



**Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Τμήμα Μοριακής Βιολογίας & Γενετικής**



ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Βασική Ιολογία

Καθηγήτρια Αικατερίνη Χλίχλια

Εργαστήριο Μοριακής Ανοσοβιολογίας
Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής

Τηλ. & Fax: 25510-30630, Email: achlichl@mbg.duth.gr

Παθογένεση των ιών στον άνθρωπο

Υπεύθυνος ιός	Ασθένεια	Κύρια όργανα που μολύνονται	Τάξη κατά Baltimore στην οποία ανήκει ο ιός
Polio	Πολιομυελίτιδα	Βλεννώδες επιθήλιο εντέρου, λεμφικοί αδένες και κεντρικό νευρικό σύστημα	IV
Rubella	Ερυθρά	Κυρίως δέρμα	IV
Influenza	Γρίπη	Αναπνευστική κοιλότητα	V
Mumps	Παρωτίτιδα	Παρωτιδοειδείς αδένες, όρχεις, μήνιγγες	V
Respiratory syncytial	Αναπνευστικό συγκύτιο	Αναπνευστική κοιλότητα	V
Measles	Ίλαρά	Αναπνευστική κοιλότητα, δέρμα	V
Rabies	Λύσσα	Κεντρικό νευρικό σύστημα	V
Hepatitis A, B κλπ.	Ηπατίτιδα	Ήπαρ, νεφρά και σπλήνας	IV, I
Pox	Ευλογιά	Κυρίως δέρμα	I
Rhino	Κοινό κρυολόγημα	Αναπνευστική κοιλότητα	IV
Adeno	Κοινό κρυολόγημα	Κυρίως αναπνευστική κοιλότητα	I
Corona	Κοινό κρυολόγημα	Αναπνευστική κοιλότητα	IV
Herpes	Ποικιλία ασθενειών	Κυρίως βλεννώδεις μεμβράνες στοματικής κοιλότητας	I
Ανοσοανεπάρκειας	AIDS	Αίμα, κεντρικό νευρικό σύστημα	VI
HTLV 1 και 2	Λευχαιμία	Αίμα	VI

TABLE 8.2 Representative viral diseases of humans

<i>Disease</i>	<i>Virus</i>	<i>Genome DNA or RNA^a</i>	<i>Size^b</i>
Cold sores/genital herpes	Herpes simplex	dsDNA	152,000
Smallpox	Variola major	dsDNA	190,000
Polio	Poliovirus	ssRNA (+)	7,500
Rabies	Rabies virus	ssRNA (−)	12,000
Influenza	Influenza A virus	ssRNA (−)	13,600
Measles	Measles virus	ssRNA (−)	15,900
Ebola hemorrhagic fever	Ebola virus	ssRNA (−)	19,000
Severe acute respiratory syndrome (SARS)	SARS virus	ssRNA (+)	29,800
Infant diarrhea	Rotavirus	dsRNA	18,600
Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)	Human immunodeficiency virus (HIV)	ssRNA/dsDNA (a retrovirus) (+)	9,700

^ass, single-stranded; ds, double-stranded. +, plus-strand virus; −, negative-strand virus (Section 8.1).

^bIn bases (ss genomes) or base pairs (ds genomes). These viral genomes have been sequenced and thus their lengths are known precisely. However, the sequence and length often vary slightly among different isolates of the same virus. Hence, the genome sizes listed here have been rounded off in all cases.

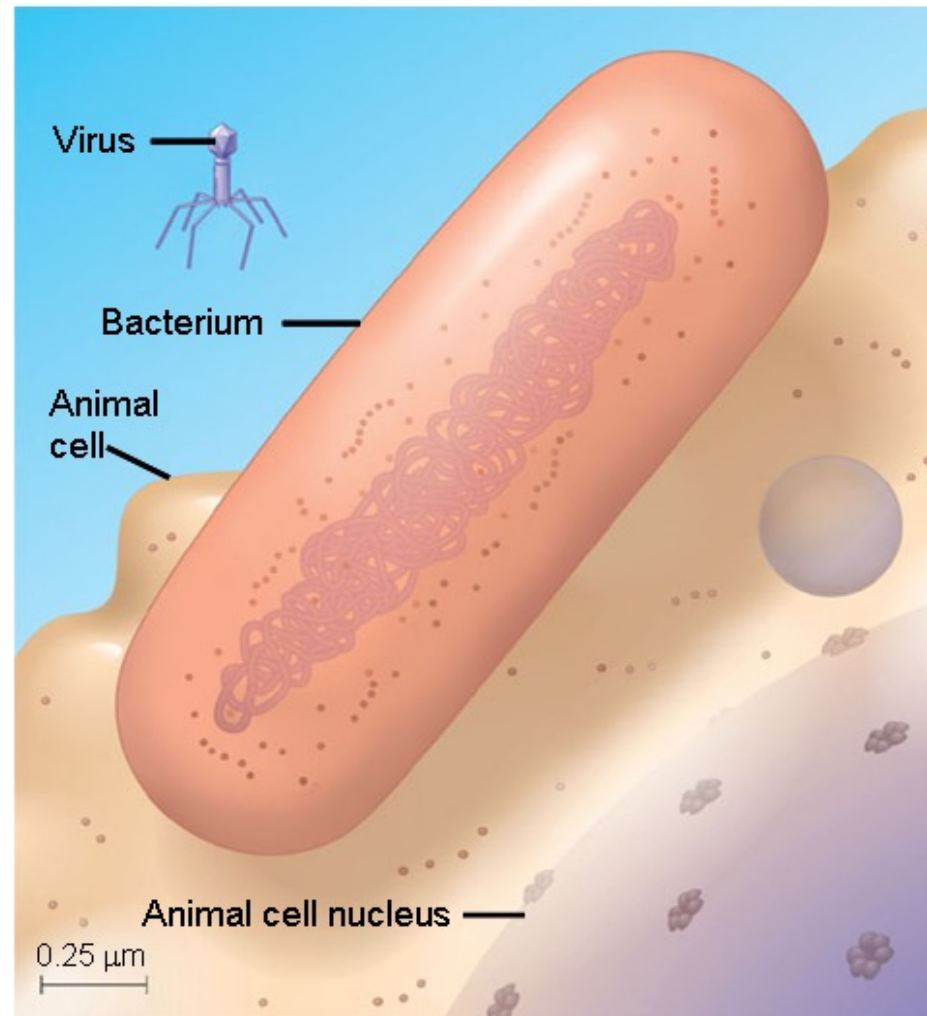
Ονοματολογία ιών

Η ονοματολογία των ιών δεν ακολουθεί το κλασικό σύστημα, ούτε μία συγκεκριμένη ενιαία τακτική.

Οι ιοί λαμβάνουν το όνομά τους από:

- α. ασθένειες με τις οποίες σχετίζονται (poliovirus, rabies virus, HIV, measles virus)
- β. συγκεκριμένο τύπο ασθένειας που προκαλούν/ όργανα που βλάπτουν (hepatitis virus)
- γ. κύτταρα/ όργανα από τα οποία απομονώθηκαν (adenovirus, enterovirus, rhinovirus)
- δ. γεωγραφική περιοχή στην οποία εντοπίστηκαν αρχικά (Rift Valley Fever - Africa, Sendai virus - Japan, Coxsackie virus- New York)
- ε. επιστήμονες που τους ανακάλυψαν (Epstein-Barr virus)
- στ. μέσω της “υποτιθέμενης” μολυσματικής οδού (dengue – ισπανική λέξη dinga - Swahili phrase Ka-dinga pepo που σημαίνει “evil spirit”, influenza – λαϊκή ιταλική έκφραση που αποδίδει τα συμπτώματα στην επίδραση των άστρων)
- ζ. βιοχημικά χαρακτηριστικά (retrovirus, picornavirus)
- η. συνδυασμό παραγόντων (Rous sarcoma virus)

Comparing the size of a virus, a bacterium, and an animal cell



ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΩΝ ΙΩΝ

Αναπνευστικό

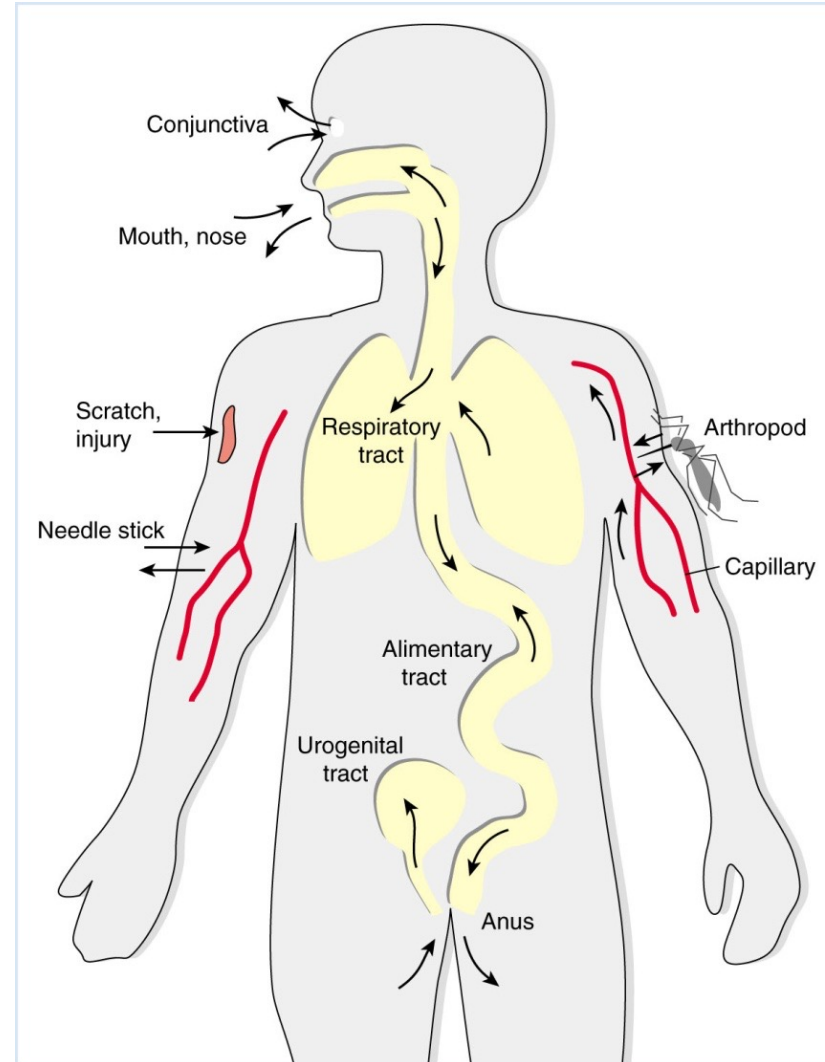
Γαστρεντερικό

Ουρογεννητικό

Δέρμα (τραυματισμός)

Επιπεφυκότας

Ενδοφλέβια (τσιμπήμα)



Μερικοί ιοί παραμένουν στο σημείο εισόδου, ενώ άλλοι εξαπλώνονται.

ΟΡΙΖΟΝΤΙΑ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΙΟΥ

Δια της αναπνευστικής οδού

του γαστρεντερικής οδού

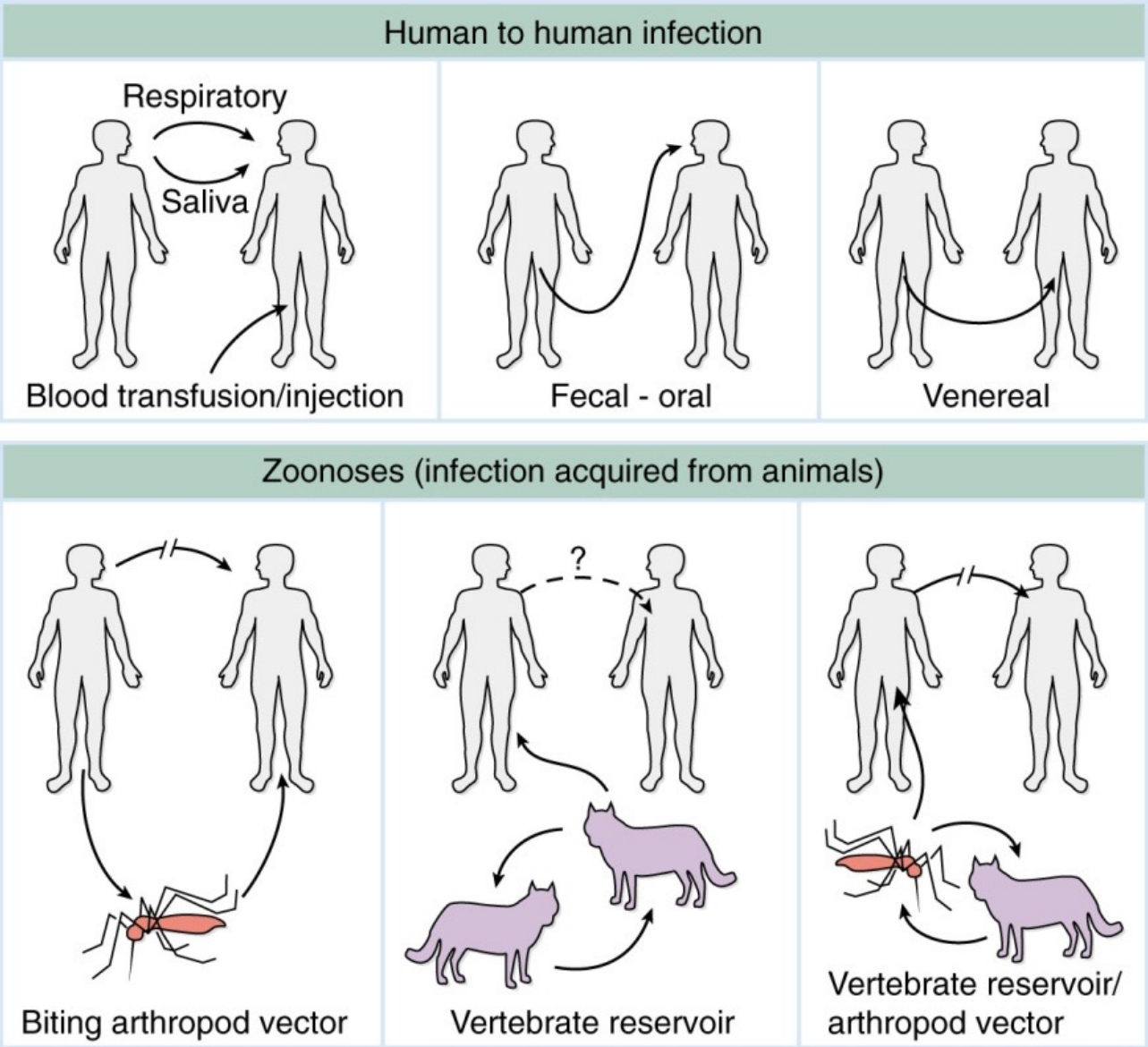
της ουρογεννητικής οδού (π.χ. σεξουαλικής οδού)

του επιπεφυκότα

της μηχανικής οδού (π.χ. τραυματισμός στο δέρμα)

ΚΑΘΕΤΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΙΟΥ

Από μητέρα σε παιδί (Rubella, HIV, CMV, HSV, HPV)



Viral Pathogenesis

Viral pathogenesis is an abnormal situation of no value to the virus - the vast majority of virus infections are sub-clinical, i.e. asymptomatic.. For pathogenic viruses, there are a number of critical stages in replication which determine the nature of the disease they produce:

1) Entry into the Host

The first stage in any virus infection, irrespective of whether the virus is pathogenic or not. In the case of pathogenic infections, the site of entry can influence the disease symptoms produced. Infection can occur via:

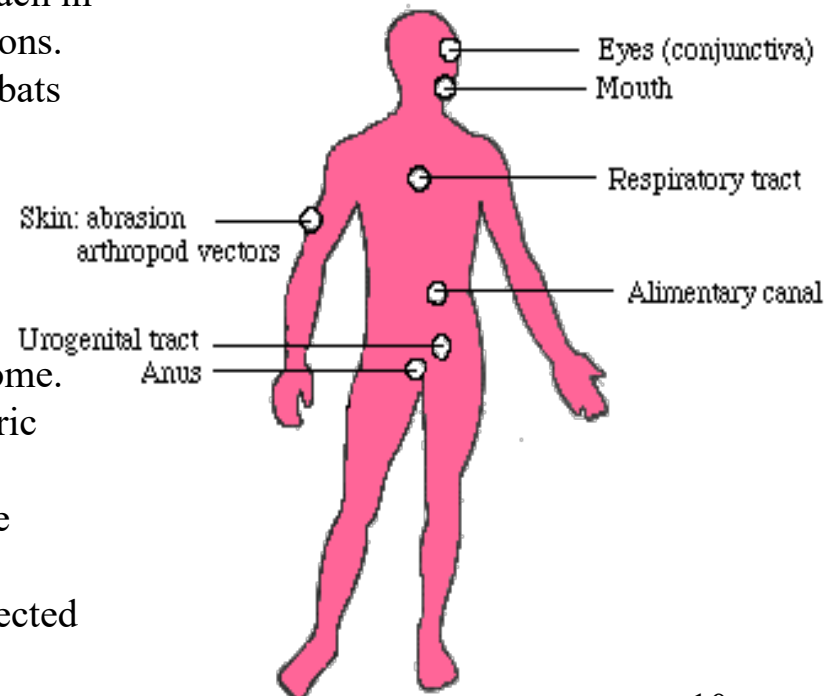
* **Skin** - dead cells, therefore cannot support virus replication. Most viruses which infect via the skin require a breach in the physical integrity of this effective barrier, e.g. cuts or abrasions. Many viruses employ vectors, e.g. ticks, mosquitos or vampire bats to breach the barrier.

* **Respiratory tract** - In contrast to skin, the respiratory tract and all other mucosal surfaces possess sophisticated immune defence mechanisms, as well as non-specific inhibitory mechanisms (ciliated epithelium, mucus secretion, lower temperature) which viruses must overcome.

* **Gastrointestinal tract** - a hostile environment; gastric acid, bile salts, etc

* **Genitourinary tract** - relatively less hostile than the above, but less frequently exposed to extraneous viruses (?)

* **Conjunctiva** - an exposed site and relatively unprotected



2) Primary Replication

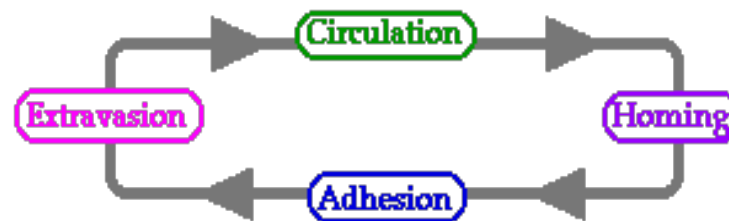
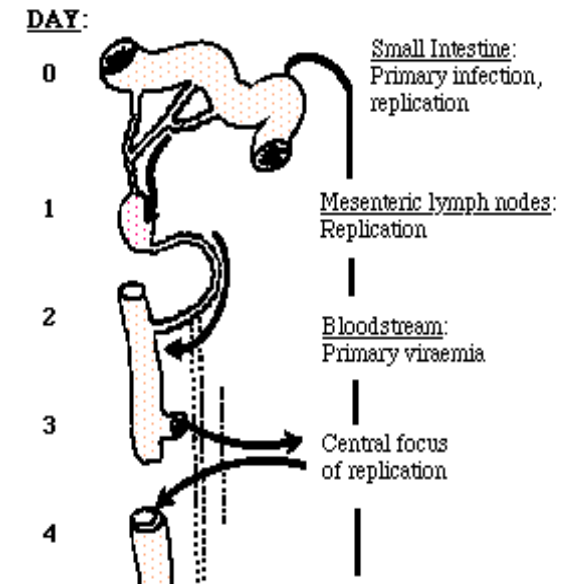
Having gained entry to a potential host, the virus must initiate an infection by entering a susceptible cell. This frequently determines whether the infection will remain localized at the site of entry or spread to become a systemic infection, e.g:

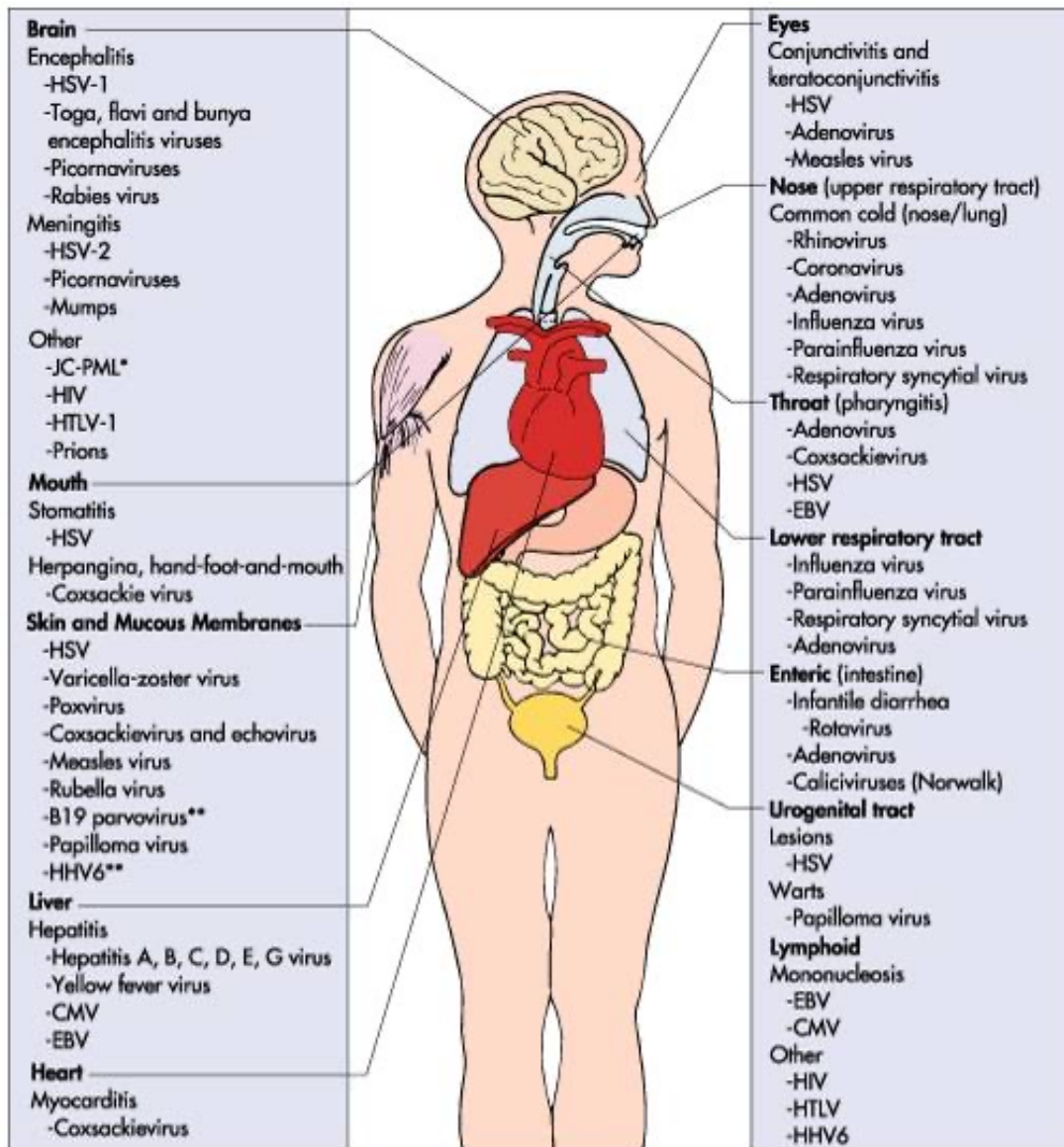
Localized Infections:

Virus:	Primary Replication:
Rhinoviruses	U.R.T.
Rotaviruses	Intestinal epithelium
Papillomaviruses	Epidermis

Systemic Infections:

Virus:	Primary Replication:	Secondary Replication:
Enteroviruses	Intestinal epithelium	Lymphoid tissues, C.N.S.
Herpesviruses	Oropharynx or G.U.tract	Lymphoid cells, C.N.S.





The average human body contains approximately 10^{13} cells but these are outnumbered 10-fold by bacteria and as much as 100-fold by virus particles

Ιοί

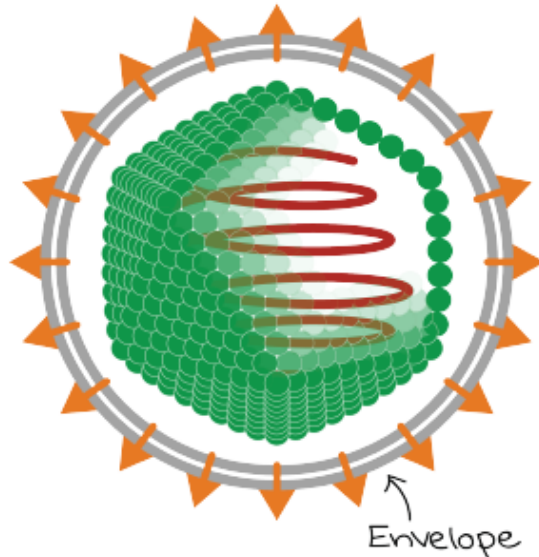
ακύτταρες βιολογικές οντότητες

Ιοειδή

Γενετικά στοιχεία που αντιγράφονται ανεξάρτητα από τα χρωμοσώματα των κυττάρων αλλά εξαρτώνται από τα αυτά καθαυτά τα κύτταρα που μολύνουν.

Παρασιτισμός σε γενετικό επίπεδο

Simple structures

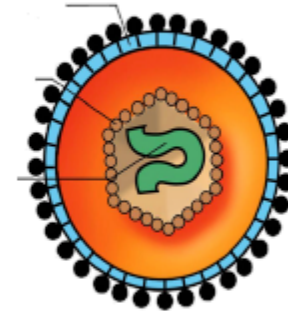


Virion=Infectious particle

- **Consist of a tightly packaged nucleic acid genome (DNA or RNA) enclosed in a coat of protein (capsid).**
- **In some cases may have an additional layer / a lipid membrane (envelope)**
- **Cannot reproduce independently from living cells nor carry out cell division**
- **But can exist extracellularly**

Viruses are metabolically inactive but exhibit two properties uniquely associated with living organisms: the capacity to self-replicate and to evolve.

Fundamental differences from a living cell



Viruses lack

- Protein synthesis machinery (Ribosomes*, tRNA and associated enzymes/protein.)
- Enzyme systems to generate chemical energy (ATP)
- Enzyme systems to synthesise the basic chemical building blocks of life(aa, lipids, sugars, nucleotides)

Viruses contain DNA or RNA

To be successful, every virus must solve four problems

- how to infect its host
- how to reproduce within its target cells
- how to evade host defenses
- how to be transmitted to a new victim
 - Enough virus
 - Cells accessible, susceptible, permissive
 - Local antiviral defense absent or overcome

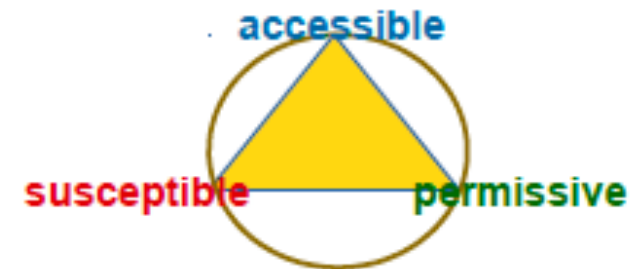
Από τι εξαρτάται η εξέλιξη της ιογενούς λοίμωξης;

Για να επιτευχθεί η μόλυνση ο ιός πρέπει

- α. να εισέλθει στα κύτταρα του ξενιστή επιτυχώς
- β. να αναπαραχθεί στα κύτταρα που μπορεί να μολύνει
- γ. να παρακάμψει την άμυνα του ξενιστή
- δ. να μεταδοθεί σε νέα κύτταρα/ οργανισμούς

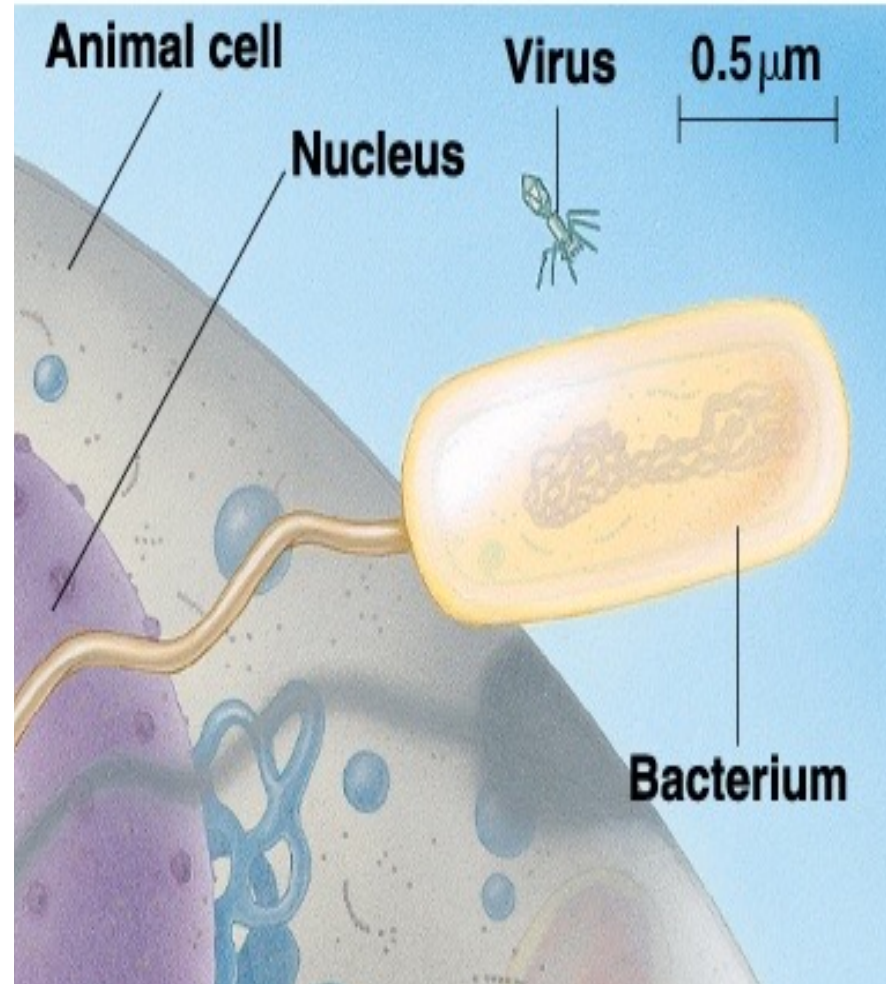
Η επιτυχής ιογενής λοίμωξη εξαρτάται από:

- α. την **ποσότητα** του ιού
- β. τη **λοιμογόνο δύναμη** του στελέχους
- γ. τα κύτταρα στο σημείο της μόλυνσης – **επιδεκτικότητα** (permissive)
- δ. **ικανότητα προσκόλλησης** στους ιστούς του ξενιστή
 - οι επιφανειακοί παράγοντες προσκόλλησης είναι συνήθως λιποπρωτεΐνες του ιού (susceptible - resistant) που προσδένονται σε υδατανθρικούς, λιπιδικούς ή πρωτεϊνικούς υποδοχείς των κυττάρων ξενιστών
- ε. ανάπτυξη ειδικής/ μη ειδικής **άμυνας**
 - οι τοπικοί αντιικοί παράγοντες του ανοσοποιητικού συστήματος (**IgA**) να είναι **ανύπαρκτοι** ή παροδικά **απενεργοποιημένοι**



Χαρακτηριστικά των ιών

- Οι μικρότεροι ιοί έχουν διάμετρο 20 nm (μικρότεροι από ένα ριβόσωμα).
- Αποτελούνται από νουκλεϊκό οξύ που περιβάλλεται από ένα πρωτεϊνικό περίβλημα και μερικές φορές και από μία μεμβράνη / έναν φάκελο.



Εξωκυτταρική φάση

Ιικό σωματίο ή ιόσωμα

Ενδοκυτταρική φάση

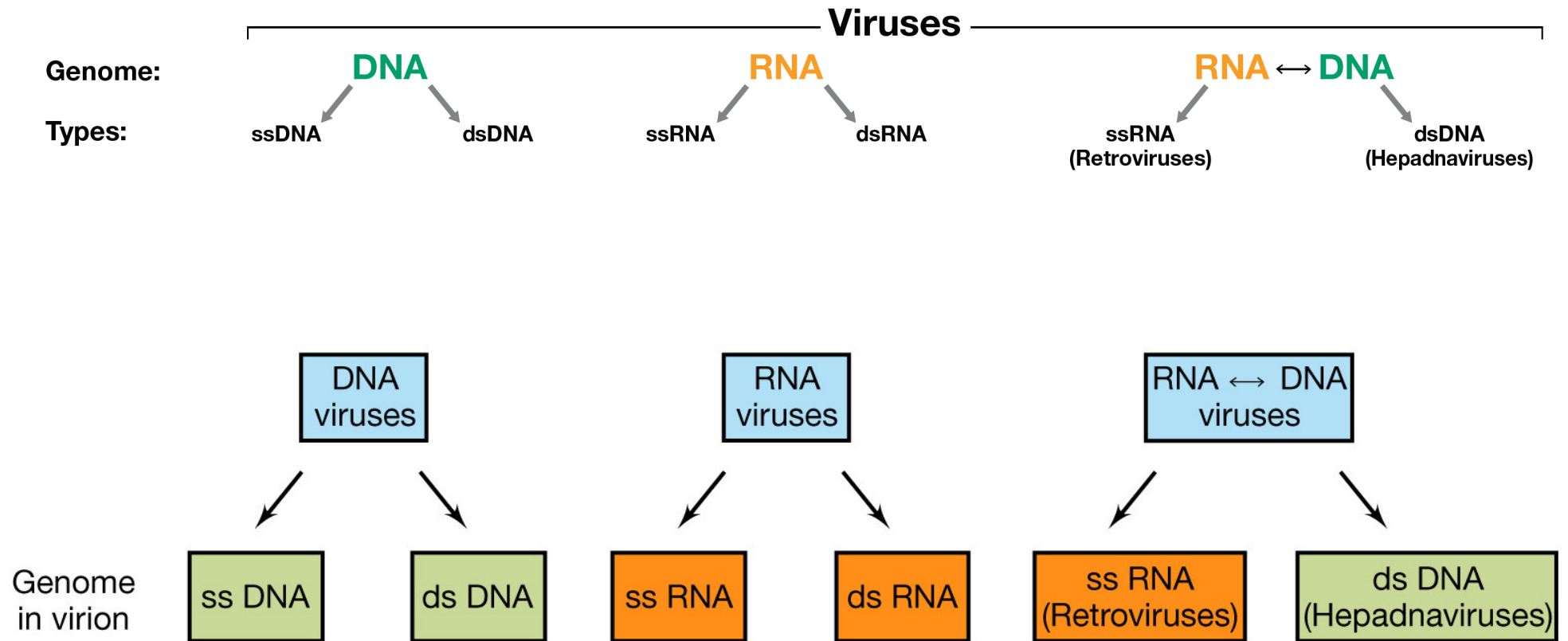
πολλαπλασιασμός

Τα ιοσώματα δεν επιτελούν μεταβολικές λειτουργίες!

