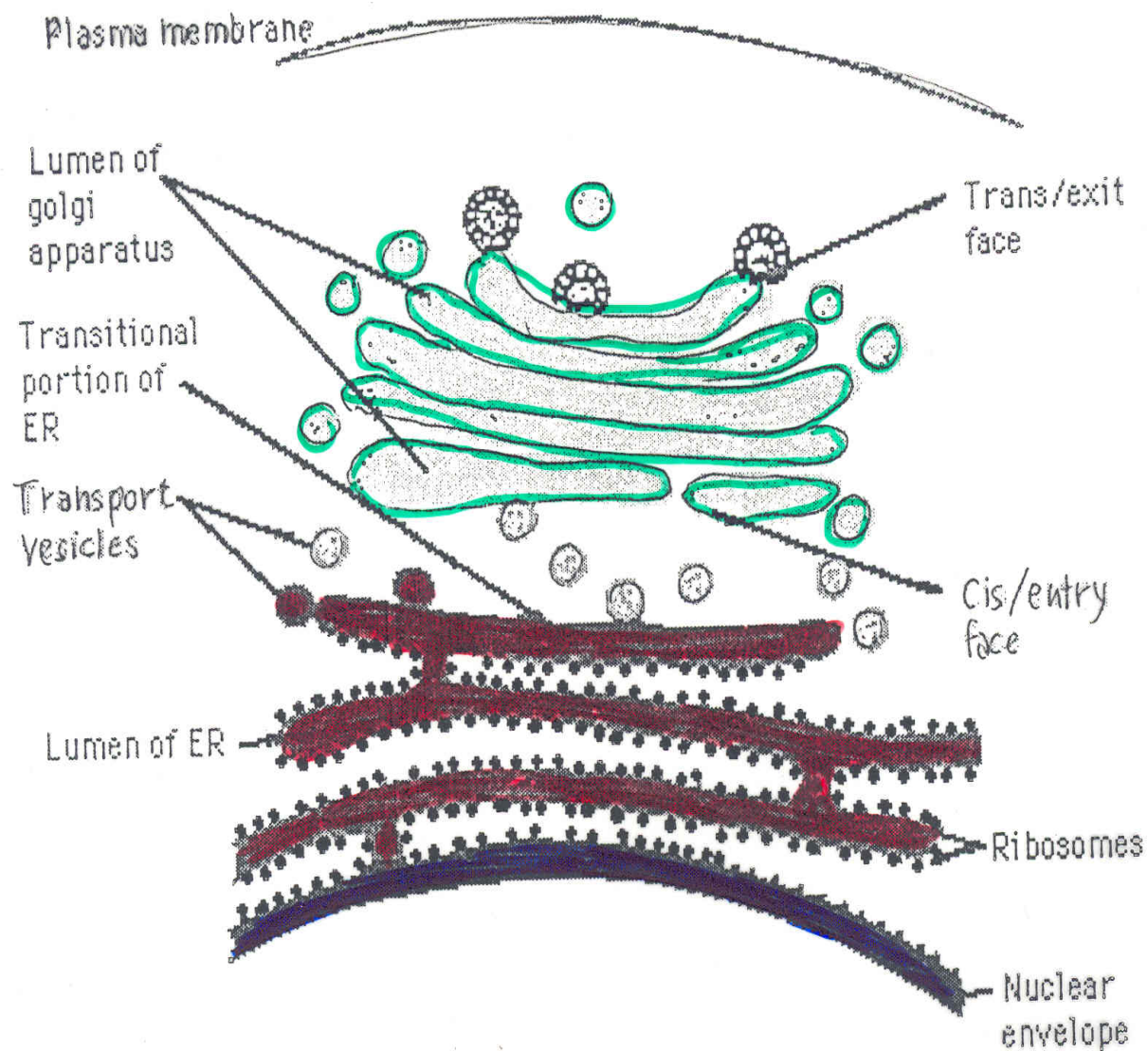


# Frigjøring - knoppskyting fra cellemembran





