

Родина Paramyxoviridae

- 1.Класифікаційне положення родини**
- 2.Загальна характеристика вірусів**
- 3.Патогенез та епідеміологічні особливості інфекцій, спричинених параміксовірусами**

RNA VIRUSES

SINGLE STRANDED
positive sense

ENVELOPED

ICOSAHEDRAL

FLAVIVIRIDAE
TOGAVIRIDAE
RETROVIRIDAE

HELICAL

CORONAVIRIDAE

NONENVELOPED

ICOSAHEDRAL

PICORNAVIRIDAE
CALICIVIRIDAE

SINGLE STRANDED
negative sense

ENVELOPED

HELICAL

ORTHOMYXOVIRIDAE
PARAMYXOVIRIDAE
RHABDOVIRIDAE
FILOVIRIDAE
BUNYAVIRIDAE
ARENAVIRIDAE

DOUBLE STRANDED

NONENVELOPED

ICOSAHEDRAL

REOVIRIDAE

Родина *Paramyxoviridae*

1. Підродина *Paramyxovirinae*

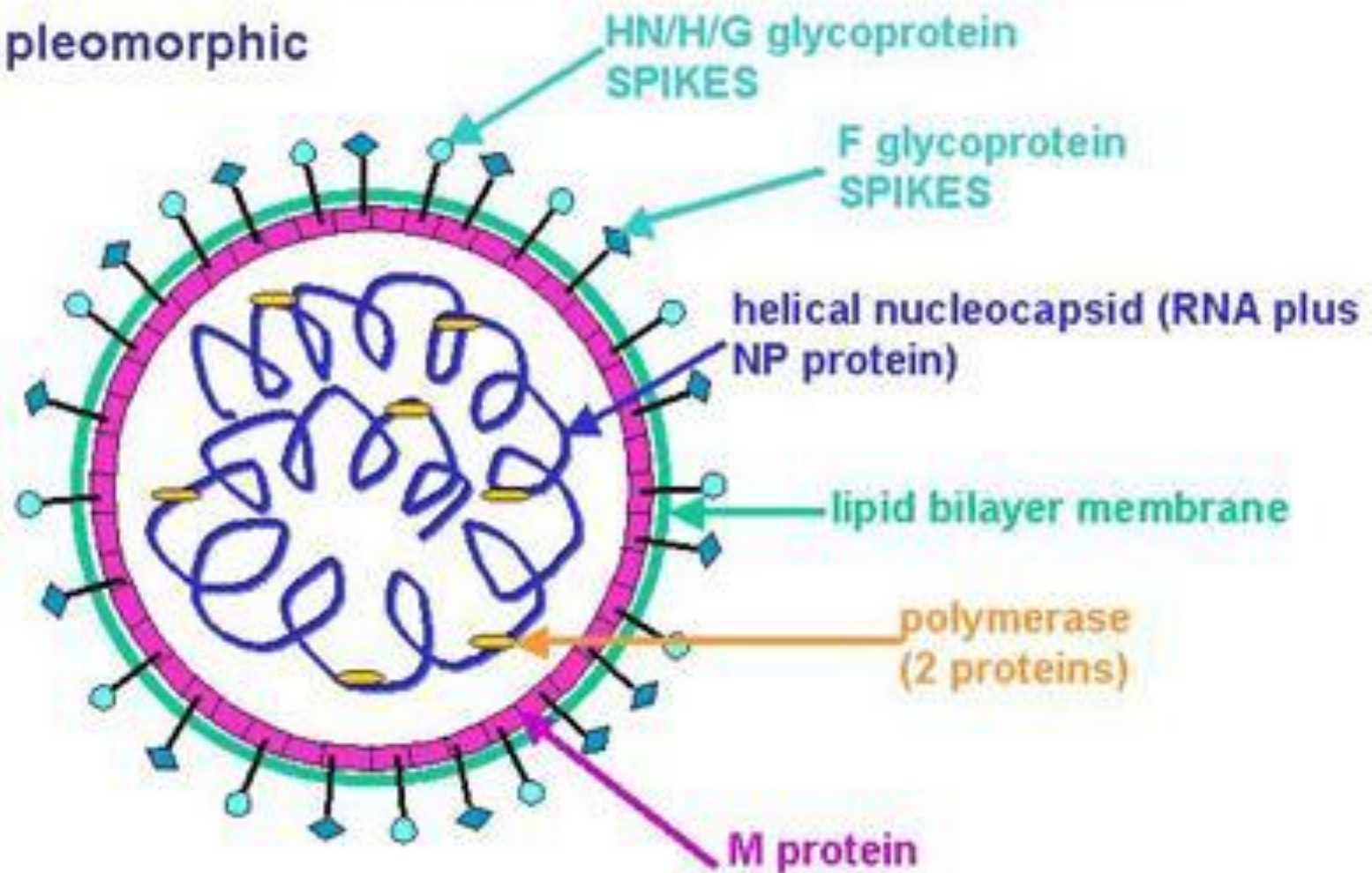
1. Рід *Aquarparamyxovirus* – параміксовірус атлантичного лосося
2. Рід *Avulavirus* – параміксовіруси птахів першого – дев'ятого типів, хвороби Ньюкасла.
3. Рід *Ferlavirus* – Fer-de-lance вірус (рептидії);
 2. Рід *Henipavirus* – австралійський вірус Хендра (коней, людей), малазійський вірус Ніпа, вірус Кумасі (кажани), вірус Цедар, вірус Мойанг.
 3. Рід *Morbilivirus* – віруси кору, чуми собак, чуми дельфінів, чуми ВРХ,.
 4. Рід *Respirovirus* – віруси парагрипу корів 3; парагрипу людини 1, 3; Сендай (мишачій парагрип); парагрипу мавп 10.
 5. Рід *Rubulavirus* – параміксовіруси птахів 2–9; віруси парагрипу людини 2, 4а та 4б; епідемічного паротиту; краснухи свиней; парагрипу мавп 5 та 41.

