

Univerza v Ljubljani
Veterinarska fakulteta

OSNOVE VIROLOGIJE

Jože Grom

Ljubljana, 2009

Izvor virusov

Eden prvih zapisov o virusni okužbi na hieroglifu, 1400 let pred našim štetjem.
Priказuje posledice okužbe z otroško paralizo



Razvoj cepiv:

cepljenje proti črnim kozam

- Črne koze (Variola vera) so se endemično pojavljale na Kitajskem že 1000 let pred našim štetjem
- Spoznali so, da so bili tisti, ki so preživeli izbruh koz, zaščiteni pred ponovno okužbo
- Začeli so izvajati t. im. **variolizacijo**
- V začetku so vdihavali prah posušenih krast, ki nastanejo ob okužbi s črnimi kozami na koži bolnika, kasneje so vnesli inokulum v spraskano kožo rame. Ta način vakcinacije je bil znan in so ga izvajali še pred stotimi leti



Razvoj cepiv: cepljenje proti črnim kozam

Za zahodni svet sega zgodovina cepljenja v leto 1798, ko je Edvard Jenner s pripravkom iz govejih koz zaščitil ljudi pred črnimi kozami. .



POMEMBNI MEJNIKI ZA RAZVOJ VIROLOGIJE

- 1892** Dimitrij A.Ivanovski, ruski patolog, dokaže, da je povzročitelj mozaične bolezni tobačnih listov »filtrabilni virus«.
- Ivanovski je filtriral suspenzijo zdrobljenih obolelih listov. V filtratu ni našel mikroorganizmov, filtrat pa je povzročil obolenje zdravih mladih tobačnih listov.
- 1898** -Holandski rastlinski patolog Beijerick ponovi poskuse Ivanovskega.
- Paul Frosch in Friedrich Loeffler poročata, da slinavko in parkljevko povzroča »filtrabilni virus«. Kmalu so spoznali, da filtrabilni virusi povzročajo mnoge druge bolezni pri ljudeh, živalih in rastlinah.
- 1908** Ellerman in Bang ugotovita povezavo med virusi in rakom (levkemija pri piščancih in govedu).
- 1931** Kultivacija nekaterih virusov na kokošjih zarodkih.

POMEMBNI MEJNIKI ZA RAZVOJ VIROLOGIJE

- 1950** Umetno gojišče za celične kulture, razvoj celičnih kultur. Salk in Sabin pripravita cepivo proti poliovirusu na celični kulturi.
- 1960** Imunološke metode, imunofluorescenca, RIA (uporaba izotopov).
- 1964** Elektroforeza v gelu je omogočila ločitev virusnih proteinov in nukleinskih kislin. Ključna metoda za karakterizacijo polipeptidov in aminokislinskega zaporedja.

POMEMBNI MEJNIKI ZA RAZVOJ VIROLOGIJE

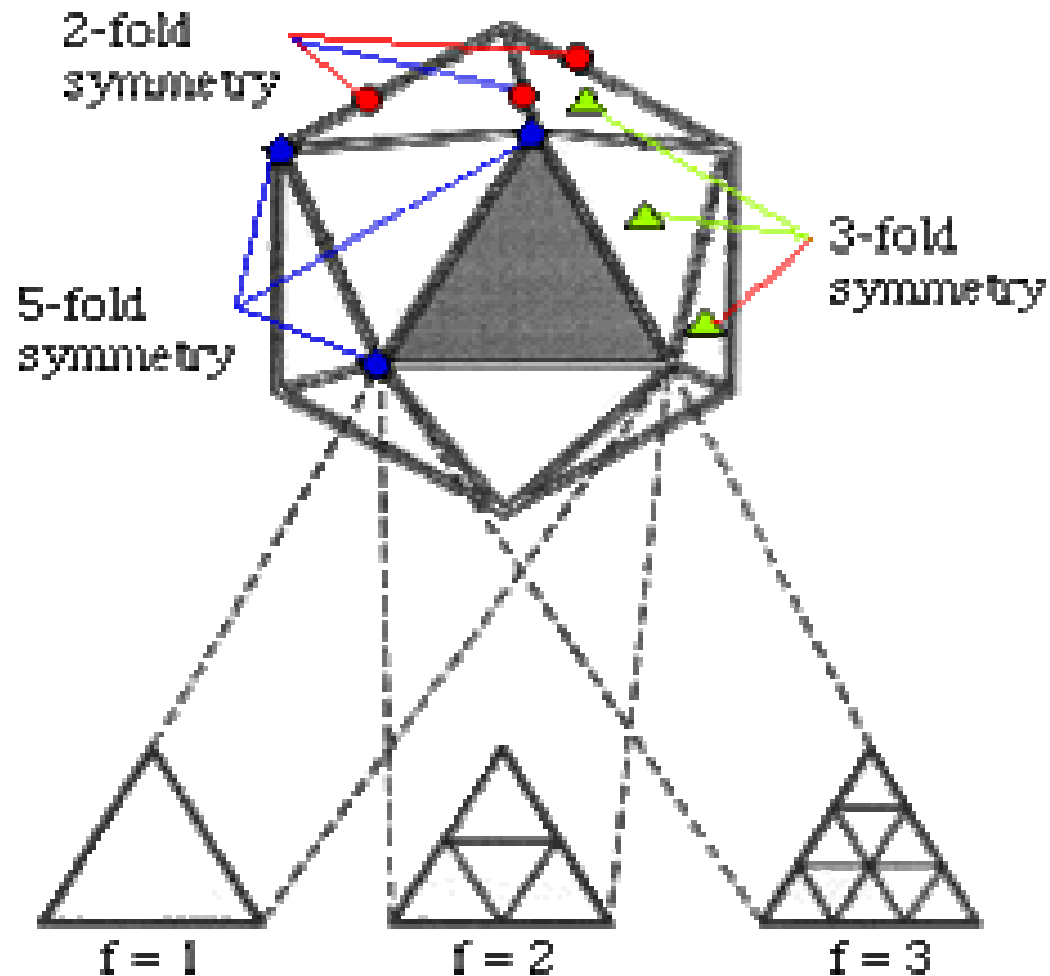
- 1970** Tehnologija rekombinantne DNA: izolacija genov in njihov vnos v vektor (v plazmid ali drugega gostitelja), proizvodnja proteinov v bakterijah ali manipuliranih celicah.
- 1975** Kohler in Milstein pripravita monoklonska protitelesa (Mab) in jih uporabita v diagnostiki virusnih bolezni.
- 1977** Sanger razvije metodo za sekvenciranje DNA.
- 1985** Mullis in sodelavci opišejo verižno reakcijo s polimerazo (PCR), ki kasneje postane ena od ključnih metod v molekularni virologiji

Virusi *(po Britanski Enciklopediji)*

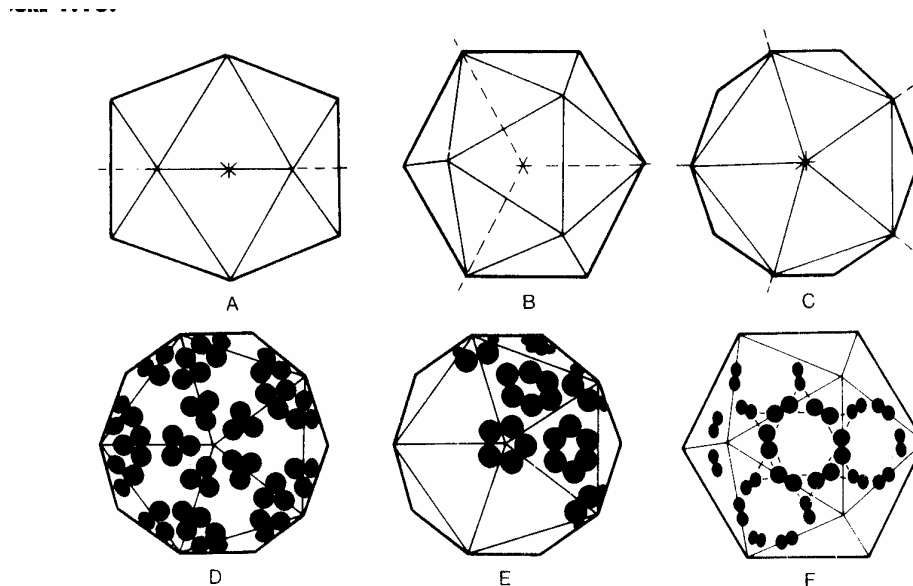
- so majhni infektivni agensi, ki so enostavno zgrajeni in se lahko razmnožujejo (pomnožujejo) le v živi, zanje dovzetni celici živali, rastline ali bakterije
- virusi so obvezno “ paraziti”, ki so metabolno inertni izven svojega gostitelja .
- Odvisni so, na različni stopnji, od metabolnih procesov svojega gostitelja, kjer se pomnožujejo.
- Virusne bolezni so posledica interakcije med virusom in gostiteljsko celico.

Virusna struktura, ikozaedrična simetrija

- **20 enakostraničnih trikotnikov, urejenih v sferično obliko**
- **60 identičnih podenot tvori kapsido**
- **3 proteinske podenote na površini trikotnika**



Simetrija virusov



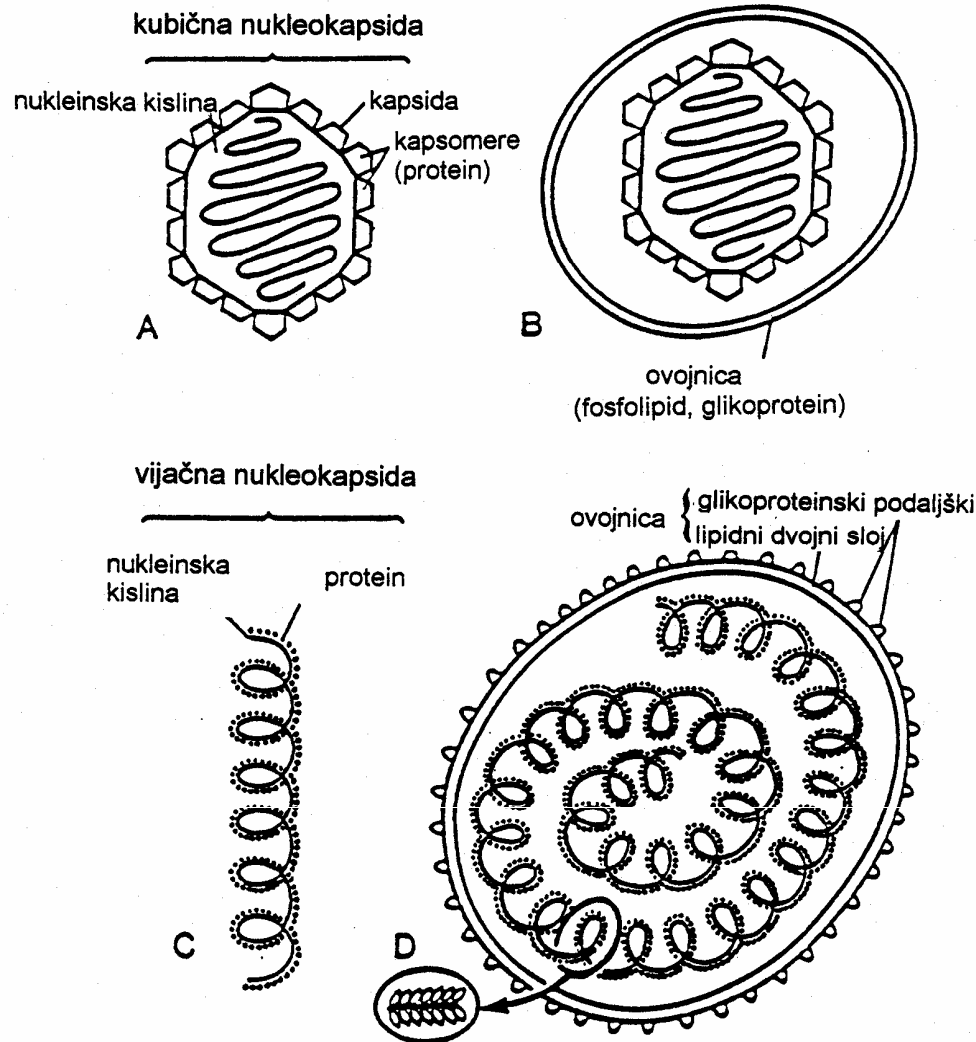
: **zgornja vrsta:** pogled na ikozaeder z dvakratno (A), trikratno (B) in petkratno (C) simetrično osjo

spodnja vrsta: razlike pri oblikovanju polipeptidov kapside, ki so odgovorni za značilni izgled posameznega virusa na negativno kontrastiranem EM vzorcu.

(D) polipeptidi kapside urejeni v obliki 60 trimerov (primer virusa slinavke in parkljevke),

(E) polipeptidi kapside urejeni kot 12 pentamerov in 20 heksamerov (primer parvovirusov),

(F) polipeptidi kapsomere v obliki dimerov, sestavljeni v krog na površini viriona (primer kalicivirusov)



A: model golega ikozaedričnega virusa

B: model ikozaedričnega virusa z ovojnico

C: model golega vijačnega virusa

D: model vijačnega virusa z ovojnico

Kemična zgradba virusov

Osnovne sestavine kužnega virusnega delca so **nukleinska kislina (genom)** in **proteini**. Dodatno imajo virusi z ovojnico **lipide** in **ogljikove hidrate** v svojih glikoproteinskih izrastkih - peplomerih

Kemična zgradba virusov

Nukleinske kisline

- Vsak virusni delec-virion vsebuje samo eno vrsto NK, torej DNA ali RNA. Virusi z RNA so edini primer v naravi, kjer je RNA edini nosilec genetske informacije
- Virusni genomi so v haploidni obliki, vsebujejo samo po eno kopijo vsakega gena. Izjema so samo genomi retrovirusov, ki so diploidni
- Virusne DNA ali RNA so lahko dvojnovijačne ali enojnovijačne
- Pri določenih skupinah virusov je ekstrahirana NK kužna, to pomeni, da lahko po inokulaciji v celico sama sproži popolni ciklus virusne replikacije. V tem primeru se sporočilna RNA (mRNA) prepiše iz virusne DNA s pomočjo celične transkriptaze. V primeru pozitivno polarnih virusov z RNA genomska RNA deluje kot mRNA.

Kemična zgradba virusov

Proteini

- Nekateri virusni proteini so **strukturni** - del viriona, drugi so **nestrukturni** in sodelujejo le pri različnih fazah replikacijskega ciklusa
- Glavna vloga **strukturnih** proteinov je, da sestavljajo **zaščitni plašč** okrog NK. Virusi vretenčarjev vsebujejo različne proteine. Število variira od 3 pri enostavnih virusih, do preko 100 pri kompleksnih virusih, kot so na primer poksvirusi
- **Kapsidni proteini** sestavljajo **kapsomero**, vidno z elektronskim mikroskopom. Vsaka kapsomera je sestavljena iz 1 do 6 molekul polipeptidov (večinoma homolognih, včasih tudi heterolognih)
- **Glikoproteini** sestavljajo **podaljške (peplomere)** na površini ovojnice, neglikozidni proteini pa se pojavljajo kot proteini matriksa na notranji strani lipidne ovojnice

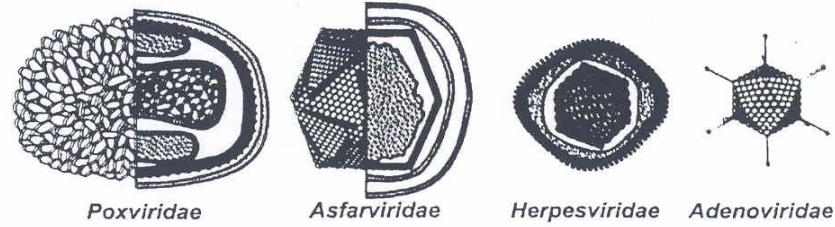
Kemična zgradba virusov

Proteini - nadaljevanje:

Glavna vloga **nestrukturnih proteinov** je:

- da sodelujejo pri različnih procesih **replikacije**. Gre za encime, ki sodelujejo pri **replikaciji nukleinske kisline**, pri **prepisovanju** in **prevajanju** in pri **oviranju delovanja** gostiteljske celice
- Po vrsti delovanja ločimo:
- **Replikaze** (od DNA odvisna replikaza DNA) in drugi encimi, ki sodelujejo pri replikaciji DNA
- **Transkriptaze**, ki prepisujejo mRNA iz genomske dvojnovijačne DNA in dvojnovijačne RNA ali negativno polarne enojnovijačne RNA
- **Različne proteaze, helikaze in ligaze**
- **Reverzno transkriptazo**, ki prepisuje DNA iz RNA najdemo samo pri retrovirusih in hepadnavirusih

VIRUSI Z DNA



VIRUSI, KI SE PREPISUJEJO Z REVERZNO TRANSKRIPTAZO

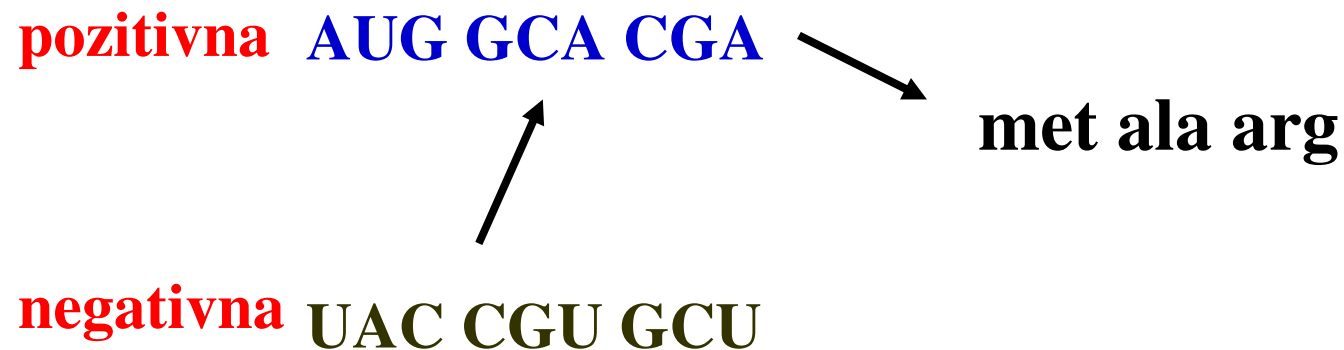


VIRUSI Z RNA

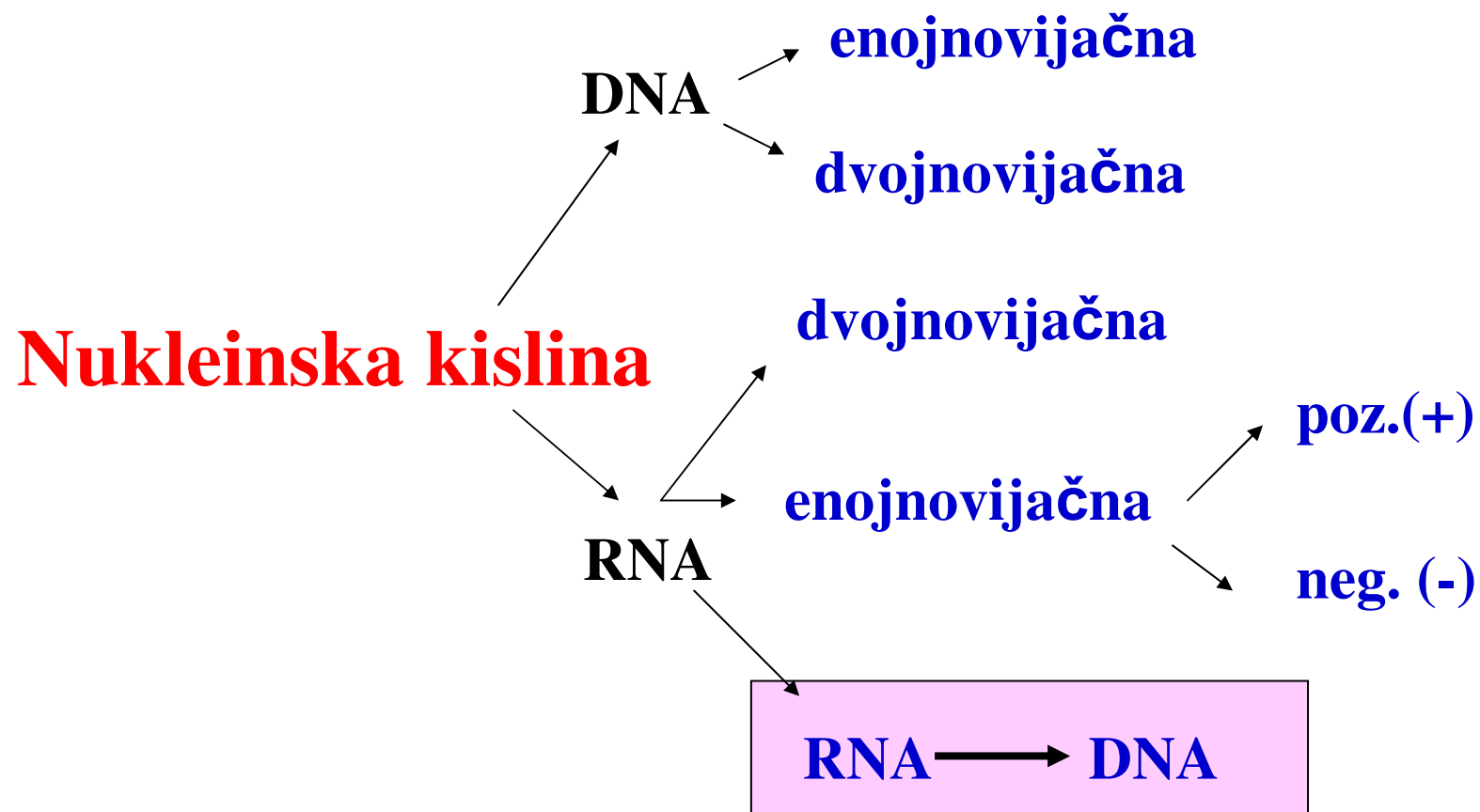


Genom: enojna vijačnica RNA (ssRNA)

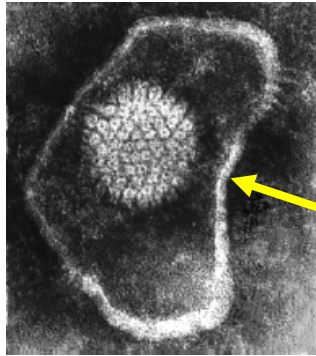
pozitivna(+) in negativna(-) RNA



Virusni genom



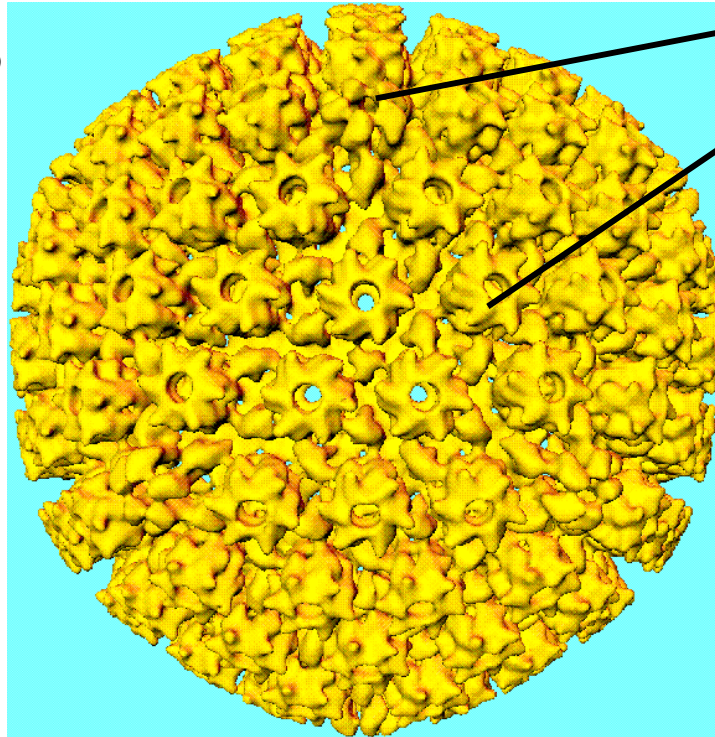
Virusna kapsida



ovojnica

virus z ovojnico

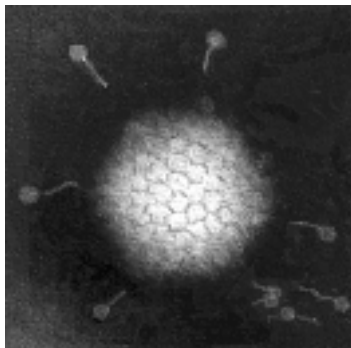
VIRION



kapsomere

Nukleokapsida
(kapsida ne vsebuje
genoma)

Vrste virusov

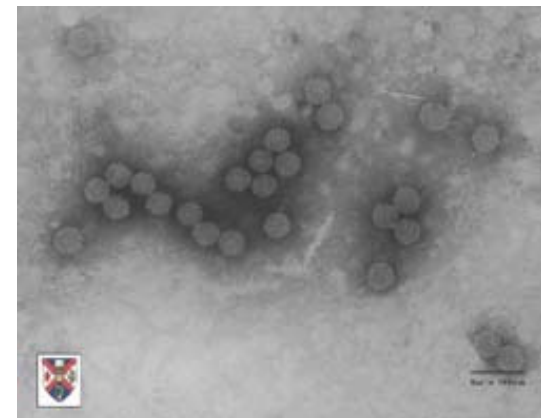


adenovirusi

↔
100 nm



papilomavirusi



parvovirusi

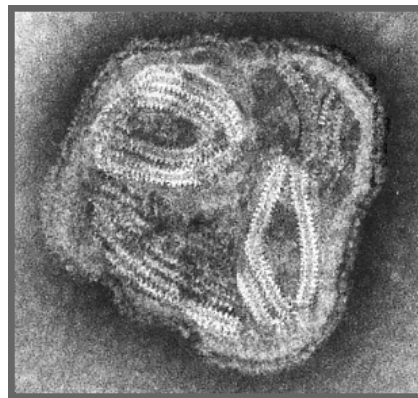


morbilivirusi

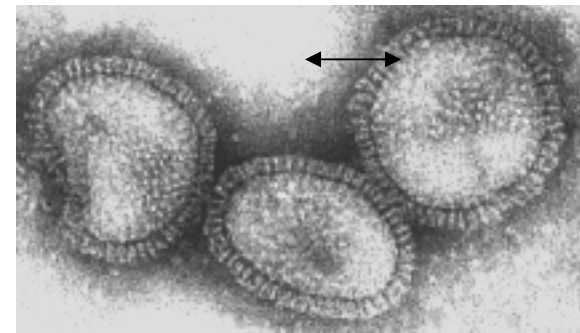
Vrste virusov



herpesvirusi



virus
parainfluence



virus influence



poxvirusi

Strukturni proteini

Vloga virusnih proteinov

- ščitijo nukleinsko kislino
- pritrjujejo se na celične receptorje
- prodirajo skozi celično membrano
- pomnožujejo nukleinsko kislino (nekateri virusi)
- sprožijo program replikacije (nekateri virusi)
- spremenijo gostiteljsko celico (nekateri virusi)

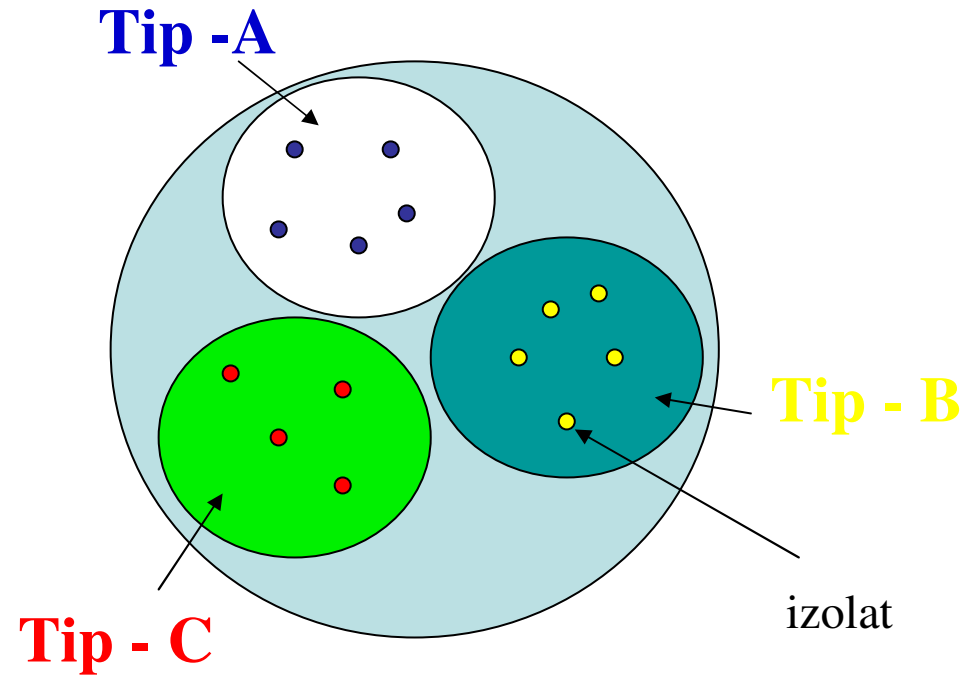
Virusna taksonomija

- Razvršča viruse **v skupine** glede na njihove fizikalne in kemične lastnosti
- Virusi znotraj iste skupine imajo pogosto podobne biološke lastnosti:
 - način replikacije
 - delovanje na organski sistem (enterični, respiratorni...virusi)
 - način širjenja

