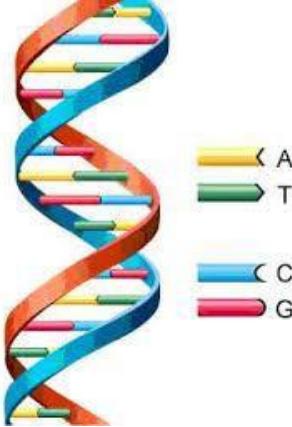




Multiplicación de virus ARN

PhD. Leticia Maya Soto
Laboratorio de Virología Molecular
Departamento de Ciencias Biológicas
CENUR Litoral Norte- Udelar



Estrategia de multiplicación de los virus ARN

Objetivo: Conocer las etapas y los procesos implicados en la replicación de los virus de genoma ARN una vez que infectan la célula.

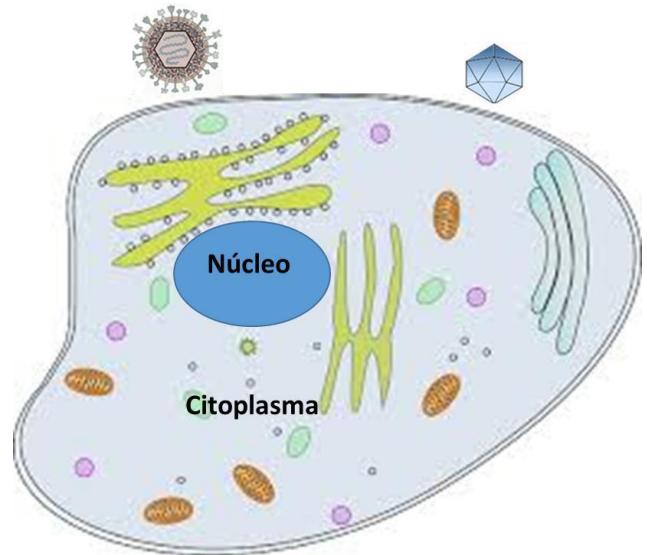
Temario :

Definición y desarrollo de las etapas de replicación

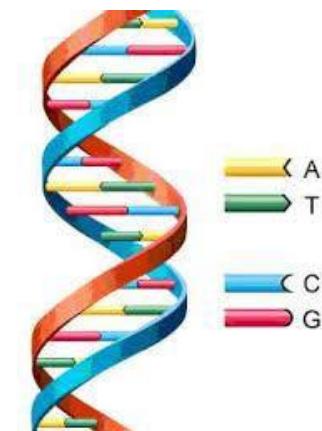
Estudio de los procesos implicados en la replicación de los virus ARN

Ejemplos de los principales grupos de virus ARN de interés veterinario

Definición de virus



Parásitos **intracelulares obligatorios** constituidos por un ácido nucleico (ADN o **ARN**) y proteínas.



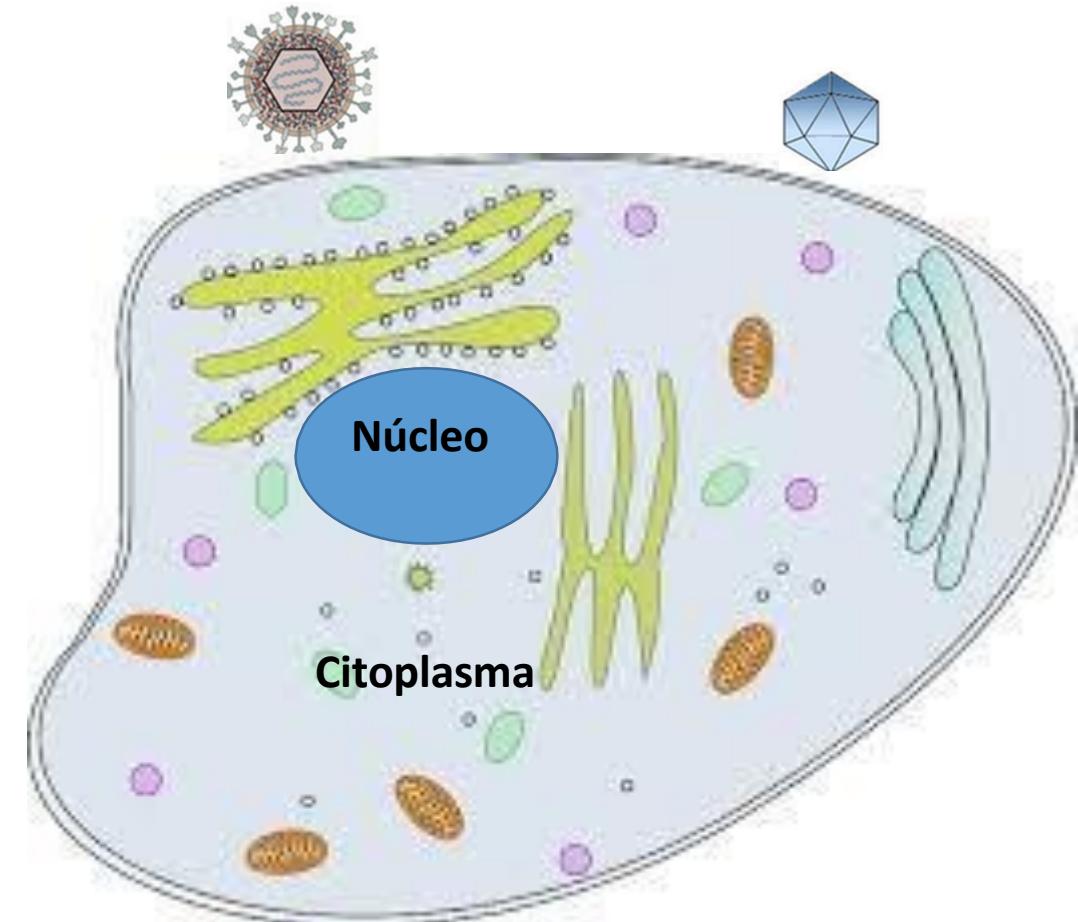
Virus : Parásitos intracelulares obligatorios

Los virus se multiplican en células viables

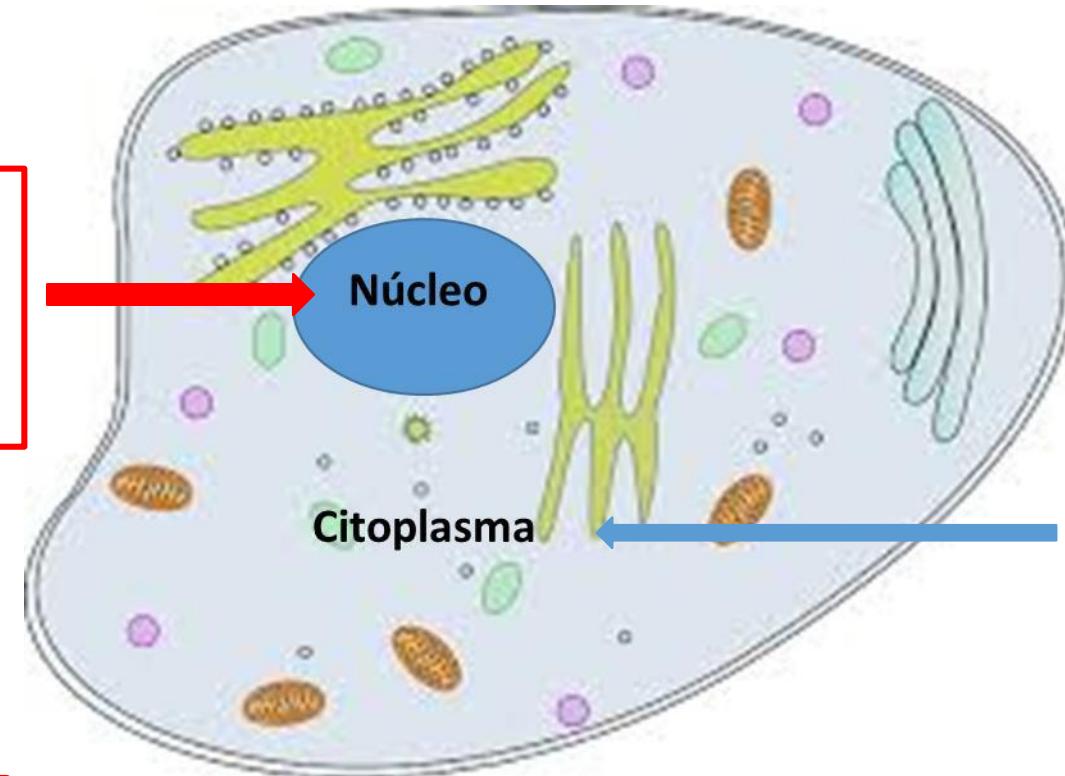
Utilizan la maquinaria celular

Las proteínas virales son sintetizadas por los ribosomas celulares

La replicación del genoma viral se puede dar en el núcleo, citoplasma, o en ambos compartimentos celulares y dependerá de cada virus



¿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 *Orthomyxovirus*)

Hay virus que se replican en ambos compartimientos (Retrovirus)

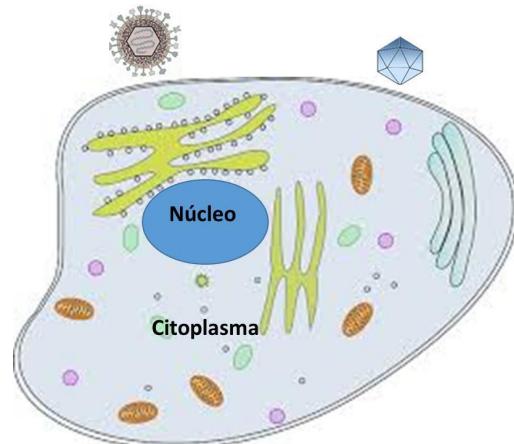
Infección viral

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

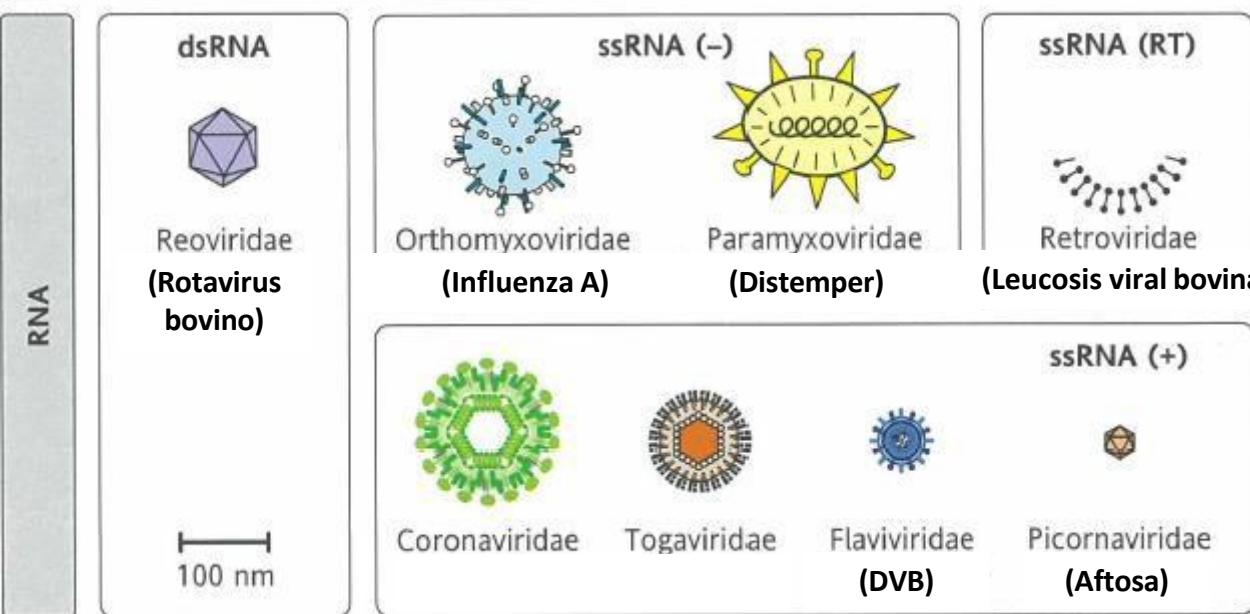
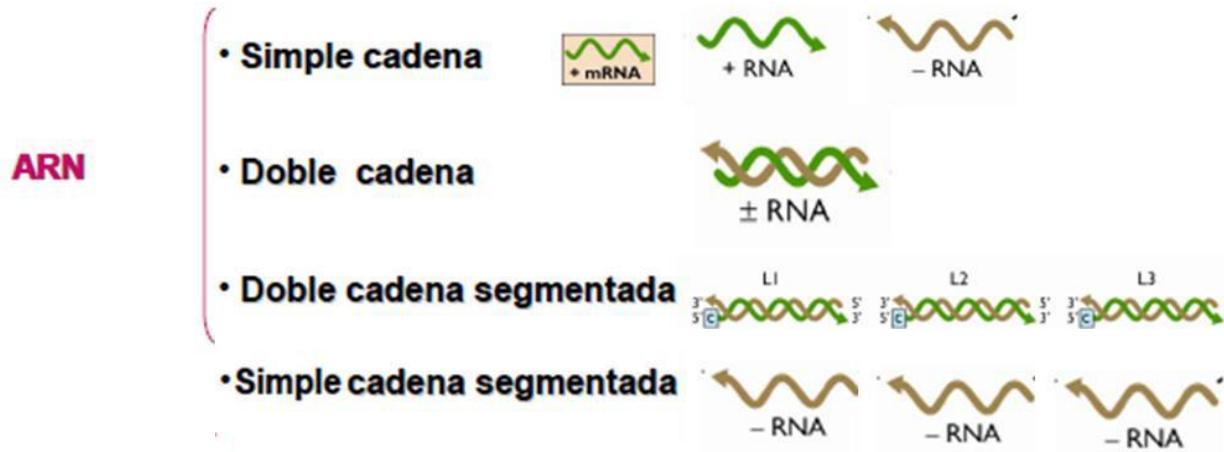
En este proceso el virus infecta una célula susceptible (receptores) y permisiva (existen condiciones para la multiplicación viral)