Підродина *Pneumovirinae*

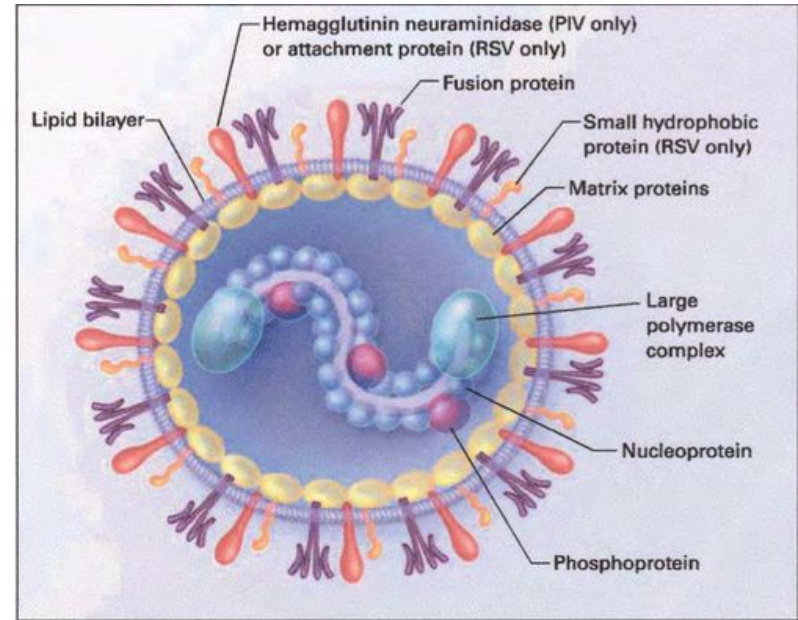
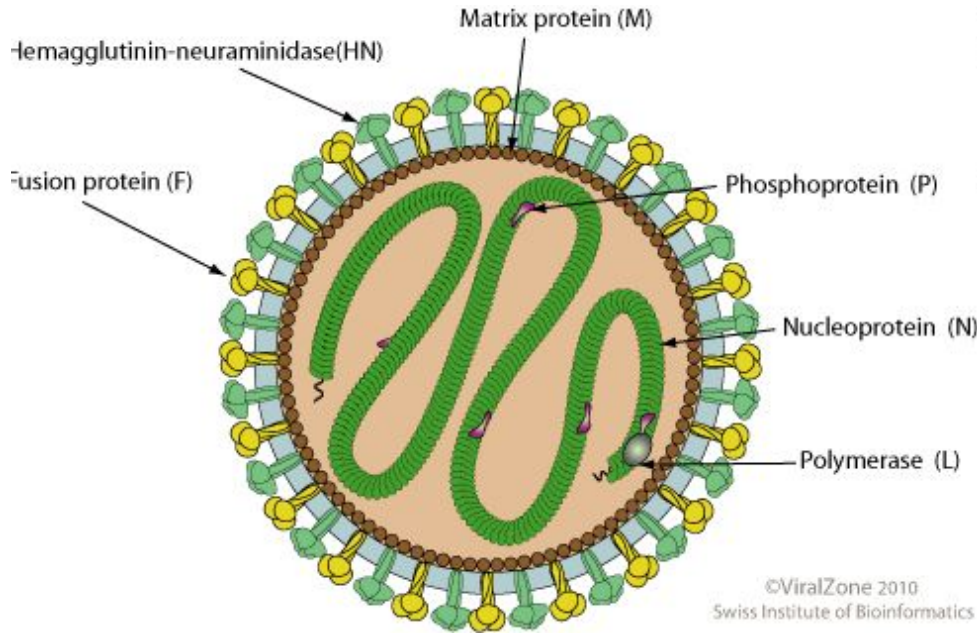
1. Рід *Metapneumovirus* – вірус ринотрахеїту індиків, метапневмовіруси людини.
2. Рід *Pneumovirus* – респіраторно-синцитіальний вірус людини, вірус пневмонії мишей.

PARAMYXOVIRUSES

pleomorphic



Морфологія



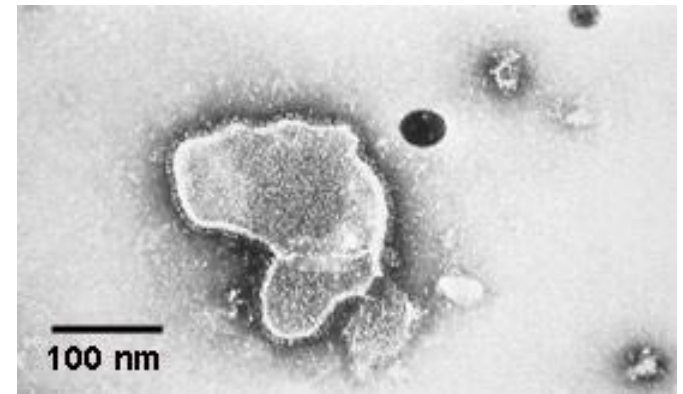
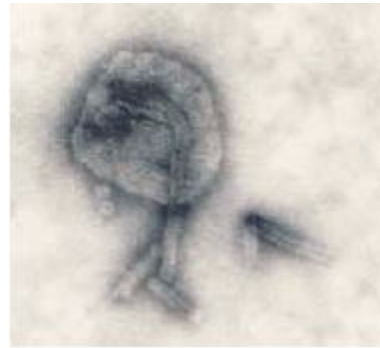
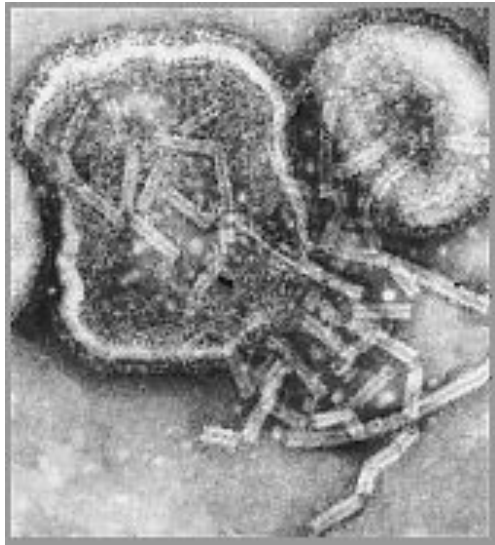
РС вірус

Віріони плейоморфні, часто сферичної форми, діаметром 120 нм.

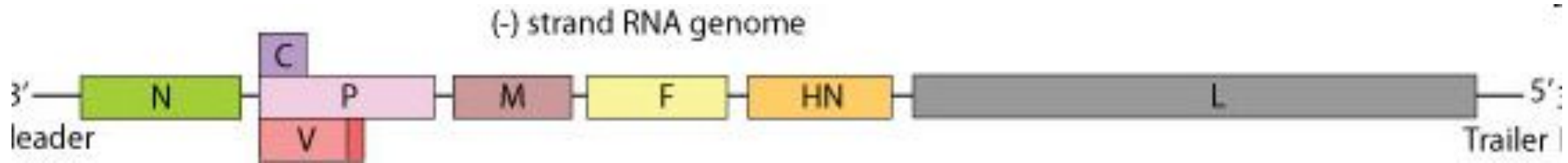
Присутня ліпидовмісна оболонка.

Нуклеокапсид - спірального типу симетрії, що складається із несеgmentованої РНК та білка.

Довжина нуклеокапсиду до 1000 нм, діаметр 13-18 нм, крок спіралі 5,5-7 нм.



Геном



Віріони містять єдину лінійну молекулу 1-л РНК негативної полярності. Вона не інфекційна.

Геном 6-10 генів.

Розмір РНК – вірус хвороби Ньюкстла – 15,156; РС вірус – 15,222, ОВ 5–15,244, вірус Сендай – 15,285, вірус паротиту – 15,385, вірус парагрипу людини 3 – 15,244, вірус парагрипу людини 2 – 15,646 та вірус кору – 15,892 б.

Деякі віріони містять + РНК. Маса геному – $5-7 \times 10^6$ Да, це відповідає 0,5 % сухої маси віріону.

