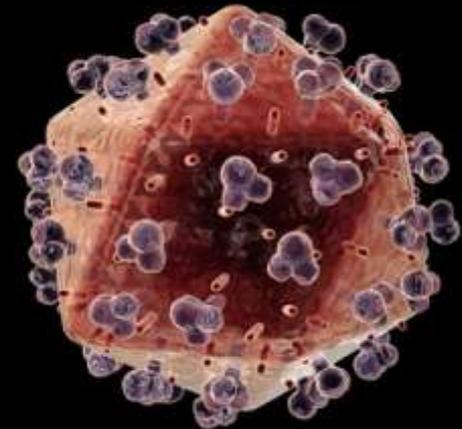
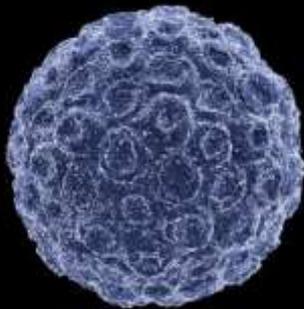


UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
INSTITUTO BIOMÉDICO
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA E PARASITOLOGIA
DISCIPLINA DE VIROLOGIA

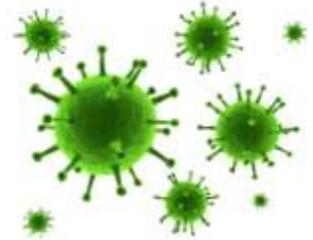
MORFOLOGIA, CLASSIFICAÇÃO e REPLICAÇÃO DOS VÍRUS



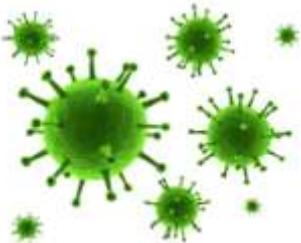
Rafael B. Varella
Prof. Adjunto de Virologia

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”

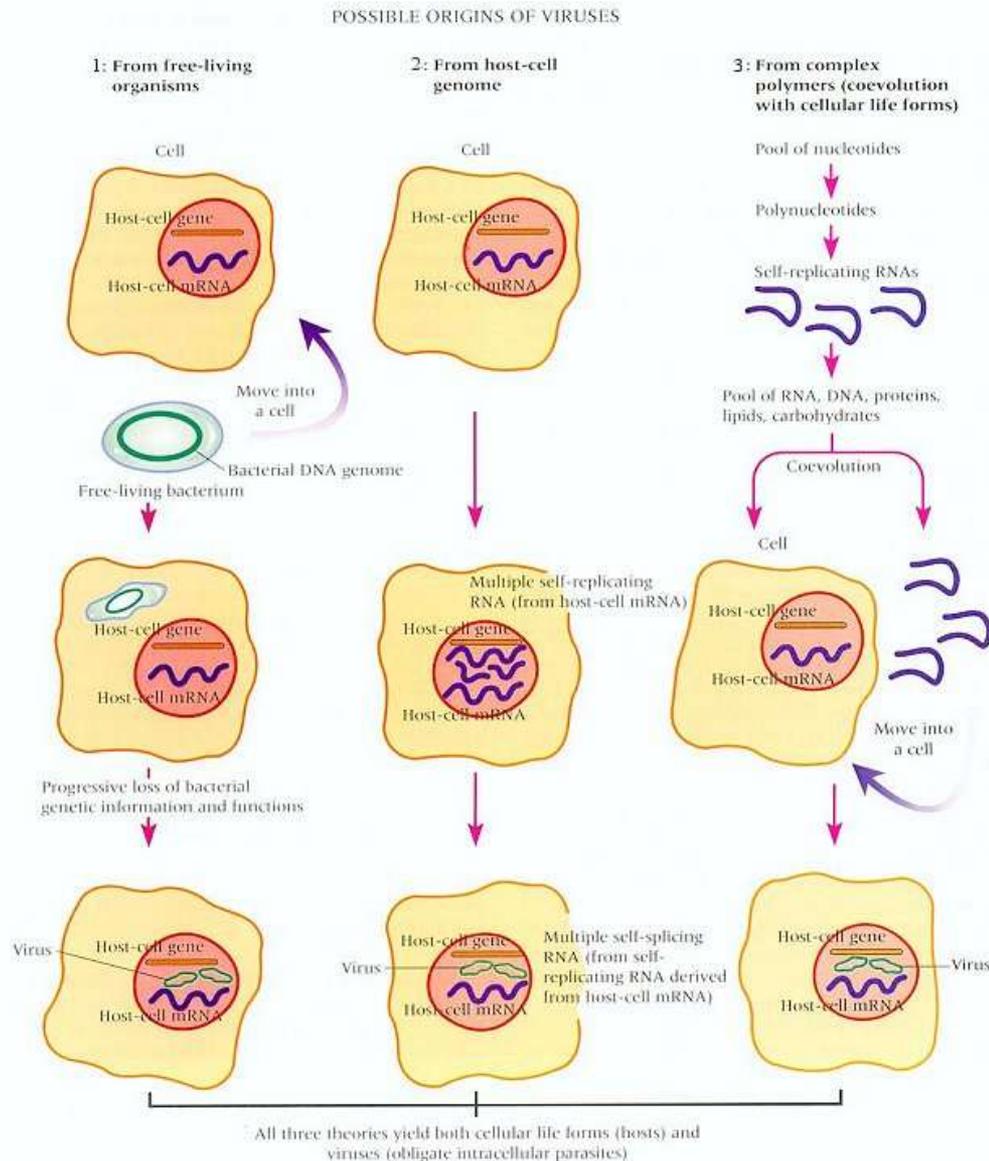


Andre Lwoff

Vírus vs. bactérias

	Bactérias	Vírus
■ 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





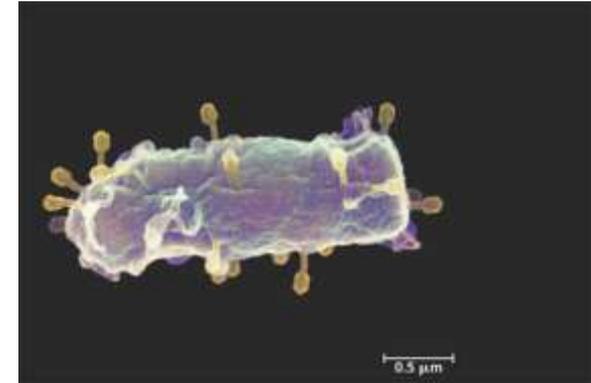
Por que estudar vírus?



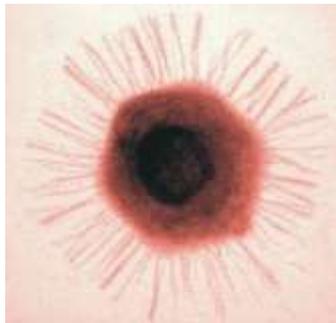
Os vírus possuem maior diversidade biológica do que bactérias, plantas e animais.



Vírus do mosaico do tabaco

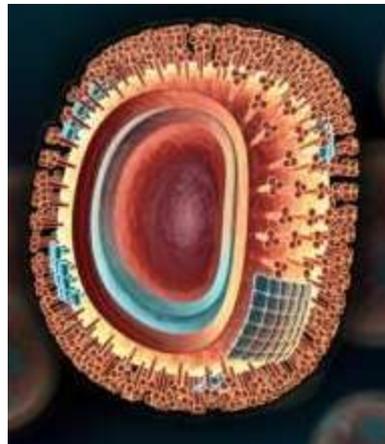


Fagos T4 infectando E. coli

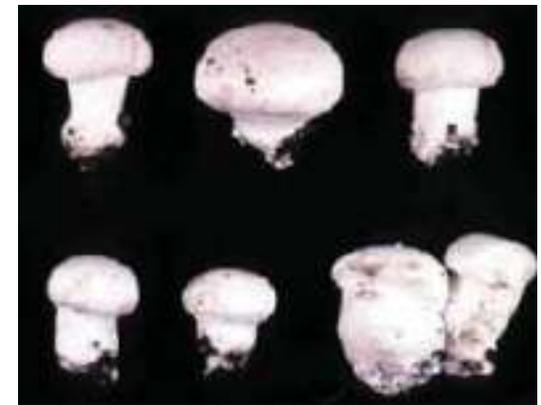


Mimivírus

Acanthamoeba polyphaga



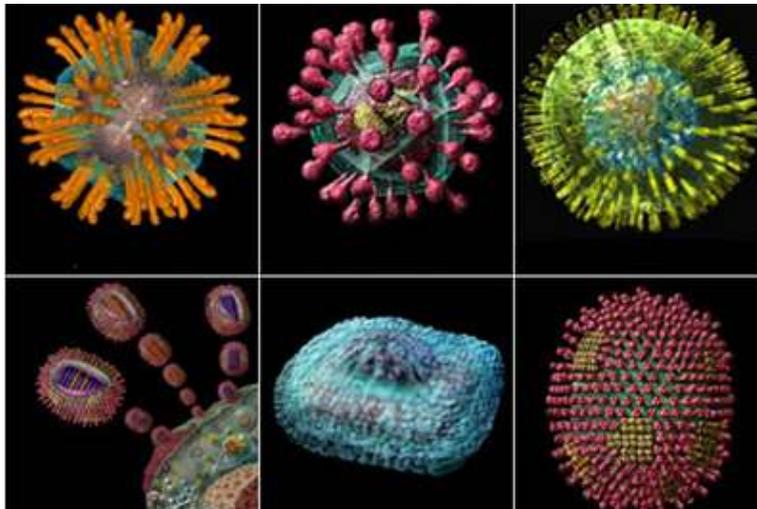
Vírus Influenza



Vírus X4

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





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 pimeiro 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

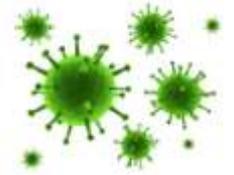
- Inicialmente: vírus eram classificados de acordo com o quadro clínico
- 1966 – International Committee of Nomenclature of Viruses (ICNV)
- 1973- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)

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

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:

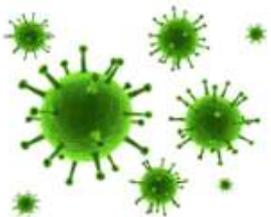
Influenza, Rinovírus, RSV,
Parainfluenza, Coronavírus,
Adenovírus

Vírus de transmissão sexual:

HBV, HIV, CMV, HPV

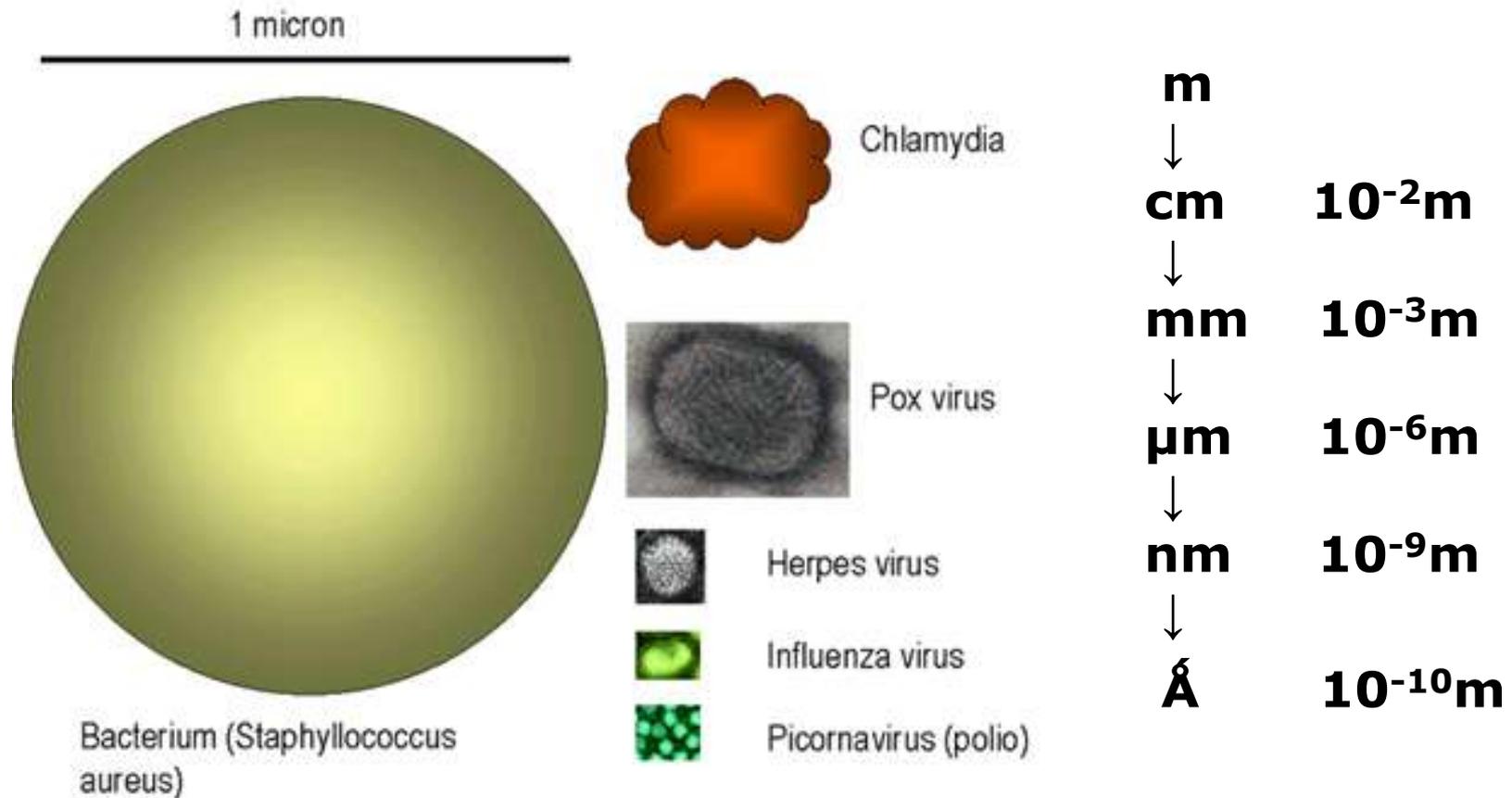
Hepatites virais:

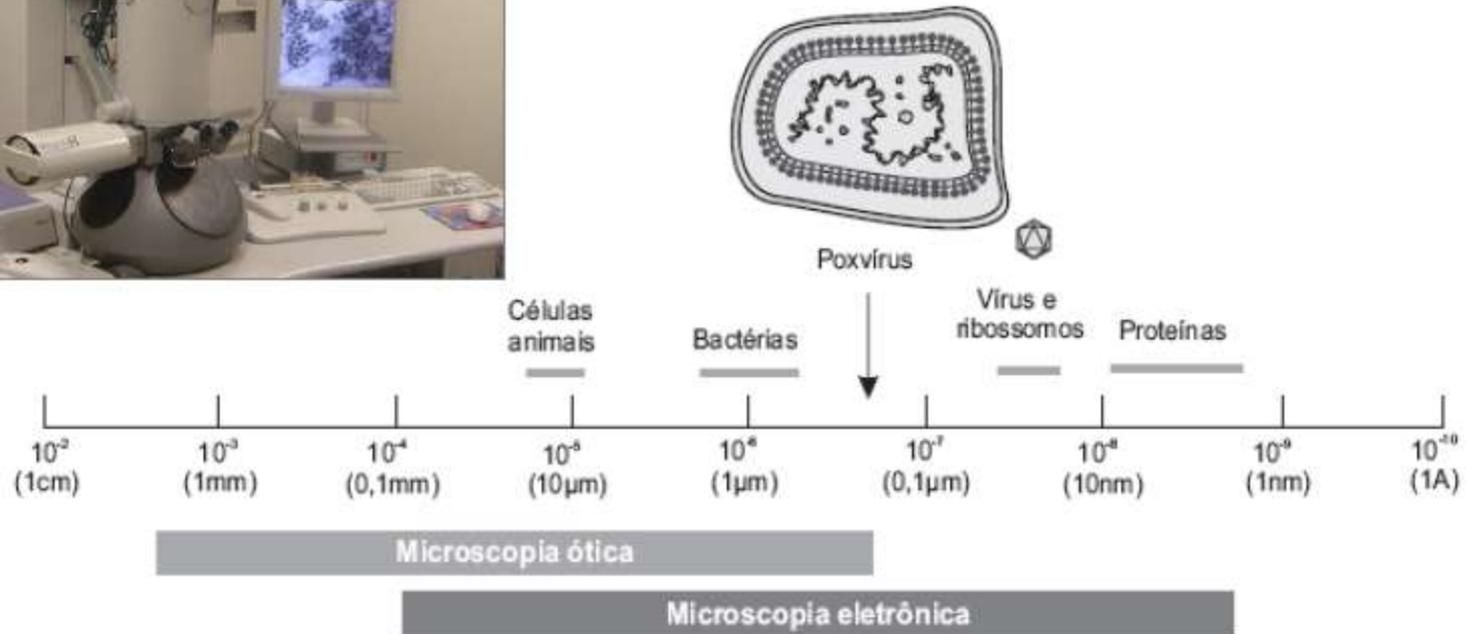
Vírus das hepatites A-E



DIMENSÕES DA PARTÍCULA VIRAL

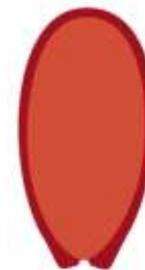
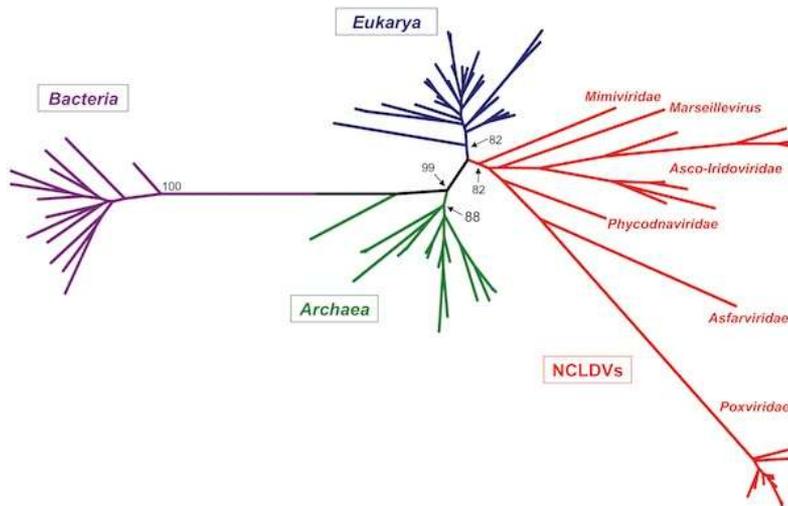
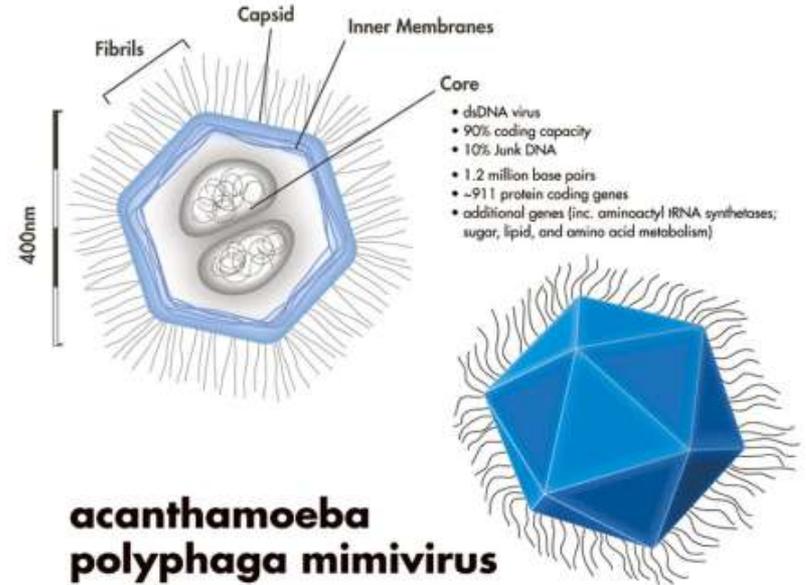
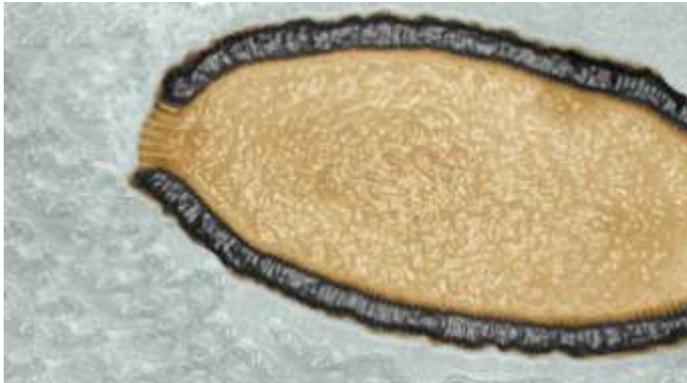
- Pequenos (20 a 250 nm de diâmetro)



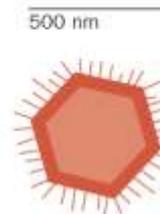


Fonte: adaptado de Flint et al.(2000).

“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



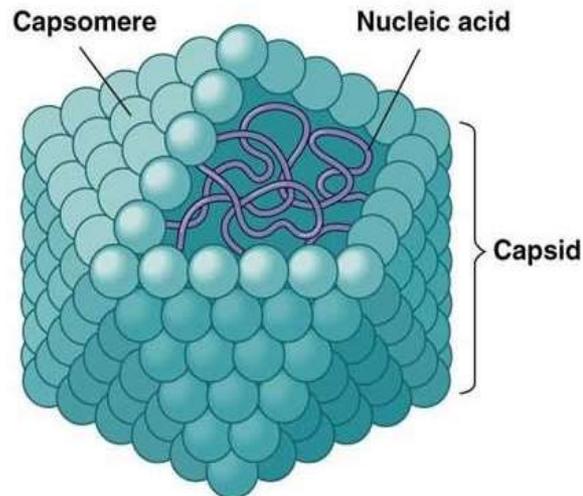
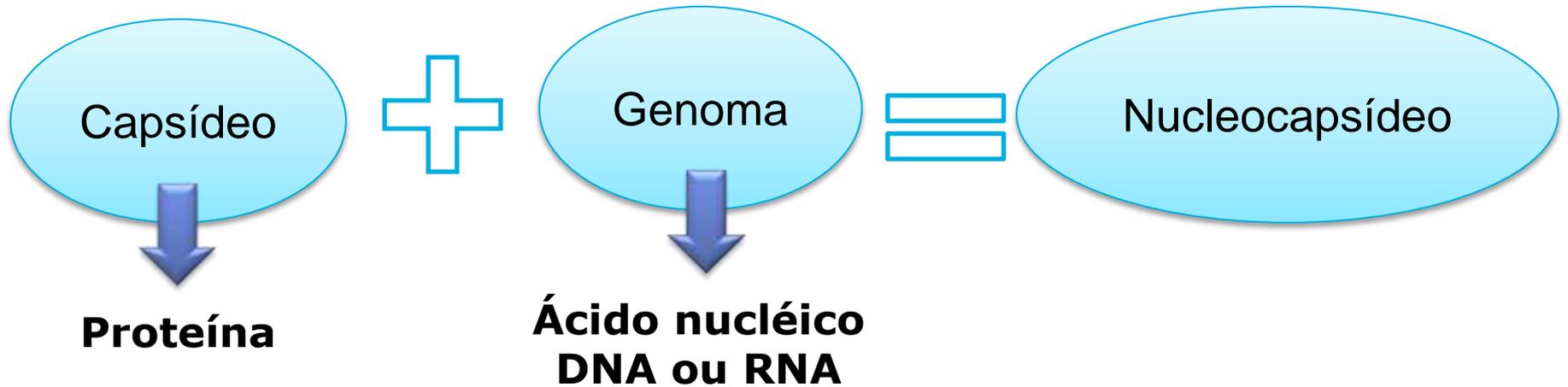
Megavirus chilensis
 Base pairs: 1.26 million
 Diameter: 500 nm



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

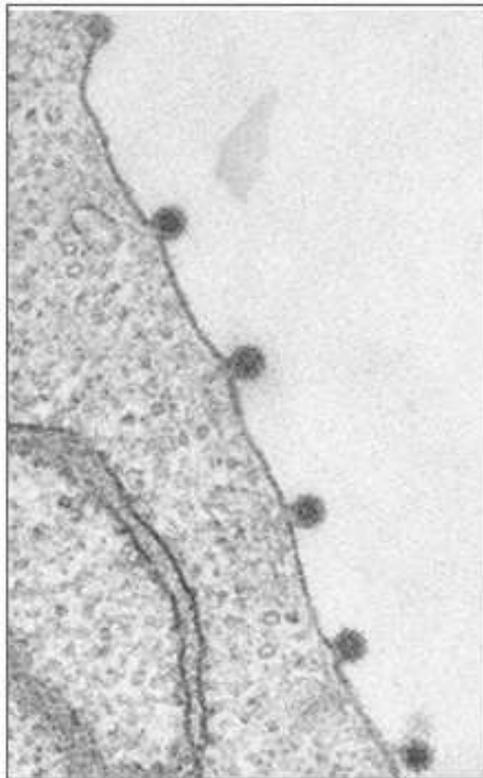
ESTRUTURA VIRAL

Estrutura básica dos vírus:



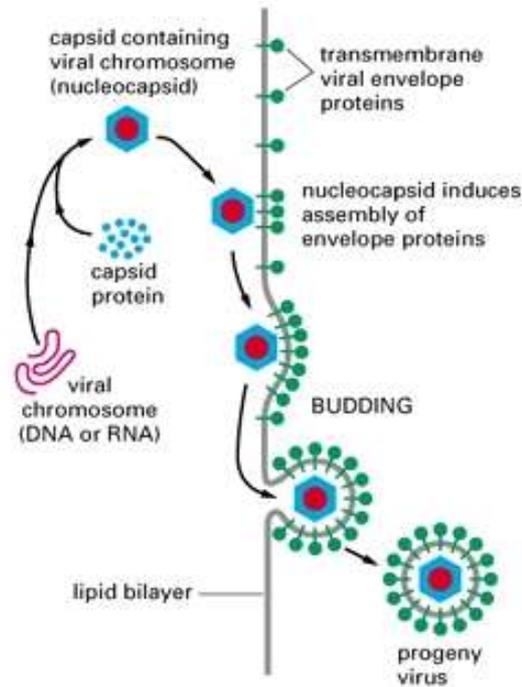
ENVOLTÓRIO LIPÍDICO

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



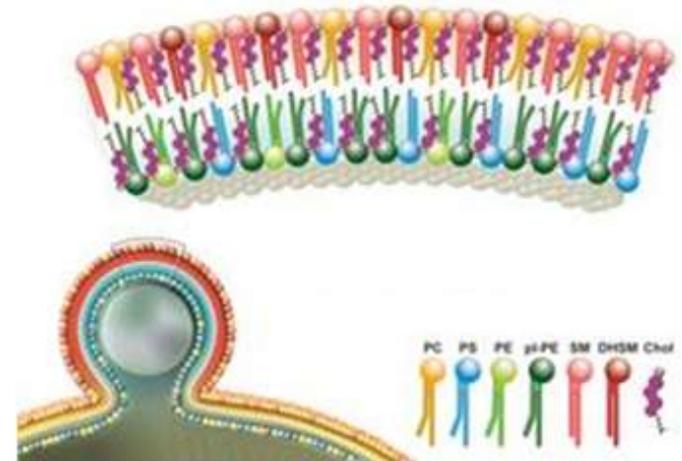
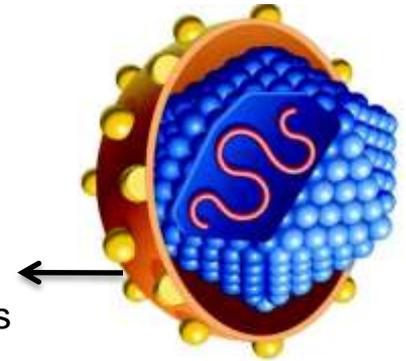
(A)

100 nm



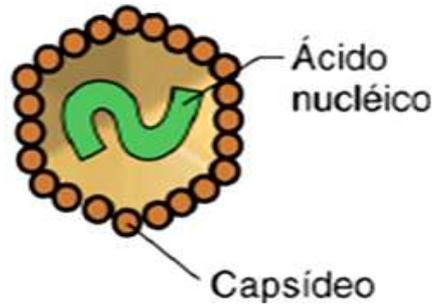
(B)

