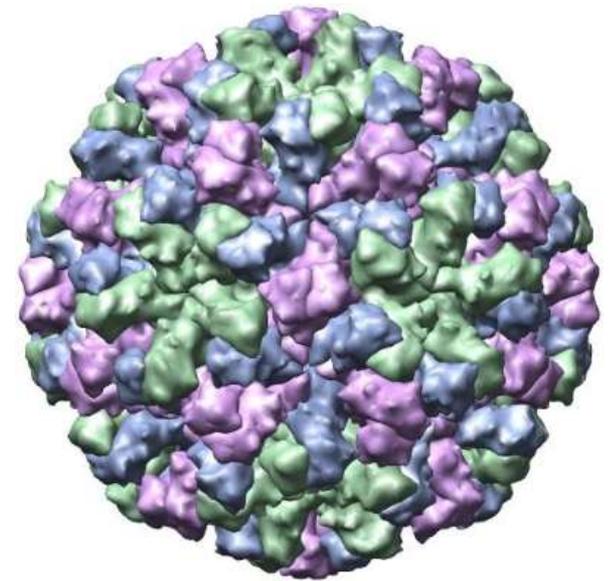


UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
INSTITUTO BIOMÉDICO  
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA E PARASITOLOGIA  
DISCIPLINA DE VIROLOGIA

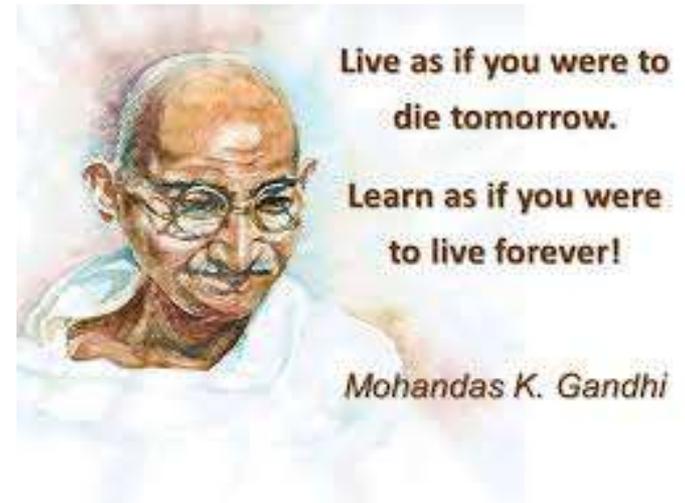
# Introdução à Virologia



Rafael B. Varella  
Prof. Adjunto de Virologia

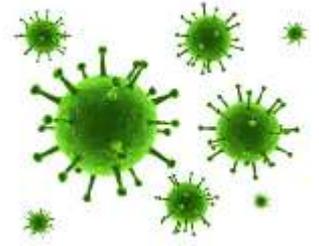
# Regras de convivência pacífica

- Começo da aula cerca de 5 min após às 14h
- Evitar saídas desnecessárias
- **Celulares desligados**

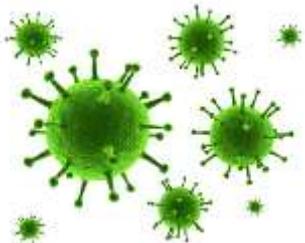


# DEFINIÇÃO:

O que são vírus?



“Vírus: pequenos *parasitas intracelulares obrigatórios* que *não possuem metabolismo próprio*. Os vírus utilizam o aparato enzimático da célula hospedeira para síntese de seus componentes e sua perpetuação na natureza.”



“Os vírus são infecciosos e potencialmente patogênicos; são portadores de um único tipo de ácido nucléico (DNA ou RNA); reproduzidos a partir de seu material genético; incapazes de crescer e se dividir; e desprovidos de sistema de Lipman”



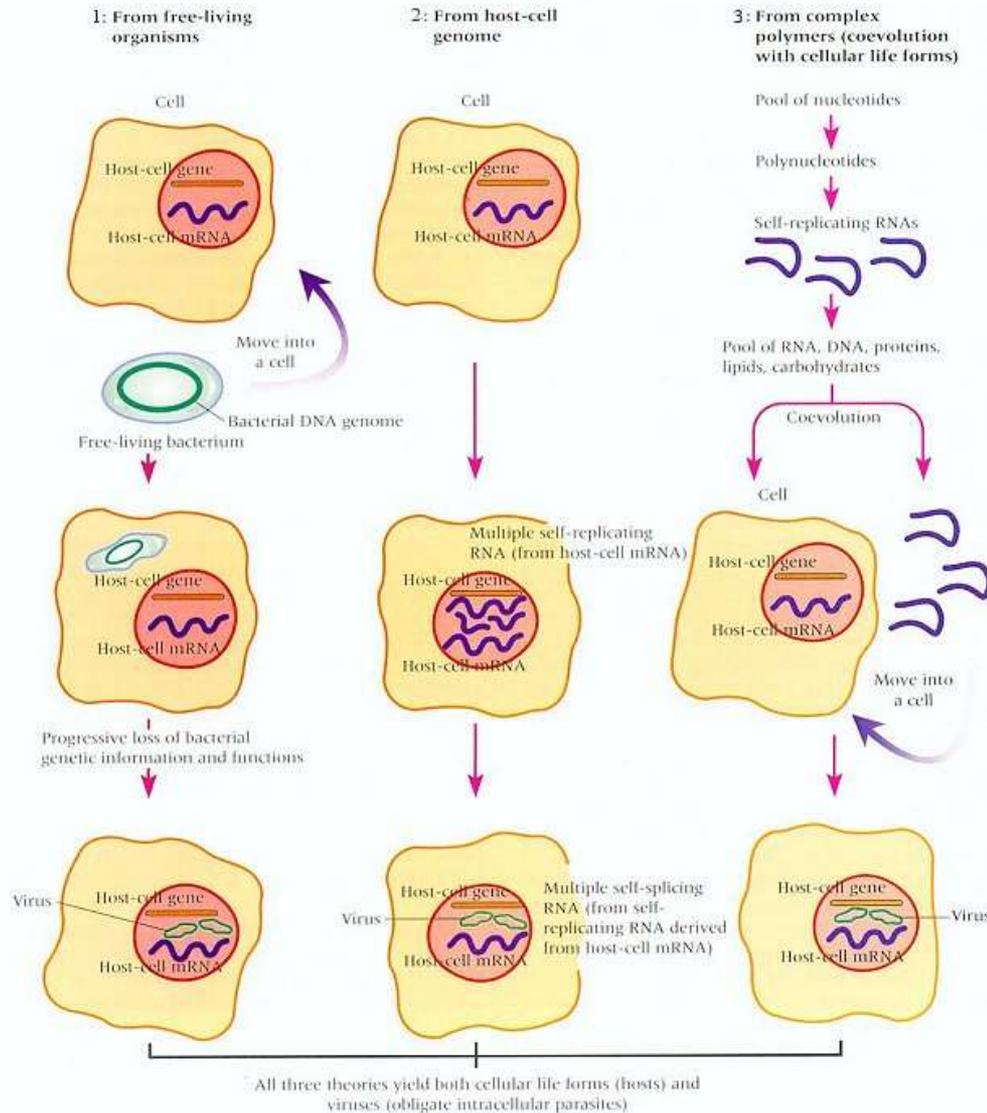
Andre Lwoff

## Vírus vs. bactérias

	<b>Bactérias</b>	<b>Vírus</b>
■ Tamanho	Maior	Menor (20–400 nm)
■ Visualizado pela microscopia óptica	Sim	Não, exceto os poxvírus/mimivírus
■ Crescimento em meio artificial	Sim	Não
■ Contêm DNA e RNA	Sim	Não
■ Divisão por fissão binária	Sim	Não
■ Ribossomos presentes	Sim	Não
■ Contém ácido murâmico	Sim	Não
■ Sensível a antibióticos	Sim	Não
■ Motilidade	Sim/Não	Não

# Possível origem dos vírus

## POSSIBLE ORIGINS OF VIRUSES





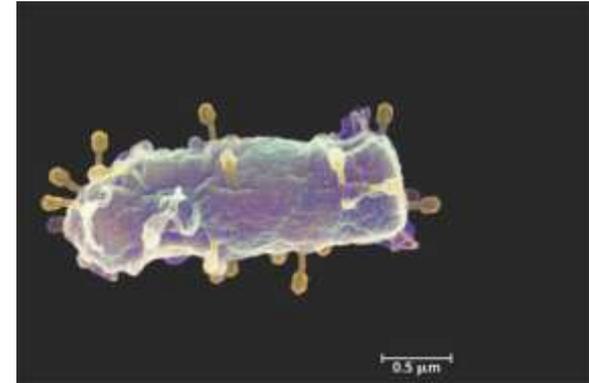
Por que estudar vírus?



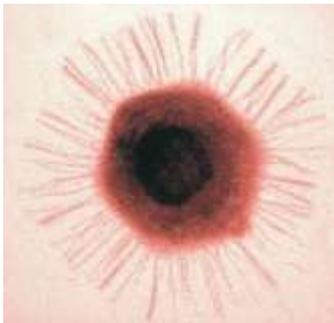
# Os vírus possuem maior diversidade biológica do que bactérias, plantas e animais.



Vírus do mosaico do tabaco

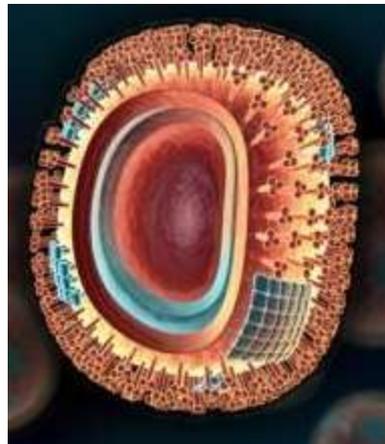


Fagos T4 infectando E. coli

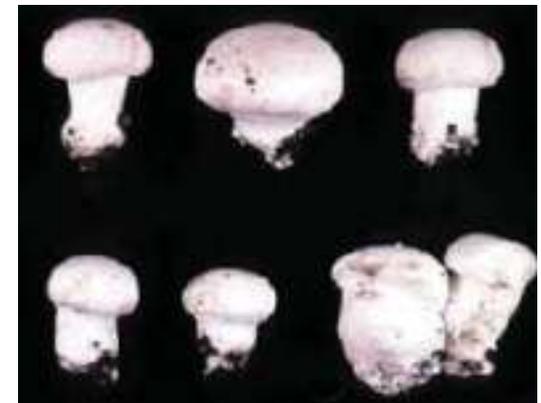


Mimivírus

Acanthamoeba polyphaga



Vírus Influenza

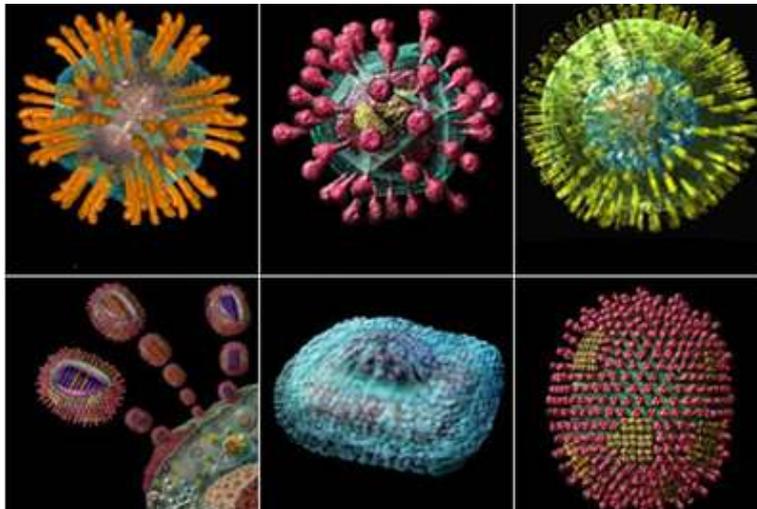


Vírus X4

**ONDE HÁ VIDA, HÁ VÍRUS**

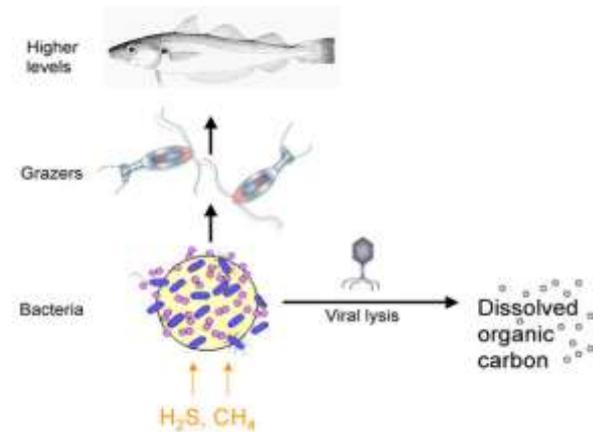
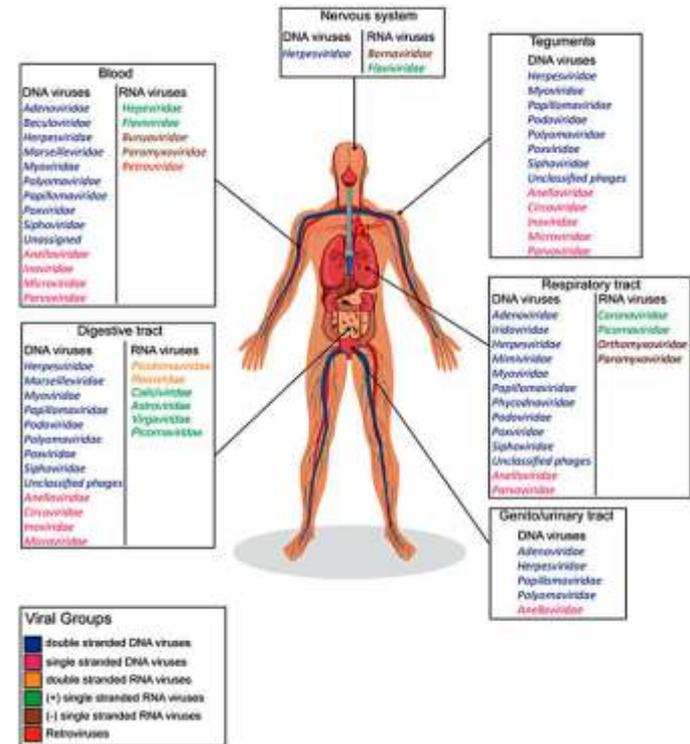
# HISTÓRICO

- 1876 Adolf Meyer: Mostra que a Doença do Mosaico do Tabaco é contagiosa
- 1892 Iwanowski: “Doença do Mosaico do Tabaco é causada por um agente filtrável”
- 1898 Martinus Beijerinck: *Fluidum vivum contagiosum*
- 1898 (Loeffler & Frosch): “*fluidum contagiosum*” da febre aftosa
- 1901 (Walter Reed): “*fluidum contagiosum*” da febre amarela
- 1917 (Felix d’Herelle): Bacteriófagos
- 1930: Invenção do Microscópio eletrônico
- 1950-1960: Necessidade de classificação e nomenclatura universal