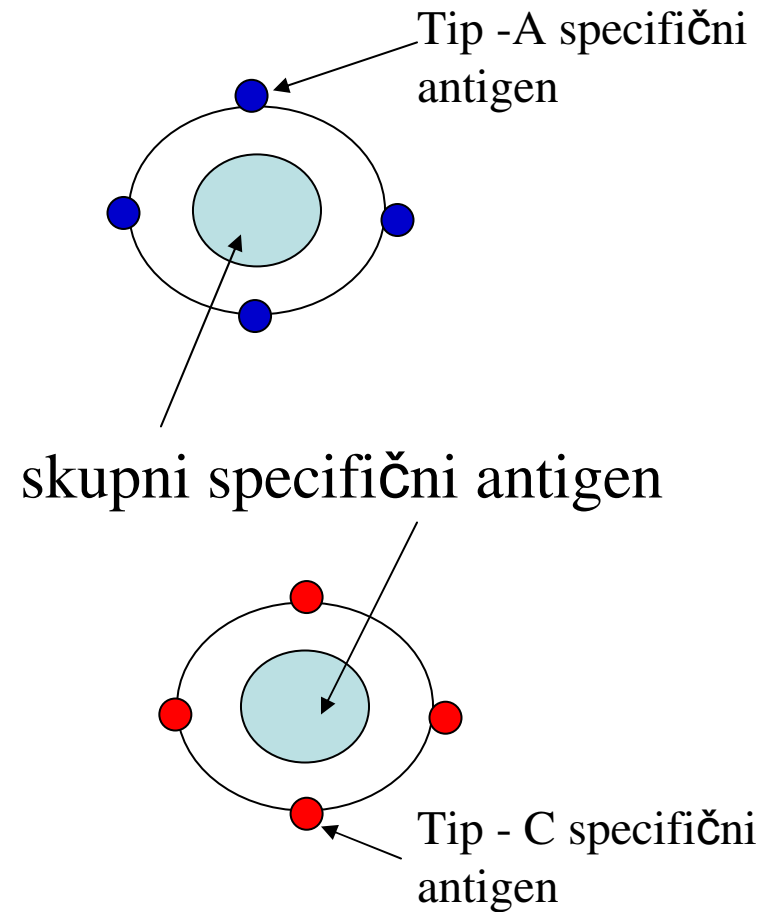
Klasifikacija virusov je osnovana na:

- genomu (RNA, DNA, ss, ds, itd.)
- obliki viriona, ovojnice
- strategiji replikacije
- serološki sorodnosti - serotipi

skupina, tipi (sero-tipi), izolati



skupina
(n.pr. virus mačje levkemije)

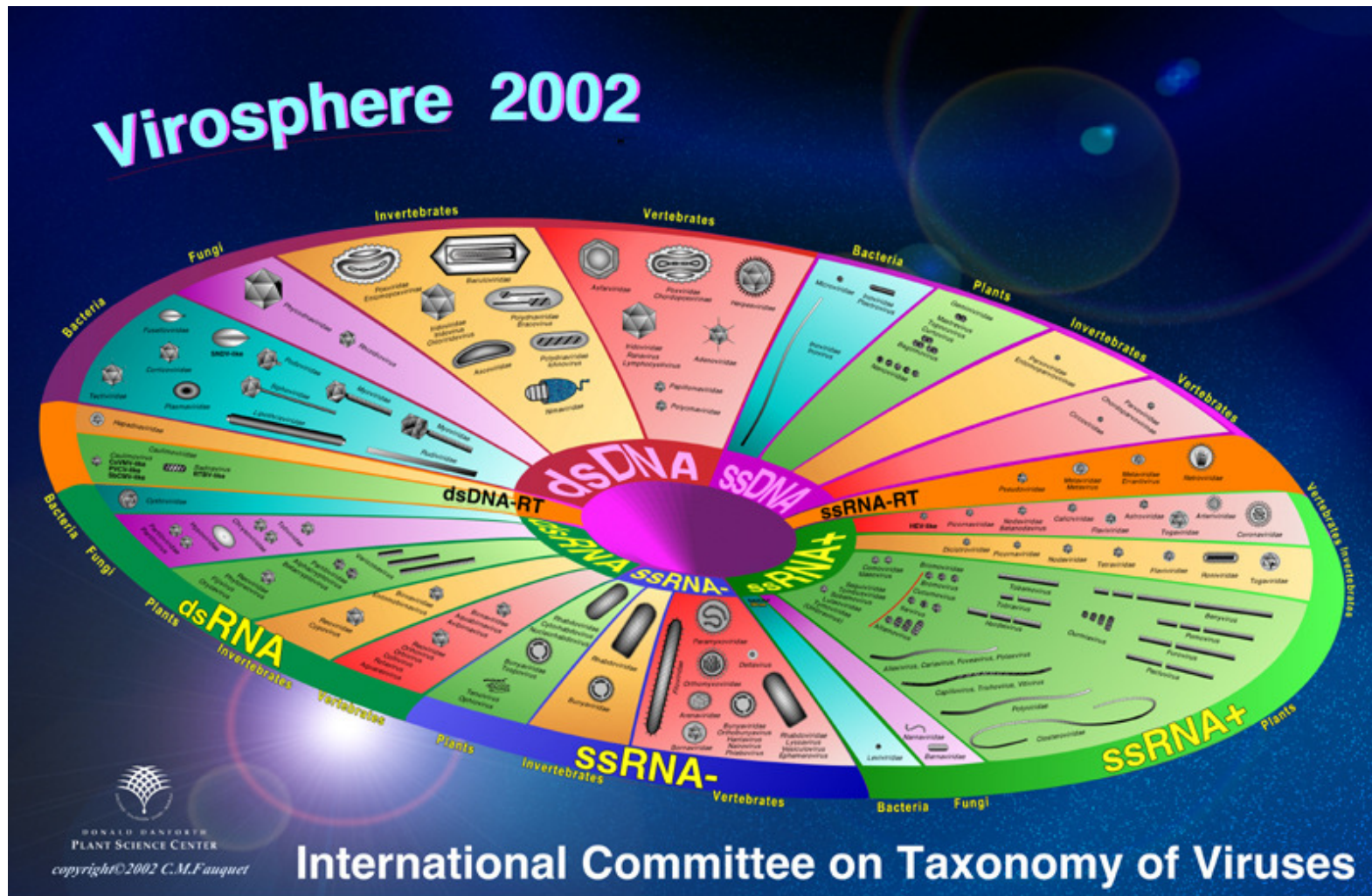


Nomenklatura

- red (- *virales*)
- družina (- *viridae*)
- pod-družina (- *virinae*)
- rod (- *virus*)
- splošno ime



ICTV Virosgfera



POMNOŽEVANJE VIRUSOV

Pri pomnoževanju so pomembni:

- vrsta gostitelja
- dovzetnost gostiteljske celice
- dostopnost ali permisivnost gostiteljske celice

POMNOŽEVANJE VIRUSOV

Vrsta gostitelja

- Virus se lahko pomnoži, ko okuži **gostiteljsko celico**.
- Z **vrsto gostitelja**, značilno za virus, je določena:
 - **vrsta tkiva**, v katerem se lahko pomnoži
 - **vrsta živali**, ki jo lahko okuži
- **Vrsta gostiteljev** se pri posameznih virusih močno razlikuje; **določene vrste virusov** lahko okužujejo **različne gostitelje**, drugi virusi so **specializirani** in lahko okužijo le posamezne vrste celic (na primer virus stekline se veže in pomnožuje v glavnem le v živčnem tkivu in njegovih specializiranih celicah)
- Večinoma so virusi **vrstno specifični**, to pomeni, da so **specializirani za okužbo le ene vrste živali**

Dovzetnost

- **Dovzetnost** je opredeljena kot **zmožnost celice ali živali, da jo virus okuži**
- Celice, ki so **okužene prve**, so **dovzetne celice** na “**vstopnem mestu**”. Okužba teh celic ponavadi ne zadostuje za razvoj klinično izražene bolezni
- V večini primerov je bolezen posledica okužbe t.i. **tarčnih celic** (na primer celic centralnega živčnega sistema), ki jih virus okuži, ko se pomnoži na vstopnem mestu
- V mnogih primerih (respiratorne okužbe, genitalne okužbe) pa so **tarčne celice** tudi mesto **vstopa virusa**
- Pri okužbi virus vnese v celico svoj **genetski material**, bodisi RNA ali DNA in v mnogih primerih tudi **potrebne proteine**

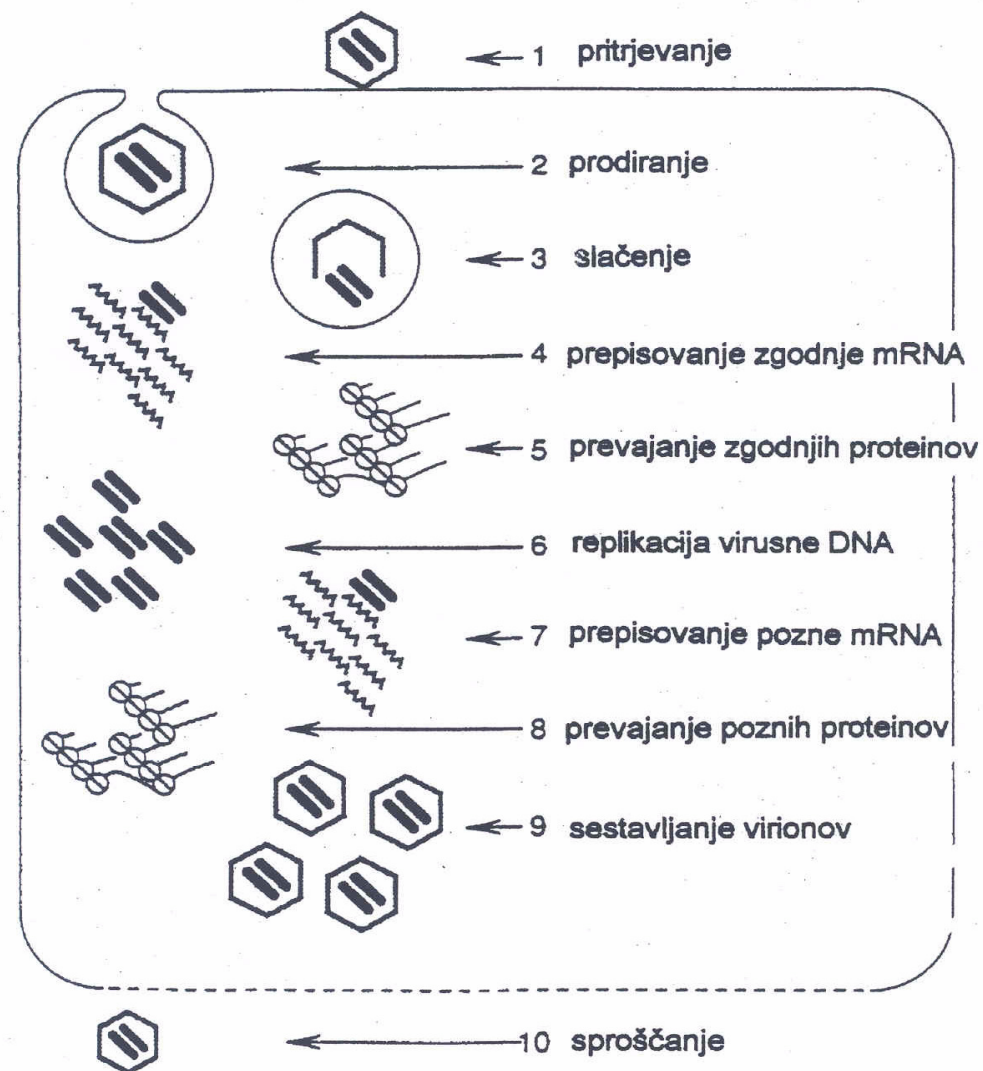
Dostopnost ali permisivnost gostiteljskih celic

Za virus **dostopne ali permisivne celice**
so tiste, v katerih se virus **pomnoži**
(**produktivna faza pomnoževanja virusa**
znotraj celice)

Velikost, zgradba in organiziranost genov v genomu

- Pri virusih poznamo več **stopenj**, preko katerih poteka pomnoževanje ali replikacija
- Pri tem pa noben način pomnoževanja ni prevladujoč. Čeprav se virusi močno razlikujejo po številu genov, vsebuje virusni genom posameznega virusa informacije za najmanj **tri vrste funkcij**, ki jih opravljajo njihovi specifični proteini
- **Virusni proteini zagotavljajo:**
 - **pomnoževanje** virusnega genoma
 - **sestavljanje genoma** v virusni delec (virion)
 - **spremembo strukture** oziroma funkcije okužene celice.

Glavne stopnje replikacije



Pomnoževanje virusov

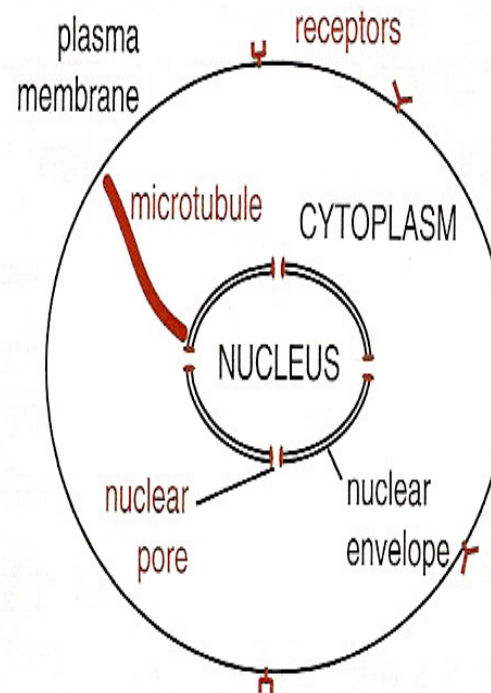
7. Exit

Animal Viruses

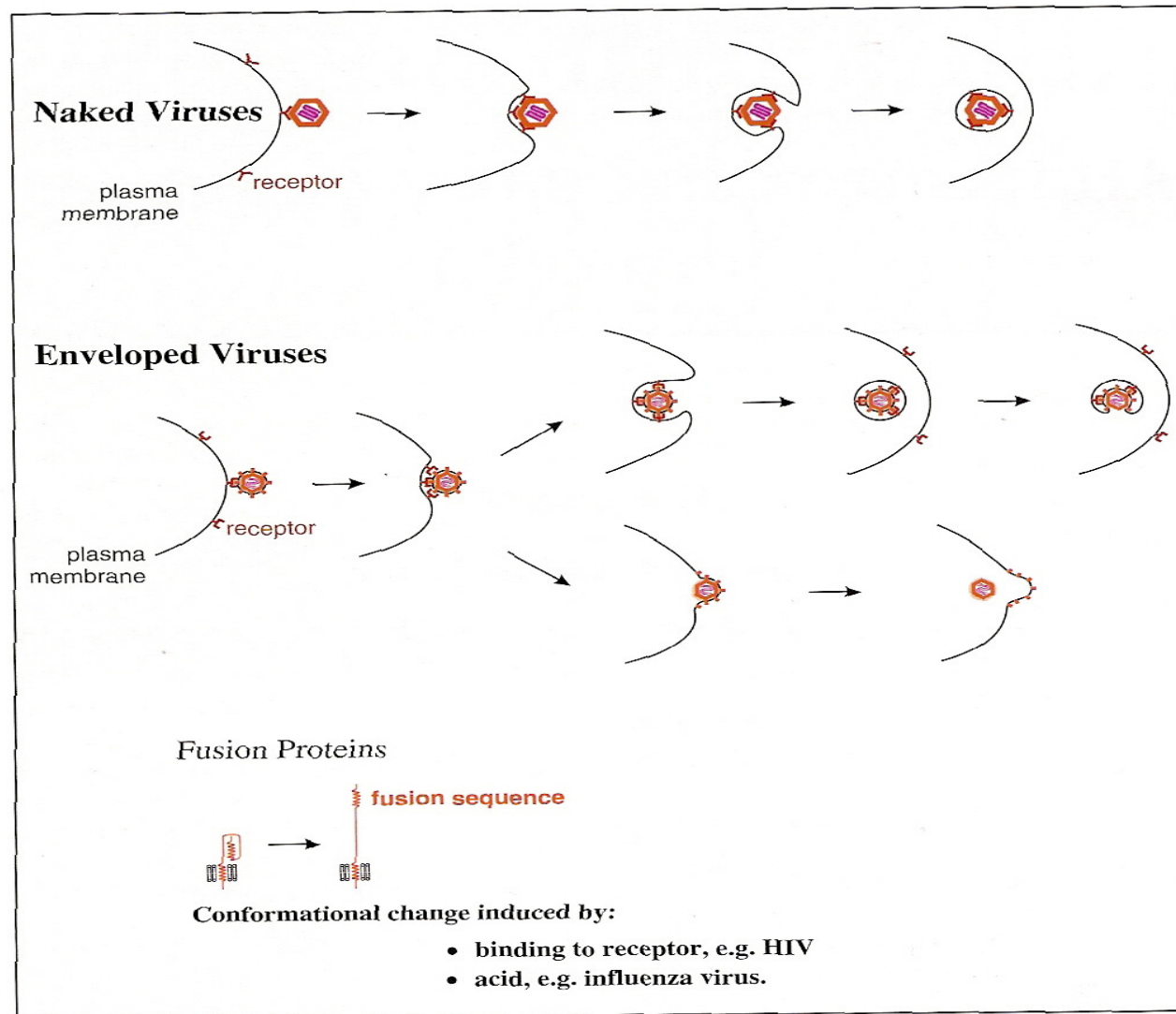
All animal viruses must cross the **plasma membrane**.

Some are transported in the cytoplasm via **microtubules**.

Some must cross the **nuclear envelope**, usually via a **nuclear pore**.



Pritrjevanje virusov na celico



Pritrjevanje in vstop golega viriona

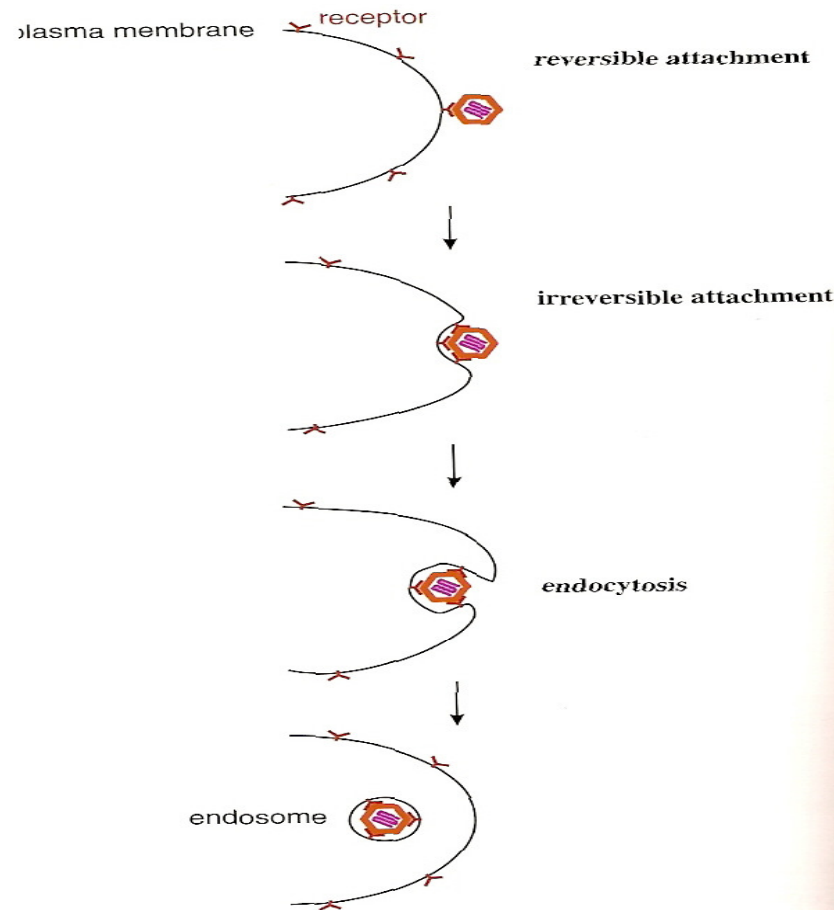


Figure 5.2 Attachment and entry of a naked virion. As more receptors bind to the virion its attachment becomes irreversible. The virion is taken into an endosome, the membrane of which is formed by pinching off from the plasma membrane.

Pritrjevanje virionov z ovojnico

ANIMAL VIRUSES

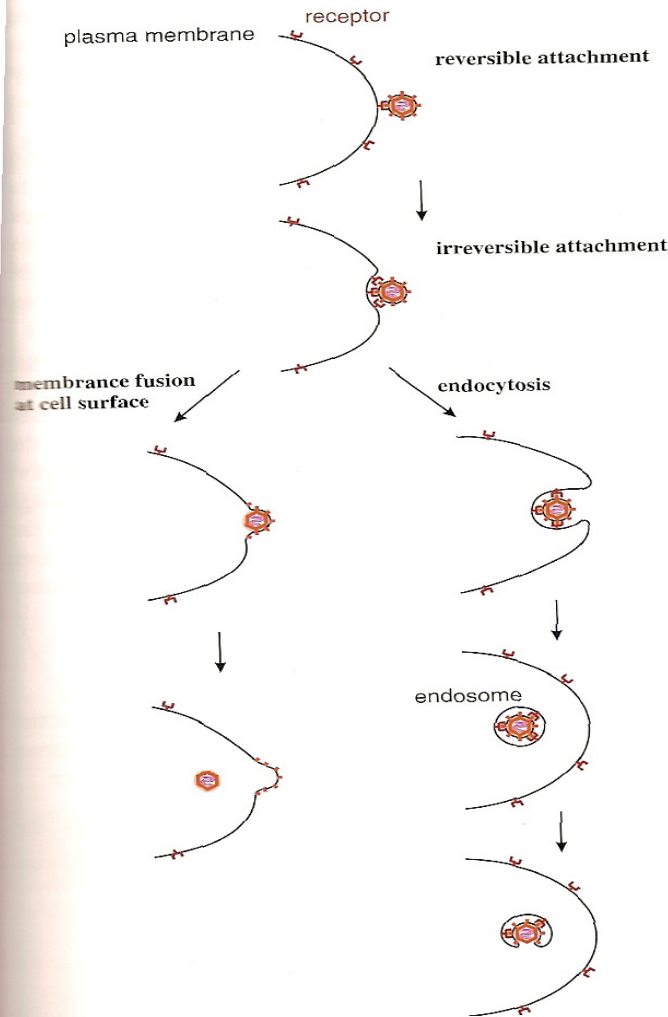


Figure 5.3 Attachment and entry of an enveloped virion. Some enveloped viruses can enter a host cell both by membrane fusion at the cell surface and by endocytosis. Others can enter only by endocytosis.

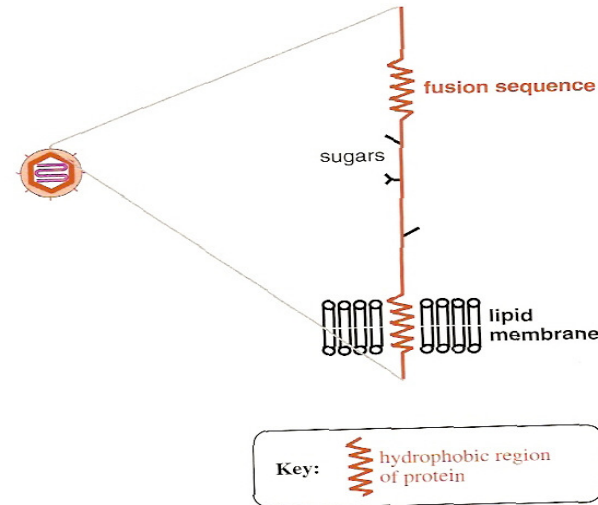


Figure 5.4 Characteristics of fusion proteins of enveloped viruses. Fusion proteins are envelope glycoproteins that have an external hydrophobic sequence that can be inserted into the target membrane.

- pH-independent fusion, e.g. herpesviruses, HIV
- acid-triggered fusion, e.g. influenza viruses, rabdoviruses.

Once the fusion sequence is exposed it can insert into the target membrane (plasma membrane or endosome membrane). A further conformational change in the fusion protein pulls the two membranes together and then mediates their fusion. This process involves a release of energy from the fusion protein, which irreversibly changes shape.

5.2.5 Intracellular transport

Once in the cell the virus, or at least its genome, may have to be delivered to a particular location, such as the nucleus. For some viruses the destination is reached by transport systems of the cell, such as

Transport nukleokapside vzdolž mikrotubulov

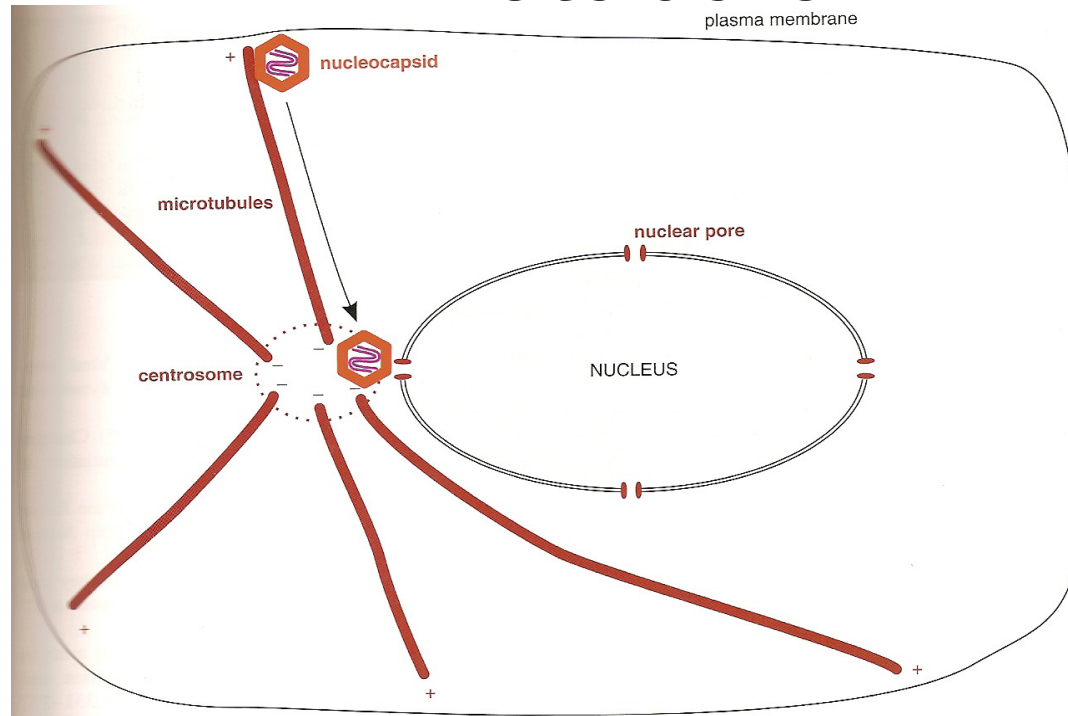


Figure 5.5 Transport of a nucleocapsid along a microtubule. The nucleocapsid is transported from the plus end of a microtubule near the plasma membrane to the centrosome, which is located close to the nucleus.

