

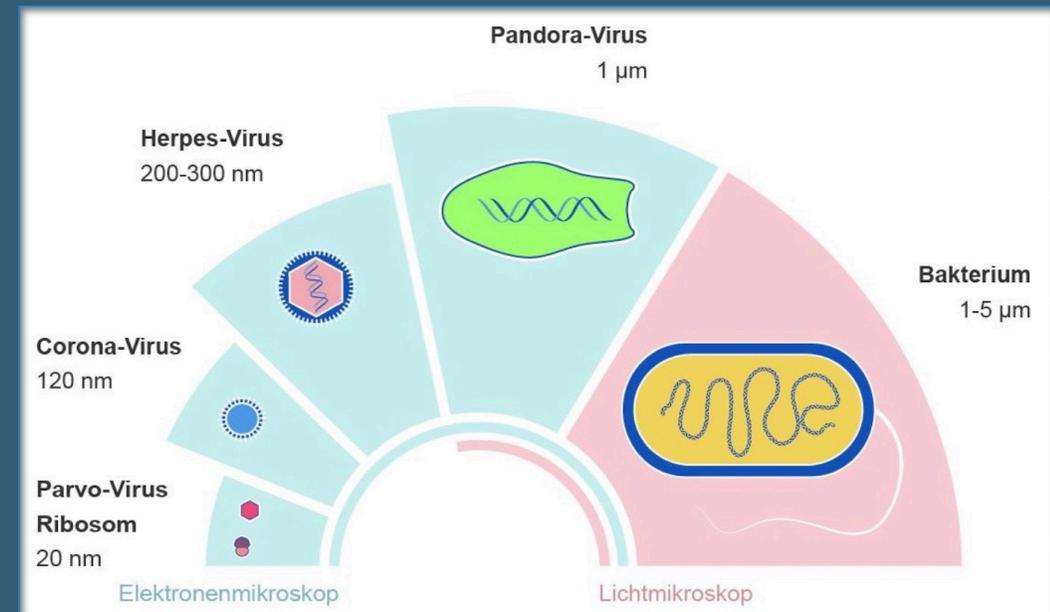
**1.1. WAS SIND VIREN (DEFINITION UND EIGENSCHAFTEN)?
WIE UNTERSCHIEDEN SIE SICH VON ANDEREN INFEKTIÖSEN
EINHEITEN (VIROIDE, VIRUSOIDE, PRIONEN)?**

VIREN: DEFINITION

- KLEINE INFEKTIÖSE PARTIKEL MIT EINFACHEM AUFBAU
- KEINE LEBEWESSEN
- KEINE AUTONOME VERMEHRUNG
- NUTZUNG DER RESSOURCEN VON WIRTSZELLEN ZUR VIRUSVERMEHRUNG
- INFIZIEREN ALLE LEBENSFORMEN
- AUFBAU: NUKLEINSÄURE, PROTEIN, LIPID (IN EINIGEN FÄLLEN, NUR FALLS HÜLLE VORHANDEN)

VIREN: EIGENSCHAFTEN

- INFEKTIÖSE, **OBLIGAT INTRAZELLULÄRE PARASITEN**
- GENOM AUS **DNA** ODER **RNA**
- IN WIRTSZELLE INDUZIERT VIRUSGENOM SYNTHESE ALLER VIRUSBESTANDTEILE MITHILFE VON ZELLULÄREN MECHANISMEN
- DE-NOVO AUFBAU DER VIRUS-NACHKOMMEN AUS DEN IN DER WIRTSZELLE NEU SYNTHETISIERTEN VIRUSBESTANDTEILEN
- VIRUS-NACHKOMMEN TRANSPORTIEREN VIRUSGENOM IN NEUE WIRTSZELLEN, WO NÄCHSTER INFEKTIONSZYKLUS BEGINNT



VIROIDE

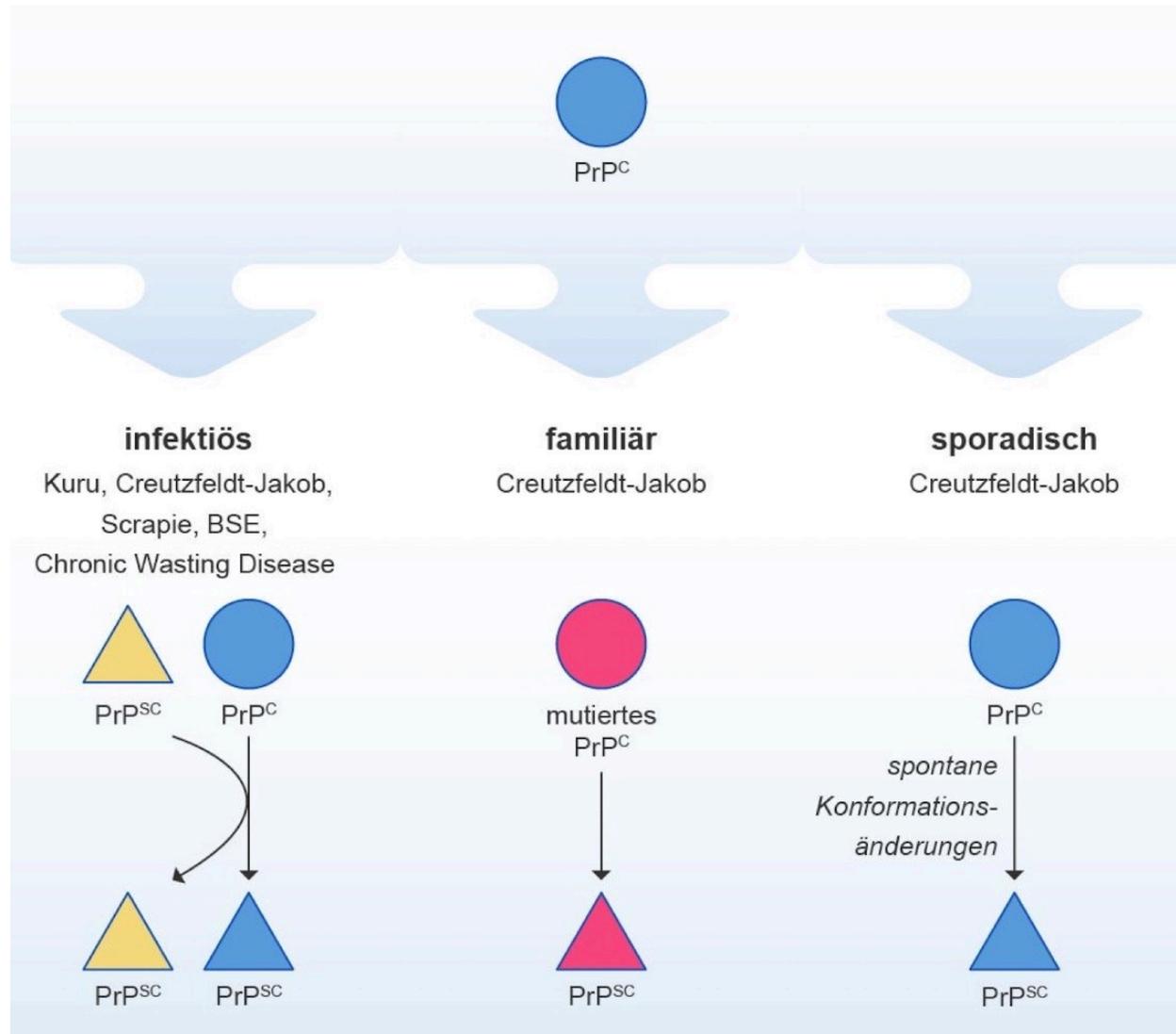
- RINGFÖRMIGE SSRNA
- BESITZEN KEIN PROTEIN/LIPID
- KEINE MRNA-SYNTHESE
- Z.T. RIBOZYMAKTIVITÄT
- REPLIKATION MIT HILFE ZELLULÄRER RNA-POLYMERASEN
- KRANKHEITSERREGER BEI PFLANZEN

VIRUSOIDE

- RINGFÖRMIGE SSRNA
- PROTEINHÜLLE (VON HELFERVIRUS KODIERT)
- KÖNNEN EIGENE PROTEINE KODIEREN
- REPLIKATION MITHILFE ZELLULÄRER RNA-POLYMERASEN
- BSP: HEPATITIS D

PRIONEN

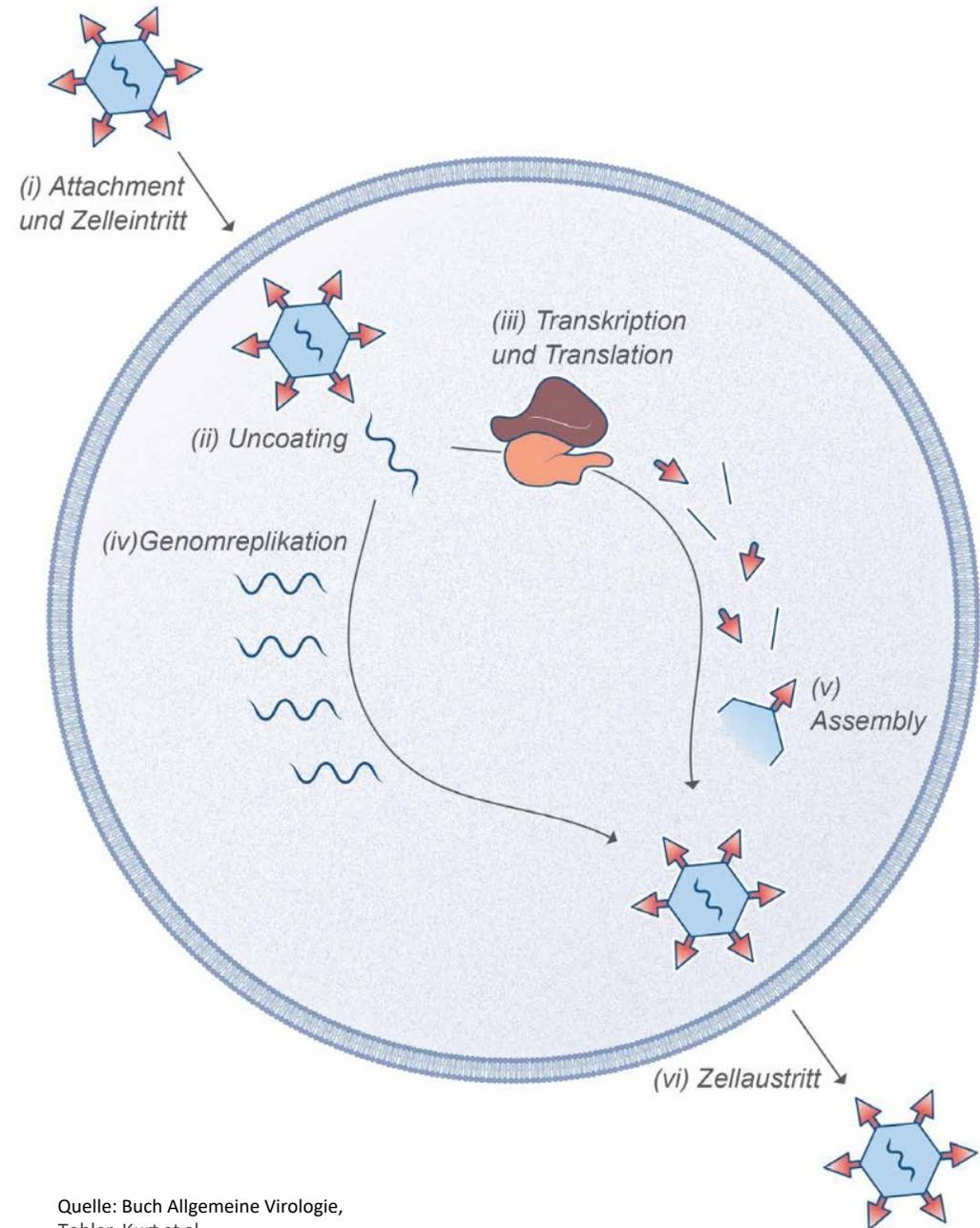
- INFEKTIÖSES PROTEIN (VORKOMMEN IM TIERISCHEN KÖRPER)
- KÖNNEN IN 2 KONFORMATIONEN VORLIEGEN
- UNTERSCHIEDLICHE TENAZITÄT
- KEINE NUKLEINSÄURE
- VERURSACHEN TRANSMISSIBLE SPONGIFORME ENZEPHALOPATHIEN



Der Infektionszyklus

31.10.2022

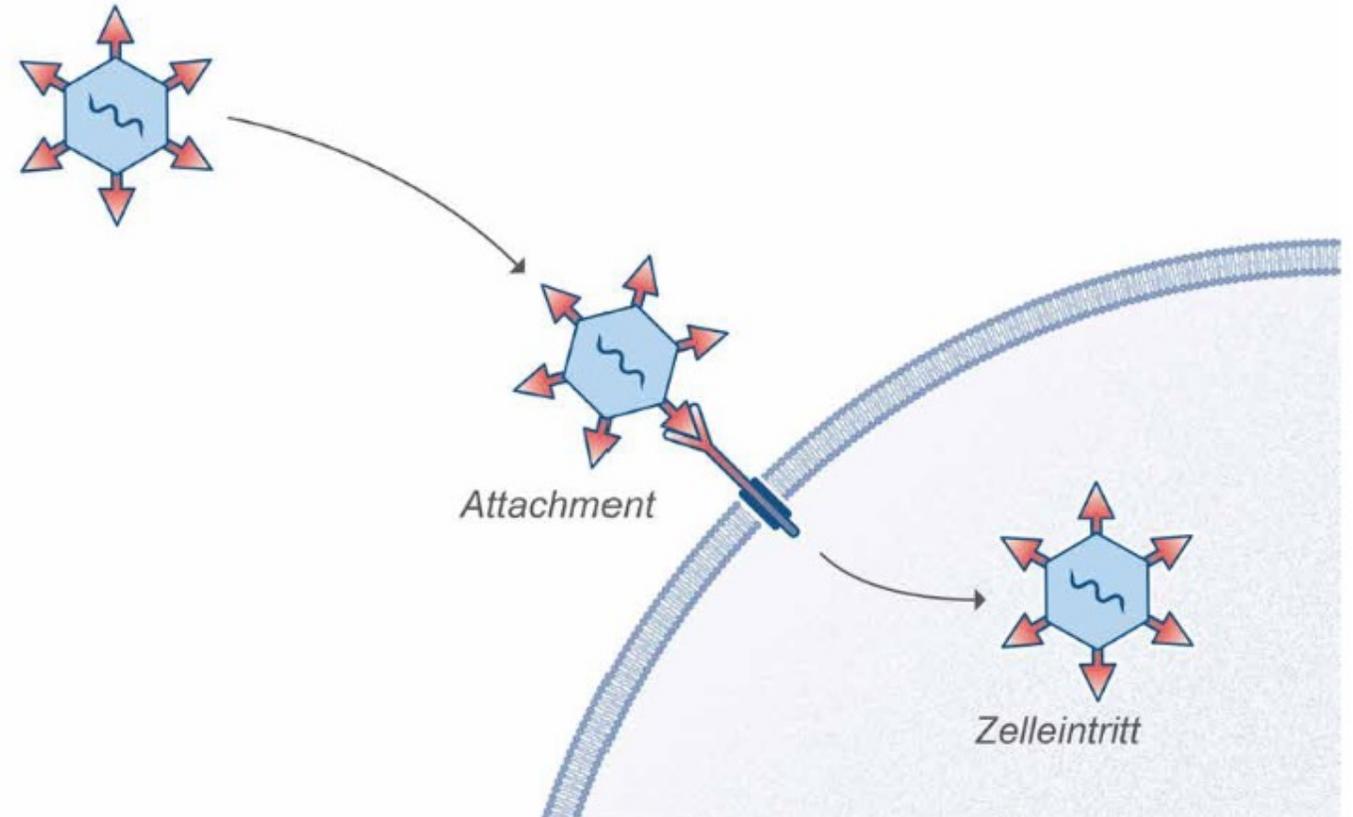
6 Schritte, die alle Viren gemeinsam haben



Quelle: Buch Allgemeine Virologie,
Tobler, Kurt et al.

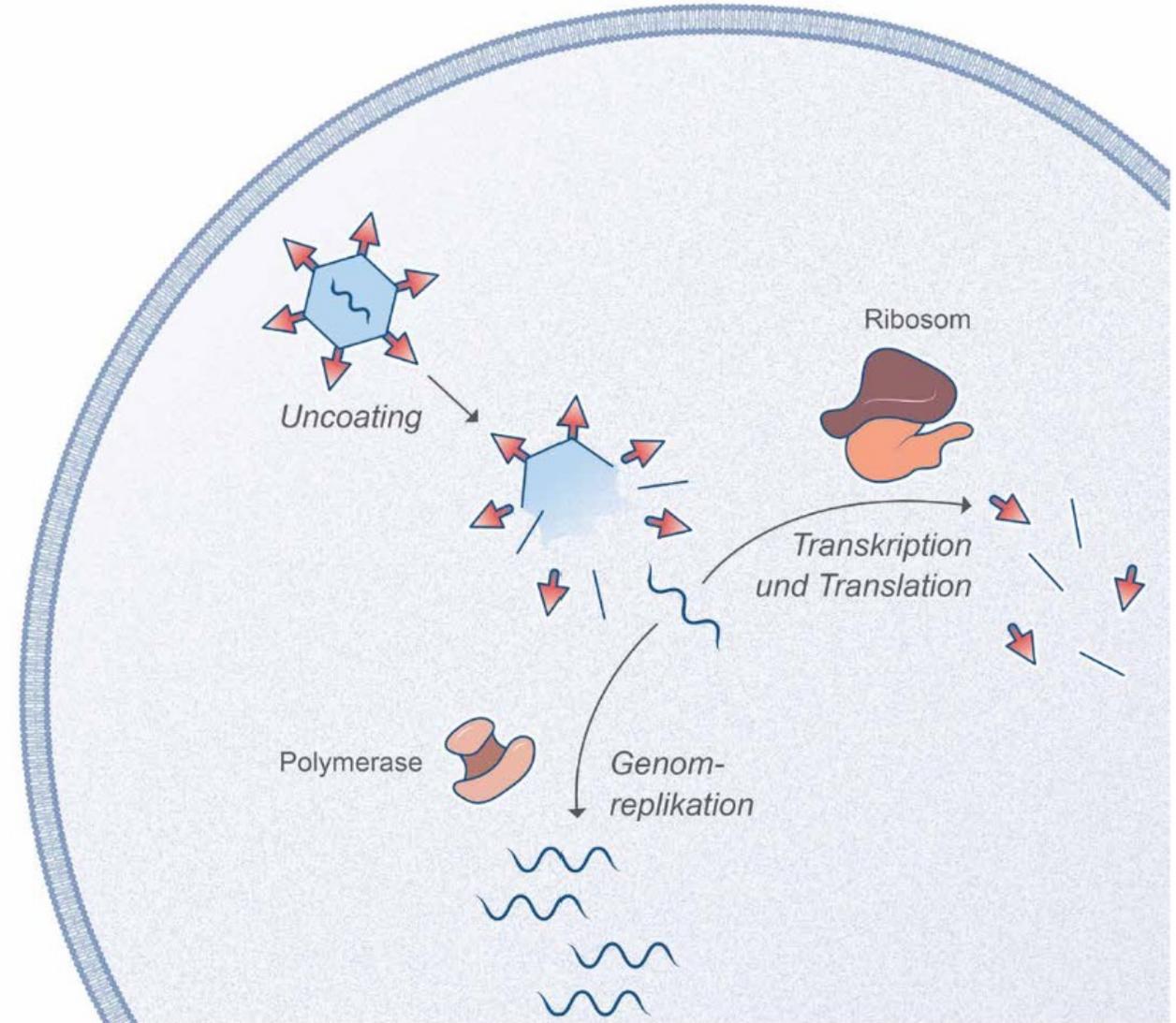
1. Attachment
und
Zelleintritt

2. Uncoating



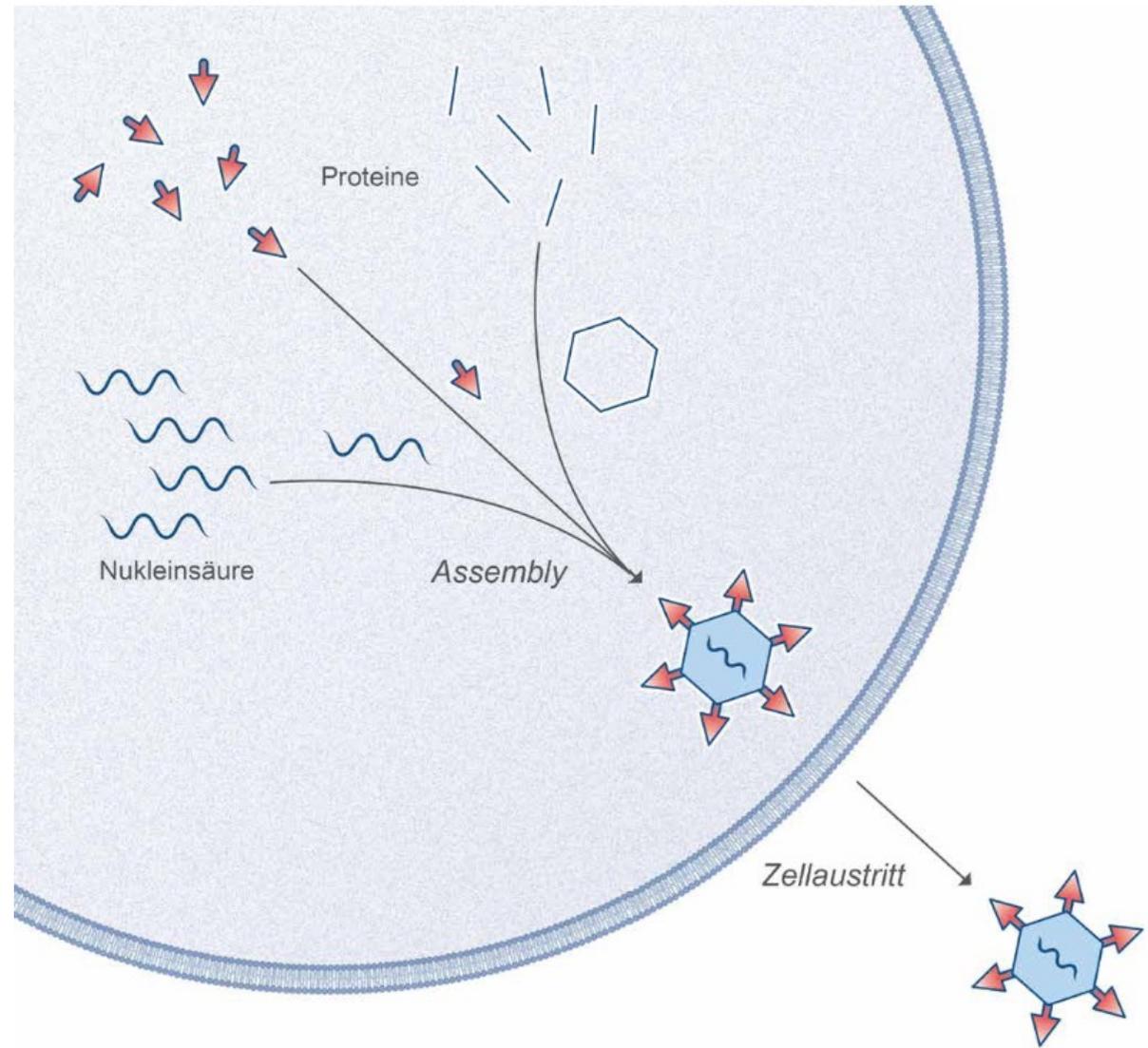
3. Genomreplikation

4. Transkription/
Translation



5. Assembly

6. Zellaustritt



Wodurch unterscheiden sich
Variolation und Vakzination als
Massnahmen zur Bekämpfung
von Pockenepidemien?

Meilensteine der Virusforschung

1796

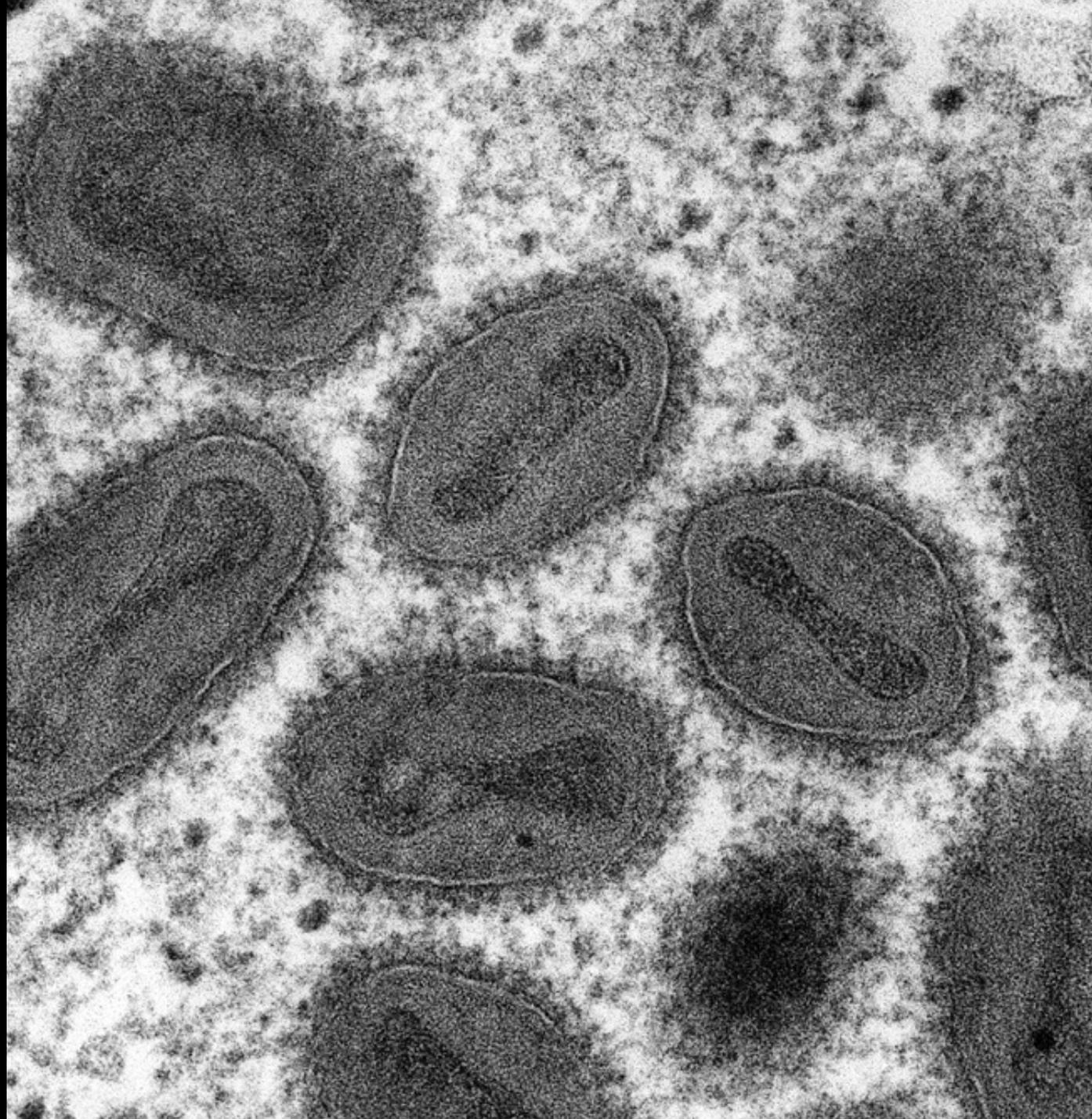
Pocken-Vakzine

1890er Jahre

Viren als eigenständige infektiöse
Agenzien anerkannt

1931

Sichtbarmachung von Viren dank
Elektronenmikroskop



Variolation ab ca. 1000 v. Chr.

