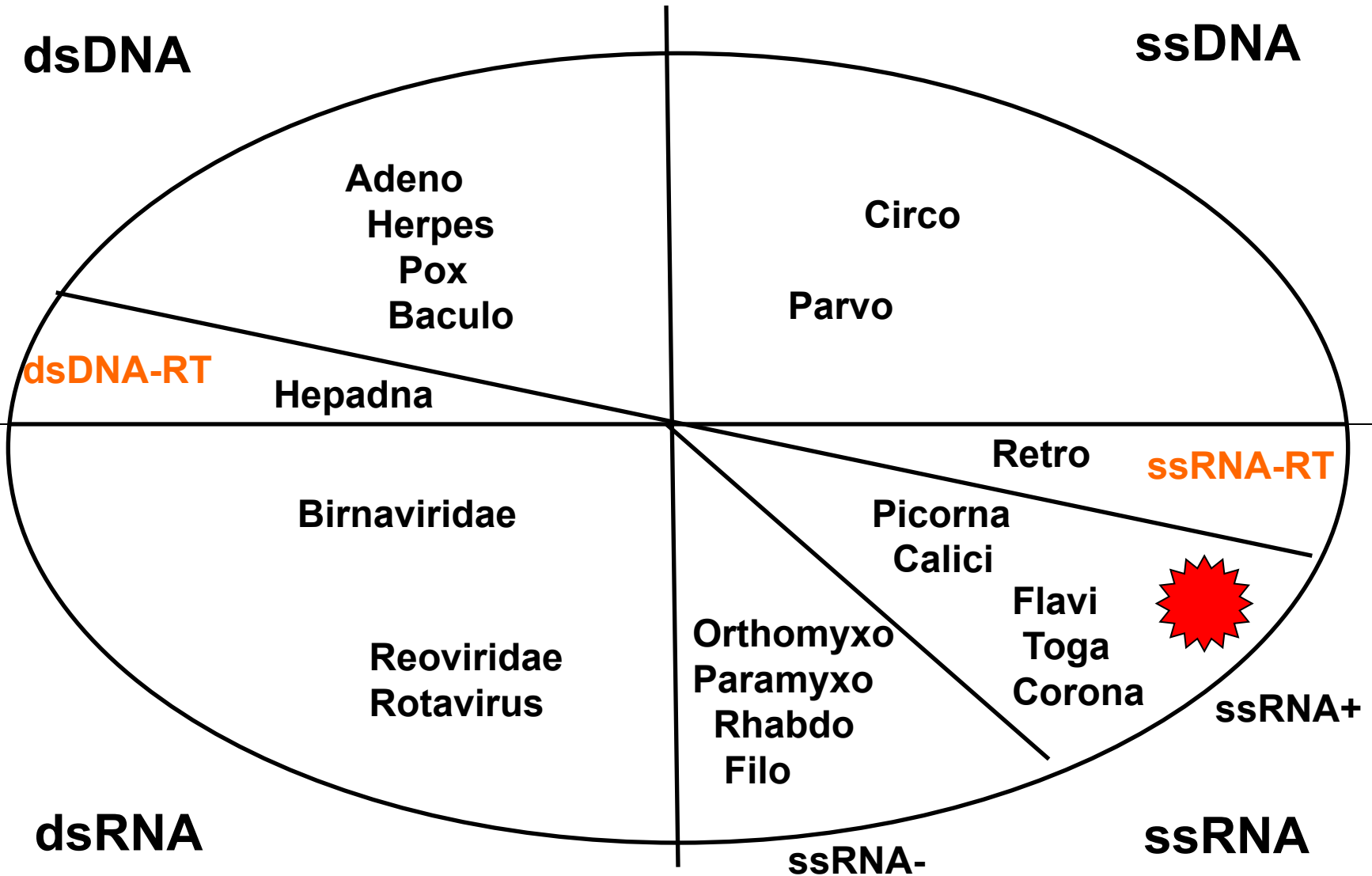


Вирусы

ss(+)**PHK**

Упрощенная классификация вирусов



Особенности вирусов ssРНК(+)

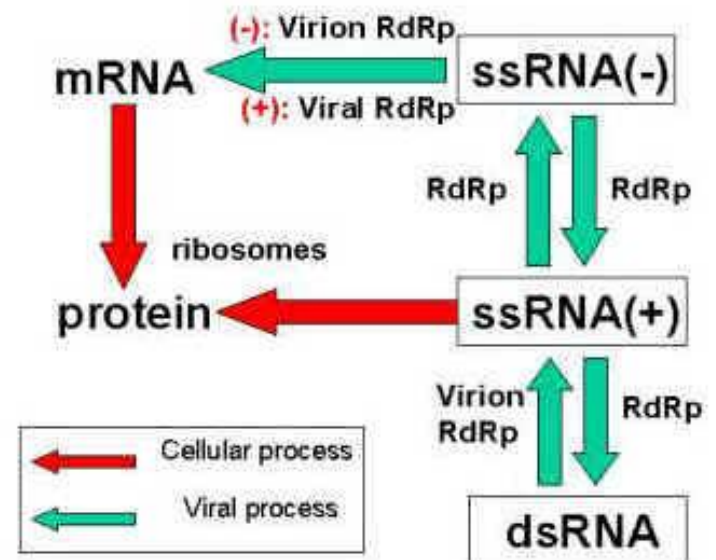
- Геномная РНК вирусов инфекционна, непосредственно транслируется в белки
- Вирусы не содержат RdRp в составе вирионов
- Реплицируются в цитоплазме
- RdRp связана с мембранами
- Как правило, интерферон-чувствительны
- Высокая изменчивость

Разнообразный круг хозяев; включают большую часть арбовирусов (москитные лихорадки, клещевой энцефалит)

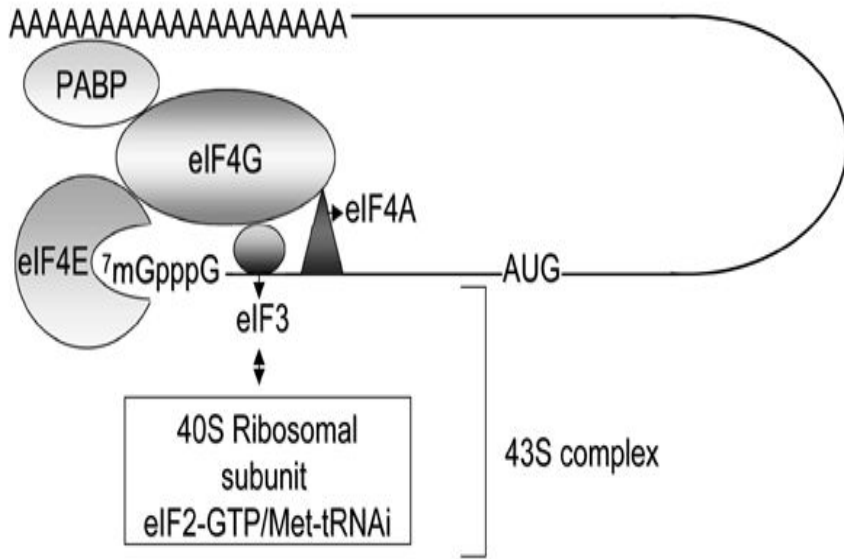
Arboviruses – Arthropode-Borne Viruses- вирусы, переносимые членистоногими

Стратегии экспрессии

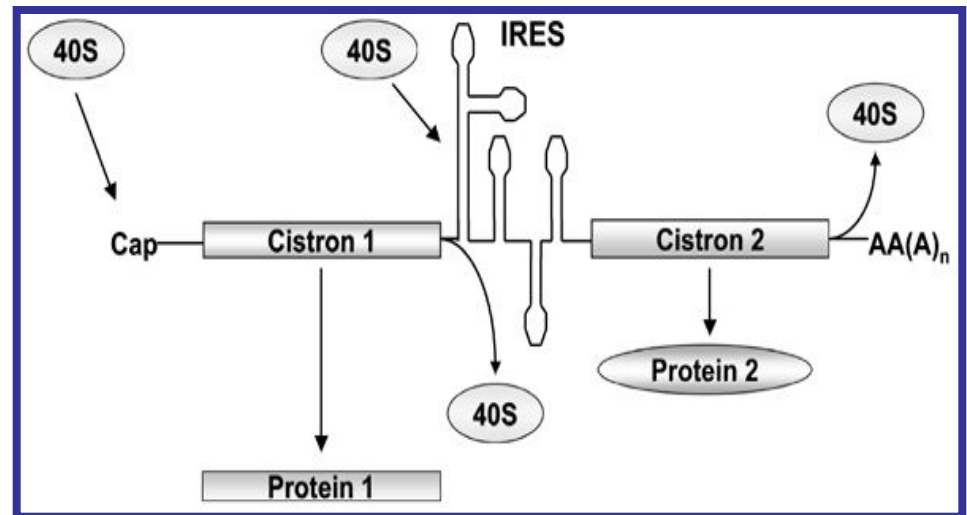
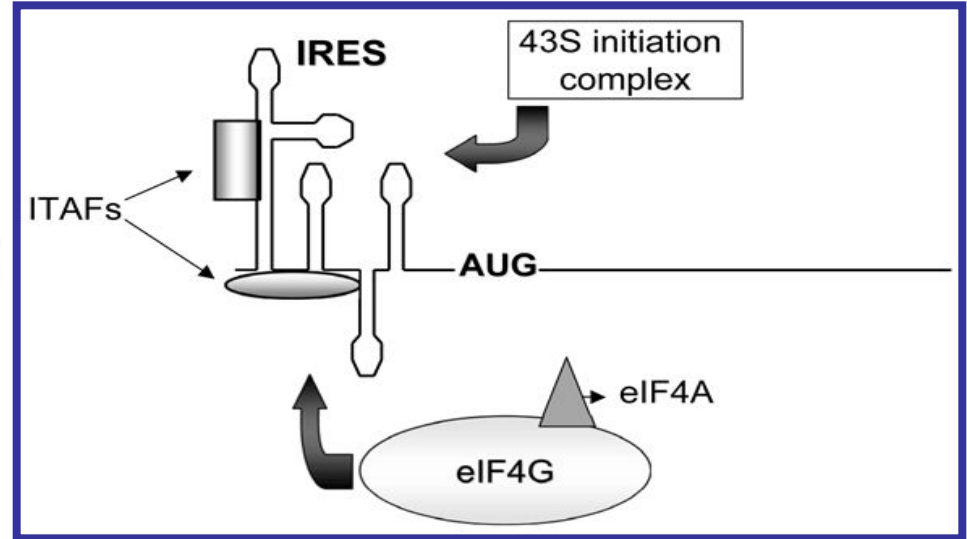
- Синтез мРНК на матрице (-) интермедиата; RdRp служит транскриптазой
- Синтез полипротеина и его процессинг (вирус полиомиелита)
- Синтез субгеномных РНК (Vesivirus, Caliciviridae)
- Кэп-независимая трансляция