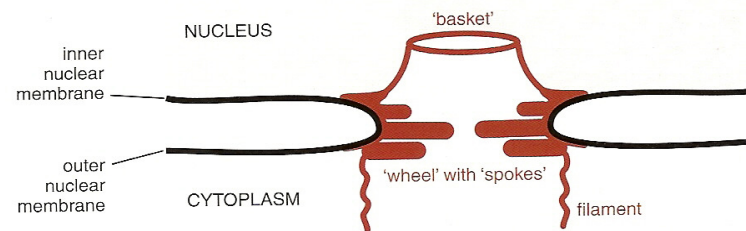
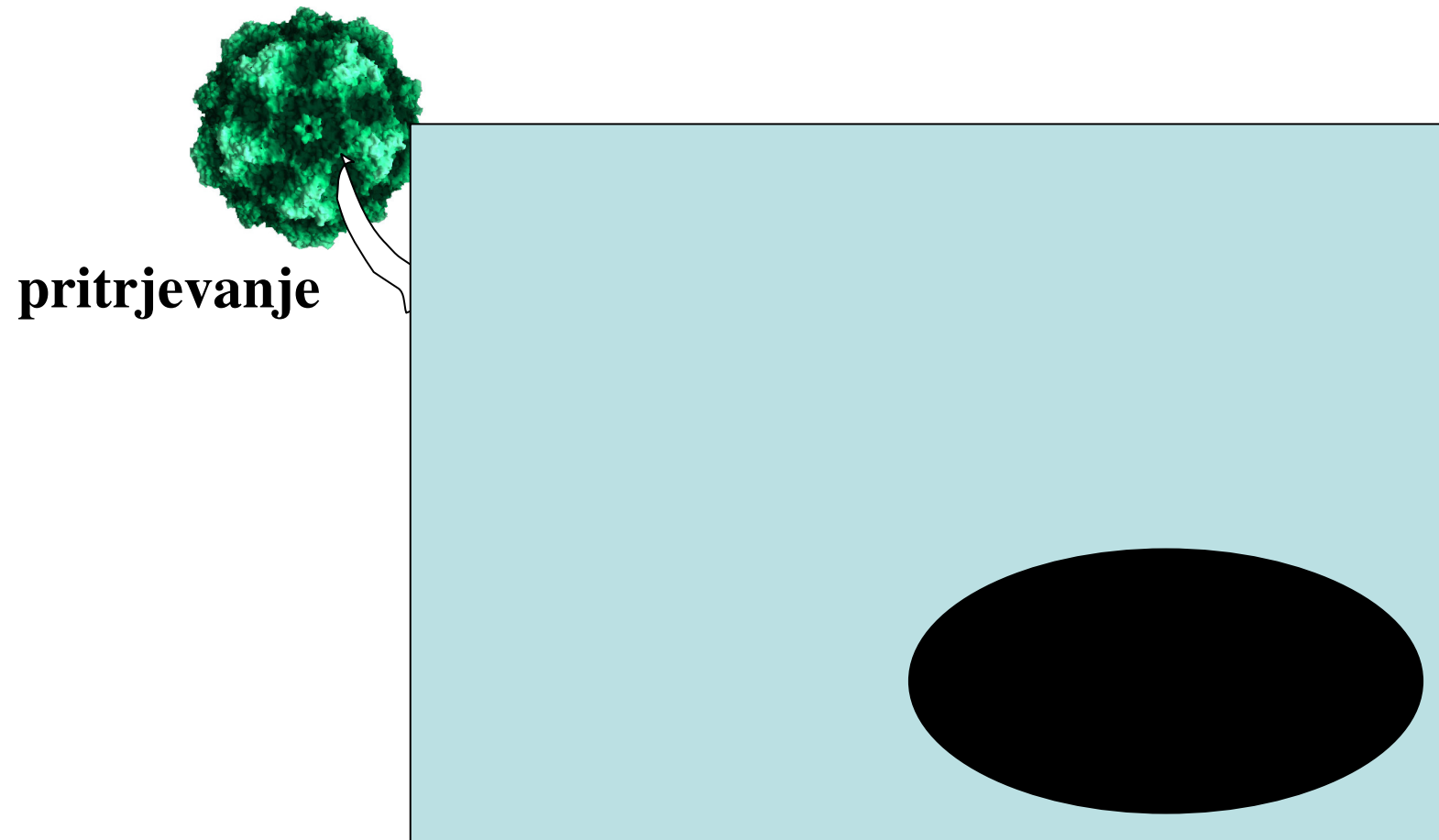
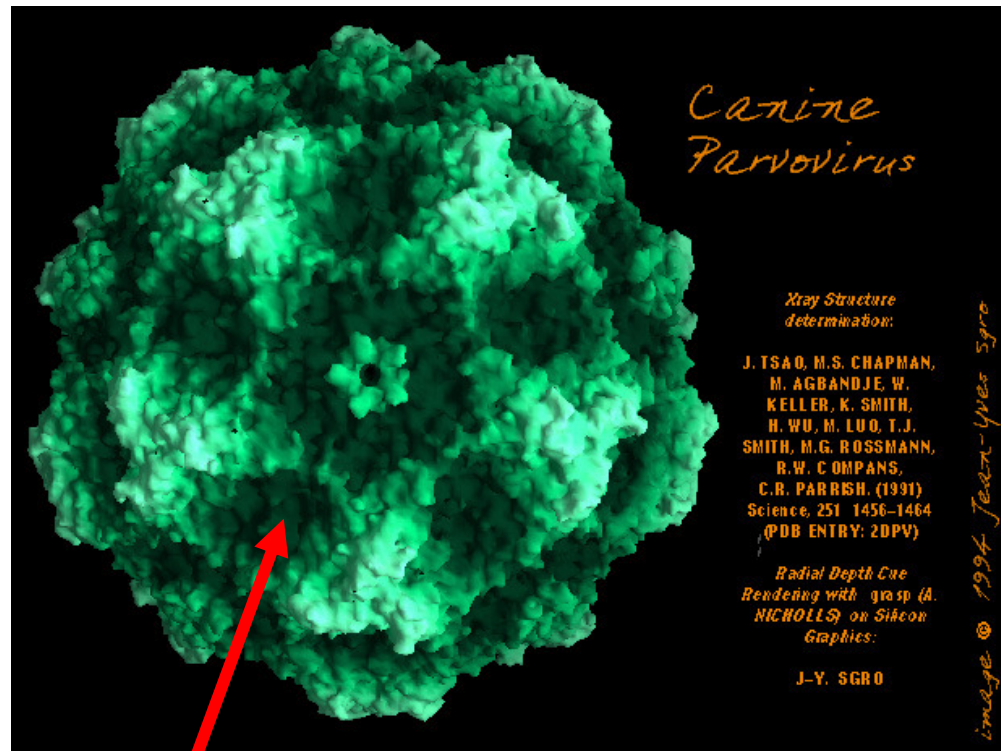


Figure 5.6 Structure of the nuclear envelope and a nuclear pore.

Okužba celice

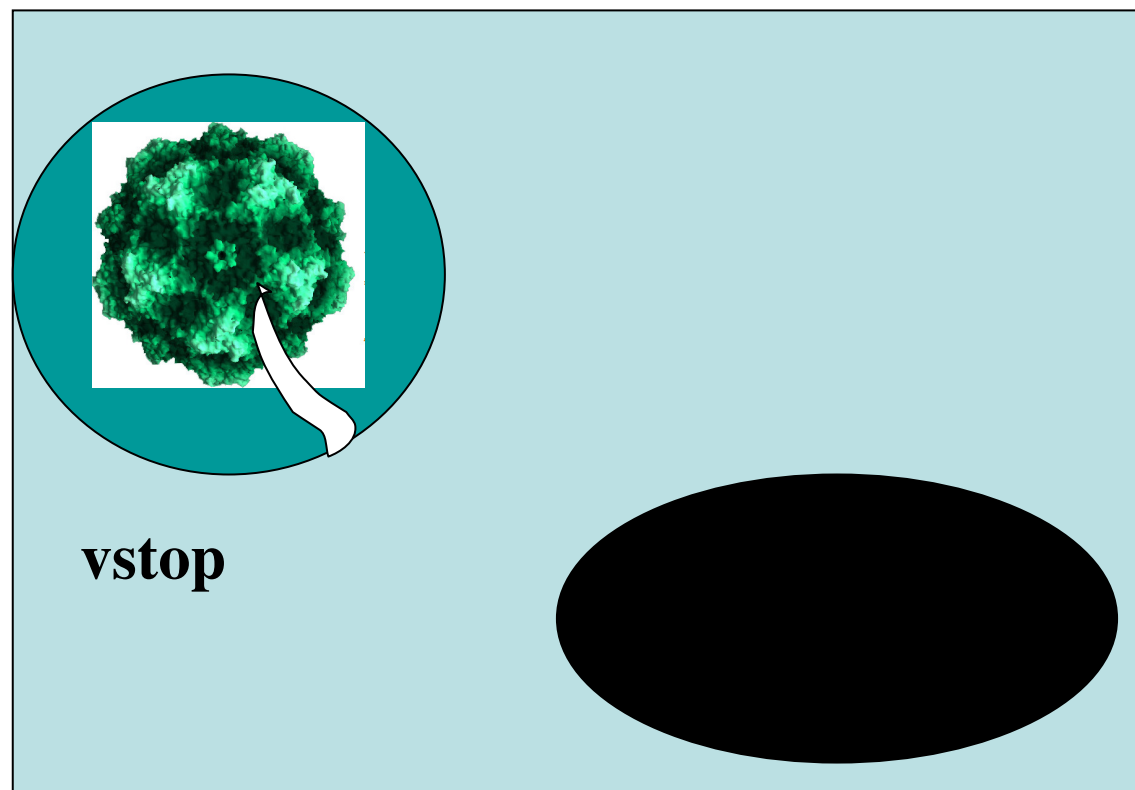


Virion parvovirusa

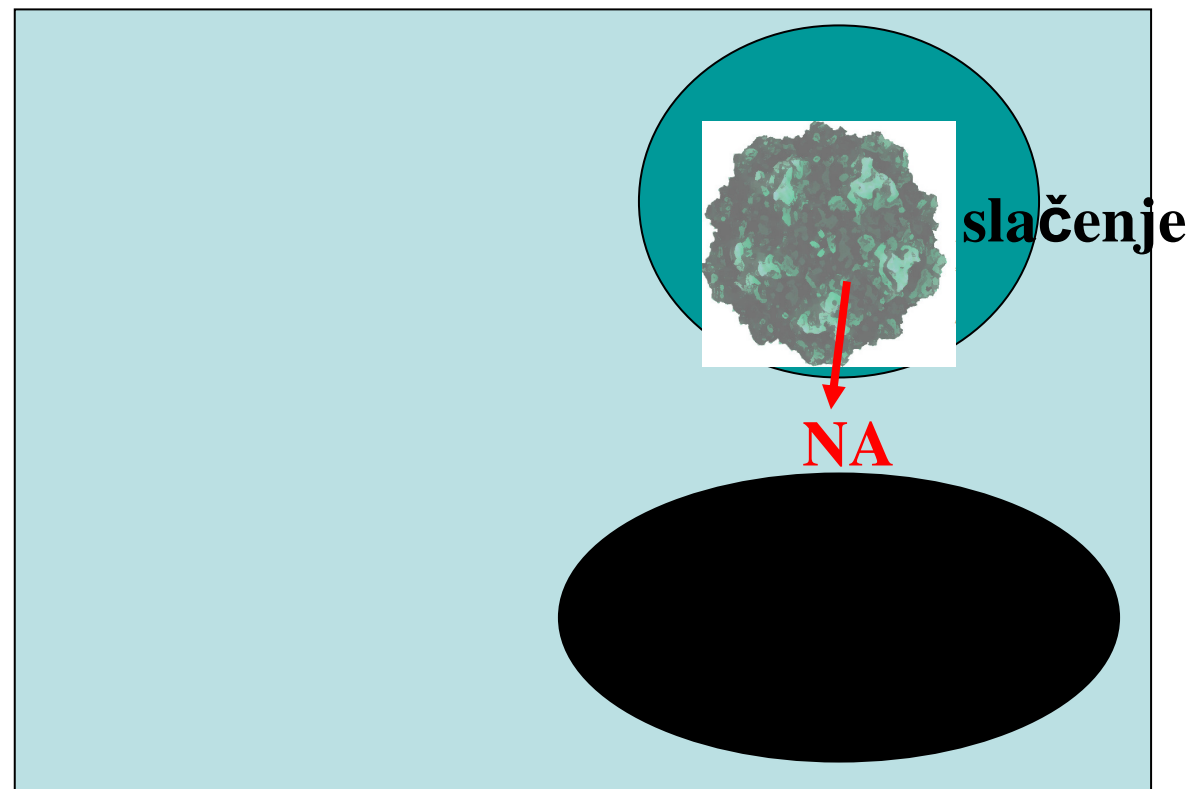


jamica

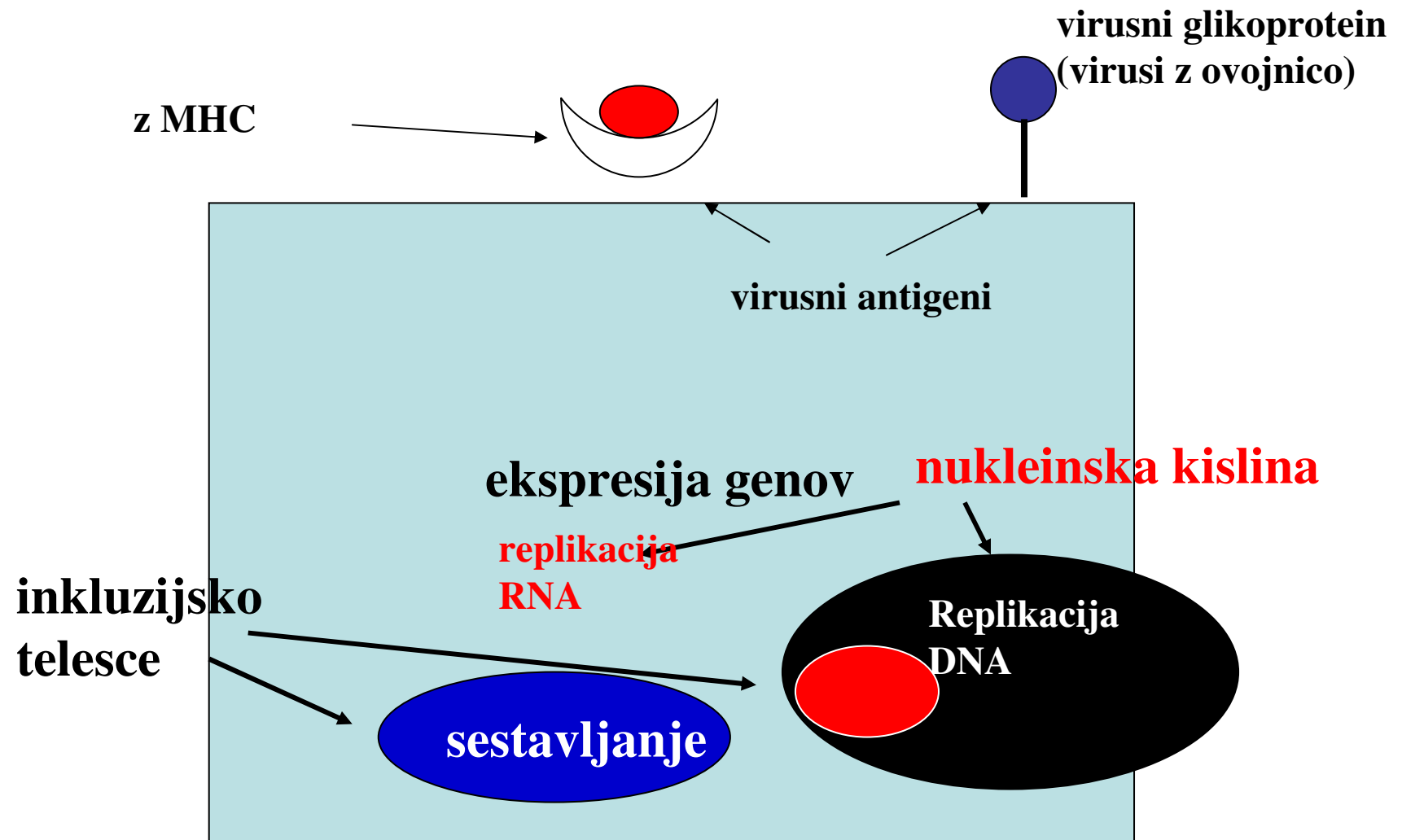
Okužba celice



Okužba celice

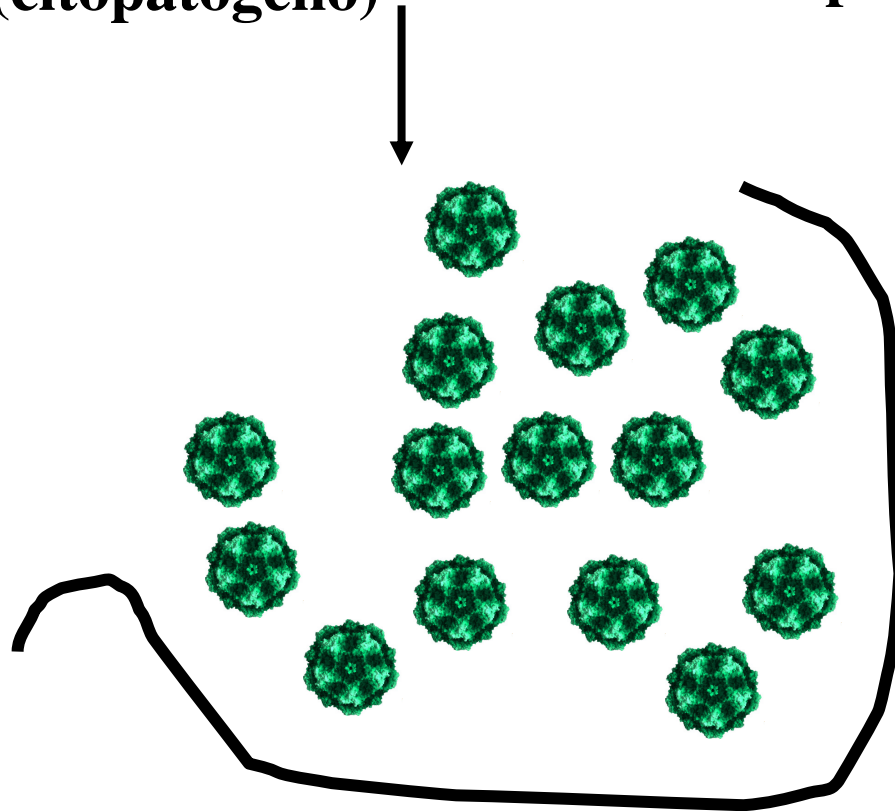


Okužba celice

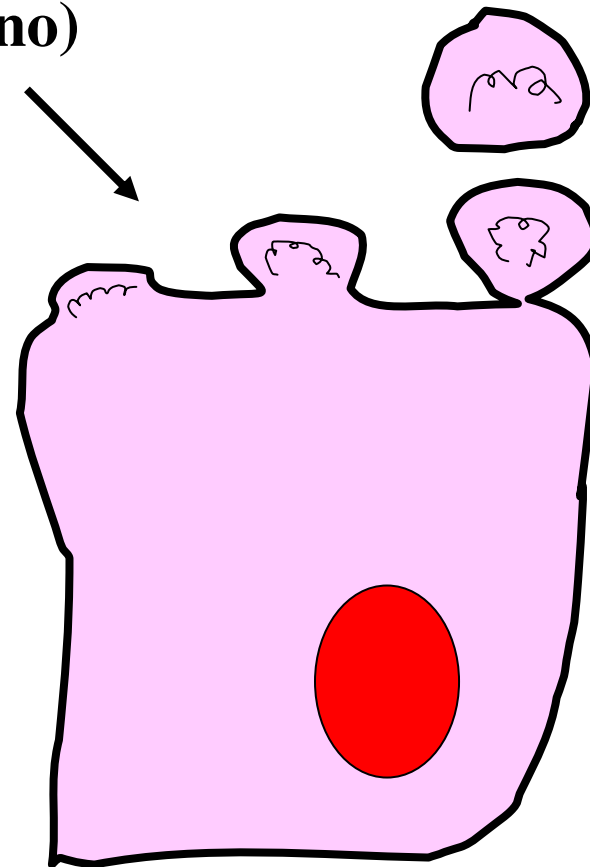


Okužba celice

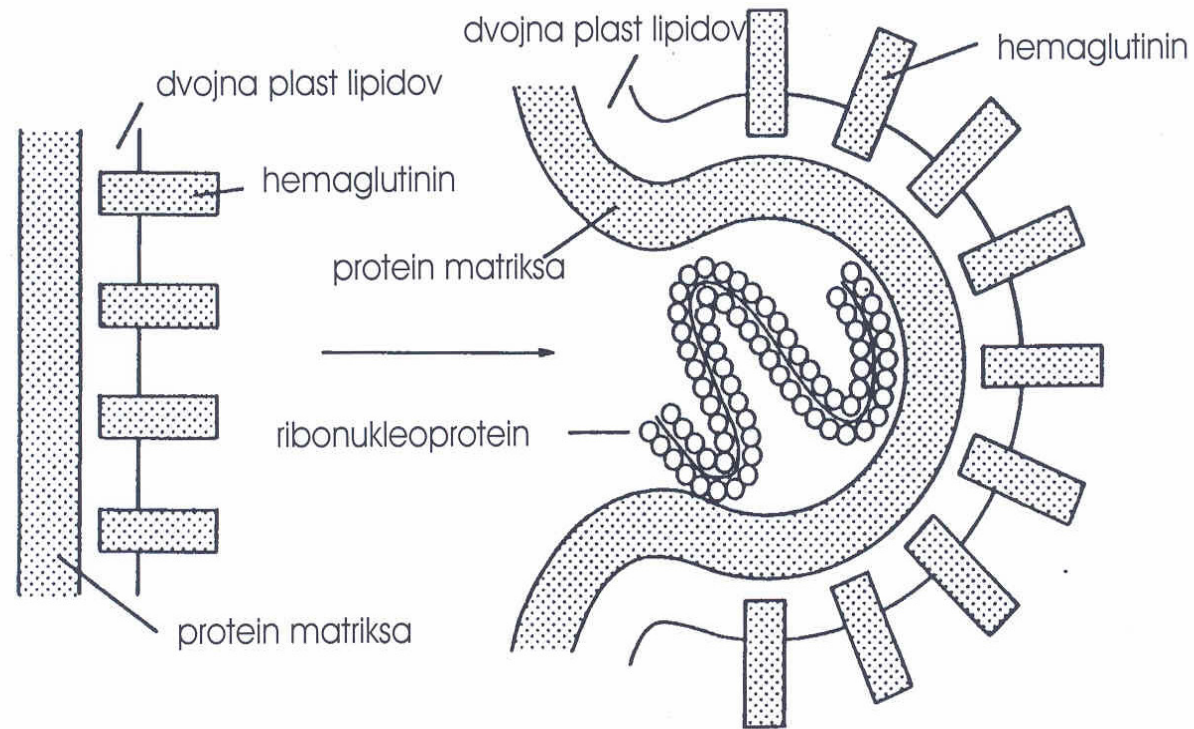
Sproščanje z lizo
(citopatogeno)

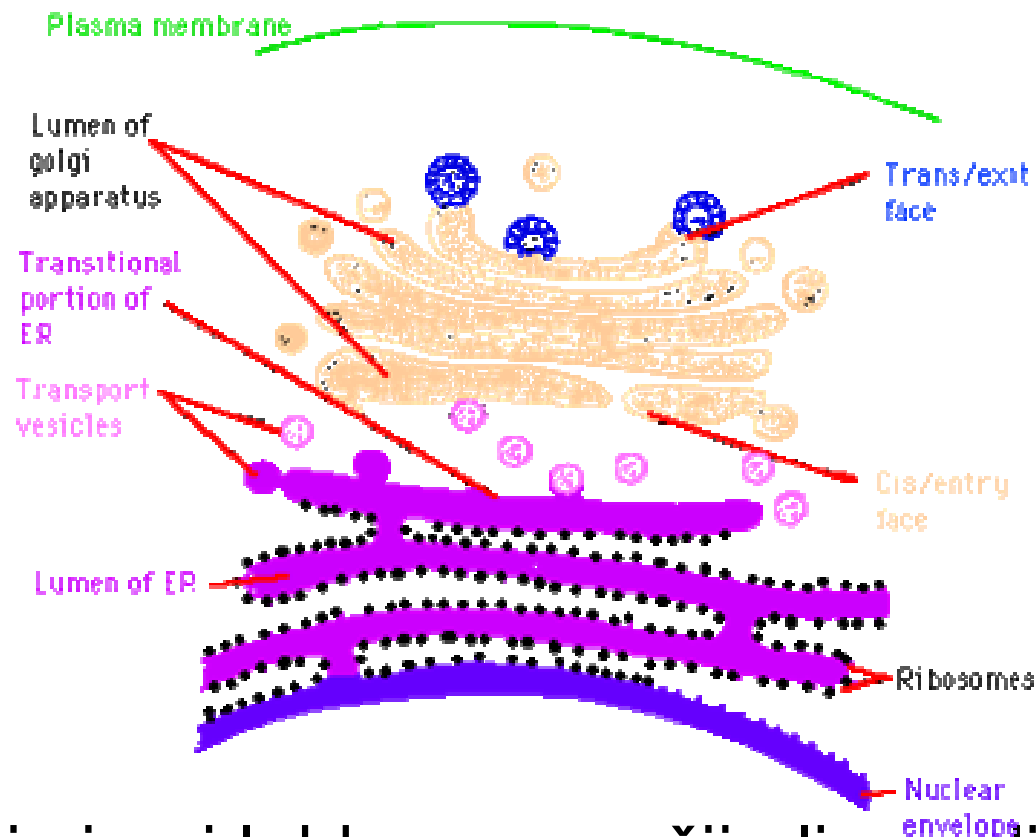


ali z brstenjem (brez celične smrti,
necitopatogeno)