Γενικές ιδιότητες των ιών - έννοιες

- **Μόλυνση** – η διαδικασία εισαγωγής και πολλαπλασιασμού ενός ιικού γονιδιώματος στο κύτταρο του ξενιστή
- **Κύτταρα-ξενιστές ή ξενιστικά κύτταρα** – τα κύτταρα που μπορεί να μολύνει ένας ιός και στον οποίον το εσωτερικό μπορεί να αναπαραχθεί

Ιικά γονιδιώματα



Ταξινόμηση ιών

- Σύστημα ταξινόμησης των ιών του Baltimore

ταξινόμηση των ιών με βάση το είδος νουκλεϊκού οξέος του ιοσώματος και τη μέθοδο αντιγραφής τους

Ταξινόμηση ιών

- Σύστημα ταξινόμησης των ιών ανάλογα με τους ξενιστές τους οποίους μολύνουν:

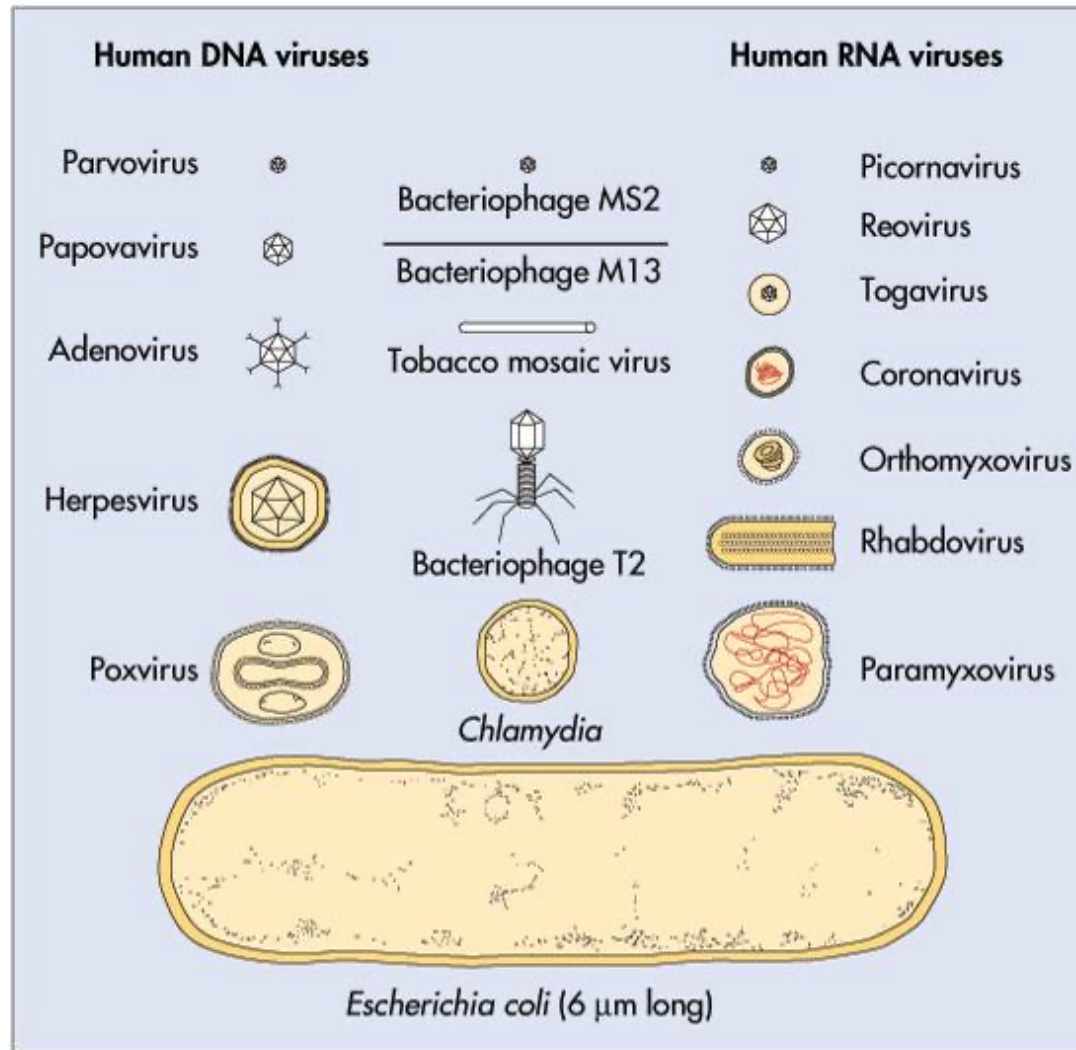
Ιοί ζώων

Ιοί φυτών

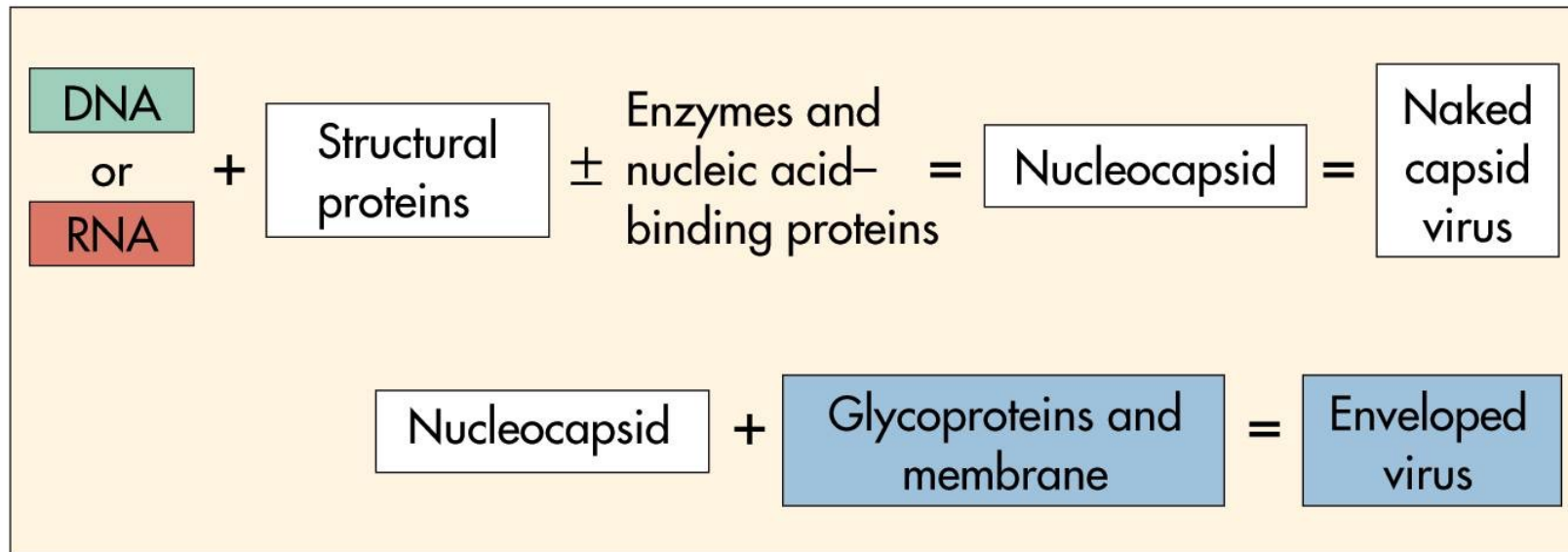
Ιοί Αρχαίων

Ιοί βακτηρίων ή βακτηριοφάγοι ή φάγοι

Δομή των ιών



Βασική δομή ενός ιού (ιοσώματος)

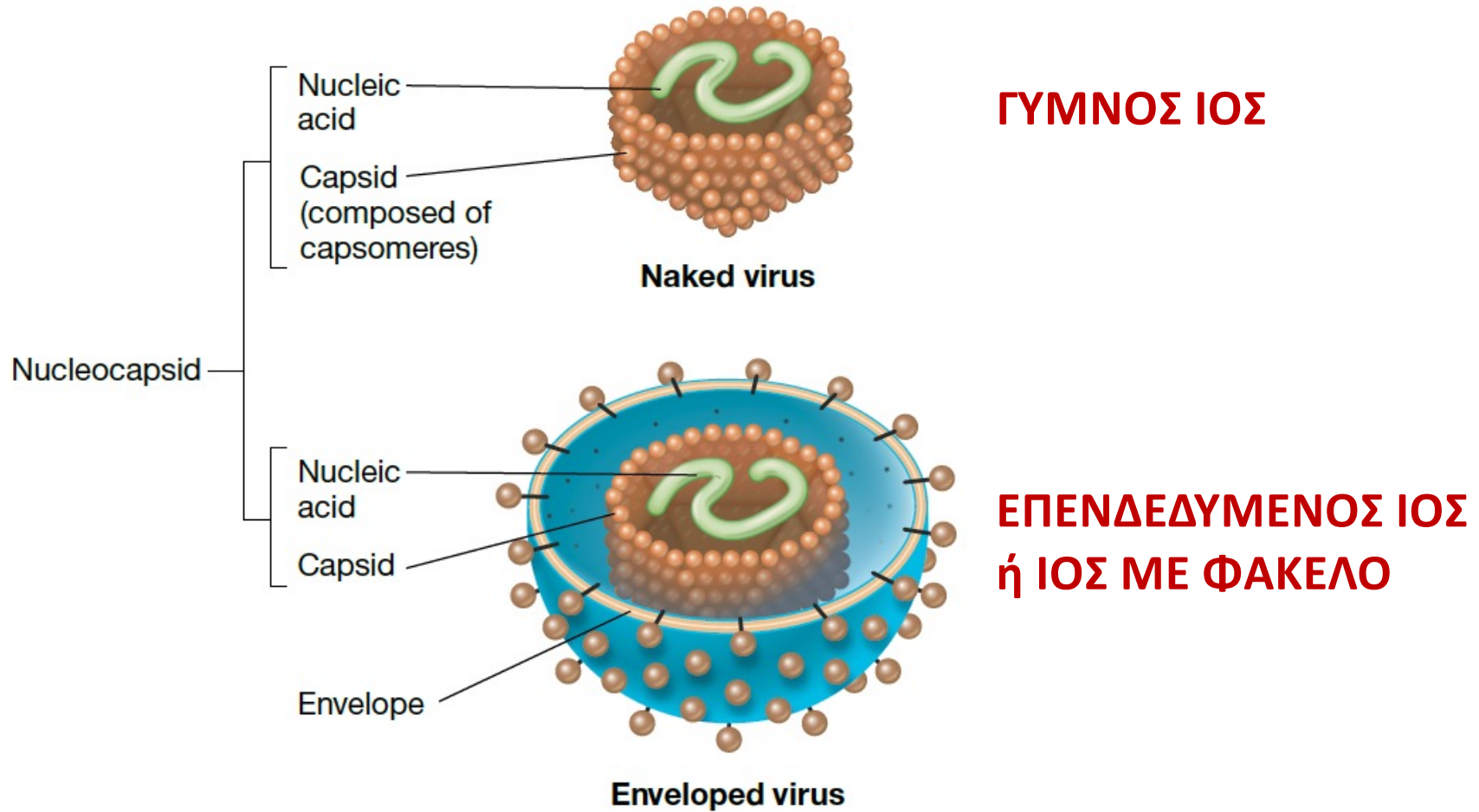


Νουκλεϊκό οξύ + πρωτεΐνες = Νουκλεοκαψίδιο

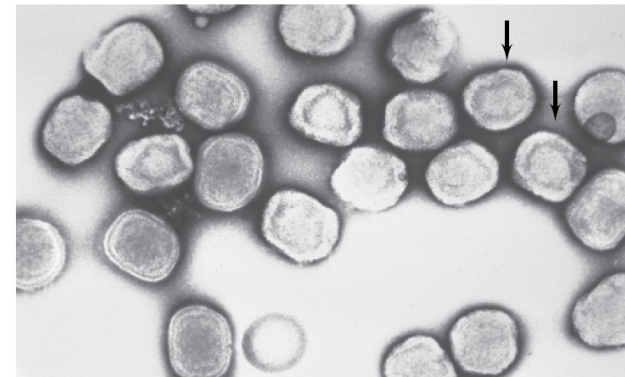
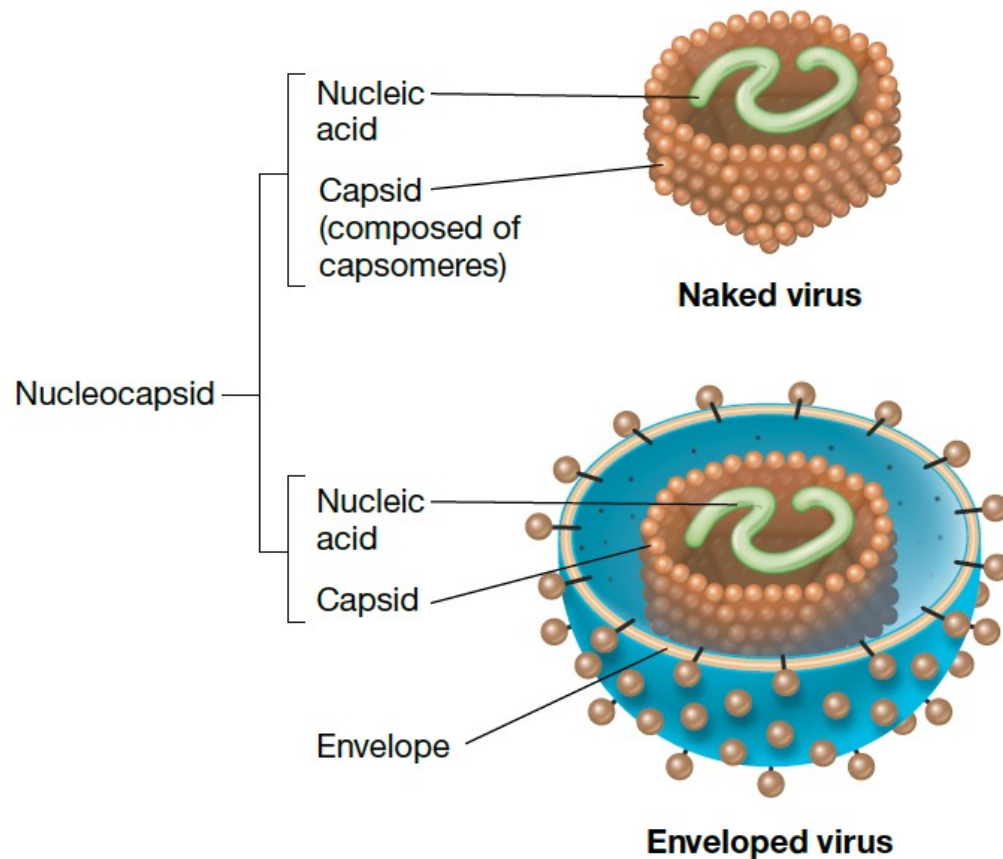
Φύση του ιοσώματος

- **Καψίδιο** (κάλυμμα ή περίβλημα): περιβάλλει το νουκλεϊκό οξύ των ιοσωμάτων
- **Καψομερή** **αυτοσυγκρότηση**
 - Διακριτές δομικές υπομονάδες, οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με συγκεκριμένο τρόπο και σχηματίζουν μεγαλύτερες διατάξεις **Μοριακοί συνοδοί** (molecular chaperones)
- **Νουκλεοκαψίδιο**: το πλήρες σύμπλοκο του νουκλεϊκού οξέος και της πρωτεΐνης που συσκευάζονται στο ίδιο ιόσωμα
 - Μέσα στο ιόσωμα συνήθως υπάρχουν, ανάλογα με τον ιό, **ένα ή περισσότερα ειδικά ένζυμα**

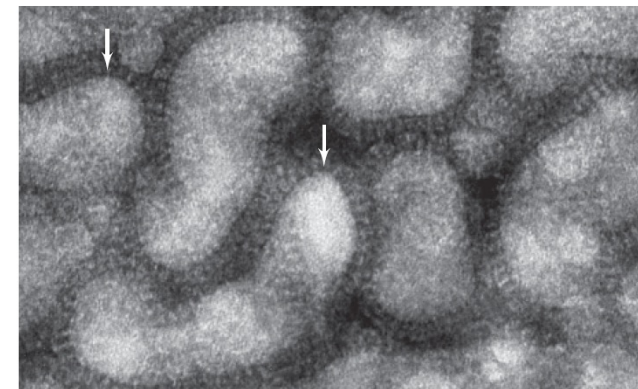
Βασική δομή ενός ιού (ιοσώματος)



Βασική δομή ενός ιού (ιοσώματος)



CDC/PHIL



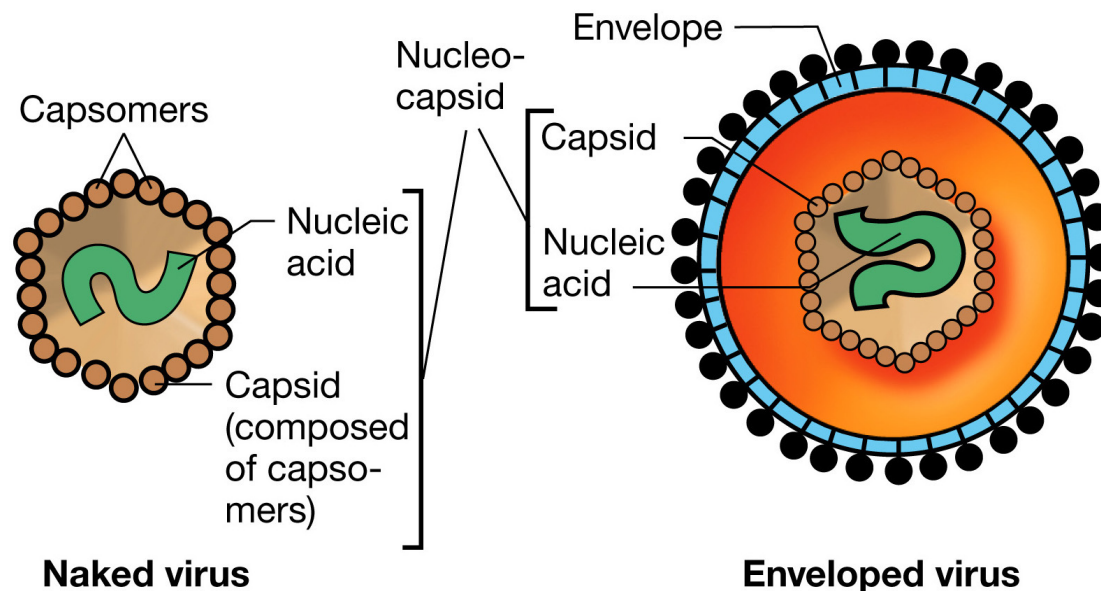
P. W. Choppin and W. Stoekenius

Φύση του ιοσώματος

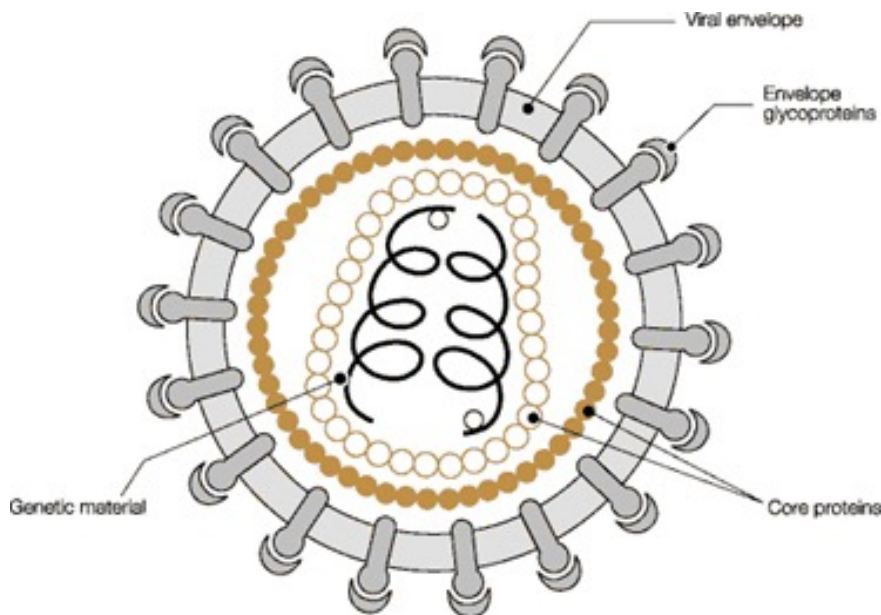
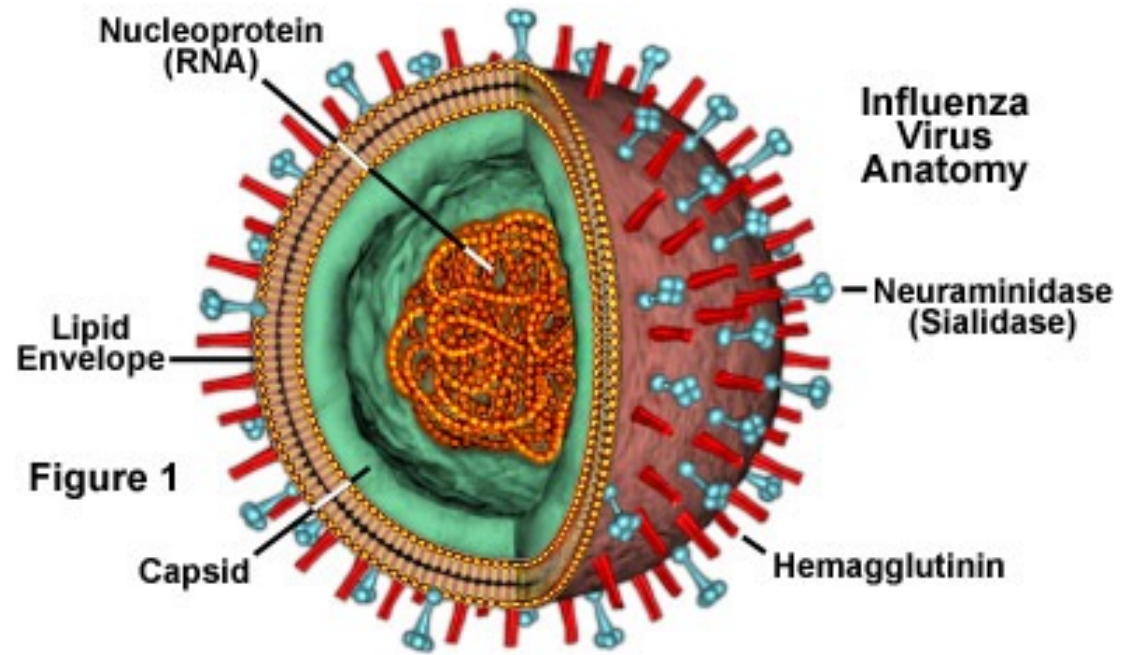
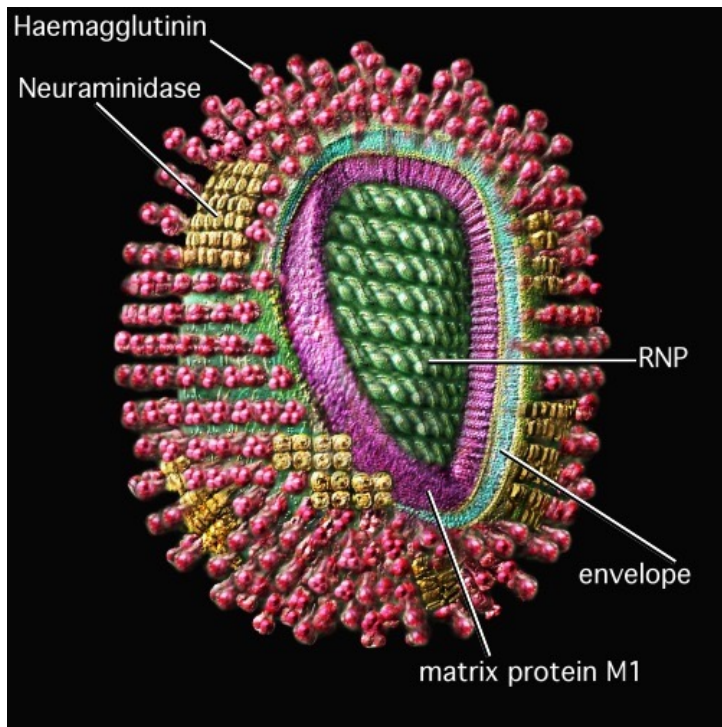
- Γυμνός ιός NAKED VIRUS
- Επενδεδυμένος ιός ή ιός με φάκελο ENVELOPED VIRUS

το καψίδιο περικλείεται μέσα σε μια μεμβράνη, το φάκελο (οι ιικές μεμβράνες αποτελούνται συνήθως από μια διπλοστοιβάδα λιπιδίων με ειδικές ιικές πρωτεΐνες)

π.χ. **ιός της γρίπης**



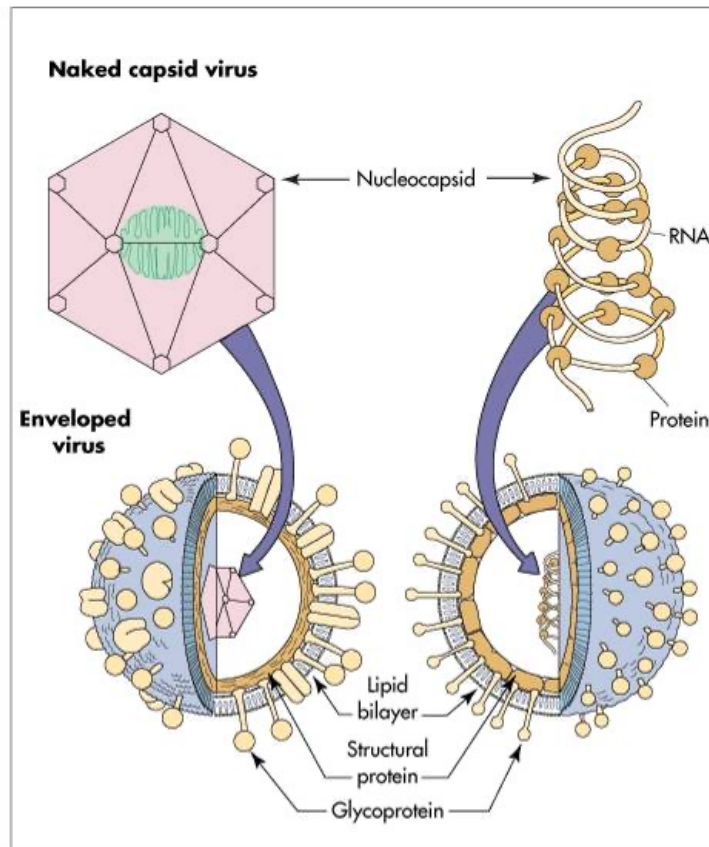
Η μεμβράνη αποτελεί το δομικό συστατικό του ιοσώματος που αλληλεπιδρά πρώτο με το κύτταρο του ξενιστή



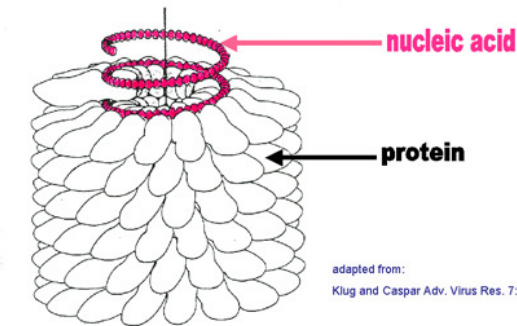
Ο ιός της γρίπης (Influenza virus)

Τα λιπίδια της μεμβράνης (του φακέλου) προέρχονται από τη μεμβράνη του ξενιστή, οι πρωτεΐνες που είναι ενσωματωμένες στη μεμβράνη κωδικοποιούνται από τον ιό.

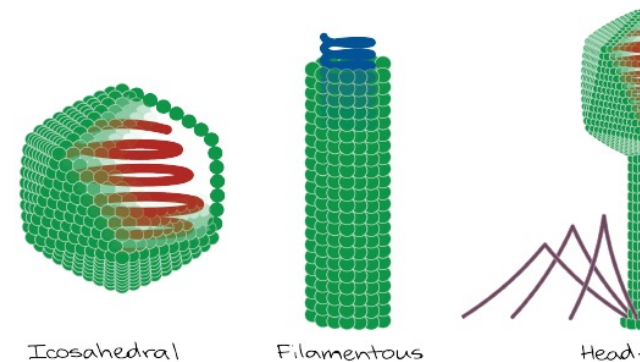
Βασική δομή ενός ιού (ιοσώματος)



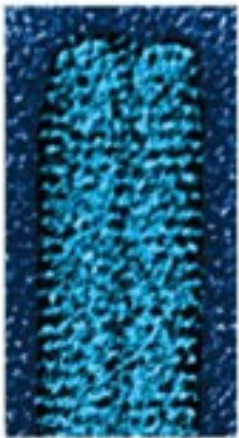
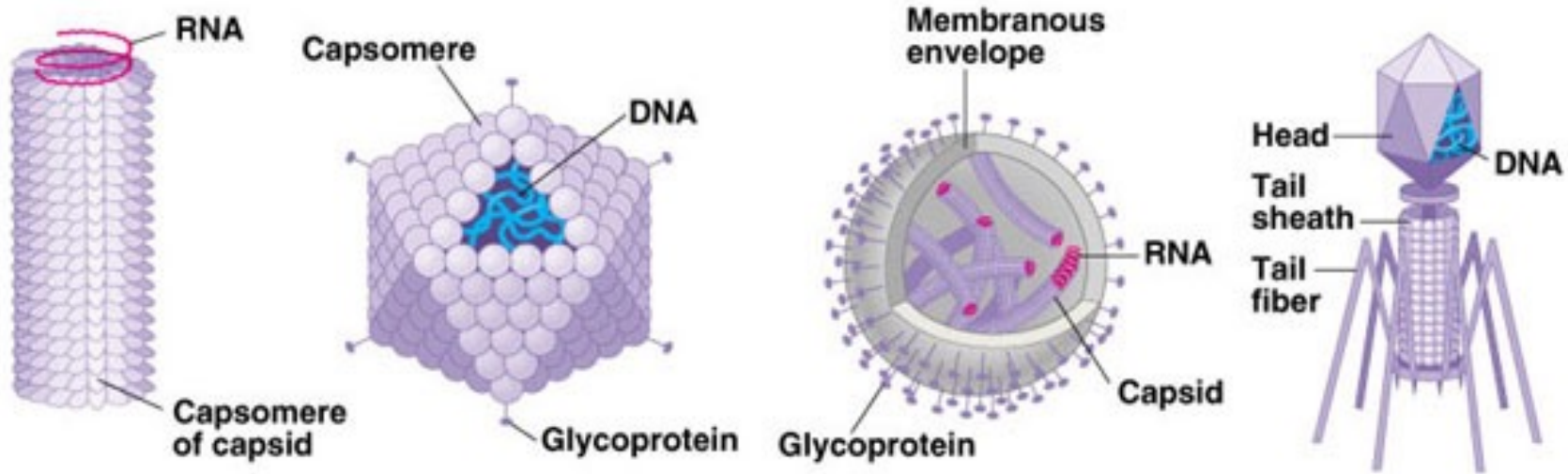
TOBACCO MOSAIC VIRUS



Capsid structure

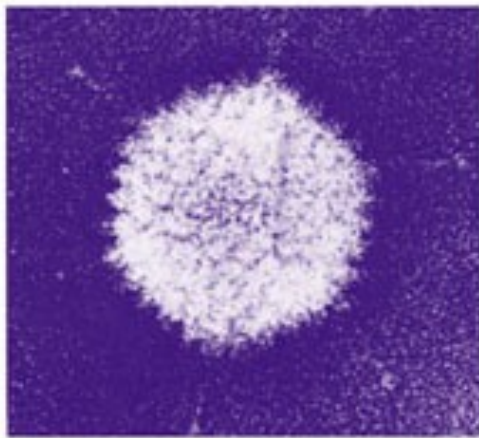


Το **καψίδιο** αποτελείται από έναν αριθμό μεμονωμένων πρωτεϊνικών μορίων, των **καψομερών**, τα οποία οργανώνονται γύρω από το νουκλεϊκό οξύ με μεγάλη ακρίβεια και αυστηρά επαναλαμβανόμενα μοτίβα.



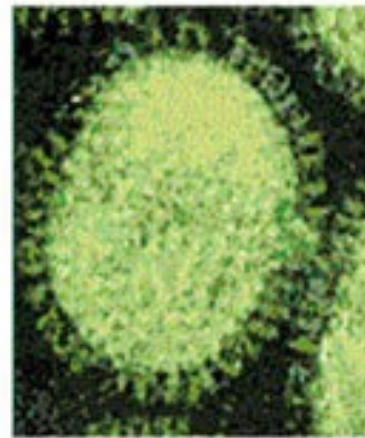
10 nm

(a) Tobacco mosaic virus



50 nm

(b) Adenoviruses



50 nm

(c) Influenza viruses



50 nm

(d) Bacteriophage T4

Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Ιδιότητες των γυμνών ιών

Component

Protein.

Properties

Is environmentally stable to the following:

Temperature

Acid

Proteases

Detergents

Drying

Is released from cell by lysis.

Consequences

Can be spread easily (on fomites, from hand to hand, by dust, by small droplets).

Can dry out and retain infectivity.

Can survive the adverse conditions of the gut.

Can be resistant to detergents and poor sewage treatment.

Antibody may be sufficient for immunoprotection.

Ιδιότητες των επενδεδυμένων ιών / ιών με φάκελο

Components

Membrane.

Lipids.

Proteins.

Glycoproteins.

Properties

Is environmentally labile—is disrupted by the following:

Acid

Detergents

Drying

Heat

Modifies cell membrane during replication.

Is released by budding and cell lysis.

Consequences

Must stay wet.

Cannot survive the gastrointestinal tract.

Spreads in large droplets, secretions, organ transplants, and blood transfusions.

Does not need to kill the cell to spread.

May need antibody and cell-mediated immune response for protection and control.

Elicits hypersensitivity and inflammation to cause immunopathogenesis.

