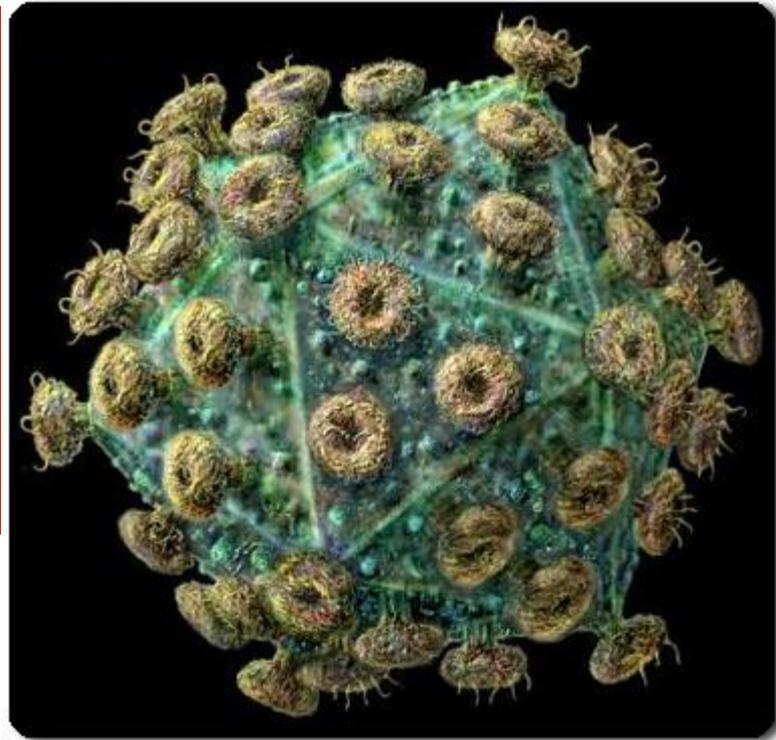


# Virus

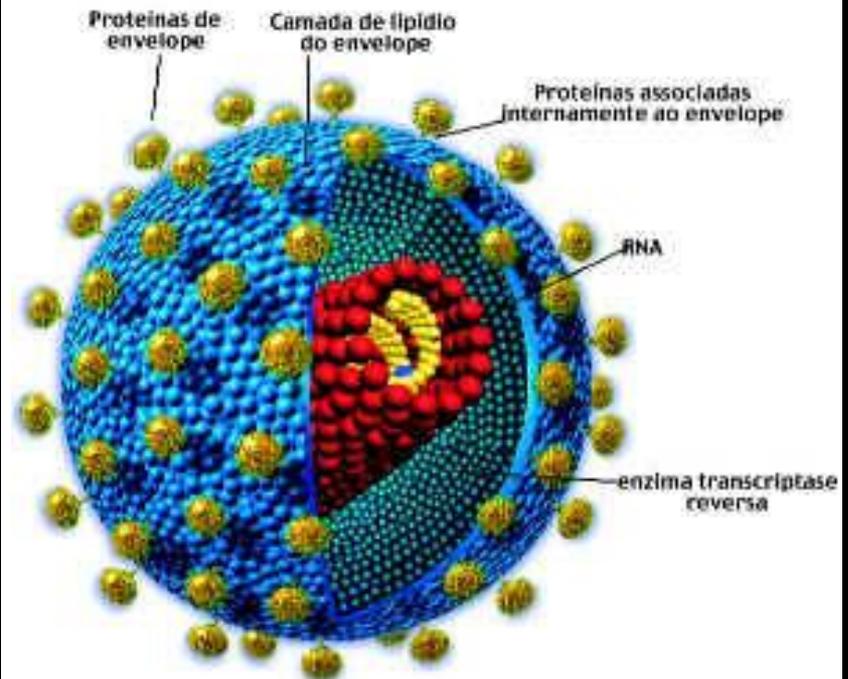


# Vírus

- Os vírus são parasitas intracelulares de dimensões sub-microscópicas constituídos de ácidos nucleicos e proteínas.
- Bactérias, fungos e parasitas eucarióticos são células propriamente ditas e, mesmo quando são parasitas obrigatórios, usam sua própria maquinaria de replicação de DNA
- Os vírus utilizam-se da maquinaria celular para replicar, empacotar e preservar seu material genético

