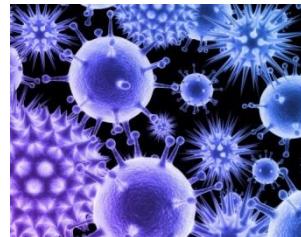


Replicación viral: virus DNA



Curso MICROBIOLOGIA Módulo Virología



Dr. Rodney Colina

Laboratorio de Virología Molecular

CENUR Litoral Norte-Salto

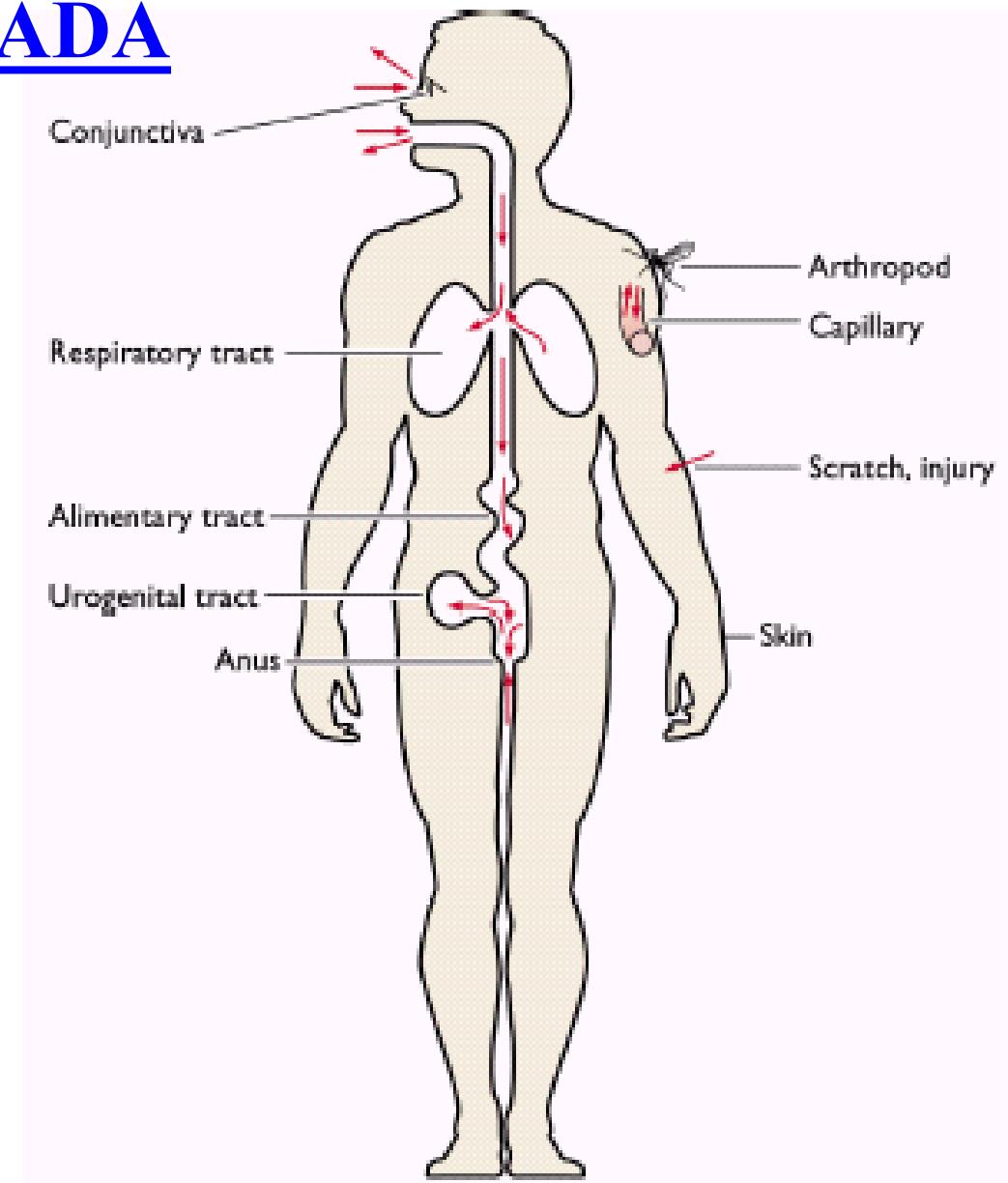
Universidad de la República



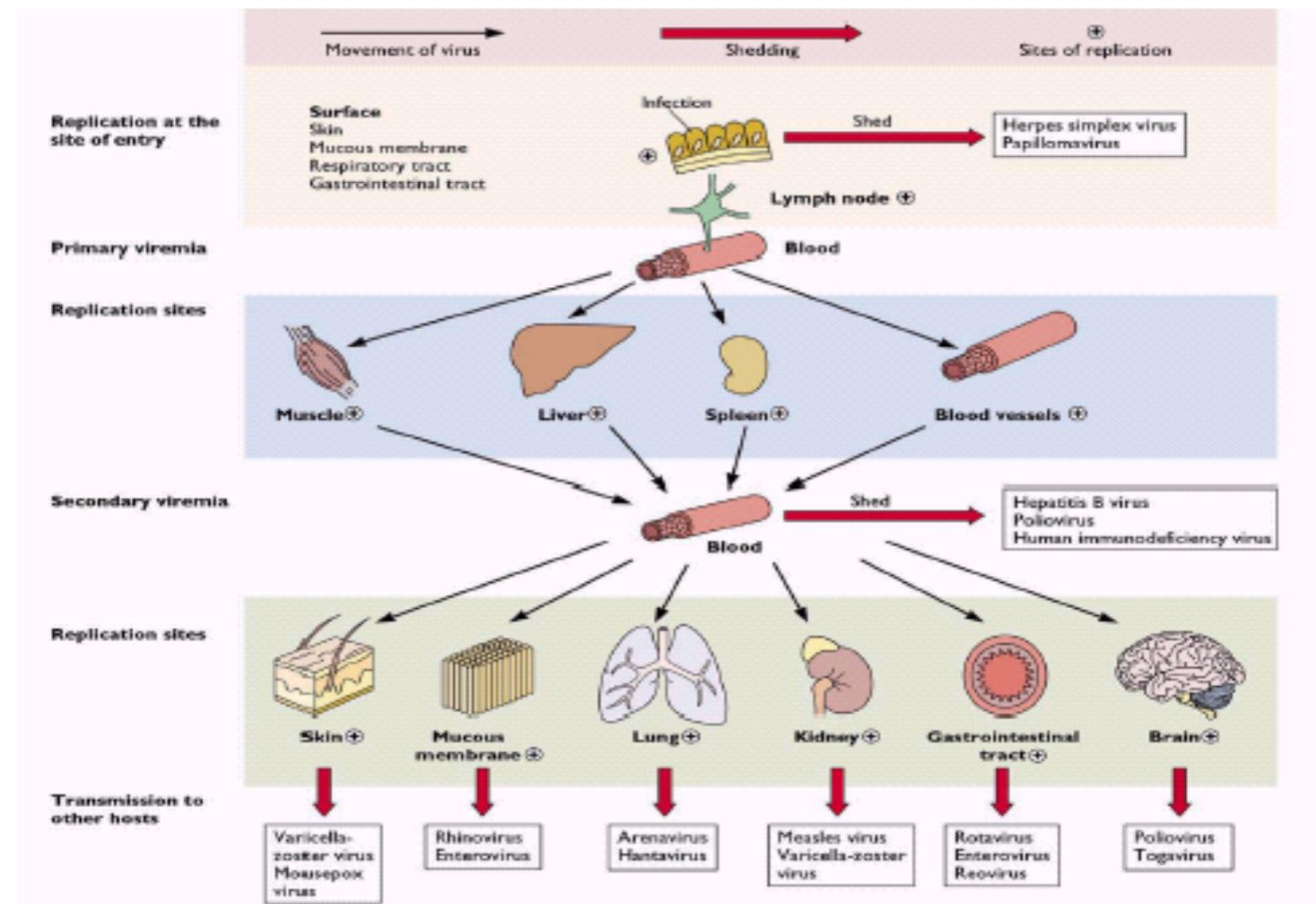
SITIOS DE ENTRADA

Los virus penetran a nuestro organismo fundamentalmente a través de los epitelios, las vías respiratorias, el tracto gastrointestinal y la conjuntiva son los medios de entrada mas comunes.

Algunos virus requieren de VECTORES, tales como Artrópodos.



Una vez dentro del organismo el virus infecta células específicas y se difunde hacia tejidos específicos de infección, donde se va a replicar.



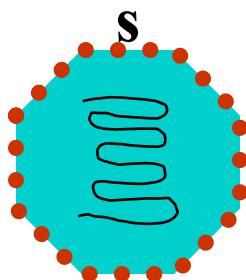
Estructura básica de los virus:

Ácido nucleico (ARN o ADN) - Genomas de 3000 a 250000 nucleótidos.

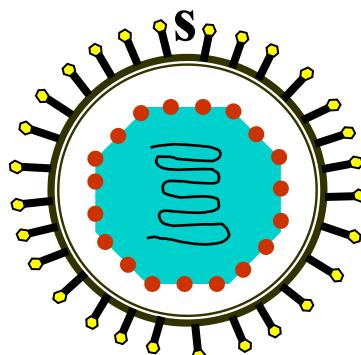
Cápside - Cubierta proteica compuesta por subunidades, capsómeros.

Envoltura - Capa externa membranosa, presente en muchos virus de animales.