Кэп-зависимая трансляция



Кэп-независимая трансляция



Family PICORNAVIRIDAE

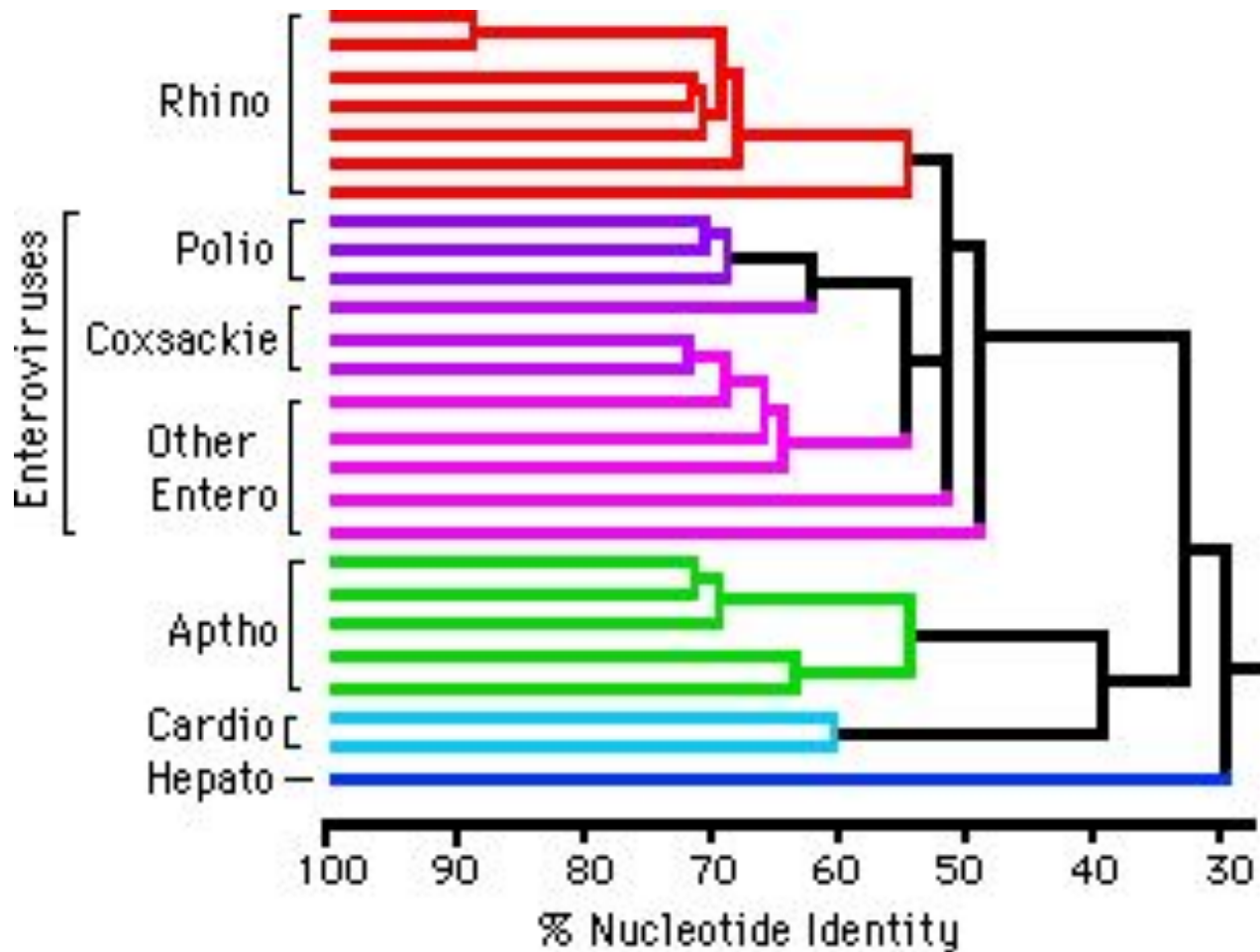
(pico-RNA-viridae)

- Genus *Aphthovirus*. Foot-and-mouth disease – ящур.
- *Enterovirus*. Poliovirus- полиомиелит, Echo, Coxsackie, Enterovirus 71.
- *Hepatovirus*. Hepatitis A virus
- *Rhinovirus*. Rhinoviruses ~ 200 серотипов
- *Cardiovirus*. Миокардиты у детей
- *Teschovirus*. Teschovirus - паралич свиней.
- Прочие рода

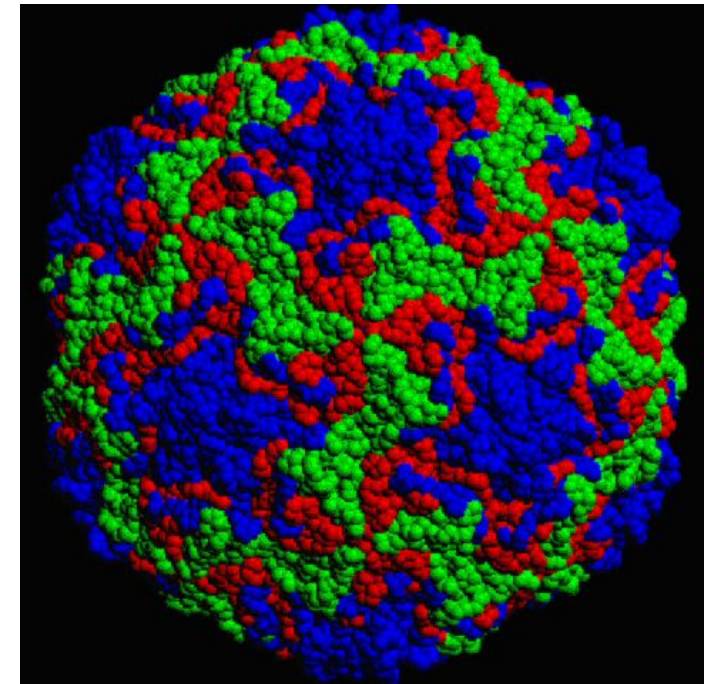
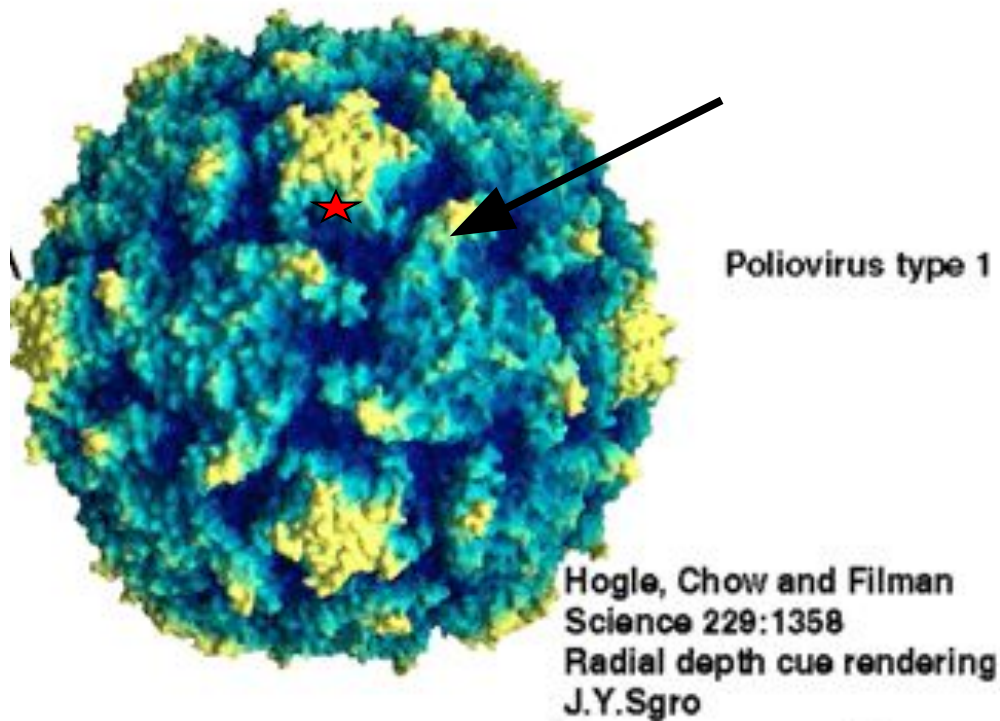
Филогенетическое древо Picornaviridae