# Frigjøring – knoppskyting fra Golgi-membran

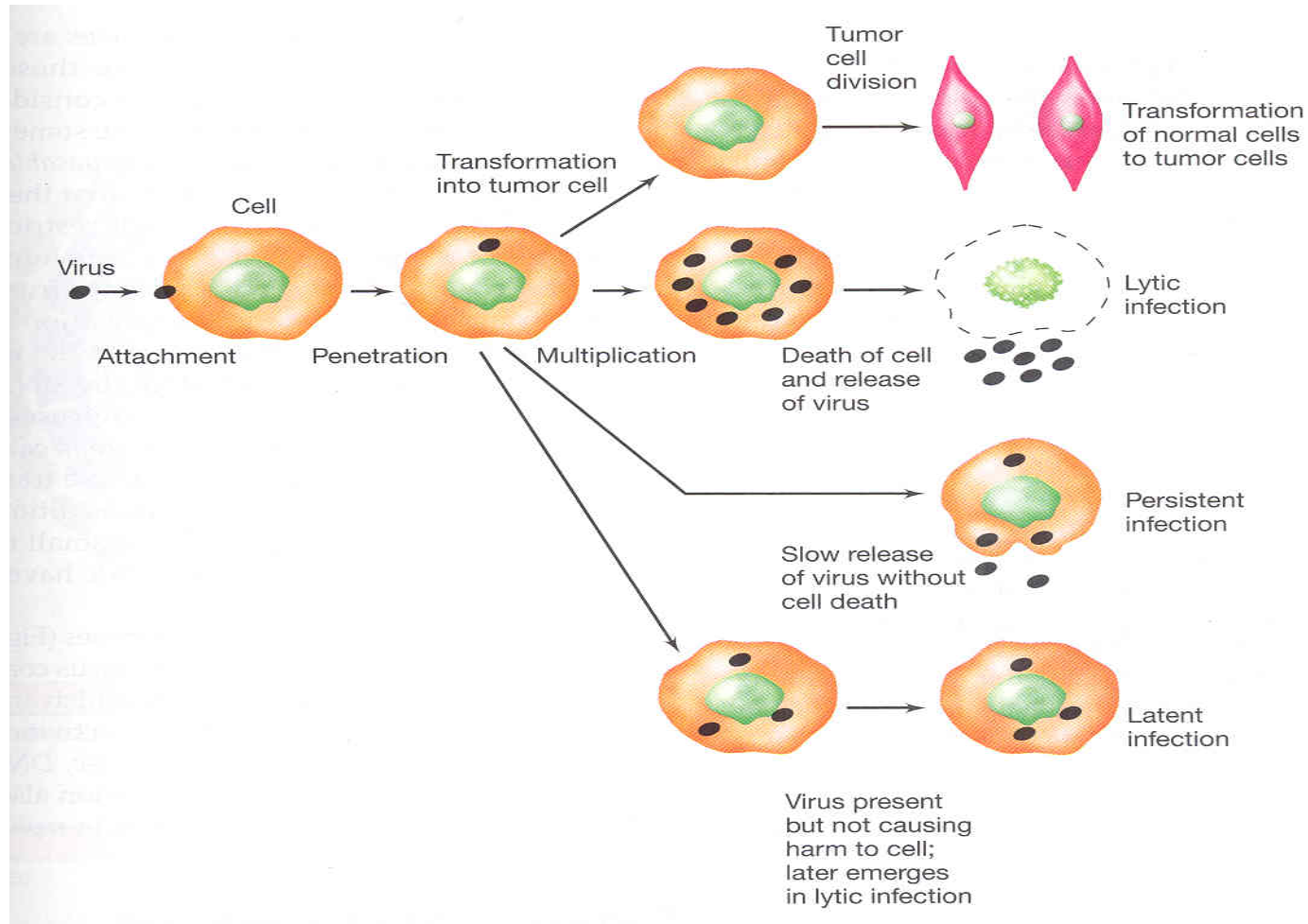


Eks.:

