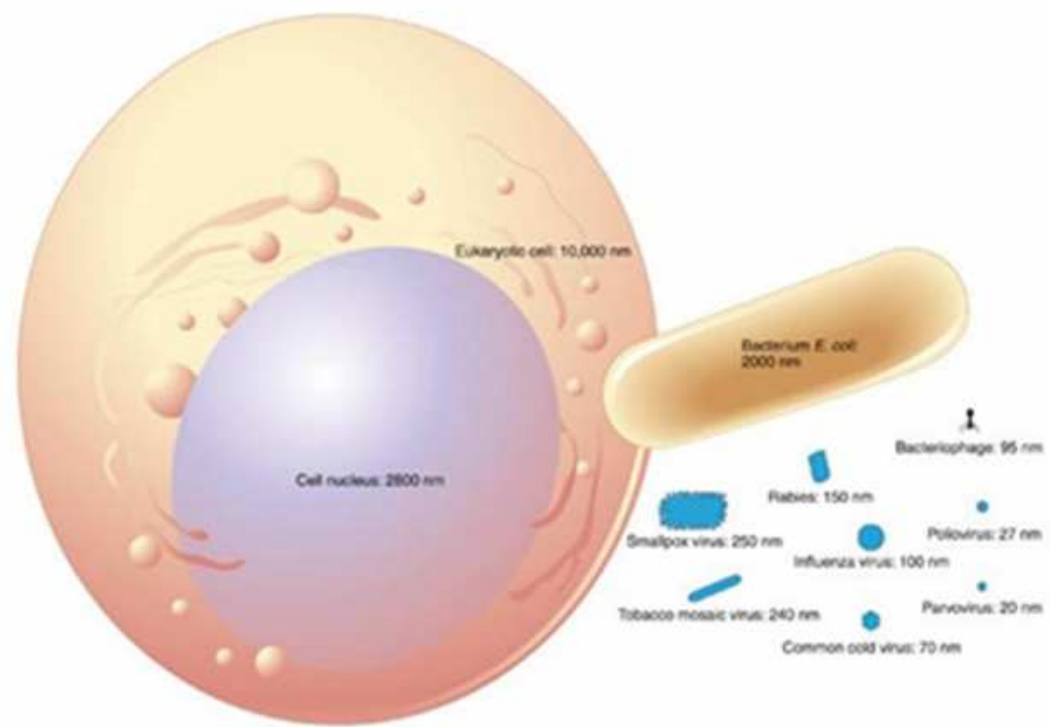


Che cosa sono i virus?

- Il termine "Virus" deriva dal latino, e significa “veleno”
- I virus sono entità biologiche subcellulari totalmente dipendenti da una cellula vivente per la replicazione: PARASSITI ENDOCELLULARI OBBLIGATI
- La loro struttura di base è costituita essenzialmente da un acido nucleico (DNA o RNA) racchiuso in un rivestimento di natura proteica (CAPSIDE).
- Il polimero di acido nucleico può contenere da 4 a 7 geni per i virus più piccoli e da 150 a 200 geni per i virus più grandi.
- In alcuni virus l'acido nucleico può esistere in più pezzi.
- Alcuni possiedono propri enzimi complessi ma, senza assistenza, non sono capaci di riprodurre le informazioni contenute nei loro genomi
- Spettro d'ospite: micoplasmi, alghe, batteri, piante e animali superiori



60

Quelle del mosaico del tabacco sono state le prime formazioni virali ad essere osservate dall'uomo nel 1892, ad opera dello scienziato russo Dmitrij Iosifovic Ivanovskij

Furono inizialmente chiamati "virus filtrabili" in quanto passavano attraverso filtri che trattenevano i batteri, filtri in ceramica a porosità micrometrica, ma a differenza delle semplici tossine, potevano essere trattenuti da ultrafiltri.

Saranno classificati definitivamente come virus nel 1898 dal botanico olandese Martinus Willem Beijerinck il quale, usando esperimenti di filtrazione su foglie di tabacco infette, riuscì a dimostrare che il mosaico del tabacco è causato da un agente infettivo di dimensioni inferiori a quelle di un batterio.

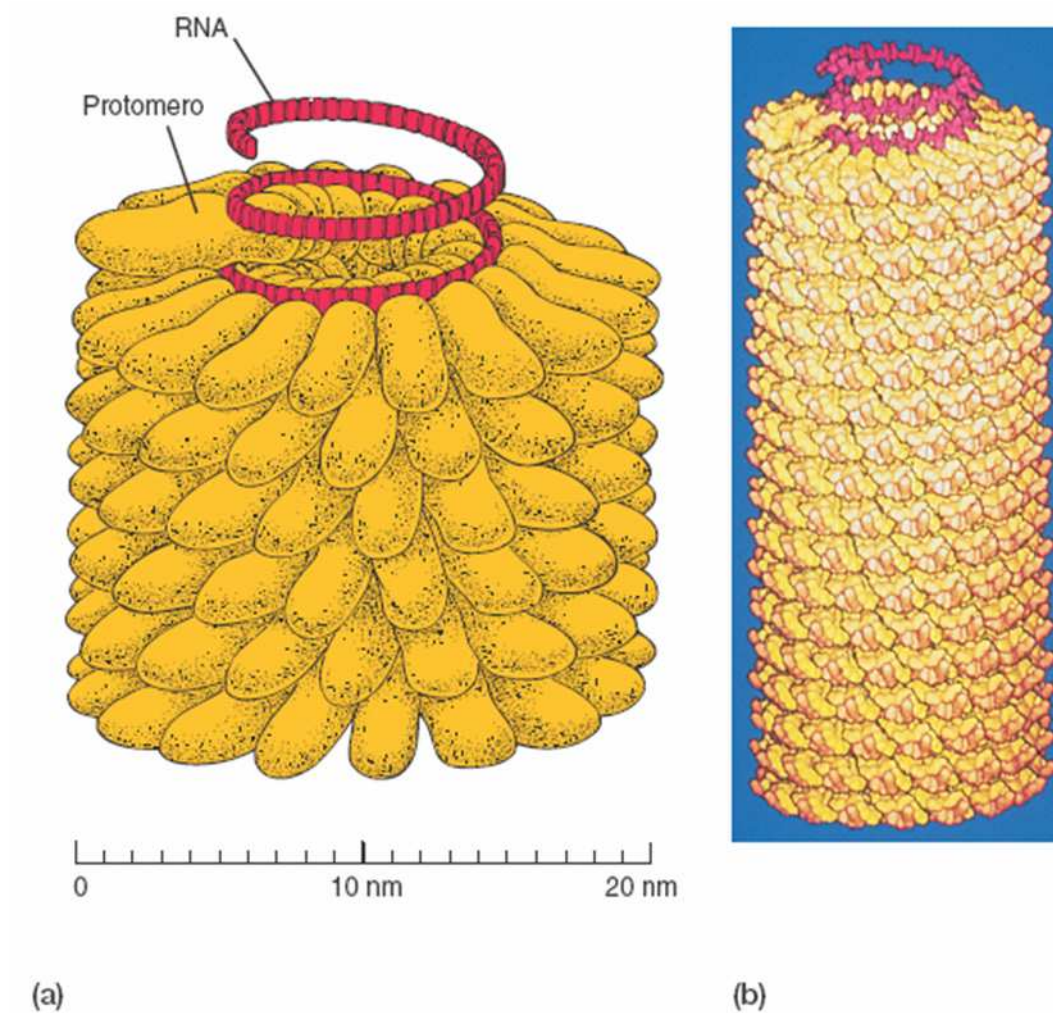


Figura 12.9 Struttura del virus del mosaico del tabacco.

(a) Schema della struttura del TMV. Osserva che il nucleocapside è composto da protomeri disposti con andamento elicoidale e che racchiude una molecola di RNA dotata di andamento spirale.

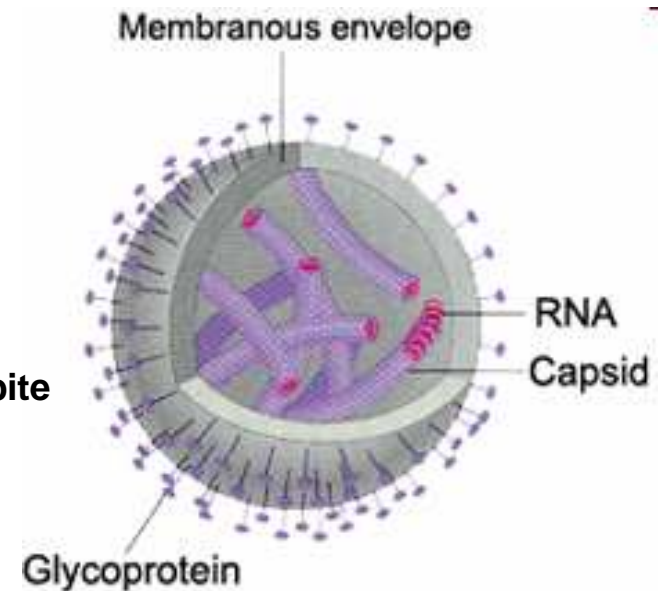
(b) Modello di TMV.