Polio
CV A16
EV71

**Clinically
Similar
Disease**



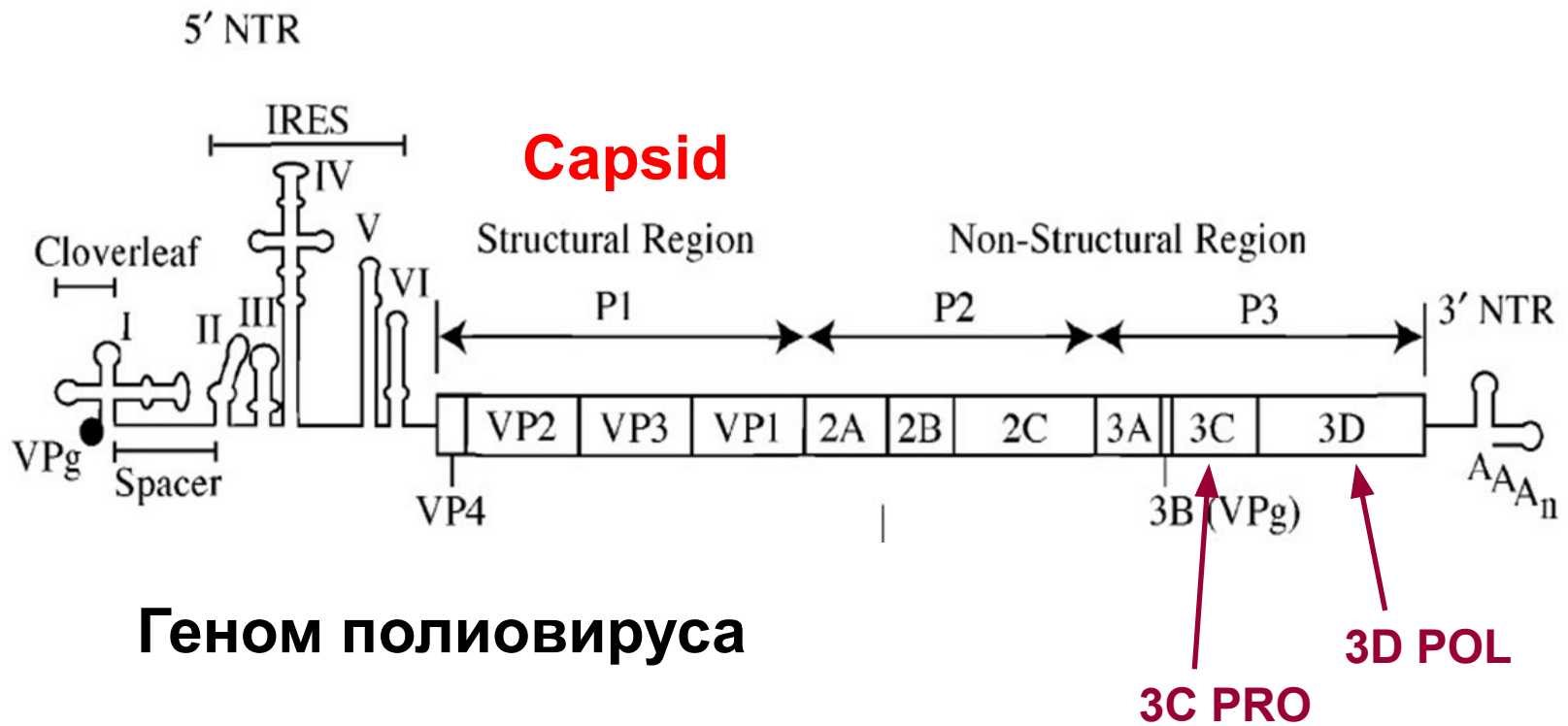
Строение частиц пикорнавирусов



Human RhinoVirus 16

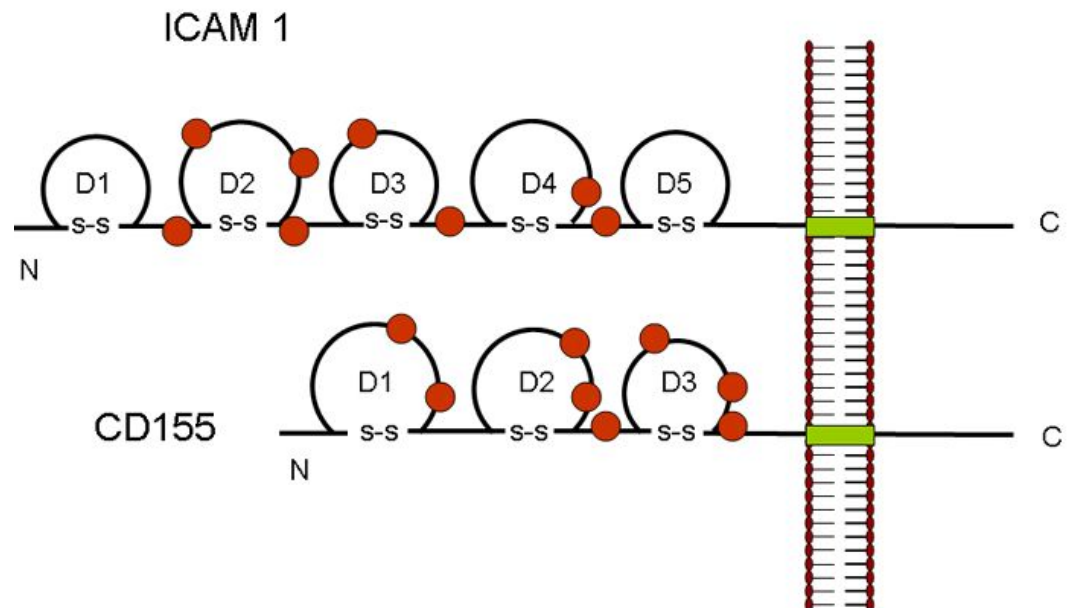
Диаметр частиц – 30нм; Капсид пикорна-
вирусов состоит из 3-х разных белков

Строение генома энтеровирусов

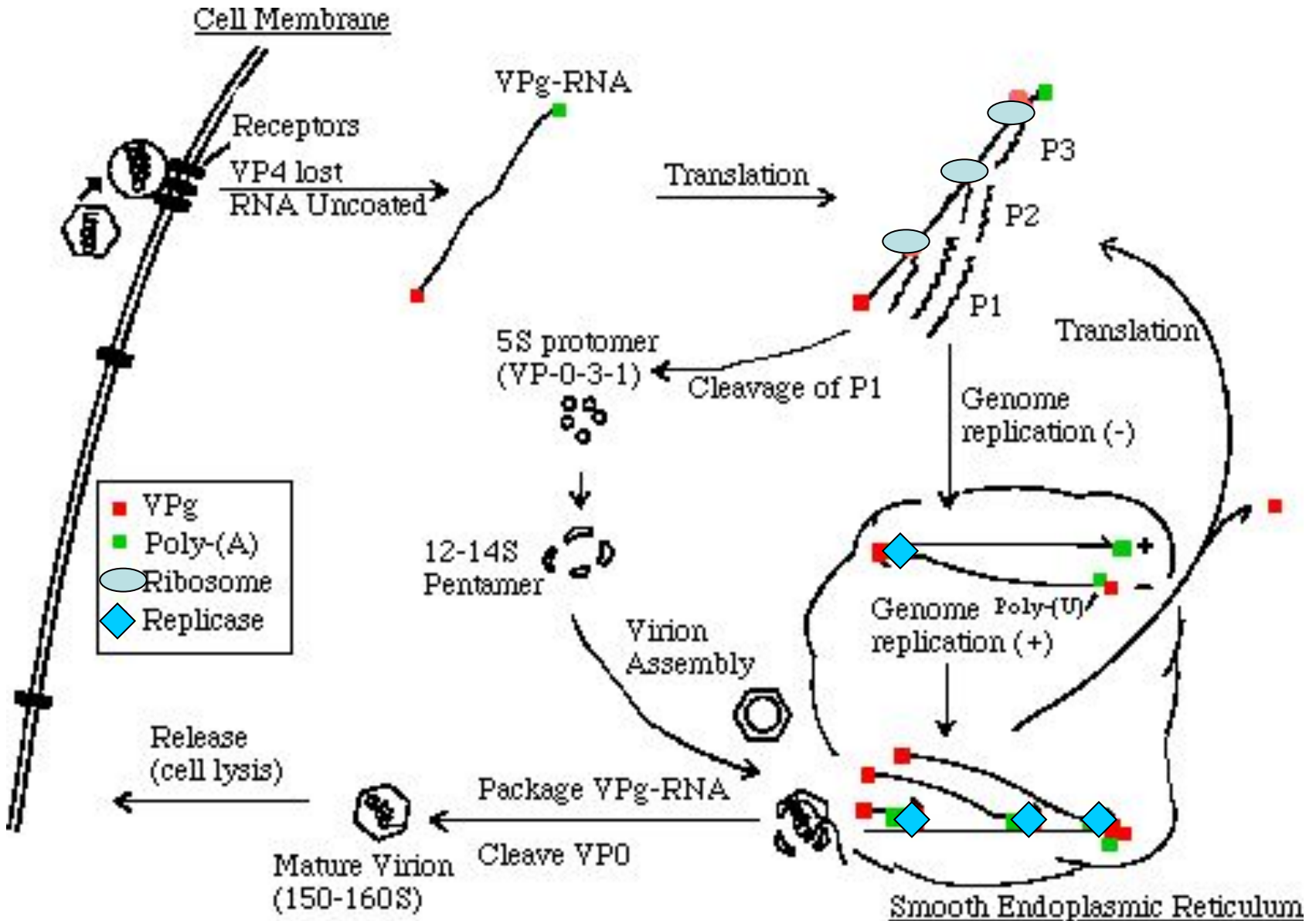


Рецепторы пикорнавирусов

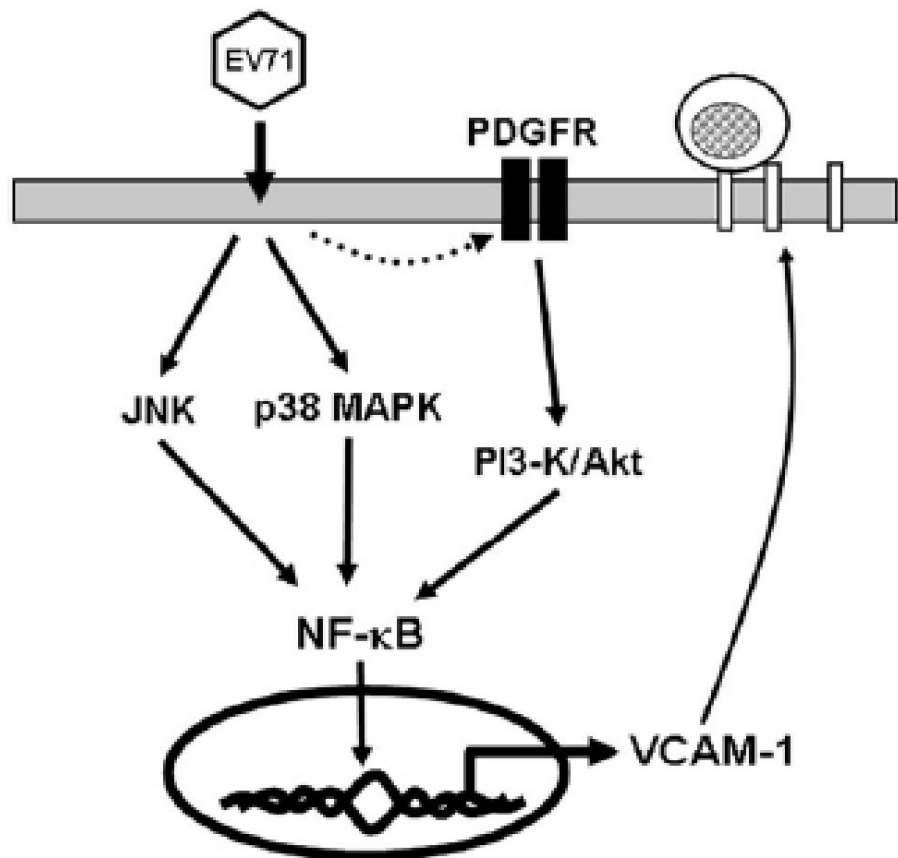
- **Rhinoviruses** use **CD54** or **ICAM-1** (intercellular adhesion molecule-1)
- **Poliovirus** uses **CD155**.
- **Enterovirus 71 (EV71)** uses **VCAM-1** (vascular cell adhesion molecule)



Picornavirus Replication Cycle



Вирусная инфекция EV71 индуцирует повышенную экспрессию рецепторов на поверхности клеток эндотелия



Следствие:

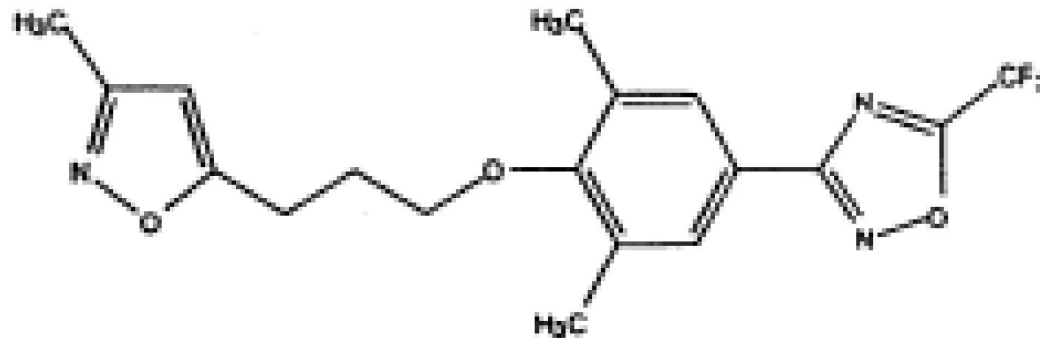
Вирус расширяет свою нишу в организме

Усиливается связывание макрофагов с инфицированными клетками.