# Effekter på vertsceller

- Virus utnytter cellens metabolske maskineri
- Virus, som plasmider og andre genetiske elementer, kan påføre vertscellen nye egenskaper
- Disse egenskapene vil arves dersom vertscellen deler seg, dersom de nye cellene også inneholder virusgenomet
- Disse forandringene er ofte ikke skadelige, og kan til og med være fordelaktige for cellen
- I motsetning til plasmider, har imidlertid virus en ekstracellulær form, som gjør at viruset lett kan overføres fra en vert til en annen.
- Dette muliggjør at enkelte virus kan replikere i en vertscelle på en måte som er destruktiv for vertscellen – (destruktiv replikasjon) noen virus er sykdomsagens

# Mulige effekter av virusinfeksjon



# Celleødeleggelse

- Cytocidale infeksjoner
  - Inhibisjon av vertens DNA, RNA syntese
  - Lysosome ødeleggelse
  - Angrep av immunforsvaret
  - Toksiske proteiner i cellen
  - Inklusjonslegemer
  - Kromosomal ødeleggelse
  - Transformasjon til kreftceller

# Oppsummering

- Virus har en betydelig mengde strategier for uttrykking av egne gener og egen replikasjon
- Kunnskap om virusets biologi, vertsspesifisitet, målcelle, entringsmåte og strategier for genuttrykk og replikasjon er nøkkelen til utvikling av rasjonelle og effektive metoder for forebygging og behandling av virussykdommer

Hvorfor er det vanskelig å  
behandle virussydommer?

# Virus – gener i drift

- Acellulære enheter med genom innesluttet i en proteinkappe (av og til med membran)
- Inneholder RNA eller DNA, ikke begge
- Reproducerer bare innen levende celler— forårsaker derfor store medisinske problemer
  - Det er vanskelig å forhindre at et antiviralt middel ikke skader cellen
  - Til tross for dette er enkelte antivirale agens blitt utviklet



# ANTIVIRAL DRUGS

## RNA Viruses

- Poliovirus
- Rhinovirus
- Mumps, measles
- Yellow fever
- Dengue fever
- Influenza
- HIV

## DNA Viruses

- Papilloma
- Zoster
- Adenovirus
- Epstein-Barr
- Cytomegalovirus
- Herpes simplex

# Control of Viral Infections

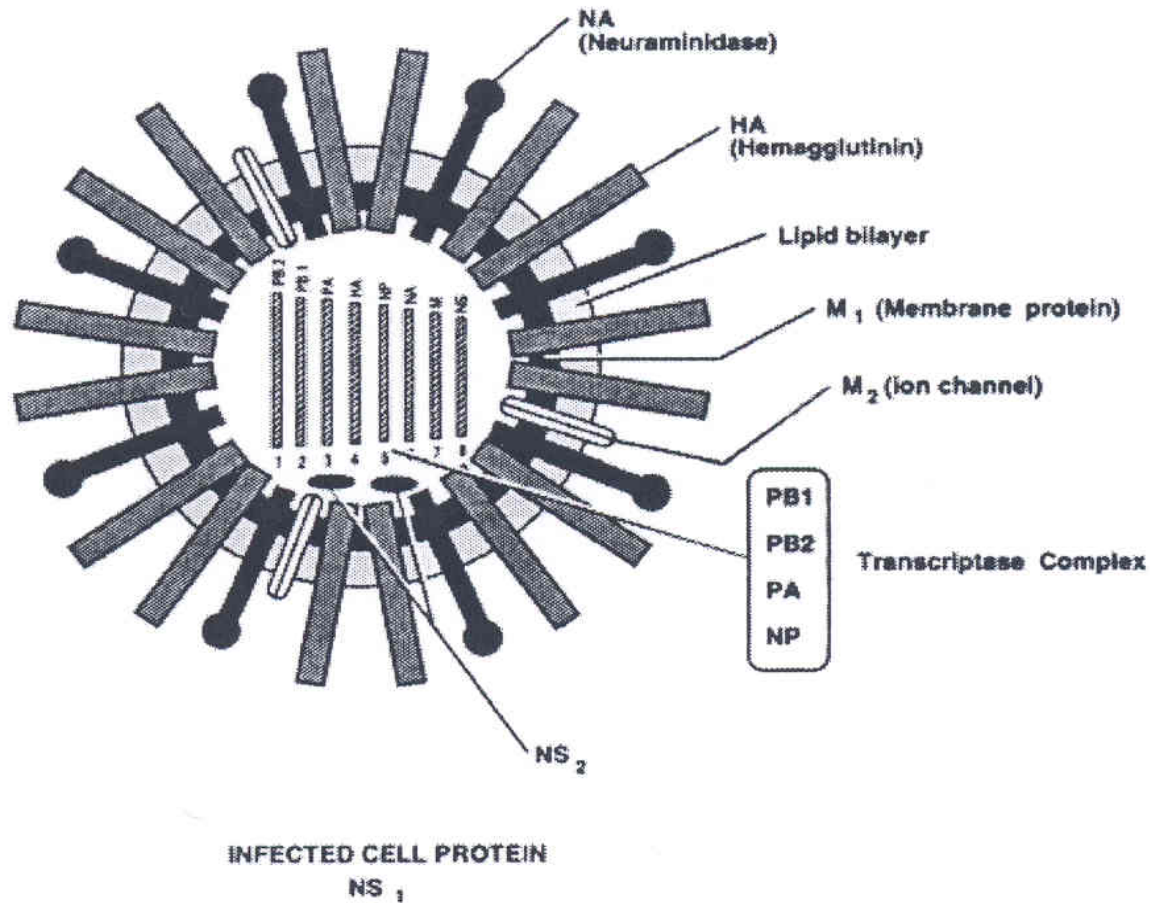
- Vector control - dengue fever, yellow fever
- Immunization
- Activation of host resistance
- Drugs

