

# **VIROLOGIA**



**Corso di Laurea Magistrale in Scienze  
Biomolecolari e Cellulari**

***A.A. 2011-2012***

**Prof. E. Caselli**



# UN PO' DI STORIA

- ❑ Prima descrizione di patologia di origine virale: Vaiolo in Cina nel X secolo a.C.
- ❑ Alterazioni vaiolose nella mummia del faraone Ramsete II (2000 a.C.)
- ❑ La divinità distruttrice indiana simbolo delle infezioni virali (2000 a.C.)



# Virus significa sostanza tossica, veleno (latino *virulentum*, 'velenoso' (II sec. d.C.)

## LEARNING FROM THE PAST

### THE NAME "VIRUS"



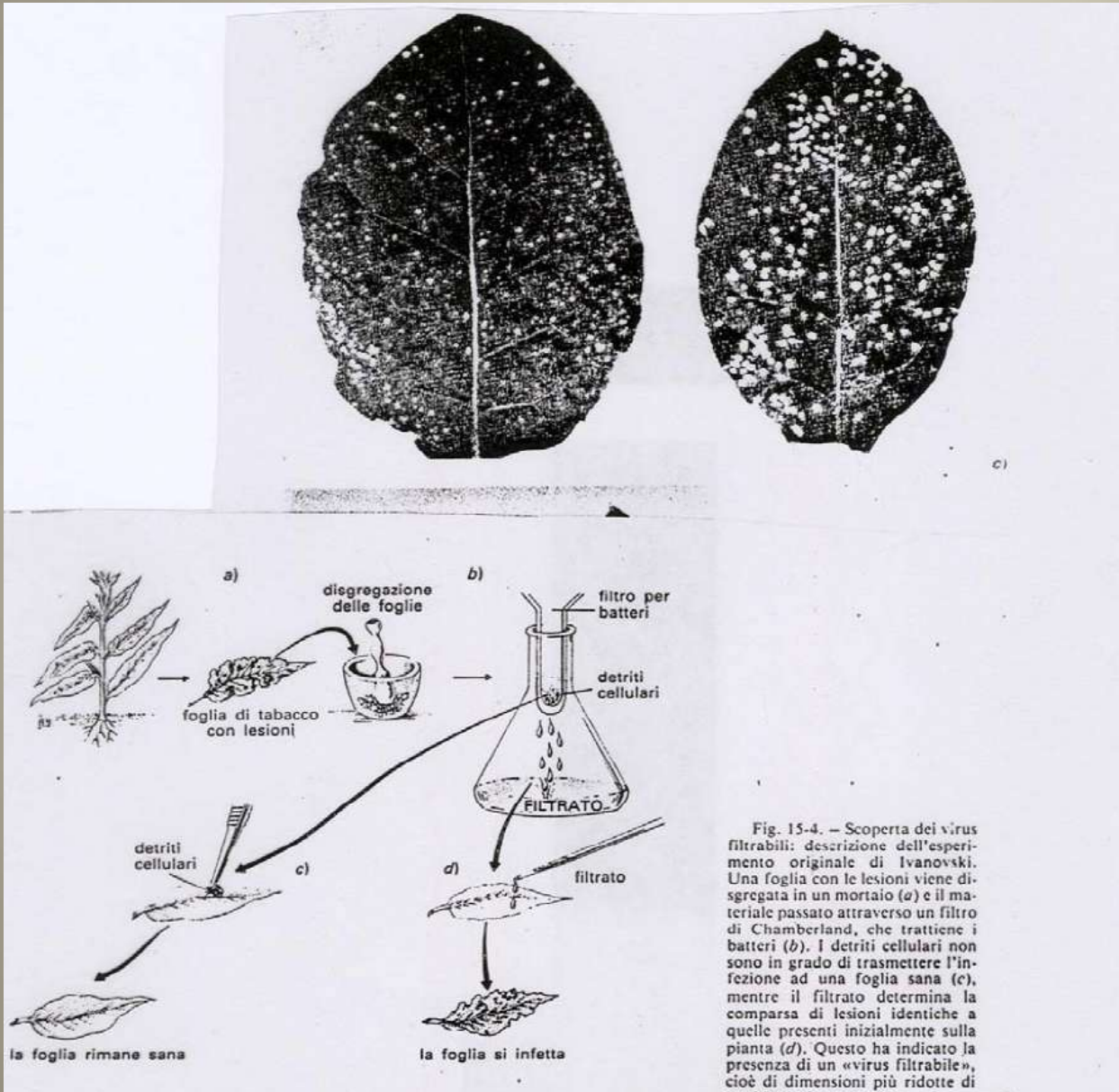
The word **virus** originally referred to any poisonous emanation, such as the venom of a snake, and later came to be used more specifically for the causative agent of any infectious disease. Pasteur often referred to bacteria that caused infectious diseases as viruses. By the end of the nineteenth century, a large number of bacteria had been isolated and shown to be causal agents of specific infectious diseases, but there were some diseases for which a bacterial cause had not been shown. One of these was foot-and-mouth disease, a serious skin disease of animals. In 1898, Friedrich Loeffler and Paul Frosch presented the first evidence that the cause of foot-and-mouth disease was an agent so small that it could pass through filters that could hold back all known bacteria. That the agent was not an ordinary toxin could be shown by the fact that it was active at very low dilution and could be transmitted in filtered material from animal to animal. Loeffler and Frosch concluded "that the activity of the filtrate is not due to the presence in it of a soluble substance, but due to the presence of a causal

agent capable of reproducing. This agent must then be obviously so small that the pores of a filter which will hold back the smallest bacterium will still allow it to pass. . . . If it is confirmed by further studies . . . that the action of the filtrate . . . is actually due to the presence of such a minute living being, this brings up the thought that the causal agents of a large number of other infectious diseases . . . which up to now have been sought in vain, may also belong to this smallest group of organisms."

A year later, the Dutch microbiologist Martinus Beijerinck published his work on tobacco mosaic disease, a crippling leaf disease of tobaccos and tomatoes. In 1892, D. Ivanowsky of Russia had first shown that the causal agent of tobacco mosaic disease was filterable, but Beijerinck went much further and provided strong evidence that although the causal agent was filterable, it had many of the properties of a living organism. He called the agent a *Contagium vivum fluidum*, a living germ that is soluble. He postulated that the agent must be incorporated into the living protoplasm of the cell in order to reproduce, and that its reproduction must be brought

about with the reproduction of the cell. This postulate comes very close to our current understanding of how viruses reproduce. Beijerinck also noted that there were other plant diseases for which causal agents had not been isolated, and these might also be caused by filterable agents. Soon a number of other filterable agents were shown to be the causes of both plant and animal diseases. Such agents came to be called **filterable viruses**, but as further work on these agents was carried out, the word "filterable" was gradually dropped. Today, the original meaning of "virus" has been forgotten, and the word is now used to refer to the kinds of agents discussed in this chapter. Bacterial viruses were first discovered by the British scientist F. W. Twort in 1915, and independently by the French scientist F. d'Herelle in 1917, who called them *bacteriophages* (from the combining form *phago* meaning "to eat"). Although bacteriophages are viruses, the name "phage" is still widely used to refer to this particular class of filterable infectious agents. ■

# BREVE STORIA DELLA VIROLOGIA



1892

Dimitri Ivanowski

Virus del **mosaico del tabacco**. Con la filtrazione dimostra che qualcosa di più piccolo dei batteri trasmette il contagio:

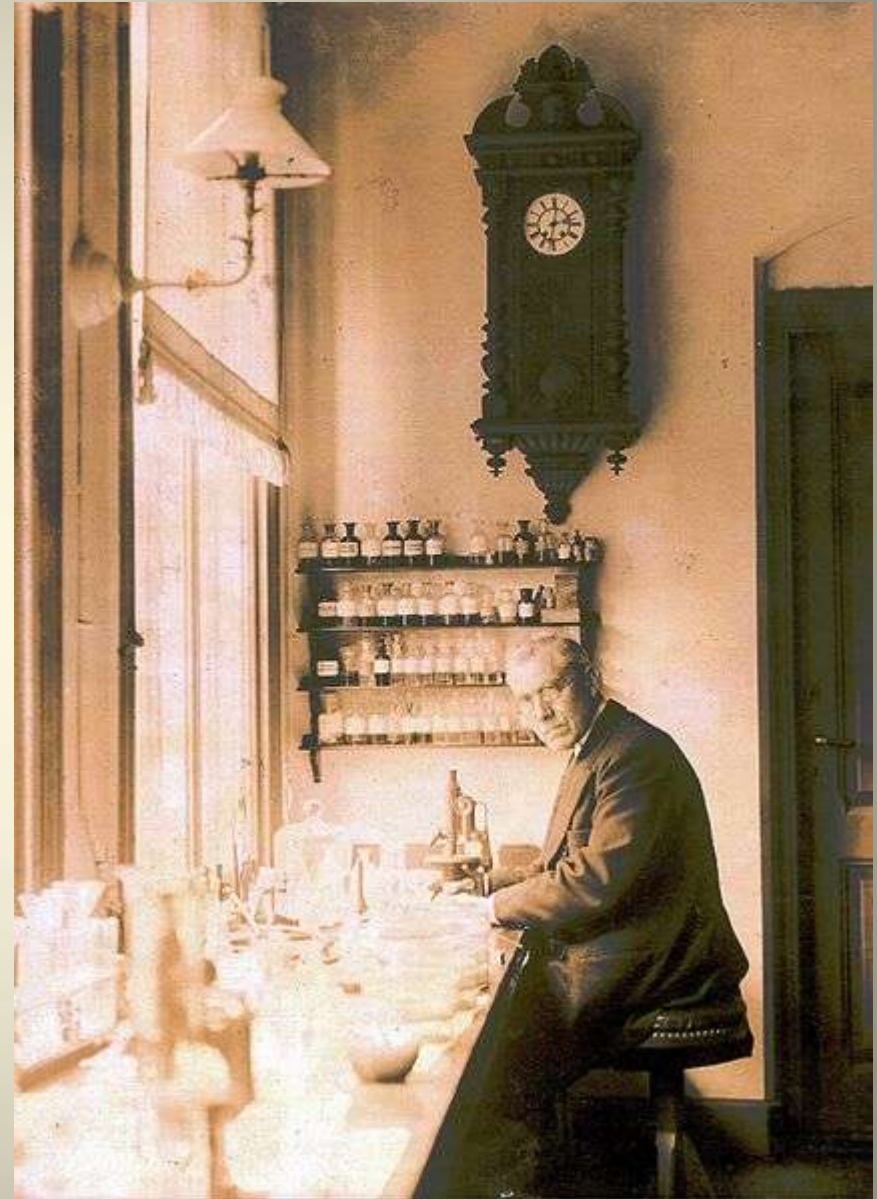
**AGENTI  
FILTRABILI**

1898 - Virus del **mosaico del tabacco**

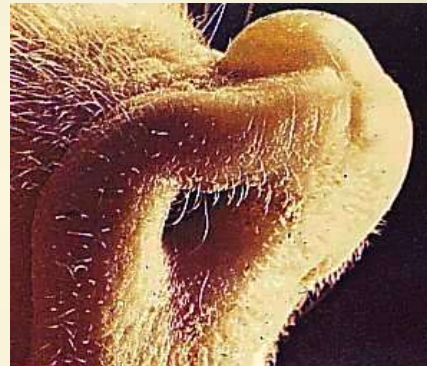
Martinus Beijerinck con esperimenti di filtrazione conferma che l'agente infettivo è più piccolo dei batteri, e ipotizza che sia qualcosa di simile ad un organismo vivente (*D. Ivanovski* li aveva scoperti nel 1892, ma non li aveva identificati correttamente).