Schematic representation of the signaling pathways involved in the EV71-induced VCAM-1 expression in VSMCs. Wei-Hsuan Tung, 2007

Pleconaril - ингибитор декапсидации энтеровирусов:

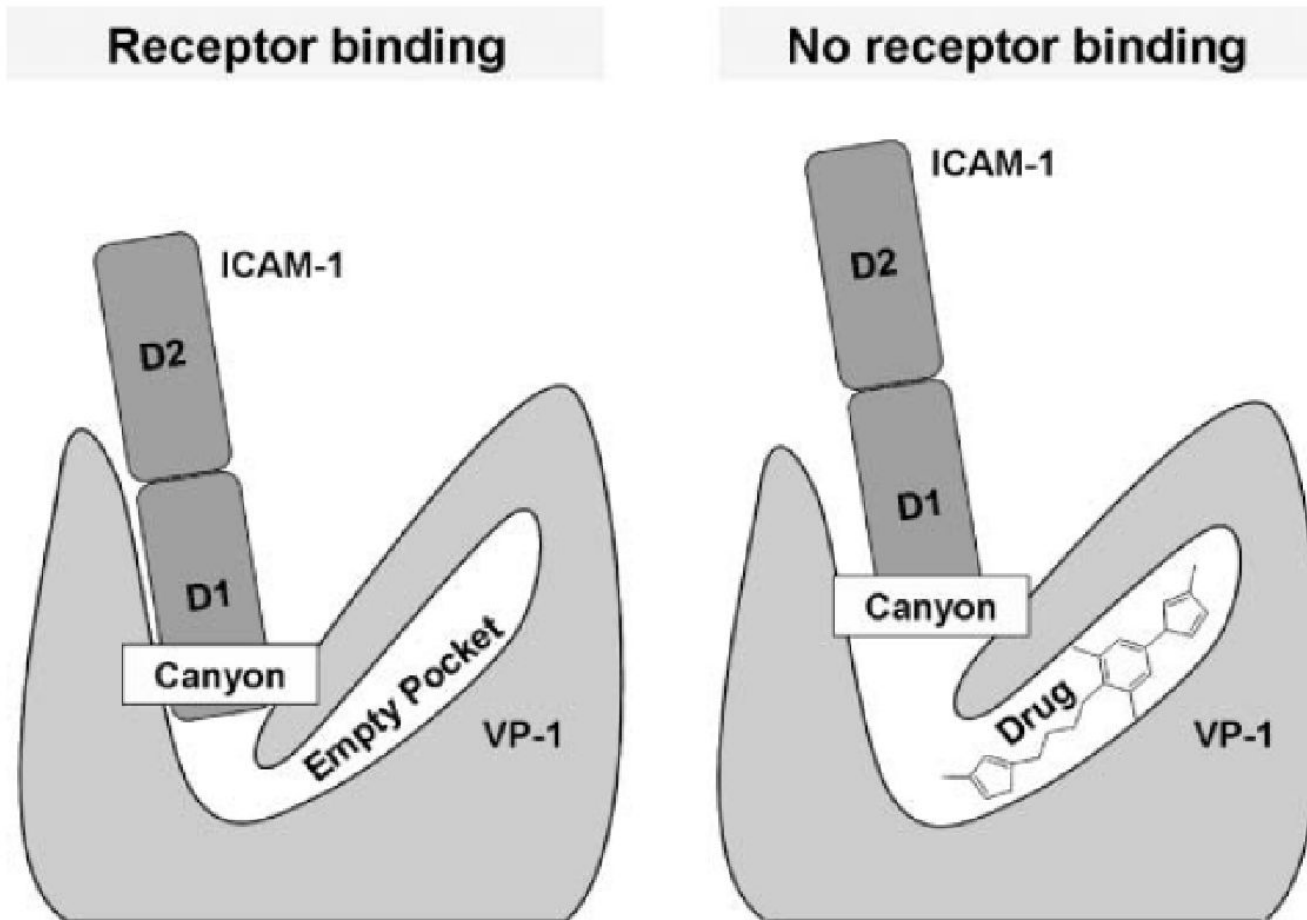
Pleconaril



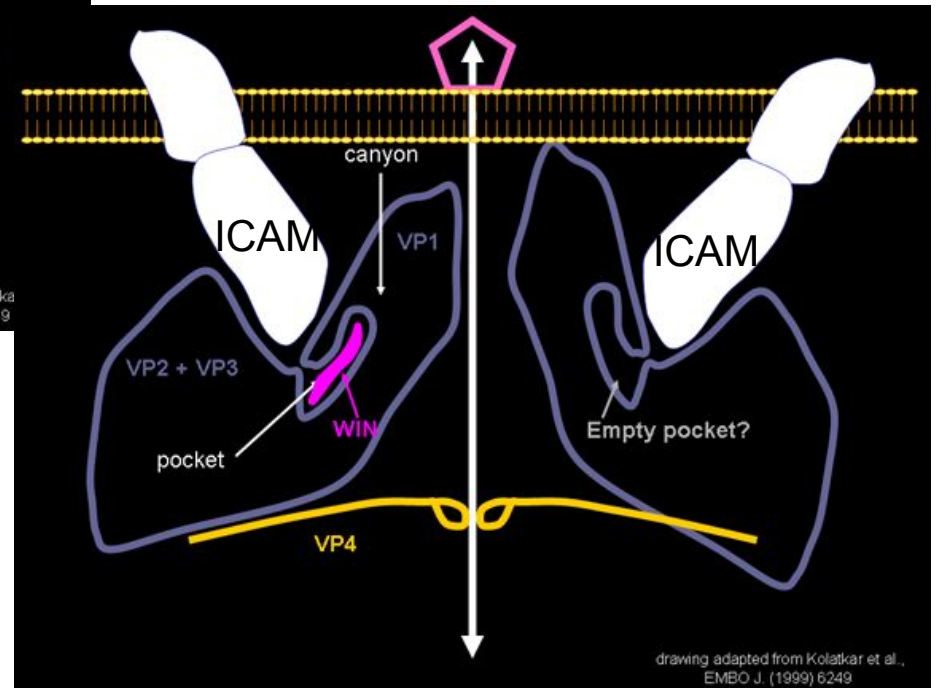
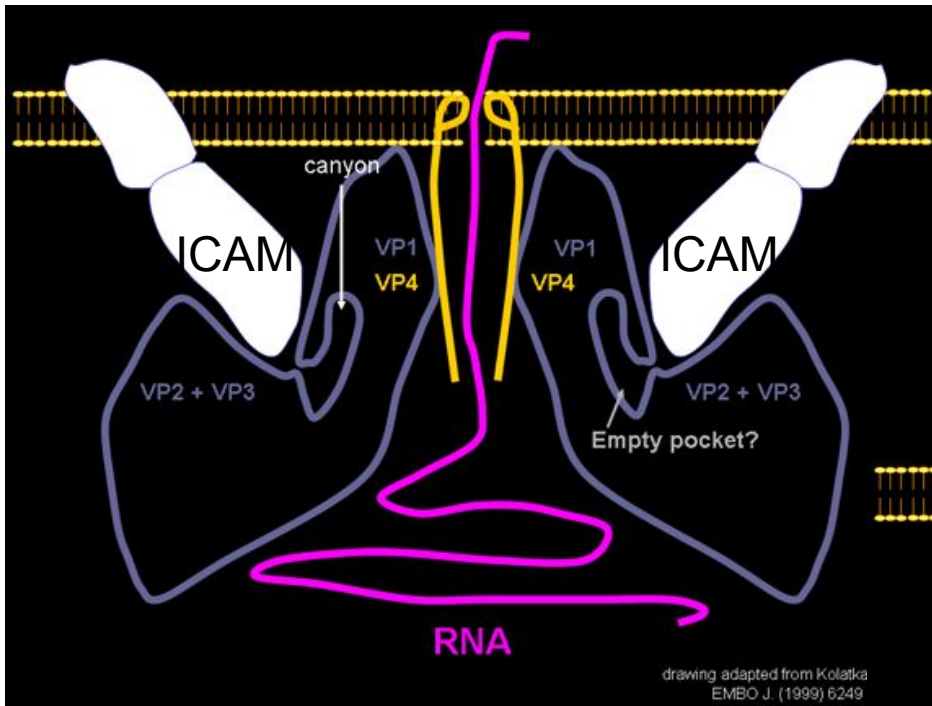
Active against Polio, CAV, CBV, but not EV71

Armando M. De Palma, E.De Clercq, et al 2008

«Плеконарил» блокирует связывание риновирусов с рецепторами ICAM



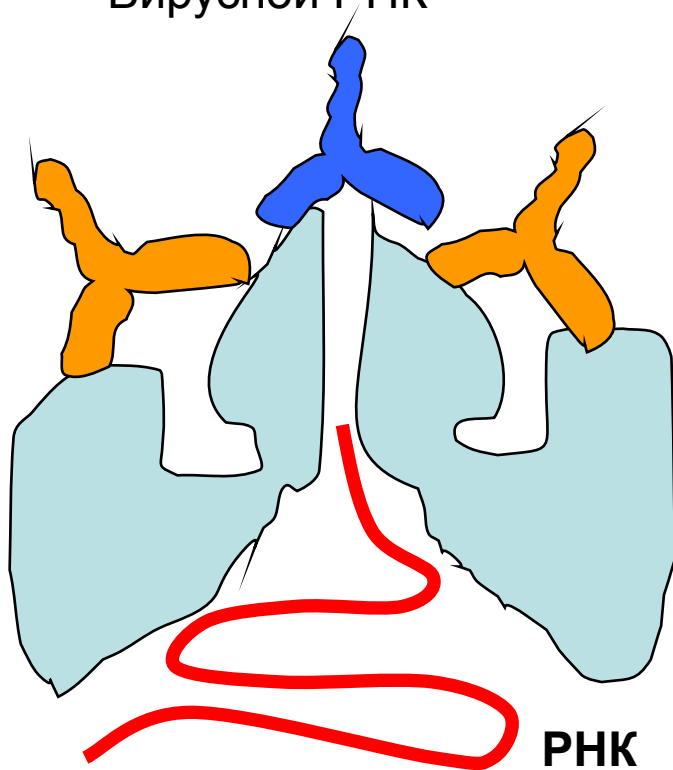
Высвобождение пикорнавирусной РНК
в цитоплазму клетки- мишени блокируется
препаратом «плеконарил»
(на рис. – WIN)