# Control of Viral Infections

- Drugs
  - Selective toxicity?
  - Block viral uncoating
  - Inhibit viral DNA/RNA synthesis
  - Inhibit viral release/maturation

# Influenza A

HA – reseptorbinding

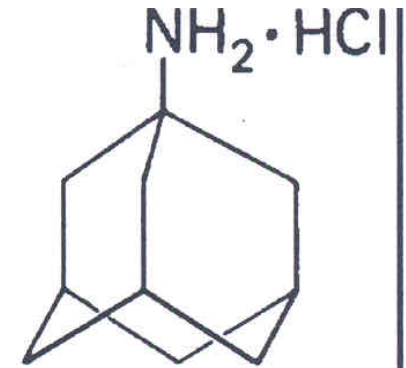


NA – reseptorødeleggende enzym

# Influenza change rapidly

- Antigenic drift - aminoacid substitutions in HA and NA. This can increase the escape from the immune system)
- Antigenic shift - reassortment of gene segments in cells infected by different strains (avian strain gene substituted with human strain gene (swine can replicate both strains)). This can open up for infection of new hosts
- Both mechanisms make it difficult to obtain good vaccines

# Amantadine



**Amantadine**

- Mechanisms of Action
  - Inhibits uncoating of viral RNA
  - May also block viral assembly
- Used to prevent spread of influenza A2
- Adverse reactions
  - Dizziness, nervousness, confusion, hallucinations, hypotension
  - CNS: releases dopamine, dopamine agonist