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 de virus ARN



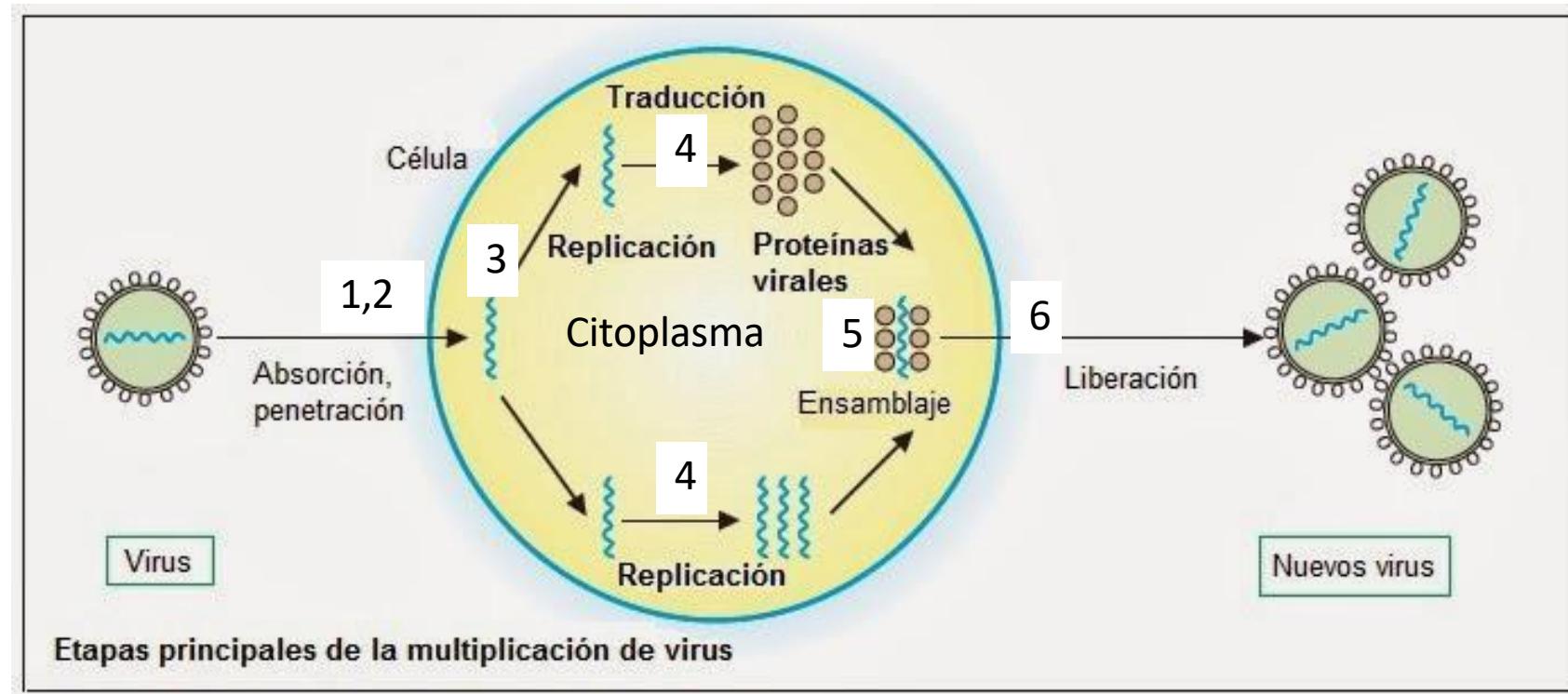
Virus desnudos

Picornaviridae
Reoviridae

Virus envueltos

Flaviviridae
Orthomyxoviridae
Paramyxoviridae
Rhabdoviridae
Retroviridae

Esquema general de la replicación de los virus ARN

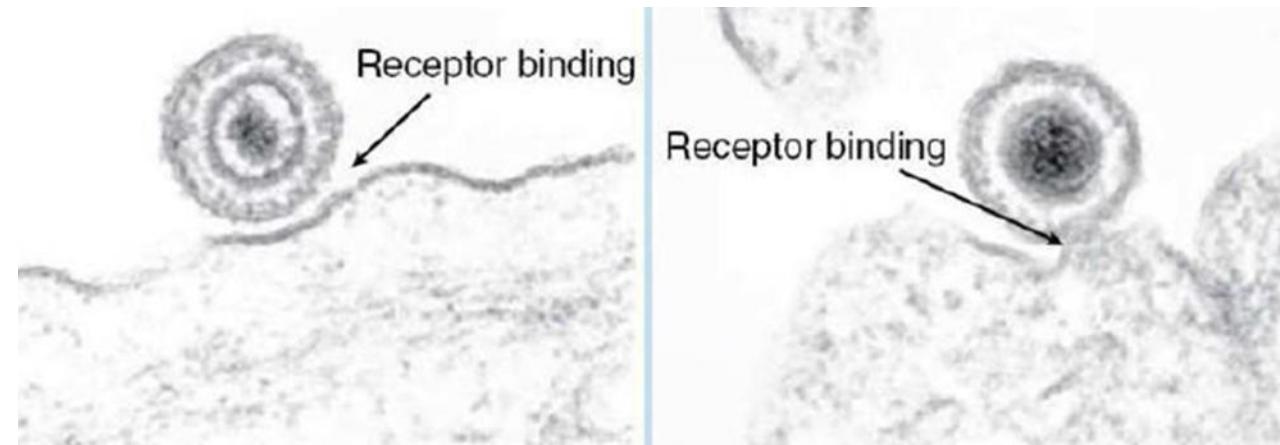


1. Adsorción

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

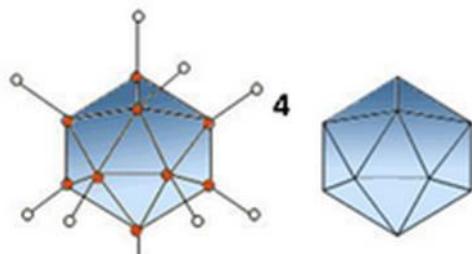


Proteínas de la cápside

Ejemplos

Picornaviridae

Reoviridae



Virus envueltos



Glicoproteínas de la envoltura

Ejemplos

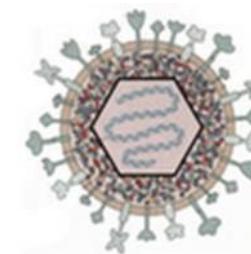
Flaviviridae

Orthomyxoviridae

Rhabdoviridae

Retroviridae

Paramyxoviridae



1. Adsorción

Ejemplos de receptores celulares que utilizan los virus ARN

Virus	Proteína Viral	Receptor Celular
<i>Flaviviridae</i> (Virus Diarrea Bovina)	E1/E2	Cd46
<i>Picornaviridae</i> (Aftosa)	Vp1 / Vp2 /Vp3	Integrinas
<i>Orthomyxovirus</i> (Influenza A)	HA	Ácido siálico
<i>Rhabdoviridae</i> (Rabia)	Glicoproteína G	Acetil colina
<i>Retrovirus</i> (Leucosis viral bovina)	Glicoproteína de envoltura	CAT1 y SLC7A1

2. Penetración

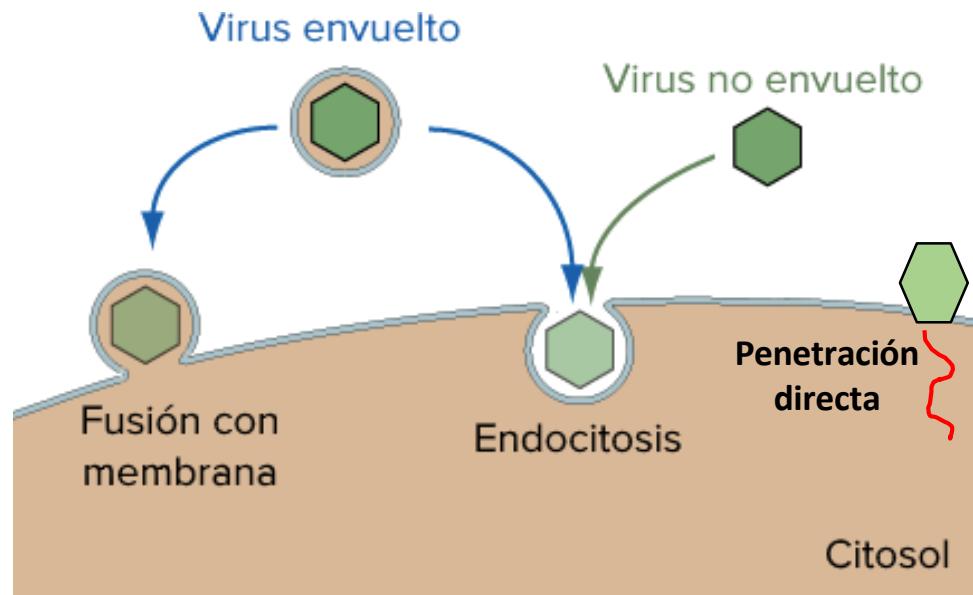
Es el ingreso de la partícula viral al citoplasma celular

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

**Viropexis
(Endocitosis)**

**Fusión de
membranas**

**Penetración
directa**

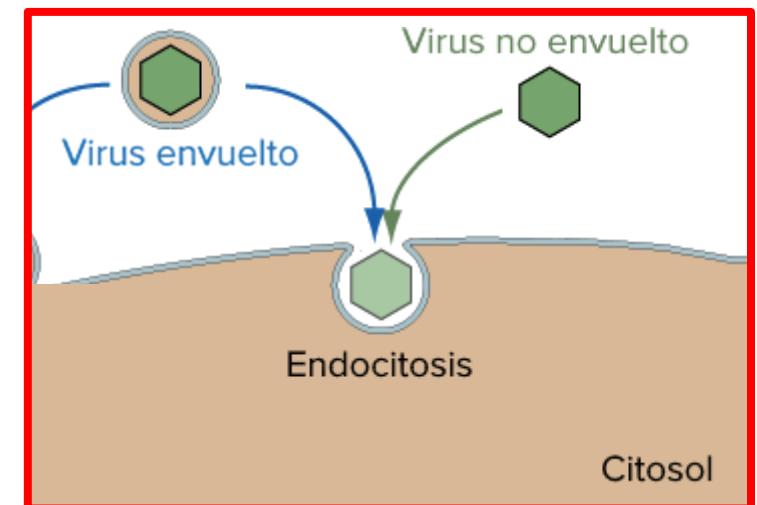
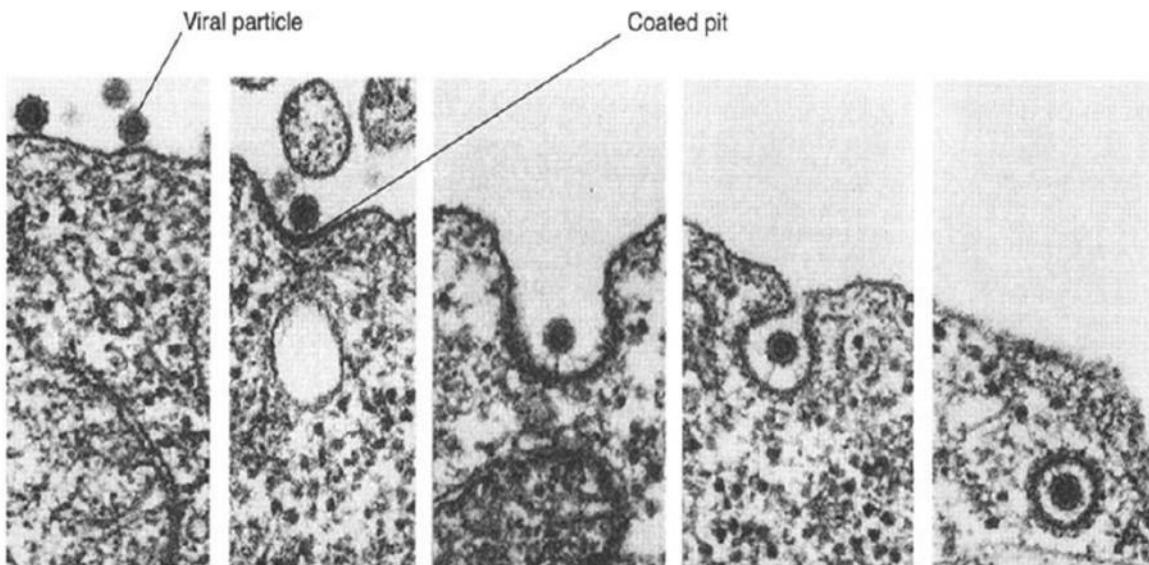