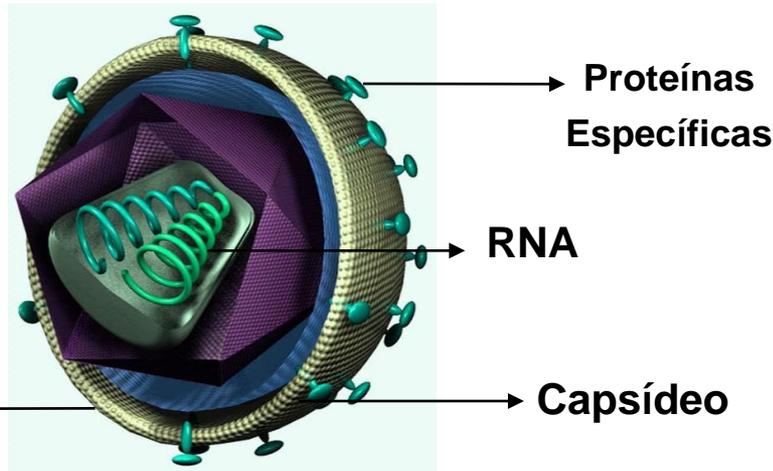
# Vírus - Caracterização Geral

- **Vírus = veneno ou fluído venenoso (Latim).**
- **Acelulares/ Partículas Infecciosas**
- **Composição química de nucleoproteínas (DNA ou RNA+Proteínas)**
- **Parasitas Intracelulares obrigatórios altamente específicos**
- **Os vírus como partículas extracelulares, não têm atividades metabólicas independentes e são incapazes de reprodução por cissiparidade**



**Vírus HIV (Aids)**

# Estrutura do Vírus



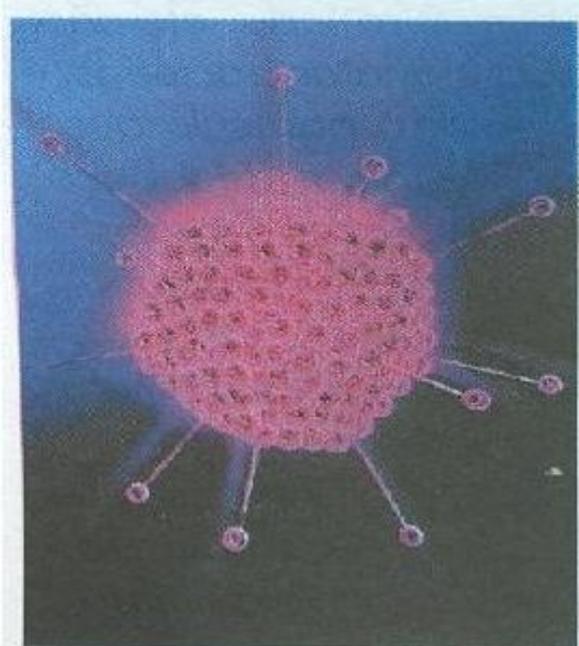
- O material genético apresenta-se envolto por uma cápsula de proteína denominada capsídeo.
- Cada vírus possui proteínas específicas que vão determinar o tipo de célula que irão invadir