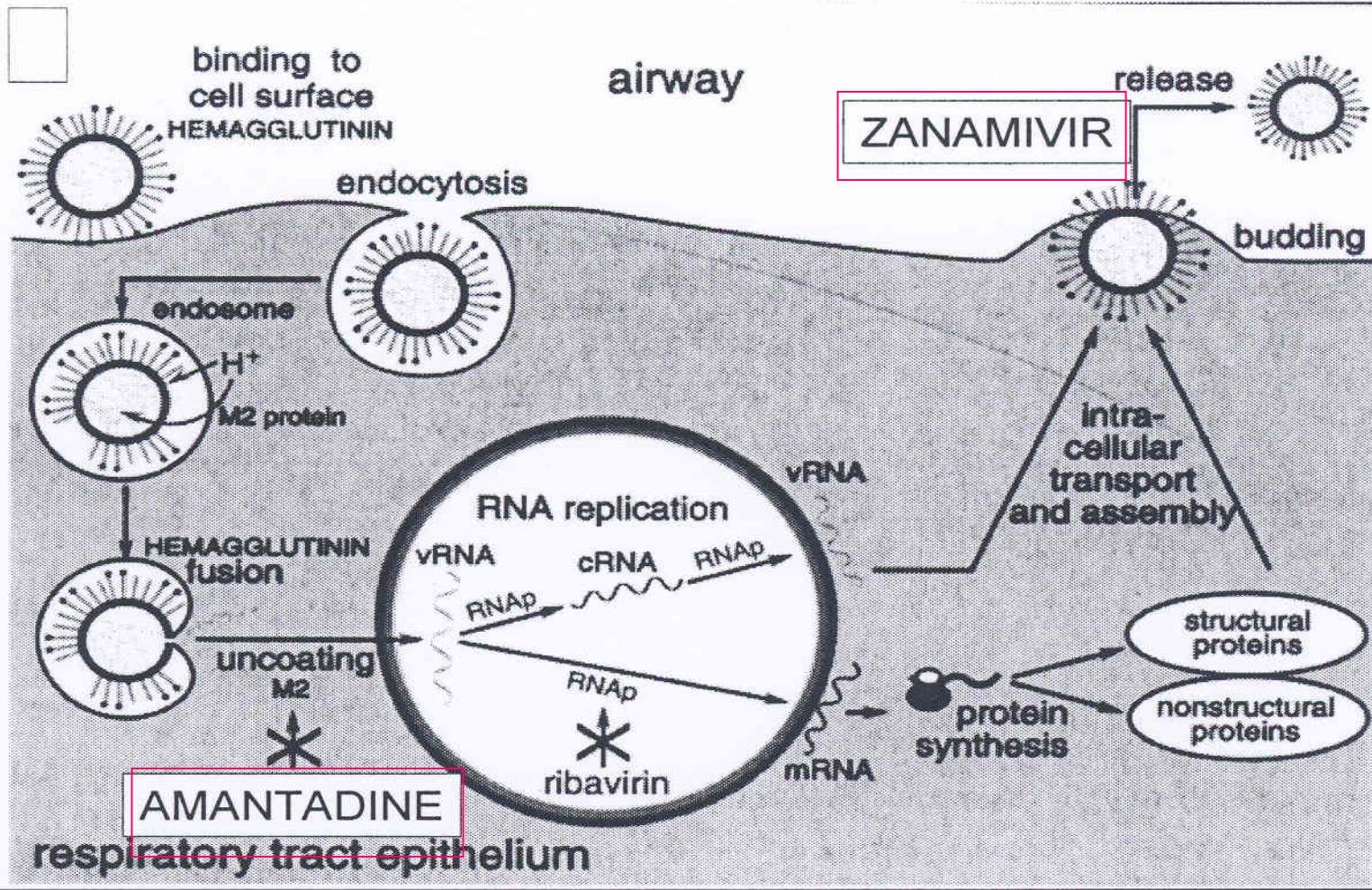


# Zanamivir

- Neuraminidase inhibitor
- Inhibits replication of influenza A and B
- Early use reduces severity and duration of influenza symptoms

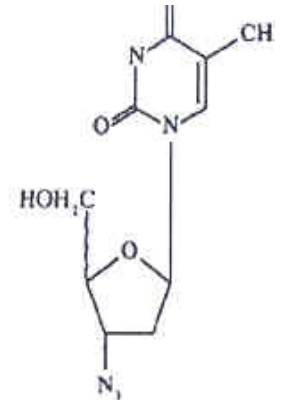


# Replication of Influenza Virus



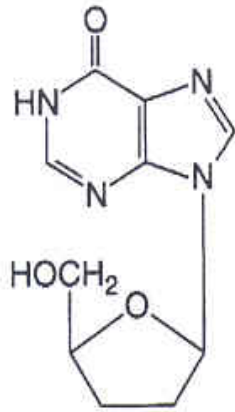
# Zidovudine

(Azidothymidine, AZT)

