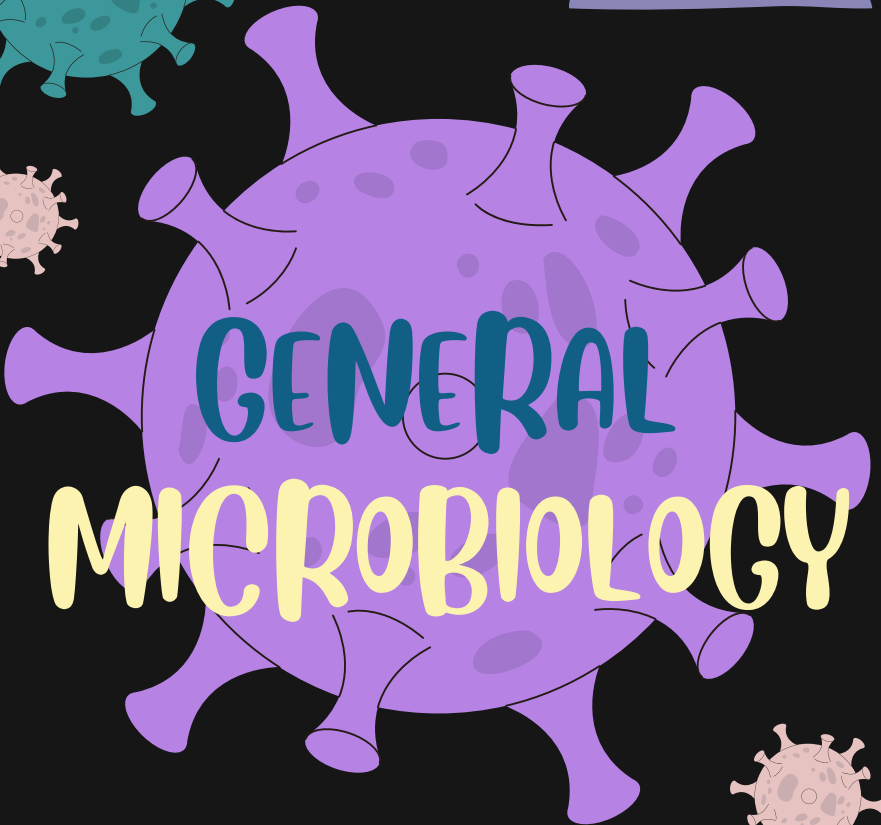
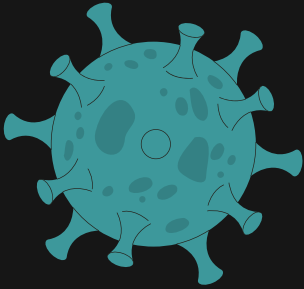


BY : BARJES ALZIARA



LECTURE 12 :
VIRAL LIFE CYCLE



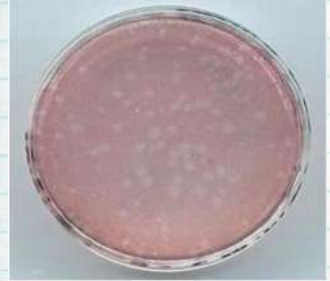
Viral replication terminology

راح نحكي بهاي المحاضرة عن ال viral replication بس قبلها بدنا نحكي عن شوي مصطلحات الها علاقة بالموضوع

- **Plaque forming unit (pfu): measure of the number of particles capable of forming plaques per unit volume, such as virus particles**

اول مصطلح معنا هو ال pfu و اللي معناه كمية الفيروسات اللي بتقدر تكون plaque كل دقيقة (لما يفوت الفايروس ع ال host cell و ينسخ حاله جواها و بعدها يحللها الخلية اللي تحلت اسمها plaque)

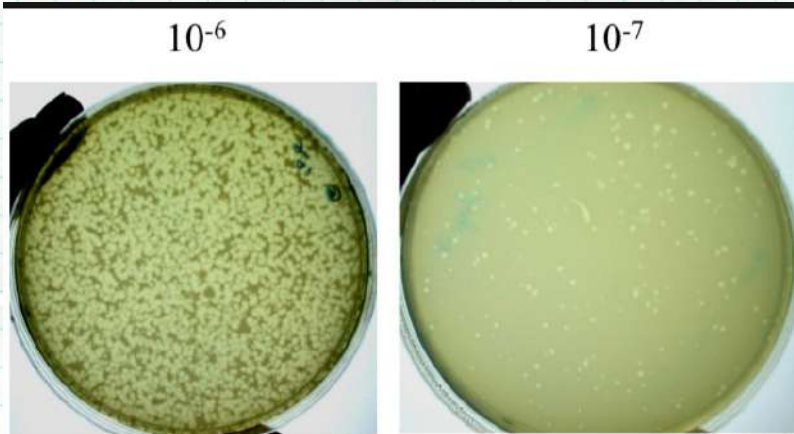
- **Zones of clearing (plaques) are generated by infection of insect (Sf9) cells with individual baculovirus particles. Uninfected Sf9 cells surrounding the plaque are stained pink with neutral red.**



Baculovirus plaques

مشان نقدر نعمل هيك لازم نجيب مجموعة خلايا و نحط معاها الفيروس و بعدها بنشوف قديش راح ينتج عنا من ال plaques اذا مثلا نتج عنا 1000 pfu هذا يعطينا فكرة عن الفيروسات ال active اللي سببت infection مش العدد الكلي للفايروسات لانه زي ما حكينا الفايروسات لازم تكون جوا host cell مشان اميزها

هون معطيك مثال ال baculovirus اللي يفوت ع خلايا اسمهم sf9 لما يفوت ع هاي الخلايا بدمرهم و بطلع عندك نقط بيضاء هذول النقط هي ال plaques اما خلايا ال sf9 المش متأثرة بكون لونها زهري طبيعي



PFU: plaque forming unit

1 PFU = 1 plaque = 1 bacterial phage

Count : plaque # x Dilution x volume (ml) = PFU/ml

Ex: $211 \times 10^7 \times 1 = 2.11 \times 10^9$ PFU/ml

211 plaques

Viral replication terminology

- **Multiplicity of infection (MOI): ratio of infectious agents (e.g. phage or virus) to infection targets** الثاني مصطلح هو ال MOI و اللي يعني فيه النسبة بين ال infectious agent اللي سبب العدوى ل ال infectious target اللي صار عليه العدوى

يمكن بييجبك سؤال هون يعطيك ال MOI و يعطيك عدد الخلايا و يطلب الفايروسات او العكس موضوعها سهل بس حط MOI = agents / target و بتحل عادي

بما اني بقسم الفايروسات ع الخلايا المصابة لو حكاكك انه ال MOI = 10 هذا معناه لكل 100 خلية في 1000 فايروس لو قلنا انه ال MOI = 0.1 يعني لكل 1000 خلية في 100 فايروس

- **Eclipse phase: period during which the input virus becomes uncoated; 10-12h**

ال eclipse phase ثالث مصطلح الفترة من اول ما الفايروس يدخل ال genetic material لل host cell لحد قبل ما يتكون اول فايروس جوا الخلية فهل في فايروس ممكن نلاقه بهاي ال phase؟؟ الجواب لا لانه الفايروس لما يدخل مادته الوراثية بتحل و بعدها بتكون باقي النسخ