VIRUS → MATERIALE GENETICO + PROTEINE

Il materiale genetico è avvolto da una struttura proteica: **CAPSIDE**

Funzione protettiva

favorisce l'infezione della cellula ospite



In alcuni virus il capsid è circondato da una membrana di natura lipidica:

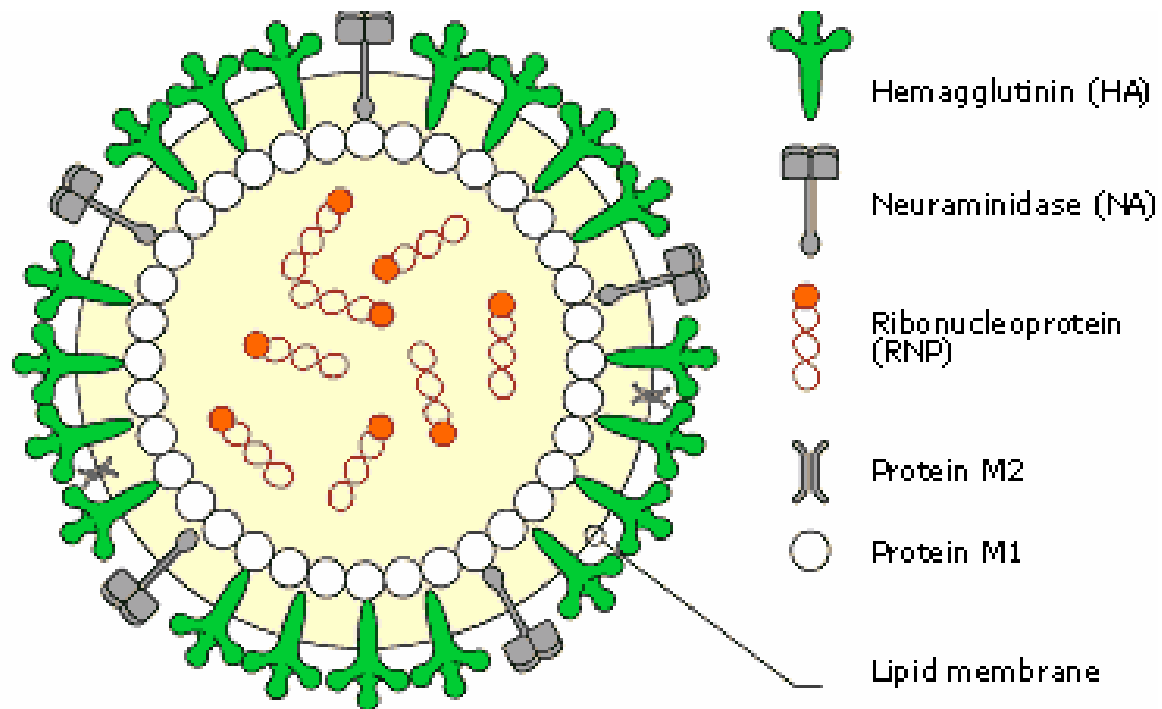
PERICAPSIDE

Deriva dalla membrana della cellula ospite dalla quale è stato rilasciato il virus, contiene proteine, generalmente glicoproteine codificate dal genoma del virus.

Le proteine che compongono il capsido appartengono a uno o pochi tipi. Queste proteine sono identiche e sono detti capsomeri e sono fatte in modo tale che possano auto-assemblarsi assieme in un modo predeterminato.

Per molti virus questo processo di auto-assemblaggio è facilitato dai cosiddetti chaperon-molecolari, proteine che, pur facilitando la corretta conformazione e l'assemblaggio, non fanno parte della struttura finale. L'insieme del capsido e del genoma è spesso definito **nucleoide**.

Quando il virus ha solo il capsido che lo riveste viene detto virus nudo altrimenti con involucro.



VIRUS DELL'INFLUENZA

Genoma

Tutti i virus contengono un solo tipo di acido nucleico.

Quelli a RNA, in particolare, rappresentano un'eccezione in natura, in quanto la loro informazione genetica non è contenuta nel DNA.

A seconda del tipo virale, il genoma codifica per un numero diverso di proteine, da un minimo di 3 a un massimo di alcune centinaia.

A seconda dei vari tipi di virus, il genoma (DNA o RNA) può essere a singolo o doppio filamento, lineare o segmentato in varie porzioni (es. virus influenzale) ognuna codificante per una proteina.

Tipo a DNA:

DNA a singola elica

DNA a doppia elica

DNA a doppia elica <--- intermedio a R.N.A ---> replicazione (i virus con questo tipo di genoma sono detti **epadnavirus**)

Tipo a RNA:

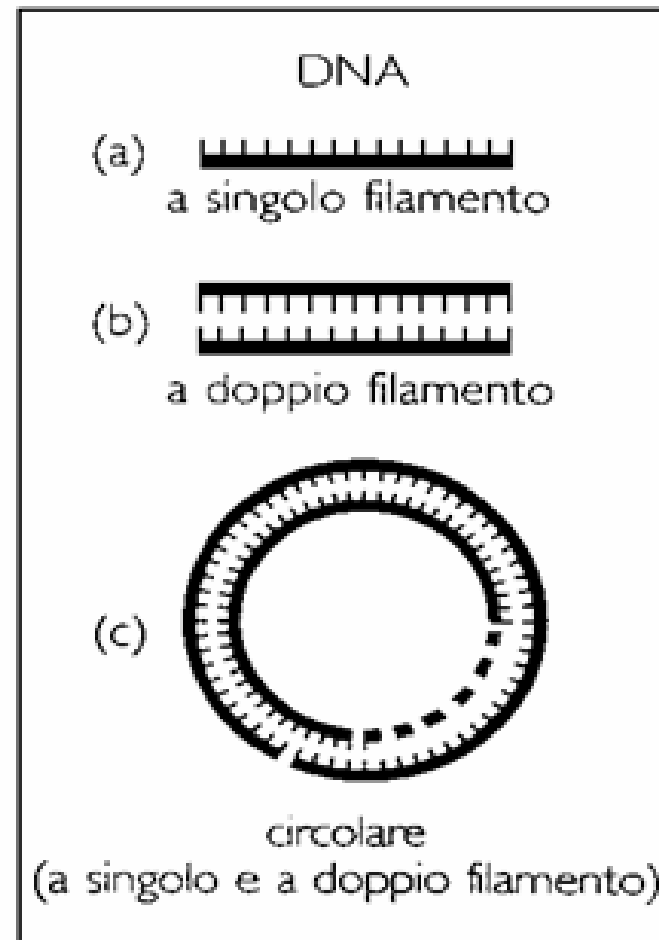
RNA a singola elica

RNA a doppia elica

RNA a singola elica <--- intermedio a D.N.A. ---> replicazione (i virus con questo tipo di genoma sono detti **retrovirus**)

Genoma a DNA

- **30% dei virus animali ha un genoma a DNA**
- Nella maggior parte dei virus a DNA, il genoma è a doppio filamento (sempre aploide), circolare o lineare
- Eccezione: **Parvovirus** (singolo filamento lineare), **Hepadnavirus** (doppio filamento circolare, incompleto)
- Trascrizione e replicazione avvengono nel **nucleo** (eccezione: poxvirus)



VIRUS A DNA



DNA a singolo filamento

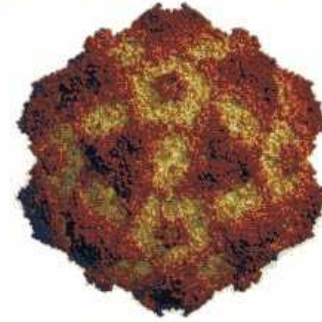
Duplicazione



Trascrizione

↓
mRNA

Parvovirus

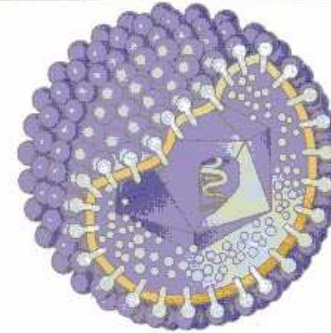


DNA a doppio filamento

Trascrizione

↓
mRNA




Herpesvirus



Genoma a RNA

- **70% dei virus animali ha un genoma ad RNA**
- Nella maggior parte dei virus a RNA, il genoma è a singolo filamento; è sempre lineare
- Eccezione: **Reovirus** (RNA a doppio filamento segmentato), **Orthomyxovirus** (RNA singolo filamento, frammentato)
- Replicazione e trascrizione: principalmente nel **citoplasm**

RNA

- (a)  a singolo filamento
- (b)  a doppio filamento
- (c)  a doppio filamento segmentato

Se il genoma del virus è a RNA, singolo filamento:



Se la sequenza corrisponde a quella dell'mRNA virale il filamento è definito **positivo** o +
Esempi: il virus polio, il virus del mosaico del tabacco, e il virus del sarcoma di Rous sono virus con genoma a ssRNA positivo

Se la sequenza è complementare a quella dell'mRNA virale il filamento è definito **negativo** o -
Esempi: il virus della rabbia, il virus del morbillo, e il virus dell'influenza sono virus con genoma a ssRNA negativo

Virus a RNA:

Ribovirus

Virus con RNA a **polarità positiva (+)** che può fungere nella cellula direttamente da RNA messaggero.