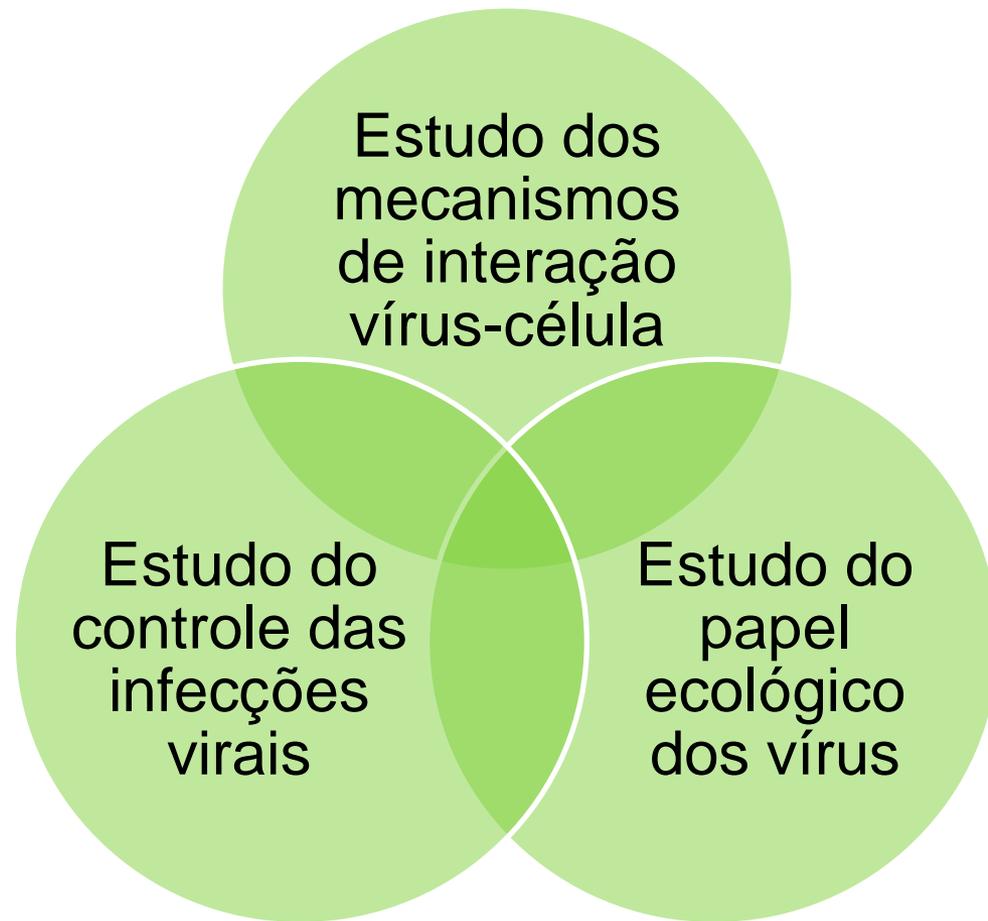


# Novos conceitos

- Vírus são os agentes intracelulares mais abundantes do organismo
- A associação vírus-hospedeiro seria mais que parasito-hospedeiro
- Estudos atuais mostram a presença de vírus em condições não patogênicas: O VIROMA
- Ecologia Viral: vírus como motores energéticos da natureza. Recicladores de material orgânico
- Estimativa de  $10^{31}$  partículas virais no planeta (10:1 bactéria)
- 8% do nosso genoma é composto de retrovírus: proteínas essenciais (sincitinas)
- Vírus são os principais agentes de pressão seletiva em proteínas de mamíferos



# Desafios em Virologia





# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1966

"for his discovery of tumour-inducing viruses"

"for his discoveries concerning hormonal treatment of prostatic cancer"



**Peyton Rous**

🕒 1/2 of the prize

USA



**Charles Brenton Huggins**

🕒 1/2 of the prize

USA

# Grandes nomes da virologia



# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1965

"for their discoveries concerning genetic control of enzyme and virus synthesis"



**François Jacob**

🕒 1/3 of the prize

France

Institut Pasteur  
Paris, France



**André Lwoff**

🕒 1/3 of the prize

France

Institut Pasteur  
Paris, France



**Jacques Monod**

🕒 1/3 of the prize

France

Institut Pasteur  
Paris, France



## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1969

"for their discoveries concerning the replication mechanism and the genetic structure of viruses"



**Max Delbrück**

🕒 1/3 of the prize

USA



**Alfred D. Hershey**

🕒 1/3 of the prize

USA



**Salvador E. Luria**

🕒 1/3 of the prize

USA



A. Epstein



Y Barr

Descrição do primeiro oncovírus humano em 1964



## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1975

"for their discoveries concerning the interaction between tumour viruses and the genetic material of the cell"



**David Baltimore**

🕒 1/3 of the prize

USA

Massachusetts Institute



**Renato Dulbecco**

🕒 1/3 of the prize

USA

Imperial Cancer



**Howard Martin Temin**

🕒 1/3 of the prize

USA

University of Wisconsin



Share this: 1

# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1989



J. Michael Bishop  
Prize share: 1/2



Harold E. Varmus  
Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1989 was awarded jointly to J. Michael Bishop and Harold E. Varmus *"for their discovery of the cellular origin of retroviral oncogenes"*

## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008

"for his discovery of human papilloma viruses causing cervical cancer"

"for their discovery of human immunodeficiency virus"



Photo: U. Montan

**Harald zur Hausen**  
1/2 of the prize  
Germany



Photo: U. Montan

**Françoise Barré-Sinoussi**  
1/4 of the prize  
France



Photo: U. Montan

**Luc Montagnier**  
1/4 of the prize  
France

# CLASSIFICAÇÃO

- Inicialmente: vírus eram classificados de acordo com o quadro clínico
- 1966 – International Committee of Nomenclature of Viruses (ICNV)
- 1973- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)

---

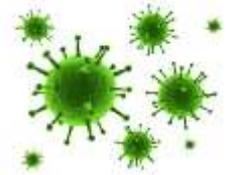
<b>ORDEM</b>	<b>_ <i>virales</i></b>	<b><i>Mononegavirales</i></b>
<b>FAMÍLIA</b>	<b>_ <i>viridae</i></b>	<b><i>Paramyxoviridae</i></b>
<b>SUB-FAMÍLIA</b>	<b>_ <i>virinae</i></b>	<b><i>Paramyxovirinae</i></b>
<b>GÊNERO</b>	<b>_ <i>virus</i></b>	<b><i>Morbilivirus</i></b>
<b>ESPÉCIE</b>	<b><i>virus_</i></b>	<b><i>Vírus do sarampo</i></b>

---

# Características utilizadas para classificação pelo ICTV

Classificação viral	
Ácido Nucléico	DNA ou RNA
	Fita-simples ou fita dupla
	Não segmentado ou segmentado
	Linear ou circular
	RNA polaridade positiva ou negativa
	Genoma diplóide ou haplóide
Estrutura viral	Simetria do capsídeo
	Envelopado ou não envelopado
	Número de capsômeros
Estratégia de replicação	
Sequência nucleotídica	

# Grupos de vírus de acordo com critérios epidemiológicos



## Gastroenterites virais:

Astrovirus, Calicivirus, Rotavirus,  
Coronavírus, Norovírus, Adenovírus

## Arbovírus:

Flavivírus, Togavírus,  
Arenavírus, Bunyavírus

## Vírus respiratórios:

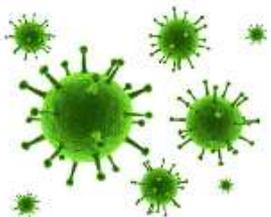
Influenza, Rinovírus, RSV,  
Parainfluenza, Coronavírus,  
Adenovírus

## Vírus de transmissão sexual:

HBV, HIV, CMV, HPV

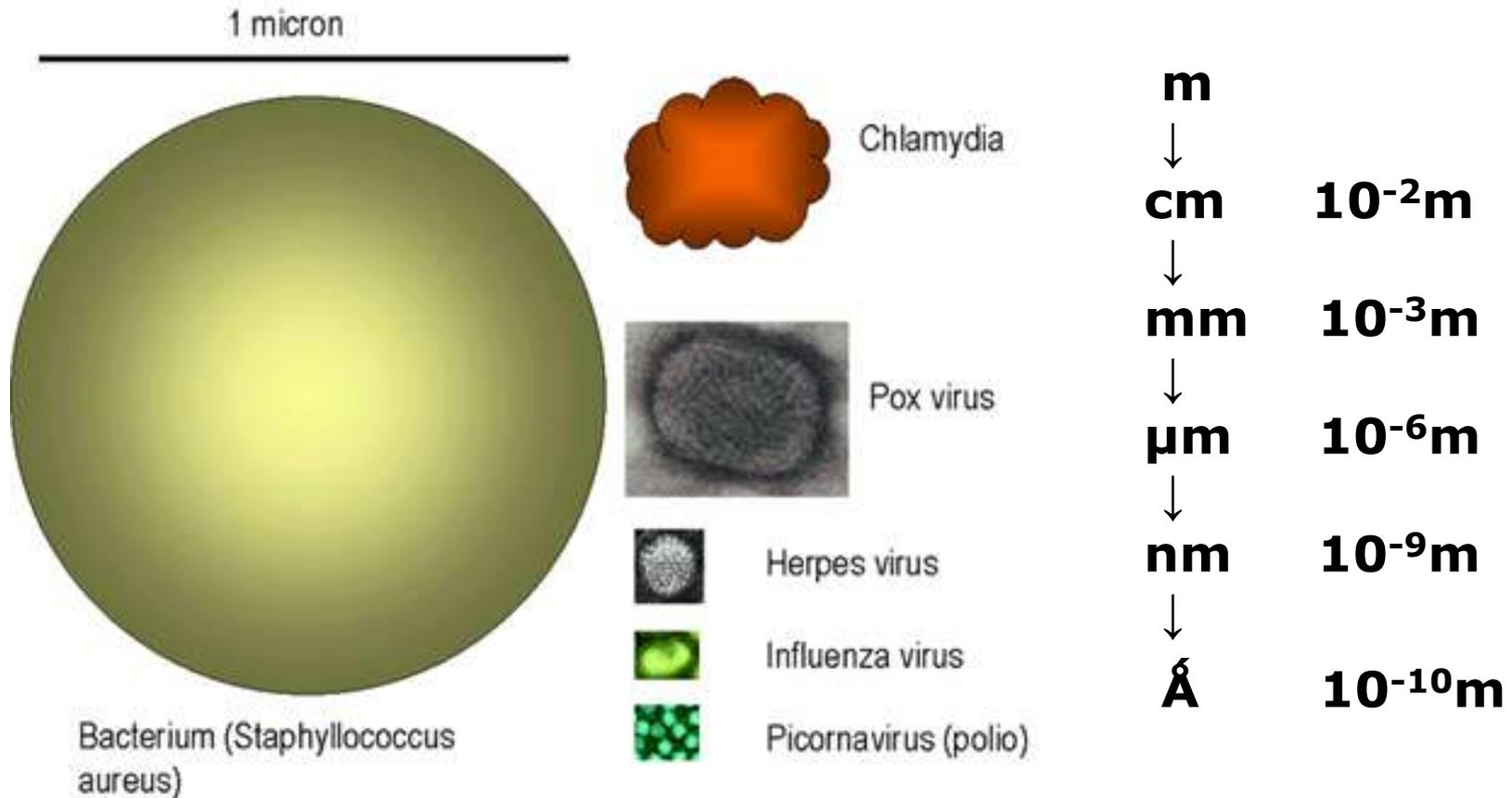
## Hepatites virais:

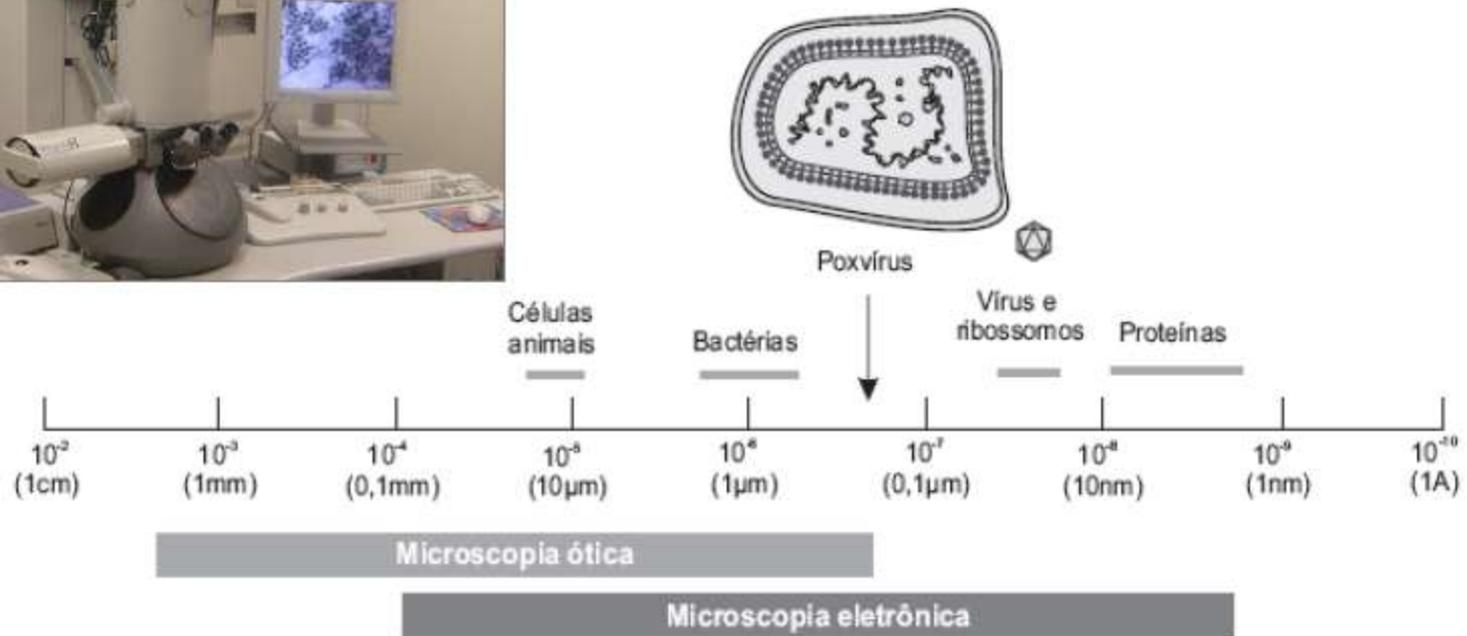
Vírus das hepatites A-E



# DIMENSÕES DA PARTÍCULA VIRAL

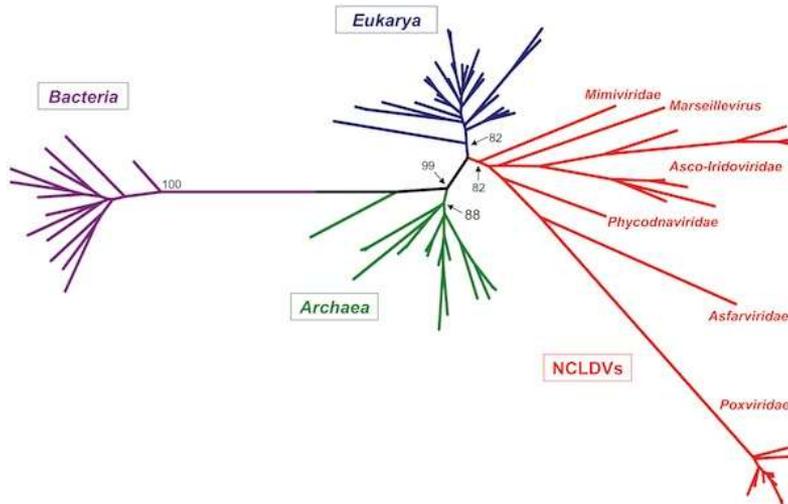
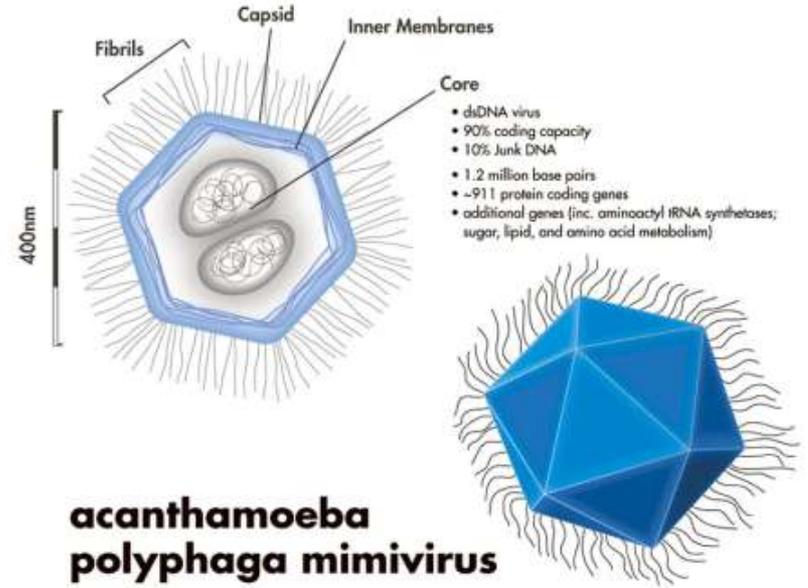
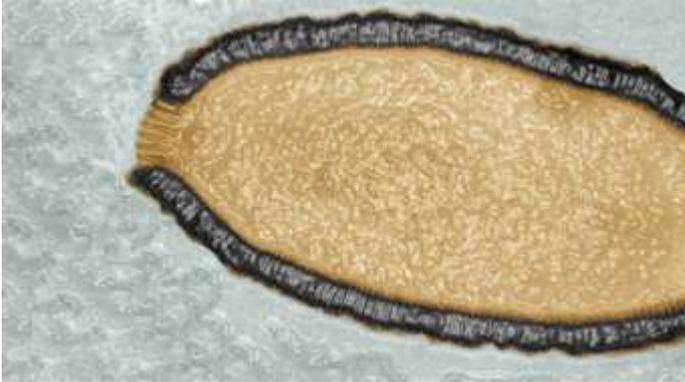
- Pequenos (20 a 250 nm de diâmetro)



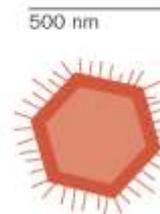


Fonte: adaptado de Flint et al.(2000).