- **Synthetic phase: time during which new virus particles are synthesized ; 4-6h**

المصطلح الرابع ال synthetic phase في عنا شغلتين بيصرو بنفس الوقت اول اشى duplication لل genetic material ثاني اشى formation of new viral proteins اللي راح نستخدمهم ل assembly process

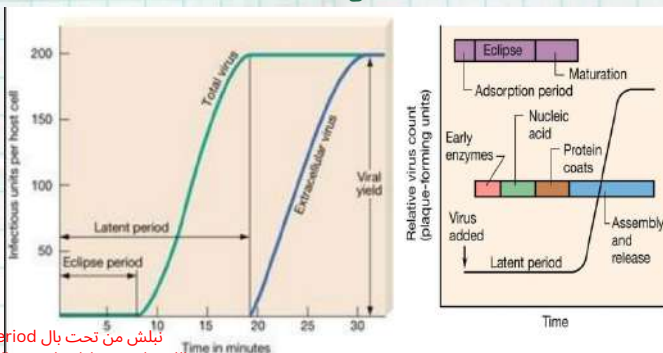
- **Latent period: no extracellular virus can be detected**

خامس مصطلح ال latent period و اللي هي الفترة اللي بتبلىش من اول ما يفوت عندي الفايروس للخلية لحد ما يتكون عندي فايروسات جديدة بس لسا ما صار release للفيروسات الجديدة

- **Burst size: amount of infectious virus produced, per infected cell ; 10-10,000**

آخر مصطلح هو ال burst size و اللي معناه قديش فايروس راح يتصنع من الخلية و هذا الحكي يعتمد على نوع الفايروس و نوع الخلية يعني في خلايا بتتحمل 10 فايروسات و خلايا بتتحمل 10000 فايروس

One-step virus growth curve



تبلىش من تحت بال eclipse period و اللي تبلىش من اول ما يفوت الفايروس ع ال cell لحد ما يتكون اول فايروس جديد و حكينا انه بهاي الفترة ما يكون في فايروس جوا الخلية و بتقدروا تلاحظوا هالاشي ع الرسم البياني انه المحور العامودي بتكون قيمه صفر بفترة ال eclipse phase

بالنسبة لل latent period جزء منها هو ال eclipse period و ال synthetic period و بهاي الفترة بتقدر نلاق في الفايروس جوا الخلايا مش برا

بالرسمه الثانية طالع عنا اول اشى بتصنعه هو early protein synthesis و اللي همه ال enzymes مثل DNA polymers

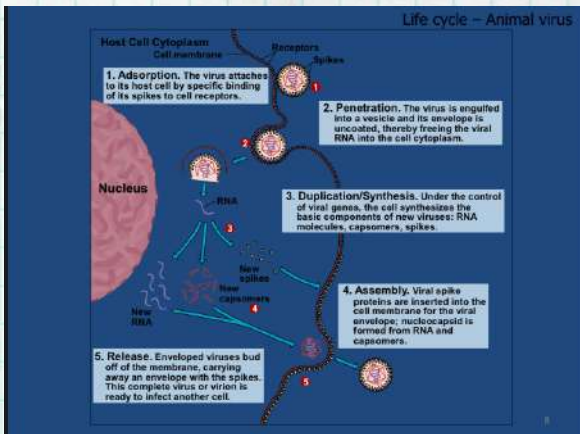
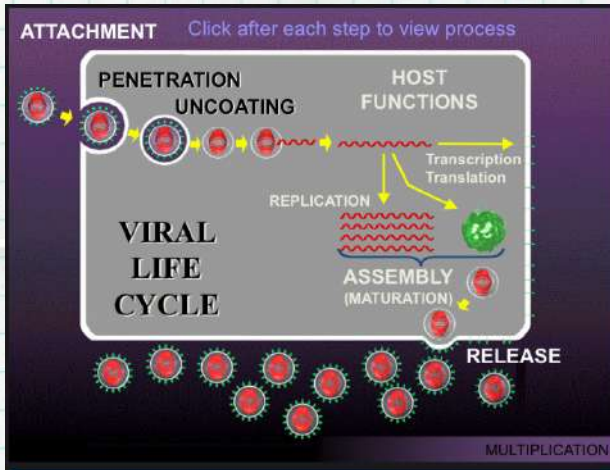
الانزيمات هاي راح تصنع ثاني اشى و هو ال nucleic acid

بعدها بتنج عنا ال structural proteins glycoprotein و capsid

The Replication Cycle

غالبا هي ال cycle بتكون نفسها باغلب الفيروسات

- **Virus replication can be divided into eight arbitrary stages.**
 - **Regardless of their hosts, all viruses must undergo each of these stages in some form to complete their replication cycle.**
- كل الفايروسات لازم يملوا بهاي المراحل و لكن في بعض الفايروسات ممكن يملوا بترتيب مختلف او يصير في overlap بين الخطوات
- **Not all the steps described here are detectable as distinct stages for all viruses.**



Attachment

اول خطوة عنا هي عملية ال attachment

و هي ارتباط جزء من الفيروس (ال glycoprotein و ال spikes) بجزء من الخلية (the receptors)

- **Virus attachment consists of specific binding of a virus-attachment protein (or 'antireceptor') to a cellular receptor molecule.**

طبعاً هذا الحكي ال enveloped

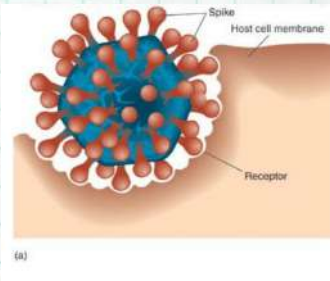
طيب و ال naked يبصير لها attachment ؟؟

اكيد يبصير لها attachment كمان تحت راح نحكي كيف

- **Target receptor molecules on cell surfaces may be proteins (usually glycoproteins), or the carbohydrate residues present on glycoproteins or glycolipids.**
- **Some complex viruses (e.g. poxviruses, herpesviruses) use more than one receptor and have alternative routes of uptake into cells.**

Enveloped

With prominent spikes



هذا enveloped virus عليه عال surface تاغته spikes اللي بتعمل attachment للفيروس مع ال receptors و بتفوته جوا الخلية

كم نوع ال receptors اللي بنحتاجها مشان الفيروس يفتوح الخلية ؟؟ غالباً نوع واحد بكفي. مثلاً ال influenza بس بده نوع receptors اسمه sialic acid receptors لكن بعض الفيروسات بدها أكثر من مثل ال HIV و ال hepatitis B بدهم أكثر من نوع مشان بقدرنا يعملوا ارتباط و يدخلوا جوا الخلية

كمان سؤال

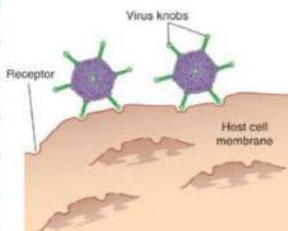
how many glycoprotein-receptor interaction we need at the same time in order to initiate virus entry in the target cell ??