**Nucleocapsídeo**  
=  
**capsídeo + ácido nucleico.**

# Morfologia Viral

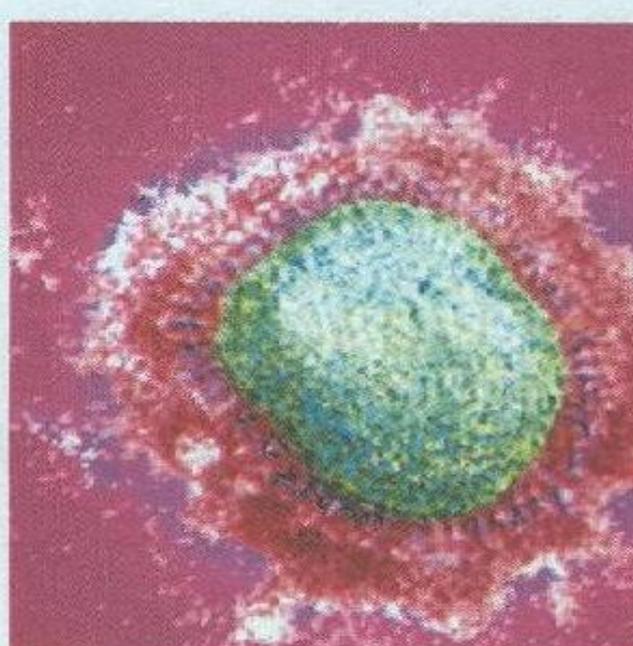


- Cada tipo de vírus possui uma forma característica, mas todos eles são extremamente pequenos, geralmente muito menores do que as menores bactérias. Apresentam uma grande variedade de forma e de tamanho.
- O vírus da varíola é o maior vírus humano que se conhece (300x250x100 nm), enquanto que o da poliomielite é o menor vírus humano (20 nm de diâmetro).