**“Definições são baseadas em dados e ferramentas disponíveis em um determinado momento.” (Karl Popper, Nat. Rev., 2008)**



**Pandoravirus salinus**  
 Base pairs: 2.5 million  
 Length: 1,000 nm  
 Diameter: 500 nm



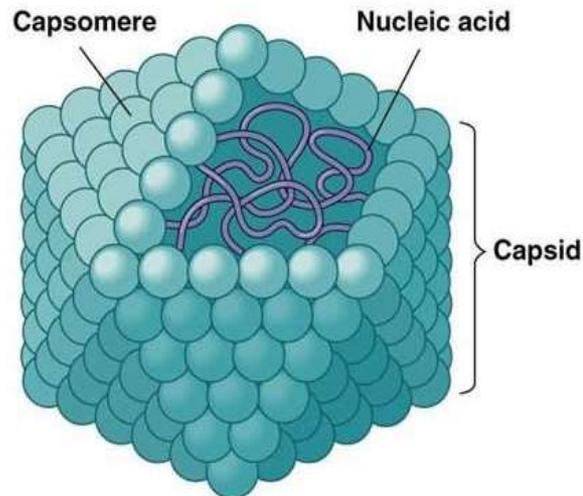
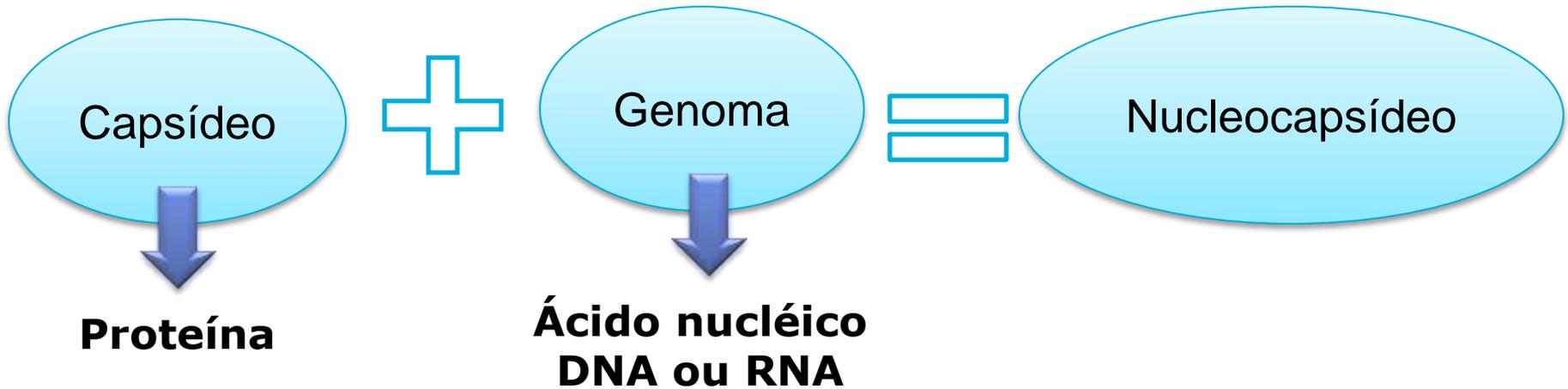
**Megavirus chilensis**  
 Base pairs: 1.26 million  
 Diameter: 500 nm



**Influenza type A**  
 Base pairs: 13,500  
 Diameter: 100 nm

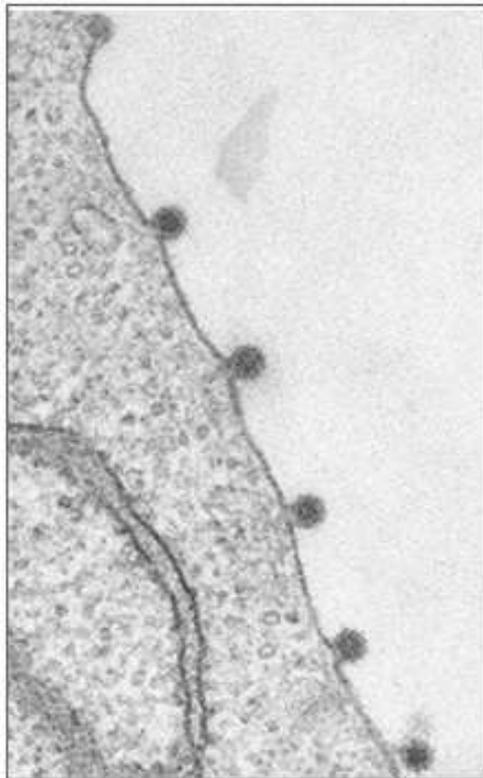
# ESTRUTURA VIRAL

Estrutura básica dos vírus:



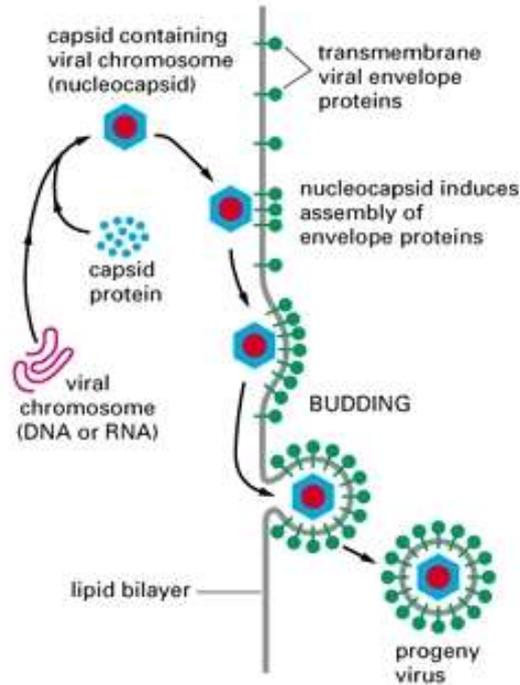
# ENVOLTÓRIO LIPÍDICO

- Bicamada lipídica (externa ao capsídeo) originária de membranas celulares
- Contém glicoproteínas virais → infectividade viral
- Não conferem proteção extra → facilmente degradados



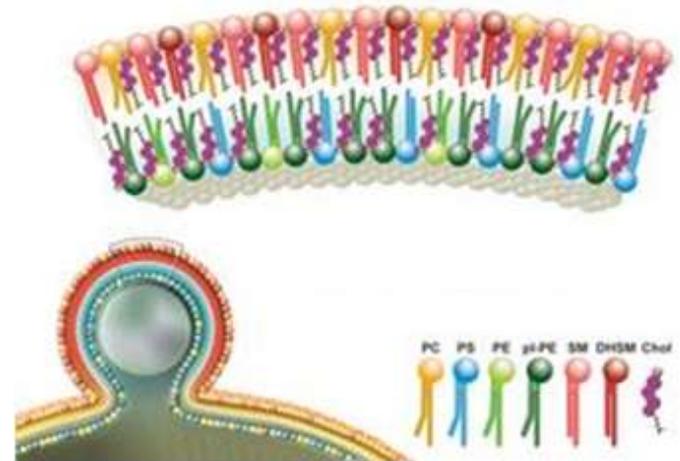
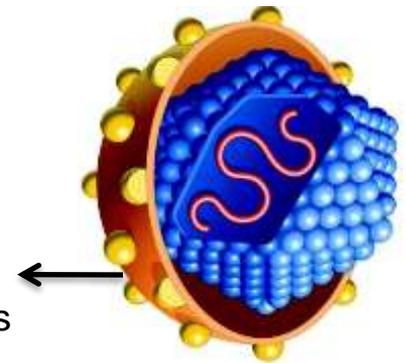
(A)

100 nm



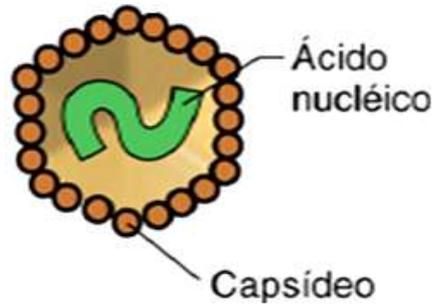
(B)

Envelope c/  
glicopntas virais



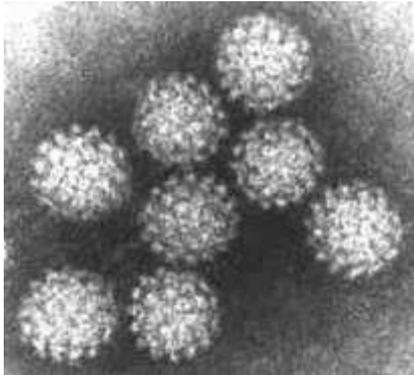
# VÍRUS ENVELOPADOS X NÃO-ENVELOPADOS

## Vírus não envelopado

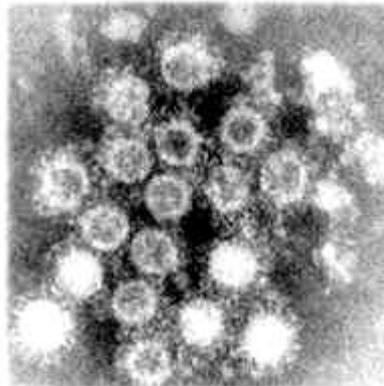


- Ex: Rotavírus
- Parvovírus
- Adenovírus
- HAV
- Papilomavírus

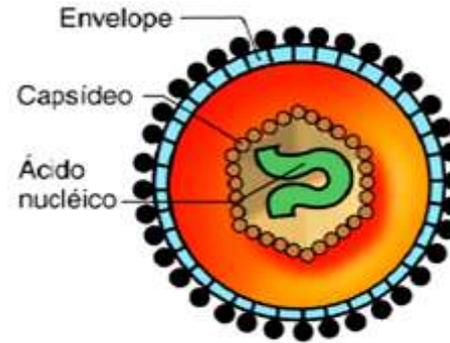
M.E: Papilomavírus



M.E: HAV

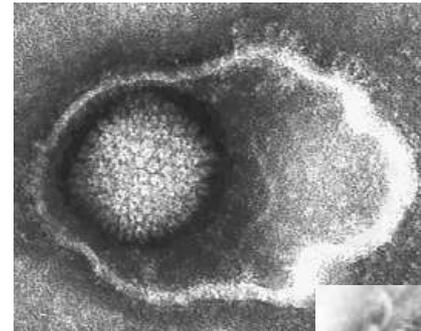


## Vírus envelopado



- Ex: Herpesvírus
- Ortomixovírus
- Flavivírus
- Rhabdovírus

M.E Herpesvírus

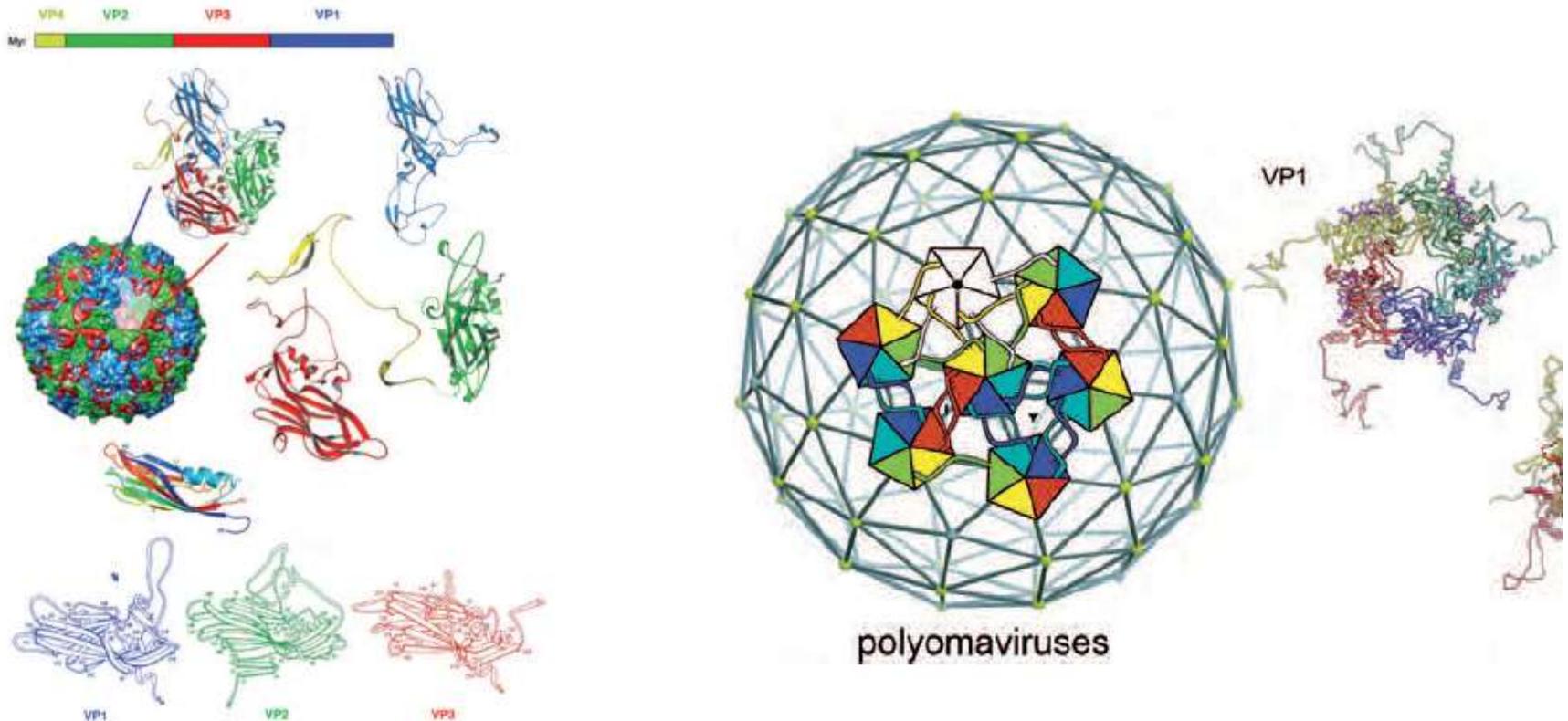


M.E: Rhabdovírus



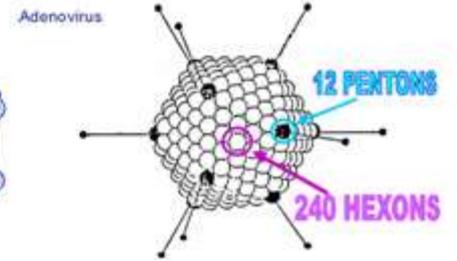
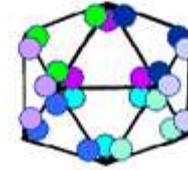
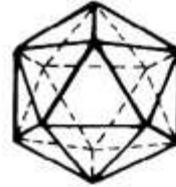
# CAPSÍDEO VIRAL