Συμμετρία ιών

- Οι ραβδόμορφοι ιοί έχουν **ελικοειδή συμμετρία**
 - Π.χ. ο ιός του μωσαϊκού του καπνού (TMV)
- Οι σφαιρικοί ιοί έχουν **εικοσαεδρική συμμετρία**
 - Π.χ. ο ιός του θηλώματος του ανθρώπου (HPV)

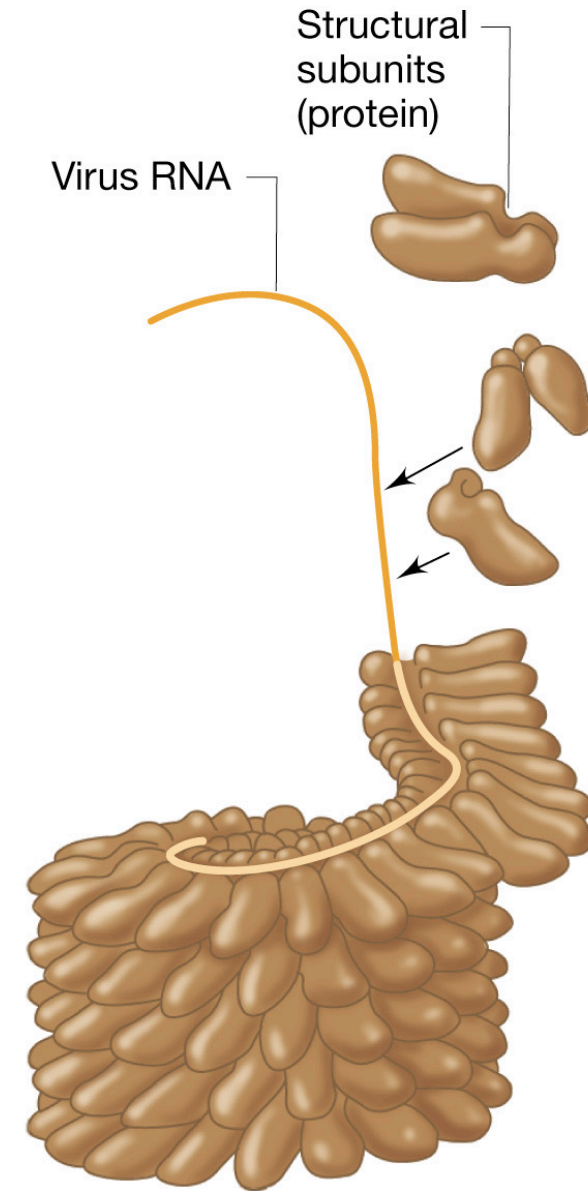
Συγκρότηση του ιοσώματος στον ιό

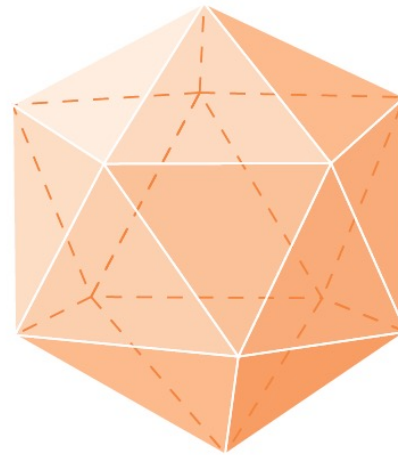
του μωσαϊκού του καπνού

(διάταξη του νουκλεϊκού οξέος και του πρωτεϊνικού περιβλήματος)

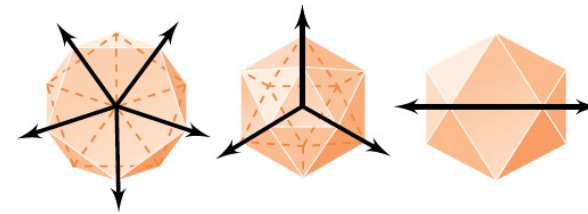
Το RNA του ιού έχει ελικοειδή διαμόρφωση και περιβάλλεται από την καψιδιακή πρωτεΐνη

TMV : Tobacco Mosaic virus





(a)



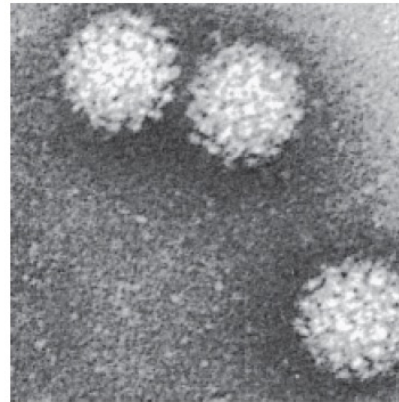
5-Fold

3-Fold

2-Fold

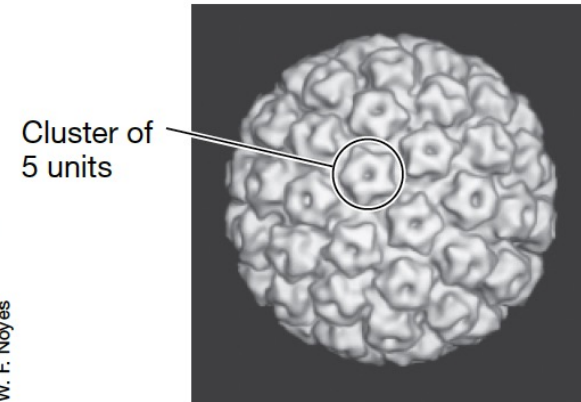
Symmetry

(b)



W. F. Noyes

(c)



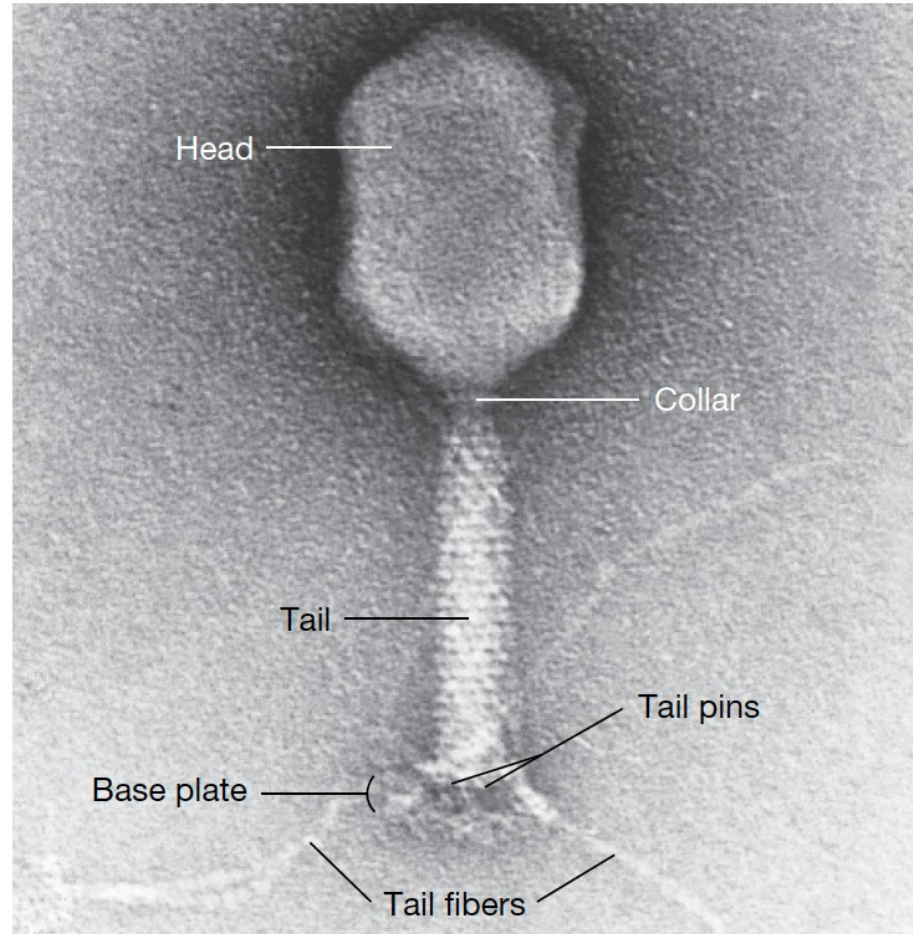
Tim Baker and Norm Olson

(d)

Εικοσαεδρική συμμετρία

π.χ. ο ιός του θηλώματος του ανθρώπου

Human Papillomavirus HPV



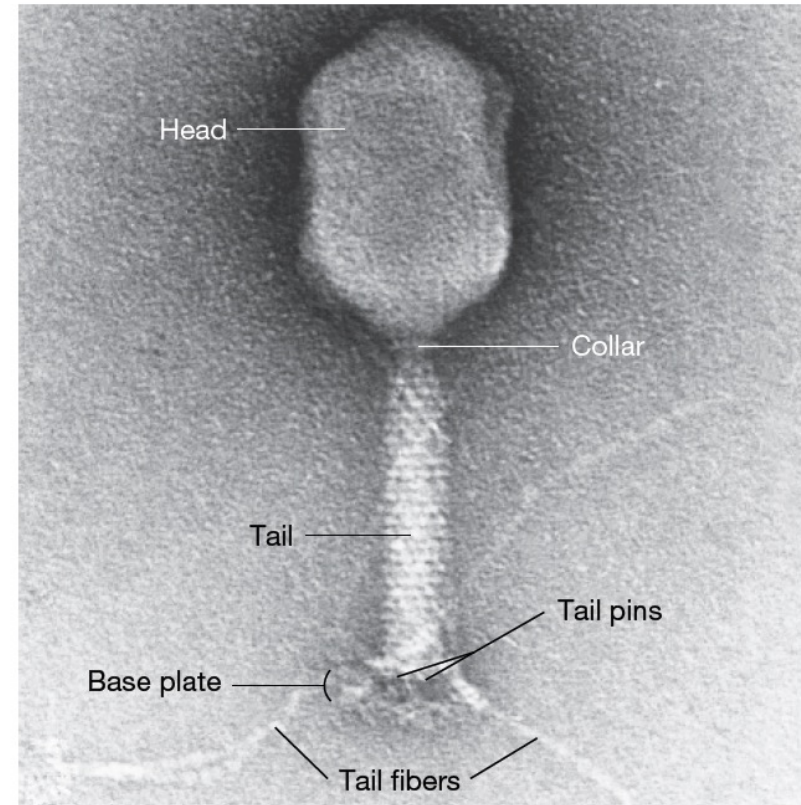
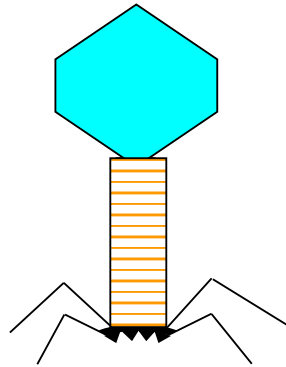
Πολύπλοκοι ιοί – Βακτηριοφάγοι – εικοσαεδρική/ραβδόμορφη συμμετρία
π.χ. Βακτηριοφάγος T4

Πολύπλοκοι ιοί



Ιοί των βακτηρίων/βακτηριοφάγοι


εικοσαεδρικές κεφαλές και
ελικοειδείς ουρές και ινίδια



Φύση του ιοσώματος

- Τα ιοσώματα ποικίλουν σημαντικά σε **μέγεθος και σχήμα**
- Μέγεθος: **20 – 300 nm**
 - ιός της ευλογιάς 200 nm
 - ιός της πολιομυελίτιδας 28 nm
- Το μεγαλύτερο ικό γονιδίωμα έχει ο βακτηριοφάγος G: **670.000 bp**

TABLE 1
GENOMES OF THE MAJOR VIRUSES INFECTING HUMANS



Group	Family	Example	Genome
I (ds DNA genome)	Papovaviridae	Papillomaviruses (HPVs)	8 Kbp
	Adenoviridae	Adenovirus	40 Kbp
	Poxviridae	Smallpox and Vaccinia	120 Kbp
	Hesperiviridae	Herpes simplex 1 and 2,	150 Kbp
		Varicella-Zoster, Epstein-Barr, Cytomegalovirus	125 Kbp 175 Kbp 240 Kbp
II (ss DNA genome)	Parvoviridae	Parvovirus	5 Kb
III (ds RNA genome)	Reoviridae	Rotavirus (11 pieces)	22 Kbp
IV (+ ss RNA genome)	Picornaviridae	Polio-, Rhino-, Hep. A	8 Kb
	Coronaviridae	Coronavirus	28 Kb
	Togaviridae	Rubella	12 Kb
	Flaviviridae	Hepatitis C (HCV)	10 Kb
V (- ss RNA genome)	Rhaboviridae	Rabies	11 Kb
	Paramyxoviridae	Mumps and measles	14 Kb
	Orthomyxoviridae	Influenza (8 pieces)	12 Kb
	Bunyaviridae	Hantavirus (3 pieces)	18 Kb
	Arenaviridae	Lassa (2 pieces)	12 Kb
Filoviridae	Ebola and Marburg	13 Kb	
VI (RNA reverse transcribing)	Retroviridae	HIV	10 Kb
VII (DNA reverse transcribing)	Hepadnaviridae	Hepatitis B	3 Kbp

Τα ένζυμα των ιοσωμάτων

- Βακτηριοφάγοι **λυσοζύμη**
- Ρετροϊοί **αντίστροφη μεταγραφάση**
- Ιοί **νευραμινιδάση** (απελευθέρωση του ιού, π.χ. ιός γρίπης)

ΠΟΛΛ/ΣΜΟΣ ΤΩΝ ΙΩΝ / VIRUS REPLICATION

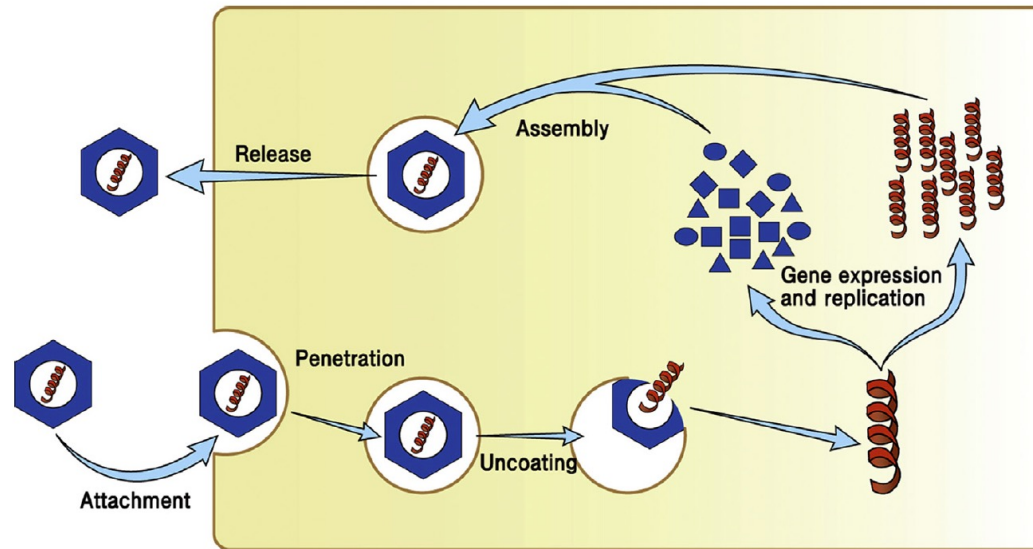


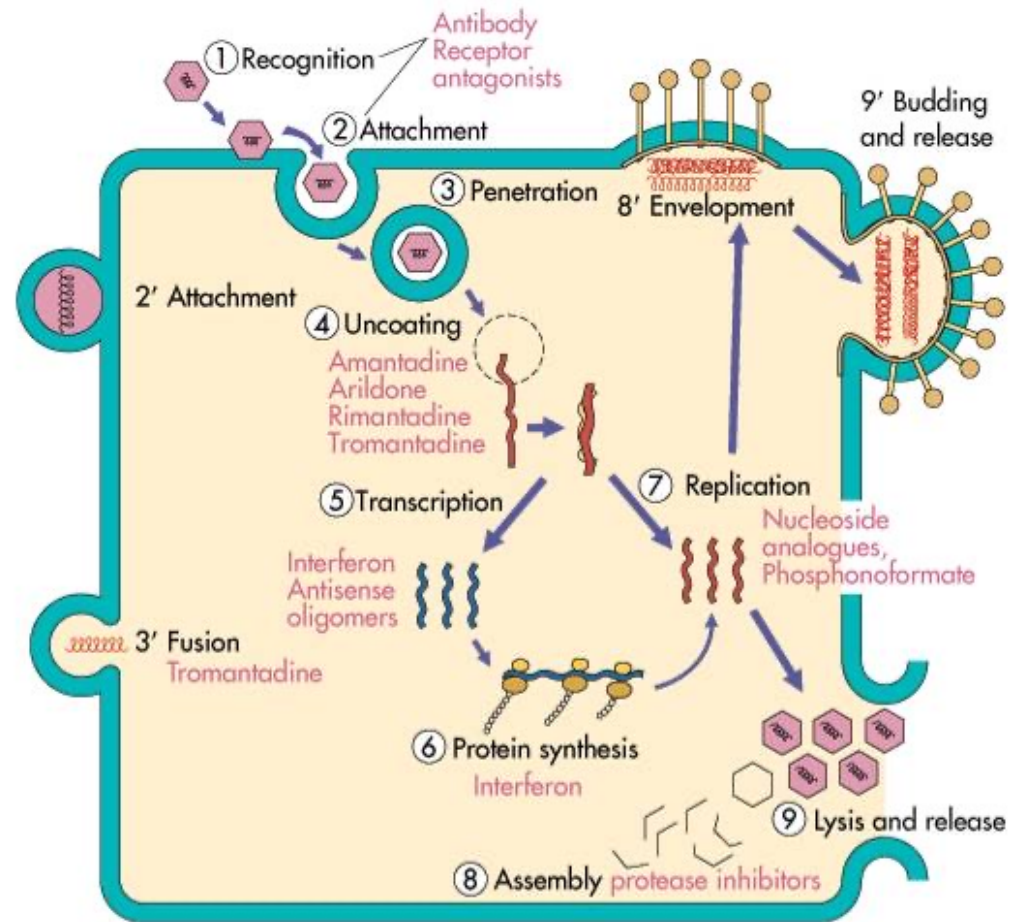
FIGURE 3.1 The life cycle of virus. The virus life cycle could be divided into six steps: attachment, penetration, uncoating, gene expression and replication, assembly, and release. The viral capsid (blue) and genome (brown) are schematically drawn for the purpose of explanation. The nucleus is

Infectious cycle

All viruses reproduce via three basic steps.

1. Viruses deliver their genome into a host cell (entry)
2. Viruses commandeer the host cell transcription and translation machineries and utilize host cell building blocks to copy viral genomes (replication) and synthesize viral proteins (translation)
3. Viral genomes and proteins are self-assembled and exit host cell as new infected particle (assembly)

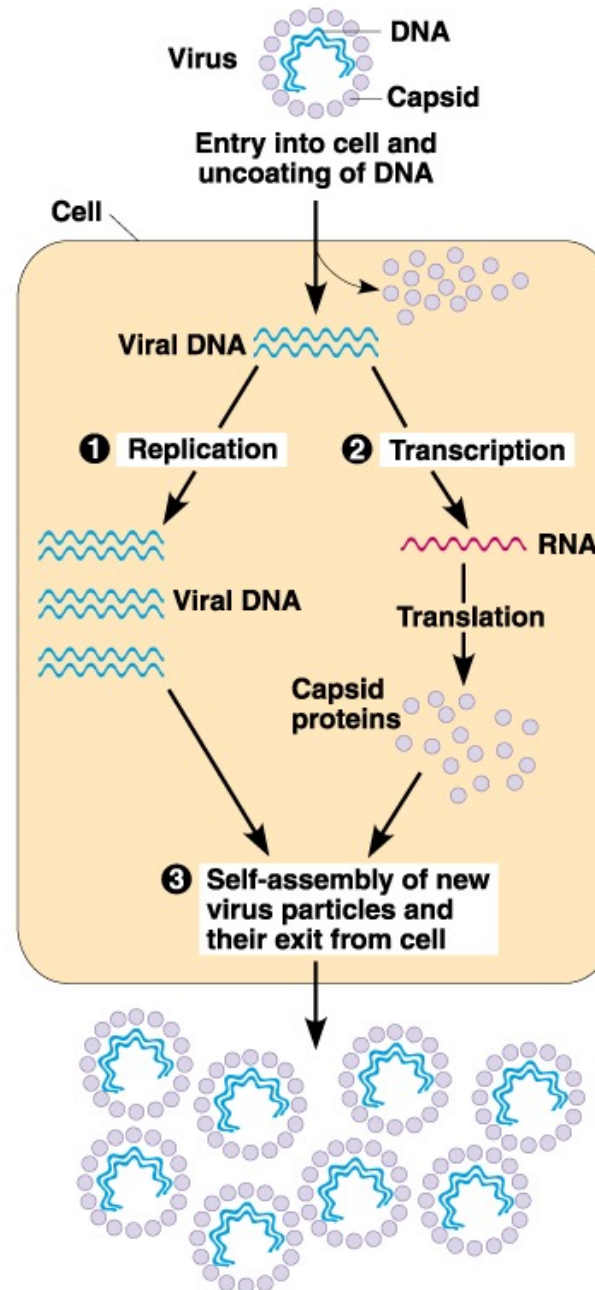
ΠΟΛΛ/ΣΜΟΣ ΤΩΝ ΙΩΝ / VIRUS REPLICATION



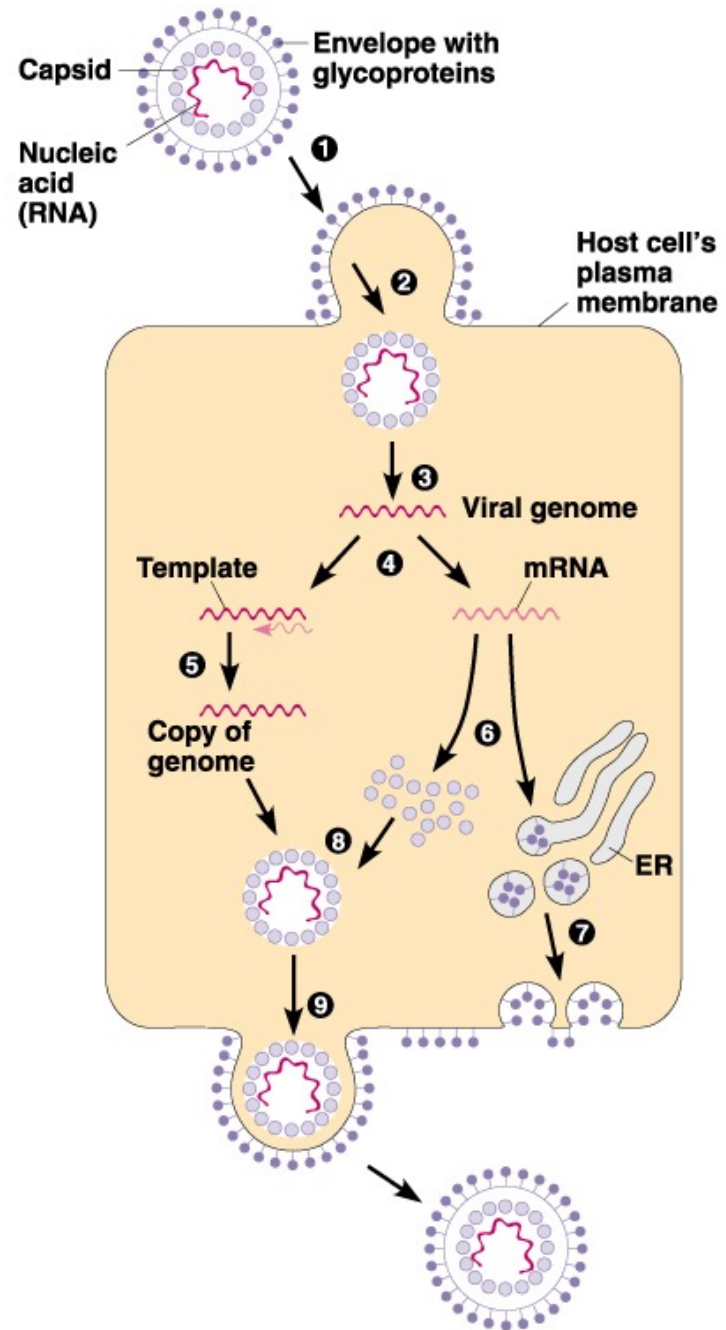
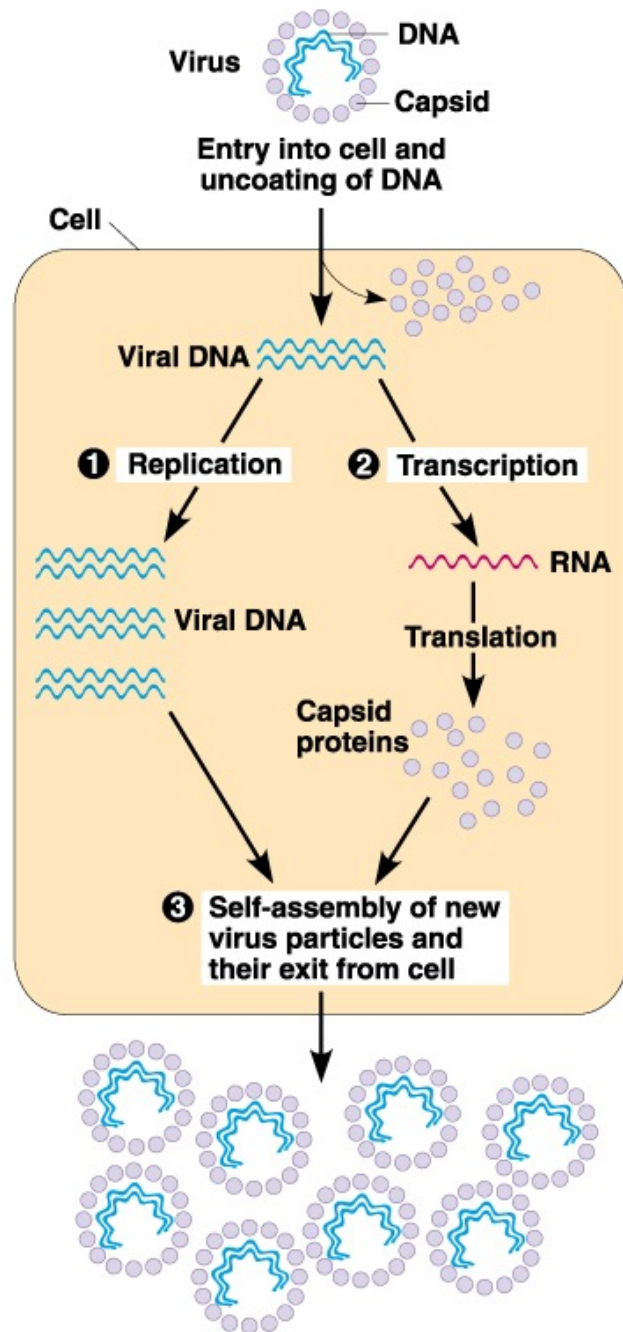
Other major targets:
Nucleotide biosynthesis and mutation: ribavirin
Thymidine kinase (drug activation): acyclovir, penciclovir
Neuraminidase: zanamivir, oseltamivir

ΠΟΛΛ/ΣΜΟΣ ΤΩΝ ΙΩΝ

VIRUS REPLICATION



©1999 Addison Wesley Longman, Inc.



ΙΚΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ

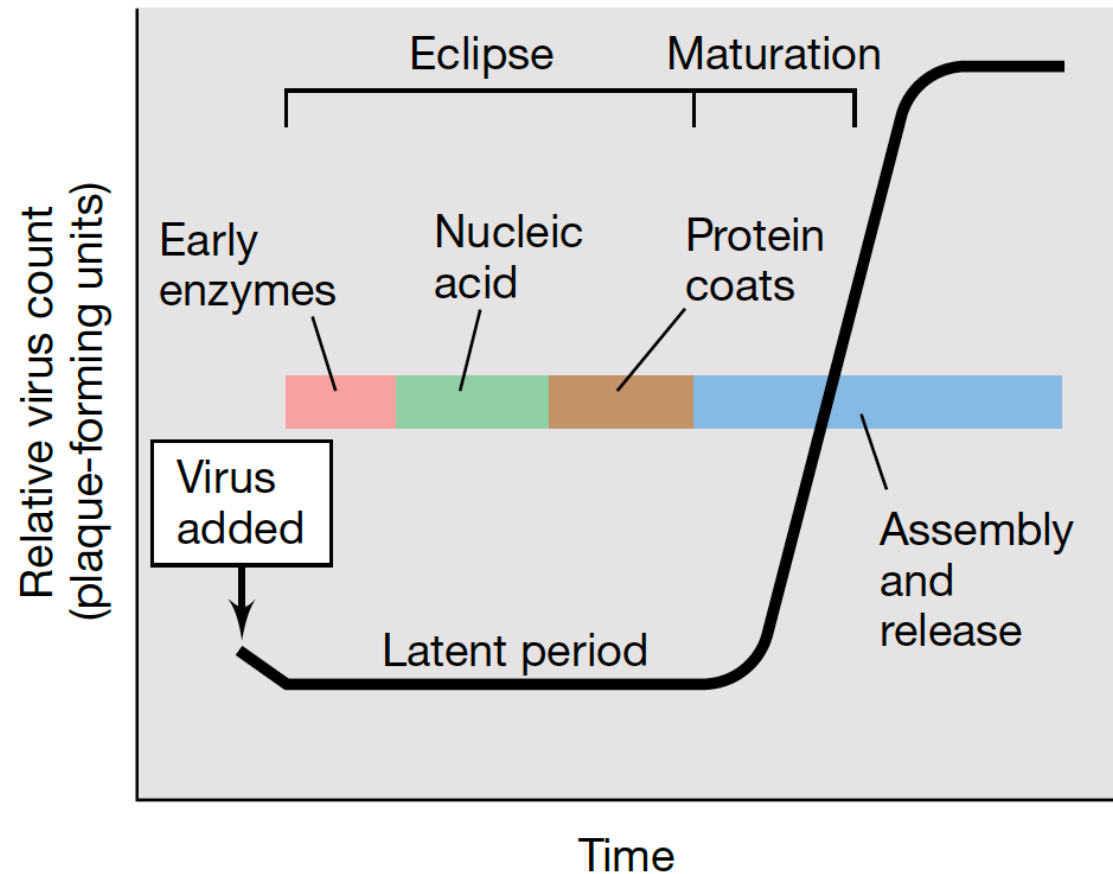
- Βασικά στάδια του ιικού πολλαπλασιασμού στους **βακτηριοφάγους**
(5 στάδια) (1 κύκλος = 20-60 min)
- **Μονοφασική καμπύλη ανάπτυξης** της ιικής αντιγραφής σε κυτταροκαλλιέργεια μετά από μόλυνση με ιό
 - Έκλειψη
 - Λανθάνουσα περίοδος
 - Περίοδος ωρίμανσης
 - Απελευθέρωση (1 κύκλος = 8-40 ώρες)

ΙΙΚΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ

Η μονοφασική καμπύλη ανάπτυξης της ιικής αντιγραφής

Μονοφασική καμπύλη ανάπτυξης της ιικής αντιγραφής σε κυτταροκαλλιέργεια μετά από μόλυνση με ιό

- Έκλειψη
- Λανθάνουσα περίοδος
- Περίοδος ωρίμανσης
- Απελευθέρωση



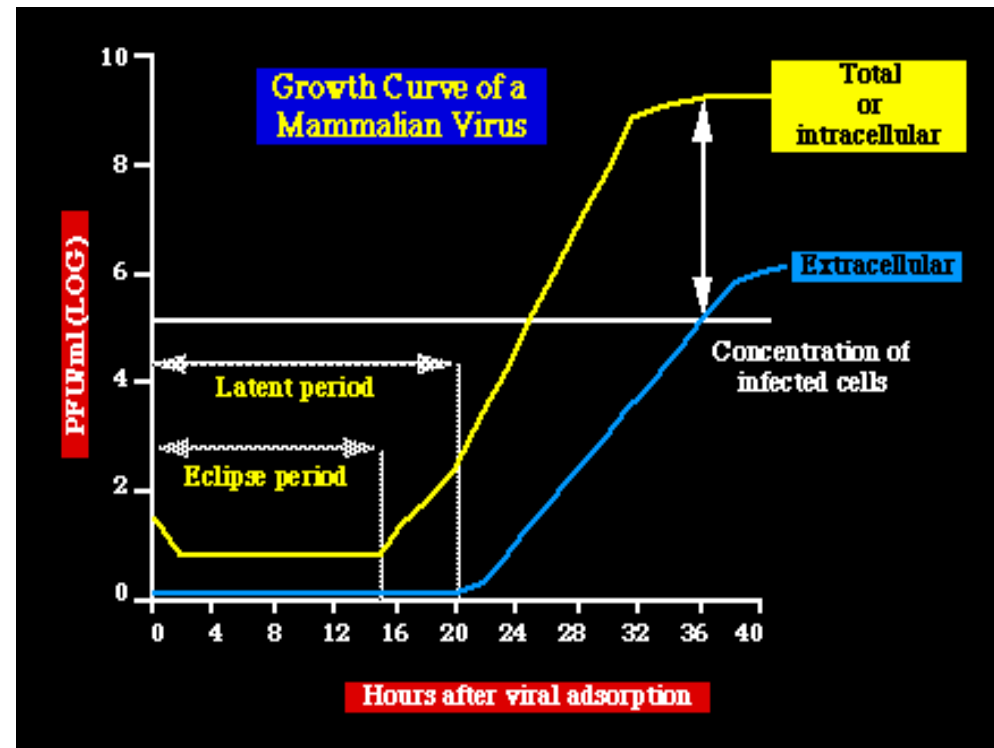
Virus Life Cycle

Early Phase:

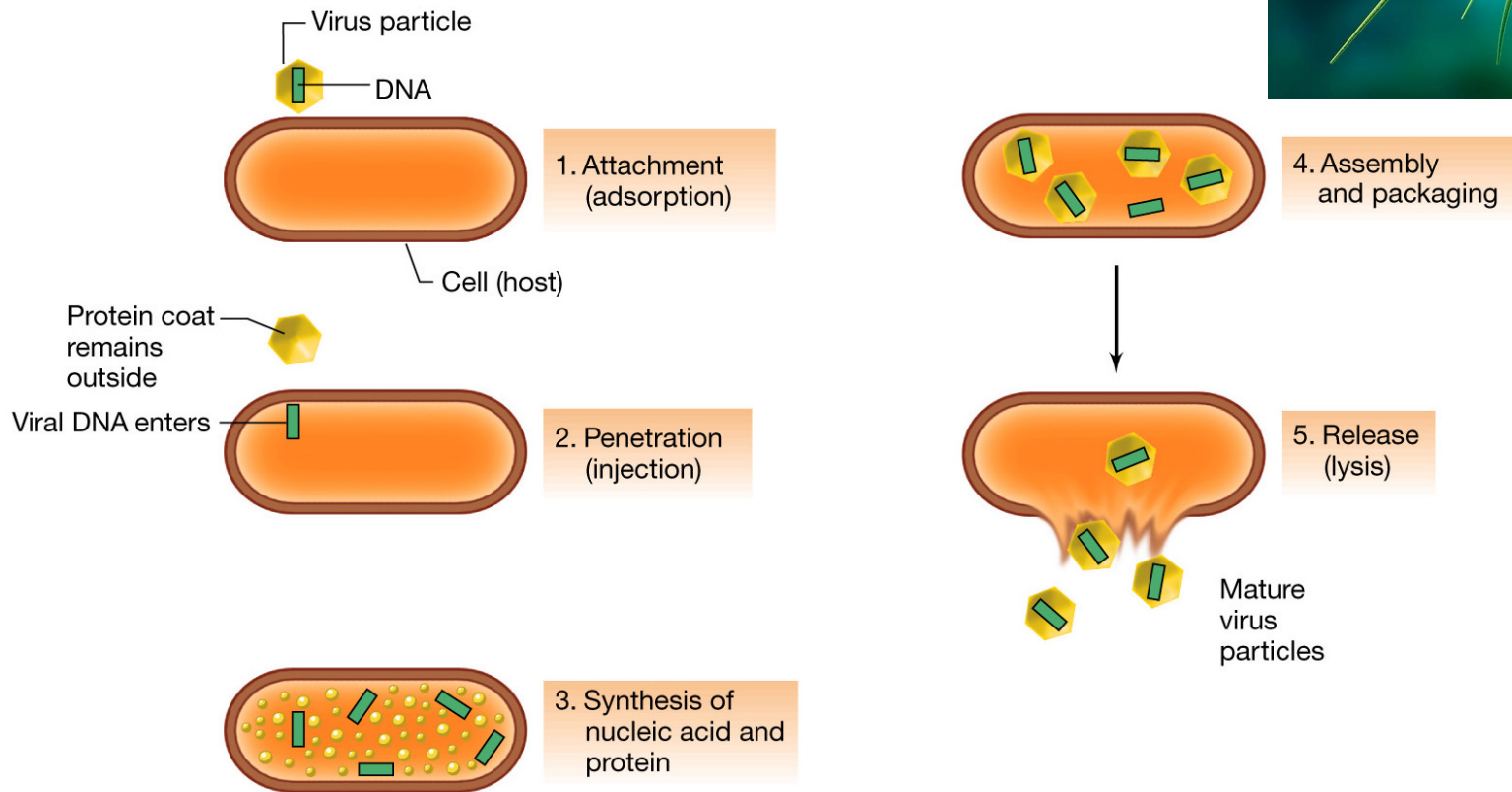
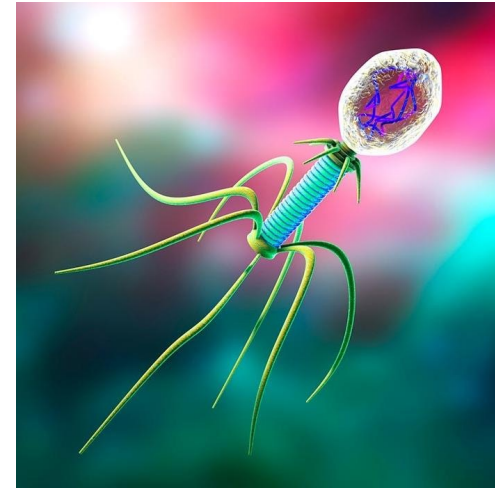
- i Attachment to and entry of the virion into the host cell;
- ii Disassembly of the infectious particle;
- iii Replication of the viral genome;

Late Phase:

- iv Replication of virus structural components;
- v Reassembly of the replicated pieces into progeny virus particles;
- vi Release from the host cell.