Desnudo



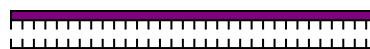
Envuelto



RNA



Simple cadena



doble cadena
completa

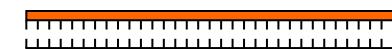


Doble cadena
fragmentado

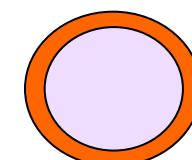
DNA



Simple cadena



doble cadena
completa



Circular (simple y
doble cadena)

ETAPAS DE LA REPLICACIÓN VIRAL

- **ADSORCION**
- **PENETRACIÓN**
- **DESNUDAMIENTO Y ECLIPSE**
- **SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS VIRALES
Y PROTEÍNAS**
- **MADURACIÓN (ENSAMBLAJE)**
- **EGRESO**

CLAVES DE LA REPLICACIÓN

Síntesis de Proteínas

Replicación del Genoma

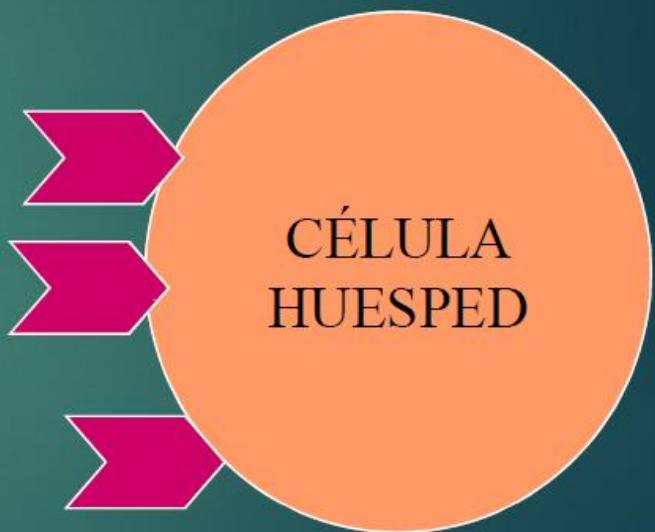
Formación de viriones

ADSORCIÓN

RECEPTORES

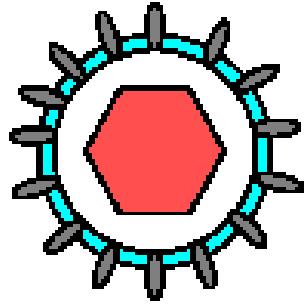


PVA
PVA
PVA

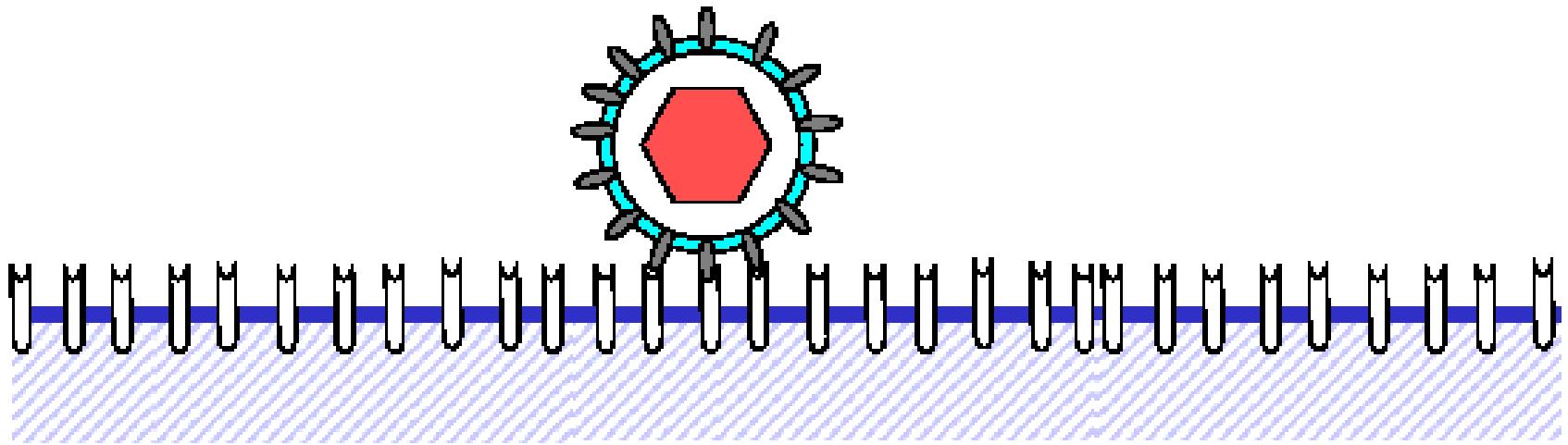


VIRUS**PVA****RECEPTORES CELULARES**

Rabia	Gp env	<ul style="list-style-type: none">• Receptor de Acetilcolina
Herpesvirus	Gp env	<ul style="list-style-type: none">• Proteoglicano
Reovirus	H.A	<ul style="list-style-type: none">• Gp de sup (β adrenérgico)
Adenovirus	Fibras	<ul style="list-style-type: none">• Integrinas ($\alpha v/\beta 3,5$)
Myxovirus	Gp env (HA)	<ul style="list-style-type: none">• Glicoforinas (eritrocitos)• Acido siálico
Retrovirus	Gp env.	<ul style="list-style-type: none">• CD 4

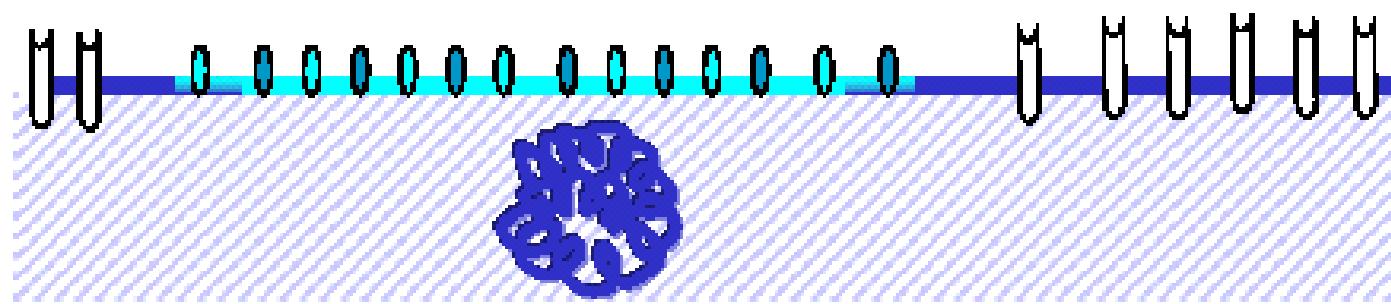
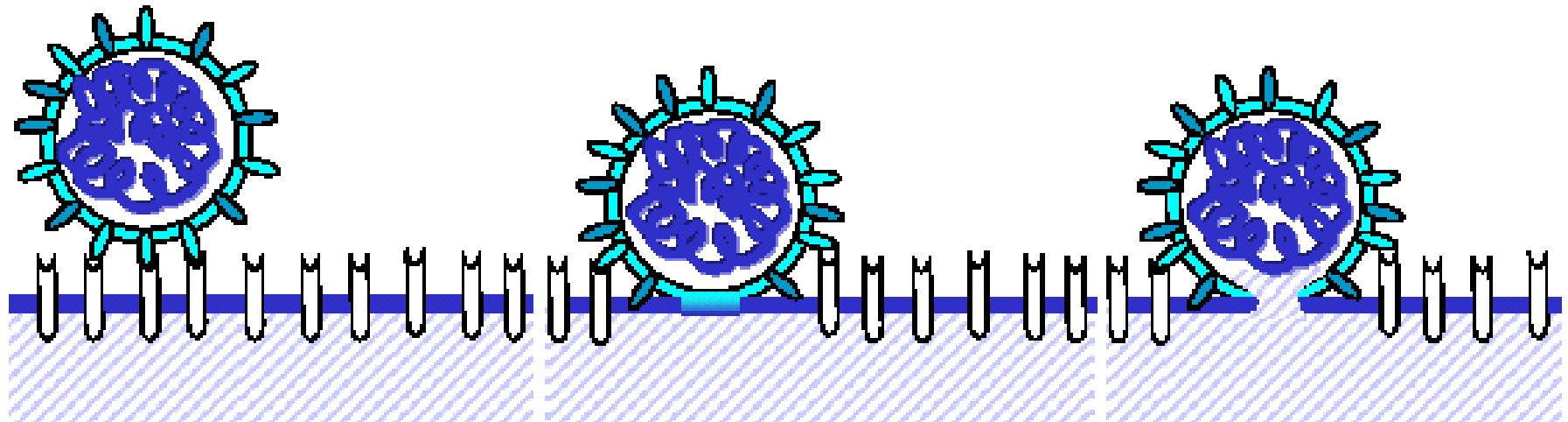