- Composto de capsômeros (subunidades protéicas)
- Várias subunidades de uma mesma proteína ou subunidades de diferentes tipos de proteína

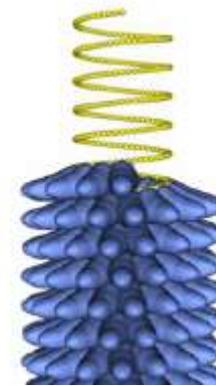
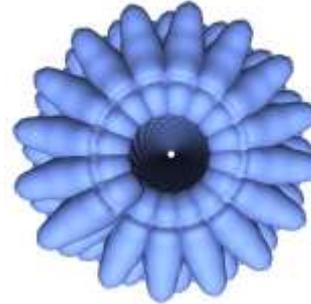


# TIPOS DE SIMETRIA DO CAPSÍDEO

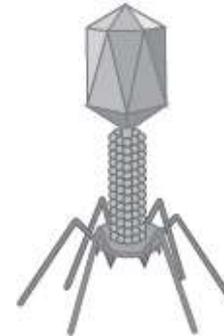
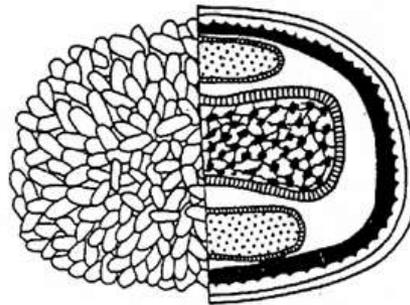
➔ Simetria icosaédrica:



➔ Simetria helicoidal:

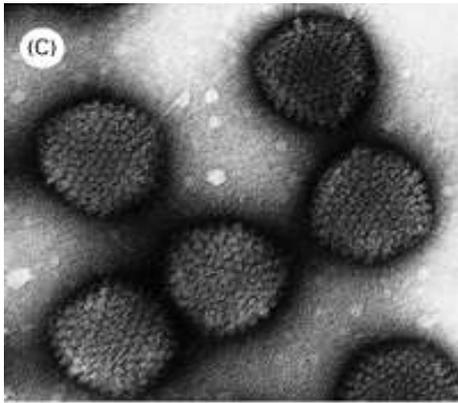


➔ Simetria complexa:



# TIPOS DE SIMETRIA DO CAPSÍDEO

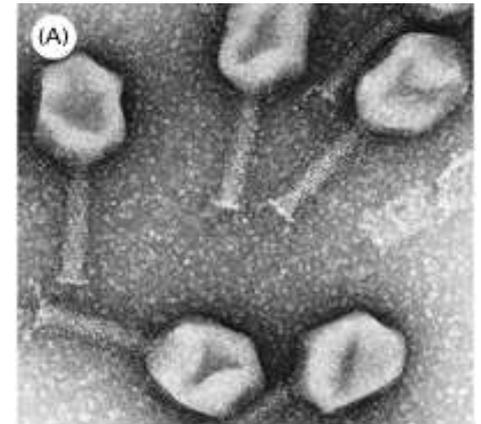
- Simetria – Microscopia Eletrônica



Icosaédrica



Helicoidal



Complexa

# FUNÇÕES DO CAPSÍDEO VIRAL

- Estrutura rígida que confere proteção do genoma viral
- Interação de vírus não-envelopados com as células
- Permitem o transporte viral no interior da célula
- Auxiliam a replicação do genoma viral
- Escape viral do SI

Fig1.: Entrada de vírus não-envelopado na célula hospedeira

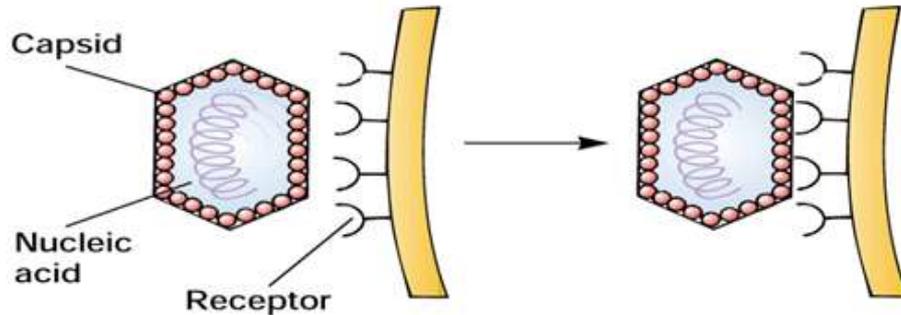
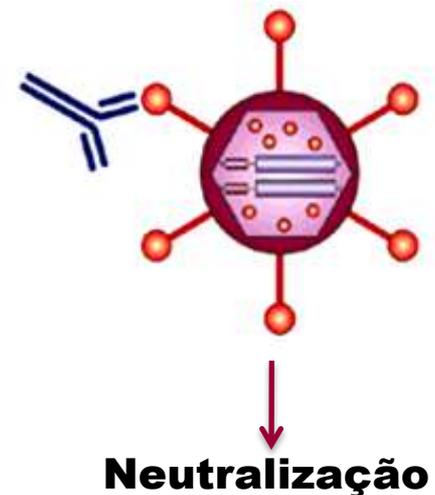


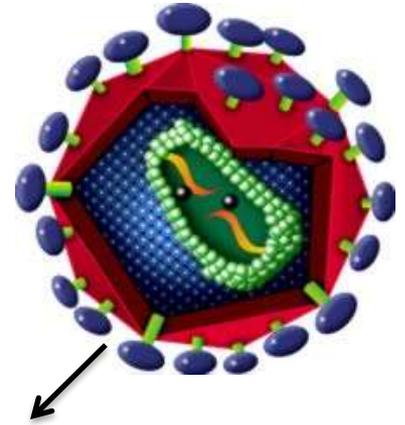
Fig2.: Glicoproteínas virais como alvos de Ac



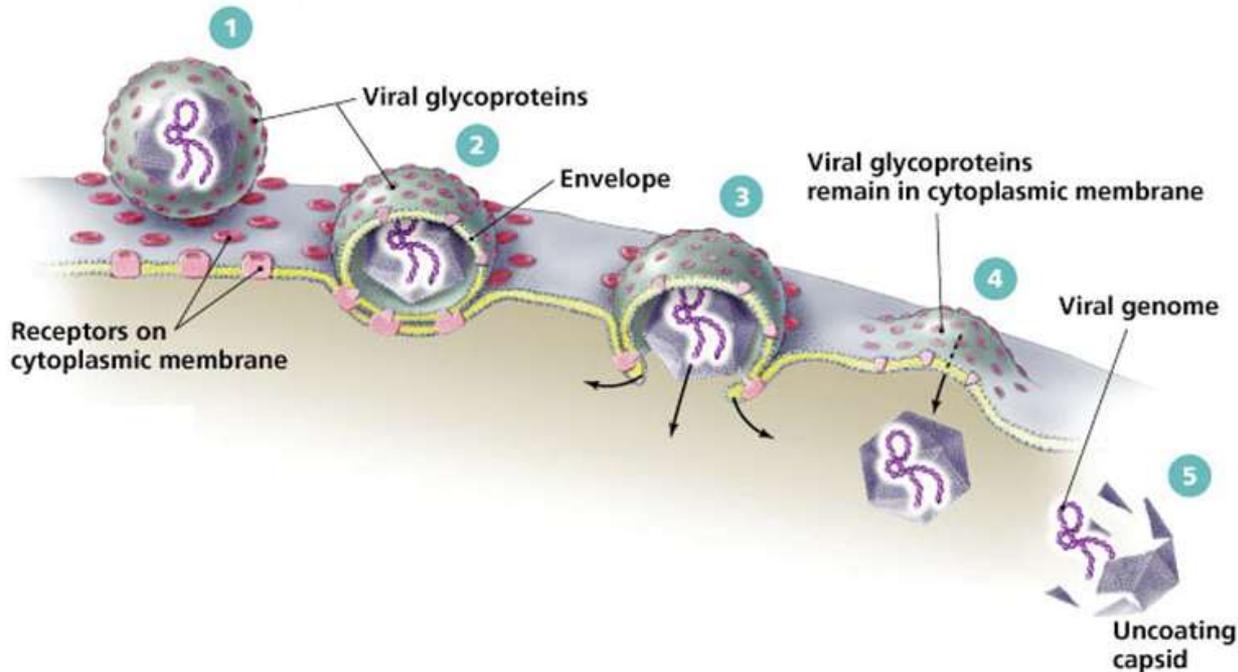
# ENVOLTÓRIO LIPÍDICO

Principais funções do envoltório lipídico:

- a) Adsorção: glicoproteínas se ligam aos receptores celulares
- b) Penetração do vírus na célula
- c) Escape viral do SI

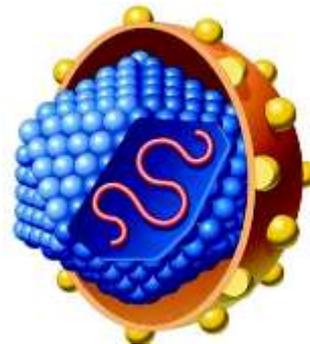
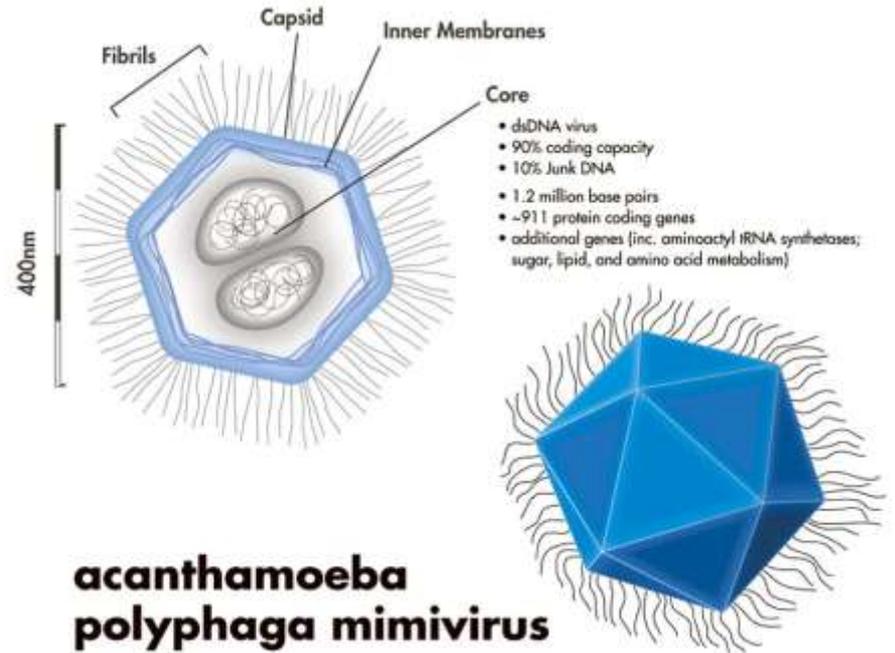


Glicoproteínas de envelope

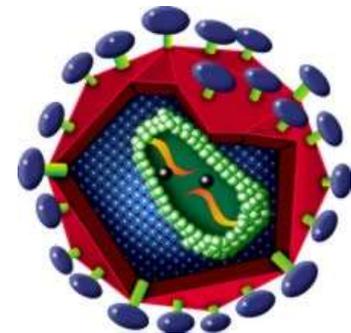


# GENOMA VIRAL

- DNA ou RNA
- Haplóides ou diplóides (**retrovírus**)
- **Proteínas não-estruturais:**
  - b) Assegurar a replicação do genoma
  - c) Subverter funções celulares
- **Proteínas estruturais:**
  - a) Proteínas de capsídeo
  - b) Glicoproteínas de envelope



Haplóide



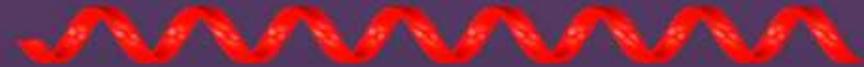
Diplóide

# DNA GENOMAS VIRAIS RNA

DNA fita simples linear



RNA fita simples  
polaridade + ou -



DNA fita dupla linear



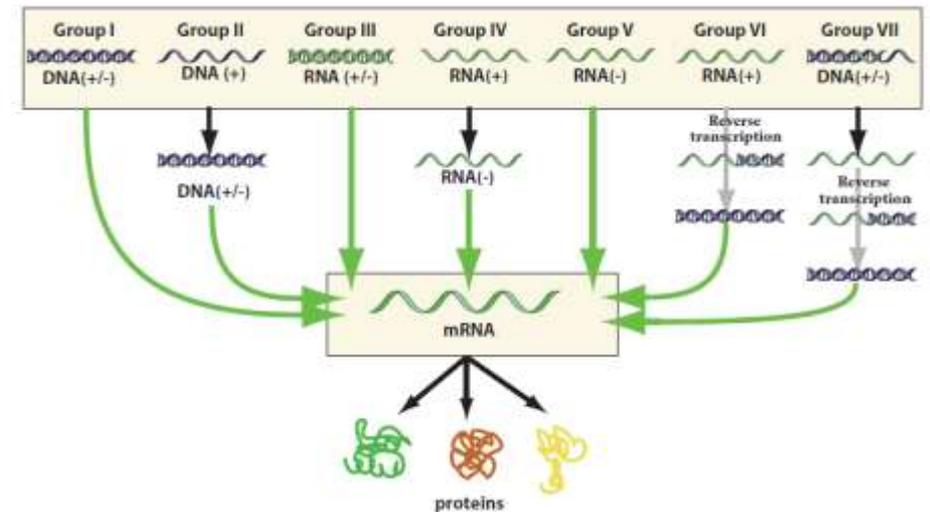
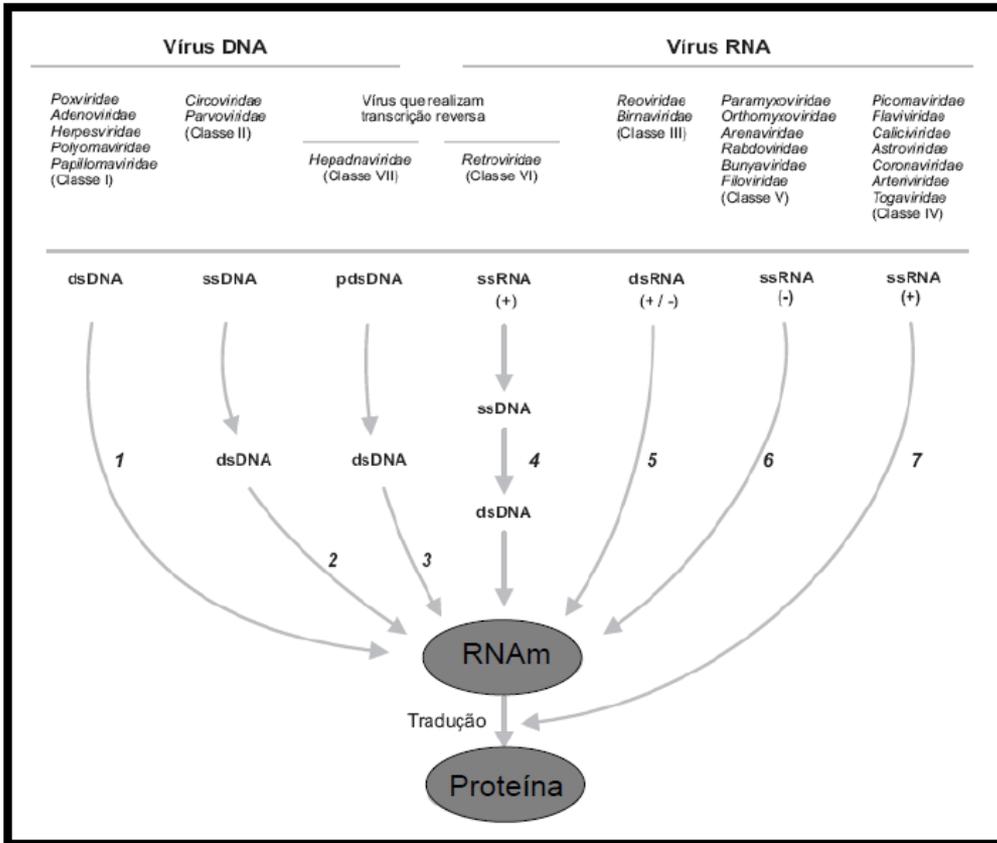
RNA Segmentado