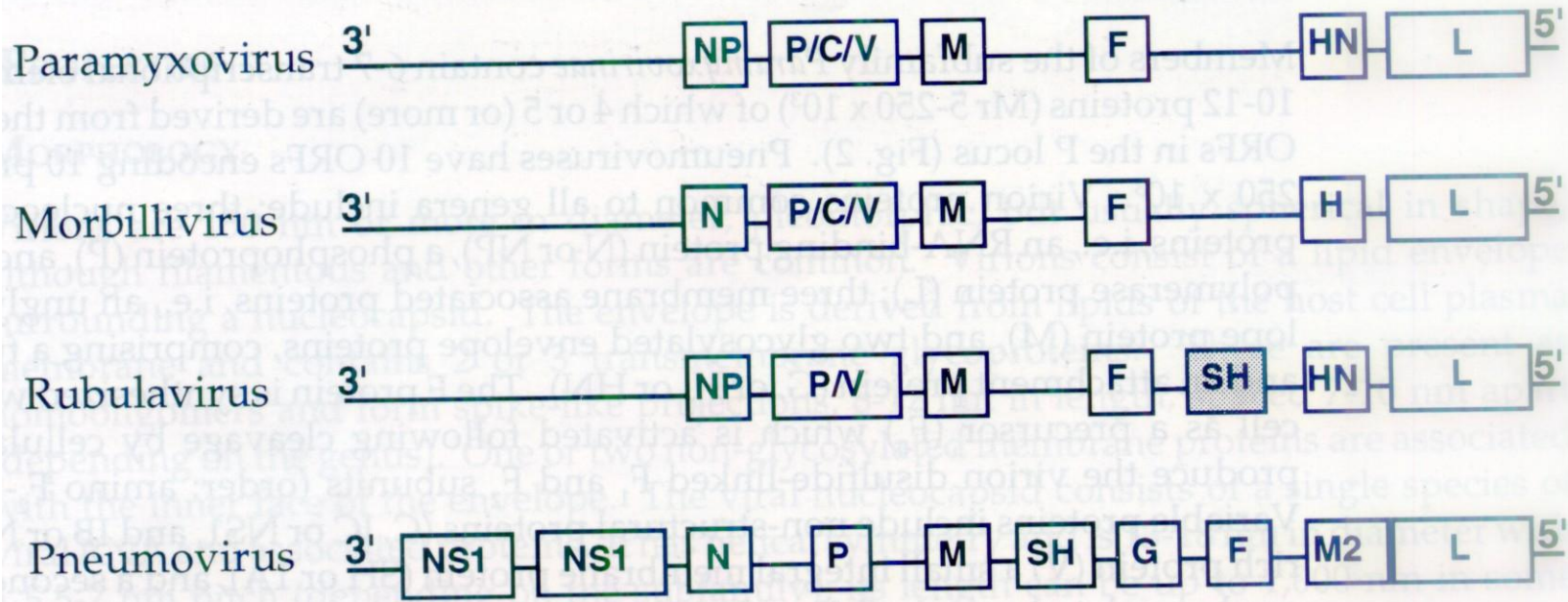


Figure 2: Maps of genomic RNAs (3'-to-5') of the four genera of the family *Paramyxoviridae*. Each box represents a separately encoded mRNA. Boxes identify ORFs; multiple distinct ORFs within a single sequence are indicated by slashes. The lengths of the boxes and intervening or preceding spaces (lines) are not to scale, the spacing only emphasizes the common proteins between genera. The D ORF present in some viruses is not shown. In some viruses (notably in the genus *Paramyxovirus* the V ORF might be a non-expressed relic. In the genus *Rubulavirus* some species lack the SH gene (shaded box). In the genus *Pneumovirus*, respiratory syncytial virus has a transcriptional overlap at M2 and L (black box) although pneumonia virus of mice (PVM) does not. TRTV is also distinct in having a different gene order at the 5' end, i.e., (3') F-M2-SH-G-L (5'). There are conserved trinucleotides that serve as intergenic sequences for the paramyxoviruses and morbilliviruses. For rubulaviruses and pneumoviruses the intergenic sequences are variable (1-31, or 1-57 nucleotides long, respectively).

Вірусні білки

Представники підродини *Paramyxovirinae* містять 6-7 транскриптів, що кодують 10-12 білків (М 5-250 кДа), з яких 4-5 чи більше формуються за рахунок механізму перекривання відкритих рамок зчитування у локусі Р.

Представники підродини *Pneumovirinae* мають 8-10 відкритих рамок зчитування та кодують 8- 11 білків з М – 4,8-250 кДа.

Вірусні білки та їх властивості

Размер			Локализация		Предполагаемые свойства и важные особенности
Белок	Аминокислотных остатков	Молекулярная масса (кДа)	В инфицированной клетке	В вирионе	
Нуклеопротеин (nucleo-protein-N) 	525	60	Цитоплазма	Нуклео-капсид	Наиболее широко представлен среди вирусных белков, связывается с + и – РНК, фосфорилирован.
Фосфопротеин (P protein) 	507	72	Цитоплазма	Нуклео-капсид	Более распространен в инфицированных клетках, чем в вирионах, участвует в регуляции транскрипции и репликации, образует комплекс с N и L, фосфорилирован.
Белок С	186	21	Цитоплазма и ядро	Неструктурный	Транслируется с того же транскрипта, что и Р, но со сдвигом рамки. Возможно, «даун»-регулятор транскрипции.
Белок V	298	40	Цитоплазма	Неструктурный	Считывается с редактированного транскрипта гена Р, фосфорилирован, богатый цистеином С-конец, функция неизвестна.

Вірусні білки та їх властивості

Мембранний
(M protein)



335 38

Внутренний листок плазматической мембраны, цитоплазма (персистентно инфицированные клетки)

Внутренняя поверхность мембраны

Сборка вирионов и их инкапсуляция
Возможно ингибирует транскрипцию.

Белок слияния
(F protein)



553 60

Эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и плазматическая мембрана

Транс-мембранный (тип I) поверхностный белок

В комплексе с гемагглютинином обеспечивает слияние мембран, внедрение вирусного материала в клетку и гемолитическую активность. Образуется из неактивного 60 кДа предшественника F_0 путем протеолитического расщепления на две субъединицы F_1 (41 кДа) и F_2 (18 кДа), ковалентно связанных между собой. Гликозилирован.

Гемагглютинин
(H protein)



617 78

Эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и плазматическая мембрана

Транс-мембранный (тип II) поверхностный белок

Связывание с клеточным рецептором, гемагглютинирующая активность. Гомодимер, связан дисульфидными мостиками. Гликозилирован.

Большой
(L protein)



2213 200

Цитоплазма

Нуклеокапсид

Каталитическая субъединица вирусной РНК полимеразы, осуществляющая как транскрипцию, так и репликацию. Присутствует в наименьших количествах. Формирует комплекс с белком Р.

Морфологія

Пепломери “HN” та “F” є антигенами і відповідають за:

- приєднання до клітини-хазяїна,
 - опосередковане злиття мембран,
 - активність гемолізину.
-
- Є провідними факторами у розвитку інфекції та патогенезі.

Ліпіди

- Ліпіди ліпідної оболонки віріону становлять близько 20–25 % його маси. Вони походять із плазматичної мембрани клітини-хазяїна.

Вуглеводи

- Вуглеводи у складі глікопротеїнів і гліколіпідів становлять 6% маси віріону. Їх склад залежить від клітини-хазяїна. Вони представлені N-глікозилльованими частинами ланцюга глікопротеїнів, гліколіпідами й мукополісахаридами.
- У представників підродини *Pneumovirinae* білок прикріплення G глікозилльований. SH-білок РС-вірусу містить полілактозамін.

Фізико-хімічні властивості

- Маса віріону становить 500×10^3 кДа та значно більше для тих віріонів, що мають мультиплоїдний геном. Плавуча густина в градієнті цукрози 1,18 – 1,2 г/см³, у хлориді цезію – 1,24 г/см³. S20w1000 S.
- Віріони чутливі до підвищеної температури, неіонних детергентів, формальдегіду, окисників, трипсину та фосфоліпаз. Наприклад, при 36–37 °С протягом 24–60 год вони майже повністю втрачають інфекційну активність. При мінусових температурах зберігаються довше, наприклад, при –60 °С залишаються активними протягом 6 міс., а додавання 5% курячої сироватки, 3% бичачого альбуміну чи 30% нейтрального гліцерину сприяє стабілізації інфекційності.
- Білки становлять 70% від сухої маси, ліпіди – 20–25%, вуглеводи – 6%.