Virus con RNA a **polarità negativa (-)** che funge da stampo per la sintesi dell'RNA messaggero, questi virus hanno l'enzima **RNA polimerasi RNA dipendente** associato al virione.

Reovirus, eccezione, **dsRNA (+/-)**, hanno l'enzima RNA polimerasi RNA dipendente associato al virione. I Reovirus e alcune famiglie di virus a RNA a polarità negativa hanno un **genoma con sequenze indipendenti** di RNA (virus influenzale con 8 frammenti, bunyavirus con 3, Reovirus con 12).

Virus a DNA:

Deossiribovirus - Normalmente hanno un **DNA a doppia elica** con filamento unico e lineare.

Alcuni virus (**Papovavirus ed Hepadnavirus**) contengono DNA circolare e altri (**Parvovirus**) hanno un DNA monocatenario.

I **Retrovirus** o **Retroviridae** (detti anche virus a RNA) sono una famiglia di virus provvisti di **pericapside**, con capside isometrico e con genoma costituito da due molecole di RNA monocatenario a polarità positiva. Sono **gli unici virus con genoma diploide**.



Il genoma dei retrovirus è caratterizzato dalla presenza di tre sequenze del tutto peculiari, che assicurano lo svolgimento delle operazioni essenziali per la sopravvivenza del virus stesso. Queste sequenze sono:

gag, che codifica le **proteine strutturali del nucleo-capside** virale

pol, che codifica per la **trascrittasi inversa** necessaria alla replicazione del virus

env, che codifica le proteine del **pericapside** virale.

i diversi generi di retrovirus codificano anche per alcune proteine con funzione regolatoria o accessoria, particolarmente importanti nel virus **HIV**.

La **trascrittasi inversa è una DNA polimerasi RNA dipendente in grado di catalizzare la sintesi di DNA utilizzando l'RNA come stampo**

Una volta prodotti gli mRNA virali nel nucleo, approfittando dell'apparato trascrizionale della cellula, questi sono tradotti nel citoplasma dai ribosomi cellulari in proteine funzionali.

Quindi il virus provvede all'assemblaggio del capside e del pericapside.

In ultimo, le nuove unità di genoma virale vengono assemblate con il capside neoformato, che gemma attraverso la membrana plasmatica cellulare e, ricoperto così del pericapside, provvede a infettare nuove cellule.

PROTEINE VIRALI

strutturali, costituenti del capsid, o dell'envelope (emoagglutinine, neuroaminidasi, ecc)

funzionali, di tipo enzimatico, che catalizzano le funzioni enzimatiche indispensabili proprie del virus (polimerasi, proteasi, ecc)

in grado di alterare la funzionalità della cellula ospite, bloccandone le funzioni e permettendo lo "shift" ribosomiale dalla sintesi di proteine cellulari a quella di proteine virali.

LIPIDI

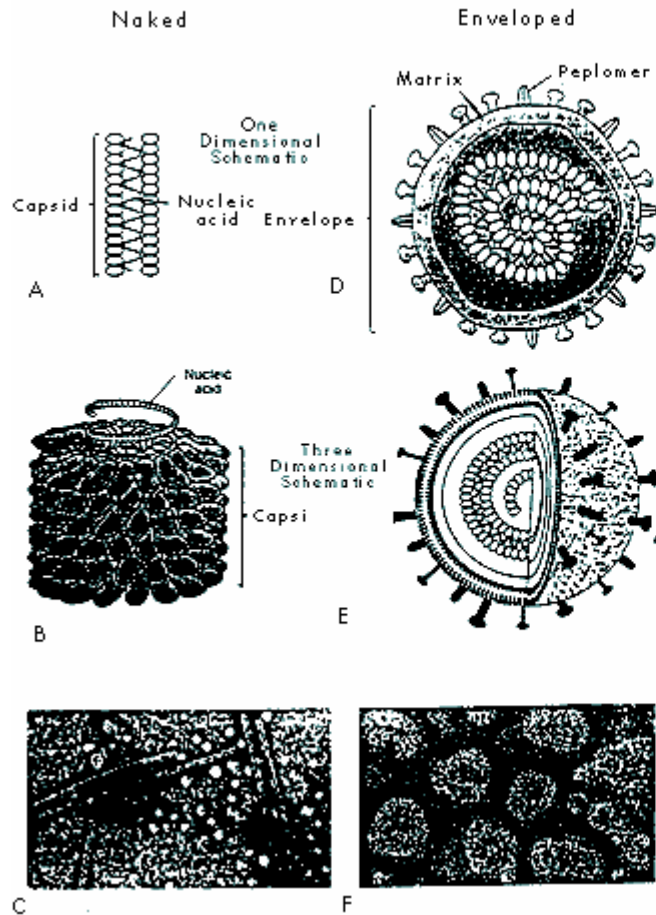
Sono tutti di derivazione cellulare, situati nell'envelope, e rappresentano, in alcuni casi (togavirus, orthomyxovirus) il 20-40% del peso totale del virus.

FUNZIONE DEI RIVESTIMENTI ESTERNI

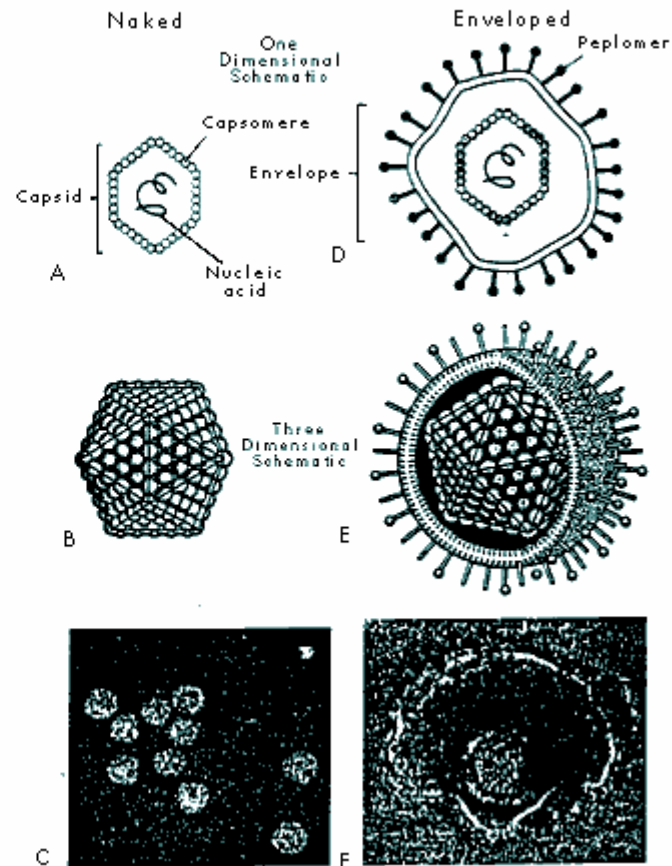
- **Protezione del genoma da danni fisici, chimici ed enzimatici.** I capsidi sono formati da un certo numero di unità proteiche uguali. Il danno ad una singola unità non danneggia l'intera particella
- **Conferimento della capacità di riconoscimento del recettore cellulare**
- **Penetrazione del genoma virale nella cellula in una conformazione con la quale può interagire con le strutture cellulari e iniziare il processo infettivo.** In alcuni casi questo processo è semplice perché consiste nel far entrare il genoma nel citoplasma. In altri casi più complessi devono avvenire importanti modificazioni nel genoma dei virus

Il capsid è formato dall'associazione di diverse subunità dette **CAPSOMERI** e può assumere forme diverse