ADSORCIÓN



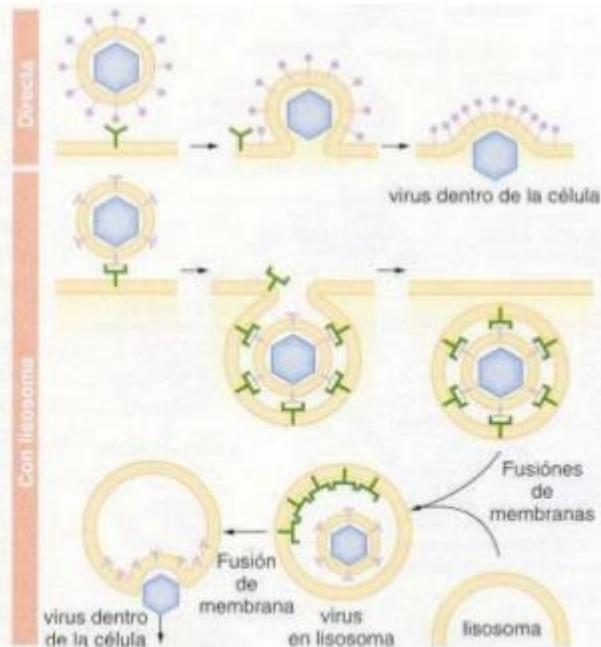
**RECEPTORES CELULARES SON RECONOCIDOS POR
RECEPTORES VIRALES**

PENETRACIÓN - FUSIÓN



replica en el citoplasma

Virus envueltos



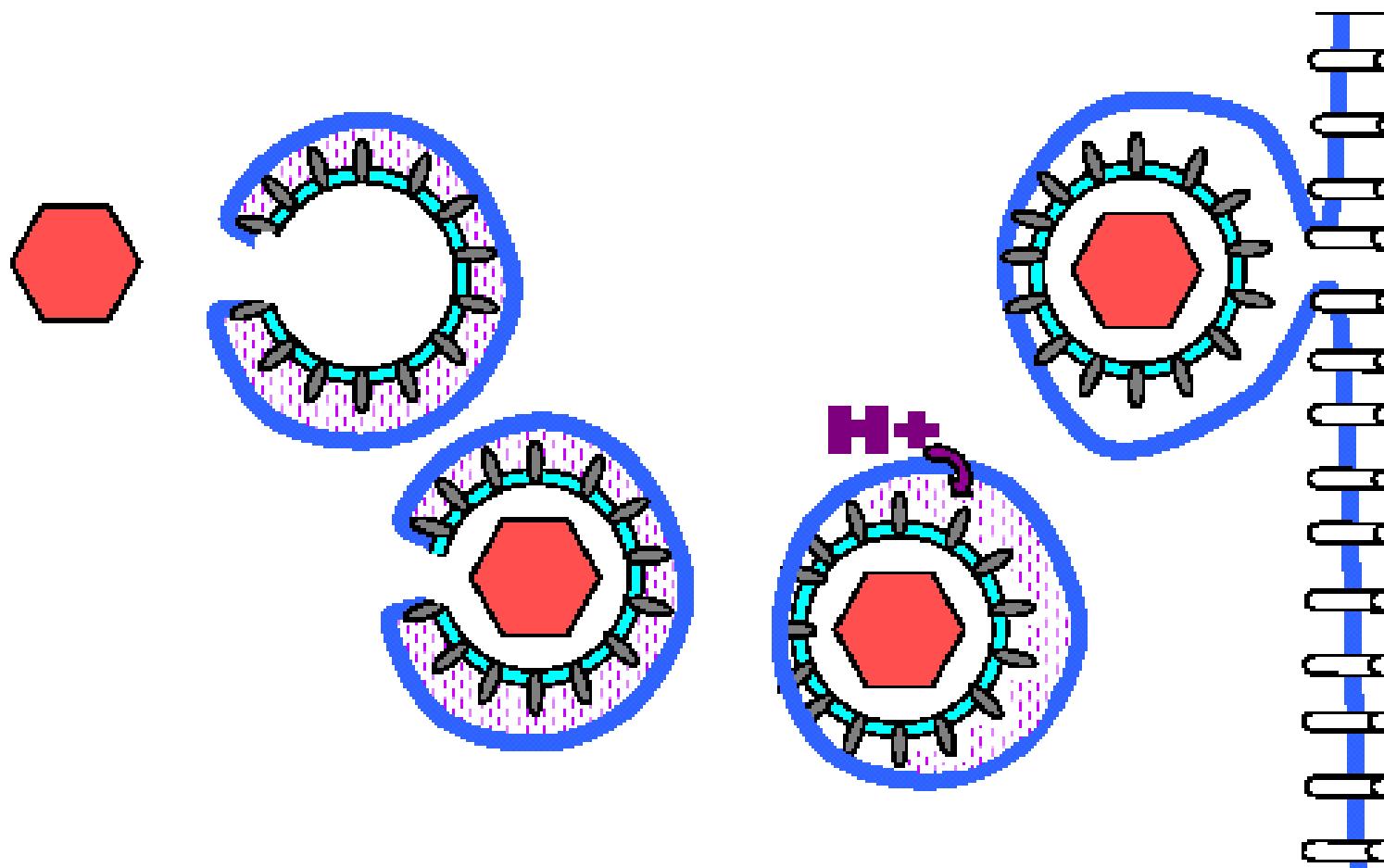
Penetración por fusión directa o con lisosomas.

Virus desnudos

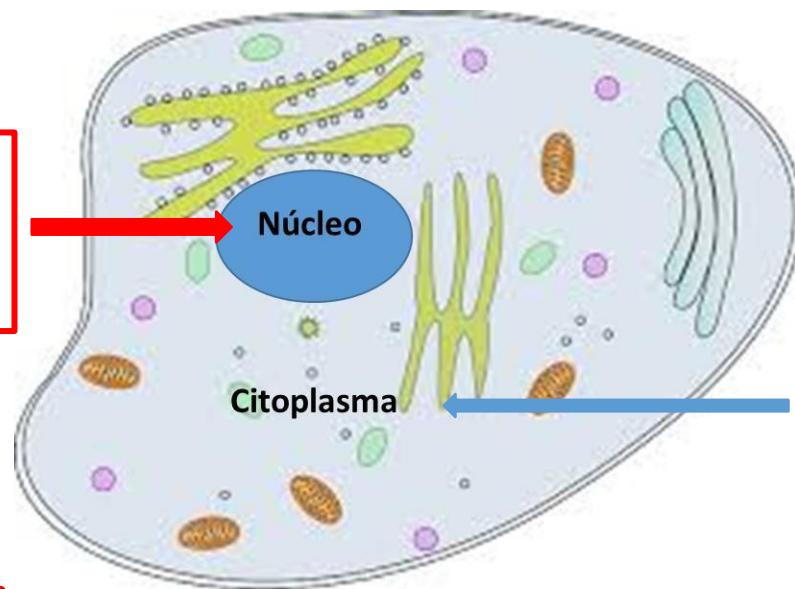


Penetración directa y por endocitosis de virus desnudos.

PENETRACIÓN POR ENDOSOMA



¿En que compartimiento celular se replican los virus?



La mayoría de los virus genoma ADN (excepto Poxvirus)

Orthomyxovirus

La mayoría de los virus de genoma ARN

(excepto Retrovirus y Orthomyxovirus)

Hay virus que se replican en ambos compartimientos (Retrovirus y Hepadnavirus)

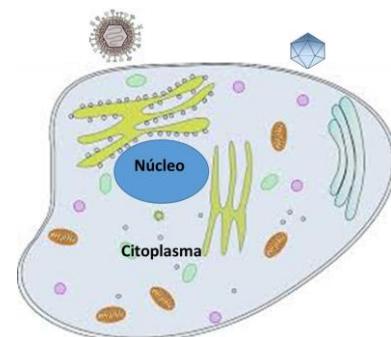
Infección viral

Es el proceso en el que un virus invade una célula y genera nuevas partículas virales. Es altamente organizado y requiere una serie de pasos o etapas.

En este proceso el virus infecta una célula susceptible (receptores) y permisiva (existen condiciones para la multiplicación viral)

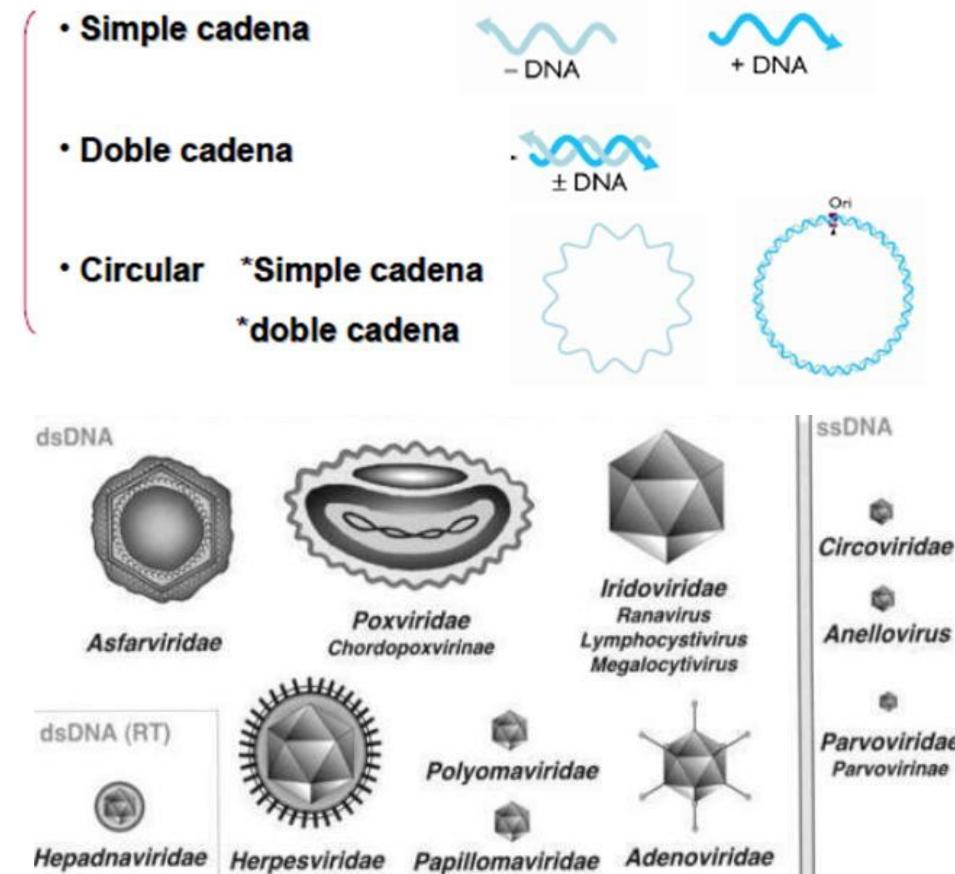
Etapas o pasos de la infección viral :

1. ADSORCIÓN
2. PENETRACIÓN
3. DESNUDAMIENTO (DESCAPCIDACIÓN) Y PERÍODO DE ECLIPSE
4. REPLICACIÓN (SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS Y PROTEÍNAS VIRALES)
5. ENSAMBLAJE
6. EGRESO o LIBERACIÓN DE LA NUEVA PROGENIE.

