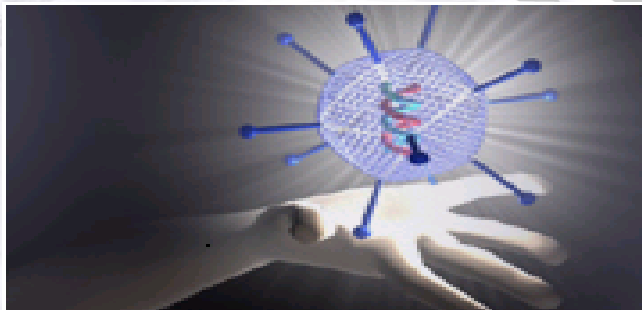


CHƯƠNG II: VIRUS



[BACK](#)

[NEXT](#)

NỘI DUNG CHƯƠNG II

1. Giới thiệu về virus

2. Hình thái, kích thước virus

3. Phân loại virus

4. Cấu trúc của virus

5. Quá trình nhân lên của virus

6. Hiện tượng sinh tan

7. Hiện tượng cảm nhiễm và interferon

8. Hậu quả của sự nhân lên

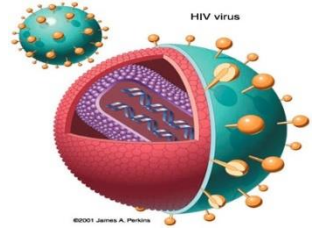
9. Khả năng gây bệnh

10. Nuôi cấy virus

[BACK](#)

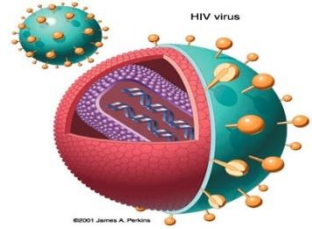
[NEXT](#)

1. GIỚI THIỆU VIRUS



- Siêu vi khuẩn hay siêu vi trùng
- Vật thể nhỏ xâm nhiễm vào cơ thể sống
- Mang một lượng nhỏ acid nucleic bao quanh bởi lớp áo bảo vệ, cấu tạo bằng protein hay lipoprotein
- Bộ gen của virus không chỉ mã hoá cho các protein cần để bao bọc vật liệu di truyền của nó mà còn mã hoá cho các protein cần cho virus sinh sản trong chu kì xâm nhiễm
- Có đặc trưng của sự sống, đại diện cho vật chất sống thấp nhất trong giới sinh vật.

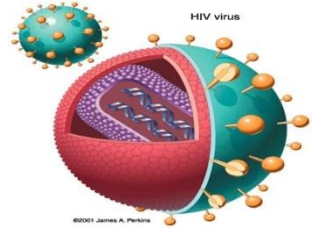
1. GIỚI THIỆU VIRUS



* Đặc điểm chung

- Kích thước vô cùng nhỏ bé, từ hàng chục đến hàng trăm nm
 $1\text{nm} = 10^{-9}\text{ m} = 10^{-3}\text{ }\mu\text{m} = 10\text{\AA}$
- Không có cấu tạo tế bào
- Chỉ mang một loại acid nucleic (DNA/RNA)
- Ký sinh nội bào **tuyệt đối**
- Không sinh sản trong môi trường dinh dưỡng bình thường
- Có khả năng tạo thành ty thể
- Không có hệ thống sinh tổng hợp protein

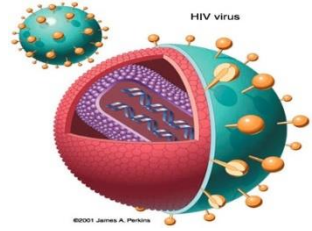
1. GIỚI THIỆU VIRUS



* Đặc điểm chung

- Không có khả năng trao đổi chất do không có hệ thống dinh dưỡng riêng
- Không tạo màng lipid riêng
- Không chịu tác động bởi thuốc kháng sinh ở mức độ tế bào
- Phương thức vận chuyển duy nhất: khuếch tán
- Không tăng trưởng về khối lượng và kích thước

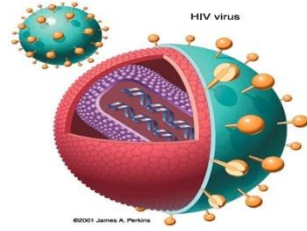
1. GIỚI THIỆU VIRUS



* Tùy từng giai đoạn và chức năng mà virus có thể chia ra:

- Virion (hạt virus): Là virus có cấu trúc hoàn chỉnh, lắp ráp bên trong tế bào từ các cấu phần đặc biệt mang bộ gen virus
- Vegetative virus (virus dinh dưỡng)
- Viroid (Sợi virus)
- Defective virus (virus thiếu hụt)
- Pseudovirion (giả virus)
- Prion

1. GIỚI THIỆU VIRUS



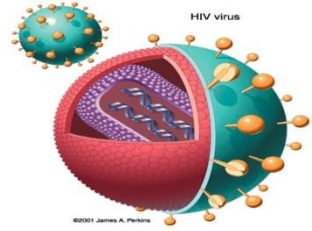
* Viroid:

- Là các phân tử RNA mạch vòng nhỏ, không vỏ protein.
- Các Viroid giống với các introns mà được cắt bỏ khỏi hầu hết các gen của tế bào nhân thực.

VD: Bệnh củ khoai tây hình thoi, bệnh lùn ở thực vật, bệnh hại cây dừa...



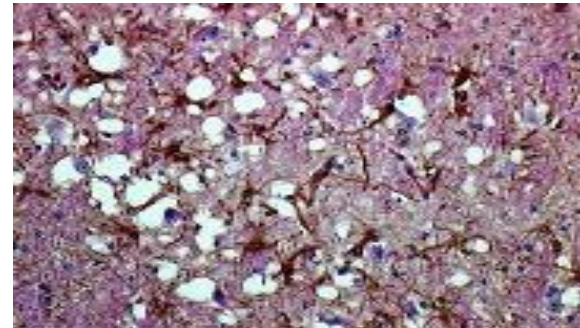
1. GIỚI THIỆU VIRUS



* Prion:

- Prion là các protein gây nhiễm.
- Là một dạng không bình thường của protein tế bào bình thường
- Tìm thấy ở não của động vật có vú
- Tác nhân truyền bệnh mà dạng ngoài của nó không có chứa acid nucleic
- Khi các protein được biến đổi thành prion, chúng trở thành một dạng chất lỏng không hòa tan ở não và làm thoái hóa thần kinh nhanh chóng

VD: Bệnh bò điên, Alzheimer...



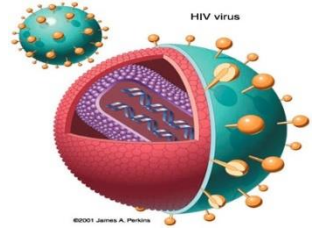
1. GIỚI THIỆU VIRUS

* Lịch sử:

- 1883 Adolf Mayer (Đức): nghiên cứu bệnh khảm thuốc lá, không phát hiện tác nhân gây bệnh
- 1884 Charles Chamberland: sáng chế màng lọc bằng sứ để tách các vi khuẩn nhỏ nhất



1. GIỚI THIỆU VIRUS



* Lịch sử:

- 1892, Dimitri Ivanopski (Nga, 1864-1920) khi nghiên cứu bệnh đốm thuốc lá.

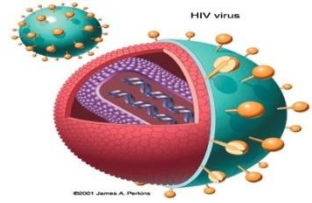
Dịch ép cây thuốc lá bị bệnh → màng lọc vi khuẩn → trích dịch ép → cây thuốc lá lành → cây thuốc lá này bị bệnh đốm thuốc lá.

Dịch ép → môi trường nuôi cấy vi khuẩn → không thấy mọc

Dịch ép → kính hiển vi → dịch trong suốt

Dịch độc qua lọc (ultravirus hay virus filtrant)

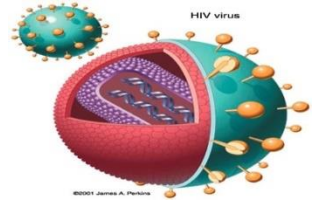
1. GIỚI THIỆU VIRUS



* Lịch sử:

- 1896, Martinus Beijerinck (Hà Lan 1851-1931), tác nhân gây bệnh đốm thuốc lá → không gây bệnh sau khi đun nóng 100°C → Chỉ gây bệnh trong các mô sống
- 1898, Loeffler và Froach → lở mồm long móng ở vật nuôi có sừng
- 1901 Walter Reed và cộng sự ở Cuba đã phát hiện tác nhân gây bệnh sốt vàng

1. GIỚI THIỆU VIRUS



* Lịch sử:

- 1915, Frederick Twort (nhà vi khuẩn học Anh) → virus làm tan tụ cầu khuẩn
- 1917, Felix d'Hérelle (Pháp) đã phát hiện ra virus của vi khuẩn và đặt tên là Bacteriophage gọi tắt là phage.
- 1917, Deren → virus làm tan vk gây bệnh ly
- 1935, Wendell Stanley (Mỹ) đã kết tinh được các hạt virus gây bệnh đốm thuốc lá (TMV)
- 1949, Enders nuôi cấy virus trong các mô sống



Dimitri Ivanopski



Martinus Beijerinck



Walter Reed



Felix d'Hérelle

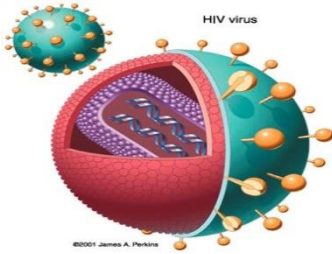


Frederick Twort



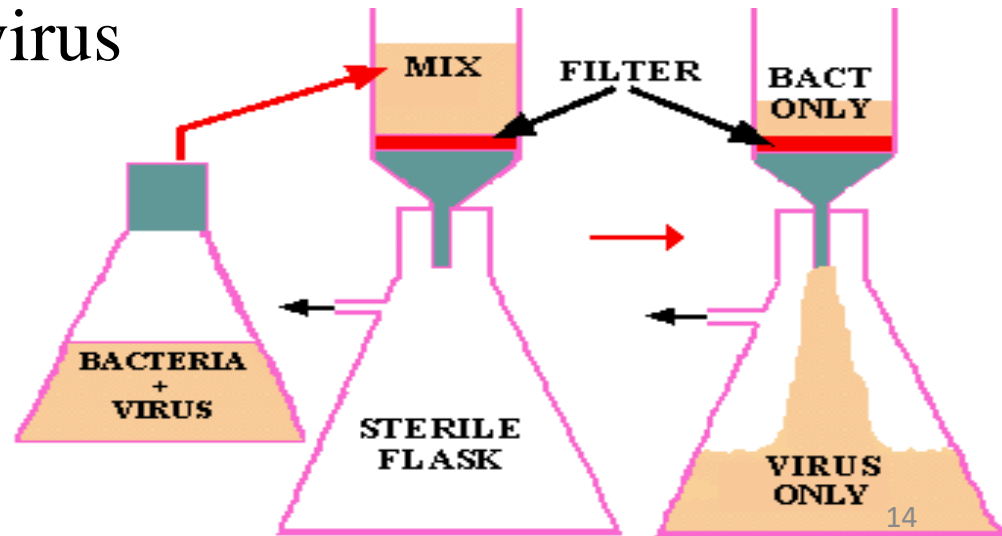
Wendell Stanley

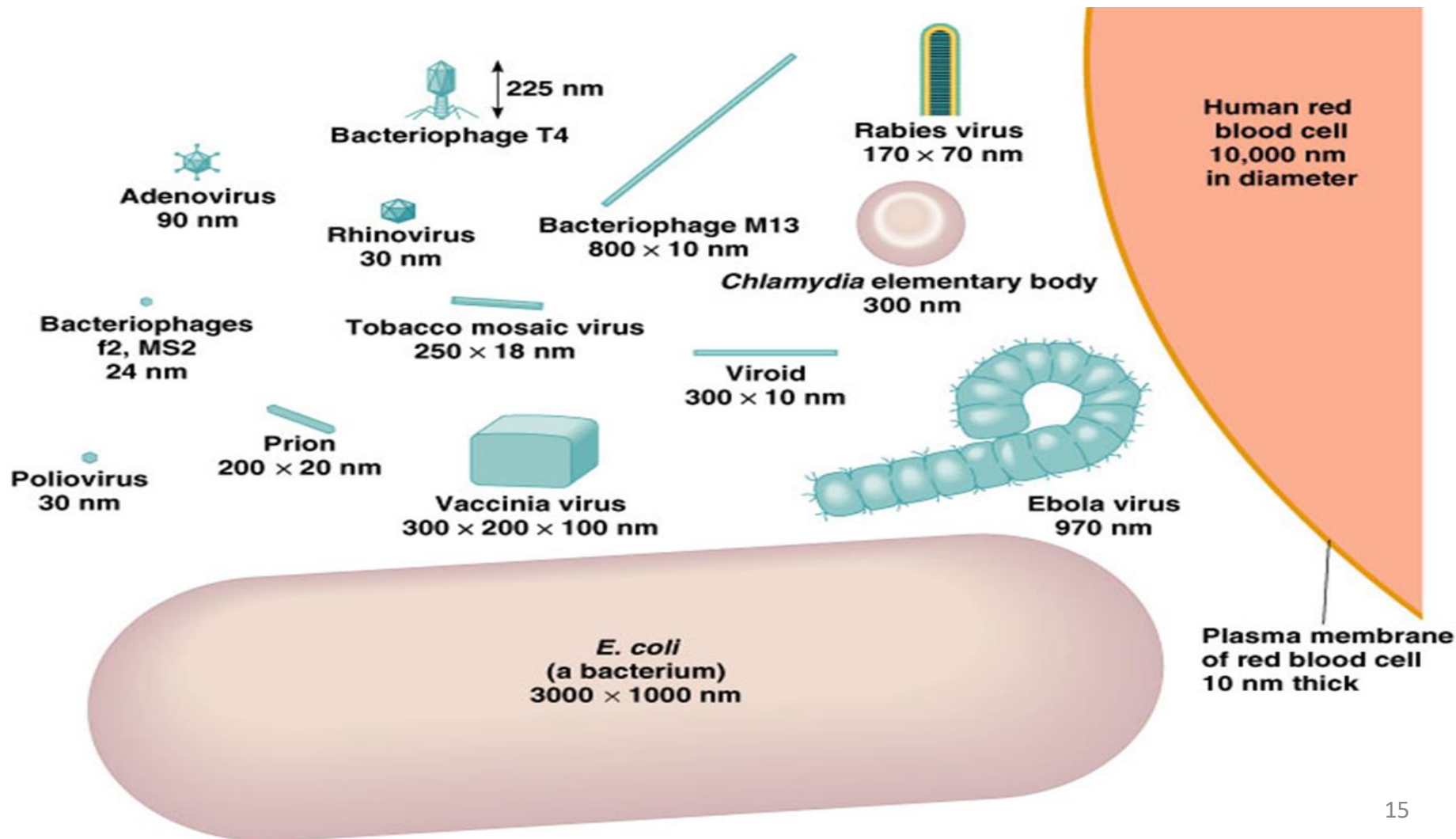
2. HÌNH THÁI KÍCH THƯỚC VIRUS



* Kích thước:

- Virus có kích thước vô cùng nhỏ, đi qua màng lọc vi khuẩn, không lắng trong ly tâm thường, chỉ lắng trong siêu ly tâm
- 1m^3 có thể chứa 10 vạn tỉ virus

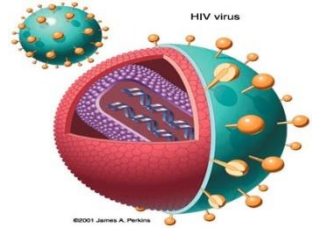




2. HÌNH THÁI KÍCH THƯỚC VIRUS

Hình Thái	Đối tượng gây bệnh	Ví dụ	Kích thước
Hình Cầu	Người và động vật	Virus cúm, quai bị, ung thư	100 - 150 nm
Hình que	Thực vật	Virus đốm thuốc lá, đốm khoai tây...	15 – 250 nm
Hình khối	Người và động vật	Virus đậu mùa, virus khối u người và động vật, virus đường hô hấp...	30 – 300 nm
Dạng tinh trùng	Virus ký sinh trên vi khuẩn	Bacteriophage hay phage	47 – 140 x 10 – 225 nm

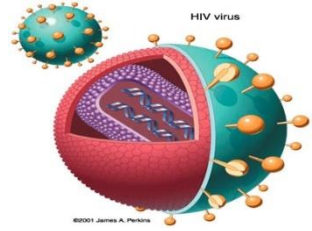
3. PHÂN LOẠI VIRUS



* Các căn cứ để phân loại như:

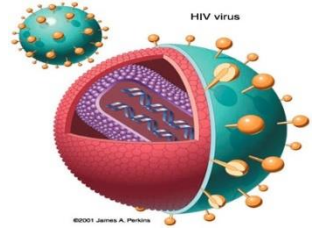
- Dựa vào cơ thể bị bệnh do virus
- Dựa vào phương thức và cơ chế lây truyền của virus
- Dựa vào tính chất dịch tễ và tính lâm sàng của bệnh
- Dựa vào cấu trúc và đặc điểm sinh học.