Beobachtung

Individuen, welche die Pockenkrankheit überlebten, waren vor weiteren Pockeninfektionen geschützt.

Also

Gesunde Menschen mit Material aus Läsionen von (menschlichen) Pockenkranken inokulieren.



Vakzinierung ab 1796

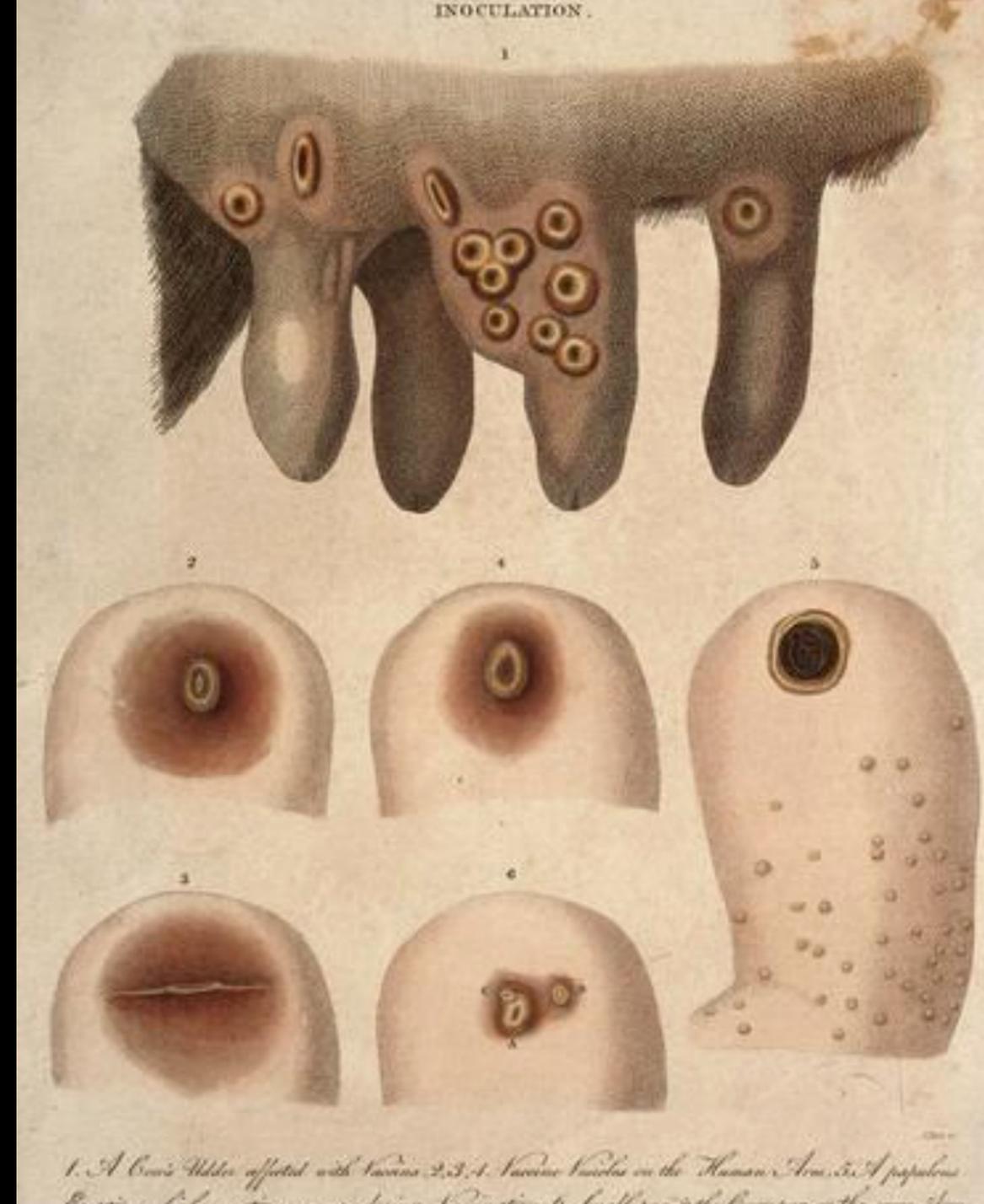
Beobachtung

Patienten, die an einer milden Kuhpockeninfektion litten, sind vor der humanen Pockenkrankheit geschützt (Melkerinnen).

Also

Edward Jenner verimpfte Material aus Kuhpockenläsionen (sehr ähnliches Virus, ruft im Mensch nur sehr milde Krankheit hervor).

Kreuzimmunität!



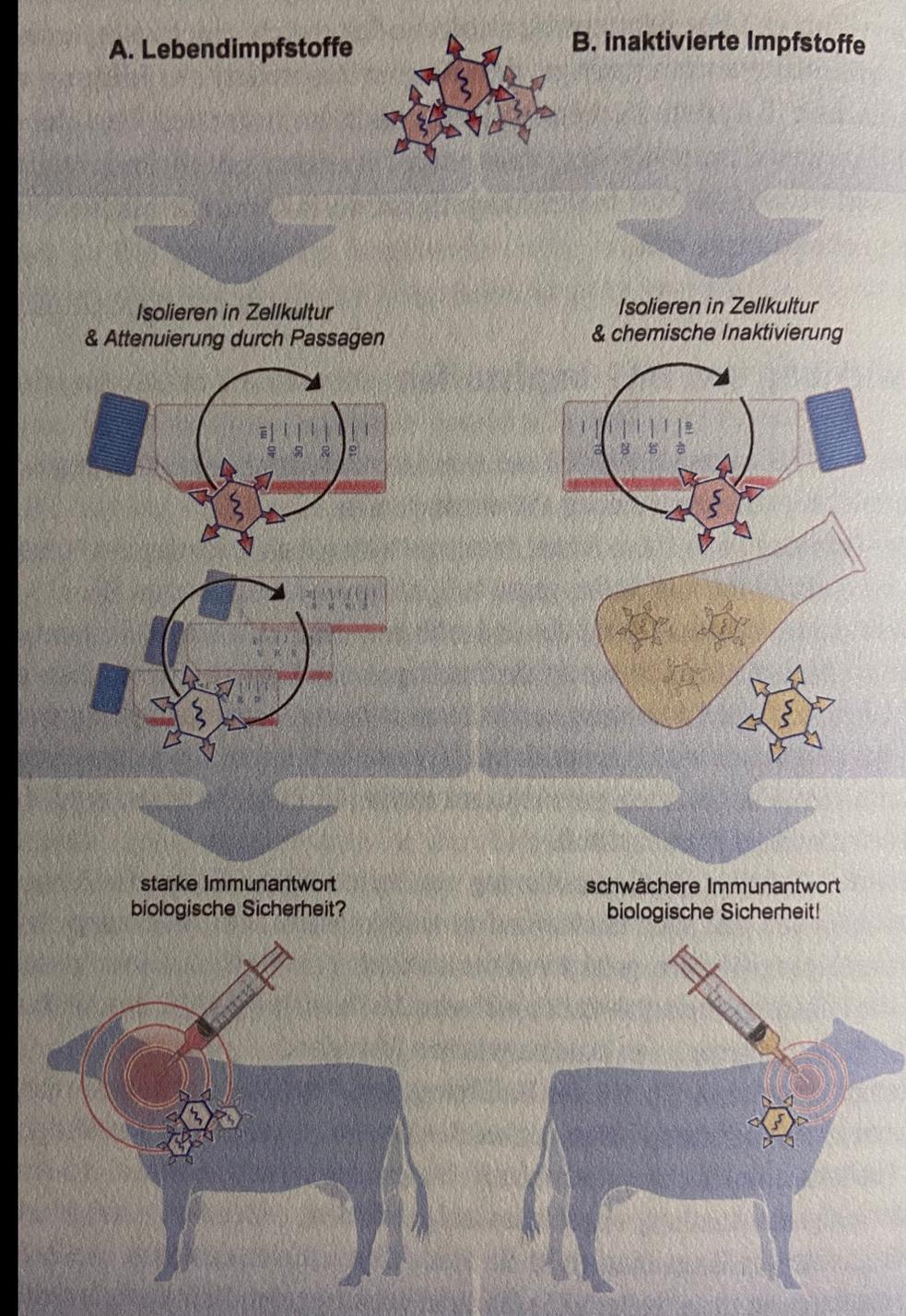
Vakzinierung heute...

- Louis Pasteur Tollwut Vakzine 1883: 1. **lebend attenuierter Impfstoff**
- Heutige lebend attenuierte Impfstoffe: Mumps, Masern, Röteln
- **Inaktivierte Impfstoffe**: immunisierende Wirkung ohne Vermehrungspotential
→ Vorteil = biologische Sicherheit



Nachteile inaktivierte Impfstoffe/Totimpfstoffe

- Schwächere und enger begrenzte IA
- Gegen inaktivierte Viren werden oft „nur“ AK gebildet
- Man braucht mehr Virus Material



Fazit Immunität gegen Pocken

Variolation

Lebende tatsächliche Erreger der Krankheit in kleinen Mengen appliziert

Risiko, dass Krankheit tatsächlich ausbricht

Vollumfängliche Immunantwort

Vakzination

Nah verwandte Erreger verabreichen
=> Bildung von Gedächtniszellen
=> Immunität

Geringeres Risiko einer Erkrankung.

Kreuzimmunität

Virologie 2022

Gillian Anesini, Rea Guggisberg

3.JK HS22

Welche Methoden zur
Strukturaufklärung von Viren
stehen zur Verfügung?

Lichtmikroskopie

- 300nm
- kleine Bakterien
- Pox-/Pandora-/Mimi-Viren

3 Methoden

- Elektronenmikroskopie
 - Negativ Kontrast
 - Kryoelektronenmikroskopie
 - 3-D Kryoelektronenmikroskopie
- Röntgenstrahl-Kristallographie
- Kernspinresonanzspektroskopie

3 Methoden

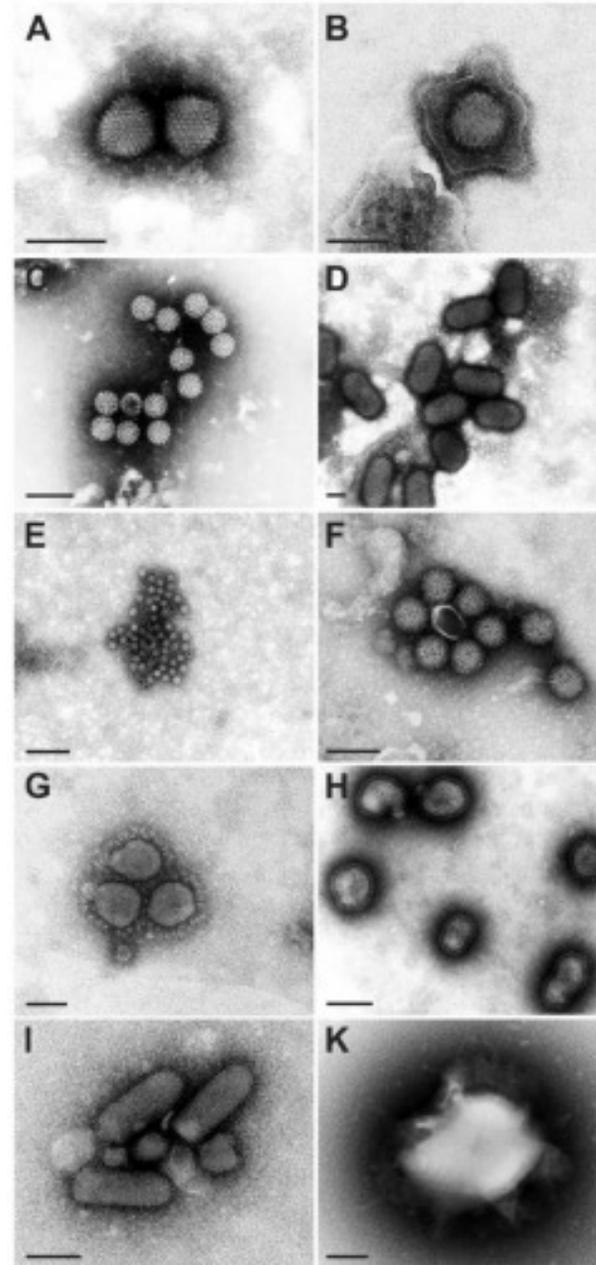
- **Elektronenmikroskopie**
 - **Negativ Kontrast**
 - **Kryoelektronenmikroskopie**
 - **3-D Kryoelektronenmikroskopie**
- **Röntgenstrahl-Kristallographie**
- **Kernspinresonanzspektroskopie**

Elektronenmikroskopie negativ Kontrast

- beschichten/bestrahlen mit elektronendichten Substanzen
- Auflösung: $5-7 \times 10^{-9} \text{ m} = \underline{5-7\text{nm}}$
- Häufigste Methode

Abb. 2-1 |

Elektronenmikroskopische Aufnahmen verschiedener Viren. Negativfärbung von Adeno-Viren (A), Herpes-Viren (B), Papilloma-Viren (C), ORF-Viren (D), Parvo-Viren (E), Rota-Viren (F), Corona-Viren (G), Influenza-Viren (H), Rhabdo-Viren (I) und Mimi-Virus (K). Der Größenmarker entspricht 100 Nanometern.



3 Methoden

- **Elektronenmikroskopie**
 - *Negativ Kontrast*
 - *Kryoelektronenmikroskopie*
 - *3-D Kryoelektronenmikroskopie*
- *Röntgenstrahl-Kristallographie*
- *Kernspinresonanzspektroskopie*

Kryoelektronenmikroskopie

- gereinigte und konzentrierte Vironen
- schnelles einfrieren
- Verhindert Kristallisation vom Wasser → Strukturgehalt
- Mikroskopie bei sehr tiefen Temperaturen
- verbesserter Strukturgehalt
- Auflösung $1-2 \times 10^{-9} \text{m} = 1 \text{nm}$

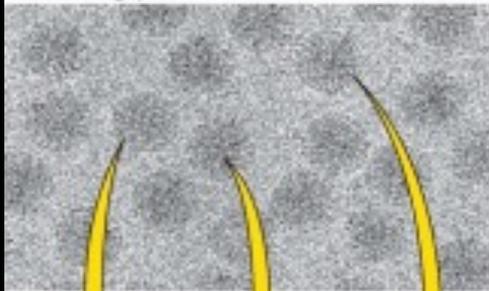
3 Methoden

- **Elektronenmikroskopie**
 - *Negativ Kontrast*
 - *Kryoelektronenmikroskopie*
 - *3-D Kryoelektronenmikroskopie*
- *Röntgenstrahl-Kristallographie*
- *Kernspinresonanzspektroskopie*

3-D Kryoelektronenmikroskopie

- gereinigte und konzentrierte Viruspräparation
- schnell einfrieren → verhindert Kristallisation Wasser (Beschädigung)
- Mikroskopie < -160°C
- 2D Aufnahmen von vielen vers. Partikeln
- für 3D: digitalisiert
- zuerst 3D mit kleiner Auflösung
- weitere Projektion: hochaufgelöste 3D Rekonstruktion

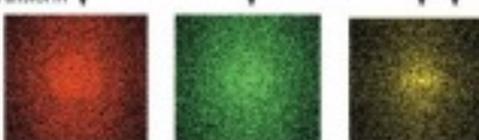
Scanned micrograph



Boxed articles



Fourier transform



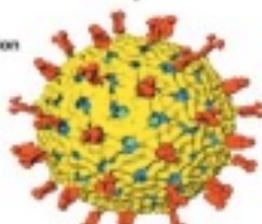
Determine phase centers and orientations

Merged transform



Inverse Fourier transform

3D reconstruction

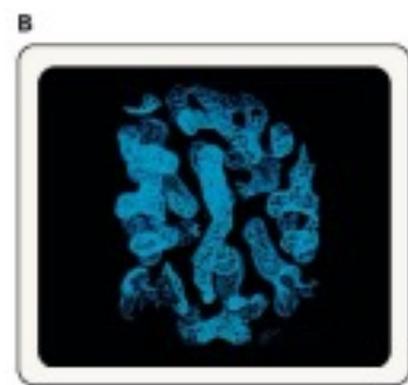
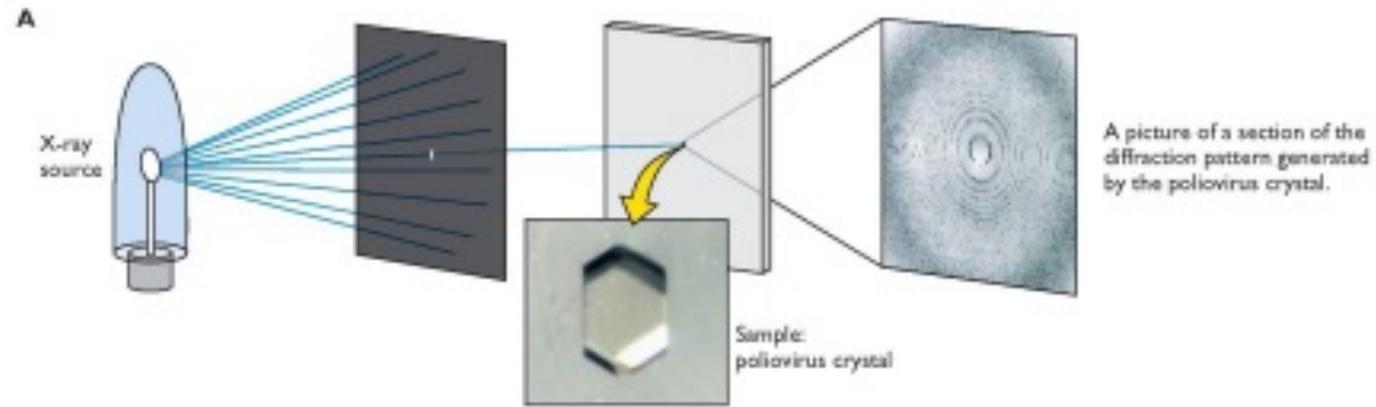


3 Methoden

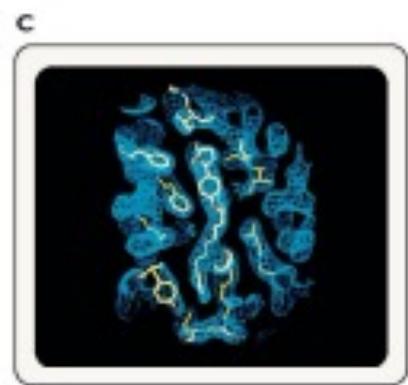
- Elektronenmikroskopie
 - Negativ Kontrast
 - Kryoelektronenmikroskopie
 - 3-D Kryoelektronenmikroskopie
- Röntgenstrahl-Kristallographie
- Kernspinresonanzspektroskopie

Röntgenstrahl- Kristallographie

- Voraussetzung: Viruskristalle herstellen
- Viruskristall: viele, streng organisierte Viren
- mit Röntgenstrahlen beschossen
- Strahlen werden abgelenkt
- Diffraktionsmuster
- 3D Rekonstruktion auf Proteinebene



A section of the poliovirus electron density map showing part of the region around the fivefold axis of symmetry.



The same section of the map through one plane of the virus particle with segments of the structure built to fit the electron density. The double-ring structure with the long aliphatic chain (center) is an antiviral drug that is bound to the poliovirus particles in the crystal.



A portion of the virus structure shown as a ribbon diagram, with the three proteins that form the surface, VP1, VP2, and VP3, colored blue, yellow, and red, respectively.

Elektronendichten Karte (Position von C,N,O,S) **Aminosäurenkette** basierend auf Elektronendichten Karte **Funktionelle und strukturelle** Darstellungen

3 Methoden

- Elektronenmikroskopie
 - Negativ Kontrast
 - Kryoelektronenmikroskopie
 - 3-D Kryoelektronenmikroskopie
- Röntgenstrahl-Kristallographie
- Kernspinresonanzspektroskopie

Kernspinresonanzspektroskopie

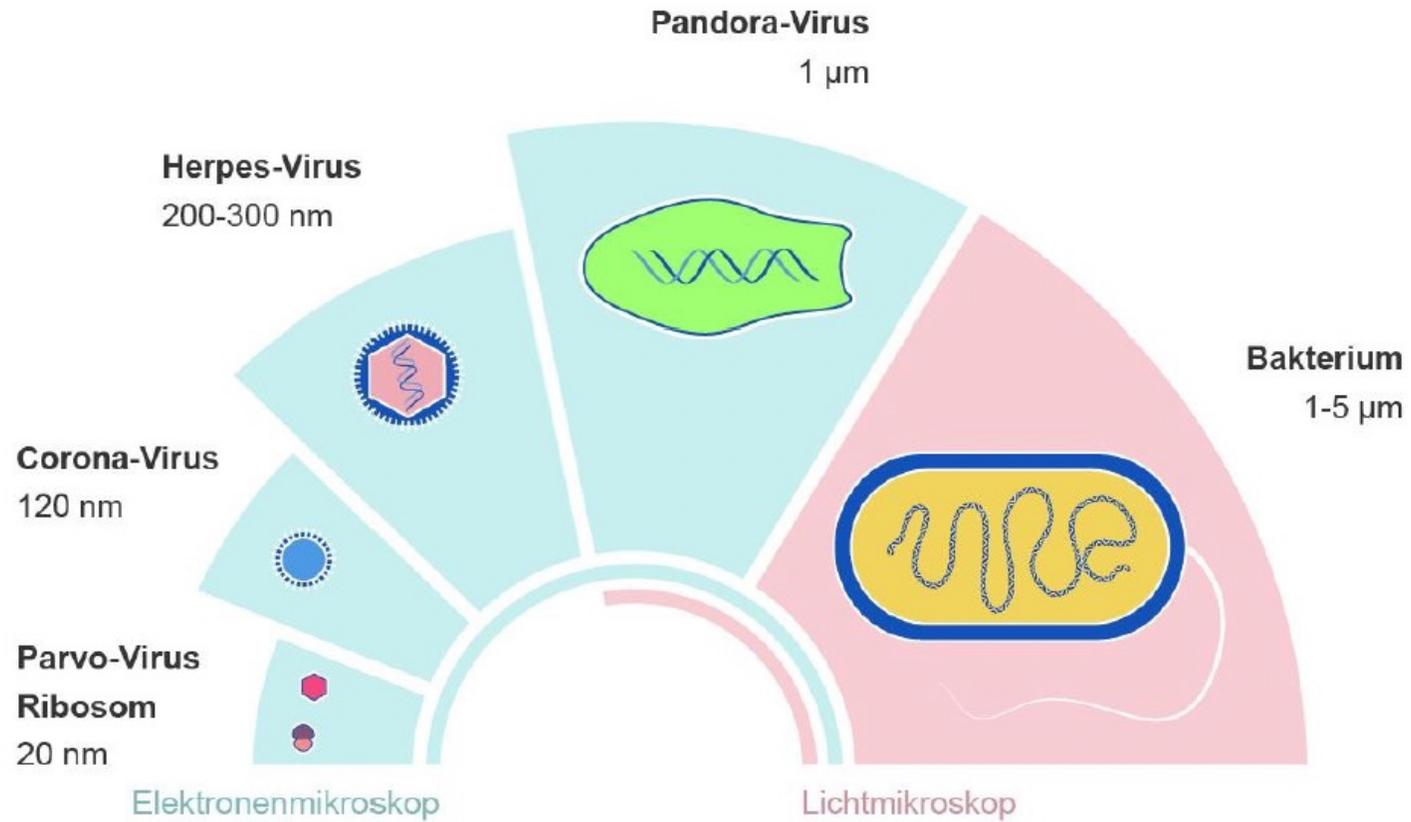
nuclear magnetic resonance NMR

- physikalisches Phänomen
- Atomkerne absorbieren elektromagnetische Felder in Magnetfeld
- senden Strahlung aus
- Spektroskopische Methode zur Untersuchung der
 - elektronischen Umgebung
 - WW mit den Nachbaratomen
- Struktur und Dynamik von Molekülen
- für grosse Viren oder wenn keine geeigneten Kristalle

Fragen?

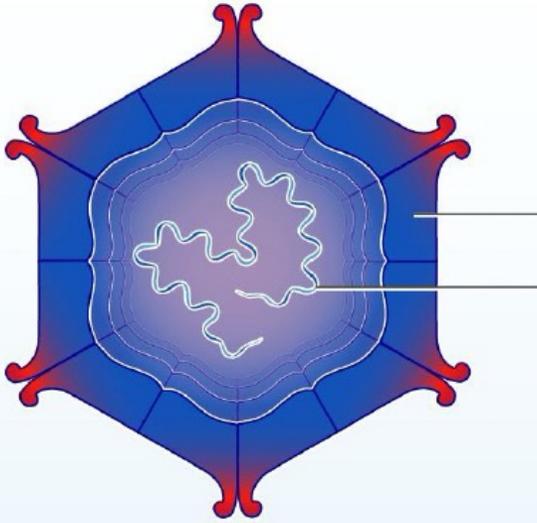
DANKE !

Die Grösse von Viren



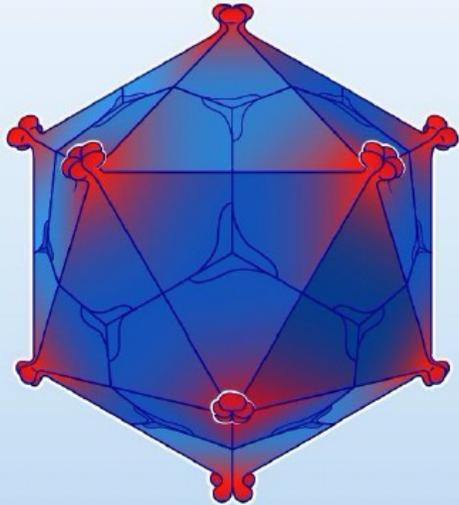
Parvovirus

kleines Virus



- ⚙️ Kleines Genom mit wenigen Genen
- ⚙️ Wenig virale Proteine und Enzyme
- ⚙️ Von zellulären Mechanismen abhängig (S-Phase!)