Механизм нейтрализации инфекционной активности пикорнавирусов антителами

1. Блокирование рецепторных карманов

2. Блокирование выхода Вирусной РНК



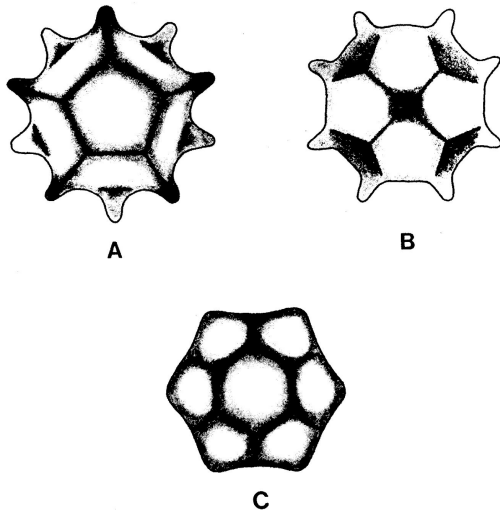
РНК

F. CALICIVIRIDAE

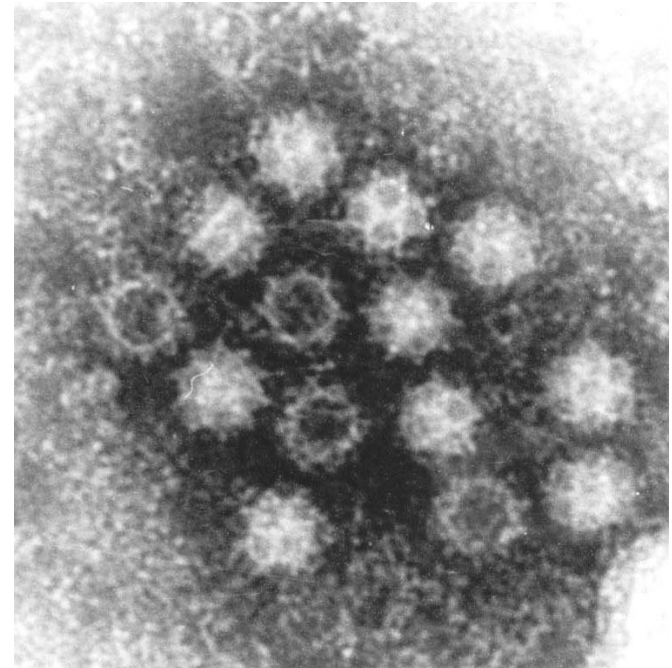
- *Lagovirus*. Геморрагическая болезнь кроликов (RHDV), синдром коричневого уха зайцев и кроликов
- *Norovirus*. Норовирусы человека и животных. Вирусные гастроэнтериты человека, телят, свиней
- *Sapovirus*. Саповирусы человека и животных. Вирусные гастроэнтериты человека, свиней.
- *Vesivirus*. Ринотрахеит кошек, калицивирусы морских млекопитающих, везикулярная экзантема свиней.

CALICIVIRIDAE

**Calicivirus prototypes –
Vesicular Exanthema of Swine Virus (VESV),
Human Sapovirus
Название семейства от *Calix* - чаша**

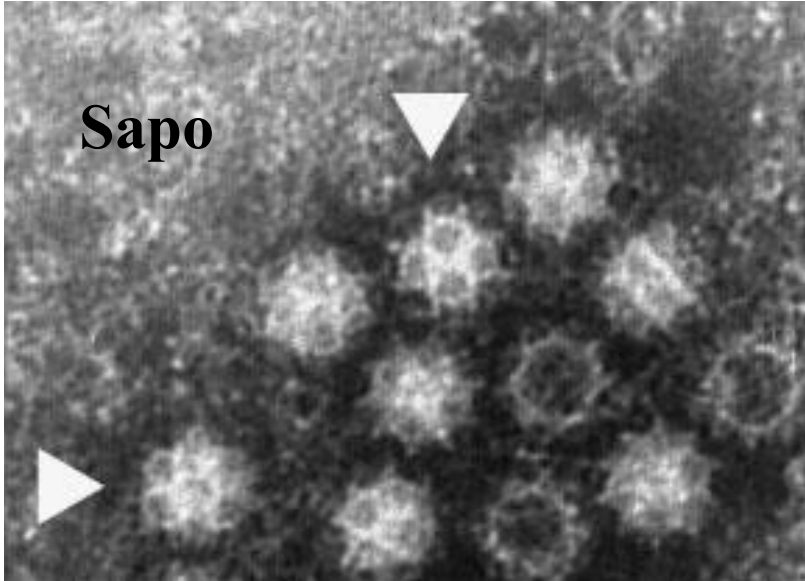
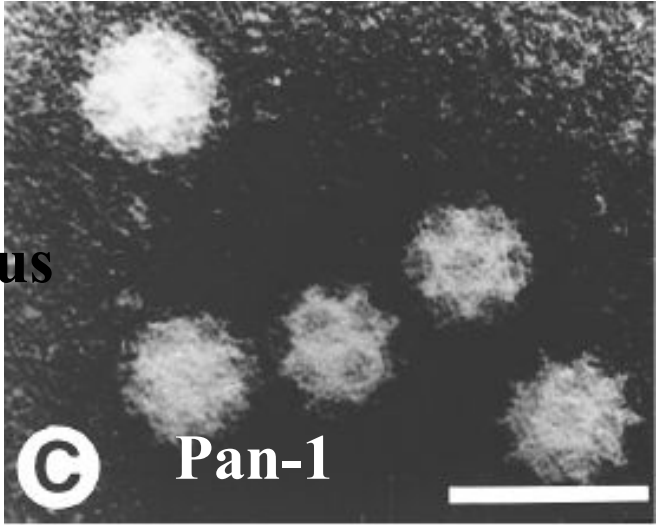
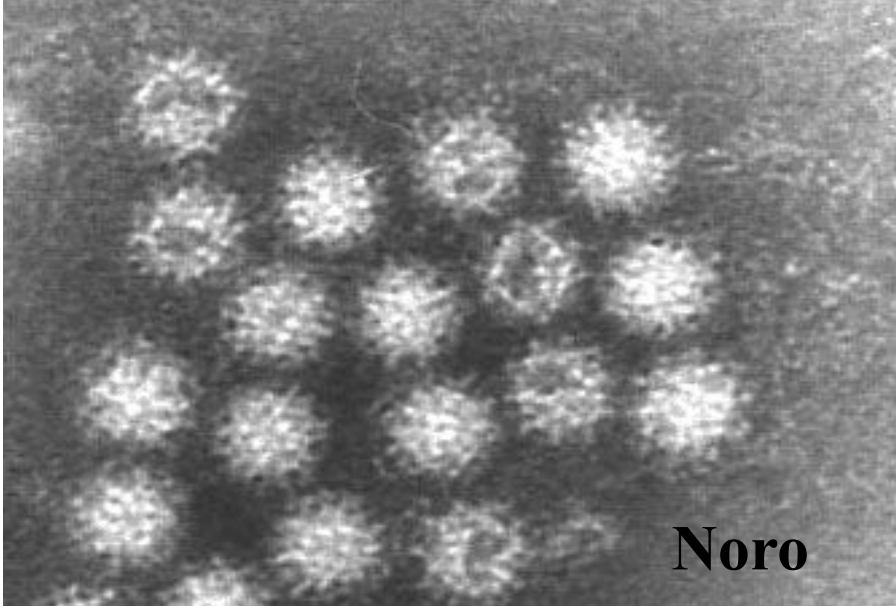
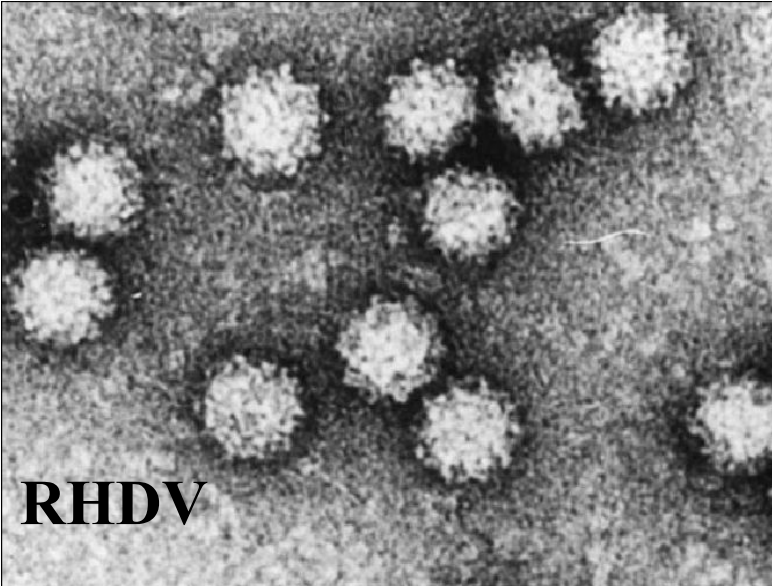