Chiama questo nuovo patogeno **CONTAGIUM VIVUM FLUIDUM**, un germe vivo ma SOLUBILE: il **VIRUS**.

NB - La teoria dei virus "liquidi" in natura decade quando Wendell Stanley, prova che sono particolati (1935!).

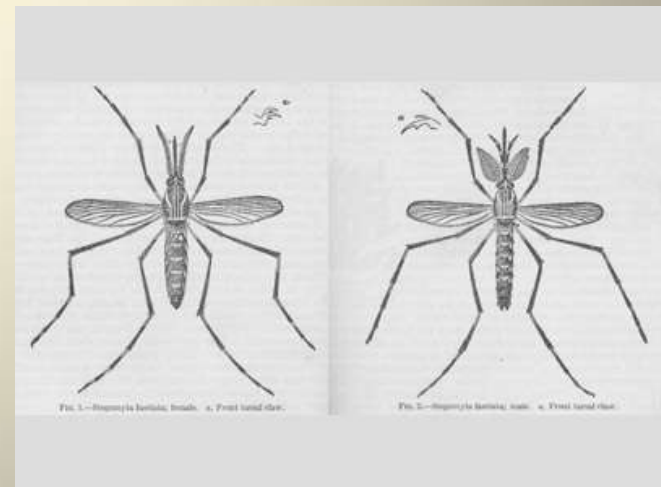


Nel **1898** Friedrich Loeffler e Frosch riproducono l'**afta epizootica** utilizzando materiale patologico **filtrato** (e quindi privo di funghi e batteri): l'afta è così **la prima malattia ANIMALE** in assoluto per la quale viene riconosciuta un'eziologia virale.



NB-L'afta epizootica è una malattia infettiva altamente contagiosa dei ruminanti e del suino; prende il nome dalle lesioni ulcerose che lascia in bocca e nelle estremità distali degli arti degli animali colpiti (in inglese *Foot and Mouth Disease*, "malattia del piede e della bocca").

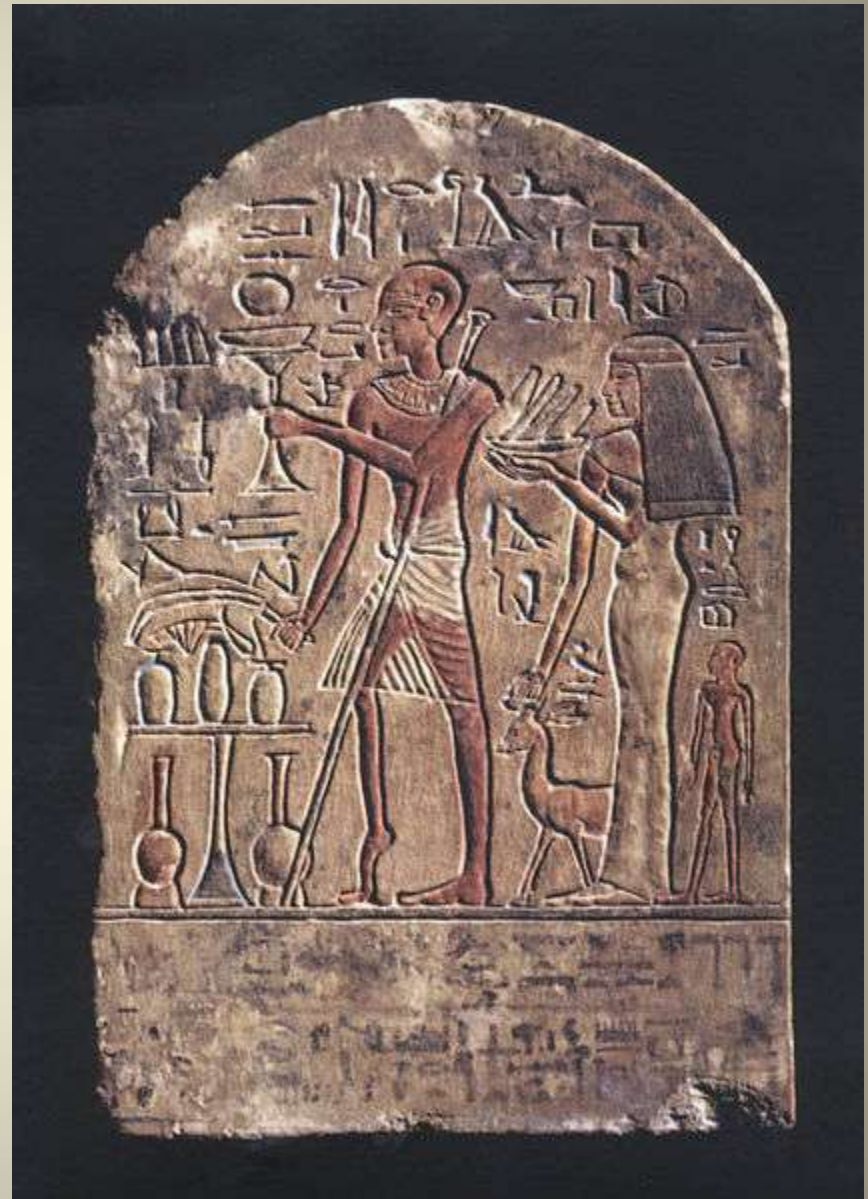
**1901** – “U.S. Army Researchers Discover the Cause of Yellow Fever”: l' *Aedes aegypti* individuata come vettore di trasmissione del virus della **febbre gialla**  
W. Reed & C.J. Finley



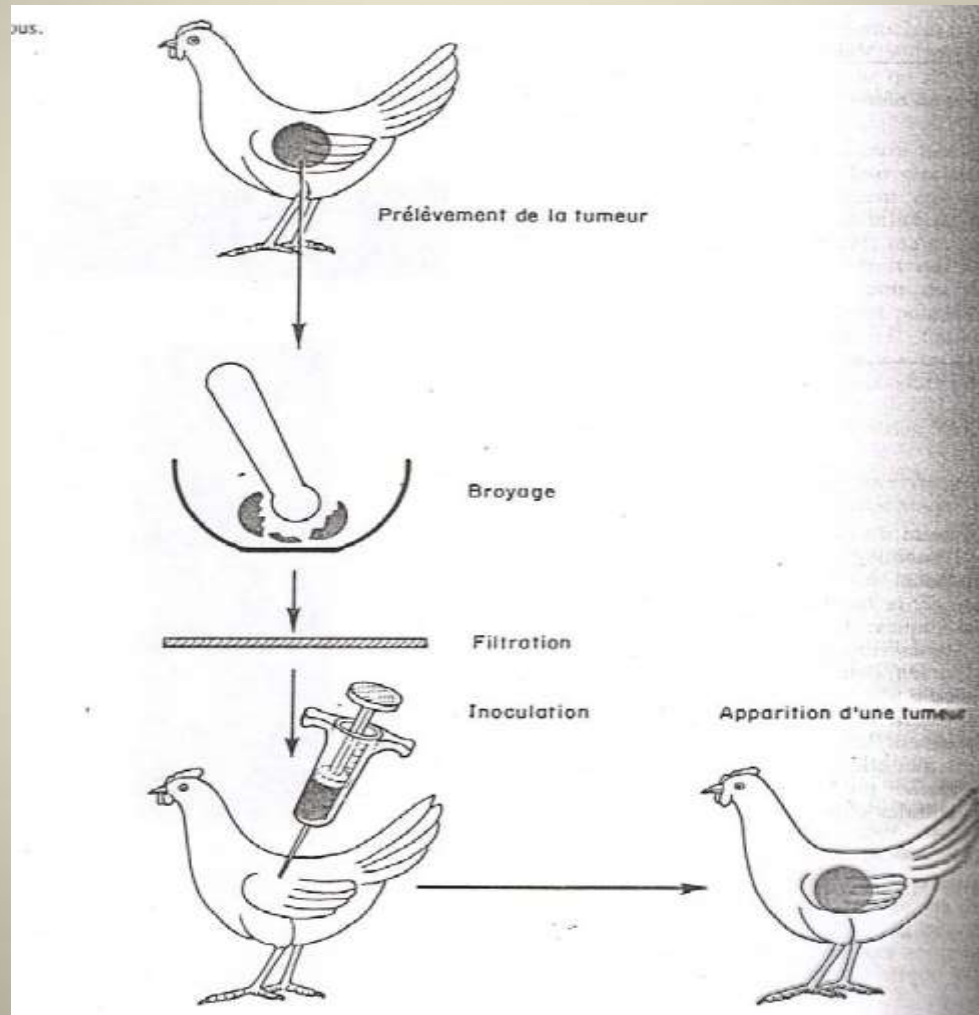


Nel **1908** Karl Landsteiner e Erwin Popper ipotizzano l'eziologia virale della **POLIOMIELITE**.

La malattia nota sin dall'antichità: papiri egizi che riportano l'immagine di giovani individui con arti atrofici o dotati di bastoni d'appoggio, i quali rappresentano molto probabilmente pazienti con esiti di poliomielite.