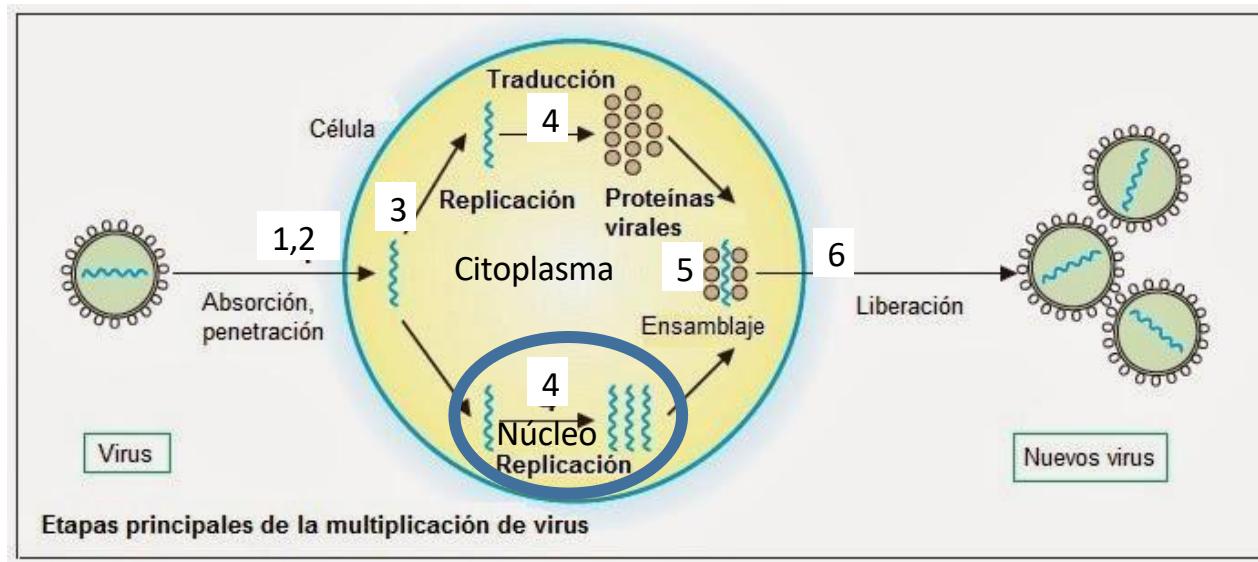


Estrategias de replicación

ADN



Esquema general de la replicación de los virus ADN

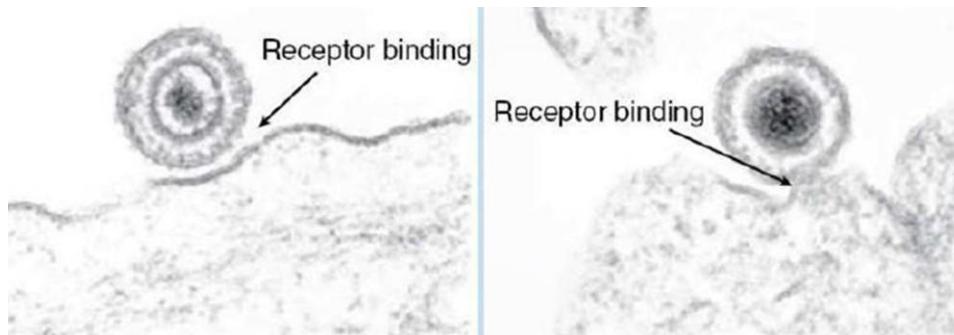


1. Adsorción

Es el reconocimiento y la unión de la partícula viral a la célula huésped.

La célula huésped posee receptores celulares que la partícula viral reconoce. Esa unión ligando receptor va estar mediada por distintos tipos de uniones químicas (Puente de hidrogeno, fuerzas de van de Waals, fuerzas electrostáticas).

Determina el tropismo viral y es específico de cada virus.



1. Adsorción

Las proteínas virales establecen el reconocimiento con el receptor celular

Virus desnudos



Proteínas de la cápside

Ejemplos

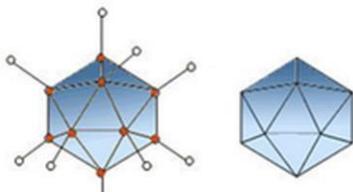
Adenoviridae

Parvovirinae

Circoviridae

Polyomaviridae

Papillomaviridae



Virus envueltos



Glicoproteínas de la envoltura

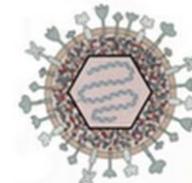
Ejemplos

Hepadnaviridae

Herpesviridae

Asfarviridae

Poxviridae



1. Adsorción

Ejemplos de receptores celulares que utilizan los virus ADN

Vírus DNA	Família	Vírus	Receptor Viral
Herpesviridae	Herpes simplex	Sulfato de heparina/receptor homólogo ao fator de necrose tumoral (TNF) e fator de crescimento neuronal (NGF)	
	Pseudoraiva	Sulfato de heparan (HS), proteoglicanos (HSPG) e coreceptores	
Adenoviridae	Adenovírus 2	Receptor para adenovírus e vírus Coxsackie B (CAR)	
Poxviridae	Vaccinia	Fator de crescimento epidermal (EGF)	
Polyomaviridae	SV-40	Moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe I	
Papillomaviridae	Papilomavírus bovino	Integrina α -6 e moléculas semelhantes ao heparan	
Parvoviridae	Parvovírus canino	Receptor da transferrina	
Astroviridae	Peste suína africana	nd ^a	

Flores,2007

2. Penetración

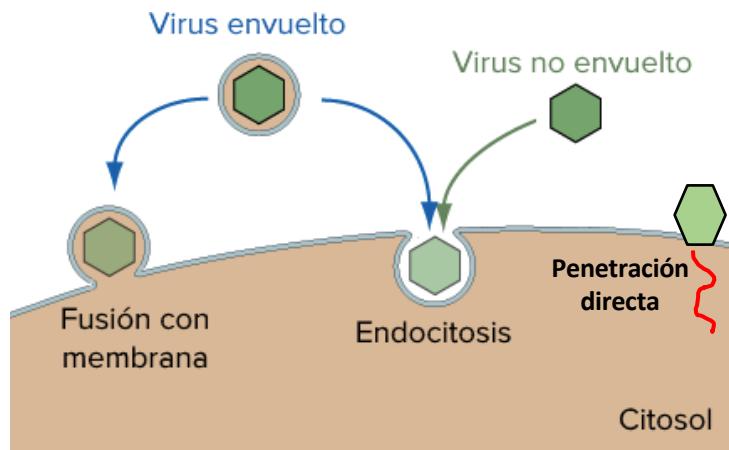
Es el ingreso de la partícula viral al citoplasma celular

Dependiendo de la estructura del virus (desnudo o envuelto) existen varios procesos para la entrada del mismo

**Viropexis
(Endocitosis)**

**Fusión de
membranas**

**Penetración
directa**

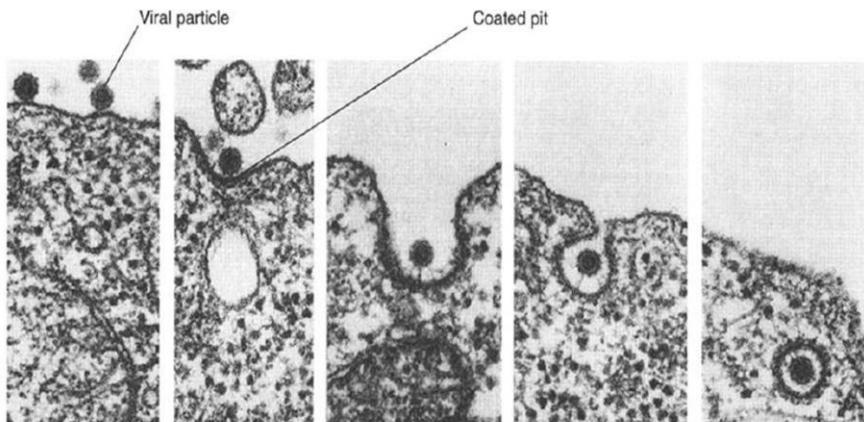


2. Penetración

Viropexis (Endocitosis)

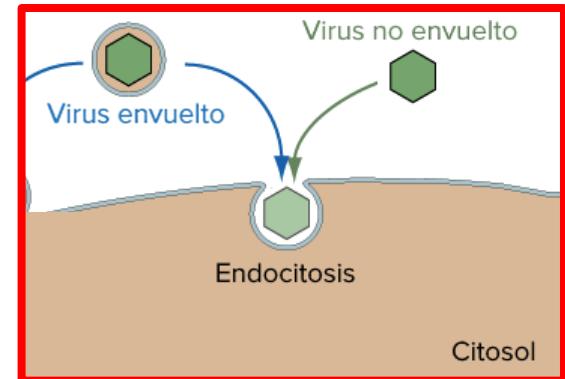
Es un proceso por el cual se produce una invaginación de la membrana plasmática, de modo que el virus queda englobado en una vesícula dentro del citoplasma.

Es el mecanismo mas utilizado



from Schaechter et al, Mechanisms of Microbial Disease, 3rd ed, 1998

9



2. Penetración

Viropexis (Endocitosis)

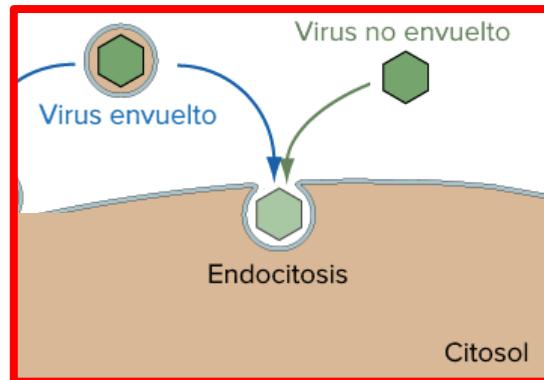
La vía endocítica parece ser el camino más adecuado para la internalización de los virus y está mediada por moléculas como clatrina, caveolina o lípidos.

Asegura la internalización y el transporte de las partículas virales a los lugares de expresión génica y replicación.