3. PHÂN LOẠI VIRUS



- * *Phân loại theo triệu chứng bệnh*
- * *Phân loại theo hình thái*
 - Viroid
 - Prion
 - Virion (extracellular phage)
- * *Phân loại dựa trên mối quan hệ giữa genome và mRNA*

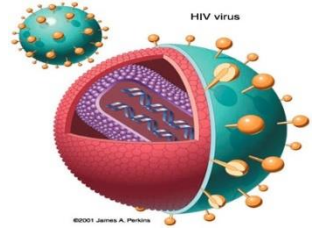
3. PHÂN LOẠI VIRUS



* Theo David Baltimore 1971: 7 nhóm

- **Nhóm I:** Virus chứa DNA sợi đôi
 - + Sao chép xảy ra trong nhân
 - + Sao chép xảy ra trong tế bào chất
- **Nhóm II:** Virus chứa DNA sợi đơn, sự sao chép xảy ra trong nhân, tạo DNA sợi kép
- **Nhóm III:** Virus chứa RNA sợi kép, bộ gen chia đoạn
- **Nhóm IV:** Virus chứa RNA sợi đơn (+)
- **Nhóm V:** Virus chứa RNA sợi đơn mạch (-), genome chia hai nhóm (genome chia đoạn và genome không chia đoạn)
- **Nhóm VI:** Virus chứa mRNA sợi đơn mạch (+) qua trung gian DNA, Vd: retrovirus phiên mã ngược tạo cDNA
- **Nhóm VII:** DNA sợi đôi qua trung gian RNA dựa vào enzyme phiên mã ngược

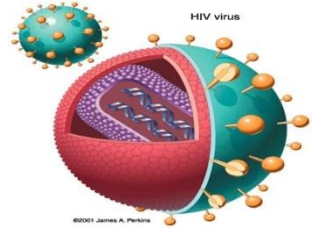
3. PHÂN LOẠI VIRUS



* Hệ thống phân loại tổng quát:

- Dựa trên hình thái của virion, cấu trúc bộ gen, cách sao chép.
- Tên các họ virus tận cùng bằng viridae
- Trong mỗi họ, virus chia thành các giống dựa vào sự khác nhau về các đặc tính lí hóa của virus .
- Tên các giống virus tận cùng bằng đuôi –virus.
- Trong bốn họ: Poxviridae, Herpesviridae, Paraviridae, Paramyxoviridae

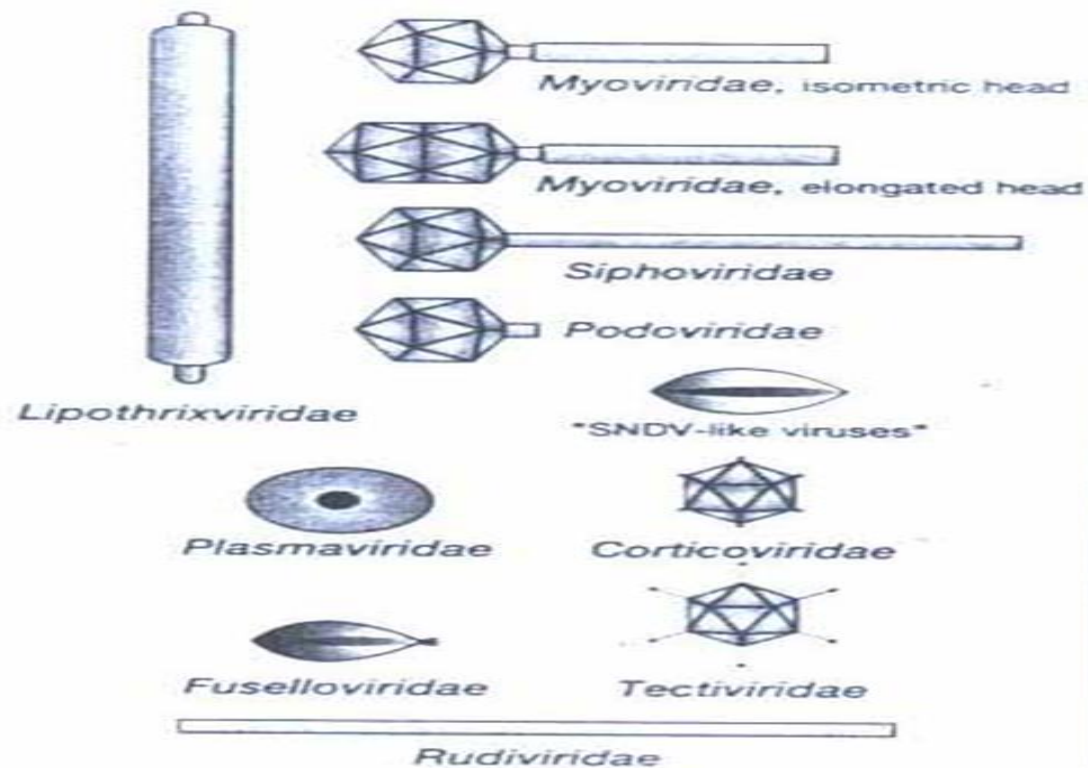
3. PHÂN LOẠI VIRUS



- 1995, Ủy ban quốc tế về phân loại virus đã phân loại hơn: 4000 virus động vật và virus thực vật thành 71 họ, 11 họ thứ cấp (subfamilies) và 164 giống
- *Các virus chứa DNA*: virus Parvo, Virus Papova, Virus Adeno, Virus Herpes, Virus Pox
- *Các virus chứa RNA*: Virus Picorna, Virus Astro, Virus Calici, Virus Reo, Virus Arbo, Virus Toga, Virus Flavi, Virus Arena, Virus Corona, Virus Retro, Virus Bunya, Virus Orthomyxo, Virus Paramyxo, Virus Rhabdo, Virus Bornavi, Virus Filo.

DNA

ds DNA



ss DNA



RNA

ds DNA



ss RNA



100 nm

dsDNA (RT)

Caulimoviridae



Caulimovirus
CsVMV-like
PVCV-like
SbCMV-like



Badnavirus
RTBV-like

dsRNA



Reoviridae
Fijivirus
Phytoreovirus
Oryzavirus



Partitiviridae
Alphacryptovirus
Betacryptovirus



Varicosavirus

100 nm

ssDNA

Geminiviridae



Mastrevirus
Curtovirus



Begomovirus



Nanovirus

ssRNA (-)



Rhabdoviridae
Cytorhabdovirus
Nucleorhabdovirus



Bunyaviridae
Tospovirus



Tenuivirus
Ophiovirus

ssRNA (RT)



Pseudoviridae



Ourmiavirus

ssRNA (+)



Sequiviridae
Tombusviridae
Luteoviridae
Marafivirus
Sobemovirus
Tymovirus
(Umbravirus)



Comoviridae
Idaeovirus

Bromoviridae



Cucumovirus
Bromovirus



Ilarvirus



Alfamovirus



Tobamovirus



Tobravirus



Hordeivirus



Furovirus



Pecluvirus



Pomovirus

Benyvirus

Allexivirus, Carlavirus, Foveavirus, Potexvirus

Capillivirus, Trichovirus, Vitivirus

Potyviridae

Closteroviridae

dsDNA



Asfarviridae

Poxviridae
ChordopoxvirinaeIridoviridae
Ranavirus
Lymphocystivirus

dsDNA (RT)



Hepadnaviridae



Herpesviridae



Polyomaviridae



Papillomaviridae



Adenoviridae

ssDNA



Circoviridae

Parvoviridae
Parvovirinae

ssRNA

Reoviridae
Orthoreovirus
Orbivirus
Coltivirus
Rotavirus
AquarereovirusBirnaviridae
Aquabirnavirus
Avibirnavirus

ssRNA (-)



Orthomyxoviridae



Paramyxoviridae

Rhabdoviridae
Lyssavirus
Vesiculovirus
Ephemerovirus
Novirhabdovirus

Bornaviridae



Filoviridae



Deltavirus



Arenaviridae



Retroviridae

Bunyaviridae
Bunyavirus
Hantavirus
Nairovirus
Phlebovirus

ssRNA (+)



Caliciviridae



Picornaviridae



Astroviridae



HEV-like



Flaviviridae

Nodaviridae
Betanodavirus

Coronaviridae

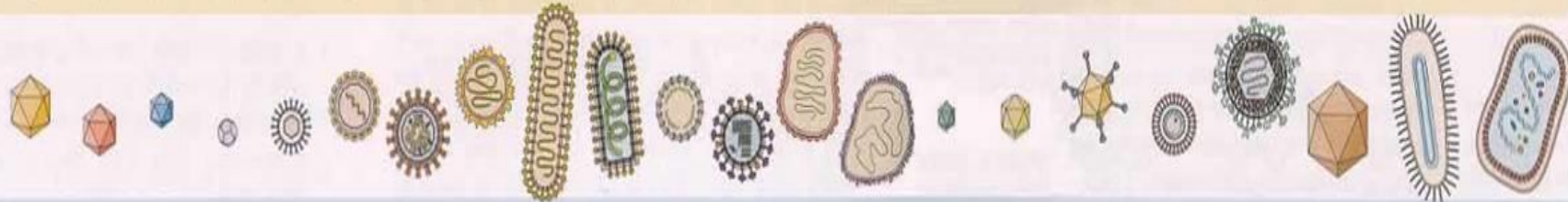
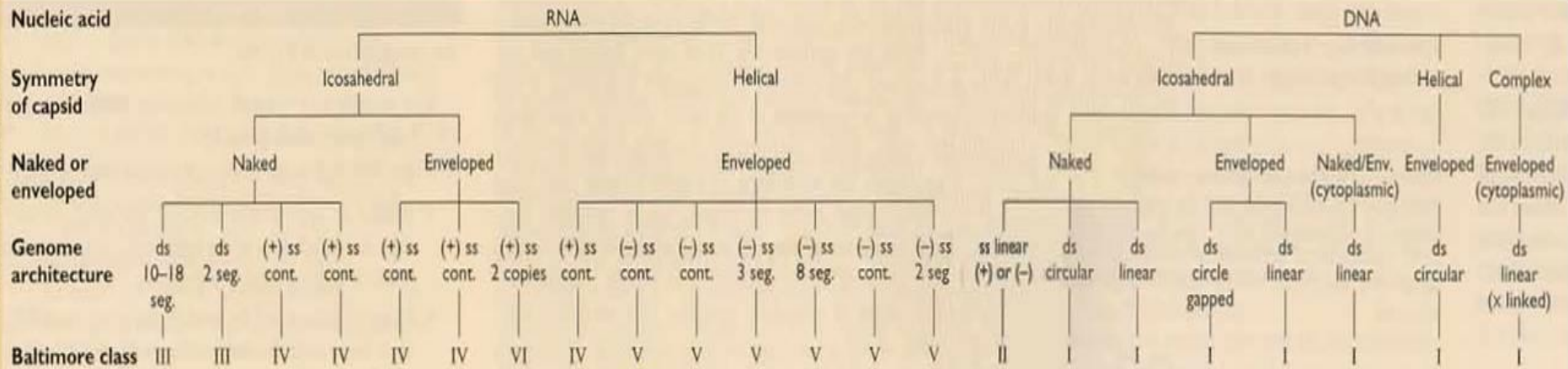


Togaviridae



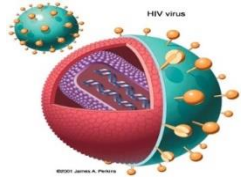
Arteriviridae

100 nm



Family name	Reo	Birna	Calici	Picorna	Flavi	Toga	Retro	Corona	Filo	Rhabdo	Bunya	Ortho-myxo	Para-myxo	Arena	Parvo	Papova	Adeno	Hepadna	Herpes	Irido	Baculo	Pox
Virion polymerase	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
Virion diameter (nm)	60-80	60	35-40	28-30	40-50	60-70	80-130	80-160	80 X 790-14,000	70-85 X 130-380	90-120	90-120	150-300	50-300	18-26	45-55	70-90	42	150-200	125-300	60 X 300	170-200 X 300-450
Genome size (total in kb)	22-27	7	8	7.2-8.4	10	12	3.5-9	16-21	12.7	13-16	13.5-21	13.6	16-20	10-14	5	5-8	36-38	3.2	120-200	150-350	100	130-280

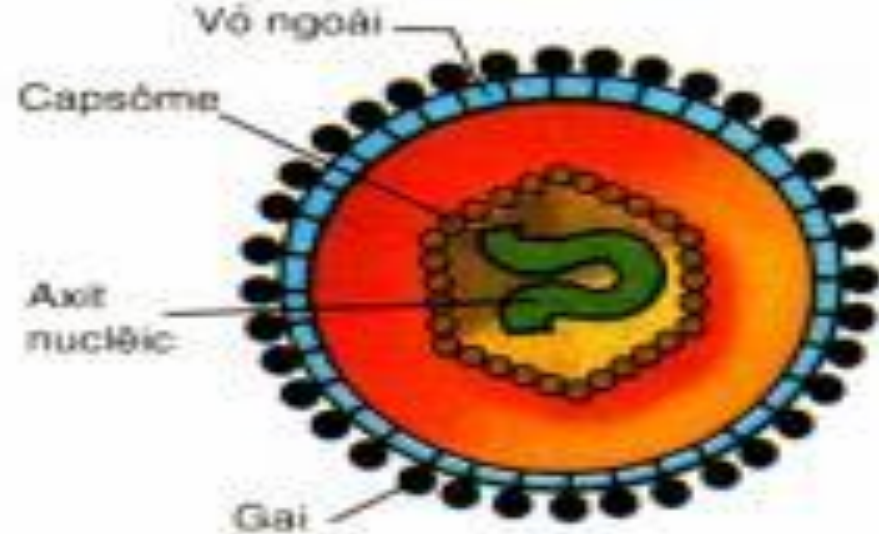
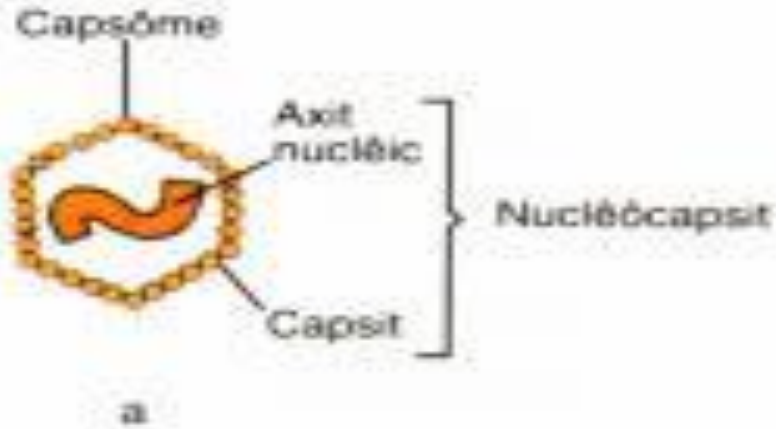
4. CẤU TRÚC VIRUS



* Gồm 2 phần:

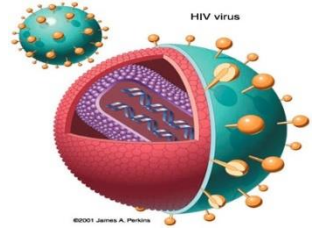
- + Vỏ protein (capside)
- + Lõi acid nucleic
- + Màng ngoài

Nucleocapside hay nucleoprotein



Cấu tạo virus trần và virus có vỏ ngoài

4.1. Vỏ capside

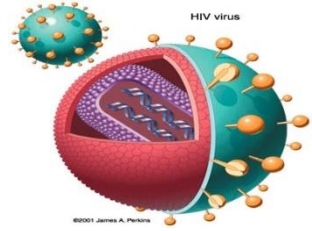


- Bản chất: protein
- Bao quanh lõi acid nucleic (**bảo vệ**)
- Được tạo thành từ những đơn vị hình thái là capsomer
- Mỗi capsomer là tập hợp các phân tử protein có phân tử lượng từ 18.000 – 38.000
- Mỗi capsomer có cấu tạo từ 5-6 đơn vị cấu trúc protome
- Protome có thể có monome (một phân tử protein), dime, trime hay polyme (nhiều protein)

VD: Pentame (penton) có 5 protome

Hexame (hexon) có 6 protome

4.1. Vỏ capside



- Capside có khả năng chịu nhiệt, pH và các yếu tố ngoại cảnh
- Có chứa các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt (gai glycoprotein)
- Vỏ capside có kích thước và cách sắp xếp khác nhau khiến cho virus có hình dạng khác nhau.