1911 – Rous: virus del **sarcoma** dei polli



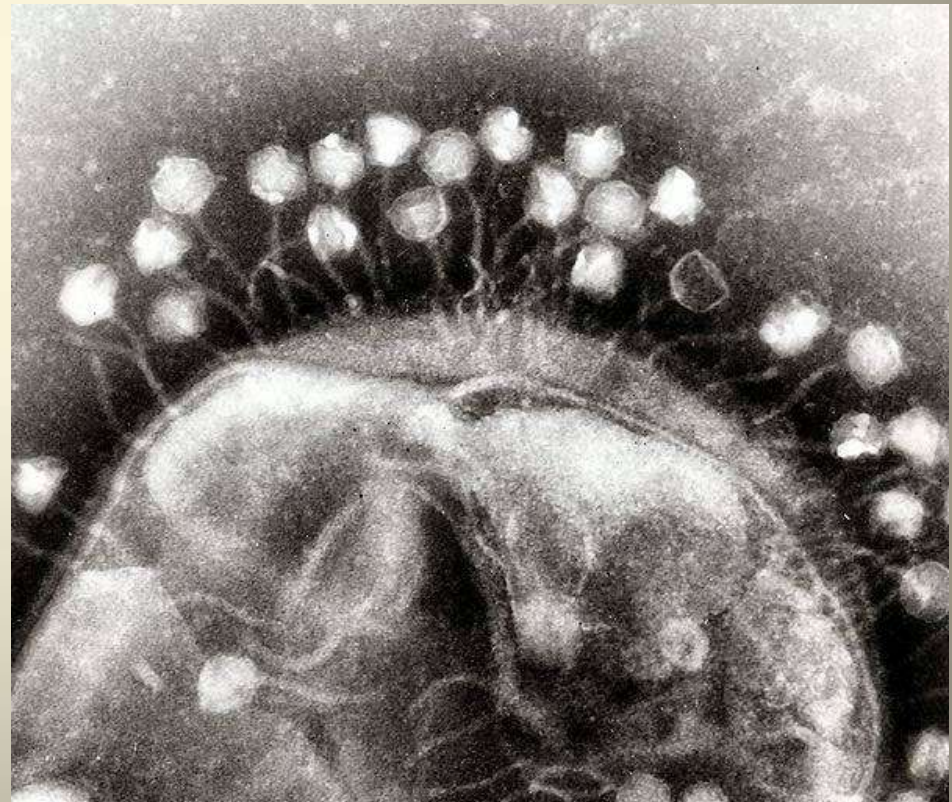
**1915:** il batteriologo inglese Frederick Twort scopre un piccolo agente che infetta e uccide i batteri. E ipotizza che possa essere:

1. Uno stadio del ciclo vitale dei batteri
2. Un enzima prodotto dai batteri stessi
3. Un virus che cresce nei batteri e li distrugge

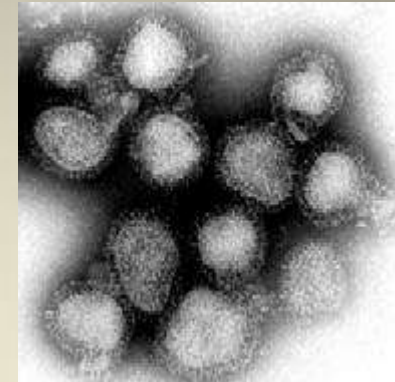
Il suo lavoro viene interrotto dalla 1<sup>a</sup> Guerra Mondiale

**1917:** il microbiologo francese Félix d'Hérelle scopre in modo indipendente “un microbo invisibile antagonista del bacillo dissenterico” e lo identifica come un VIRUS parassita dei batteri.

Chiama il virus **BATTERIOFAGO** (dal greco *phagein* = mangiare).



**1933** – **Influenza** malattia virale, non batterica. La causa eziologica dell'influenza, i virus della famiglia Orthomyxoviridae, viene scoperta per la prima volta da Richard Schope nel 1931 nei maiali. Questa scoperta è seguita dall'isolamento del virus nell'uomo da un gruppo di ricercatori guidato da Patrick Laidlaw in Inghilterra nel 1933. Tuttavia, solo quando nel 1935 Wendell Stanley per la prima volta studiò il virus del mosaico del tabacco viene compresa la natura non cellulare dei virus.



Il nome di questa infezione deriva dalla vecchia concezione astrologica di questa malattia, che affermava che la malattia era causata dall'"influenza" degli astri.

I sintomi dell'influenza umana furono descritti da Ippocrate circa 2400 anni fa.

**1938** - Max Theiler

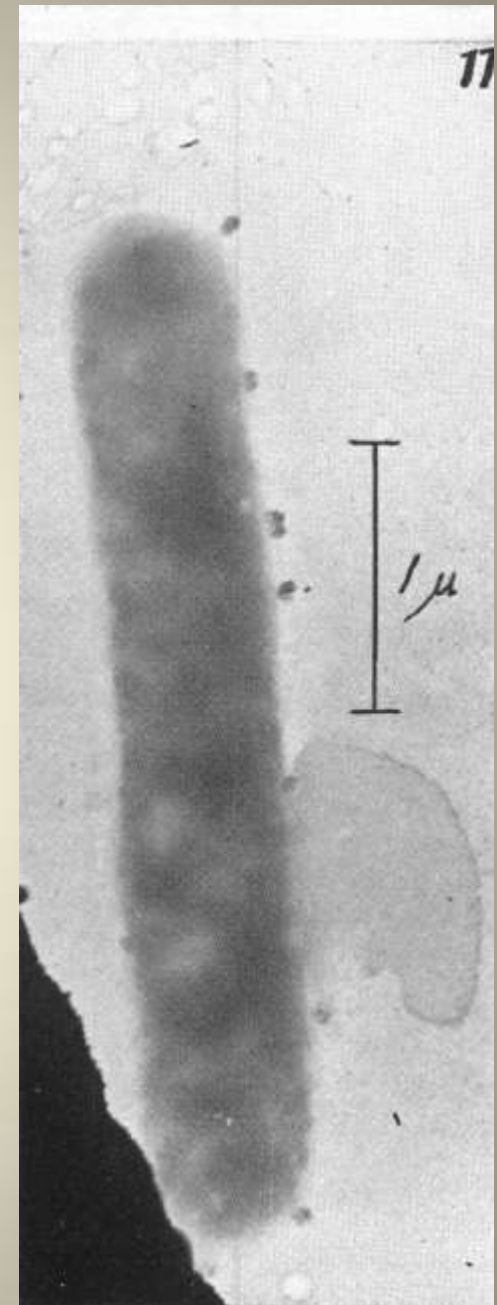
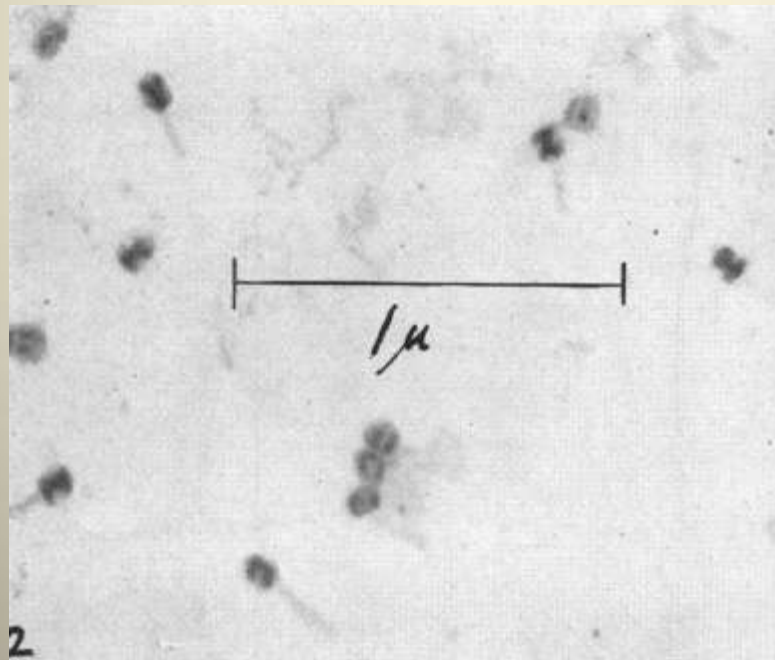
sviluppa il **vaccino** per la febbre gialla, che conferisce > 10 anni di immunità protettiva.

Per il suo lavoro riceve il Nobel per la Medicina nel 1951.



**1940** – Helmut Ruska per la prima volta visualizza i virus al **microscopio elettronico**.

Osserva la forma quadrata del Mixoma virus dei conigli, la forma bastoncellare del virus del mosaico del tabacco, ecc



# Tappe importanti nella virologia

1892, Ivanovsky: l'agente del mosaico del tabacco passa attraverso filtri batteriologici

1898, Beijerinck: l'agente filtrabile è un fluido "*contagium vivum fluidum*"

1898, Loeffler & Frosch: l'agente del piede-bocca (malattia animale) è filtrabile

1901, febbre gialla, primo virus umano scoperto

1908, virus della poliomielite

1911, Rous, virus causa tumori nei polli

1915, batteriofagi

1933, influenza malattia virale, non batterica

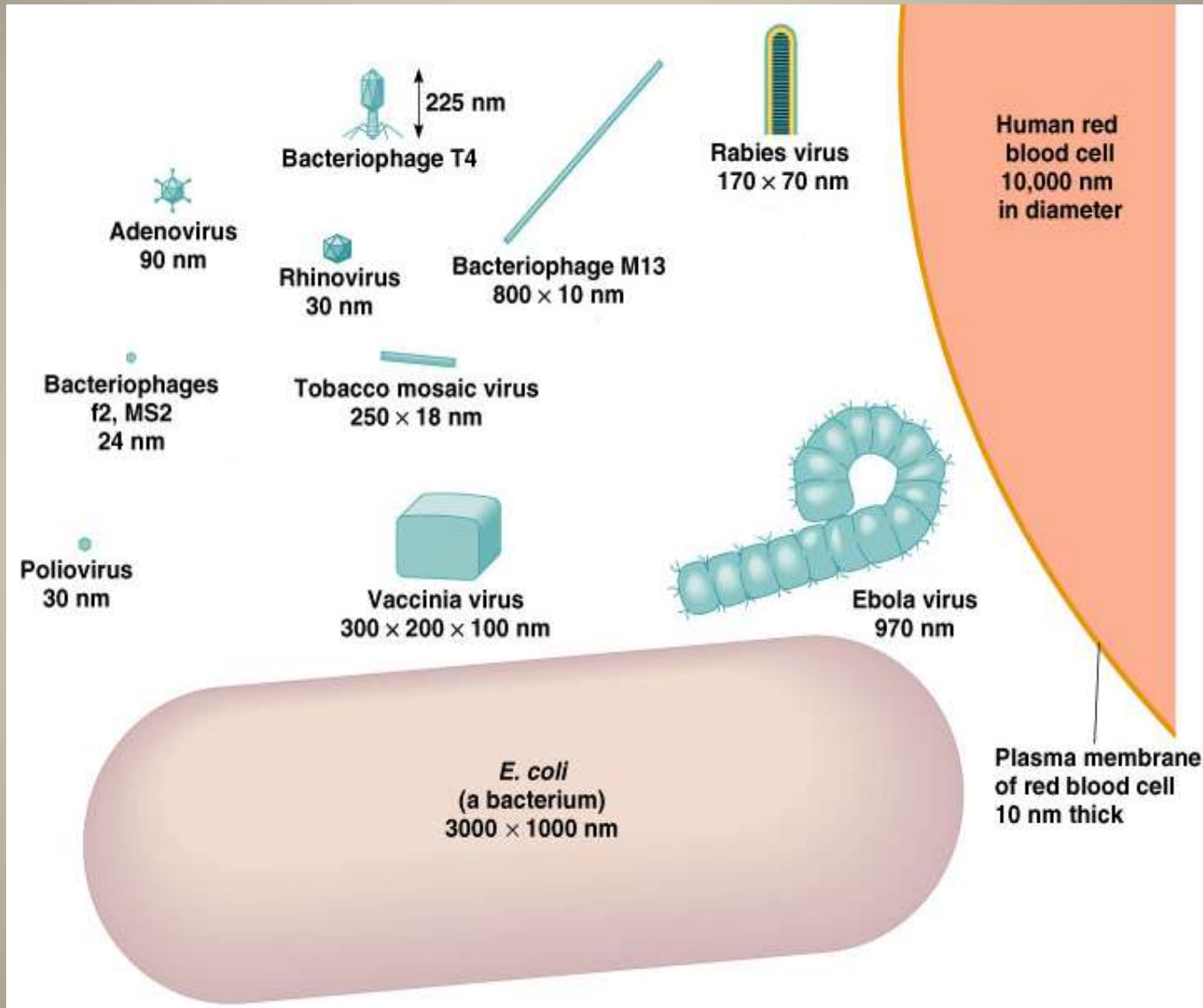
1938, vaccino contro la febbre gialla

1940, Ruska prima visualizzazione di virus al microscopio elettronico

**Lo studio dei virus ha portato alle più importanti scoperte molecolari:  
splicing, oncogenesi, retrotrascrittasi, ecc.**