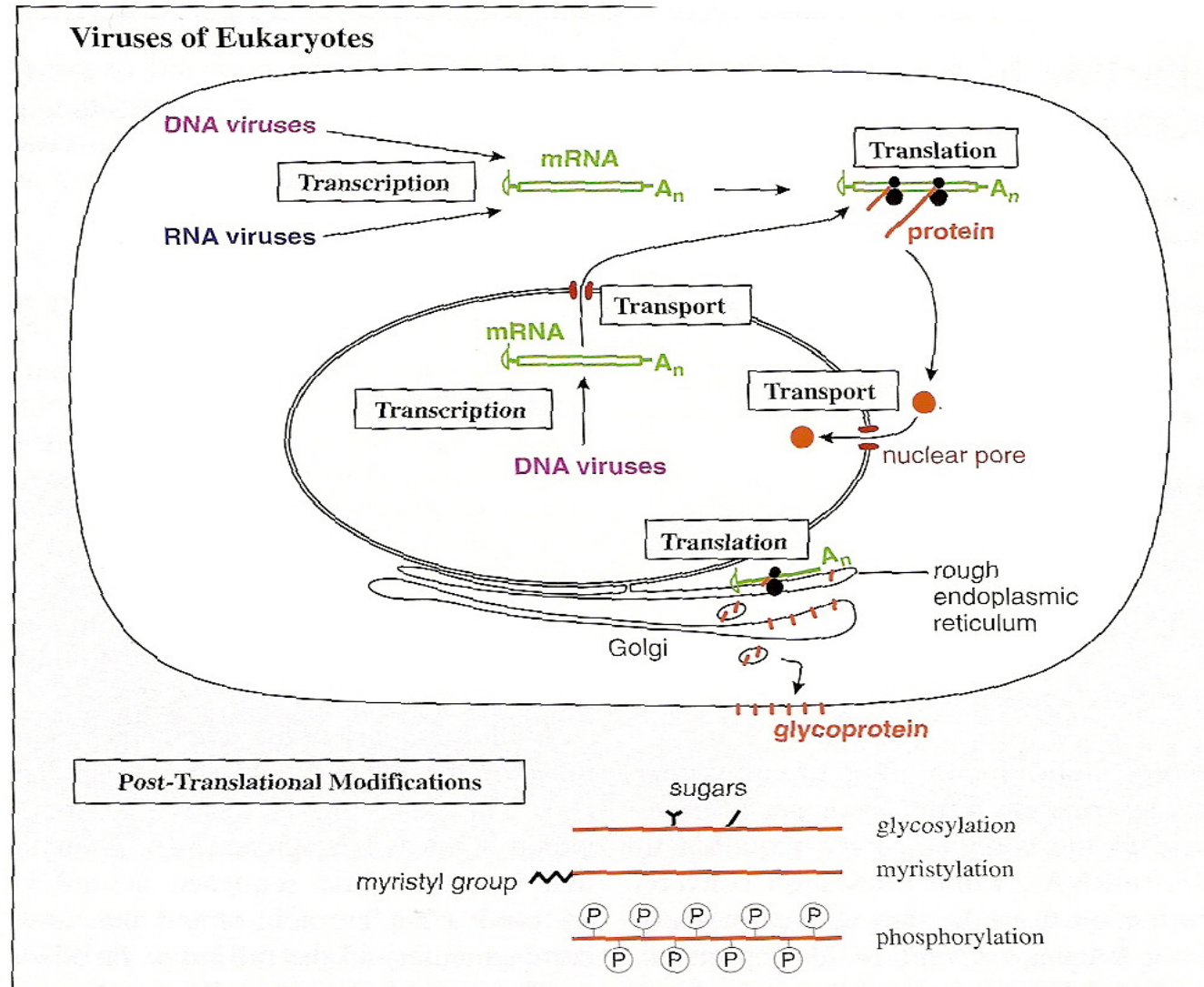
Brstenje virusov preko celične membrane



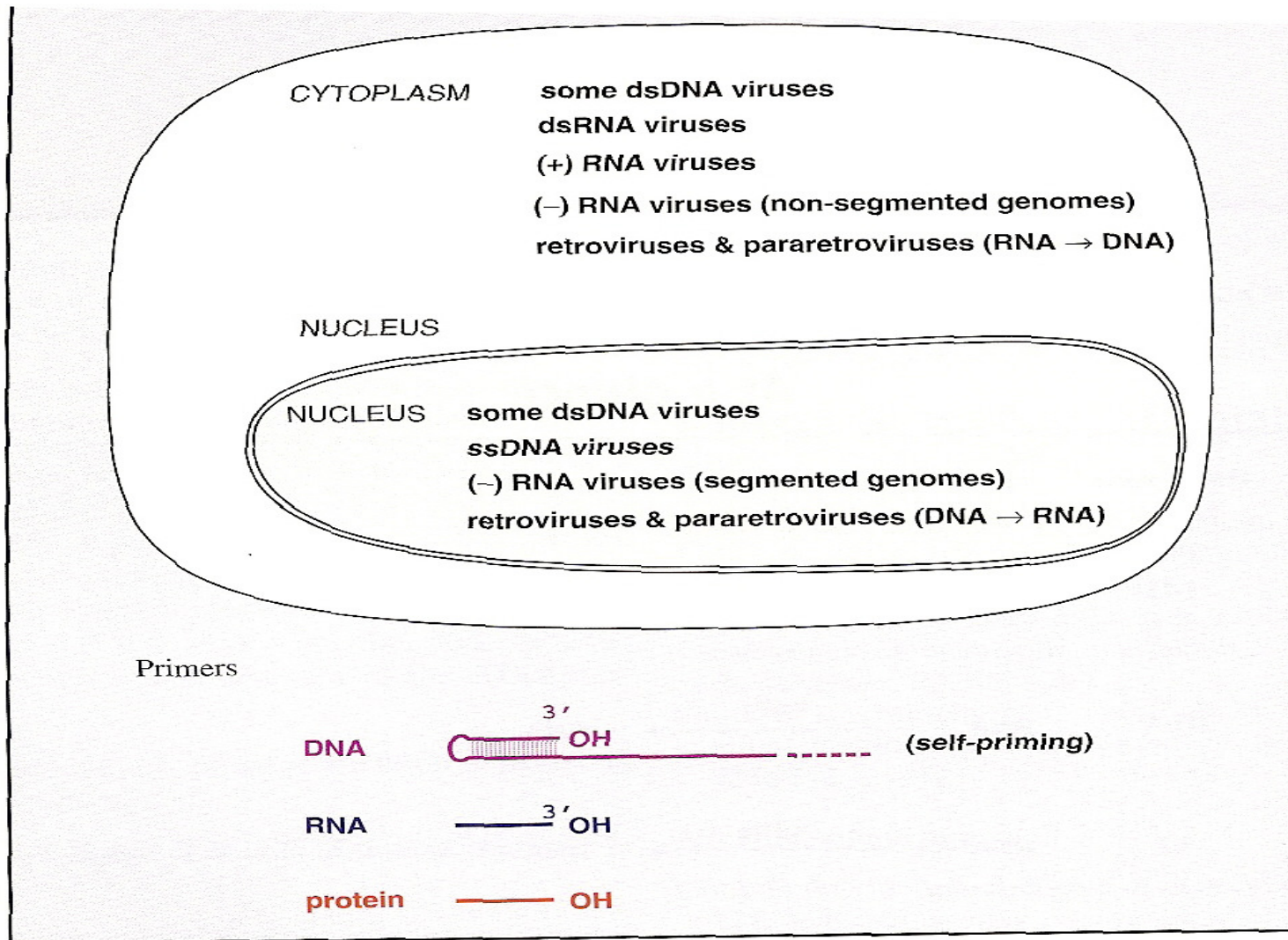


- Nekateri virusi lahko povzročijo lizo celice (CPE) - goli virusi
- Virusi z ovojnico lahko pridobijo ovojnico z brstenjem preko celične membrane, jedrne membrane ali membrane Golgijevega aparata

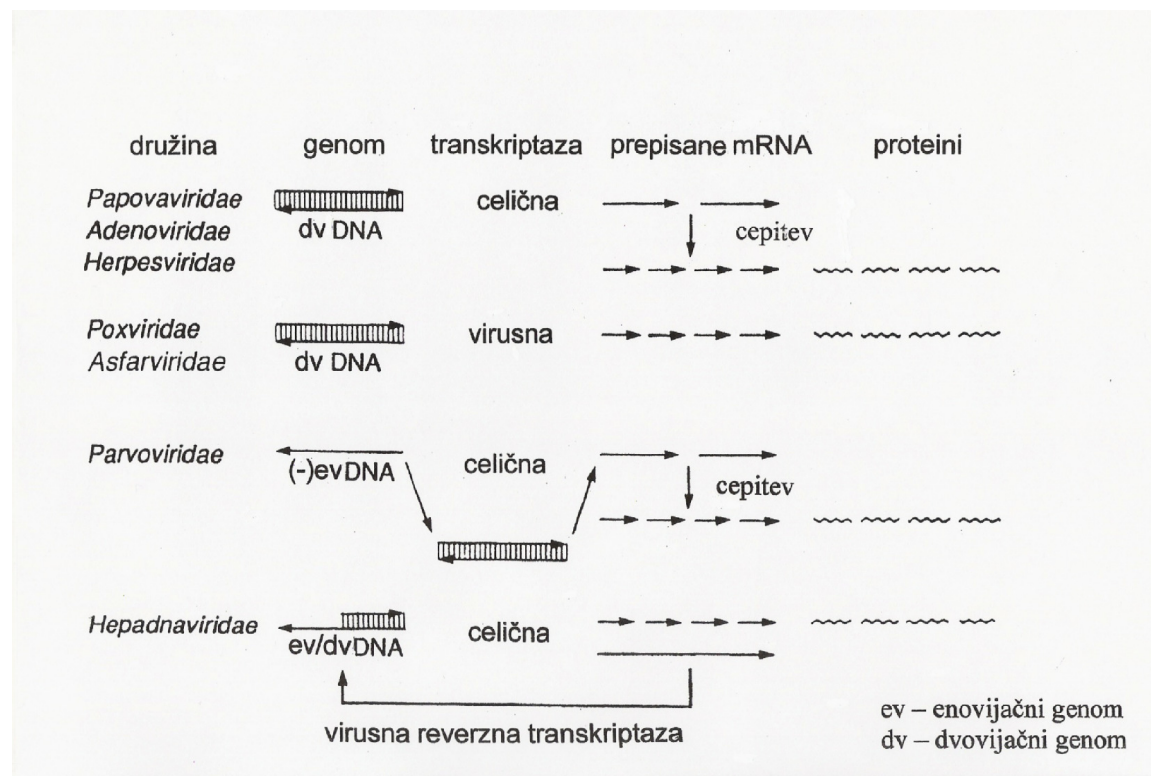
Prepisovanje, prevajanje in transport



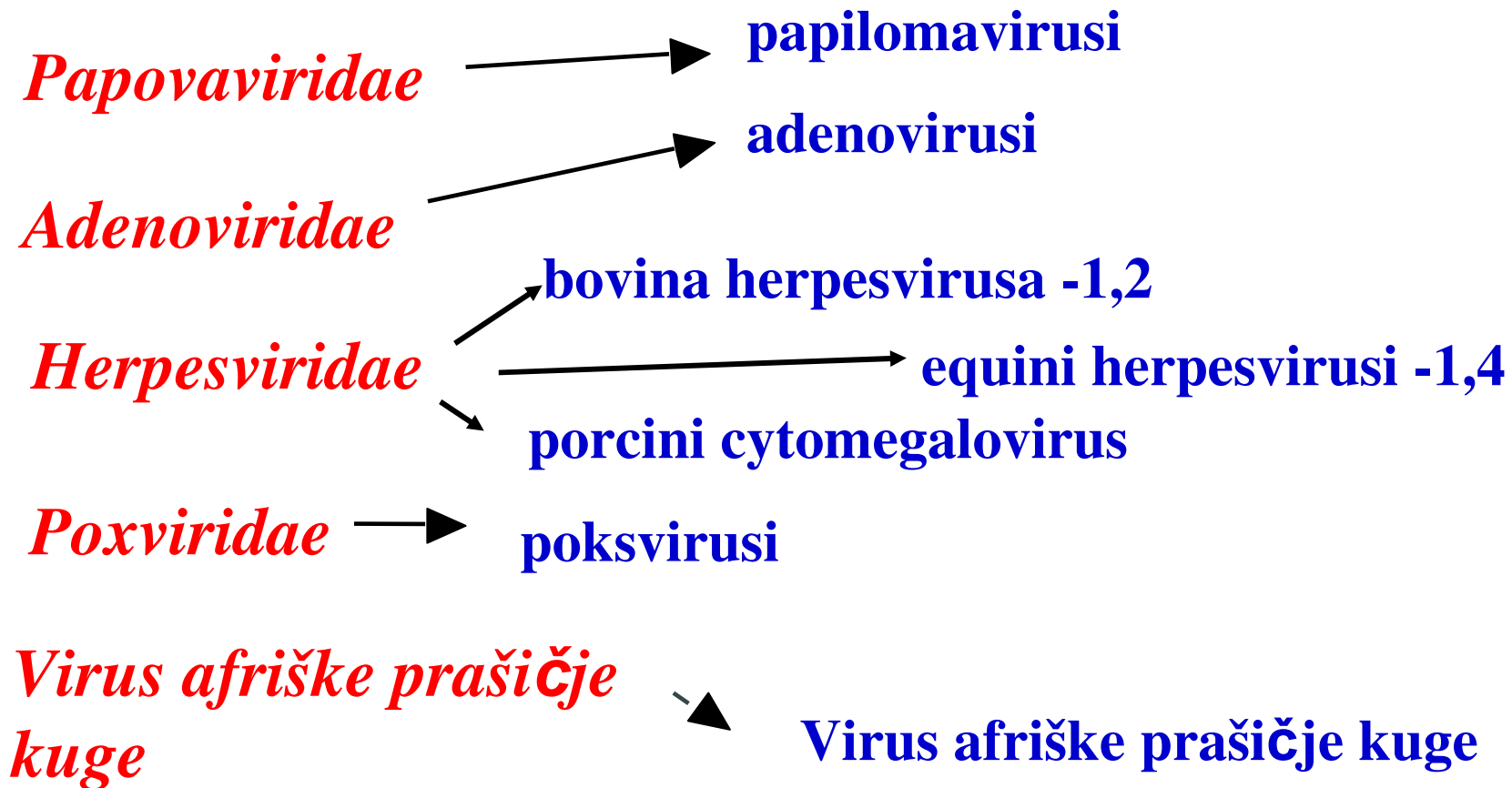
Mesto replikacije virusnega genoma



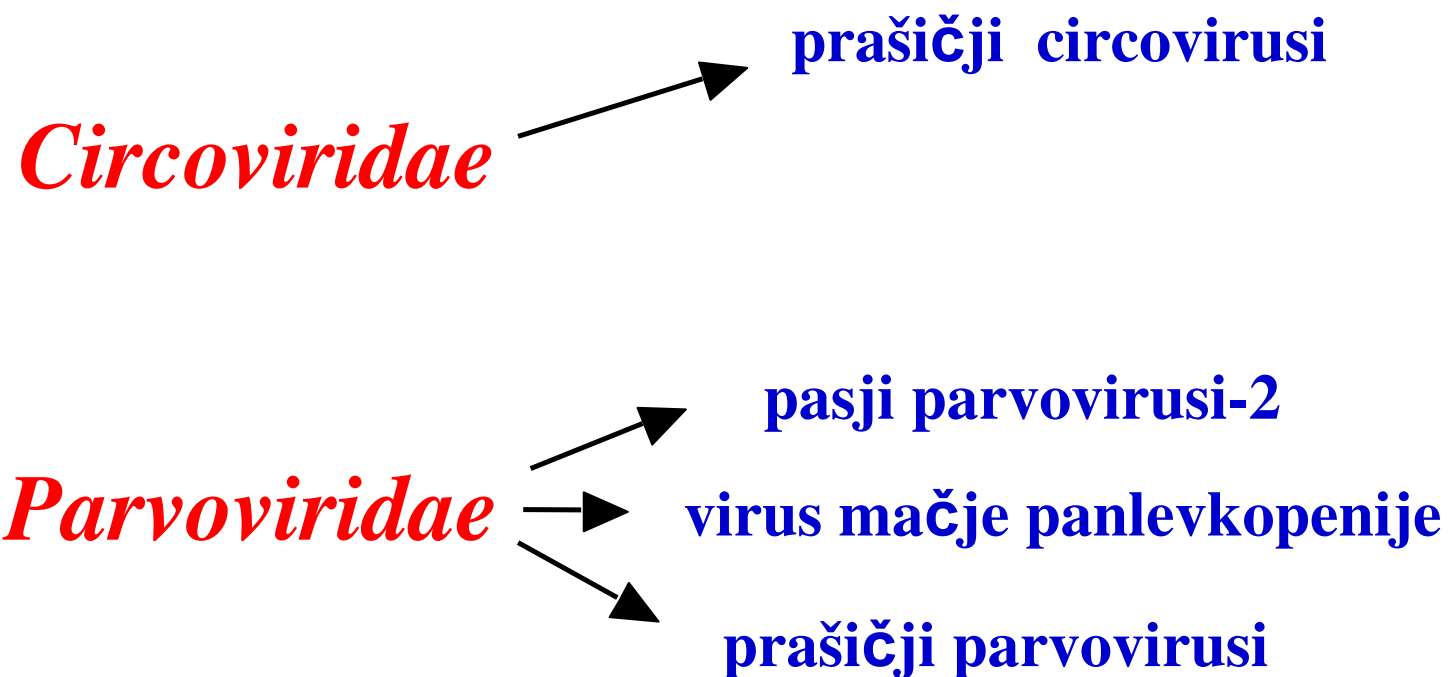
Replikacija virusov z DNA



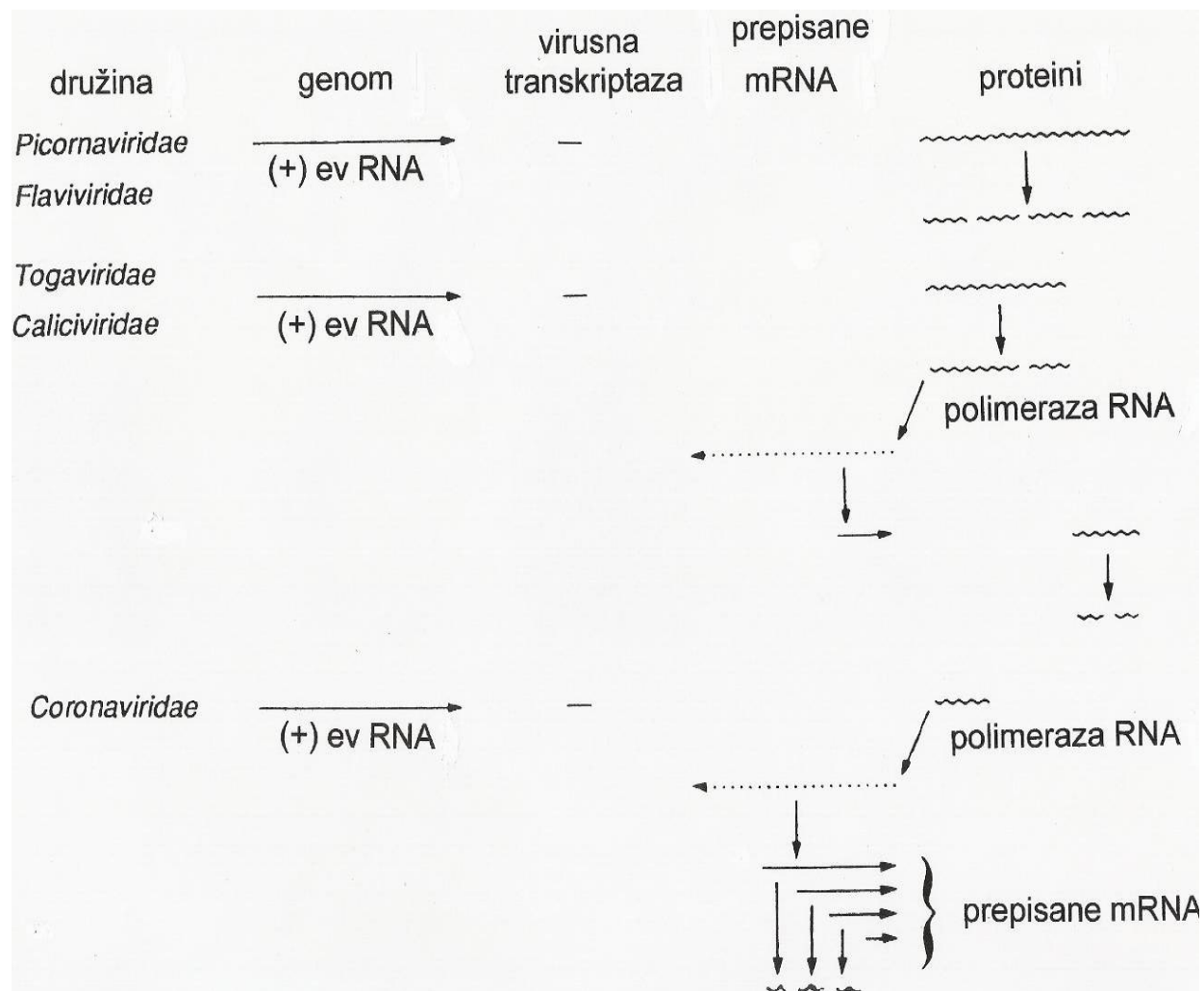
Virusi z dvojnovijačno DNA (ds DNA)



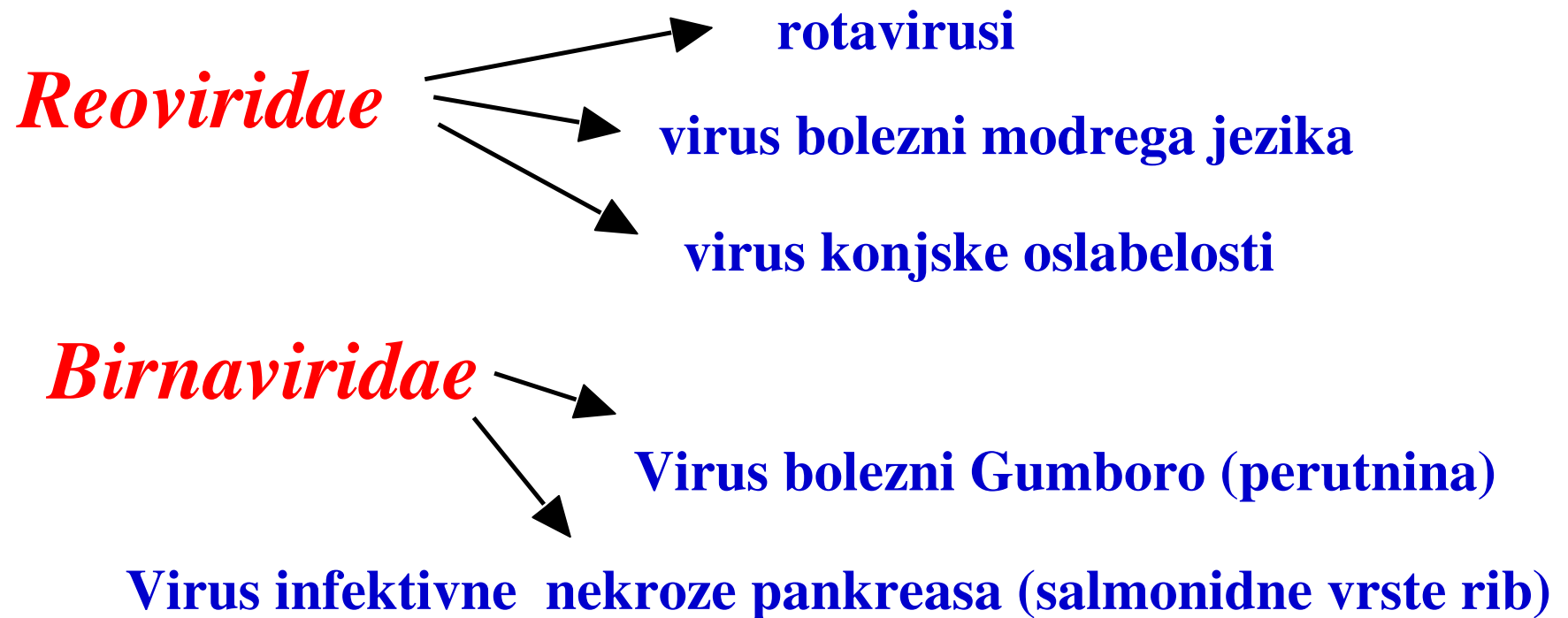
Virusi z enojnovijačno DNA (ssDNA)



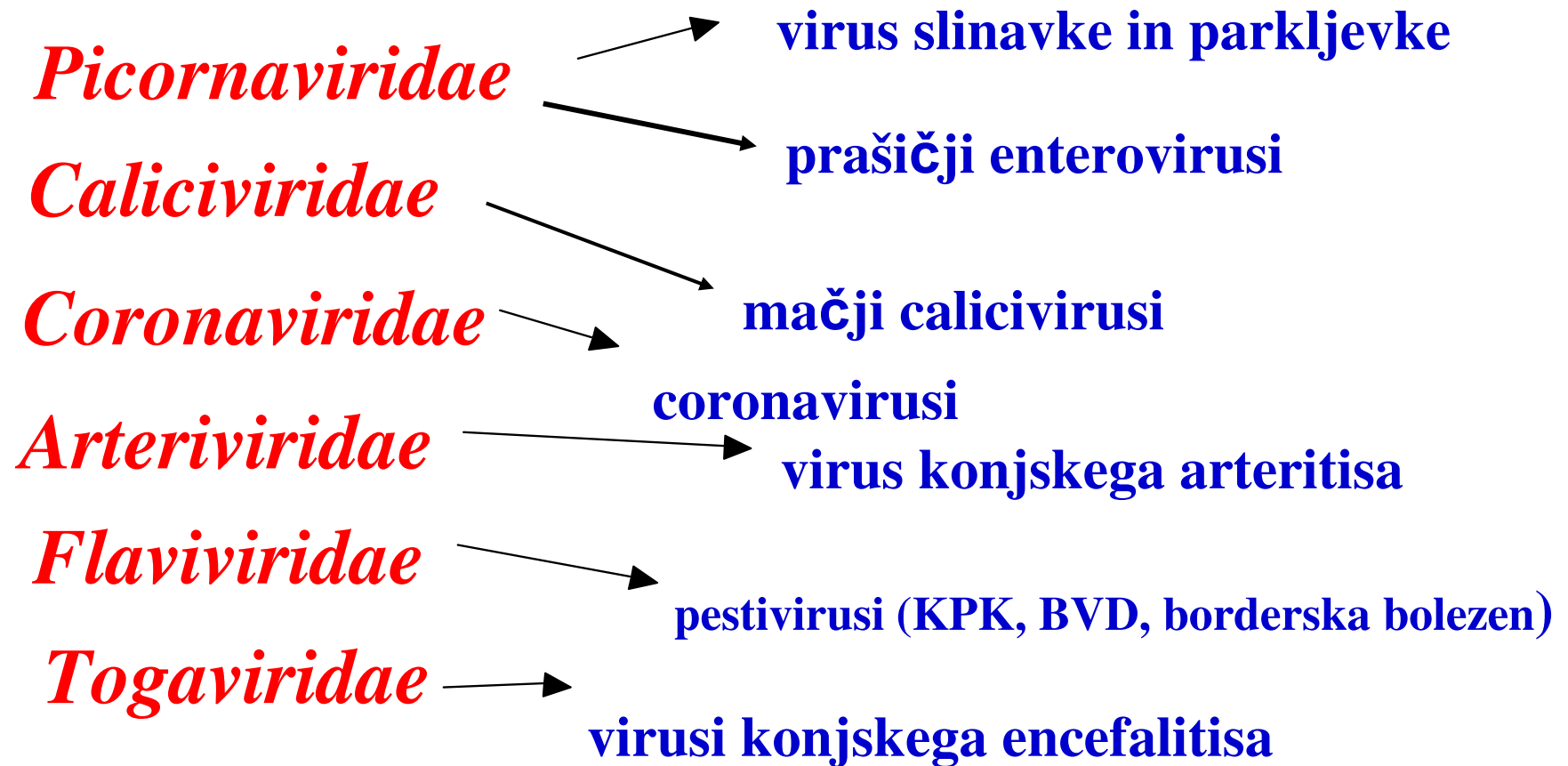
Replikacija virusov z RNA



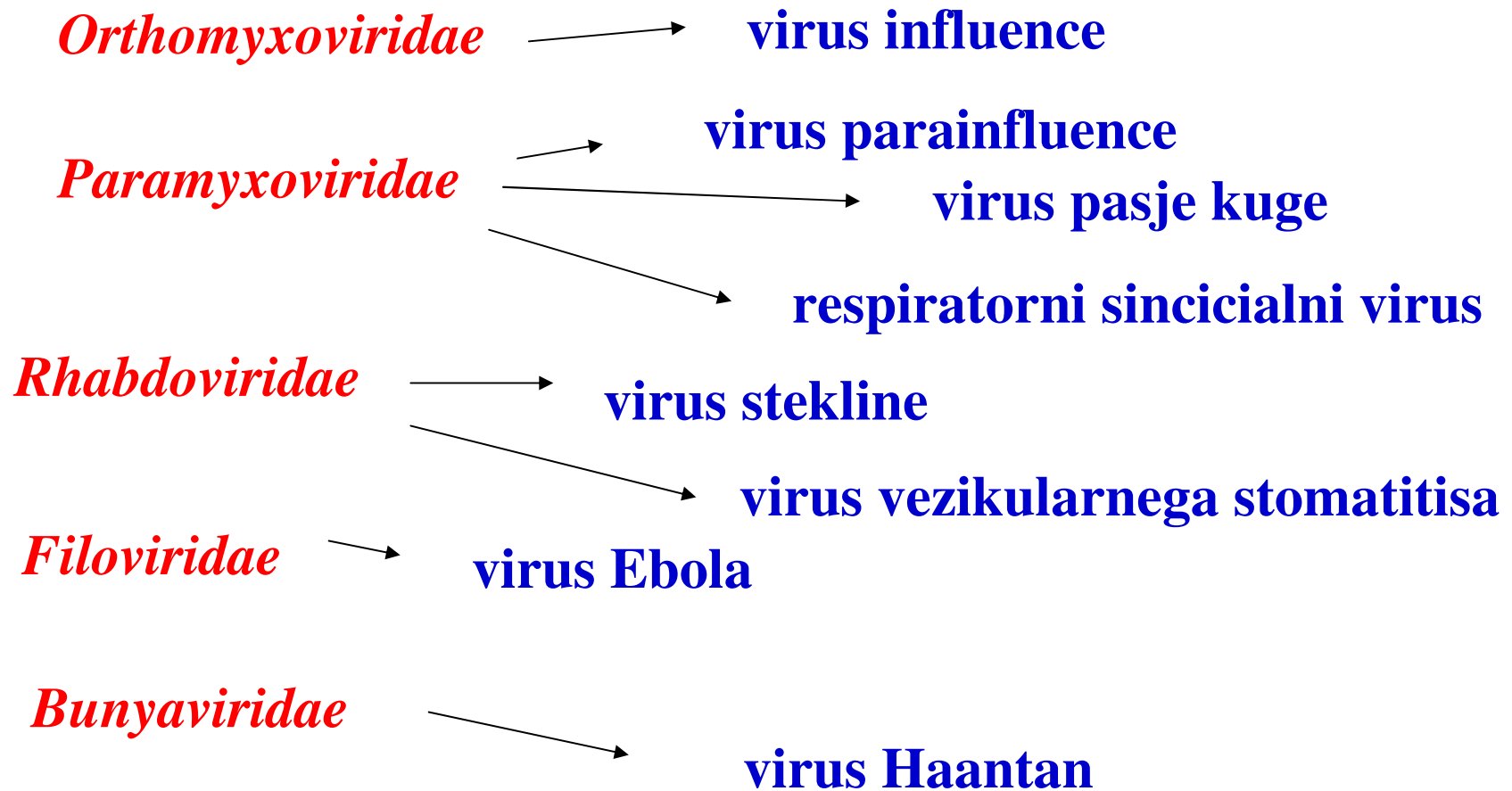
Virusi z dvojnovijačno RNA (ds RNA)