Характеристика родів родини Paramyxoviridae

Властиво- сті	Paramyxovirinae			Pneumovirinae	
	Respiro	Rubula	Morbilli	Pneumo	Metapneumo
Віруси людини	Parainfluenza 1,3	Mumps, parainfluenza 2,4a,4b	Measles	RSV	Human metapneumo virus
Серотипи	1 each	1 each	1	2	??
F Prot	+	+	+	+	+
Haemolysin	+	+	+	NO HAEMOLYIN NO HA NO NA	
HA	+2	+2	+3		
NA	+2	+2	NO NA		

Властивості поверхневих білків

- **F** глікопротеїн Також має активність гемолізину
- **HN** глікопротеїнАктивності гемаглютиніну та нейрамінідази
- **Гемаглютинація еритроцитів** ефективно відбувається за допомогою глікопротеїну **H** (ніж через брак нейрамінідазної активності)

Клітинні рецептори

РС вірус: гепарин сульфат

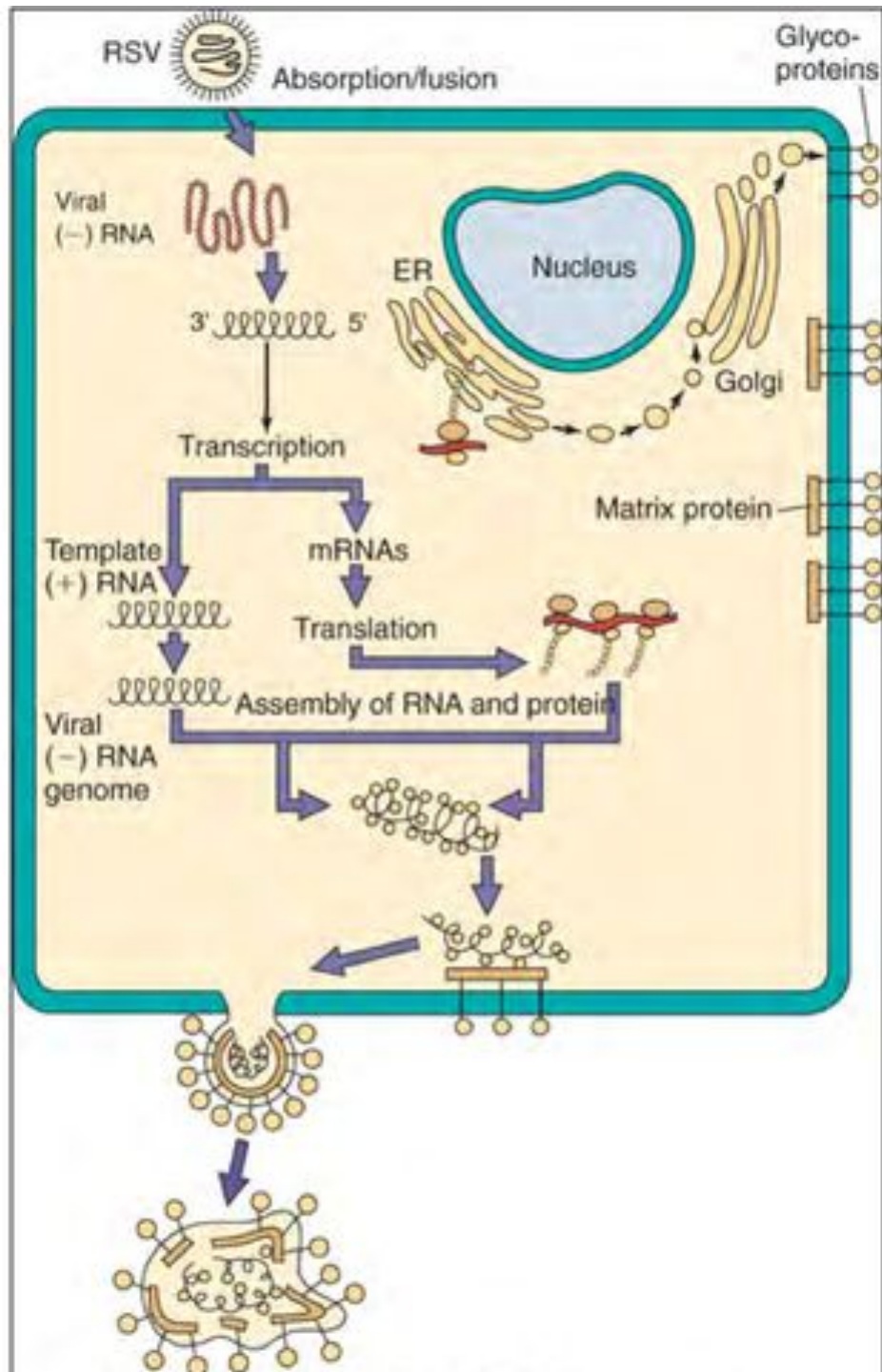
вірус кору: CD46, SLAMF1

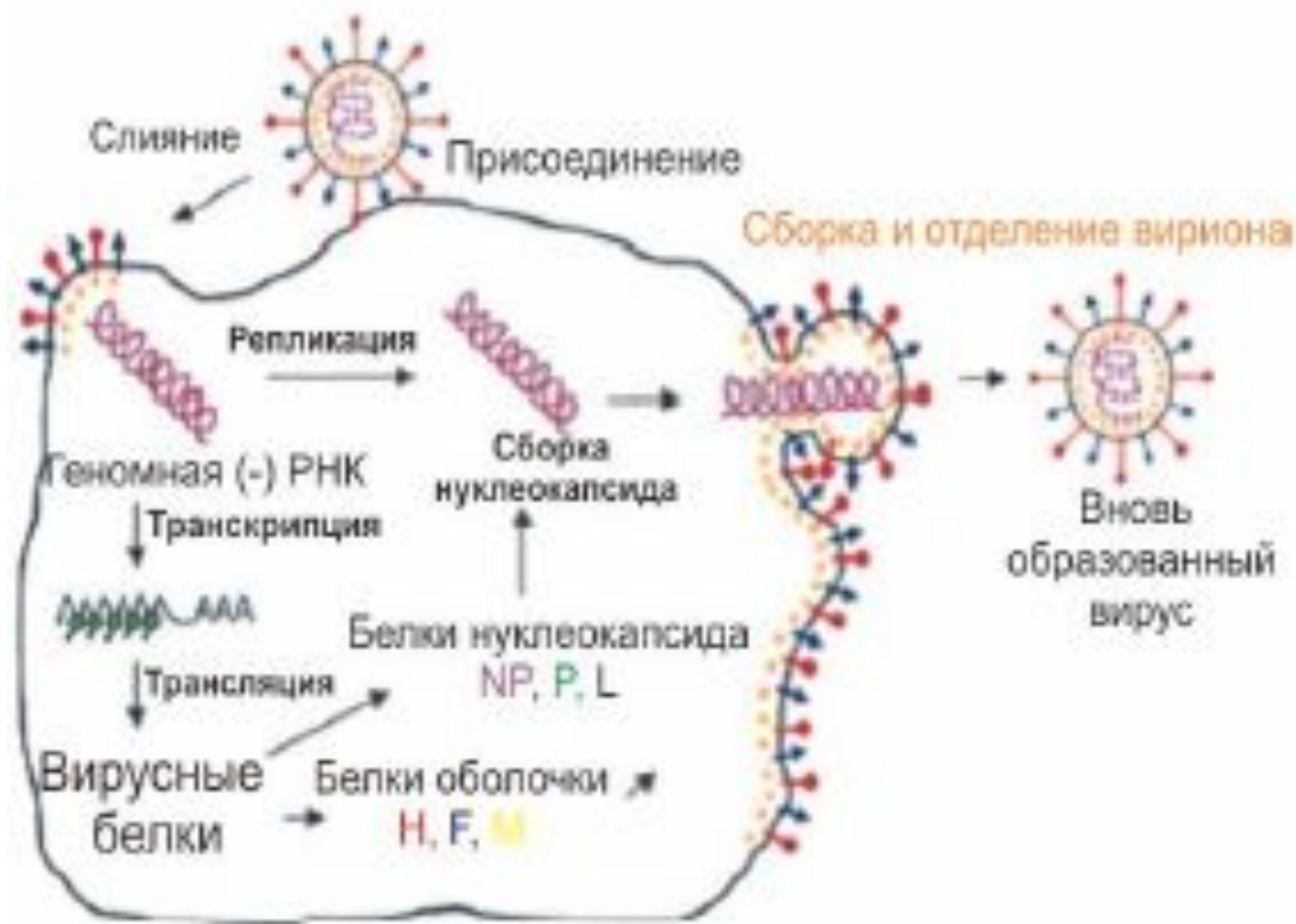
вірус Ніпах: EFNB2, EFNB3

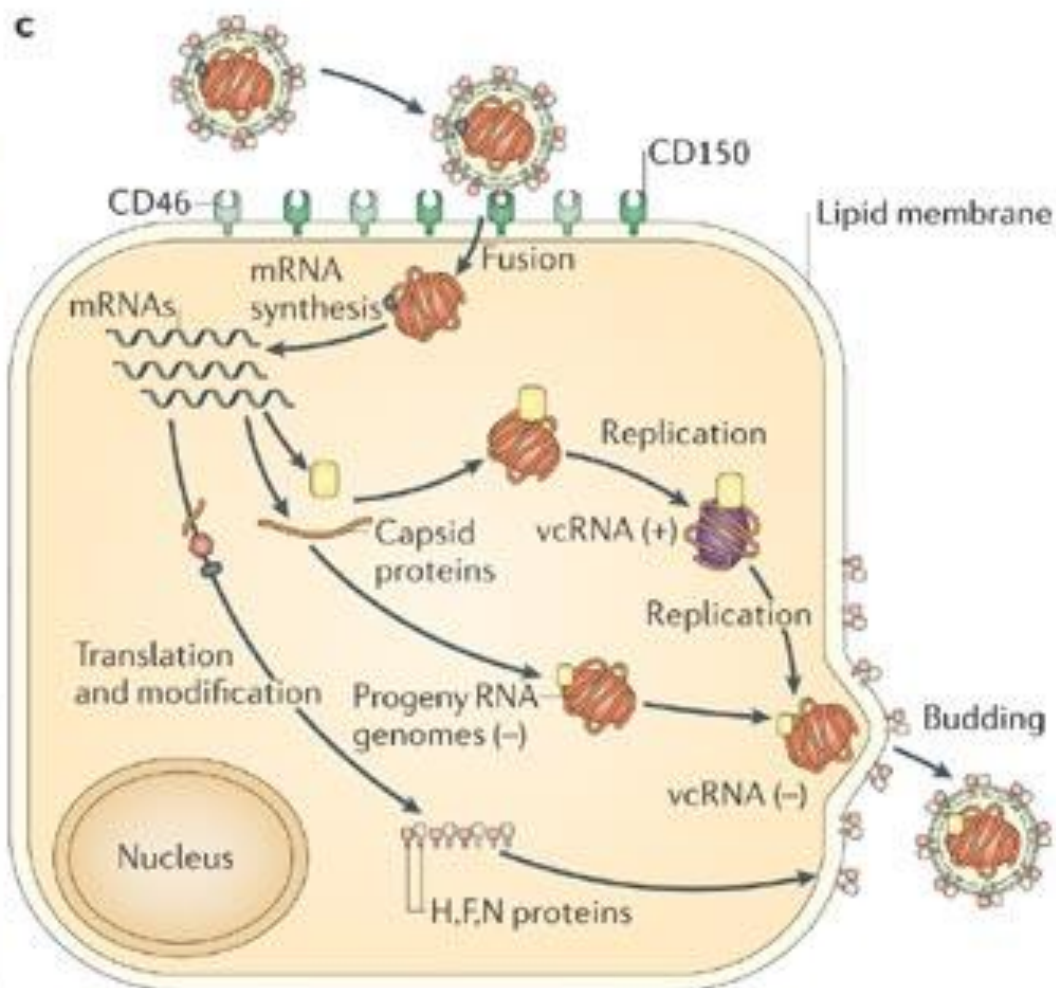
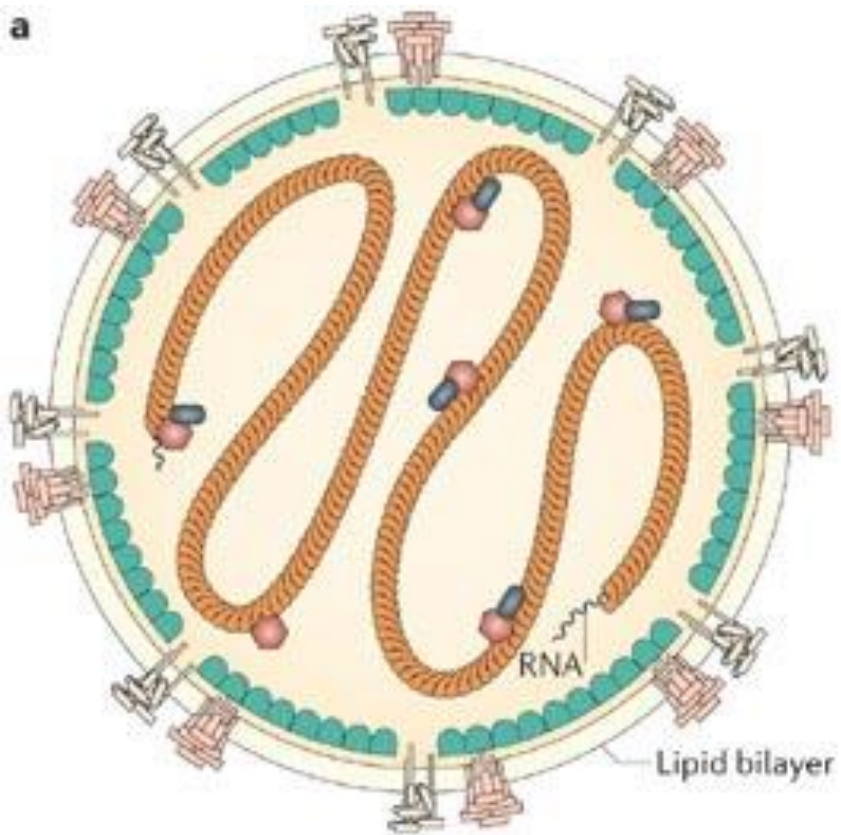
вірус Сендай: ASGR2, сіалова кислота