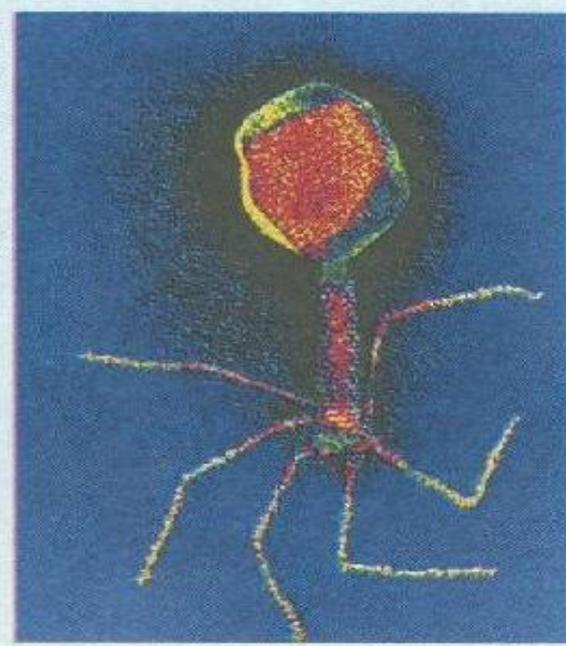
Alfred Pasteka/SPL

Adenovírus



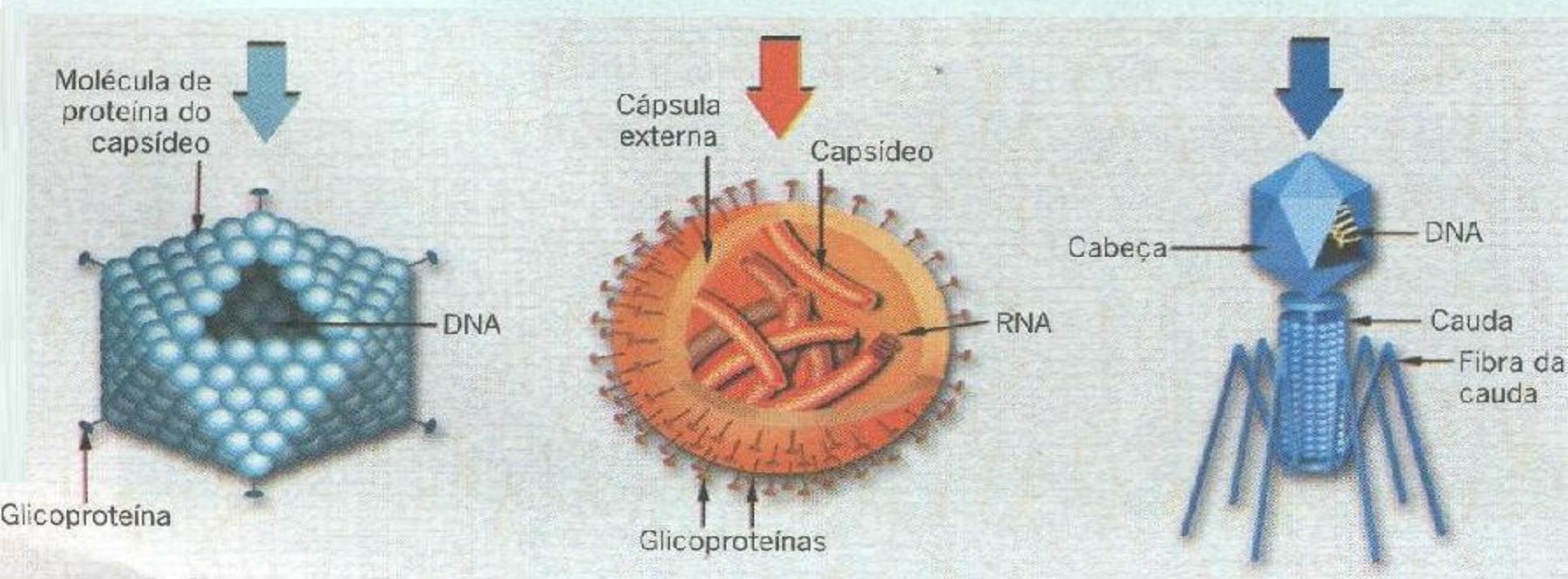
Medical Science/Keystock

Vírus da gripe.



Eye of Science/SPL

Bacteriófago.

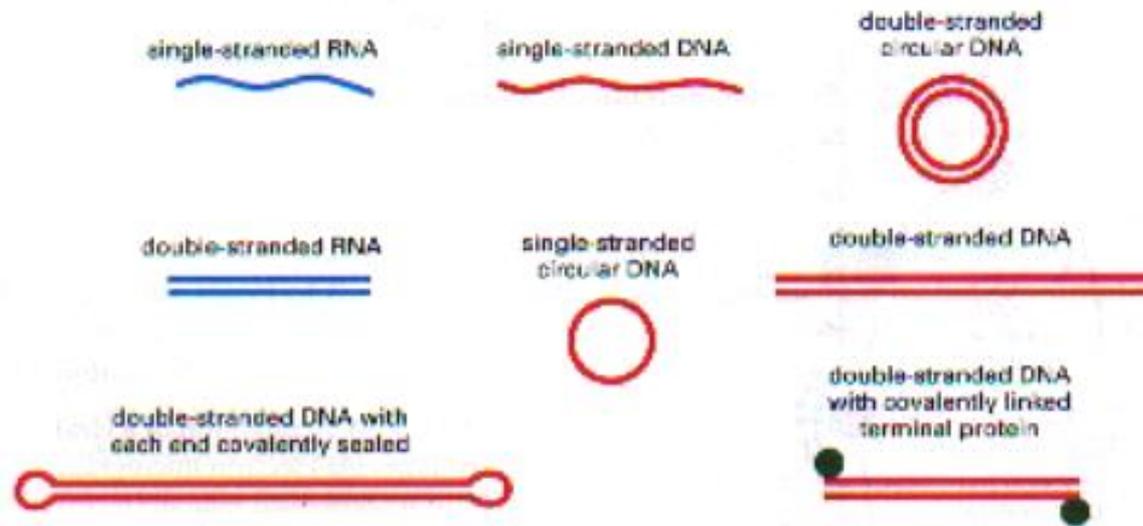


# Vírus são organismos vivos?

- Não respiram, não se movem, não crescem e não possuem metabolismo;
  - Possuem a capacidade de replicação (reprodução) e adaptação a novos hospedeiros;
  - Qual é o critério para definir vida?