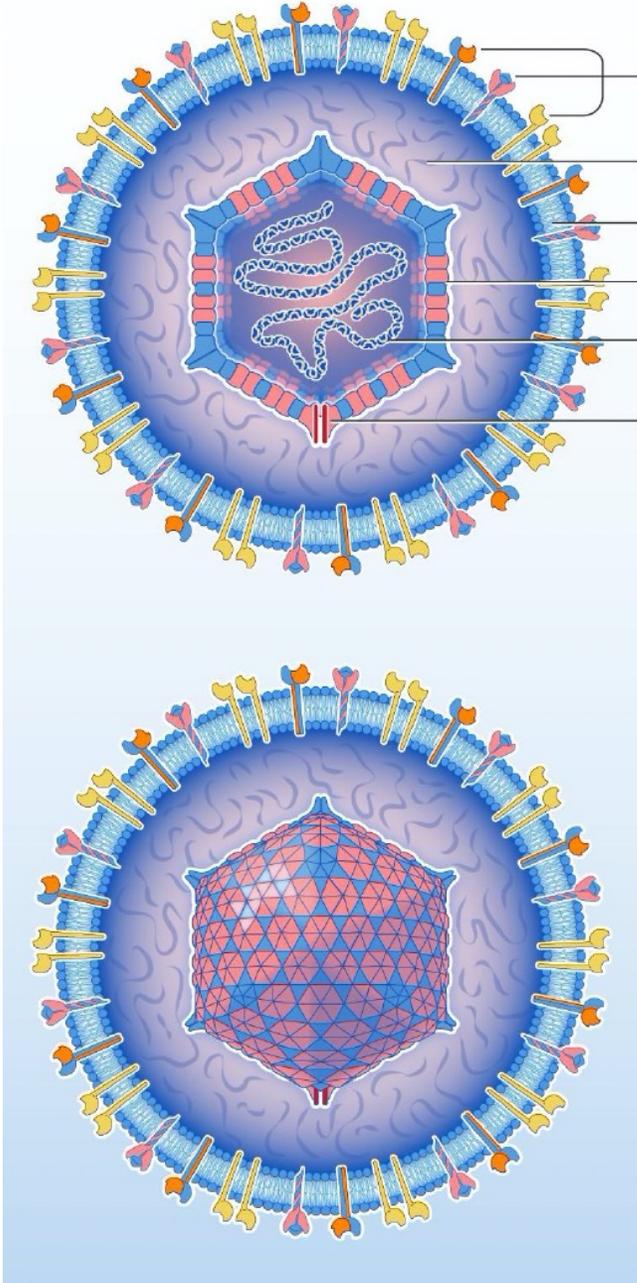
*S-Phase: Konzentration
der zellulären Enzyme für
Nukleinsäuresynthese am
höchsten*



Herpesvirus

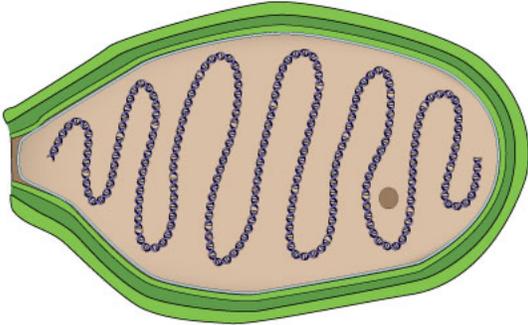
mittelgrosses Virus

- 🦠 kodieren für viele Enzyme für Nukleinsäuremetabolismus
- 🦠 Können praktisch in allen Phasen des Zellzyklus replizieren
 - Sogar postmitotische Zellen des Nervensystems



Pandoravirus

grosses Virus



- 🌀 Grosses Genom mit vielen Genen
- 🌀 Viele virale Proteine und Enzyme
- 🌀 Weniger abhängig von Wirtszellmechanismen
- 🌀 besser auf Wirts- und Umweltbedingungen einwirken
- 🌀 Abwehrmechanismen des Wirts inaktivieren

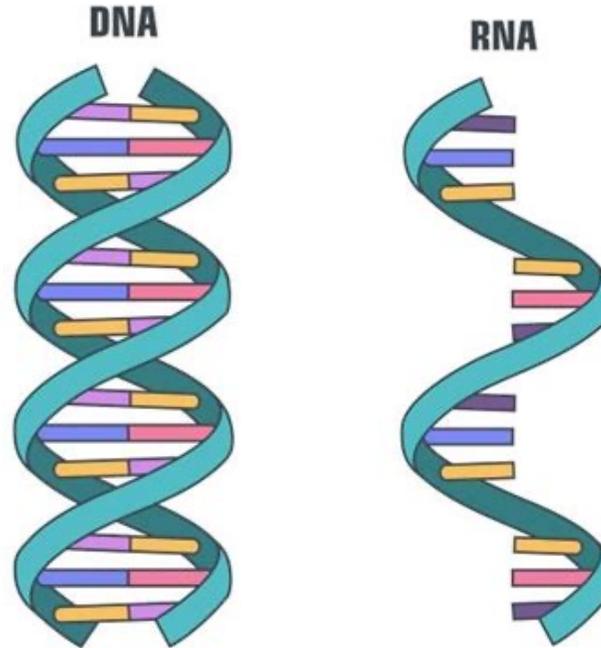
Nukleinsäuresynthese

Korrekturfunktion

Normale Zelle: DNA
Viren: DNA oder RNA

bis zu 2.5 Mio bp

DNA-Polymerase-Korrekturfunktion
→ **Genom stabil kopierbar**
(1 Fehler pro 10^8 - 10^{11} Nukleotide)



bis zu 30'000b

RNA Polymerase **fehlt** Korrekturfunktion
(1 Fehler pro 10^4 - 10^5 N.)

Nukleinsäuresynthese

Korrekturfunktion

Ungenauigkeit kann bis zu einer bestimmten Genomgröße vorteilhaft sein denn

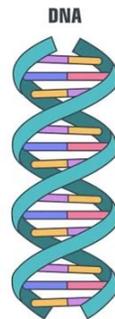
Mutation günstig für Anpassung an veränderte Bedingungen und Wirtsabwehr

aber

Ab 10kb kann Genom nicht mehr stabil kopiert werden

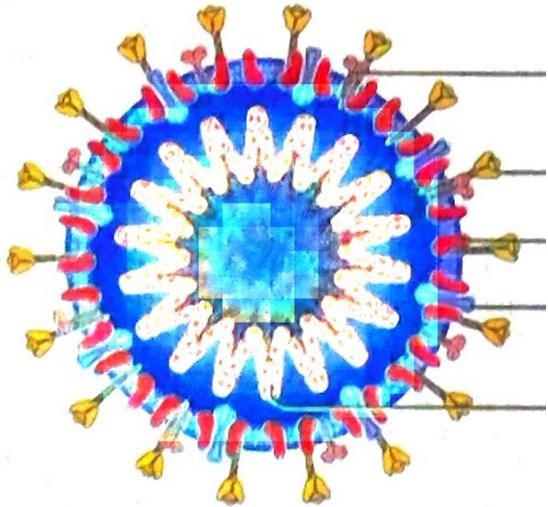
(Mutationen akkumulieren)

2-2500 kbp



5-15 kbp

Coronavirus

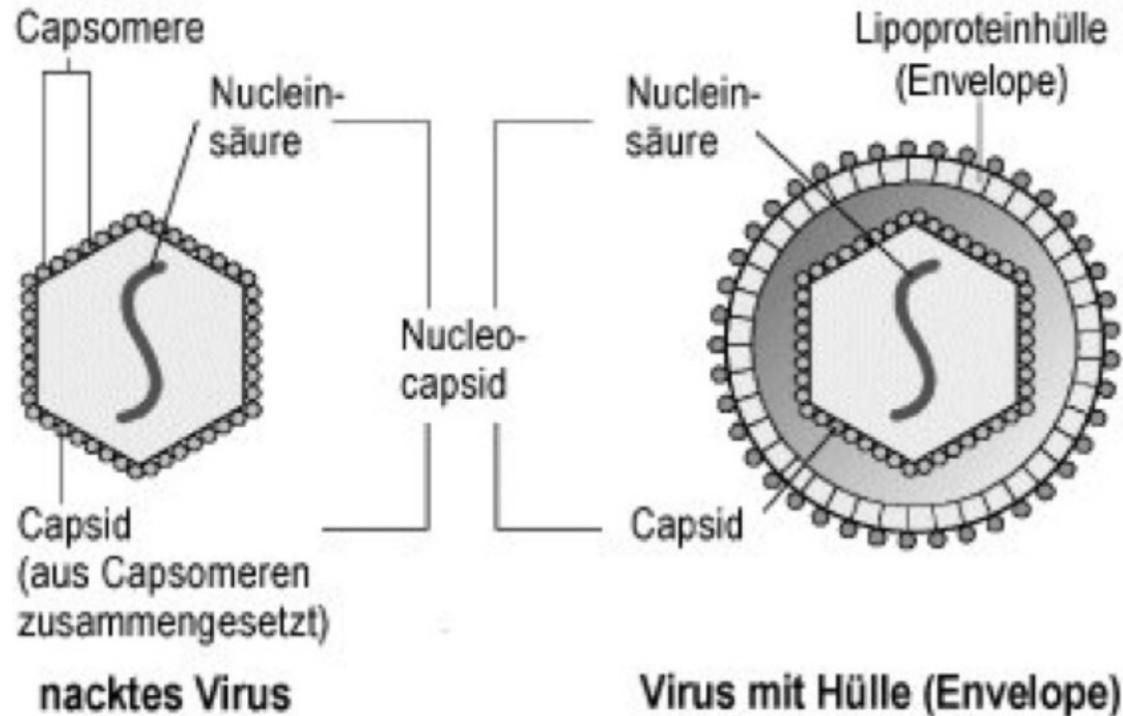


- ⚙️ Ausnahme
- ⚙️ RNA-Polymerase **mit** Korrekturlesefunktion
- ⚙️ Stabile Replikation des 30 kb Genoms

Wie sind Viren aufgebaut?

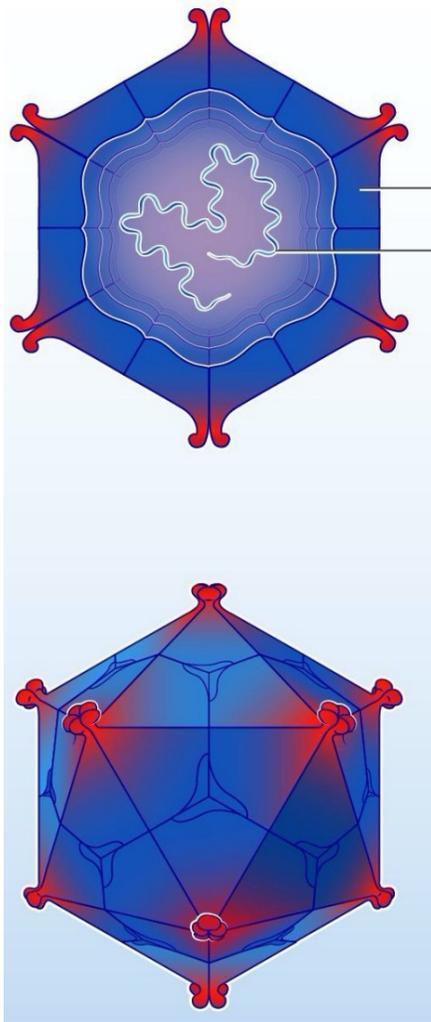
anhand von Parvovirus, Tollwutvirus und Herpesvirus

Das Virion



- Nukleinsäuregenom + Kapsid
- oder Nukleokapsid
- Tegument oder Matrix
- Lipidmembranhülle

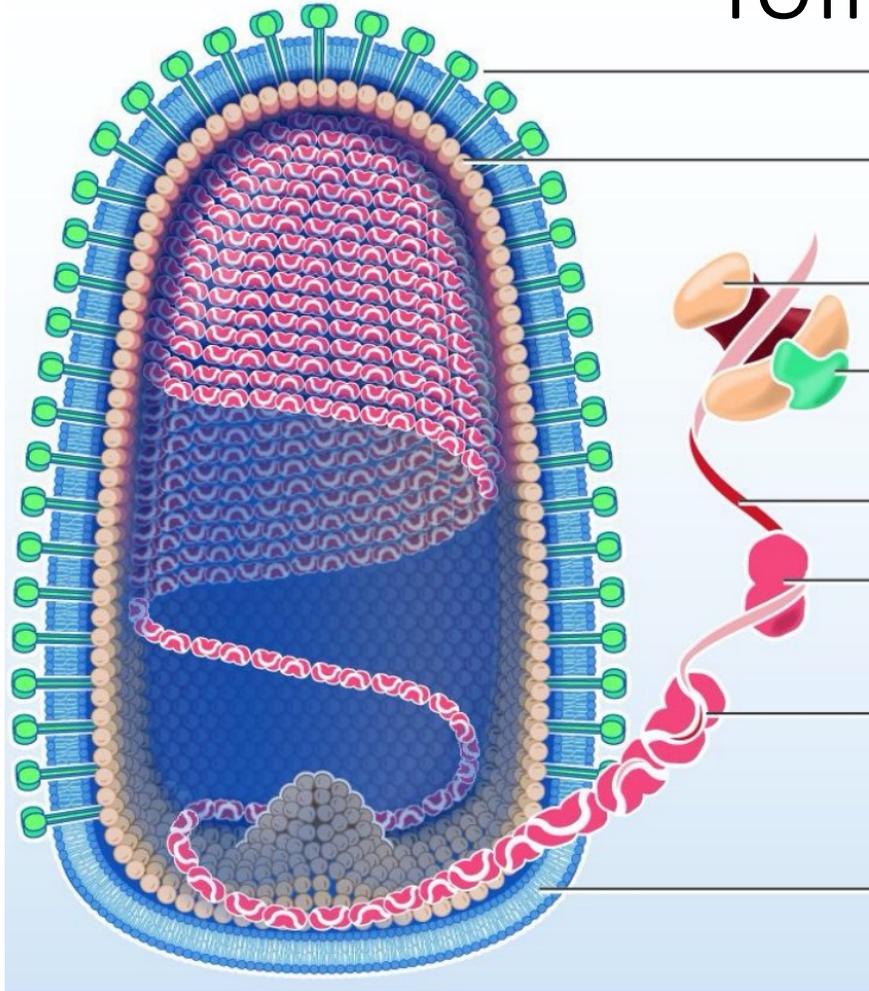
Parvovirus



Der einfachste Fall

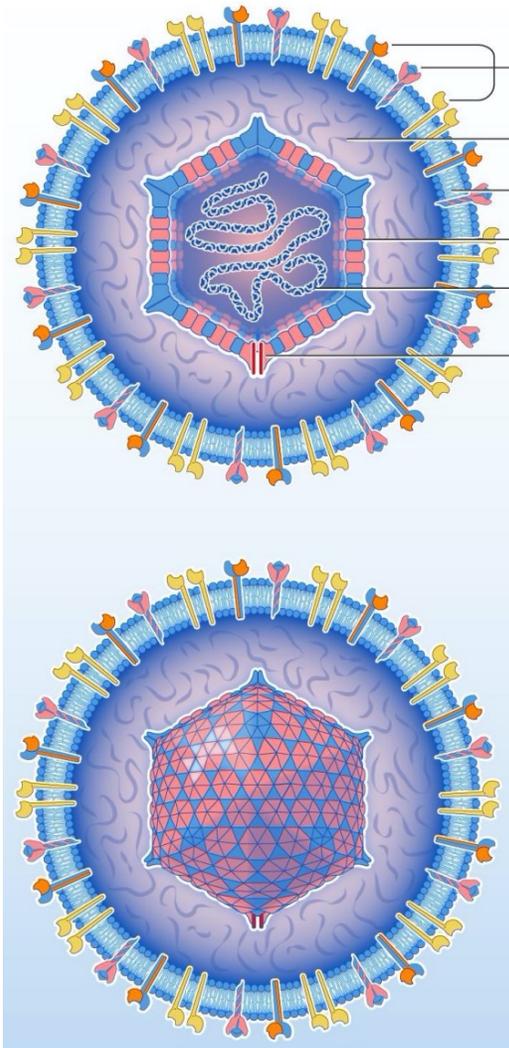
- ssDNA, linear
- Kapsid
 - Ikosaedral mit T=1 Symmetrie
- Unbehüllt, 16-26nm

Tollwutvirus



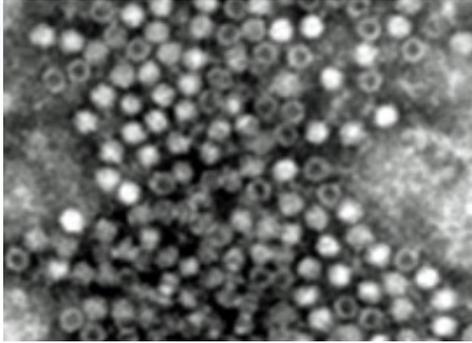
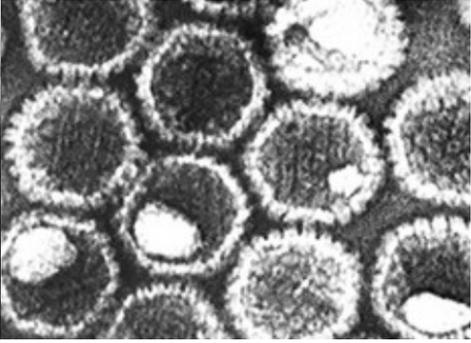
- (-) ssRNA, linear
- helikales Nukleokapsid
- Matrix
- Lipidmembran mit Glykoproteinen
- Ca. 75nm

Herpesvirus



- dsDNA, linear
- Kapsid
 - Ikosaedral, T=16 Symmmterie
- Tegument
- Lipidmembran + Hüllglykoproteinen
- 200-300nm

Im Vergleich

	Parvovirus	Tollwutvirus	Herpesvirus
Genom	ssDNA	(-) ssRNA	dsDNA
Kapsid	+	Nukleokapsid	+
Tegument, Matrix	-	Matrix	Tegument
Lipidmembranhülle	-	+ Glykoproteine	+ Glykoproteine
Elektronenmikroskop			

Quellen

- Tobler/Ackermann/Fraefel (2021), Allgemeine Virologie, 2. Auflage
- Bilder:
 - [Viren - Kompaktlexikon der Biologie \(spektrum.de\)](https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/viren)
 - [UA-BW | Die im Dunkeln sieht man ...](#)
 - [The Super Striker: How herpesviruses dribble out the immune system | News & Events | Helmholtz Centre for Infection Research \(helmholtz-hzi.de\)](#)

2.4 Welche Kapsidformen kennt man? Wie unterscheiden sich diese?

Aysha Eichenberger, Madlaina Fetz

Definition Kapsid

=Identische Untereinheiten eines oder weniger verschiedener viralen Proteine

Funktion:

Schutz des Genoms, Attachment, Zelleintritt, intrazellulärer Transport

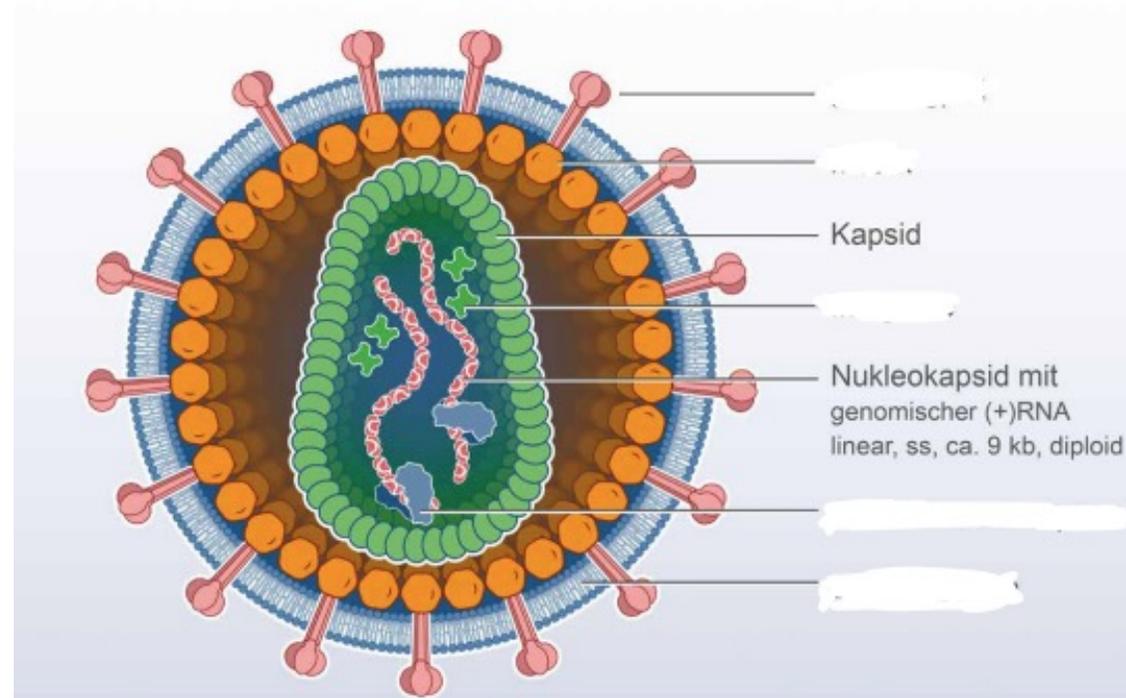
Kapsid

Symmetrie

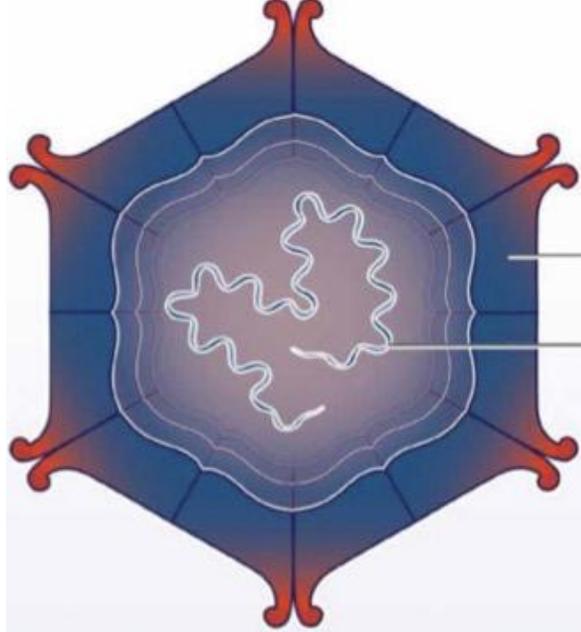
- Helikal
- Ikosaedral
 - Triangulationszahl
- Komplex (helikale und ikosaedrale Anteile)

Bausteine

- Aus viralen Proteinen aufgebaut

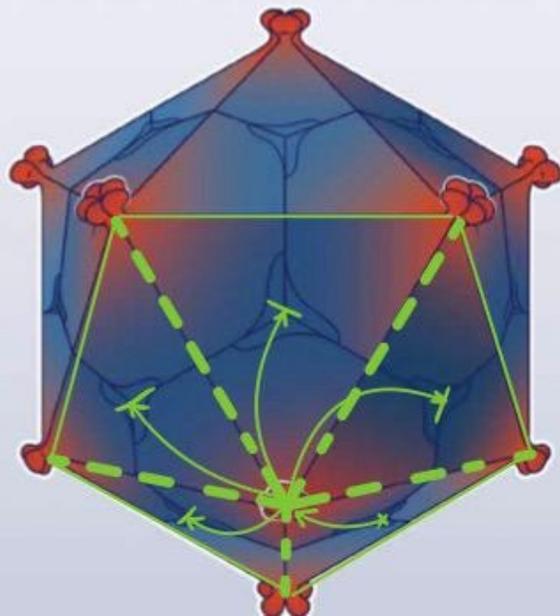
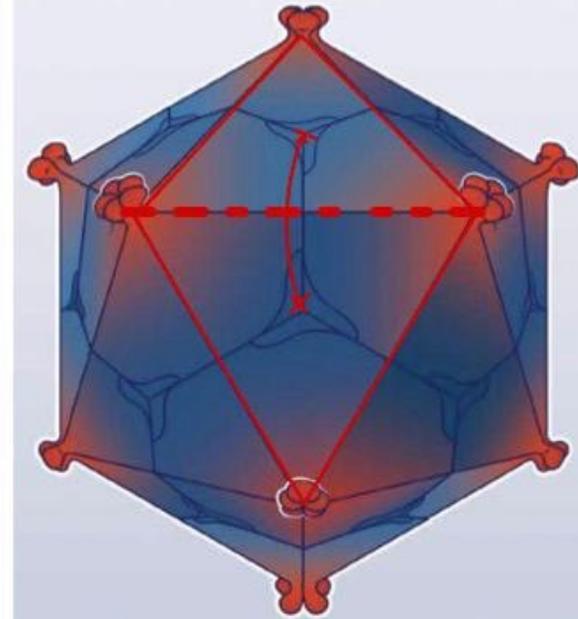
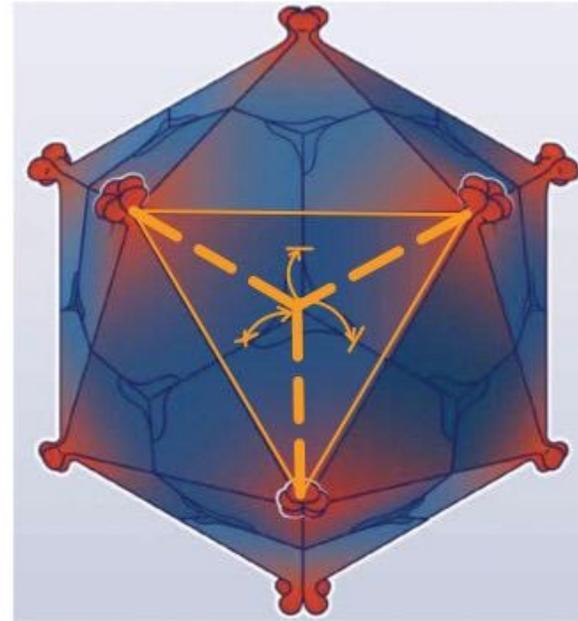