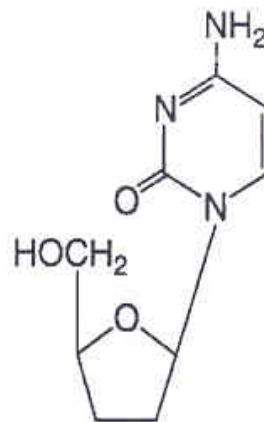


- Triphosphate preferentially inhibits reverse transcriptase
- Clinical efficacy
  - Decreases opportunistic infections
  - Increases survival time
  - Combination therapy is more effective than Zidovudine alone

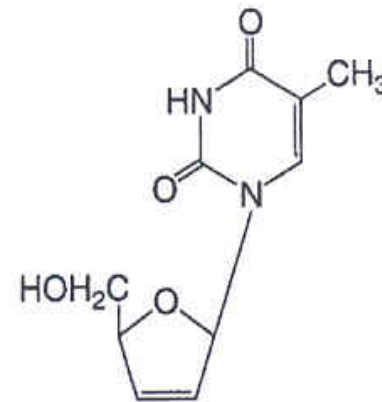
# Dideoxynucleosides



DIDANOSINE



ZALCITABINE



STAVUDINE

- Metabolized to competitive inhibitors of reverse transcriptase which cause chain termination.
- Useful in treating AZT-resistant HIV
- Combination therapy is standard - combined with AZT and a protease inhibitor

