

Dr. Papp Tamás

A vírusok általános jellemzése, szerveződésük,
a vírusfertőzés és a vegetatív fázis lefolyása,
az egyes víruscsoportok főbb jellemzői és
legfontosabb képviselőik; szubvirális elemek

Segédlet a BSc záróvizsgára való felkészüléshez

Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen
készült az Európai Unió támogatásával.

Projekt azonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014

Viroológia

Segédlet a BSc záróvizsgára való felkészüléshez

Készítette: Dr. Papp Tamás
SZTE, 2020

Államvizsga tétel címe: **Viroológia: a vírusok általános jellemzése, szerveződésük, a vírusfertőzés és a vegetatív fázis lefolyása, az egyes víruscsoportok főbb jellemzői és legfontosabb képviselőik; szubvirális elemek.**

Definíció: **A vírus nem sejtes fertőző ágens, amely kódoló nukleinsavból (DNS vagy RNS) és fehérjéből áll (makromolekuláris rendszer) és kizárólag élő, fogékony sejtben képes replikálódni (átprogramozza a gazdasejtet, hogy az a vírus építőelemeit szintetizálja).**

A vírusok felépítése

Virion – sejten kívüli, (izolálható, kristályosítható, „alakja van”). **Vegetatív vírus** – sejten belüli (nincs alakja, szintetikus folyamatok zajlanak, replikáció, eklipsz fázis).

A virion

Két fő szerkezeti összetevő:

1. Genom – vírus nukleinsav

DNS – kétszálú (dsDNS), egyszálú (ssDNS)

RNS – kétszálú (dsRNS), egyszálú (ssRNS)

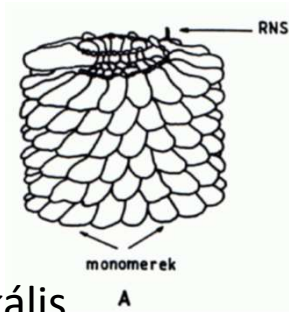
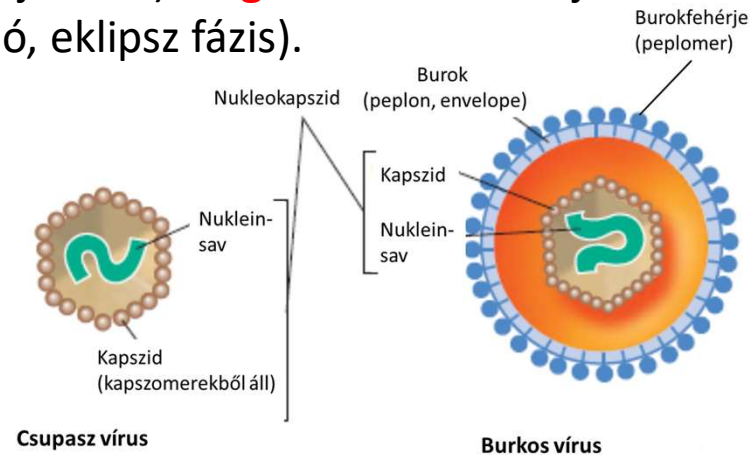
2. Kapszid – fehérjék (kapszomerek)

+1. Burok (peplon, envelope) – foszfolipid membrán (gazdasejtből), glikoproteinek (vírusgenom kódolja)

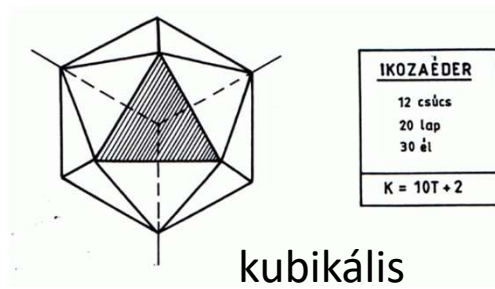
A virion mérete: általában **20-200 nm**. **A legnagyobbak:** DNS óriásvírusok, kisebb baktérium méretűek, pl. Pithovirus 1500 x 500 nm. **A legkisebbek:** 17-18 nm, pl. parvovírusok.

Genomméret: 1,8 kb-1,25Mb (legnagyobbak baktérium genom méretűek).