VESV particles

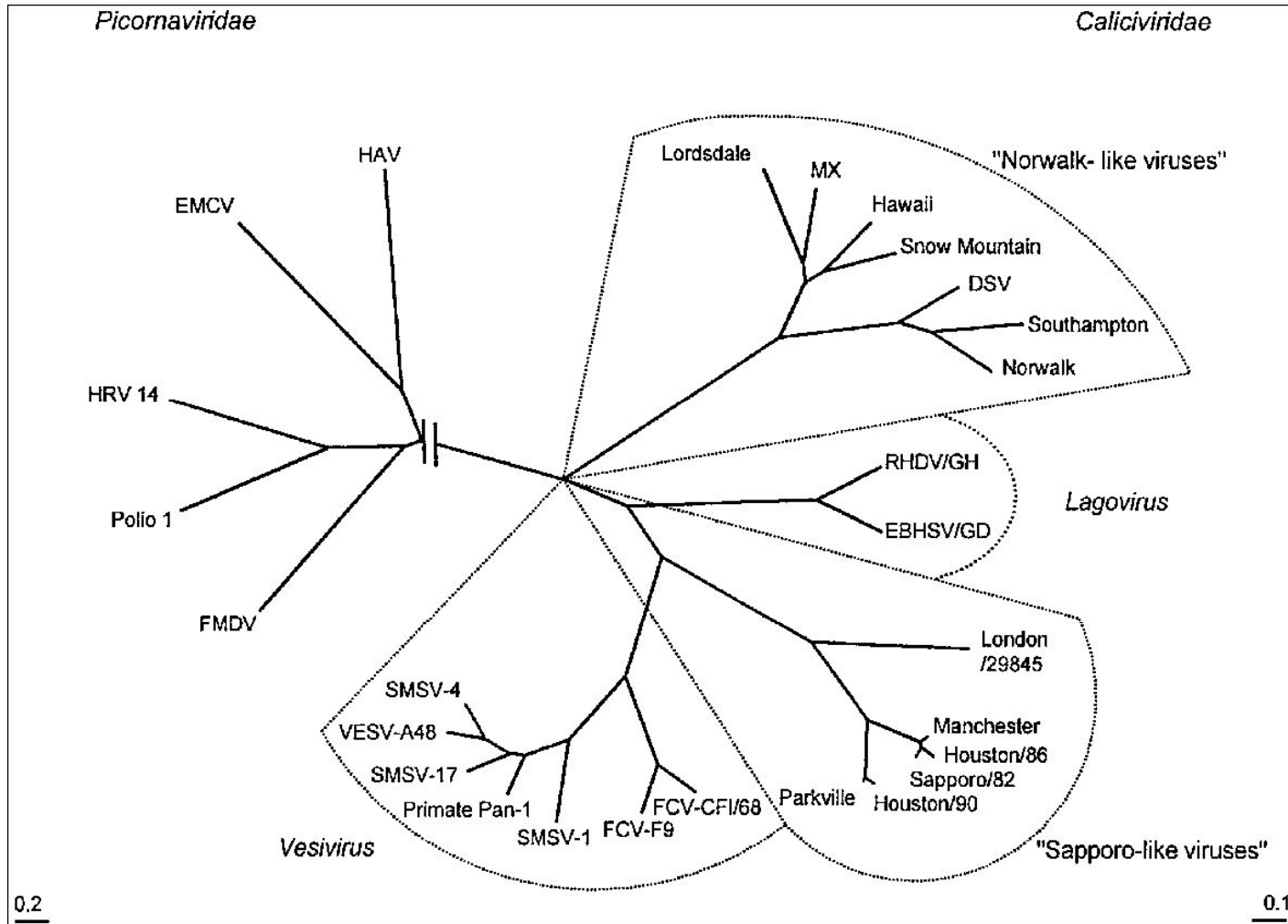


Human Sapovirus

Morphology of caliciviruses



Phylogram comparing entire capsid gene of the family Caliciviridae

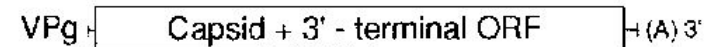


Calicivirus genomes

Genomic RNA (7.4-8.3 kb)



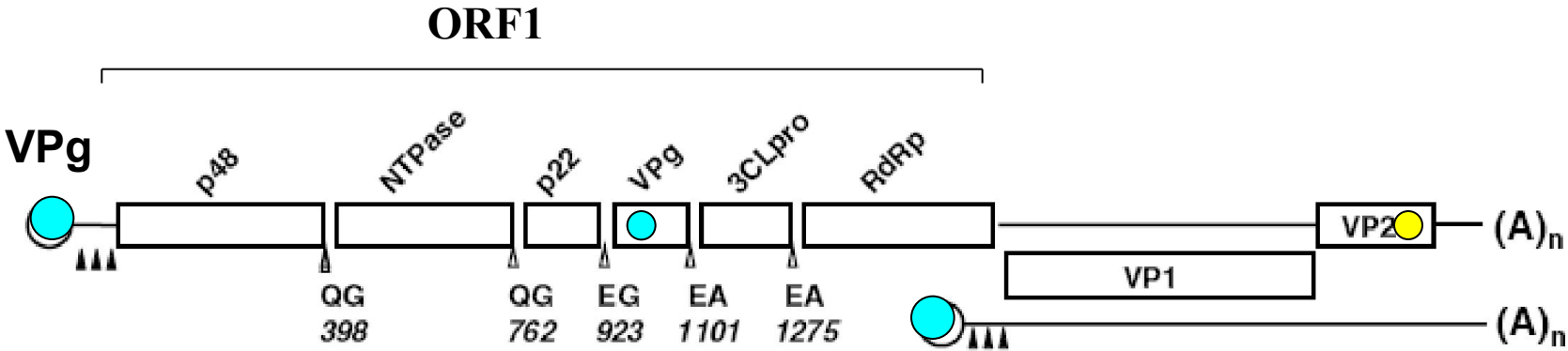
Subgenomic RNA (2.2-2.4kb)



Особенности норовирусов

- Высокое генетическое разнообразие – 5 геногрупп с десятками кластеров, многие штаммы не выявляются ПЦР.
- Наличие эффективного механизма изменчивости - аналога реассортации
- Отсутствие стойкого иммунного ответа, поражаются все возрастные группы населения
- Устойчивость вируса во внешней среде
- У животных известны заболевания с летальностью около 100% : RHDV, FHDV