**Oltre 25 Premi Nobel per studi basati sulla virologia!**

# DIMENSIONI DEI VIRUS

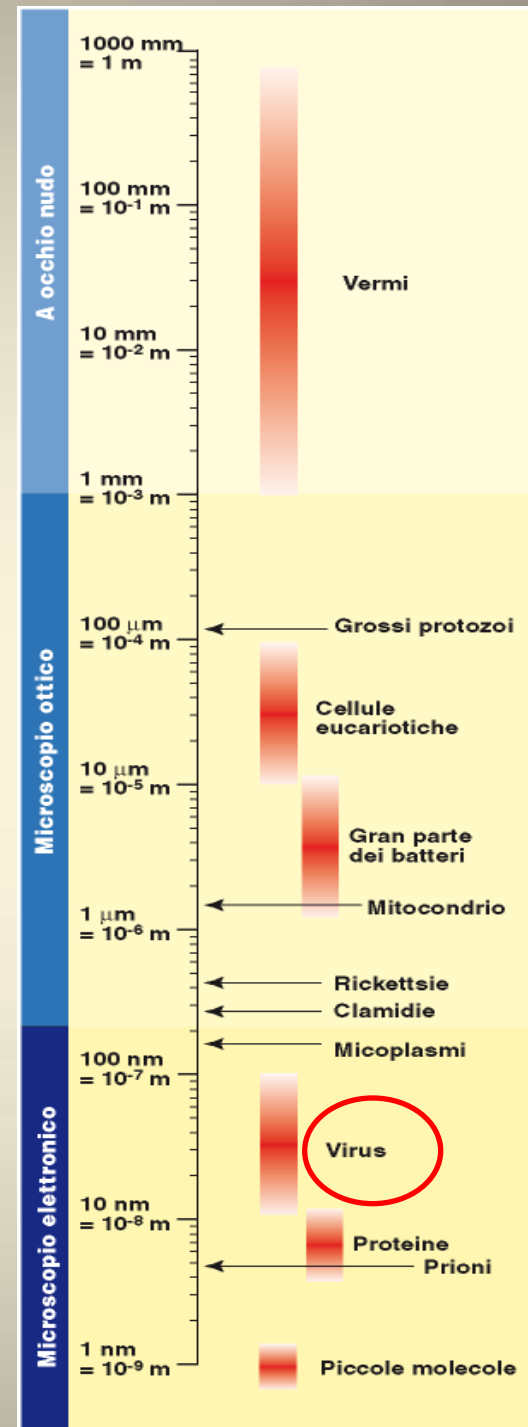


**AGENTI FILTRABILI: organismi submicroscopici: dimensioni 10-300 nm**



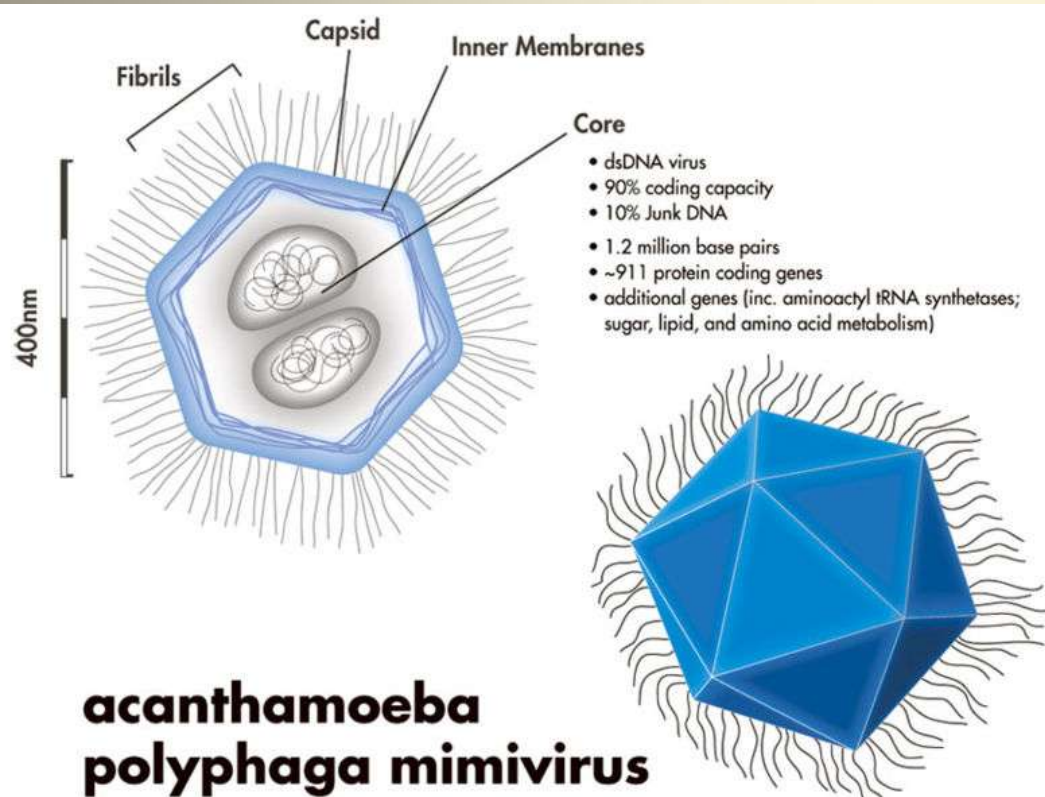
# DIMENSIONI

- **Protozoi:** 2 - 100  $\mu\text{m}$
- **Funghi (lieviti):** 5 - 10  $\mu\text{m}$
- **Batteri:** 0,5 - 5  $\mu\text{m}$
- **Virus:** 0,01 - 0,3  $\mu\text{m}$  (10 - 300 nm)



# Mimivirus - Il virus più grande

Questa specie possiede il più grande capsid fra tutti i virus conosciuti (diametro fra 400 e 800 nm), così come il più esteso e complesso genoma (codifica circa 910 geni). Le conoscenze relative a questo virus sono ancora limitate. Si ipotizza potrebbe essere collegato ad alcune forme di polmonite, ma non è sicuro.



## Mimivirus in Pneumonia Patients

Bernard La Scola,\* Thomas J. Marrie,†  
Jean-Pierre Auffray,‡ and Didier Raoult\*

Mimivirus, the largest virus known to date, is an amebal pathogen-like *Legionella* sp. When Mimivirus was used as an antigen in a migration inhibition factor assay, seroconversion was found in patients with both community- and hospital-acquired pneumonia. Mimivirus DNA was found in respiratory samples of a patient with hospital-acquired pneumonia.

Lascola et al., Emerg Infect Dis 11 (3): 449-52, 2005

# VIRUS-BACTERI

table 13.1 | *Viruses and Bacteria Compared*

	Bacteria		Viruses
	Typical Bacteria	Rickettsias/Chlamydias	
Intracellular parasite	No	Yes	Yes
Plasma membrane	Yes	Yes	No
Binary fission	Yes	Yes	No
Pass through bacteriological filters	No	No/Yes	Yes
Possess both DNA and RNA	Yes	Yes	No
ATP-generating metabolism	Yes	Yes/No	No
Ribosomes	Yes	Yes	No
Sensitive to antibiotics	Yes	Yes	No
Sensitive to interferon	No	No	Yes

# I VIRUS SONO INSENSIBILI AGLI ANTIBIOTICI !

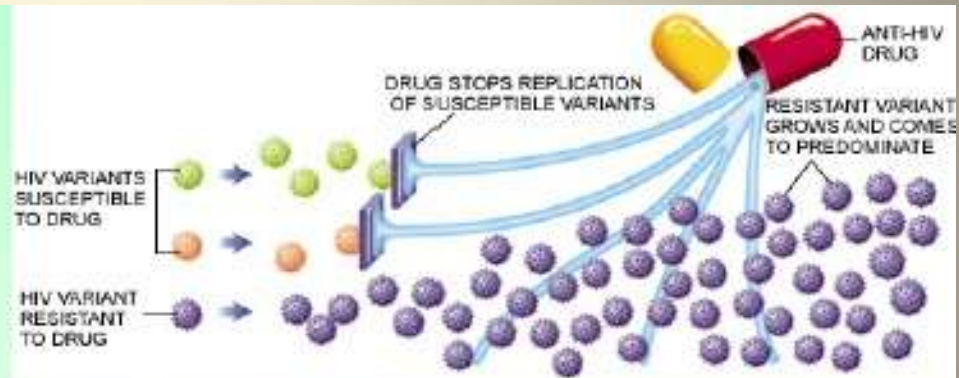
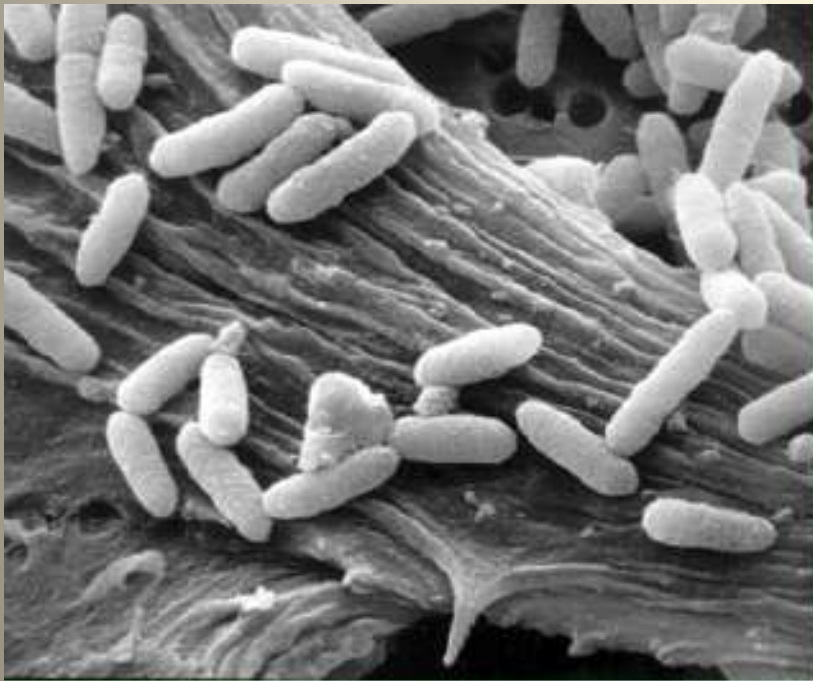


Figure 2.14 © 2012 Sinauer Associates, Inc.