2. Penetración

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



2. Penetración

Viropexis (Endocitosis)

La vía endocítica parece ser el camino mas 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 ARN que ingresan por endocitosis:

Virus envueltos

Flaviviridae

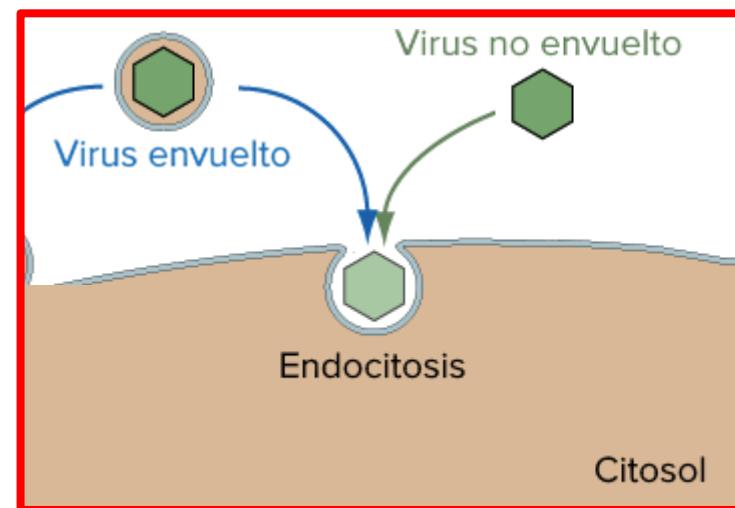
Orthomyxoviridae

Rhabdoviridae

Virus desnudos

Picornaviridae

Reoviridae

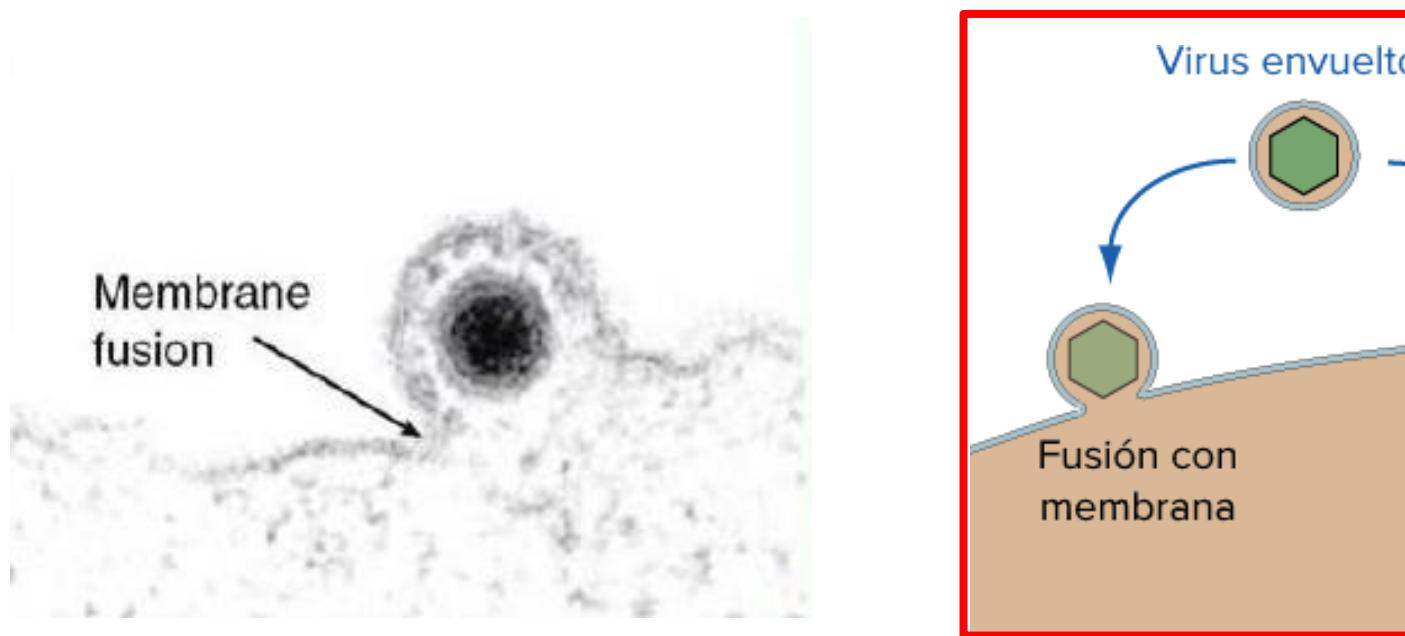


2. Penetración

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 ARN que ingresan por fusión de membranas: *Paramyxoviridae* y *Retroviridae*

3. Penetración (Descapcidación)

Es la separación física del genoma viral de la cápside

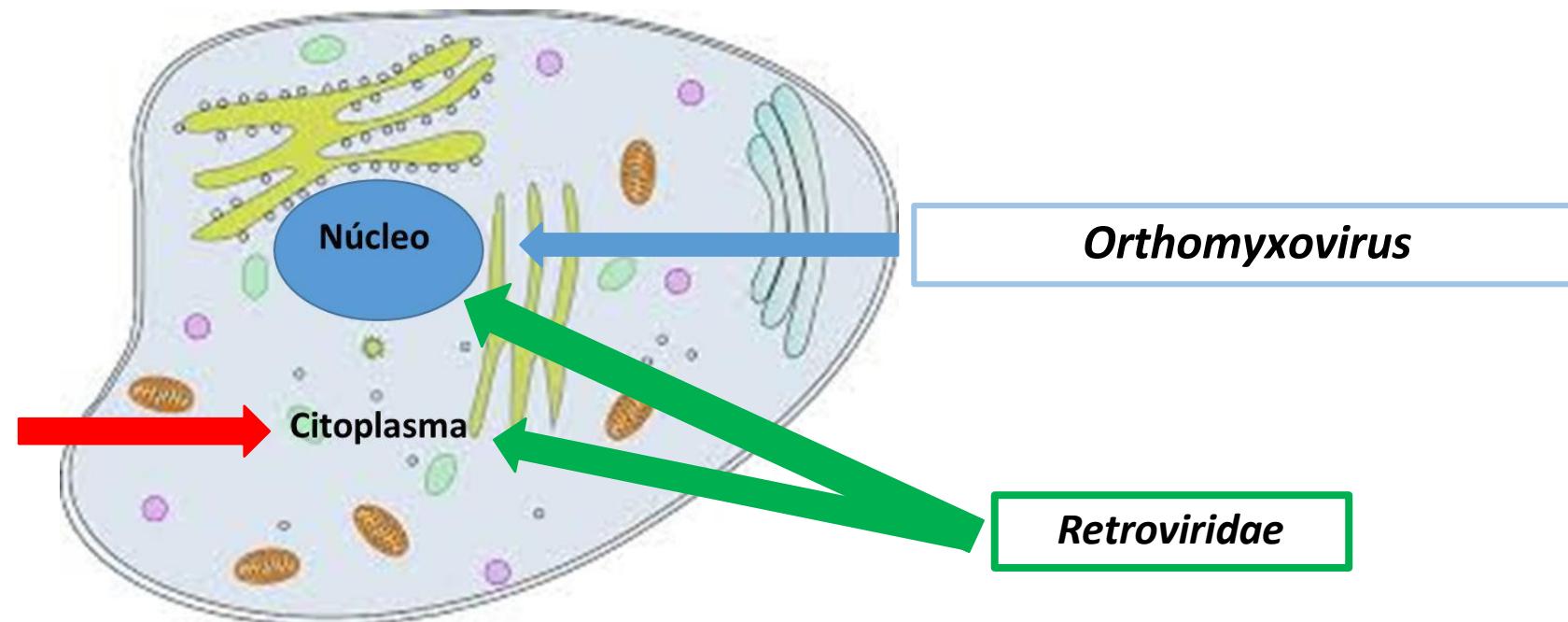
La cápside es la cubierta proteica que protege al genoma, y se degradada total o parcialmente por proteasas celulares o por el pH bajo del lisosoma

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 ARN puede ocurrir en el citoplasma o en el núcleo celular

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

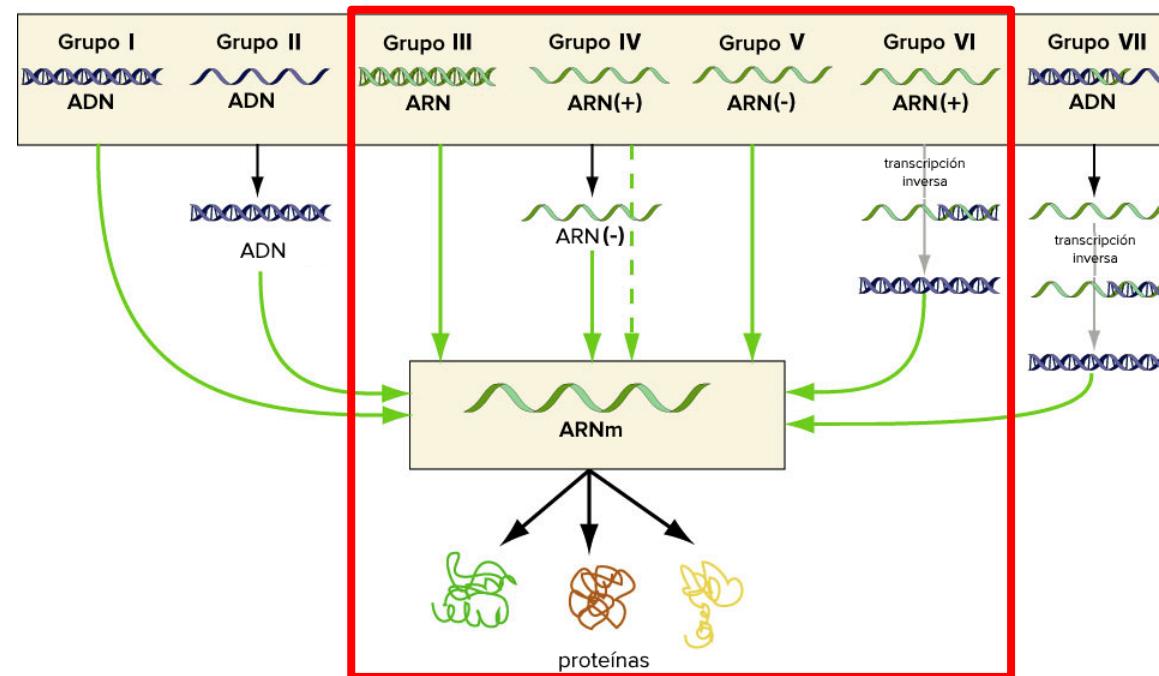


4. Replicación

Síntesis de nuevas copias del genoma viral y ARN mensajeros virales para la síntesis de proteínas

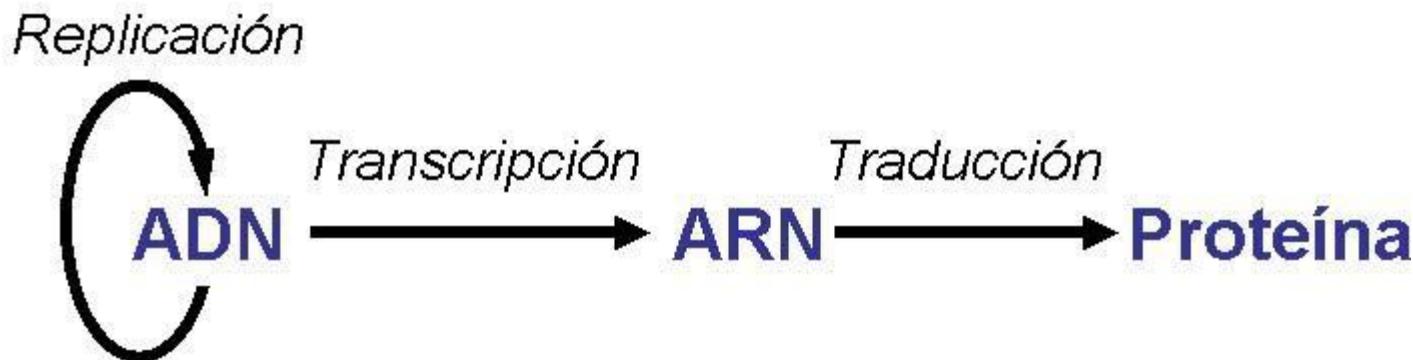
Empieza la expresión génica que implica la transcripción de los genes virales, la traducción de los ARNm virales y producción de proteínas

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



4. Replicación

Dogma central de la Biología (1970)



Se descubren las ARNreplicasas virales y la Retrotranscriptasa viral



4. Replicación

Tipos de polimerasas:

ADN dependiente de ADN (ADN polimerasas)

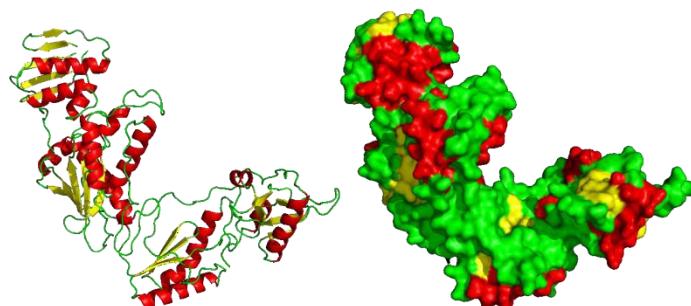
ARN dependiente de ADN (ARN polimerasas)

ADN dependiente de ARN (Retrotranscriptasas)

ARN dependiente de ARN (ARN replicasas)

Sintetizan

A partir de



4. Estrategias de replicación de virus ARN

Una vez infectada la célula los virus ARN inician la TRANSCRPCIÓN o TRADUCCIÓN.