** Có thể chia ra ba loại cấu trúc:*

- Đối xứng xoắn (Helical- H)
- Đối xứng hình khối (Icosahedral - I)
- Cấu trúc phức tạp (Complex - C)



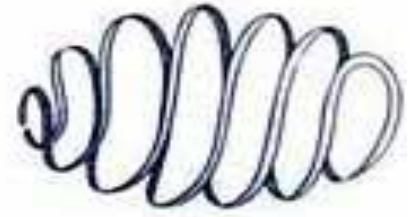
(a) Vaccinia virus



(b) Paramyxovirus (mumps)



(c) Herpesvirus



(d) Orf virus



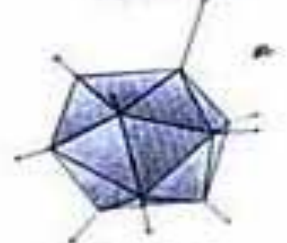
(e) Rhabdovirus



(f) T-even coliphage



(g) Flexuous-tailed phage



(h) Adenovirus



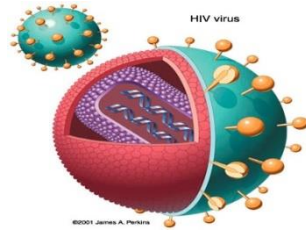
(i) Influenza virus



(m) Tubulovirus

Kích thước và hình thái của một số virus điển hình. Theo Prescott L. M. et al., Microbiology. 6th ed. Intern. Ed. 2005

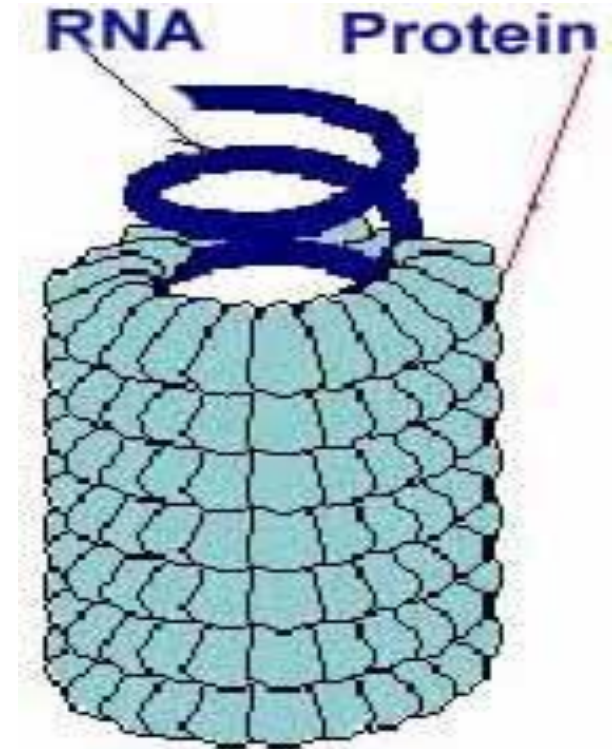
4.1. Vỏ capside



* Cấu trúc đối xứng xoắn:

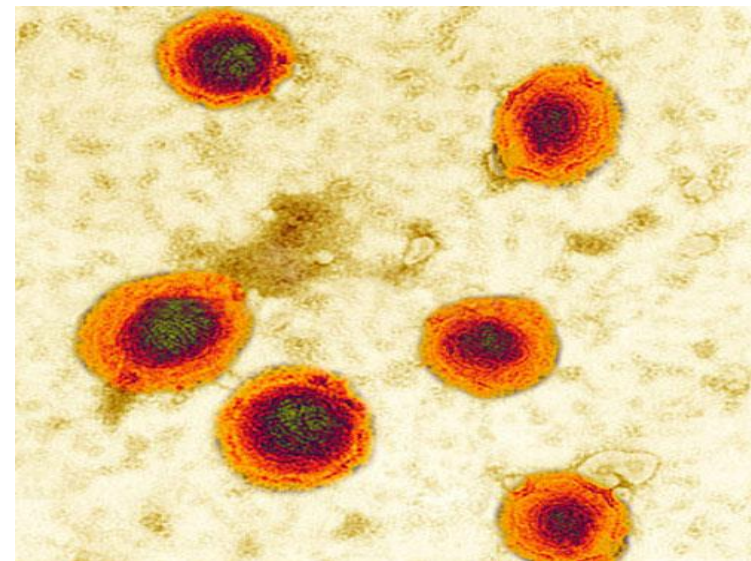
- Capsomer sắp xếp theo chiều xoắn của lõi acid nucleic
- Cấu trúc xoắn làm cho virus có dạng hình que hay hình sợi

VD: virus đốm thuốc lá (TMV),
dại (rhabdo), quai bị, sởi
(paramyxo), cúm (orthomyxo)

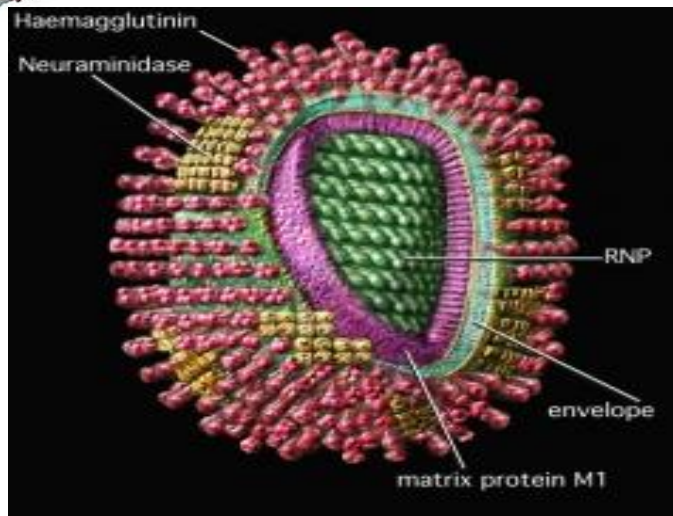


Rabies Virus

Virus bệnh dại

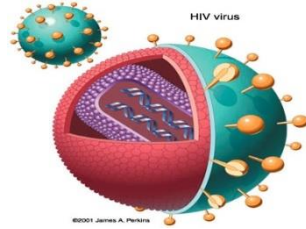


Virus cúm



Virus quai bị

4.1. Vỏ capside



* Cấu trúc đối xứng khối:

- Acid nằm cuộn tròn ở giữa
- Các capsomer sắp xếp chặt chẽ tạo thành khối đa diện theo một quy luật nhất định
- Virus khác nhau có số lượng capsomer khác nhau
- Virus càng lớn số lượng capsomer càng nhiều

VD: virus đường hô hấp, virus đường ruột, khối u, virus côn trùng...

4.1. Vỏ capside



- Số lượng capsomer của vỏ capside có thể tính theo công thức sau:

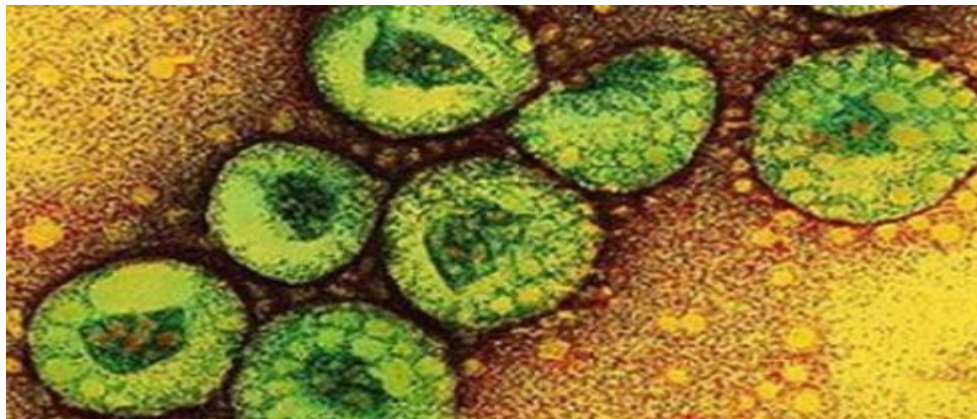
$$N = 10(n - 1)^2 + 2$$

N: Tổng số capsomer của vỏ capside

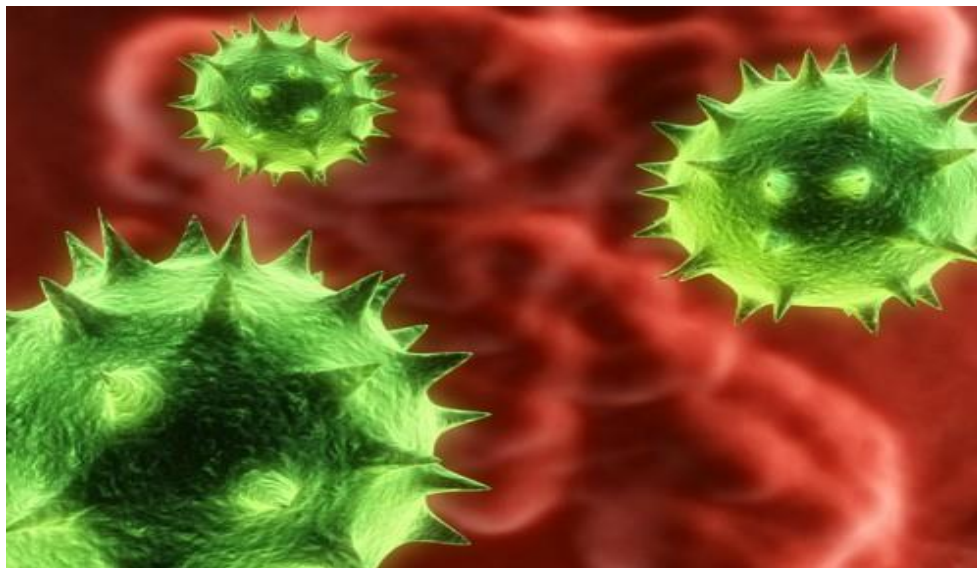
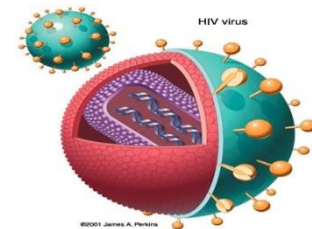
n: Số capsomer trên mỗi cạnh

VD:

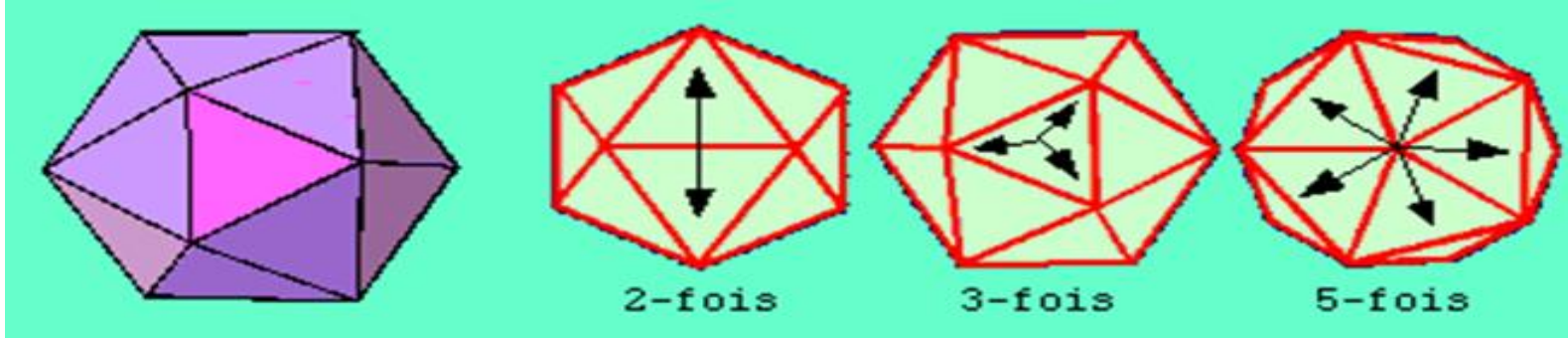
Phage hay virus	n	N
Phage	2	12
Retrovirus	4	92
Virus hecpetic	5	162
Adenovirus	6	252



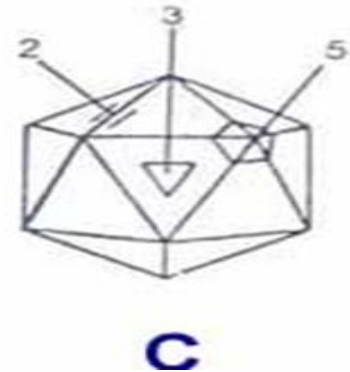
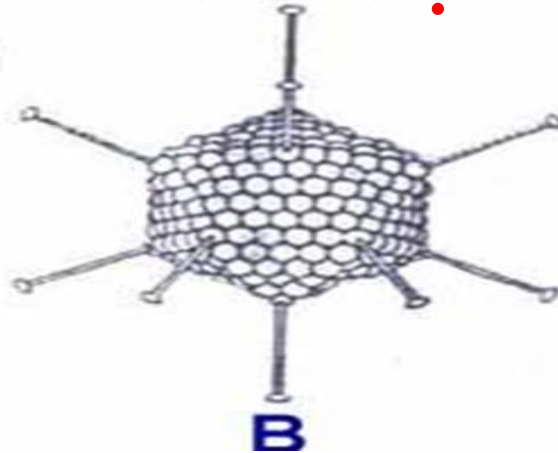
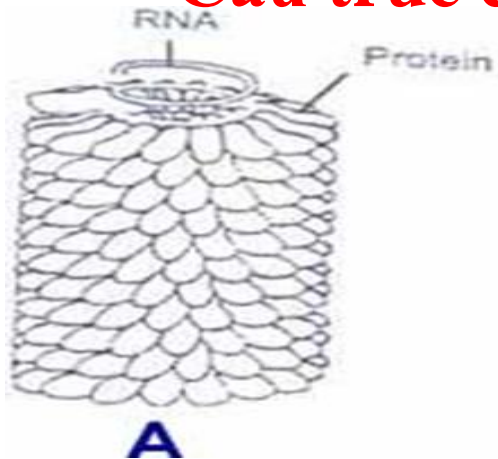
Corona virus
(virus gây bệnh
viêm đường hô
hấp)



Norovirus
(virus gây
bệnh viêm
đường ruột)



Cấu trúc của khối đa diện dạng 20 mặt



A. Virus khảm thuốc lá

B. Virus đa diện đơn giản nhất

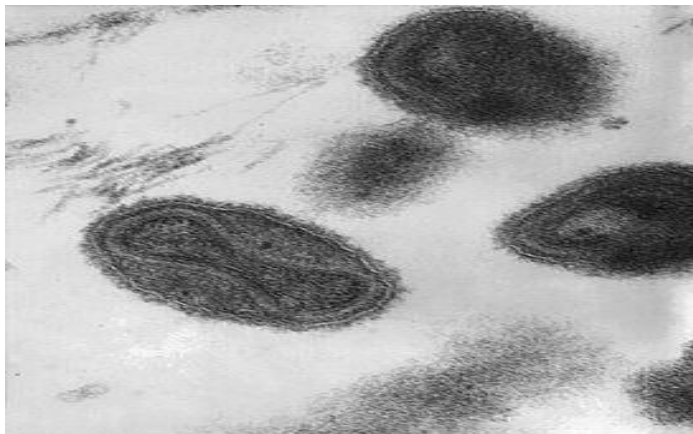
C. Sự đối xứng của hình đa diện khi quay theo trục

4.1. Vỏ capside

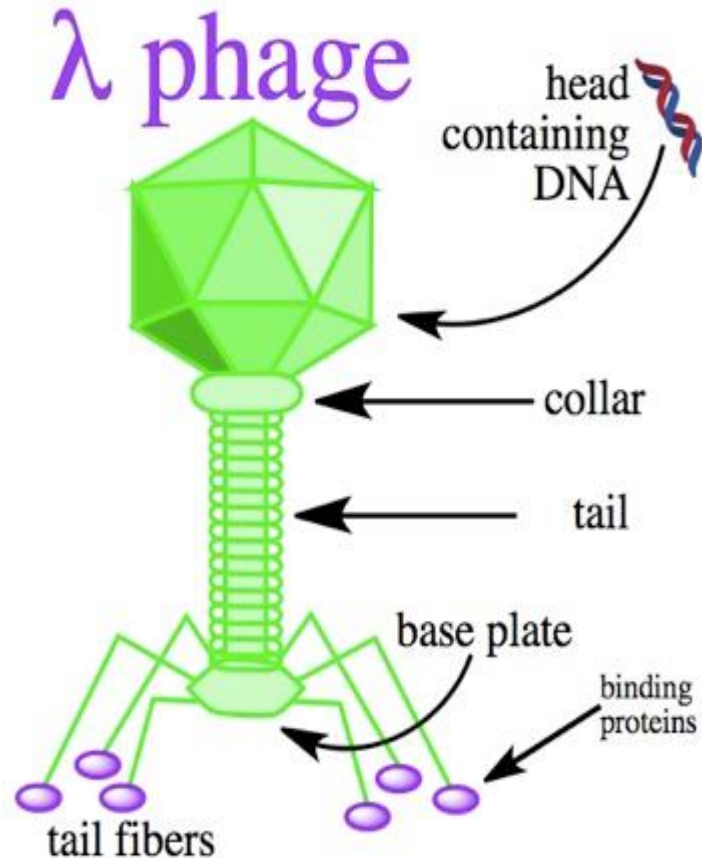
* Virus có cấu trúc phức tạp:

- Phần đầu có cấu trúc khối, phần đuôi có cấu trúc xoắn

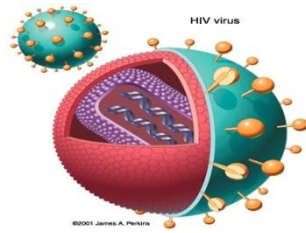
VD: Phage (thực khuẩn thể), virus đậu mùa



Variola major (Virus đậu mùa)



