

Parti del testo “Introduzione alla Virologia Moderna” da consultare per questa lezione

- **Capitolo 4**

Variabilità genetica: mutazioni

variabilità antigenica e adattamento

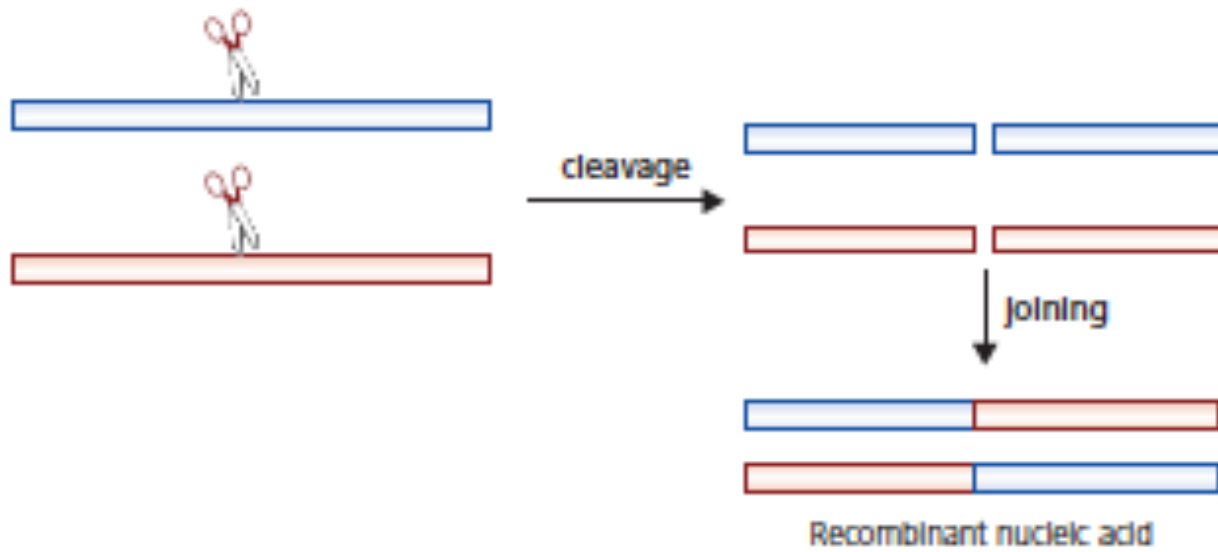
- In alcuni virus la frequenza di mutazioni è molto elevata e può raggiungere 10^{-3} 10^{-4} per nucleotide incorporato (p.e. virus con genoma ad RNA), mentre in altri i valori sono simili a quelli riscontrati per il DNA cellulare, da 10^{-8} a 10^{-11} (p.e. herpesvirus e altri virus con genoma a DNA)
- Queste differenze sono associate alle modalità di replicazione del genoma, infatti, la frequenza di errori della trascrittasi inversa e delle RNA polimerasi RNA-dipendenti è più alta di quella della DNA polimerasi DNA-dipendente
- Alcuni virus con genoma a RNA potrebbero arrivare a mutagenizzare ogni singola base del proprio genoma durante un solo ciclo replicativo.
- L'insieme delle varianti molecolari generate durante un ciclo replicativo sono note come “**quasispecie**” e sono caratteristiche di molte famiglie di virus a RNA

Interazioni genetiche tra virus

- Si verificano frequentemente in natura dal momento che un ospite può essere infettato da più di un virus (**superinfezione**)
- Le interazioni genetiche più importanti sono rappresentate da **Ricombinazione** e **Riassortimento**