Envelope c/
glicopntas virais



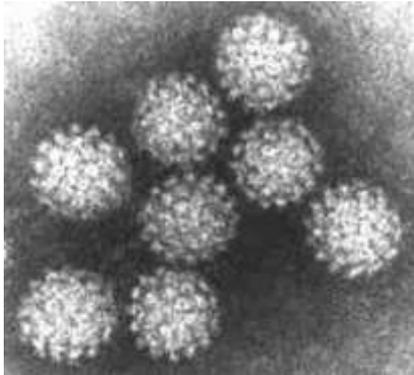
VÍRUS ENVELOPADOS X NÃO-ENVELOPADOS

Vírus não envelopado

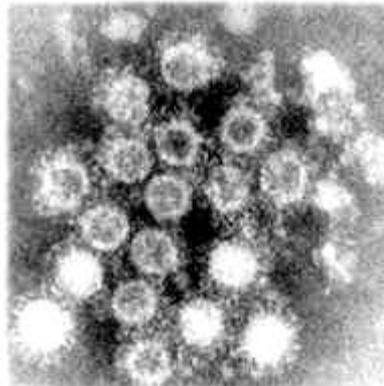


- Ex: Rotavírus
Parvovírus
Adenovírus
HAV
Papilomavírus

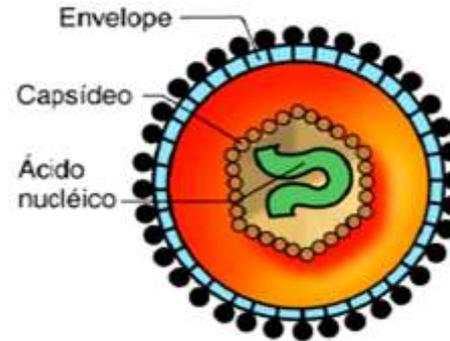
M.E: Papilomavírus



M.E: HAV

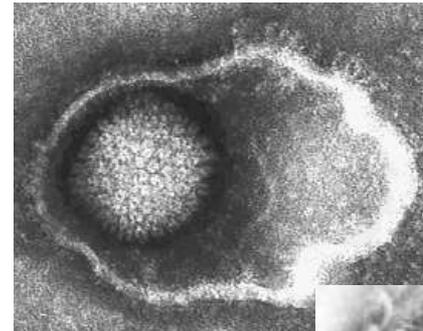


Vírus envelopado



- Ex: Herpesvírus
Ortomixovírus
Flavivírus
Rhabdovírus

M.E Herpesvírus

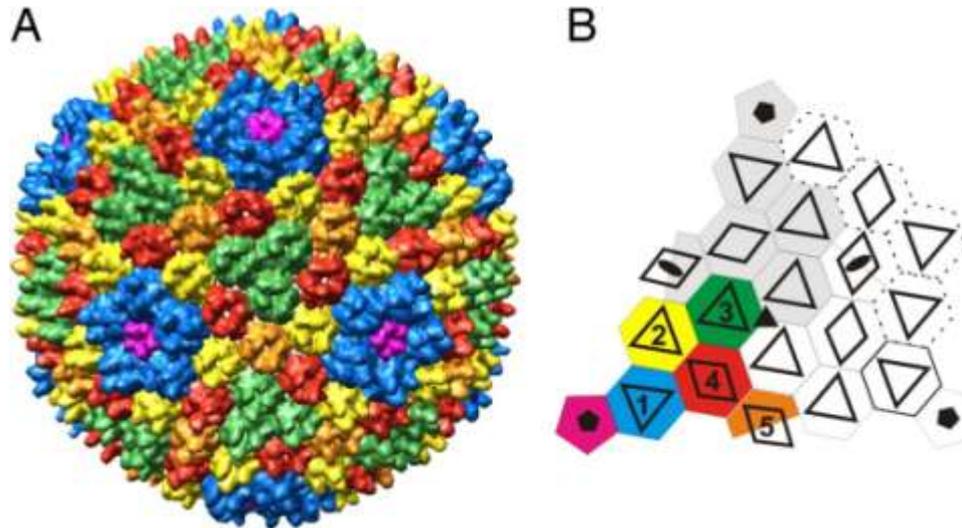


M.E: Rhabdovírus



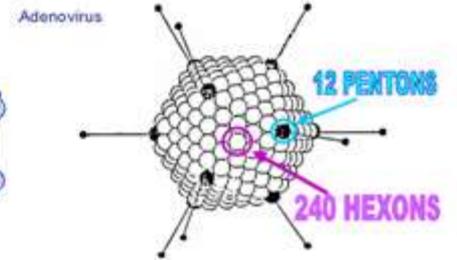
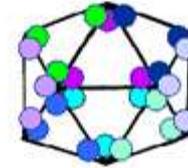
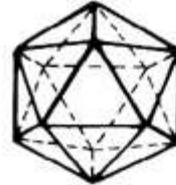
CAPSÍDEO VIRAL

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

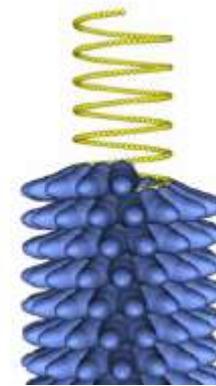
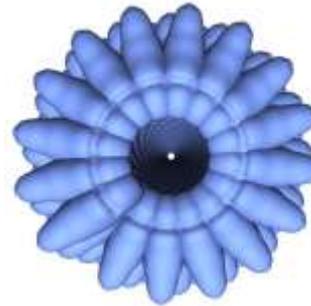
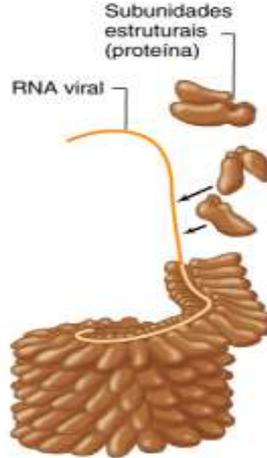


TIPOS DE SIMETRIA DO CAPSÍDEO

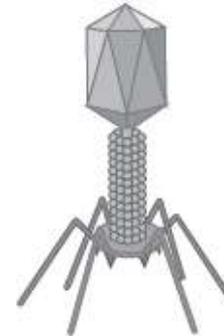
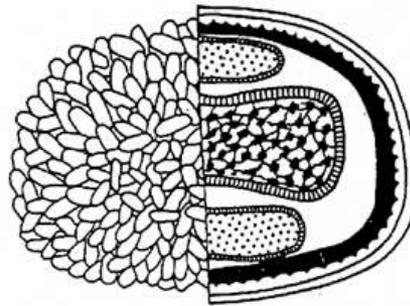
➔ **Simetria icosaédrica:**



➔ **Simetria helicoidal:**

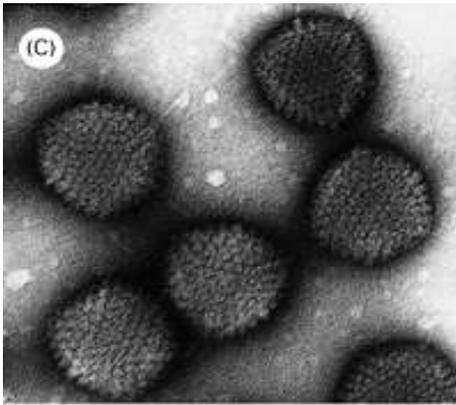


➔ **Simetria complexa:**

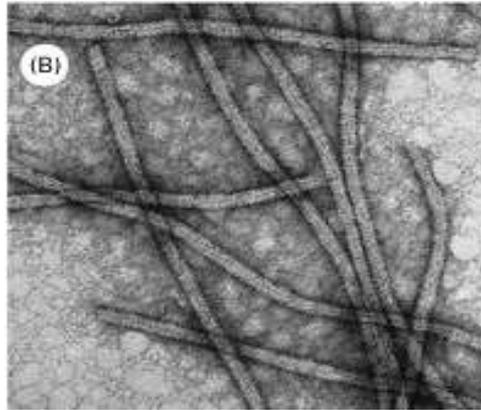


TIPOS DE SIMETRIA DO CAPSÍDEO

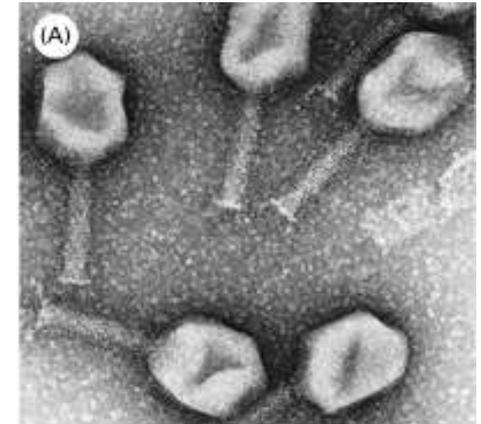
- Simetria – Microscopia Eletrônica



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

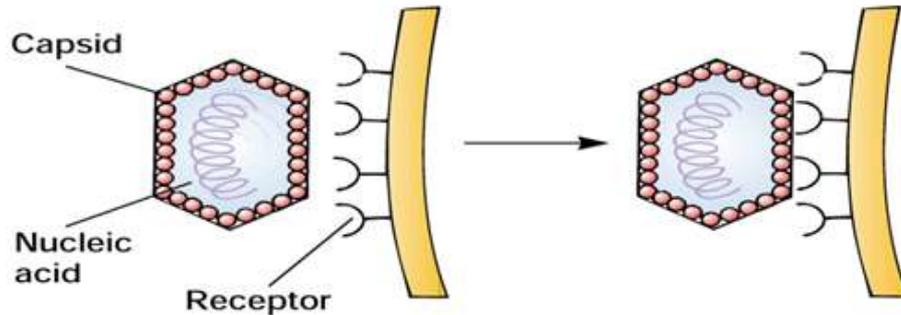
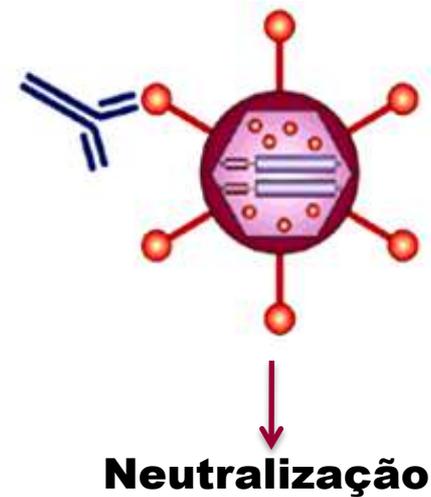


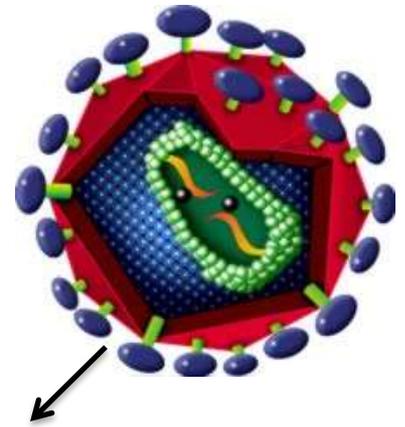
Fig2.: Glicoproteínas virais como alvos de Ac



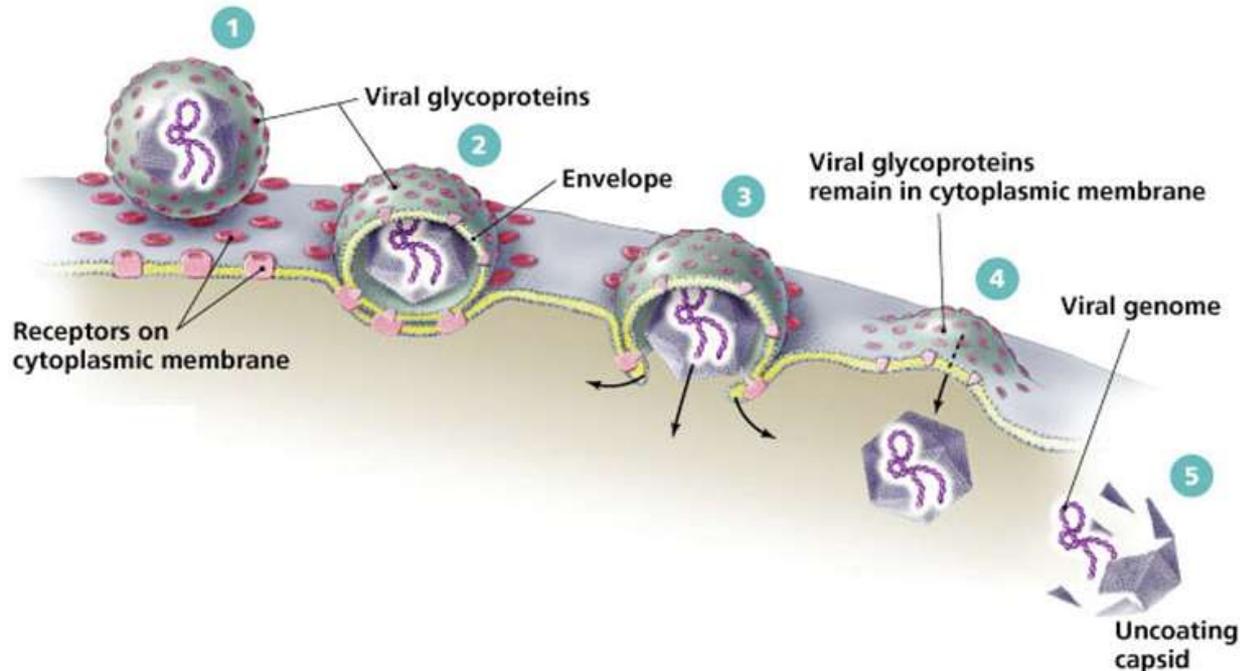
ENVOLTÓRIO LIPÍDICO

Principais funções do envoltório lipídico:

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

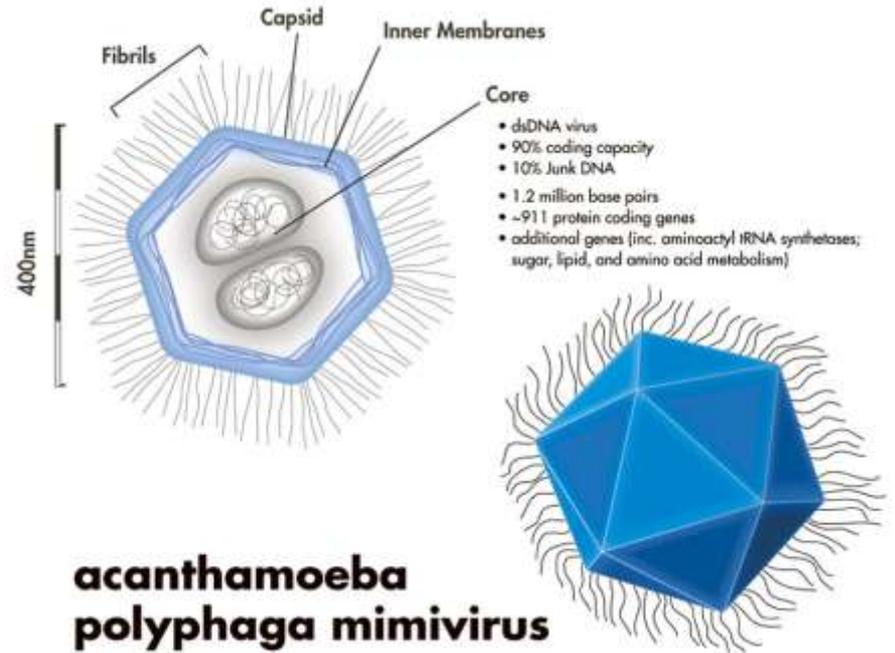


Glicoproteínas de envelope

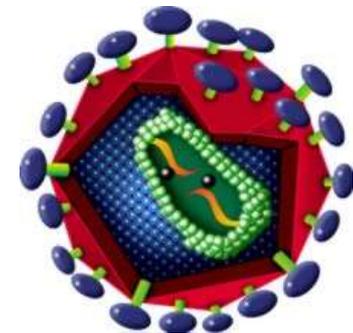


GENOMA VIRAL

- 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



DNA fita dupla linear



RNA fita simples
polaridade + ou -



RNA Segmentado



RNA fita dupla segmentado



Vírus DNA

Poxviridae
Adenoviridae
Herpesviridae
Polyomaviridae
Papillomaviridae
(Classe I)