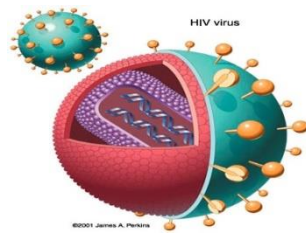
4.1. Vỏ capsid



* Chức năng:

- Bảo vệ lõi acid nucleic.
- Giữ cho hình thái và kích thước của virus luôn ổn định.
- Tham gia vào sự hấp phụ của virus vào vị trí đặc hiệu của tế bào chủ.
- Mang tính kháng nguyên đặc hiệu của virus.
- Chịu trách nhiệm về đối xứng của các hạt virus

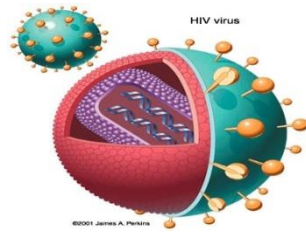
4.2. Lõi acid nucleic



- Lõi: DNA hoặc RNA
 - Kích thước: 3500 – 560.000 Nu
 - + DNA: đơn hoặc kép, dạng sợi hoặc dạng vòng
 - + RNA: đơn hoặc kép, chuỗi đơn có dạng sợi, chuỗi kép có dạng vòng
- VD: Virus thực vật chứa RNA sợi đơn
- Virus người và động vật có DNA kép dạng sợi hoặc RNA đơn dạng sợi
- Thực khuẩn thể chứa DNA sợi kép
- Virus hình que: acid nucleic có dạng hình lò xo xoắn ốc
 - Virus hình khối hay hình cầu: acid nằm cuộn tròn ở chính giữa như cuộn len rồi. VD: thực khuẩn thể

Loại acid nucleic	Cấu trúc	Ví dụ
ADN đơn	Chuỗi đơn, dạng thẳng Chuỗi đơn, khép vòng	Virus parvo Phage jX174, M13, fd Herpes, adeno, coliphage T, phage 1.
ADN kép	Chuỗi kép, dạng thẳng Chuỗi kép, dạng thẳng, trên một mạch có những chỗ đứt ở cầu nối phosphodiester. Chuỗi kép với hai đầu khép kín Chuỗi kép khép vòng kín	Coliphage T5 Vaccinia, Smallpox Polioma (SV40), papiloma, phage PM2, virus đốm hoa lơ
ARN đơn	Chuỗi đơn, dương dạng thẳng Chuỗi đơn, âm, dạng thẳng Chuỗi đơn, dương, dạng thẳng, nhiều đoạn. Chuỗi đơn, dương dạng thẳng gồm hai đoạn gắn với nhau. Chuỗi đơn, âm dạng thẳng, phân đoạn	Picornas (polio, rhino), toga, phage ARN, MTV và hầu hết virus thực vật. Rhabdo, paramyxovirus, (sởi, quai bị) Virus đốm cây tước mạch (Bromus) (các đoạn được bao gói trong các virion tách biệt). Retro (HIV, Sarcoma Rous)
ARN kép	Chuỗi kép, dạng thẳng, phân đoạn	Orthomyxo (cúm) Reo (rota), một số virus gây u ở thực vật, NPV ở côn trùng, phage j6 và nhiều virus ở nấm (mycovirus).

4.2. Lõi acid nucleic

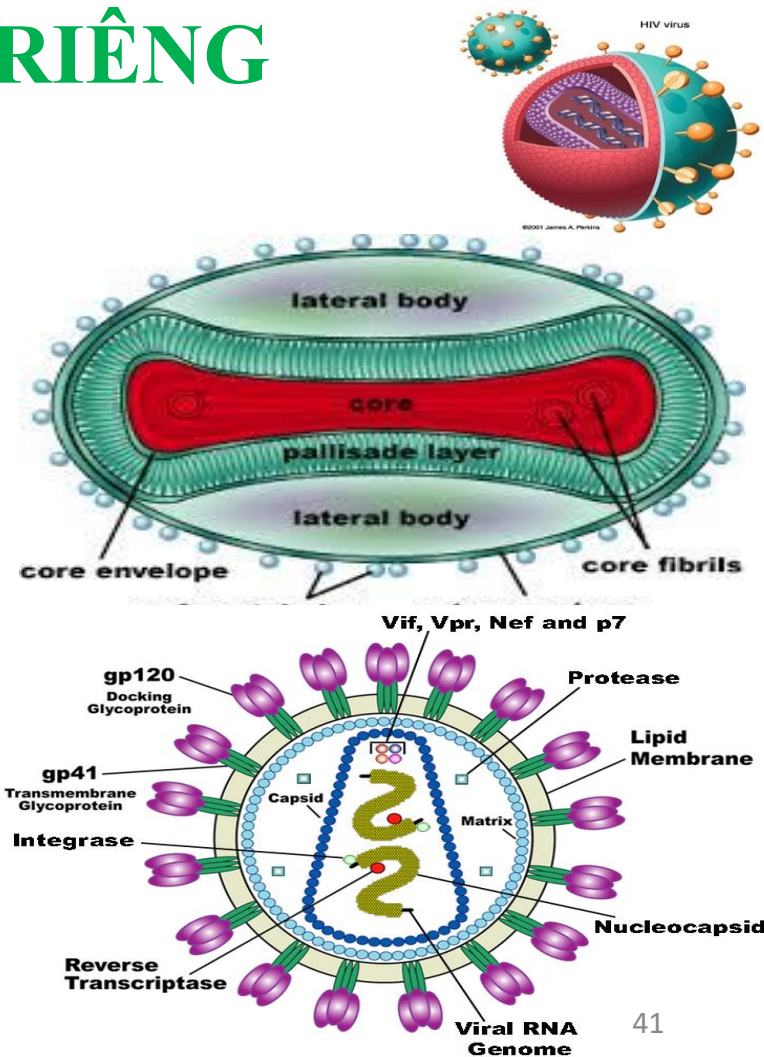


* Chức năng:

- + Mang mật mã di truyền đặc trưng cho từng virus.
- + Quyết định khả năng gây nhiễm của virus trong tế bào cảm thụ.
- + Quyết định chu kỳ nhân lên của virus trong tế bào cảm thụ.
- + Mang tính bán kháng nguyên đặc hiệu của virus.

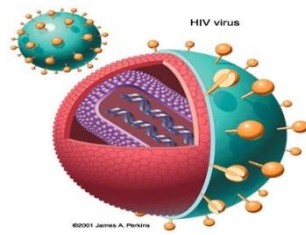
4.3. CẤU TRÚC RIÊNG

- Một số virus có màng bao bên ngoài (**vỏ ngoài**)
- Cấu tạo: lipid (phospholipid và glycolipid) và protein (glycoprotein)
- Trên màng bao còn có thêm các gai nhú (spike)
- Protein vỏ ngoài có nguồn gốc từ màng sinh chất của tế bào chủ
- Vỏ ngoài có nguồn gốc từ màng nhân như virus herpes
- Vỏ ngoài có khả năng bị biến tính dưới tác dụng của dung môi hòa tan lipid, enzyme → virus không còn khả năng lây nhiễm.



VD: virus đậu mùa; virus HIV

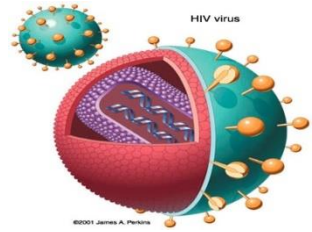
4.3. CẤU TRÚC RIÊNG



* Chức năng của vỏ ngoài:

- Tham gia vào sự hấp phụ của virus trên các vị trí thích hợp của tế bào cảm thụ.
- Tham gia vào giai đoạn lắp ráp và giải phóng virus ra khỏi tế bào cảm thụ.
- Giúp virus giữ kích thước ổn định.
- Tạo nên kháng nguyên đặc hiệu trên bề mặt virus

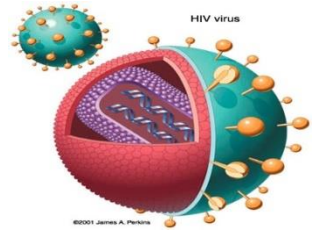
4.3. CẤU TRÚC RIÊNG



* Enzyme:

- Trong thành phần cấu trúc của virus có một số enzyme (enzyme cấu trúc), chúng gắn với cấu trúc của hạt virus hoàn chỉnh.
- VD: Thường gặp là enzyme Neuraminidase (sialidase), DNA và RNA polymerase, enzyme sao chép ngược

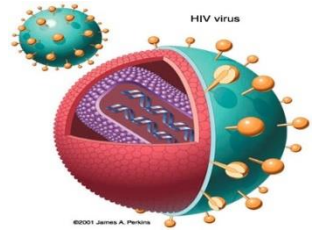
4.3. CẤU TRÚC RIÊNG



* **Tiểu thể bao hàm:**

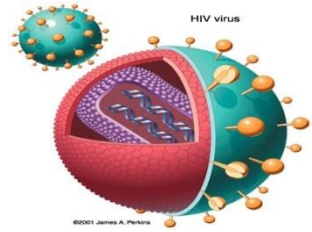
- Là những hạt nhỏ trong nhân hoặc trong nguyên sinh chất.
- *Bản chất:*
- + Các hạt virus không giải phóng khỏi tế bào.
- + Thành phần cấu trúc của virus chưa được lắp ráp thành các hạt virus mới.
- Có hình dạng và kích thước đặc biệt.
- Có tính chất bắt màu đặc trưng cho từng loại virus

MỐI QUAN HỆ GIỮA VIRUS VÀ TẾ BÀO



- Sự nhân lên hoàn toàn lệ thuộc vào tế bào chủ
- *Tế bào chủ (tế bào cho phép – permissive cells) có đủ các điều kiện sau:*
 - + Có thụ thể phù hợp với protein bề mặt virus
 - + Có các yếu tố cần thiết: yếu tố phiên mã, enzyme tế bào
 - + Một số virus có phạm vi tế bào cho phép hẹp như: HBV nhân lên trong tế bào gan
 - + Một số virus có phạm vi tế bào cho phép rộng
 - + Một số chỉ nhân lên khi tế bào đang ở pha nhất định của chu kỳ phân chia như: virus retro (pha M); virus parvo (pha S)

TÁC ĐỘNG CỦA VIRUS LÊN TẾ BÀO



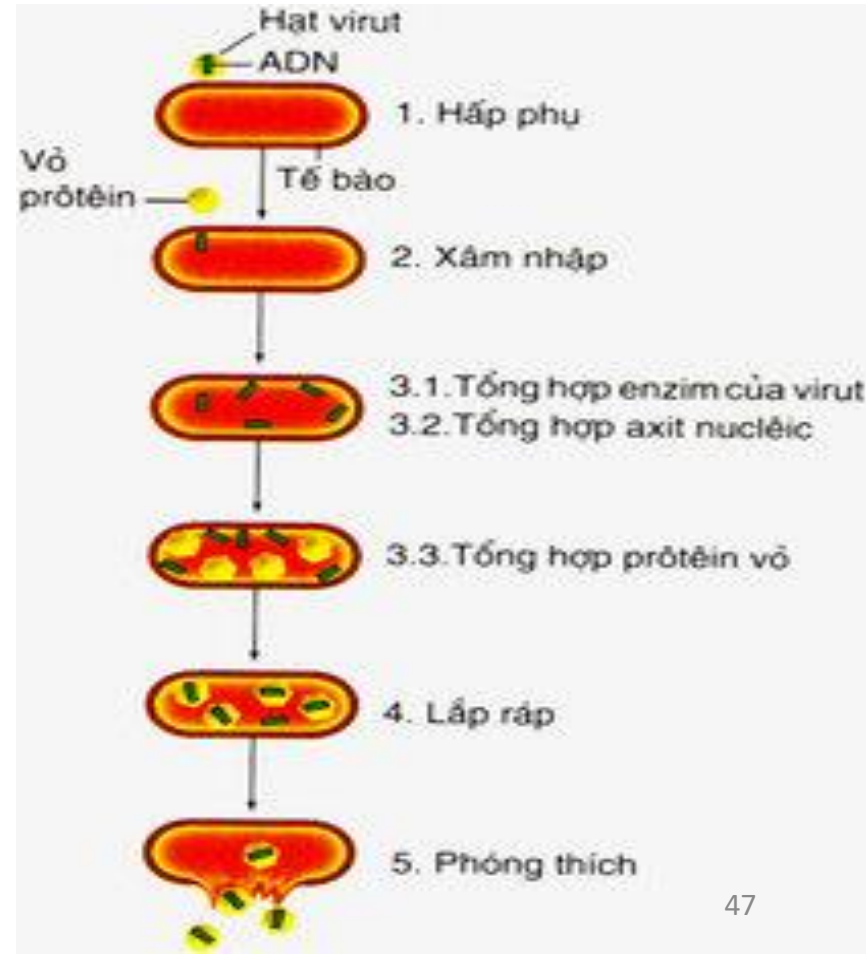
* Có 4 cách tác động của virus vào tế bào:

- Gây chết tế bào: hủy hoại tế bào (cytopathic effect – CPE)
- Chuyển dạng (transformation)
- Nhiễm tiềm ẩn (latent infection)
- Hấp phụ hồng cầu (haemadsorption):
haemagglutinin

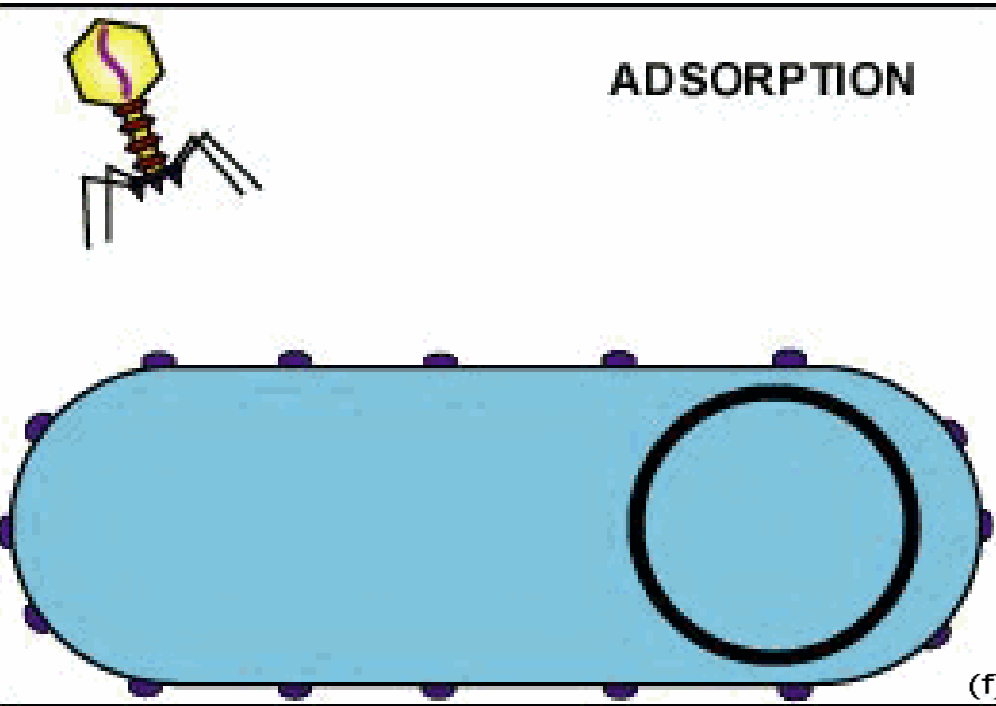
5. QUÁ TRÌNH NHÂN LÊN CỦA VIRUS

* Theo Gore và Provo 1964: 5 GĐ

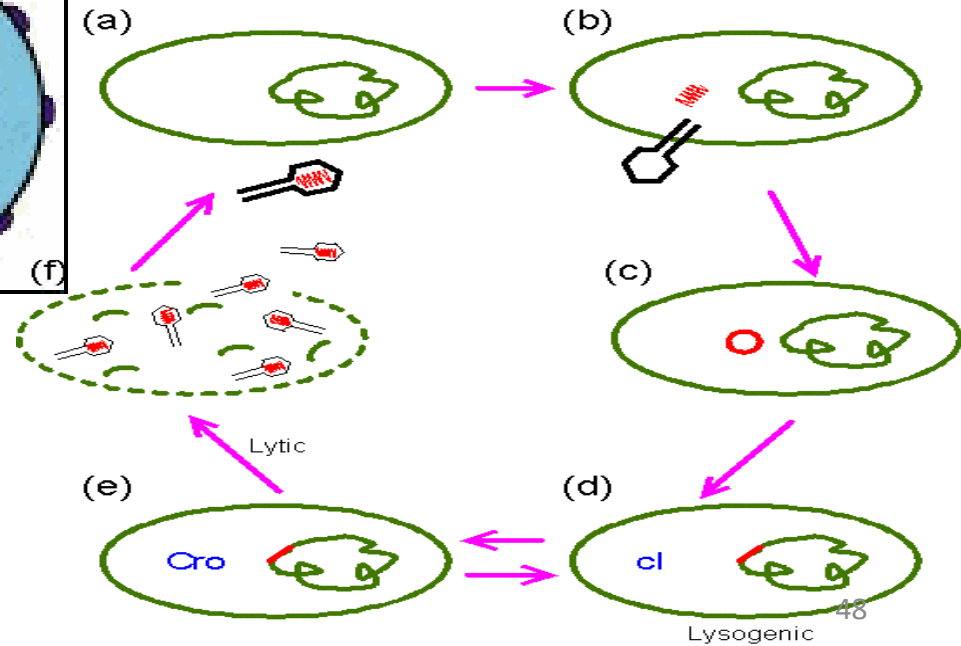
- Giai đoạn hấp phụ (adsorption)
- Giai đoạn xâm nhập và cởi vỏ (penetration và uncoating)
- Giai đoạn tổng hợp các thành phần (biosynthesis)
 - + Phiên mã (transcription) tạo mRNA
 - + Dịch mã (translation) mRNA tạo protein
 - + Sao chép (replication) genome
- Giai đoạn lắp ráp các thành phần (maturation- assembly)
- Giai đoạn giải phóng các hạt virus ra khỏi tế bào (release)