Ο βιολογικός κύκλος ενός βακτηριακού ιού



Βιολογικός κύκλος βακτηριακού ιού/βακτηριοφάγου

- ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ
- ΔΙΕΙΣΔΥΣΗ
- ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΟΥΚΛΕΪΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ
 - ΣΥΓΚΡΟΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
 - ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ (ΛΥΣΗ)

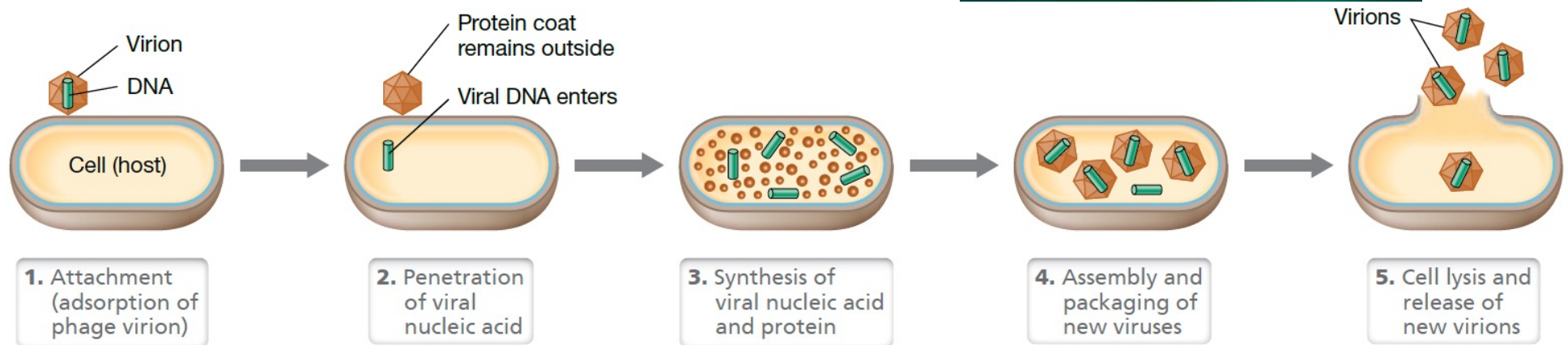
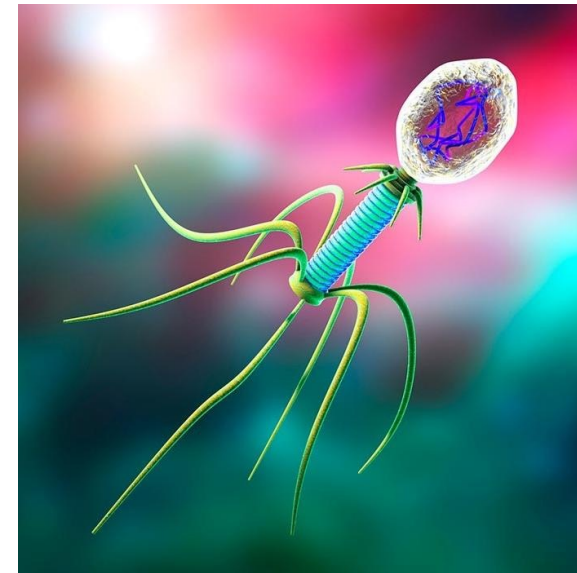
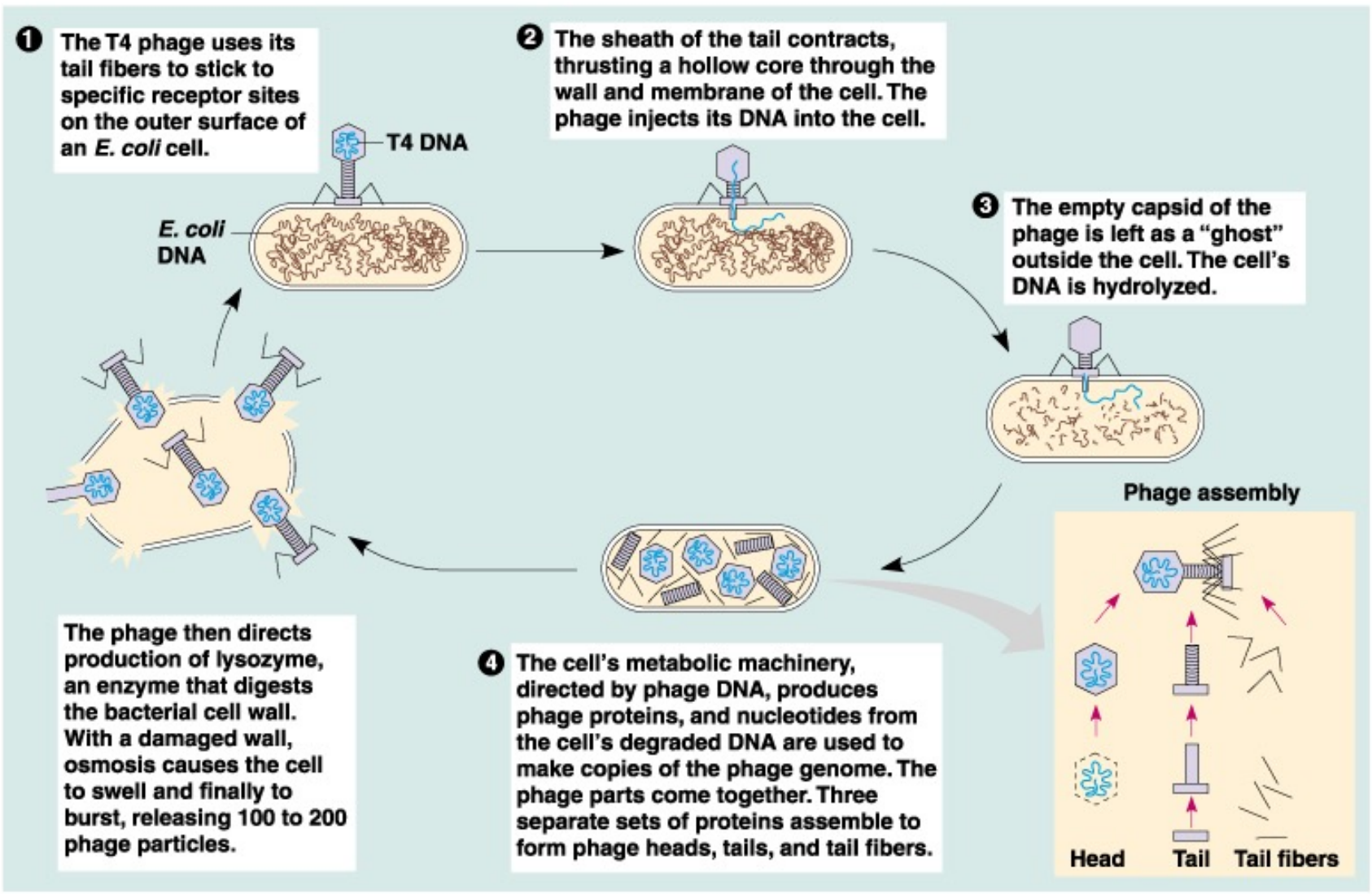
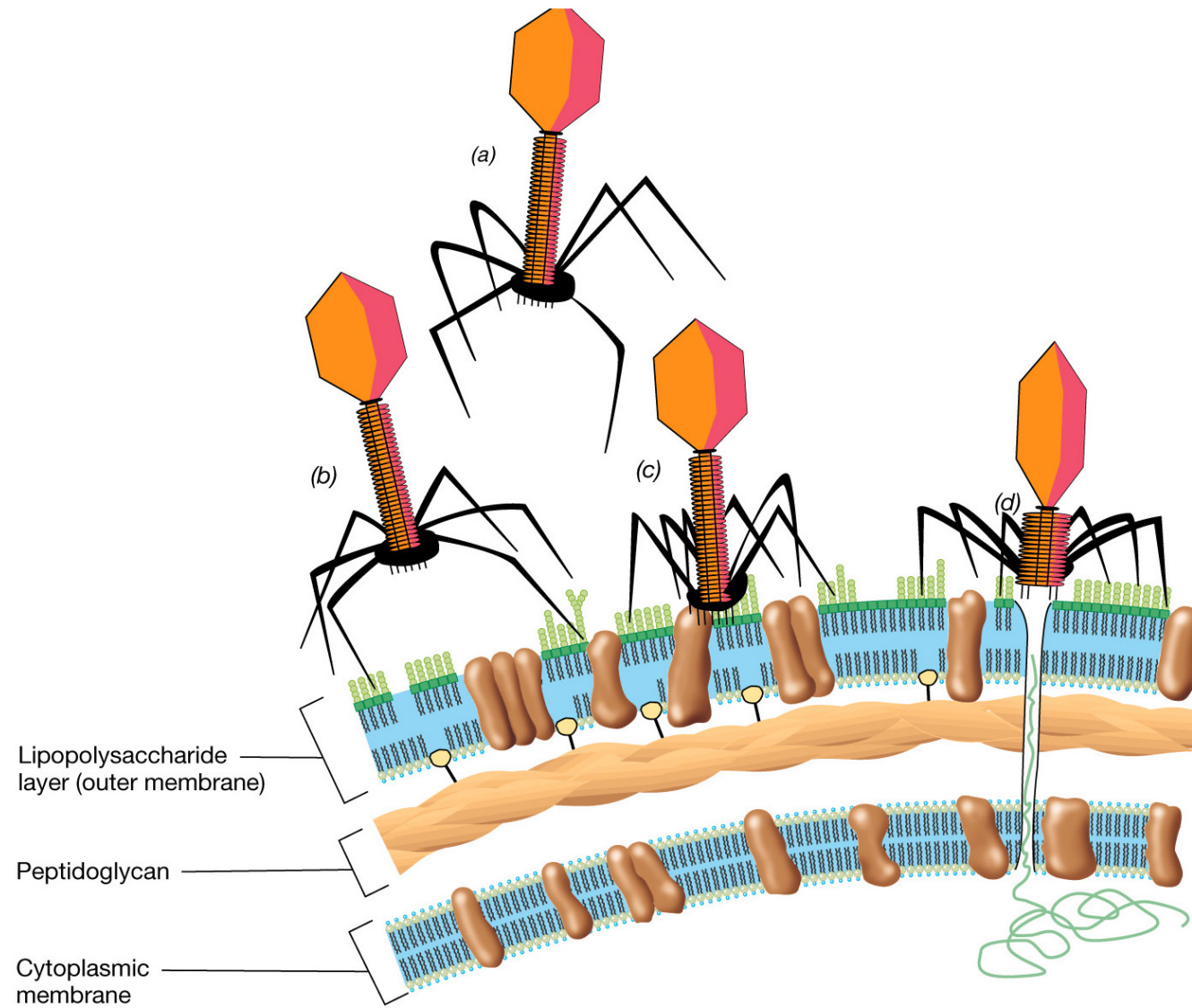


Figure 8.7 The replication cycle of a bacterial virus. The virions and cells are not drawn to scale. The burst size can be a hundred or more virions per host cell.



©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

Βακτηριοφάγος T4 – *E. coli*



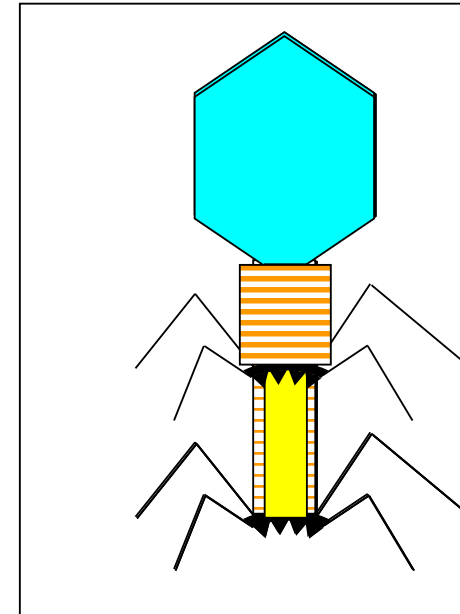
ΜΟΛΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Προσρόφηση (LPS για T4)

Μη αντιστρεπτή προσκόλληση

Συστολή της θήκης του ουραίου στελέχους

Διείσδυση του DNA



Διαφορά βακτηριοφάγων και ιών ζωικών κυττάρων (SOS)

Βακτηριοφάγοι Διείσδυση του DNA στο κύτταρο του ξενιστή

(εξαίρεση φ6)

Ιοί ζώων Διείσδυση ολόκληρου του ιοσωματίου

TABLE 8.1 Some bacteriophages of *Escherichia coli*

<i>Bacteriophage</i>	<i>Virion structure</i>	<i>Genome composition^a</i>	<i>Genome structure</i>	<i>Size of genome^b</i>
MS2	Icosahedral	ssRNA	Linear	3,600
φX174	Icosahedral	ssDNA	Circular	5,400
M13, f1, and fd	Filamentous	ssDNA	Circular	6,400
Lambda	Head & tail	dsDNA	Linear	48,500
T7 and T3	Head & tail	dsDNA	Linear	40,000
T4	Head & tail	dsDNA	Linear	169,000
Mu	Head & tail	dsDNA	Linear	39,000

^ass, single-stranded; ds, double-stranded.

^bIn bases (ss genomes) or base pairs (ds genomes). These viral genomes have been sequenced and thus their lengths are known precisely. However, the sequence and length often vary slightly among different isolates of the same virus. Hence, the genome sizes listed here have been rounded off in all cases.

ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ

- **ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ** (μόρια επιφάνειας του κυττάρου του ξενιστή)
- Υποδοχέας φάγου T1 πρωτεΐνη πρόσληψης σιδήρου
- Υποδοχέας φάγου λάμδα πρωτεΐνη πρόσληψης μανόζης
- Οι υποδοχείς καθορίζουν το εάν ένα κύτταρο είναι **επιδεκτικό μόλυνσης!**
π.χ. υποδοχέας του ιού της γρίπης (σιαλικό οξύ), υποδοχέας του HIV (CD4)

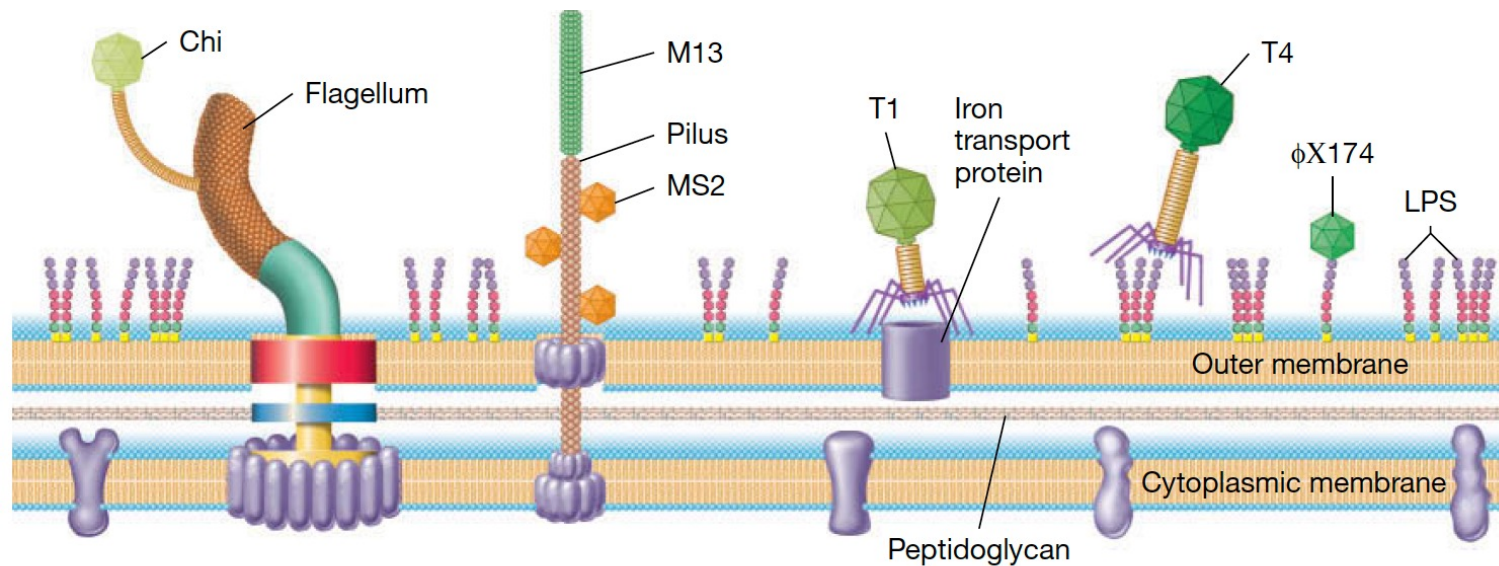


Figure 8.11 Bacteriophage receptors. Examples of the cell receptor sites used by different bacteriophages that infect *Escherichia coli*. All phages depicted except for MS2 are DNA phages.

ΔΙΕΙΣΔΥΣΗ

- **Επιτρεπτικά κύτταρα** (όσα κύτταρα επιτρέπουν τελικά τον πολλ/σμό κάποιου ιού)
- **Εισαγωγή του ιοσώματος** ολόκληρου στο κύτταρο του ξενιστή με ενδοκυττάρωση
- **Μερική ή ολική αφαίρεση του ιικού καψιδίου ή απέκδυση**

Μηχανισμοί προφύλαξης/αντίστασης

- **Απουσία του υποδοχέα**
- **Περιορισμός του ιού** (καταστροφή του δίκλωνου DNA του ιού με περιοριστικά ένζυμα (π.ε.))
- **Τροποποίηση του DNA**
του ξενιστή με μεθυλίωση

Αντίσταση του ιού: τροποποίηση του ιικού DNA με **γλυκοζυλίωση**

(αποκλειστικά στους άρτιους φάγους) και μεθυλίωση

(η τροποποίηση λαμβάνει χώρα πάντα μετά την αντιγραφή)

οι T3 και T7 παράγουν **πρωτεΐνες που αναστέλλουν τη δράση των π.ε.**

The Antiviral System of *Bacteria* and *Archaea*: CRISPR

A major antiviral defense of both *Bacteria* and *Archaea* is CRISPR, the clustered regularly interspaced short palindromic repeats found in the chromosomes of many species that help protect them from bacteriophage infection (↻ Section 11.12).

CRISPR : clustered regularly interspaced short palindromic repeats -
ομαδοποιημένες τακτικά διακεκομμένες
βραχείες παλινδρομικές επαναλήψεις

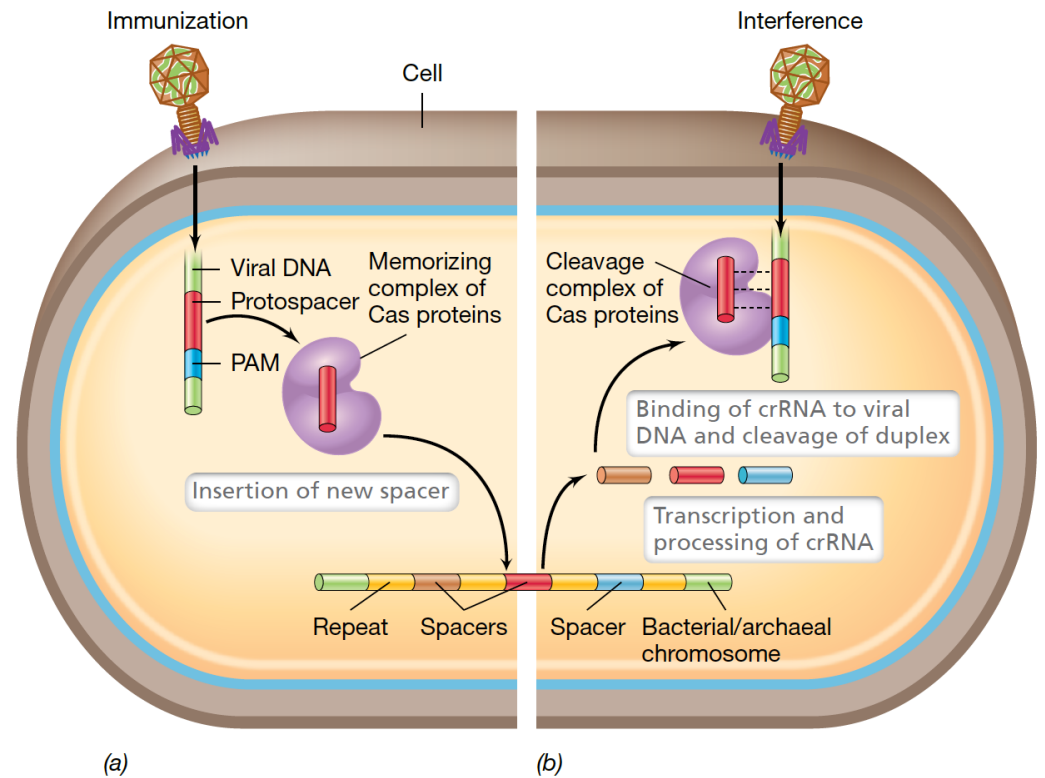
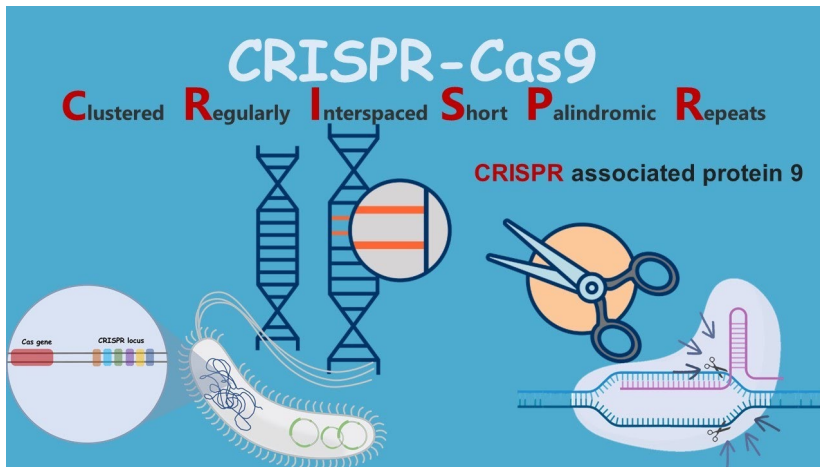
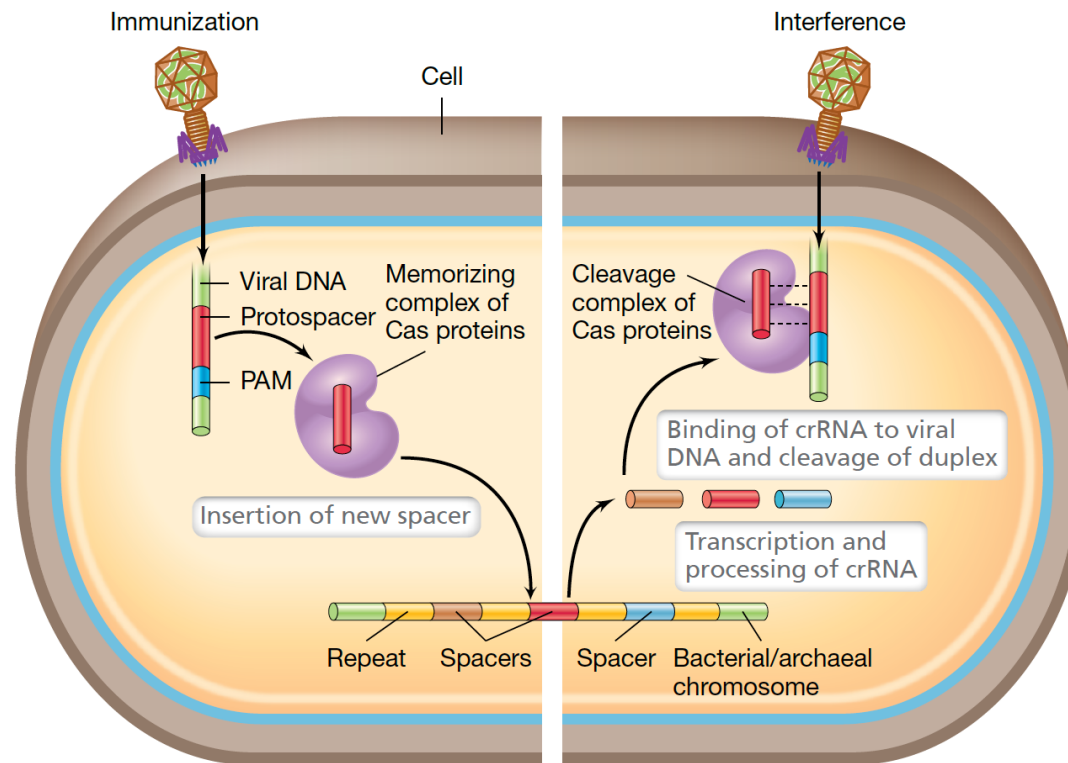


Figure 10.28 CRISPR defense against viruses. (a) Immunization. Incoming viral DNA is targeted by the memorizing complex of Cas proteins. This complex selects a protospacer region based on protospacer adjacent motif (PAM) sequences located on the virus genome. Once the protospacer is excised from the viral genome, the memorizing complex inserts the protospacer into the CRISPR region of the chromosome, resulting in a unique spacer region. (b) Interference. The chromosomal CRISPR region is transcribed and processed into crRNAs that correspond to the individual spacer regions. Cas proteins bind to these crRNAs and search for complementary DNA. If a crRNA binds to the DNA of an invading virus, forming a crRNA:DNA duplex, the endonuclease activity of the cleavage complex is triggered and results in the degradation of incoming viral DNA.

CRISPR : προκαρυωτικό σύστημα ανοσίας

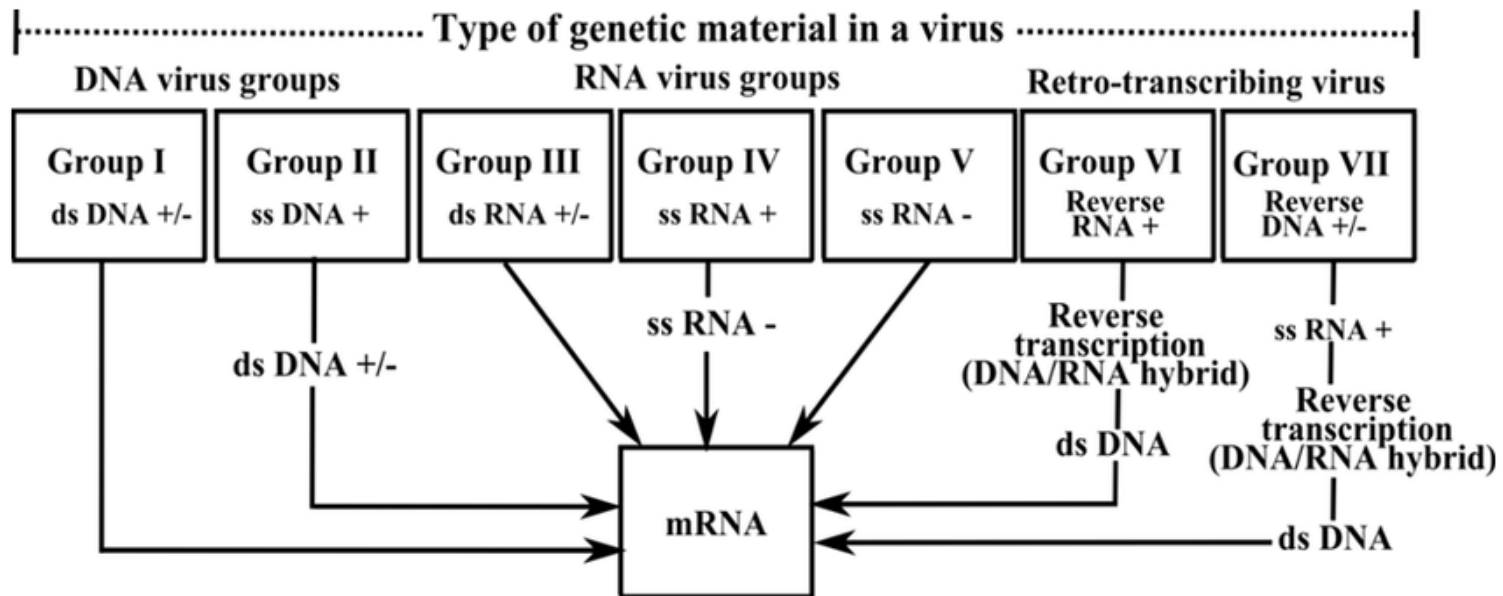
Το σύστημα CRISPR είναι ένας RNA-εξαρτώμενος μηχανισμός προστασίας του προκαρυωτικού γονιδιώματος από μόρια-εισβολείς DNA που προκύπτουν από μόλυνση ή σύζευξη. Όταν μικρά μόρια RNA που προέρχονται από τις διαχωριστικές αλληλουχίες της περιοχής CRISPR προσδεθούν σε εισερχόμενο συμπληρωματικό DNA, τότε οι πρωτεΐνες Cas καταστρέφουν το «διμερές» νουκλεϊκό οξύ.

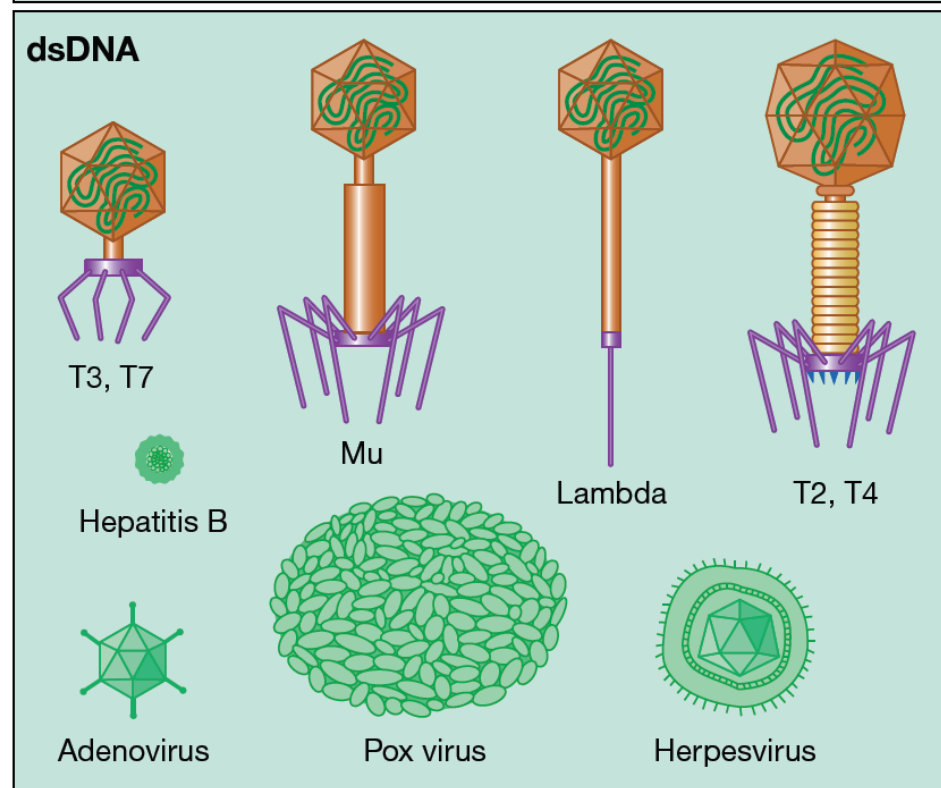
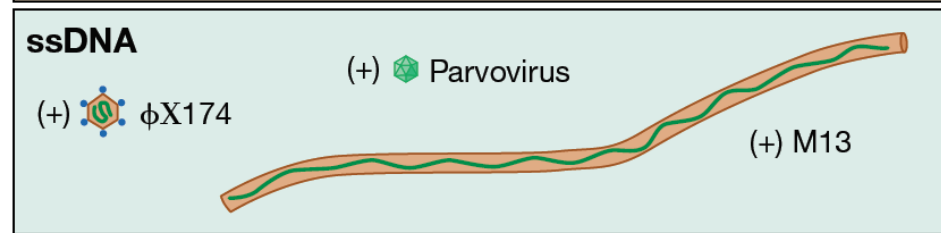
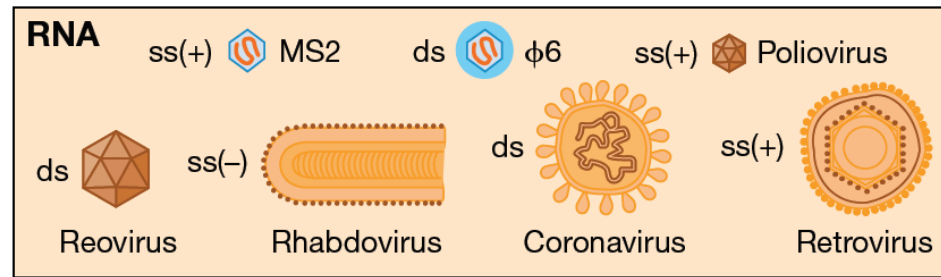


ΊΙΚΟΣ ΠΟΛΛ/ΣΜΟΣ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

- **ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΒΑΛΤΙΜΟΡΕ**

βασίζεται στη σχέση του γονιδιώματος ενός ιού με το mRNA του





(b)

100 nm

Σύστημα ταξινόμησης του Baltimore

I	ds DNA	λ, T4, ερπητοϊός, ιός ευλογιάς
II	ss DNA	φΧ174, ιός της αναιμίας των πουλερικών
III	ds RNA	φ6, ρεοϊοί
IV	ss RNA +	MS2, ιός της πολιομυελίτιδας
V	ss RNA –	ιός της γρίπης, ιός της λύσσας
VI	ss RNA + (DNA)	ρετροϊοί
VII	ds DNA (RNA)	ιός της ηπατίτιδας B

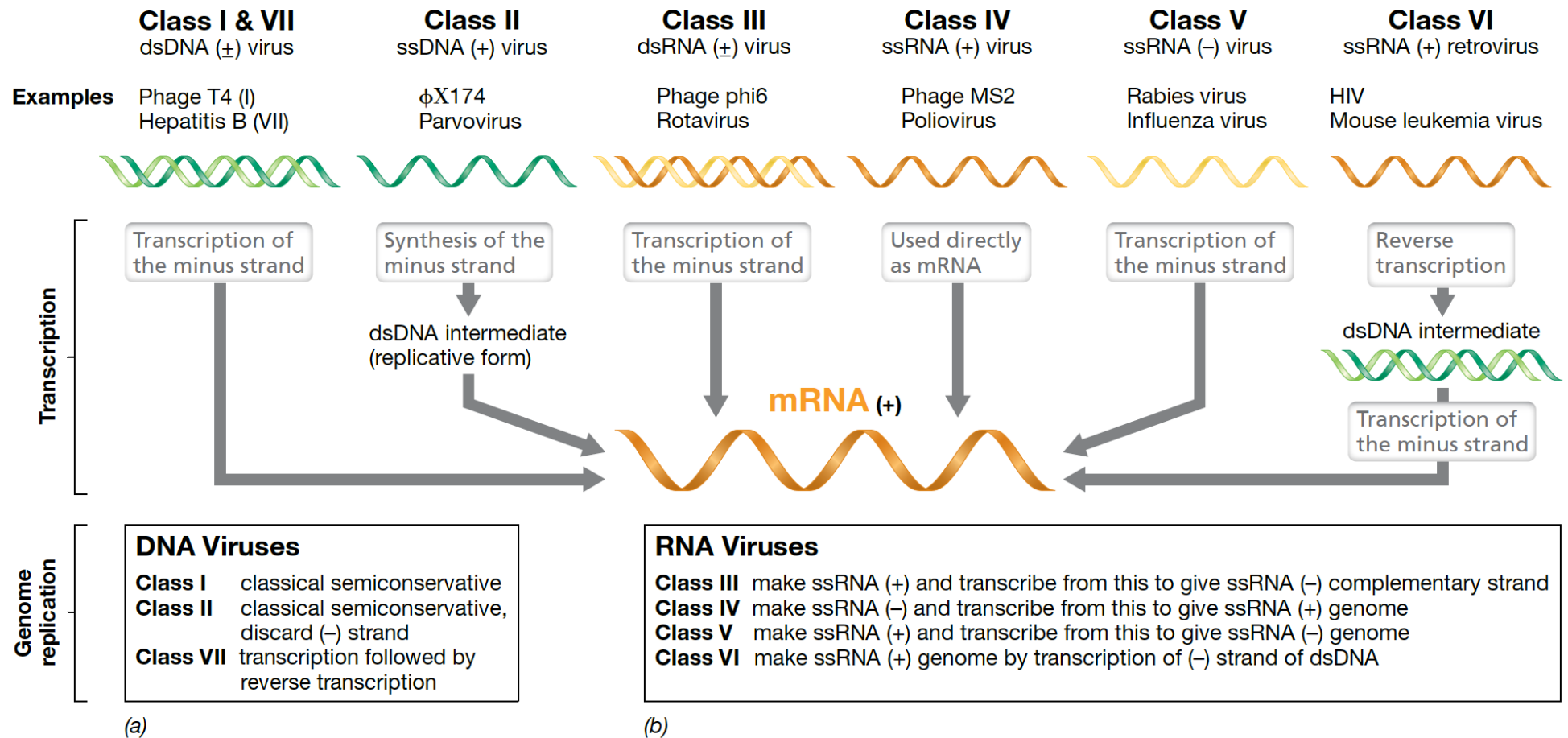


Figure 10.2 The Baltimore classification of viral genomes. Seven classes of viral genomes are known. The genomes can be either (a) DNA or (b) RNA, and either single-stranded (ss) or double-stranded (ds). With the exception of classes V and VI viruses, where the only known examples infect eukaryotic hosts, the top example listed is a bacterial virus and the bottom example an animal virus. The path each viral genome takes to form its mRNA and the strategy each uses for replication is shown.