# **STRUTTURA DEL CORSO DI VIROLOGIA**

## **VIROLOGIA GENERALE e MOLECOLARE**

**Cosa sono i virus: struttura, composizione chimica, classificazione, replicazione, trasmissione, genetica virale, coltivazione e titolazione dei virus, patogenesi virale, oncogenesi virale.**

**Le difese antivirali, i farmaci antivirali, principi di diagnostica virale.  
I virus nella ricerca.**

## **VIROLOGIA SPECIALE**

**I principali agenti virali responsabili di patologie nell'uomo:**

**Virus a DNA (Herpesvirus, Papillomavirus, Poxvirus, Adenovirus, Parvovirus, Hepadnavirus)**

**Virus a RNA (Enterovirus, Calicivirus, Flavivirus, Rinovirus, Paramyxovirus, Ortomyxovirus)**

**Retrovirus (HIV)**

**Virus delle epatiti**

**Virus oncogeni**

# Cosa sono i Virus?

I Virus sono molecole di DNA o di RNA avvolte in rivestimenti protettivi

Si riproducono all'interno della cellula che infettano, e possono sopravvivere all'ambiente esterno

Sono in grado di fare “tanto” usando molto “poco”:

In termini di informazione genetica, il virus dell'epatite B è uno dei più piccoli virus umani, codificando solo 4 geni: eppure è uno dei patogeni più mortali, che uccide ogni anno più di 1.000.000 di persone.

Sono “vivi”?

**NON respirano** (produzione energia),  
**NON si muovono**, **NON crescono**,  
**NON reagiscono all'ambiente**, sono incapaci di replicazione autonoma.  
**MA si riproducono in un ospite**, e possono adattarsi

## All viruses have the following **three attributes**

1. All have a nucleic acid genome packaged in a proteinaceous particle

1.1. This particle is the vehicle for transmission of the genome from cell to cell

1.2. The particle is a delivery device, but is not alive

2. The viral genome contains the information to initiate and complete an *infectious cycle* within a susceptible and permissive cell

2.1. An infectious cycle allows attachment and entry of the particle, decoding of genome information, translation of viral mRNA by host ribosomes, genome replication, assembly and release of particles containing the genome

3. All viral genomes are able to establish themselves in a host population so that viral survival is ensured

# **CARATTERISTICHE DEI VIRUS**

- **Dimensioni sub-microscopiche: 10-300 nm diametro, peso  $\leq 1$  fg ( $10^{-15}$  gr)**
- **Parassiti intracellulari obbligati**
- **Non hanno l'informazione genetica per la produzione di energia e per la sintesi proteica**
- **Non crescono e non si dividono:  
si assemblano da componenti preformate**
- **Fuori dalle cellule sono metabolicamente INERTI**



# QUANTI SONO I VIRUS ?

Sono stati identificati oltre **40.000** isolamenti virali da batteri, piante, animali: suddivisi in **5 ordini**, **82 famiglie** (64 di queste non sono state incluse in nessun ordine), **307 generi** e **2083 specie**

**MA** ci sono oltre  $10^7$  virioni per litro di acqua di mare – la maggior parte sconosciuti

# NB - La virologia non è solo “medica”

I virus probabilmente sono gli organismi più diffusi nelle acque, almeno 10 volte più abbondanti dei batteri

$10^7$ - $10^{11}$  particelle virali per litro di acqua di mare: molto viroplancton (virus di plancton e batteri), ma non solo: una balena infettata da calicivirus espelle dall'intestino  $>10^{13}$  particelle virali al giorno

Oltre ai virus animali, ci sono moltissimi virus vegetali, che causano gravi danni all'agricoltura. Propagati da afidi, nematodi o ferite, sono incurabili e la pianta deve essere distrutta.



Pianta sana ed infettata da virus



Campo in cui si sta diffondendo una infezione da virus vegetale

# ORIGINE DEI VIRUS?

Ci sono moltissimi virus, fra loro molto diversi: origine comune quindi molto improbabile. La biologia di batteriofagi e virus animali sono così diverse da suggerire origini indipendenti. Di certo non hanno origine extraterrestre.



Diverse teorie sull'origine dei virus:

- 1. Evoluzione regressiva** – i virus sono forme degenerate di vita che hanno perso tutte le funzioni, tranne l'informazione genetica necessaria per la loro vita di parassiti.
- 2. Origine cellulare** – sono macromolecole funzionali che sono sfuggite al controllo cellulare (es. elementi trasponibili del genoma).
- 3. Entità indipendenti** – i virus, originatisi da molecole auto-replicanti che si pensa potessero esistere nel mondo prebiotico (ipotetico brodo primordiale), hanno subito un'evoluzione parallela a quella degli organismi cellulari.

Ogni teoria ha molti punti deboli. Si tratta di discussioni teoriche che possono aiutare a capire le proprietà ed il comportamento dei virus.

**La realtà è che non sappiamo come si siano originati i virus!!**

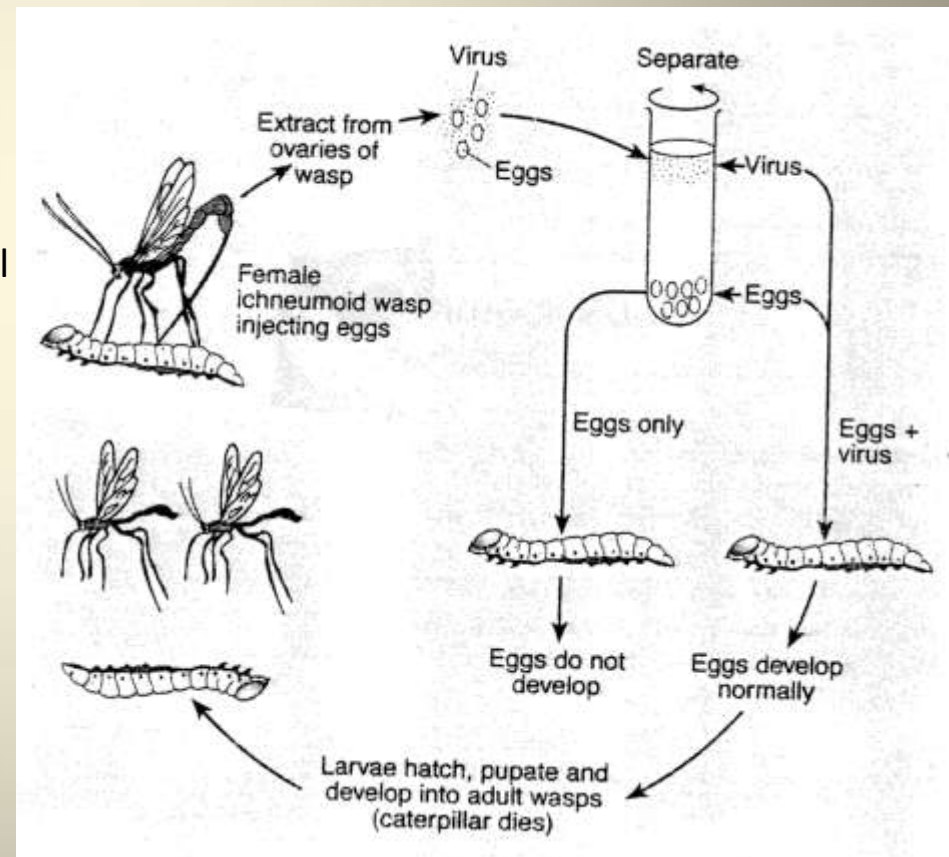
# I virus hanno avuto un grande successo biologico, ed infettano tutti gli organismi, da batteri a mammiferi

I virus possono propagarsi solo in associazione all'ospite, perciò vengono naturalmente selezionati per caratteri attenuati (i ceppi più virulenti sono "suicidi")

## Caso limite di reale relazione simbiotica:

Alcune specie di vespe parassite sono infettate da virus della famiglia *Polydnaviridae*, che replicano solo negli ovari dell'insetto. La vespa deposita le uova in bachi, mentre le inietta infetta il baco con il virus. Le uova schiudono, le larve si cibano del baco, che muore. Le pupe di vespa emergono e si sviluppano nell'insetto adulto. Il virus non replica nel baco, ma ne deprime il sistema immunitario. Senza virus, le uova di vespa vengono distrutte dalle cellule ematiche, col virus c'è immunodepressione e le uova possono svilupparsi senza problemi.

**Il virus è diventato essenziale per lo sviluppo del suo ospite!!**



# Riassumendo.....

## **RIQUADRO 6-1.** Definizione e proprietà dei virus

- I virus sono agenti filtrabili
- I virus sono parassiti intracellulari obbligati
- I virus non possono produrre energia o proteine indipendentemente dalla cellula ospite
- I genomi virali possono essere costituiti da RNA o DNA ma non da entrambi
- I virus possono avere un capsido nudo o un pericapside
- I virus hanno origine dall'assemblaggio dei componenti e non si replicano per divisione

## **RIQUADRO 6-2.** Conseguenze delle proprietà dei virus

- I virus non sono viventi
- I virus devono essere infettivi per persistere
- I virus devono essere in grado di utilizzare i processi della cellula ospite per produrre i loro componenti (RNA messaggero virale, proteine e copie identiche di genoma)
- I virus devono codificare nel loro genoma ogni processo necessario non fornito dalla cellula
- I componenti virali devono auto-assemblarsi

# I 3 problemi dell'essere un virus

## 1 – Riproduzione

Come riprodursi, 2 necessità di base:

- ❖ replicare l'acido nucleico
- ❖ produrre mRNA per fare proteine

I diversi virus hanno risolto questi problemi in modo diverso:

La maggior parte dei virus sfrutta i **meccanismi di duplicazione della cellula** infettata, utilizzando processi della macchina replicativa cellulare per copiare il proprio genoma.

**PERO'**: molte cellule dell'adulto non replicano più (nervose, cardiache, ecc.), sono “a riposo” e quindi i meccanismi replicativi non sono disponibili.

Allora il virus: o **attiva** i meccanismi cellulari (di solito i virus a DNA), o **porta con sé** quanto gli serve (alcuni virus a RNA)

## 2 – Trasmissione

**In assenza di trasmissione, il virus è destinato a morire assieme al suo ospite.**

I virus hanno risolto il problema **sfruttando il comportamento dell'ospite** (es. tosse, sesso, prodotti di scarto, ecc.).

Quando il virus raggiunge il nuovo ospite, deve trovare le cellule giuste in cui replicare (NB - di solito i virus sono molto “esigenti” – necessità di recettori e compatibilità biosintetica).

Nel corpo umano ci sono >200 ≠ tipi cellulari, e spesso i virus possono infettarne solo alcuni.