Репродукція

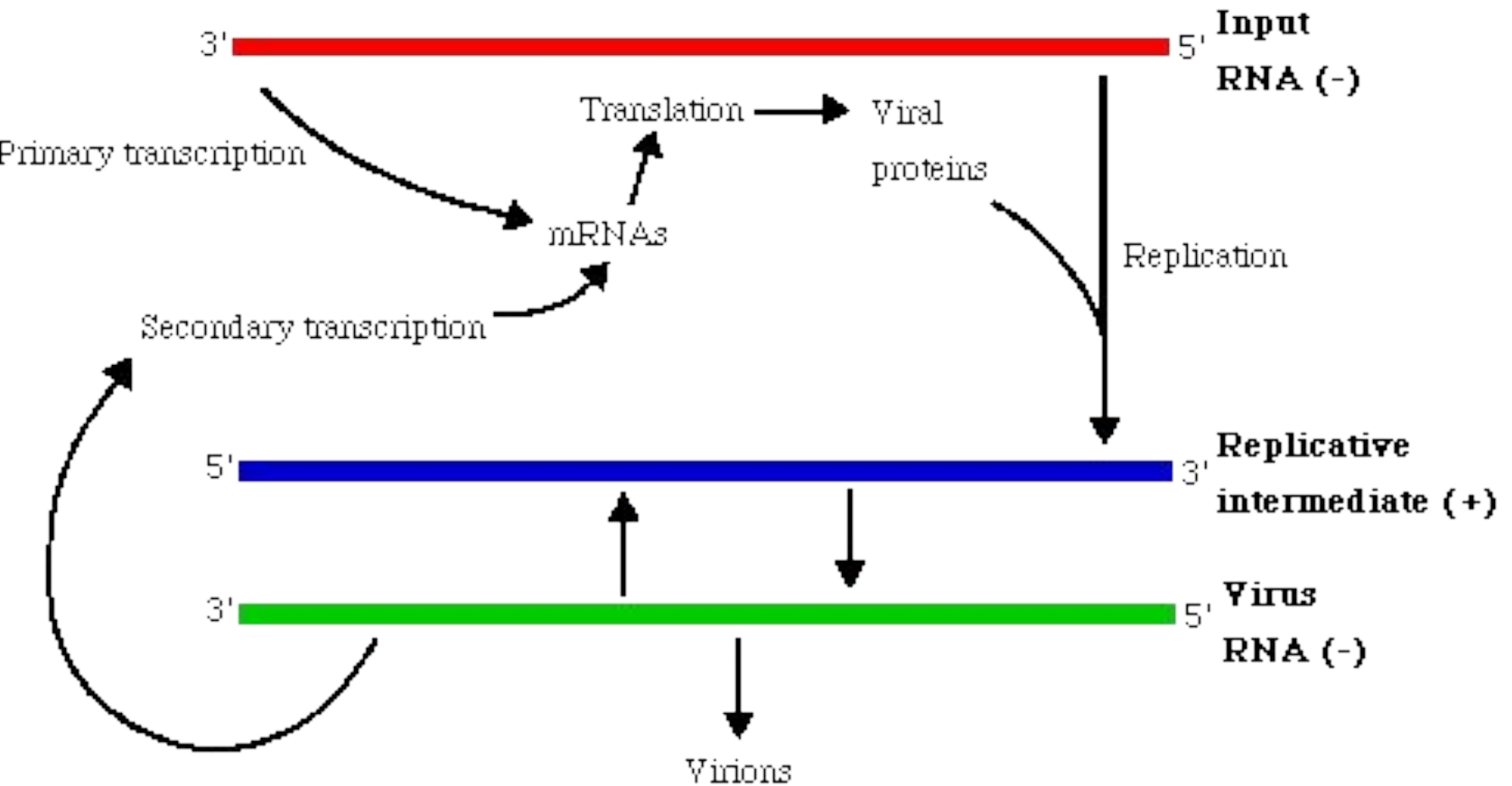
1. Вірус приєднується до рецепторів клітини-хазяїна за допомогою глікопротеїнів HN, H чи G.
2. Злиття з плазматичною мембраною, звільнення нуклеокапсиду у цитоплазу.
3. Послідовна транскрипція, кепування та поліаденілювання мРНК відбувається у цитоплазмі.
4. По мірі синтезу достатньої кількості нуклеопротеїнів для енкапсидації] новосинтезованих антигеномів та геномів починається реплікація.
5. Рибонуклеокапсиди взаємодіють з матриксним протеїном біля внутрішньої поверхні ПМ. Віріони звільняються з клітини шляхом брунькування.