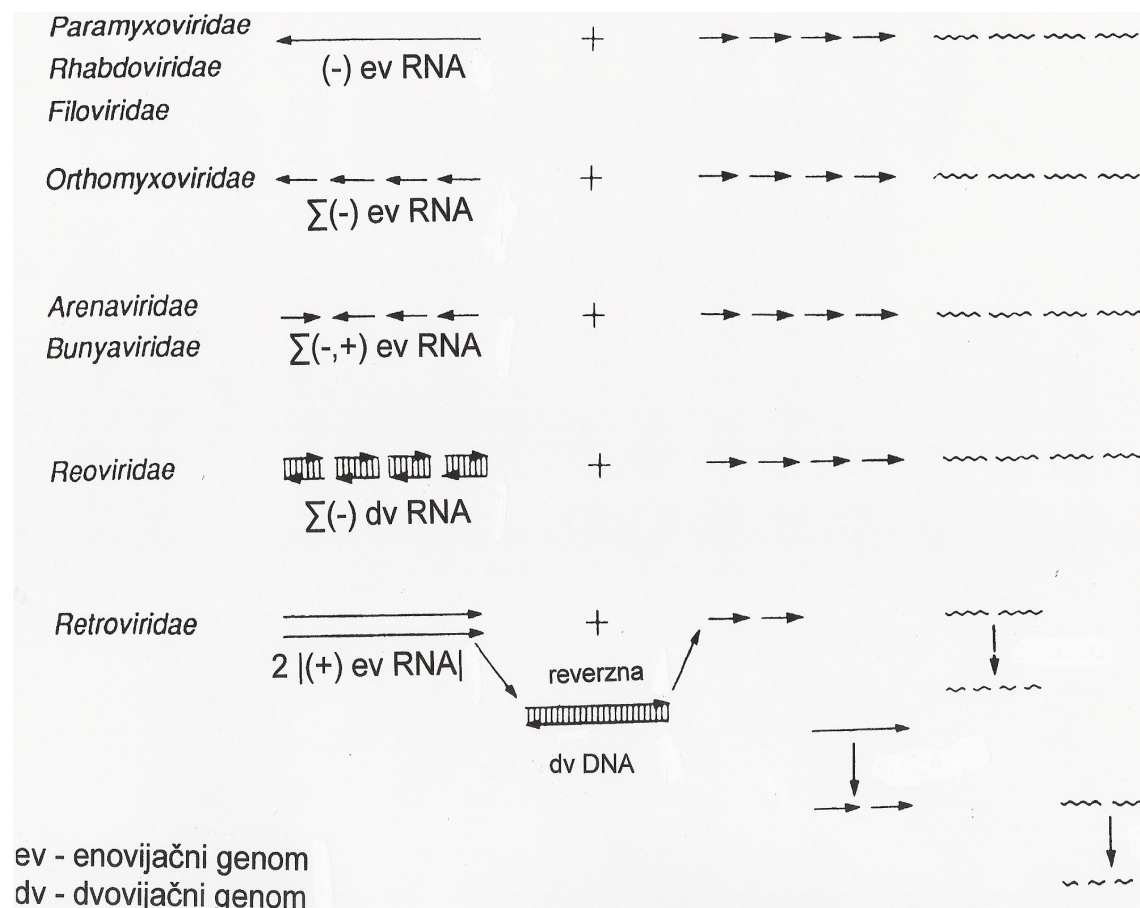
Virusi s poz.(+)polarno RNA



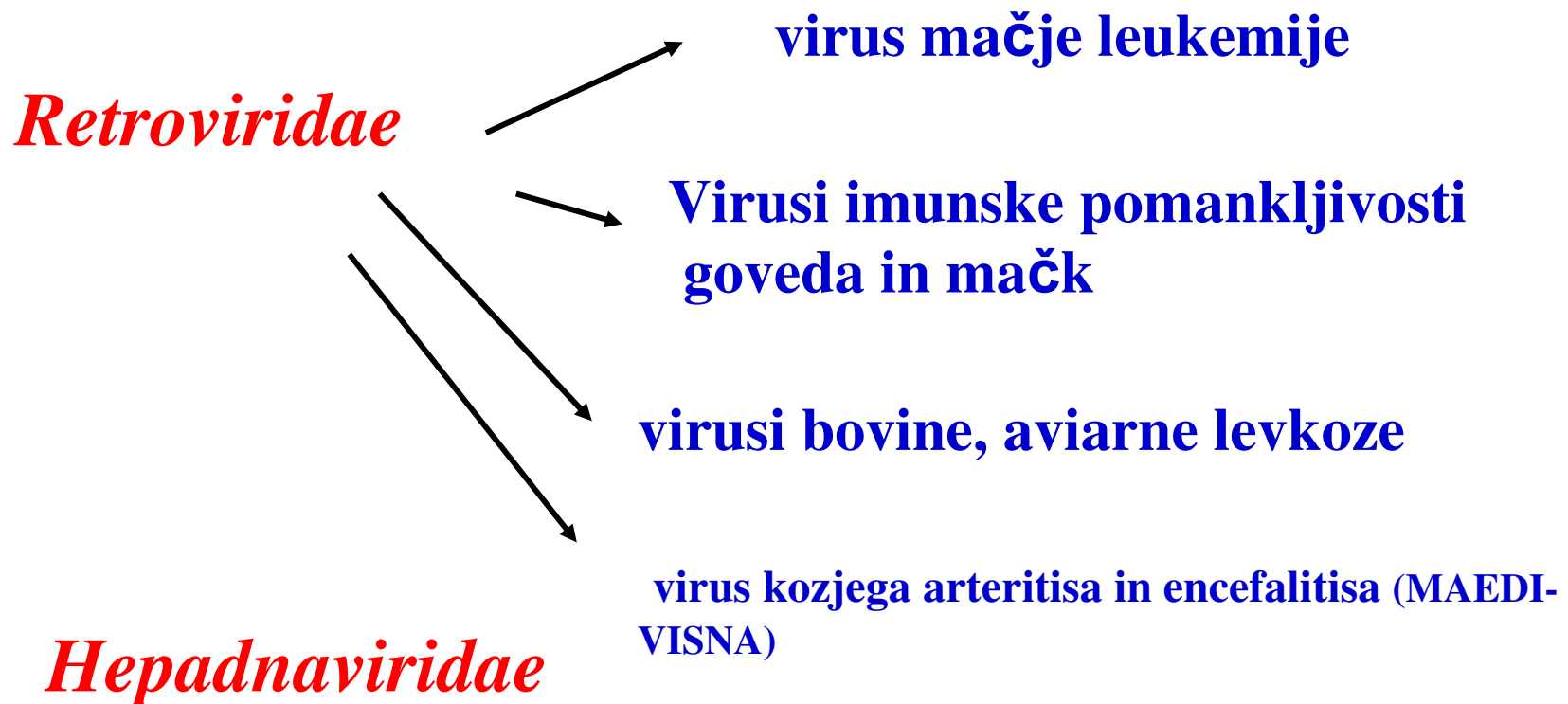
Virusi z neg.(-) polarno RNA



Replikacija virusov z RNA



Virusi z reverzno transkriptazo



DRUŽINA	MESTO REPLIKACIJE NK	PERIODA EKLIPSE v urah	KRAJ BRSTENJA
Poxviridae	citoplazma	4	membrana Golgijevega aparata
Asfarviridae	citoplazma	5	plazemska membrana
Herpesviridae	jedro	4	jedrna membrana
Adenoviridae	jedro	10	-
Papovaviridae	jedro	12	-
Parvoviridae	jedro	6	-
Circoviridae	jedro	?	-
Hepadnaviridae	jedro	?	-
Retroviridae	jedro	10	plazemska membrana
Reoviridae	citoplazma	5	-
Birnaviridae	citoplazma	4	-
Paramyxoviridae	citoplazma	4	plazemska membrana
Rhabdoviridae	citoplazma	3	plazemska membrana
Filoviridae	citoplazma	2	plazemska membrana
Bornaviridae	jedro	?	kraj brstenja neznan
Ortomyxoviridae	jedro	4	plazemska membrana
Bunjaviridae	citoplazma	4	membrana Golgijevega aparata
Arenaviridae	citoplazma	5	plazemska membrana
Coronaviridae	citoplazma	5	endoplazemski retikulum
Arteriviridae	citoplazma	5	endoplazemski retikulum
Picornaviridae	citoplazma	2	-
Caliciviridae	citoplazma	3	-
Astroviridae	citoplazma	3	-
Togaviridae	citoplazma	2	-
Flaviviridae	citoplazma	3	-

VIRUSNA GENETIKA JE OSNOVANA NA :

- PATOGENEZI
- ŽIVLJENJSKEM KROGU
- RAZVOJU CEPIV
- REZISTENCI NA PROTIVIRUSNA
SREDSTVA

VIRUSNA GENETIKA

“Kromosomi DNA evkariontskega organizma na splošno potrebujejo cele geološke dobe, da bi se spremenili toliko kot uspe virusom RNA v eni sami človeški generaciji.”

VIRUSNA GENETIKA

- VIRUSI SE POMNOŽUJEJO ZELO HITRO
- POSAMEZNI VIRUSNI DELEC “*PROIZVEDE*” VELIKO MNOŽICO NOVIH DELCEV
- VIRUSI Z **DNA** IMAJO DOSTOP DO KONTROLIRANEGA PREPISOVANJA, VIRUSI Z **RNA** PA TE KONTROLE NIMAJO

NARAVA GENOMA

- **RNA** ali **DNA**
- SEGMENTIRAN ali NESEGMENTIRAN
GENOM

GENETSKE SPREMEBE

- MUTACIJE

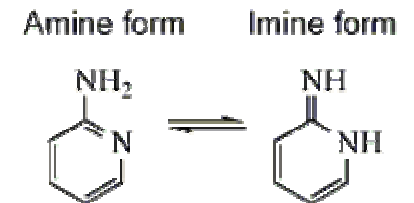
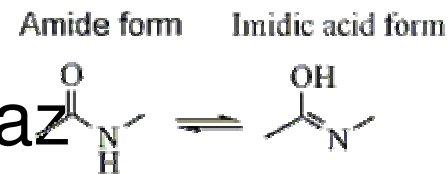
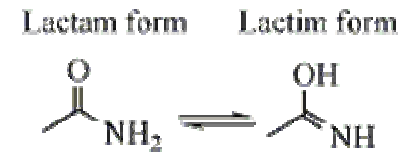
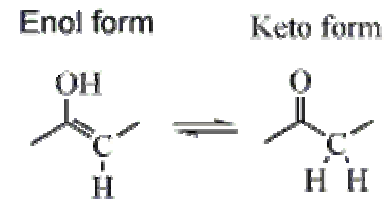


- REKOMBINACIJE

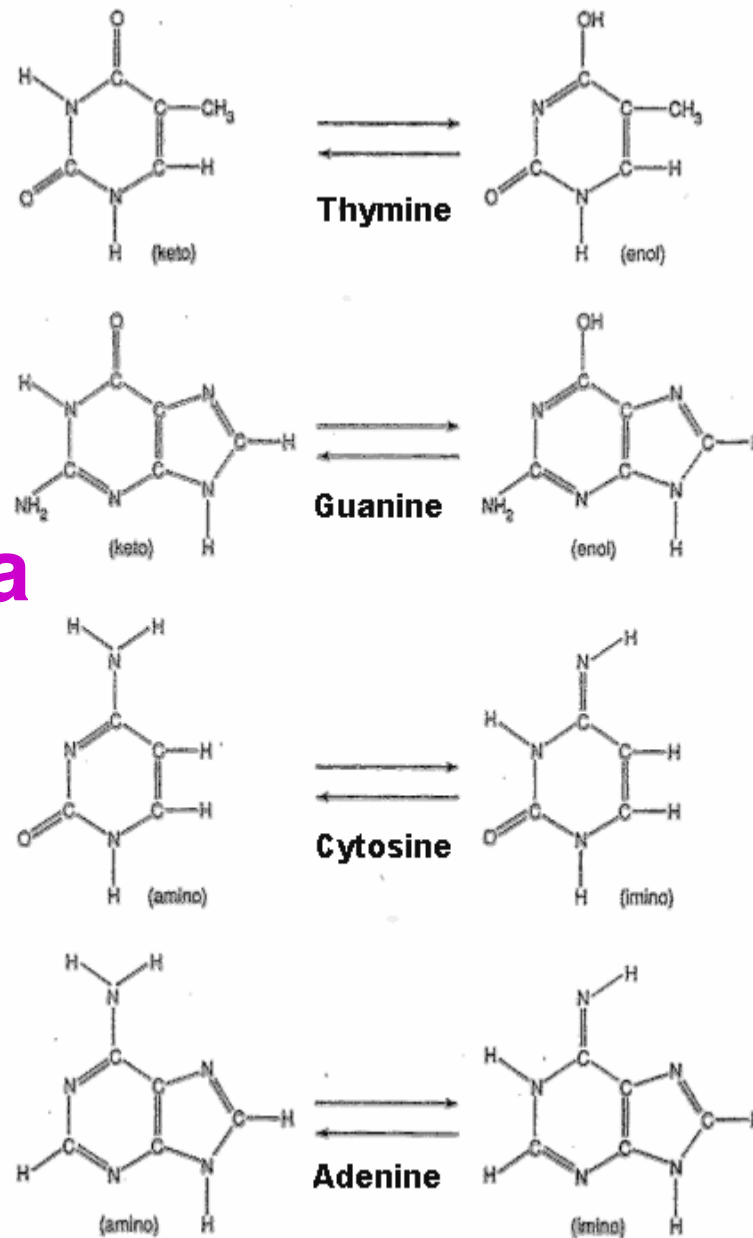
IZVOR MUTACIJ

- SPONTANE

- tautomerične oblike baz
(migracija atoma H ali protona)
- napake, ki jih povzroči polimeraza



Tautomerična oblika baz



večino časa

redko

IZVOR MUTACIJ

- SPONTANE
- POVZROČENE FIZIKALNO
 - UV svetloba
 - rentgenski žarki
- POVZROČENE S KEMIČALIAMI

VRSTE MUTACIJ

- TOČKASTE
- INSERCIJE (VSTAVITVE)
- DELECIJE (IZBRISI)

FENOTIP

Opažene lastnosti organizma

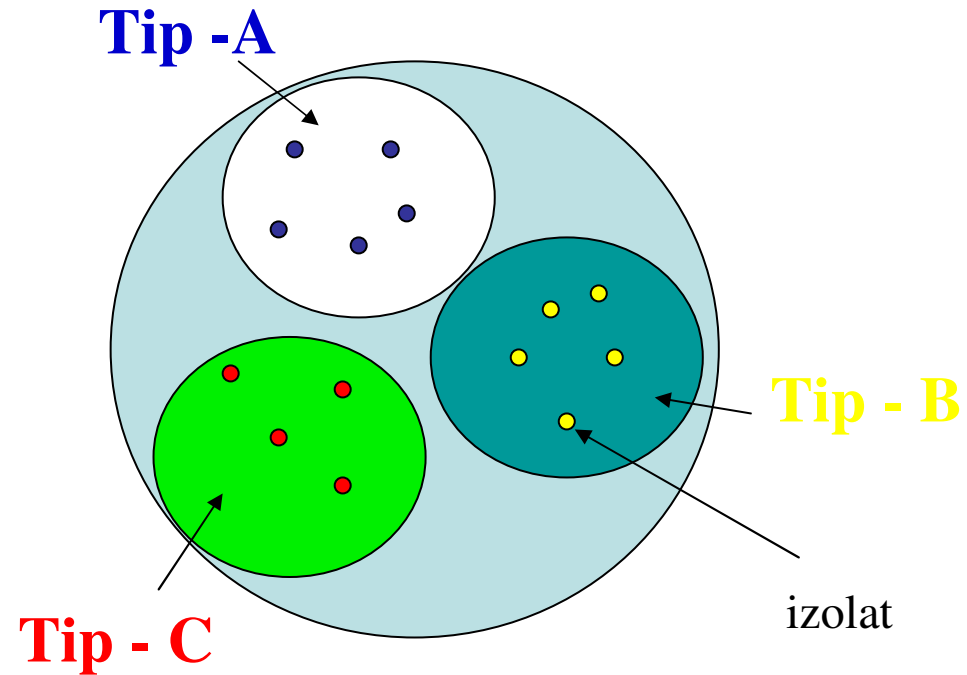
FENOTIPSKE SPREMEMBE

- POGOJNO LETALNE - pomnožujejo se pod določenimi pogoji, toda ne pod drugimi – divji tip (wild-type – wt) rastejo pod različnimi pogoji
 - Temperaturno občutljivi mutanti (temperature-sensitive -ts mutants) ne rastejo pri višjih temperaturah (spremenjen določen protein)
 - Gostiteljsko uvrščeni mutanti (host-range mutants) ne rastejo na vseh tistih tipih celic kot rastejo divjaki (wt)

FENOTIPSKE SPREMEMBE

- VELIKOST PLAKOV
 - se lahko kaže s spremembo patogenosti virusa
- REZISTENCA NA RAZNE UČINKOVINE
 - pomembno za razvoj protivirusnih sredstev
- MUTANTI, KI JIM MANJKA DOLOČEN ENZIM
 - določeni geni so lahko “opcijski” pod določenimi pogoji

FENOTIPSKE SPREMEMBE



skupina
(npr. virus mačje levkemije)

FENOTIPSKE SPREMEMBE

- “VROČI MUTANTI”
 - rastejo bolje pri višji temperaturi kot divjaki (wt)
 - manj občutljivi na vročino, ki se pri gostitelju pojavi kot posledica okužbe
- SPREMENJENI - ATENUIRANI MUTANTI
 - milejši klinični simptomi, ali jih sploh ni
 - razvoj cepiv
 - patogeneza

GENETSKE SPREMEMBE

- MUTACIJE
- REKOMBINACIJE



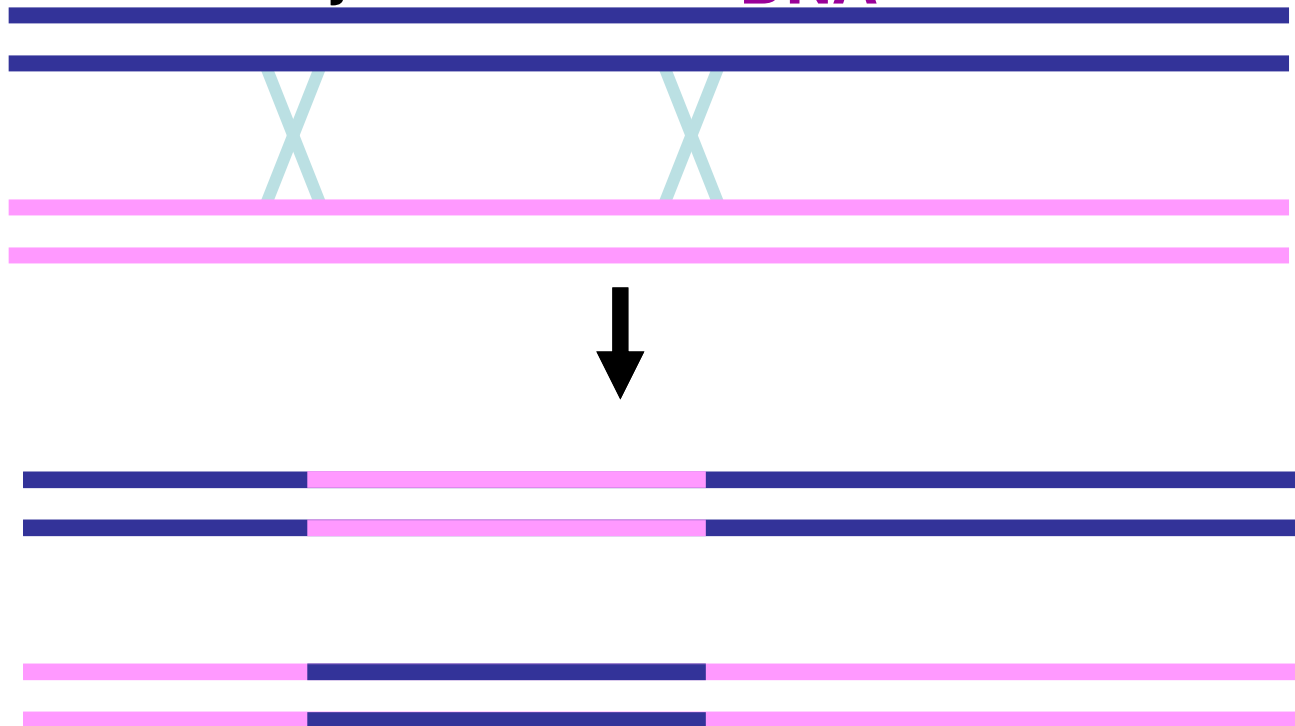
REKOMBINACIJE

Izmenjava informacij med dvema
genomoma

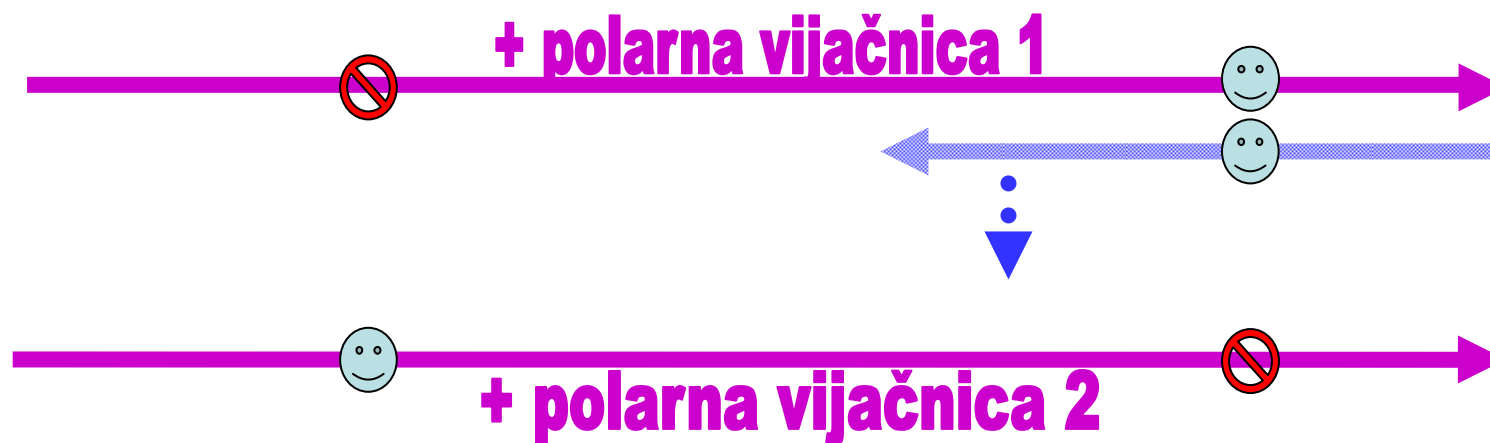
REKOMBINACIJE

‘klasična
rekombinacija

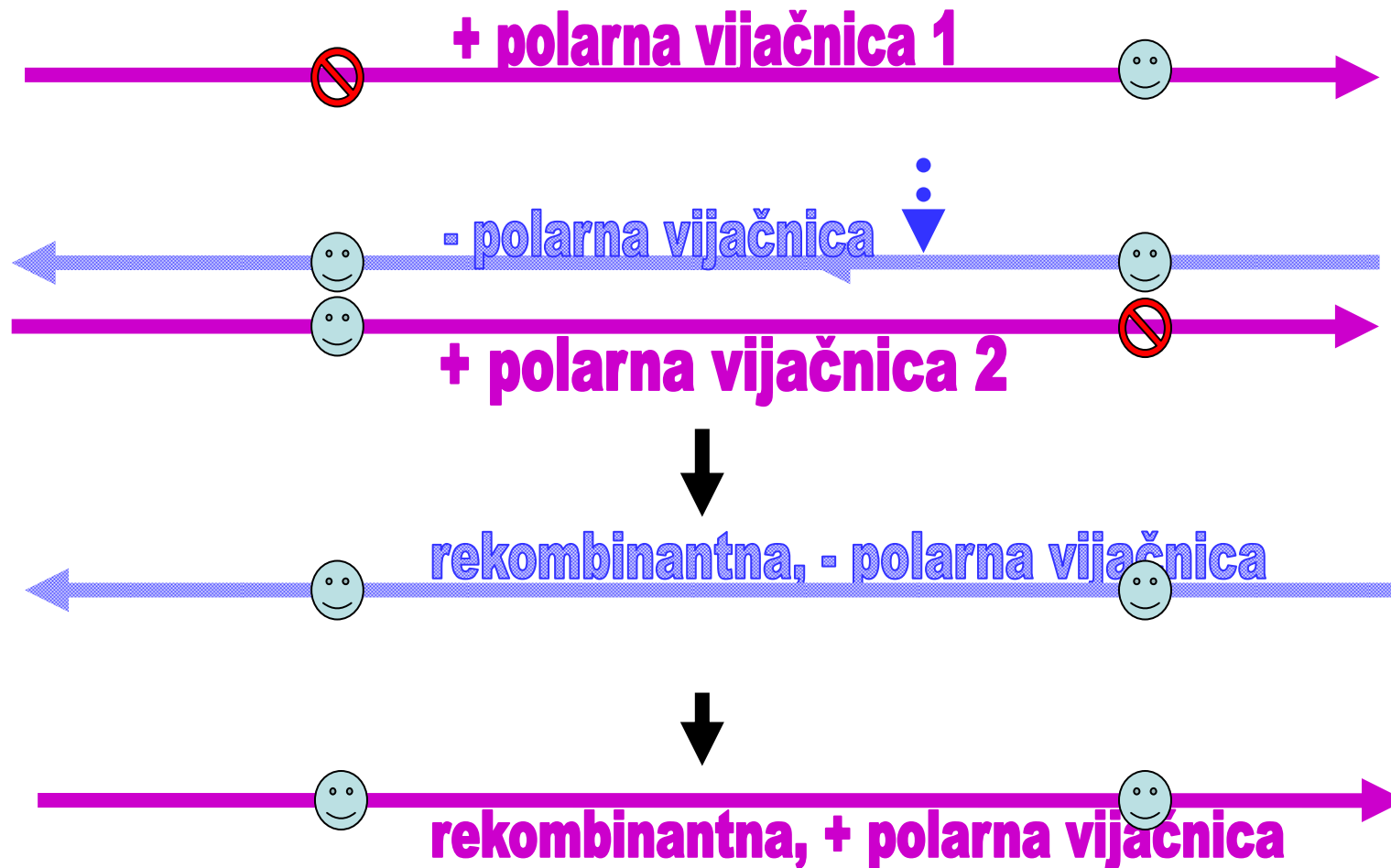
pogosta pri virusih z
DNA



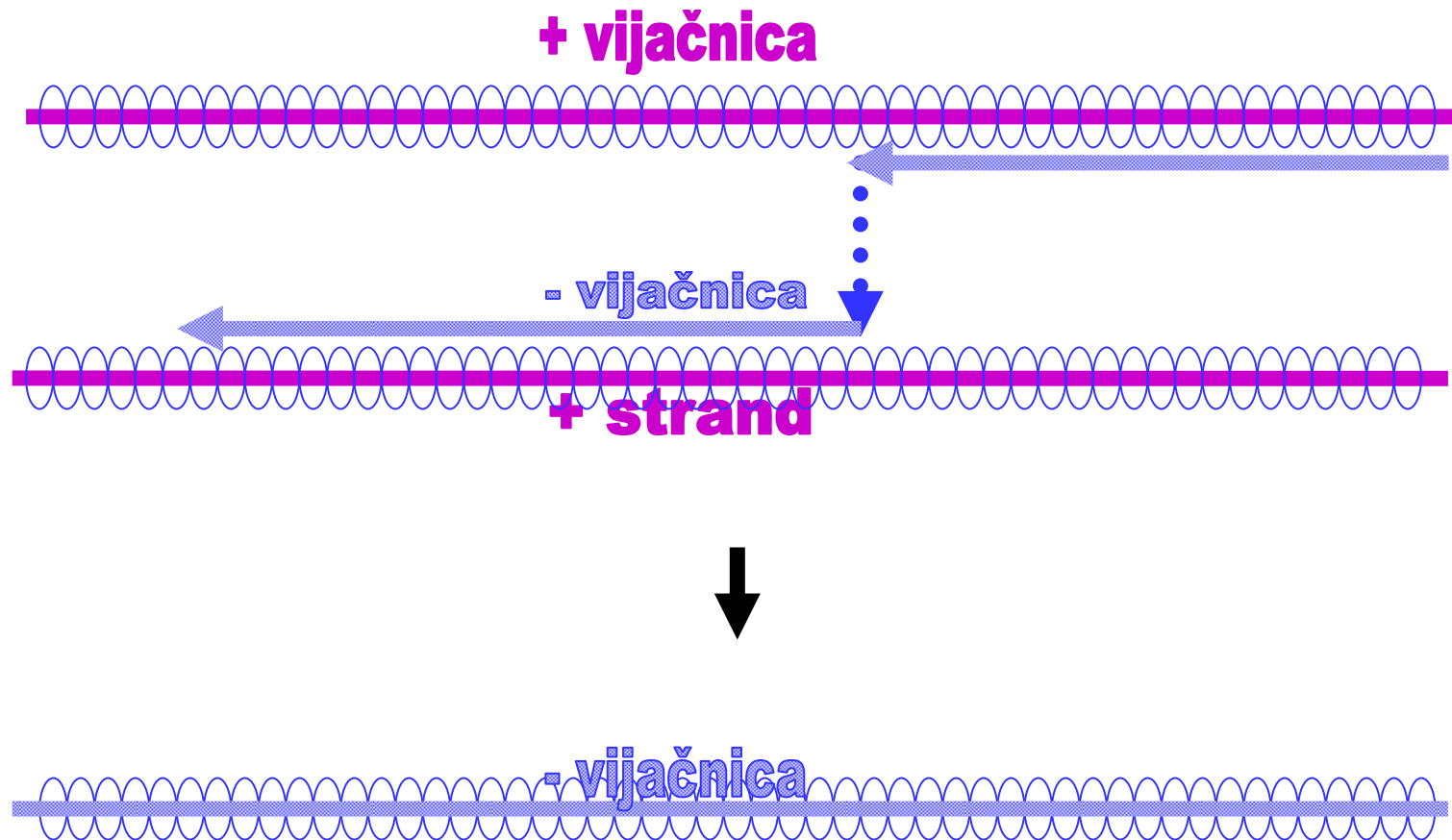
REKOMBINACIJE KOT POSLEDICE IZBIRE PRI KOPIRANJU