Di solito i virus infettano organi con molte cellule (il fegato ha  $10^{11}$  cellule, la superficie del polmone è > di un campo da tennis, ecc.). In questo modo il virus può proliferare (danneggiando le cellule) senza creare necessariamente un grosso danno all'ospite: **se il virus non “coesiste” col suo ospite, ma lo uccide, è destinato lui stesso all'estinzione.**

## 3 – Evasione dalle difese antivirali

### Come evitare le difese dell'ospite

Ogni virus ha strategie e modalità diverse.

NB - L'evasione **non deve essere completa**, perchè se l'ospite non ha difese efficaci, ed il virus replica in modo incontrollato, molto probabilmente l'ospite morirà prima che il virus possa essere trasmesso.



**INOLTRE:**

La soluzione a questi tre problemi deve essere coordinata:

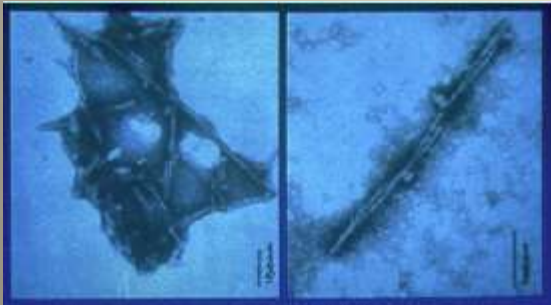
**Es: Un virus che si riproduce a livello epatico avrebbe difficoltà ad essere trasmesso con la tosse.**

**Es: Un virus che cresce nell'intestino deve superare l'ambiente acido dello stomaco senza essere digerito.**

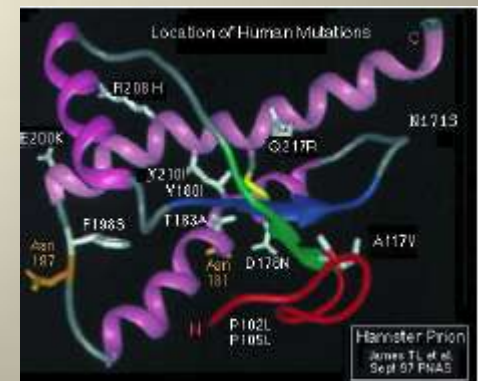
***Non basta risolvere i tre problemi, ma la soluzione deve essere "integrata"***

# VIRUS: PROPRIETÀ DISTINTIVE

- Sono al limite tra forma vivente e non vivente.
- Sono, a tutti gli effetti, dei semplici aggregati macromolecolari forniti di, ed in grado di trasferire, informazioni genetiche.
- Alcuni agenti infettanti subvirali (viroidi) sono costituiti da solo materiale genetico (RNA) senza guscio proteico. Altri, i prioni, sono costituiti da soli frammenti proteici autoreplicanti, senza acido nucleico. Alcuni di essi colpiscono il sistema nervoso, determinando malattie mortali tutt'oggi incurabili (kuru, scrapie, malattia di Creutzfeld-Jacob).

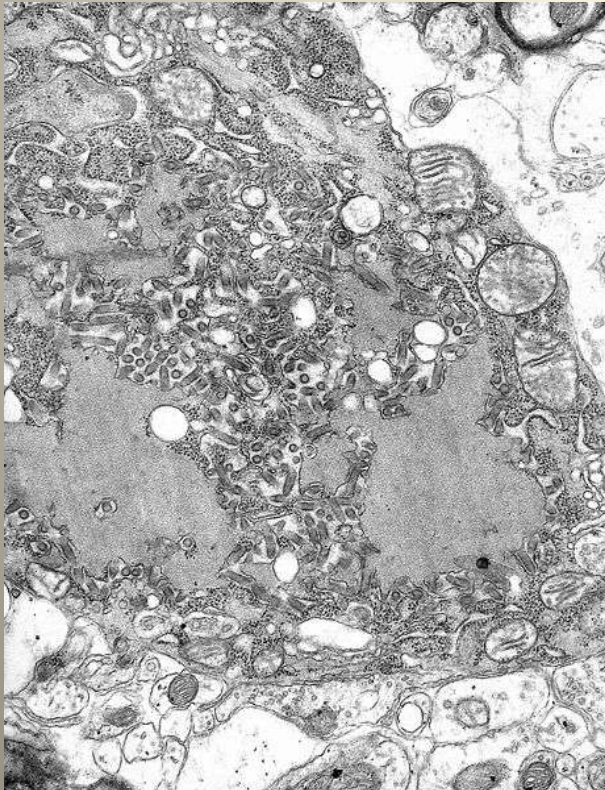


*Electron micrograph of  
PRION PROTEIN*



- ✓ Date le loro caratteristiche, i virus sono **assolutamente incapaci di replicarsi al di fuori delle cellule bersaglio.**
- ✓ Nell'ambiente extracellulare possono sopravvivere per un tempo limitato (pochi minuti o alcuni giorni, a seconda del tipo virale), ma non replicano mai al di fuori dalle cellule.
- ✓ Come parassiti intracellulari obbligati, i virus necessitano non solo degli elementi nutritivi prodotti dalle cellule ospiti, ma soprattutto dei sistemi di **trascrizione** e **traduzione** di tali cellule.
- ✓ Contengono enzimi propri indispensabili per il ciclo replicativo (polimerasi, proteasi, ecc).
- ✓ Tutti gli altri enzimi sono resi disponibili dalla cellula ospite.

- ✓ I virus **attraversano i comuni filtri**, sono invisibili al microscopio ottico (con l'eccezione di alcuni virus particolarmente grandi) ma **visibili al microscopio elettronico**.
- ✓ Determinano spesso, nelle cellule infettate, la presenza di **corpi inclusi** intranucleari o citoplasmatici.



*Fotografia al microscopio elettronico di neurone con numerosi virus della rabbia (piccole particelle grigio scuro a forma di bastoncino) ed i corpi di Negri (più grandi, inclusioni cellulari patognomoniche dell'infezione rabbica), che sono "fabbriche dei virus", dal nome del patologo italiano Adelchi Negri che li scoprì nel 1903.*

- ✓ Sono **coltivabili in vitro in cellule** isolate da organismi, o in **batteri** (a seconda del tipo virale).
- ✓ Alcuni (Orthomyxovirus, Paramyxovirus) sono coltivabili in **uova embrionate**.
- ✓ Hanno resistenza variabile al **pH**. Questo regola la loro patogenicità

*Esempio:*

*Rhinovirus sono distrutti a pH3 (pH gastrico di circa 1) e pertanto sono non patogeni per l'apparato gastrointestinale.*

*Picornavirus sono resistenti al pH gastrico e pertanto patogeni enterici (enterovirus).*

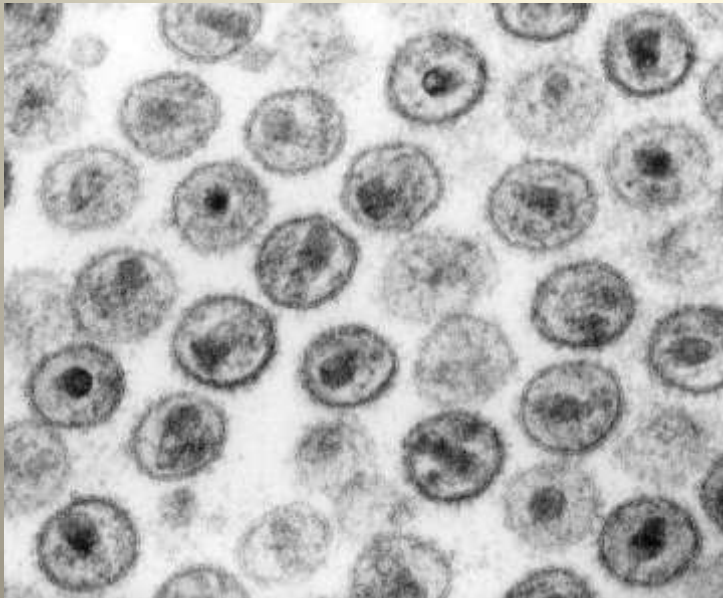
**I virus rappresentano un sistema altamente sofisticato di trasferimento genetico da cellula a cellula.**

**Tramite i virus, è possibile modificare il corredo genetico (e quindi fenotipico) di una cellula, favorendone, quindi, l'acquisizione di nuovi caratteri.**

**Data questa loro caratteristica naturale, sono usati, nella **manipolazione genetica**, come vettori finalizzati al trasferimento di nuovi caratteri a cellule infettabili da un determinato virus.**

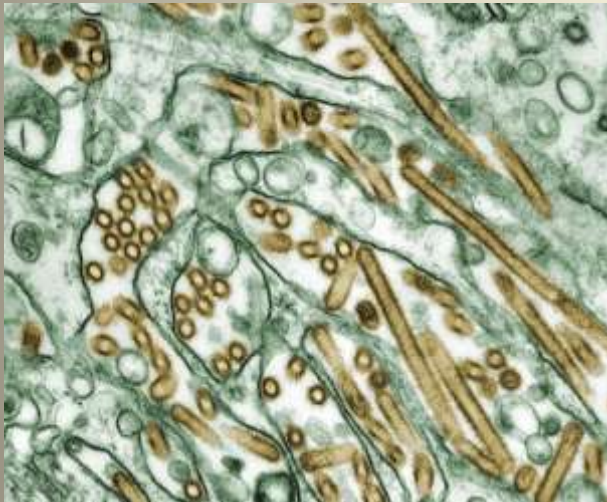
Sono concentrabili in vitro solo con l'uso delle **ultracentrifughe** (20000 e più giri al minuto). La ultracentrifugazione su **gradiente di densità** permette di separare particelle virali della stessa specie virale, ma aventi densità leggermente diversa a causa di quantità diverse di proteine o di acido nucleico presente.

L'esame al **microscopio elettronico** permette sia la conta delle particelle virali, sia la loro caratterizzazione morfologica.

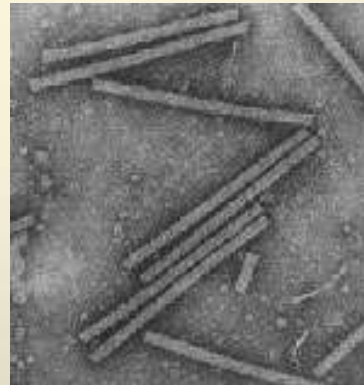


*Human immunodeficiency viral particles are seen at medium magnification in this electron micrograph.*

A seconda del loro specifico **tropismo**, possono infettare cellule vegetali (virus del tabacco, della patata, ecc), batteri (batteriofagi, ognuno specifico per una determinata specie batterica), e cellule animali (virus di insetti, pesci, uccelli, mammiferi).