helikal



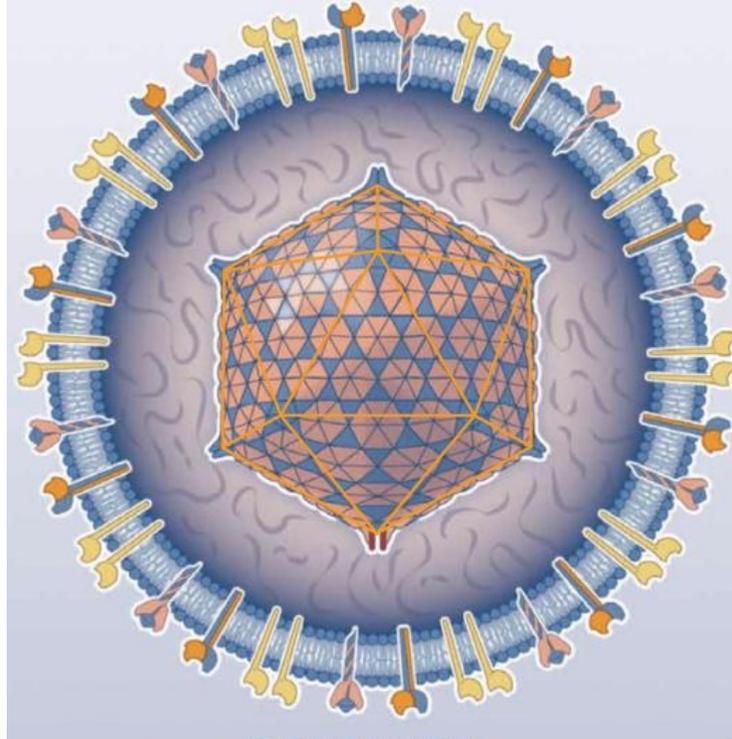
Kapsidproteine

genomische DNA
linear, ss, 4–6 kb

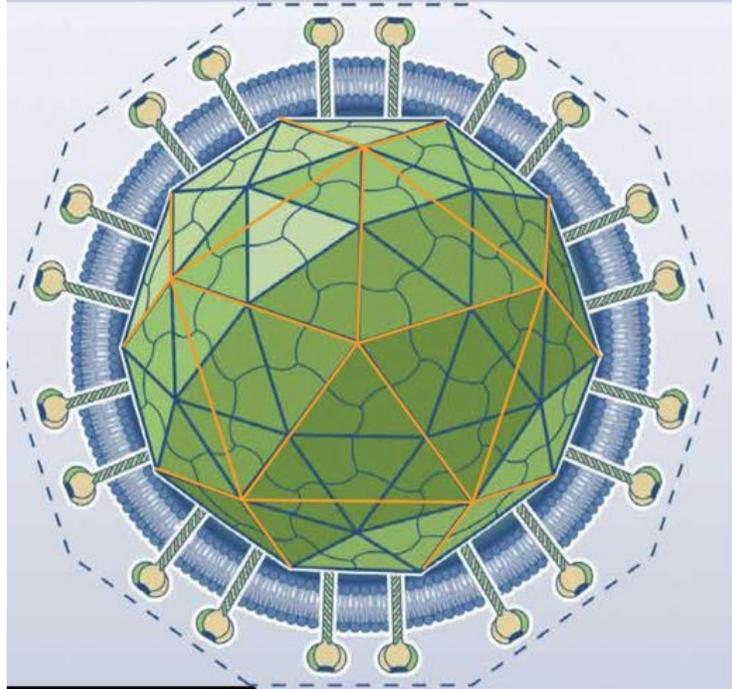


ikosaedrales Kapsid mit
T=1-Symmetrie

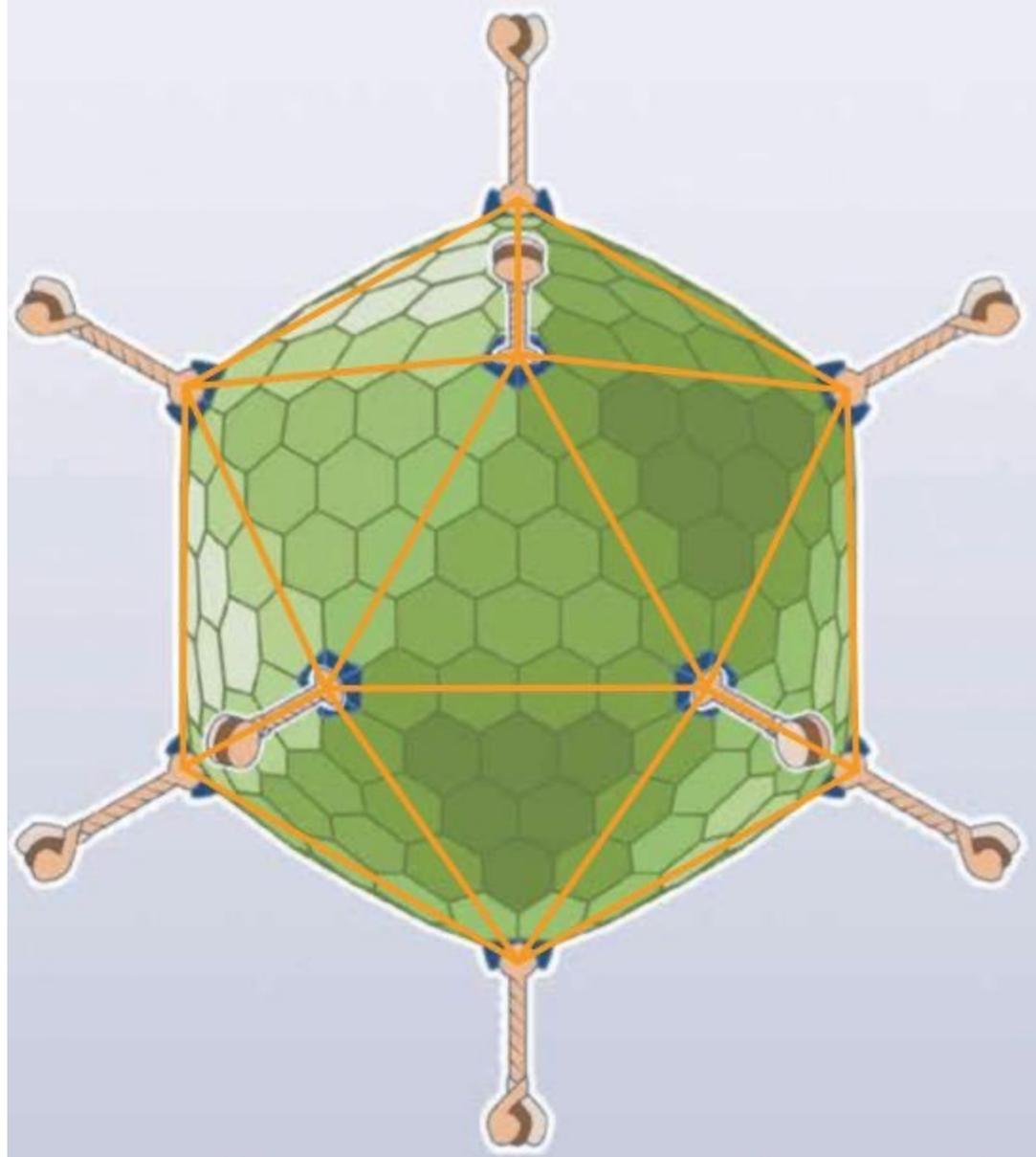
Ø 16–26 nm



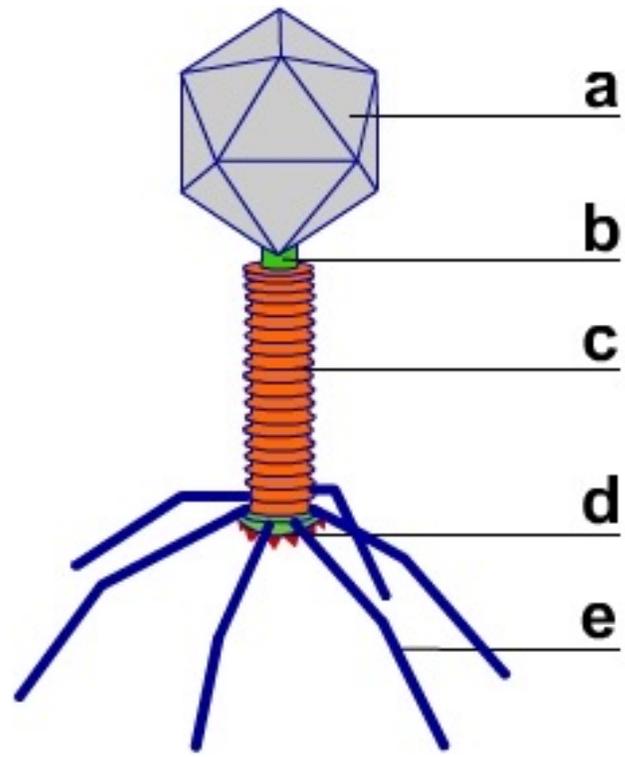
T=16, Herpesvirus



T=4, Alpha Viren



T=25, Adeno Viren



komplex

Nukleokapsid

Symmetrie

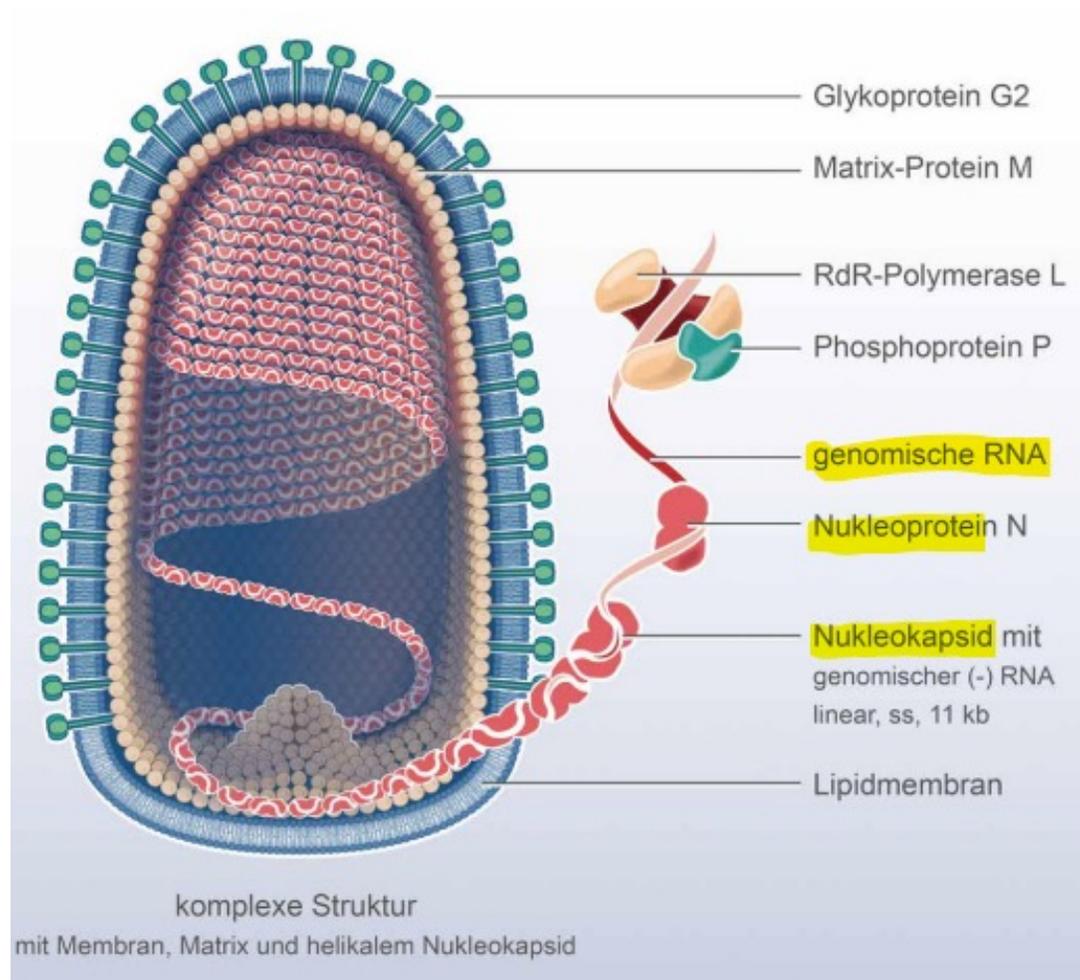
- Helikal

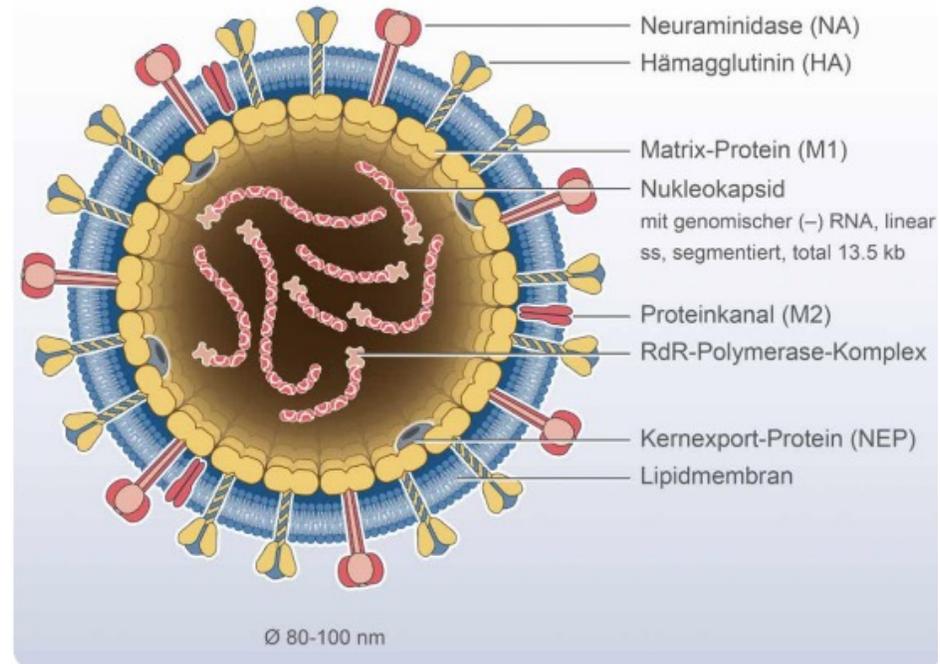
Bausteine

- Nukleinsäure Genom
- Proteinanteil; Enzyme, Nukleoproteine

Funktion

- Virale Nukleinsäure interagiert mit Kapsidproteinen
- Tragen von wichtigen viralen Proteinen



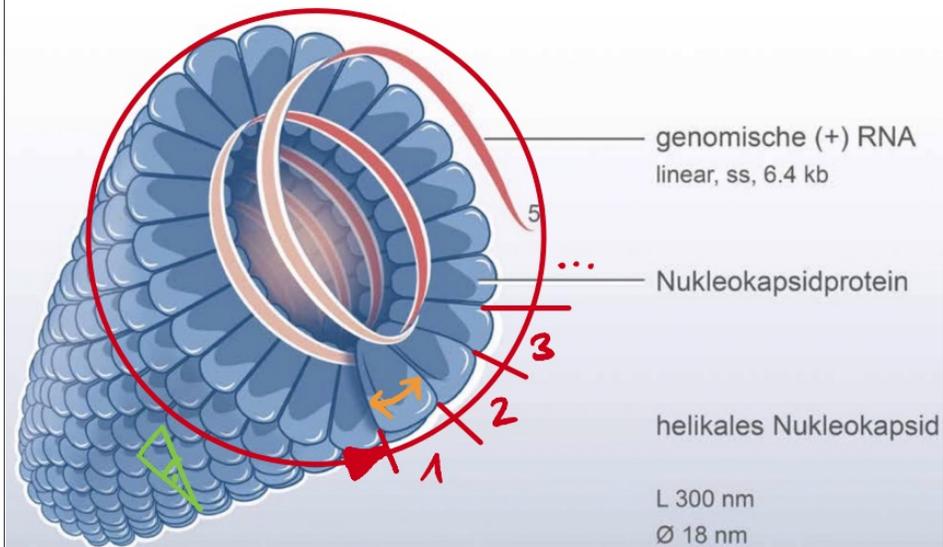


Strukturtyp Nukleokapsid

- Nukleokapsid

- Definition: $P = \mu \times \rho$

- μ = Anzahl der Struktureinheiten pro Helixdrehung
 - ρ = die Grösse einer Struktureinheit
 - P = die Steigung der Helix pro Drehung



2.5 Welche viralen Genome kennt man? Wie werden die viralen Genome nach Baltimore klassifiziert?

Vera Birrer, Dominique Eggenberger

Welche viralen Genome kennt man?

- DNA vs. RNA
- doppelsträngig vs. Einzelsträngig
- segmentiert vs. nicht-segmentiert
- linear (Adeno, Herpes, Pox) vs. Zirkulär (Polioma, Papilloma)
- Polarität: positiv vs. negativ vs. Ambisens

Welche viralen Genome kennt man?

- Doppelsträngige DNA
- einzelsträngige DNA +
- einzelsträngige DNA –
- partiell doppelsträngige DNA
- doppelsträngige RNA
- einzelsträngige RNA +
- einzelsträngige RNA + (Retroviren)
- einzelsträngige RNA –

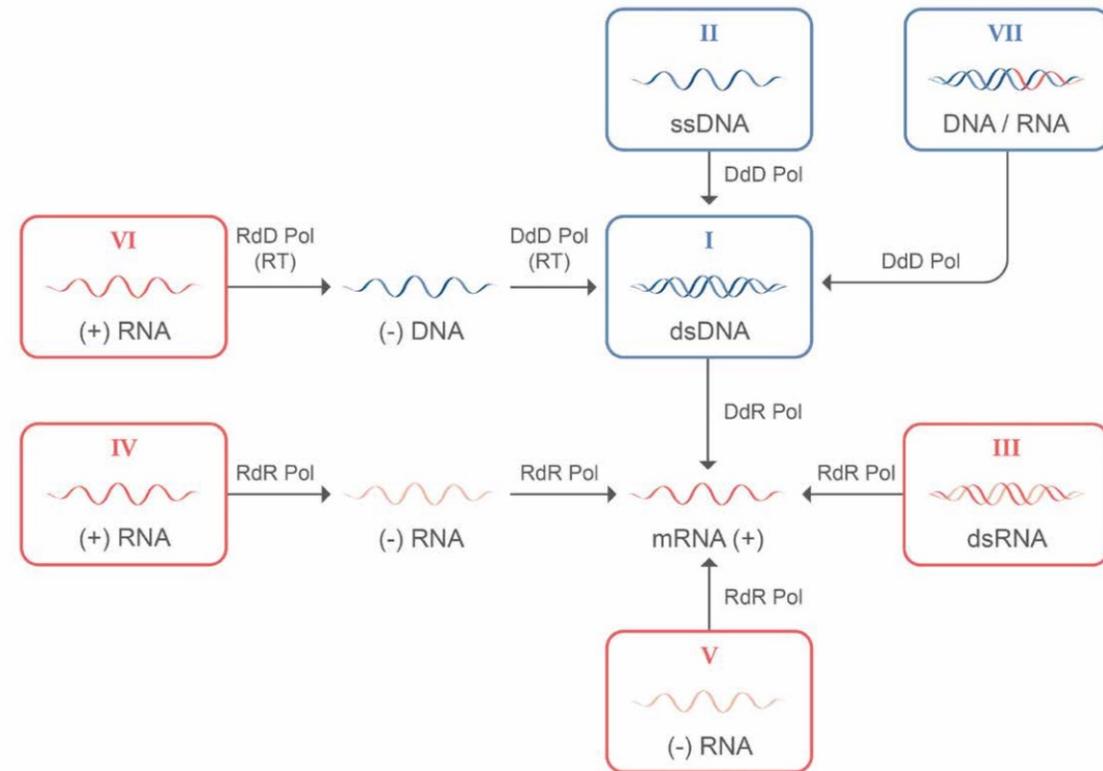
4 Grundsätze

1. DNA-Viren, die im Zellkern replizieren → können die Replikations- und Transkriptionsmaschinerie der Zelle verwenden
2. DNA-Viren die im Zytoplasma replizieren → müssen viral kodierte Enzyme für die DNA-Replikation und Transkription im Virion mit in die Zelle bringen
3. Alle RNA-Viren (ausser Retroviren) sind abhängig von einer viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase, da Zellen nur DNA-abhängige RNA-Polymerasen besitzen
 - a. Bei (+)RNA-Viren → reicht es wenn dieses Enzym kodiert ist, da die Ribosomen die (+)RNA direkt translatieren können
 - b. Bei (-)RNA und dsRNA-Viren → muss die RNA-abhängige RNA-Polymerase im Virion mit in die Zelle gebracht werden
4. Retroviren besitzen eine Reverse Transkriptase → welche mitgebracht werden muss

Baltimore-Klassifizierung

→ Einteilung gemäss ihrer Strategie der messenger (m) RNA-Synthese

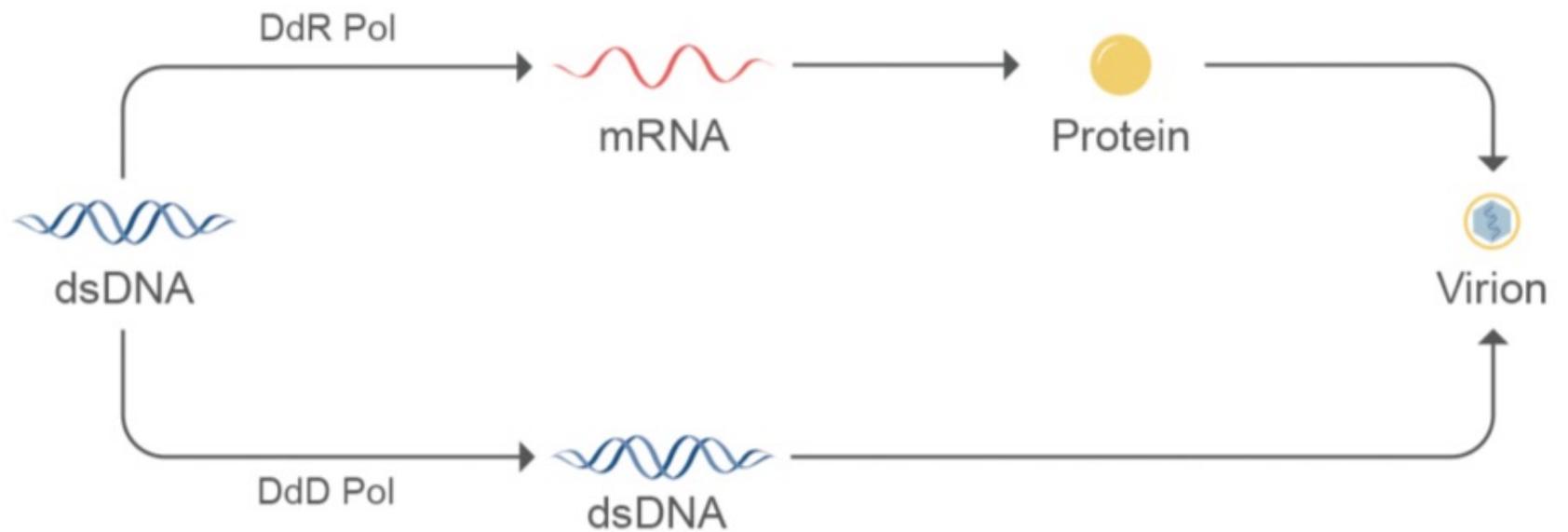
Nukleinsäure		Polarität	Baltimore-Klassifizierung
DNA	ds		Typ I
	ss	+ oder -	Typ II
	partiell ds		Typ VII
RNA	ds		Typ III
	ss	+	Typ IV
		+	Typ VI
		-	Typ V



Typ I

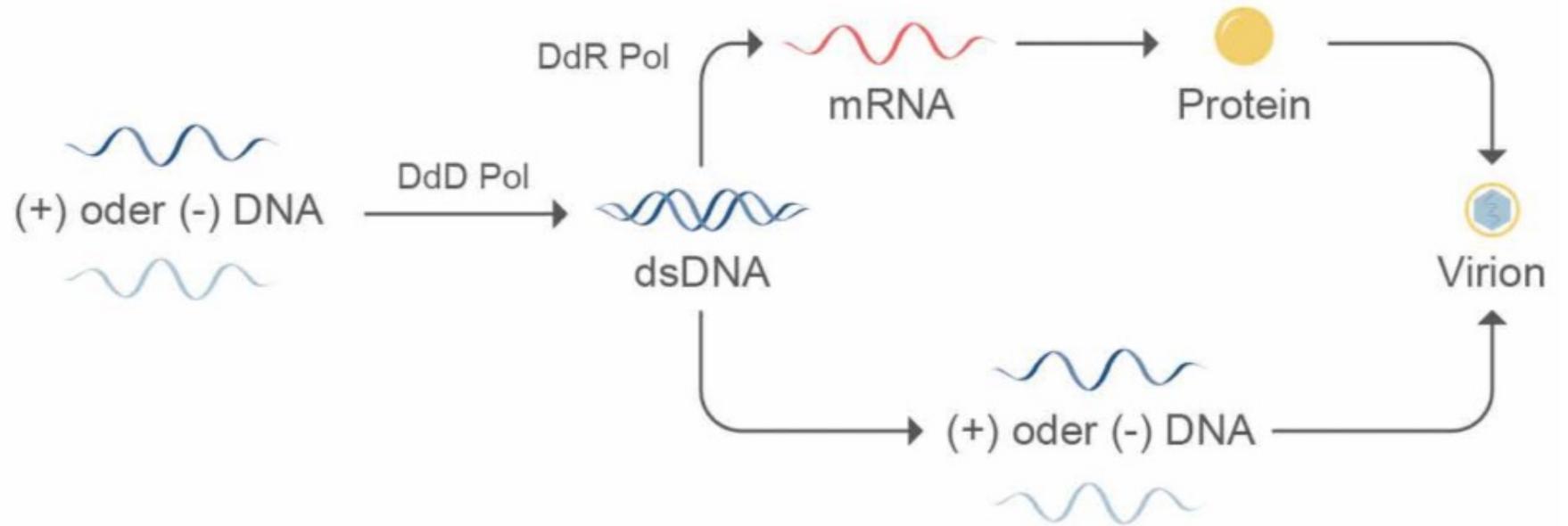
I. dsDNA

Adeno-Viren
Herpes-Viren
Papilloma-Viren
Polyoma-Viren
Pox-Viren
Asfar-Viren
Irido-Viren



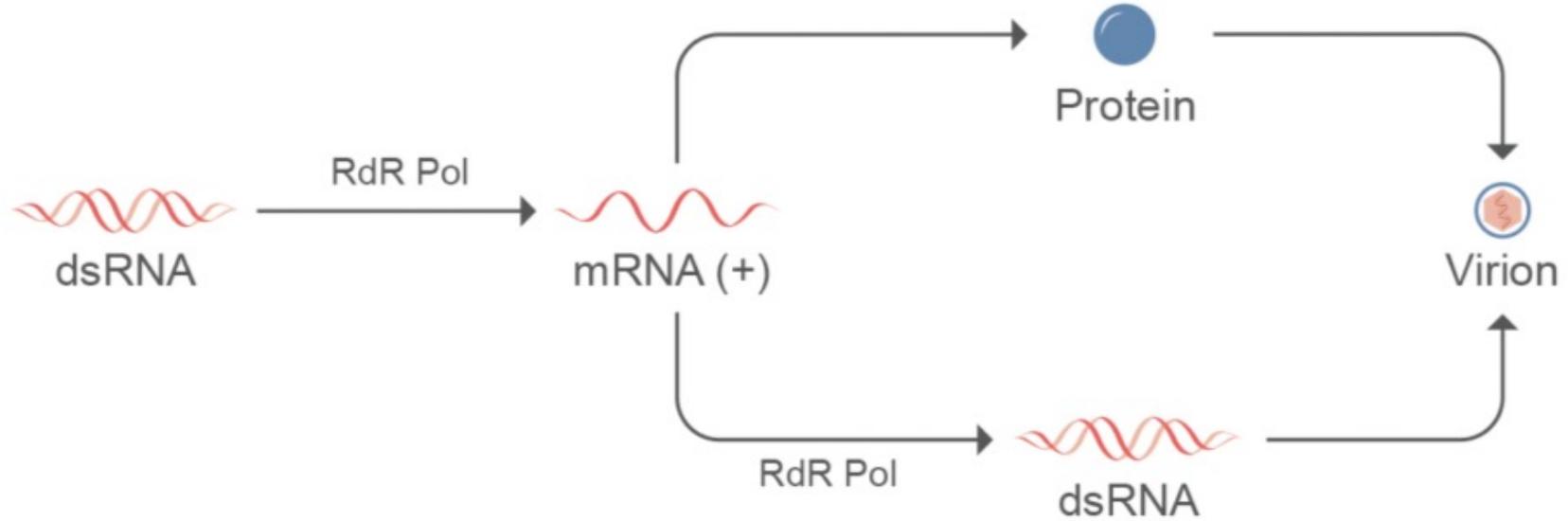
Typ II

II. ssDNA
Circo-Viren
Parvo-Viren



Typ III

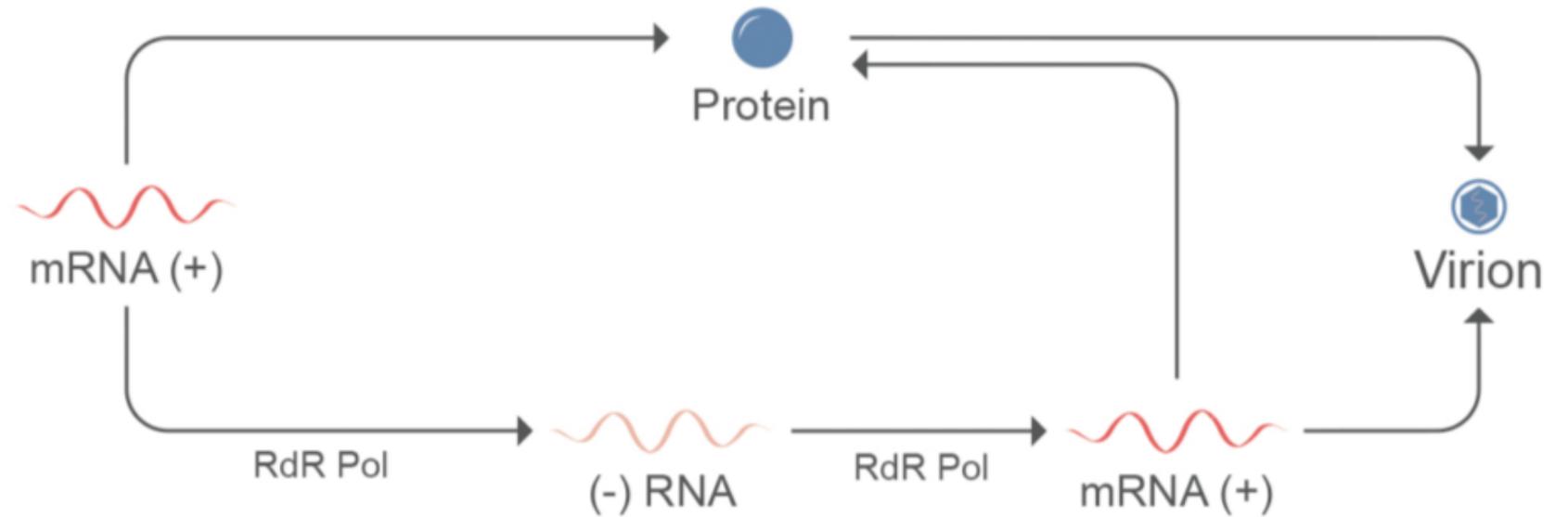
III. dsRNA
Birna-Viren
Picobirna-Viren
Reo-Viren