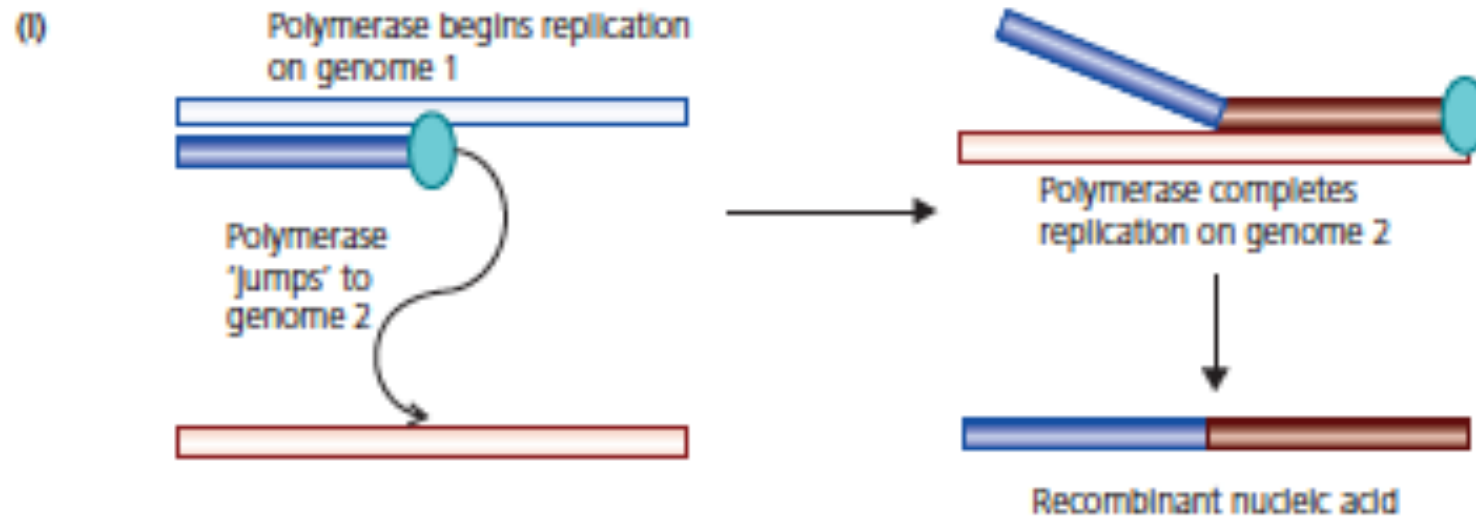
Ricombinazione genomi a DNA

(II)

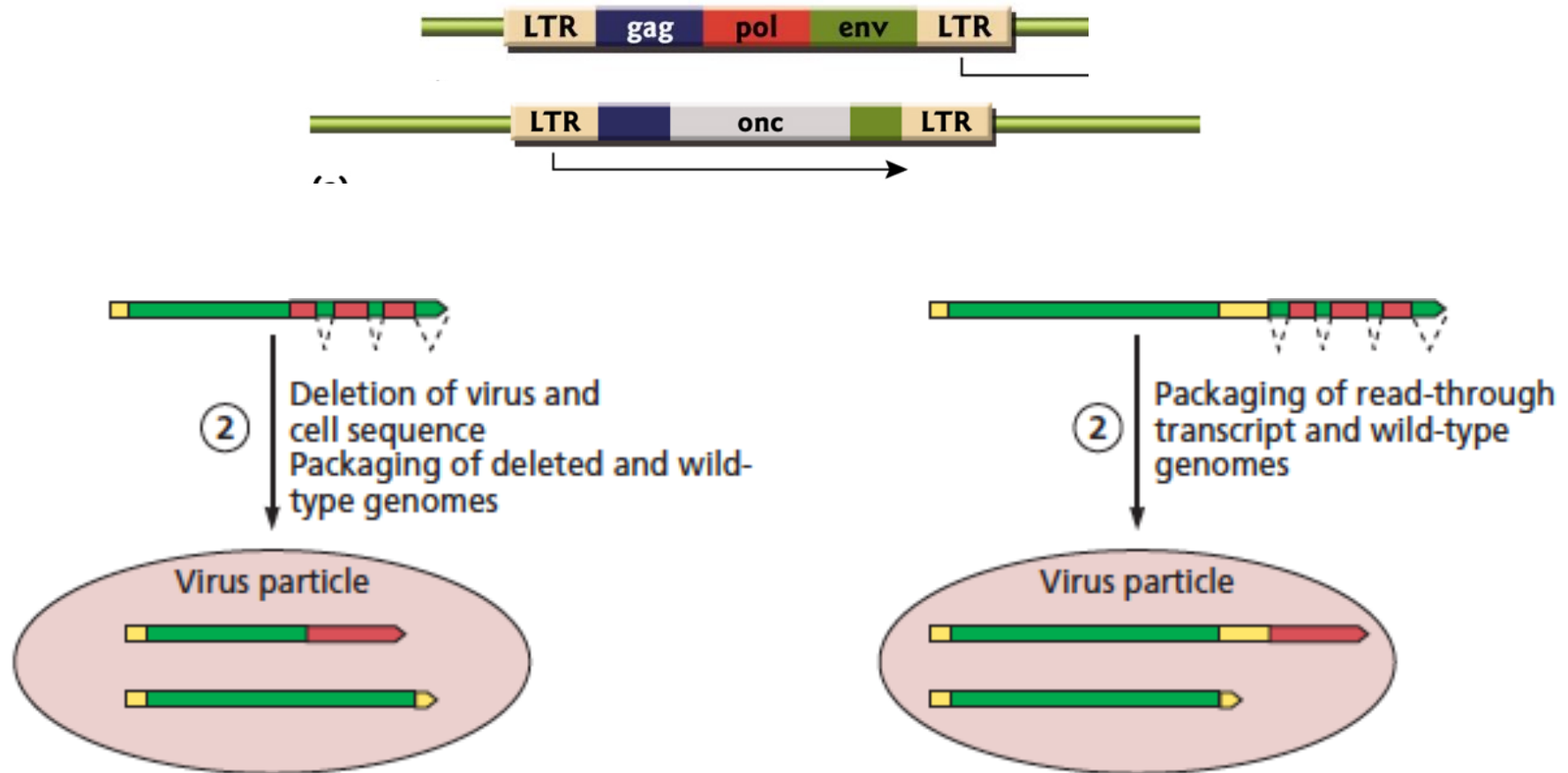


(b)