Ejemplos de virus ADN que ingresan por endocitosis:

Virus envueltos

Asfarviridae
*Poxviridae**



Virus desnudos

Adenoviridae
Parvovirinae
Circoviridae
Polyomaviridae
Papillomaviridae

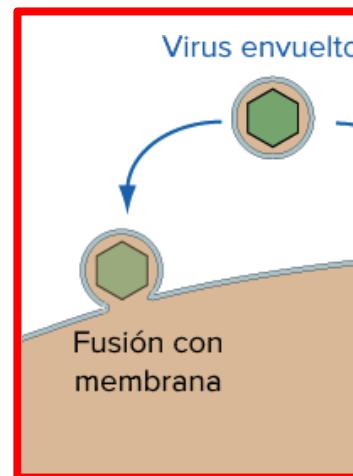
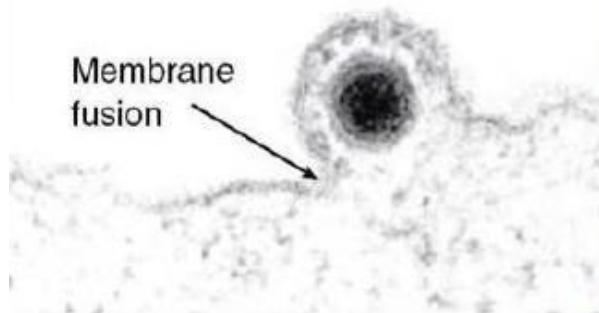
*Macropinocitosis (debido a su tamaño no puede ser internalizado por endocitosis y utiliza esta vía)

2. Penetración

Fusión

Es un proceso por el cual se produce la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática celular.

Este mecanismo es solomente utilizado por los virus envueltos



Ejemplos de virus ADN que ingresan por fusión de membranas: *Herpesviridae*

3. Penetración (Descapcidación)

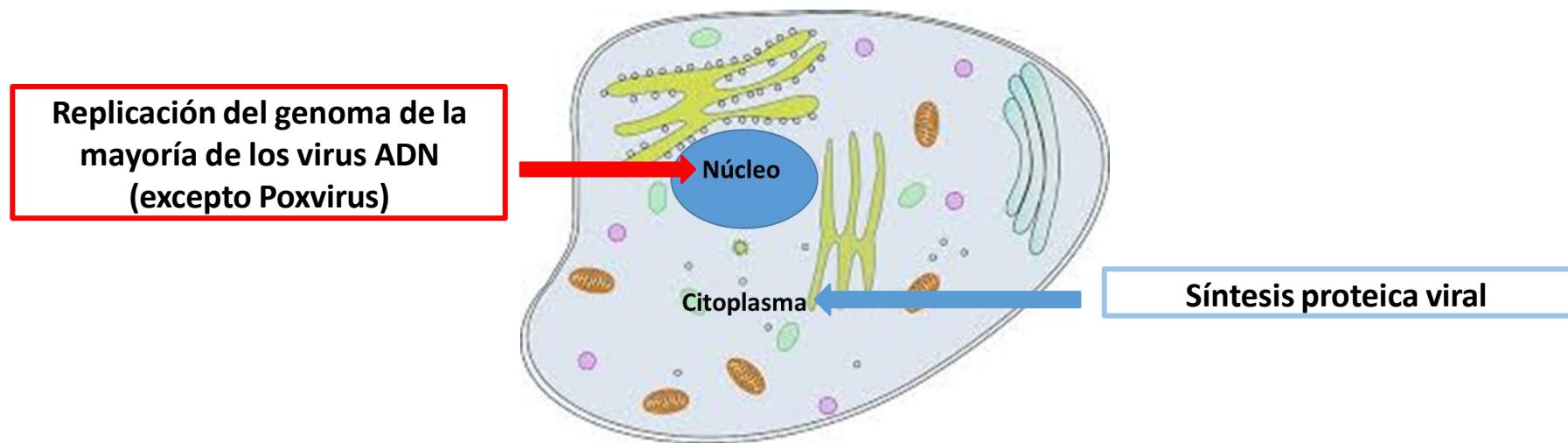
- Es la separación física del genoma viral de la cápside
- La cápside es la cubierta proteica que protege al genoma, esta es degradada total o parcialmente por proteasas celulares o por el bajo pH del lisosoma

4. Replicación

Es la etapa donde ocurre la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas virales

La replicación del material genético de los virus de genoma ADN ocurre en el núcleo celular, con excepción de Poxvirus

La síntesis de proteínas virales es realizada siempre en el citoplasma celular (Ribosomas)

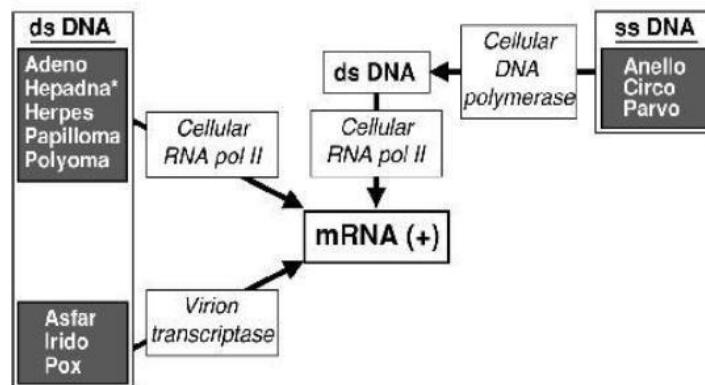


4. Replicación

Es un paso fundamental ya que necesita crear nuevas copias del genoma viral y los ARN mensajeros virales para crear las proteínas

Empieza la expresión génica que implica la transcripción de los genes virales, su traducción de los ARNm virales y síntesis de proteínas

Dependiendo de cada especie viral van a tener diferentes estrategias de replicación



4. Replicación

Los virus de ADN generan ARN mensajeros virales mediante una polimerasa (propia o celular)

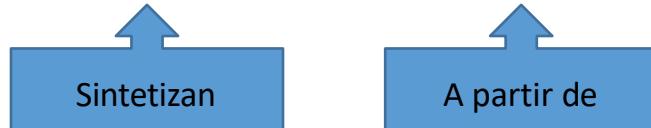
Las polimerasas poseen dos dominios: un domino que genera el acido nucleico y otro que se une al acido nucleico que sirve como molde

ADN dependiente de ADN (ADN polimerasas)

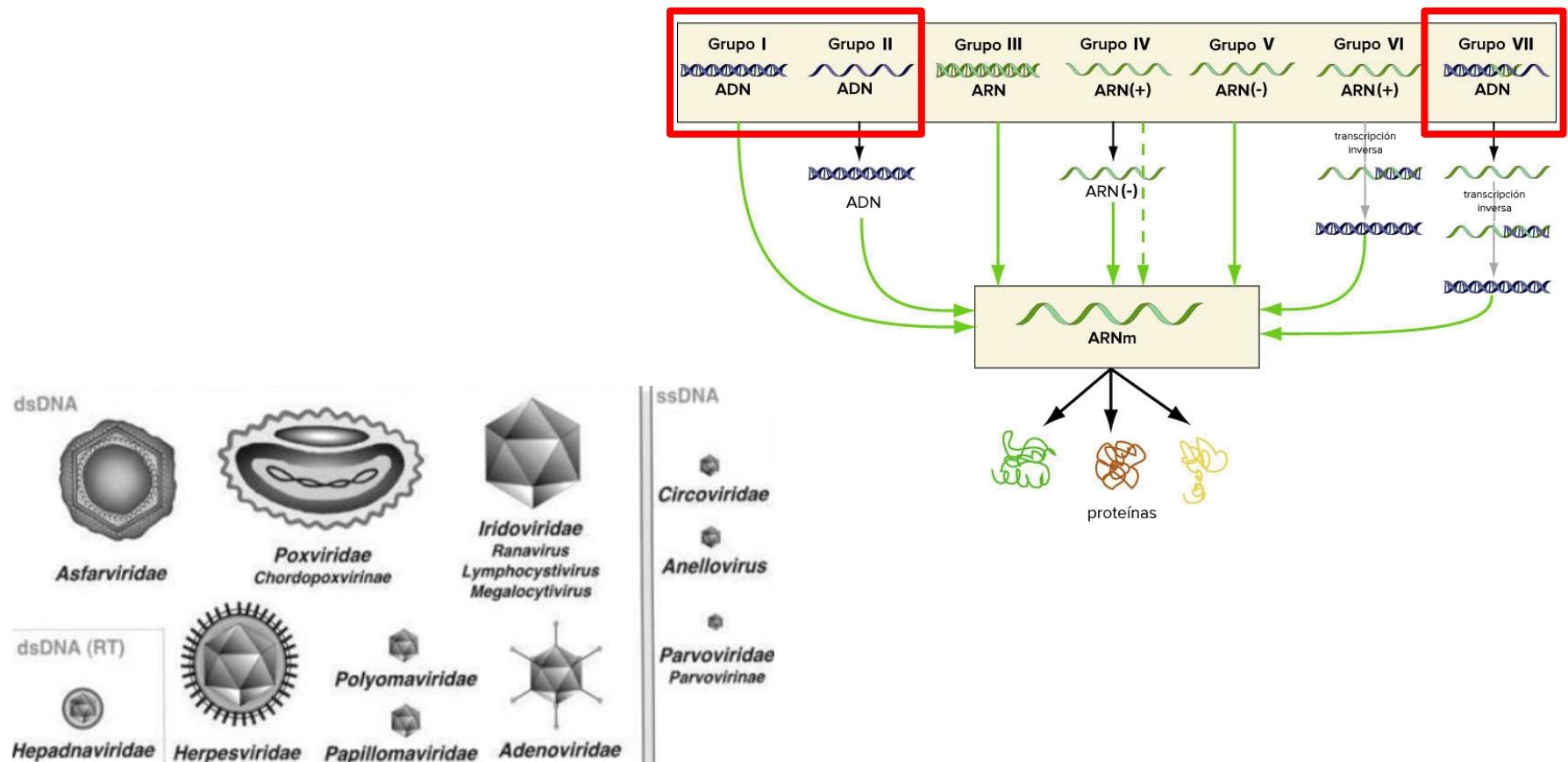
ARN dependiente de ADN (ARN polimerasas)