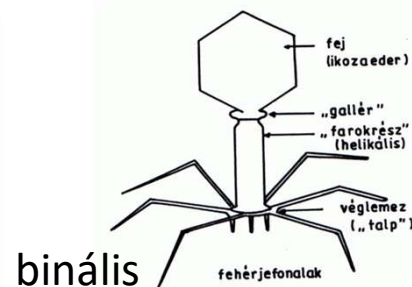
A virion morfológiája: **helikális**, **kubikális** (ikozahedrális), **binális** (bakteriofágok), **be nem sorolhatók** (pl. pleomorf, szférikus, lövedék, fonál). A burok a kapszid morfológiáját eltorzíthatja, pl. influenza vírusok (helikális nukleokapszid, pleomorf virion).



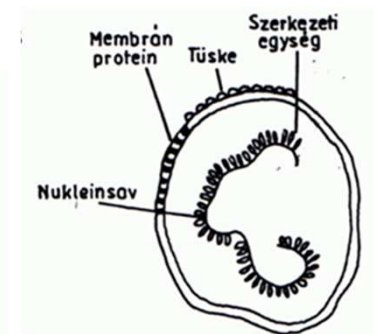
helikális



kubikális



binális



influenza vírus

A vírusok élő vagy élettelen organizmusok?

Életjelenségek – Van: szaporodás, változékonyság, alkalmazkodás, evolúció.

Nincs: metabolikus folyamatok, riboszómák, önálló fehérje szintézis. *Sejten kívül csak „makromolekulák komplexei”*. A vírusok fertőző genetikai információk.

A vírusok eredete

Nehézségek: nagyfokú diverzitás (pl. örökítőanyag, gazdaszervezetek, változékonny genom).

3 fő hipotézis:

1. **Progresszív hipotézis** (*escape hypothesis*) – önállósodott genetikai elemek, sejtek közti mobilitásra tettek szert – példa: Retrovírusok – retrotranszpozonok hasonlósága. Mobil genetikai elem: a genomon/sejten belül tud mozogni – vírus: a sejtek közt tud mozogni (feltétele: kapszid)
2. **Regresszív hipotézis** (*reduction hypothesis*) – sejtés organizmusokból alakultak ki, parazita életmódhoz alkalmazkodva, egyszerűsödő szerveződés, példa: Óriásvírusok (NCLDV) – jellemző rájuk: nagy méret, összetett genom, virionban enzimek, replikáció a citoplazmában, fehérje szintézissel kapcsolatos gének. Analógia: intracelluláris parazita baktériumok pl. Rickettsiák; mitokondrium.
3. **„A vírusok, mint első organizmusok” hipotézis** (*virus first hypothesis*) – a vírusok ősi szervezetek, az RNS világ maradványai, együtt evolválódtak a sejtés gazdákkal – példa: ssRNS vírusok

Mindegyik elmélet mellett és ellen is szólnak érvek – valószínűleg egyik elmélet sem kizárólagos.

A vírusokat alkotó makromolekulák

Nukleinsavak

genom, DNS vagy RNS, egyszálú (single stranded - ss) vagy kétszálú (double stranded - ds)

Baltimore séma – genom alapján a vírusok 7 csoportja: **1. dsDNS vírusok, 2. ssDNS vírusok, 3. dsRNS vírusok, 4. (+)ssRNS vírusok, 5. (-)ssRNS vírusok, 6. (+)ssRNS vírusok reverz transzkriptázzal, 7. dsDNS vírusok reverz transzkriptázzal.**

(+)ssRNS – sense szál, mRNS-nek felel meg, mRNS-ként működik a sejtben.

(-)ssRNS – antisense szál, róla mRNS átírása szükséges a fehérjeszintézishez.

Reverz transzkriptáz: az RNS-ről DNS-t átíró enzim, a 6. és 7. csoportban található vírusok rendelkeznek ezzel az enzimmal. A 6. csoport másik neve: Retrovírusok.

A nukleinsav legtöbbször lineáris, de lehet cirkuláris is. A genom állhat 1 vagy több nukleinsav molekulából. Ha több molekula: lehet ugyanaz az információtartalom több kópiában (pl. HIV), vagy a genom több molekulán van elosztva (osztott v. szegmentált genom, pl. influenza vírus).

Provírus/profág: A vírus/bakteriofág DNS-e integrálódhat a gazdasejt DNS-ébe.