يعني بتعبير ثاني هل لو ربطت receptor واحد مع glycoprotein واحد راح يدخل الفيروس ع الخلية ؟

غالباً لا و الاقل مشان نقدر نحفز دخول الفيروس ع الخلية لازم يكون عنا أكثر من ربطة بين ال receptor و ال glycoprotein بنفس الوقت

مثلاً ال HIV بده ع الاقل 3 ل 5 glycoprotein-receptor interactions at the same time

Naked; with capsid spikes



ال naked ما عندهم spikes لانه ما عندهم envelope اصلاً لكن عندهم إما projections (اللي اسمهم بالرسمه virus knobs) او grooves اللي همها تجاوبف برضو يعملوا attachment ل receptors على ال cell

- **Host range: the collection of hosts that an organism can utilize as a partner**
المقصود فيها عدد ال species يلي يقدر الفيروس بعملها مثالاً عنا
فيروسات تكون قادرة تعمل عدوى للانسان والحيوانات والنباتات مثال
influenza can infect humans birds and pigs

- **Cellular (tissue) tropism: the cells and tissues of a host which support growth of a particular virus**
عدد الانسجة و الخلايا اللي ممكن بصرفها
growth لنوع فيروس
مثل ال influenza virus غالباً بتسبب عدوى بال upper respiratory tract infection
او مثل ال hepatitis بتعمل infection for liver cells

TABLE 6-6. Examples of Viral Receptors

Virus	Target Cell	Receptor*
Epstein-Barr virus	B cell	C3d complement receptor CR2 (CD21)
Human immunodeficiency virus	Helper T cell	CD4 molecule and chemokine co-receptor
Rhinovirus	Epithelial cells	ICAM-1 (immunoglobulin superfamily protein)
Poliovirus	Epithelial cells	Immunoglobulin superfamily protein
Herpes simplex virus	Many cells	Immunoglobulin superfamily protein
Rabies virus	Neuron	Acetylcholine receptor
Influenza A virus	Epithelial cells	Sialic acid
B19 parvovirus	Erythroid precursors	Erythrocyte P ¹ antigen (globoside)

* Other receptors for these viruses may also exist. Coreceptor: CCR5
ICAM-1 = Intercellular adhesion molecule. CXCR4

كل نوع من الفيروسات يرتبط على نوع receptor مثلا
influenza virus the glycoprotein is the hemagglutinin protein witch attaching to sialic acid receptors
the sialic acid receptors found on the target cell
هل ممكن لانواع اخرى انها تستخدم نفس ال receptors
نعم نفس نوع ال receptors بقدر يستخمه اكثر من نوع من الفيروسات

Virus Receptors

Many examples of virus receptors are now known. Schematic representation of some virus receptors - arrows indicate virus attachment site:

زي ما حكينا فوق في فيروسات بشتركوا بنفس ال receptor ولكن يكون في فرق بال structure
الدكتور ما جاب سيرة حفظهم بس ركز كثير على ال HIV
و على الانواع اللي بشتترك بال receptor زي ال influenza and rotavirus

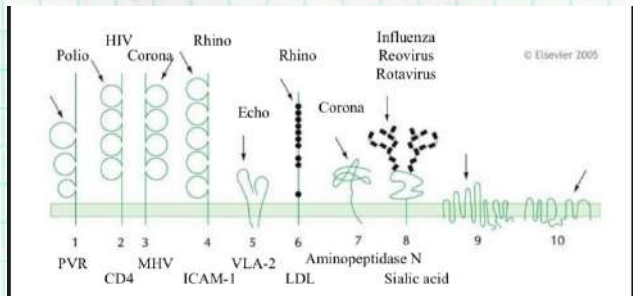


TABLE 6-5. Examples of Viral Attachment Proteins

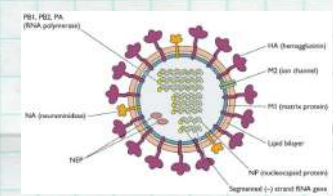
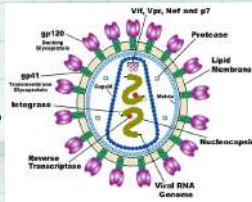
Virus Family	Virus	VAP
Picornaviridae	Rhinovirus	VP1-VP2-VP3 complex
Adenoviridae	Adenovirus	Fiber protein
Reoviridae	Reovirus	σ -1
	Rotavirus	VP7
Togaviridae	Semliki Forest virus	E1-E2-E3 complex
Rhabdoviridae	Rabies virus	G Protein
Orthomyxoviridae	Influenza A virus	HA
Paramyxoviridae	Measles virus	HA
Herpesviridae	Epstein-Barr virus	gp350 and gp220
Retroviridae	Murine leukemia virus	gp70
	Human immunodeficiency virus	gp120

gp = glycoprotein; VAP = viral attachment proteins. HA: Hemagglutinin

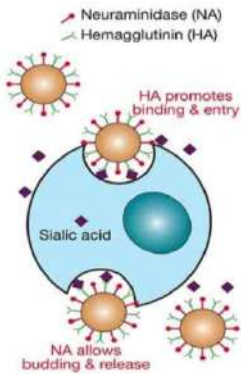
glycoprotein يمكن يتكون من one unit و ممكن يتكون من multiple units
 احد الامثلة عنا ال HIV الي يتكون من gp160 و الي ينقسم ل gp120 و outer unit gp41
 بمرضو عنا ال influenza A و Measles يكون البروتين تايمم (HA hemagglutinin)

هذول الصورتين انا صفتهم مشان نشوف كيف ال HIV يتكون
 من 2 units الي همم gp41 و gp120

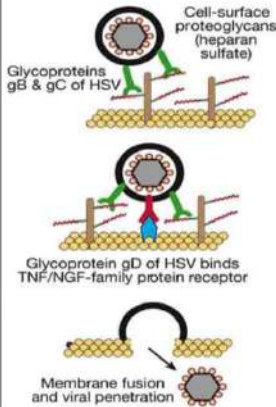
بينما ال influenza يكون عليه ال HA
 بمرضو عليه نوع ثاني اسم هال NA لكن اغلب الاعتماد يكون ع ال HA



Influenza Viruses



Herpes Simplex Virus



How does an animal virus infect its host?
Examples of Animal Virus Entry

Influenza Virus Receptor Binding

- The influenza haemagglutinin protein is one of two types of glycoprotein spike on the surface of influenza virus particles, the other type being the neuraminidase protein.

زي ما قلنا ال influenza يتكون على سطحه نوعين من ال glycoproteins ال HA و ال NA

- Each haemagglutinin spike is composed of a trimer of three molecules, while the neuraminidase spike consists of a tetramer.

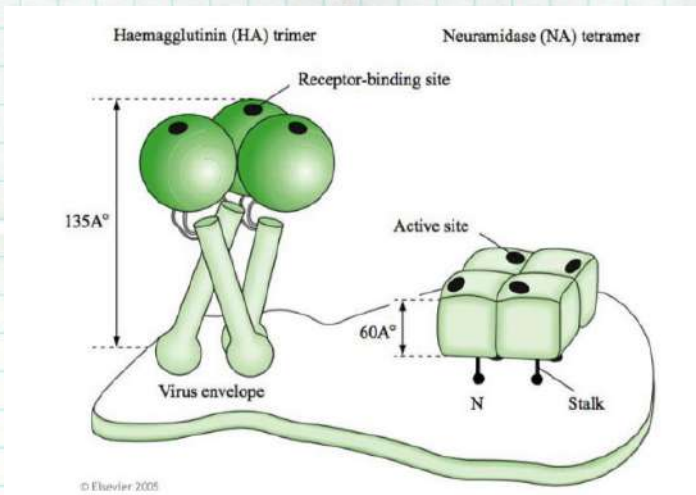
ال HA يتكون من ال 3 molecules بينما ال NA يتكون من 4 molecules زي ما حنشوف بعدين ع الصورة

- The haemagglutinin spikes are responsible for binding the influenza virus receptor, which is sialic acid (N-acetyl neuraminic acid).