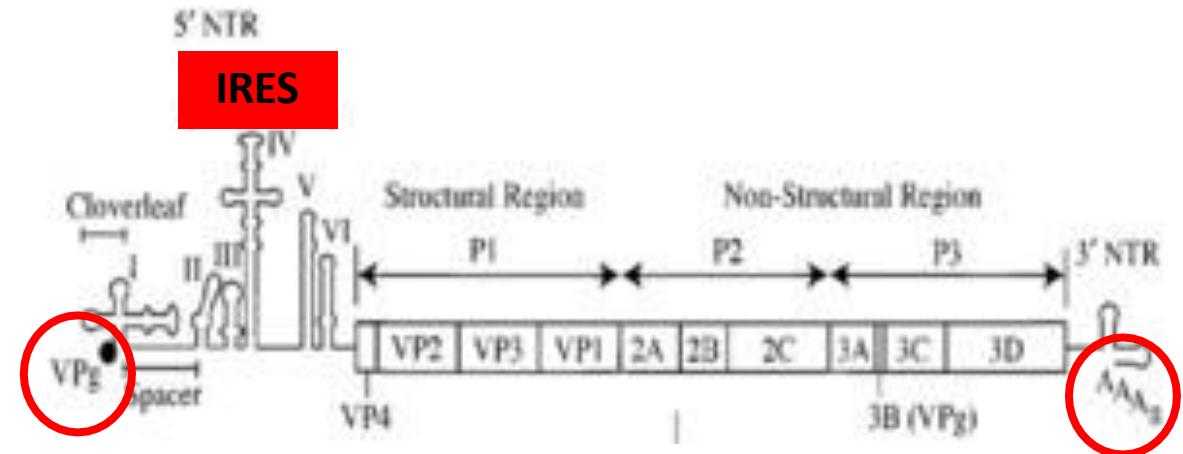
Dos grandes grupos de virus ARN polaridad positiva y los ARN polaridad negativa

Excepto los retrovirus que poseen RT

ARN mensajero celular



Virus ARN polaridad positiva

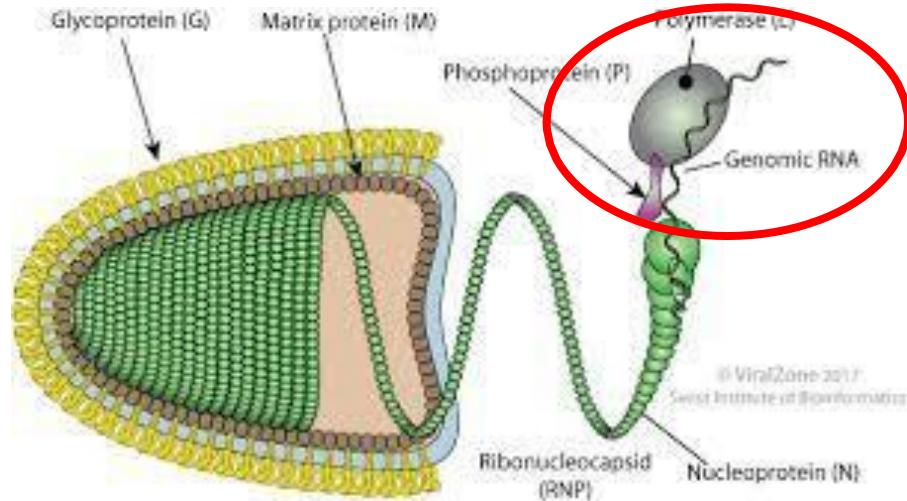


El primer evento de los virus ARN polaridad positiva es la TRADUCCIÓN

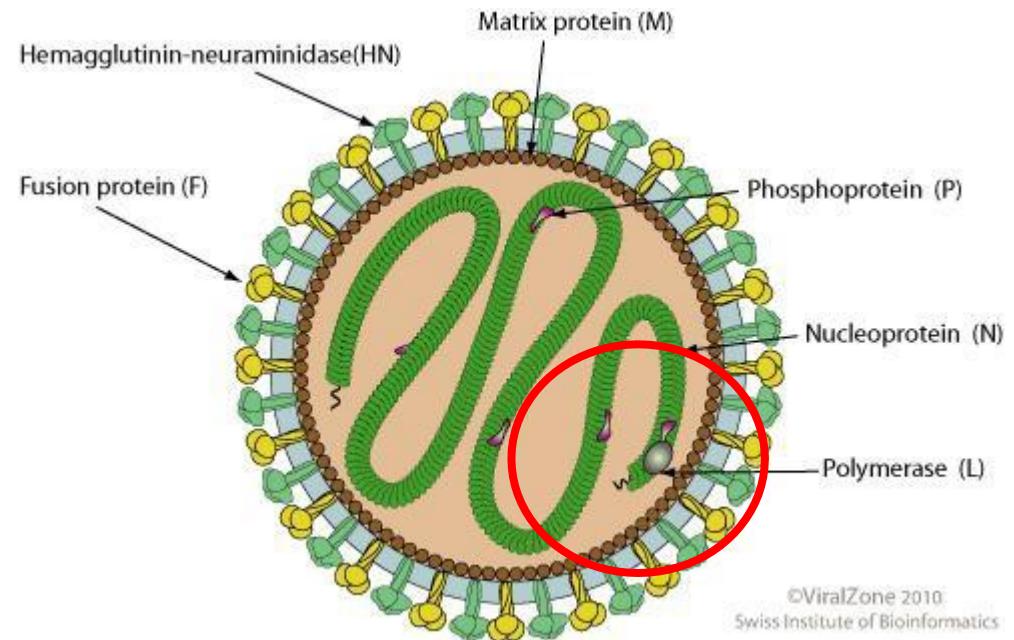
4. Estrategias de replicación de virus ARN

Los virus de polaridad negativa siempre llevan consigo una **ARNpolimerasa ARN-dependiente**

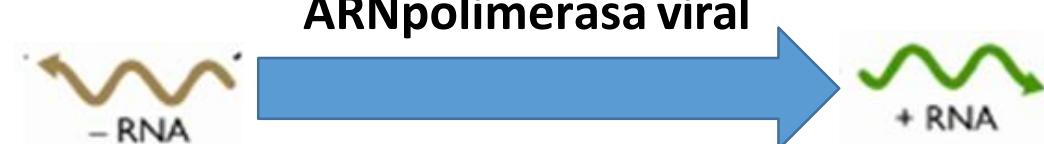
El primer evento al infectar una célula es la **TRANSCRIPCIÓN**