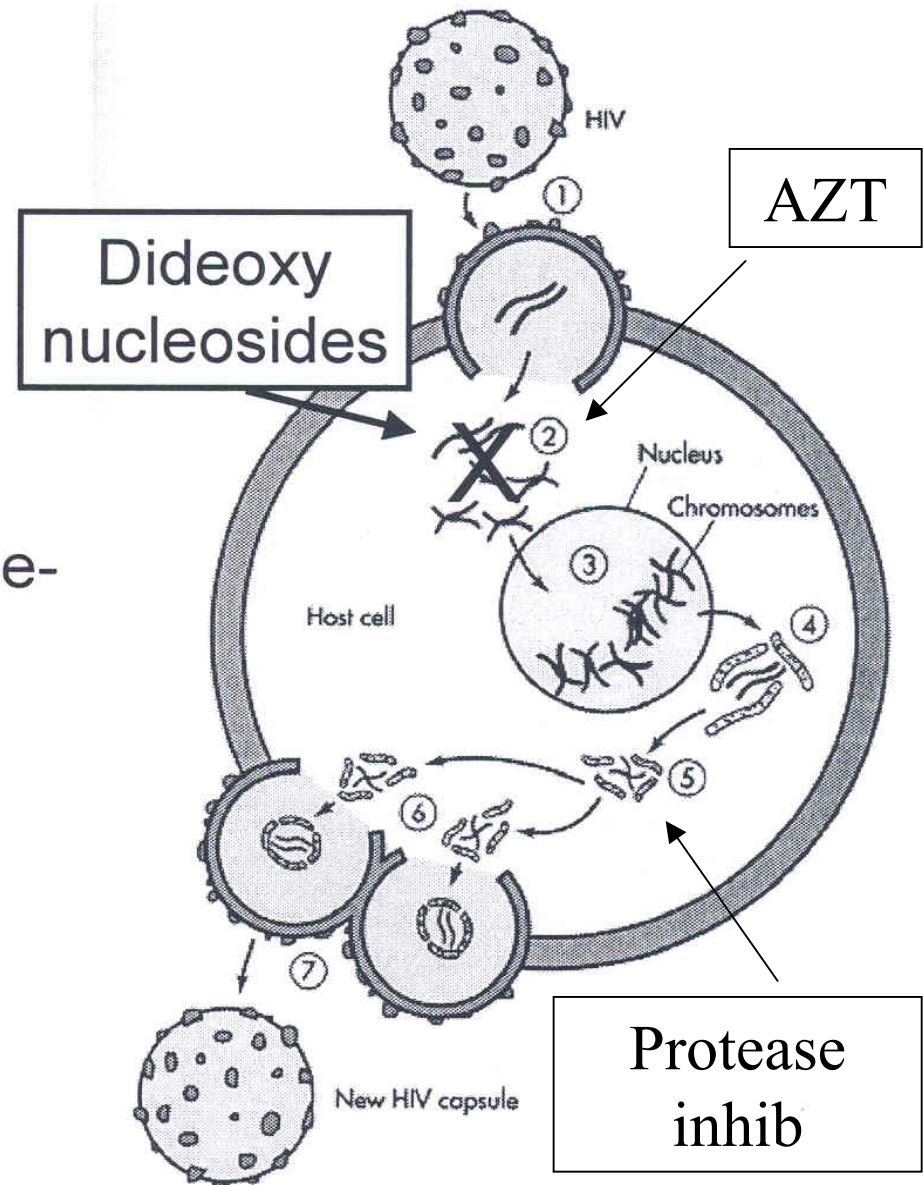


# Protease Inhibitors - HIV

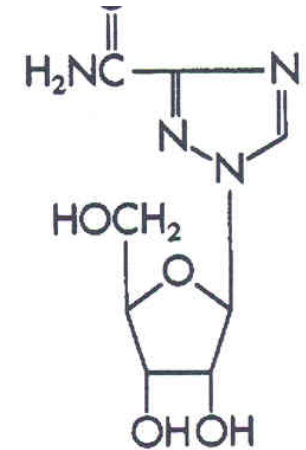
- Block aspartate protease that processes proteins needed for HIV replication
- Block viral maturation
- Used in combination therapy with AZT and dideoxynucleosides
- Ritonavir, Saquinavir, Indinavir

# Replication of HIV

1. Virion binding - CD4, chemokines
2. Reverse transcriptase- RNA to DNA
3. Integration of viral DNA
4. Replication of viral RNA
5. Protease