ال HA يرتبطوا على ال sialic acid مشان يقدر الفيروس يدخل مادته الوراثية

- As a result, there is little cell-type specificity imposed by this receptor interaction and therefore influenza viruses bind to a wide variety of different cell types.

بما انه ال specificity قليلة ال influenza virus بتقدر ترتبط على عدد كبير من الخلايا



Multiple Receptors

الدكتور حكا ما تركزوا ع هاي الصفحة كثير

- **In some cases, interactions with more than one protein are required for virus entry - neither protein alone is a functional receptors**
- **Adenovirus receptor-binding is a two stage process involving an initial interaction of the virion fibre protein with a range of cellular receptors, including MHC class I molecule and the coxsackievirus-adenovirus receptor (CAR).**
- **Another virion protein, the penton base, then binds to the integrin family of cell surface heterodimers allowing internalization of the particle via receptor-mediated endocytosis.**
- **The primary receptor for HIV is the T cell antigen, CD4.**
- **These are Several members of a family of proteins known as b-chemokine receptors play a role in the entry of HIV into cells, and their distribution may be the primary control for the tropism of HIV for different cell types (lymphocytes, macrophages, etc).**

Penetration

بعد ما خلصنا ال attachment و ربطنا الفيروس بالمستقبل
بيصير عنا ثاني خطوة و هي ال penetration و هي دخول الفيروس لجوا الخلية

- **Penetration of the target cell normally occurs a very short time after attachment of the virus to its receptor in the cell membrane.**
- **Unlike attachment, cell penetration is generally an energy-dependent process, i.e. the cell must be metabolically active for this to occur.**
- **Three main mechanisms are involved.**

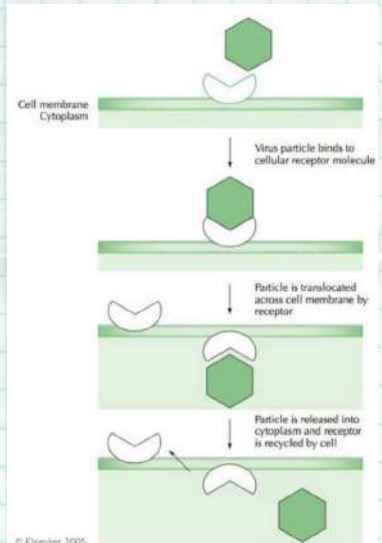
همه فعليا two لانه اول mechanism تعتبر من ال attachment
ثاني وحدة ال endocytosis
و ثالث وحدة ال fusion

Translocation

1) Translocation of the entire virus particle across the cytoplasmic membrane of the cell.

نادرا ما انه نشوفها بالفيروسات غالبا بتكون بالبكتريا

- **This process is relatively rare among viruses and is poorly understood.**
- **It is mediated by proteins in the virus capsid and specific membrane receptors.**

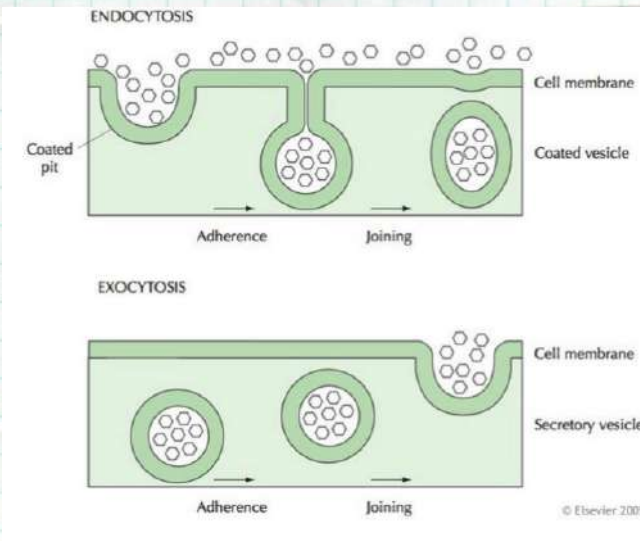


Endocytosis

2) Endocytosis of the virus into intracellular vacuoles is probably the most common mechanism.

هاي الطريقة هي اكثر طريقة common مشان تدخل الفيروس ع الخلية و بتبلاش بعد ال attachment مباشرة بعد ما يرتبطوا بيصيرلهم endocytosed و معهم جزء من ال cell membrane

- **Does not require any specific virus proteins (other than those utilized for receptor binding) but relies on the formation and internalization of coated pits at the cell membrane.**
- **Receptor-mediated endocytosis is an efficient process for taking up and concentrating extracellular macromolecules.**

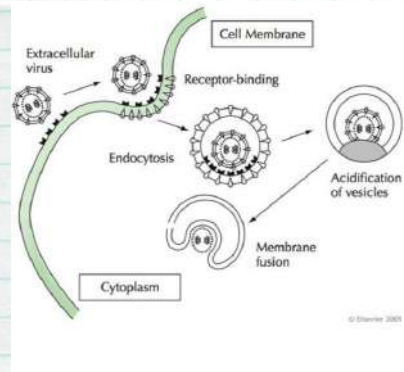


Fusion

3) Fusion of the virus envelope with the cell membrane, either directly at the cell surface or in a cytoplasmic

ثالث طريقة ال fusion برضو عنا ال receptors و ال glycoproteins مرتبطي مع بعض بعدها ممكن يصير عنا 2 processes اما يصير followed by endocytosis or fusion occur between the target cell and the envelope of the virus and this fusion between viral envelope and plama membrane will lead to form small pore and the capsid only enter

- Fusion requires the presence of a fusion protein in the virus envelope which promotes joining of the cell and virus membranes, resulting in the nucleocapsid being deposited directly in the cytoplasm.



في فرق بين ال endo و ال fusion انه ال endo ما يحتاج غير البروتينات اللي بتعمل attachment لكن ال fusion بده بروتينات تساعد في العملية

- There are two types of virus- driven membrane fusion: pH- dependent and pH- independent.

كيف ممكن يصير عندي release للفيروس من ال endostatic vesicle

ال triggering step مشان عمل release هي drop في ال ph

لما يصير عندي drop في ال ph ال endostatic vesicle more acidic و هذا راح يحفز خروج الفيروس

بس لسا هون بس عملنا triggering ما طلع الفيروس

ال naked راح يطلع certain enzymes راح تحلل ال endostatic vesicle و بتحرر الفيروس او ممكن يطلع المادة الوراثية لحالها لانه هي اللي بتهمنا انها توصل داخل الخلية

اما ال envelope راح يصير fusion بين ال endostatic vesicle و ال envelope و بتحرر الفيروس

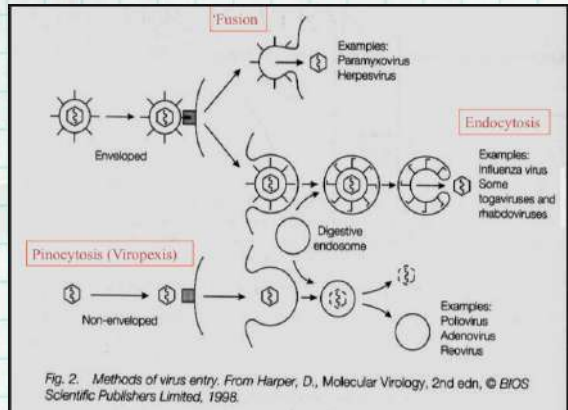


Fig. 2. Methods of virus entry. From Harper, D., Molecular Virology, 2nd edn, © BIOS Scientific Publishers Limited, 1998.