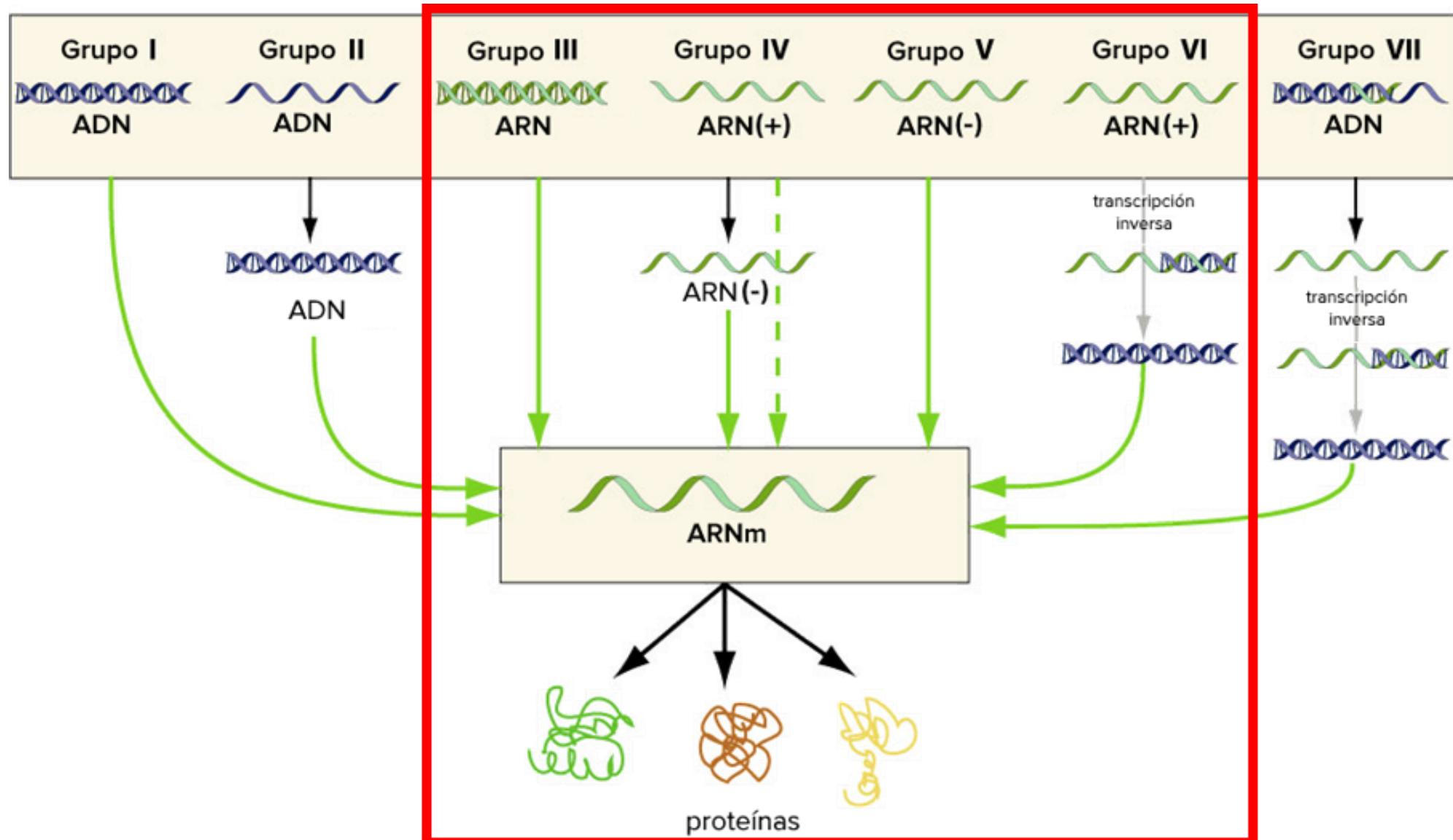
Rhabdoviridae



Paramyxoviridae



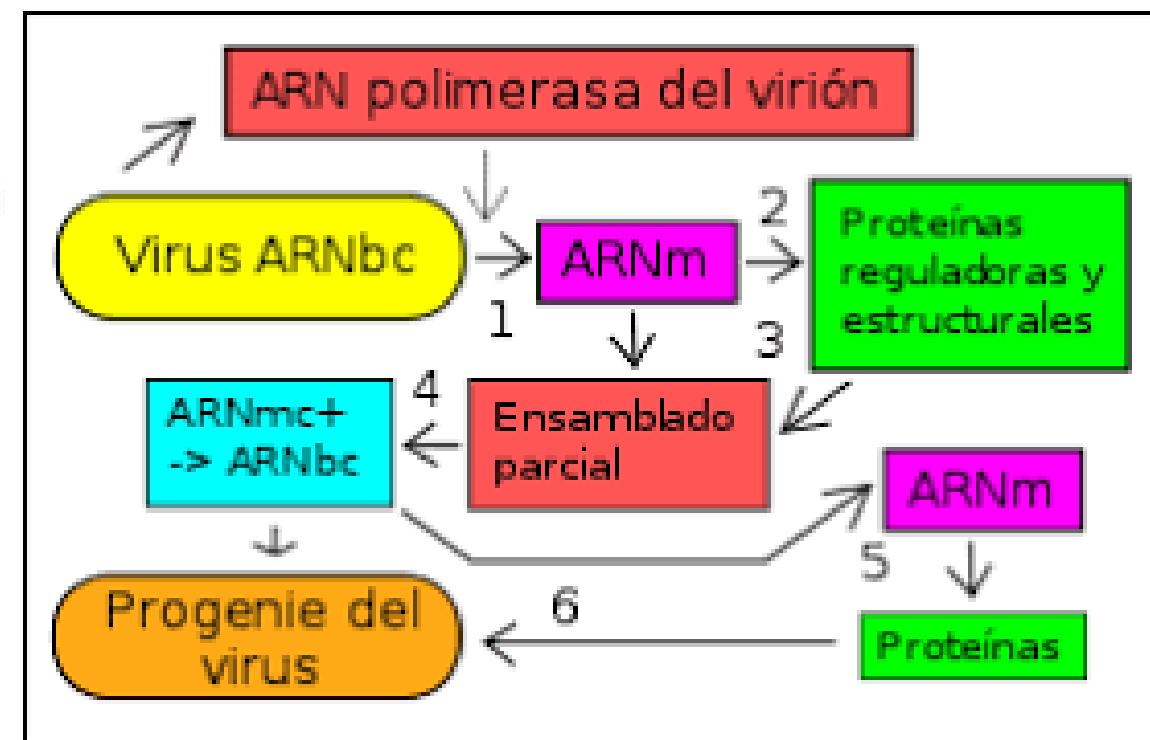
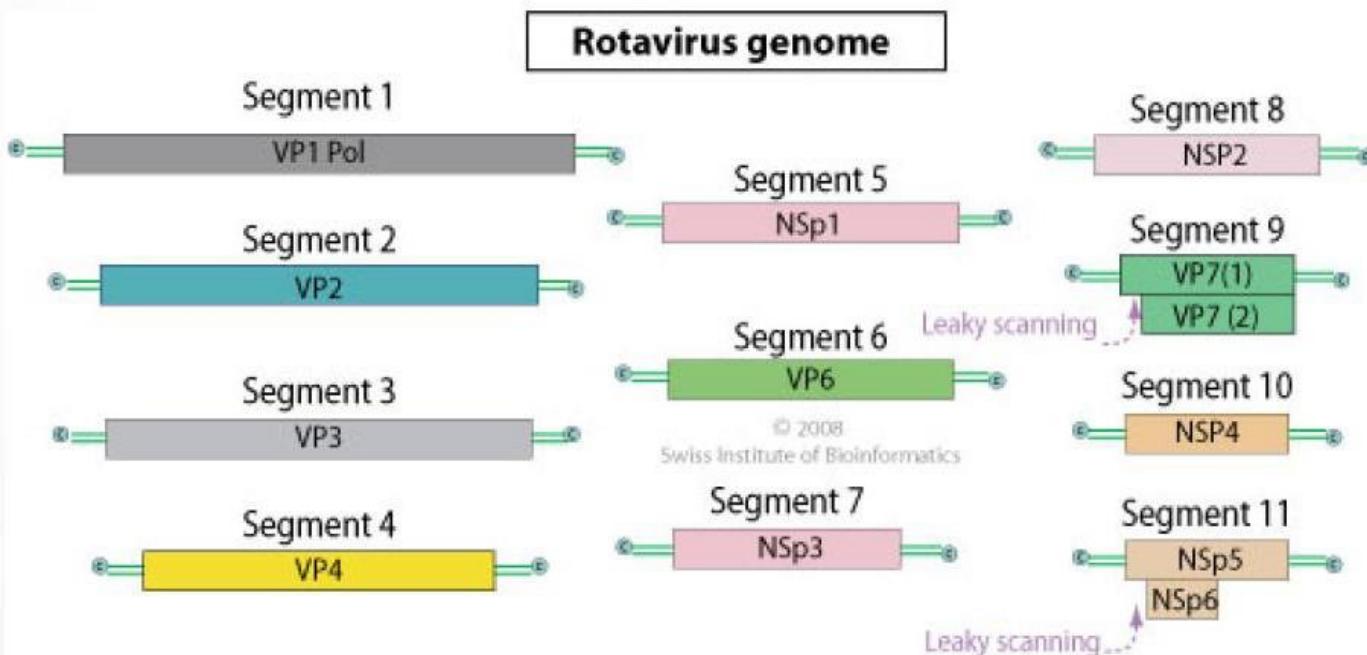
4. Estrategias de replicación de virus ARN



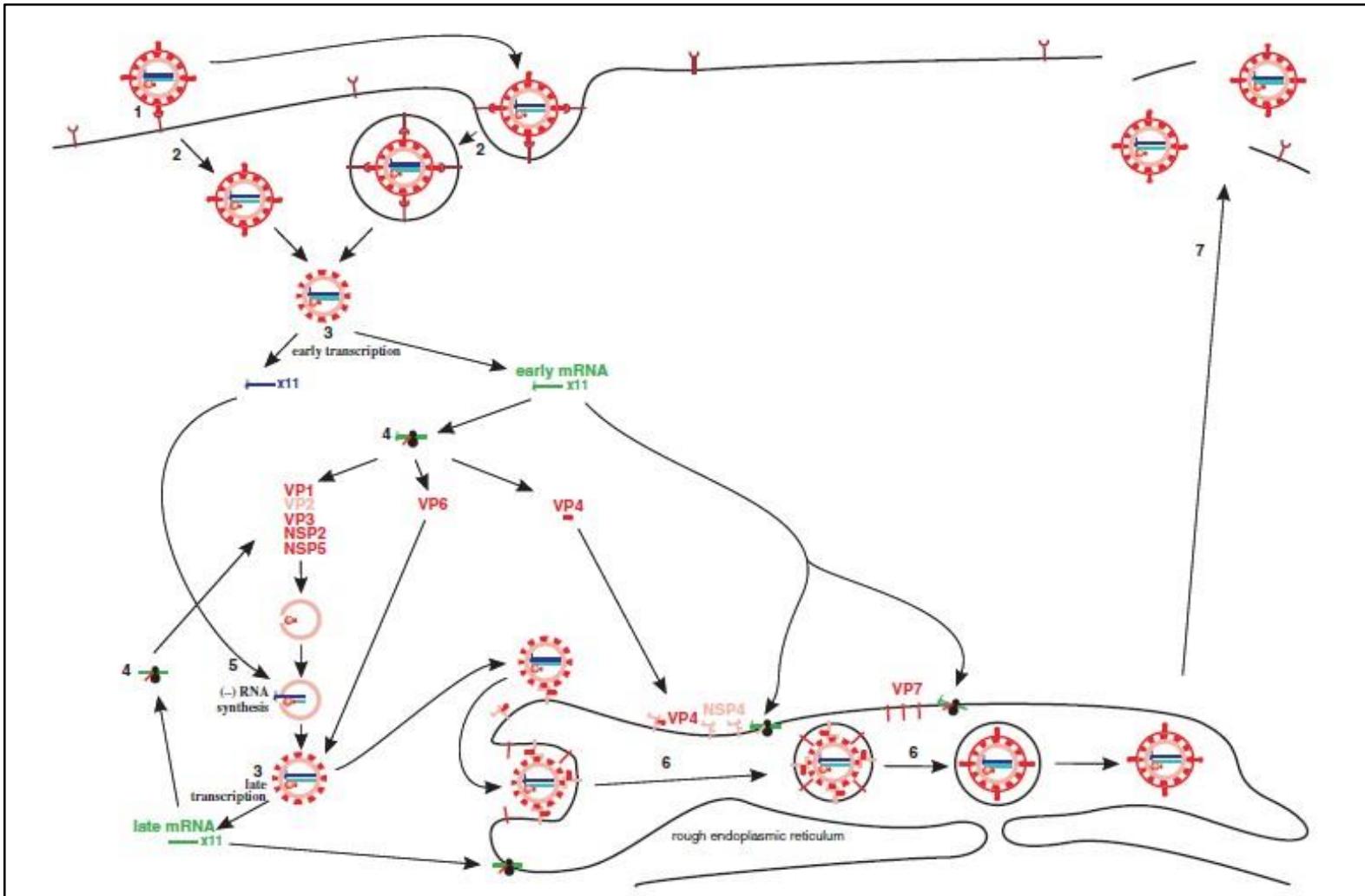
4. Estrategias de replicación de virus ARN Grupo III (*Reoviridae*)

Virus ARN doble cadena segmentados (10-12)

A partir de su genoma y ARNpolimerasa viral crean los ARN mensajeros.



4. Estrategias de replicación de virus ARN Grupo III (Reoviridae)

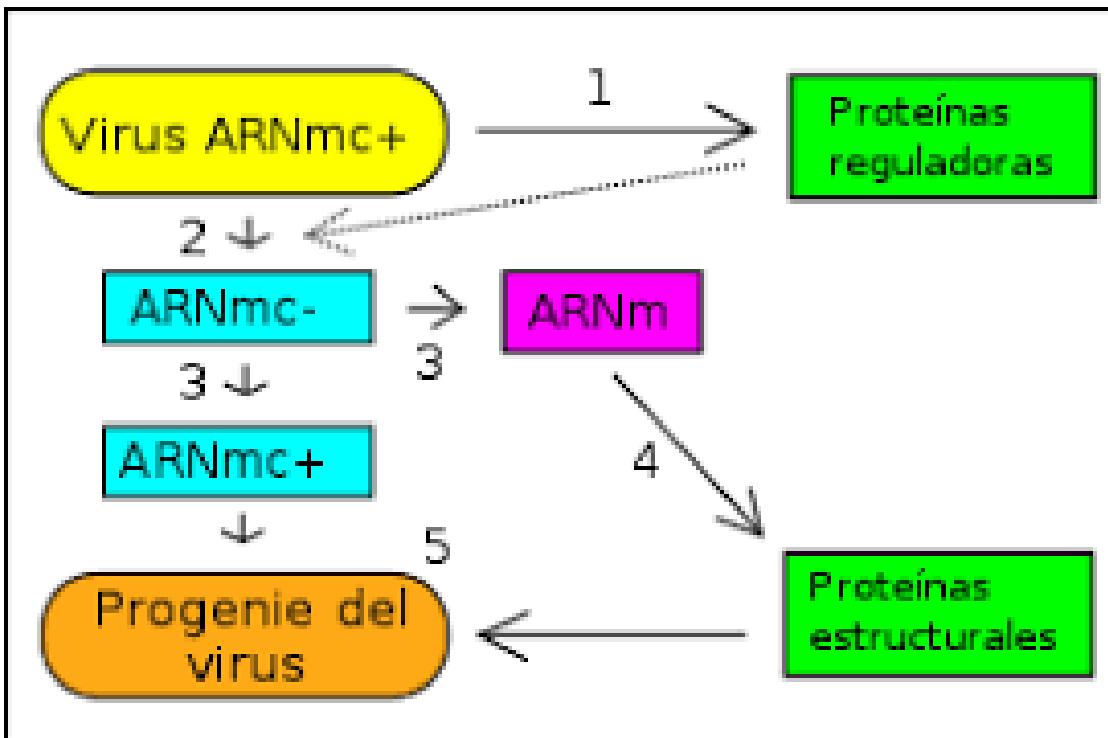


4. Estrategias de replicación de virus ARN Grupo IV (*Picornaviridae/Flaviviridae*)

Virus ARN de polaridad positiva (idem al ARNm celular)