# Constituição dos vírus

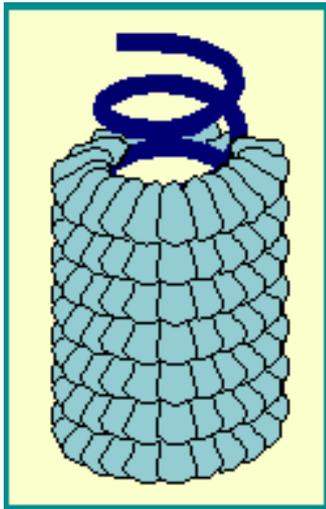
- Um tipo de ácido nucléico:
  - DNA ou RNA de fita dupla ou simples;
  - Presença ou ausência de membrana;
  - Proteínas estruturais e não-estruturais;



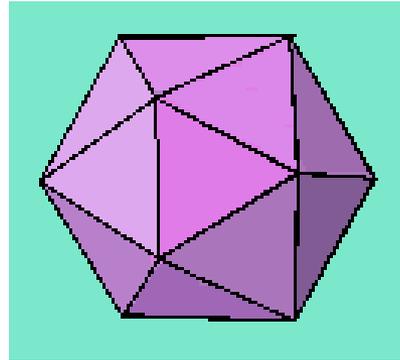
# Capa do vírus ou Capsídeo viral

- É o que envolve o genoma viral
- Constituído por uma ou várias proteínas que formam subunidades denominadas capsômeros
- Essas proteínas são organizadas em camadas e padrões regularmente repetidos
  - Simetria **helicoidal**;
  - Simetria **icosaedral** (isométrica ou cúbica);
  - Simetria **complexa**;

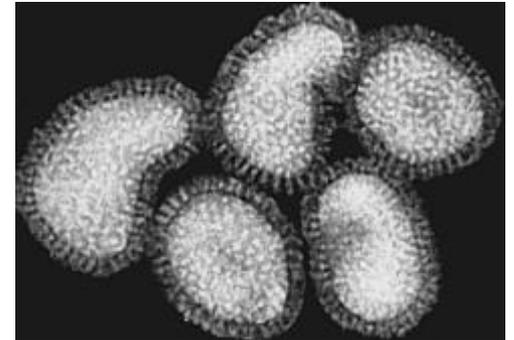
# Simetria do Capsídeo



Simetria  
Helicoidal

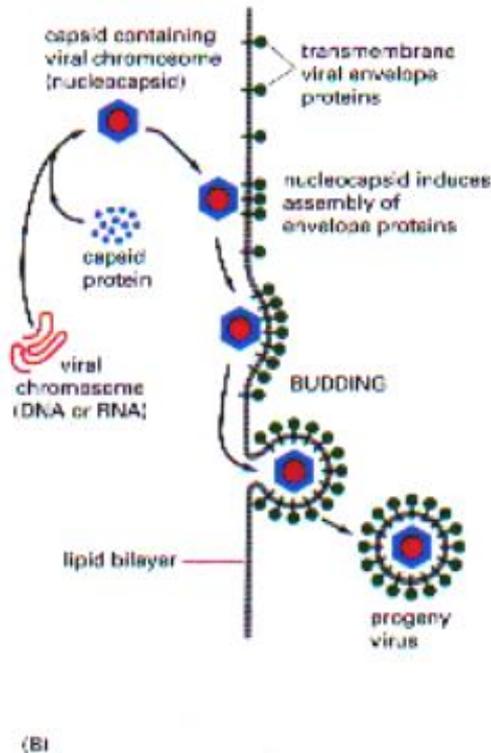
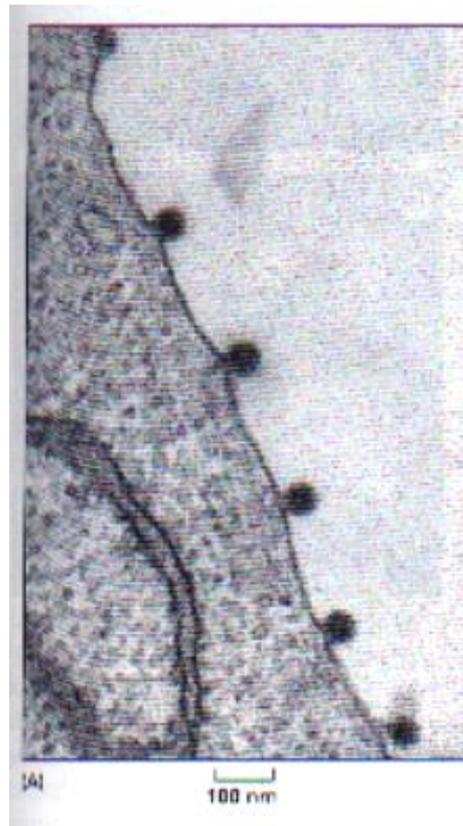