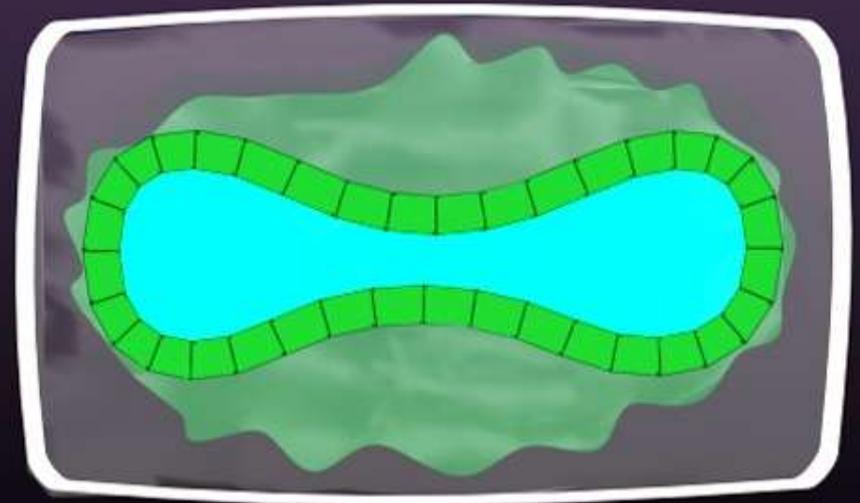
DNA  
Circular  
fita dupla  
ou simples

RNA fita dupla segmentado





# VIRUS DNA



# VÍRUS RNA



TOGAVIRIDAE  
FLAVIVIRIDAE



REOVIRIDAE



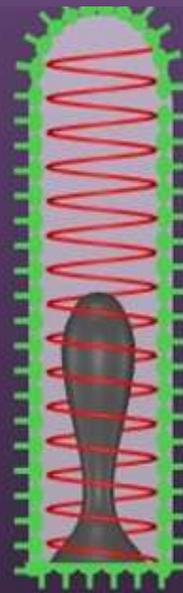
BUNYAVIRIDAE



PICORNAVIRIDAE



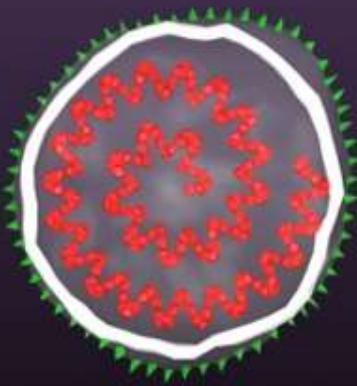
ARENAVIRIDAE



RHABDOVIRIDAE



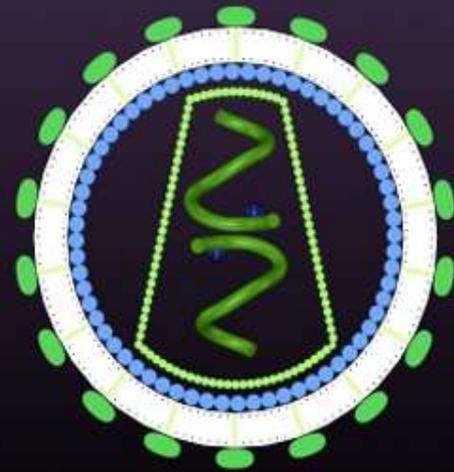
CORONAVIRIDAE



PARAMYXOVIRIDAE



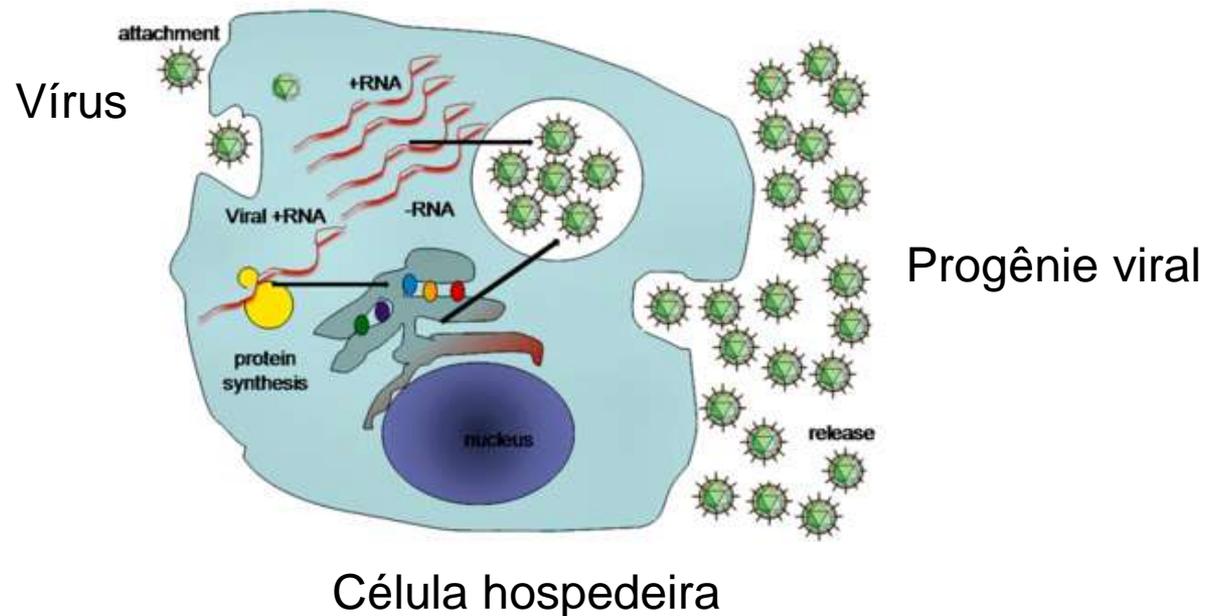
ORTHOMYXOVIRIDAE



RETROVIRIDAE

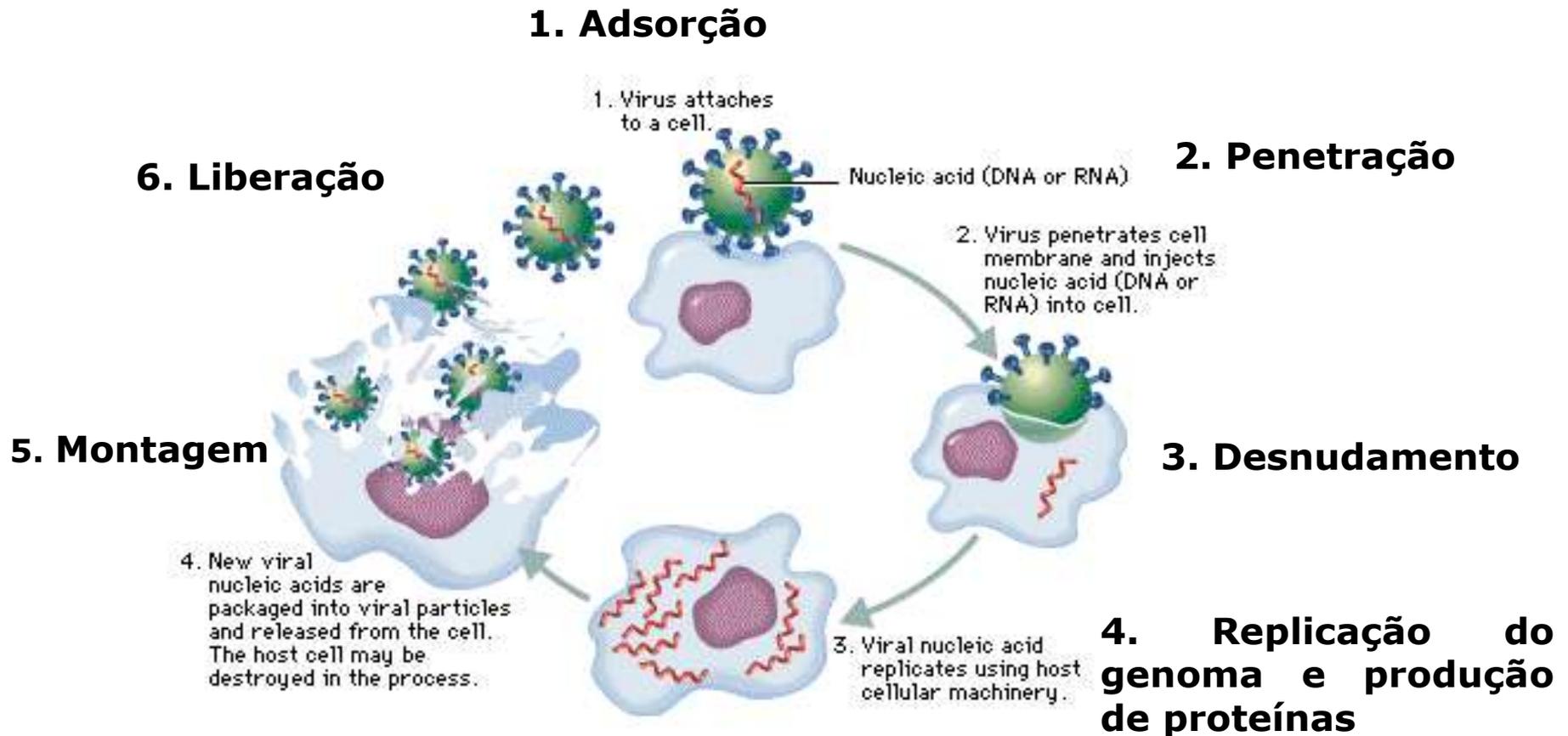
# REPLICAÇÃO VIRAL

- O termo *replicação viral* se refere ao processo de multiplicação dos vírus que ocorre no *interior das células* hospedeiras com a finalidade de produzir *progênie viral*
- Evento central da existência e *perpetuação dos vírus na natureza*.
- Síntese dos componentes virais é altamente *dependente da maquinaria celular*.



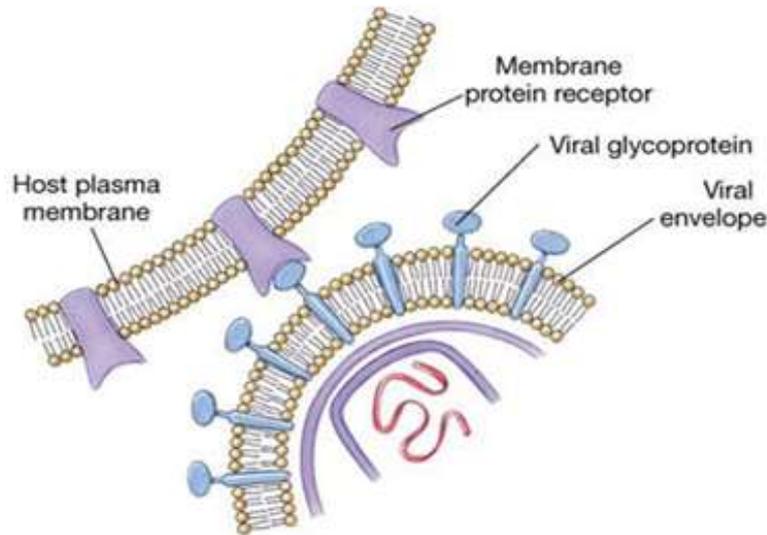
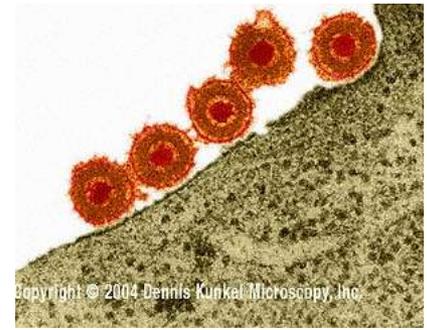
# REPLICAÇÃO VIRAL

- Apesar da grande diversidade de genomas, as etapas do ciclo replicativo são semelhantes para todos os vírus