Primer paso en la célula infectada es la Traducción

Generalmente un único marco de lectura generando un poliproteína

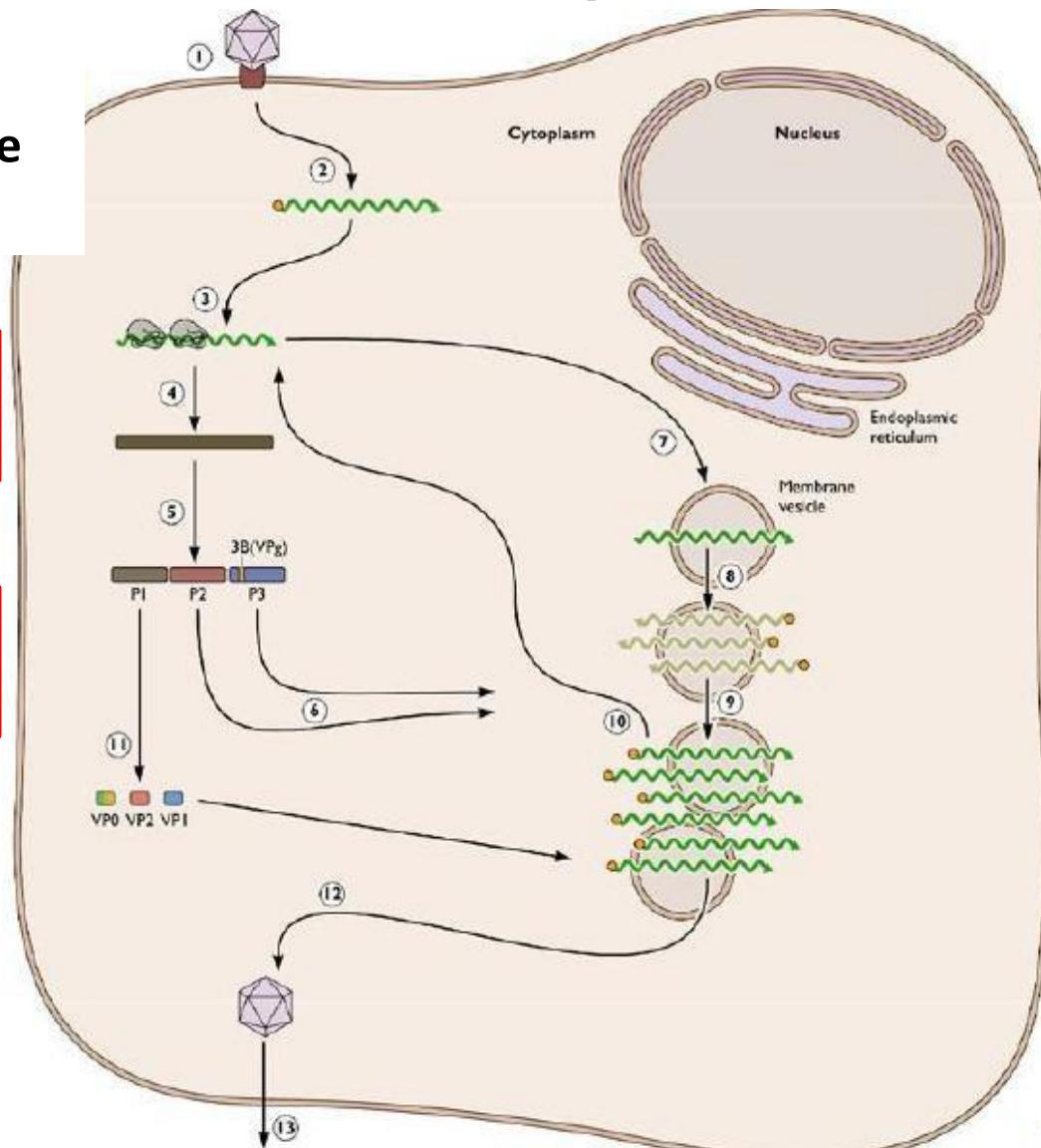


4. Estrategias de replicación de virus ARN Grupo IV (*Picornaviridae/Flaviviridae*)

Ciclo de multiplicación de *Picornaviridae*

Todo el ciclo ocurre en el citoplasma celular

Primer evento dentro de la célula es la Traducción



Necesita de un intermediario de ARN polaridad negativa para la replicación



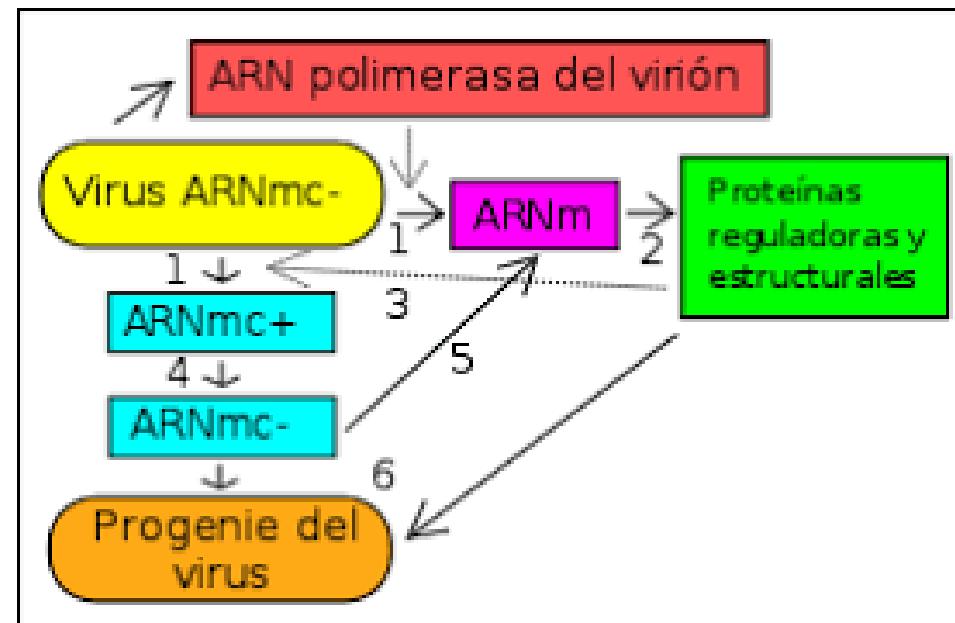
GRUPO V

(Rhabdoviridae/Paramyxoviridae/Orthomyxoviridae)

Virus ARN polaridad negativa no segmentados/segmentados

Primer paso en la célula infectada es la Transcripción

En la partícula viral traen las enzimas para la síntesis del ARN (ARNpolimerasas- ARNdependinete)

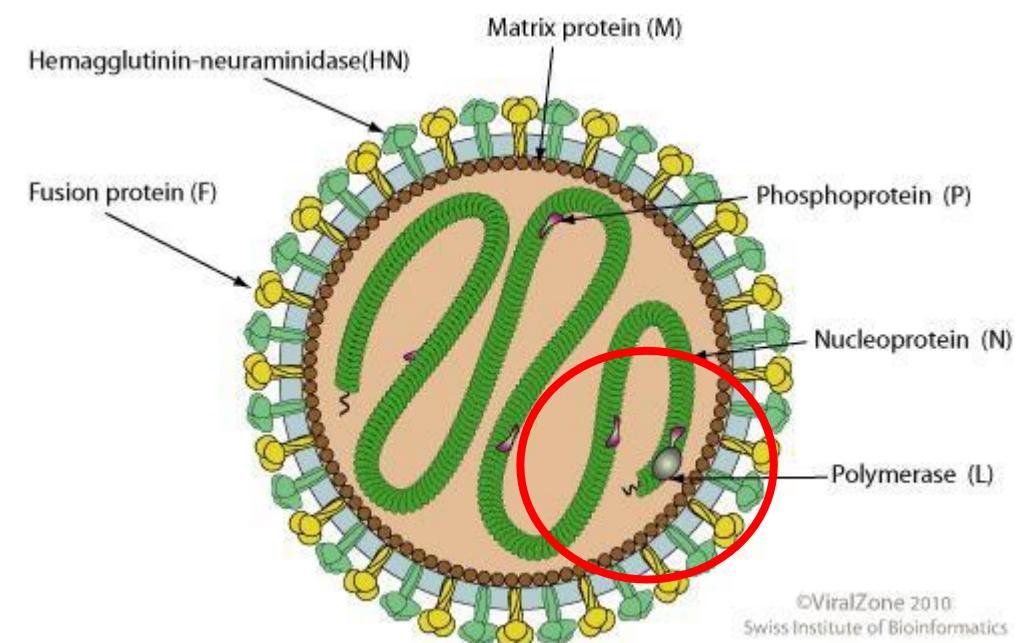
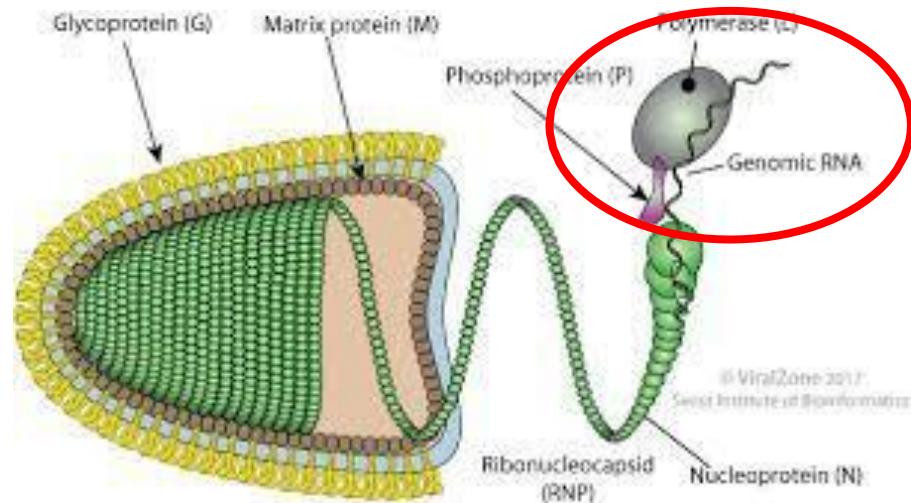


4. Estrategias de replicación de virus ARN Grupo V (*Rhabdoviridae/Paramyxoviridae*)

Virus ARN de polaridad negativa no segmentados

Pertenecientes al orden Mononegavirales (ARN- monocatenario)

Llevan asociados una ARNpolimerasa-ARNdependiente

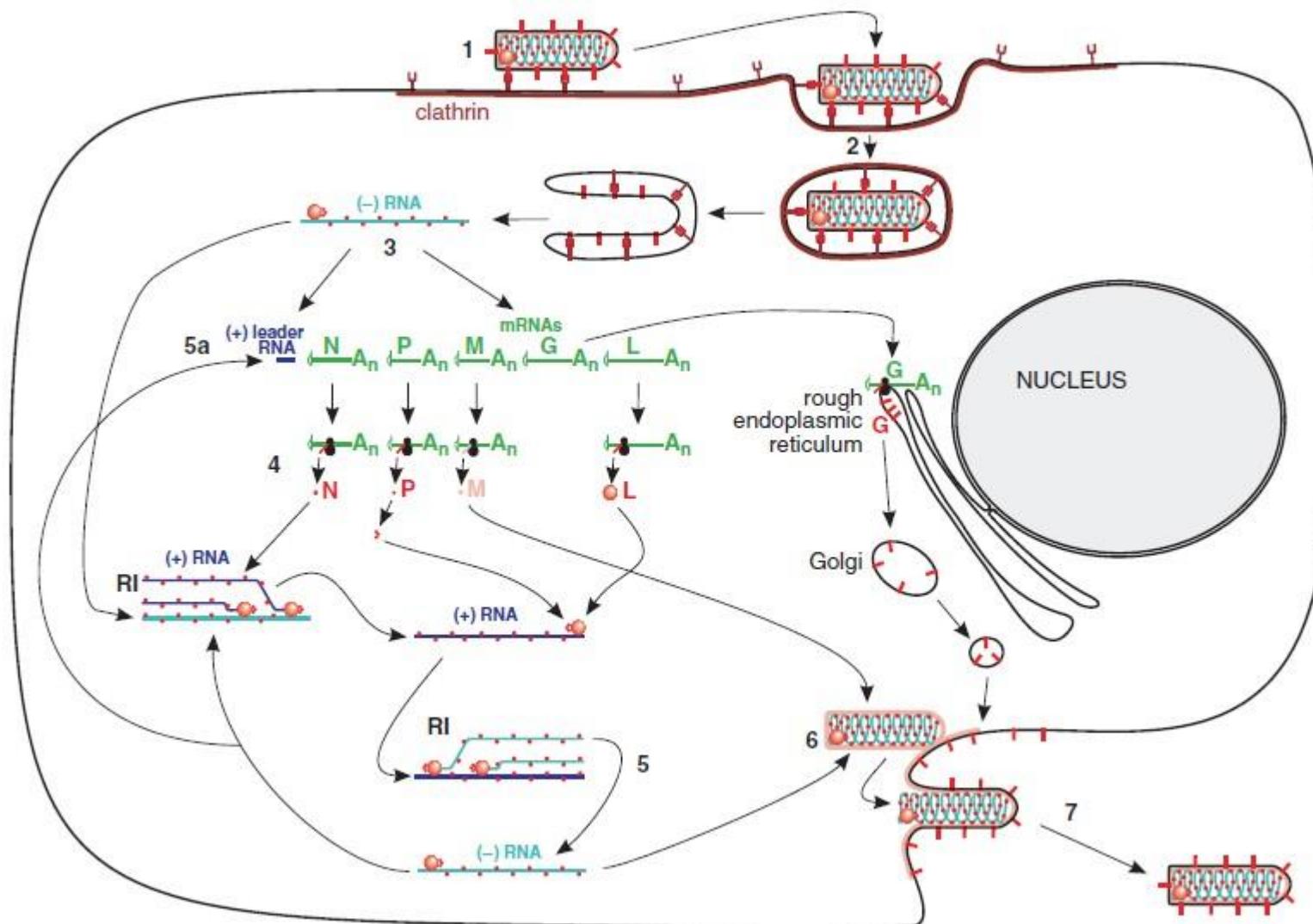


4. Estrategias de replicación de virus ARN Grupo V (Rhabdoviridae/Paramyxoviridae)

Todo el ciclo ocurre en el citoplasma celular

Primer evento dentro de la célula es la Transcripción que es secuencial

Necesita de un intermediario de ARN polaridad positiva para la replicación



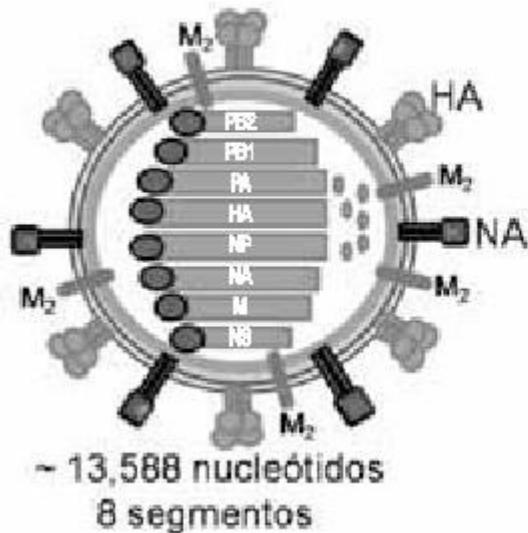
4. Estrategias de replicación de virus ARN Grupo V (Orthomyxoviridae)

Virus ARN de polaridad negativa segmentados (7 o 8)