Simetria  
icosaédrica



Simetria  
complexa

- **Nucleocapsídeo** = Ácido nucléico + capsídeo
- **VIRION** = partícula infecciosa completa
- **Vírus envelopados** são aqueles nos quais o nucleocapsídeo encontra-se envolvido em uma bicamada lipídica
  - Esta é adquirida durante o processo de brotamento a partir da membrana plasmática da célula hospedeira



# Classificação dos vírus

- Um sistema universal para a classificação dos vírus e uma taxonomia uniforme, tem sido discutidos e propostos pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (**ICTV**) desde 1966.
- O sistema usa as seguintes denominações:
  - Ordem (com sufixo **-virales**);
  - Família (sufixo **-viridae**);
  - Subfamília (sufixo **-virinae**)
  - Gênero (sufixo **-virus**)
  - Espécie (por ex. tobacco mosaic virus)

# Exemplo de classificação

- O vírus *Ebola vírus* é classificado da seguinte maneira:
  - Ordem **Mononegavirales**
  - Família **Filoviridae**
  - Gênero **Filovirus**
  - Espécie: ***Ebola virus zaire***

# Classificação taxonômica

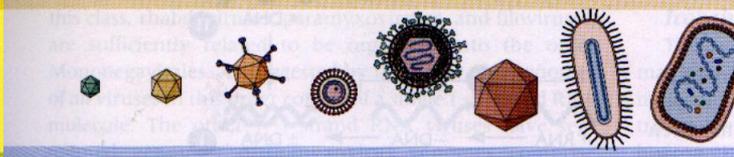
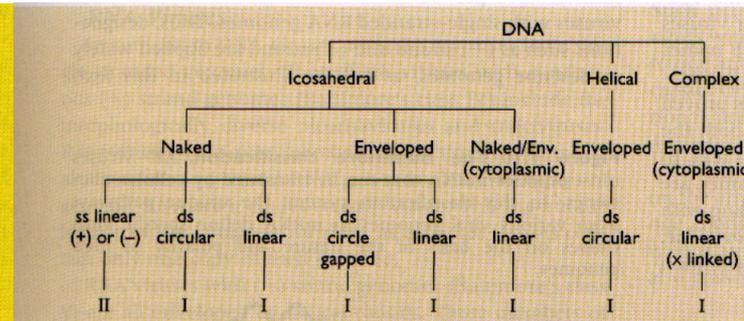
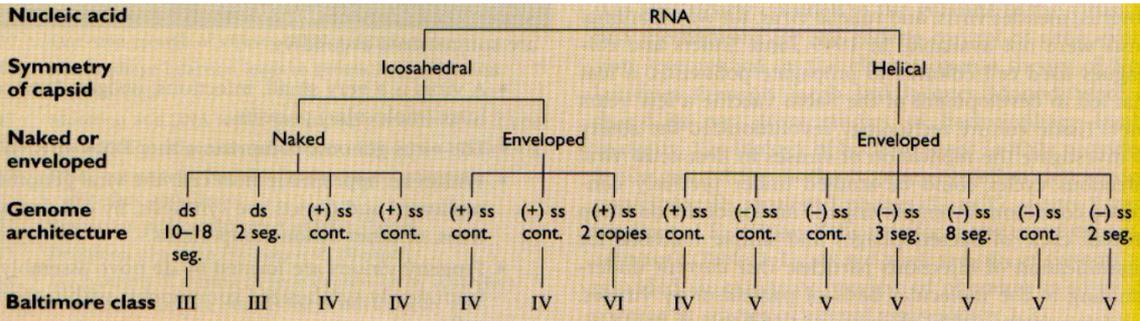
- Características tais como **morfologia** (tamanho, forma, presença ou ausência de envelope), **propriedades físico-químicos** (massa molecular, densidade flutuante, pH, estabilidade térmica e iônica), **genoma** (RNA, DNA , seqüência segmentada ou não, mapa de restrição, modificações), **macromoléculas** (composição e função protéica), **propriedades antigênicas** e **propriedades biológicas** (espectro de hospedeiros) são todas consideradas