ADN dependiente de ARN (Retrotranscriptasas)

ARN dependiente de ARN (ARN replicasas)



4. Replicación

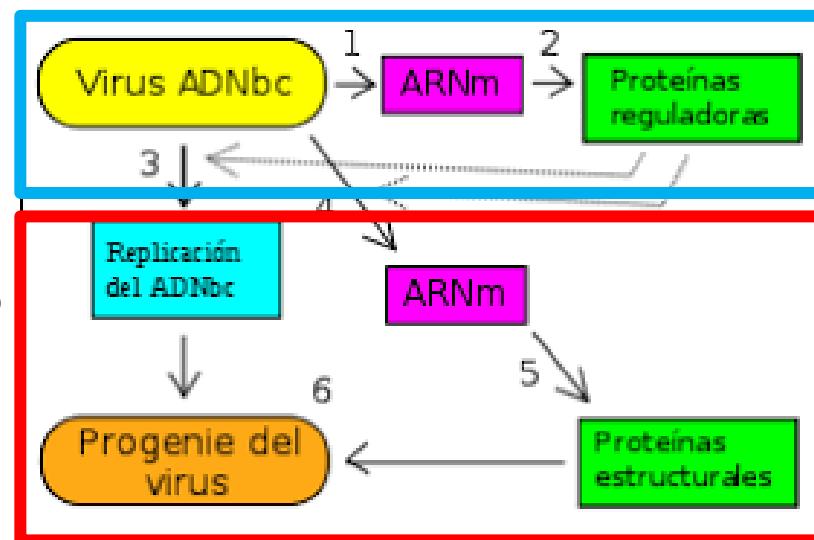


4. Estrategias de replicación grupo Ia (*Herpesviridae/Adenoviridae*)

Utilizan la ARNpolimerasa tipo II celular para generar los ARNm virales (núcleo celular)

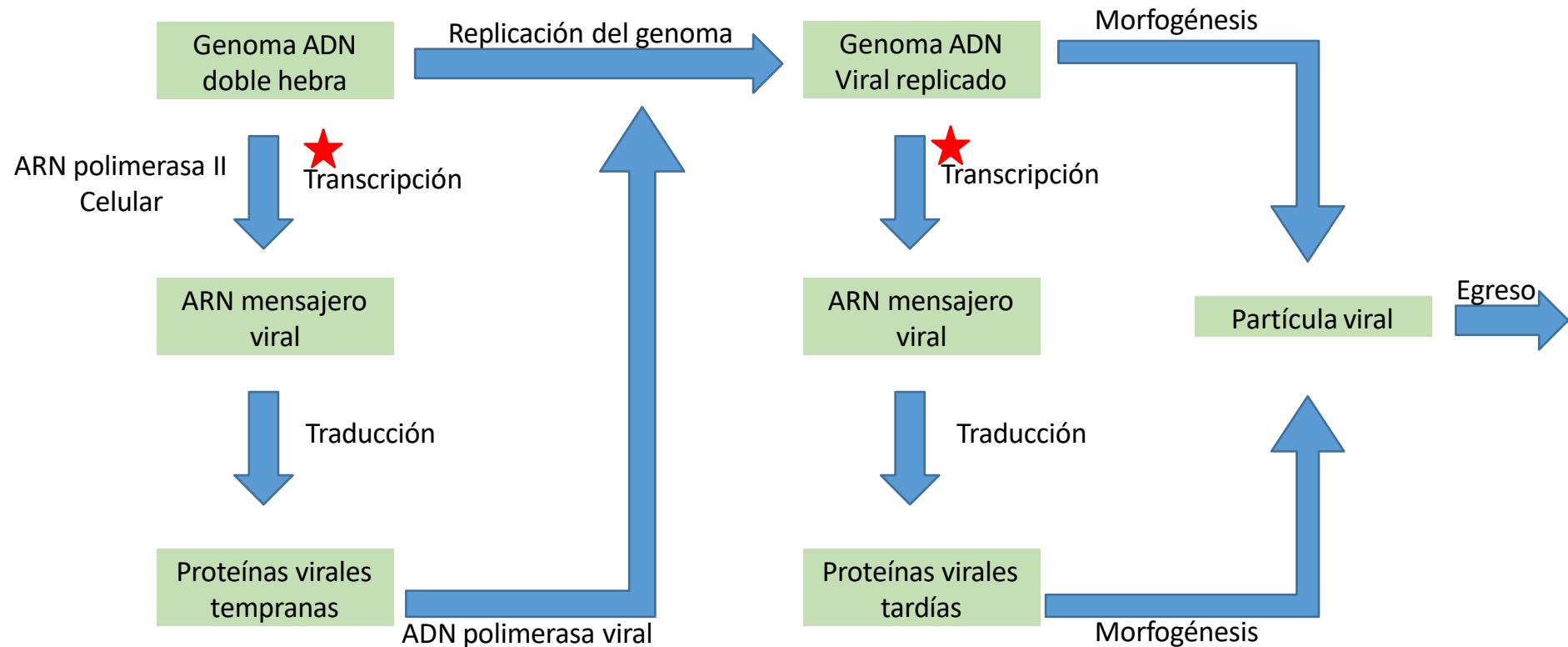
La transcripción la realizan en dos grandes fases: **fase temprana**; **fase tardía**.

La fase temprana se caracteriza por la síntesis de proteínas con funciones enzimáticas o reguladoras (ADNpolimerasas virales) que participarán en la replicación del ácido nucleico viral

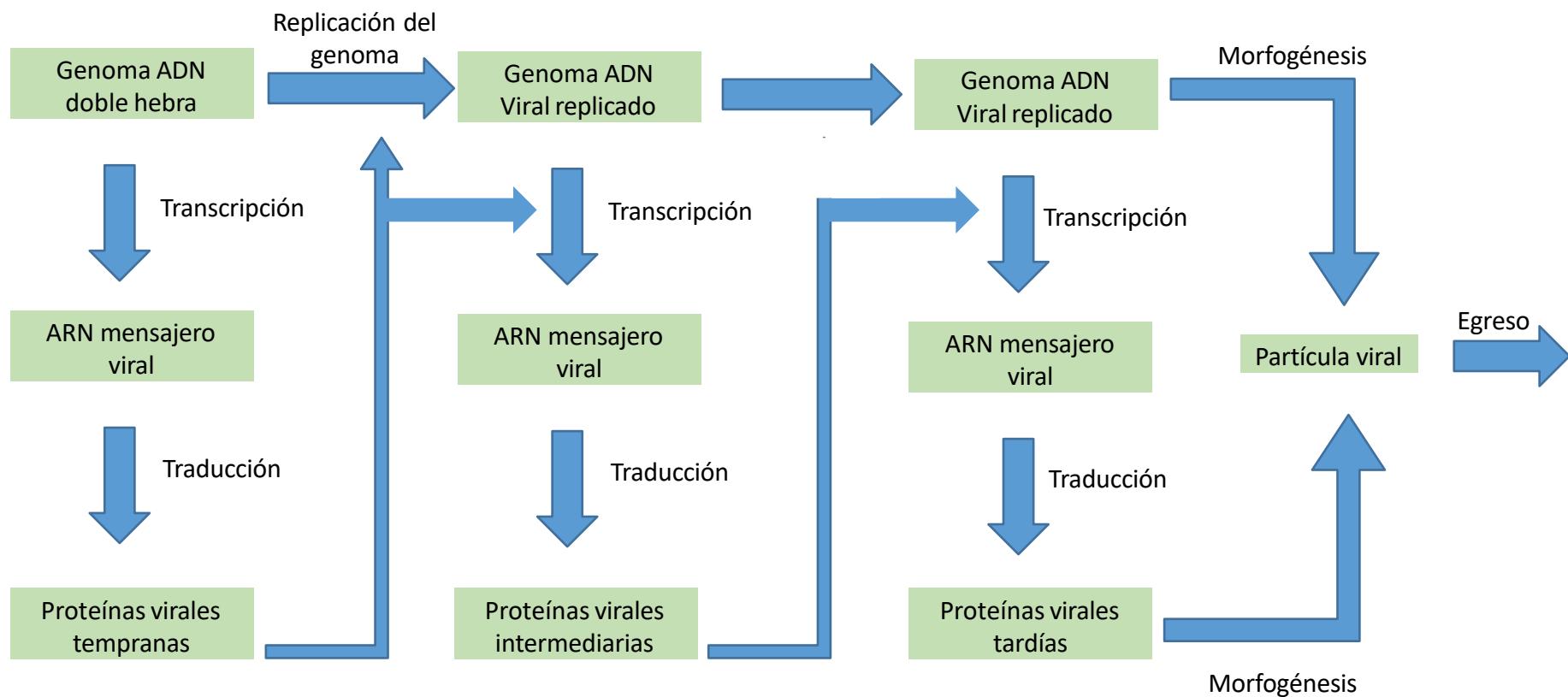


La fase tardía donde se sintetizan las proteínas estructurales y la no estructurales que ayudan a la morfogénesis de la partícula viral

4. Estrategias de replicación: grupo Ia (*Herpesviridae/Adenoviridae*)



4. Estrategias de replicación grupo Ib (*Asfarviridae/Poxvirus*)

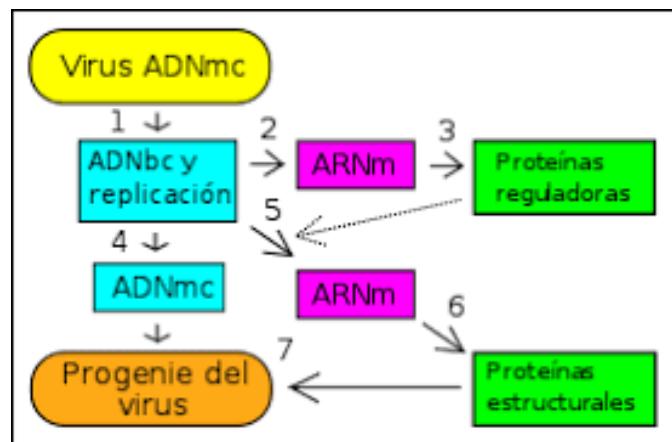


La ARNpolimerasa y la ADNpolimerasa son propias de los virus (No utilizan las celulares)