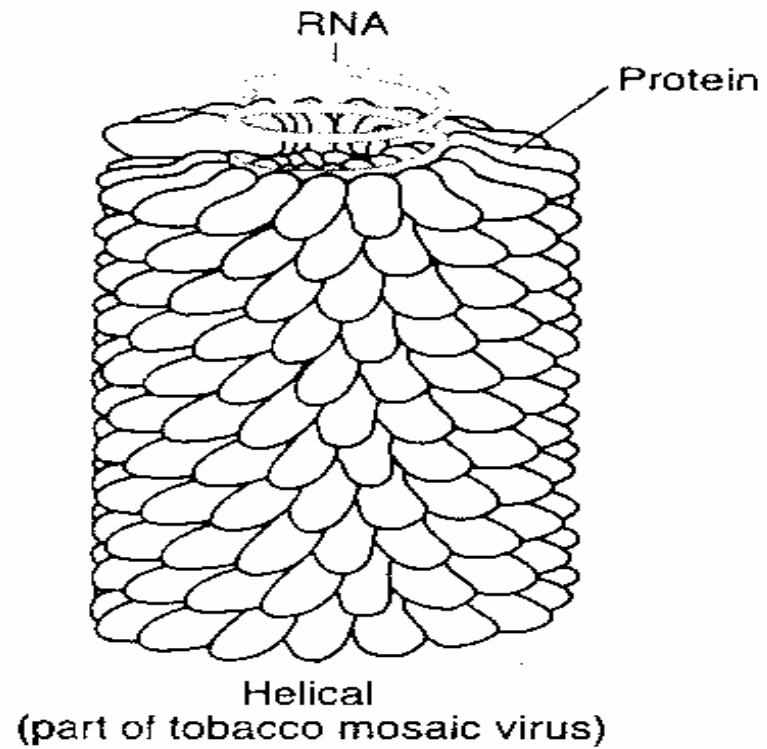
Capside elicoidale



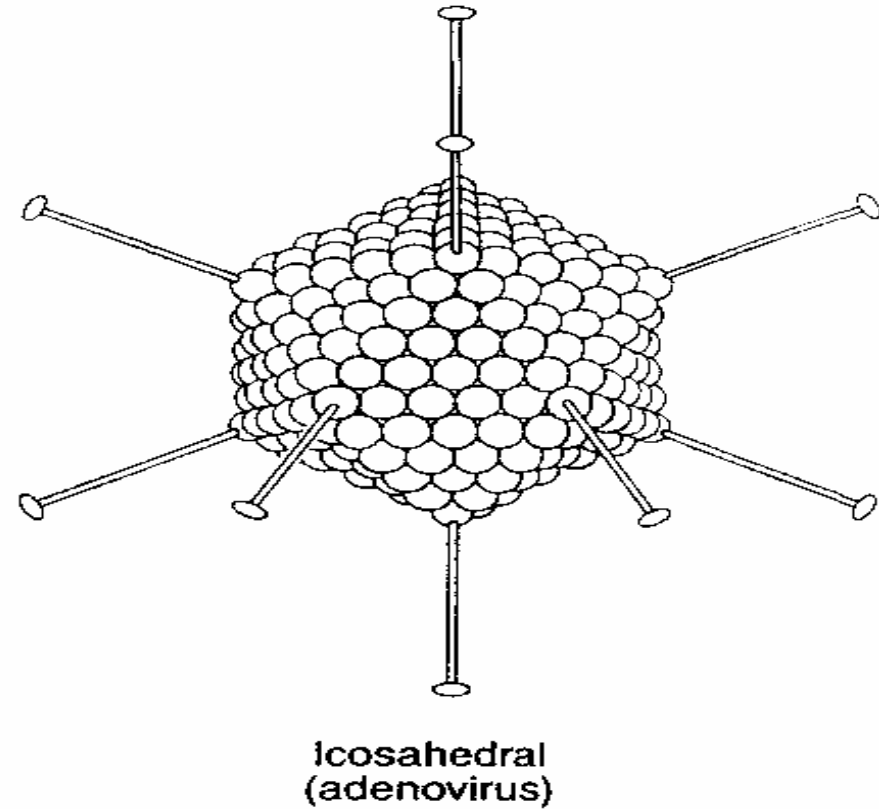
Capside icosaedrico



A SIMMETRIA ELICOIDALE

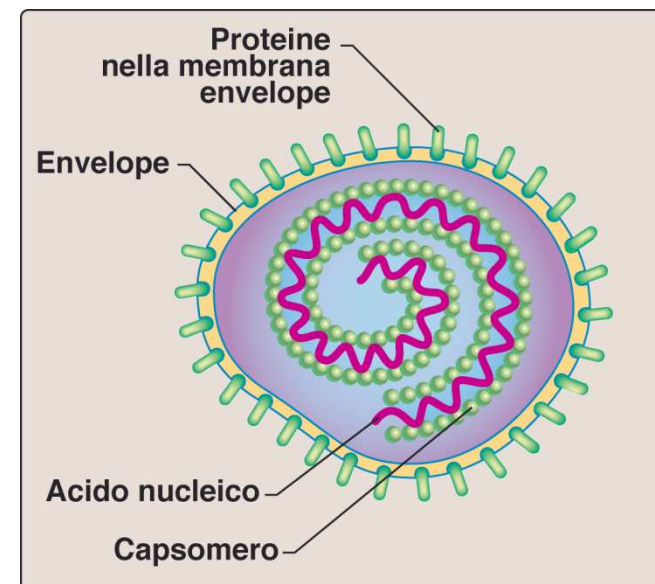
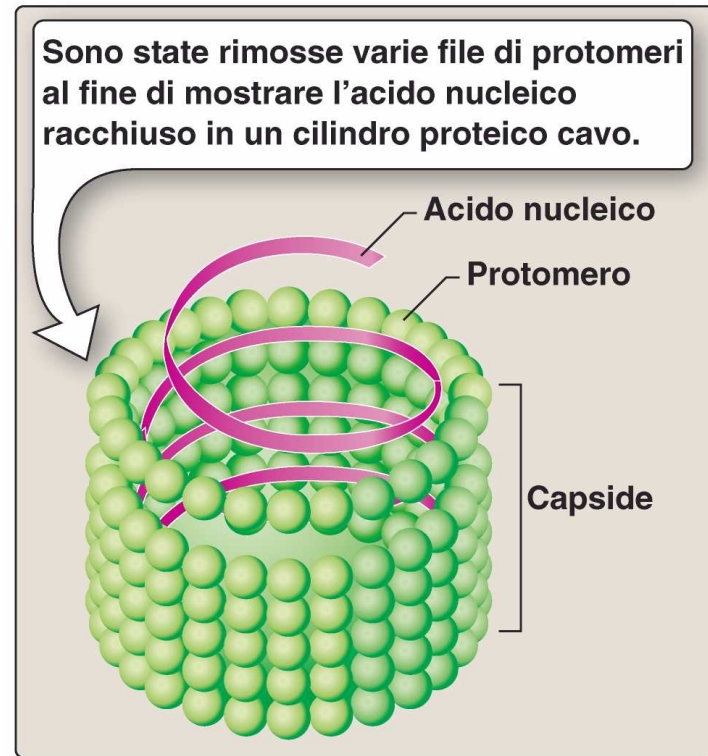


A SIMMETRIA ICOSAEDRICA



Simmetria elicoidale

In questo tipo di simmetria, i protomeri si dispongono come se fossero i gradini di una scala a chiocciola, seguendo l'andamento elicoidale dell'acido nucleico che vi è racchiuso, formando una sorta di struttura bastoncellare



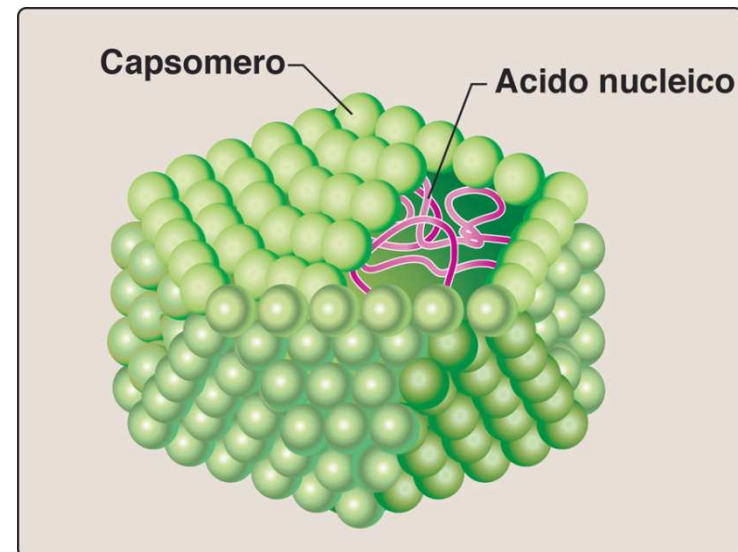
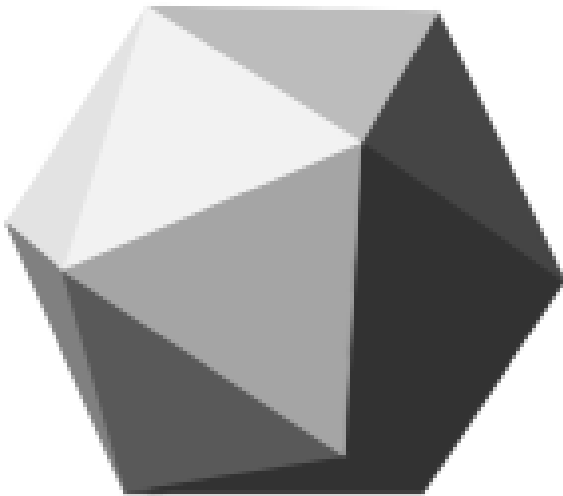
Simmetria icosaedrica