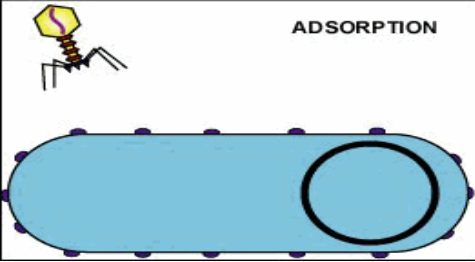


ADSORPTION



Replication

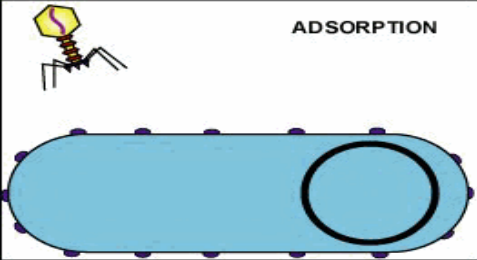




5.1. GIAI ĐOẠN HẤP PHỤ (ADSORPTION)

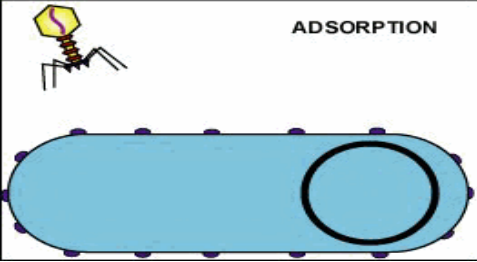
- Bám vào bề mặt tế bào nhờ mucopolysaccharide
- Virus gắn vào thụ thể (receptor - mucoprotein) đặc hiệu
- Số lượng thụ thể lớn: 300 - 500 thụ thể
- Virus có các vị trí gắn khác nhau vào thụ thể của tế bào

VD: virus polio vị trí gắn nằm trên bề mặt capsid; virus lở mồm long móng vị trí gắn là đỉnh của khối đa diện



5.2. GIAI ĐOẠN XÂM NHẬP

- *Có 2 cơ chế chính:*
 - + *Nhập bào:* virus trần và virus có vỏ ngoài
 - + *Dung hợp:* virus có vỏ ngoài
- Các virus có vỏ ngoài có thể vào tế bào theo cả hai cách



5.2. GIAI ĐOẠN XÂM NHẬP

* Dung hợp:

- + Dung hợp vỏ ngoài của virus với màng sinh chất
- + Hai màng hòa nhập sẽ đứt ra, nucleocapside được chuyển vào tế bào chất
- + Có sự tham gia của protein dung hợp (protein F)

Receptor-mediated fusion of an enveloped virus with the plasma membrane

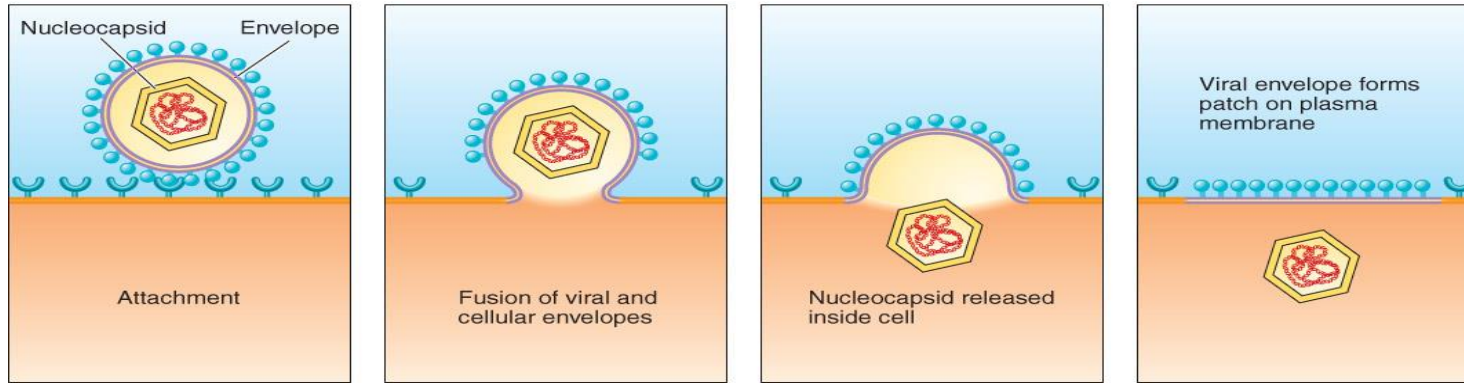
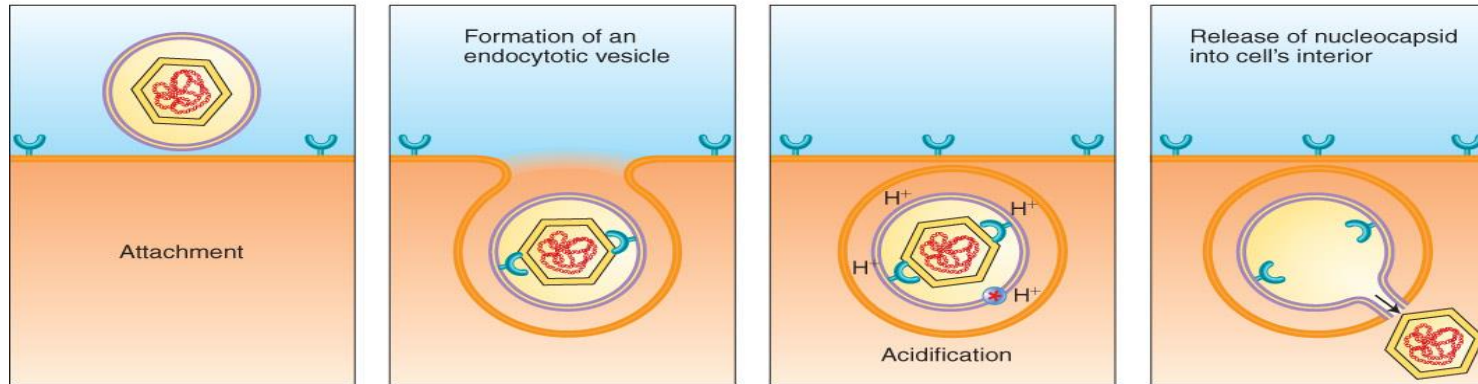


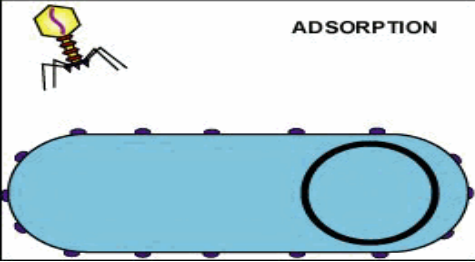
Figure a: Viral entry steps in ligand mediated fusion.

Receptor-mediated endocytotic entry of an enveloped virus



Adapted from E. K. Wagner and M. J. Hewlett. Basic Virology, Second Edition. Blackwell Publishing, 2003.

Figure b: Viral entry steps in a receptor mediated endocytotic entry of an enveloped virus.



5.2. GIAI ĐOẠN XÂM NHẬP

* **Nhập bào:**

- + Vỏ ngoài bám vào thụ thể
- + Ấn lõm tạo các endosome
- + Khi pH trong endosome giảm, gai protein F sẽ chỗi lên, cắm vào màng endosome, kéo vỏ ngoài sát màng endosome

Adapted from E. K. Wagner and M. J. Hewlett. Basic Virology, Second Edition. Blackwell Publishing, 2003.

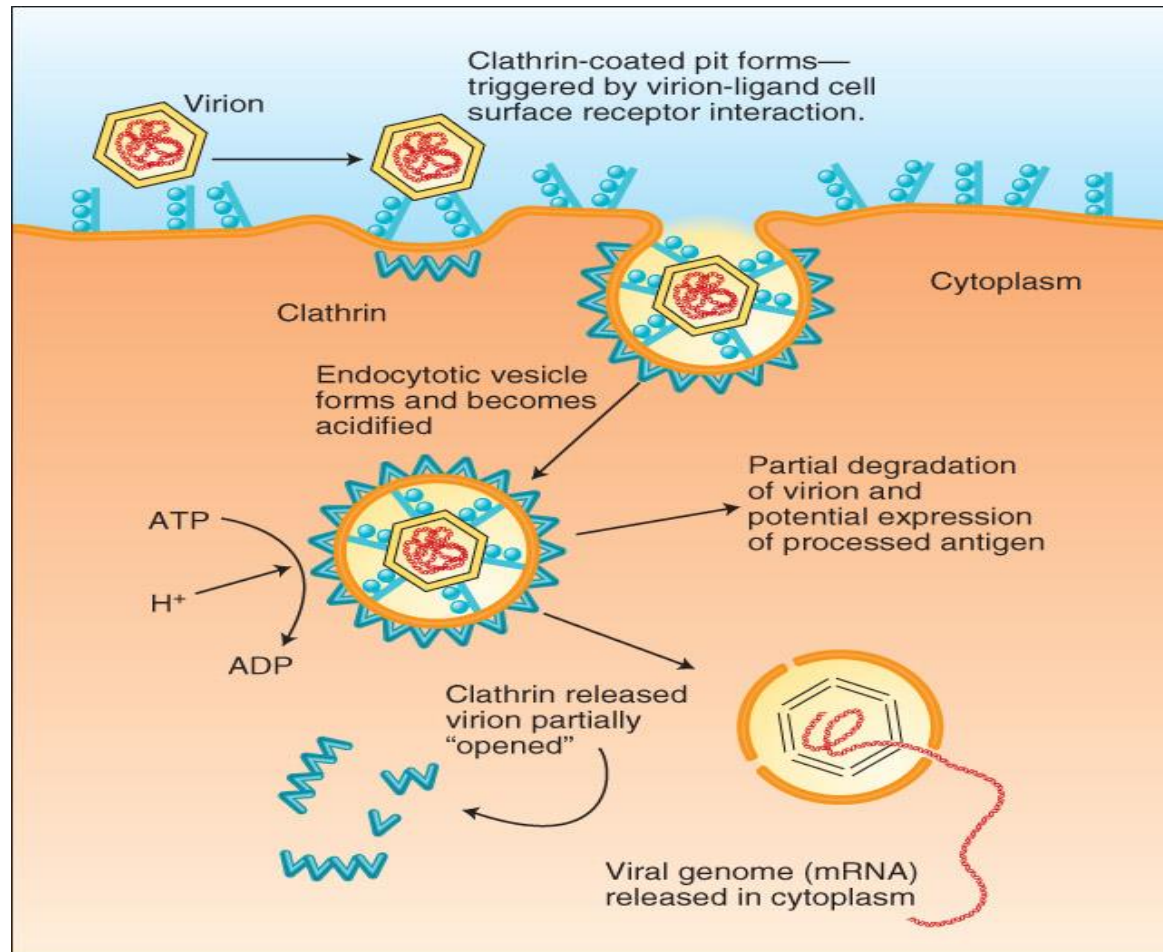
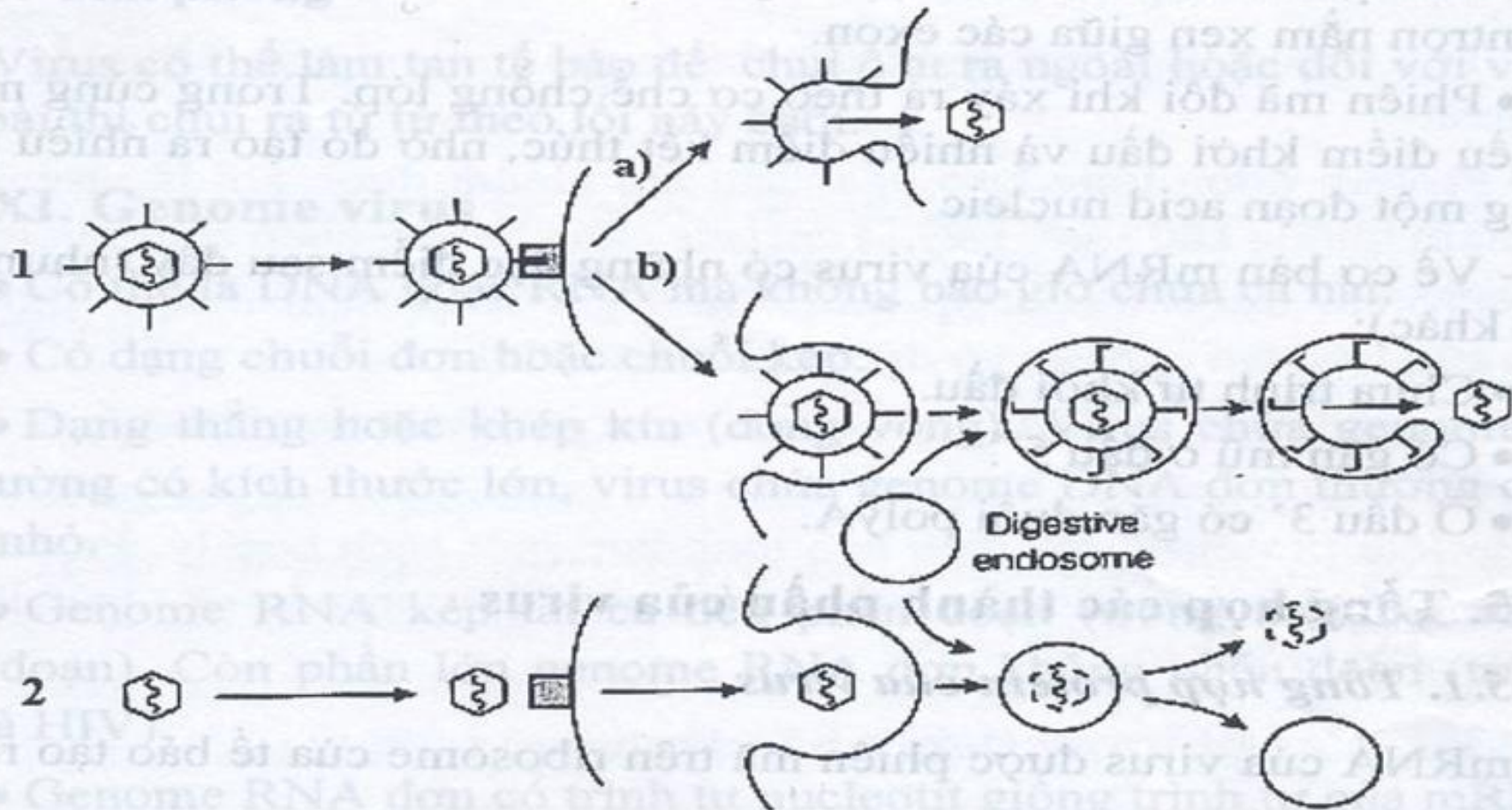
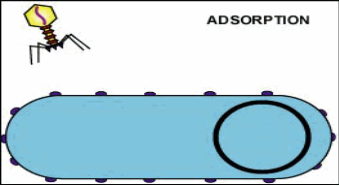


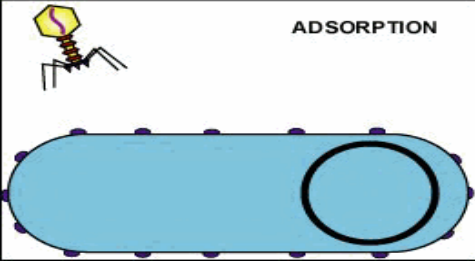
Figure 3.4: Steps that naked viruses use to enter cells.