*Virus influenza  
aviaria H5N1*



*Virus mosaico del  
tabacco*



*Batteriofago*



# **STRUTTURA GENERALE DEI VIRUS**

# COSTITUENTI VIRALI

**CORE** - Acido nucleico più ogni molecola che ne determina la stabilità

**CAPSIDE** - Struttura proteica che racchiude l'acido nucleico o il core

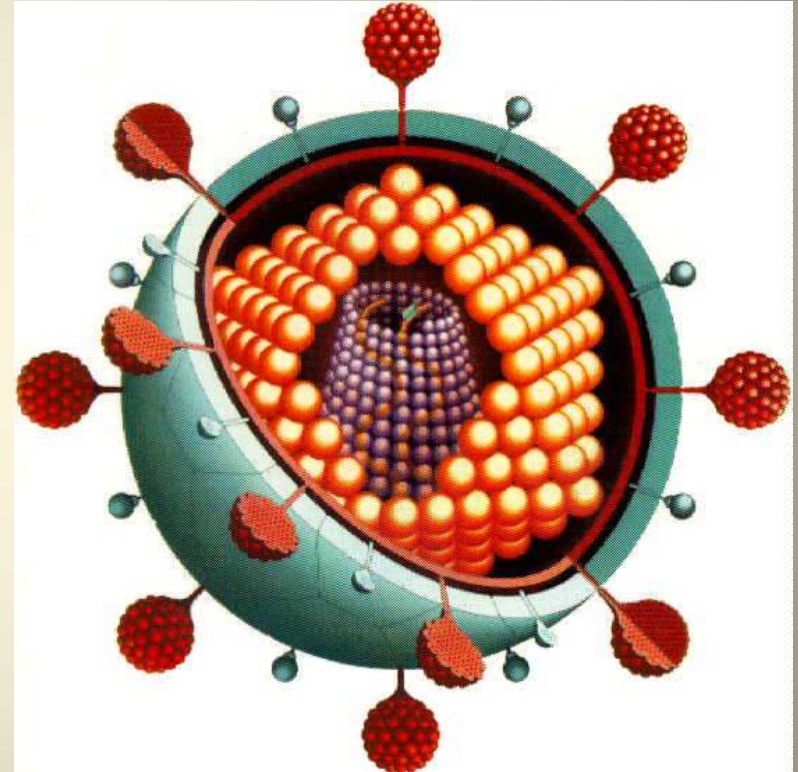
**CAPSOMERO** - Unità proteica che ripetuta forma il capsido

**NUCLEOCAPSIDE** - Acido nucleico (core) più capsido

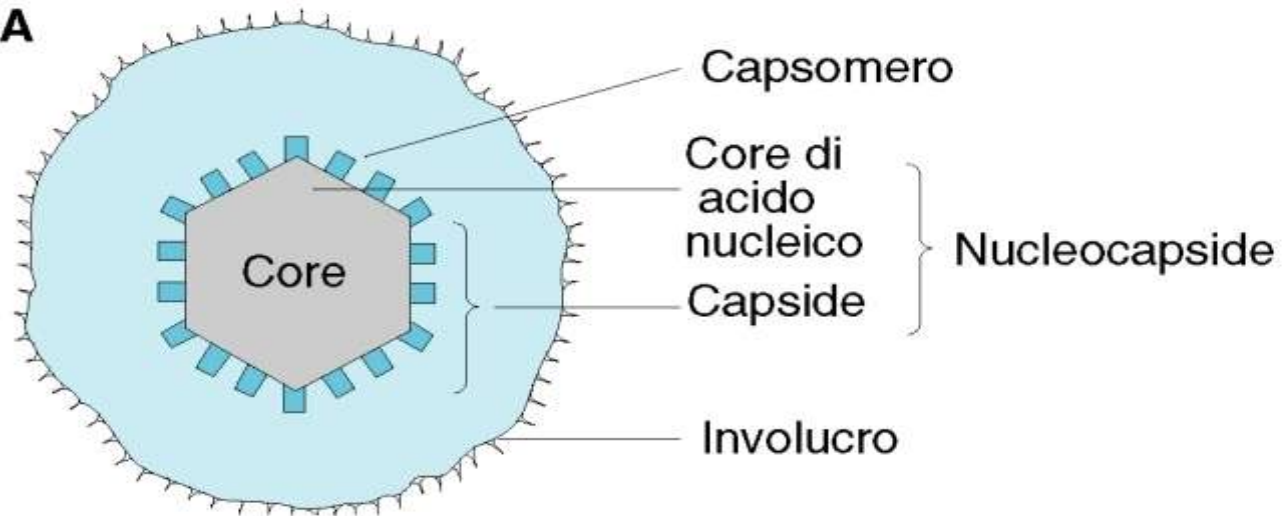
**ENVELOPE** – Involucro lipo-glico-proteico esterno al capsido

**PEPLOMERI** – Proiezioni superficiali che protrudono dall'envelope

**VIRIONE** – Particella virale completa come si può osservare al di fuori della cellula

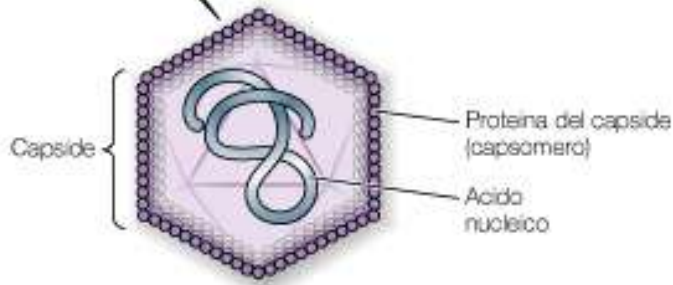


**A**

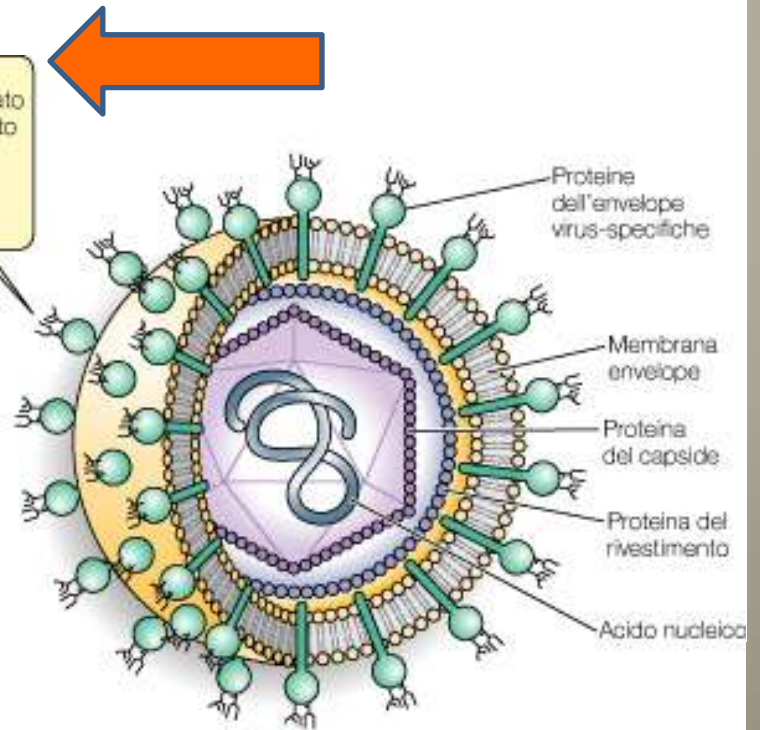


In un virus nudo (privo di envelope) lo strato esterno è costituito dal rivestimento proteico o capside.

In un virus con envelope, il rivestimento proteico è circondato da un envelope esterno costituito da un doppio strato lipidico. Le proteine virus-specifiche si proiettano dalla superficie dell'envelope.



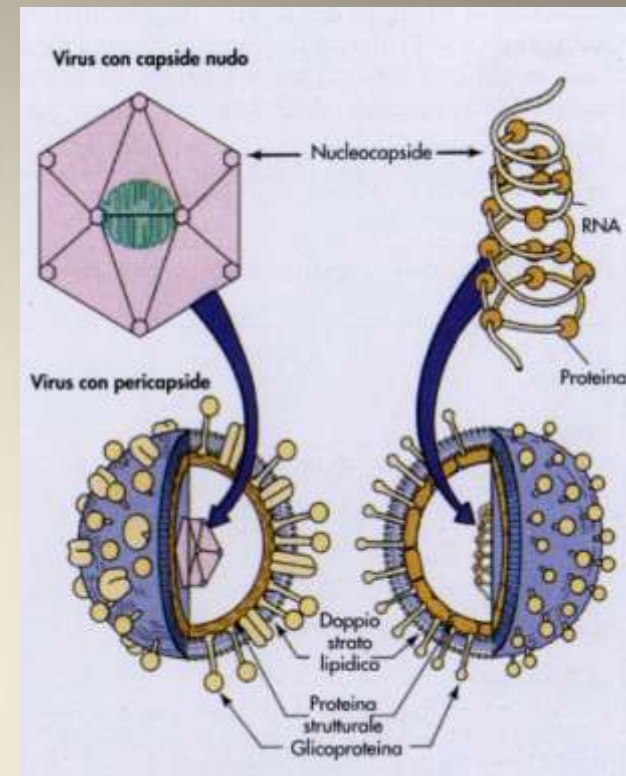
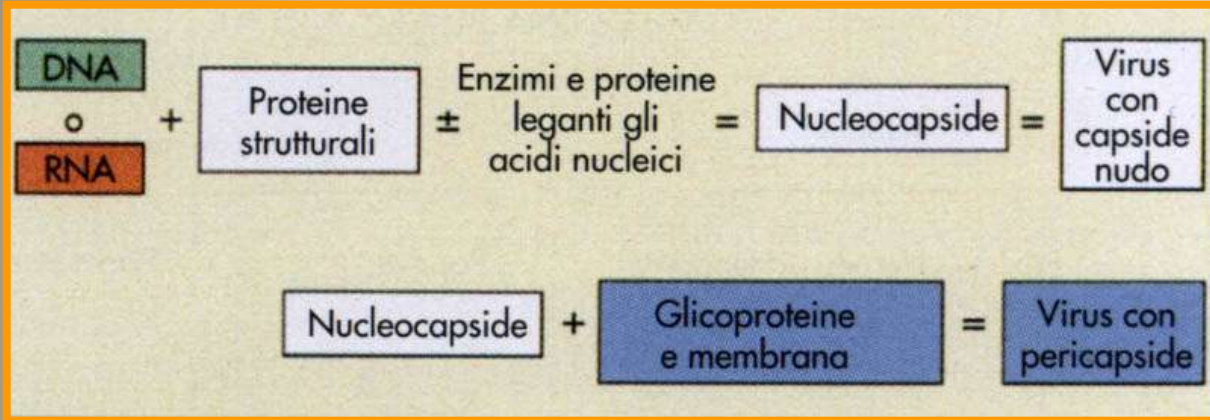
**Virus nudo**



**Virus con envelope**



# COMPOSIZIONE CHIMICA DEI VIRUS



**1. Proteine:** maggiore componente (fino a > 90% in peso), strutturali e enzimatiche

**2. Acido nucleico:** DNA (deossiribovirus) o RNA (ribovirus), 1-30% in peso

**3. I virus con involucro hanno anche lipidi** (10-30% in peso, di derivazione cellulare) e **carboidrati** (glicoproteine, codificate dal virus)

# COMPOSIZIONE CHIMICA

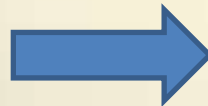
Differenze virus con o senza pericapside

**VIRUS NUDI**



**Acido nucleico + proteine**

**VIRUS RIVESTITI**  
**(con envelope)**



**Acido nucleico + proteine +  
lipidi + carboidrati**

# ACIDO NUCLEICO: DNA O RNA

Differenze nel tipo, nella struttura, nella capacità codificante.