Ricombinazione genomi ad RNA

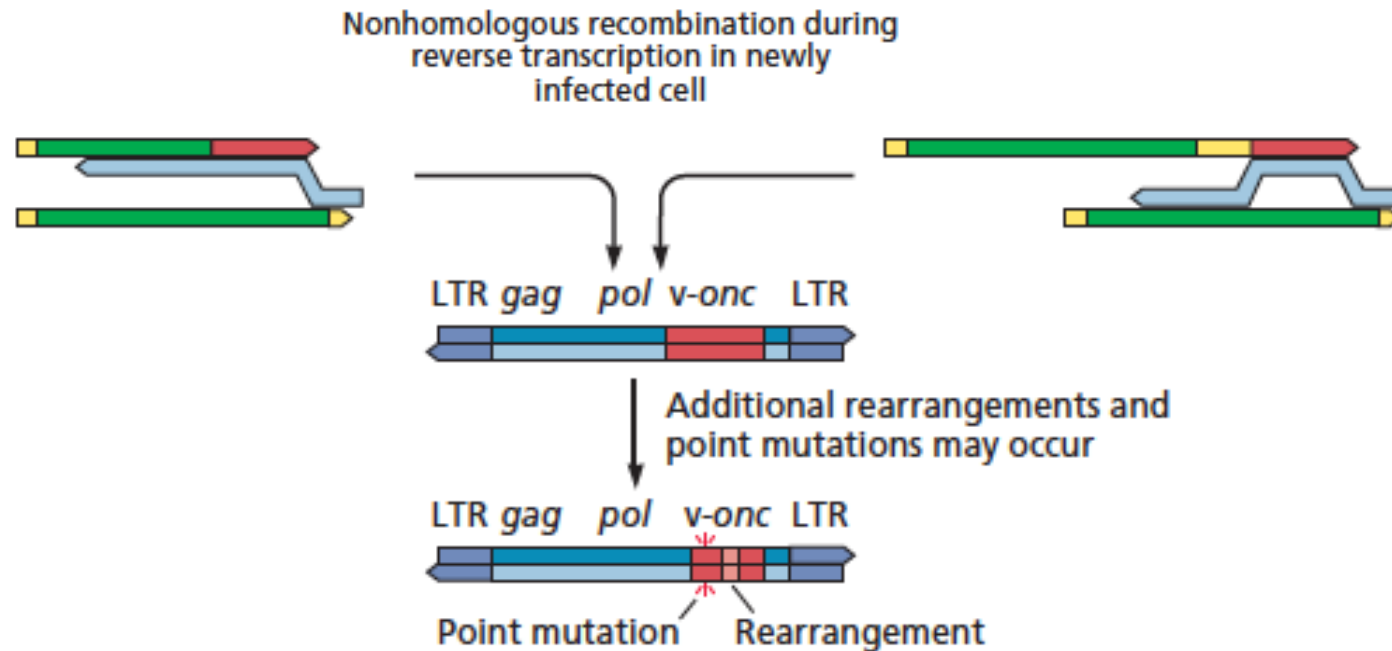


Possible mechanisms for oncogene capture by retroviruses



Chimeric RNA molecules that include the viral packaging signal can be incorporated efficiently into viral particles with a wild-type genome produced from another provirus in the same cell.