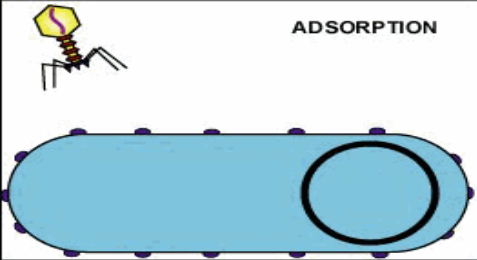
5.2. GIAI ĐOẠN CỎI VỎ

- Cỏi toàn bộ hoặc một phần vỏ để giải phóng genome ra khỏi capsid
- Tùy loại virus mà quá trình diễn ra ở các vị trí khác nhau
 - + Trên bề mặt tế bào, capsid rỗng nằm lại bên ngoài tế bào
 - + Cỏi vỏ bên trong tế bào chất
 - + Cỏi vỏ tại lỗ nhân
 - + Cỏi vỏ bên trong nhân
- Virus xâm nhập vào tế bào không có nghĩa là chúng nhân lên được



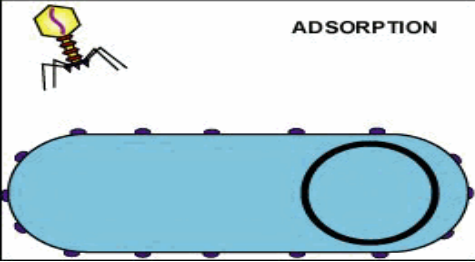
5.3. GIAI ĐOẠN TỔNG HỢP

- Sau khi xâm nhập vào tế bào, pha đầu tiên của chu trình nhân lên gọi là pha ẩn.
- Ở giai đoạn này không phát hiện được bất kỳ virus nào. Đây là đặc điểm chỉ có ở virus.
- Sự biểu hiện của genome được bắt đầu rất sớm, ngay sau khi virus xâm nhập vào tế bào.



5.3. GIAI ĐOẠN TỔNG HỢP

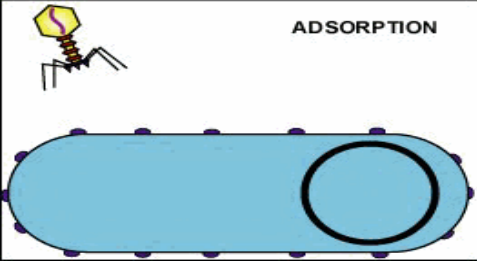
- Làm cho toàn bộ hoạt động tế bào chủ bị đình chỉ
- Sự tổng hợp các thành phần của virus dưới sự chỉ huy của mật mã di truyền
- Virus có vật liệu di truyền khác nhau có cơ chế tổng hợp khác nhau



5.3. GIAI ĐOẠN TỔNG HỢP

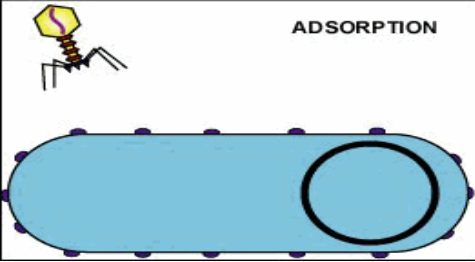
** Có 4 quá trình xảy ra trong giai đoạn này:*

- Phiên mã tạo mRNA
- Dịch mã sớm tạo protein phi cấu trúc – đó là các enzyme dùng cho sao chép
- Sao chép tạo genome
- Dịch mã muộn tạo protein cấu trúc để cấu tạo capsid và vỏ ngoài



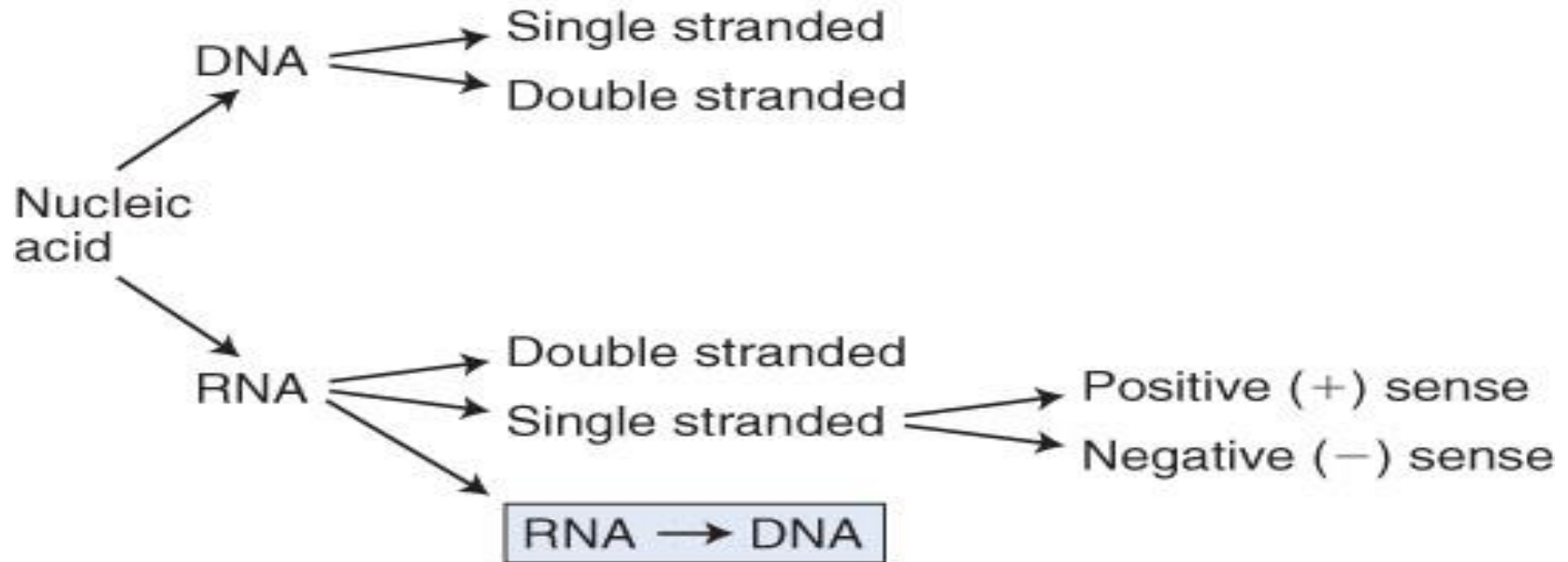
5.3. GIAI ĐOẠN TỔNG HỢP

- * Các kiểu gen của virus & sự sao chép của chúng: 2 điều kiện quyết định sự nhiễm virus
- Sản xuất các protein cấu trúc và các enzyme của virus
- Sao chép bộ gen của virus (dsDNA, ssDNA, ssRNA, dsRNA)



5.3. GIAI ĐOẠN TỔNG HỢP

Viral genomes



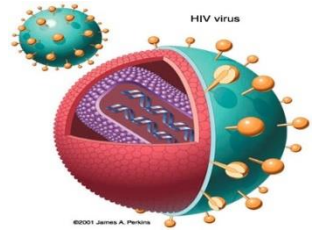
VIRUS - RNA

- Bộ gen có thể là mạch đơn RNA, mạch đôi RNA, mạch RNA (+) hoặc mạch RNA (-).
- Kiểu gen quyết định xem việc đầu tiên sau khi cởi bỏ áo sẽ là dịch mã, phiên mã hay sự nhân lên của RNA.
- Virus RNA có một RNA polymerase – phụ thuộc RNA là enzyme tổng hợp bộ gen của bên trong tế bào vật chủ

+ sense ssRNA genome: AUG GCA CGA → met ala arg

— sense ssRNA genome: UAC CGU GCU

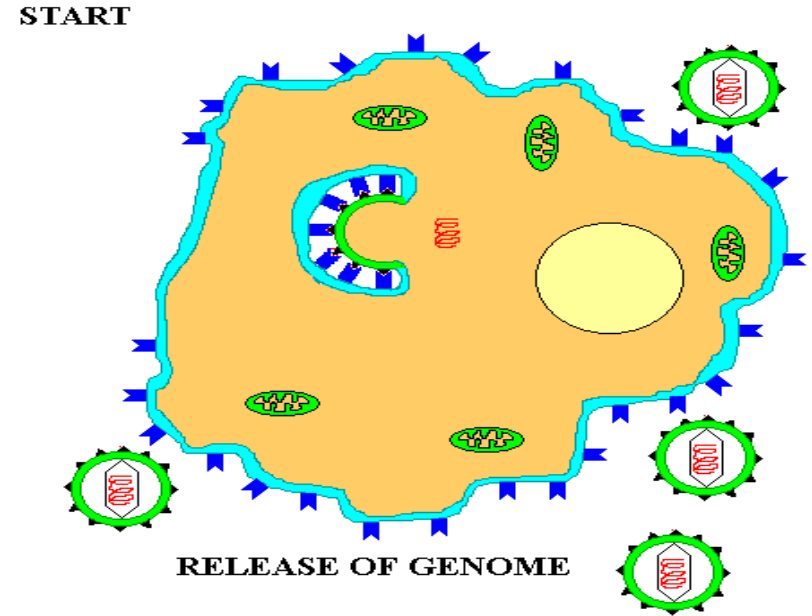
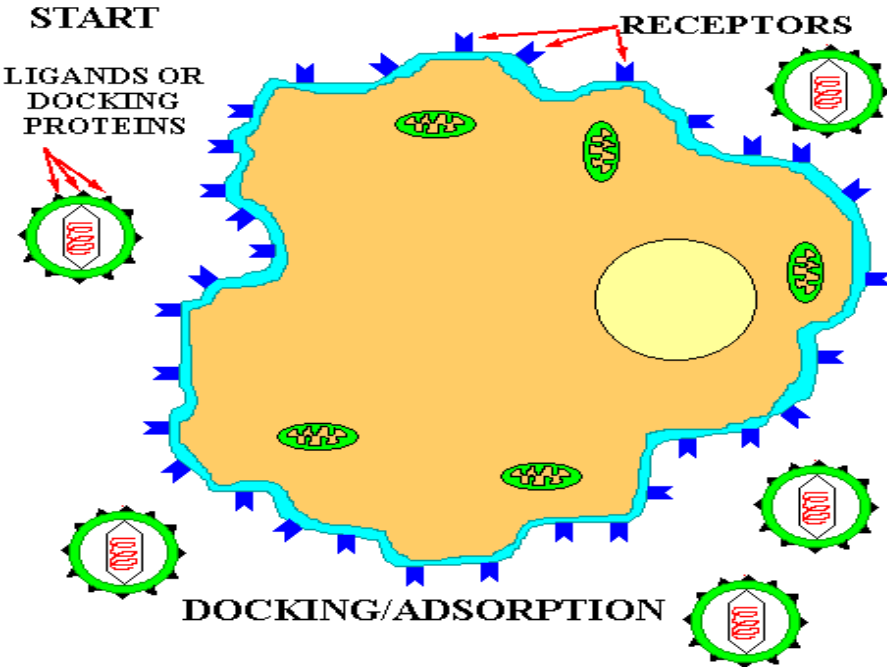
SỰ VẬN CHUYỂN GENOME VIRUS VÀO TRONG NHÂN



* Virus RNA ở Eukaryotes:

- Sao chép trong tế bào chất
- Mã hóa cho tất cả các enzyme cần cho sao chép genome trong nhân
- Không cần các enzyme trong nhân tế bào
- Virus cúm A ngoại lệ do cần bộ máy cắt nối trong tế bào nên genome của chúng phải được đưa vào nhân

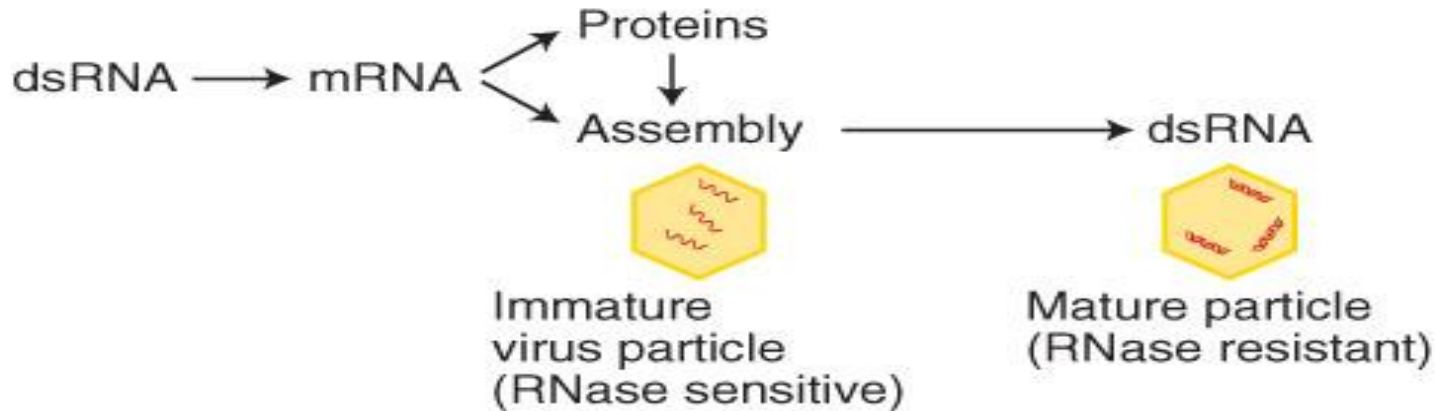
Virus Replication In Eukaryotes



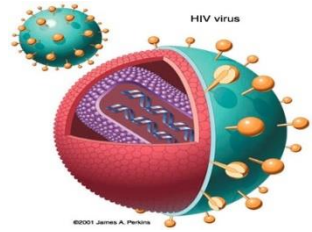
<http://www.youtube.com/watch?v=7CLFTrZOeEg>

dsRNA viruses

Virus	Disease	Family
Rotavirus	Gastroenteritis	Reoviridae
Reovirus	Mild respiratory and gastrointestinal symptoms	Reoviridae



SỰ VẬN CHUYỂN GENOME VIRUS VÀO TRONG NHÂN



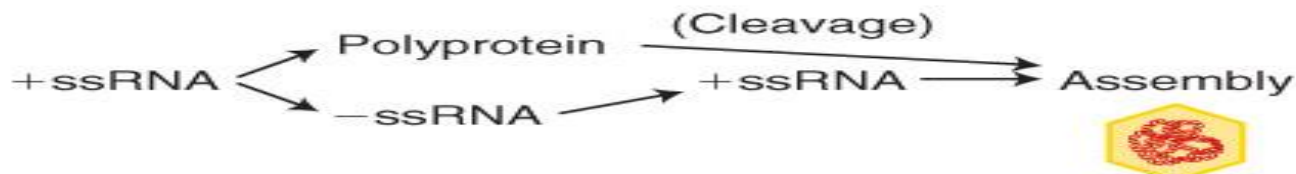
* Virus RNA (+):

- RNA của virus là mRNA
- Tổng hợp RNA polymerase và RNA mới của virus
- mRNA để tổng hợp nên capsid của virus

+ssRNA Viruses

- Chứa bộ gen có 1 mạch đơn RNA dương (+ssRNA), non-segmented genomes (bộ gen không phân đoạn)
- RNA trong hạt virus có chức năng như mRNA
- mRNA của virus được nhận biết bởi bộ máy dịch mã của tế bào.
- Chứa một polymerase RNA virus – phụ thuộc RNA để sao chép bộ gen của virus.

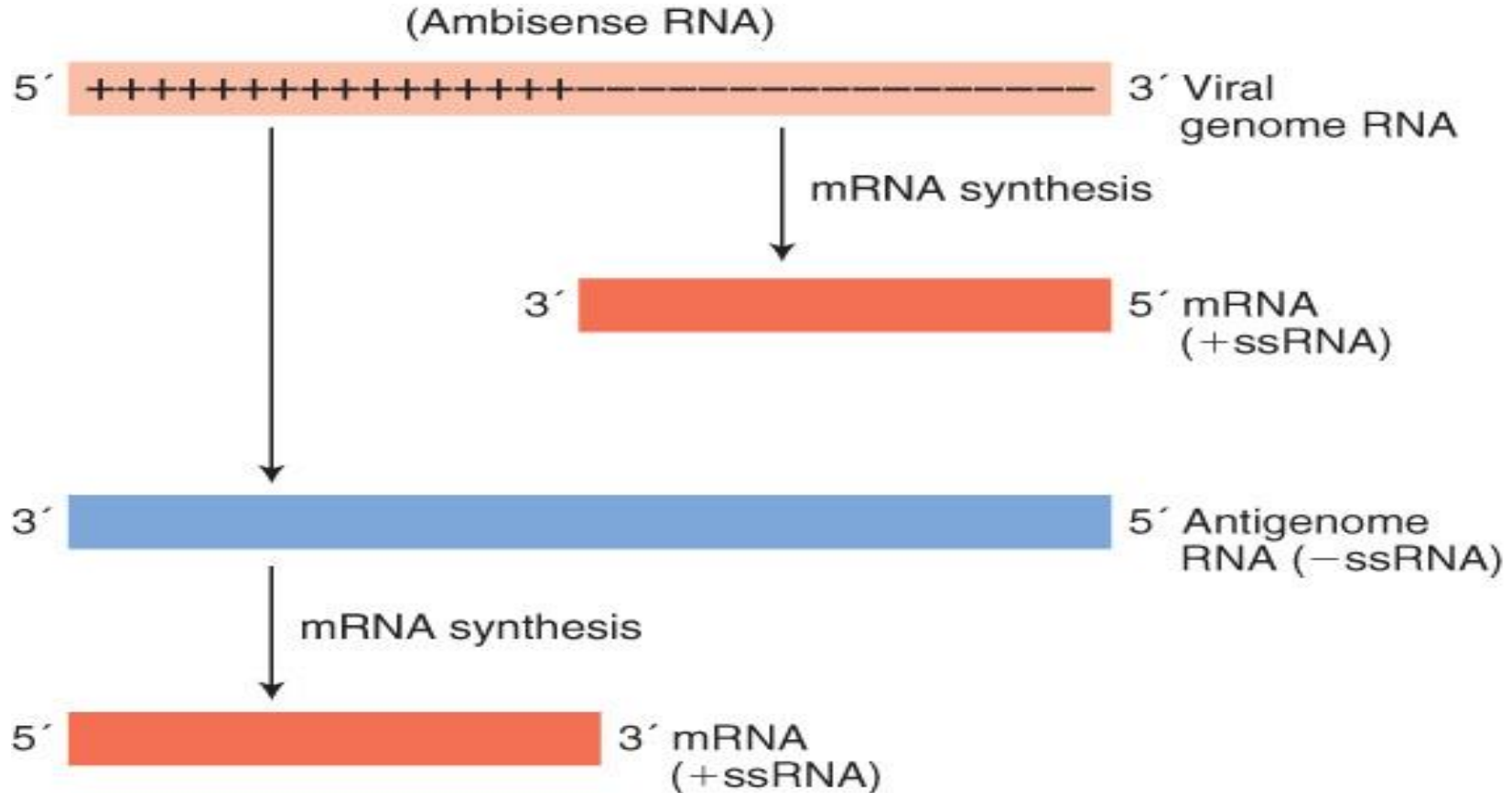
Virus	Disease	Family
Poliovirus	Poliomyelitis Postpolio syndrome	Picornaviridae
Rhinovirus (many types)	Common cold	Picornaviridae
Hepatitis A	Hepatitis	Picornaviridae
Cocksackie		Picornaviridae
Group A Types 21, 24	Common cold	
Group A Types 4, 5, 9, 10, 16	Hand, foot and mouth disease	
Group B Types 1–5	Myocarditis	
Group B Types 2, 5	Hand, foot and mouth disease	
Echoviruses		Picornaviridae
Various Types	Diarrhea	
Types 1–7, 9, 11, 13–23, 25, 27	Aseptic meningitis	
Rubivirus	Rubella	Togaviridae
Yellow fever	Hemorrhagic fever	Flaviviridae
Hepatitis C	Hepatitis liver cancer	Flaviviridae
Dengue	Dengue fever	Flaviviridae
West Nile	Fever, rash, myalgia encephalitis	Flaviviridae
Norovirus	Gastroenteritis	Caliciviridae
Sapovirus	Gastroenteritis	Caliciviridae



-ssRNA viruses

- Chứa bộ gen có -ssRNA non-segmented genomes hoặc segmented genomes
- Chứa 1 gen mã hóa enzyme RNA – phụ thuộc RNA polymerase của virus .