Fehérjék

1. Kapszid fehérjék (kapszomerek) – mindig, a fertőzőképesség feltételei, a virion szerkezeti alkotói.

2. Virion enzimek – opcionális, sejtbe jutás (pl. lizozim), replikáció (pl. DNS-függő DNS polimeráz, DNS-függő RNS polimeráz, RNS-függő RNS polimeráz, reverz transzkriptáz, proteázok, integráz)

3. Burok fehérjék – a vírusgenomban kódoltak, szerepük: megtapadás, bejutás, antigének

4. A vegetatív vírus enzimek – a sejtben, a replikáció során vannak jelen (replikázok – nukleinsav polimerázok, proteázok, integráz)

A vírusfertőzés folyamata

A sejt, amelyben a vírus teljes replikációs folyamata végbemehet – az adott vírusra **permisszív sejt**.

Produktív infekció: sikeres vírus fertőzés - fogékony sejt fertőzése – a sejt sokszorosítja a vírust – a vírusok kiszabadulnak és újabb sejteket fertőznek.

Proliferatív infekció: malignus transzformáció - a vírus hatására a gazdasejt rákos daganatsejtté alakul (általában megelőzi a provírus képződése)

Perzisztens infekció: a vírus jelenléte folyamatos a szervezetben: 1. a gazdasejt **folyamatosan**, „**alacsony fokozaton**” termeli a virionokat, 2. látens infekció: a vírus a sejtben **látensen** jelen van, nincs replikáció.

Eklipsz fázis: A virion a bejutás után „eltűnik”: a virion megszabadul a buroktól és a kapszidtól, szabaddá válik a nukleinsav – szintetikus folyamatok.

A fertőzés szakaszai:

1. Megtapadás (adszorpció) – receptor, kompetens sejt
2. Penetráció – sejtbe jutás folyamata
3. Dekapszidálódás (*uncoating*)
4. Eklipsz fázis (eklepszia) – szintetikus folyamatok
5. Érés (maturáció), összerendeződés (*assembly*) – spontán folyamat
6. Kijutás, burokképződés

Vírus-specifitást meghatározza:

A gazdasejt felületén – **specifikus receptorok**:

Vírus burok és kapszid fehérjék kapcsolódhatnak hozzájuk – a kapcsolódás indukálja a bejutási folyamatot (**adhéziós** és **koreceptorok**).

Kompetens sejt:

- Receptorokban gazdag
- Függ fejlődési állapottól, életkortól
- Receptor hiányában nincs kötődés
- Mutációk – receptor megváltozása – **rezisztencia**

A vírusfertőzés folyamata

Penetráció – sejtbe jutás folyamata

Bakteriofágok - csak a nukleinsav jut be a baktériumsejtbe (a kapszid nem) - *transzfekeció*

Binális fágok – DNS aktív bejuttatása, lizozim

Burokkal rendelkező vírusok

Citoplazmamebrán eredetű burok: **membránfúzió** (pl. HIV); Belső membrán eredetű burok: receptor mediált **endocitózis** (pl. himlő-, herpesz-, influenzavírus).

Membránfúzió esetén: a vírus burokfehérjéi – **szincícium** képzés

Burok nélküli vírusok - **direkt penetráció** (pl. parvovírus), vagy endocitózis

A fertőzött gazdában - **sejtről sejt**

Dekapszidálódás

A **gazdasejt enzime**i elbontják a burkot és a kapszidot – a vírusgenom szabaddá válik.

Eklipsz fázis – szintetikus folyamatok

Általános sorrend: **1. kell egy mRNS a fehérjeszintézishez – transzkripció, 2. fehérjeszintézis – transzláció, 3. nukleinsav szintézis - replikáció**

Az egyes víruscsoportok egyedi jellegzetességei – **DNS vírusok**:

dsDNS vírusok: 1. transzkripció, 2. transzláció (**korai fehérjék**), 3. replikáció, 4. transzkripció, 5. transzláció (**késői fehérjék**)

ssDNS vírusok: 1. **komplementer DNS szál szintézise** (átmeneti dsDNS – replikatív forma), 2. transzkripció, 3. transzláció, 4. replikáció (asszimmetrikus)

dsDNS vírusok reverz transzkriptázzal: 1. részleges dsDNS kiegészül – cirkuláris dsDNS-re, 2. transzkripció (mRNS, **pregenomi RNS**), 3. transzláció, 4. **reverz transzkripció** (pregenomi RNS-ről (-)DNS szál), 5. (-)DNS szál mentén a részleges (+)szál szintézise