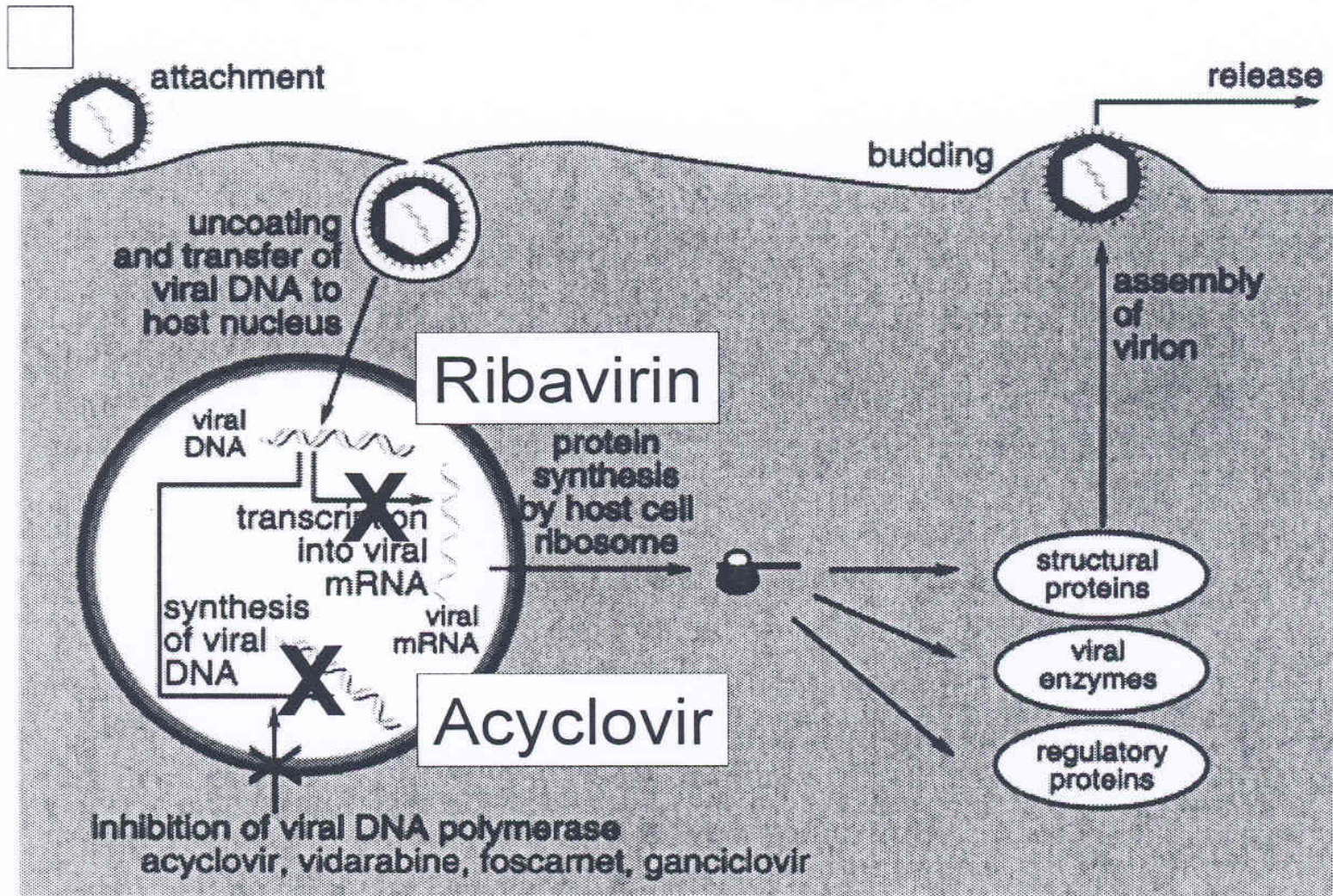
# Ribavirin



- Mechanism:
  - Metabolized to a monophosphate which inhibits synthesis of guanine nucleotides - RNA and DNA synthesis is inhibited
- Broad spectrum:
  - Respiratory syncytial virus, influenza
  - Hepatitis C, Myxovirus, paromyxovirus, adenovirus, herpes virus, poxviruses,



# Replication of Herpesvirus



# Viroider

- Små ssRNA sirkulære molekyler
- De minste patogener som er kjent (fra 246-375 nt)
- Kan forårsake en rekke alvorlige sykdommer på avlinger
- Ekstracellulær form er nakent RNA – det finnes ingen kapsid
- RNA inneholder ingen kodende gener!
- Er derfor totalt avhengig av vertsfunksjoner for replikasjon
- Er viroider ”unnsluppede” introns?

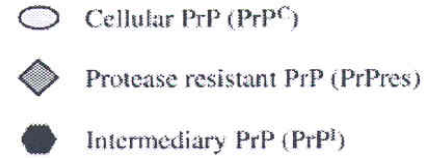
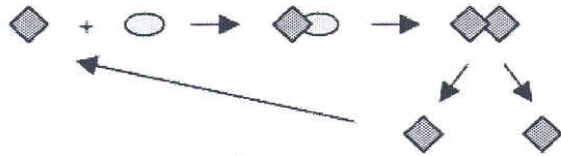


# Prioner

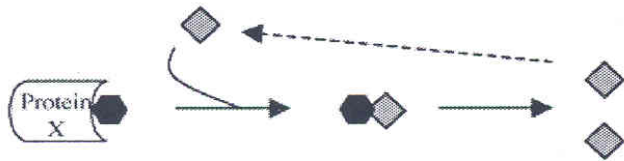
- Har , i motsetning til viroider, en distinkt ekstracellulær form – kun protein! – ingen nukleinsyre!
- Prionpartikkelen er infeksøs
- Ulike prioner kan forårsake sykdommer som BSE, CJD, Scrapie
- Prioninfeksjon resulterer i produksjon av flere kopier av prionproteinet – dette proteinet *må* kodes fra nukleinsyrer!
- Prioner ser ut til å forårsake at et normalt forekommende vertsgen produserer flere kopier av det patogene proteinet.

# Prioner

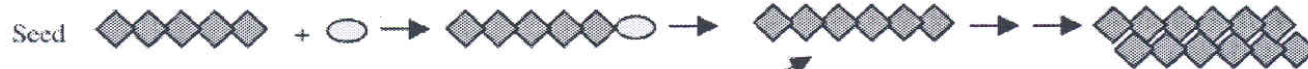
(a) Heterodimer



(a) Heterodimer with protein X



(b) Seeded autocatalytic polymerization



(c) Seeded non-catalytic polymerization