Possible mechanisms for oncogene capture by retroviruses

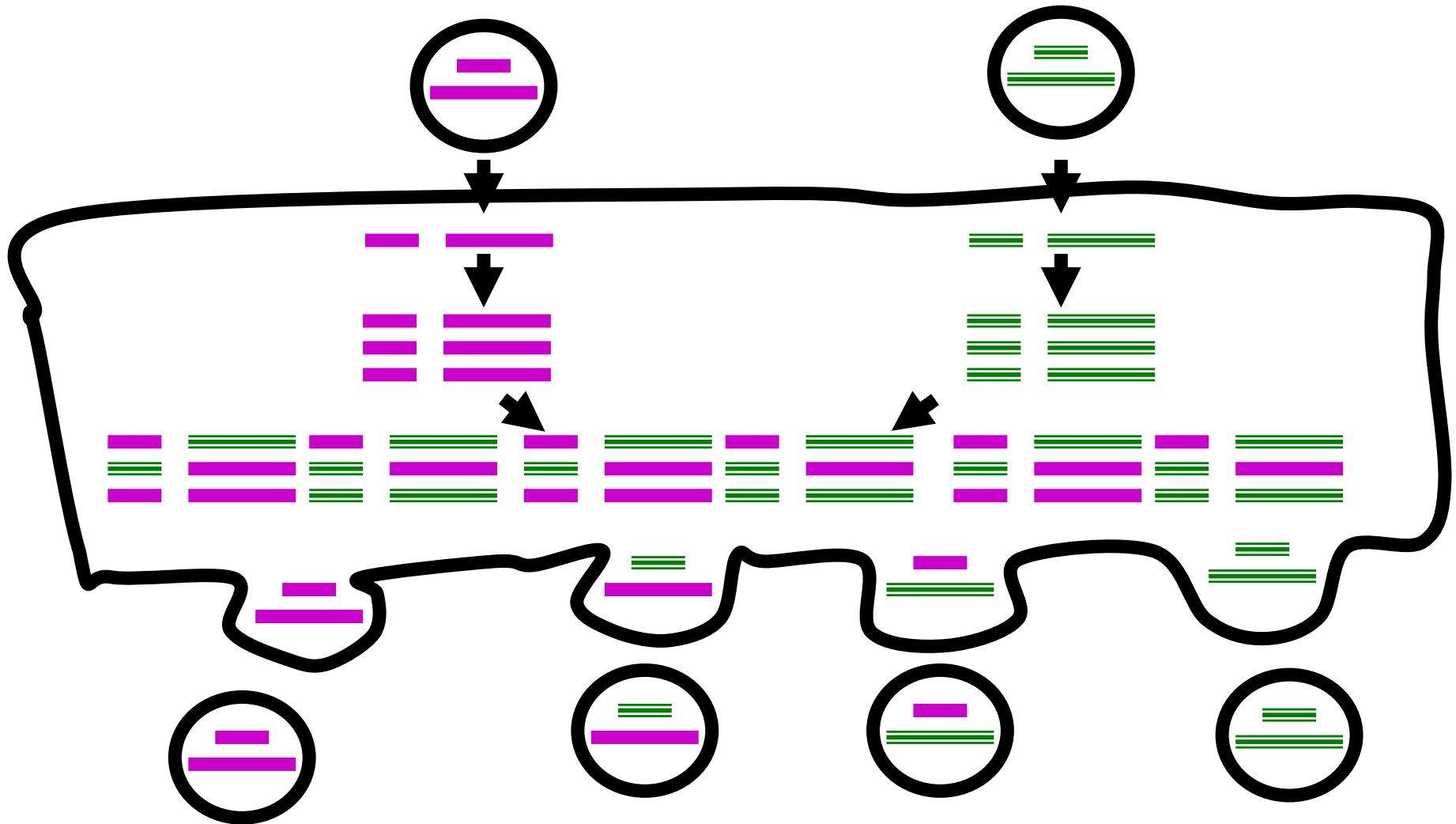


A second recombination reaction, during reverse transcription is then required to add right-end viral sequences to the recombinant. At a minimum, these right-end sequences must include signals for subsequent integration of the recombinant viral DNA into the genome of the newly infected host cell, from which the transduced gene is then expressed. Important additional mutations and rearrangements probably occur during subsequent virus replication.