A vírusfertőzés folyamata

Eklipsz fázis – szintetikus folyamatok

Az egyes víruscsoportok egyedi jellegzetességei – **RNS vírusok:**

dsRNS vírusok: (RNS polimeráz a virionban) 1. transzkripció, 2. transzláció, 4. replikáció (a transzkripcióval létrejött (+)ssRNS templáton a (-)szál szintézise)

(+)ssRNS vírusok: 1. transzláció, 2. **óriáspolipeptidek feldarabolódása proteázokkal**, 3. replikáció: a (+)ssRNS templáton (-)ssRNS szál szintézise (aszimmetrikus replikáció)

(-)ssRNS vírusok: (RNS polimeráz a virionban) 1. transzkripció, 2. transzláció, 3. replikáció (a transzkripcióval létrejött (+)ssRNS templáton a (-)szál szintézise - asszimmetrikus replikáció)

(+)ssRNS vírusok reverz transzkriptázzal: (reverz transzkriptáz a virionban) 1. **reverz transzkripció**, 2. **integráció**, 3. transzkripció (ez egyben a genomot is létrehozza), 4. transzláció, 5.

óriáspolipeptidek feldarabolódása proteázokkal

Érés (maturáció), összerendeződés – spontán folyamat

Kijutás, burokképződés – sejtlízis (burok nélküli), exocitózis (burok nélküli / burkos), bimbózás (burkos)

Onkogén vírusok (állati vírusok): **Papillomav., Polyomav., Adenov., HBV** - integrálódhatnak a genomba, virális tumor indukáló proteinek, sejtciklust szabályozó fehérjék (pl. RB, p53)

működését gátolják. **Retrovírusok: (mindig integrálódnak a genomba) lassan ható karcinogén**

vírusok: (Ritkán okoznak daganatot, provírus szabályozó fehérjék, protoonkogének közelében - zavarja a génműködést); **onkogén retrovírusok:** gazdaeredetű virális onkogén

Lizogén ciklus (baktériofágok): temperált fág, profág, lizogén sejt, indukció, lízis fogalma, profág integrálódás határozott helyre (pl. λ fág), transzdukció, generalizált és specializált transzdukció

Az egyes víruscsoportok néhány jellegzetes képviselője

dsDNS vírusok

- **Caudovirales** - binális fágok, **Myoviridae** - T4, Mu; **Siphoviridae** - λ fág; **Podoviridae** - T7
- **NCLDV** - Óriásvírusok, **Poxviridae** – himlő vírus: variola vírus, vakcináció)
- **Herpesviridae** - HSV1/ajakherpesz, HSV2/genitális herpesz, HHV3/ VZV/ bárányhimlő/ övsömör, HHV4/EBV, HHV5/CMV/citomegalovírus)
- **Adenoviridae** – enterális és légúti fertőzések, kapszidon fiberek

Papillomaviridae

tumorkeltő DNS vírusok, kisméretű buroknélküli kubikális kapszid, cirkuláris dsDNS genom

Humán papillomavírus (HPV) bőr szöveteiben replikálódik, nagyon elterjedt: az emberek 80%-a valamelyik fajtájával megfertőződik életében, gyakran tünetmentes, sejtburjánzást okoz, szemölcsök

Méhnyakrák - leggyakrabban **HPV 16** és **HPV 18**

gyakori a kisebb rizikójú **HPV 6** és **HPV 11** – nemi szervi szemölcsöket okoznak

Védőoltás - Kétkomponensű (16,18) Négykomponensű (6,11,16,18)

2014. ősztől - felmenő rendszerben a 12-13 éves, 7. osztályos lányok számára **ingyenes**

ssDNS vírusok - kis méret, burok ált. nincs, gyakran cirkuláris a genom

- **Bakteriofágok: Microviridae** *E. coli* ϕ X174 – első megszekvenált (1977) és megsztetizált genom (2003) **Inoviridae** M13 fág - fonalszerű alak, génkönyvtárak készítése
- **Parvoviridae** – **Humán parvovírus B19** - Erythema infectiosum (5th disease, gyermekbetegség), **Dependovírusok** – **szatellit vírusok** fertőzéshez/replikációkhoz **helper vírust** igényelnek pl. *Adeno-associated virus 2* (helper: *Adenovírus*)