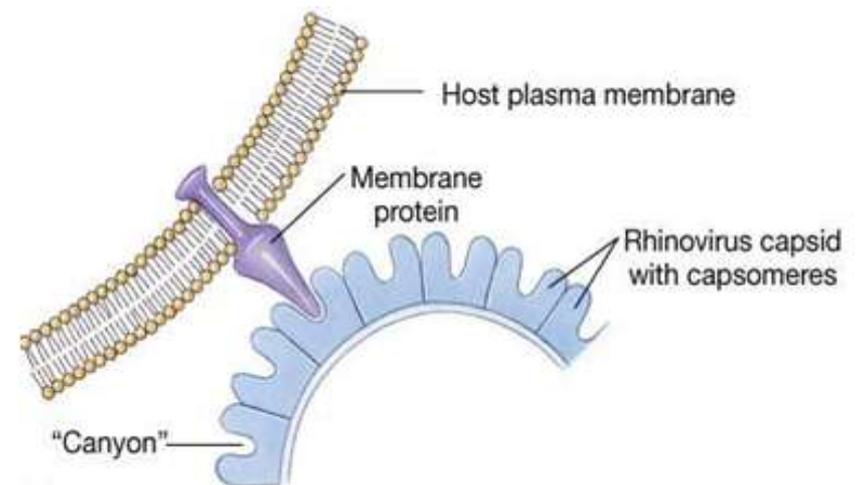


# 1. ADSORÇÃO

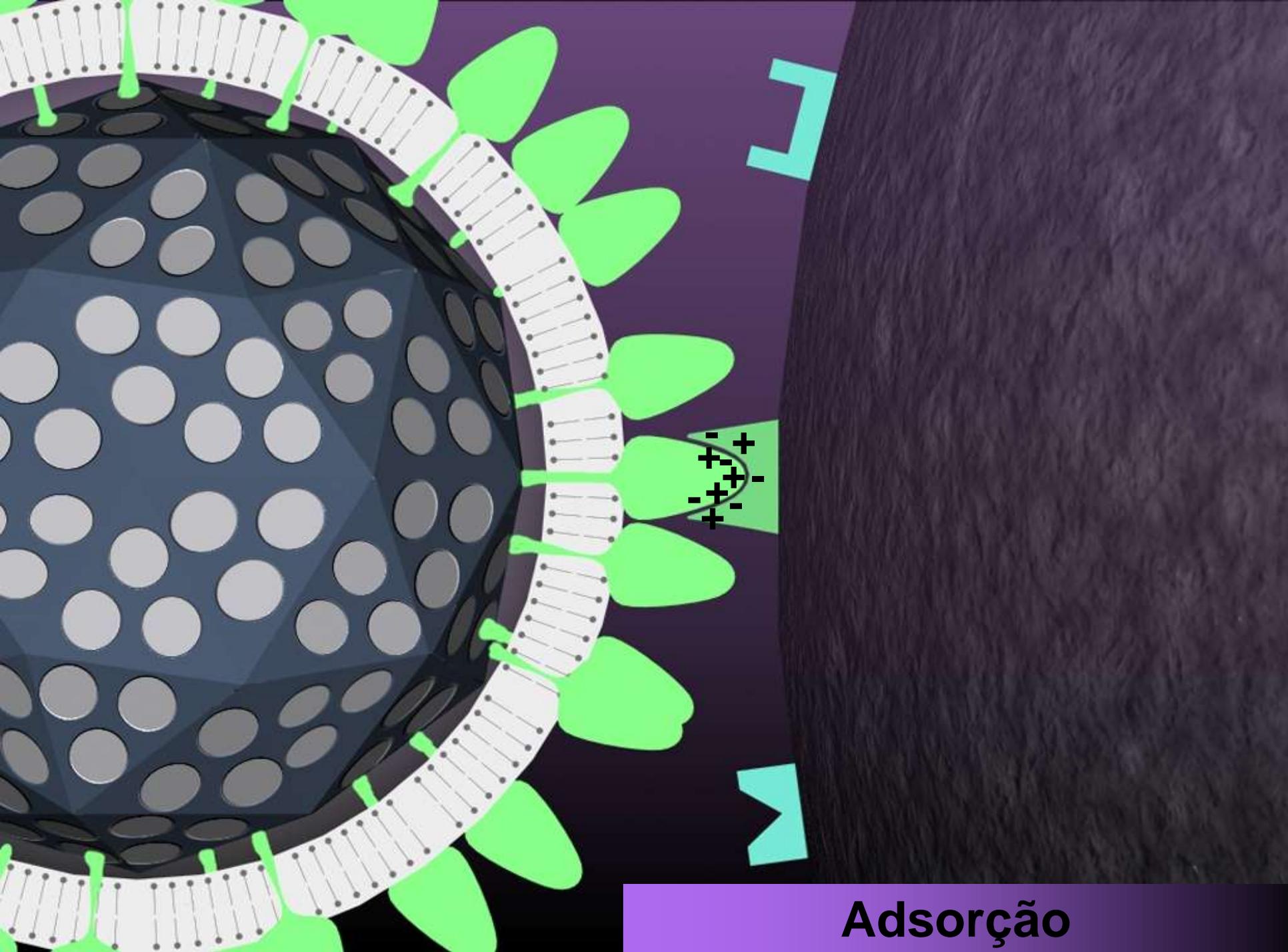
- Ligação do vírus ao receptor celular
- Receptores celulares: proteínas, lipídeos ou carboidratos presentes na membrana celular da célula hospedeira



**Vírus envelopado**



**Vírus não envelopado**



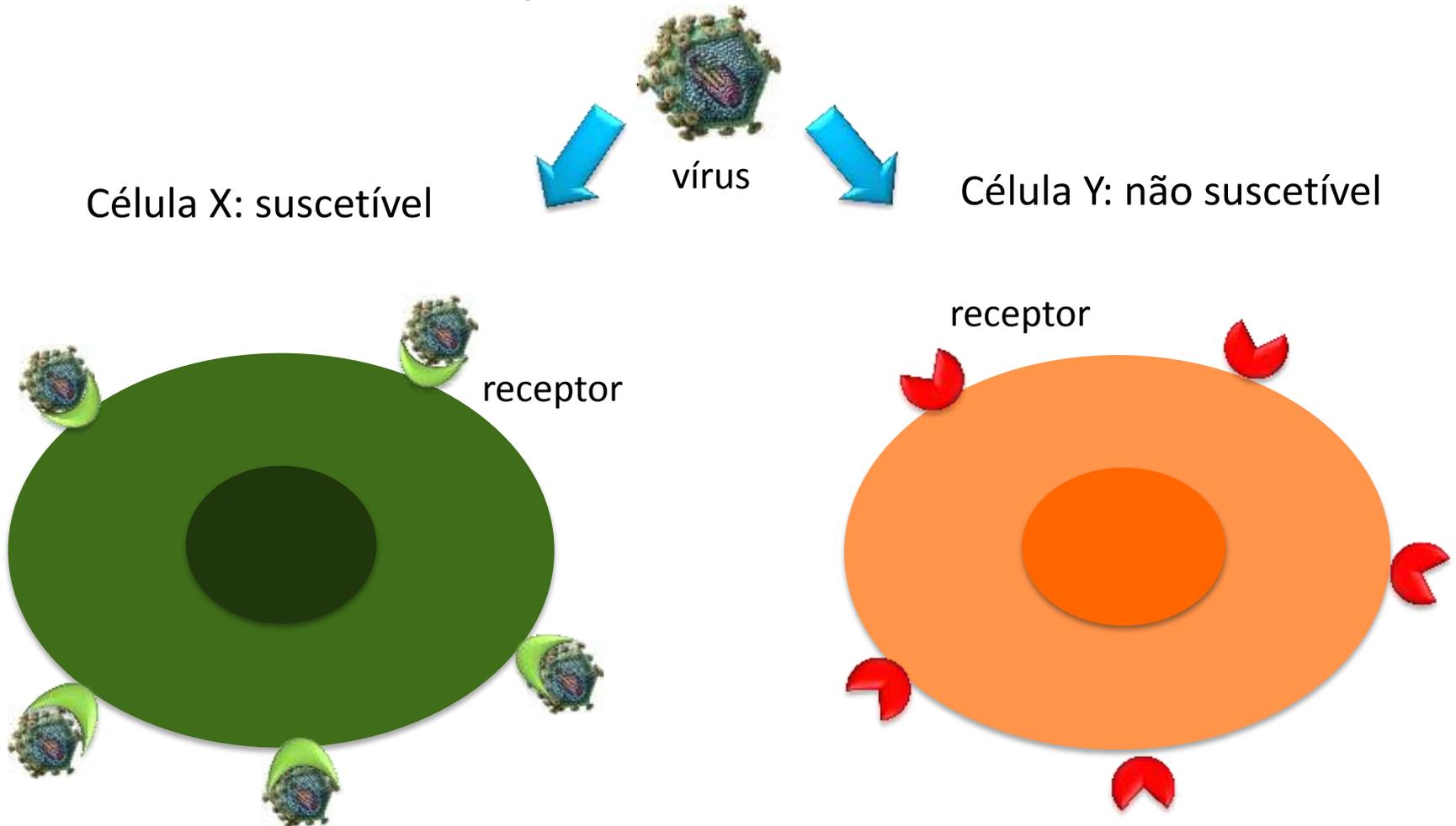
Adsorção

# Receptores e co-receptores virais

<u>Virus</u>	<u>Receptor</u>	<u>Co-receptor</u>
HIV	CD4	CCR or CXC receptores de quimiocinas
EBV	complemento receptor CR2	
HSV I	heparan sulfato	immunoglobulina-like
Poliovirus	família das immunoglobulinas	
Influenza A	ácido siálico	
Rinovirus	ICAM-1	

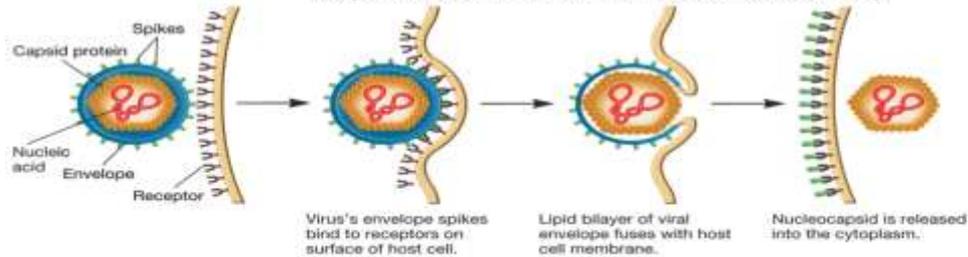
# 1. ADSORÇÃO

- Presença do receptor determina o espectro de hospedeiros, o tropismo do vírus e a patogenia

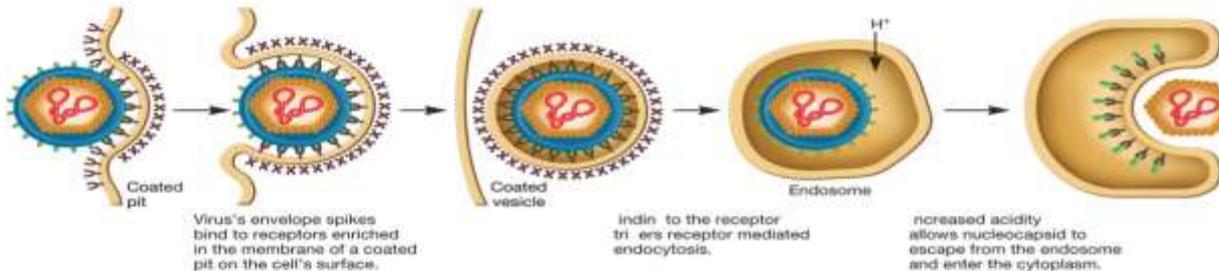


# 2. ESTRATÉGIAS DE ENTRADA

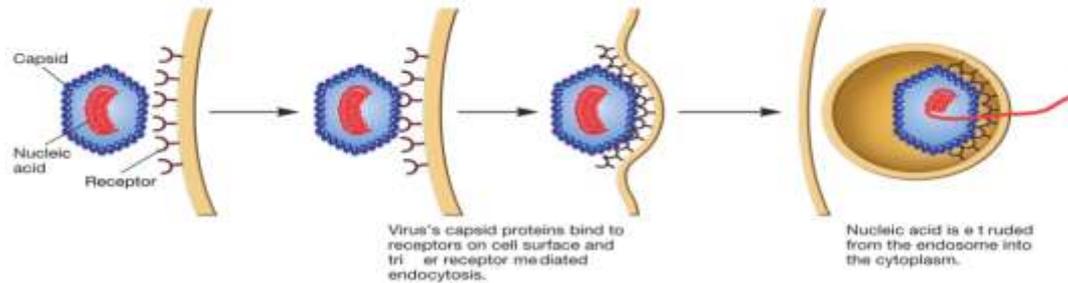
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



(a) Entry of enveloped virus by fusing with plasma membrane

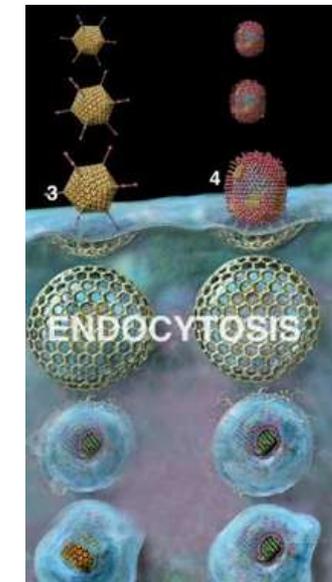
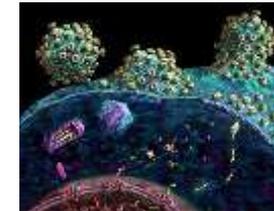
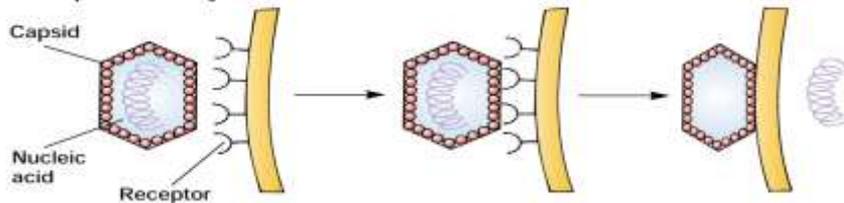


(b) Entry of enveloped virus by endocytosis



(c) Entry of nonenveloped virus by endocytosis

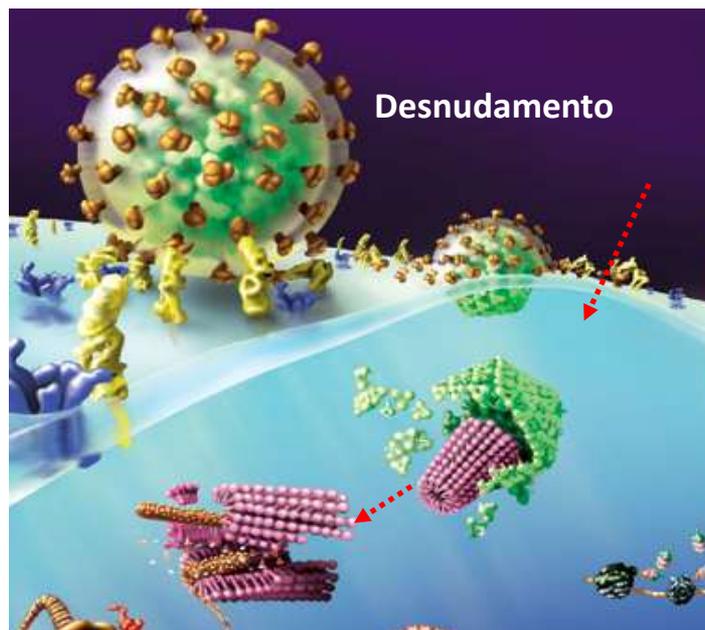
## Direct penetration by naked viruses



### 3. DESNUDAMENTO

---

- Separação física entre proteínas de capsídeo e o genoma viral
- Desnudamento total (ex.: Flavivírus) ou parcial (ex.: Reovírus)
- Após o desnudamento o genoma viral fica livre no citoplasma ou núcleo da célula para o processo de replicação viral.



## **Genoma viral**



### **Transcrição dos genes precoces**

#### **Proteínas não-estruturais**

**enzimas requeridas para a replicação do genoma viral**

**regulam a expressão do genoma viral**

**Param a síntese de ácido nucléico e proteínas celulares**



### **Replicação do genoma**



### **Transcrição dos genes tardios**

#### **Proteínas estruturais**



# 5. EXPRESSÃO GÊNICA E REPLICAÇÃO

## Vírus RNA

Adsorção  
Penetração

Decapsidação

Replicação

Síntese de prot.

Montagem

núcleo

citoplasma

Liberação

## Vírus DNA

Adsorção  
Penetração

Descapsidação → Transcrição

Síntese de ptna.