Uncoating

ثالث خطوة في عملية ال virus replication هي ال uncoating

- **Uncoating is a general term for the events which occur after penetration.** هي العملية التي يطلق فيها ال genetic material برا ال capsid و يكون free in the cytoplasm
- **Uncoating is one of the stages of virus replication that has been least studied and is relatively poorly understood.**
- **The product of uncoating depends on the structure of the virus nucleocapsid.**
- **The structure and chemistry of the nucleocapsid determines the subsequent steps in replication.**

BOX 6-6. Steps in Viral Replication

1. Recognition of the target cell حكيينا بالمحاضرة التي قبل انه ال recognition عملية عشوائية تعتمد على عدد الفيروسات و على توفر ال receptors
2. Attachment
3. Penetration
4. Uncoating
5. Macromolecular synthesis
 - a. Early mRNA and nonstructural protein synthesis: genes for enzymes and nucleic acid-binding proteins نفسها ال early enzyme synthesis التي حكيينا عنها فوق
 - b. Replication of genome
 - c. Late mRNA and structural protein synthesis
 - d. Post-translational modification of protein
6. Assembly of virus
7. Budding of enveloped viruses
8. Release of virus

ملاحظة انه هذا الحكي ينطبق بشكل اكبر ع ال RNA viruses بالذات بخطوة صناعة ال early enzyme لانه ال DNA يعتمد ع الانزيمات الموجودة اصلا بالخلية و ما يصنع انزيماته الخاصة

Genome Replication and Gene Expression

مهم نكون دارسين انواع الفيروسات ع حسب تقسيم blatimore اللي حكينااه بالمحاضره
الماضية

- **All viruses can be divided into seven groups - a scheme was first proposed by David Baltimore in 1971.**
- **Originally, this classification included only six groups, but it has since been extended to include the hepadnaviruses and caulimoviruses.**
- **For viruses with RNA genomes in particular, genome replication and the expression of genetic information are inextricably linked, so both are taken into account.**

The genomes

- **I: Double-stranded DNA. Examples: Adenoviruses, Herpesviruses, Papillomaviruses, Poxviruses, T4 bacteriophage** اغلب ال DNA viruses بكونوا dsDNA ما عدا ال parvo
- Some replicate in the nucleus e.g adenoviruses using cellular proteins. Poxviruses replicate in the cytoplasm لانه حجمه كبير
- **II: Single-stranded (+)sense DNA. Examples: phage M13, chicken anaemia virus, maize streak virus**
- Replication occurs in the nucleus, involving the formation of a (-)sense strand, which serves as a template for (+)strand RNA and DNA synthesis.

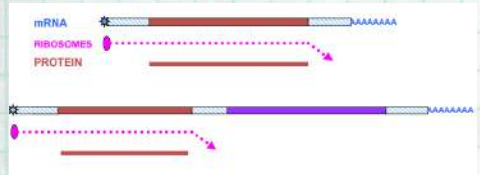
- **III: Double-stranded RNA. Examples: Reoviruses, Rotaviruses**
- These viruses have **segmented** genomes. Each genome segment is transcribed separately to produce monocistronic mRNAs.
- **IV: Single-stranded (+)sense RNA Examples: Hepatitis A and C, Small RNA phages, common cold viruses, SARS**
- a) Polycistronic mRNA e.g. Picornaviruses; Hepatitis A. Genome RNA = mRNA. Means naked RNA is infectious, no virion particle associated polymerase. Translation results in the formation of a polyprotein product, which is subsequently cleaved to form the mature proteins.
- b) Complex Transcription e.g. Togaviruses. Two or more rounds of translation are necessary to produce the genomic RNA.
- **V: Single-stranded (-)sense RNA. Examples: Influenza viruses, Hantaviruses Must have a virion particle, containing RNA directed RNA polymerase.**
- a) Segmented e.g. Orthomyxoviruses. First step in replication is transcription of the (-)sense RNA genome by the virion RNA-dependent RNA polymerase to produce monocistronic mRNAs, which also serve as the template for genome replication.
- b) Non-segmented e.g. Rhabdoviruses. Replication occurs as above and monocistronic mRNAs are produced.

- **VI: Single-stranded (+)sense RNA with DNA intermediate in life-cycle (Retroviruses). Examples: HIV, Avian leukosis virus**
- Genome is (+)sense but unique among viruses in that it is DIPLOID, and does not serve as mRNA, but as a template for reverse transcription.
- **VII: Partial double-stranded (gapped) DNA with RNA intermediate (Hepadnaviruses) Example: Hepatitis B**
- This group of viruses also relies on reverse transcription, but unlike the Retroviruses, this occurs inside the virus particle on maturation. On infection of a new cell, the first event to occur is repair of the gapped genome, followed by transcription.

The monocistronic mRNA problem

ال monocistronic mRNA هو ال mRNA اللي بعمل coding لبروتين واحد

- **Make one monocistronic mRNA per protein**
- **Make a primary transcript and use alternative splicing**
- **Make a large protein and then cut it into smaller proteins**
- **Include special features in the mRNA which enable ribosomes to bind internally**

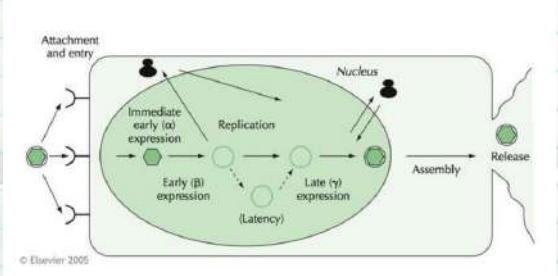


Class I: Double-stranded DNA

راج نحكي عن ال classes بشكل مفصل اكثر
و راج نبلس بال dsDNA

**This class can be subdivided
into two further groups:**

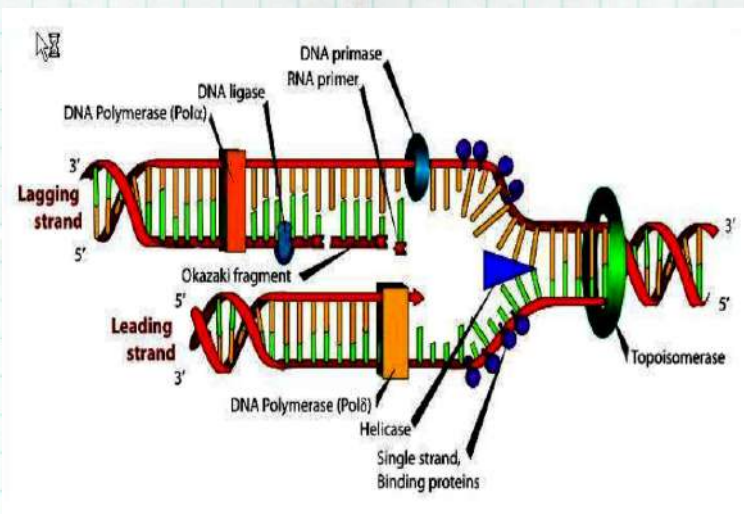
طريقة ال replication تاعته سهلة بس بعمل
attachment بعدها بدخل و بعمل uncoating بروح
للنواة اللي هناك بعمل فيها ال replication عادي
بنفس الانزيمات تاعنت الخلية اللي اخذناها الجنتكس
بعدها بعمل لحاله assembly
يعني برجع يجمع حاله
بالاخير بطلع برا الخلية



A) Replication is exclusively nuclear. The replication of these viruses is relatively dependent on cellular factors.