# Critérios Taxonômicos

- Os critérios taxonômicos mais importantes são:
  - A) Organismo hospedeiro
    - Os organismos hospedeiros dos vírus foram encontrados em todas as classes de seres vivos (procariotos e eucariotos)
    - Algumas famílias de vírus infectam mais de um reino:
      - **Bunyaviridae** (animais e plantas)
      - **Partitiviridae** (plantas e fungos)
      - **Reoviridae** (animais e plantas)
      - **Rhabdoviridae** (animais e plantas)
      - **Phycodnaviridae** (protozoários e plantas)
      - **Picornaviridae** (plantas e animais)
      - **Totiviridae** (protozoários / fungos e insetos)

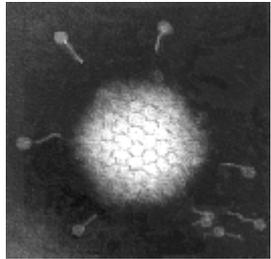
- 
- B) Morfologia da partícula (simetria do capsídeo, presença ou não de envelope)
  - C) Tipo de genoma (DNA ou RNA ds ou ss)

Classification criteria

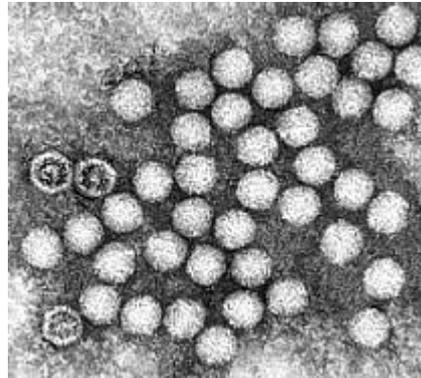


<b>Family name</b>	Reo	Birna	Calici	Picorna	Flavi	Toga	Retro	Corona	Filo	Rhabdo	Bunya	Orthomyxo	Paramyxo	Arena
<b>Virion polymerase</b>	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
<b>Virion diameter (nm)</b>	60-80	60	35-40	28-30	40-50	60-70	80-130	80-160	80 x 790-14,000	70-85 x 130-380	90-120	90-120	150-300	50-300
<b>Genome size (total in kb)</b>	22-27	7	8	7.2-8.4	10	12	3.5-9	16-21	12.7	13-16	13.5-21	13.6	16-20	10-14

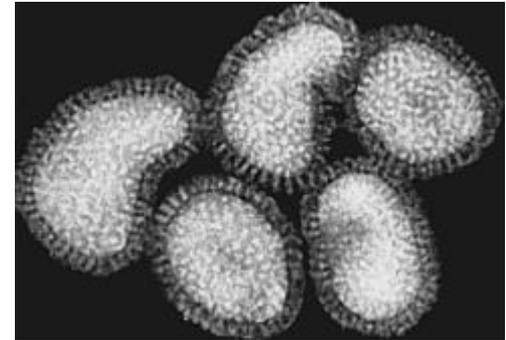
<b>Family name</b>	Parvo	Papova	Adeno	Hepadna	Herpes	Irido	Baculo	Pox
<b>Virion polymerase</b>	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
<b>Virion diameter (nm)</b>	18-26	45-55	70-90	42	150-200	125-300	60 X 300	170-200 x 300-450
<b>Genome size (total in kb)</b>	5	5-8	36-38	3.2	120-200	150-350	100	130-280