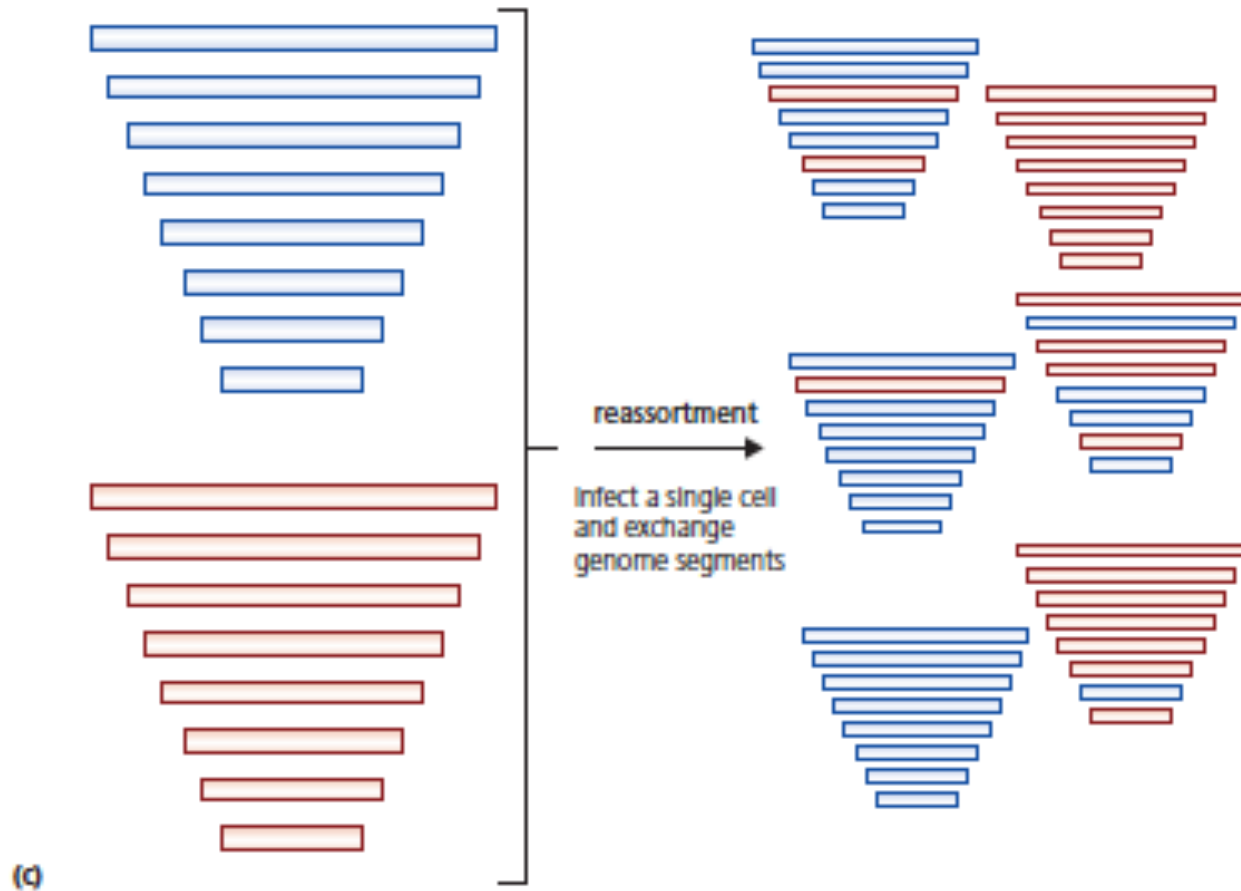
Riassortimento genico

- Nei virus con genomi segmentati, durante la superinfezione, i vari segmenti genomici possono mischiarsi a caso durante la fase di assemblaggio dei nuovi virioni
- La progenie virale riceverà almeno una copia di ogni segmento genomico, ma non necessariamente proveniente dallo stesso virus.

Riassortimento genico



Riassortimento genico



Riassortimento genico

- Il virus dell'influenza ha 8 segmenti genomici quindi, durante una superinfezione da parte di due sottotipi diversi, potrebbero generarsi virioni con $2^8 = 256$ possibili corredi genetici diversi.

Variabilità antigenica

Virus dell'Influenza

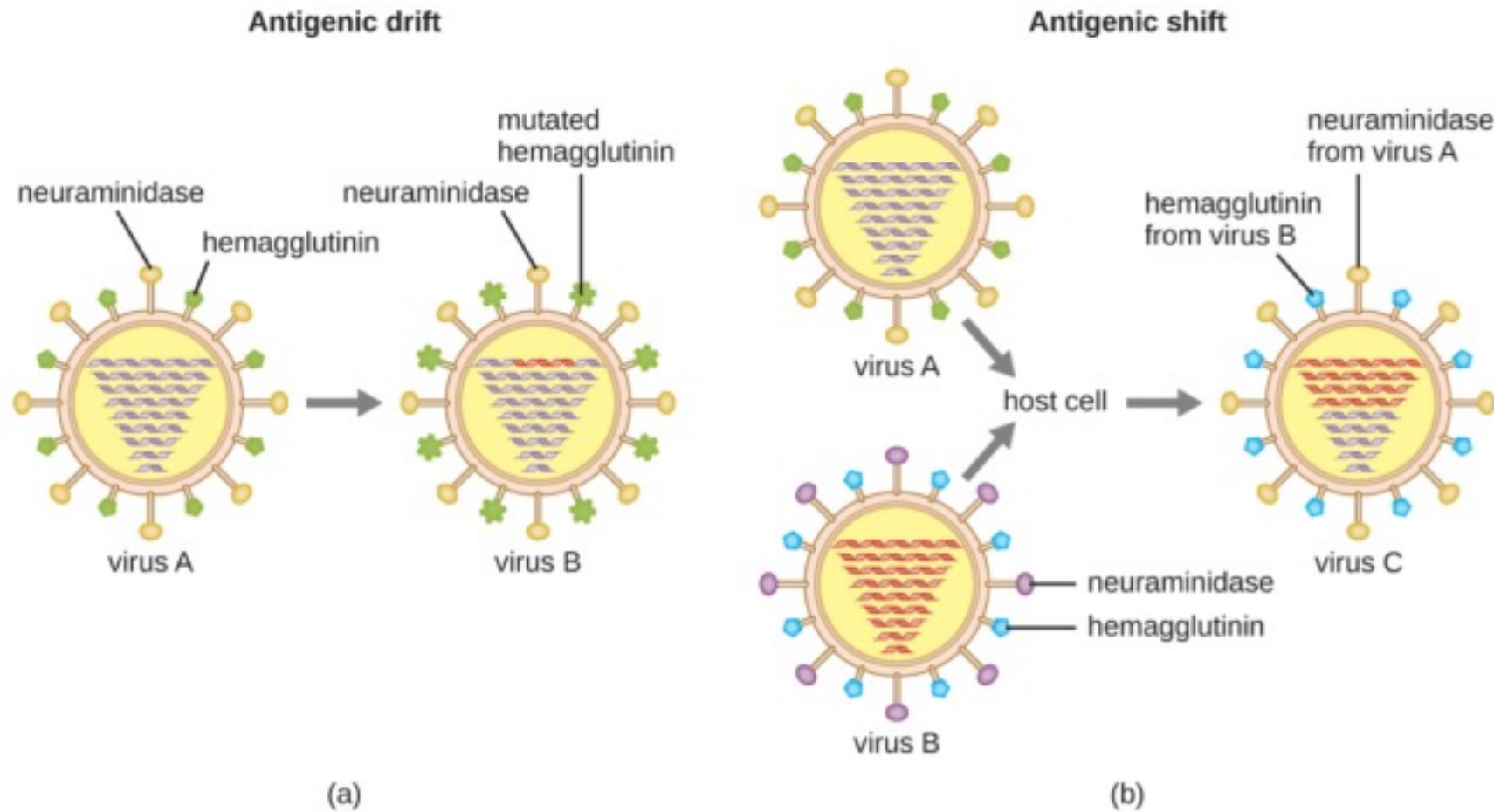
- Varianti antigeniche sono il risultato di due processi distinti:

Antigenic drift: o deriva antigenica. Comparsa di ceppi con proteine di superficie (antigeni) lievemente, ma spesso sufficientemente alterate da evadere la risposta dell'ospite e permetterne la diffusione nella popolazione

Antigenic shift: o “spostamento” antigenico. Acquisizione di proteine di superficie completamente nuove attraverso il riassortimento genico. In presenza di un antigenic shift, la maggior parte degli individui presenta una bassa o assente protezione verso il nuovo virus riassortante.

Variabilità antigenica

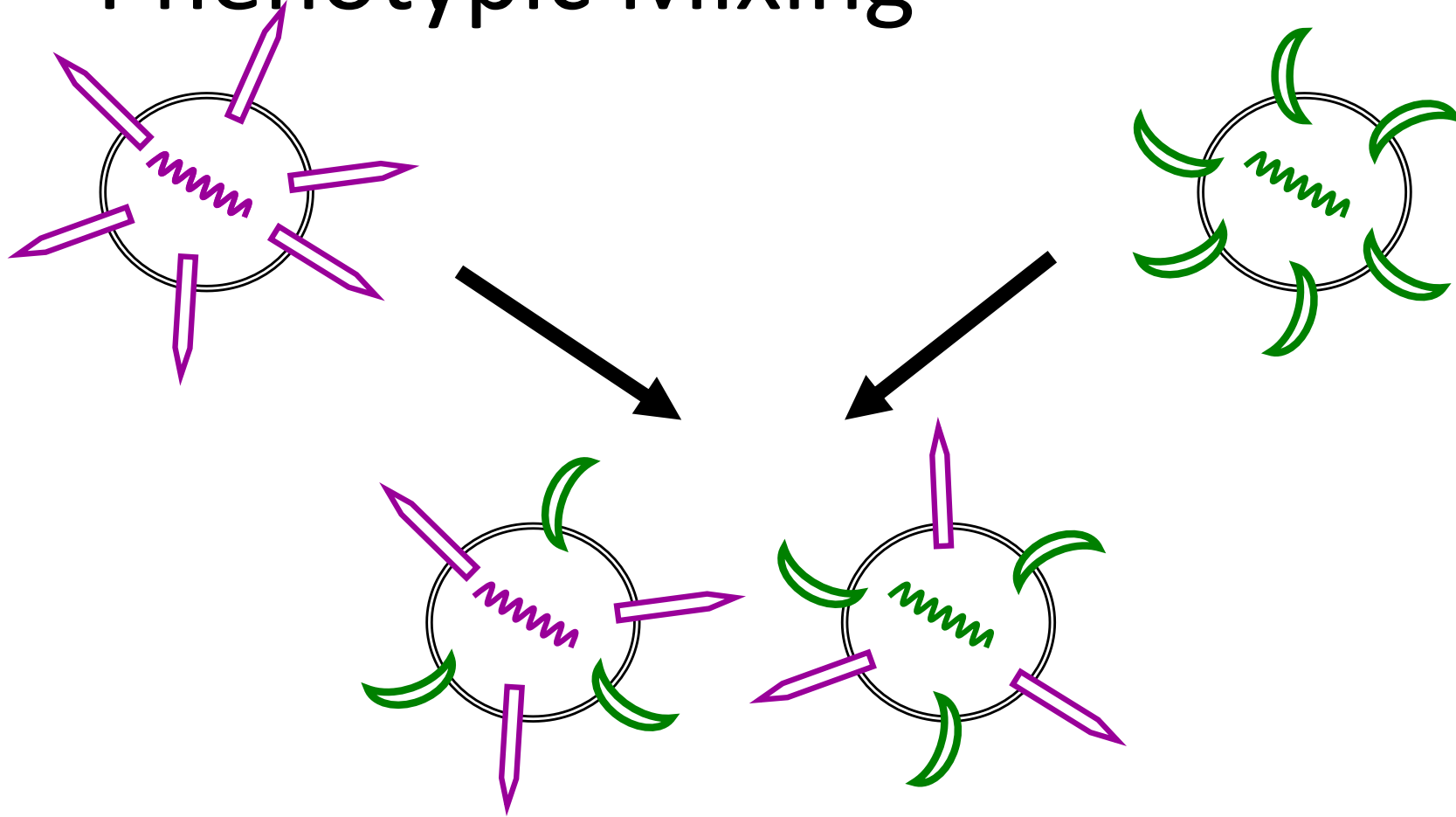
Virus dell'Influenza



Interazioni non-genetiche tra virus

Phenotypic mixing: il capsid/envelope della progenie contiene proteine derivanti da entrambi i virus, oppure il genoma di un virus può essere incapsidato nell'involucro di un altro virus (**pseudotyping**). Il risultato sono virioni fenotipicamente diversi ma privi di qualsiasi modificazione genetica. Nella infezione successiva verranno nuovamente generati i virioni parentali