Norovirus structure



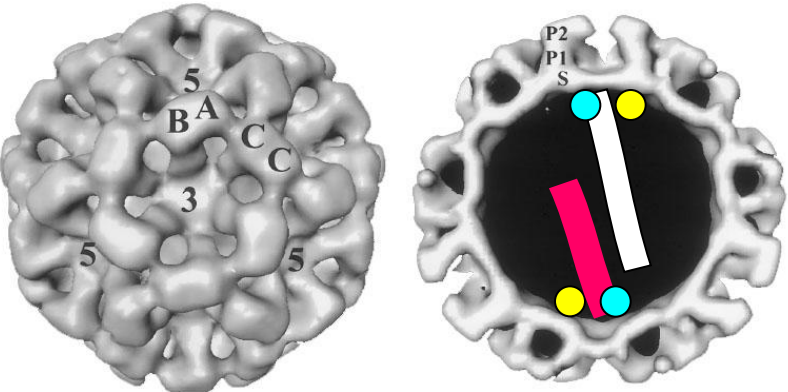
Hardy M.E., 2005

Genomic ssRNA+ 7,6kb



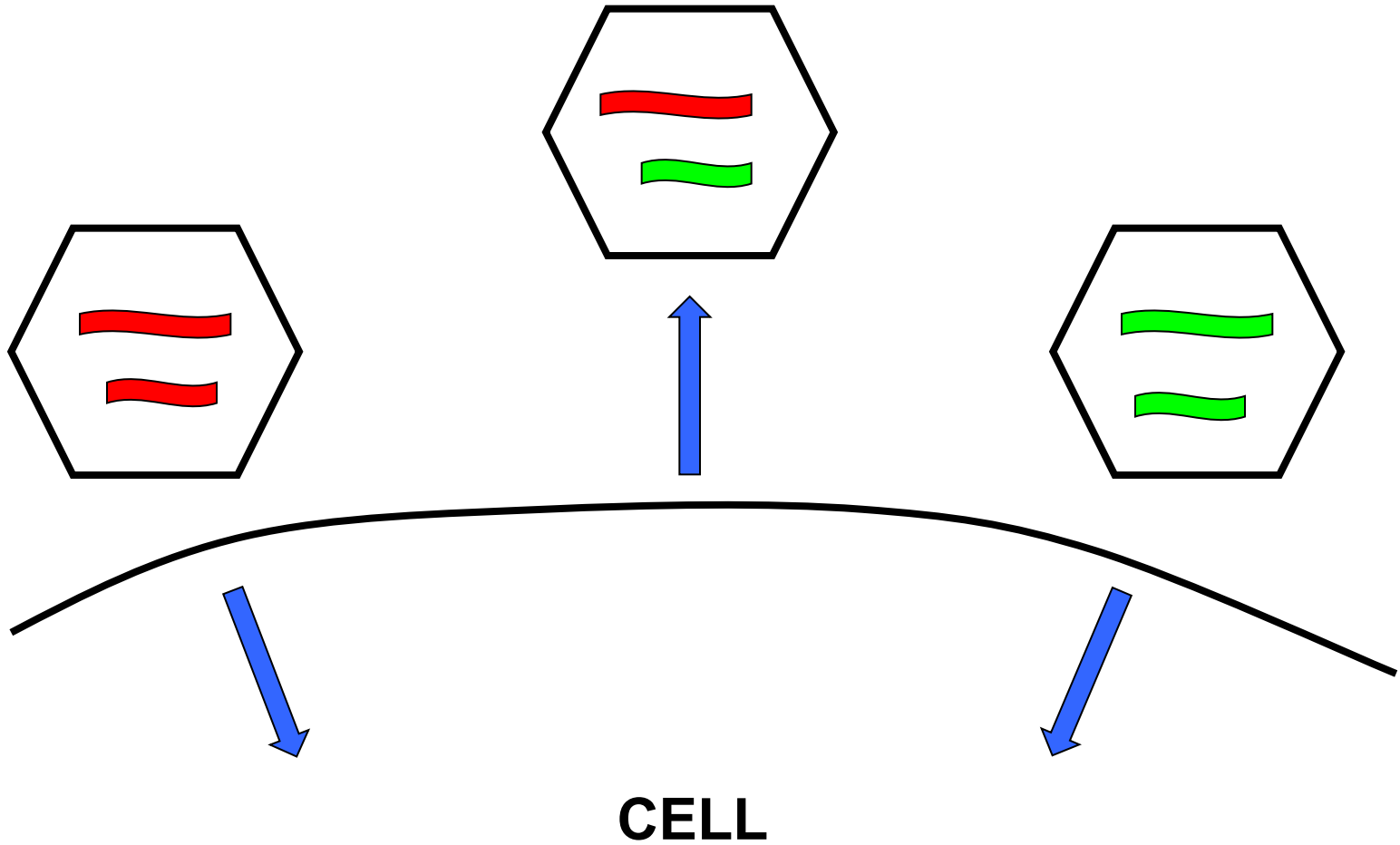
Subgenomic RNA

180 copies of VP1

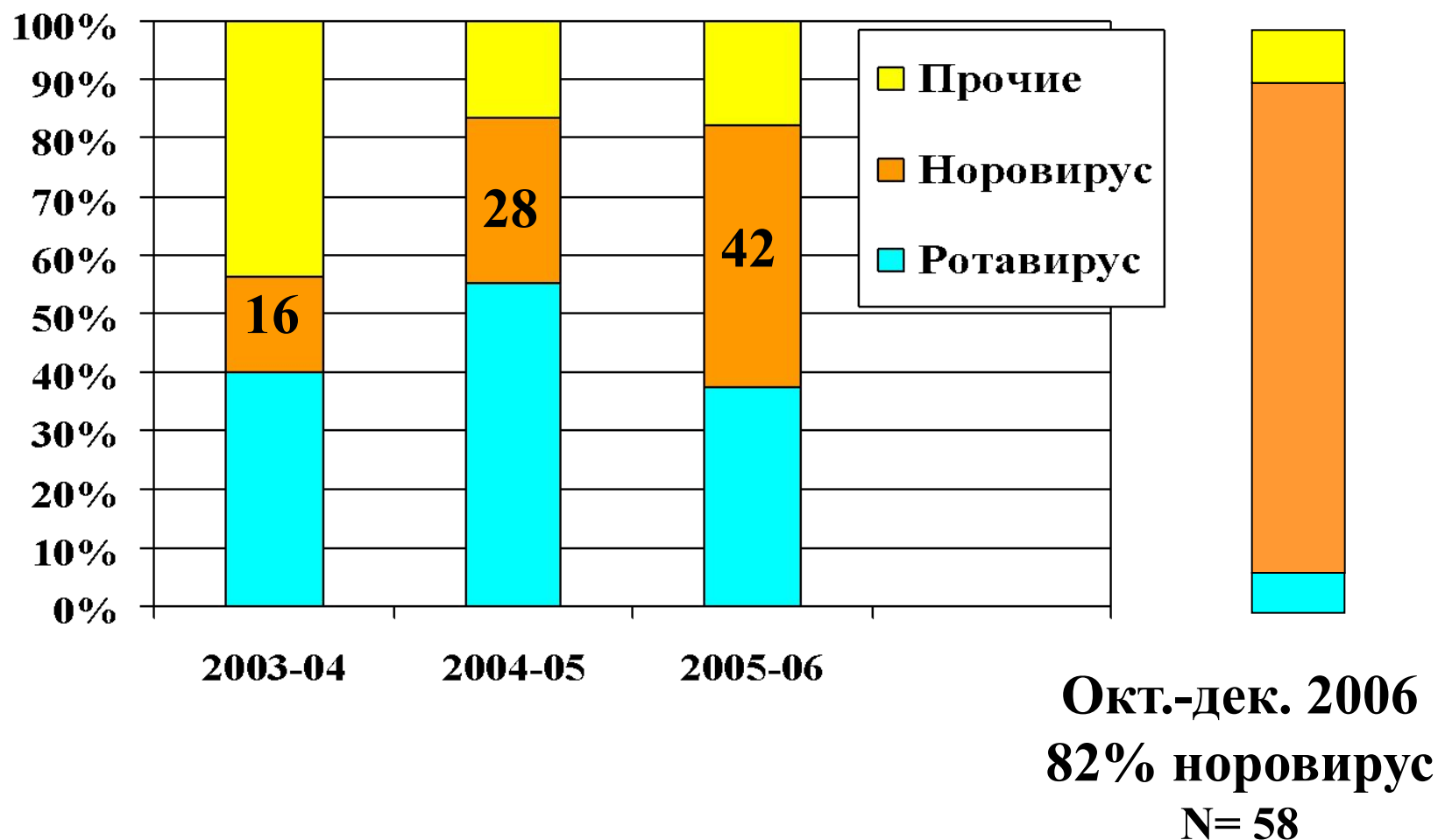


Particle structure

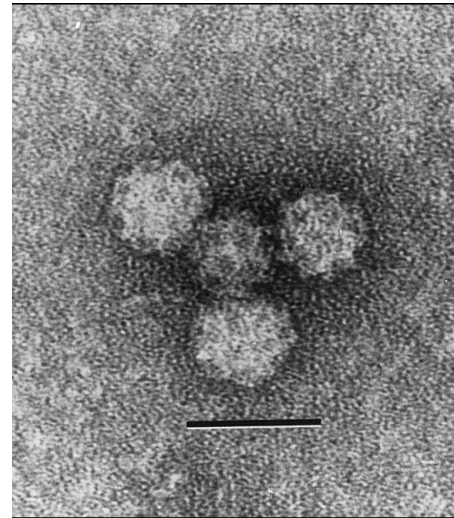
Реассортация - возникновение потомства смешанного генотипа у норавирусов



Доля ротавирусов и норовирусов в этиологии вирусных гастроэнтеритов (ВГЭ) у детей в СПб в 2003-2006гг



San Miguel Sea lion virus (SMSV) 1972, 1996



Вирионы SMSV



**Сыпь на лапах морских львов
и на коже биолога, с ними
работавшего.**

Типичные условия возникновения особо опасных вирусных инфекций

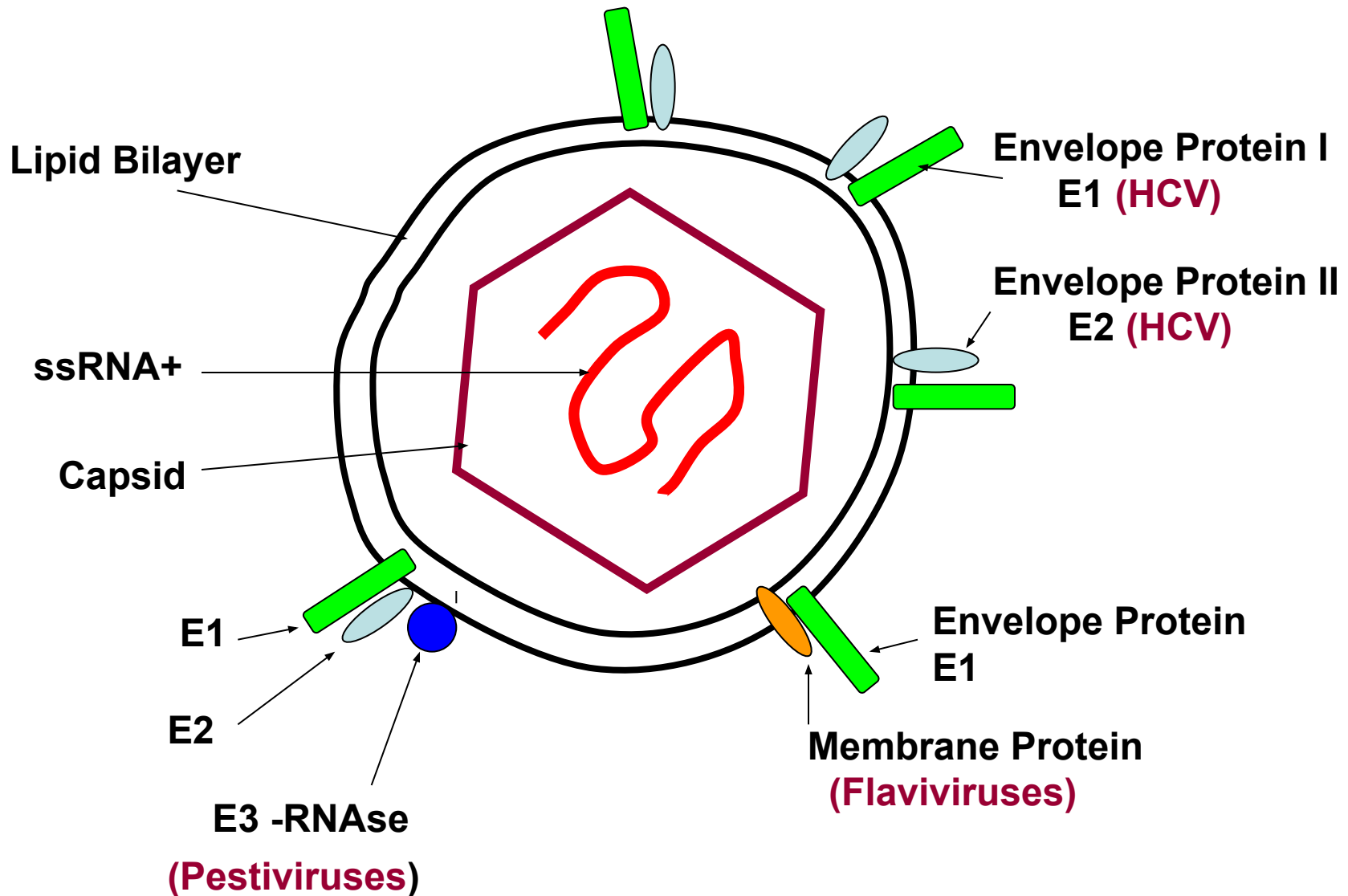
- Высокая плотность популяции хозяина
- Моногенетика популяции хозяина (промышленное выращивание животных)
- Перемещение популяции хозяина в чужеродную вирусологическую среду
- Внесение вируса в популяцию новых хозяев (иммунологическая наивность популяции хозяина)
- Высокая изменчивость вируса (эффективная реассортация и рекомбинация РНК)

F. FLAVIVIRIDAE

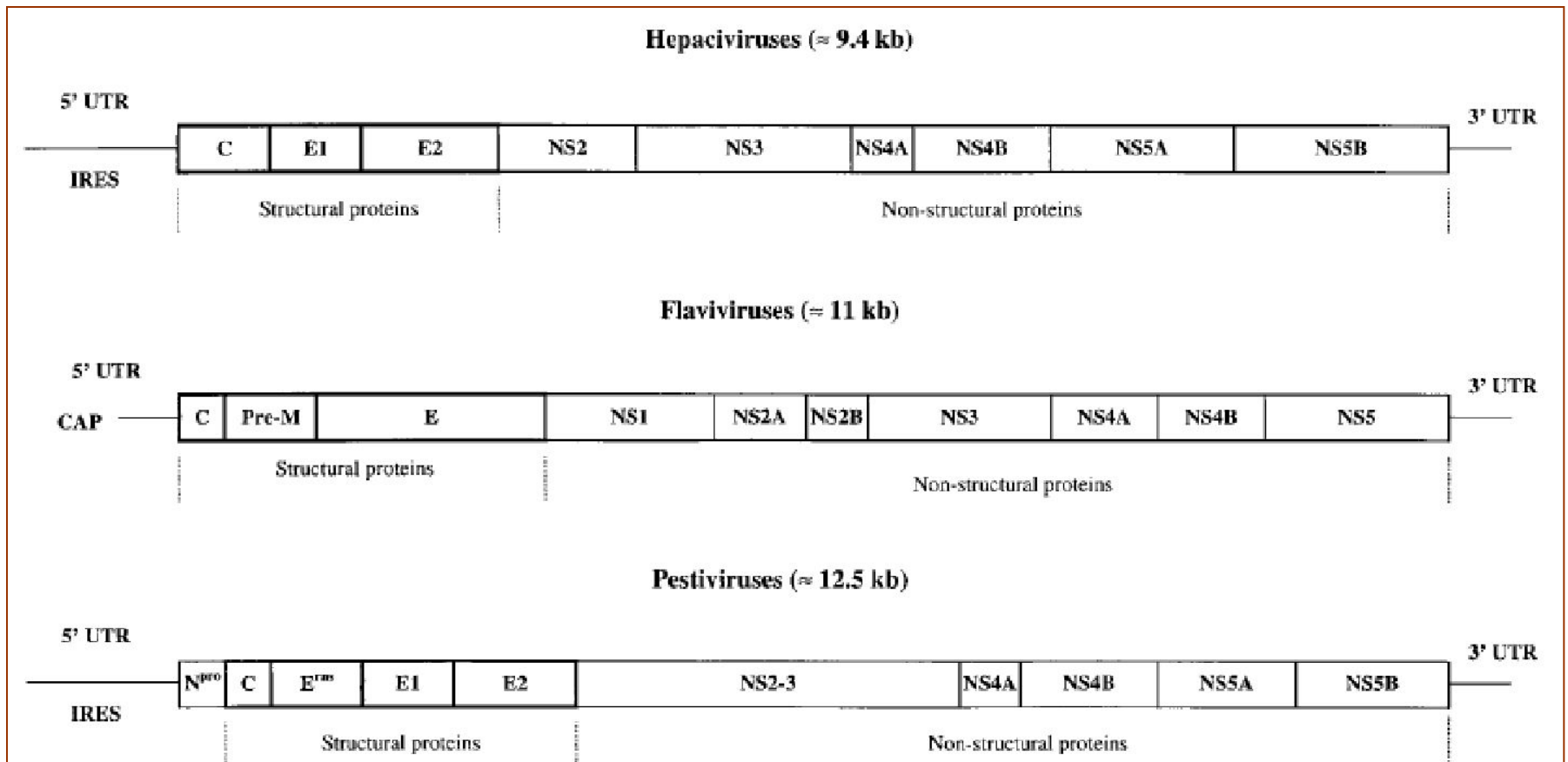
flavus - Yellow (yellow fever virus)- желтая лихорадка

- **G. Flavivirus** – *Yellow Fever Virus (YFV)*– вирус желтой мозкитной лихорадки, *West Nile Virus (WNV)* – вирус лихорадки западного Нила, *Tick-Born Encephalitis Virus*- вирус клещевого энцефалита, *Japanese Encephalitis Virus (JEV)*– вирус японского комариного энцефалита и др.
- **G. Pestivirus** – *bovine viral diarrhea virus (BVDV)*- вирус диареи КРС, *border disease virus (BDV)* – вирус пограничной болезни овец, *classical swine fever virus (CSFV)*- вирус классической чумы свиней и пр.
- **G. Hepacivirus** – *Hepatitis C virus* – вирус гепатита С.