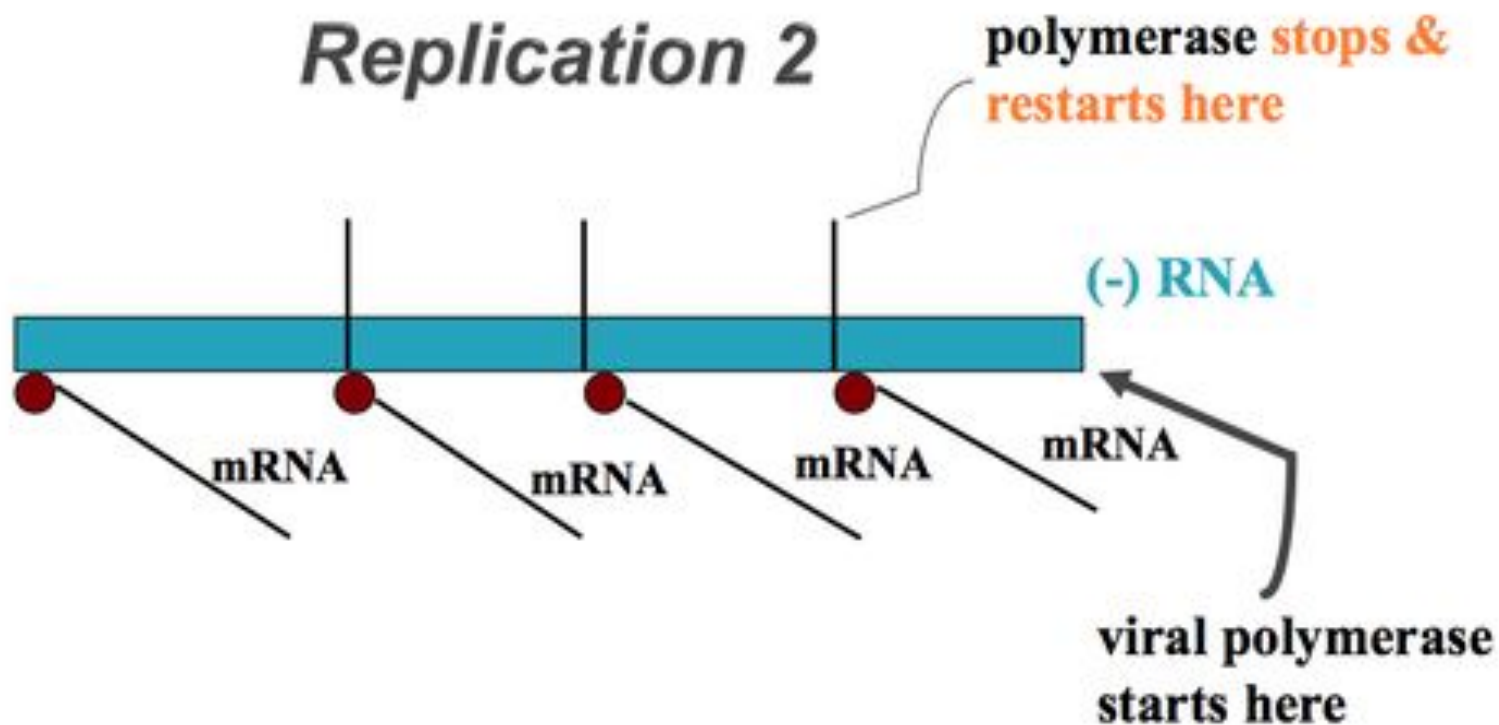




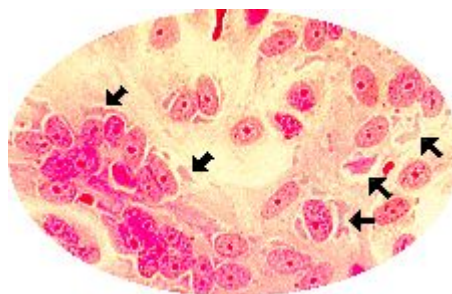
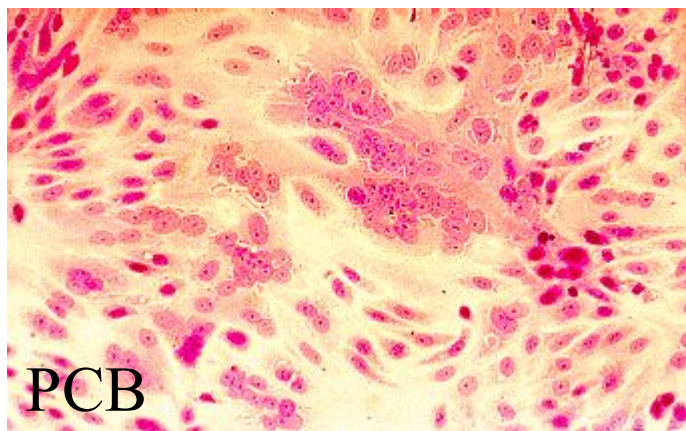
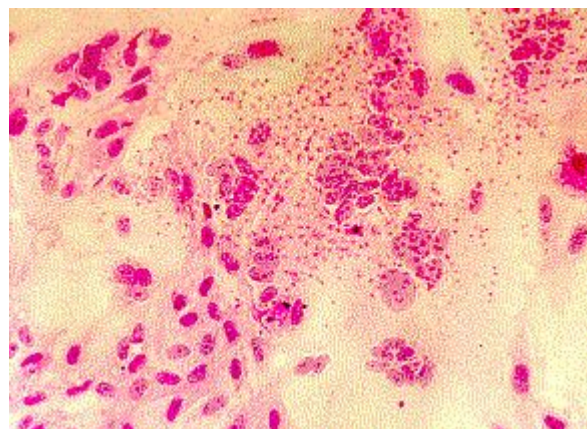
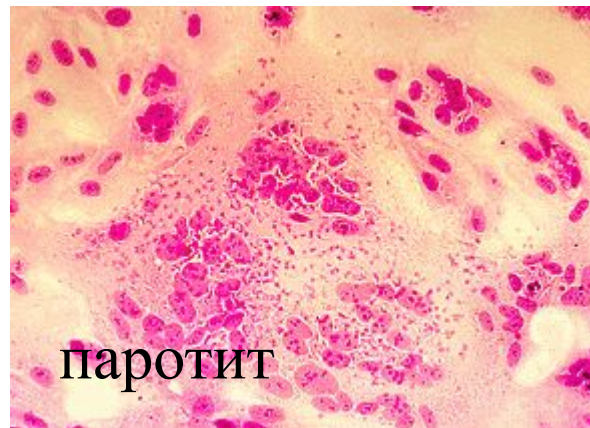
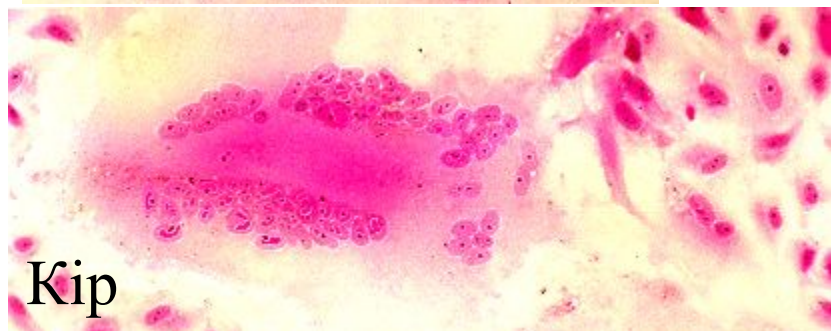
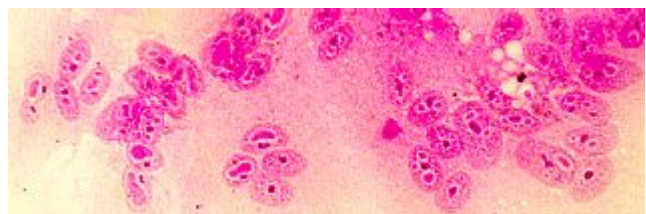
Експресія геному



Replication 2



ЦПД



Біологічні властивості

- Параміксовіруси відомі як збудники хвороб хребетних, переважно ссавців і птахів.
- Передавання здійснюється горизонтально, переважно через дихальні шляхи, де починається інфекційний процес і де він може закінчитися (РС-вірус і віруси парагрипу людини) або поширитися на лімфоїдну та епітеліальні тканини (кір), слинні залози, ЦНС, ендотелій (паротит, хвороба Ньюкасла).

	RSV	RV	Influenza virus
Est. occurrence	700/1000	Half of all infants in 1 st year	5– 30%
Seasonality	Winter	Fall & Spring	Epidemics
Severity	Bronchiolitis requiring hospital	Same	same
Control	Specific Ab Antiviral drug (ribavirin)	Nothing	Seasonal vaccine Antiviral drugs (oseltamivir & zanamivir)
Immuno-pathology	Strong association: Host factors may lead to pathogenic rather than protective response	Role of IL-8	Cytokine storm

Парагрип

Типова краплинна інфекція. Інкубаційний період коливається від 2 до 6 днів.

Типи 1,2,3 - етіологічні агенти важких ураженнях респіраторногог тракту у немовлят та дітей молодшого віку. 4 серотип не викликає серйозних захворювань навіть при первинній інфекції.

Серед дітей до 3 років переважають інфекції, спричинені вірусами парагрипу 1 та 3 типу, а у віці від 4 до 14 років – вірусом парагрипу 2 типу.

Сезонність парагрипозних інфекцій подібна до сезонності інших краплинних інфецій. Вони реєструються проягом усього року, зростаючи восени та навесні.

Парагрип

Для парагрипозної інфекції характерний повільний розвиток хвороби, відсутність чи слабка виявленість симптомів токсикозу, невисока тривала гарячка, помірні катаральні явища з переважним ураженням слизової оболонки гортані.

Ураження слизової оболонки гортані типове при парагрипозній інфекції. У дітей при інфекції, обумовленій вірусом парагрипу 2-го типу, **можливий розвиток гострого стенозуючого ларинготрахеїту.**

Серотипи 2 та 3 спричинюють ураження респіраторного тракту з явищами бронхіту, бронхіоліту, бронхопневмонії, крупу і гострого стенозуючого ларинготрахеїту.