Capsidi più complessi!

icosaedro



solido regolare costituito da
20 facce a triangolo
equilatero, 12 vertici, 30
spigoli



Morfologia

- Virus con capside a simmetria icosaedrica:



nudi

envelope

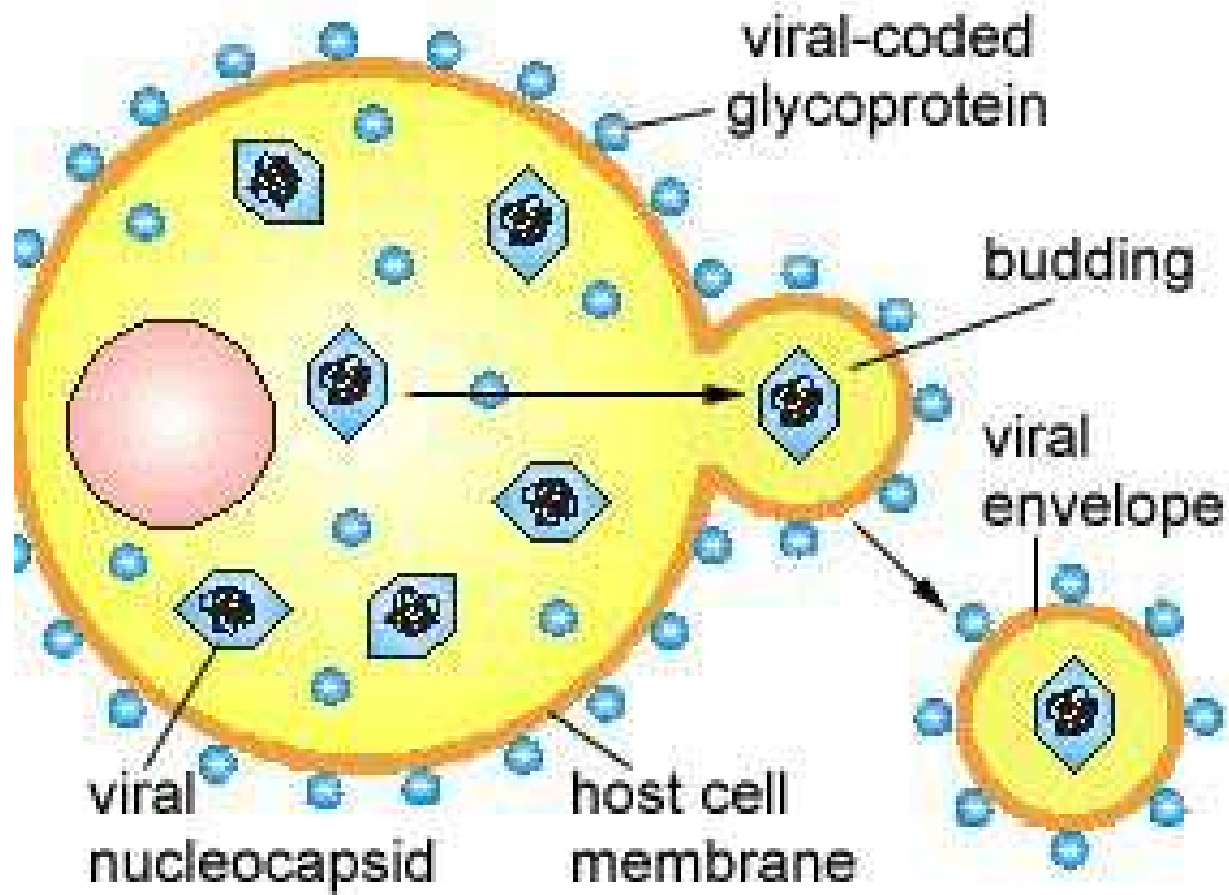
- Virus con capside a simmetria elicoidale:



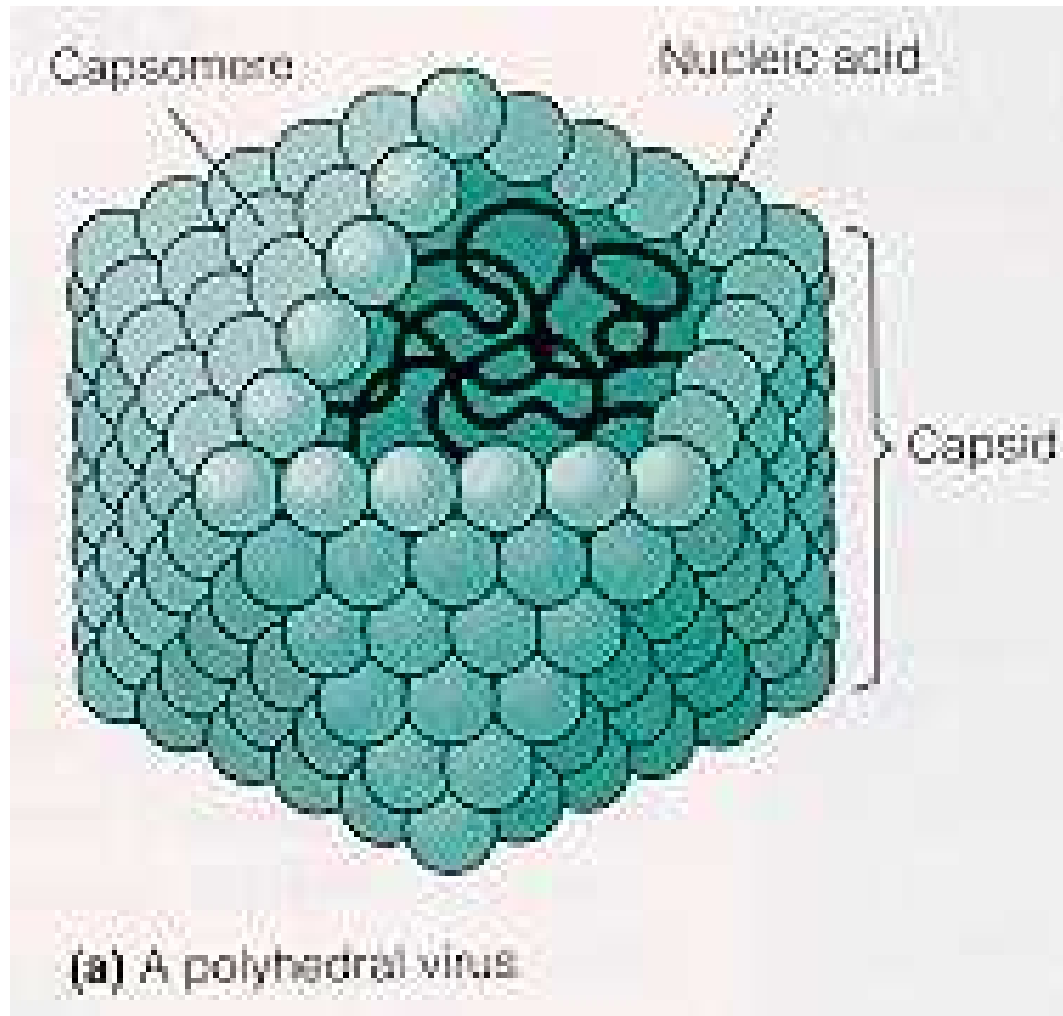
nudi

envelope

ORIGINE DELL'ENVELOPE

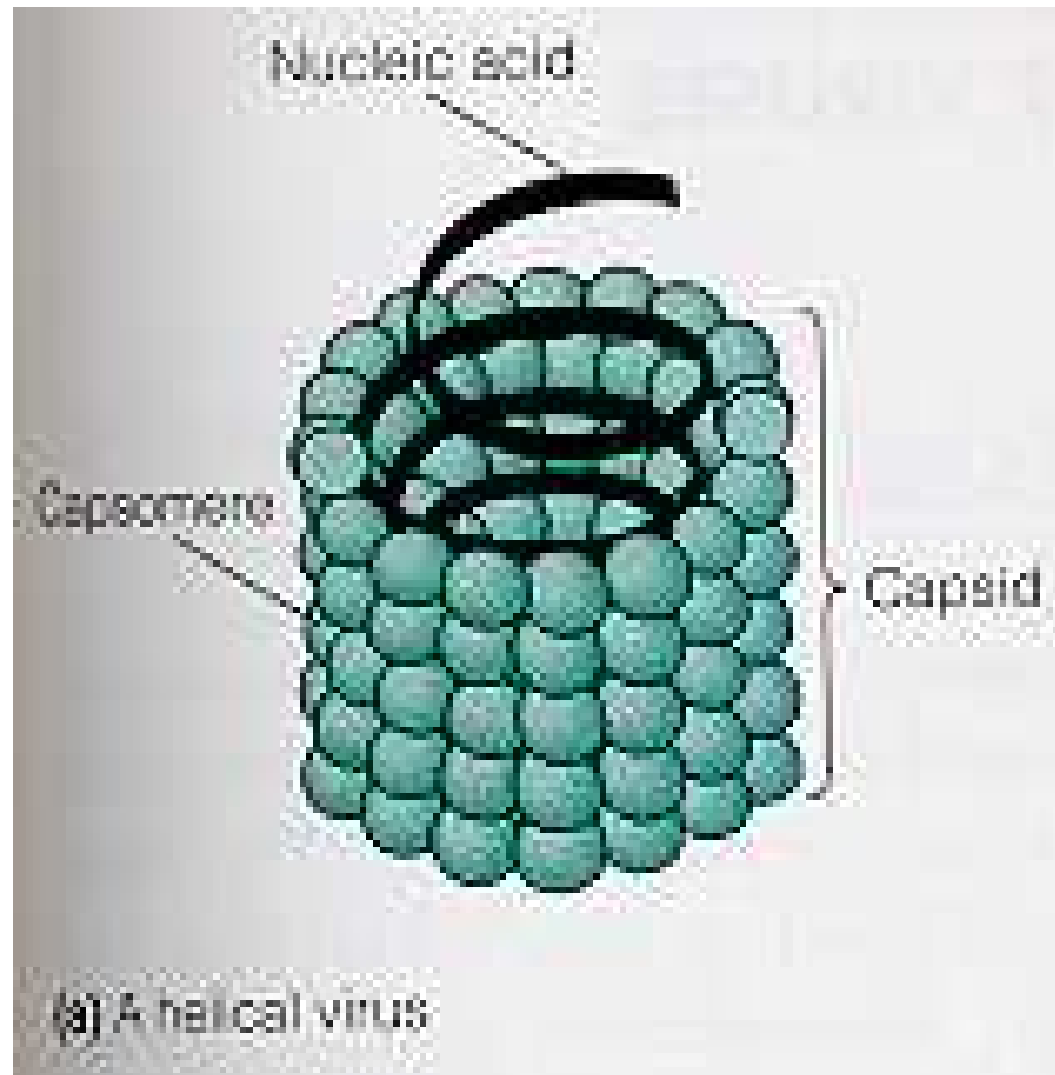


Morfologia



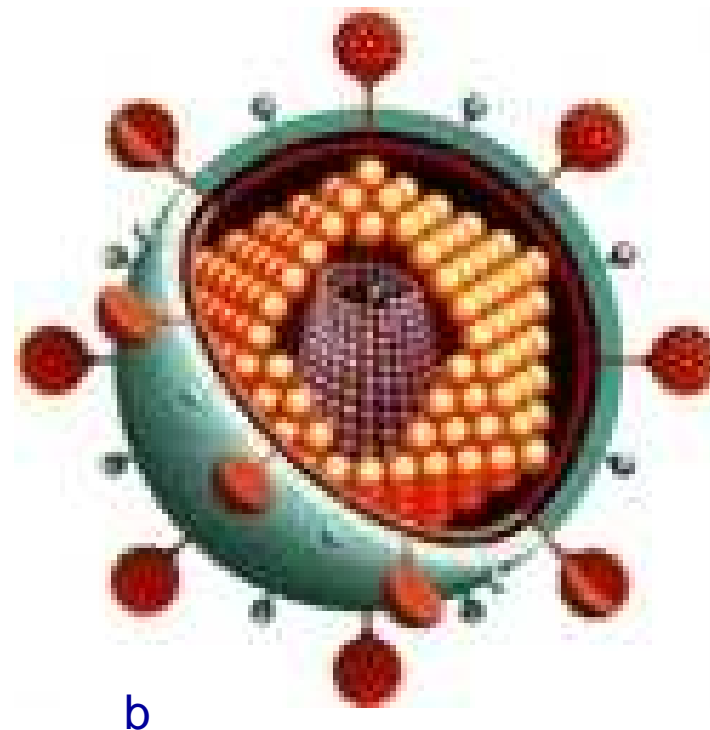
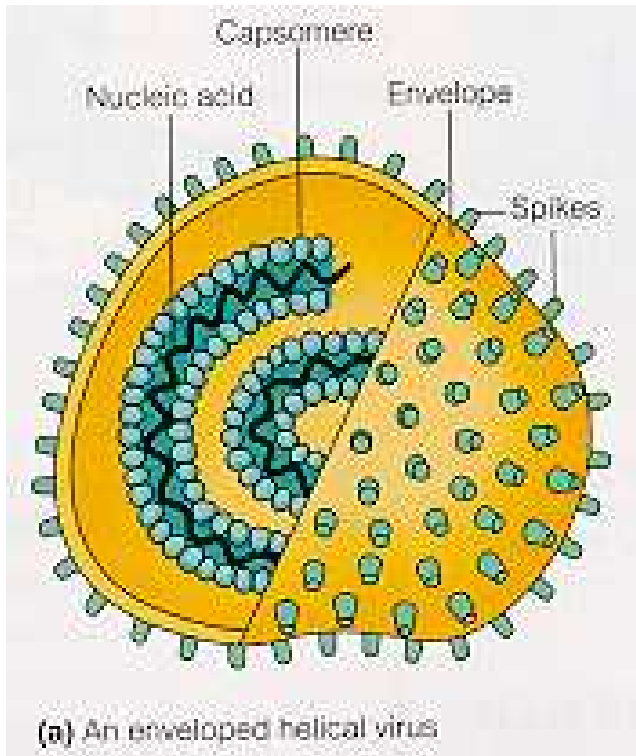
Simmetria icosaedrica, nudo

Morfologia



Simmetria elicoidale, nudo

Morfologia

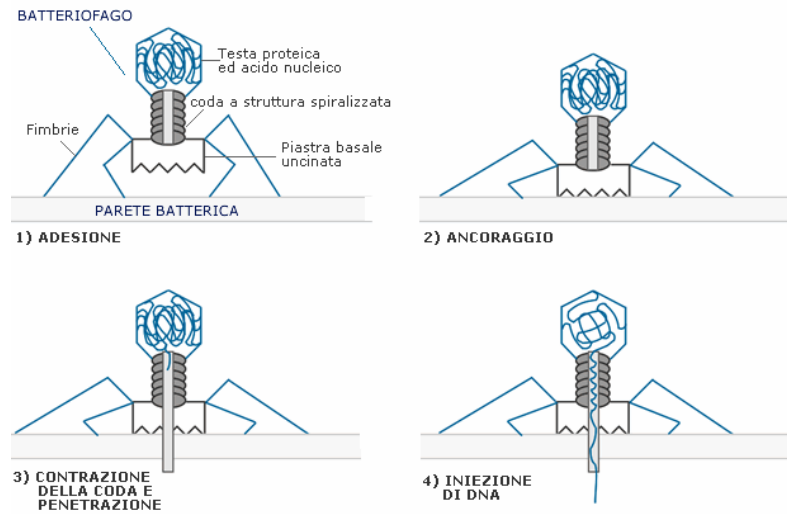


A. Envelope, simmetria elicoidale

B. Envelope, simmetria icosaedrica

- I virus sono tutti **parassiti endocellulari obbligati**.
- Possono infettare cellule batteriche, animali e vegetali
- L'infezione di una cellula ospite richiede il legame con proteine specifiche di membrana
- Sono mediamente circa 100 volte più piccoli di una cellula
- Non hanno una propria attività metabolica
- Per portare a termine il loro ciclo vitale devono sfruttare l'apparato metabolico della cellula ospite.
- Al di fuori della cellula in cui si replica, è una particella detta **virione** (con capacità infettanti)