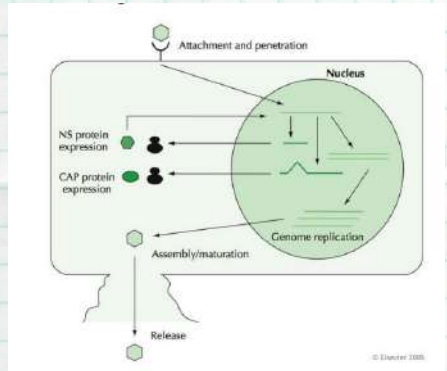
B) Replication occurs in cytoplasm (Poxviridae). These viruses have evolved (or acquired) all the necessary factors for transcription and replication of their genomes and are therefore largely independent of the cellular machinery.

ال poxvirus كبير بالحجم ما بقدر بعمل replication بالنواة فيروح بعمله بالسيتوبلازم
على عكس فيروسات ال DNA اللي بتعمل كلها بتعمل بالنواة
هسه احنا حكينا انه ال DNA viruses ما بتقدر تصنع early enzymes
ال pox بقدر يصنعهم لانه ما راج يعتمد ع انزيمات الخلية



Class II: Single-stranded DNA

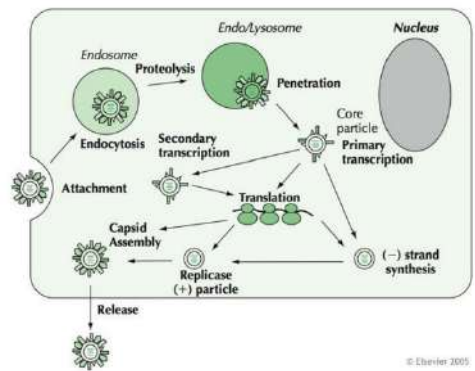
- Replication occurs in the nucleus, involving the formation of a double-stranded intermediate which serves as a template for the synthesis of single-stranded progeny DNA.



هون بفوت ال فيروس و بعمل replication بالنواة برضو لكن اللي بيصير هون انهانت عندك ssDNA هاي ال single strand عليها الكل الوراثة تاغت الفيروس هسه ال DNA برضو هون بستخدم انزيما النواة مشان يقدر ينسخ حاله ممتاز الفكرة هون انه احنا بدنا الكود الموجود على هاي ال ssDNA فشو بنعمل بنعملها complementary strand و اللي راح يشتغل ك template لصناعة نسخ من ال ssDNA الاصلي تاغ الفيروس بعدها بتقدر تنتج ال mRNA اللي بكون مشابه ل ال ssDNA و اللي راح يصنعنا ال structural proteins

Class III: Double-stranded RNA

- These viruses have segmented genomes.
- Each segment is transcribed separately to produce individual monocistronic mRNAs.



بالنسبة ل dsRNA هون اللي بيصير انه يدخل عندك الفيروس اللي بطلع المادة الوراثية تاغته هسه هو عنده 2 strands وحدة بتكون + sense و الثانية بتكون - sense وقت ال replication و بس يفصلوا عن بعضهم ال + يصنع complementary strand بتكون - sense و برضو ال - يصنع complementary strand بتكون + sense حكيما اكثر من مرة انه ال + هي نفسها راح تروح و تشتغل و تعمل البروتين اما ال - ما بتقدر فشغلها الوحيد انه يصنع ال + sense

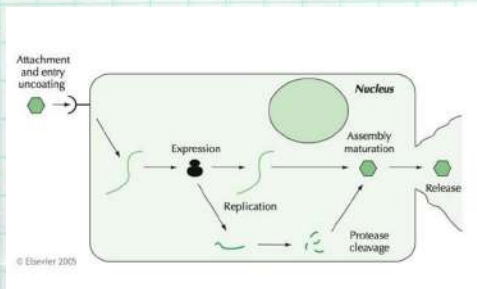
هذا الحكي كله بالسيتوبلازم

Class IV: Single-stranded (+)sense RNA

These can be subdivided into

two groups:

- Viruses with polycistronic mRNA. As with all the viruses in this class, the genome RNA forms



the mRNA. This is translated to form a polyprotein product, which is subsequently cleaved to form the mature proteins.

موضوع ال polycistronic حكينا عنه بالجنتكس الفكرة انه انت عندك mRNA عليه اكثر من جين و اللي راح يترجموا لاكثر من بروتين لكن ممكن البروتينات تكون قطعة وحدة polyprotein لما تفكهم عن بعض بيصيروا mature proteins

- Viruses with complex transcription. Two rounds of translation (e.g. Togavirus) or subgenomic RNAs (e.g. Tobamovirus) are necessary to produce the genomic RNA.

ال + ssRNA موضوعه جدا سهل
لانه ssRNA هو اللي يوخذ وظيفة ال mRNA
بس برضو راح يعمل replication عن طريق RNA
dependent RNA polymers و يستنتج سلسلة مكملة الها
بكون - sense بنستخدمها ك template مشان نزيد عدد
ال + sense

Class V: Single-stranded (-)sense RNA

The genomes of these viruses can be divided into two types:

- Segmented genomes

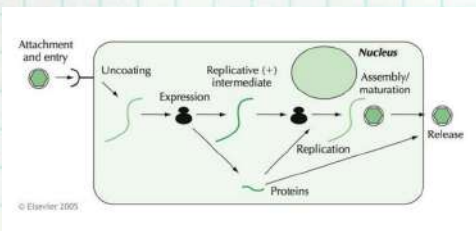
• First step in replication is transcription of the (-)sense RNA genome

by the virion RNA-dependent RNA polymerase to produce monocistronic mRNAs, which also serve as the template for genome

replication.