Схема строения вирионов флавивирусов

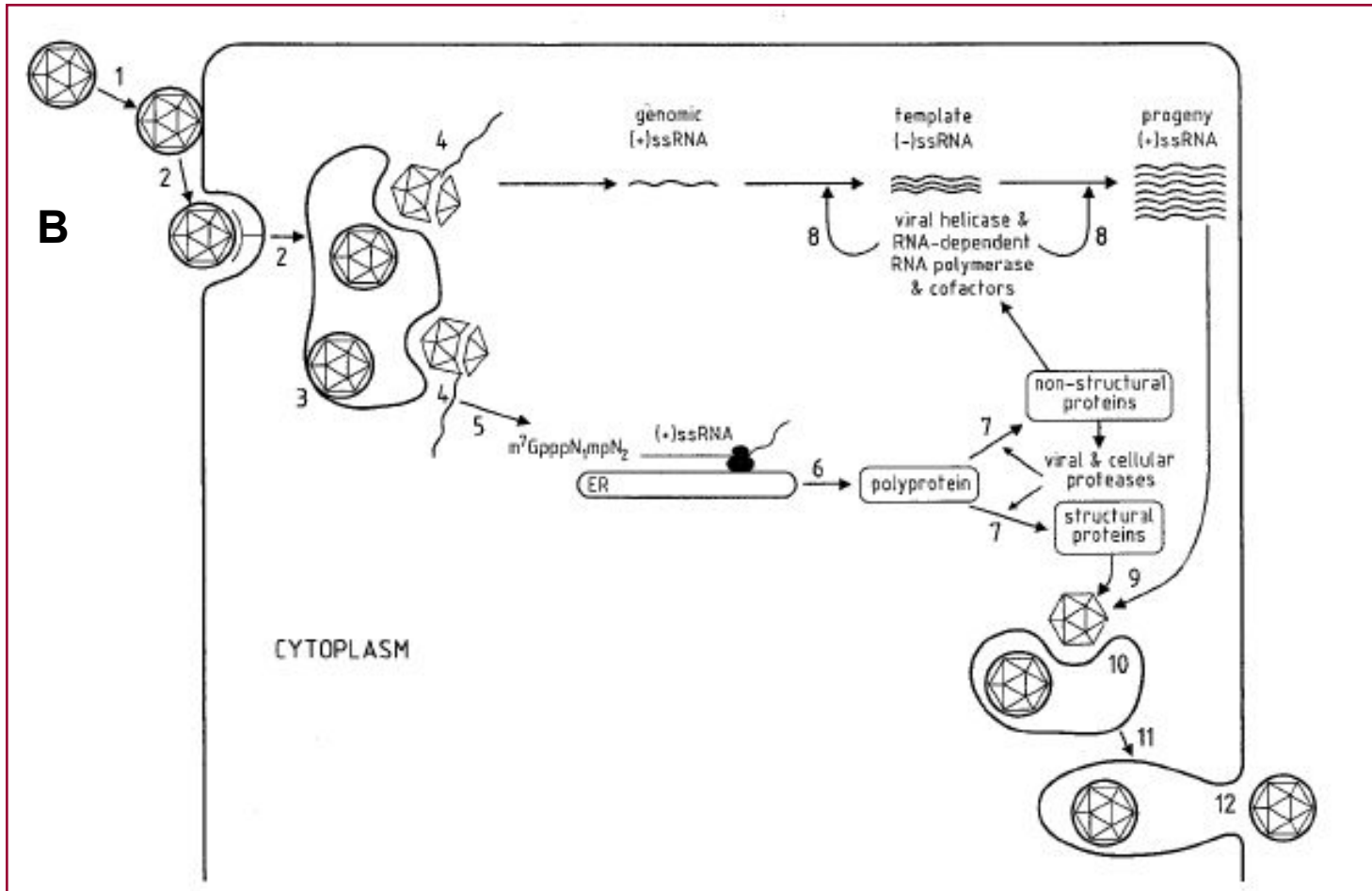


Genomic organization of members of the *Flaviviridae*



The viral genome consists of a single-stranded RNA molecule of positive polarity which is **capped** in flaviviruses and contains an **IRES** in hepaciviruses and pestiviruses. UTR are present at the 5' and 3' ends of the genome. Boxes indicate mature proteins generated by proteolytic processing. (Leysen, 2002)

Replicative cycle of the *Flaviviridae*. (G. Flavivirus)

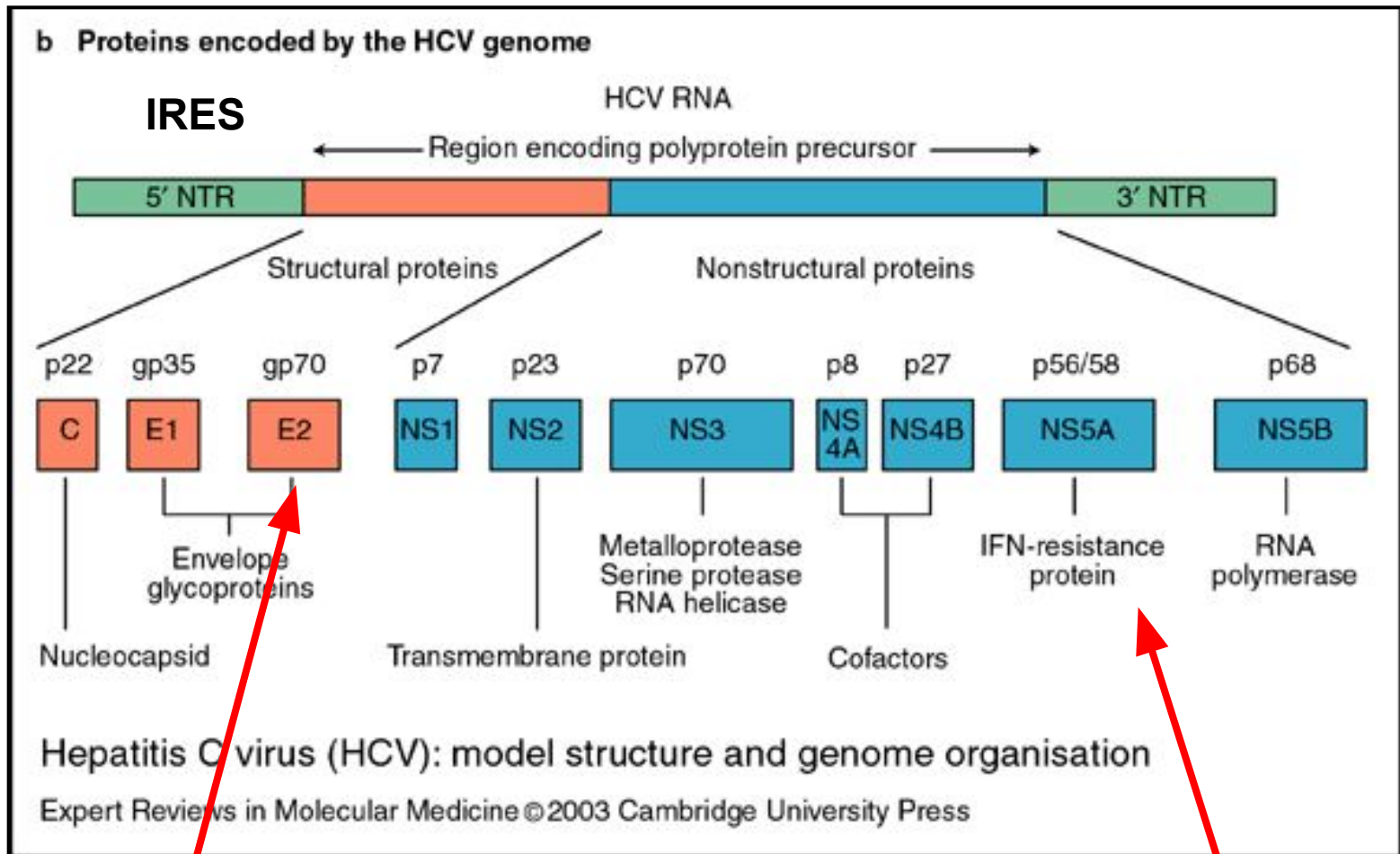


Genomic RNA is Capped

Hepatitis C virus (HCV)

- Около 200 000 инфицированных HCV в мире
- HCV передается гематогенным путем
- В 30% инфекция HCV переходит в хроническую
- HCV является основной причиной гепатокарциномы (~ 80%)
- HCV Вызывает развитие аутоиммунных реакций (иммунопатология)
- Основное лечение HCV- интерфероны и индукторы интерферонов
- Генотип 1a HCV хуже других поддается лечению

Hepatitis C virus (HCV) E2 and NS5a



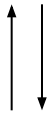
**Variable Region
–induction of
Quasispecies**

**NS5A is involved in genomic RNA replication.
NS5A Blocks IFN-induced dsRNA activated protein
kinase R (PKR) and many cellular signaling molecules**

Рецепторы HCV

- CD81 - tetraspanin family, high affinity for E2 binding, expressed in most cell types (required, but not sufficient)
- **LDL-R1** (low density lipoprotein receptor)
-mediate internalization via binding to virus- LDL particles
- hSR-BT (human scavenger receptor class B type I) - CD36 superfamily, **lipoprotein binding receptor**
- Others ?

Alligator
Missisipiens



Culex quinquefasciatus

West Nile Virus