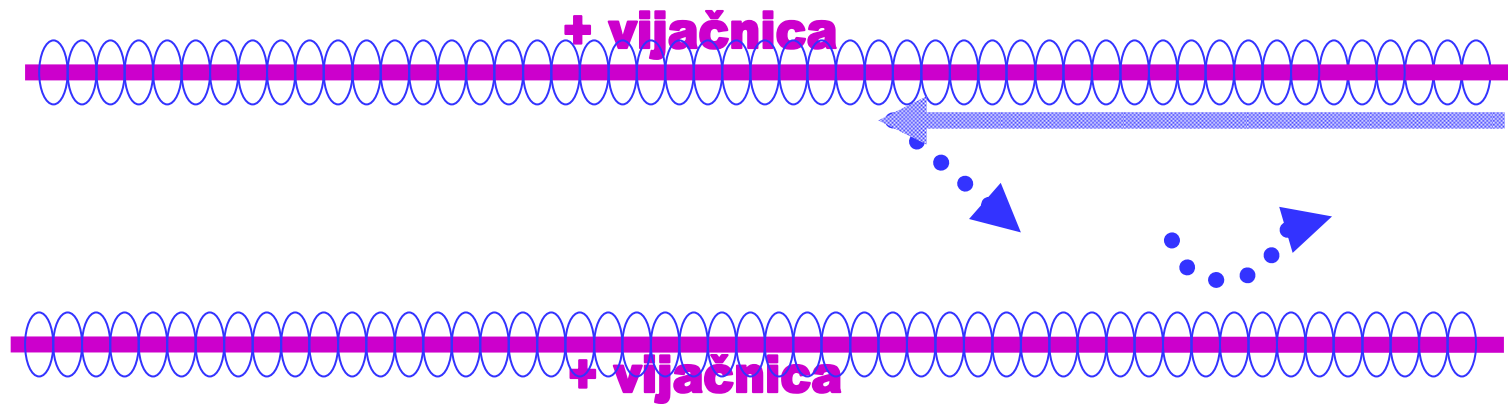
REKOMBINACIJE KOT POSLEDICE IZBIRE PRI KOPIRANJU



REKOMBINACIJE KOT POSLEDICE IZBIRE PRI KOPIRANJU



REKOMBINACIJE KOT POSLEDICE IZBIRE PRI KOPIRANJU



DRUGE METODE REKOMBINACIJE

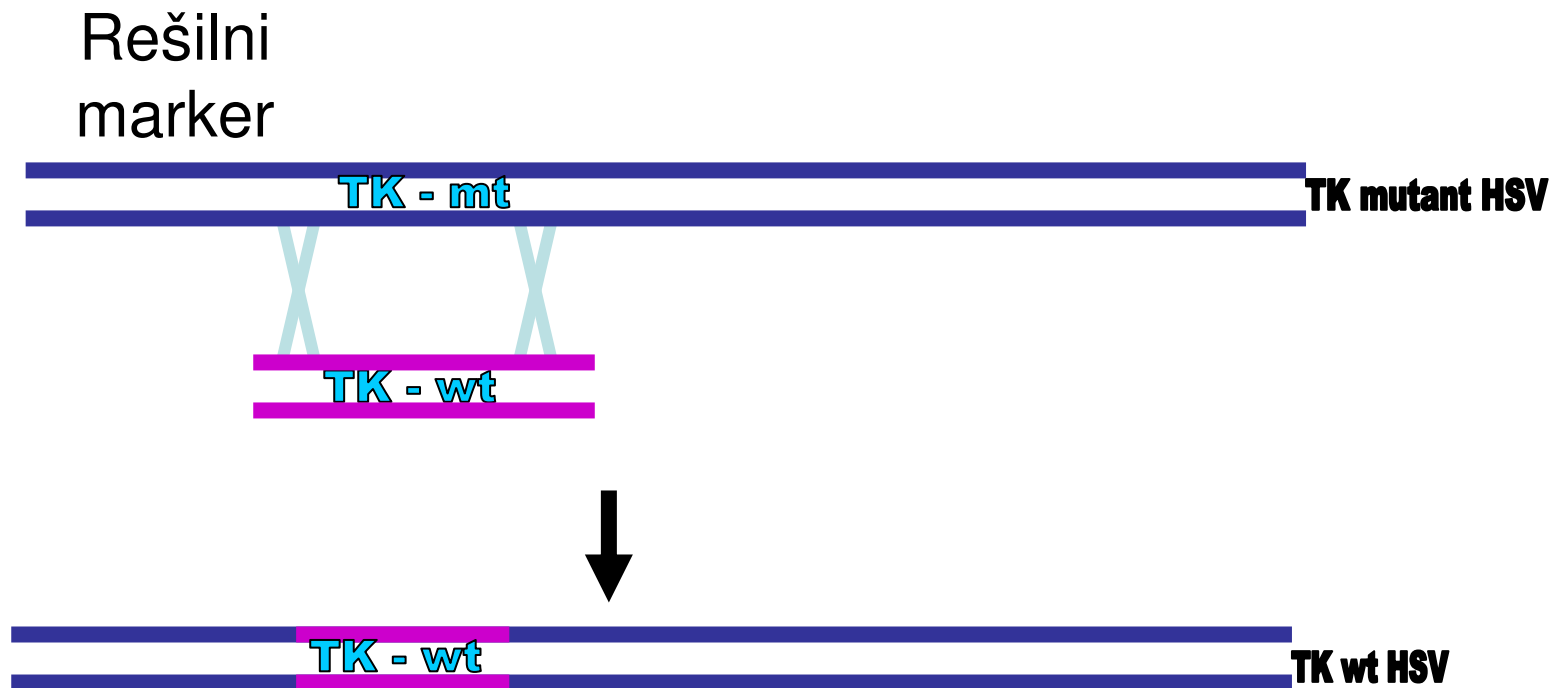
- Izkoristi obrat pri virusni replikaciji

npr. Coronavirusi (vključno z virusom SARS)

REKOMBINACIJE, KI JIH UPORABLJAJO NEKATERI VIRUSI

- Mapiranje s frekvenco rekombinacij
(mapiranje genov je določanje fragmentov DNA na kromosomu)
- mapiranje z rešilnim markerjem (rescue marker)

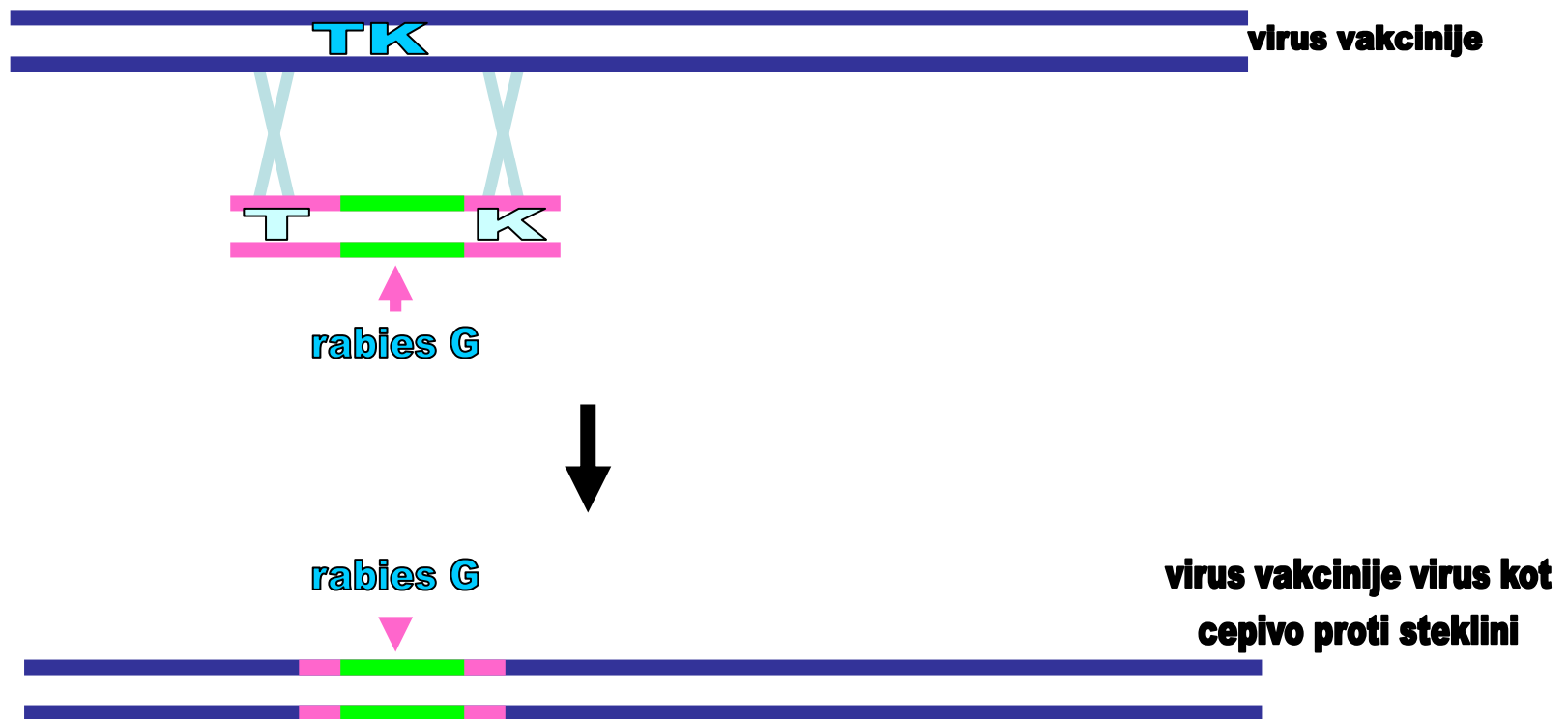
REKOMBINACIJE, KI JIH UPORABLJAJO NEKATERI VIRUSI



REKOMBINACIJE, KI JIH UPORABLJAJO NEKATERI VIRUSI

- Mapiranje s frekvenco rekombinacij
- mapiranje z rešilnim markerjem (rescue marker)
- Razvoj rekombinantnih virusov za proizvodnjo cepiv in za terapevtske namene

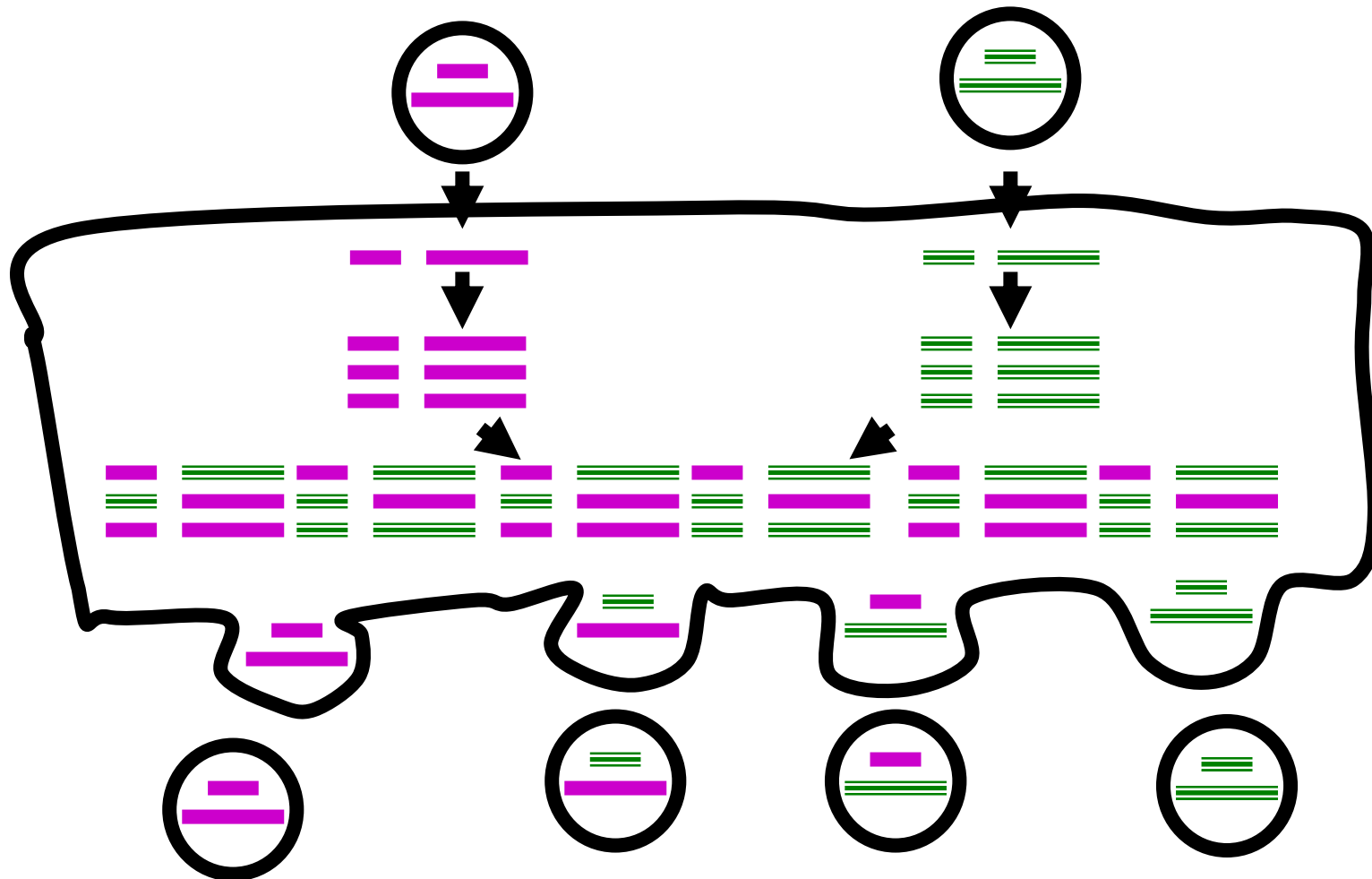
REKOMBINACIJE, KI JIH UPORABLJAJO NEKATERI VIRUSI





Rakun grize vabo – cepivo proti steklini

RESORTIRANJE

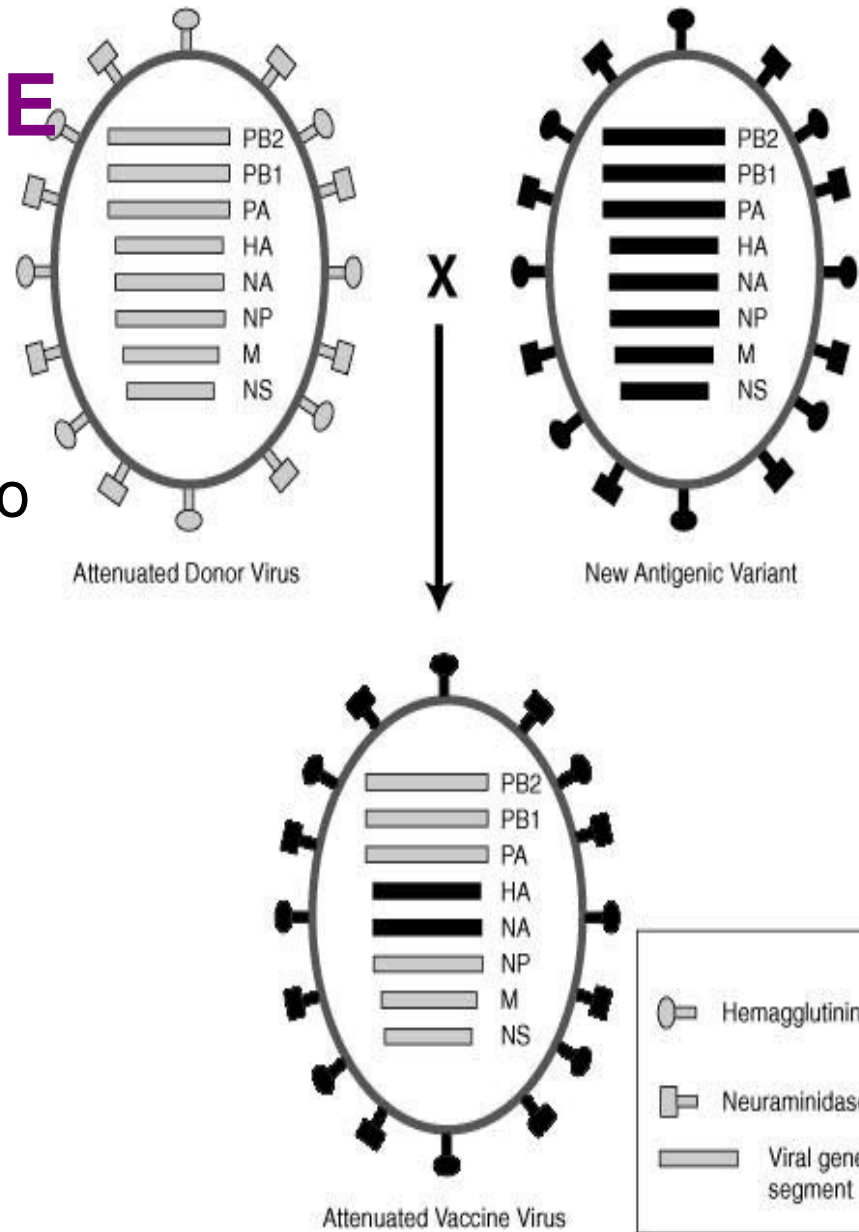


RESORTIRANJE

- tvorba rekombinacij (ni klasično)
- zelo učinkovito
- samo pri virusih s segmentiranim genomom
- uporabno pri nekaterih novih cepivih

VIRUS INFLUENCE

- adaptiran na mraz
- občutljiv na temperaturo
- atenuiran (prilagojen)
- živo cepivo
- intranazalna aplikacija
- odobren 2003

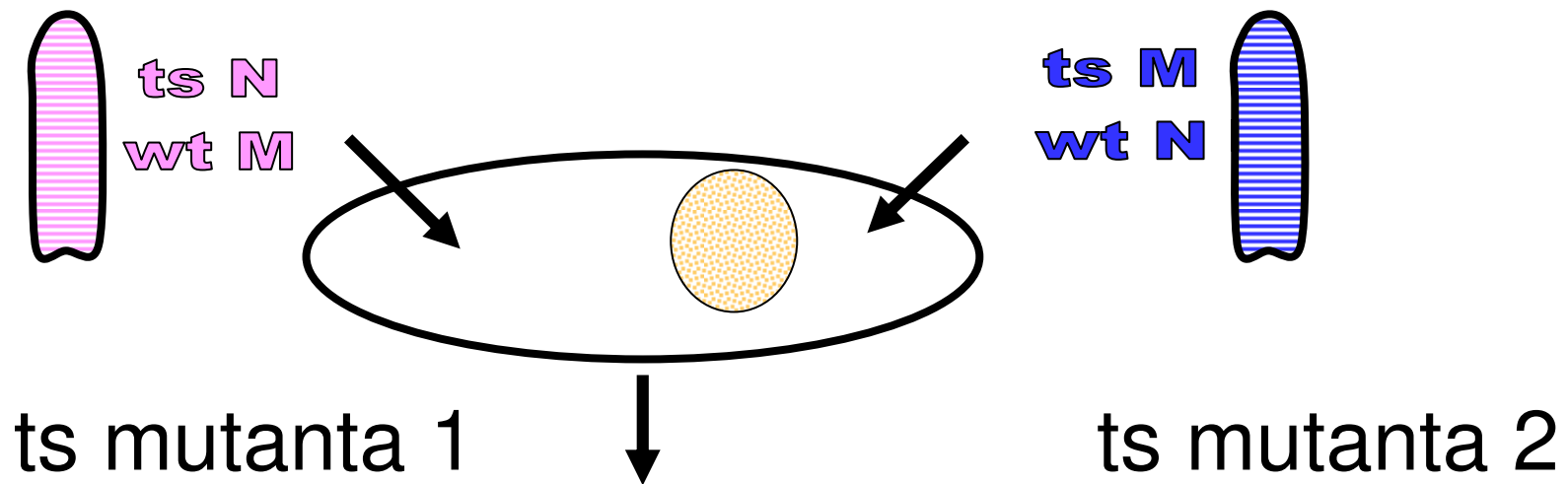


NESEGMENTIRANI NEGATIVNO POLARNI VIRUSI RNA

- ni klasičnih rekombinacij
- ni izbire pri kopiranju
- ni resortiranja
 - manj možnosti za izmenjavo genetskega materiala

DOPOLNJEVANJE

Interakcija na funkcionalnem nivoju, NE na nivoju nukleinskih kislin

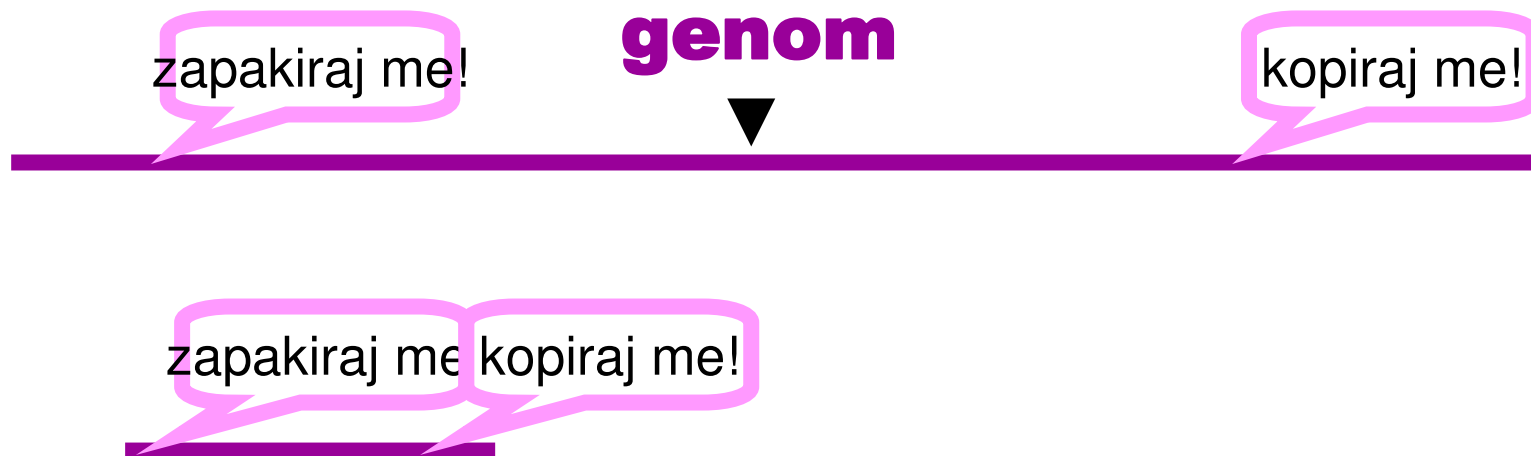


Novonastali virus se sestavi tako, da uporabi **wt N** in **wt M** proteine
Genom v novonastalem virusu **ts M** or **ts N**

Mutanti, ki so komplementarni so običajno na različnih genih

DEFEKTNI VIRUSI

- Manjkajoči gen ali geni so potrebni za kompletni infekcijski cikel virusa
- Virus pomočnik “*helper virus*” doda manjkajoče dele

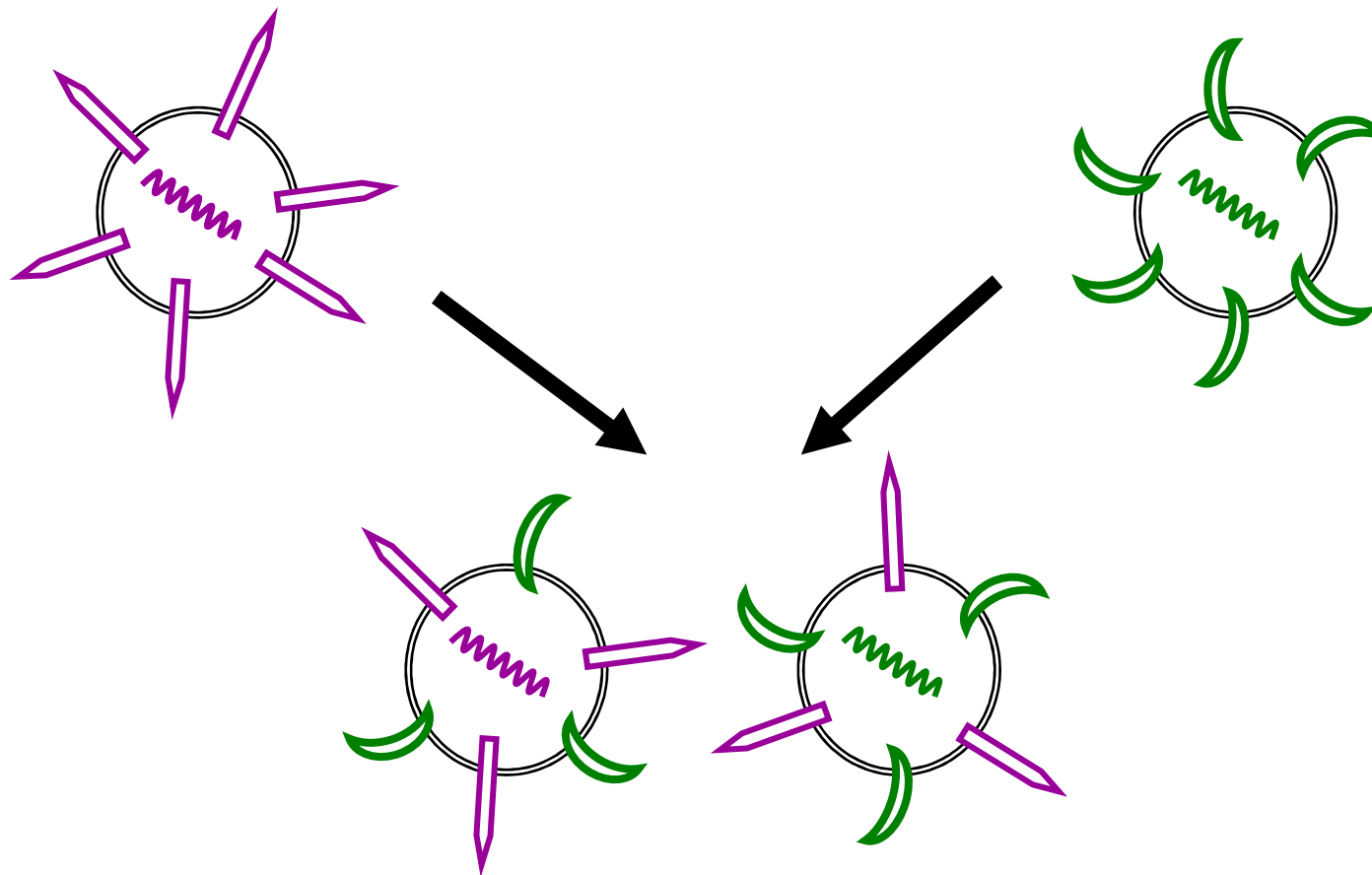


DEFEKTNI VIRUSI

Dva primera defektnih virusov

- nekateri retrovirusi (uporabljajo soroden helper virus)
- virus hepatitisa delta (uporablja nesoroden helper virus)