- Non-segmented genomes

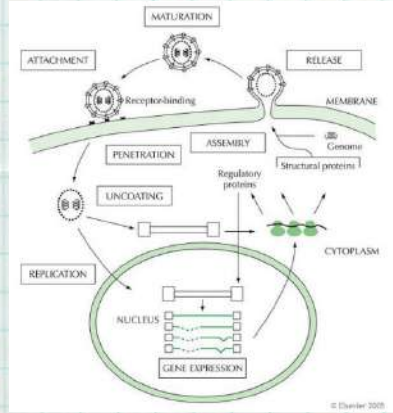
الفكرة هون انه انت عندك ال-sense اللي ما بقدر يعمل translation فيتروح بتصنع من ال - sense
كمان strand مكملة بتكون + sense
و اللي يتروح و بتصنع البروتين



Class VI: Single-stranded (+)sense RNA with a DNA

Intermediate

- **Retrovirus genomes are (+)sense RNA but unique in that they are diploid, and do not serve directly as mRNA, but as a template for reverse transcription into DNA.**



سادس نوع عنا هو Single-stranded (+)sense RNA with a DNA Intermediate
او بقدر اسميه RNA reverse transcriptase
و راج نحكي بشكل specific عن ال HIV اللي من ال retroviridae family

تمام ال HIV يعتبر Single-stranded (+)sense RNA
لازم يرتبط ال gp120 الي عليه بال cd4 مع وجود CXR4 and CCR5 كعوامل مساعدة
لما يفوت ع الخلية

بشغل اسمه reverse transcriptase complex
تكون من مجموعة انزيمات اهم واحد هو ال reverse transcriptase enzyme
او بقدر اسميه RNA dependent DNA polymerase

يعمل الانزيم attachment لل RNA تاغت الفيروس اللي راج يكون complementary بتكون DNA
بعدها بتنفصل ال RNA و بيجي جزء ثاني من ال complex ب كمل ال DNA اللي تكونت
dsDNA بنتج عندي

طيب شو بالنسبة لل RNA راج يصير لها break down عن طريق RNAase

ترجع لل dsDNA اللي راج يبي انزيم اسمه integrase enzyme و اللي يعمل يهمل sticky ends نهايات لاصقة
و اللي بعدها بعدها راج يروح للنواة (مشان هيك قلنا كل ال RNA بيصير لهم replication بالسيتوبلازم ما عدا ال HIV بيصير له
بالنواة)

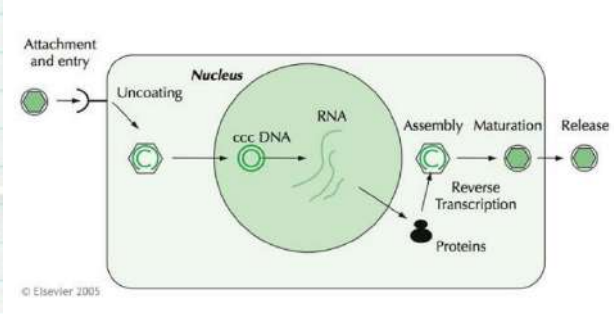
بعدها بنقطع ال genome تبع خلية الانسان (T cells) و بضيف ال dsDNA للجينوم

فلما الخلية تعمل ال mRNA اللي يشتغل ك HIV new genome for و اللي يروح ع الريبوزوم و بعمل ال structure تبعه
بنتج ال HIV

Class VII: Double-stranded DNA with RNA

Intermediate

- This group of viruses also relies on reverse transcription.
- Unlike the retroviruses (class VI), this occurs inside the virus particle during maturation.
- On infection of a new cell, the first event to occur is repair of the gapped genome, followed by transcription.



سابع نوع ال Double stranded DNA with RNA intermediate او partial double stranded DNA

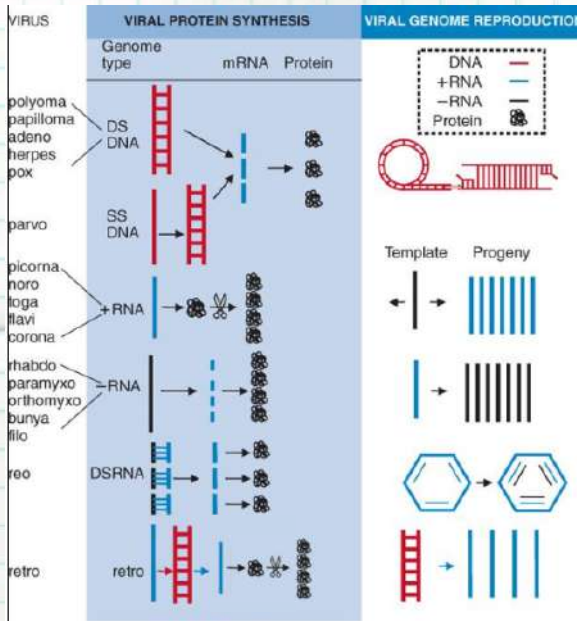
هون ينحكي بالذات عن فيروس ال hepatitis B تمام ال DNA للفيروس double stranded لكنه partial يعني يكون فيه اجزاء مفقودة شوفوا بالصورة فوق كيف ال DNA مش دائرة كاملة

هسه بما انه DNA راج يروح ع النواة يعمل شغله هناك راج يجي ال DNA pol يحوله من partial ل DNA كامل و بعدها بدنا نصنع ال RNA عن طريق RNA pol راج ينتج عنا 4 strands من ال RNA زي مهو مبين بالصورة

ثلاثة منهم راج يروحوا ع الرايبوزومات مشان نصنع ال structural proteins و وحدة راج تروح للسايتوبلازم بسميها genomic RNA

ممتاز هسه الفيروس دايمًا الشكل اللي فات فيه ع الخلية هو الشكل اللي لازم يطلع فيه partial DNA نصنع

الانزيم اللي راج يساعدنا reverse transcriptase اللي راج يحول ال genomic RNA اللي حكينا عنها فوق ل DNA بما انه ال RNA هو + sense فال DNA strand اللي راج تنتج حتكون - sense فتخيلوا معي راج يتكون RNA - DNA intermediate يعني 2 strands وحدة DNA و وحدة RNA و بما انه انا الفيروس عندي بس فيه DNA راج افك ال RNA strand عن ال DNA عن طريق ال RNAase هيك صار عندي sense (-) DNA اللي راج يكون template مشان اكون ال (+) sense strand راج ينتج بس ما يكون كامل مشان هيك راج يتكون ال partial strand DNA



هذا الجدول يلخص كل العمليات بالنسبة لل retro عدلتها لانه الدكتور حكا انه هي يتكون polyprotein زي ال +RNA و حكا عدلوها برضو الجدول مش حاظ اخر نوع اللي هو ال hepatitis B

All animal RNA viruses code for a Polymerase

- **Positive/negative/double-stranded RNA virus genomes all encode a RNA-depend RNA polymerase.**

- **RNA-depend RNA polymerase is associated with negative RNA viruses.**

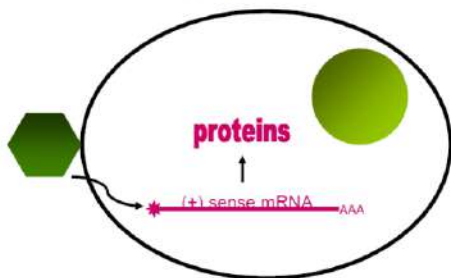
ال RNA-depend RNA polymerase برضو يكون موجود عند ال positive مش بس عند ال negative ليش يكون عند ال positive طالما انه يقدر يشتغل و يعمل البروتين ؟
لانه +RNA واحد ما يكفي و ما يقدر اعمل كمان الا في حالة كان عندي - RNA مشان اصنع منه ال + RNA

- **Reverse transcriptase is associated with retroviruses.**

باختصار انا بستخدم ال RNA-depend RNA polymerase على ال positive مشان اقدر اصنع negative اللي حصنع منه positive

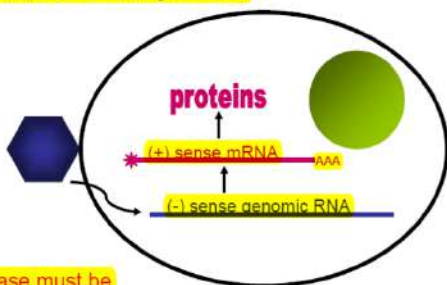
يعرف الموضوع بعحق بس شوي بس هي الفكرة انه الاتنين يصنعوا بعض و يحتاجوا بعض فكل واحد محتاج الثاني مشان يقدر يصنع حاله

PLUS (POSITIVE) sense RNA GENOMES
(+RNA)



Single-strand positive-sense RNA- the virus genome is the virus mRNA.