Typ IV

IV. (+) RNA

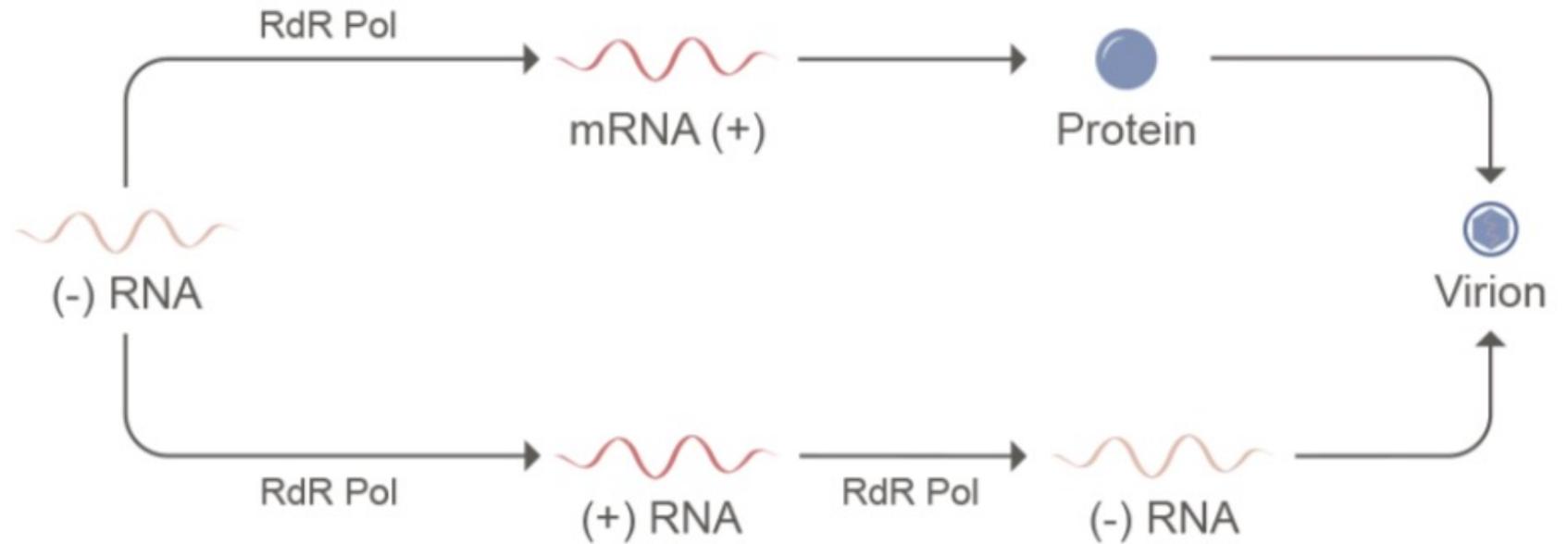
Arteri-Viren
Astro-Viren
Calici-Viren
Corona-Viren
Flavi-Viren
Hepe-Viren
Picorna-Viren
Toga-Viren
Noda-Viren



Typ V

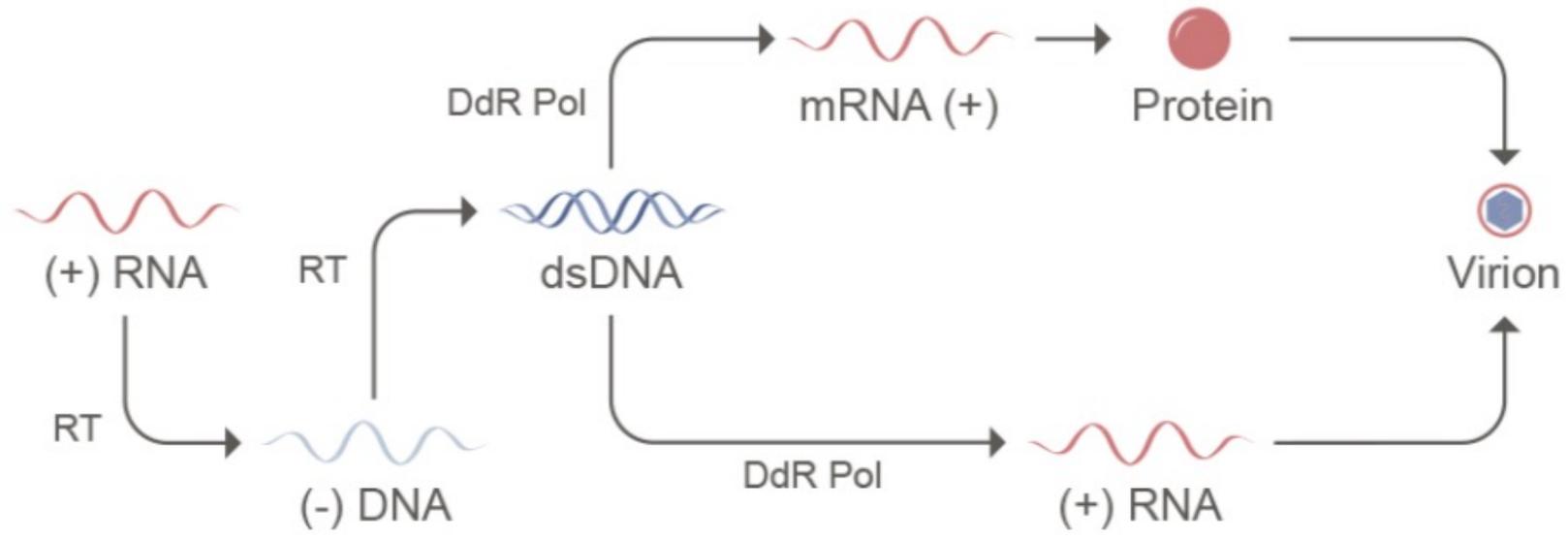
V. (-) RNA

Borna-Viren
Bunya-Viren
Arena-Viren
Filo-Viren
Orthomyxo-Viren
Paramyxo-Viren
Rhabdo-Viren



Typ VI

VI. (+) RNA
mit RT
Retro-Viren

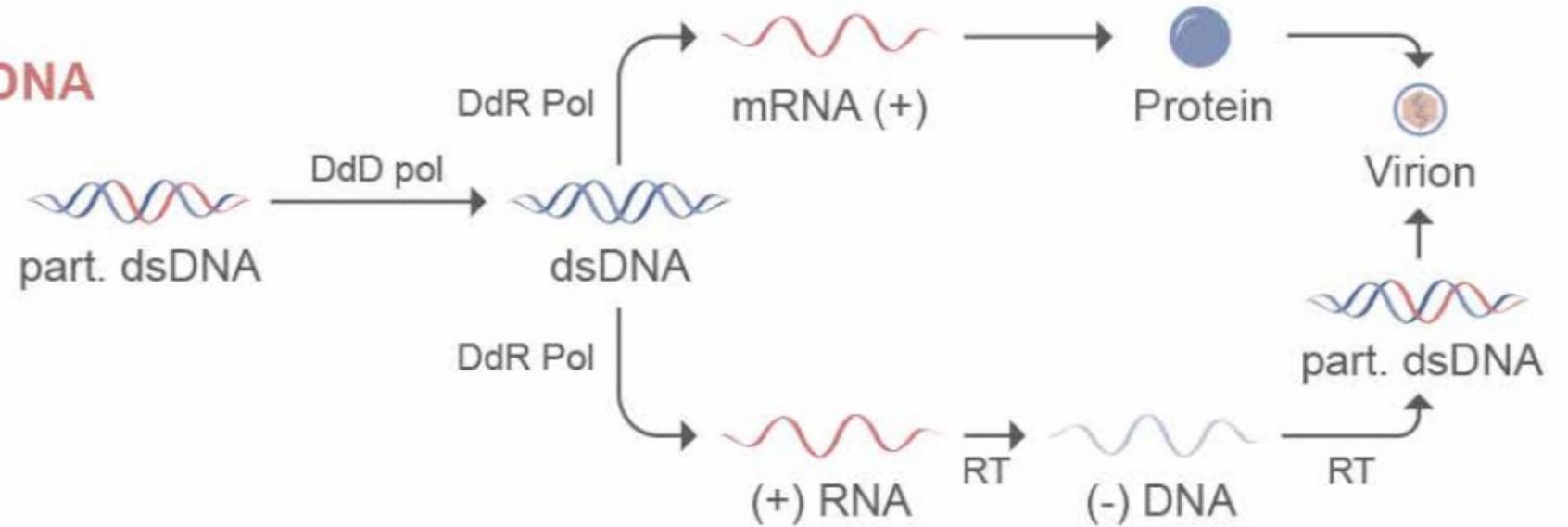


Typ VII

VII. partiell dsDNA

mit RNA & RT

Hepadna-Viren



2.6 Welche Probleme müssen DNA-Viren, die im Zytoplasma replizieren, überwinden?

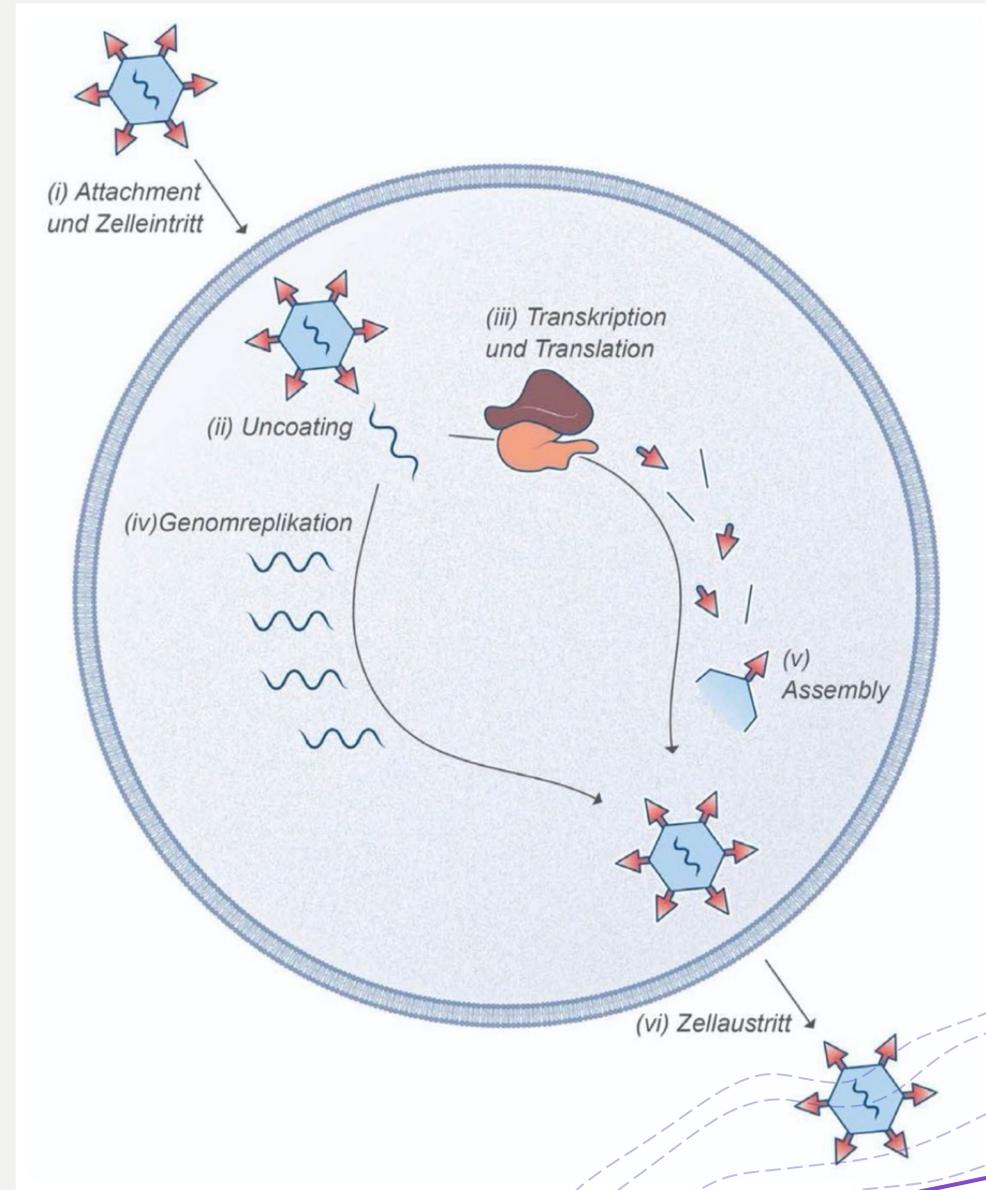
07.11.2022

Chantal Schuppli, Silvia Plüss

Einleitung

Virus-Replikation = die Gesamtheit folgender sechs Schritte:

- + Attachment und Zelleintritt
- + Uncoating
- + Transkription und Translation
- + Replikation
- + Assembly
- + Austritt aus der Zelle



Zytoplasmatische Virusfamilien

Replikationszyklus vollständig oder teilweise im Zytoplasma

+Pox-Viren

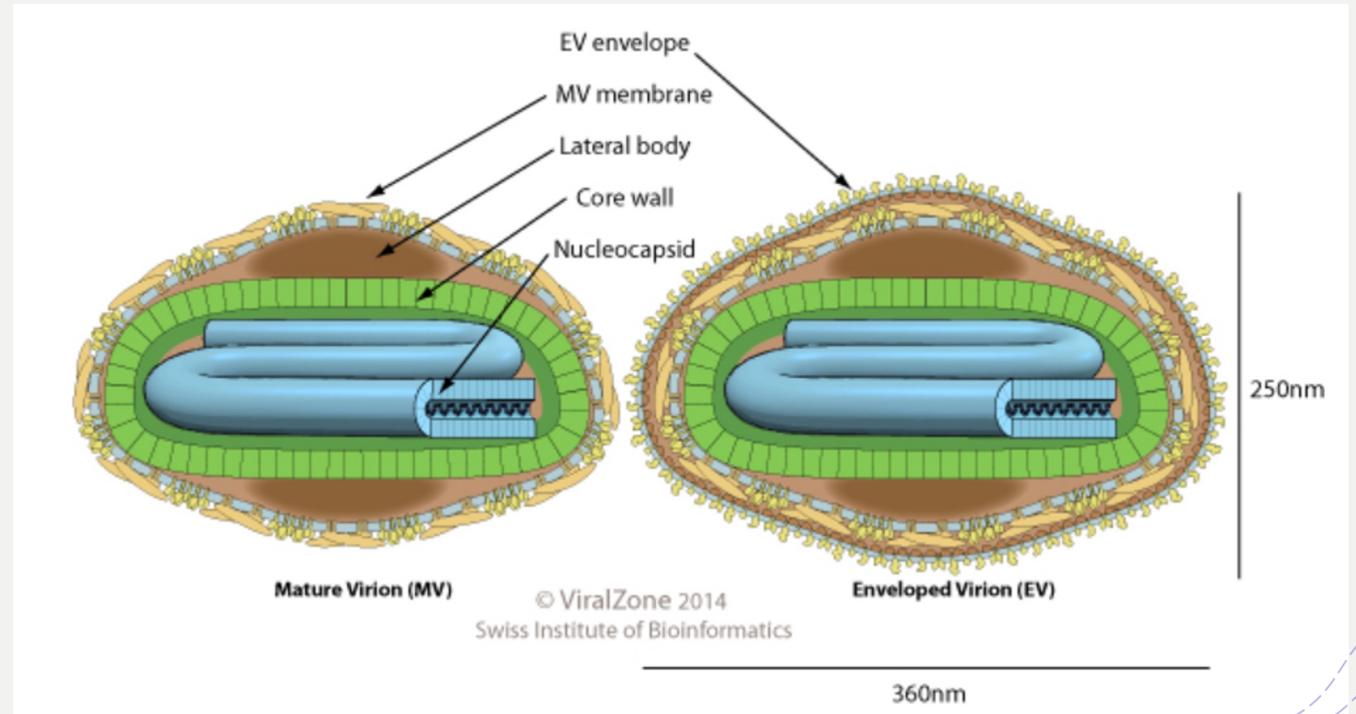
+Asfar-Viren

+Irido-Viren

Nukleinsäure		Polarität	Baltimore-Klassifizierung	Beispiele Virusfamilien
DNA	ds		Typ I	Adeno-, Herpes-, Papilloma ^Z -, Polyoma ^Z -, Pox-, Asfar-, Irido-Viren
	ss	+ oder -	Typ II	Circo ^Z -, Parvo-, Anello-Viren ^Z
	partiell ds		Typ VII	Hepadna-Viren ^{Z, RT}
RNA	ds		Typ III	Birna ^S -, Picobirna ^S -, Reo-Viren ^S
	ss	+	Typ IV	Arteri-, Astro-, Calici-, Corona-, Flavi-, Picorna-, Toga-, Toro-, Noda-, Hepe-Viren
		+	Typ VI	Retro-Viren ^{d, RT}
		-	Typ V	Borna-, Bunya ^S -, Arena ^S -, Filo-, Orthomyxo ^S -, Paramyxo-, Rhabdo-Viren

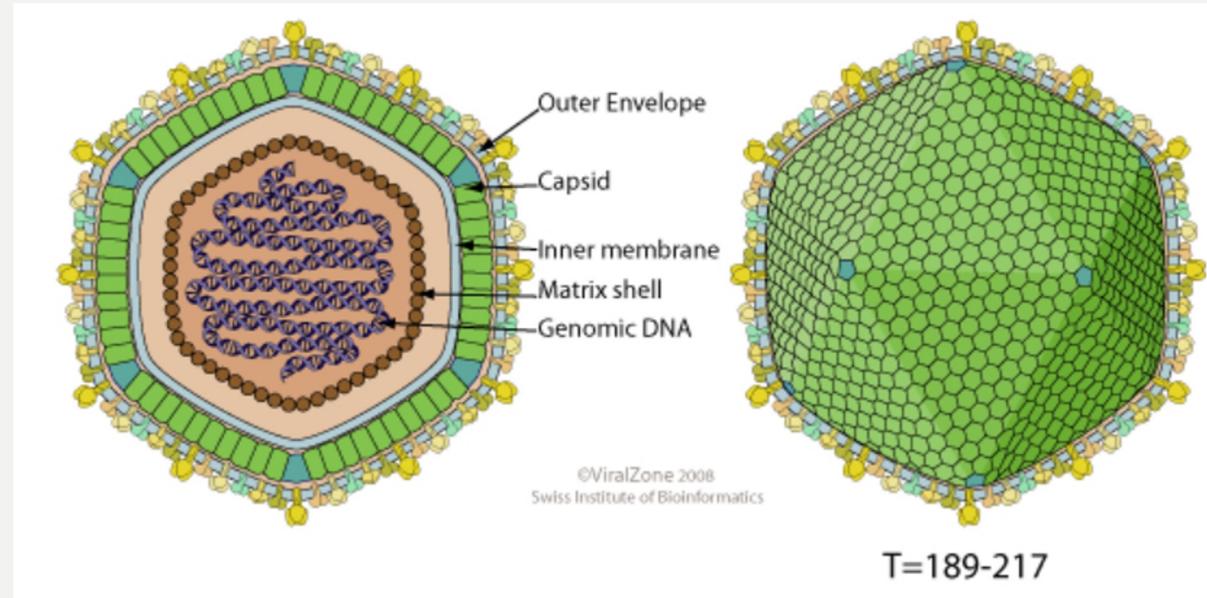
Pox-Virus

- +dsDNA
- +behüllt
- +lineares Genom
- +Grösse: 120 x 300nm
- +gross und komplex
- +direkte Fusion mit Zellmembran
- +Bsp.: Vaccinia-Virus (Pocken)



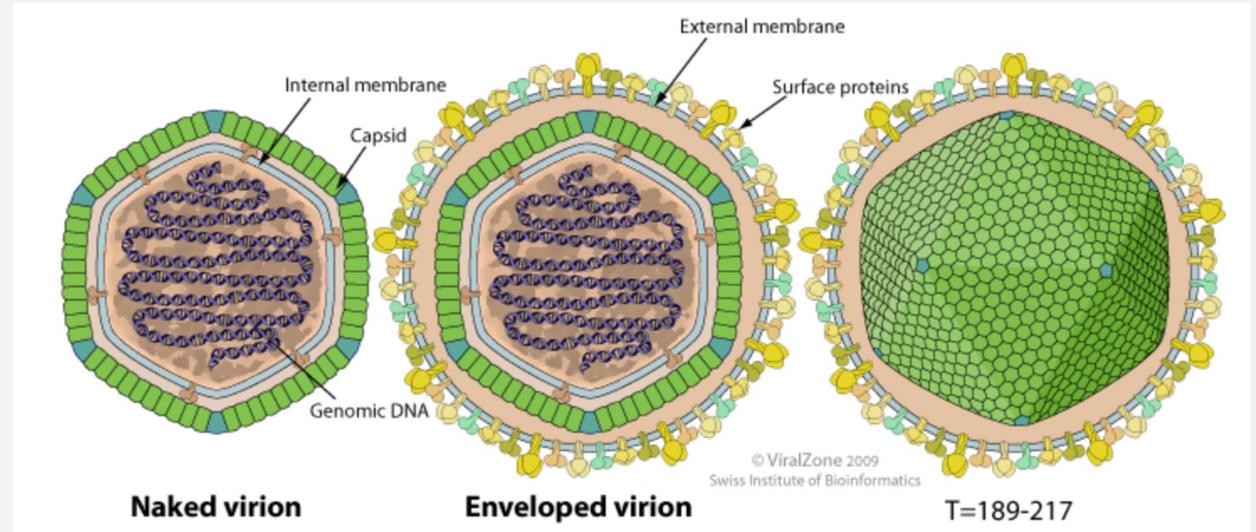
Asfar-Virus

- +dsDNA
- +mehrfach behüllt
- +hohe Tenazität
- +Durchmesser: 200-300nm
- +Bsp.: Afrikanische Schweinepest Virus (ASP-Virus)



Irido-Virus

- +dsDNA
- +behüllt
- +Durchmesser: 185nm
- +gehört zu den Riesenviren
- +Replikation teilweise im Zytoplasma
- +befällt Insekten



Problem

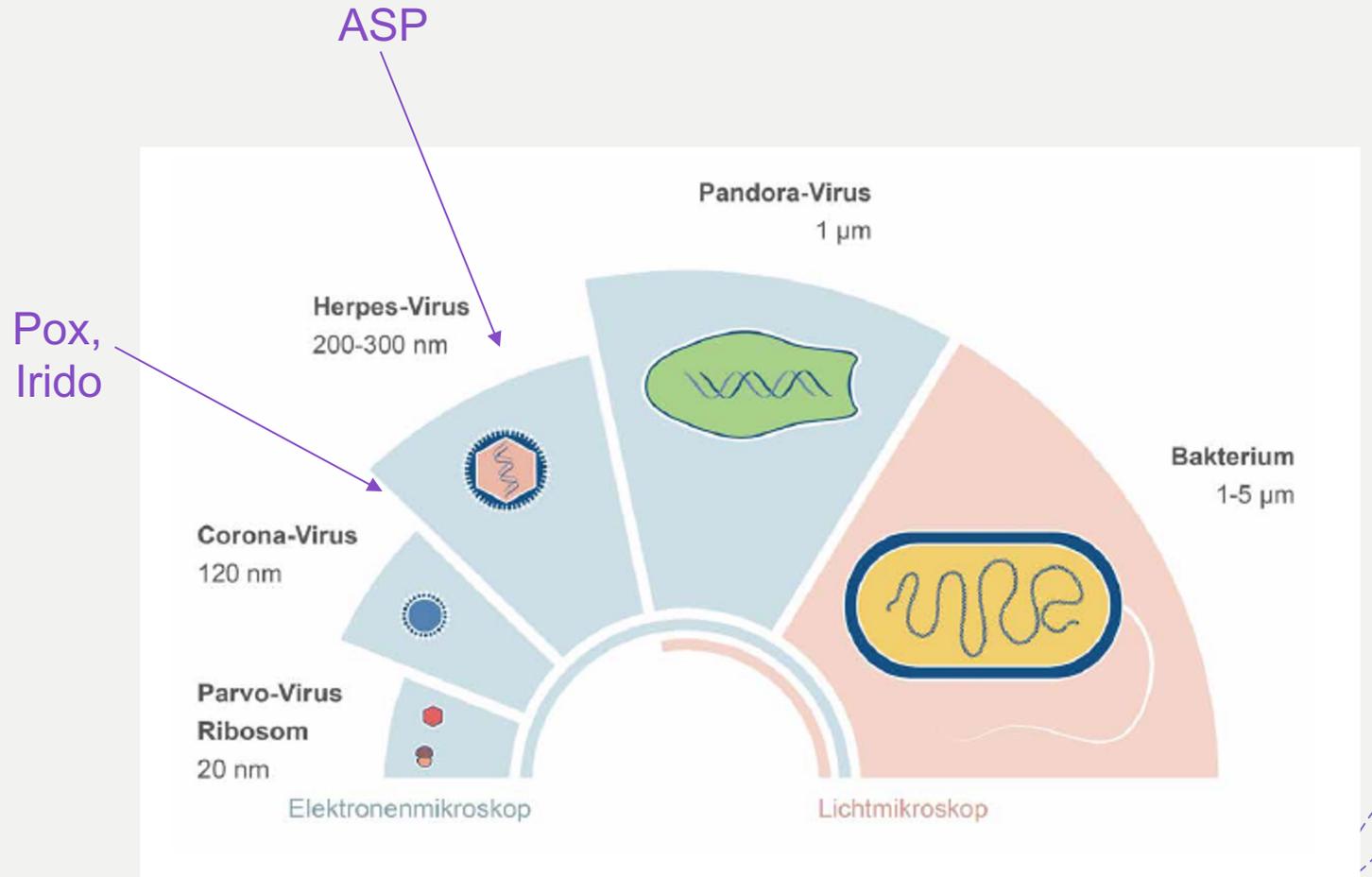
- + Keine zelluläre Enzyme für die DNA-Replikation und -Transkription im Zytoplasma vorhanden
- + DNA im Zytoplasma gilt für Zelle als typisches PAMP -> Aktivierung des Immunsystems

Lösung

- + virale DdD- und DdR-Polymerase
- + ASP-Virus: Kodierung für Gene mit Einfluss auf Wirtsabwehr → TLR3-Inhibitor
- + Viroplasmen

Folgen

- +grosses Genom
- +grosser Virus
- +eigenständiger





Ende





**Welches Problem müssen RNA Viren für ihre Replikation überwinden?
Wie lösen sie dieses?**

RNA-Viren:

- Die RNA-Viren werden in die Baltimore-Gruppen **III**, **IV**, **V** und **VI** klassifiziert

Nukleinsäure		Polarität	Baltimore-Klassifizierung	Beispiele Virusfamilien
DNA	ds		Typ I	Adeno-, Herpes-, Papilloma ^Z -, Polyoma ^Z -, Pox-, Asfar-, Irido-Viren
	ss	+ oder -	Typ II	Circo ^Z -, Parvo-, Anello-Viren ^Z
	partiell ds		Typ VII	Hepadna-Viren ^{Z, RT}
RNA	ds		Typ III	Birna ^S -, Picobirna ^S -, Reo-Viren ^S
	ss	+	Typ IV	Arteri-, Astro-, Calici-, Corona-, Flavi-, Picorna-, Toga-, Toro-, Noda-, Hepe-Viren
		+	Typ VI	Retro-Viren ^{d, RT}
		-	Typ V	Borna-, Bunya ^S -, Arena ^S -, Filo-, Orthomyxo ^S -, Paramyxo-, Rhabdo-Viren

Problem?