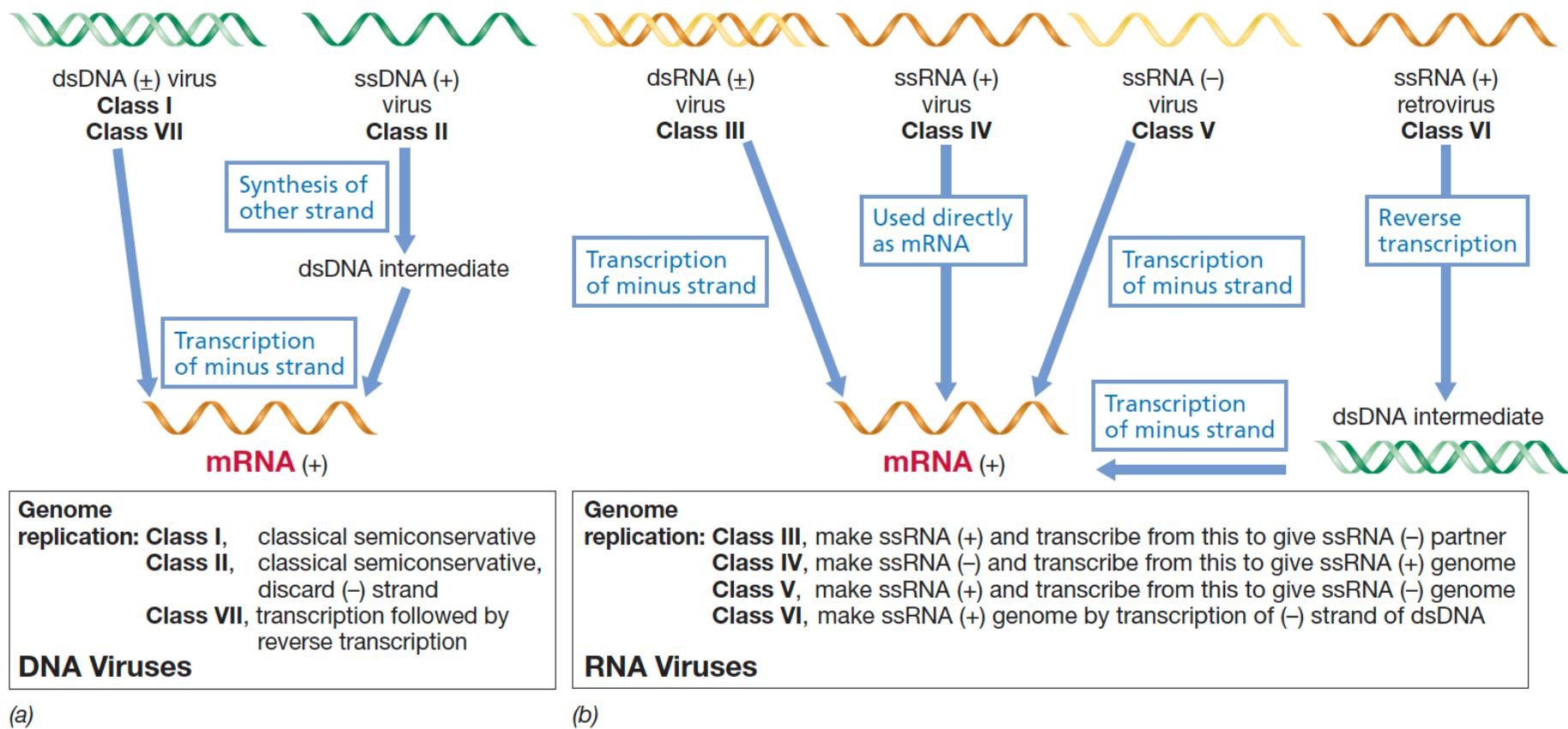
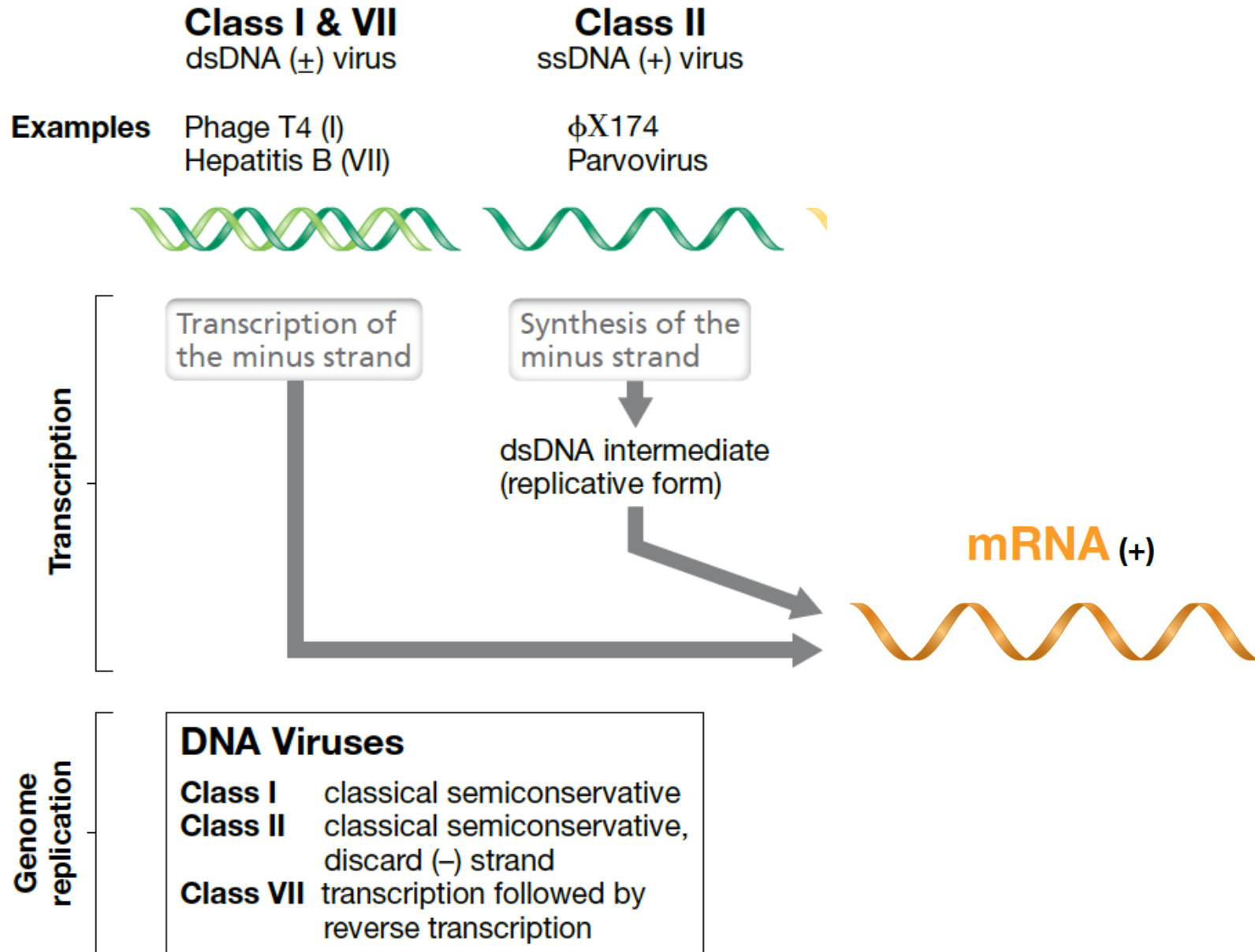
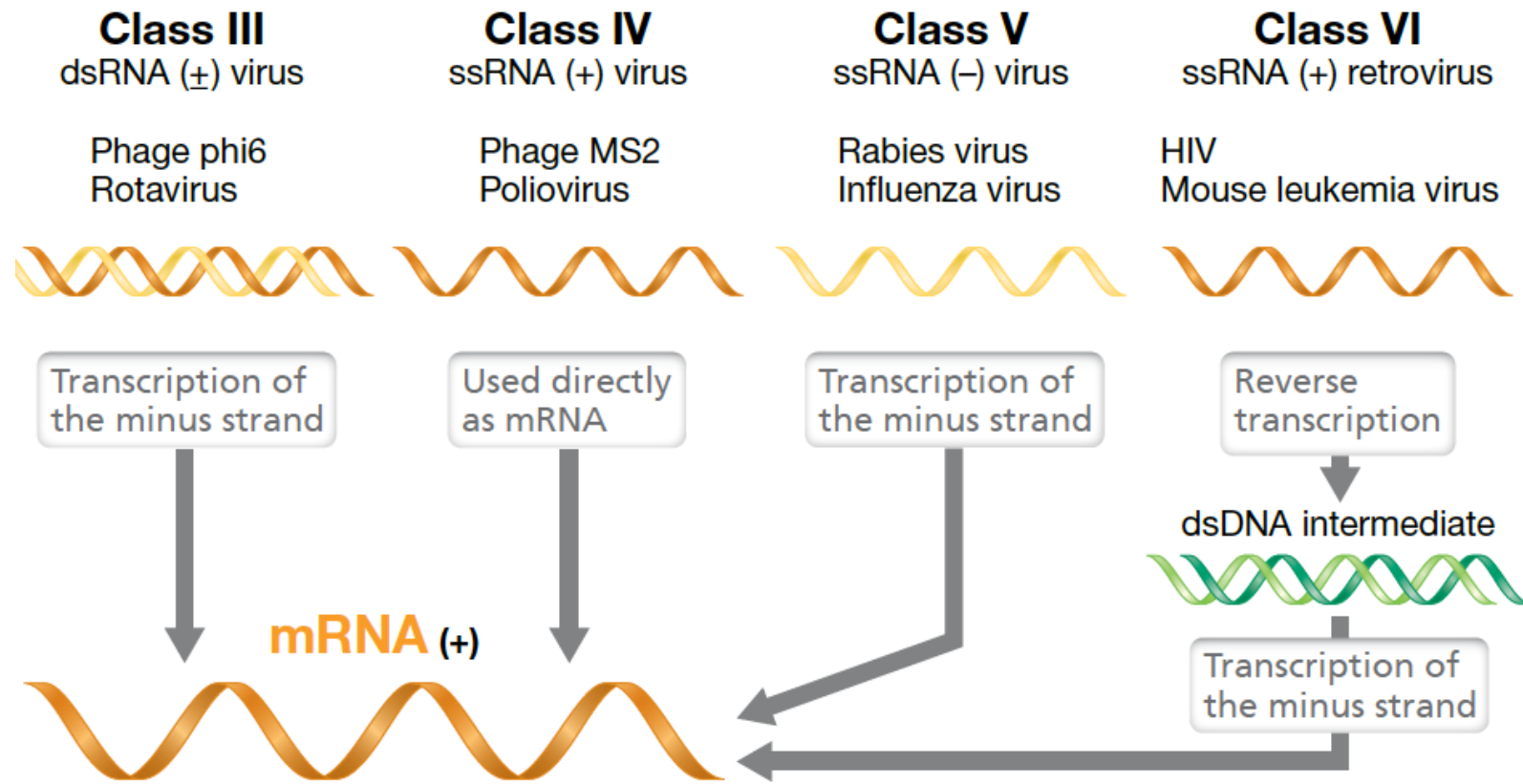


Figure 9.11 Formation of mRNA and new genomes in (a) DNA viruses and (b) RNA viruses. By convention, mRNA is always considered to be of the plus (+) orientation. Examples of each class of virus are given in Table 9.2.



(a)



RNA Viruses

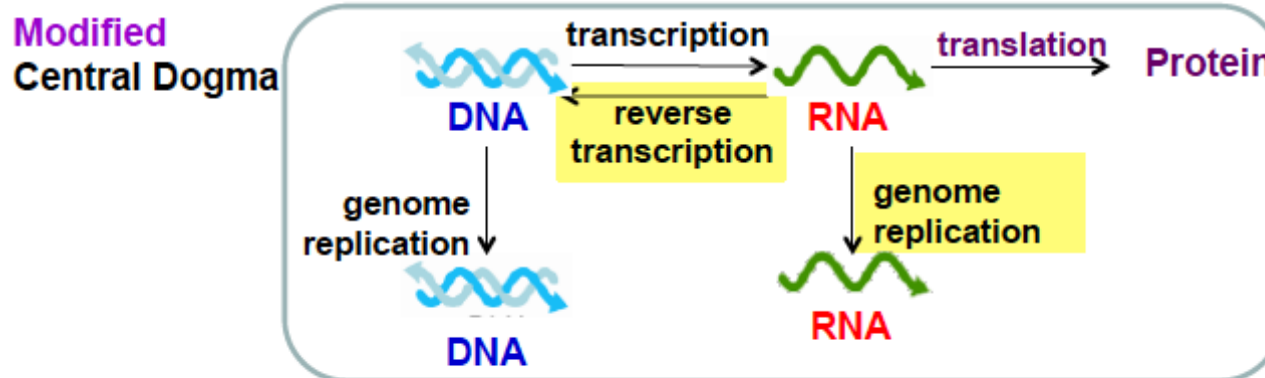
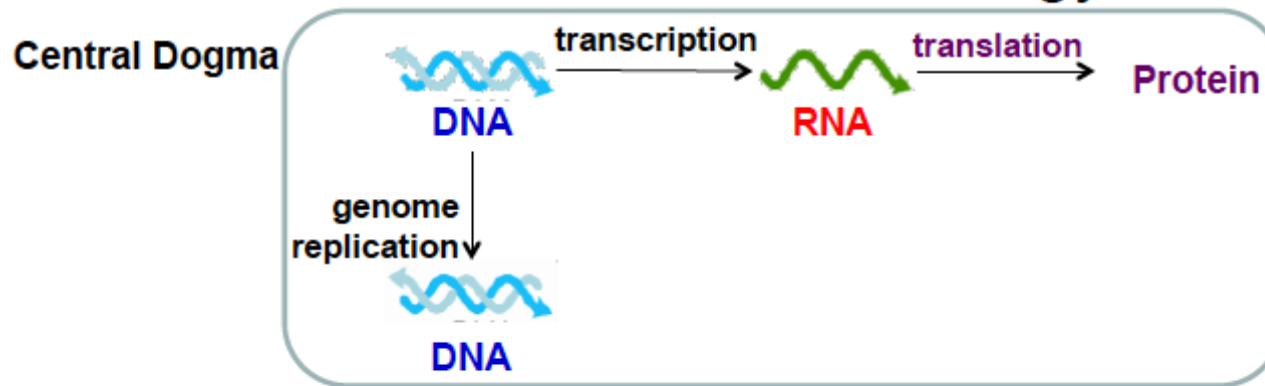
- Class III** make ssRNA (+) and transcribe from this to give ssRNA (-) complementary strand
- Class IV** make ssRNA (-) and transcribe from this to give ssRNA (+) genome
- Class V** make ssRNA (+) and transcribe from this to give ssRNA (-) genome
- Class VI** make ssRNA (+) genome by transcription of (-) strand of dsDNA

(b)

TABLE 1
GENOMES OF THE MAJOR VIRUSES INFECTING HUMANS

Group	Family	Example	Genome
I (ds DNA genome)	Papovaviridae	Papillomaviruses (HPVs)	8 Kbp
	Adenoviridae	Adenovirus	40 Kbp
	Poxviridae	Smallpox and Vaccinia	120 Kbp
	Hespesviridae	Herpes simplex 1 and 2,	150 Kbp
		Varicella-Zoster,	125 Kbp
		Epstein-Barr,	175 Kbp
Cytomegalovirus	240 Kbp		
II (ss DNA genome)	Parvoviridae	Parvovirus	5 Kb
III (ds RNA genome)	Reoviridae	Rotavirus (11 pieces)	22 Kbp
IV (+ ss RNA genome)	Picornaviridae	Polio-, Rhino-, Hep. A	8 Kb
	Coronaviridae	Coronavirus	28 Kb
	Togaviridae	Rubella	12 Kb
	Flaviviridae	Hepatitis C (HCV)	10 Kb
V (- ss RNA genome)	Rhaboviridae	Rabies	11 Kb
	Paramyxoviridae	Mumps and measles	14 Kb
	Orthomyxoviridae	Influenza (8 pieces)	12 Kb
	Bunyaviridae	Hantavirus (3 pieces)	18 Kb
	Arenaviridae	Lassa (2 pieces)	12 Kb
	Filoviridae	Ebola and Marburg	13 Kb
VI (RNA reverse transcribing)	Retroviridae	HIV	10 Kb
VII (DNA reverse transcribing)	Hepadnaviridae	Hepatitis B	3 Kbp

Viruses have Challenged the Central Dogma in Molecular Biology

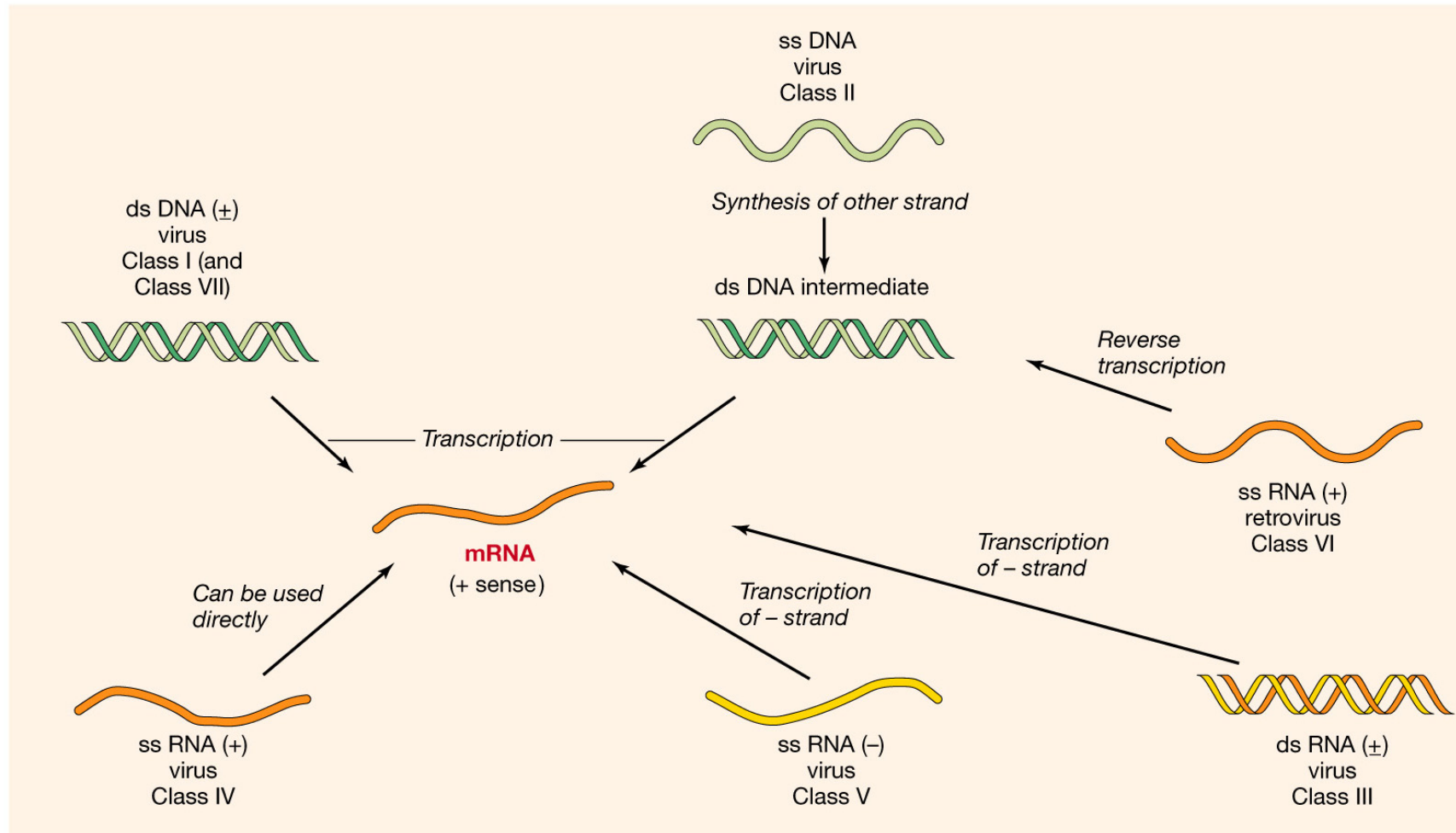


III και V

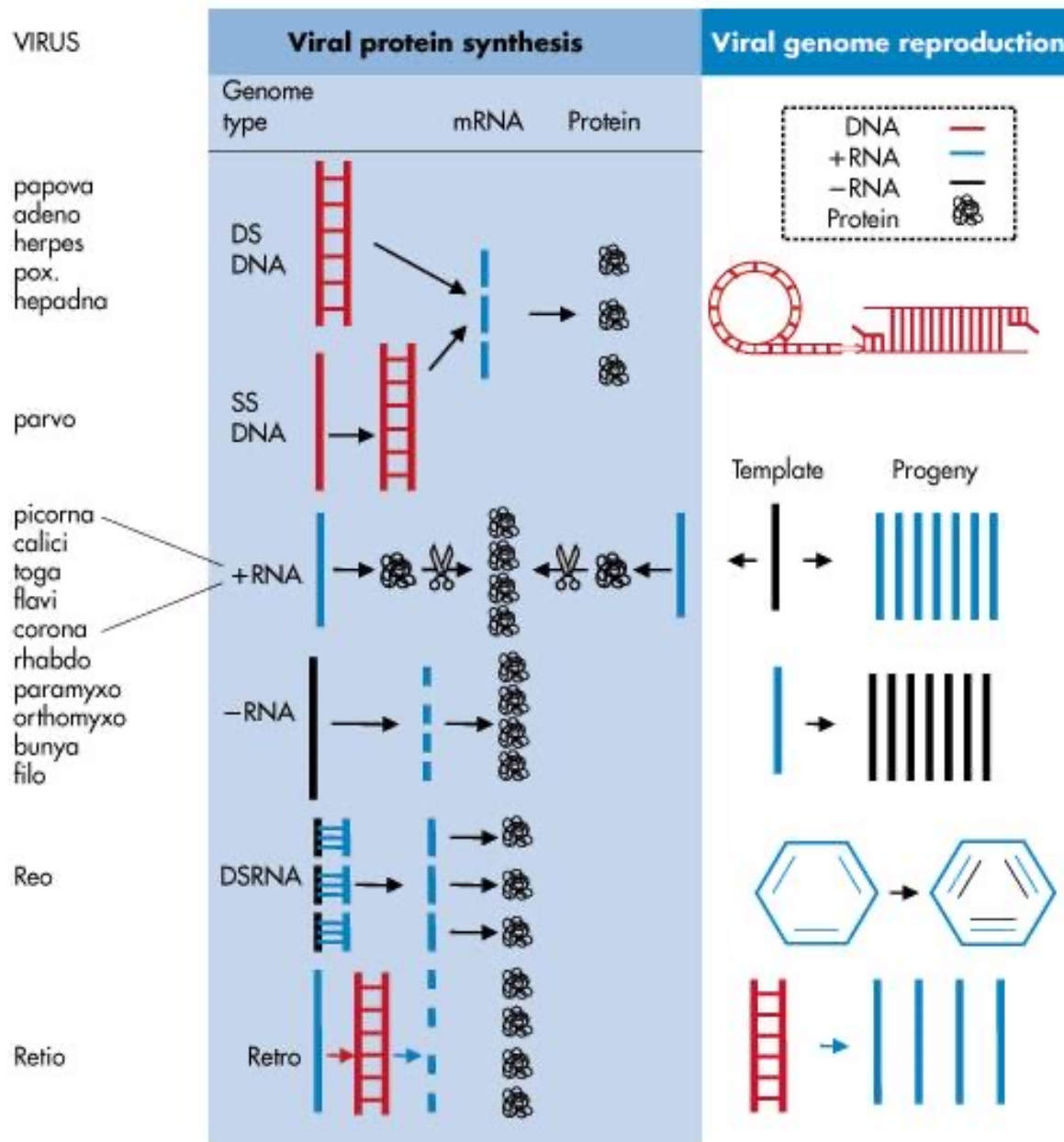
RNA-εξαρτώμενη πολυμεράση του RNA

VI, VII

ανάστροφη μεταγραφάση



Στρατηγικές αντιγραφής των ιών

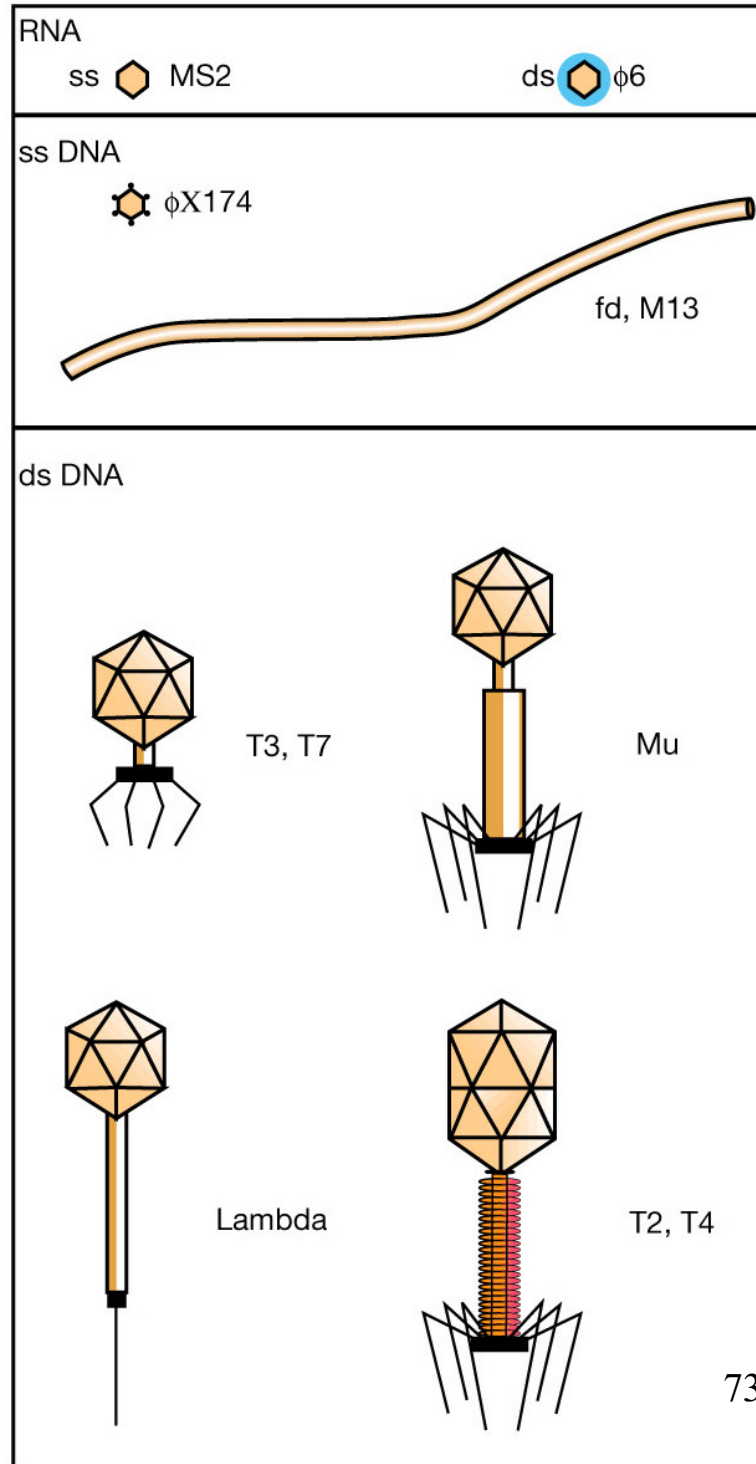


Ιικές πρωτεΐνες

- **Πρώιμες πρωτεΐνες (early proteins)** (συνήθως ένζυμα)
 - Απαραίτητες για την αντιγραφή του γονιδιώματος

- **Ώσιμες πρωτεΐνες (late proteins)**
 - Πρωτεΐνες του ιικού περιβλήματος

Οι κύριοι τύποι βακτηριοφάγων



Τύποι βακτηριοφάγων

- **Επιθετικοί (ή δριμείς, virulent)** **λυτική**
Λύση του κυττάρου του ξενιστή και θάνατο

Π.χ. ο βακτηριοφάγος T4, T2, T4, T6 κλπ
- **Ηπιοι (temperate)** **λυσογονία**
Δεν προκαλούν λύση και θάνατο του κυττάρου του ξενιστή

Βακτηριοφάγος T4

επιθετικός βακτηριοφάγος

(E. coli)

Ιόσωμα

τουλάχιστον 25 διαφορετικούς τύπους πρωτεϊνών

Γονιδίωμα

γραμμικό dsDNA, περίπου 170 kb, > 250 πρωτεΐνες

ακραίες επαναλήψεις = επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες 3-6 kb σε κάθε άκρο

Το γονιδίωμα κάθε μεμονωμένου ιοσώματος διαφέρει
από την αλληλουχία άλλων ιοσωμάτων T4

κυκλικά παραλλαγμένο DNA

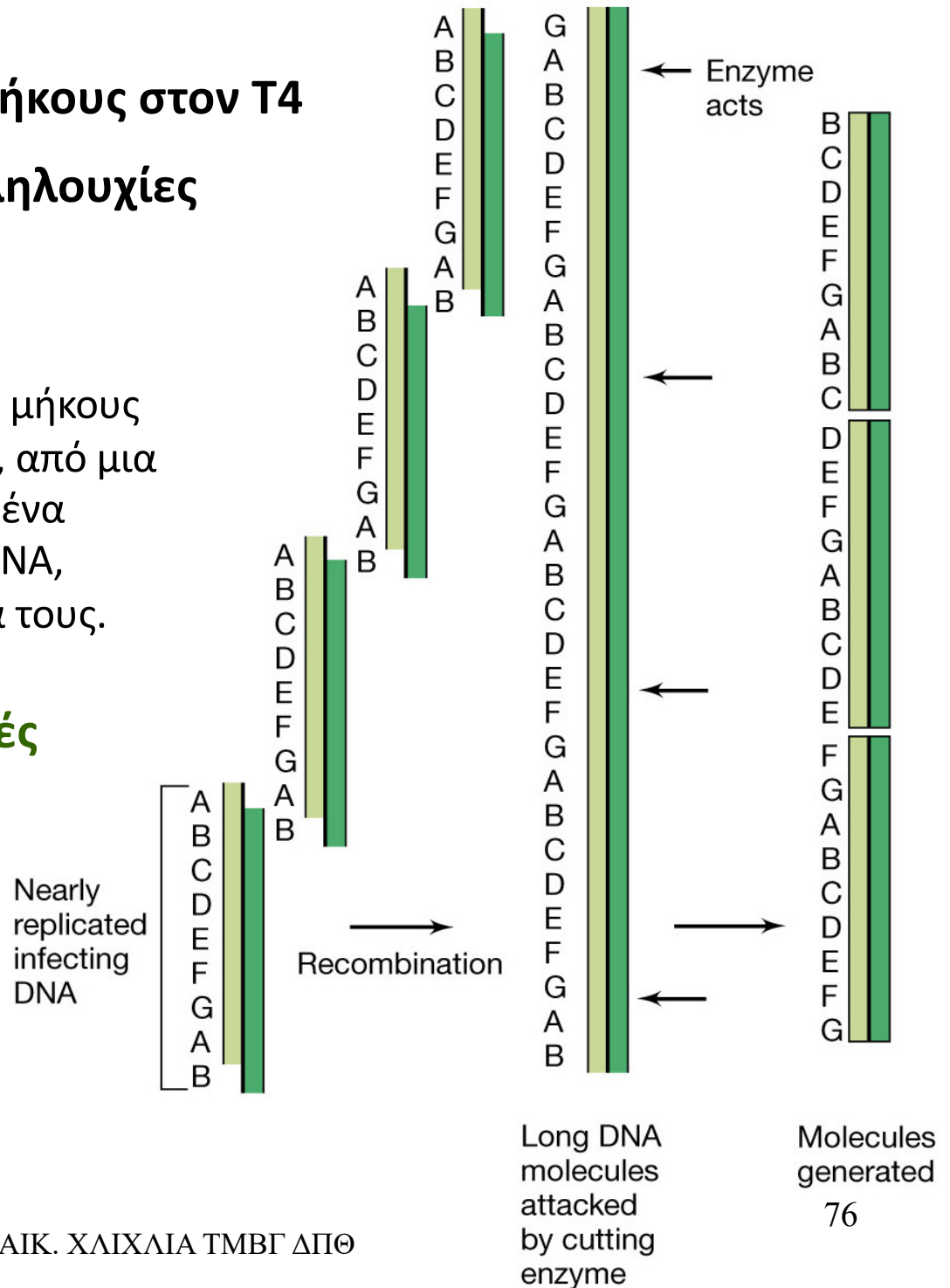
το ένζυμο τέμνει σταθερά μήκη του DNA

ανεξάρτητα από την αλληλουχία! Τομή σε διαφορετικό σημείο!