Circoviridae
Parvoviridae
(Classe II)

Vírus que realizam
transcrição reversa

Hepadnaviridae
(Classe VII)

Retroviridae
(Classe VI)

Vírus RNA

Reoviridae
Birnaviridae
(Classe III)

Paramyxoviridae
Orthomyxoviridae
Arenaviridae
Rabdoviridae
Bunyaviridae
Filoviridae
(Classe V)

Picomaviridae
Flaviviridae
Caliciviridae
Astroviridae
Coronaviridae
Arteriviridae
Togaviridae
(Classe IV)

dsDNA

ssDNA

pdsDNA

ssRNA (+)

dsRNA (+/-)

ssRNA (-)

ssRNA (+)

1

dsDNA

dsDNA

ssDNA

dsDNA

4

5

6

7

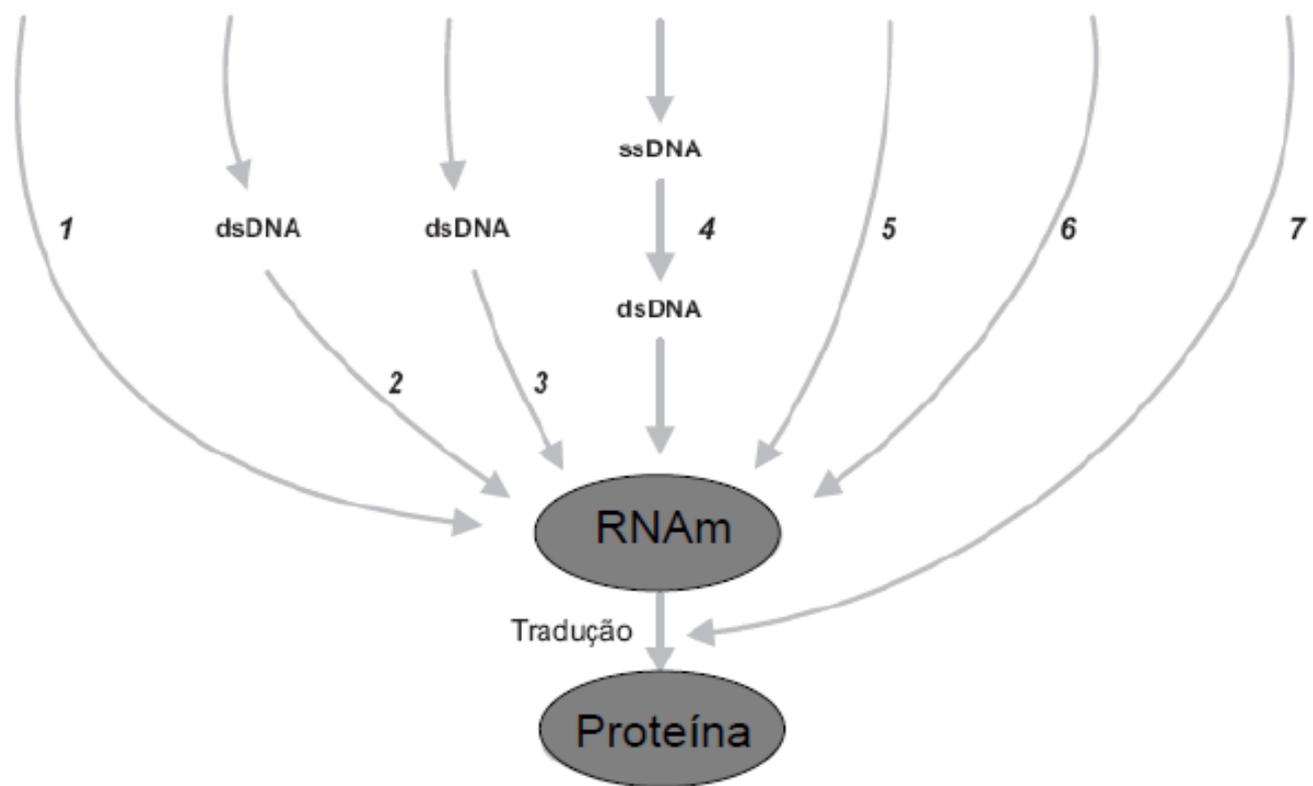
2

3

RNA_m

Tradução

Proteína



VIRUS DNA



PARVOVIRIDAE



PAPILLOMAVIRIDAE



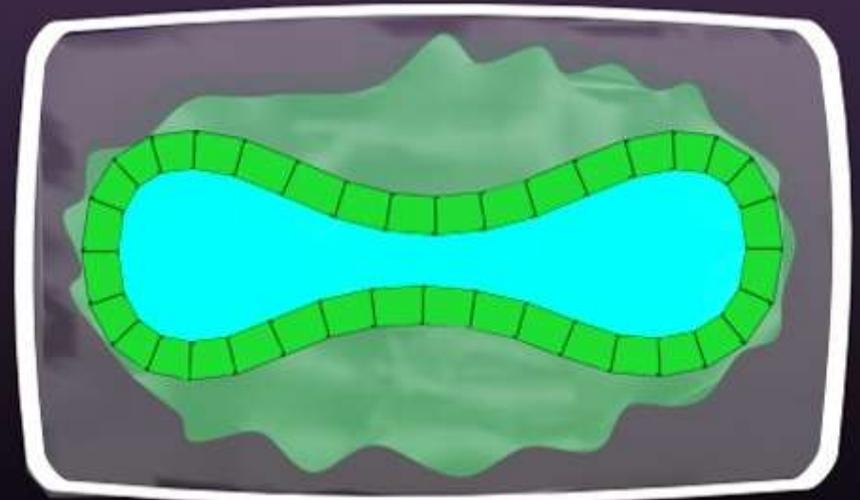
ADENOVIRIDAE



HERPESVIRIDAE



HEPADNAVIRIDAE



POXVIRIDAE

VÍRUS RNA



TOGAVIRIDAE
FLAVIVIRIDAE



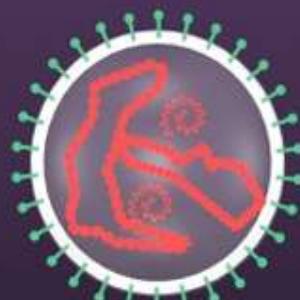
BUNYAVIRIDAE



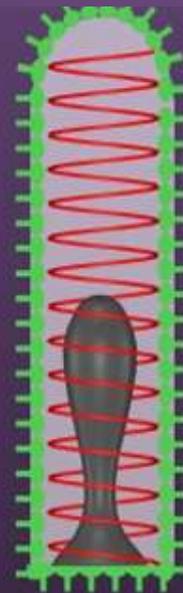
REOVIRIDAE



PICORNAVIRIDAE



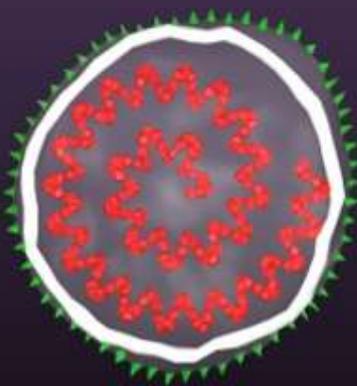
ARENAVIRIDAE



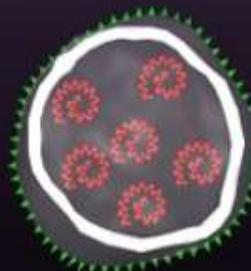
RHABDOVIRIDAE



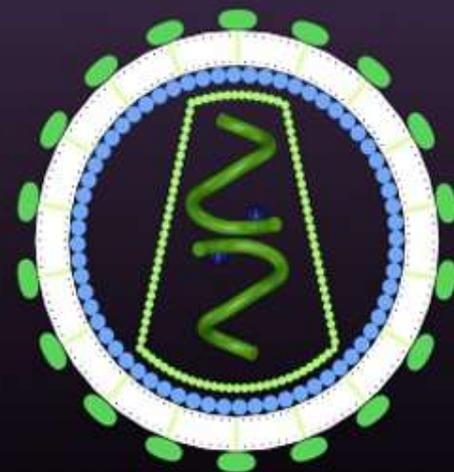
CORONAVIRIDAE



PARAMYXOVIRIDAE



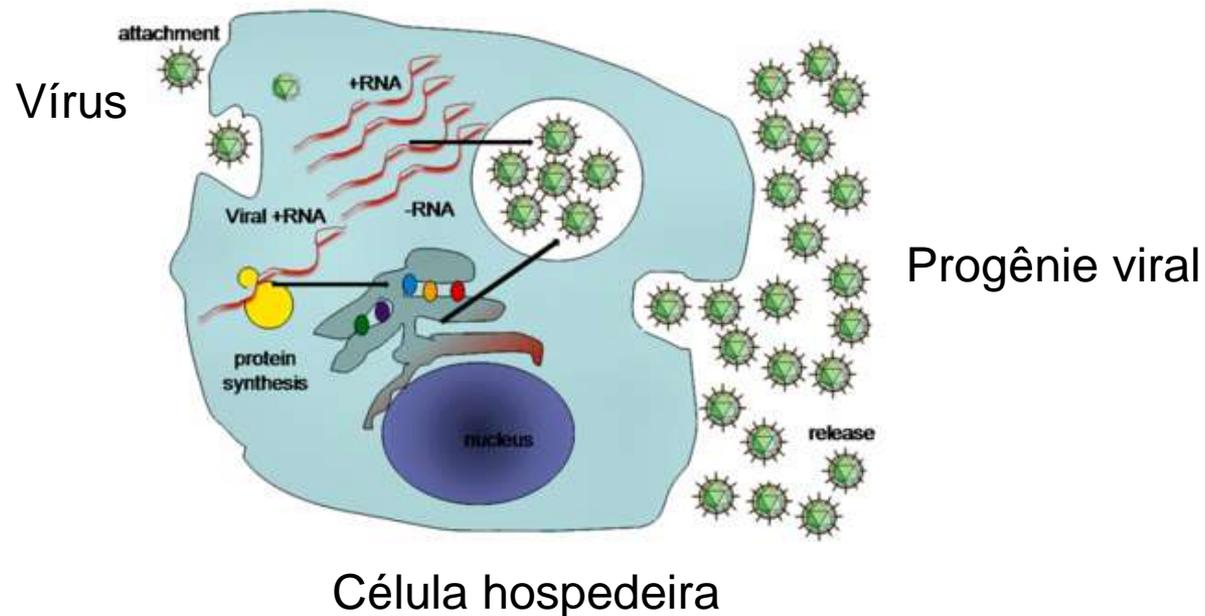
ORTHOMYXOVIRIDAE



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*.

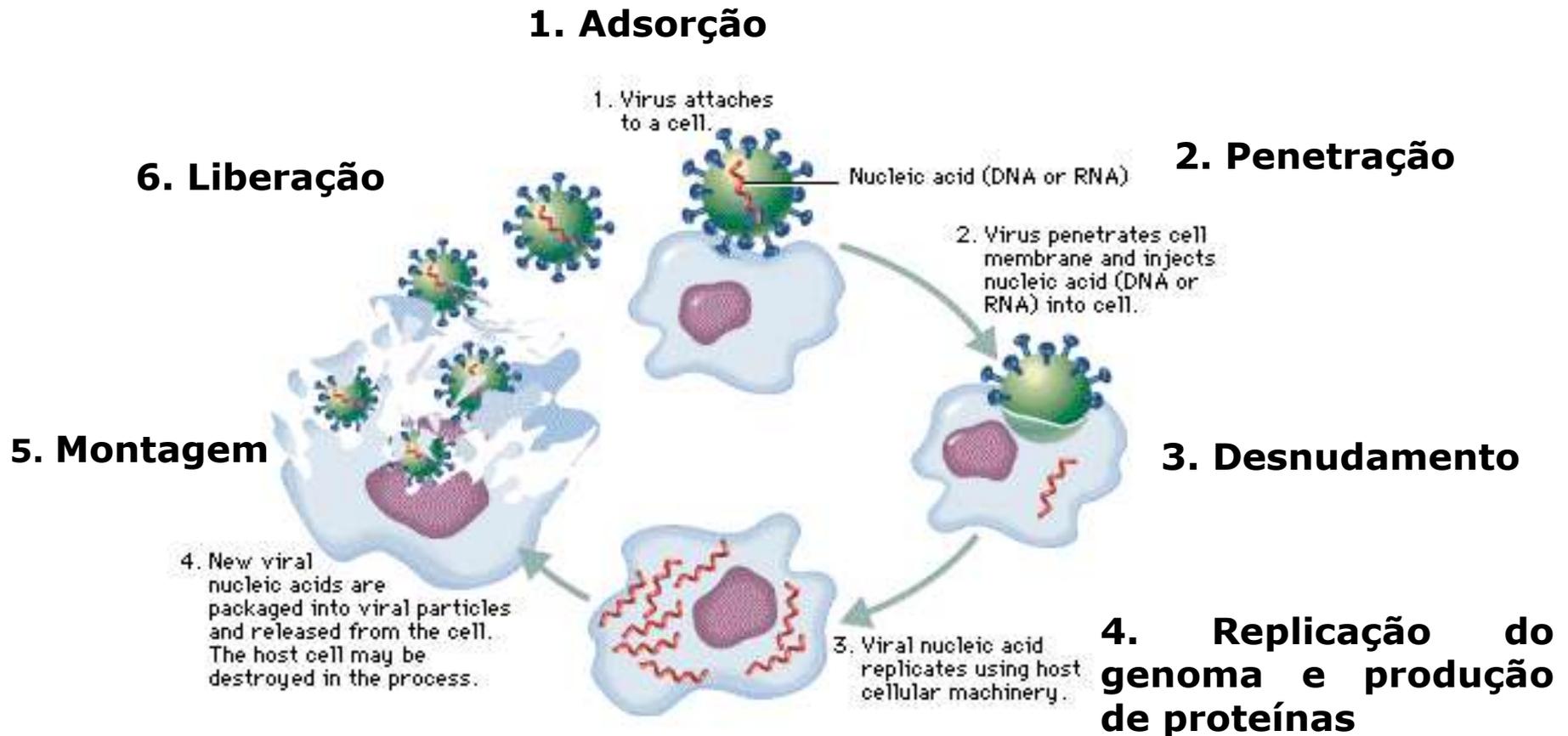


Replicação viral

- Lembrando: vírus dependem da célula para sua replicação
- Sistema altamente produtivo porém de baixa qualidade (1:1000 são infecciosos)
- Um dos mecanismos associados à morte celular
- O estudo da replicação viral permitiu o entendimento de diversos fenômenos celulares como processamento de RNA, oncogenes, interação de genes...