FENOTIPSKO MEŠANJE

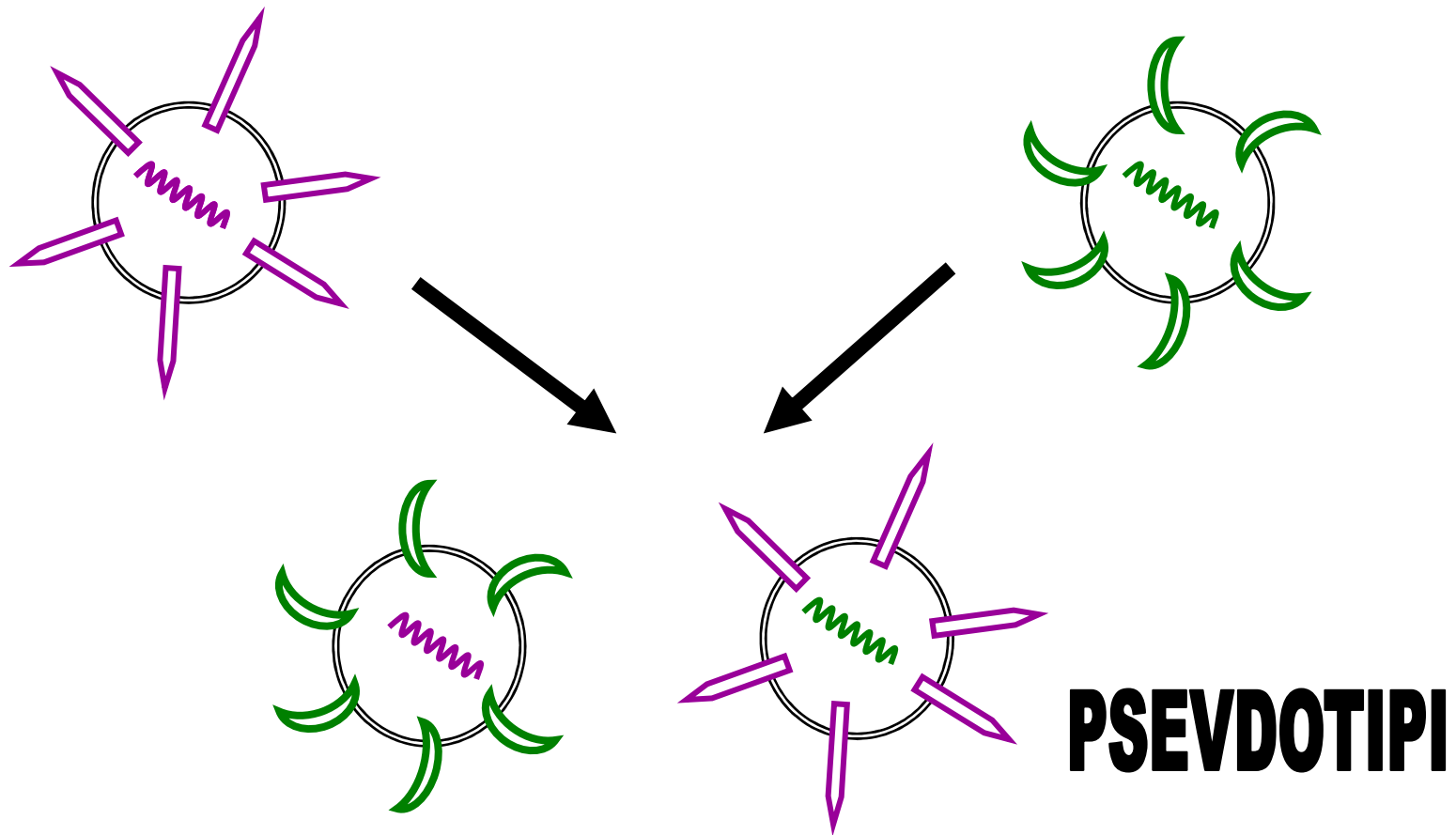


ni sprememb v genomu

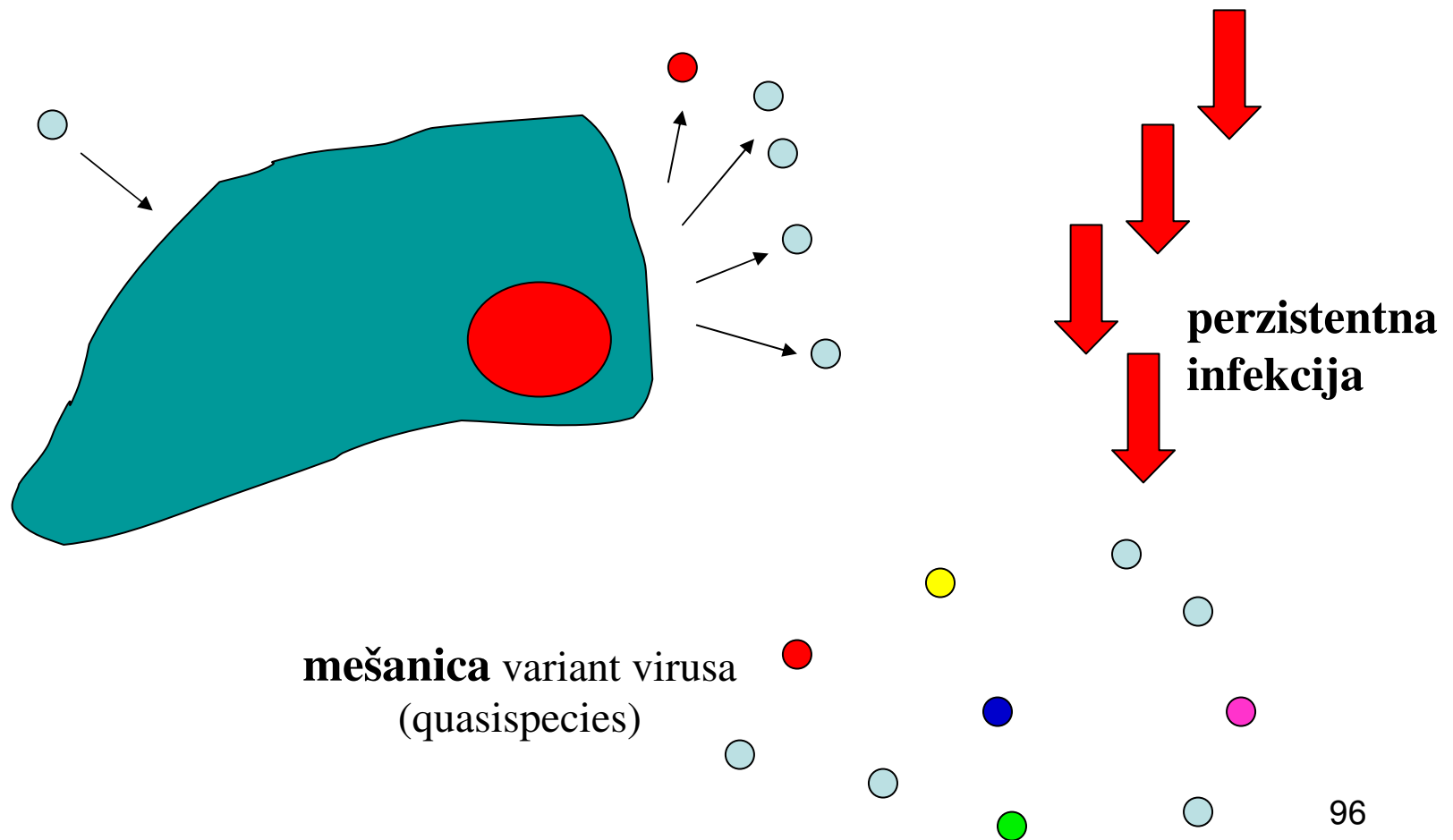
lahko pride do spremembe vrste gostitelja

lahko so rezistentni na nevtralizacijska protitelesa

FENOTIPSKO MEŠANJE



Napake pri replikaciji vodijo do tvorbe "quasispecies"



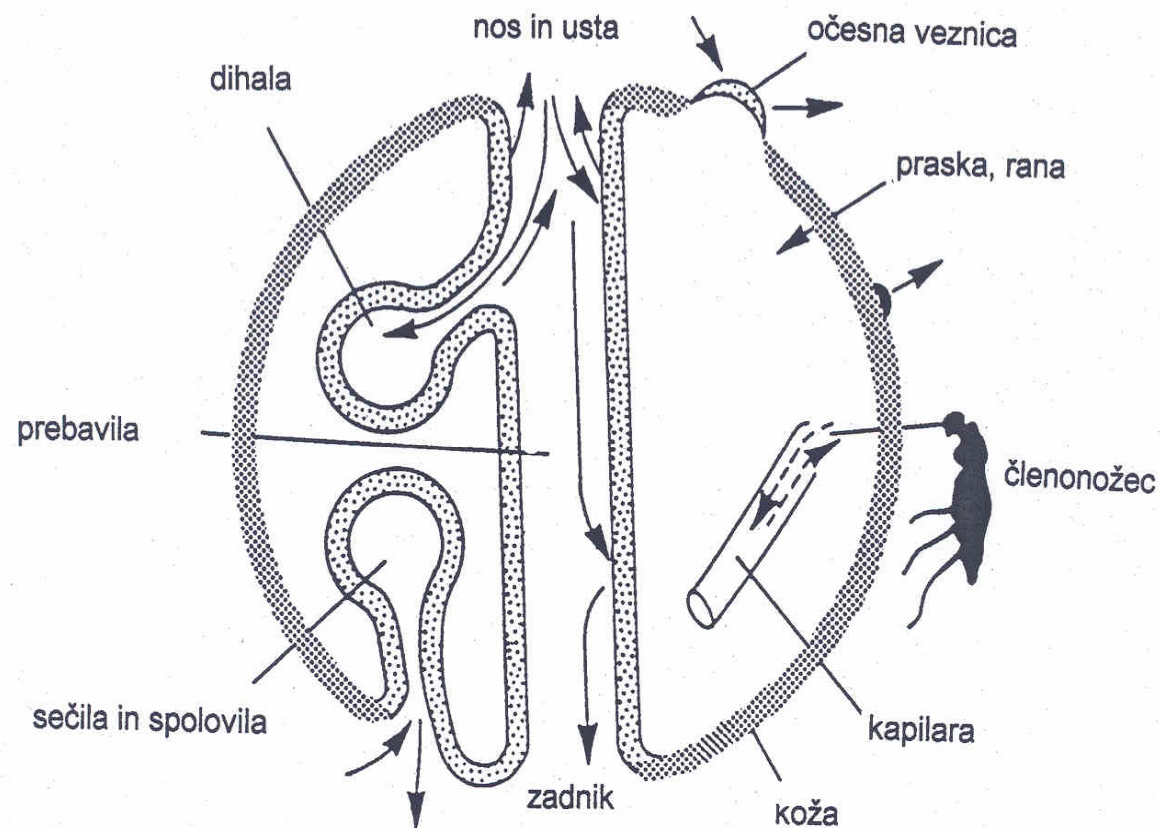
Posledice okužbe

- Abortivna okužba
- Latentna okužba
- Produktivna okužba
 - Smrt
 - nekroza
 - apoptoza
 - Perzistenca
- Transformacija

Okužba živali

- Lokalizirana replikacija
- vstop virusa preko:
 - kože
 - respiratornega trakta
 - orofarinksa
 - gastrointestinalnega trakta
 - genitalnega trakta
 - očesnih veznic
 - direktni vnos (insekti, iatrogeno)

Vstopna mesta in mesta izločanja virusov



Mehanizem širjenja okužbe

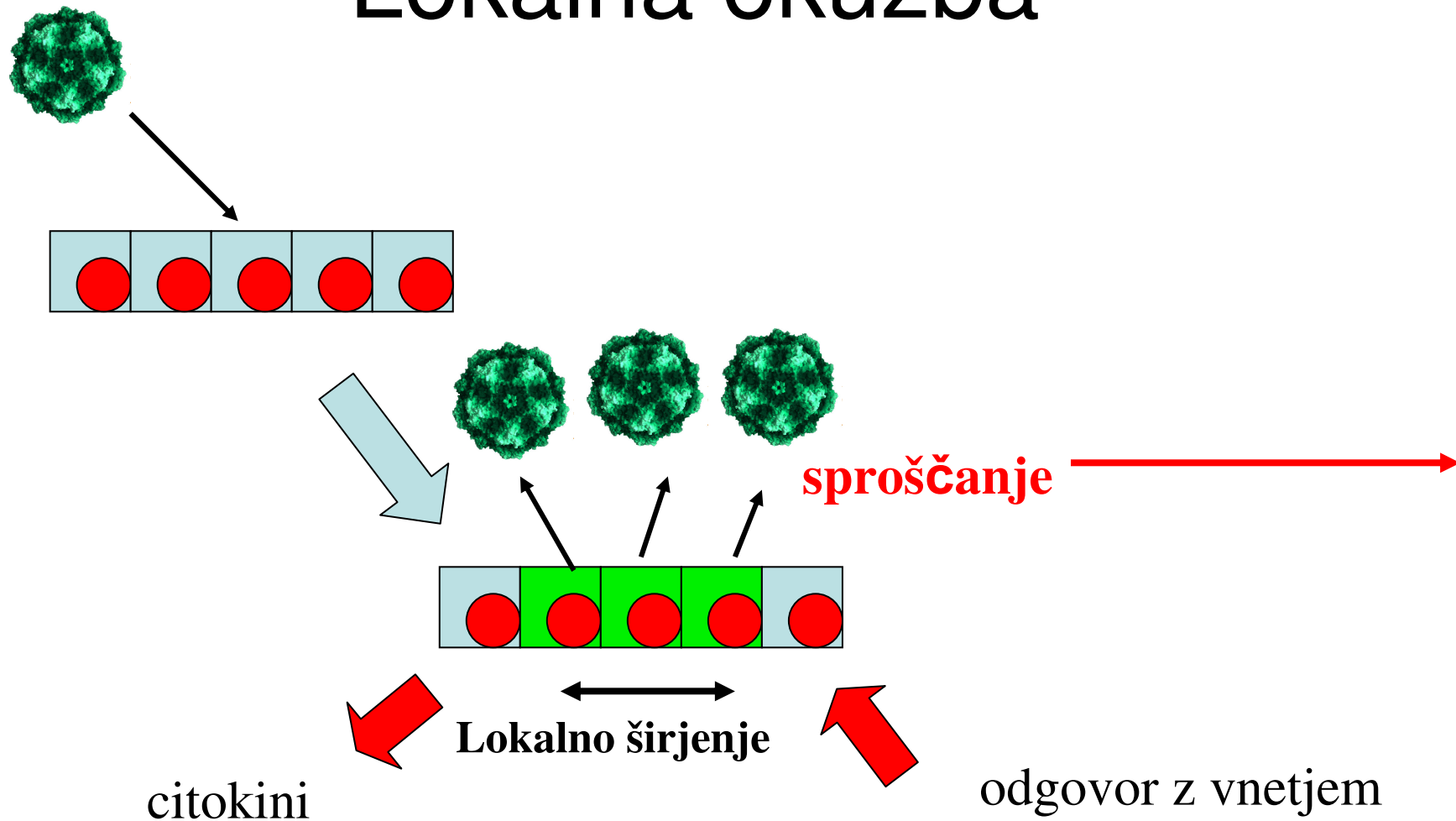
- Lokalno širjenje virusa po epitelu
- Invazija subepitelnega tkiva in širjenje po limfi
- Širjenje po krvnem obtoku
- Vloga makrofagov
- Žilne endotelne celice
- Vzdrževanje viremije

Mehanizem širjenja okužbe

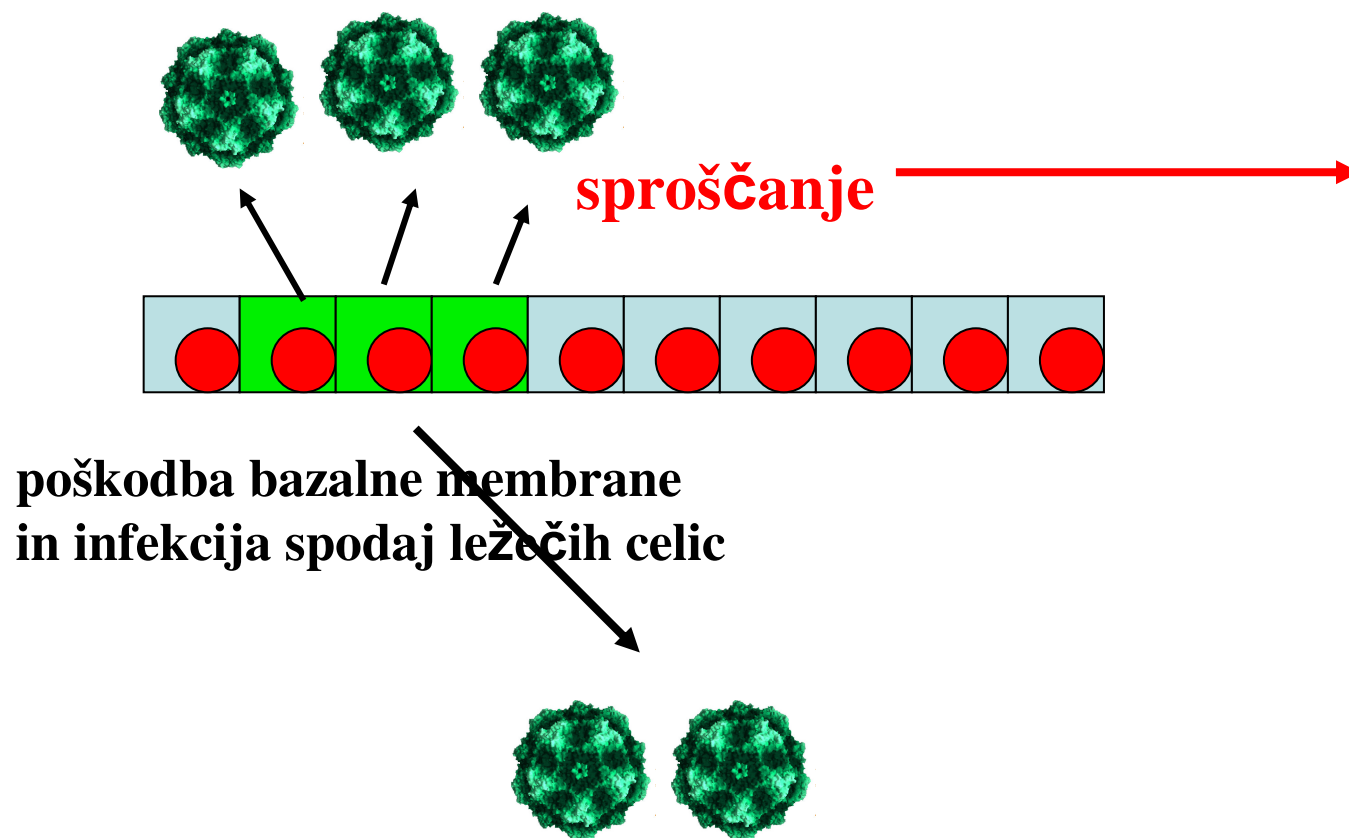
nadaljevanje

- Viremija
- Invazija kože
- Invazija CŽS
- Invazija drugih organov
- Okužba ploda

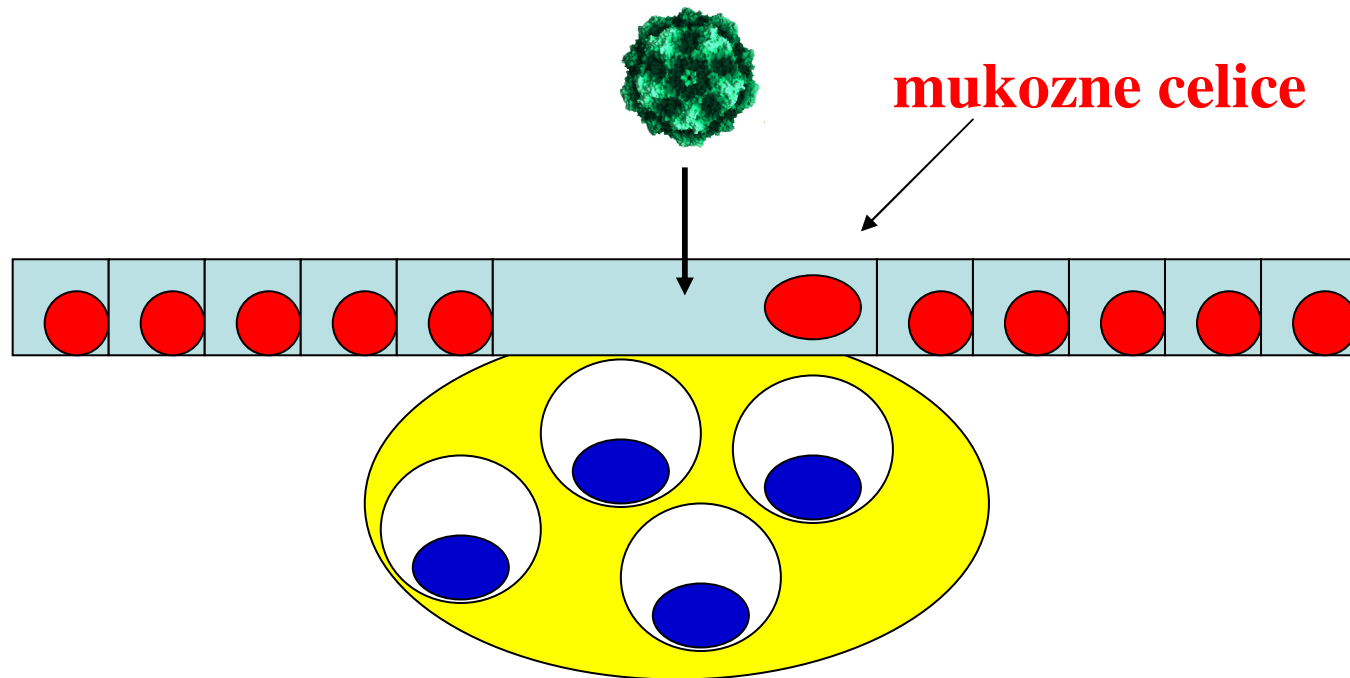
Lokalna okužba



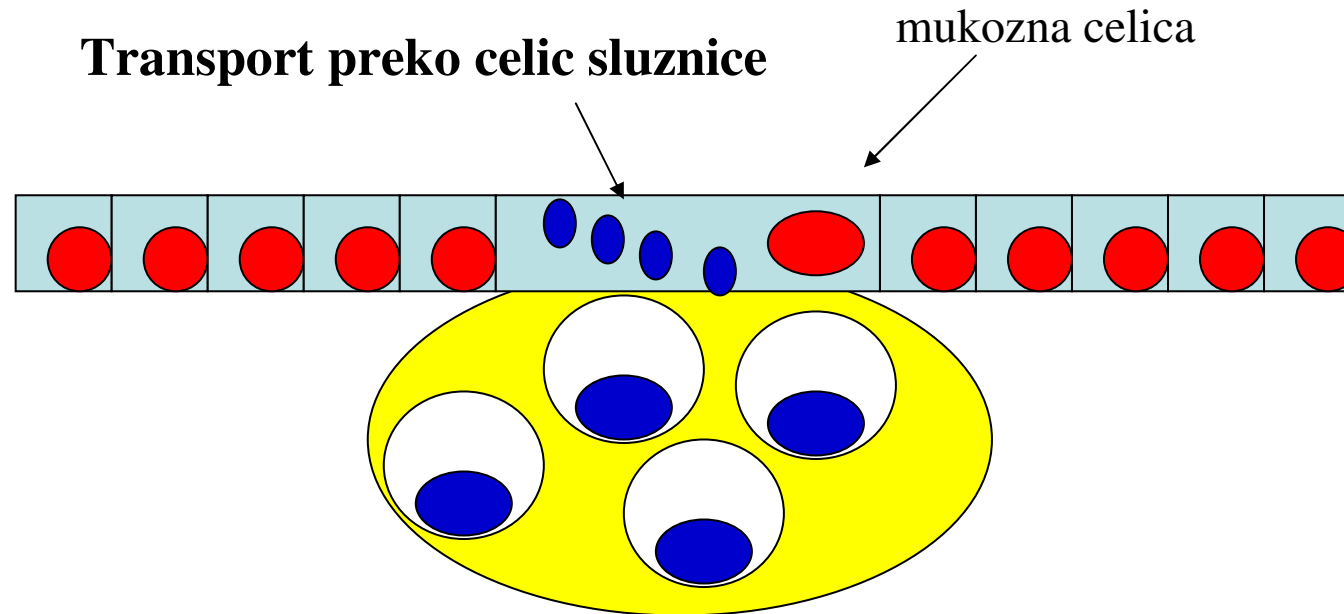
Vstop na površini celice



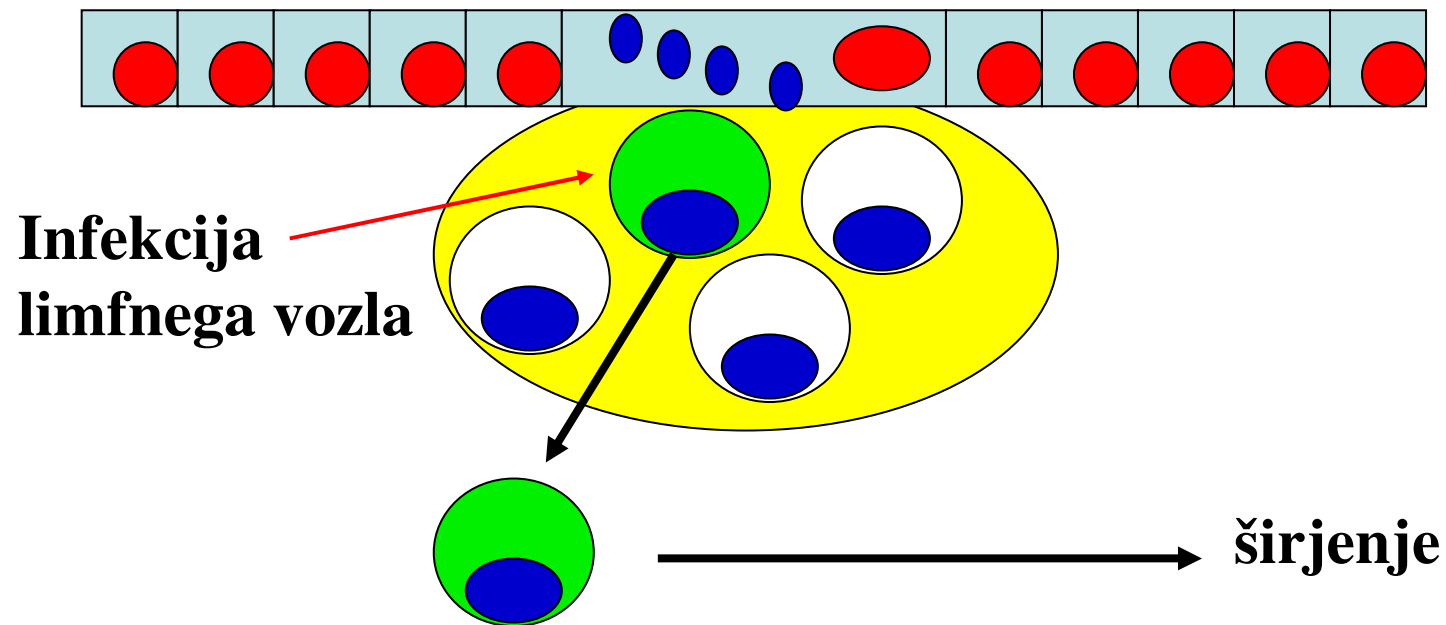
Vstop na površini sluznice (mukozne celice)