**DNA virale: forma + comune lineare ds, dimensioni 5-300 kilobasi**

*Altri tipi:*

circolare ds (Polioma e Papillomavirus)

circolare, parzialmente ds (Epatite B)

lineare ss (Parvovirus)

circolare ss (Circovirus)

**RNA virale: forma + comune lineare ss, dimensioni 7-30 kilobasi**

*Altri tipi:*

lineare ds (Reovirus)

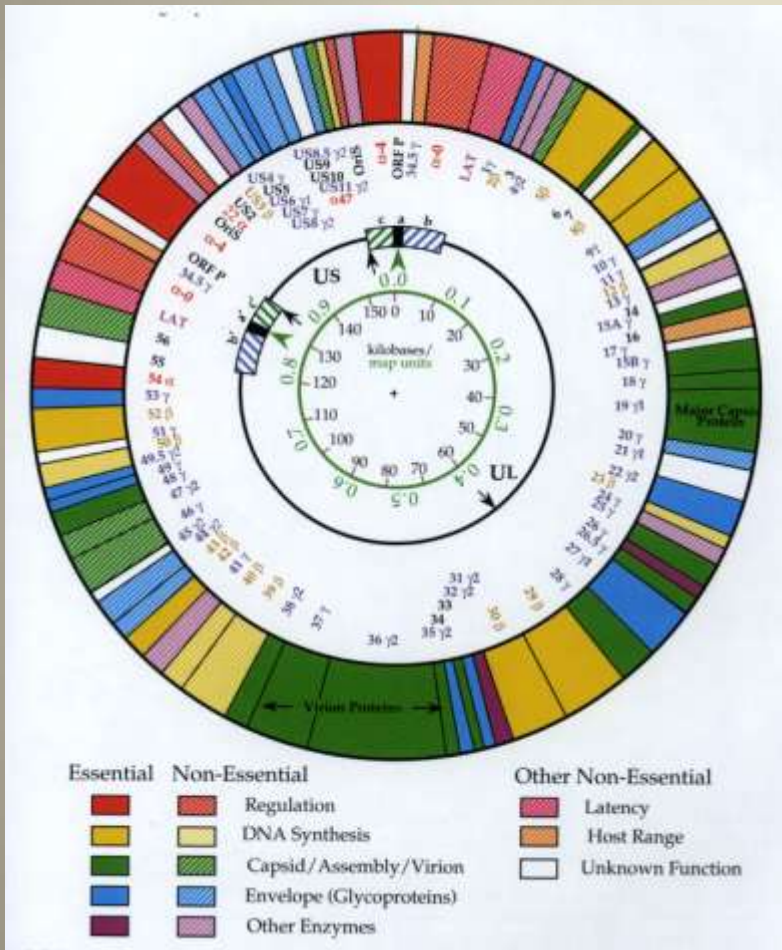
lineare ss segmentato (Ortomixovirus)

circolare ss (viroidi, virusoidi)

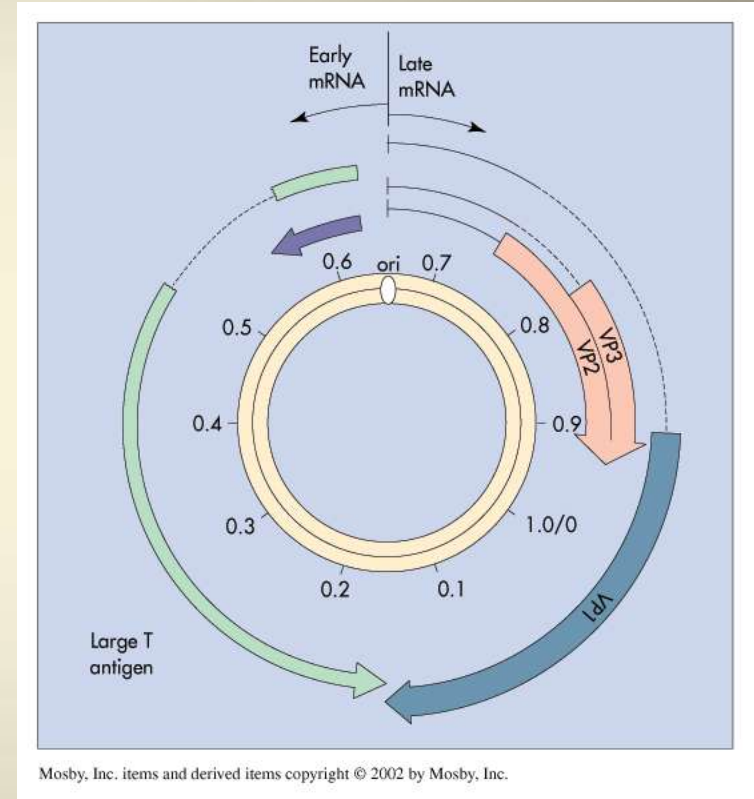
**NB:** RNA ss può essere polarità (+) o polarità (-)

# ACIDO NUCLEICO: CAPACITÀ CODIFICANTE

Estremamente varia: da poche (3-4) a molte (>100) proteine.



Genoma del virus HSV-1 (150.000 bp),  
codifica circa 100 geni



Genoma del virus SV40 (5.000 bp),  
codifica 5 geni

**Tab. 2-III** – *Complessità genomica e contenuto in DNA dei diversi microrganismi e degli organismi superiori sia animali sia vegetali*

	Dimensione del genoma (in paia di nucleotidi)	Dimensione del genoma (rispetto a <i>E. coli</i> = 1)	Lunghezza del DNA (mm)	Massimo numero di proteine codificato*
<b>VIRUS</b>				
SV40	$5 \times 10^3$	0,00125	0,0017	4
T7	$4 \times 10^4$	0,01	0,014	$3 \times 10$
T2	$2 \times 10^5$	0,05	0,68	$1,6 \times 10^2$
<b>PROCARIOTI</b>				
micoplasm	$3 \times 10^5$	0,075	0,10	$2,5 \times 10^2$
<i>Bacillus</i>	$3 \times 10^6$	0,75	1,02	$2,5 \times 10^3$
<i>E. coli</i>	$4 \times 10^6$	1,00	1,36	$3,3 \times 10^3$
<b>FUNGHI</b>				
lieviti	$2 \times 10^7$	5	68	$1,6 \times 10^4$
<b>ANIMALI</b>				
<i>Drosophila mel.</i>	$2 \times 10^8$	50	6,8	$1,6 \times 10^5$
pollo	$2 \times 10^9$	500	680	$1,6 \times 10^6$
uomo	$5 \times 10^9$	1.250	1.700	$4,1 \times 10^6$
<b>PIANTE</b>				
piselli	$9 \times 10^9$	2.250	3.100	$7,5 \times 10^6$
<i>Trillium</i>	$1 \times 10^{11}$	30.000	34.000	$8,3 \times 10^7$

\* Si calcolano 1.200 paia di basi per proteina.

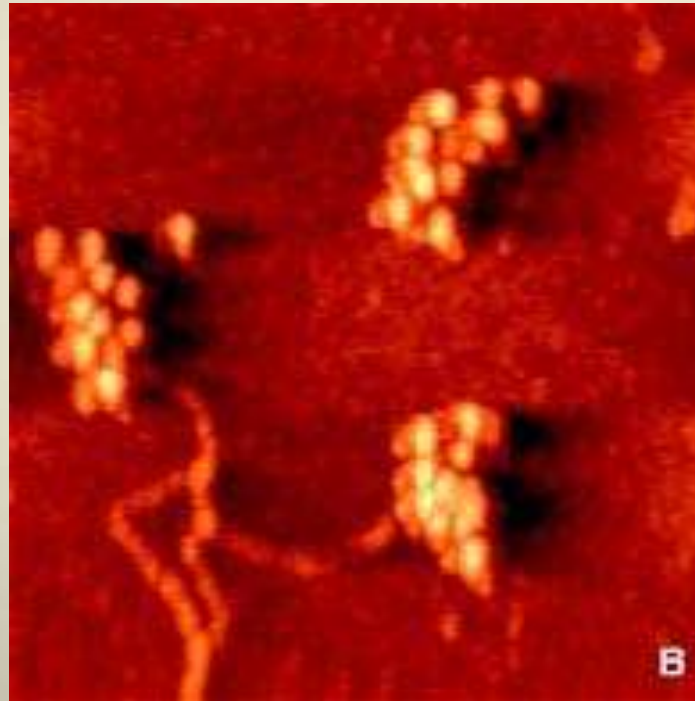
Modificata da: A. L. LEHNINGER, D.L. NELSON, M. M. COX, *Principles of biochemistry*, Worth Publishers, New York, 1993.



# ACIDO NUCLEICO

Il genoma virale può essere associato a **proteine**:

- 1) proteine basiche che ne aumentano la stabilità, o
- 2) enzimi importanti nelle prime fasi della replicazione.



Fotografia al ME  
di proteine legate  
ad una molecola  
di DNA

# PROTEINE VIRALI

Si possono distinguere in:

1. Proteine **STRUTTURALI**: incorporate nelle particelle virali come **costituenti** di capside, envelope o altre strutture (proteine di matrice o M).
2. Proteine **FUNZIONALI**: possono essere incorporate o NO nel virione. Comprendono proteine **stabilizzanti** l'acido nucleico, **enzimi** necessari per la replicazione del genoma (DNA pol o RNA pol), proteine che influiscono sulla **fisiologia** della cellula (es: E6/E7 di HPV), proteine che sopprimono le **difese** della cellula ospite (es. Inibitori della presentazione di antigeni) oppure alterano alcune funzioni e strutture della cellula ospite, oppure inducono reazioni immuno-infiammatorie, ecc

# PROTEINE: FUNZIONI

## ➤ STRUTTURALI

- formazione di un involucro protettivo
- riconoscimento ed inglobamento (“impaccamento”) del genoma virale
- interazione con le membrane cellulari per formare l’envelope
- legame ai recettori cellulari

## ➤ FUNZIONALI

- rilascio del genoma virale nella cellula
- interazioni con componenti cellulari per la localizzazione del genoma
- replicazione del genoma
- assicurare l’efficienza della replicazione virale (*shut off*)
- interazioni col sistema immune

# LIPIDI - CARBOIDRATI

I virus con **INVILUPPO PERICAPSIDICO** hanno anche:

- **lipidi** (10-30%, di derivazione cellulare) e
- **carboidrati** (glicoproteine, codificate dal virus)

Si tratta della membrana di derivazione cellulare, modificata mediante l'inserimento di glicoproteine virali, che costituisce l'envelope.