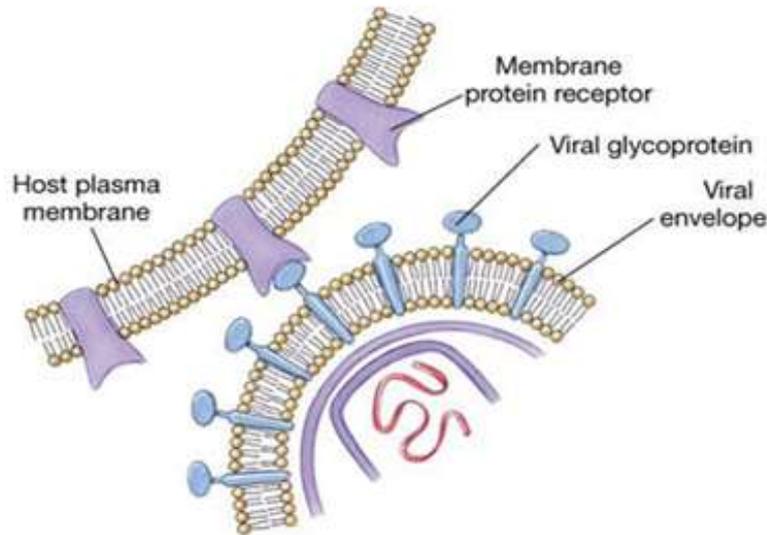
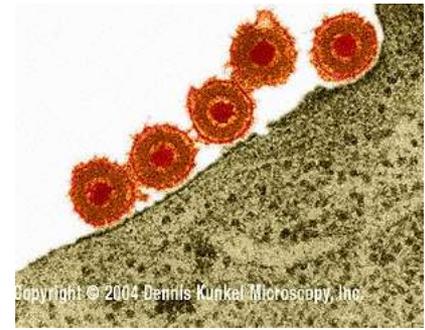
REPLICAÇÃO VIRAL

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

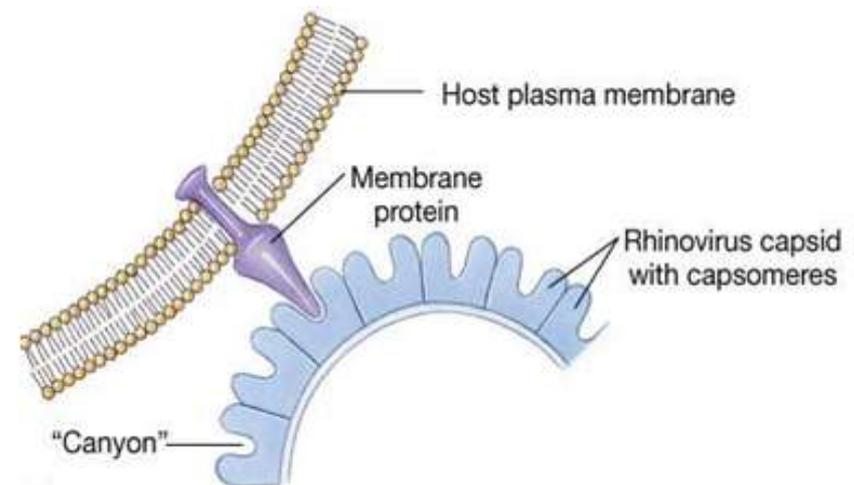


1. ADSORÇÃO

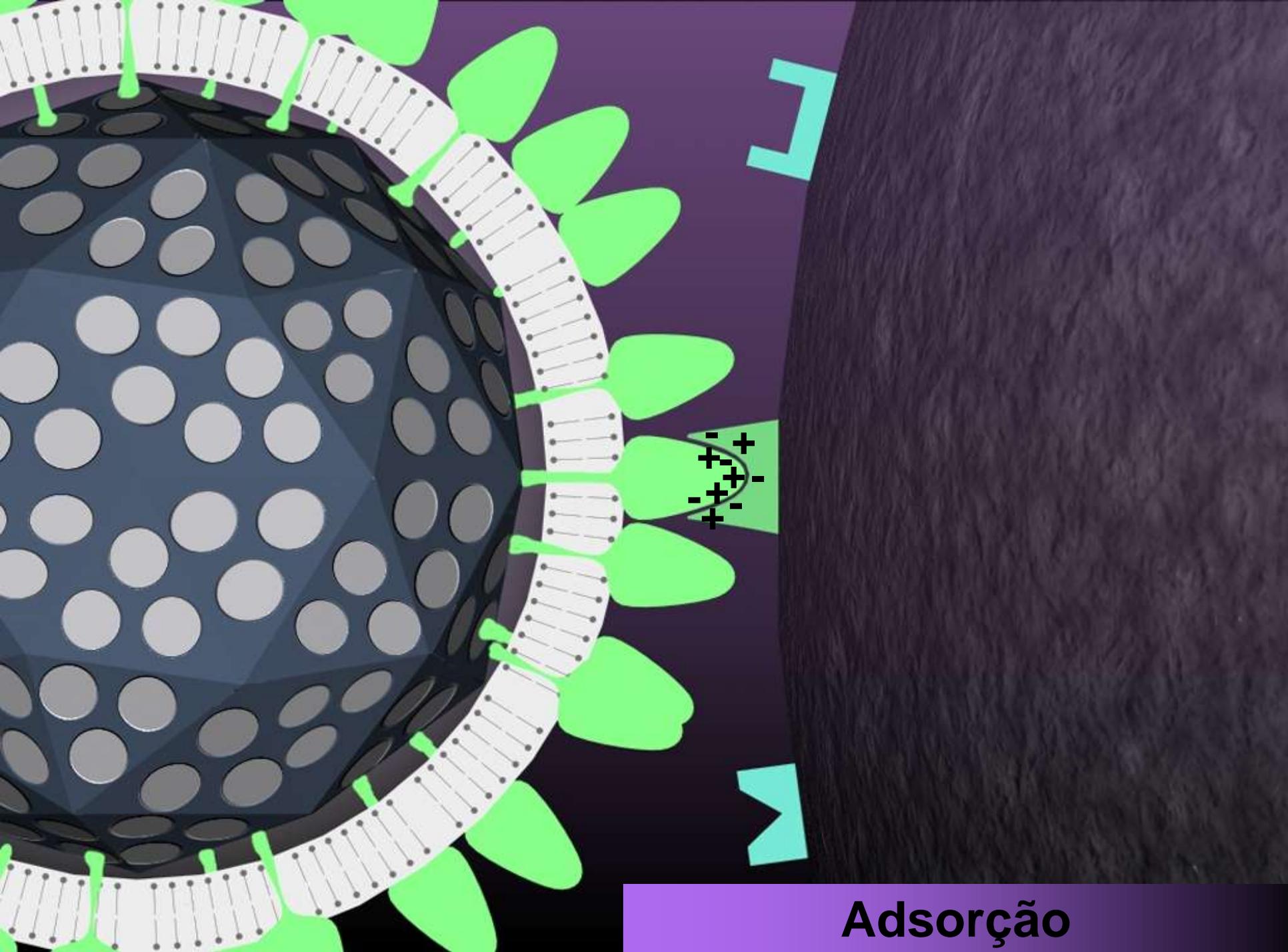
- Ligação do vírus ao receptor celular
- Receptores celulares: proteínas, lipídeos ou carboidratos presentes na membrana celular da célula hospedeira



Vírus envelopado



Vírus não envelopado



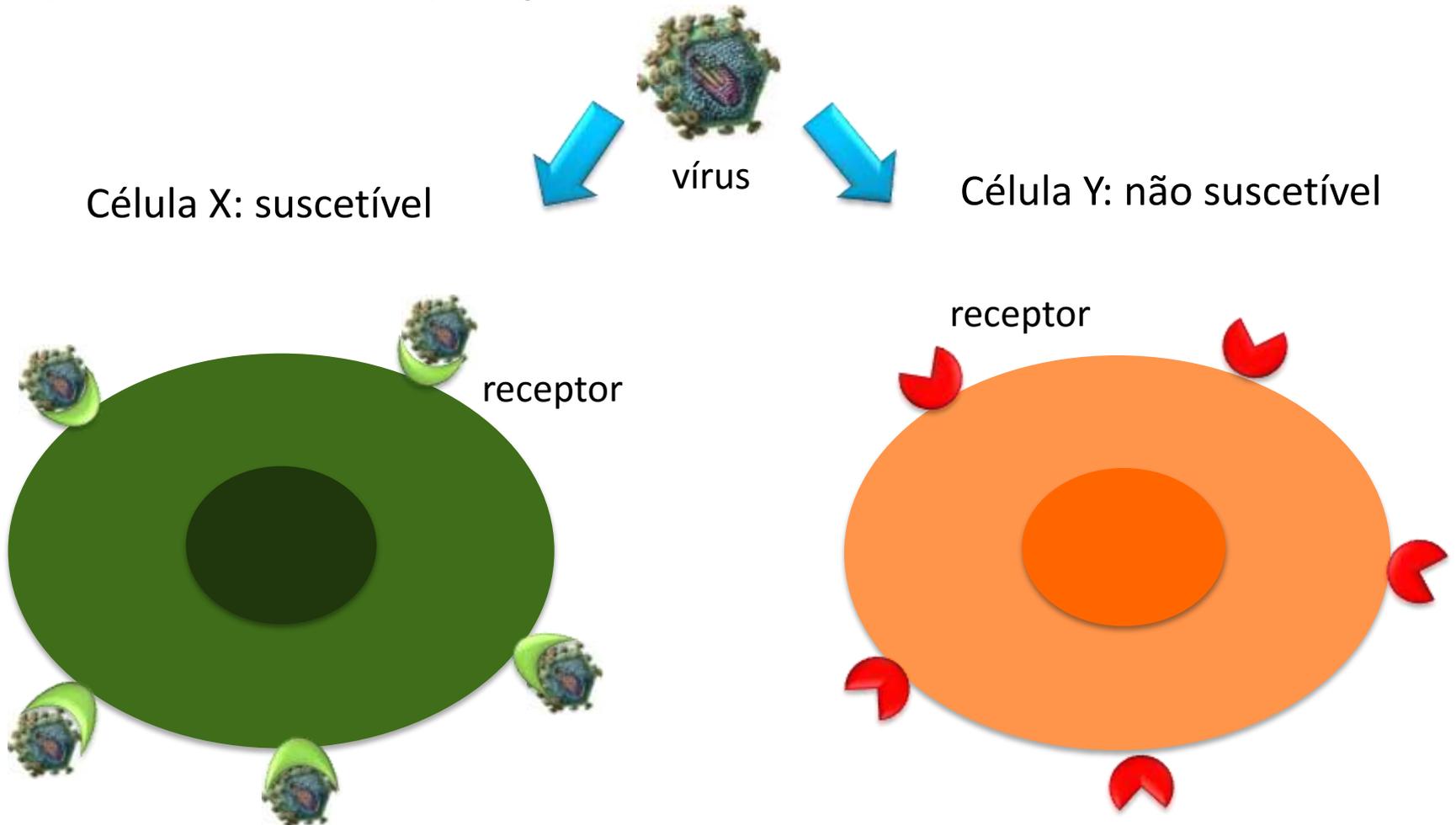
Adsorção

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



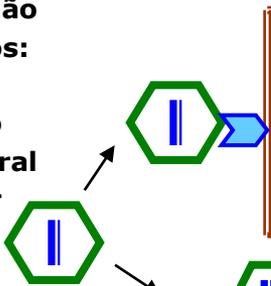
1. ADSORÇÃO

2. PENETRAÇÃO

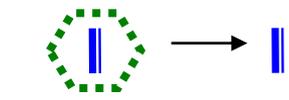
3. Decapsidação ou Desnudamento

Separação das proteínas do capsídeo do genoma viral

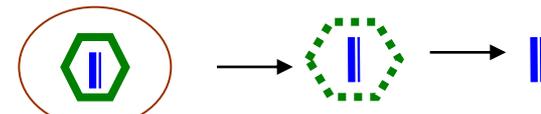
1.1 Vírus não envelopados: ligação da proteína do capsídeo viral ao receptor celular



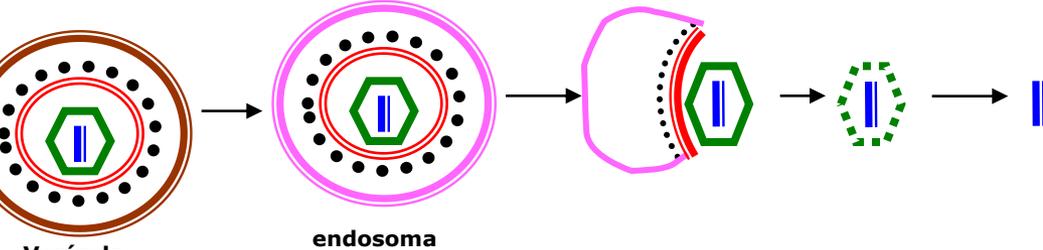
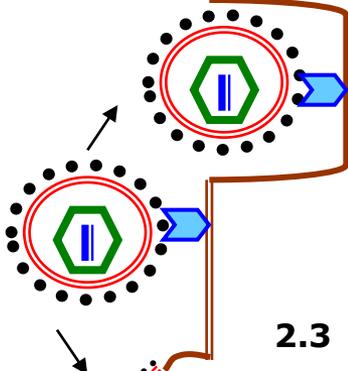
2.1 Translocação (penetração direta)