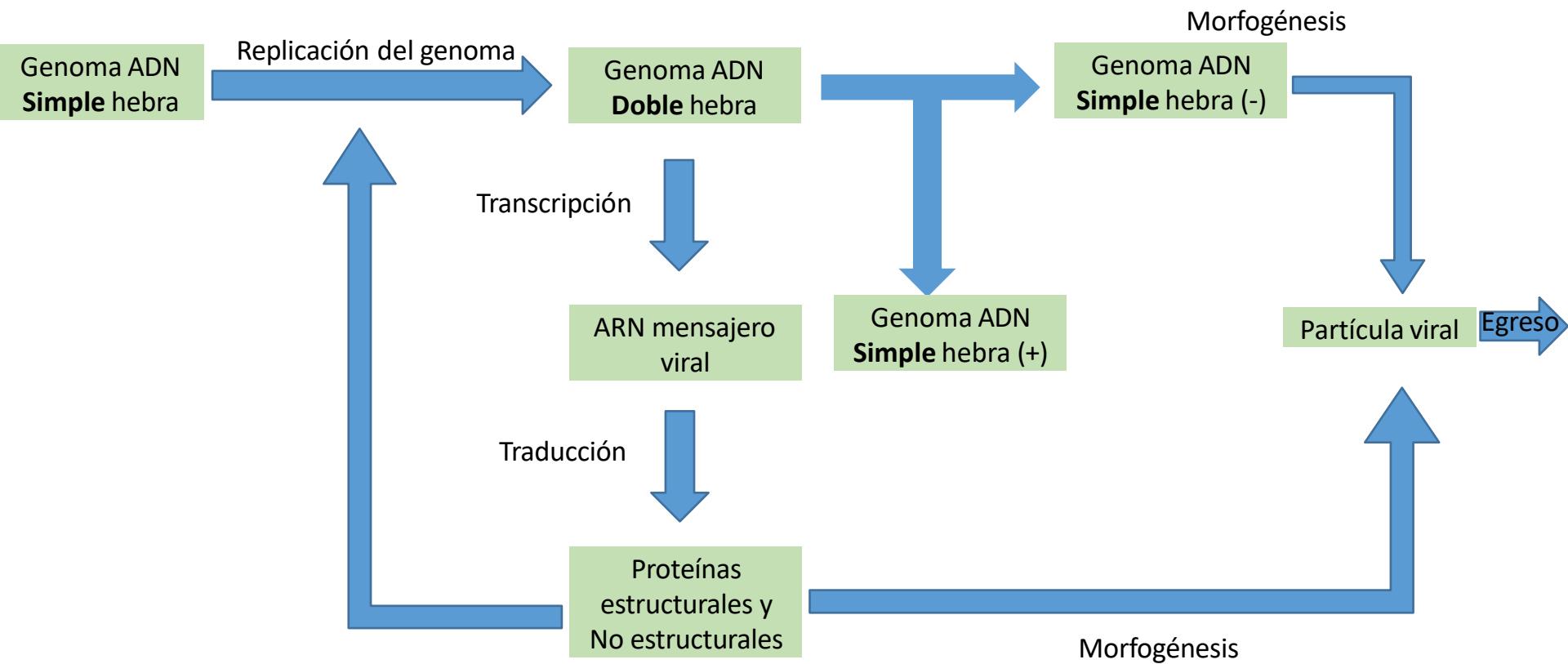
4. Estrategias de replicación grupo II (*Parvoviridae/Circoviridae*)

Utilizan las polimerasas celulares (ARNpolimerasa tipo II y ADNpolimerasa)

La transcripción y la replicación esta regulada por proteínas del virus.

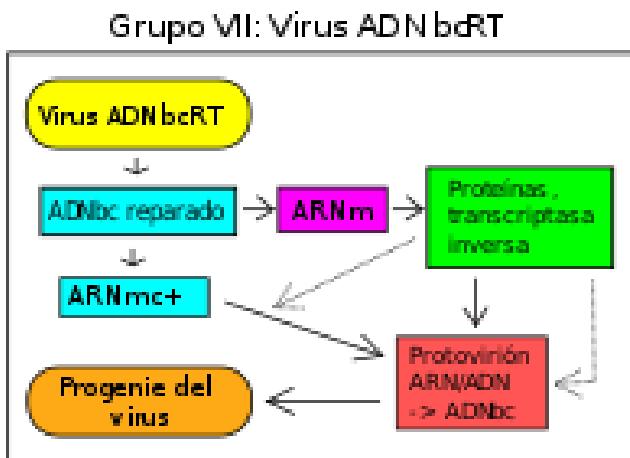


4. Estrategias de replicación grupo II (*Parvoviridae/Circoviridae*)

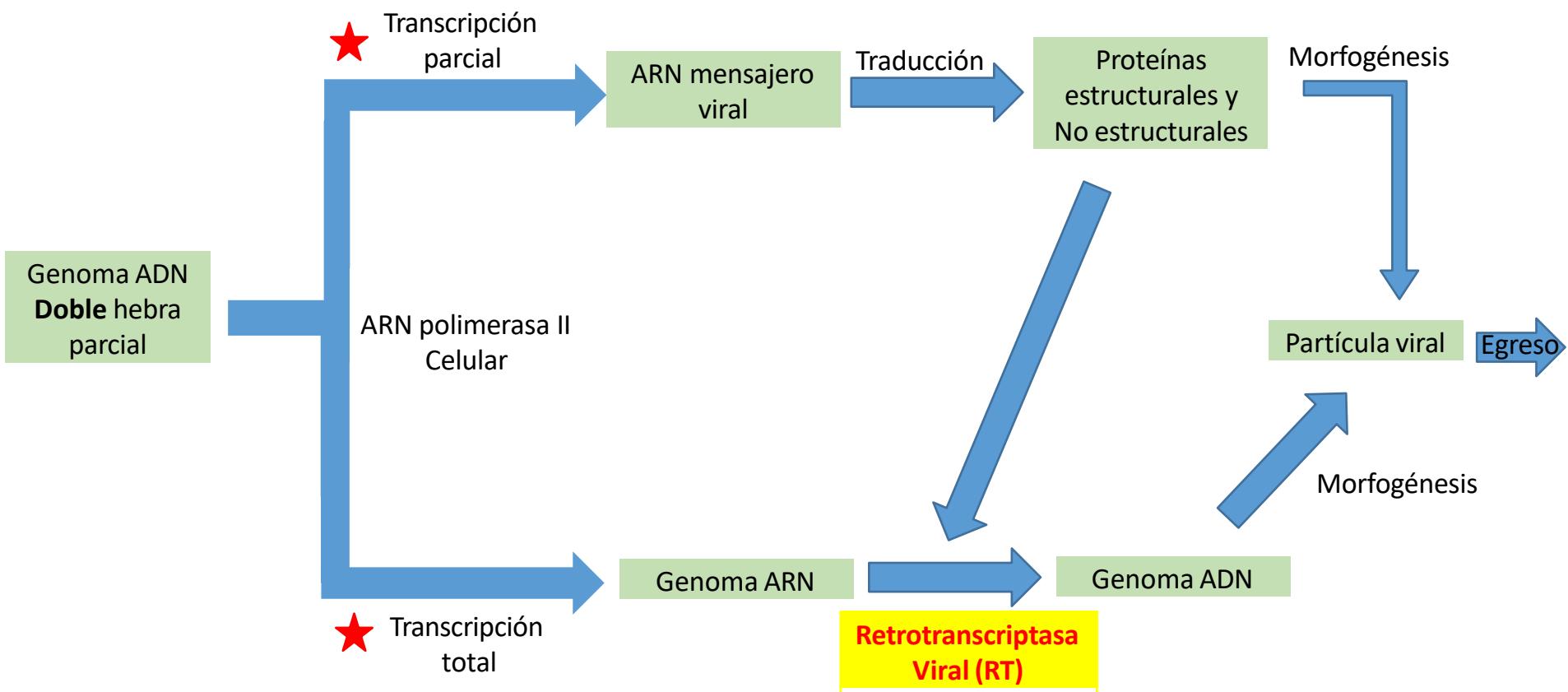


4. Estrategias de replicación grupo VII (Hepadnaviridae)

- Utilizan la ARNpolimerasa tipo II celular para transcripción ARN mensajeros virales y para la replicación del genoma viral (Núcleo y citoplasma) Para culminar la replicación viral utilizan la enzima retrotranscriptasa (RT) viral.