-ssRNA viruses

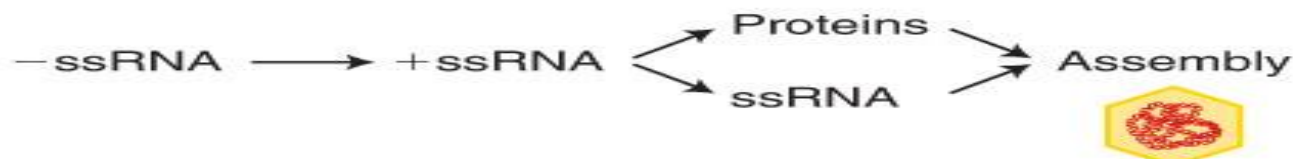


–ssRNA Viruses with Non-segmented Genomes:

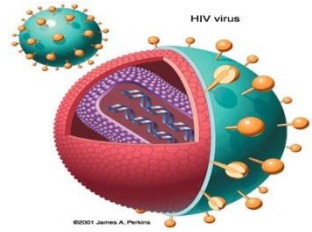
Virus	Disease	Family
Rabies	Rabies	Rhabdoviridae
Ebola	Hemorrhagic fever	Filoviridae
Marburg	Hemorrhagic fever	Filoviridae
Nipah	Encephalitis and respiratory infections	Paramyxoviridae
Measles	Measles	Paramyxoviridae
Mumps	Mumps	Paramyxoviridae
Metapneumovirus	Respiratory tract infections	Paramyxoviridae
Borna	Psychiatric disorders?	Bornaviridae

–ssRNA Viruses with Segmented Genomes:

Virus	Disease	Family
Influenza A, B, C	Influenza	Orthomyxoviridae
Crimean-Congo	Hemorrhagic fever	Bunyaviridae
<i>Sin nombre</i>	Hantavirus pulmonary syndrome	Bunyaviridae
Hantaan	Hemorrhagic fever	Bunyaviridae
Rift Valley fever	Hemorrhagic fever	Bunyaviridae
Lassa	Hemorrhagic fever	Arenaviridae



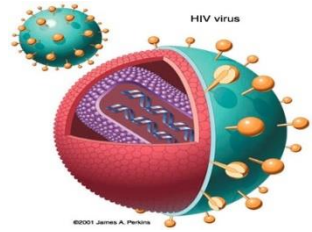
SỰ VẬN CHUYỂN GENOME VIRUS VÀO TRONG NHÂN



* Virus RNA có enzyme sao chép ngược:

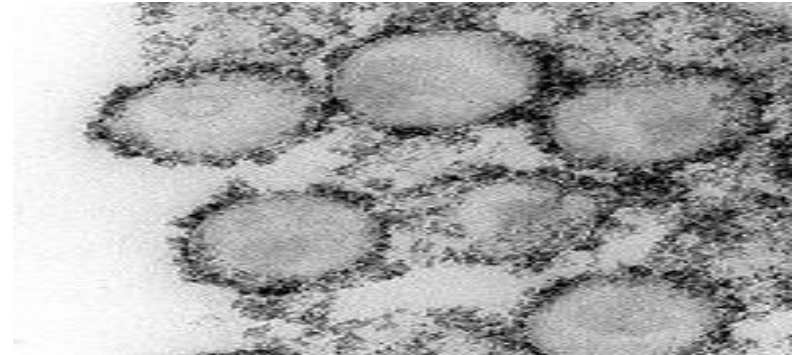
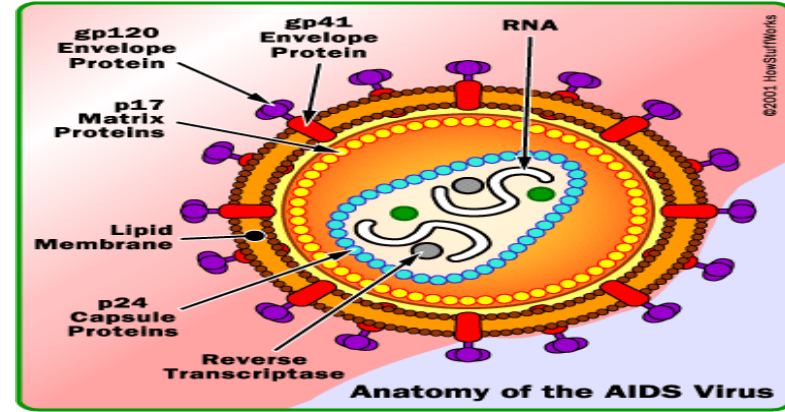
- DNA polymerase là enzyme sao chép ngược, phụ thuộc vào RT (Reverse transcriptase)
- RNA tổng hợp DNA trung gian
- DNA tích hợp vào NST của tế bào chủ
- DNA trung gian là khuôn tổng hợp nên RNA của virus (tổng hợp nên các thành phần khác của virus)

SỰ VẬN CHUYỂN GENOME VIRUS VÀO TRONG NHÂN



* Virus retro (virus RNA):

- Sao chép trong nhân
- Nhờ enzyme phiên mã ngược tổng hợp cDNA (complementary DNA) trên khuôn RNA trong tế bào chất
- Khi tế bào phân chia (giai đoạn M), màng nhân vỡ
- cDNA và protein vào trong nhân, tích hợp với NST, tổng hợp mRNA.
- Chỉ nhân lên ở giai đoạn tế bào đang phân chia



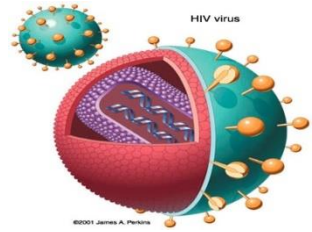
Các virus có bộ gen mạch đơn RNA sử dụng mạch đôi DNA ở giai đoạn trung gian để sao chép

- Tính sinh học duy nhất
- Bộ gene của virus được phiên mã ngược và chèn cDNA vào nhiễm sắc thể của tế bào vật chủ.

Virus	Disease	Family
HIV-1 and 2	AIDS	Retroviridae
HTLV I	T-Lymphocyte Leukemia	Retroviridae
HTLV II	?	Retroviridae



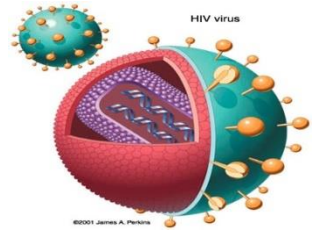
SỰ VẬN CHUYỂN GENOME VIRUS VÀO TRONG NHÂN



* Virus DNA:

- Từ khuôn DNA tổng hợp mRNA, phục vụ cho việc tổng hợp DNA mới
- mRNA mới được tổng hợp tạo thành protein capsid và các thành phần khác của virus
- Sao chép trong nhân trừ virus pox và virus indo (sao chép trong tế bào chất)

SỰ VẬN CHUYỂN GENOME VIRUS VÀO TRONG NHÂN



* Đối với virus DNA sao chép trong nhân:

- Protein cấu trúc bám vào vi ống
- Protein vận chuyển (motor protein):

+ Di chuyển

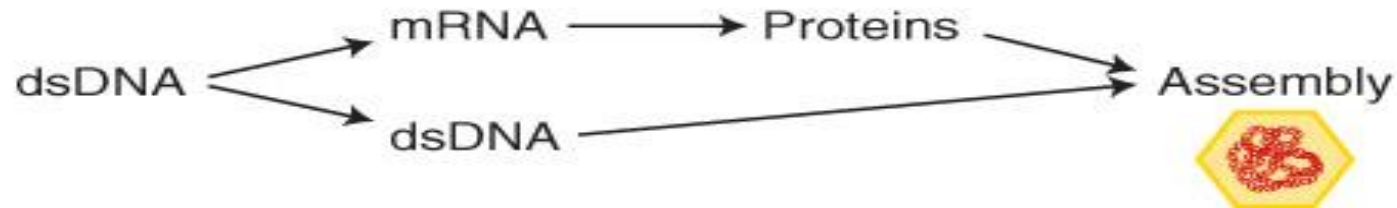
+ Chở các chất hoặc bào quan dọc theo vi ống từ tế bào chất vào nhân

VD: virus herpes, adeno, parvo, retro sử dụng hệ thống này chở nucleocapsid vào sát nhân

VIRUS - DNA

dsDNA Viruses

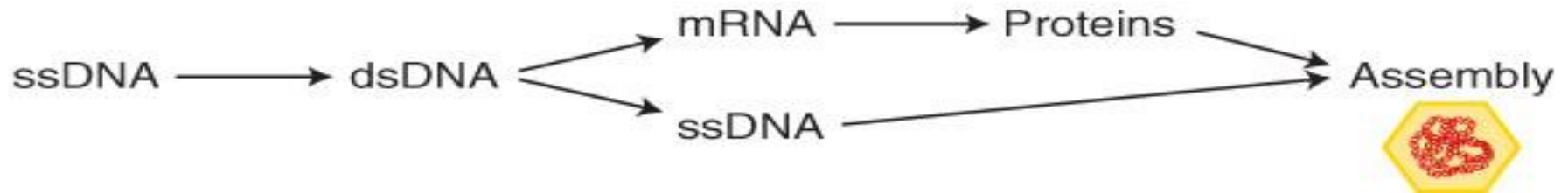
Virus	Disease	Family
Herpes simplex Type 1 Type 2	Cold sores Genital herpes	Herpesviridae
Adenovirus	Respiratory infections	Adenoviridae
Variola	Smallpox	Poxviridae
Human Papillomavirus *Types 16 and 18 *Types 6 and 11 *Types 1, 2 and 4 *common types	Cervical cancer Genital warts Plantar warts	Papovaviridae



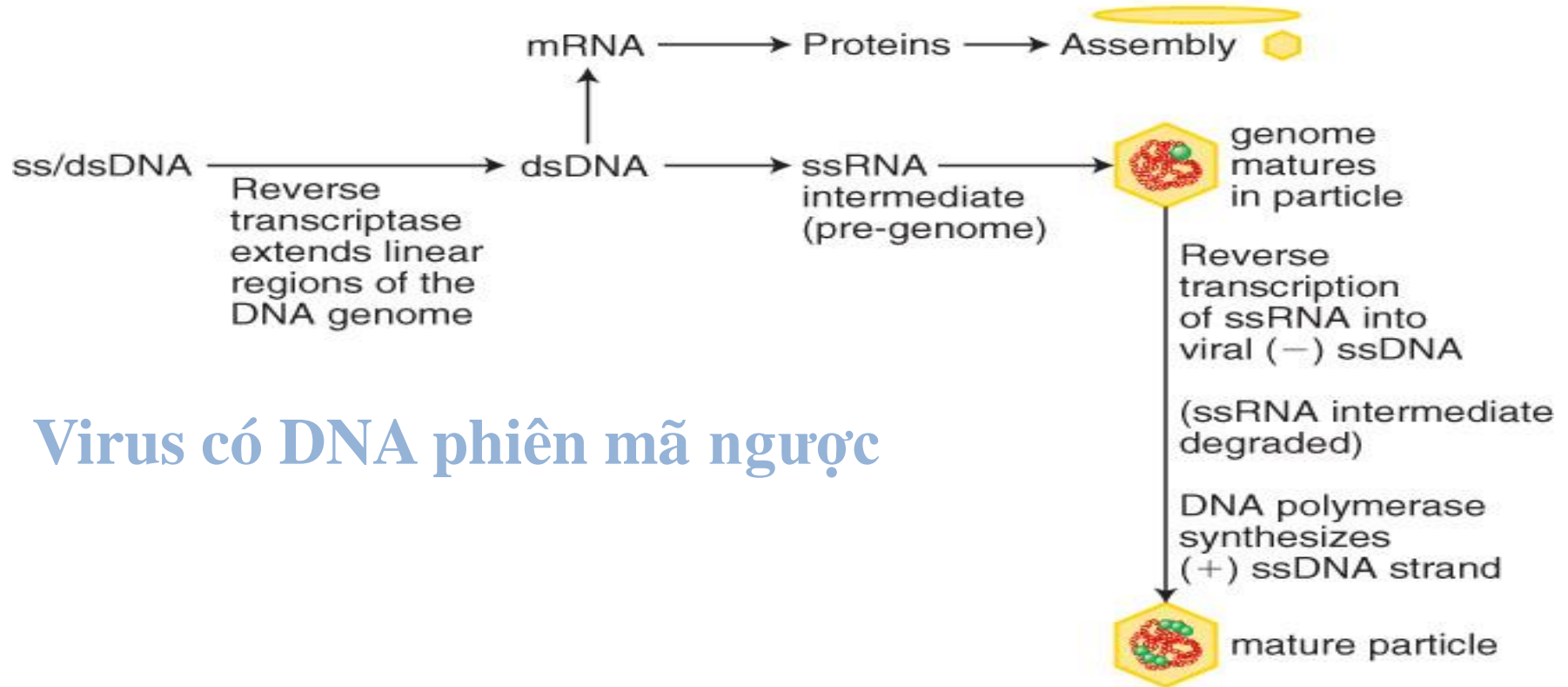
VIRUS - DNA

ssDNA Viruses

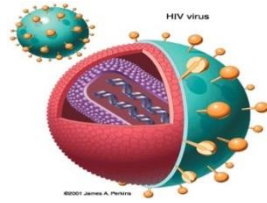
Virus	Disease	Family
Human parvovirus B19	Fifth disease (slapped-cheek syndrome)	Parvoviridae
Transfusion transmitted virus (TTV)	Hepatitis?	Circoviridae



Virus	Disease	Family
Hepatitis B	Hepatitis associated with liver cancer	Hepadnaviridae

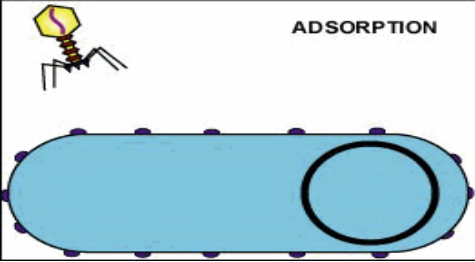


SỰ VẬN CHUYỂN GENOME VIRUS VÀO TRONG NHÂN



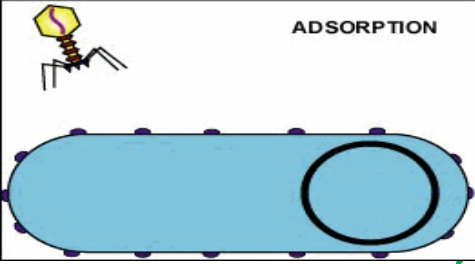
- Màng nhân được cấu tạo từ 2 lớp lipid kép, có lỗ nhân.
- Nucleocapside có kích thước quá lớn để có thể lọt qua lỗ nhân.
- Các phân tử muốn qua lỗ phải tạo phức với các protein chuyên biệt của tế bào có chức năng mang gọi là importin để mang vào hoặc exportin để mang ra khỏi nhân.
- Kênh có thể mở để cho phép các hạt có kích thước đến 25 nm thậm chí lớn hơn đi qua

VD: virus nhỏ như parvo, nhưng với virus lớn hơn thì phải cởi vỏ ở lỗ nhân



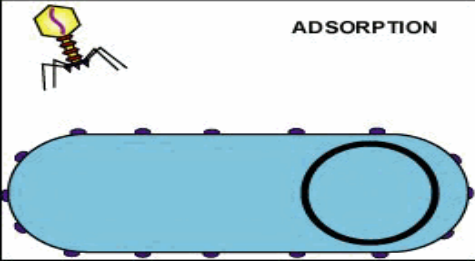
5.4. GIAI ĐOẠN LẮP RÁP

- Lắp ráp là sự tự kết nối các thành phần virus để tạo ra virion hoàn chỉnh (có khả năng gây nhiễm)
- Số lượng genome và protein cấu trúc được tích lũy đến ngưỡng thì chúng sẽ tiến hành lắp ráp tạo nucleocapside
- Xảy ra ở gần màng tế bào
- Acid nucleic và protein được tổng hợp ở các nơi khác nhau trong tế bào sẽ chuyển dịch lại gần để kết hợp với nhau thành virus hoàn chỉnh.