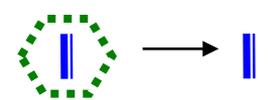
2.2 Endocitose mediada por receptor



1.2 Vírus envelopados: ligação da glicoproteína do envelope viral ao receptor celular



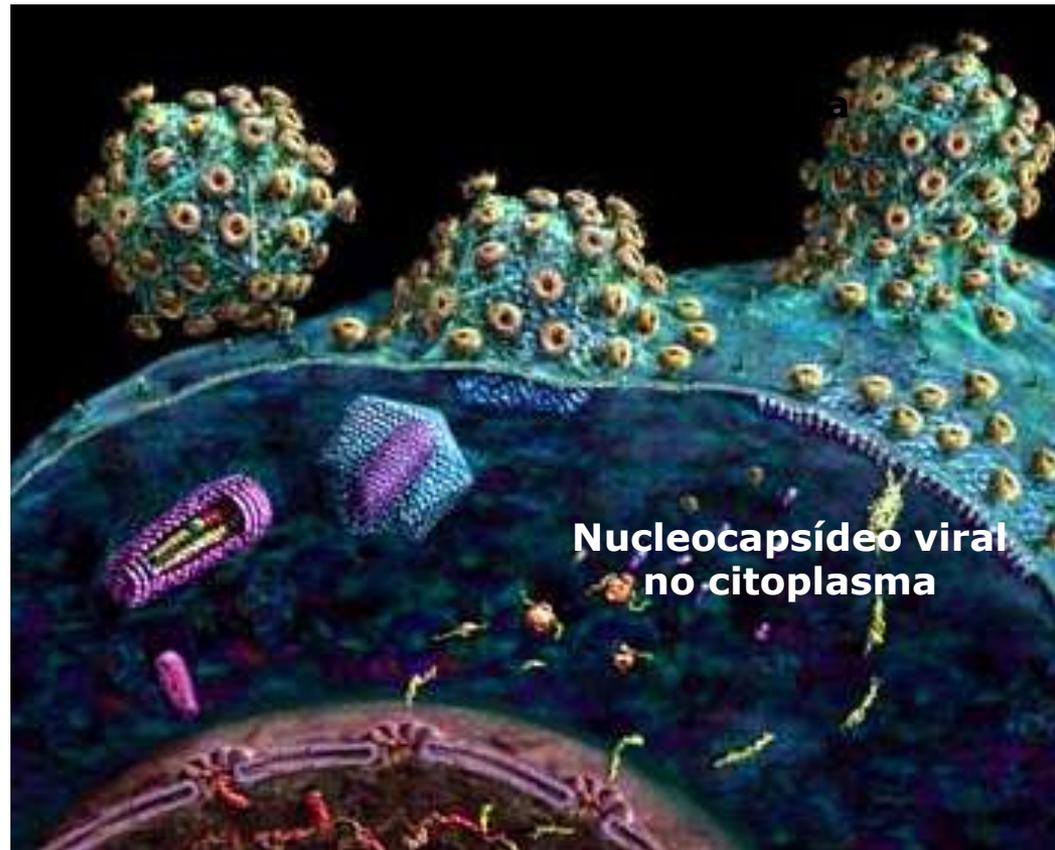
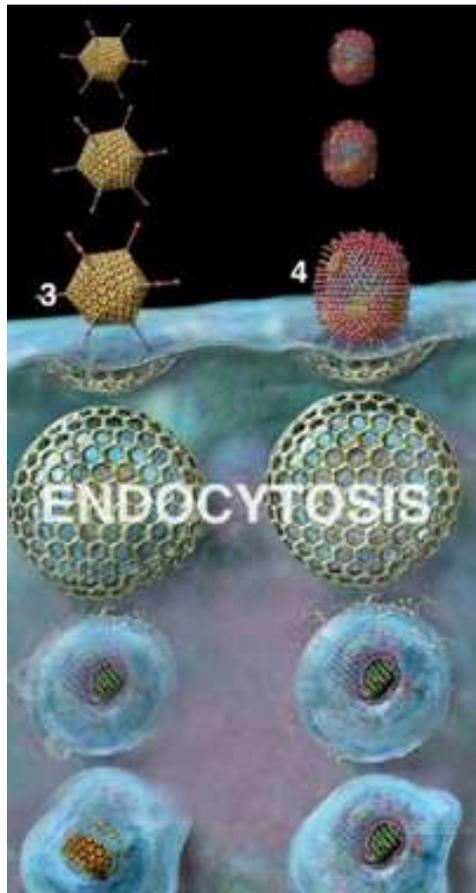
2.3 Fusão direta do envelope do vírus com a membrana celular



2. Penetração

Entrada do vírus na célula:

- **Endocitose mediada por receptor: vírus envelopados**
vírus não envelopados
- **Fusão com a membrana celular: somente vírus envelopados**

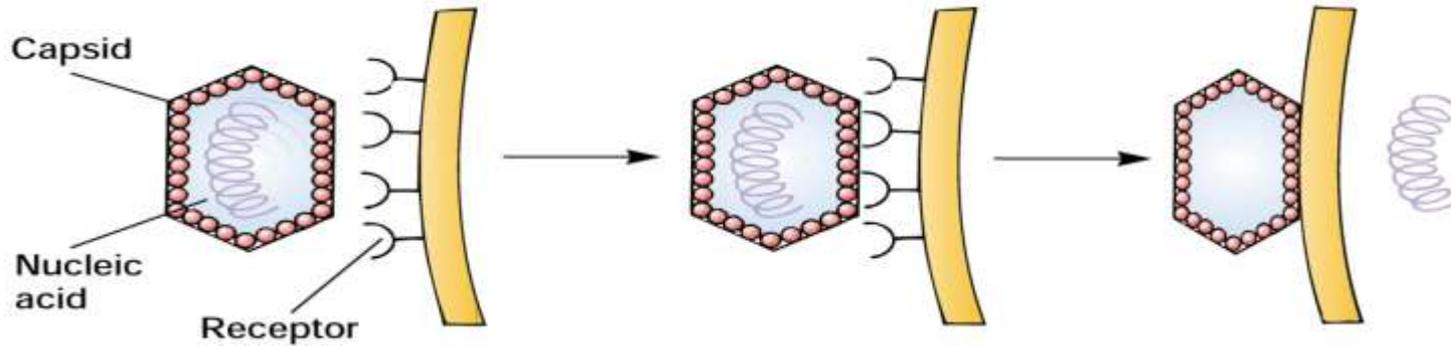


2. PENETRAÇÃO

PENETRAÇÃO DIRETA

- Apenas para vírus não envelopados

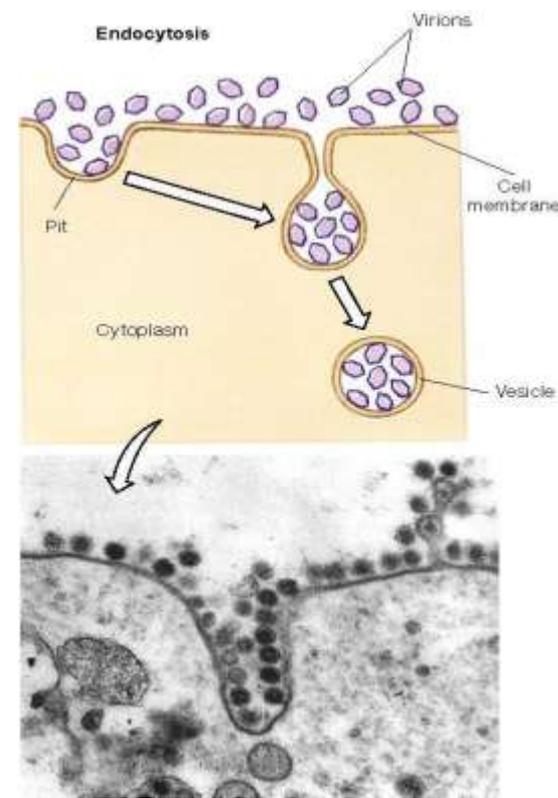
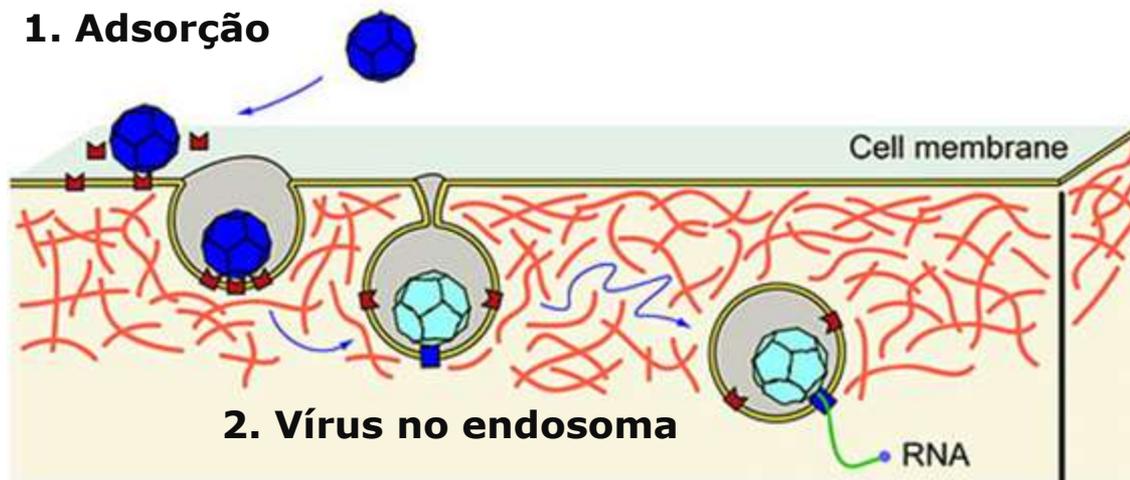
Direct penetration by naked viruses



2. PENETRAÇÃO

ENDOCITOSE MEDIADA POR RECEPTOR

Fig 2.: Entrada de vírus não envelopados por EMR



3. Desestruturação do capsídeo viral



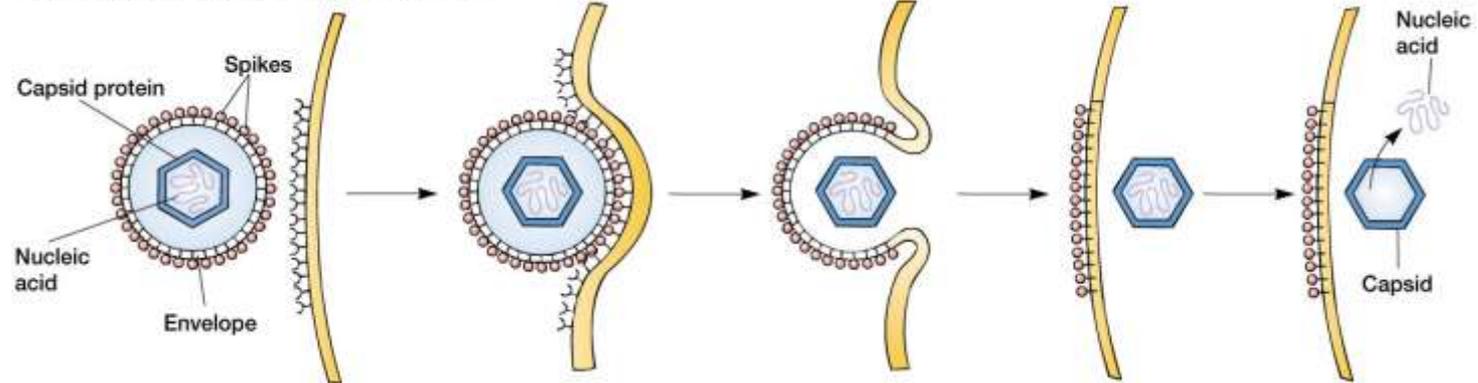
4. Genoma viral no citoplasma

2. PENETRAÇÃO

2. FUSÃO DO ENVELOPE VIRAL COM A MEMBRANA CITOPLASMÁTICA:

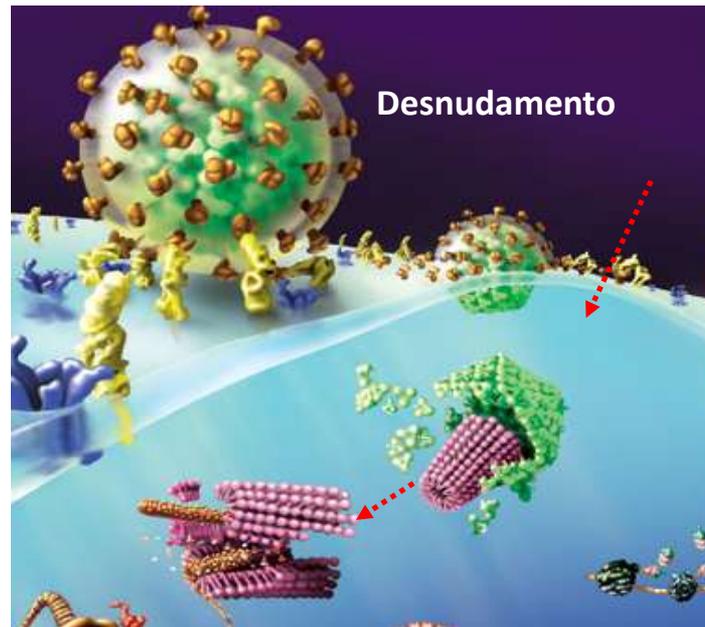
- **Somente** para **vírus envelopados**: HIV, Herpesvírus

Enveloped virus fusing with plasma membrane



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.