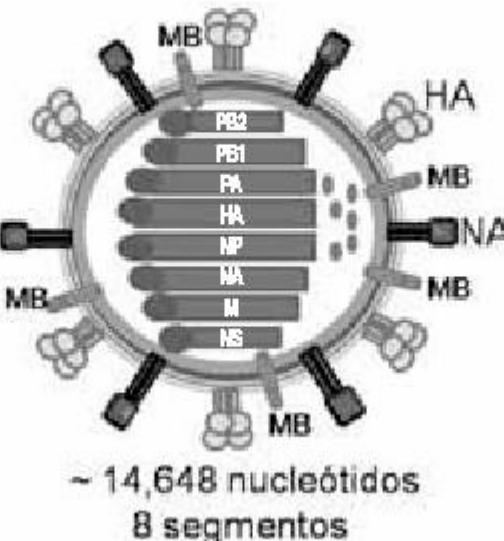
Replicación del genoma en el núcleo celular

Llevan asociados una ARNpolimerasa-ARNdependiente

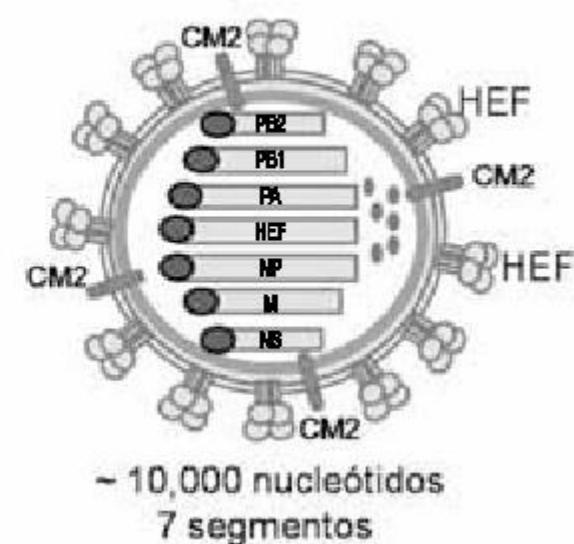
Influenzavirus A



Influenzavirus B



Influenzavirus C



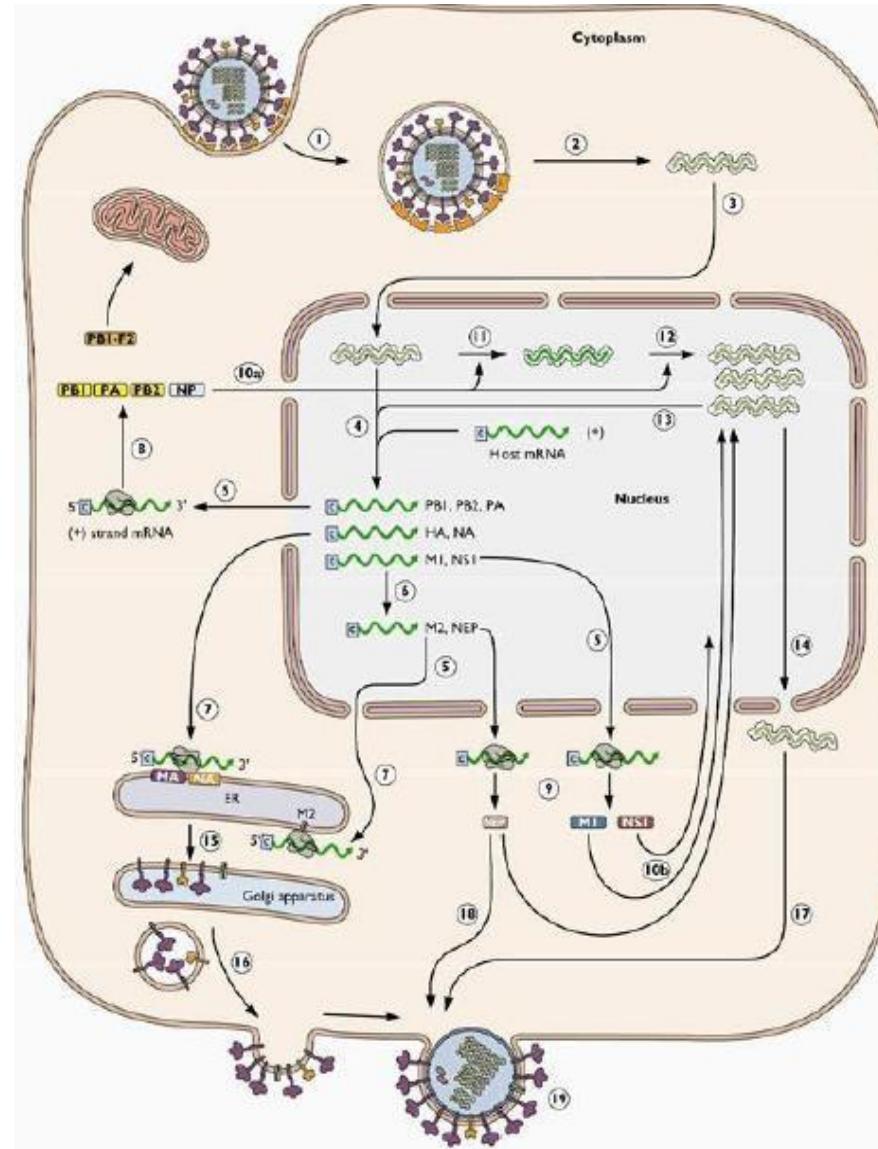
4. Estrategias de replicación de virus ARN Grupo V (Orthomyxoviridae)

Ciclo de multiplicación de Influenza

La replicación ocurre en el núcleo celular

Primer evento dentro de la célula es la Transcripción

Utiliza los CAP de los ARNm celulares

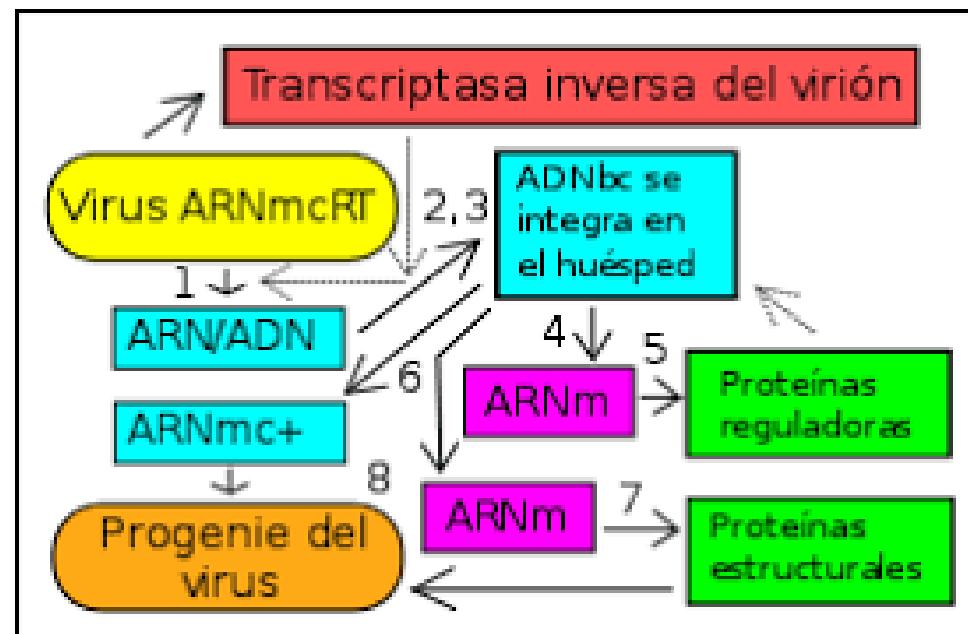


Necesita de un intermediario de ARN polaridad positiva para la replicación

4. Estrategias de replicación de virus ARN Grupo VI (Retroviviridae)

Virus de genoma ARN con retrotranscriptasa

Replicación del genoma en el citoplasma y el núcleo celular



4. Estrategias de replicación de virus ARN Grupo VI (Retroviviridae)

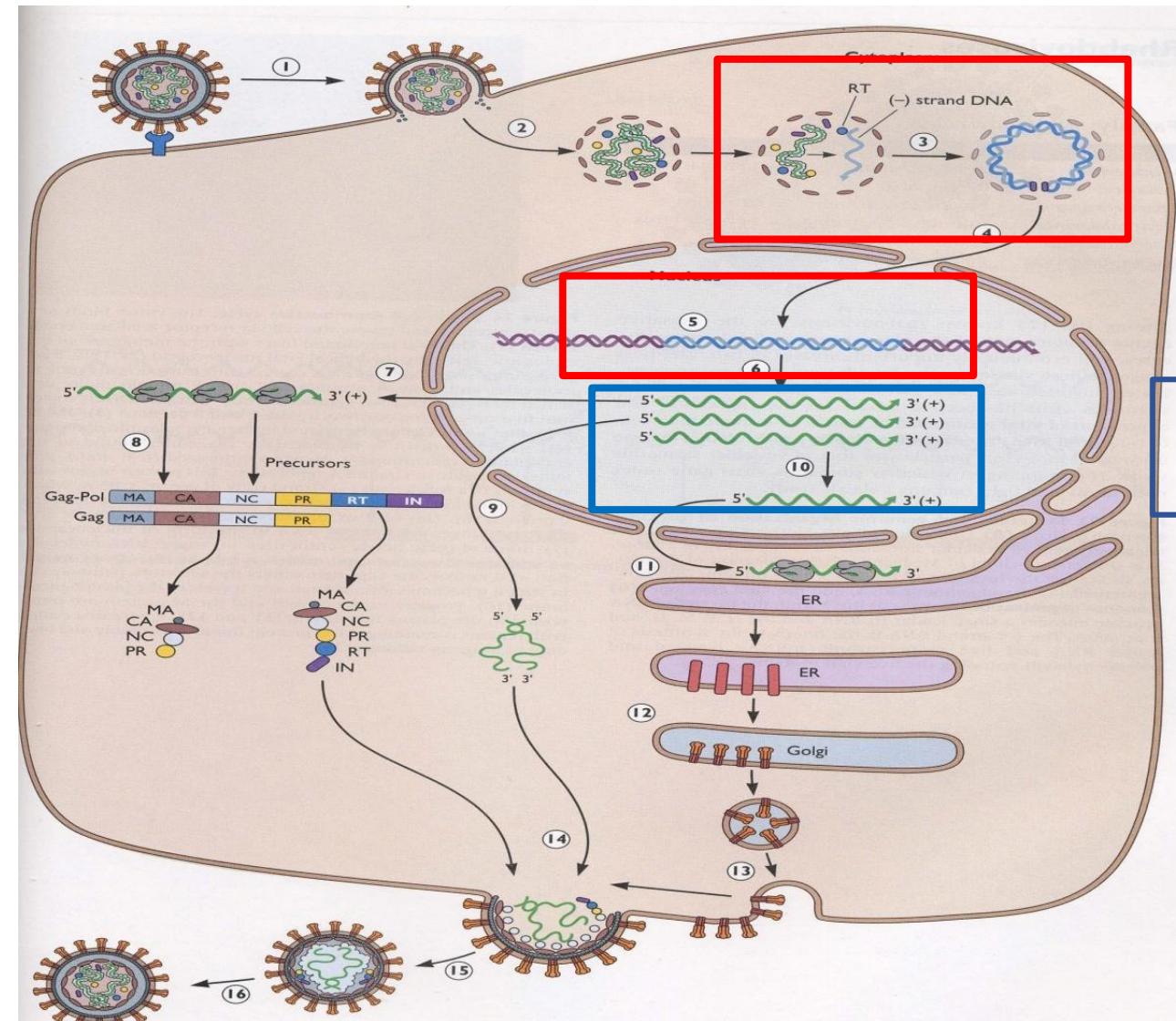
Ciclo de multiplicación de los Retrovirus

La replicación ocurre en el citoplasma y el núcleo celular

Primer evento dentro de la célula es la retrotranscripción (RT)



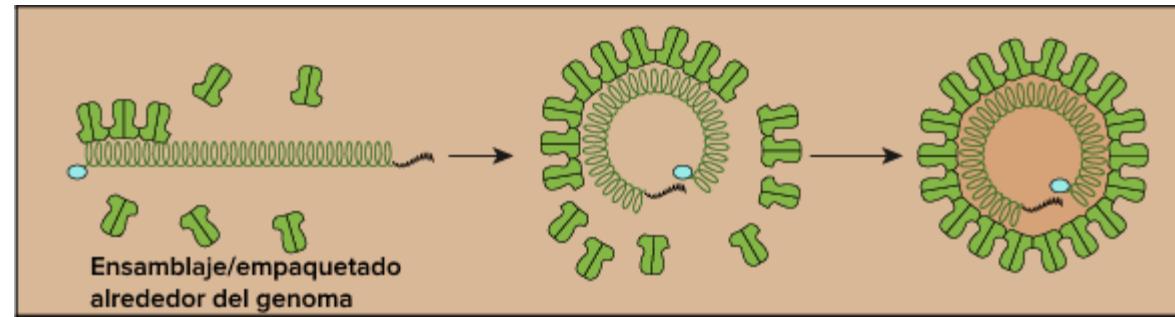
En el núcleo integración con el ADN celular (Provirus)