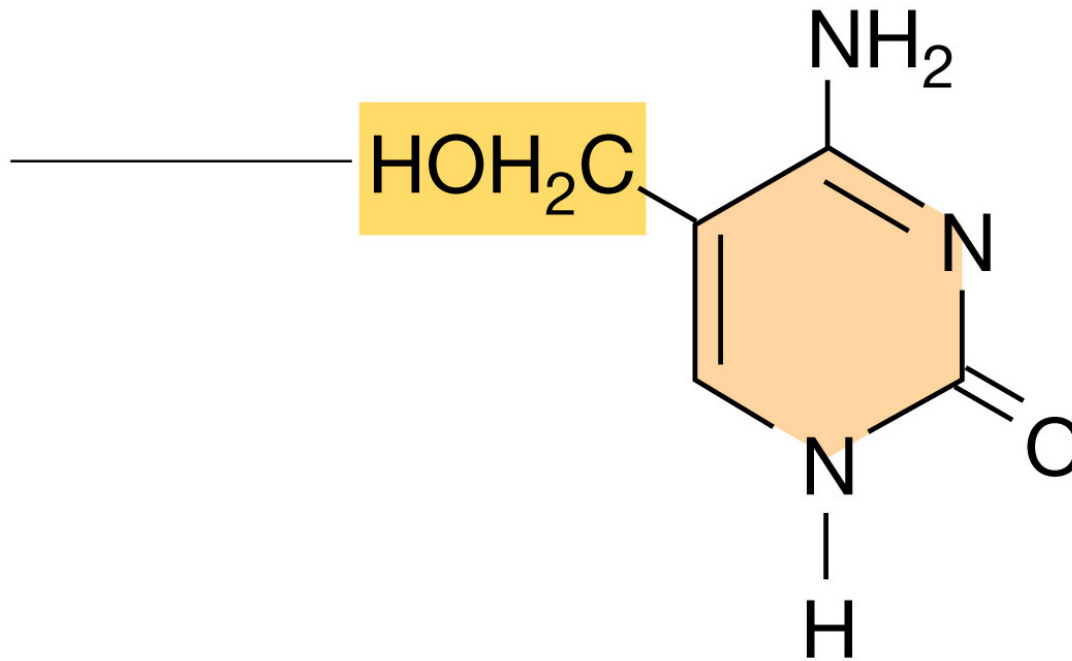
Παραγωγή μορίων DNA ιικού μήκους στον T4 με κυκλικά παραλλαγμένες αλληλουχίες

Παραγωγή T4 μορίων DNA ιικού μήκους με παραλλαγμένες αλληλουχίες, από μια ενδονουκλεάση, η οποία τέμνει ένα αλυσομερές σε σταθερά μήκη DNA, ανεξάρτητα από την αλληλουχία τους.

αλυσομερές



Site of
glucosylation

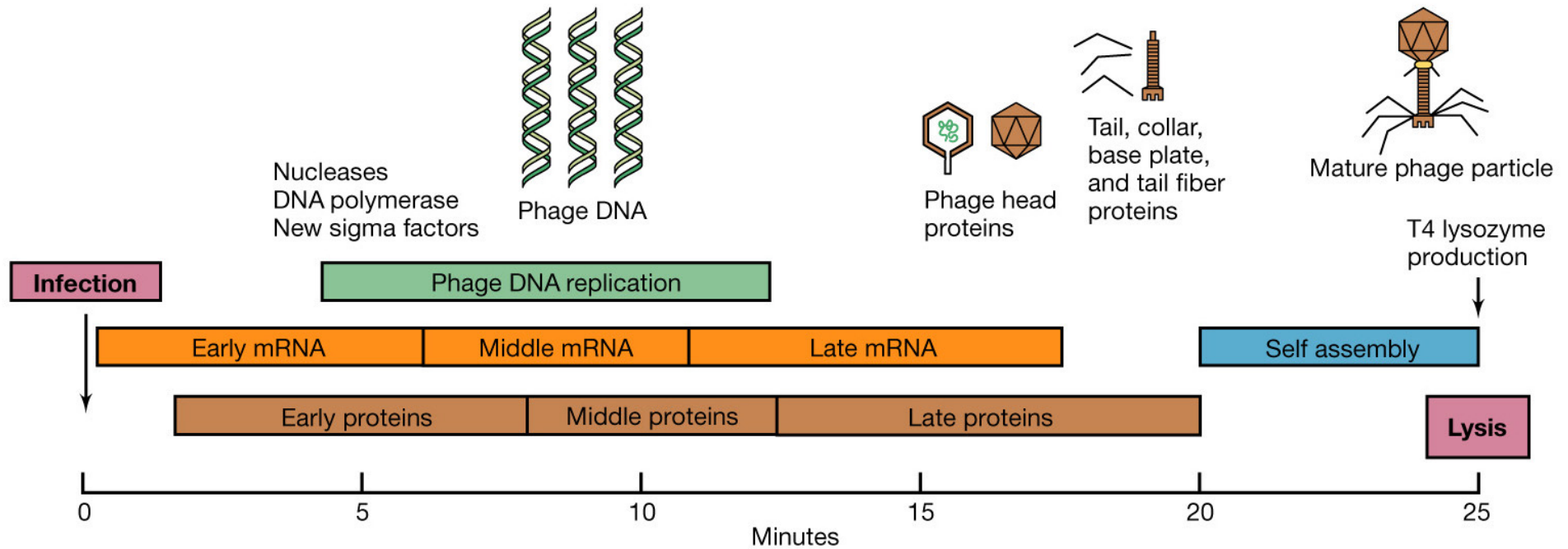


5-υδροξυμεθυλοκυτοσίνη: η ασυνήθιστη βάση του DNA των άρτιων βακτηριοφάγων T.

Η θέση της υδροξυμεθυλομάδας υφίσταται **γλυκοζυλίωση**.

Όταν αυτή η βάση γλυκοζυλιωθεί το DNA του T4 βακτηριοφάγου γίνεται ανθεκτικό στην επίθεση περιοριστικών ενζύμων.

Πρώιμες πρωτεΐνες, ενδιάμεσες πρωτεΐνες, όψιμες πρωτεΐνες



Η χρονική σειρά των συμβάντων κατά τη μόλυνση με φάγο T4

25 λεπτά

(διαδοχική τροποποίηση της RNA πολυμεράσης του ξενιστή)

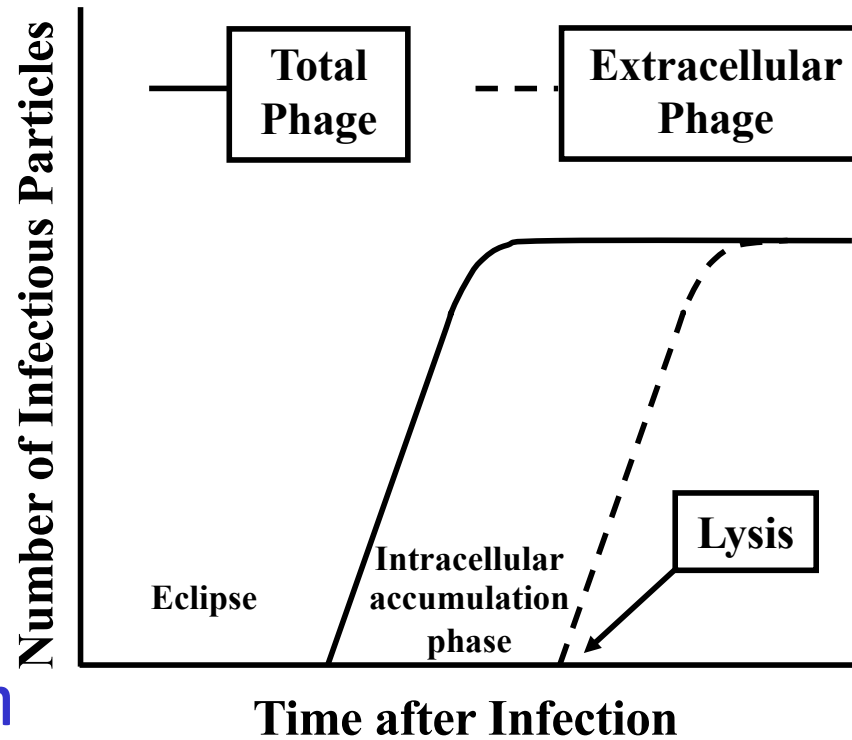
100 νέα ιοσωμάτια

Κύκλος πολλαπλασιασμού του λυτικού φάγου

Έκλειψη

Ενδοκυτταρική συσσώρευση

Λύση και απελευθέρωση



Βακτηριοφάγος Λάμδα: ήπιος βακτηριοφάγος (*E. coli*)

ΛΥΣΙΓΟΝΙΑ λυσιγόνα βακτήρια

Τα περισσότερα γονίδια του ιού δεν εκφράζονται, το γονιδίωμα του ιού αντιγράφεται ταυτόχρονα με το χρωμόσωμα του ξενιστή

το καταστροφικό μέρος είναι η έκφραση του ιικού γονιδιώματος (ο έλεγχος επιτελείται από μια κατασταλτική πρωτεΐνη του φάγου απενεργοποίηση του καταστολέα → λυτική οδός)

οι ήπιοι ιοί υπάρχουν στο κύτταρο του ξενιστή σε μια ήπια λανθάνουσα μορφή **ΠΡΟΪΟΣ ή ΠΡΟΦΑΓΟΣ**
(ενσωματώνεται στο βακτηριακό χρωμόσωμα)

Κρυπτικός ιός (βακτηριακά χρωμοσώματα: τμήματα ιικών γονιδιωμάτων)

Βακτηριοφάγος Λάμδα: ήπιος βακτηριοφάγος

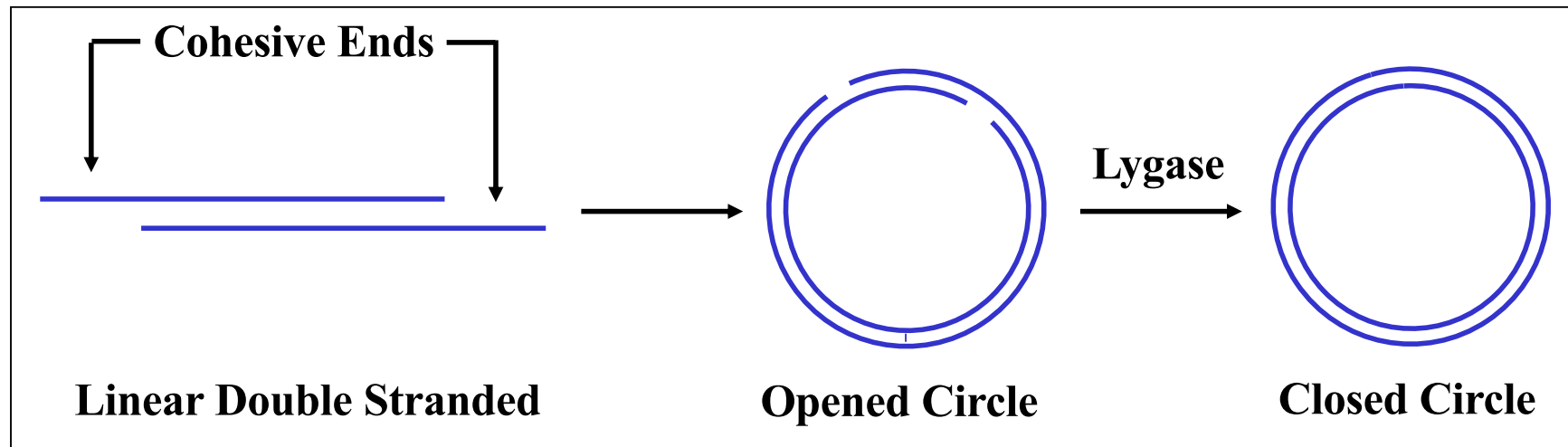
Ιόσωμα

Γονιδίωμα γραμμικό ds DNA, περίπου 50 kb

στο 5' άκρο κάθε κλώνου ss ουρά 12 nt (κολλώδη άκρα)

→ ζευγάρωμα, κυκλικό ds DNA

Σχηματισμός κυκλικού χρωμοσώματος (κολλώδη άκρα)



Οι συνέπειες μόλυνσης από έναν ήπιο βακτηριοφάγο

Λυτική οδός

(αντιγραφή και απελευθέρωση του ώριμου ιού με λύση)

Λυσιγονική οδός

(ενσωμάτωση του ιικού DNA στο DNA του ξενιστή - το ιικό DNA αντιγράφεται με το DNA του ξενιστή κατά την κυτταρική διαίρεση)

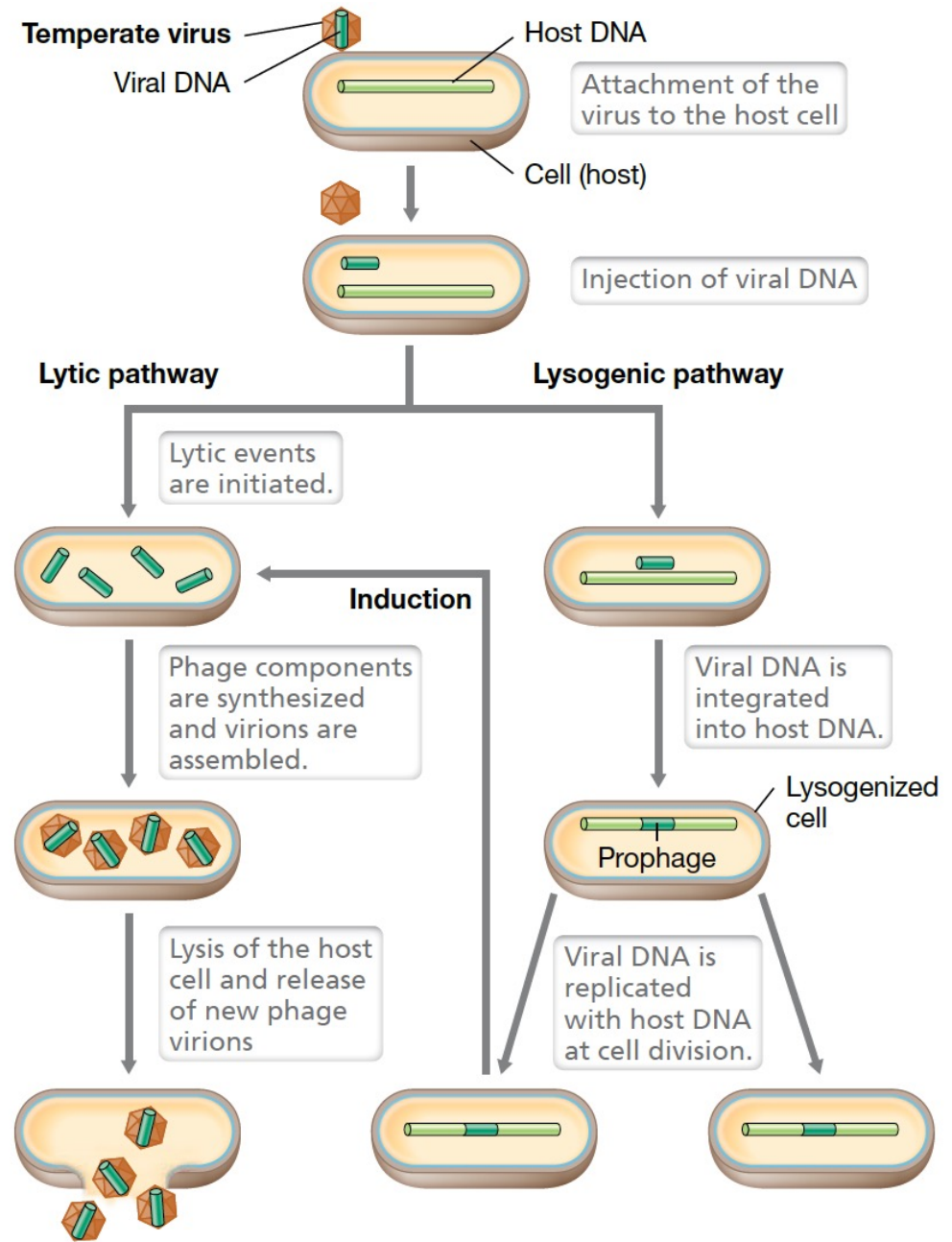
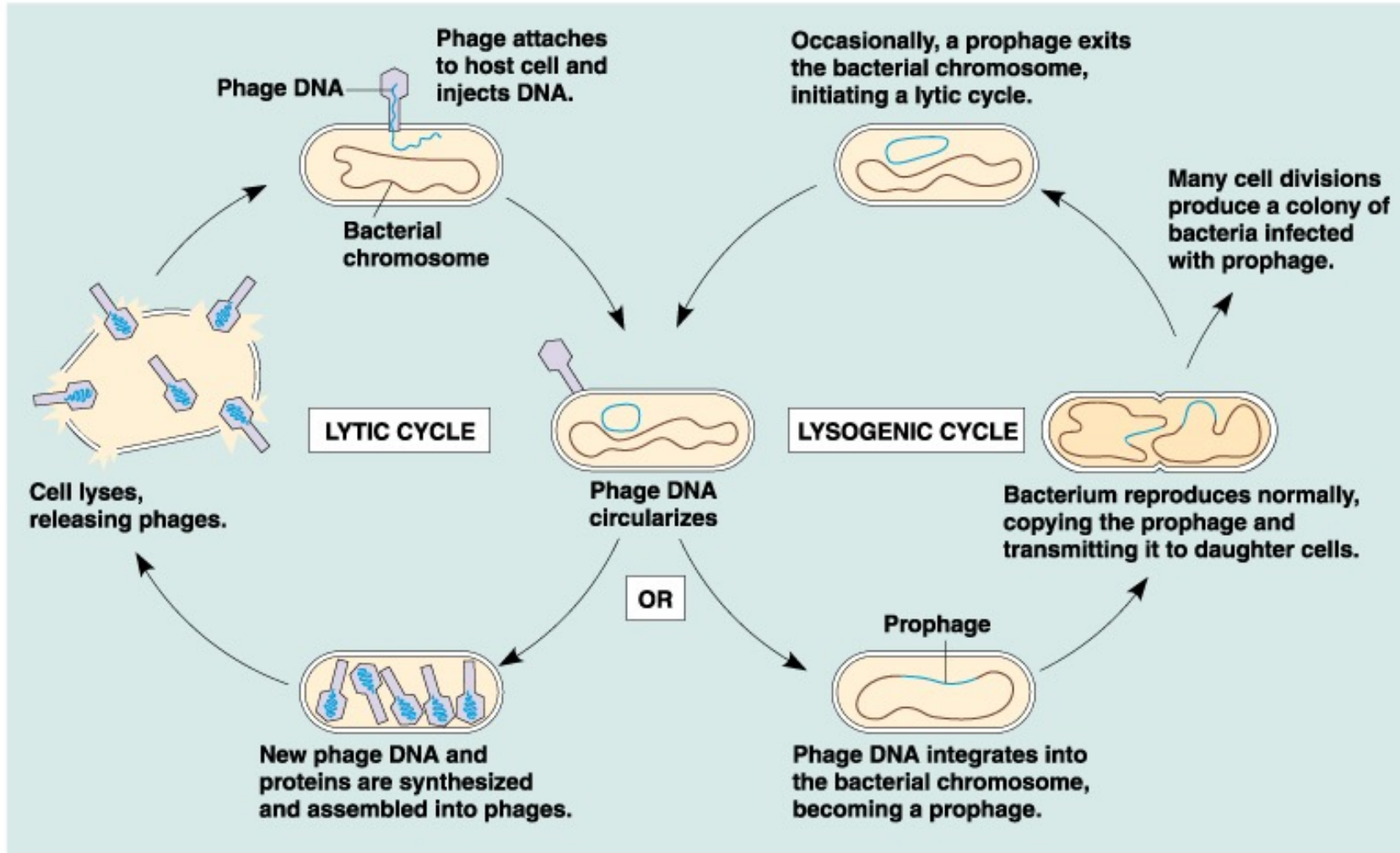


Figure 8.16 Consequences of infection by a temperate bacteriophage.

The alternatives upon infection are replication and release of mature virions (lysis) or lysogeny, often by integration of the virus DNA into the host DNA, as shown here. The lysogen can be induced to produce mature virions and lyse.



©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

Βακτηριοφάγος λάμδα: λύση ή λυσιγονία

- Γενετικός διακόπτης:

Γονίδιο *ci*: καταστολέας του λ (η παραγωγή του οδηγεί σε καταστολή της σύνθεσης όλων των πρωτεϊνών που κωδικοποιούν το γονιδίωμα του λάμδα)

είναι απαραίτητος για την εγκαθίδρυση της ΛΥΣΙΓΟΝΙΑΣ

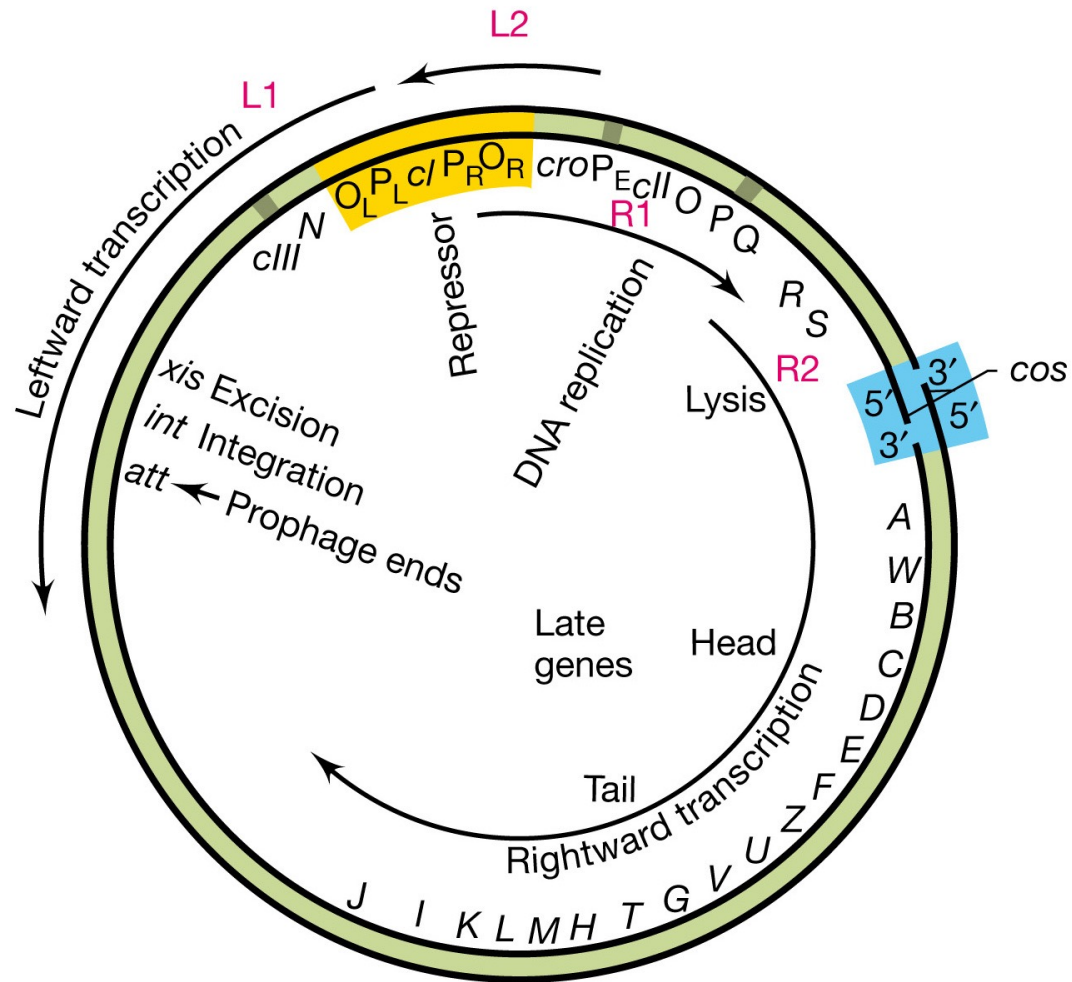
είναι η μοναδική πρωτεΐνη που παράγεται κατά την ενσωμάτωση του λ στο χρωμόσωμα του ξενιστή

Ενσωμάτωση ενός αντιτύπου του γονιδιώματος του λάμδα στο χρωμόσωμα του ξενιστή

ένθεση σε μία και μόνο θέση, θέσεις προσκόλλησης *att* (attachment)

παρουσία της ενσωματάσης (*int*, integrase)

Ο γενετικός και μοριακός χάρτης του λάμδα



Σύνοψη: Δομή, ταξινόμηση και αναπαραγωγή

- **ΔΟΜΗ**
 - Νουκλεϊκό οξύ σε πρωτεϊνικό περίβλημα, +/- λιπιδικός φάκελος
 - Η δομή αντανακλά τις βιολογικές ιδιότητες
- **ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ**
 - Οικογένειες ιών, οργανωμένες με βάση τη δομή και τις βιολογικές ιδιότητες
- **ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ**
 - Γενικό πρότυπο
 - Πολλαπλές στρατηγικές ανάλογα με το νουκλεϊκό οξύ

Μελέτη των ιών (ζωικών ιών) σε κυτταροκαλλιέργειες

Ποσοτικός προσδιορισμός των ιών

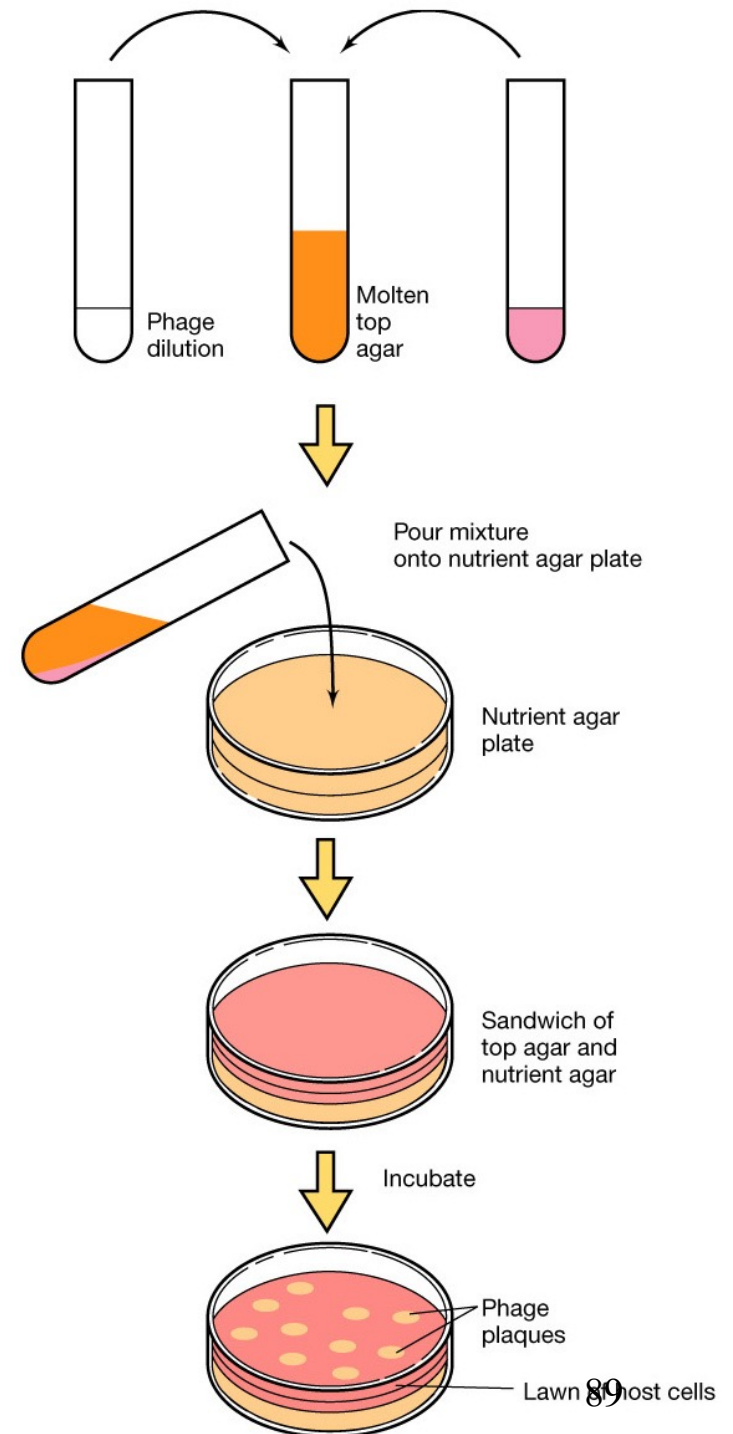
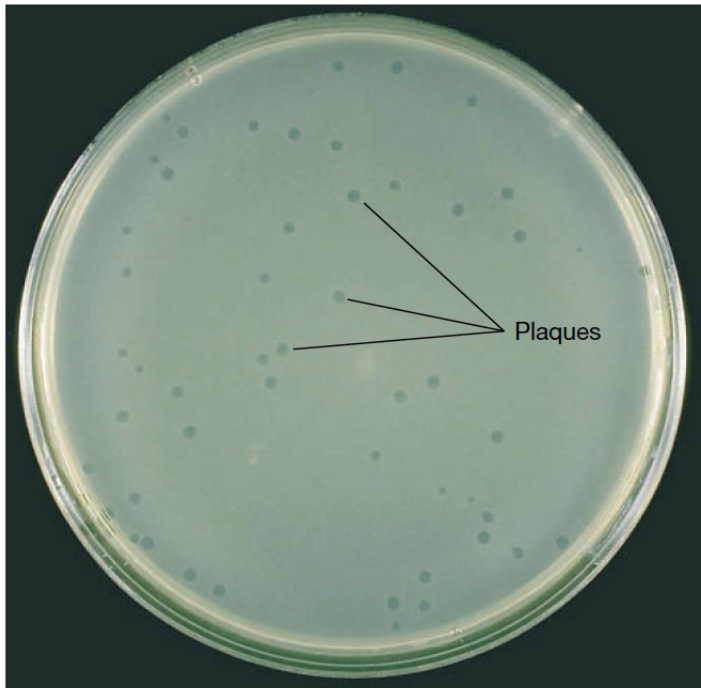
- **Μονάδα ικής μόλυνσης ή ική μολυσματική μονάδα** (η μικρότερη μονάδα που μπορεί να προκαλέσει ανιχνεύσιμα αποτελέσματα όταν αναμειχθεί με ένα δεκτικό κύτταρο)
- **Τιτλοδότηση των ιών** από το σχηματισμό πλακών

Ζώνες λύσης ή αναστολής της αύξησης (διαυγείς περιοχές)

Πλάκα: η διαυγής περιοχή (δημιουργείται με το διαδοχικό πολλ/σμό ενός μόνον ιοσώματος)

Ποσοτική μέτρηση πλακών ενός βακτηριακού ιού μέσω της δοκιμασίας σχηματισμού πλακών, με τη μέθοδο της επίστρωσης αγαρόζης

Πλάκες βακτηριοφάγου

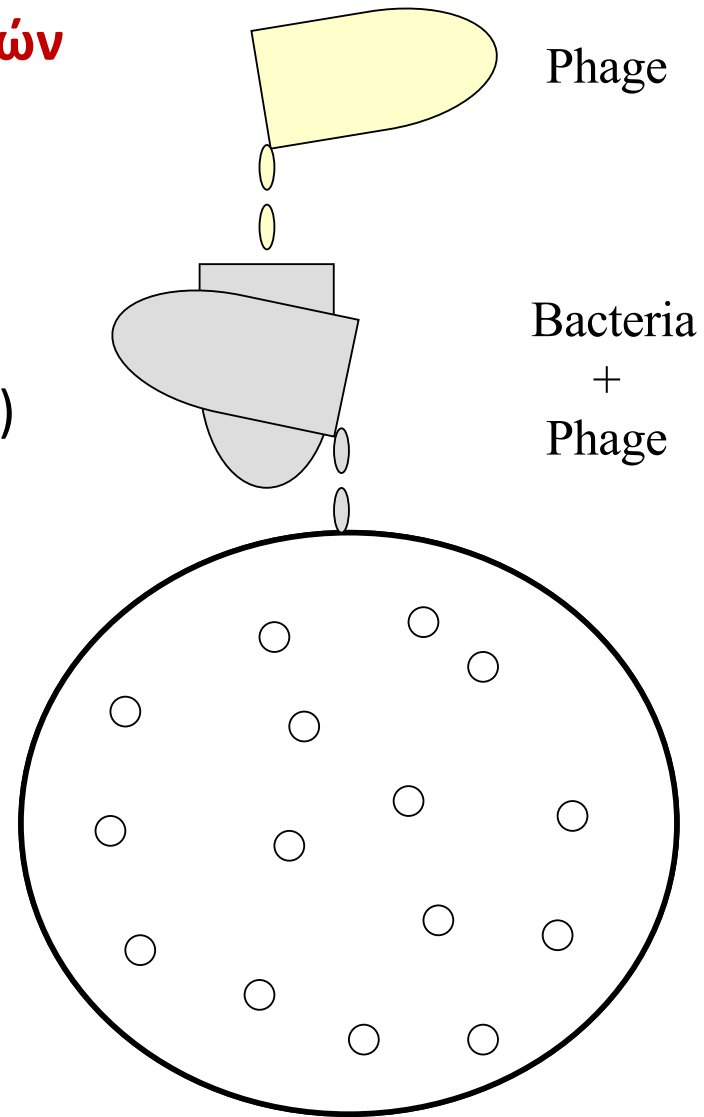


(a)

Δοκιμασία λυτικού φάγου

Δοκιμασία πλακών

- Plaque assay
 - Method
 - Plaque forming unit (pfu)
 - Measures infectious particles



Μονοστιβάδα κυτταροκαλλιέργειας

Εμφάνιση πλακών

Πλάκες ζωικών ιών

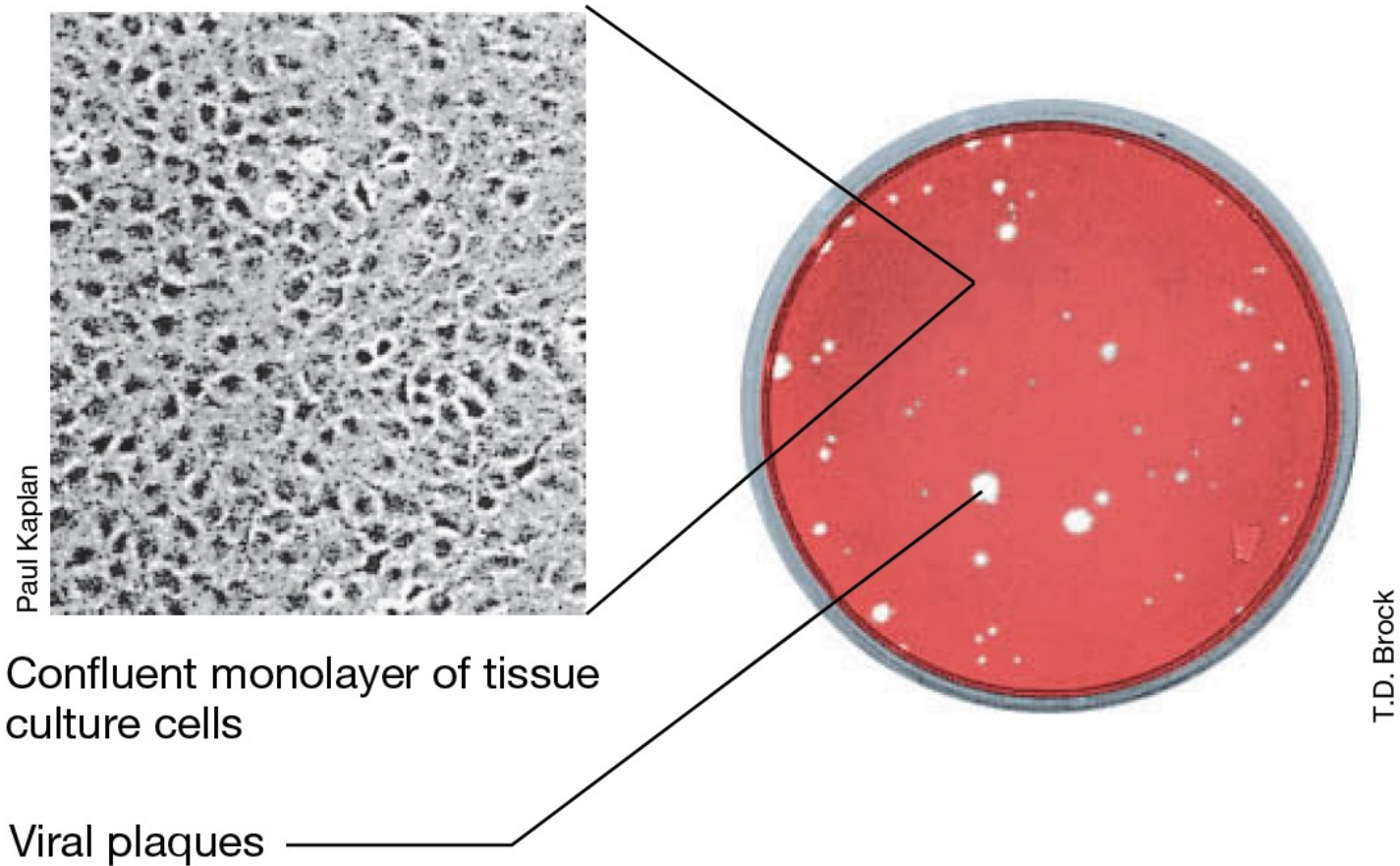


Figure 8.10 Animal cell cultures and viral plaques. The animal cells support replication of the virus, and lysed cells result in plaques.