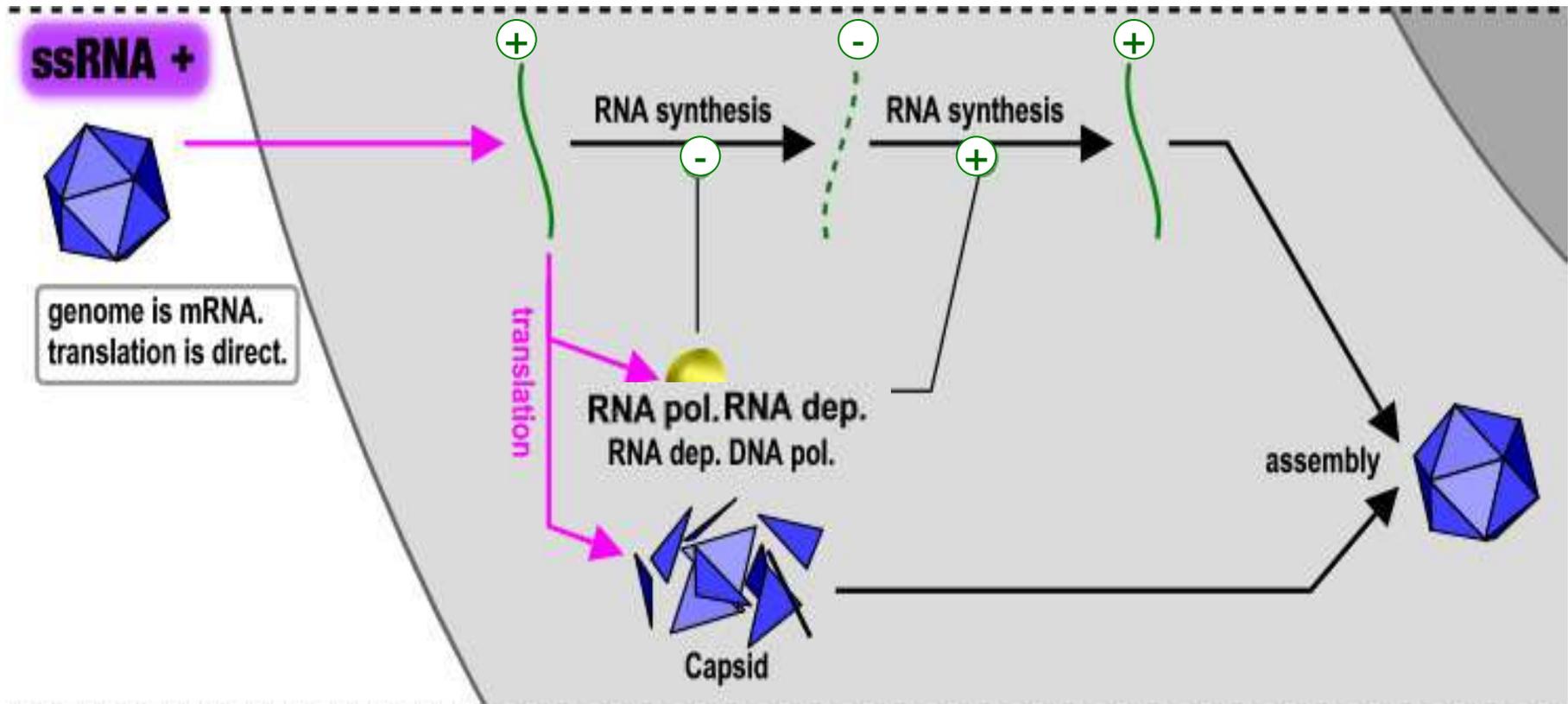
Replicação
Montagem

núcleo

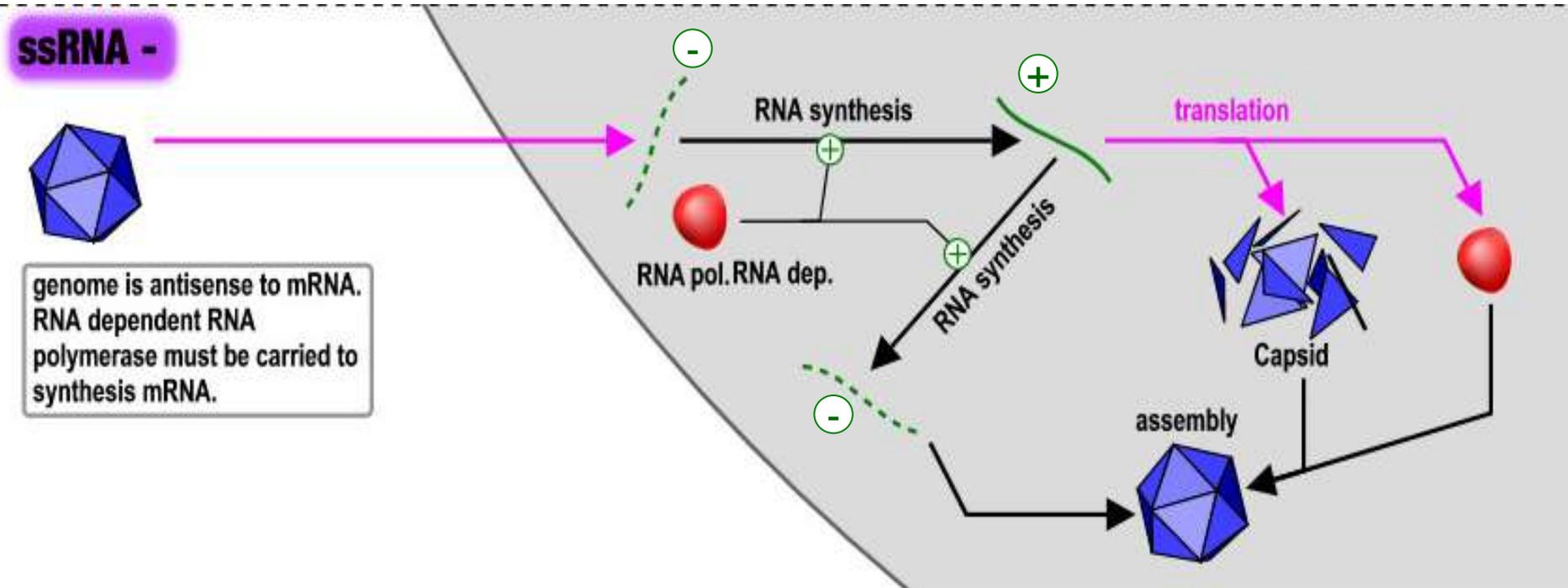
citoplasma

Liberação

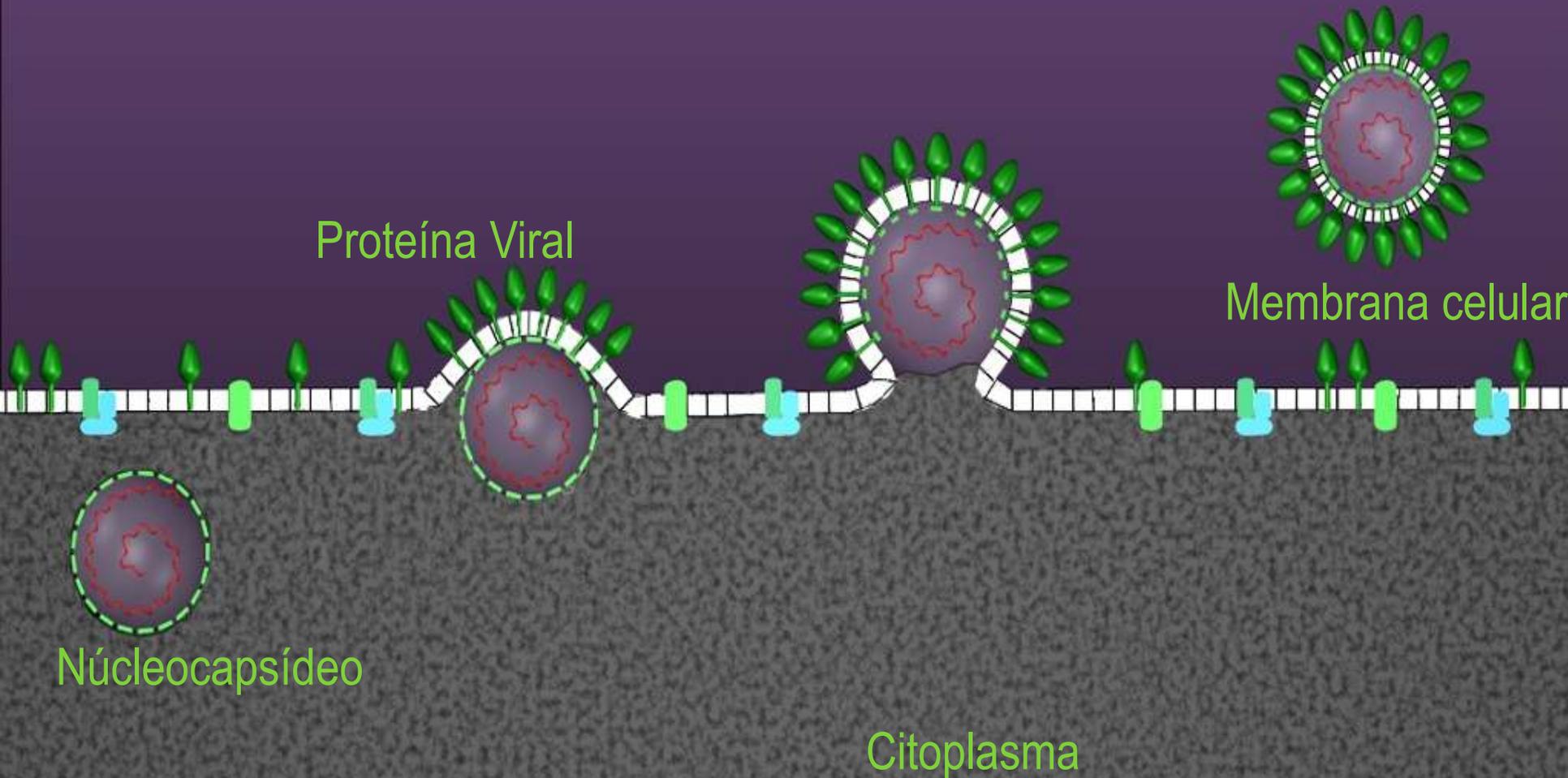
Replicação de vírus de RNA polaridade positiva