Vstop na površini sluznice (mukozne celice)



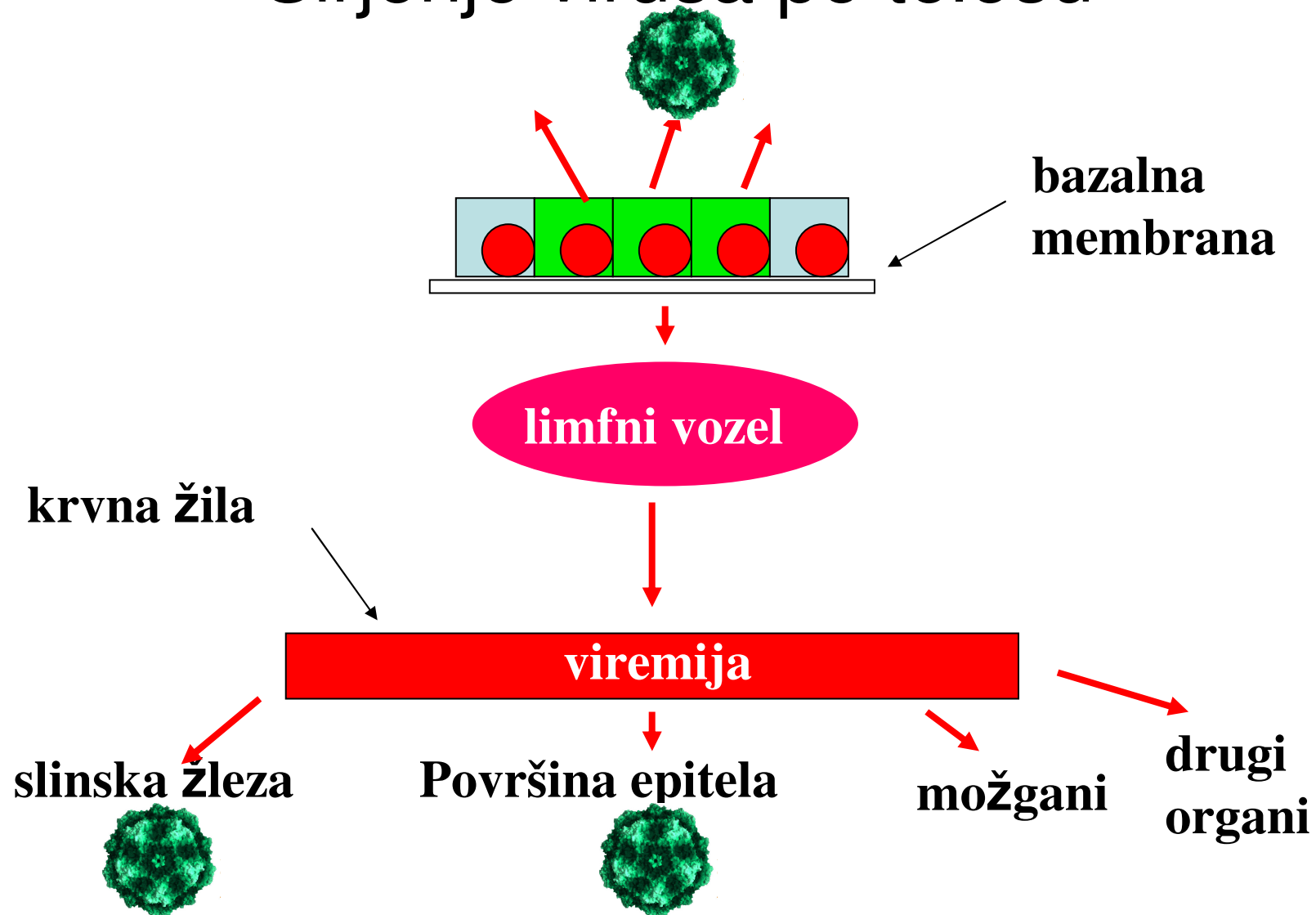
Vstop na površini sluznice (mukozne celice)

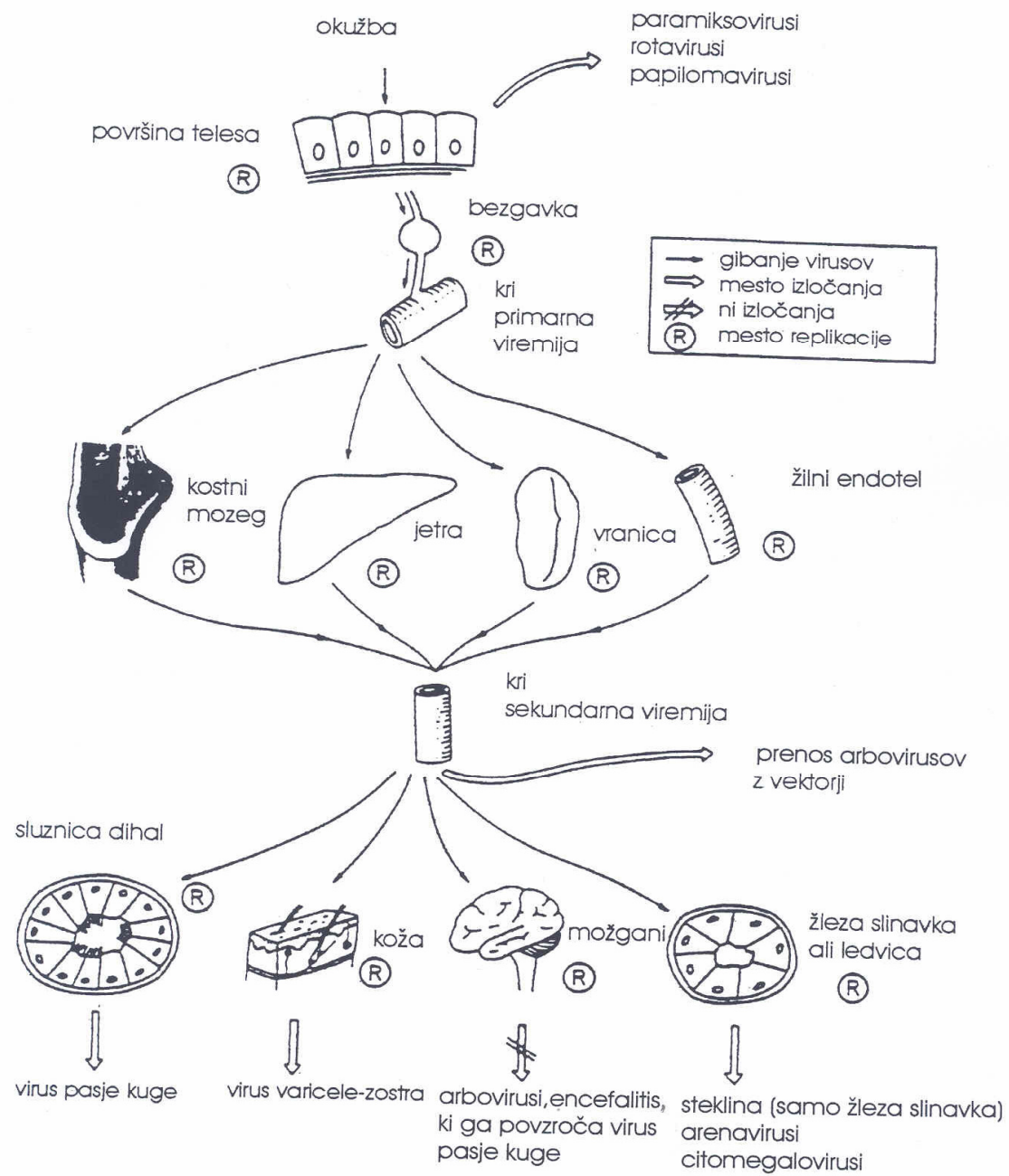


Izločanje virusa

- Preko kože
- Preko dihal
- Preko prebavil
- Preko spolnih organov
- Ostali načini izločanja

Širjenje virusa po telesu





Lokalni vplivi virusne okužbe

- Uničenje celice:
 - povzročeno z virusno okužbo
 - imunsko povzročeno
 - apoptoza
- izguba celične funkcije
- rast celice
- celična transformacija

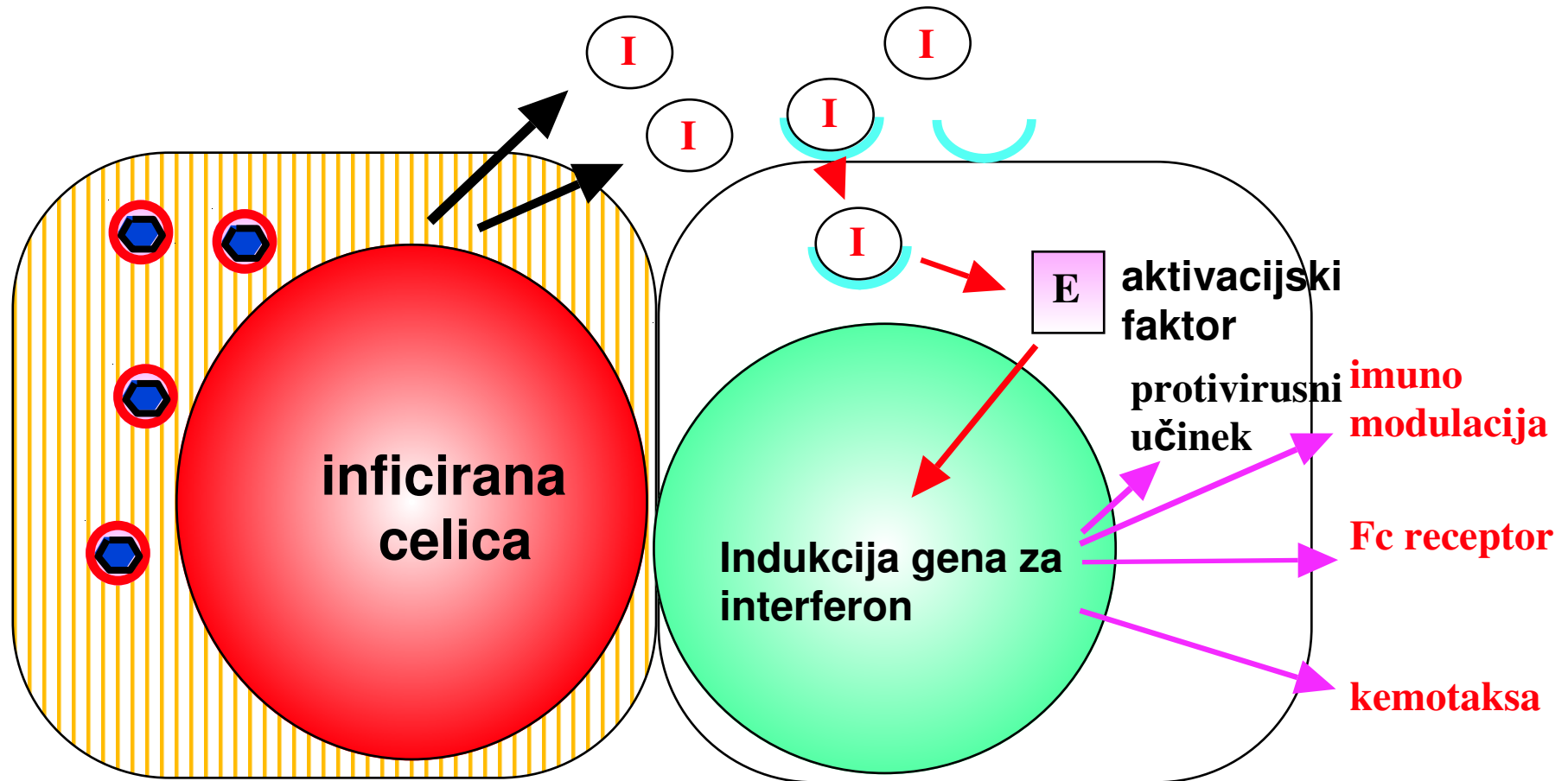
Vpliv virusov na žival

- ni vpliva
- vnetje
- vročina, slabost, hujšanje
- vpliv na sluznico
- diareja
- motena funkcija organov
- nenormalen razvoj
- abortus
- sekundarna okužba

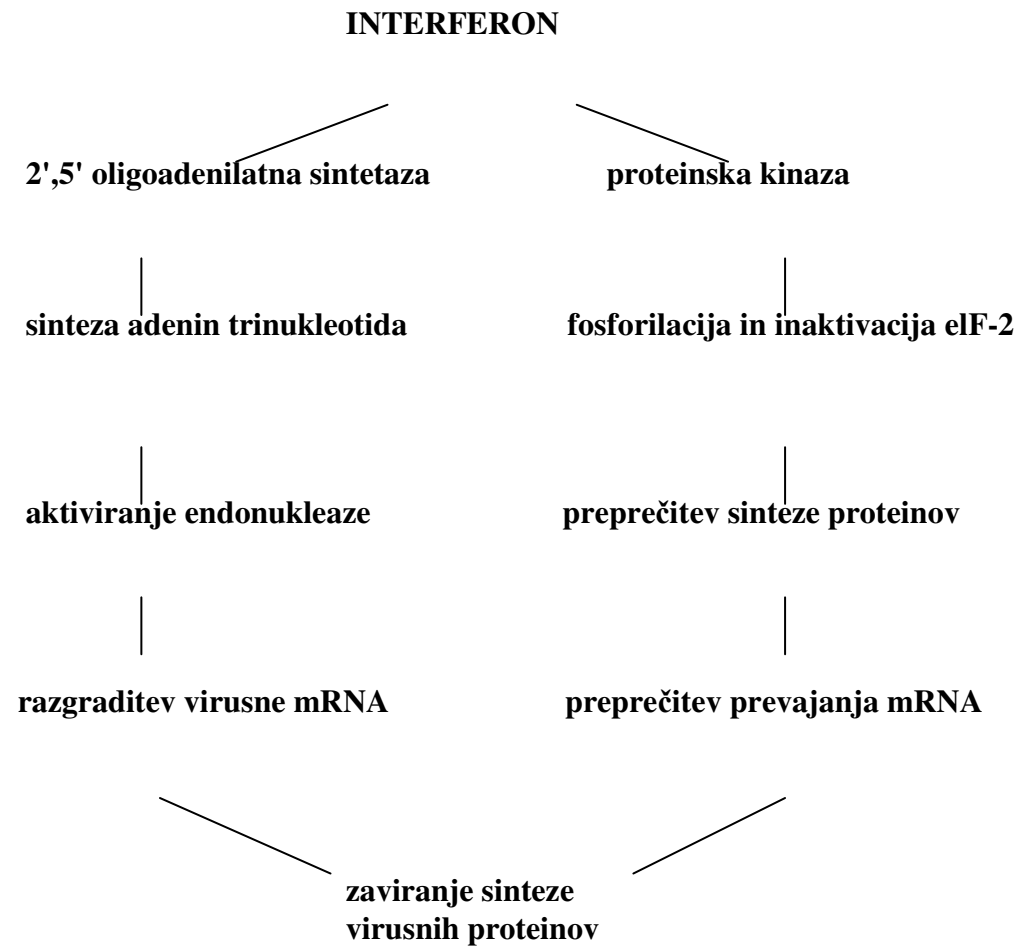
Odpornost in ozdravitev

- takojšnja odpornost
 - genetsko
 - serumski faktorji (komplement)
- povzročena odpornost
 - interferoni
- prodobljena imunost
 - protitelesa
 - celična imunost

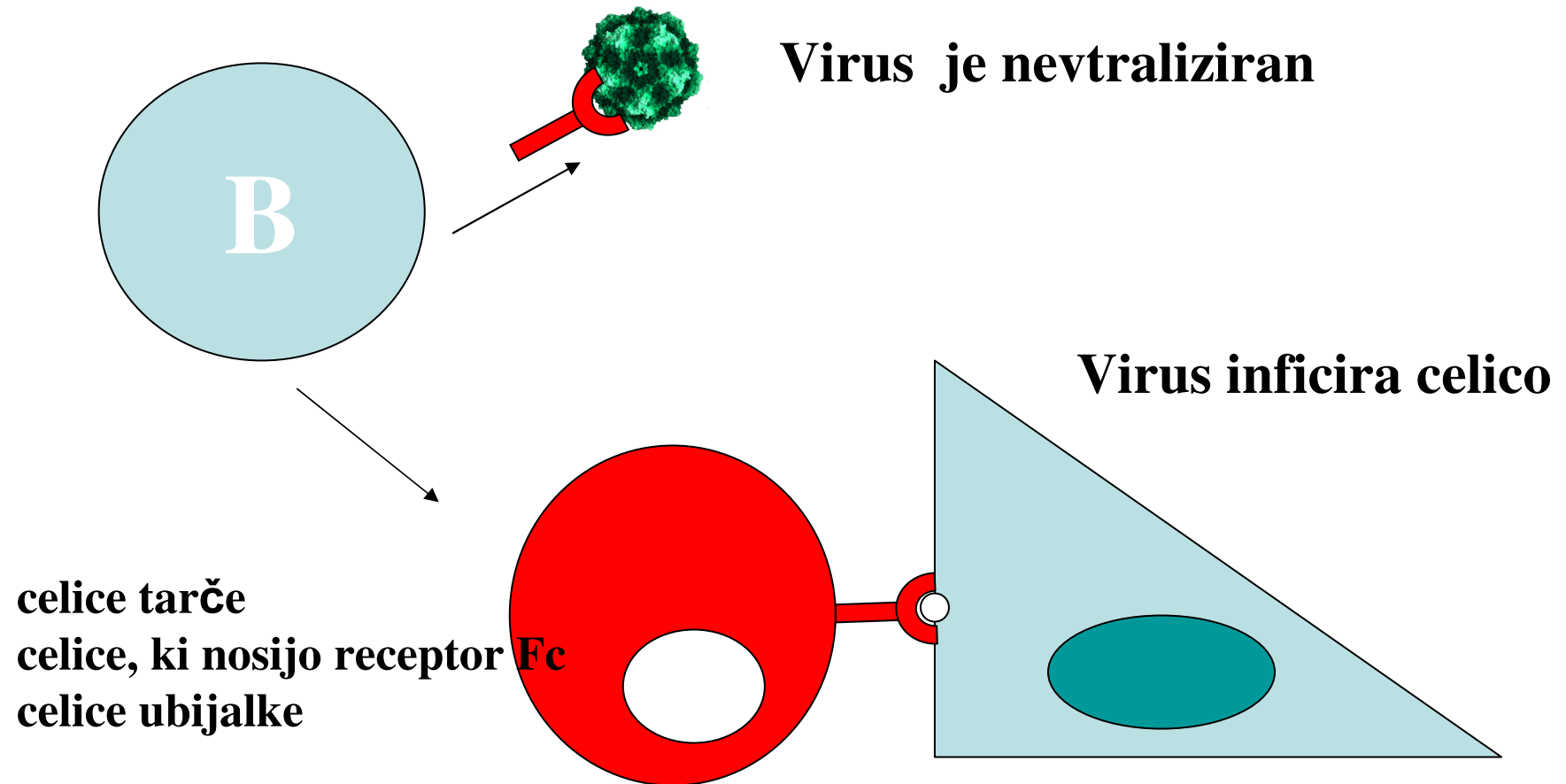
Interferoni



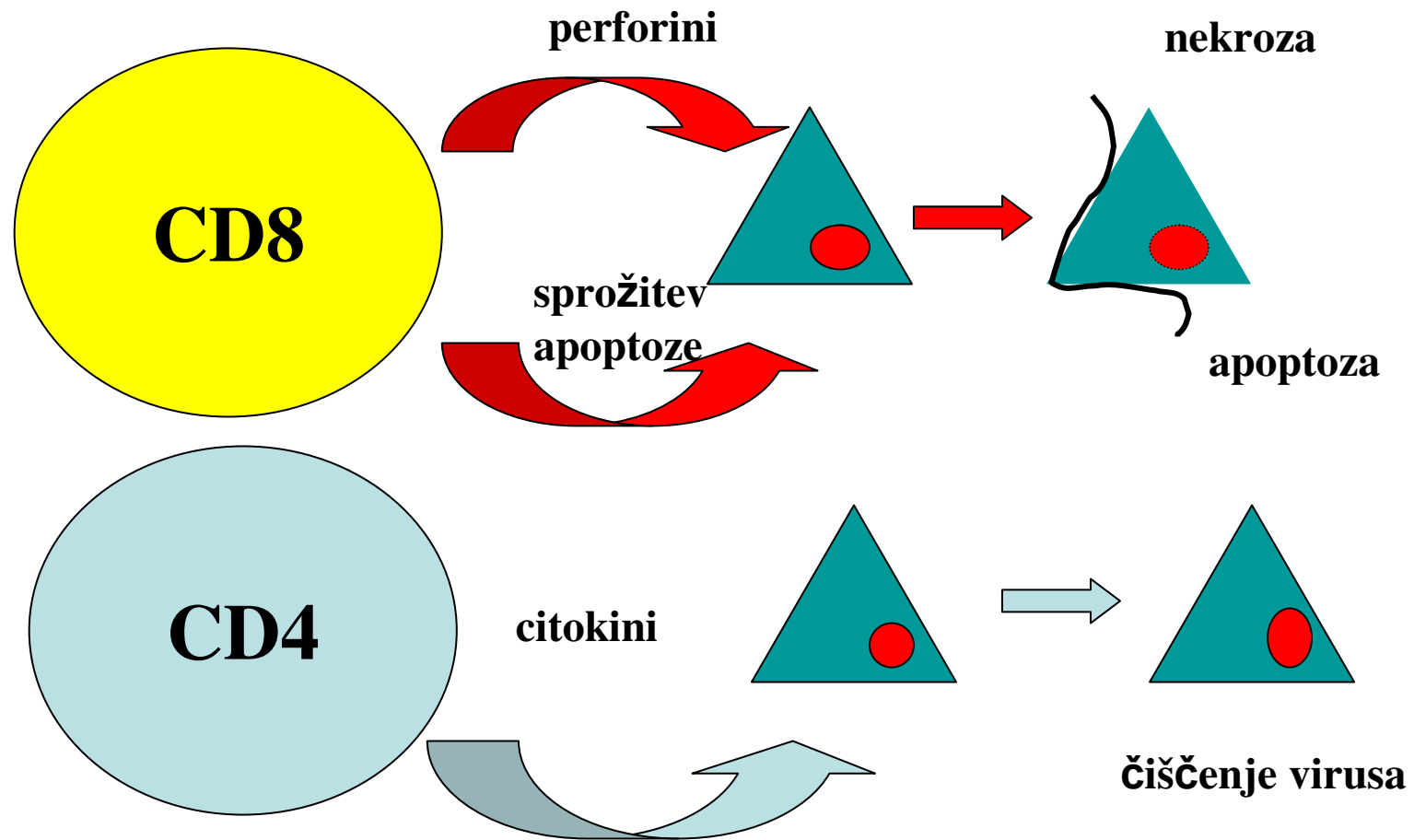
Zaviranje sinteze virusnih proteinov



Pridobljena protivirusna imunost (protitelesa)



Pridobljena imunost

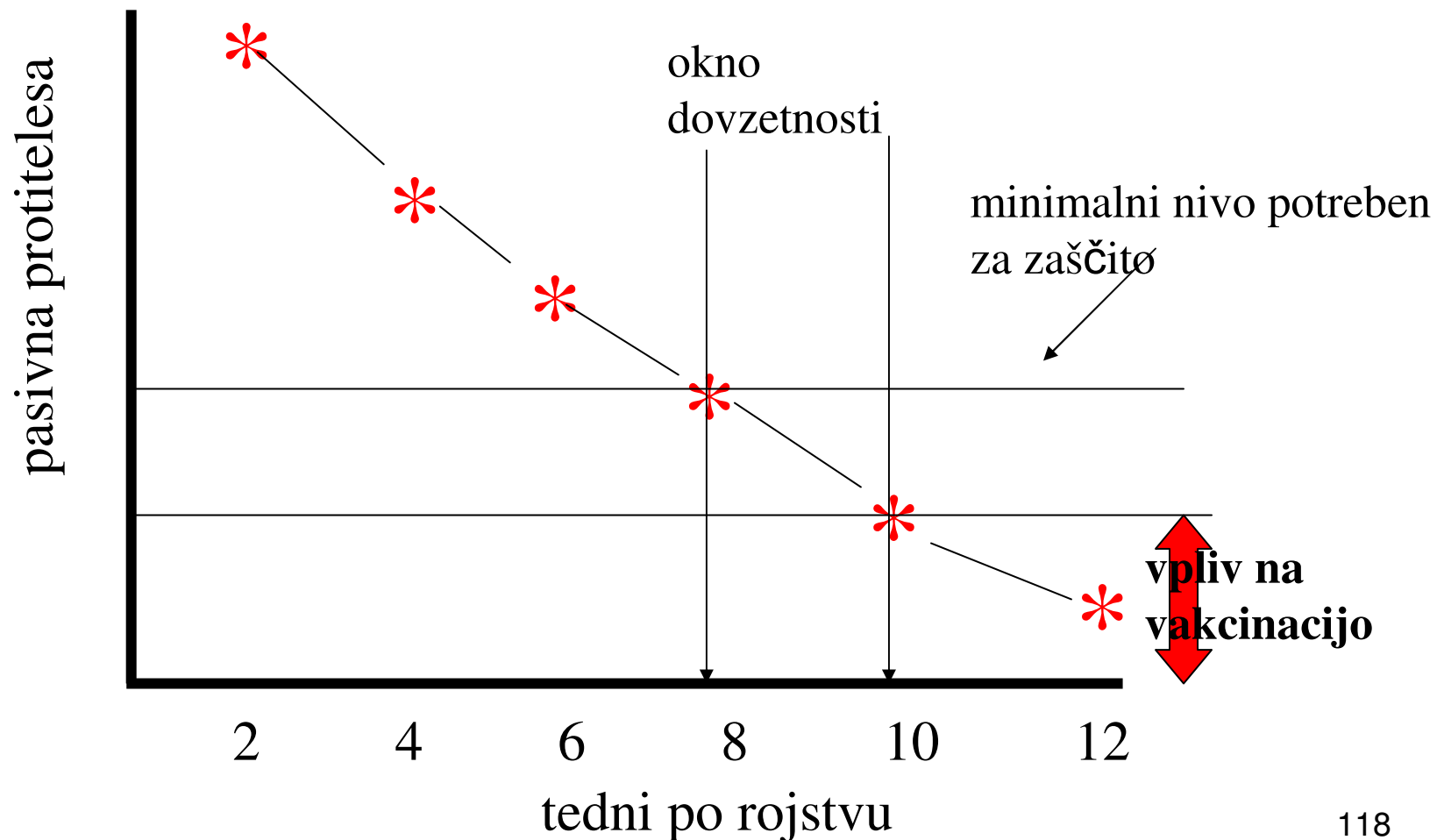


Zaščita novorojene živali

Protitelesa v kolostrumu

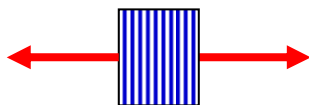
- maternalna imunizacija
- nadomestki za kolostrum
- imunizacija mladih živali

Vpliv maternalne imunosti na razvoj aktivne imunosti

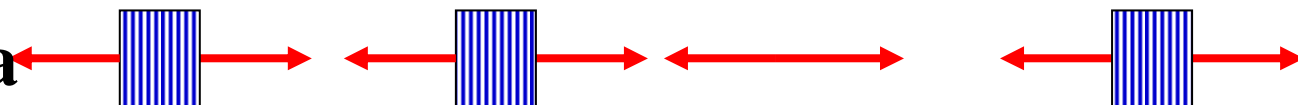


Oblike (vzorci) bolezni

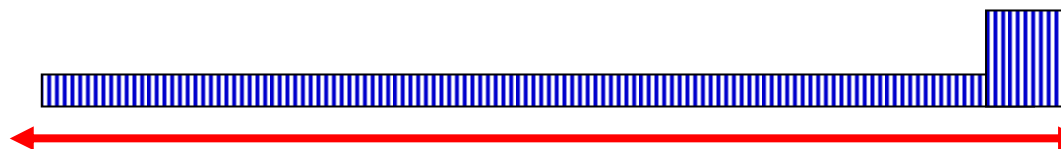
Akutna



Ponavljajoča
se



Kronična



Počasi potekajoča