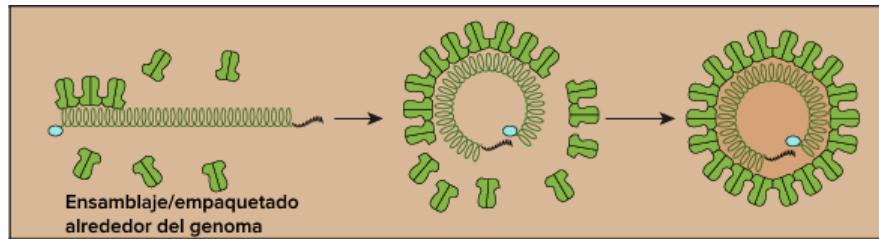


4. Estrategias de replicación grupo VII (Hepadnaviridae)



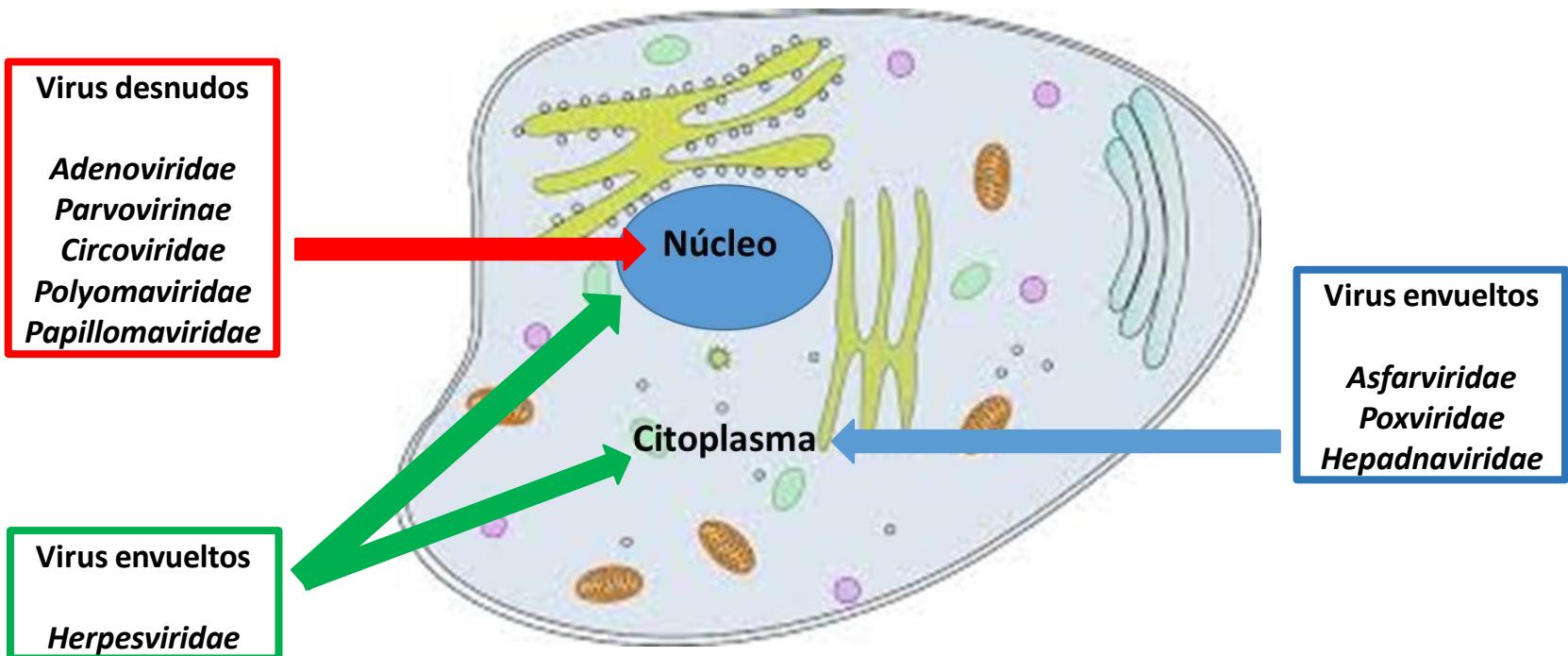
5. Ensamblaje

Es la unión de las proteínas virales y el genoma viral para formar las nuevas partículas virales.



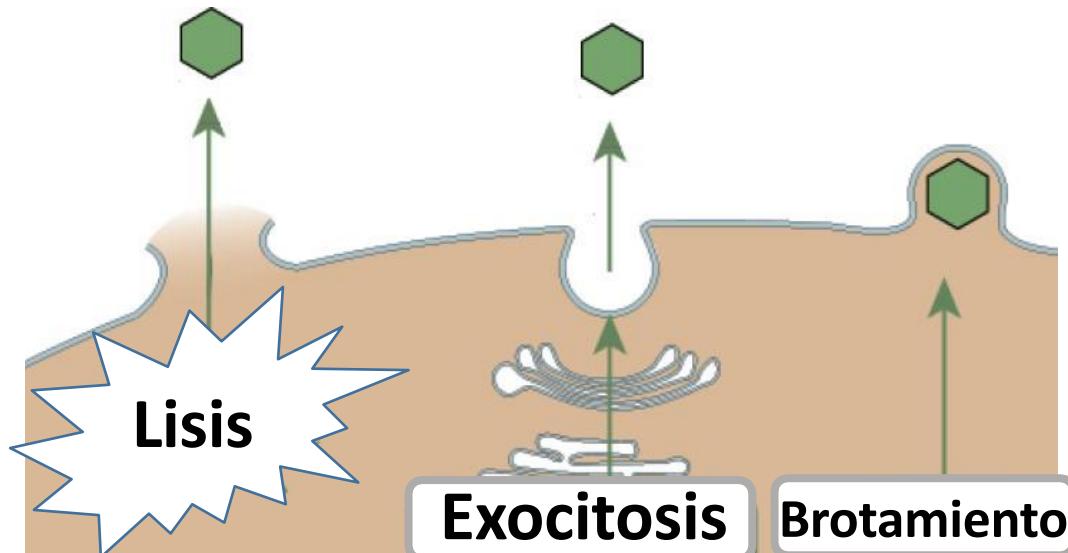
Una vez formadas las partículas virales ocurre la etapa de salida de las mismas al exterior celular.

5. Ensamblaje



6. Egreso o liberación

Es la salida de las particulares virales al exterior para invadir nuevas células.



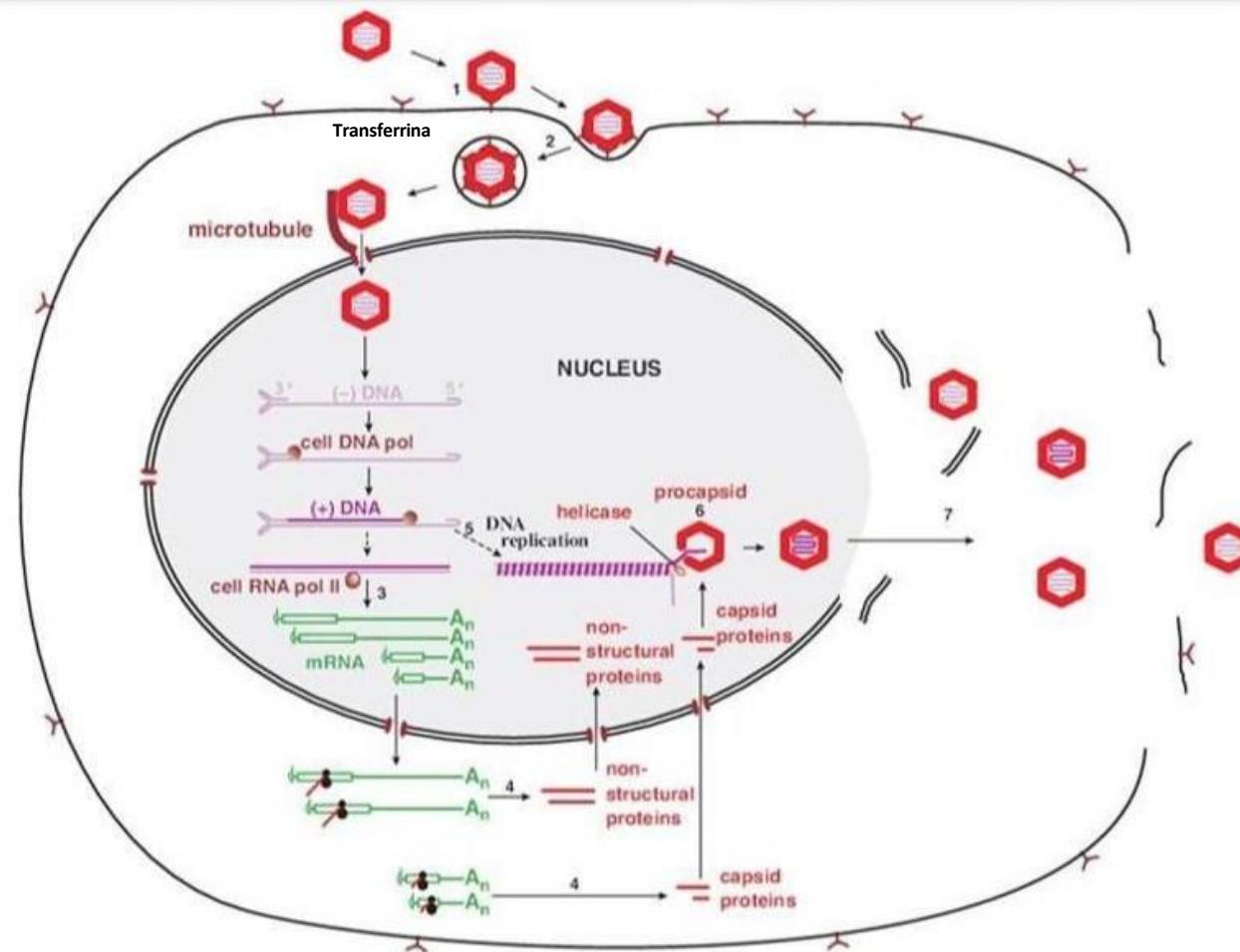
Adenoviridae

Parvoviridae

Circoviridae

Herpesviridae

Parvovirus



Síntesis

Los virus ADN se multiplican en células viables y podemos clasificar la multiplicación viral en seis grandes etapas

Hay una gran diversidad de virus ADN con diferentes estrategias de multiplicación

La replicación del genoma viral es un paso crucial en la multiplicación viral y depende de proteínas celulares (ADNpolimerasa) o proteínas virales específicas para cada virus (ADNpolimerasas virales/Retrotranscriptasa)

Vimos las diferentes estrategias de multiplicación de los diferentes virus ADN de interés veterinario

En conclusión la gran diversidad de virus ADN sumado a las diferentes estrategias de replicación genera en estos agentes infecciosos un proceso de multiplicación único que incide en los temas de estudio de las ciencias veterinarias.

Bibliografía

- <https://talk.ictvonline.org/>
- Virología Veterinaria. Flores Eduardo, 2007
- Principles of virology. 4Th edition. Flint Jane, 2015