- Je ähnlicher das virale Genom dem der Wirtszelle ist, desto stärker kann sich das Virus für die Replikation auf die Ressourcen des Wirtes verlassen
- Das «Ausgangsmaterial» der viralen Replikation ist aber RNA
- In den Wirtszellen existieren keine **RdR-** und **RdD-Polymerasen**

Wie lösen sie das Problem?

(+)ssRNA-Viren:

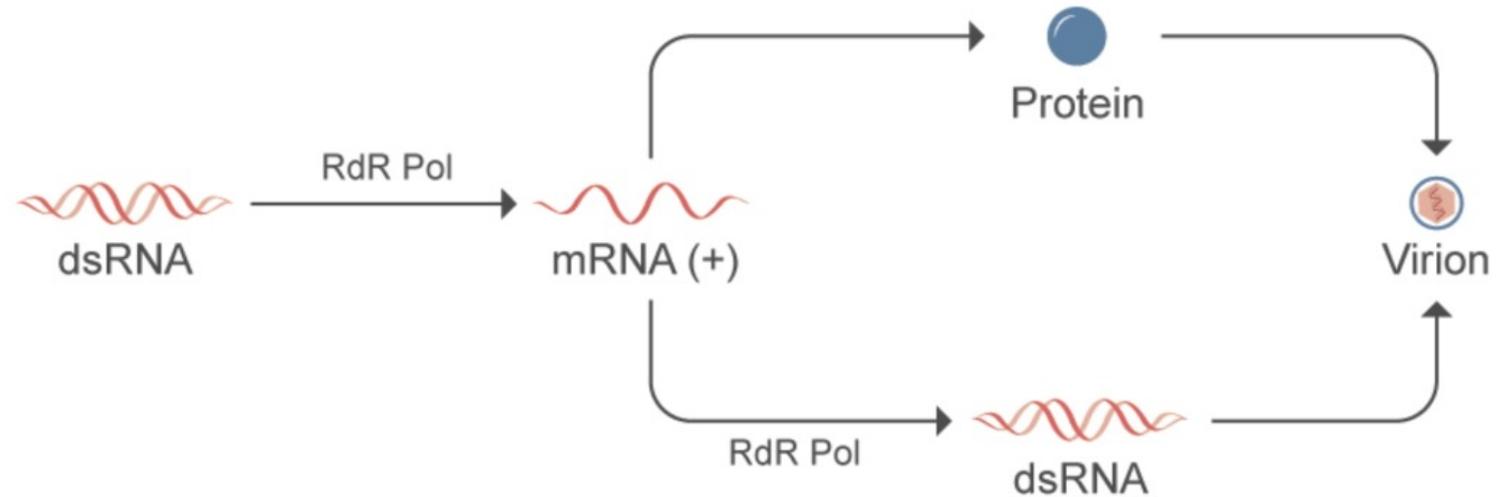
- Kodieren für eigene RNA-abhängige RNA-Polymerase
- Die virale RNA wird von den zellulären Enzyme abgelesen und so die benötigte RdR-Polymerase hergestellt
- Oder sie bringen eine reverse Transkriptase mit

Doppelsträngige und (-)RNA Viren:

- müssen eine RdR-Polymerase als Bestandteil des Virions in die Zelle mitbringen, weil die zellulären Polymerasen ihre RNA nicht translatieren können
- Die mitgebrachte RdR-Polymerase muss zuerst (+)ssRNA machen
- Diese kann dann translatiert werden

Baltimore III

III. dsRNA
Birna-Viren
Picobirna-Viren
Reo-Viren

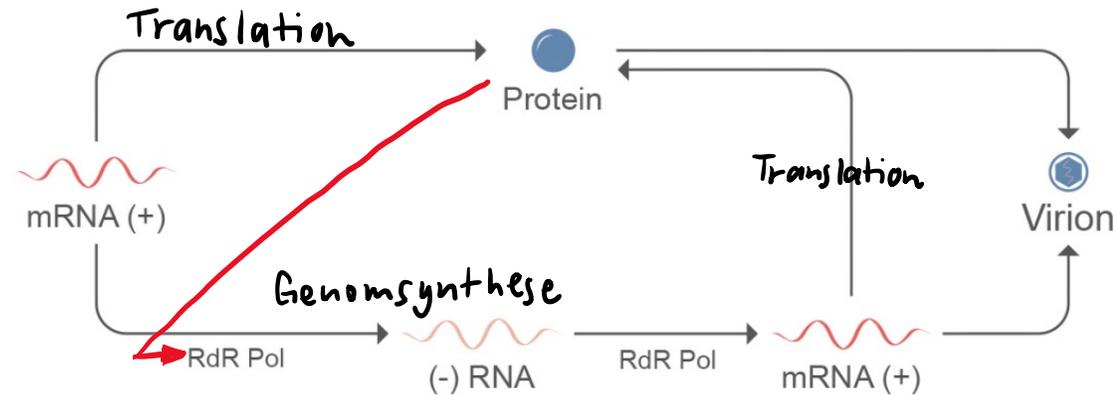


- Doppelsträngige RNA kann von zellulären Enzymen nicht repliziert werden
- Müssen die RdR-Polymerase als Komponente des Virions in die Zelle mitbringen
- mRNA-Synthese erfolgt im Virion
- Die neu synthetisierten mRNA werden ins Zytoplasma ausgeschleust
- Im Zytoplasma durch zelluläre Enzyme Proteine translatiert
- Diese bilden Virusfabriken im Zytoplasma, in welchen dann der Zusammenbau von Nachkommenviren stattfindet

Baltimore IV

IV. (+) RNA

Arteri-Viren
Astro-Viren
Calici-Viren
Corona-Viren
Flavi-Viren
Hepe-Viren
Picorna-Viren
Toga-Viren
Noda-Viren

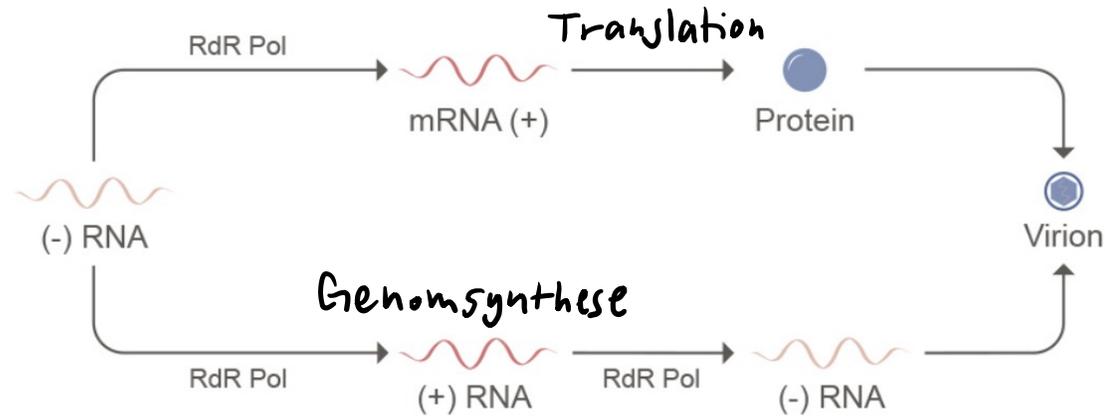


- Einfachste Genomform -> nach Eintritt in die Zelle, direkte Verwendung als mRNA und Translation
- Synthese von viraler RNA-abhängiger RNA-Polymerase in Zelle
- Genomsynthese: Antigenoms(-)RNA -> als Vorlage für weitere Kopien der vRNA
- Teilweise keine subgenomische mRNA-Moleküle -> vRNA = mRNA

Baltimore V

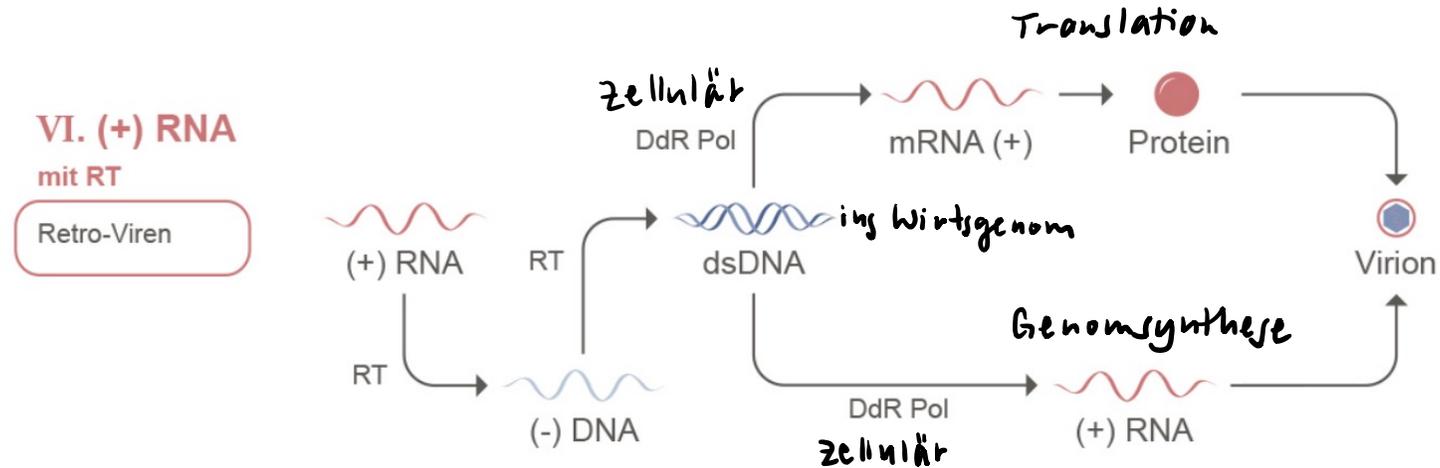
V. (-) RNA

Borna-Viren
Bunya-Viren
Arena-Viren
Filo-Viren
Orthomyxo-Viren
Paramyxo-Viren
Rhabdo-Viren



- Braucht die als Protein mitgebrachte RdR-Polymerase -> bereits im Virion vorhanden
- Muss für Translation zuerst in RNA mit positiver Polarität umgeschrieben werden -> mRNA (+)
- Genomsynthese: über (+)RNA als Vorlage für weitere (-)RNAs

Baltimore VI



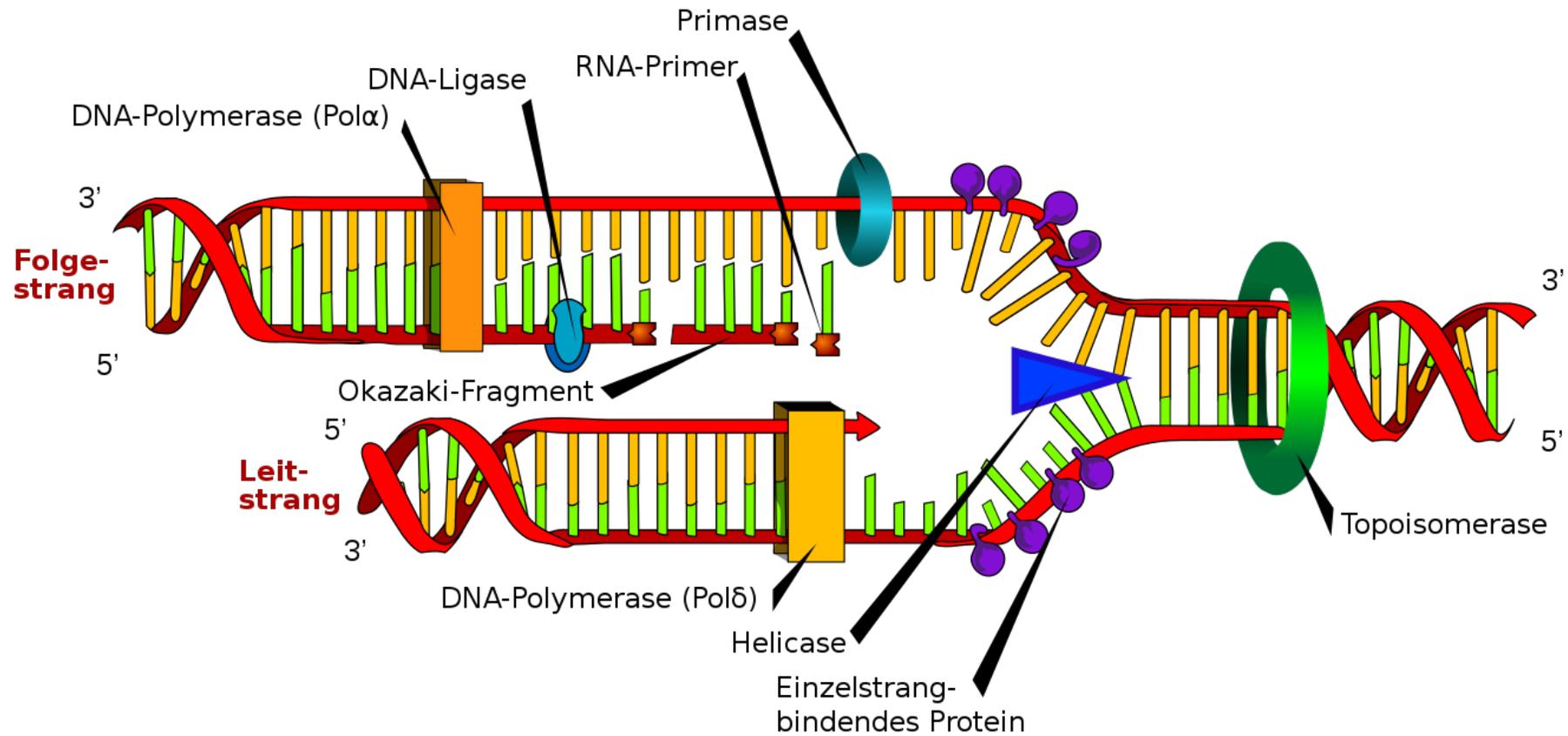
- Reverse Transkriptase = RNA-abhängige DNA-Polymerase -> bereits Bestandteil des Virions
- (+)RNA Genom durch virale Reverse Transkriptase in (-)ssDNA kopiert
- Zweiter DNA Strang auch durch RT katalysiert -> (-)DNA als Vorlage
- Einbau der dsDNA ins zelluläre Genom mithilfe der Integrase-Funktion der reversen Transkriptase
- Synthese von mRNA und genomischer (+)RNA durch zelluläre DNA-abhängige RNA-Polymerase

**VIELEN DANK FÜR EURE
AUFMERKSAMKEIT**

BITTE KEINE FRAGEN

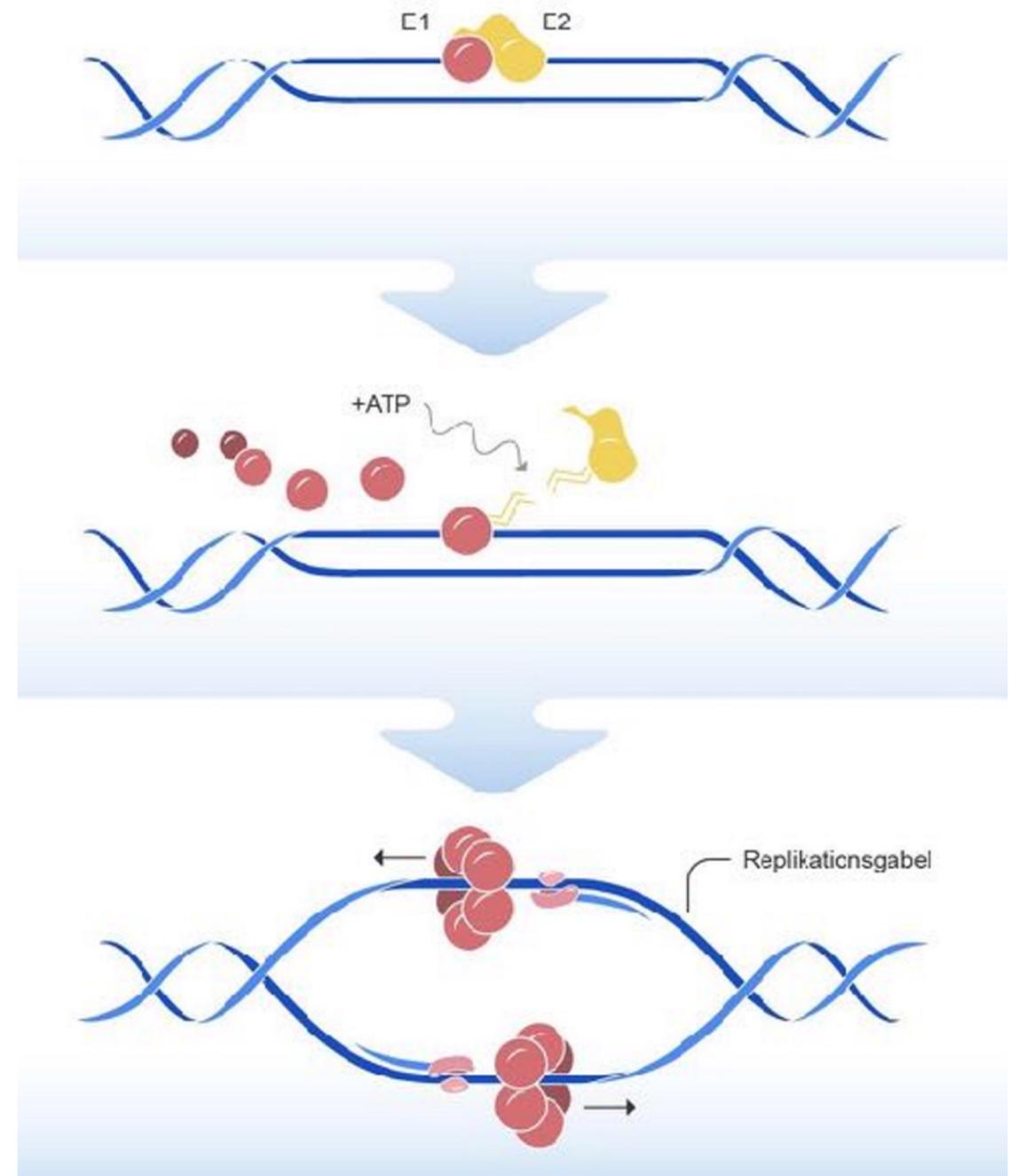
Zelluläre vs. Virale DdD- Polymerase

DdD-Polymerase



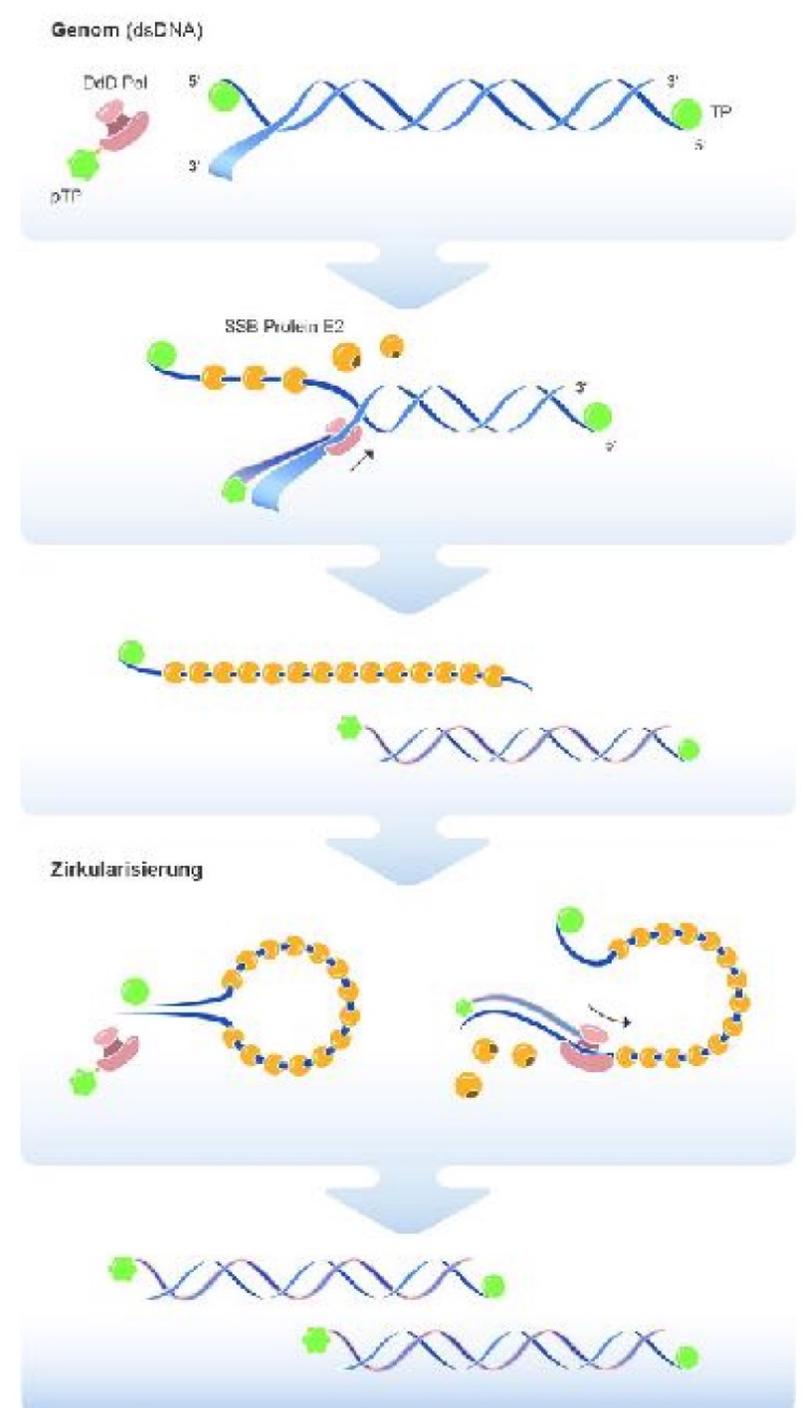
Papillomavirus

- dsDNA (Baltimore I)
- Replikation im Zellkern
- Benutzt zelluläre DdD-Polymerase
- Zellzyklusabhängige Replikation



Adenoviren

- dsDNA (Baltimore I)
- Replikation im Zellkern
- Kodiert eigene DdD-Polymerase
- Zellzyklusunabhängige Replikation



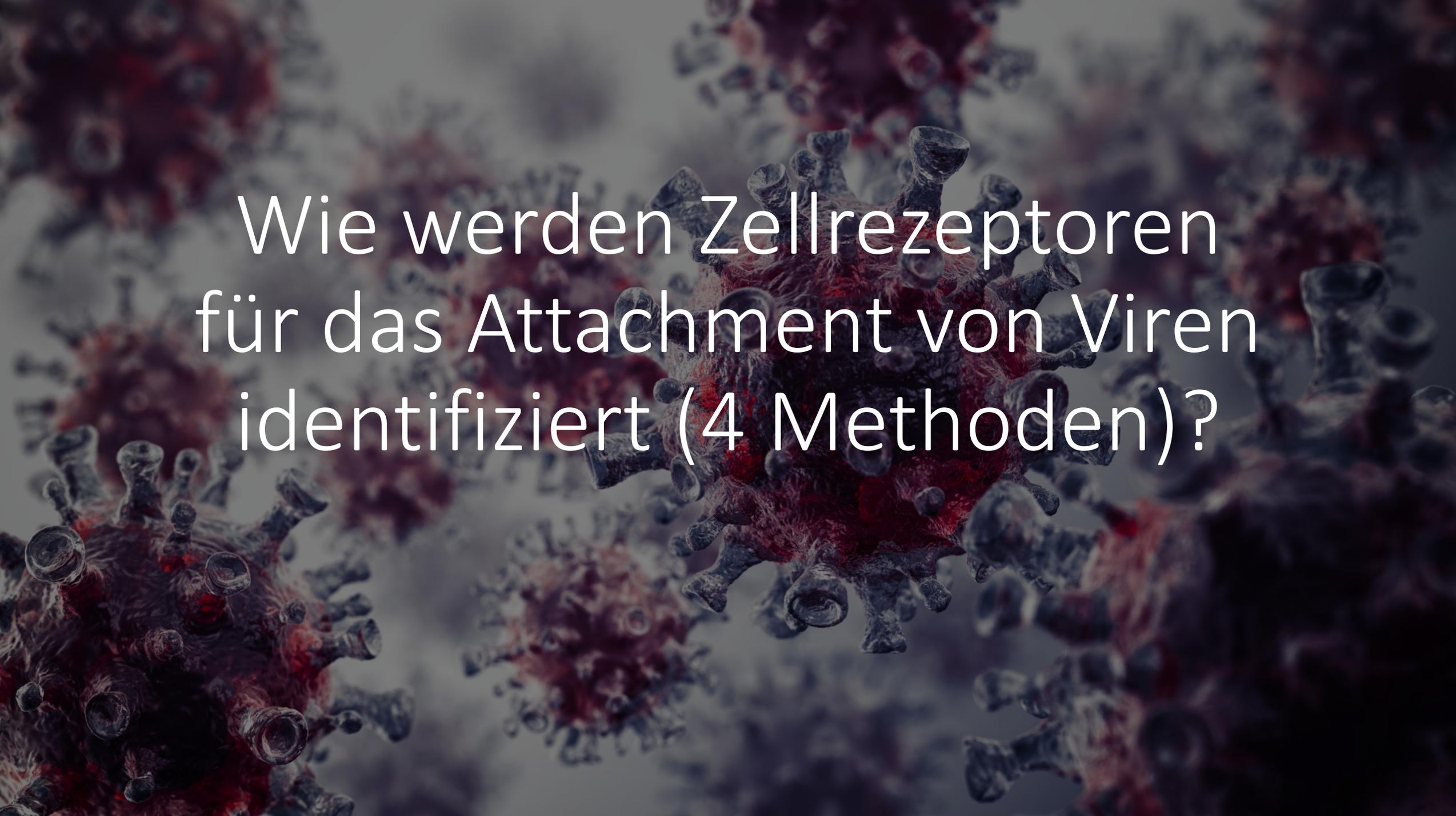
Zelluläre vs. Virale DdD-Polymerase

Vorteile der viralen DdD-Polymerase:

- Zellzyklus unabhängig -> höhere Produktivität
- Höhere Mutationsrate: Fehleranfälliger, Keine Reparaturmechanismen
-> Selektion

Schöne Pause!