Ποσοτική μέτρηση των εστιών μόλυνσης

- Ογκογόνοι ιοί **μετασχηματισμός**
- Μονοστιβάδα ζωικών κυττάρων σε μια καλλιέργεια λόγω του φαινομένου της **αναστολής επαφής** (σταματά η αύξηση όταν τα κύτταρα έλθουν σε επαφή το ένα με το άλλο)
- Μετασχηματισμένα κύτταρα **εστίες αύξησης ή εστίες μόλυνσης** (συσσωρεύσεις κυττάρων λόγω αλλοιωμένων αυξητικών απαιτήσεων)

Αποτελεσματικότητα της ανάπτυξης ιών σε τριβλίο

- Αποτελεσματικότητα της καλλιέργειας σε τριβλίο (efficiency of plating)

η αποτελεσματικότητα με την οποία τα ιοσώματα μολύνουν τα κύτταρα του ξενιστή σπάνια φθάνει το 100% !

βακτηριοφάγοι > 50%

ζωικοί ιοί συχνά 1%, μπορεί και 0.1%

Αριθμός μονάδων σχηματισμού πλακών

Αποτελεσματικότητα της ανάπτυξης ιών σε τριβλίο

- Αριθμός μονάδων σχηματισμού πλακών (plate forming units pfu)

= ΤΙΤΛΟΣ

όχι απόλυτος αριθμός ιοσωμάτων

ΤΙΤΛΟΔΟΤΗΣΗ ΙΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΠΛΑΚΩΝ

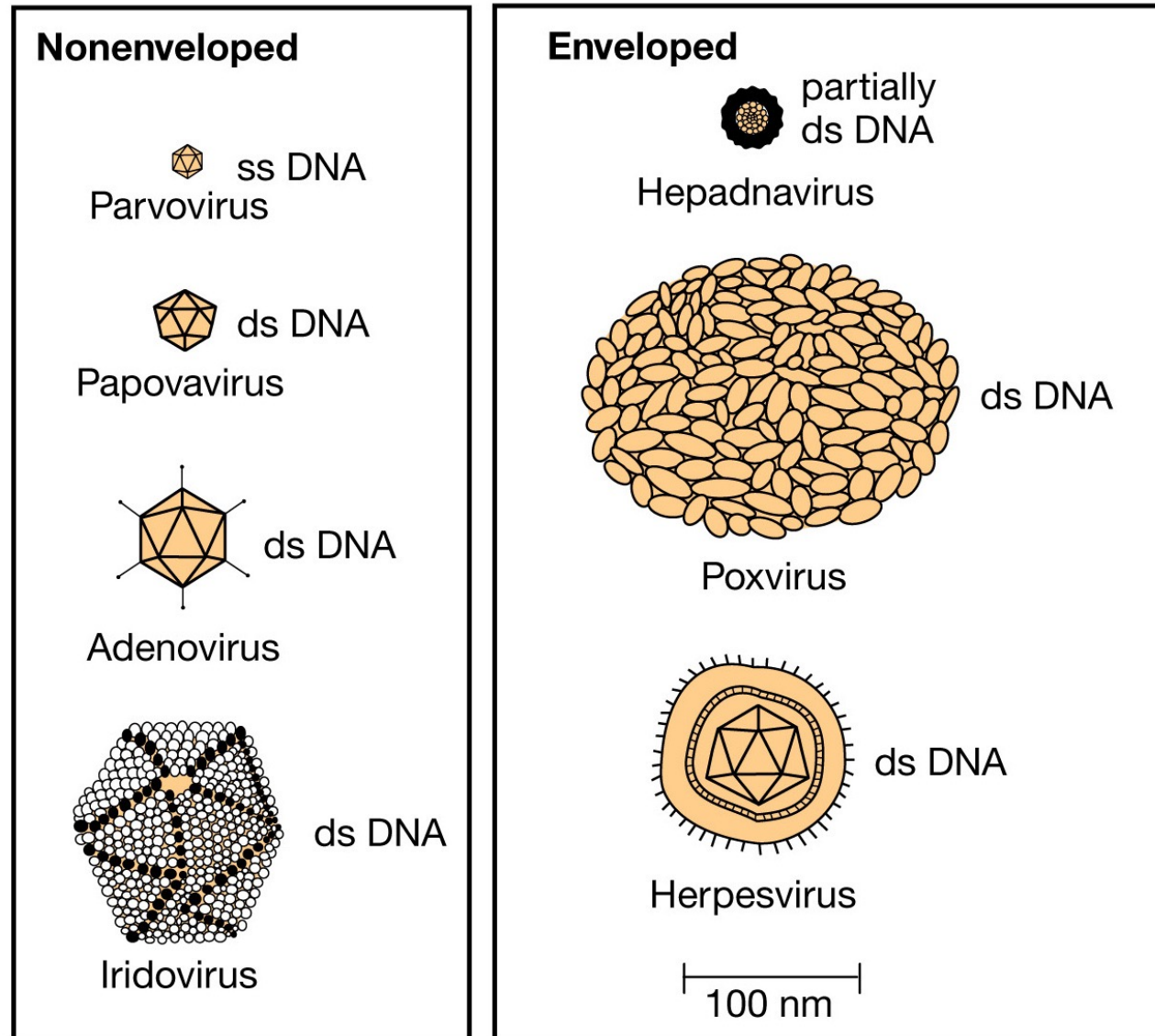
(η ποσοτικοποίηση των ιών με τη δοκιμασία σχηματισμού πλακών)

Μέθοδοι μόλυνσης ζώων

- Διαδοχικές αραιώσεις
- Ένεση σε δεκτικά ζώα
- Επώαση
- Υπολογισμός της αναλογίας των νεκρών ζώων προς τα ζωντανά ζώα
- Υπολογισμός της **τελικής αραιώσης** (=η συγκέντρωση στην οποία πεθαίνουν τα μισά των ενεόμενων ζώων)

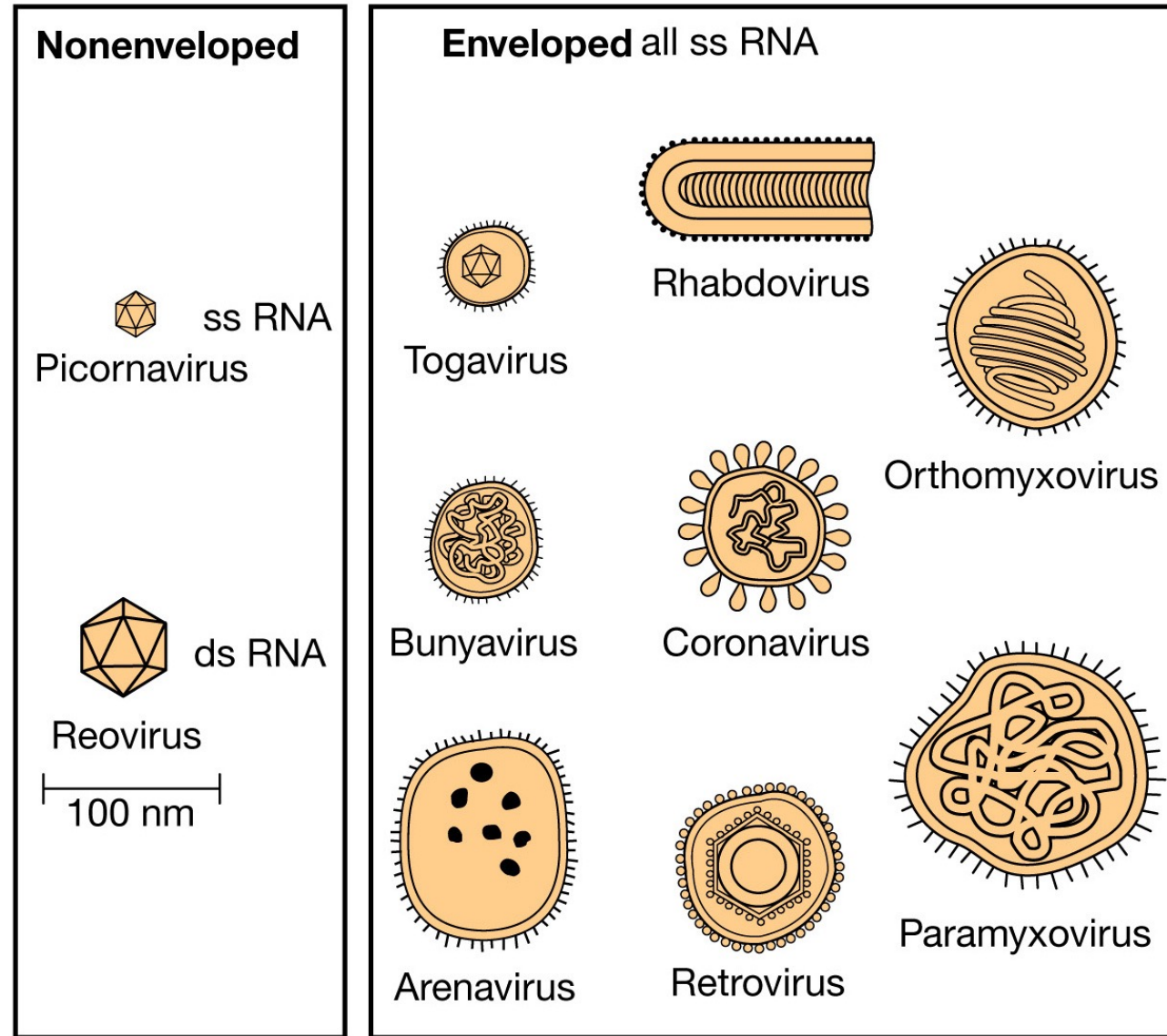
Lethal dose 50 = LD₅₀

Κατάταξη ζωικών ιών



(a) DNA viruses

Κατάταξη ζωικών ιών



(b) RNA viruses

Πιθανές επιπτώσεις των ζωικών ιών στα κύτταρα που μολύνουν

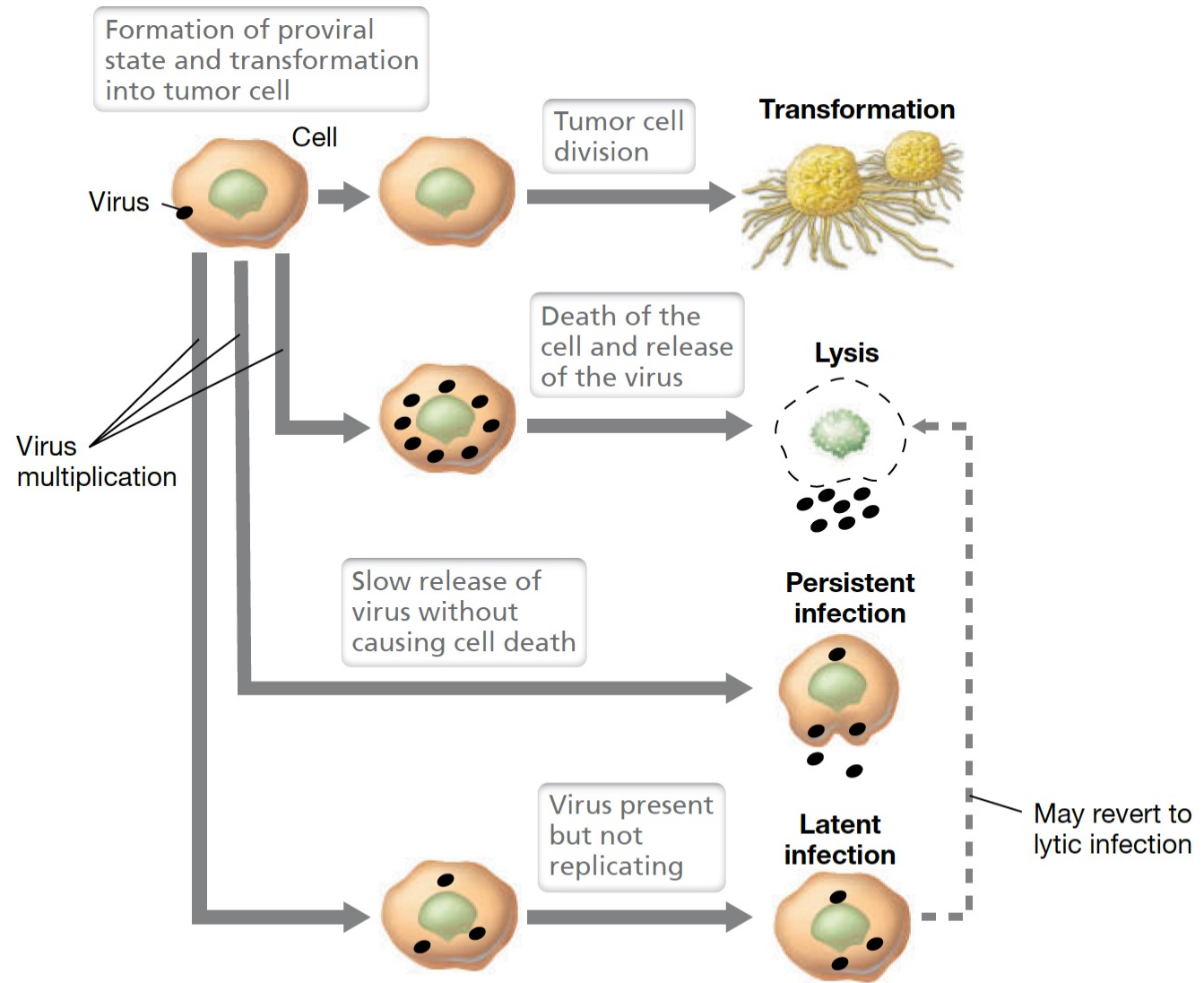


Figure 8.20 Possible effects that animal viruses may have on cells they infect. Most animal viruses are lytic, and only a very few are known to cause cells to transform and become cancerous.

ΣΧΕΣΕΙΣ ΙΩΝ ΚΑΙ ΕΥΚΑΡΥΩΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

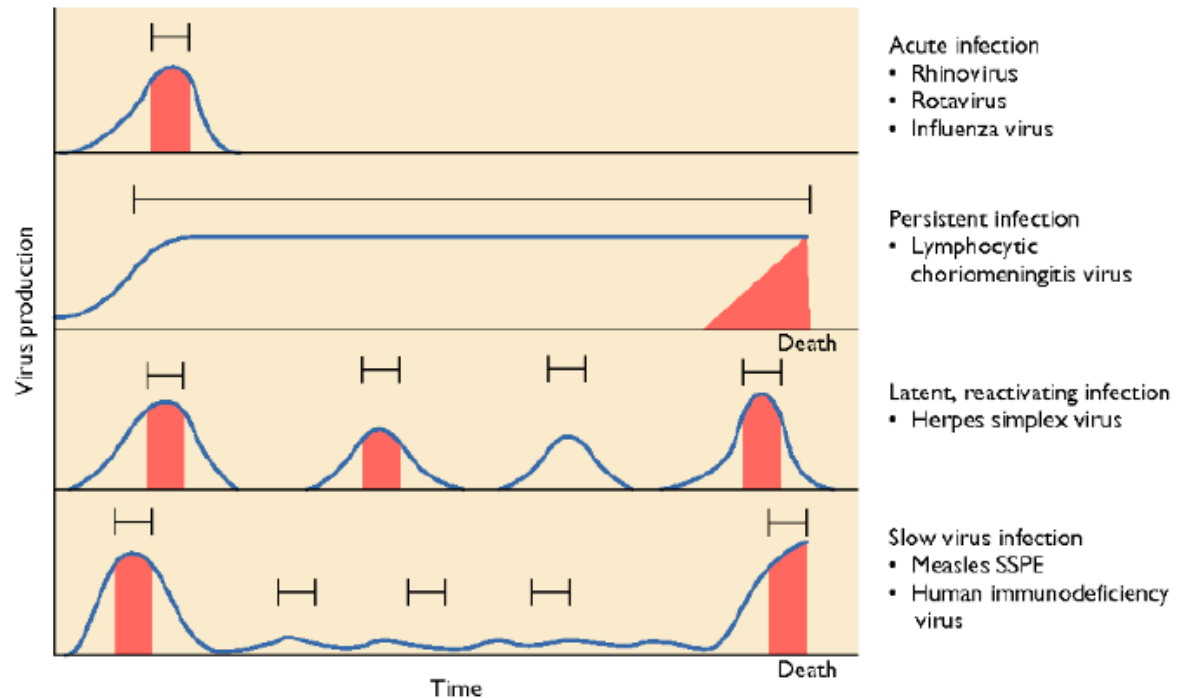
- Λυτικές μολύνσεις
- Εμμένουσες μολύνσεις
- Λανθάνουσα μόλυνση
- Μεταμορφωτική μόλυνση
- Άκαρπη μόλυνση

Μετασχηματισμός ανεξέλεγκτος μηχανισμός αύξησης κυττάρων
όγκοι **καλοήθεις** και **κακοήθεις** (=νεοπλάσματα, μετάσταση)

Είδη μόλυνσης

Στην **οξεία λοίμωξη** παράγεται ιός, εμφανίζονται συμπτώματα και ο ιός καθαρίζεται μέσα σε 7 έως 10 ημέρες μετά τη μόλυνση.

Στην **επίμονη μόλυνση**, η παραγωγή ιών συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της ζωής του ξενιστή. Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν ή να μην εμφανιστούν λίγο πριν από το θάνατο, ανάλογα με τον ιό. Ο μολυσματικός ιός παράγεται συνήθως καθ' όλη τη διάρκεια της μόλυνσης.

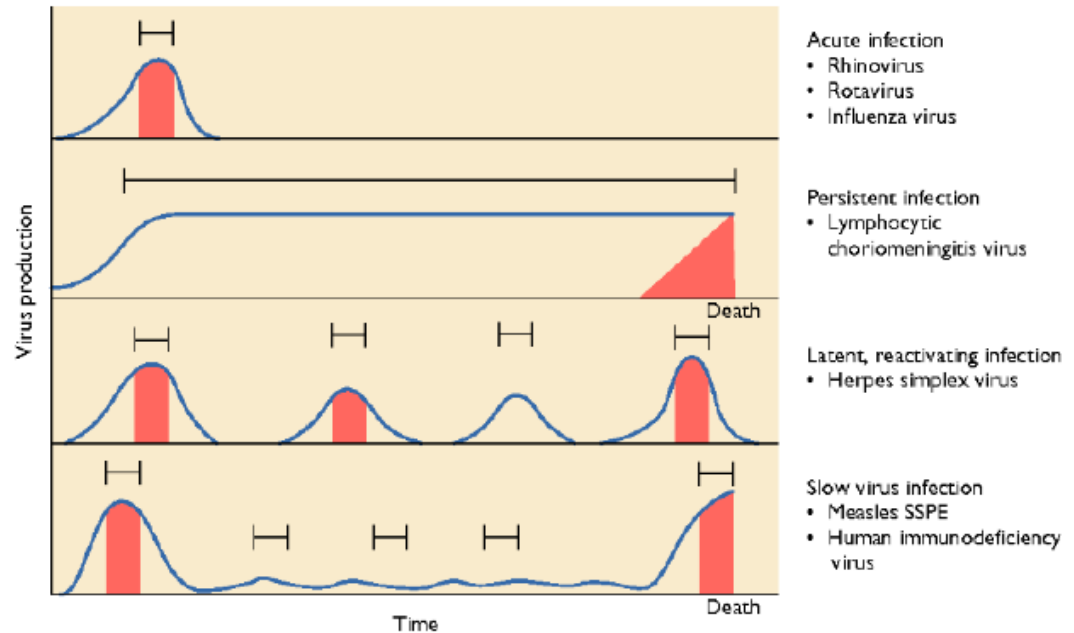


Η σχετική παραγωγή ιών σχεδιάζεται ως συνάρτηση του χρόνου μετά τη μόλυνση. Ο χρόνος εμφάνισης των συμπτωμάτων υποδεικνύεται από την κόκκινη σκιασμένη περιοχή και η περίοδος κατά την οποία απελευθερώνεται μολυσματικός ιός (διαθέσιμος για να μολύνει άλλους ξενιστές) υποδεικνύεται από το βραχίονα.

Είδη μόλυνσης

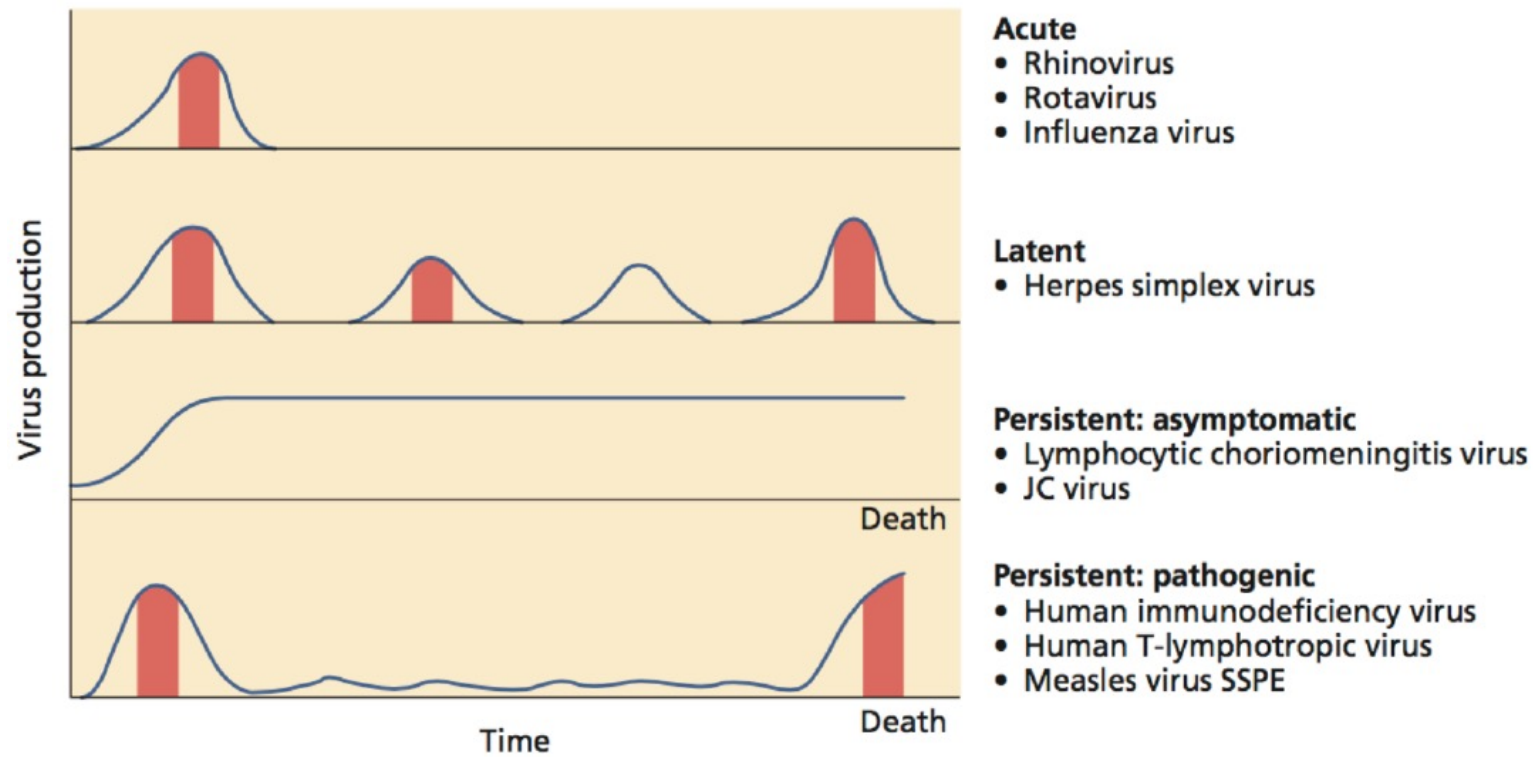
Στην **λανθάνουσα λοίμωξη**, μια αρχική οξεία λοίμωξη ακολουθείται από μια ήρεμη φάση και επαναλαμβανόμενες περιόδους επανενεργοποίησης. Η επανενεργοποίηση ενδέχεται να συνοδεύεται από συμπτώματα αλλά γενικά οδηγεί στην παραγωγή μολυσματικού ιού.

Στην **αργή λοίμωξη**, μια χρονική περίοδος παρεμβαίνει μεταξύ μιας τυπικής πρωτοπαθούς οξείας λοίμωξης και της συνήθως εμφάνισης συμπτωμάτων.



Ανάλογα με τον ιό, η παραγωγή μολυσματικού ιού κατά τη μακρά περίοδο μεταξύ της πρωτογενούς μόλυνσης και του θανατηφόρου αποτελέσματος μπορεί να είναι συνεχής (π.χ. ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) ή να απουσιάζει (π.χ., υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα ιού ιλαράς).

General patterns of infection



ΠΙΝΑΚΑΣ 9

Ιδιότητες των μεταμορφωμένων κυττάρων σε σύγκριση με τα κανονικά κύτταρα

Περισσότερο στρογγυλά και πιο χαλαρά συνδεδεμένα με την επιφάνεια του δοχείου καλλιέργειας.

Τυχαίος προσανατολισμός και απώλεια της ιδιότητας “παρεμπόδιση επαφής”.

Αναπτύσσονται το ένα πάνω στο άλλο (όχι ως μονοστρώματα).

Αναπτύσσονται και ως αιώρημα.

Αναπτύσσονται μέχρι εξαιρετικά μεγάλη πυκνότητα αφού προτιμούν το θάνατο από την παύση ανάπτυξης.

Διακρίνονται για την ελαττωμένη απαίτηση ως προς τον ορό που περιέχεται στο θρεπτικό τους υπόστρωμα.

Χαρακτηρίζονται για τη μεγάλη τους διεισδυτικότητα.

Το ποσοστό του σιαλικού οξέος που περιέχεται στις πρωτεΐνες της επιφάνειας τους είναι ελαττωμένο.

Μια πρωτεΐνη της επιφάνειας του κυττάρου με MB 250.000 εξαφανίζεται.

Η μεταφορά των σακχάρων στην κυτταρική μεμβράνη αυξάνεται.

Συγκολλούνται πιο εύκολα με λεκτίνες από φυτά.

Οι πρωτεΐνες της επιφάνειας είναι πιο ευκίνητες.

Τα μικρονημάτια ακτίνης εξαφανίζονται ενώ διατηρείται η διαχυμένη ακτίνη.

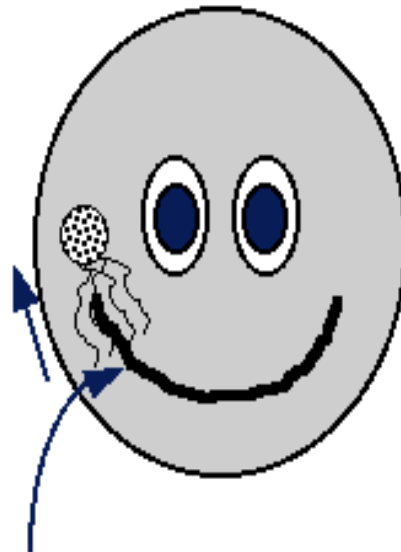
Εμφάνιση εμβρυϊκών αντιγόνων.

Έκκριση πρωτεασών.

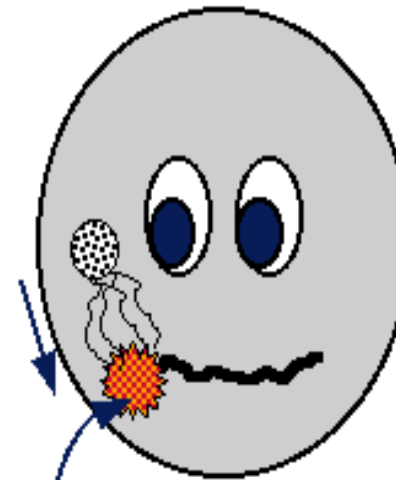
Τύποι καρκίνου στον άνθρωπο που συνδέονται με τη δράση ιών

HTLV-1	Λευχαιμία Τ κυττάρων των ενηλίκων
Epstein-Barr	Λέμφωμα Burkitt
Epstein-Barr	Καρκίνωμα του ρινοφάρυγγα
Hepatitis B	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
Human Papilloma	Καρκίνοι του δέρματος και του τραχήλου

Evasion of immunity: Viral latency



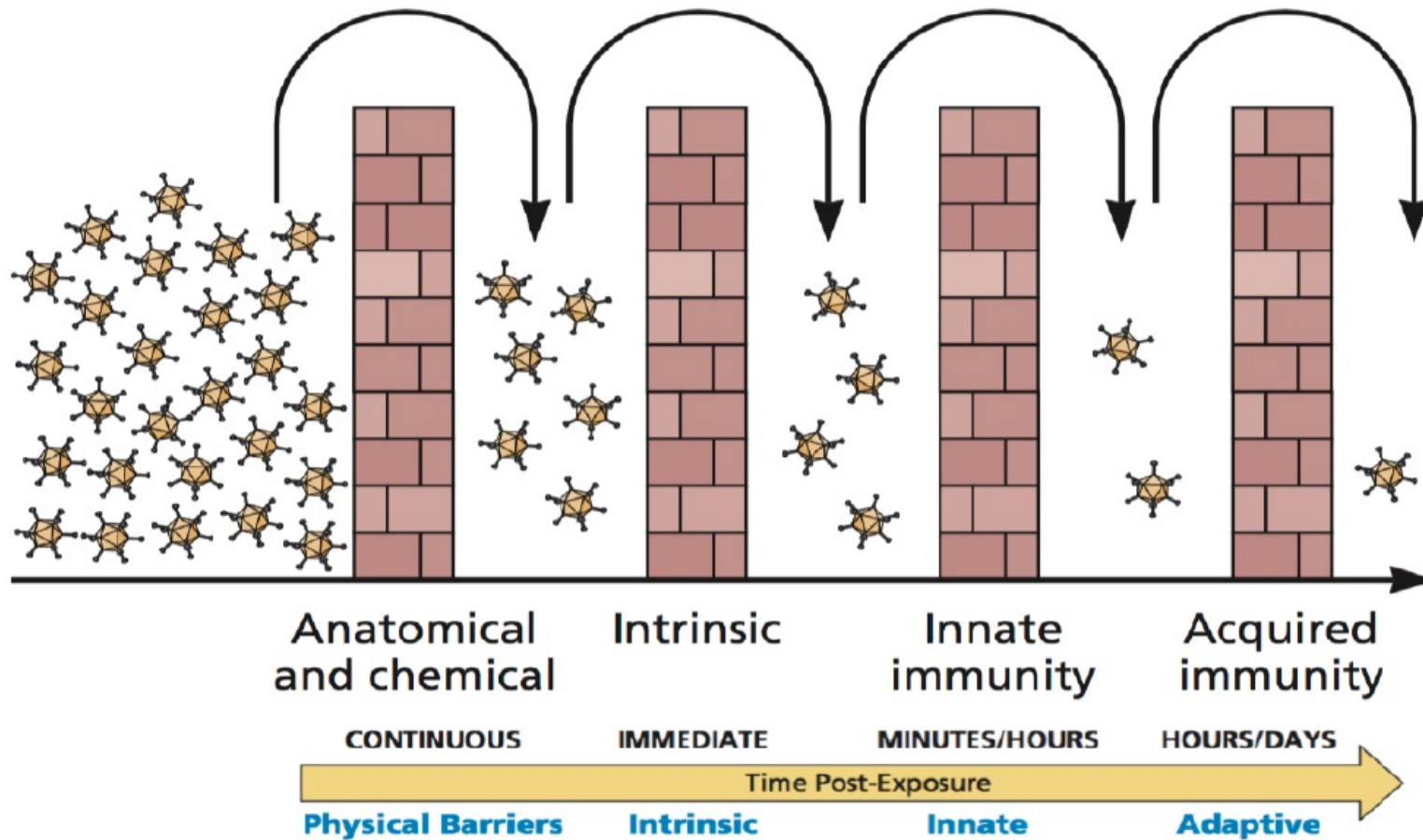
Herpes simplex virus infects skin epithelial cells, then spreads to sensory neurones serving the area of infection. The immune response controls infection, but the virus persists in the trigeminal ganglion in a transcriptionally inactive, or **LATENT**, state until reactivated by sunlight, infection, hormonal changes etc.