Minus (negative) sense RNA genomes:

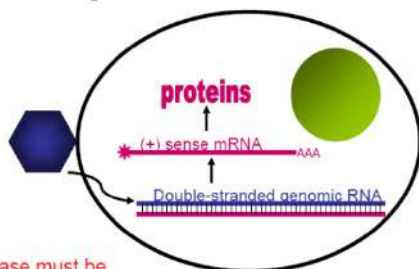


RNA polymerase must be packaged in virion.

Single-strand negative-sense RNA- virus mRNA is transcribed from the parental genome.

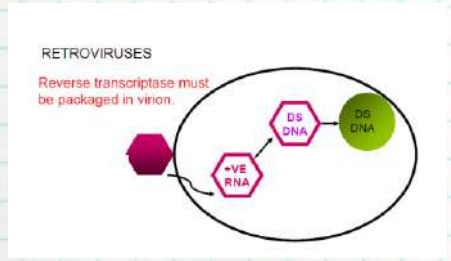
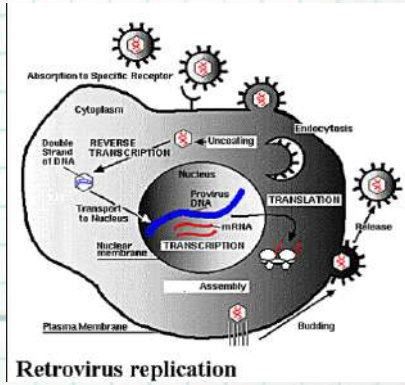
44

Double-stranded RNA genomes:



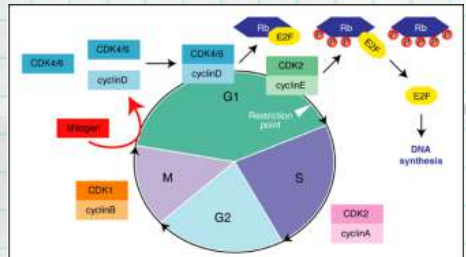
RNA polymerase must be packaged in virion.

Double-stranded segmented RNA- individual virus mRNAs are transcribed separately off the parental RNA segments using a transcriptase associated with each segment



Replication Challenges for DNA Viruses

- **Access to nucleus**
- **Competing for nucleotides**
- **Cell cycle control in eucaryotes - S phase dependent materials for some Viruses (Parvo)**



في فيروسات بس تدخل ع الخلية بتكون معتمدة ع الخلية انها تدخل ال s phase و بتستناها تدخل ال phase لحالها لكن في فيروسات لما تدخل ع الخلية بتتحكم بالخلية بشكل كامل و بتجبر الخلية تدخل بال s phase و هذا بخلي الخلية تنقسم بشكل غير مستقر
اعتمادا ع هذا الحكي هل في فيروسات بتكون مرتبطة بال cancer ؟ الجواب اه في

Assembly

- **Assembly involves the collection of all the components necessary for the formation of the mature virion at a particular site in the cell.**
- **During assembly, the basic structure of the virus particle is formed.**
ال basic structure, اما ال capsid و ال genetic material جواته
- **The site of assembly depends on the site of replication within the cell and on the mechanism by which the virus is eventually released.**
 - **in picornaviruses, poxviruses and reoviruses assembly occurs in the cytoplasm**
 - **in adenoviruses, polyomaviruses and parvoviruses it occurs in the nucleus**

Maturation

Maturation is the stage of the replication-cycle at which the virus becomes infectious.

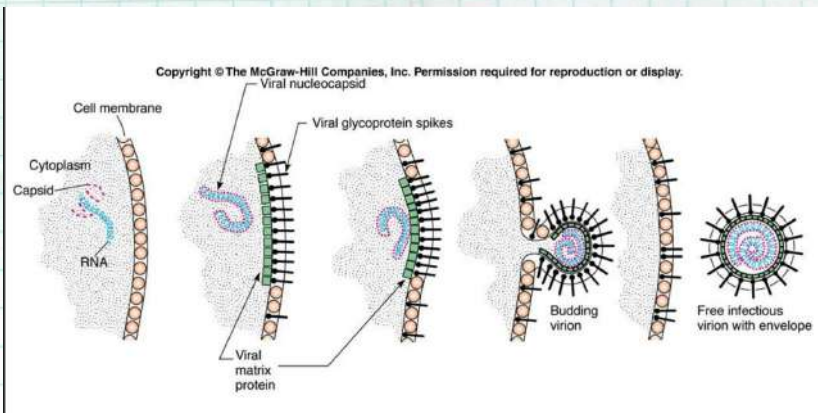
- **Maturation usually involves structural changes in the virus particle which may result from specific cleavages of capsid proteins conformational changes in proteins.**
- **Virus proteases are frequently involved in maturation, although cellular enzymes or a mixture of virus and cellular enzymes are used in some cases.**

Release

- Apart from plant viruses which have evolved particular strategies to overcome the structure of plant cell walls, all other viruses escape the cell by one of two mechanisms:
- For lytic viruses (most non-enveloped viruses), release is a simple process - the infected cell breaks open and releases the virus.
- Enveloped viruses acquire their lipid membrane as the virus buds out of the cell through the cell membrane or into an intracellular vesicle prior to subsequent release. Virion envelope proteins are picked up during this process as the virus particle is extruded - this process is known as budding

آخر عملية هي ال release التي ممكن تنتج فيروسات naked او enveloped
ال naked يتكونوا بس تحلل الخلية و تطلع كل الفيروسات التي فيها
اما ال enveloped بطلعوا وحدة وحدة و بوخذوا جزء من البلازما ممبرين

Release by budding



كيف الفيروس يعرف المكان الذي بده يطلع منه من الخلية
في اشي اسمه ال matrix proteins التي بتكون موجودة ع المكان الذي راح يطلع منه الفيروس من جوا ال cell membrane
و لما يطلع يبصير له maturation

Possible consequences to a cell that is infected by a virus:

- **Lytic infections** result in the destruction of the host cell; are caused by virulent viruses, which inherently bring about the death of the cells that they infect.
- When enveloped viruses are formed by budding, the release of the viral particles may be slow and the host cell may not be lysed. Such infections may occur over relatively long periods of time and are thus referred to as **persistent infections**.
- Viruses may also cause **latent infections**. The effect of a latent infection is that there is a delay between the infection by the virus and the appearance of symptoms.
- Some animal viruses have the potential to change a cell from a normal cell into a tumor cell, the hallmark of which is to grow without restraint. This process is called **transformation**

هاي الصفحة ادرسوها بعد ما تخلصوا المحاضرة الجاية