BATTERIOFAGO: virus che infetta le cellule procariote

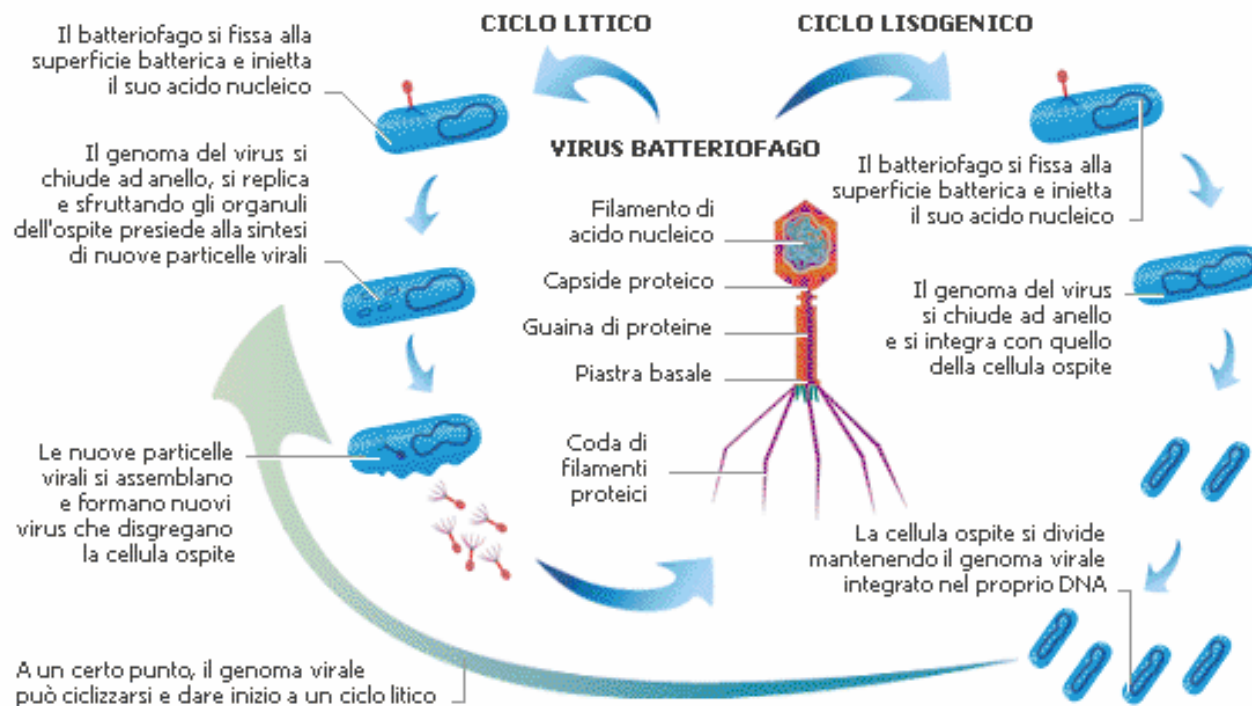


- 1. Le fimbrie del batteriofago si legano alla parete del batterio, grazie a degli antirecettori che riconoscono specifici siti di adesione sulla parete cellulare.**
- 2. La piastra aderisce alla parete del batterio. Viene liberato un enzima, detto lisozima, che va a ledere il peptidoglicano che costituisce la parete batterica.**
- 3. La coda si contrae ed il DNA del virus viene spinto all'interno del DNA batterico.**

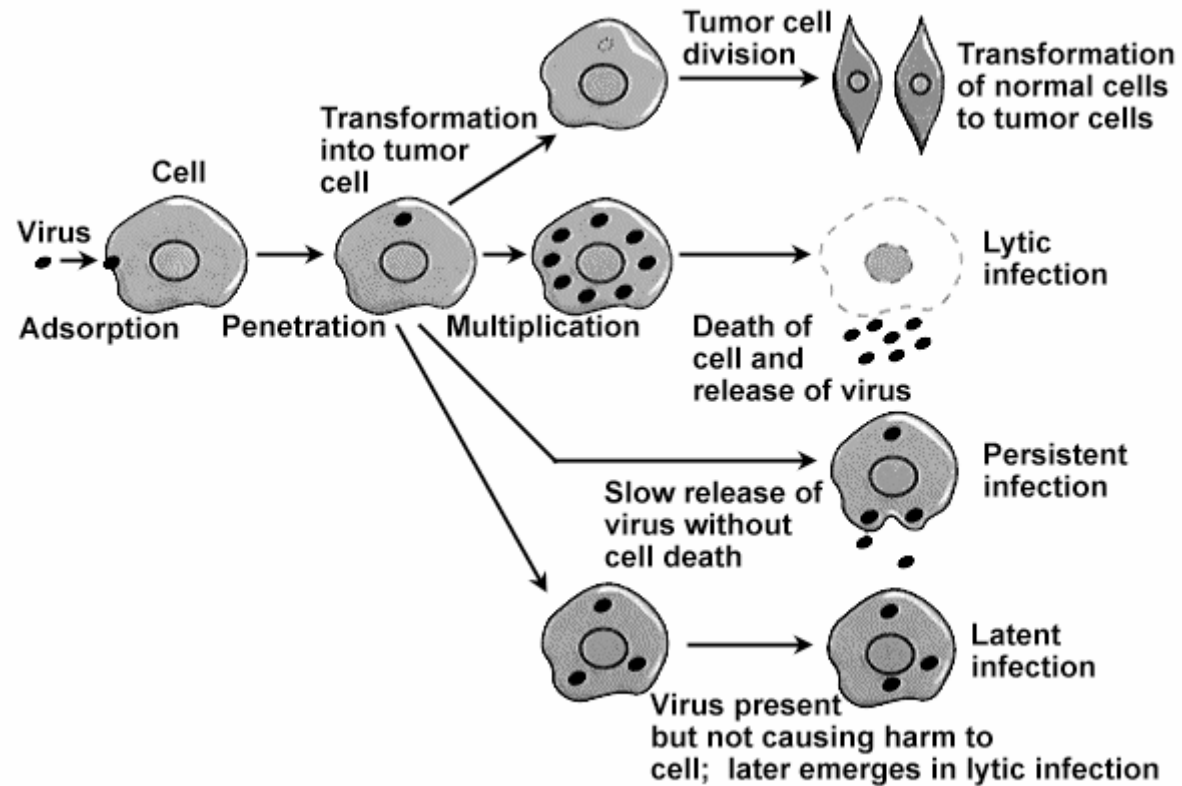
A questo punto il DNA virale può seguire due vie:

•**CICLO LITICO**: il DNA si replica, vengono sintetizzati RNA e proteine virali; queste ultime si uniscono fra loro (si assemblano) per formare nuovi virus, nella cui testa si inserisce il genoma virale neoformato. Al termine del processo, il batterio va incontro a lisi e a liberazione dei virus, che vanno poi ad infettare altri batteri.

•**CICLO LISOGENICO**: quando il virus infetta il batterio il suo DNA va ad integrarsi nel DNA batterico. I fagi che hanno un ciclo lisogeno vengono chiamati **virus temperati**, perché il loro DNA si integra nel cromosoma batterico e come esso si comporta; di conseguenza, viene trasferito alle nuove generazioni senza determinare alcun danno per il batterio. Questo stato di quiescenza può essere tuttavia spezzato da stimoli opportuni (raggi UV, stress ecc.); in queste situazioni il DNA virale si può staccare (excidere), passando dal ciclo lisogeno a quello litico.



Meccanismo di infezione dei virus eucariotici



Le fasi della moltiplicazione virale

1. **Riconoscimento ed attacco del virione ad una cellula ospite sensibile.**

Ogni virione ha al suo esterno uno o più proteine che interagiscono con componenti specifiche della superficie cellulare, i recettori.

2. **Penetrazione** . I meccanismi di penetrazione più complicati sono stati trovati nei virus batterici quali il batteriofago T4, che infetta E.Coli. Le particelle virali si attaccano alle cellule attraverso le fibre caudali. Queste fibre si contraggono e la parte centrale della coda entra in contatto con la parete cellulare del batterio. Sarà un enzima di tipo lisozimico a fare un piccolo foro attraverso il quale verrà iniettato il genoma.

3. **restrizione e modificazione del nuovo genoma virale**. Una speciale nucleasi taglia il DNA dell'ospite in piccoli frammenti. Il DNA virale in seguito a trascrizione e traduzione porta alla costruzione dei componenti per i nuovi virus. Le cellule possono difendersi con l'uso di enzimi di restrizione, altamente specifici perché attaccano solo certe sequenze (meccanismo di restrizione). La cellula ospite protegge il proprio DNA dall'azione degli enzimi di restrizione modificando i siti riconosciuti da tali enzimi attraverso la metilazione di basi puriniche e pirimidiniche (meccanismo di modificazione).

4. **Produzione delle componenti per i nuovi virus**. I componenti si autoassemblano.

5. **Rilascio dei virioni maturi**. La cellula viene lisa da enzimi litici o scoppia e i fagi maturi vengono rilasciati nell'ambiente.

SPETTRO D'OSPITE

AMPIO : VIRUS CHE INFETTANO UN'AMPIA VARIETA' DI OSPITI
(Es. RHABDOVIRUS: dall'uomo agli insetti)

LIMITATO: VIRUS CHE INFETTANO SOLO OSPITI PARTICOLARI
(Es. Virus di EPSTEIN-BARR: Linfociti B umani)

Infezioni acute:

sono caratterizzate da una comparsa abbastanza rapida e da una durata ridotta; le cellule infettate generalmente vanno incontro a morte (effetto citopatico) e vengono liberati numerosi virioni.