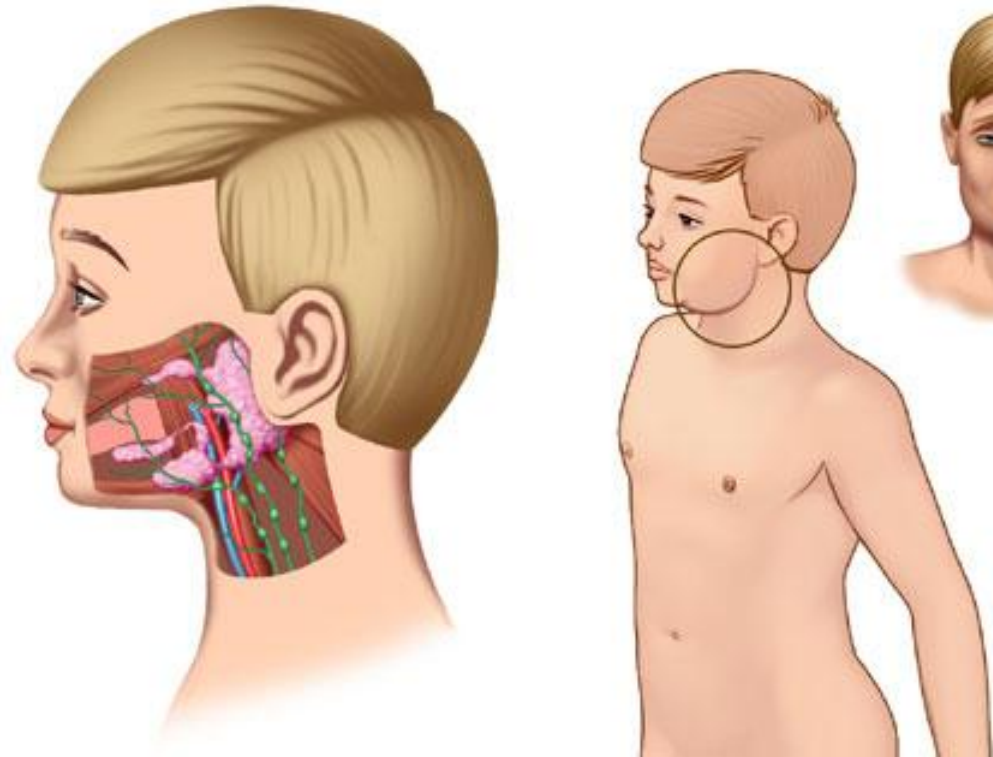
Ураження бронхів та легень зумовлюється не тільки дією вірусів, але й вторинною бактеріальною мікофлорою. Найтяжче у дітей протікає круп, ускладнений пневмонією, що може закінчуватися летально.

Епідемічний паротит



Mumps: Note the bilateral parotid and submandibular gland enlargement.

Дитина заразна 3 дні до збільшення залоз і до 7-го дня після того як воно пройшло.



Інкубаційний період- 12-21 день.

Симптоми: збільшення та ущільнення залоз на обличчі з одного чи обох боків, біль в горлі.

**Virus enters
respiratory tract**

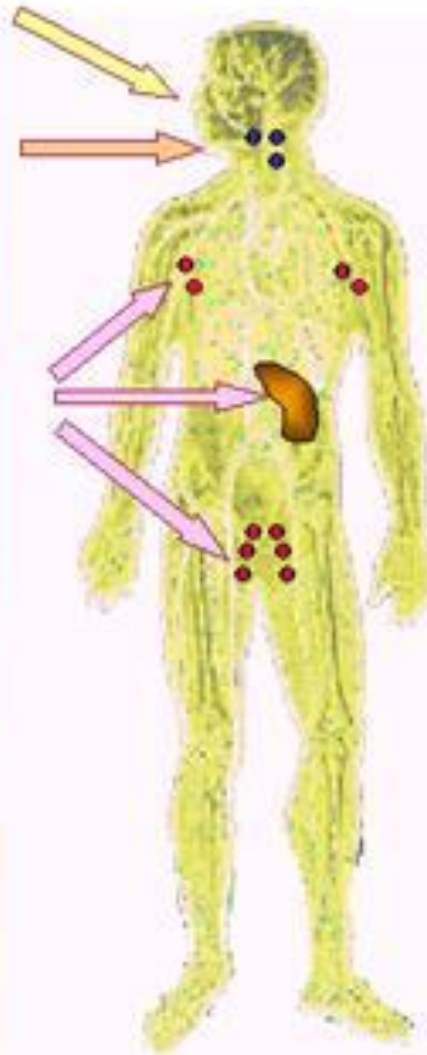
**Virus grows in
salivary glands and
local lymphoid
tissue**

**Virus spreads to
spleen and distant
lymphoid tissue**

Viremia

**Virus spreads
throughout body to
testes, ovary,
pancreas, thyroid,
salivary glands**

DISEASE



7-10 days

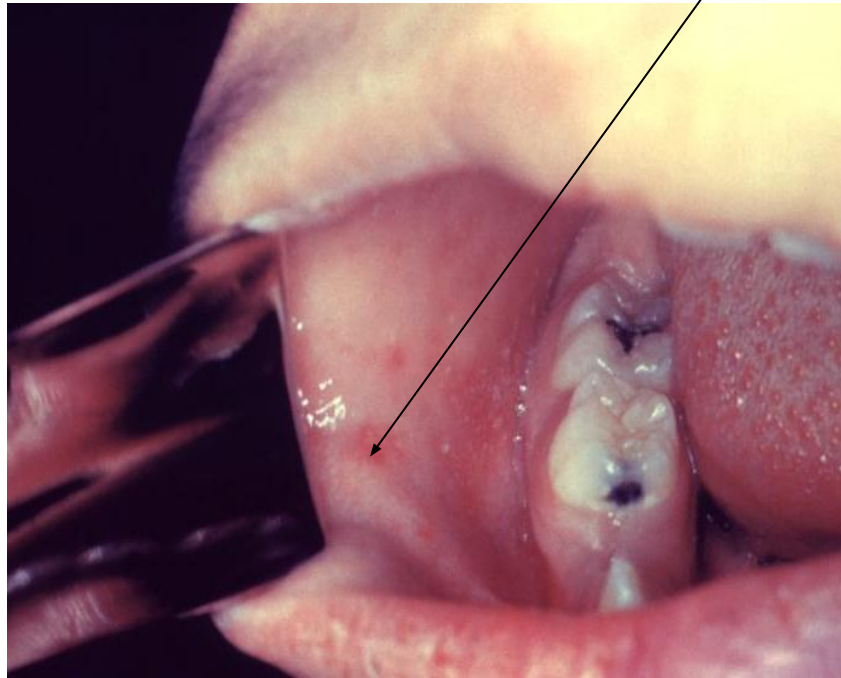
**Approx
15 days**

**18 days
and after**

Кіп (morbilli)

Інкубаційний період – 8-14 (рідко до 17 діб).

На 2 день захворювання з'являються плями Копліка-Філатова,
на 4-5 день захворювання - екзантема.



Кір

Резервуар та джерело інфекції – хвора людина, яка виділяє вірус в кінці 1-2 днів інкубаційного періоду, впродовж усього продромального періоду (за 3-4 доби до появи висипу) - з появою перших симптомів і до 4-го дня після появи висипу.

Механізм передачі – аерозольний, шлях передачі - повітряно-крапельний. Низька стійкість збудника у зовнішньому середовищі унеможлиблює контактно-побутовий спосіб передачі.

- вертикальна передача.

Періоди захворювання при типовій формі:

1. Катаральний період
2. Період висипу (3 доби)
3. Період реконвалесценції.



Вірус хвороби Ньюкасла



Параміксовіроз змій

Ophidian paramyxovirus



Відмінності між orthomyxo та paramyxoviruses

	Orthomyxoviruses	Paramyxoviruses
Хвороби людей	Influenza types A, B and C	Parainfluenza 1-4 infections, RSV disease, mumps and measles
Геном	ssRNA 8 segmented, -ve sense	ssRNA nonsegmented -ve sense
Злиття віріону з клітиною	Endosome	Plasma membrane
Транскрипція в РНК	HOST CELL NUCLEUS	Host cell cytoplasm
Генетичні реасортація	frequent	Rare
Відсоток антигенних змін	high	low