Wie werden Zellrezeptoren
für das Attachment von Viren
identifiziert (4 Methoden)?

Bedingungen für eine erfolgreiche Infektion

Vorhandensein eines spezifischen
Rezeptors

Intrazelluläre Faktoren

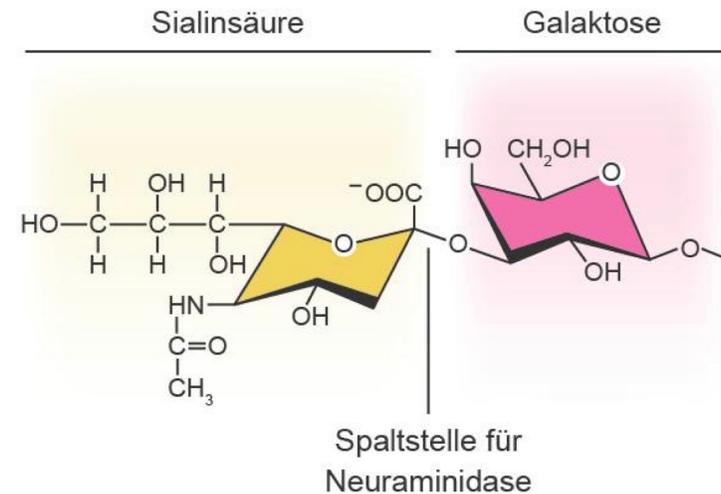
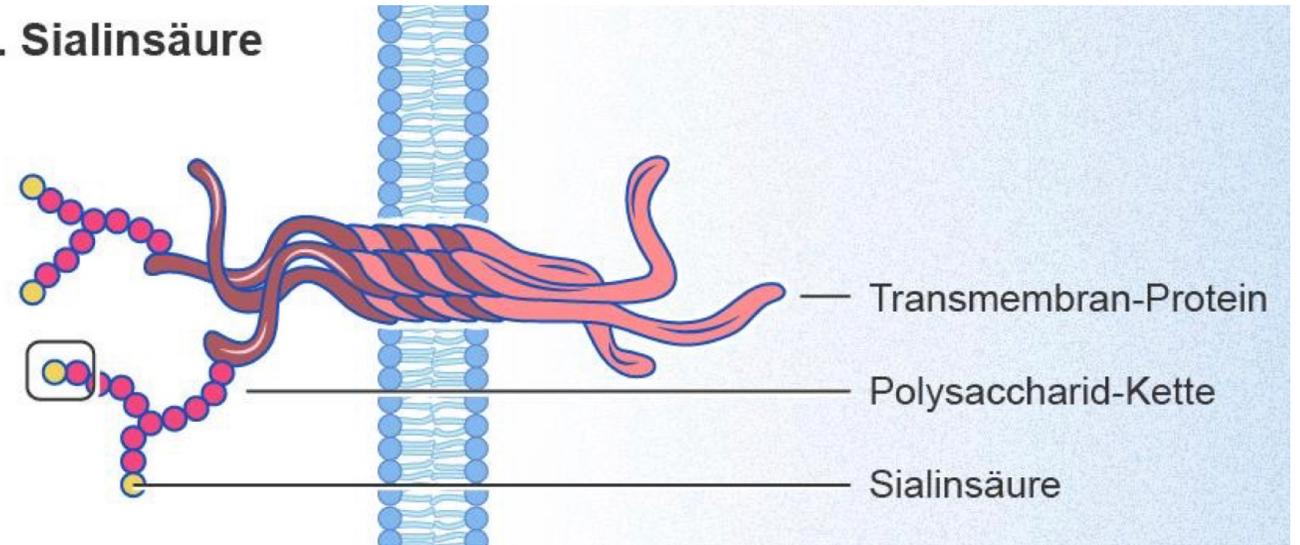
Virion-Konzentration hoch genug
→ Aufeinandertreffen von Virus & Zelle

1. Enzyme

- Verändern spezifische Zelloberflächenproteine
- Verhindern Virusinfektion

- Z.B. Behandlung mit Neuraminidase → spaltet Sialinsäure von Glykoproteinen ab

A. Sialinsäure



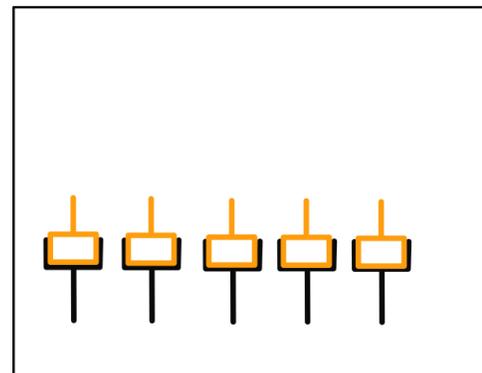
2. Konkurrenzexperimente

- Zellen werden mit Virus gesättigt
- 2. Virus dazugeben → wenn gleicher Rezeptor gebraucht wird, ist Infektion nicht möglich

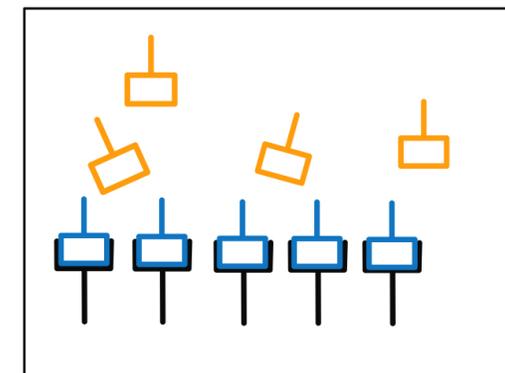
 Virus A; unbekannter Rezeptor

 Virus B; bekannter Rezeptor

 Rezeptor Wirtszelle



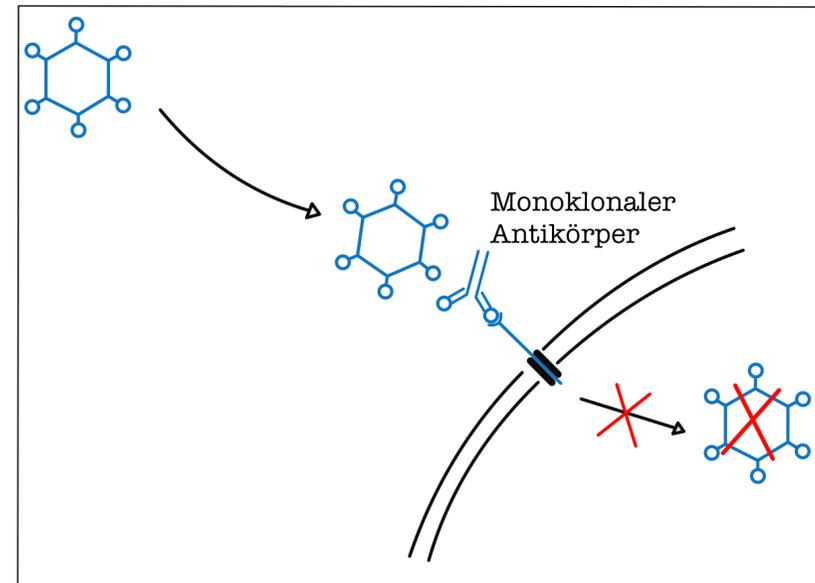
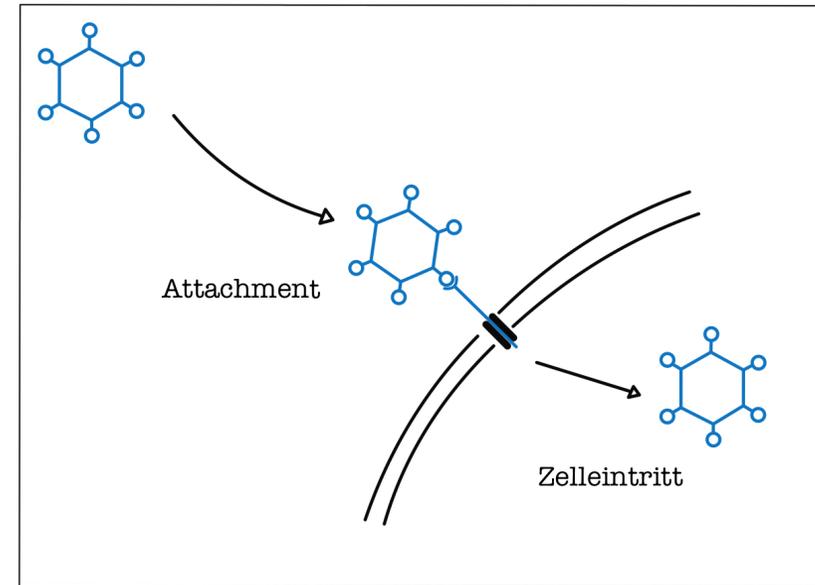
Infektion mit Virus A



Keine Infektion mit
Virus A, durch
Konkpetition mit Virus B

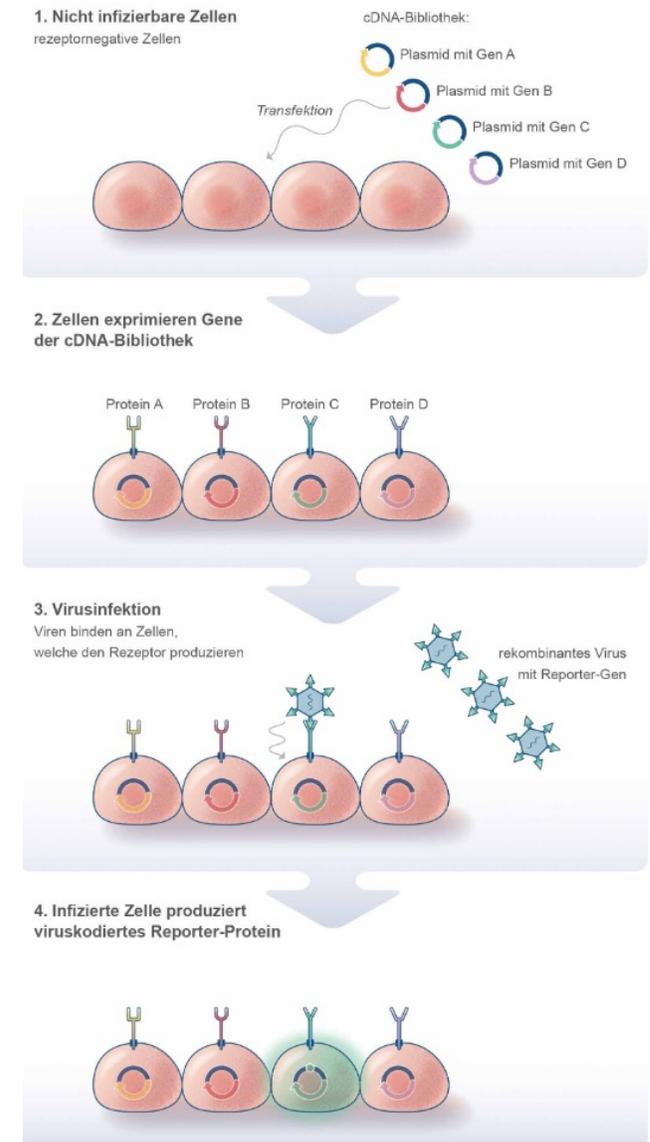
3. Monoklonale Antikörper

- Binden an spezifische Zelloberflächenproteine
- Antikörper & Virus konkurrieren um Rezeptor



4. Molekularbiologische Methoden

1. Nicht-infizierbare Zellen werden mit cDNA von infizierbaren Zellen transfektiert
 - cDNA: alle proteinkodierenden Gene der Donor-Zellen in mehreren Kopien
2. Zellen exprimieren cDNA
 - einige Zellen enthalten, Plasmide, die das spezifische Rezeptor-Gen exprimieren
3. Virusinfektion
 - Viren binden an Zellen, die spezifischen Rezeptor exprimieren
 - Zellen sind mittels Reporter identifizierbar
4. Identifikation
 - Infizierte Zelle produziert viruskodiertes Reporterprotein
 - Rezeptor durch Sequenzierung des transfektierten cDNA-Klons identifizierbar



3.2 WELCHES SIND DIE
ZELLREZEPTOREN FÜR:
INFLUENZA A VIREN
HERPESVIREN
TOLLWUT VIREN
HI VIREN
FELINE IMMUNDEFIZIENZ VIREN
ADENOVIREN
MKS-VIREN?

ZELLREZEPTOREN FÜR VIREN

- GLYKOPROTEINE
- FAMILIE DER IMMUNGLOBULINE (z.B CD4, CD134)
- OBERFLÄCHENMOLEKÜLE (z.B SIALINSÄURE, HEPARANSULFAT)

- VIREN BRAUCHEN ZELLREZEPTOR FÜR **INFEKTION**
- **KO-REZEPTOR**

- SPEZIFISCHE REZEPTOREN KÖNNEN **WIRTSSPEKTRUM** UND **TROPISMUS** BESTIMMEN

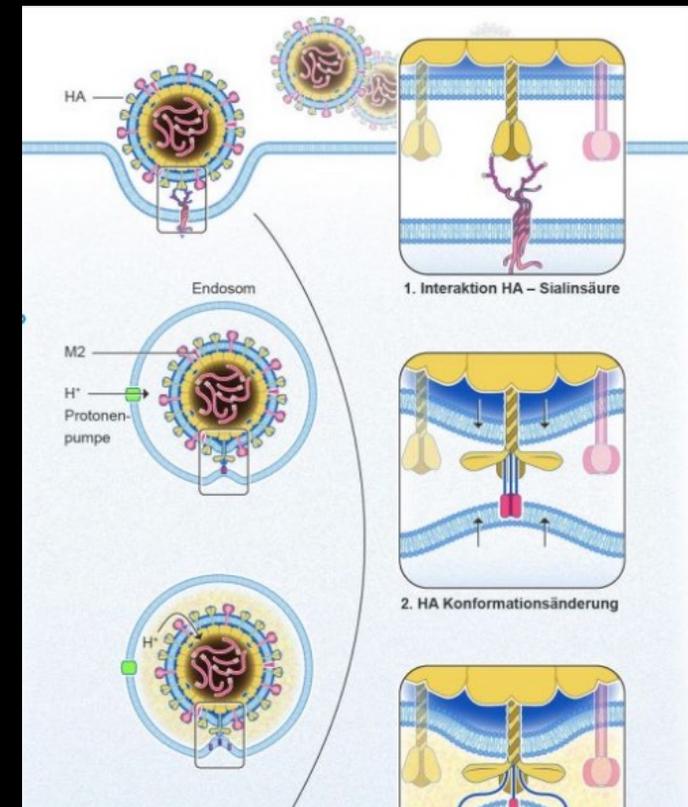
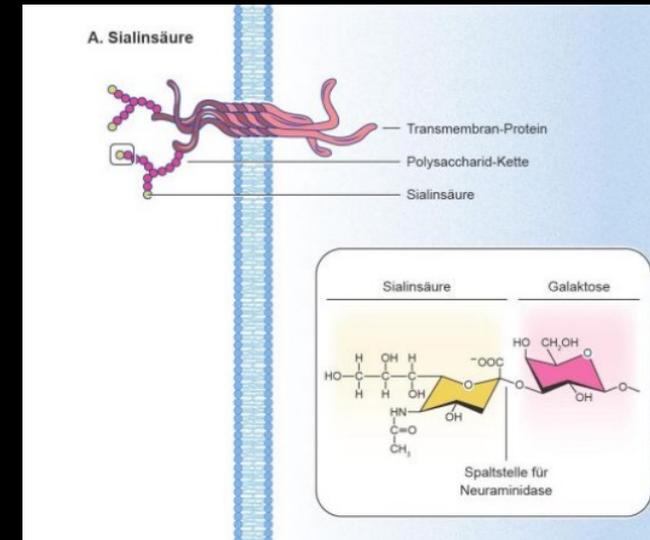
- **BEHÜLLT** = BINDUNG VIA HÜLLMEMBRANPROTEINE
- **UNBEHÜLLT** = BINDUNG VIA KAPSIDPROTEINE

INFLUENZA A

- VIRUSFAMILIE: ORTHOMYXOVIREN
- (-)RNA
- BEHÜLLT

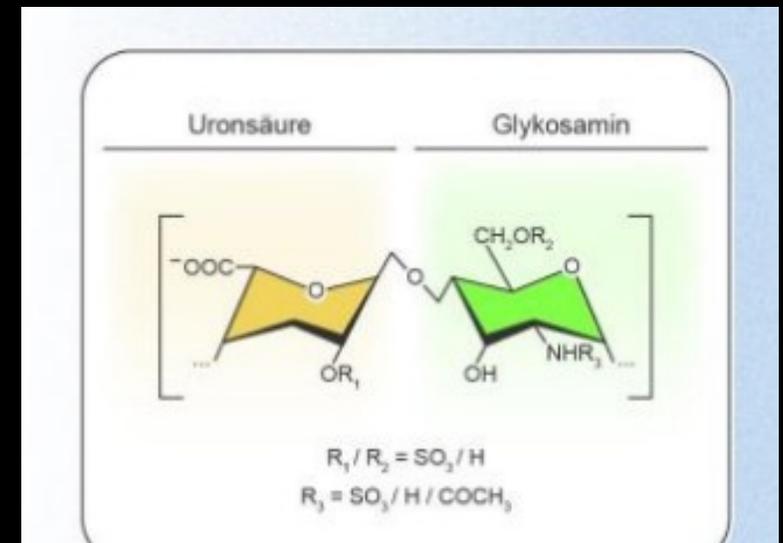
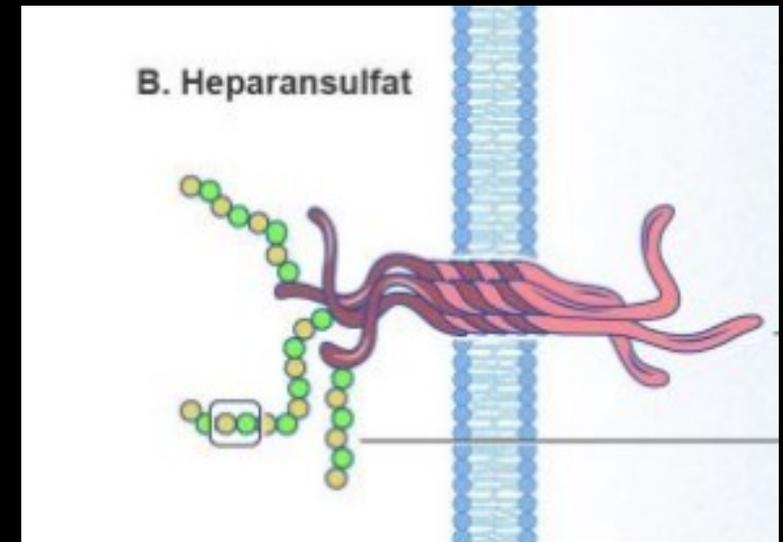
- REZEPTOR: **SIALINSÄURE (OBERFLÄCHENMOLEKÜL)**

- => BINDET VIA HÄMAGGLUTININ AN SIALINSÄURE



HERPES

- VIRUSFAMILIE: HERPES-VIREN
- DSDNA
- BEHÜLLT
- REZEPTOR: **HEPARANSULFAT**, TNFRSF14, NECTIN 1, 3-OS-HEPARANSULFAT
- BINDUNG DER **GLYKOPROTEINEN** DER VIRUSMEMBRAN AN **GLYKOSAMINOGLYKANE** (Z.B. HEPARANSULFAT)
- **KO-REZEPTOREN:** NECTINE U.A MIT IMMUNGLOBULIN-DOMÄNE



TOLLWUT

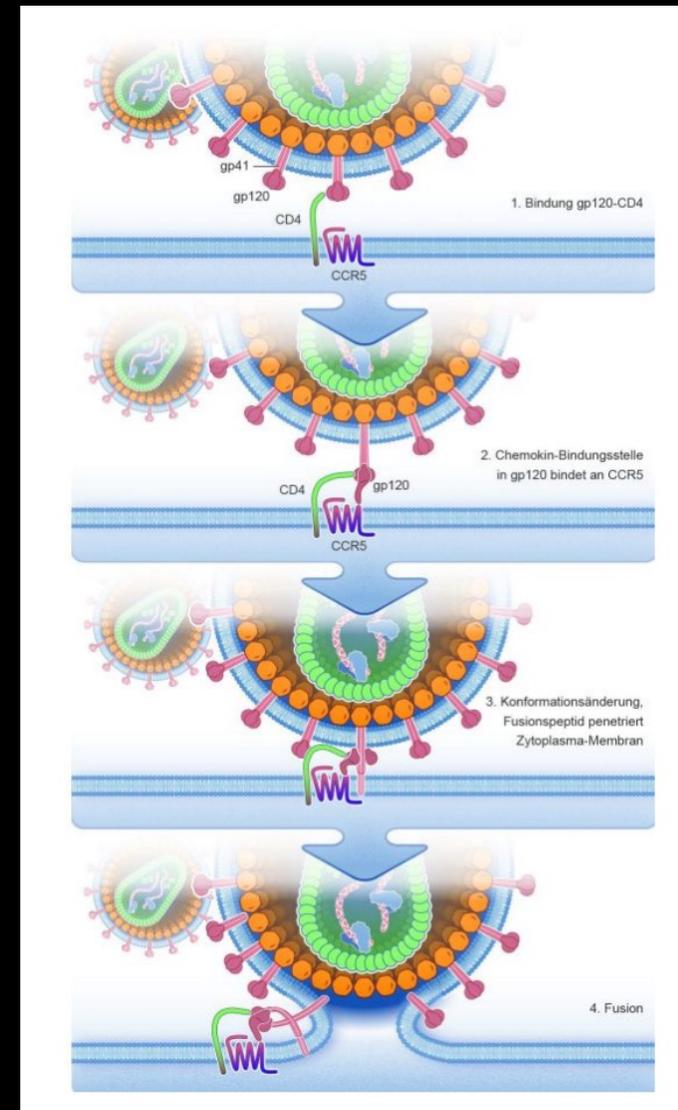
- VIRUSFAMILIE: RHABDO-VIREN
- (-)RNA
- BEHÜLLT

- REZEPTOR: INTERAKTION MIT GLYKOPROTEIN G
- **ACH-REZEPTOR, NCAM1** (NEURONALER ZELL-ADHÄSIONSMOLEKÜL-REZ.) **p75NTR** (NEURONALER WACHSTUMSFAKTOR-REZ.) **PHOSPHOLIPIDE ,**
GANGLIOSIDE

- IN VIVO = IN VITRO?

HIV

- VIRUSFAMILIE: RETRO-VIREN
- (+)RNA/RT
- BEHÜLLT
- REZEPTOR: **CD4** (PRIMÄRREZEPTOR) UND **CCR5/CXR4** (CHEMOKIN-REZEPTOREN)
- CD4 = GLYKOPROTEIN (IG)
- => BINDET MIT GP120 (VIRALES GLYKOPROTEIN) AN CD4



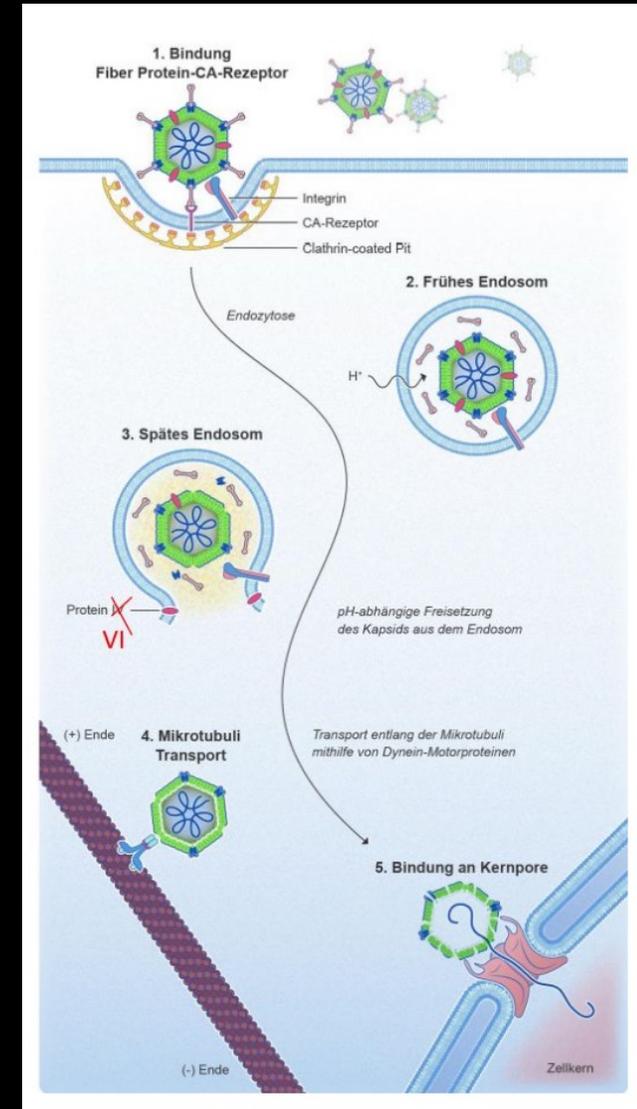
FELINE IMMUNDEFIZIENZ

- VIRUSFAMILIE: RETRO-VIREN
- (+)RNA/RT
- BEHÜLLT
- ÄHNLICHKEIT MIT HIV

- REZEPTOR: CD134 (PRIMÄRREZEPTOR) UND CXCR4 (CHEMOKIN-REZEPTOR)

ADENOVIRUS

- VIRUSFAMILIE: ADENOVIREN
- dsDNA
- UNBEHÜLLT
- REZEPTOR: **CAR** (IMMUNGLOBULIN, PRIMÄRREZEPTOR), **INTEGRIN A5** (KO-REZEPTOR)
- BINDUNG MIT FIBERPROTEIN AN CAR (=COXSACKIE- UND ADENOVIRUS-REZEPTOR)
- BINDUNG MIT PENTON-PROTEIN AN ALPHA-INTEGRIN



MAUL- UND KLAUENSEUCHE

- VIRUSFAMILIE: PICORNA- VIREN
- (+) RNA
- UNBEHÜLLT
- REZEPTOR: A5B6, A5B1, **INTEGRINE**
- BINDUNG MIT NACH AUSSEN GERICHTETER DOMÄNE
DES KAPSIDPROTEINS AN INTEGRINE AN
ZELLOBERFLÄCHE

WELCHER VIRUS GREIFT AN REZEPTOREN DES IMMUNSYSTEMS AN?