Le infezioni acute sono tipiche dei picornavirus, herpesvirus e adenovirus.

Effetti citopatici

- 1) inibizione della sintesi di DNA, RNA e proteine
- 2) danneggiamento dei lisosomi con liberazione di enzimi idrolitici
- 3) alterazione della membrana plasmatica per inserimento delle proteine virali (attacco del sistema immunitario)
- 4) alta concentrazione delle proteine virali
- 5) rotture cromosomiche

Infezioni persistenti o croniche:

possono durare anche molti anni. I virus possono **replicarsi più lentamente** senza causare una sintomatologia clinica.

Sono presenti anticorpi diretti contro il virus infettante.

Il virus dell' **epatite B**, il virus di Epstein-Barr e il virus del morbillo possono dare infezioni persistenti.

Infezioni latenti:

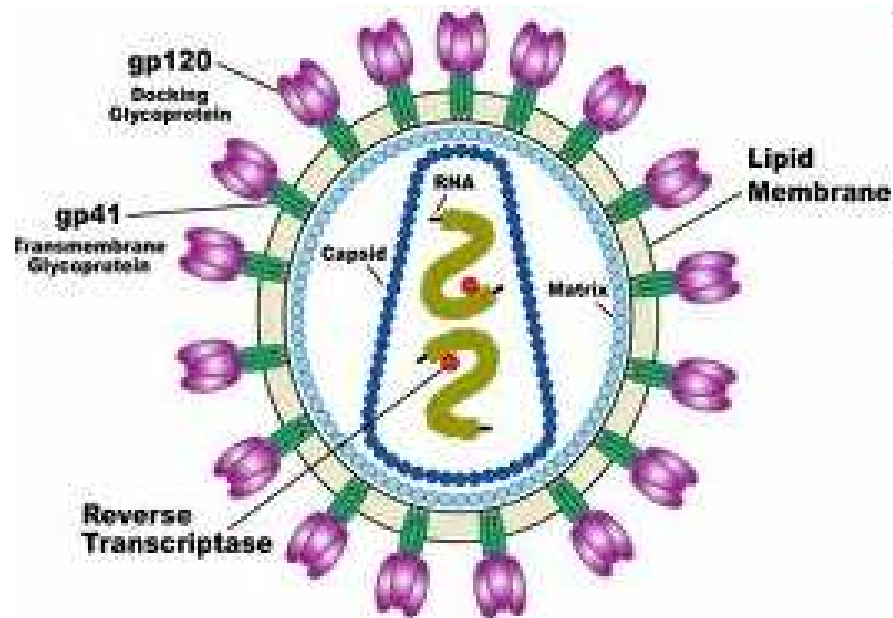
dovute a virus che, dopo una iniziale fase moltiplicativa, arrestano il proprio ciclo di sviluppo e diventano quiescenti. La fase di latenza può durare un certo periodo dopo il quale può verificarsi una recrudescenza dell'infezione con una manifestazione spesso diversa da quella iniziale.

I virus erpetici possono dare infezioni latenti.

L' **herpes simplex di tipo 1** infetta in genere i bambini e rimane quiescente per anni a livello dei gangli del sistema nervoso; periodicamente può attivarsi e dare le caratteristiche lesioni erpetiche (herpes labiale)

Il virus della varicella zoster (herpes zoster) provoca la varicella come prima manifestazione; non viene eliminato dal sistema immunitario ma diventa quiescente nei gangli dei nervi spinali. La manifestazione ricorrente è il “fuoco di Sant'Antonio” per la riattivazione del virus a livello dei nervi intercostali

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV, acronimo dall' inglese **Human Immunodeficiency Virus**) è il virus responsabile della **sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)**.



Attacca in modo selettivo le cellule del **sistema immunitario**
2 molecole di RNA a singolo filamento, che una volta penetrate nell'ospite, fungono da stampo per la sintesi di DNA a singolo filamento catalizzata dalla trascrittasi inversa.
Il nuovo filamento di DNA viene duplicato e inserito nel genoma della cellula ospite come **PROVIRUS**.
Successivamente avviene la sintesi di nuove particelle virali che lasciano l'ospite

I viroidi

Frammento piccolo di **RNA circolare** (200-400 basi) che non ha funzione di codificare proteine

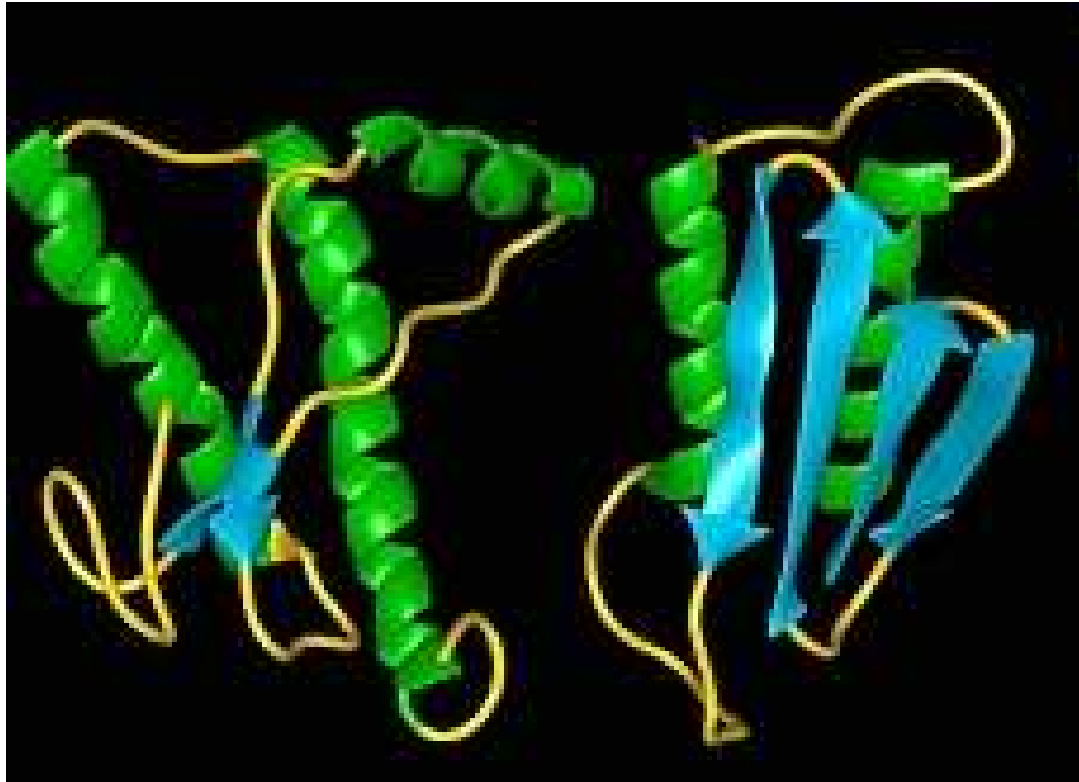
Sfruttano interamente l'apparato metabolico dell'ospite

L'RNA del viroide ha attività catalitica → interferenza con la regolazione genica dell'ospite

I prioni

Ammassi proteici presenti negli animali superiori poiché normalmente sintetizzati durante la fase di sintesi proteica. **Non sembrano possedere codice genetico**. I prioni risiedono nella superficie delle cellule nervose e servono per agevolare la trasmissione dell'impulso nervoso. Alcuni prioni, tuttavia, riescono a modificare la loro struttura quaternaria, ovvero la disposizione delle proteine costituenti nello spazio, possedendo così le stesse proteine ma una funzione totalmente differente. I prioni “modificati”, infatti, risultano dannosi per l'organismo che li ospita poiché ne alterano le funzionalità fisiologiche e, trovandosi nelle cellule nervose o nel cervello, degenerano la capacità e la lucidità dell'animale ospite.

La **riproduzione del prione** è particolare. Esso, infatti, non possiede codice genetico e non può sintetizzare le proteine simili a se. Per potersi riprodurre aggancia i prioni “sani” e trasforma la loro struttura quaternaria rendendoli prioni “modificati”. La prolificità del prione “modificato” è molto elevata e per questo motivo l'animale ospite muore in breve tempo. L'osservazione di tratti cerebrali di animali colpiti da prioni denota una modificazione del tessuto che diventa molto simile ad una spugna. Da qui il termine encefalopatia spongiforme con le varianti bovine, equine, o perfino umane.



Il prione più conosciuto è quello della **BSE** o encefalopatia spongiforme bovina, comunemente conosciuto con il nome di mucca pazza, osservabile in molti bovini, specialmente alimentati da farine animali risultanti dalla macellazione di animali già colpiti dalla BSE. Una variante della BSE colpisce anche l'uomo e prende il nome di Malattia di Creutzfeldt-Jakob o CJD, che degenera il tessuto nervoso,