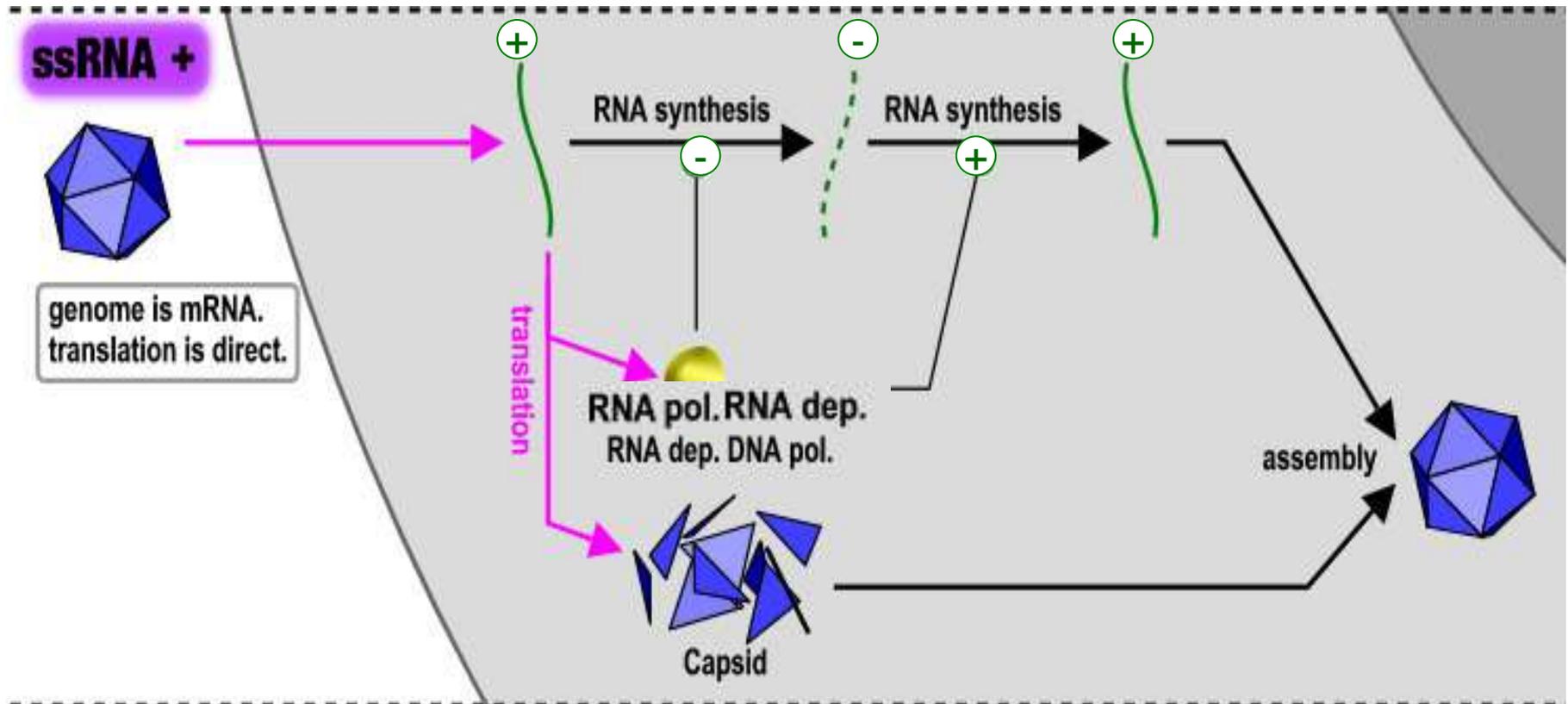
Replicação  
Montagem

núcleo

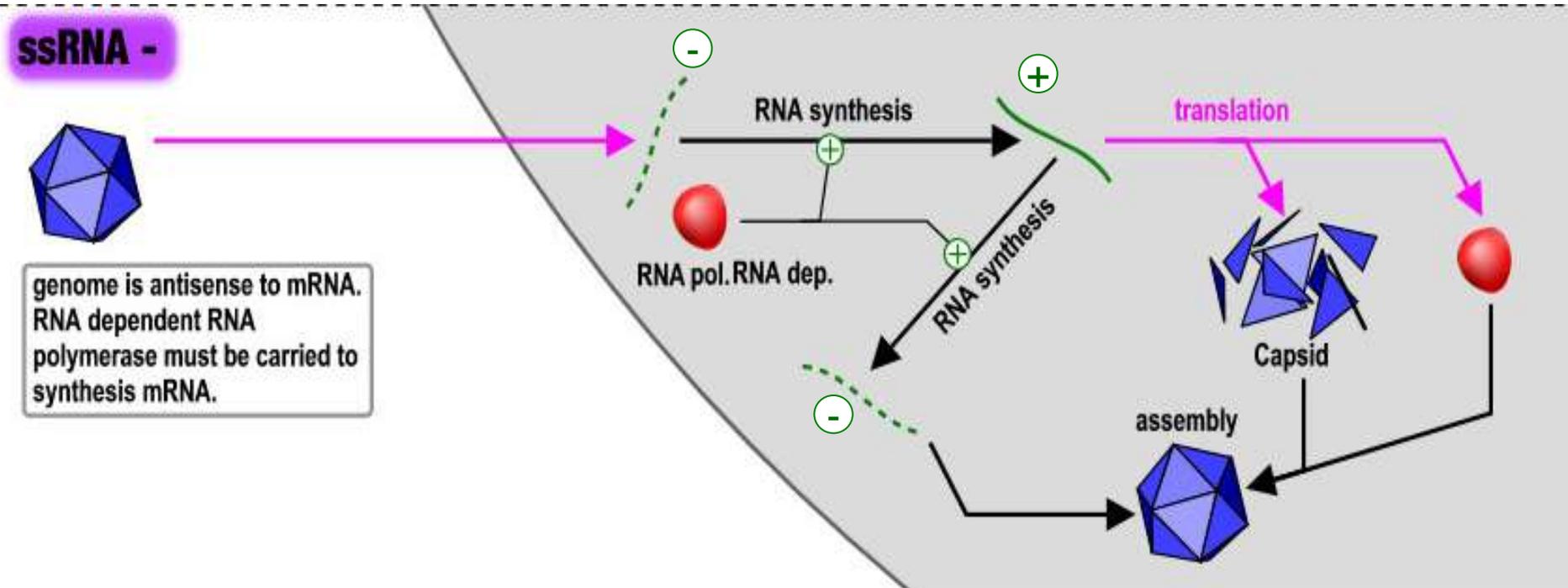
citoplasma

Liberação

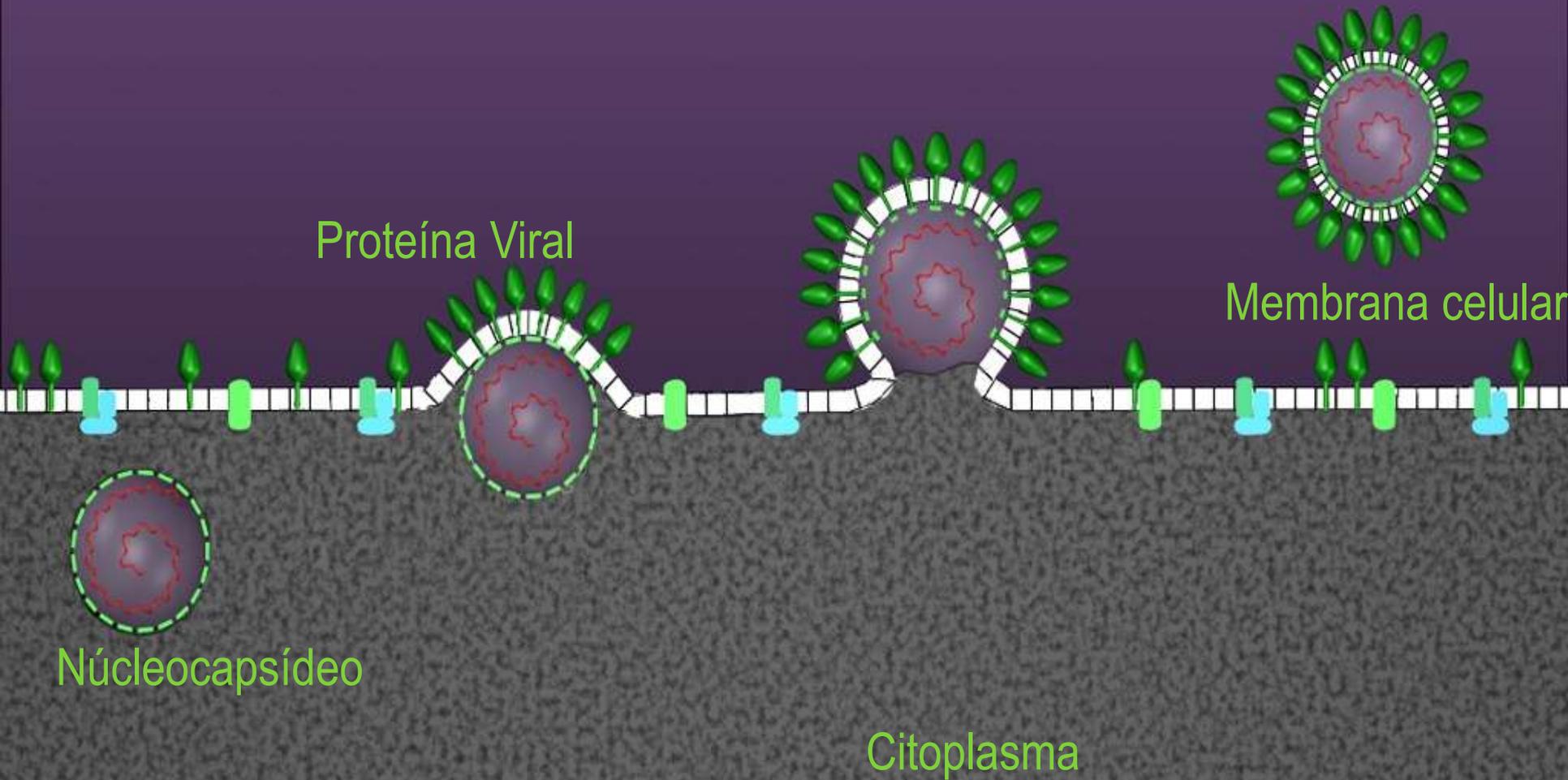
# Replicação de vírus de RNA polaridade positiva