5.4. GIAI ĐOẠN LẮP RÁP

- * Quá trình lắp ráp gồm các bước sau:
 - Đóng gói genome: protein chuyên biệt nhận diện tín hiệu
 - Lắp ráp protein và acid nucleic: protein giàn giáo
 - Sự tạo màng virion:
 - + Cải biến màng sinh chất của tế bào, nảy chồi ra ngoài
 - + Tổng hợp màng mới bao quanh nucleocapside

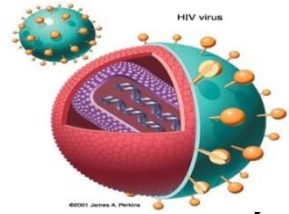


5.5. GIAI ĐOẠN GIẢI PHÓNG

* Quá trình phá vỡ có thể theo nhiều cơ chế khác nhau:

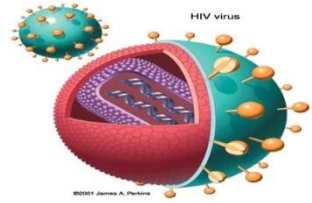
- Dưới tác dụng của enzyme, màng tế bào bị phá vỡ
- Tiết enzyme chọc thủng một số lỗ trên màng tế bào, tế bào không phá hủy, bị tổn thương nhẹ, chức năng vẫn giữ vững
- Tạo số lượng lớn, tế bào chủ chịu sức tải lớn, bị vỡ ra
- Tạo protein ức chế enzyme tổng hợp thành tế bào, tế bào yếu đi, dễ vỡ.
- Truyền từ tế bào nhiễm sang tế bào lành bằng cầu nối nguyên sinh chất, không chui ra môi trường bên ngoài
- Nảy chồi, tạo thành túi hay bong

6. HIỆN TƯỢNG SINH TÀN (LYSOGENIC)

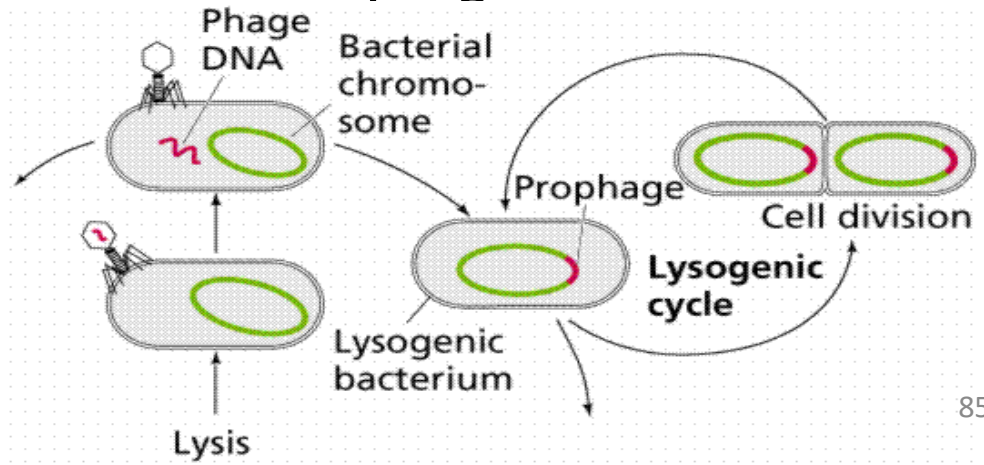
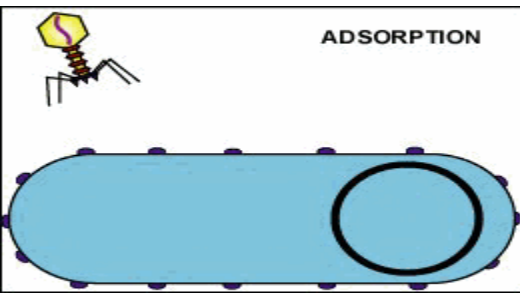


- * **Khái niệm:** Hệ gen của virus xâm nhập vào hệ gen của tế bào ký chủ và chúng có thể tồn tại một thời gian dài trong tế bào mà không làm cho tế bào tiêu tan đi
- Các virus không độc gây nên hiện tượng này gọi là virus ôn hòa
 - Các vi khuẩn chứa thực khuẩn thể ôn hoà có đặc điểm là không bị tiêu diệt bởi thực khuẩn thể độc
 - Tiền thực khuẩn thể được “thức tỉnh”, hoạt động và biến thành độc dưới tác dụng nhân tố hóa lý

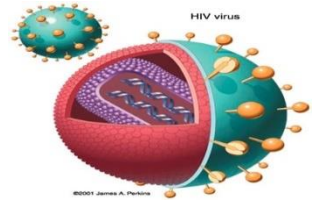
6. HIỆN TƯỢNG SINH TÁN (LYSOGENIC)



- Một số virus không hoạt động sau khi xâm nhập vào tế bào. Chúng bất hoạt trong một thời gian dài và sau đó hoạt động để sản xuất các virus mới đáp ứng với một tín hiệu ngoại bào nào đó.
- Ở bacteriophage, DNA của phage kết hợp với NST của vi khuẩn. Khi có tín hiệu hoạt hóa xảy ra, DNA của phage rời khỏi NST và bắt đầu nhân lên.



6. HIỆN TƯỢNG SINH TAN (LYSOGENIC)



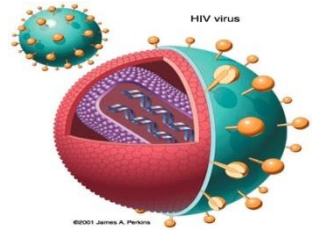
- Một số virus của tế bào nhân thực xâm nhập mô hệ thần kinh và bất hoạt ở đó trong nhiều năm.

VD:

- Bệnh thủy đậu (do virus *Varicella zoster*)
- Bệnh giời leo (Herpes viruses)

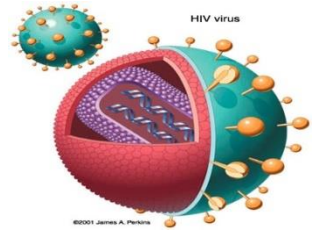


7. HIỆN TƯỢNG CẢM NHIỄM (INTERFERENCE)



* **Khái niệm:** Hiện tượng xuất hiện nhanh khi 2 virus cùng xâm nhiễm vào tế bào theo một thứ tự nhất định, virus thứ nhất sẽ ngăn cản trong một thời gian dài sự nhân lên của virus thứ hai.

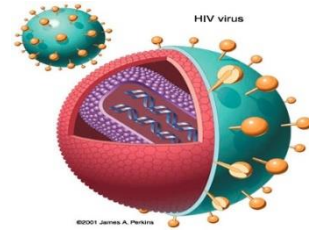
7. HIỆN TƯỢNG CẢM NHIỄM (INTERFERENCE)



* Thí nghiệm về hiện tượng cảm nhiễm

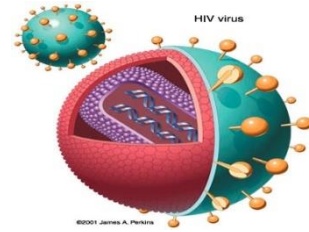
- 1937 Findlay và Maccallum cho nhiễm virus sốt ở thung lũng Ride vào khỉ, sau đó cho nhiễm tiếp virus sốt Vàng với liều gây chết → khỉ đã thoát chết
- 1957 Isac và Lindenman đã gây nhiễm virus cúm bất hoạt vào phôi thai gà đang phát triển, sau đó nhiễm virus cúm cường độc vào → virus này không nhân lên được trong phôi thai gà.

7. INTERFERON



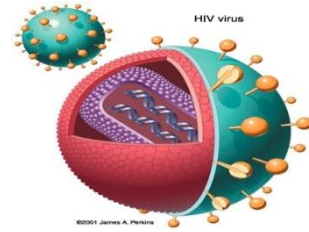
- Bản chất: Glycoprotein
- Trọng lượng phân tử: 17.000 – 25.000 Daltons
- Được tổng hợp ra sau khi bị kích thích bởi các chất cảm ứng sinh interferon
- Yếu tố miễn dịch đặc hiệu của tế bào
- Có tác dụng của virus bên trong tế bào, không có tác dụng chống virus bên ngoài tế bào
- Không có tác dụng bảo vệ tế bào mẹ, chỉ bảo vệ các tế bào bên cạnh
- Có tác dụng ức chế, kìm hãm sự tổng hợp mRNA trong giai đoạn sao chép thông tin của virus
- Không tổng hợp được các protein và acid nucleic của virus

PHÂN LOẠI INTERFERON



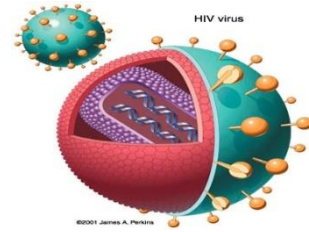
- * *Có 3 loại Interferon:* được phân biệt dựa vào các kháng thể đặc hiệu
- Interferon-alpha: tế bào bạch cầu sinh ra
 - Interferon-beta: các nguyên bào sợi
 - Interferon gama: một lymphokin do các tế bào lympho T sinh ra

TÍNH CHẤT INTERFERON



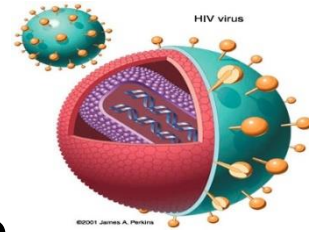
- Tính kháng nguyên yếu.
- Xuất hiện sớm (vài giờ) sau kích thích của chất cảm ứng.
- Tính đặc hiệu loài nhưng không đặc hiệu với virus
- Không tác động trực tiếp lên virus như kháng thể mà phản ứng ức chế sự nhân lên của virus xảy ra bên trong tế bào

CƠ CHẾ SINH INTERFERON



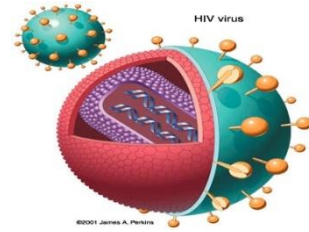
- Interferon-alpha: 15 gen khác nhau mã hóa
- Interferon-beta: 1 gen mã hóa
- Interferon-gama: 1 gen mã hóa
- Các gen này ở trạng thái ức chế và không hoạt động
- Chất cảm ứng sinh Interferon giải ức chế cho các gen này và tổng hợp ra các interferon.
- Chất cảm ứng gen alpha và beta là các virus
- Chất cảm ứng gen gama là các chất hoạt hóa lympho bào T
- Hai loại interferon-alpha và interferon-beta có tác dụng chống virus mạnh hơn so với interferon-gama.
- Các interferon-gama có tác dụng điều hòa miễn dịch và ức chế các tế bào ung thư mạnh hơn các interferon-alpha và interferon-beta

CƠ CHẾ TÁC DỤNG CHÔNG VIRUS INTERFERON



- Interferon gắn vào thụ thể đặc hiệu trên bề mặt màng tế bào
- Ức chế một số gen mã hóa các protein ức chế virus
- Có 2 gen được hoạt hóa để tổng hợp 2 enzyme: EIF2 kinase và 2',5'- oligoadenylate synthetase
- EIF2 là yếu tố khởi động cần thiết cho việc gắn RNA thông tin vào ribosome
- EIF2 kinase phosphoryl hóa yếu tố EIF2 và làm bất hoạt EIF2, ngăn cản sự tổng hợp protein của virus
- Oligoadenylate có tác dụng hoạt hóa ribonuclease của tế bào để phân hủy RNA thông tin của virus

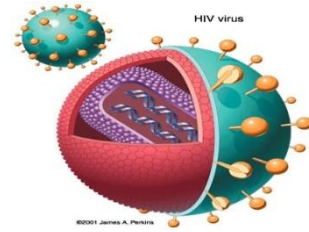
VAI TRÒ TÁC DỤNG INTERFERON



** Interferon có 7 hoạt tính sau:*

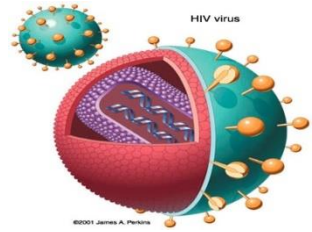
- Kháng virus
- Điều hòa miễn dịch
- Chống tăng sinh khối
- Kích thích sự biệt hóa tế bào
- Điều hòa sinh trưởng tế bào
- Giải độc
- Kháng đột biến

ỨNG DỤNG INTERFERON



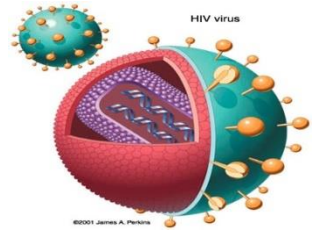
- Điều trị nhiều bệnh do virus: viêm gan C cấp và mãn, viêm gan B mãn, HIV,...
- Trong thú y:
 - + Làm tá dược trong vaccine
 - + Chẩn đoán bệnh
 - + Phòng, trị bệnh cho gia súc, gia cầm là một giải pháp thay thế kháng sinh an toàn và hiệu quả cao

8. HẬU QUẢ CỦA SỰ NHÂN LÊN



- *Tế bào bị phá hủy*
- *Tế bào bị tổn thương nhiễm sắc thể*
- + Dị tật bẩm sinh, thai chết lưu
- + Tế bào tăng sinh vô hạn tạo khối u
- + Tạo ra các tiểu thể đặc trưng cho các virus khác nhau
- + Tạo hạt virus không hoàn chỉnh (DIP: Defective interfering particles)
- + Kích thích tế bào tổng hợp Interferon

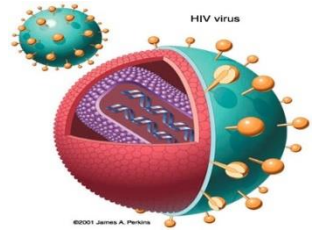
8. HẬU QUẢ CỦA SỰ NHÂN LÊN



* Acid nucleic của virus tích hợp vào DNA của tế bào chủ có thể dẫn tới các hậu quả khác nhau:

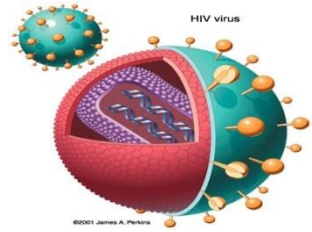
- Chuyển thể tế bào (transformation) và gây nên các khối u hoặc ung thư.
- Làm thay đổi kháng nguyên bề mặt của tế bào.
- Làm thay đổi một số tính chất của tế bào.
- Tế bào trở thành tế bào sinh tan.

9. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH



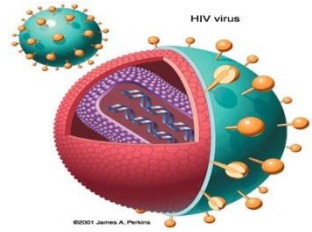
- Tác động của virus lên cơ thể xảy ra trong thời gian ngắn
 - + Nhiễm virus cấp tính
 - + Nhiễm virus không biểu lộ
- *Tác động kéo dài của virus trong cơ thể*
 - + Nhiễm virus tồn tại dai dẳng
 - + Nhiễm virus tiềm tàng
 - + Nhiễm virus mãn tính
 - + Nhiễm virus chậm

10. NUÔI CÂY VIRUS



- Virus động vật có thể nuôi cấy được trên một hệ thống tế bào sống bao gồm:
 - + Động vật cảm thụ
 - + Phôi gà
 - + Các tế bào nuôi trong ống nghiệm (invitro)

10. NUÔI CÂY VIRUS



* Các loại tế bào thường dùng trong nuôi cấy virus:

- *Tế bào nguyên phát*: có nguồn gốc từ mô động vật, thực vật hay côn trùng được nuôi cấy thành một lớp tế bào trong ống nghiệm
- *Tế bào thường trực*: có nguồn gốc từ mô động vật, thực vật hay côn trùng đã được cấy truyền nhiều lần mà không bị thoái hoá
- *Tế bào lưỡng bội của người*: là dòng tế bào bào thai người

THANK YOU