Virus	Rezeptor	Vorkommen Rezeptor
BEHÜLLTE VIREN		
Influenza A		
Herpes Viren		
Tollwut		
HIV		
UNBEHÜLLTE VIREN		
FIV		
Adeno-Viren		
MKS		

Virus	Rezeptor	Vorkommen Rezeptor
BEHÜLLTE VIREN		
Influenza A		
Herpes Viren		
Tollwut		
HIV	CD4 (Glykoprotein) CCR5, CXCR4 (Chemokin-RZ)	Immunoglobuline (T-Helferzellen, Makrophagen, Monozyten)
UNBEHÜLLTE VIREN		
FIV	CD134 (Glykoprotein) CXCR4 (Chemokin-RZ)	Immunoglobuline (T-Helferzellen, Makrophagen, Monozyten)
Adeno-Viren	CAR + Alpha-Integrin (Ko-RZ)	Immunoglobuline
MKS		

WELCHER VIRUS GREIFT AN REZEPTOREN DES NERVENSYSTEMS UND DER MUSKULATUR AN?

Virus	Rezeptor	Vorkommen Rezeptor
BEHÜLLTE VIREN		
Influenza A		
Herpes Viren		
Tollwut		
HIV		
UNBEHÜLLTE VIREN		
FIV		
Adeno-Viren		
MKS		

Virus	Rezeptor	Vorkommen Rezeptor
BEHÜLLTE VIREN		
Influenza A		
Herpes Viren		
Tollwut	ACh-RZ Phospholipide Ganglioside P75NTR	Neuromuskuläre Endplatte Nervensystem
HIV		
UNBEHÜLLTE VIREN		
FIV		
Adeno-Viren		
MKS		

WELCHER VIRUS GREIFT AN _____ AN DER ZELLMEMBRAN AN?

- SIALINSÄURE
- HEPARANSULFAT
- INTEGRIN

Virus	Rezeptor	Vorkommen Rezeptor
BEHÜLLTE VIREN		
Influenza A		
Herpes Viren		
Tollwut		
HIV		
UNBEHÜLLT		
FIV		
Adeno-Viren		
MKS		

Virus	Rezeptor	Vorkommen Rezeptor
BEHÜLLTE VIREN		
Influenza A	Sialinsäure	+/- alle Zellen (breites Wirkungsspektrum)
Herpes Viren	Heparansulfat + Ko-RZ (zB Nectin)	GAG (Glykoproteine) auf Zellmembran
Tollwut		
HIV		
UNBEHÜLLTE VIREN		
FIV		
Adeno-Viren		
MKS	Integrine	Zelloberfläche

Tab. 3-1 | Virus-Zellinteraktionen und Zelleintrittsmechanismen

Virus	Virusfamilie	Genom	Virusprotein	Zellrezeptor	Zelleintrittsmechanismus
Adeno-Virus A, C-F	Adeno-Viren	dsDNA	Fiber-Protein Penton-Protein	CAR Integrin $\alpha 5$	Clathrin-abh. Endozytose
Herpes-Simplex-Virus Typ 1	Herpes-Viren	dsDNA	gpC, gpD	Heparansulfat TNFRSF14, Nectin 1, 3-OS-Heparansulfat	Fusion mit Zytoplasma- membran oder Endosomenmembran
Felines Panleuko- penie-Virus	Parvo-Viren	ssDNA	VP1, 2	f TfR	Clathrin-abh. Endozytose
Porzines Circo- Virus 2	Circo-Viren	ssDNA	Kapsidprotein	Heparansulfat, Chondroitinsulfat B	Clathrin-abh. Endozytose
Blauzungen- krankheits-Virus	Reo-Viren	dsRNA	VP2	Sialinsäure	Clathrin-abh. Endozytose
Maul- und Klauenseuche-Virus	Picorna-Viren	(+)RNA	VP1, 2, 3	$\alpha 5\beta 6$, $\alpha 5\beta 1$,...Integrine	Clathrin-abh. Endozytose
Polio-Virus	Picorna-Viren	(+)RNA	VP1, 2, 3	Poliovirusrezeptor	Caveolin-abh., Clathrin- und Caveolin-unabh. Endozytose
Influenza-A-Virus	Orthomyxo- Viren	(-)RNA	HA	Sialinsäure	Caveolin-abh., Clathrin- und Caveolin-unabh. Endozytose
Tollwut-Virus	Rhabdo-Viren	(-)RNA	gpG	AChR, NCAM1, p75NTR, Phospholipide, Ganglioside	Mechanismus nicht bekannt
HIV 1, 2	Retro-Viren	(+)RNA/RT	gp120	CD4 und CCR5/CXCR4	Clathrin-abh. Endozytose
Felines Immun- defizienz-Virus	Retro-Viren	(+)RNA/RT	Hüll-Glyko- protein	CD134 und CXCR4	Mechanismus nicht bekannt
Hepatitis-B-Virus	Hepadna- Viren	dsDNA/RT	L-Glykoprotein	Heparansulfat	Caveolin-abh. Endozytose

Zelleintritt

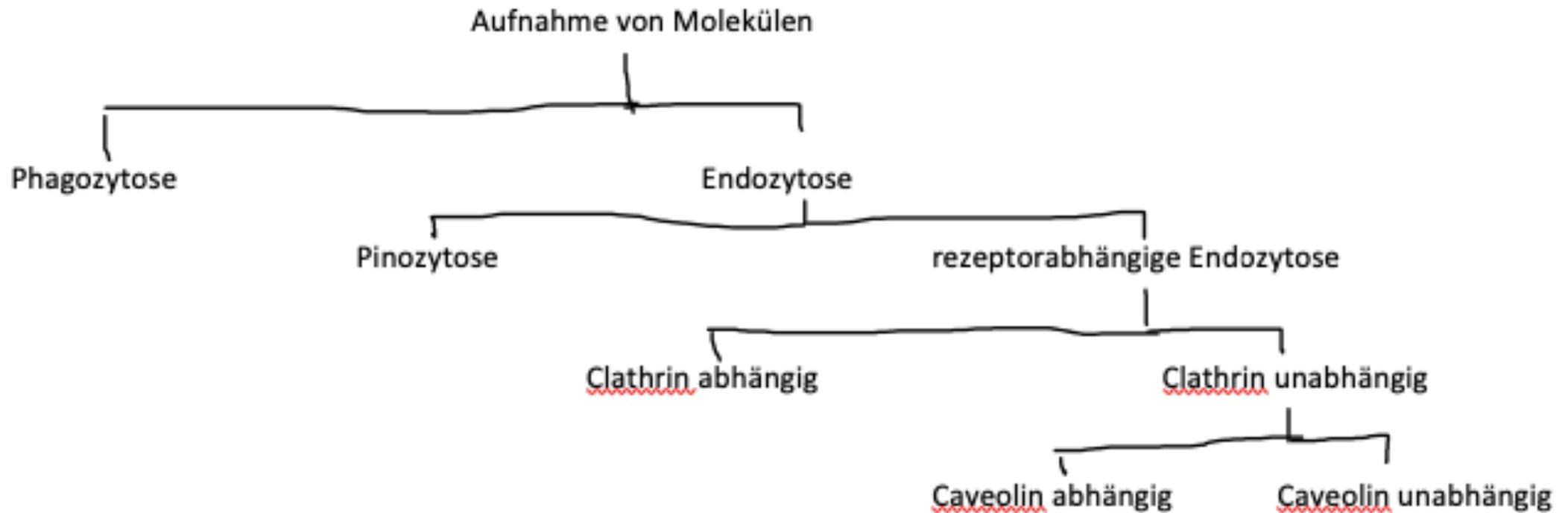
Unterschied zwischen behüllten und unbehüllten Viren

Virus-Rezeptor-Interaktion

- Attachement
- Def. Rezeptor = zelluläre Oberflächenproteine oder spez. Chem. Modifikationen an solchen
 - Häufig Proteine aus der Familie der Immunglobuline
 - Andere Oberflächenmoleküle
 - Sialinsäure (Influenza A Virus)
 - Proteoglykane (z.B. Heparansulfat für Herpesviren)
- Wechselwirkung relativ schwach
- Voraussetzung: Viruskonzentration genug gross
- Evtl. Co-Rezeptor → Herpesvirus
- Einer oder mehrere Rezeptoren

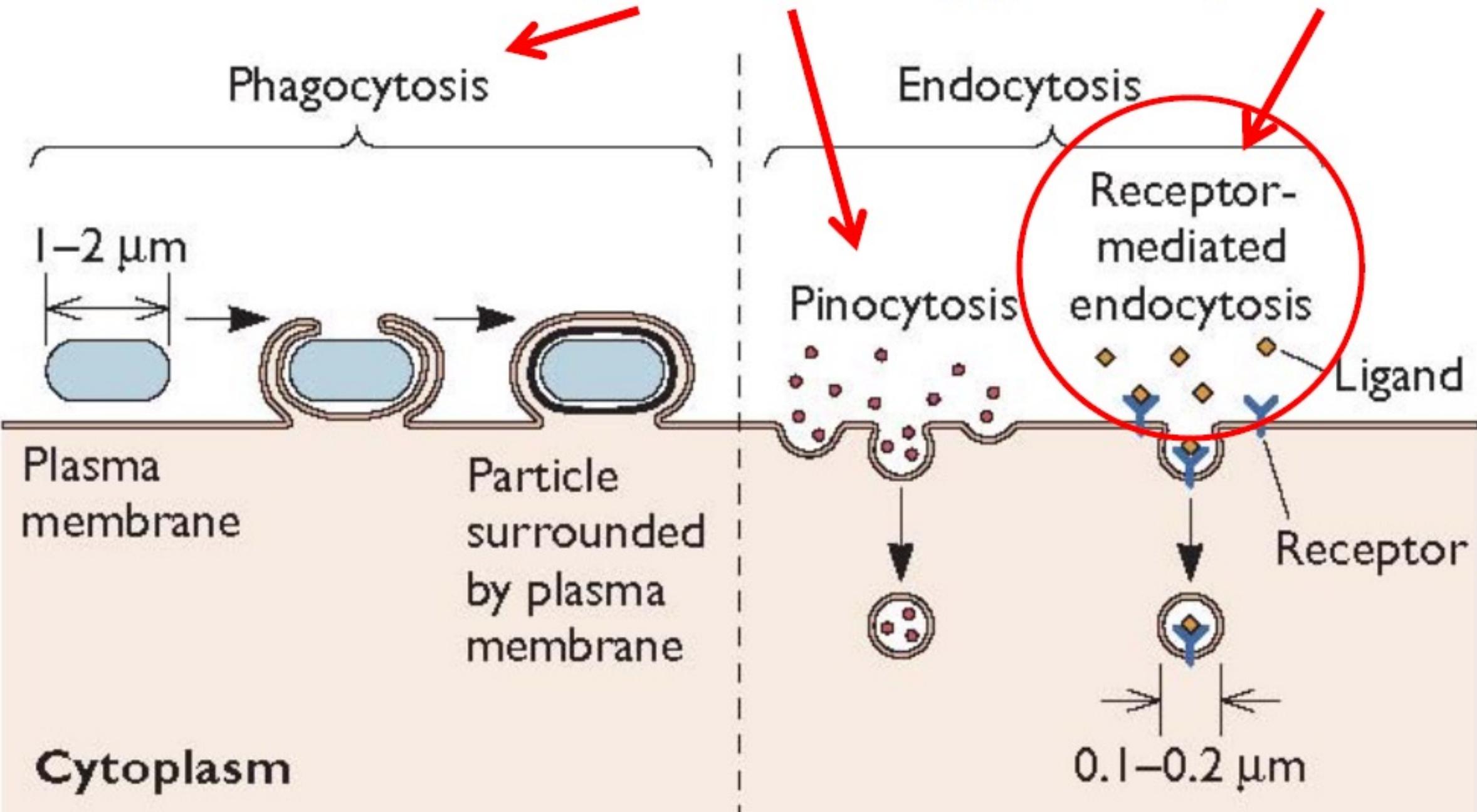
- **Behüllt:** Hüllmembranproteine, meist Glykoproteine
- **Unbehüllt:** Bindung über Kapsidproteine

Aufnahmemechanismen einer Zelle



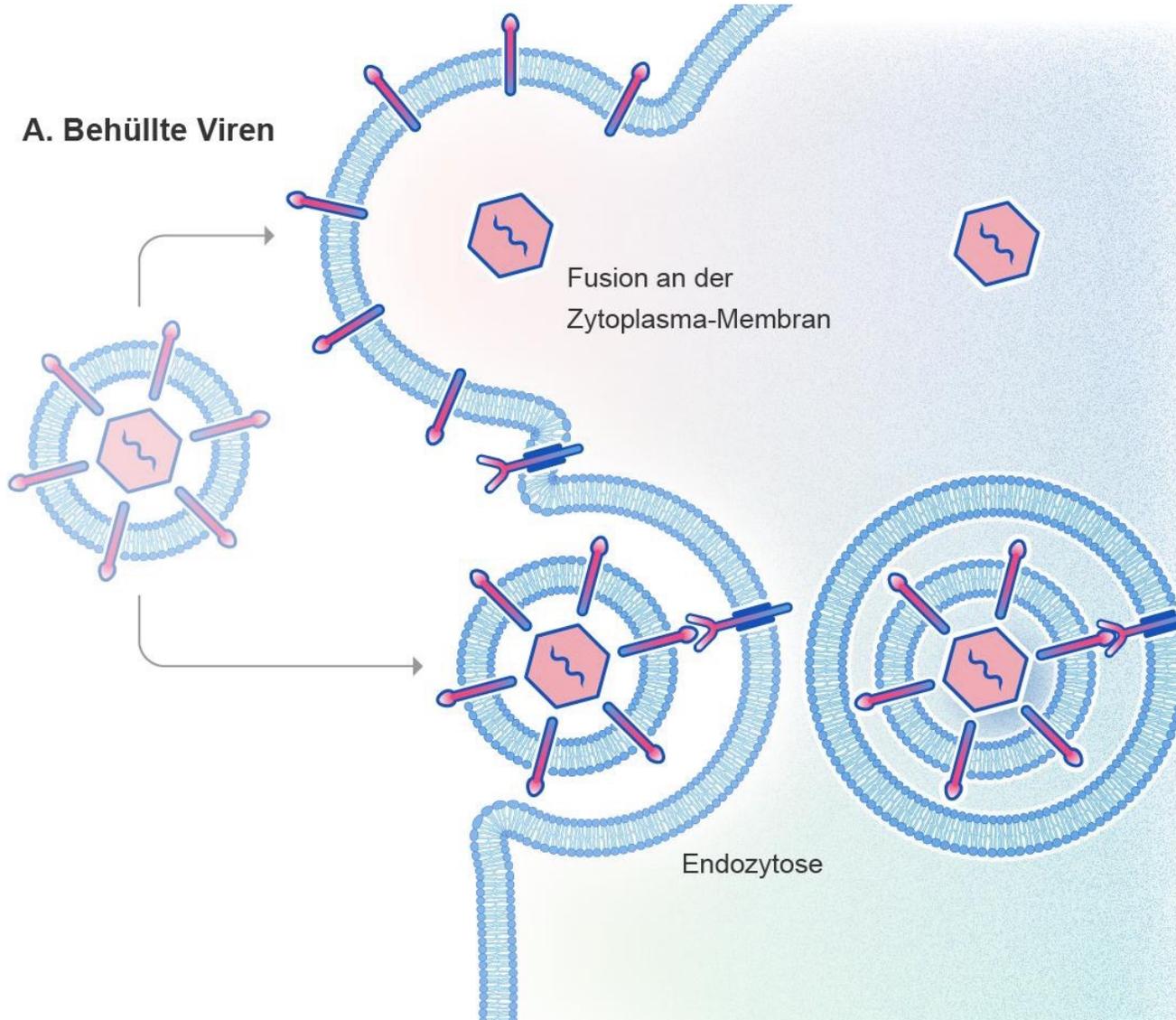
Rezeptor unabhängig

Rezeptor abhängig

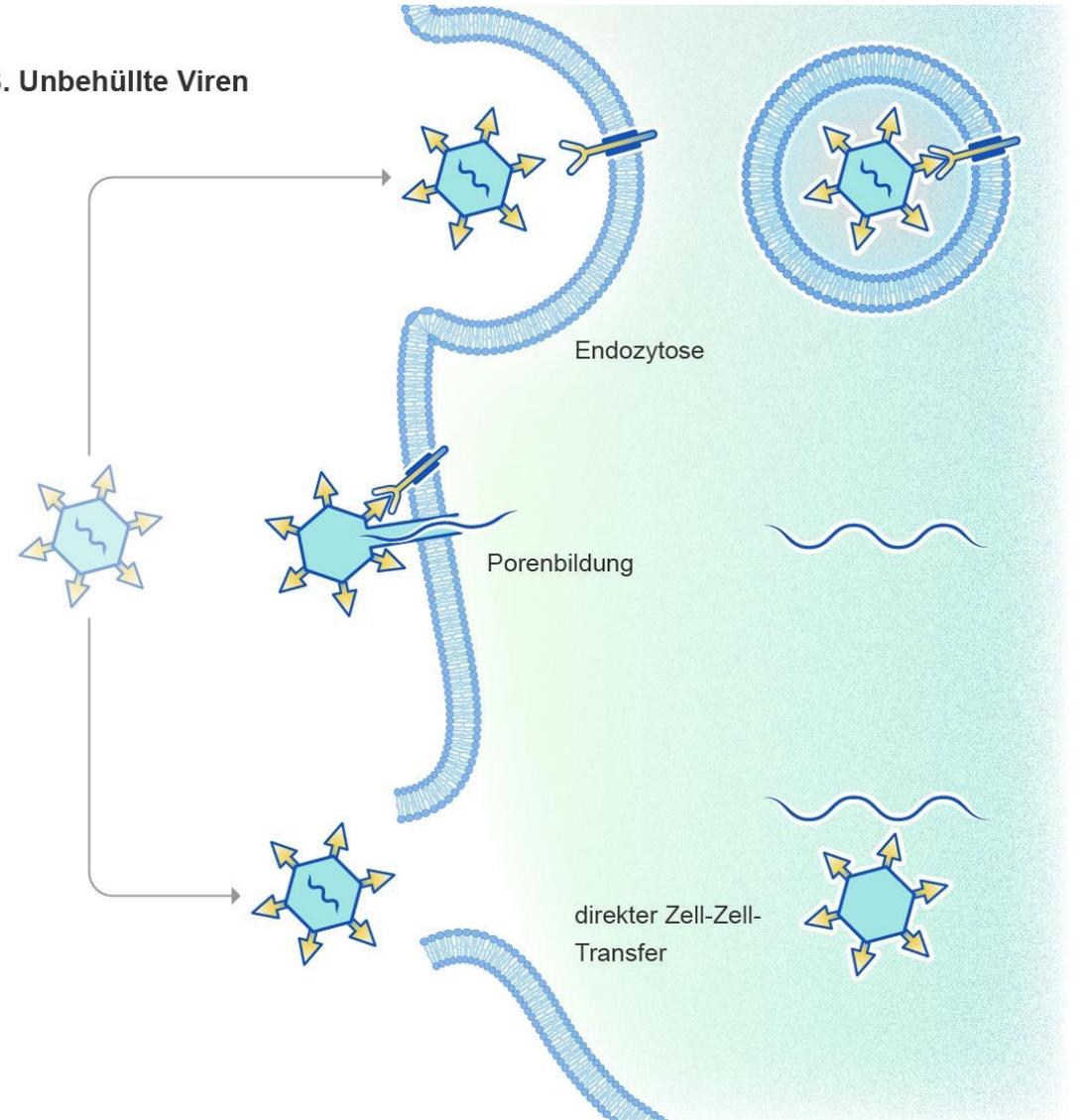


Behüllt	Unbehüllt
Fusion direkt an Zytoplasmamembran	
Rezeptorabhängige Endozytose	Rezeptorabhängige Endozytose
	Induktion der Bildung einer Pore in Zytoplasmamembran od Endosomenmembran (zB Picorna-Viren)
	Zell-Zell-Verbindungen = Plasmodesmata (zB Pflanzenviren)
	Vektoren (zB Insekten)
	Oberflächenabrasionen

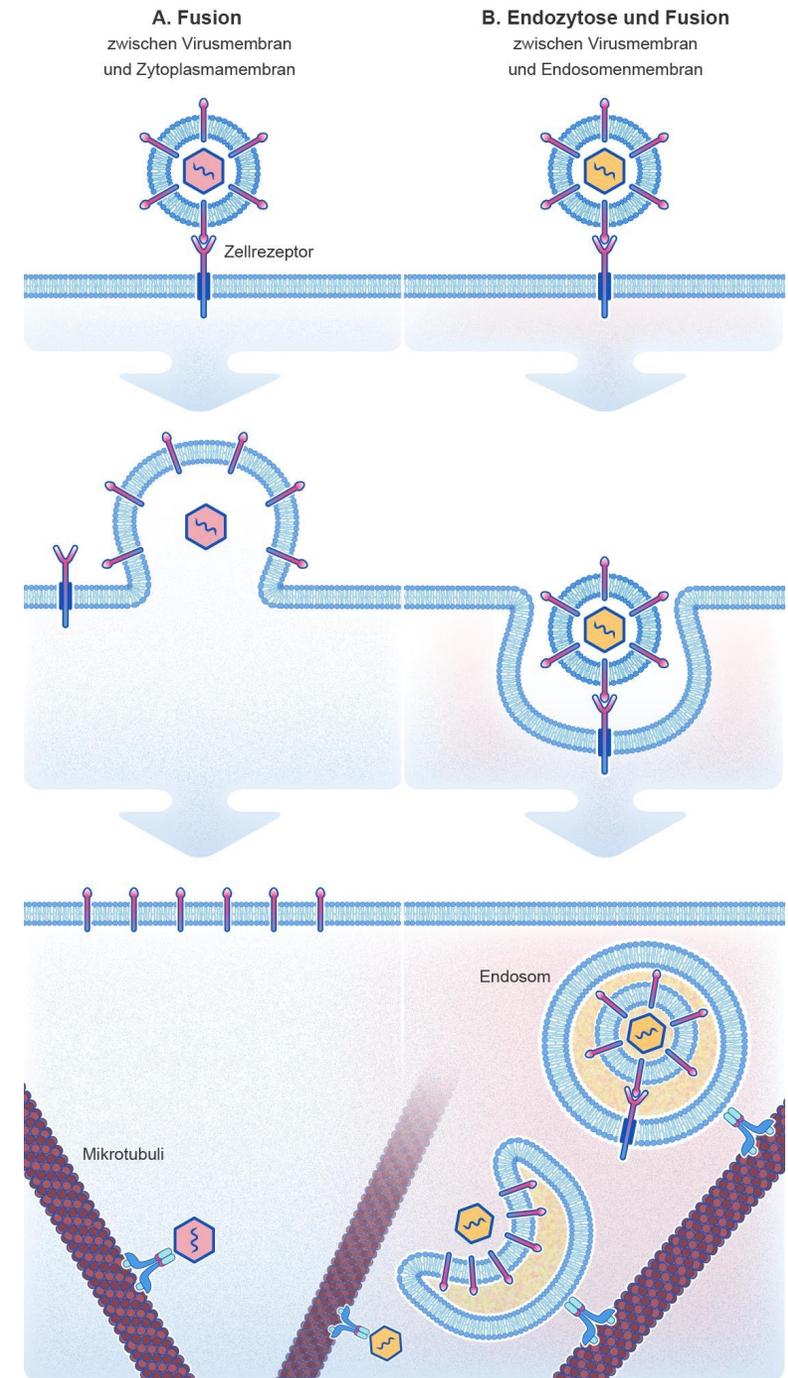
A. Behüllte Viren



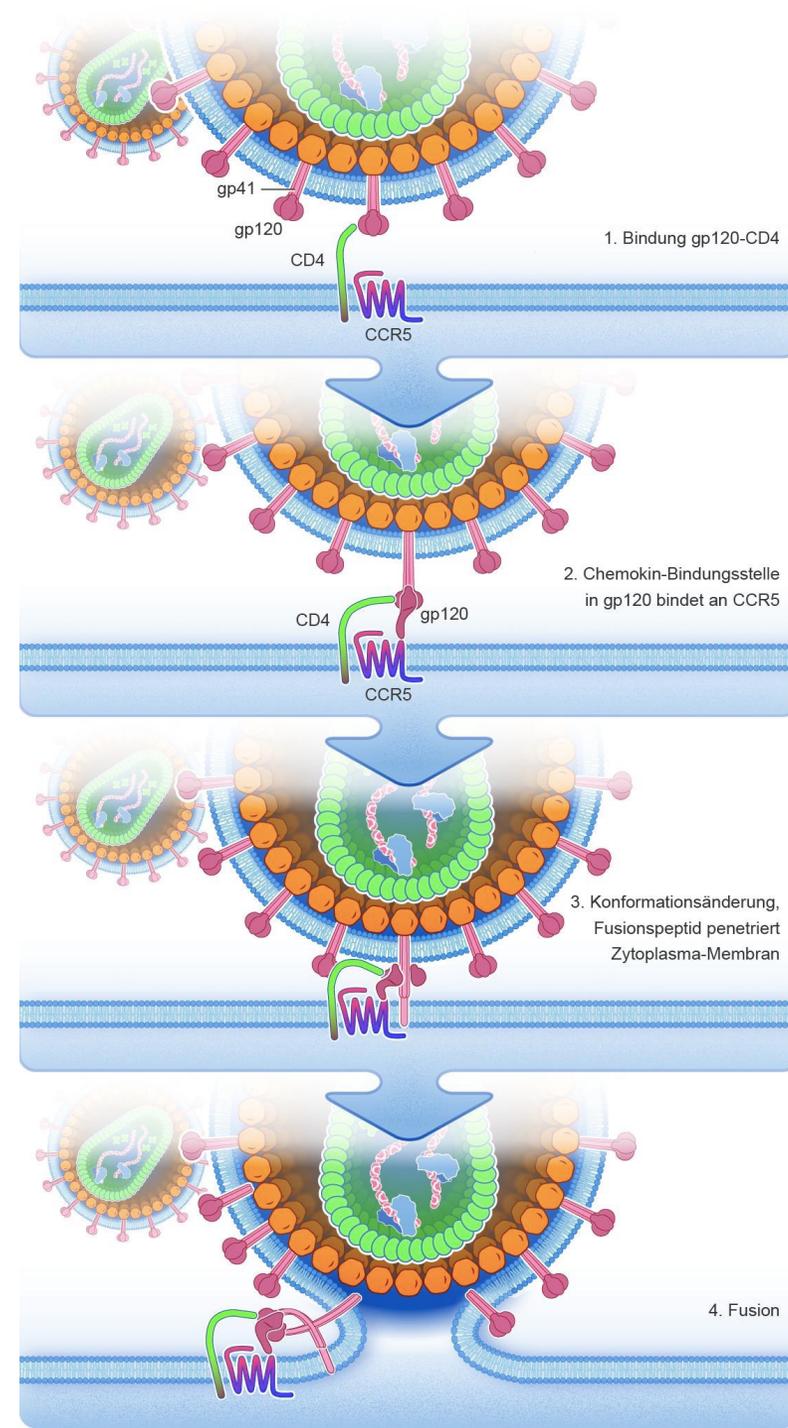
B. Unbehüllte Viren



Zelleintritt behüllter Viren



Zelleintritt durch Membranfusion



Rezeptor- und clathrinabhängige Endozytose