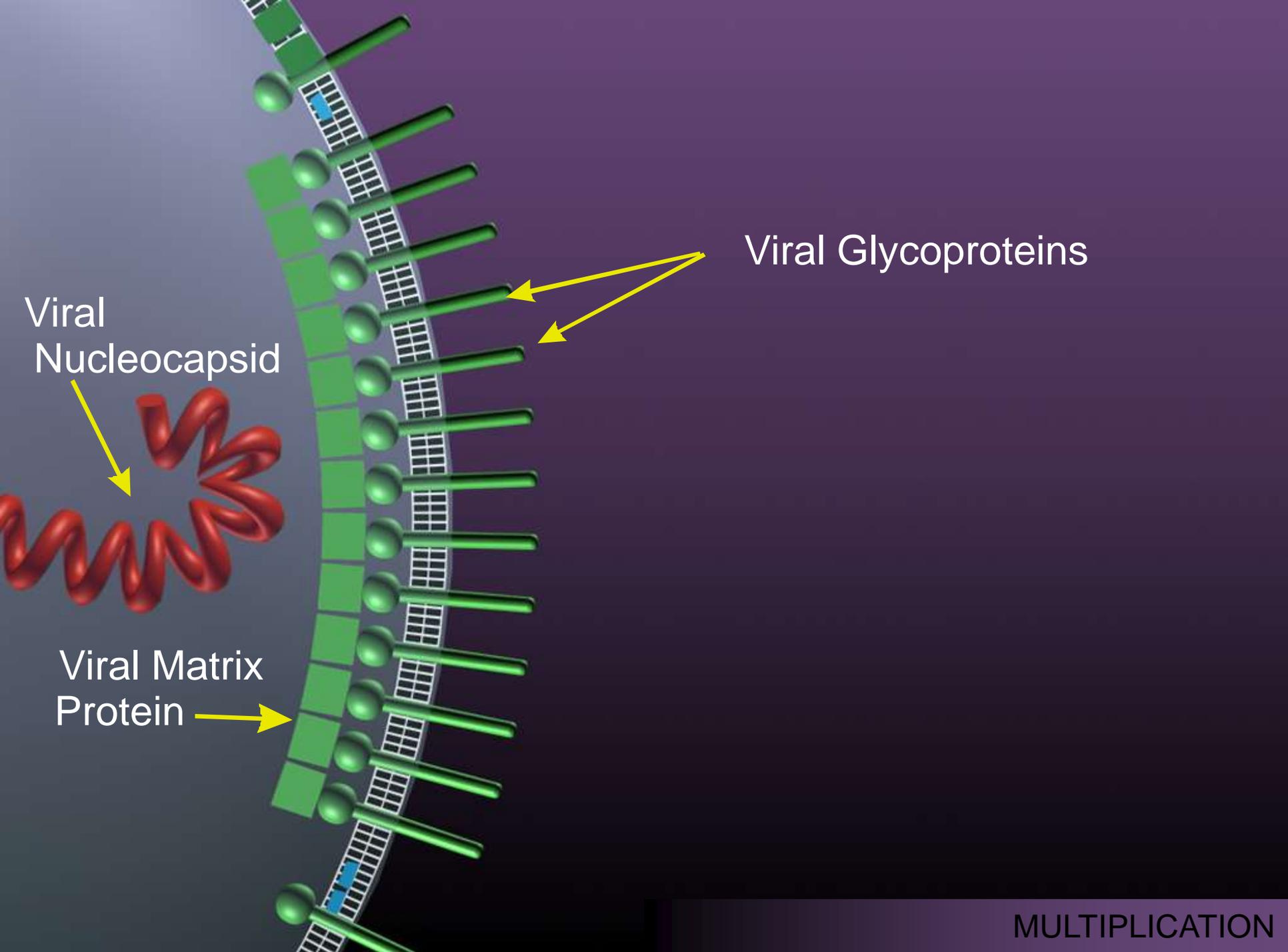


# Replicação de vírus de RNA polaridade negativa



# MATURAÇÃO E BROTAMENTO DE VÍRUS ENVELOPADO



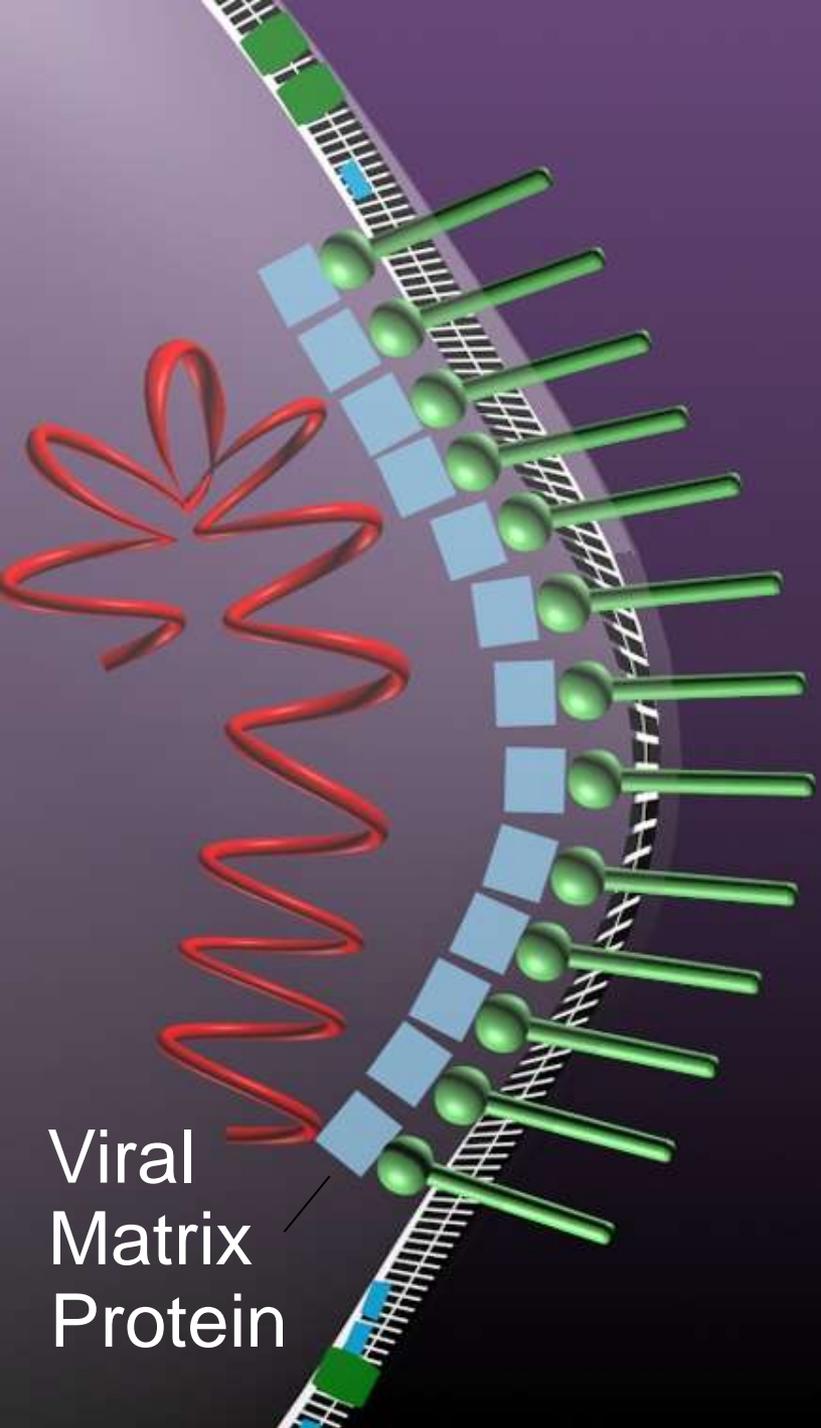


Viral Nucleocapsid

Viral Glycoproteins

Viral Matrix Protein

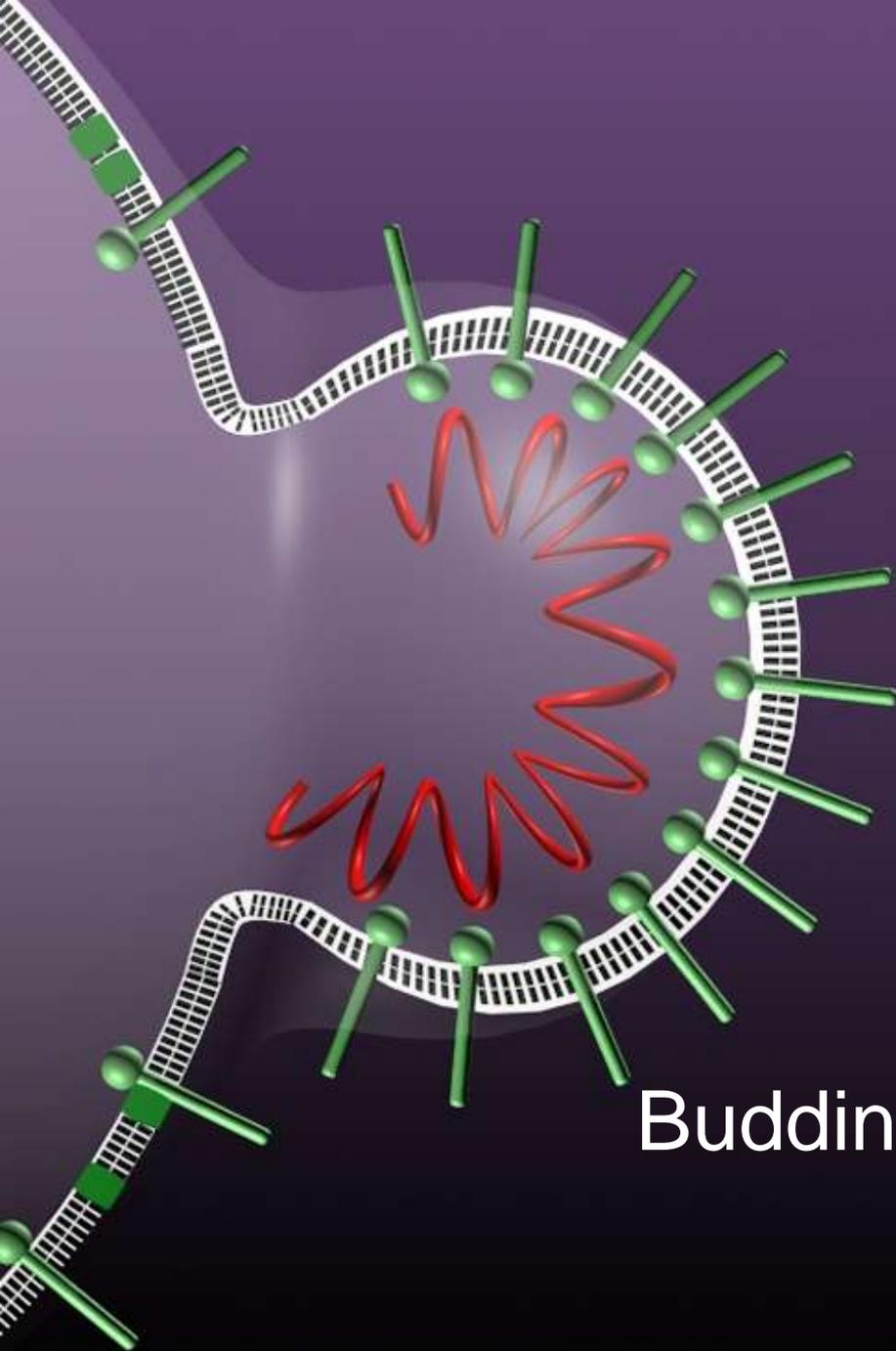
MULTIPLICATION



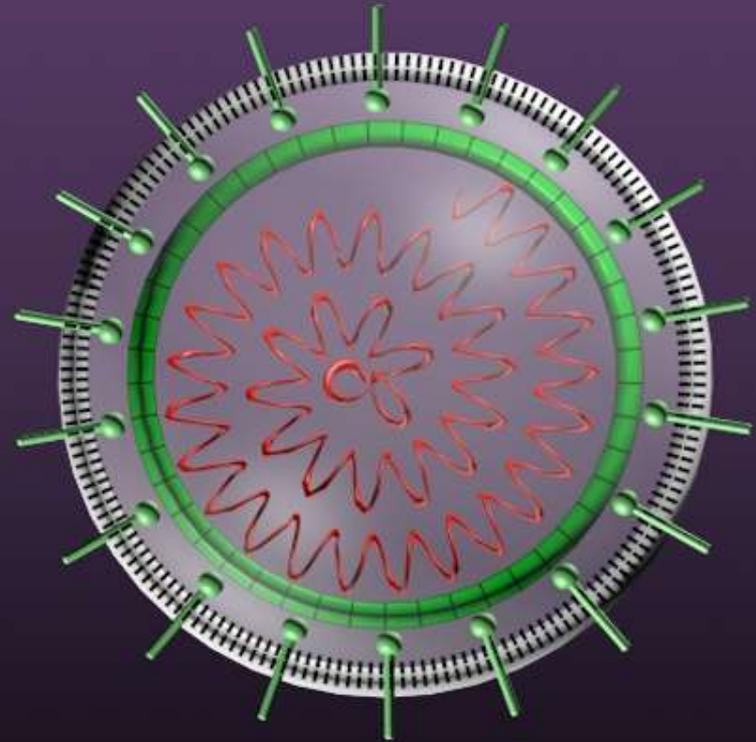
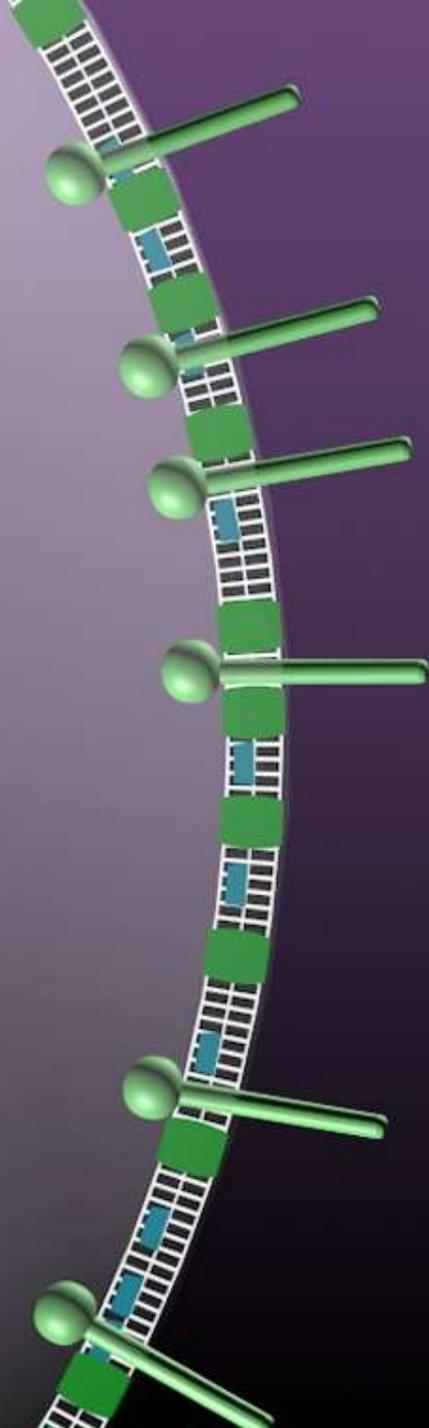
Bud

Viral  
Matrix  
Protein

MULTIPLICATION



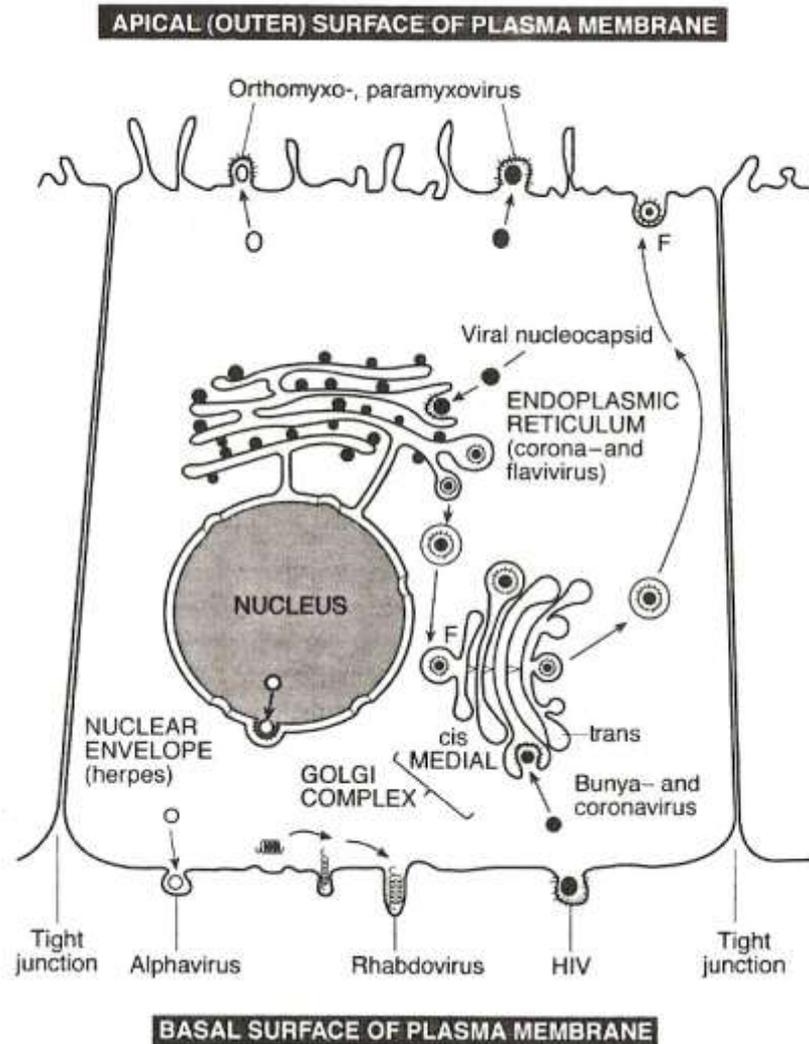
Budding virion



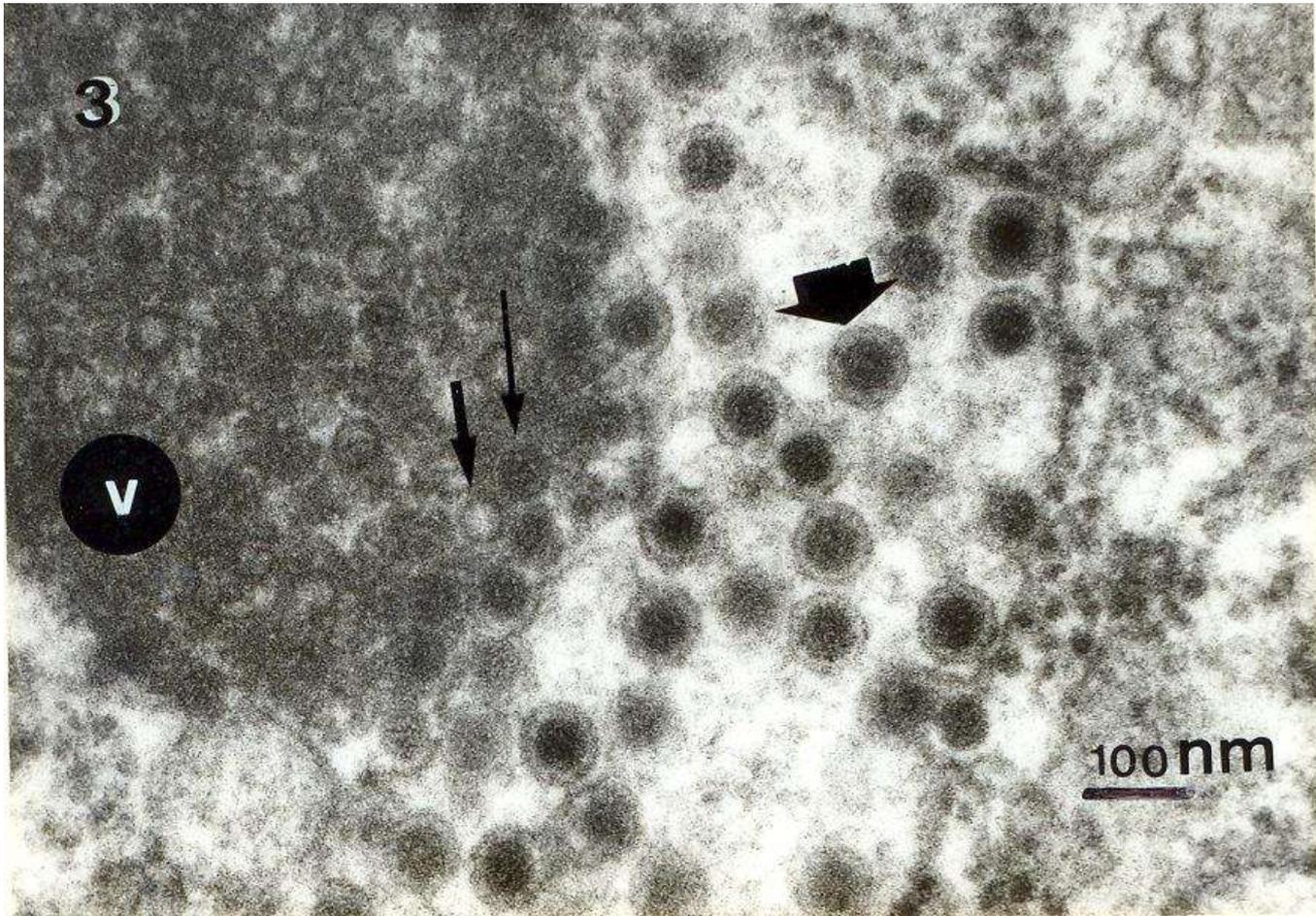
Free infectious virion

MULTIPLICATION

# Estratégias de obtenção do envelope



# Lise celular: ROTAVIRUS



# Agentes subvirais

- **Vírus satélites/Virusóides**
  - Contain nucleic acid
  - Depend on co-infection with a **helper virus**
  - Mostly in plants, can be human e.g. hepatitis delta virus
- **Viroids**
  - Unencapsidated, small circular ssRNA molecules that replicate autonomously
  - Only in plants, e.g. potato spindle tuber viroid
  - Depend on host cell polIII for replication, no protein or mRNA
- **Prions**
  - No nucleic acid
  - Infectious protein e.g. BSE