Az egyes víruscsoportok néhány jellegzetes képviselője

dsDNS vírusok reverz transzkriptázzal

Hepatitisz B vírus (HBV)

Kubikális kapszid, burokkal, burookban felszíni antigének – **HBsAg** (védőoltás alapja), részlegesen kettősszálú cikluláris DNS, integrálódhat a genomba, **daganatkeltő**

Hepatitisz – akut: sokszor enyhe tünetek, tünetmentes (fertőző), spontán gyógyulhat; **krónikus: tünetmentes hordozó (fertőző), májzsugor, májrák**

Terjedés: rendkívül fertőző, **vér** és testnedvek (vizelet, hüvelyváladék, sperma)

Kötelező védőoltás

dsRNS vírusok – RNS-függő RNS polimeráz a virionban, gyakran szegmentált genom, gombavírusok többsége ide tartozik, pl. **Totiviridae**: *Sacharomyces cerevisiae* L-A vírus – killer fenotípus – killer élesztők

Rotavírus (Reoviridae)

11 dsRNS szegment – mindegyik egyetlen fehérjét kódol; nincs burok; 3 rétegű, összetett kapszid; **enterális fertőzések, fekális-orális terjedés, gyermekekben**

(+)ssRNS vírusok

Leviviridae (ribofágok), **Picornaviridae** (**poliovírus, hepatitisz A v.**), **Caliciviridae**, **Coronaviridae** (**SARS, COVID-19**), **Flaviviridae** (Sárgaláz v., Zikav., **HCV**), **Togaviridae** (rubella v. - rózsahimlő)

Poliovírus fekális orális terjedés, **poliomielitisz – járványos gyermekbénulás**, Sabin-cseppek (attenuált), Salk-vakcina (elölt), eradikációs program

HCV hepatitisz C – krónikus májgyulladás, gyakran tünetmentes, daganatkeltő – **májrák**, védőoltás nincs, megfelelő időben gyógyítható, **terjedés: ~HBV**,

Az egyes víruscsoportok néhány jellegzetes képviselője

(-)ssRNS vírusok – RNS-függő RNS polimeráz a virionban, gyakran szegmentált genom

Paramyxoviridae (**kanyaró, mumpsz**) **Orthomyxoviridae** (**influenza**), **Filoviridae** (Ebola v.)

Rhabdoviridae (**veszettség**) **Deltavirus** (**hepatitisz D v.**, a HBV szatellit vírusa)

Orthomyxoviridae

Pleomorf burokkal, burokan jellegzetes fehérjék: **hemagglutinin**, **neuraminidáz** (altípusok pl. H1N1), osztott genom, **Influenza A** (altípusok, világjárványok, szezonális járványok, védőoltás, emberi, emlős, madár), **Influenza B** (járványok, védőoltás, ember), **Influenza C** (gyerekek, enyhe

Antigén drift: mutációk; **Antigén shift:** Influenza A – osztott genom elemeinek

reasszortációja – különböző eredetű vírusok egy sejtet fertőznek - **H1N1, H5N1**

(+)ssRNS vírusok reverz transzkriptázzal

Retroviridae

HIV Humán immunodeficiencia vírus 1 és 2 (Lentivirus nemzetség); szférikus virion burokkal; virionban: 2 db genom kópia, reverz transzkriptáz, integráz; Burókfőhéjék: gp40, **gp120** – **receptor CD4** - helper (CD4⁺) T-sejtek

AIDS – *acquired immunodeficiency syndrome* -szerzett immunhiányos szindróma

Védekezés: **HIV-proteáz**, **reverz transzkriptáció**, integráció, adszorpció, fúzió **gátlása** (több szer együtt – rezisztencia!)

Szubvirális elemek

Viroidok – fertőző **ssRNS molekulák** (nincs fehérje), növényekben; **Vírusoidok** - **ssRNS molekulák** ~**viroidok**, de **helper vírust igényelnek (szatellit RNS-ek)** a replikációhoz/terjedéshez

Prionok – fertőző **fehérje ágensek** (nincs nukleinsav), **hibás konformáció**, átalakítja az ép fehérjét, szivacsos agysorvadás