Phenotypic Mixing

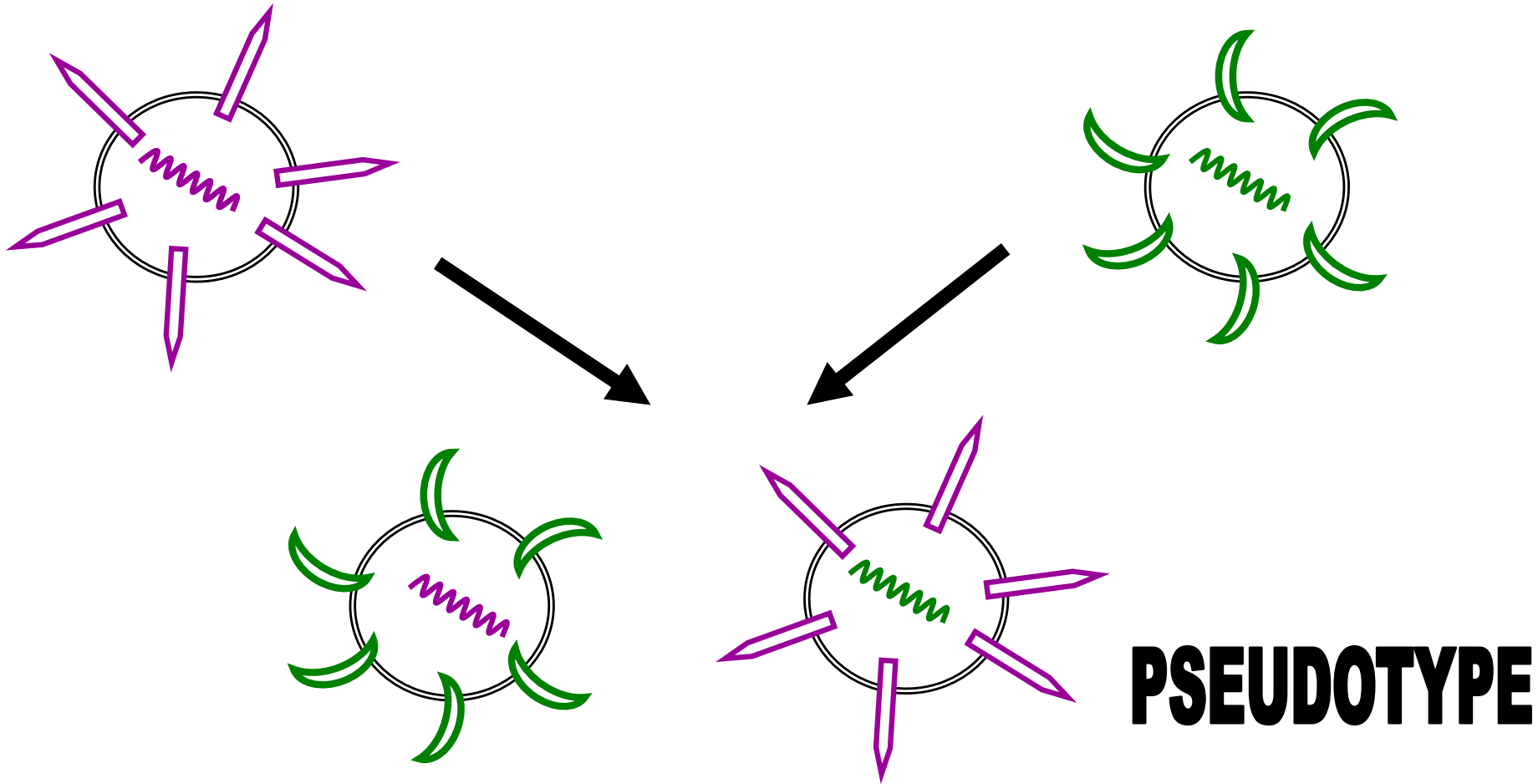


no changes in genome

possibly altered host range

possibly resistant to antibody neutralization

PHENOTYPIC MIXING



Complementazione

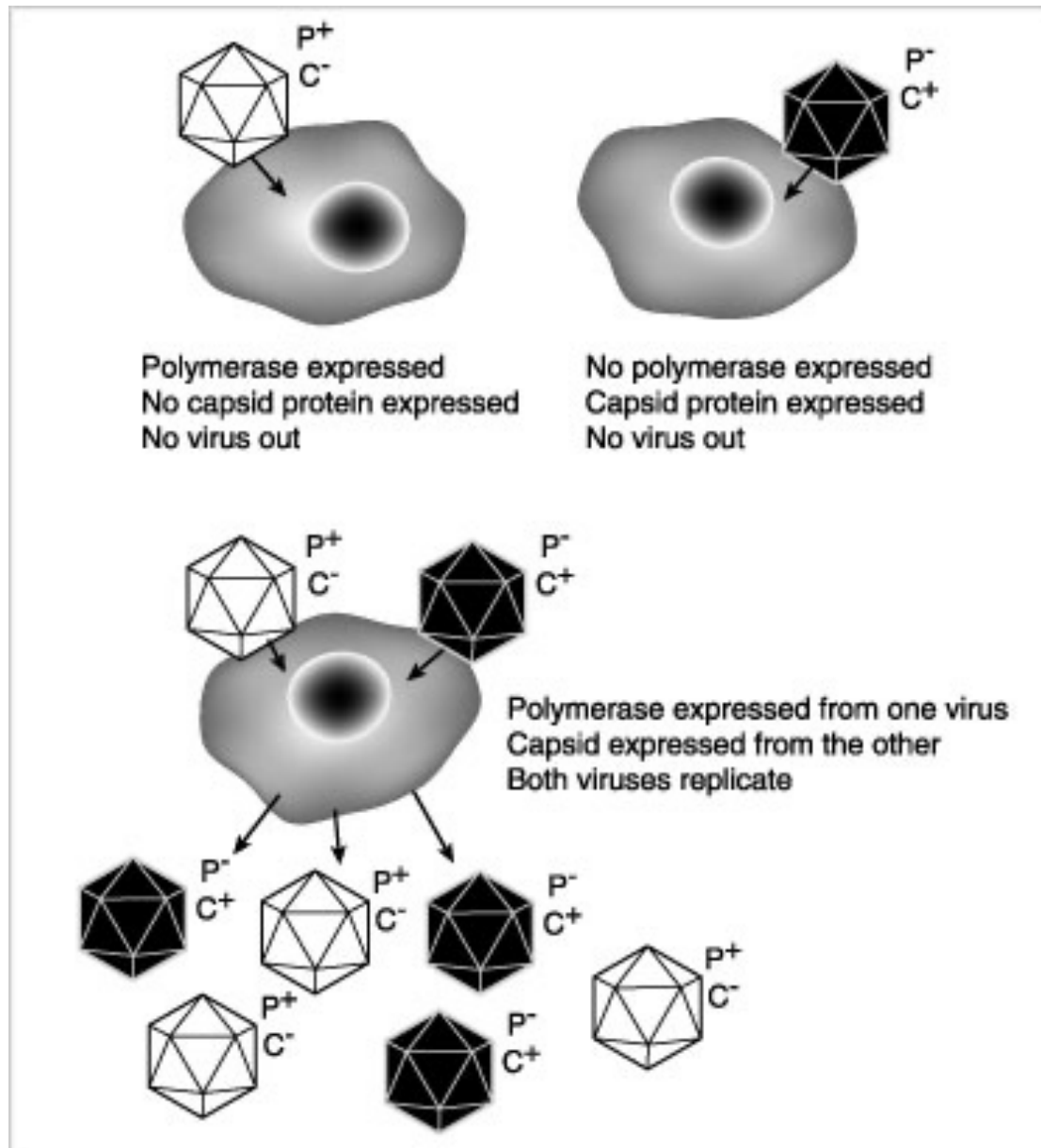
- La complementazione risulta dall'interazione dei prodotti virali durante una superinfezione che ha come esito il rilascio di uno o entrambi i virus infettanti (la cui efficienza di replicazione sarà aumentata), che tuttavia possono rimanere inalterati dal punto di vista genetico
- Nella superinfezione uno dei virus fornisce il prodotto funzionale ad un altro virus che è difettivo per quella stessa funzione

Complementazione

Complementazione allelica (intragenica) si verifica quando differenti mutanti hanno difetti complementanti nella stessa proteina, in diversi domini funzionali, o in diverse subunità di una proteina multimerica (rara)

Complementazione non allelica (intergenica) risulta da mutanti con difetti in geni diversi (la più comune)

Complementazione



Complementazione

La complementazione può essere **asimmetrica** quando soltanto uno dei virus infettanti trarrà vantaggio.

Un esempio di complementazione asimmetrica presente in natura è rappresentato dalla funzione **helper** esplicata da un virus wt replicazione-competente verso un mutante replicazione-difettivo. In questi casi il wt è definito **virus "helper"**. Un classico esempio è dato dai retrovirus trasformanti contenenti oncogeni (detti trasformanti acuti), generalmente difettivi per la replicazione

Complementazione