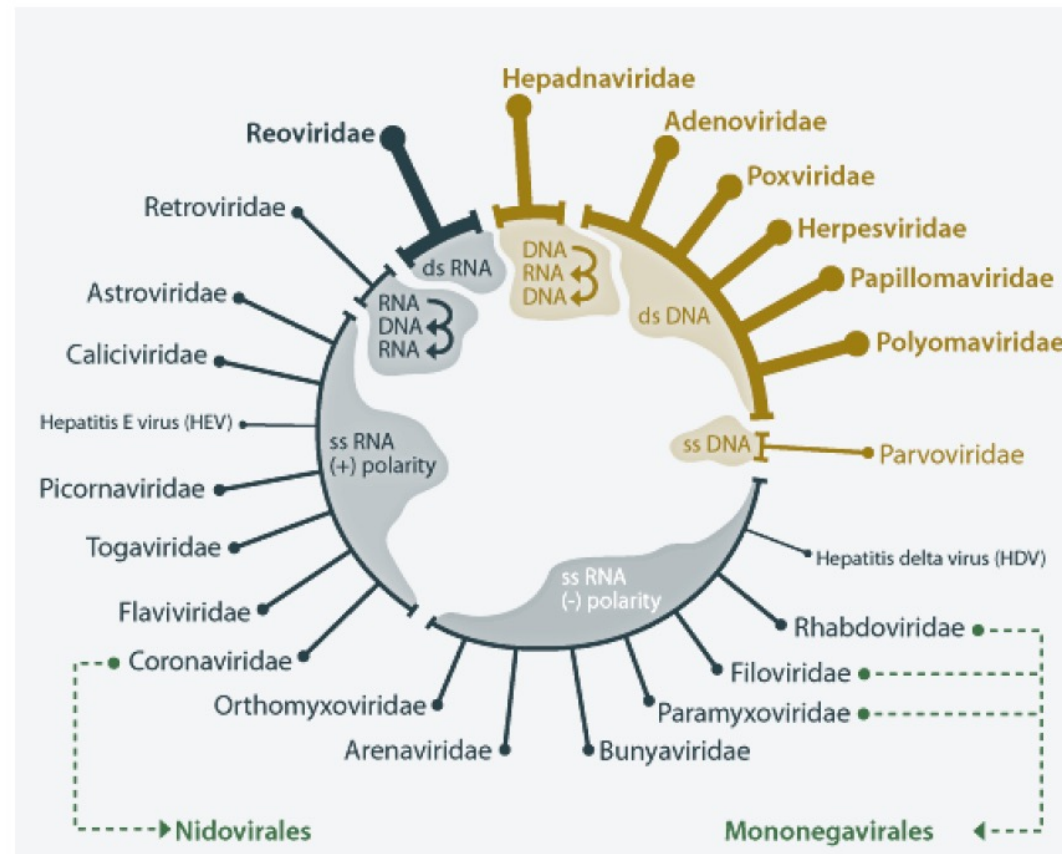
Virus travels down axons of neurone to re infect epithelial cells. CTL response kills infected epithelial cells..cold sore. Non-re generating neurones express low MHC class I to prevent damage by CTL. This makes them an ideal site for latent viruses to persist.

ΑΜΥΝΤΙΚΟΙ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

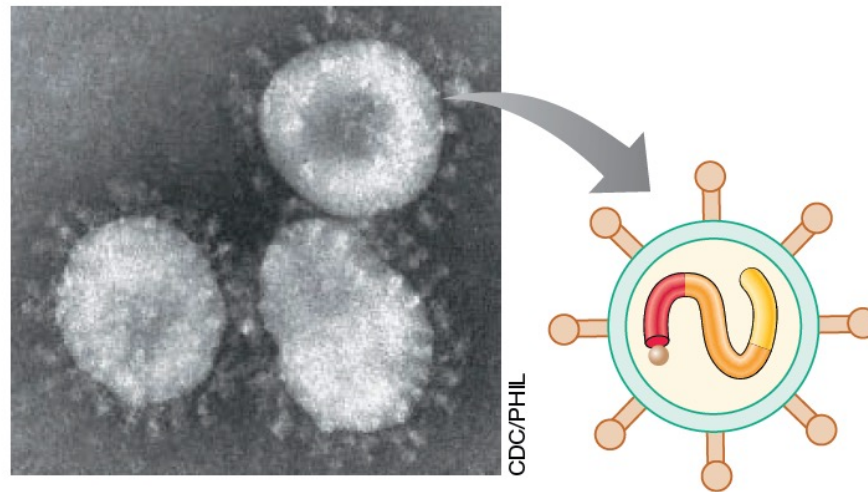
Host defenses



Οι πιο κοινοί ιοί που προσβάλουν τον άνθρωπο



ΚΟΡΩΝΟΪΟΙ - CORONAVIRUSES



ΚΟΡΩΝΑΪΟΙ - CORONAVIRUSES

Οι κορωναϊοί είναι μονόκλωνοι θετικοί RNA-ιοί, οι οποίοι αντιγράφονται στο κυτταρόπλασμα.

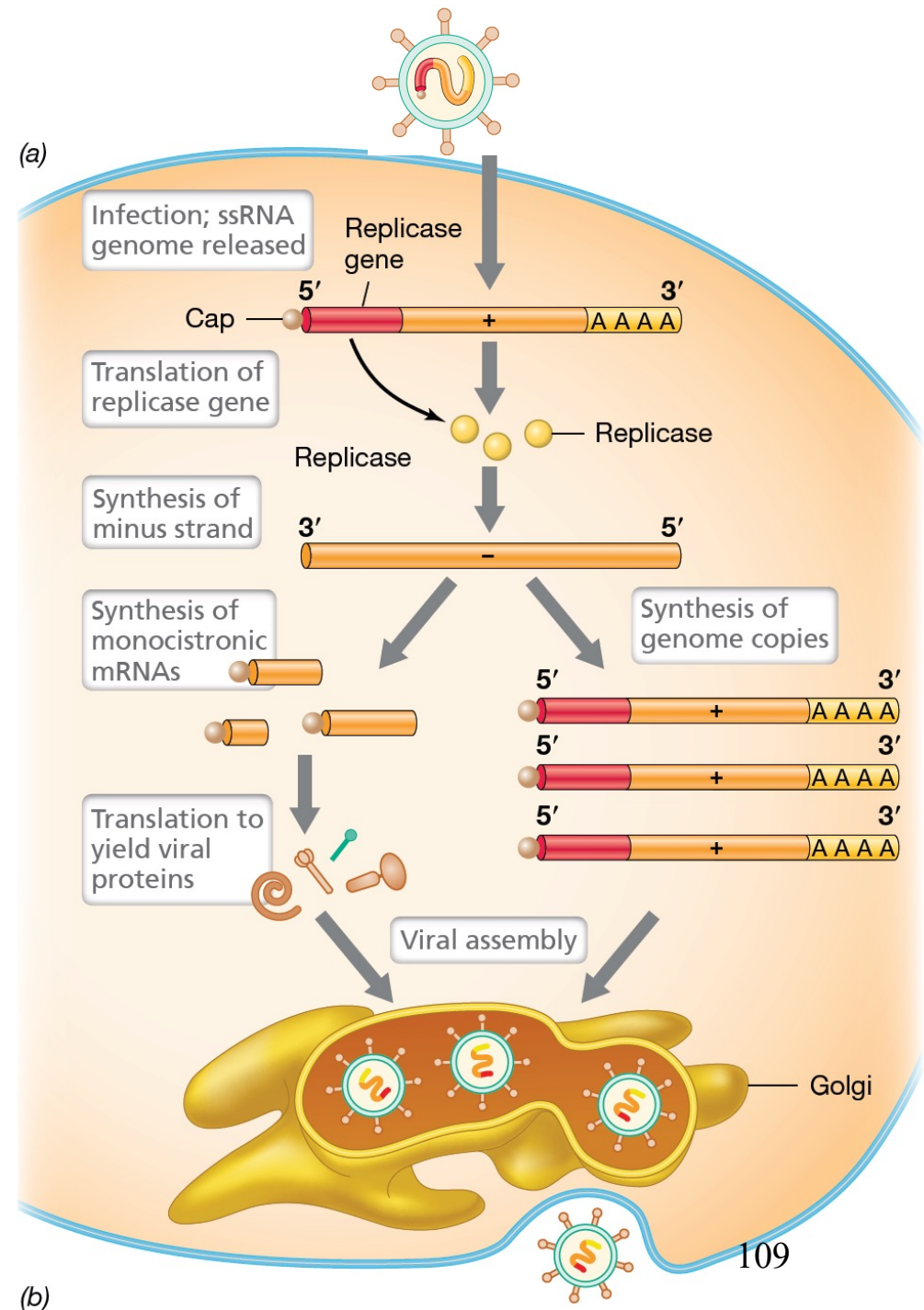
Τα ιοσώματα των κορωναϊών είναι επενδεδυμένα και φέρουν στην επιφάνειά τους γλυκοπρωτεϊνικές ακίδες (κορώννα).

Λόγω του θετικού τους προσανατολισμού, το γονιδίωμα του κορωναϊού μπορεί να λειτουργήσει απευθείας ως mRNA μέσα στο κύτταρο.

Replicase – RNA αντιγραφή: συνθέτει συμπληρωματικούς αρνητικούς κλώνους χρησιμοποιώντας το γονιδιωματικό RNA ως εκμαγείο

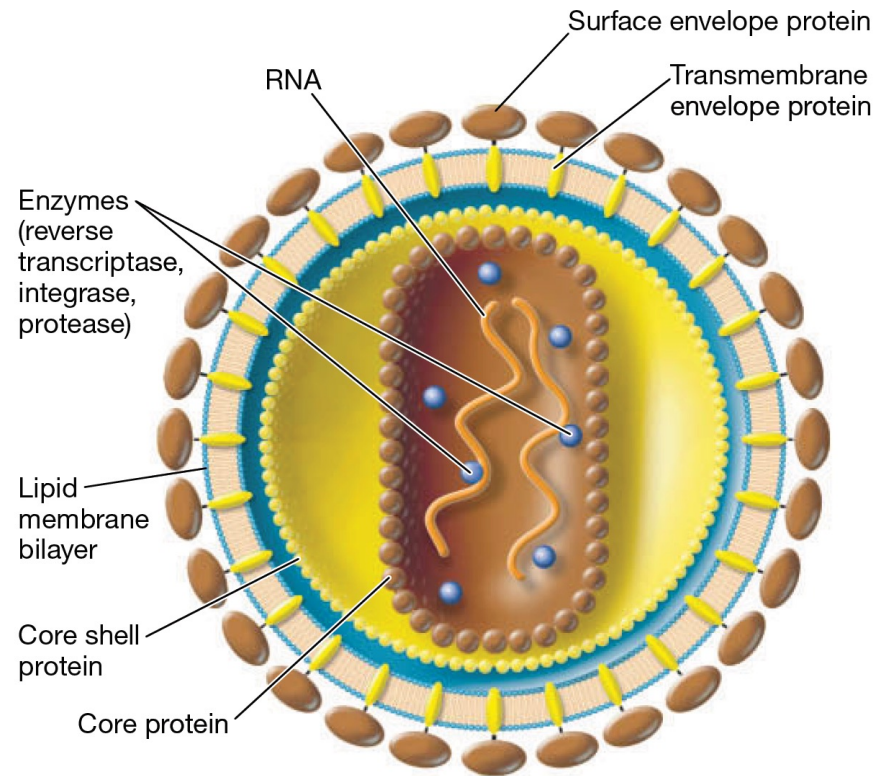
==> mRNA → πρωτεΐνες κορωναϊού

Τα νέα ιοσώματα συγκροτούνται μέσα στη συσκευή Golgi

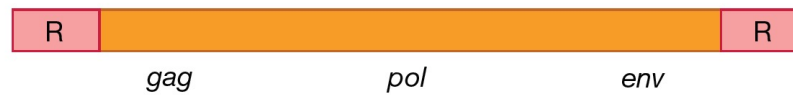


PETPOÏOI

RETROVIRIDAE



(a)



(b)

Figure 8.21 Retrovirus structure and function. (a) Structure of a retrovirus. (b) Genetic map of a typical retrovirus genome. Each end of the genomic RNA contains direct repeats (R).

Δομή και λειτουργία ενός ρετροϊού

Γονιδίωμα 2 όμοια μονόκλιωνα θετικά μόρια RNA

μήκος 8.5 – 9.5 kbp το καθένα

gag εσωτερικές δομικές πρωτεΐνες, καψιδίου

pol αντίστροφη μεταγραφάση

env πρωτεΐνες φακέλου (επενδύτη)

πολύπρωτεΐνες

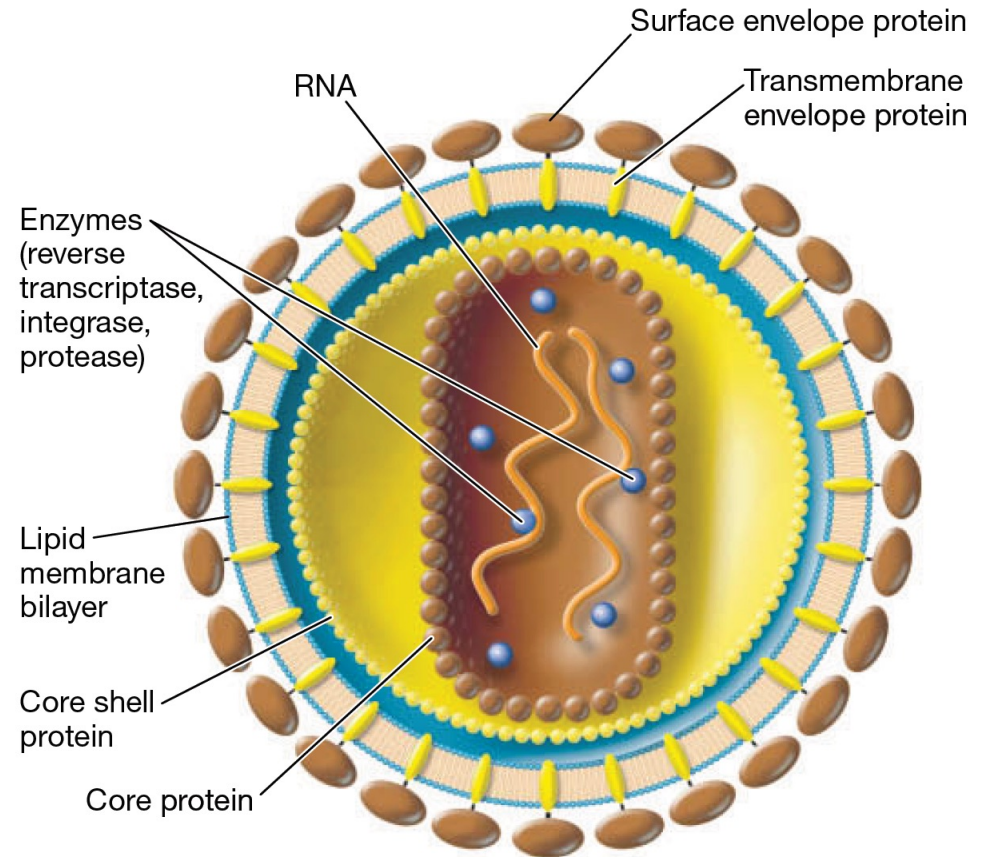
Long terminal repeats ακραίες επαναλήψεις στα άκρα,
καθοριστικό ρόλο στην αντιγραφή

Μπορεί να εκφράζουν και **επιπρόσθετα γονίδια**, π.χ. για μετασχηματισμό
Rous sarcoma virus, src

Δομή και λειτουργία ενός ρετροϊού

Ανάστροφη μεταγραφάση
DNA πολυμεράση

εκκινητής είναι ένα ειδικό μεταφορικό
RNA (tRNA) του κυττάρου ξενιστή



(a)



(b)

Figure 8.21 Retrovirus structure and function. (a) Structure of a retrovirus. (b) Genetic map of a typical retrovirus genome. Each end of the genomic RNA contains direct repeats (R).

Κύκλος ζωής- Αναπαραγωγή ρετροϊού

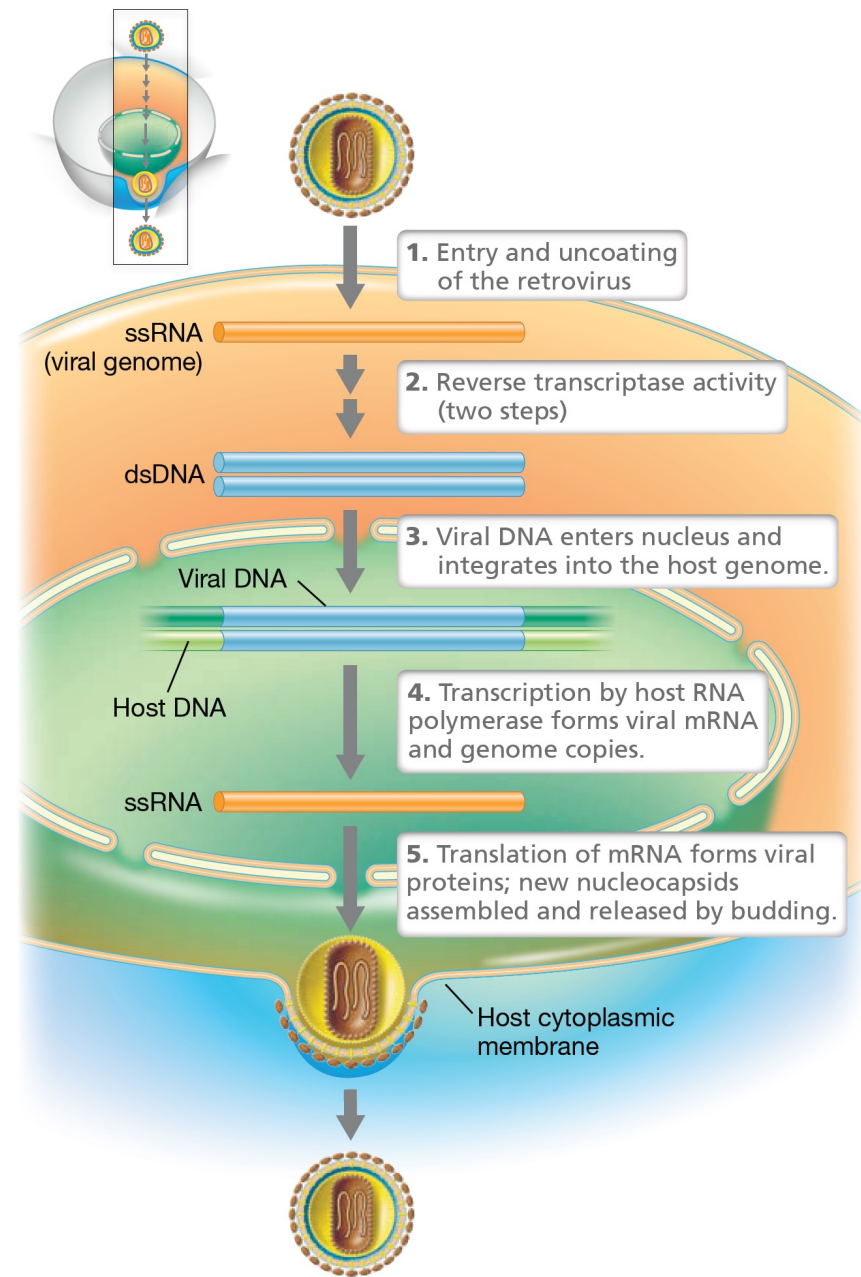


Figure 8.22 Replication of a retrovirus. The virion carries two identical copies of the RNA genome (orange). Reverse transcriptase, carried in the virion, makes single-stranded DNA from viral RNA and then double-stranded DNA that integrates into the host genome as a provirus. Transcription and translation of proviral genes leads to the production of new virions that are then released by budding.

Κύκλος ζωής- Αναπαραγωγή ρετροϊού

Είσοδος

Απέκδυση

Αντίστροφη μεταγραφή

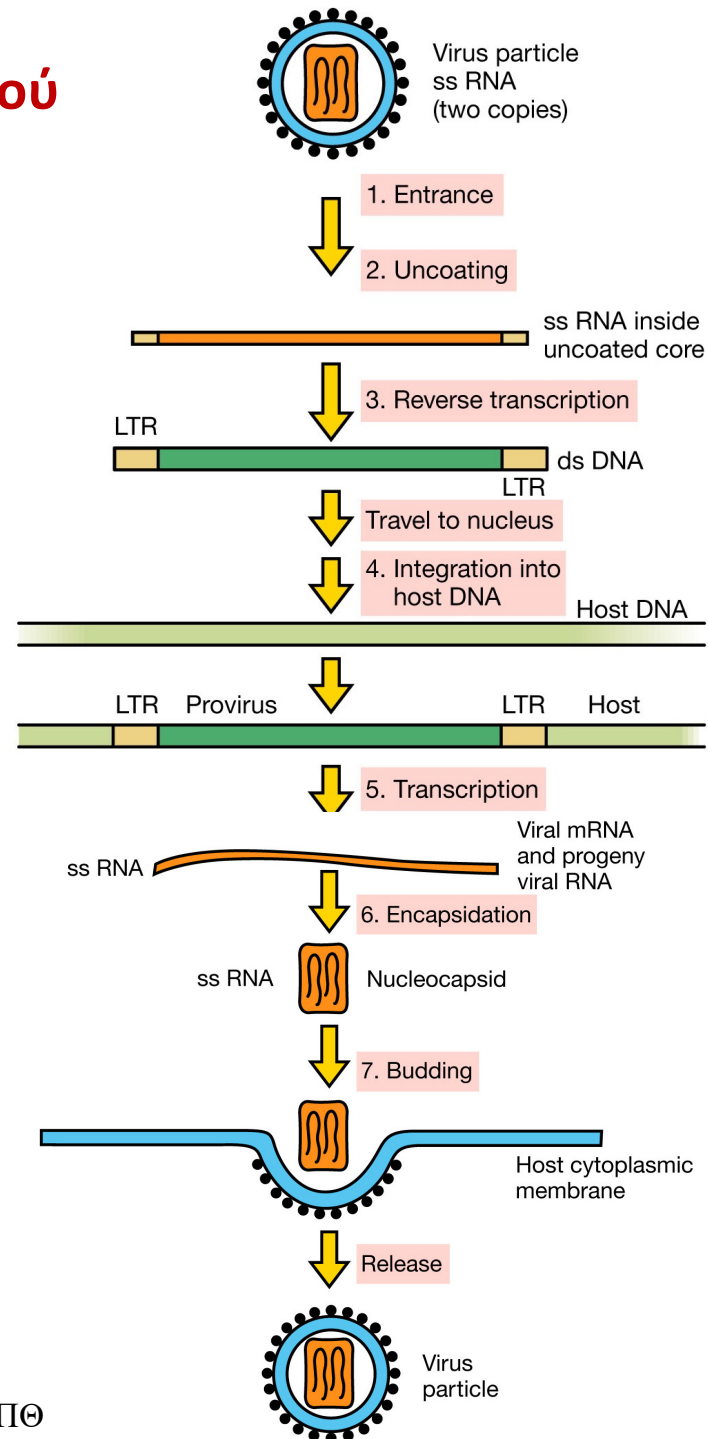
Ενσωμάτωση

Μεταγραφή του ιικού DNA

Καψιδίωση

Εκβλάστηση

Απελευθέρωση



Ρετροϊοί

- Ενσωμάτωση στο γονιδίωμα του ξενιστή
- → εργαλείο εισαγωγής ξένων γονιδίων στον ξενιστή
 - Φορείς γονιδιακής θεραπείας

Η ενσωμάτωση μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε θέση του γονιδιώματος του ξενιστή (προϊός)

Classes of Animal Viruses

Classes of Animal Viruses

Class/ Family	Envelope	Examples/ Disease
I. Double-stranded DNA (dsDNA)		
Adenovirus (see Figure 18.4b)	No	Respiratory diseases; animal tumors
Papovavirus	No	Papillomavirus (warts, cervical cancer); polyomavirus (animal tumors)
Herpesvirus	Yes	Herpes simplex I and II (cold sores, genital sores); varicella zoster (shingles, chicken pox); Epstein-Barr virus (mononucleosis, Burkitt's lymphoma)
Poxvirus	Yes	Smallpox virus; cowpox virus
II. Single-stranded DNA (ssDNA)		
Parvovirus	No	B19 parvovirus (mild rash)
III. Double-stranded RNA (dsRNA)		
Reovirus	No	Rotavirus (diarrhea); Colorado tick fever virus

IV. Single-stranded RNA (ssRNA); serves as mRNA		
Picornavirus	No	Rhinovirus (common cold); poliovirus, hepatitis A virus, and other enteric (intestinal) viruses
Coronavirus (see Figure 18.11b)	Yes	Severe acute respiratory syndrome (SARS)
Flavivirus	Yes	Yellow fever virus; West Nile virus; hepatitis C virus
Togavirus	Yes	Rubella virus; equine encephalitis viruses
V. ssRNA; template for mRNA synthesis		
Filovirus	Yes	Ebola virus (hemorrhagic fever)
Orthomyxovirus (see Figure 18.4c)	Yes	Influenza virus
Paramyxovirus	Yes	Measles virus; mumps virus
Rhabdovirus	Yes	Rabies virus
VI. ssRNA; template for DNA synthesis		
Retrovirus (see Figure 18.9)	Yes	HIV, human immunodeficiency virus (AIDS); RNA tumor viruses (leukemia)



FIGURE 4.14 Biosafety facility. Researcher at US Centers for Disease Control working with the influenza virus under biosafety level 3 (BSL-3) conditions, with a respirator inside a biosafety cabinet.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ ΒΙΟΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

The biosafety level for a given pathogen is stipulated by government authorities (eg, Centers for Disease Control in the United States). For instance, BSL-2 facility is required for studies of pathogens that cause only mild disease to humans or are difficult to contract via aerosol in a laboratory setting, such as HIV, HBV, and influenza virus. BSL-3 facility is required for studies of pathogens that cause severe to fatal disease in humans but for which treatments exist, such as SARS-coronavirus and West Nile virus. On the other hand, BSL-4 facility is required for work with dangerous and exotic agents that pose a high individual risk of aerosol-transmitted laboratory infections, agents which cause severe to fatal disease in humans for which vaccines or other treatments are *not* available, such as Ebola virus, Marburg virus, and various other hemorrhagic diseases.

ΙΟΕΙΔΗ και PRIONS

ΙΟΕΙΔΗ ≠ PRIONS

RNA πρωτεϊνική δομή

ΙΟΕΙΔΗ (VIROIDS)

Μικρά κυκλικά ssRNA (246-375 nt)

τα μικρότερα γνωστά παθογόνα
κυρίως φυτών

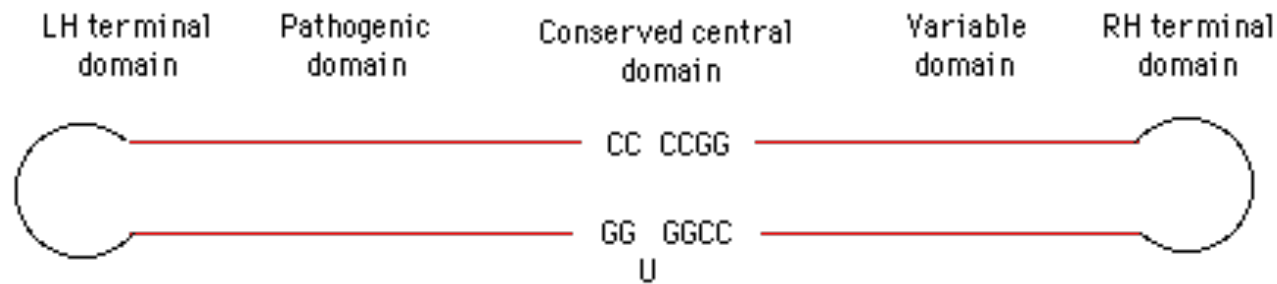
Δεν διαθέτουν κανένα γονίδιο για κωδικοποίηση πρωτεΐνης!
αντιγραφή μέσω της RNA πολυμεράσης του ξενιστή



Δομή των ιοειδών

Μονόκλωνο κυκλικό RNA φαινομενικά δίκλωνη δομή, δευτεροταγή δομή

Θεωρούνται ως «διαφύγοντα» ιντρόνια



Yijun Qi and Biao Ding

Figure 10.30 Viroids and plant diseases. Photograph of healthy tomato plant (left) and one infected with potato spindle tuber viroid (PSTV) (right). The host range of most viroids is quite restricted. However, PSTV infects tomatoes as well as potatoes, causing growth stunting, a flat top, and premature plant death. 120

ΠΡΙΟΝ (prions)

πρωτεϊνικά λοιμώδη σωματίδια

Πρωτεϊνικά σωματίδια χωρίς νουκλεϊκό οξύ μολυσματικά σωματίδια

Διακριτή εξωκυτταρική μορφή, αμιγώς πρωτεϊνική

Ασθένειες σε ζώα

σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια, π.χ. BSE

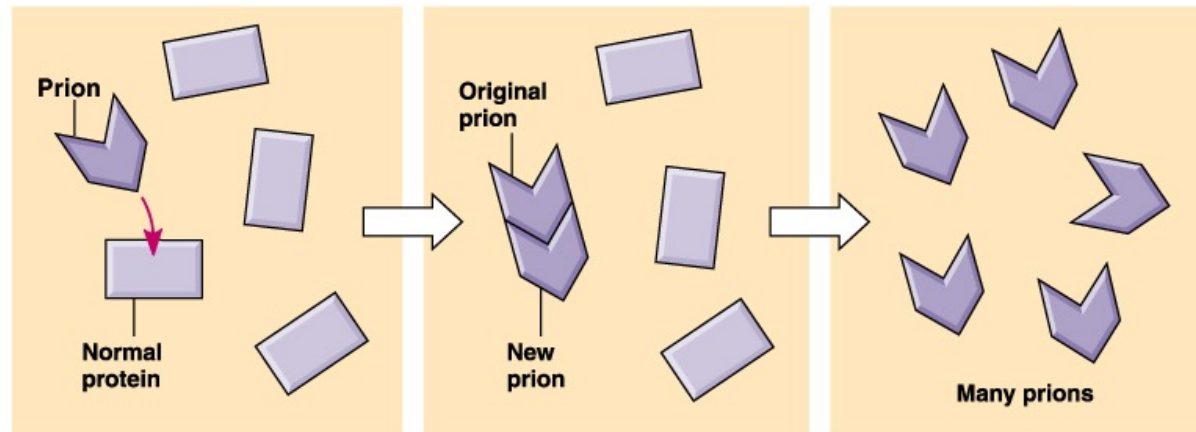
Creutzfeldt-Jakob στον άνθρωπο

(μείζον ζήτημα υγείας)

Πρωτεΐνη παρόμοια με τα πρίον στους νευρώνες

το πρίον τροποποιεί την πρωτεΐνη του ξενιστή κατά τη σύνθεσή της ή μετά

Τροποποιημένη στερεοδιαμόρφωση → αδιάλυτη και ανθεκτική σε πρωτεάσες
Παραγωγή περισσότερων αντιτύπων της παθογονικής πρωτεΐνης



PRIONS

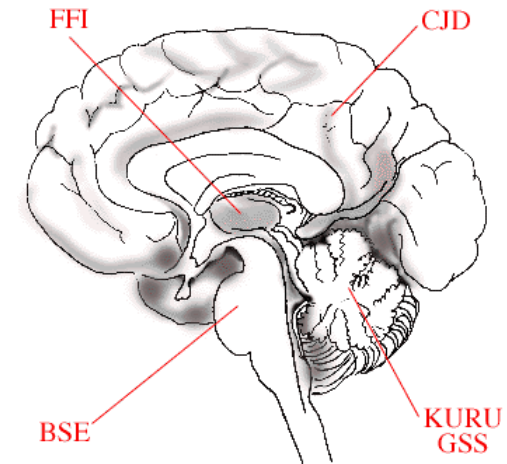
ΝΟΣΗΜΑΤΑ που αφορούν τους ανθρώπους:

Νόσος Kuru

Νόσος Creutzfeldt-Jakob (CJD)

Σύνδρομο Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)

Θανατηφόρος οικογενής αϋπνία (fatal familial insomnia)

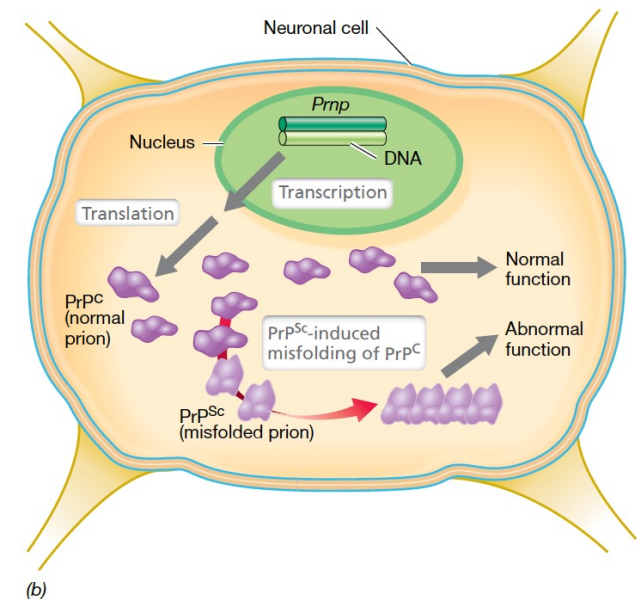


ΝΟΣΗΜΑΤΑ που αφορούν τα ζώα:

Νόσος Scrapie (πρόβατα/αίγες)

Μεταδιδόμενη σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια (transmissible spongiform encephalopathy, TSE)

Σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών (bovine spongiform encephalopathy, BSE)



(b)

Figure 10.33 Prions. (a) Section through brain tissue of a human with variant Creutzfeldt–Jakob disease. Note the spongy nature of the tissue (clearings, arrow) where neural tissue has been lost. (b) Mechanism of prion misfolding. Neuronal cells produce the native form of the prion protein. The pathogenic form catalyzes the refolding of native prions into the pathogenic form. The pathogenic form is protease resistant, insoluble, and forms aggregates in neural cells. This eventually leads to destruction of neural tissues (see part a) and neurological symptoms.

Τα νοσήματα αυτά προκαλούν βλάβη στο ΚΝΣ με σπογγώδη εκφύλιση, έχουν μεγάλο χρόνο επώασης από μήνες μέχρι και 30 χρόνια και έχουν βραδεία προϊούσα θανατηφόρο πορεία.