Transcripción ARN polimerasa II celular

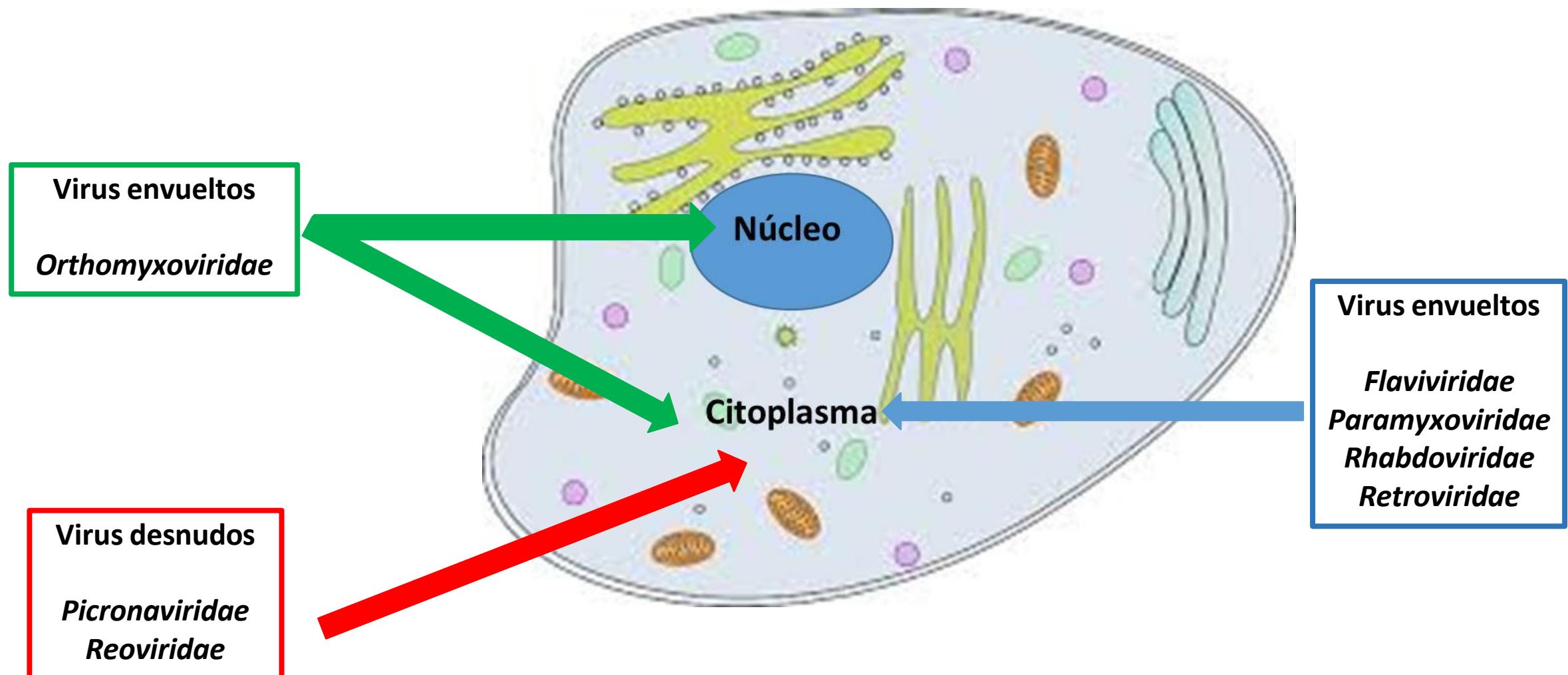
5. Ensamblaje

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



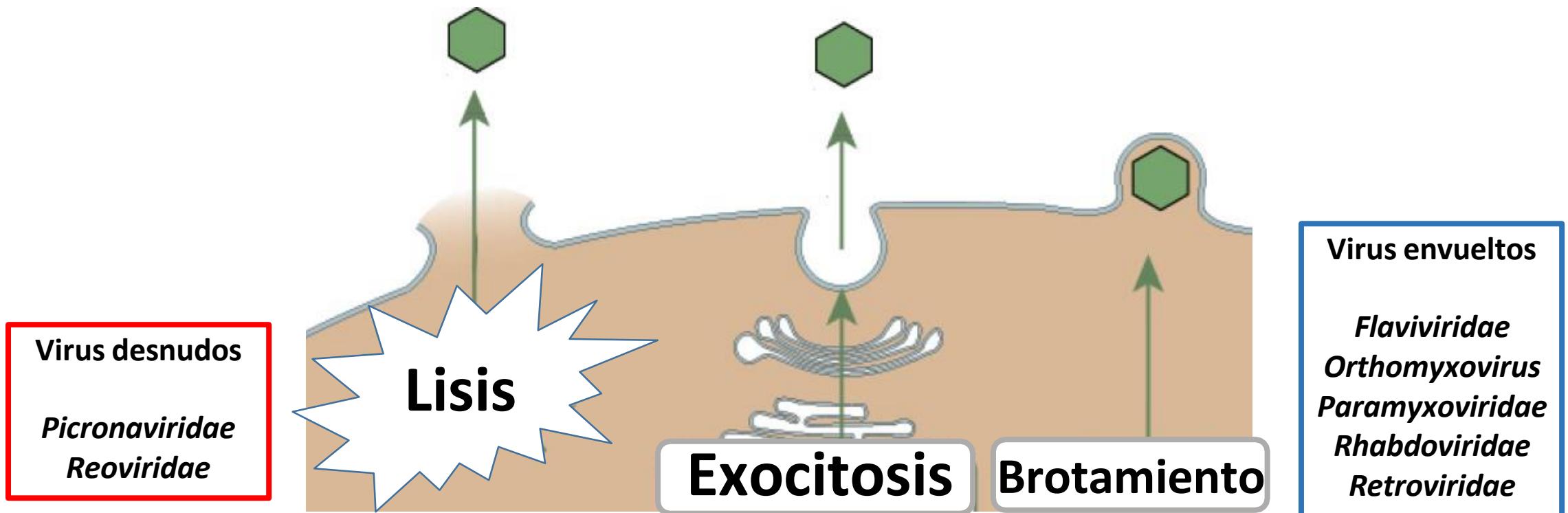
Una vez formadas las partículas virales ocurre la etapa de salida de las mismas al exterior celular.

5. Ensamblaje



6. Egreso o liberación

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



¿Por qué son tan exitosos los virus de ARN?

ARN

- Simple cadena



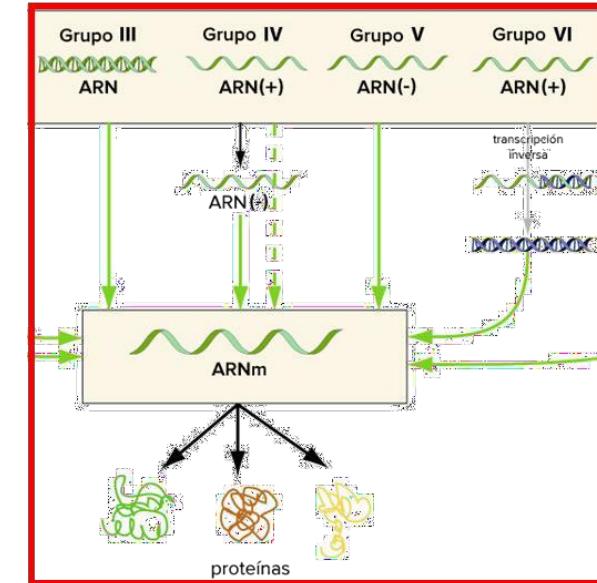
- Doble cadena



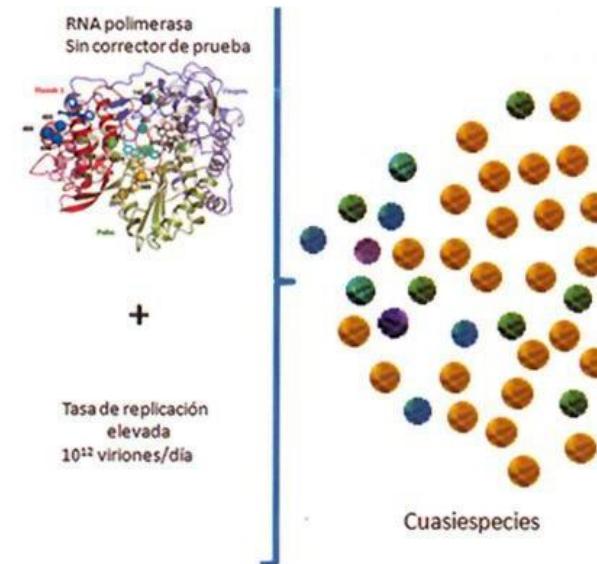
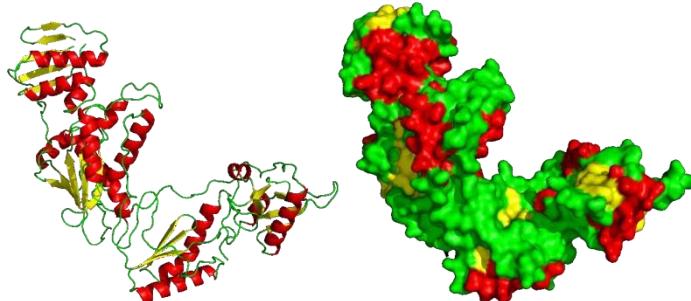
- Doble cadena segmentada



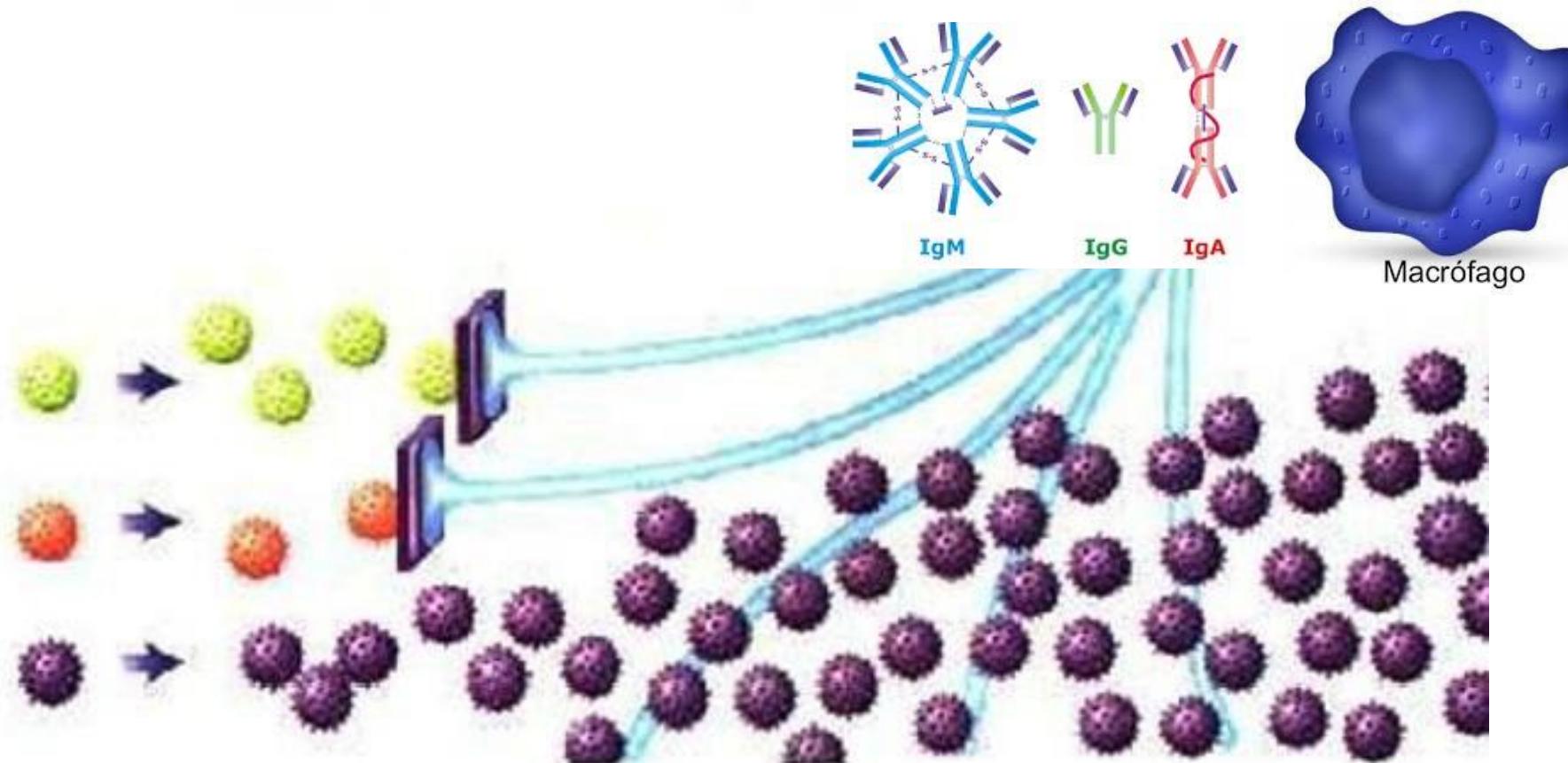
- Simple cadena segmentada



Polimerasas virales



La variabilidad genética



Síntesis

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

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

La replicación del genoma viral es un paso crucial en la multiplicación viral y depende de proteínas virales específicas para cada virus (ARN replicasas y Retrotranscriptasas)

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

En conclusión la gran diversidad de virus ARN sumado a las diferentes estrategias de multiplicación genera en estos agentes infecciosos un proceso de variabilidad 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
- <https://viralzone.expasy.org/>