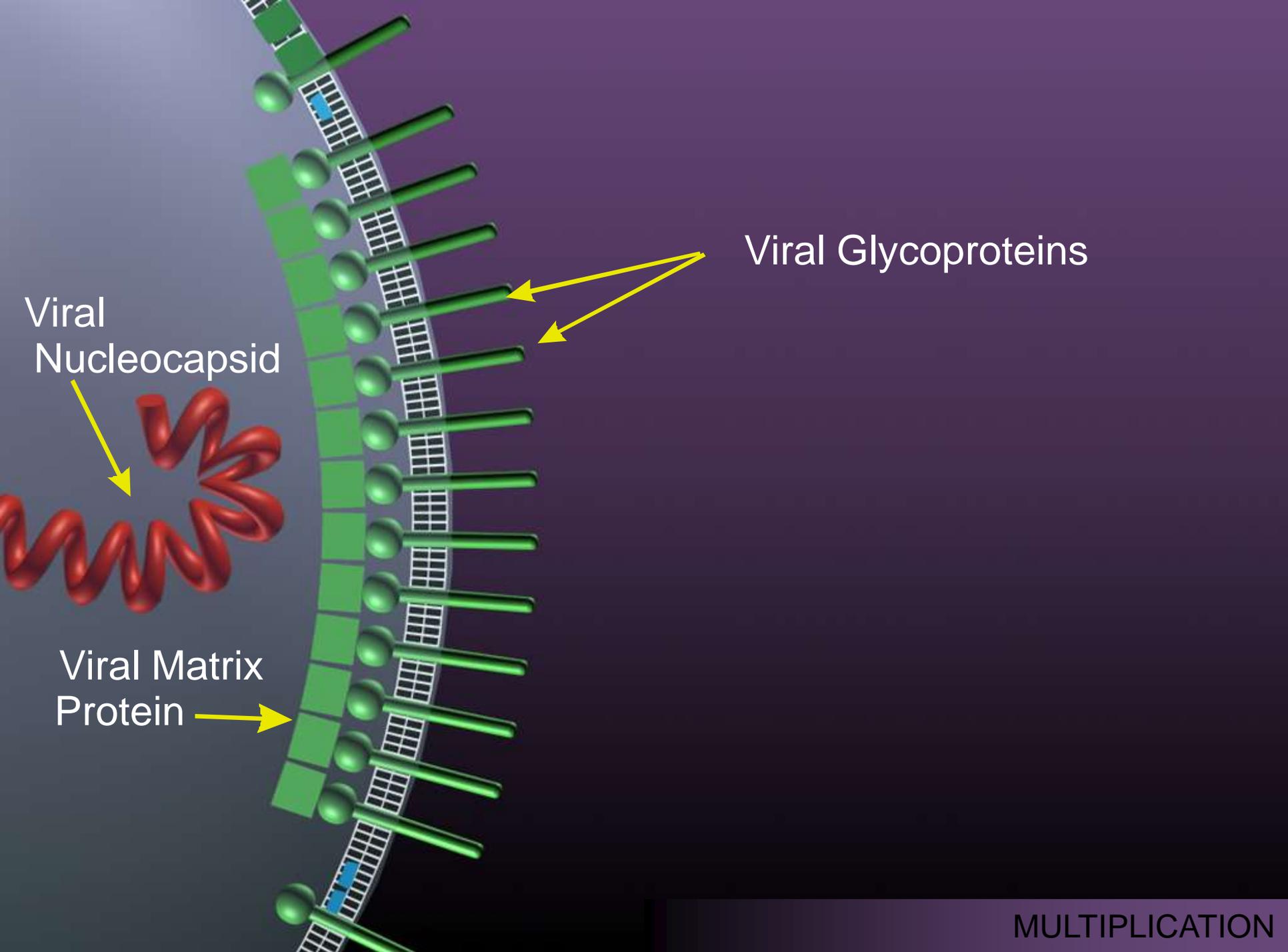


Replicação de vírus de RNA polaridade negativa



MATURAÇÃO E BROTAMENTO DE VÍRUS ENVELOPADO



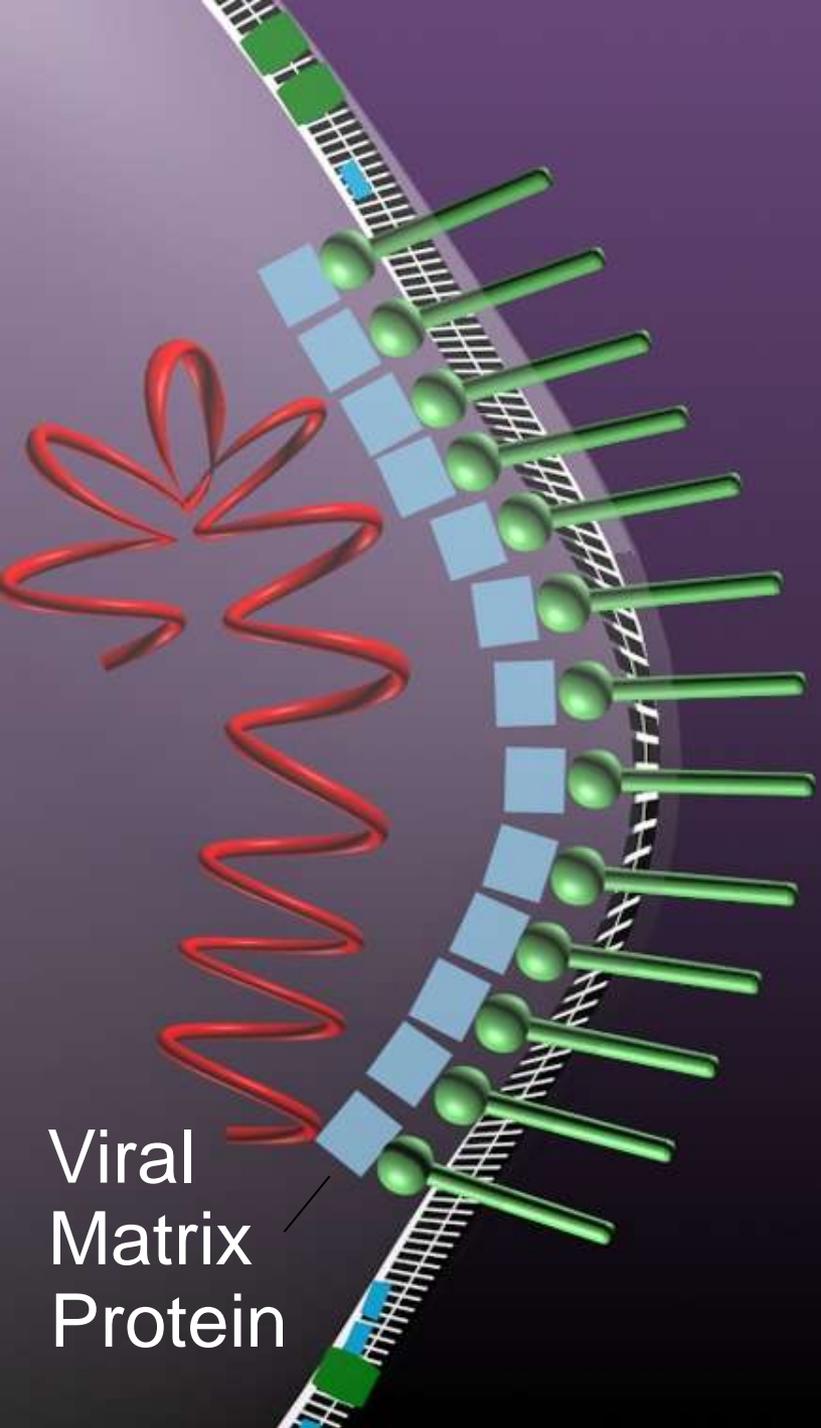


Viral Nucleocapsid

Viral Glycoproteins

Viral Matrix Protein

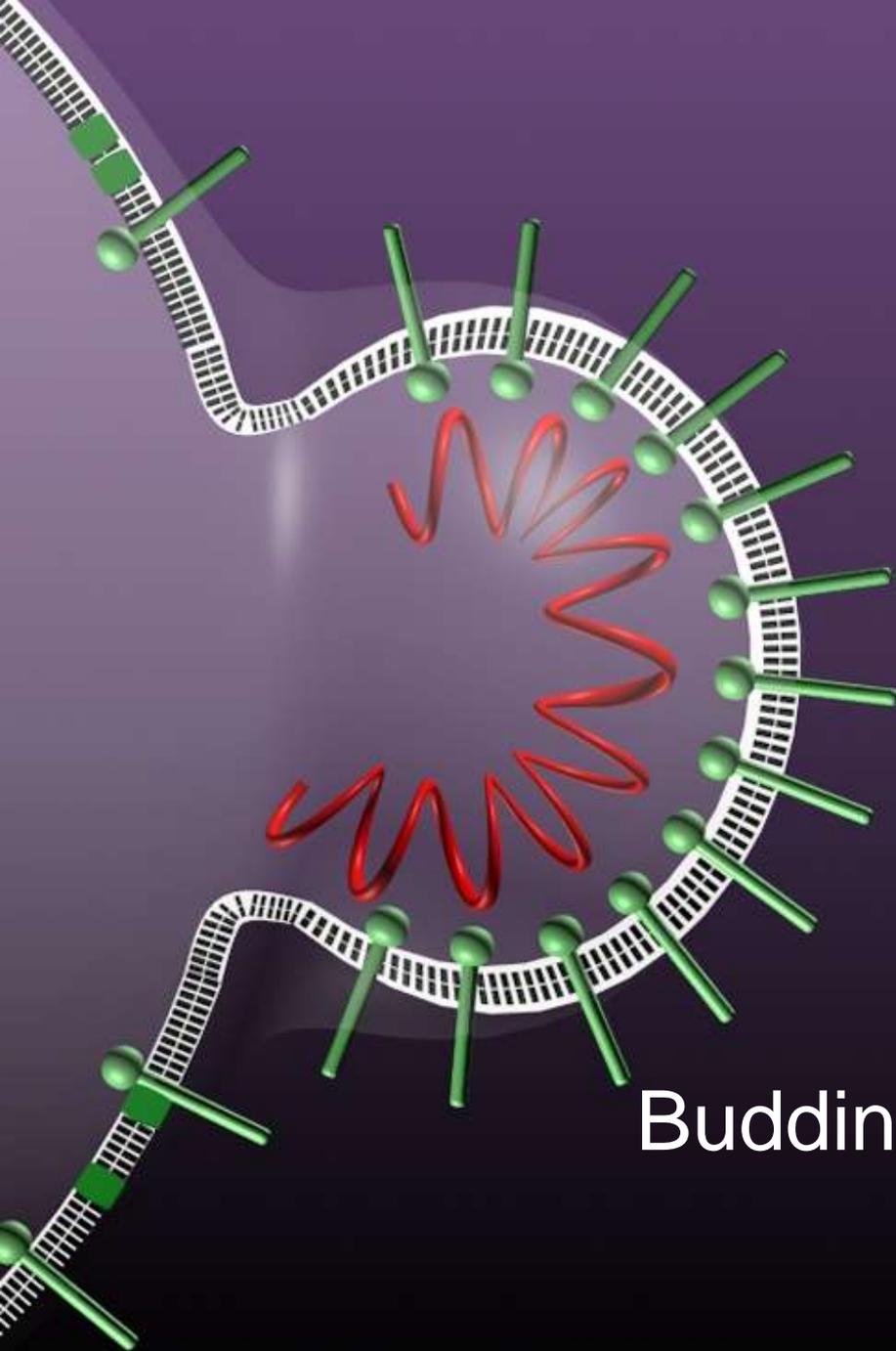
MULTIPLICATION



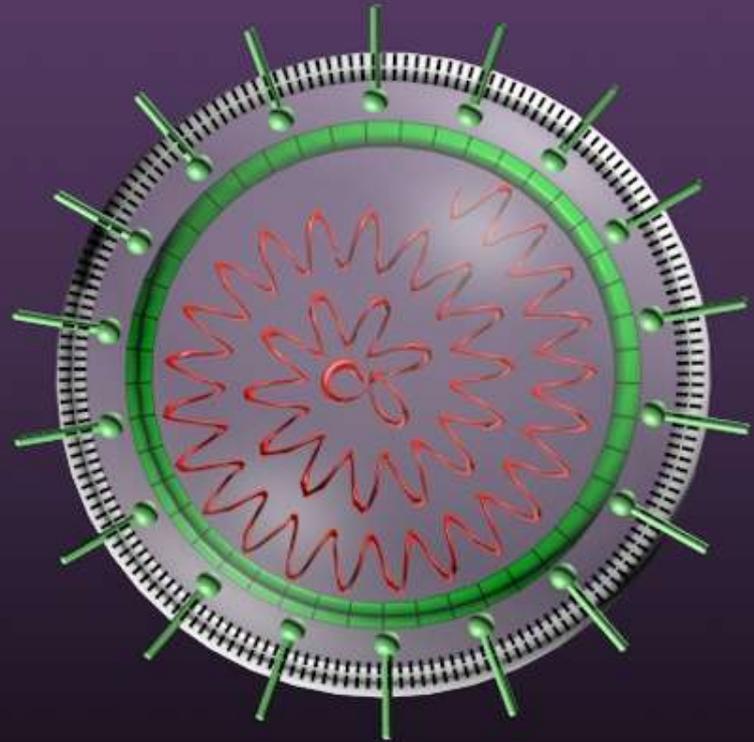
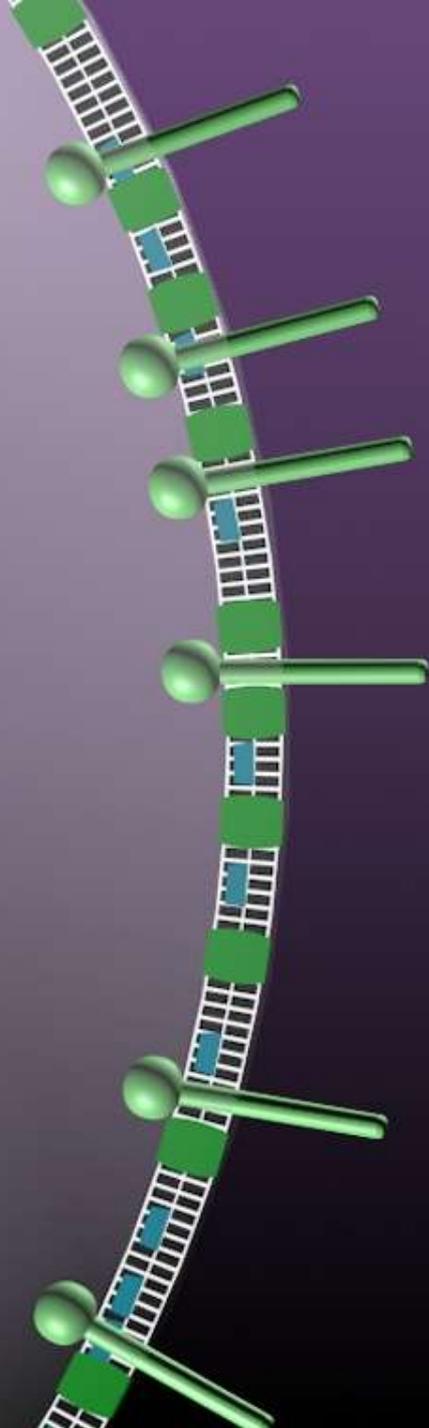
Bud

Viral
Matrix
Protein

MULTIPLICATION



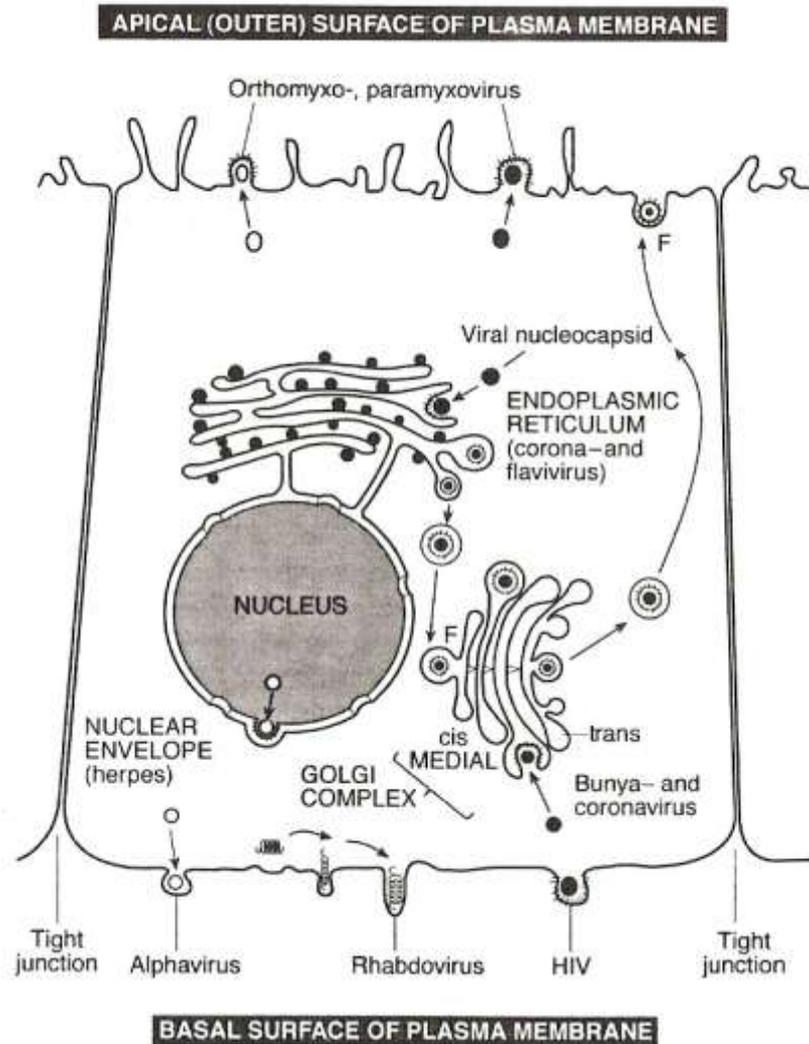
Budding virion



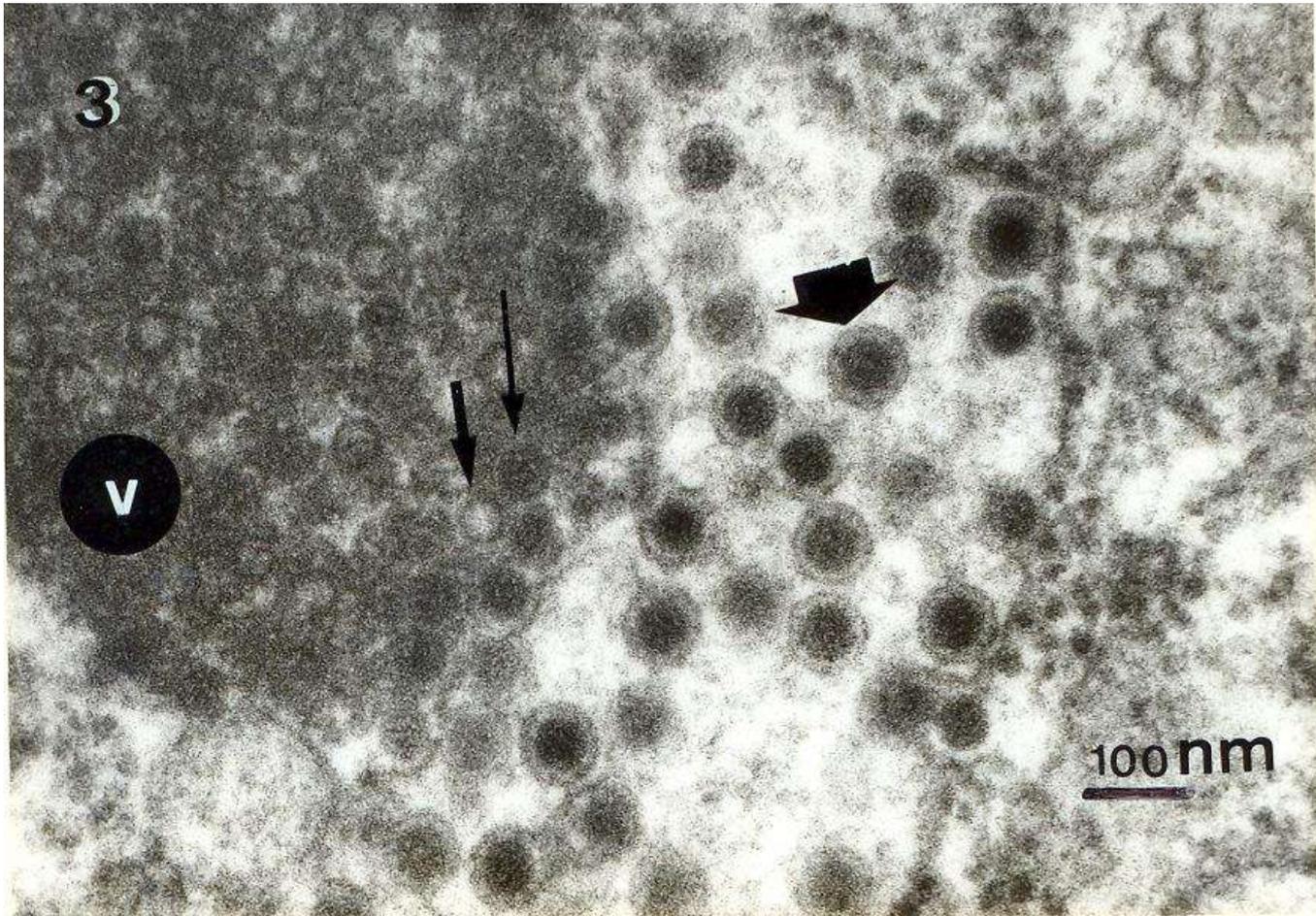
Free infectious virion

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