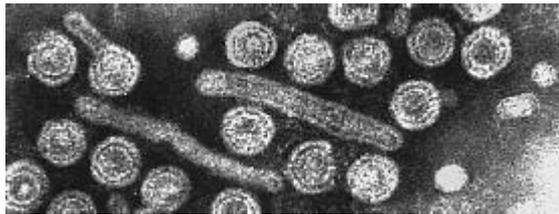
Adenovirus



Enterovirus



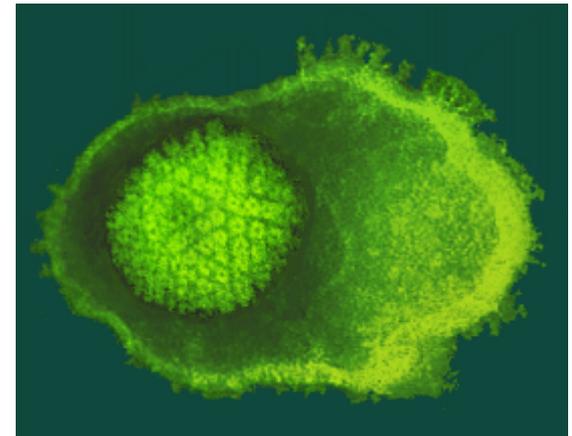
Influenza

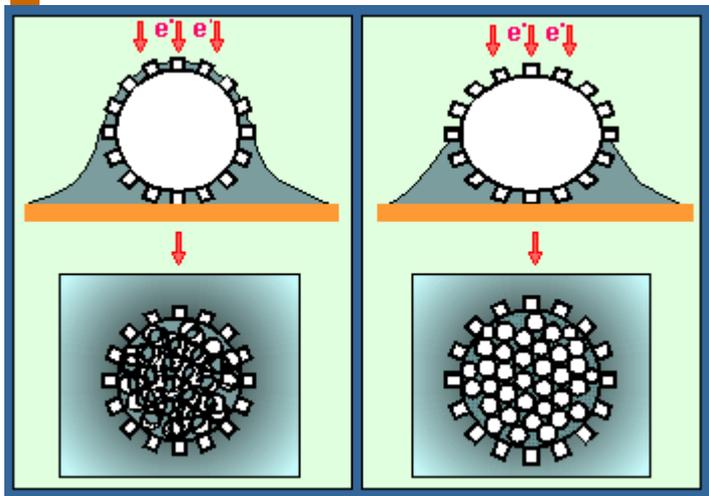


Hepatitis B

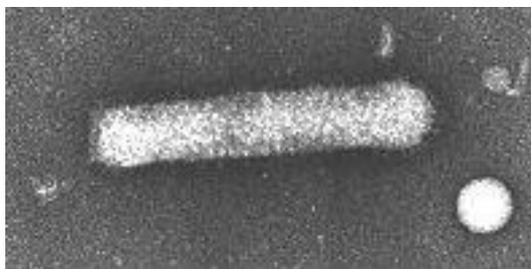


Herpesvirus





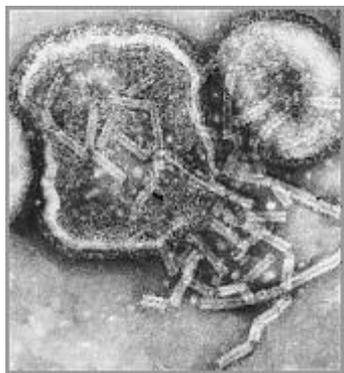
Contrastção negativa



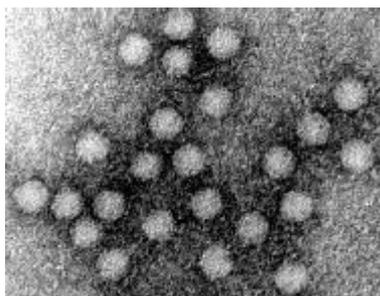
Baculovirus



Papilomavírus



Paramixovirus



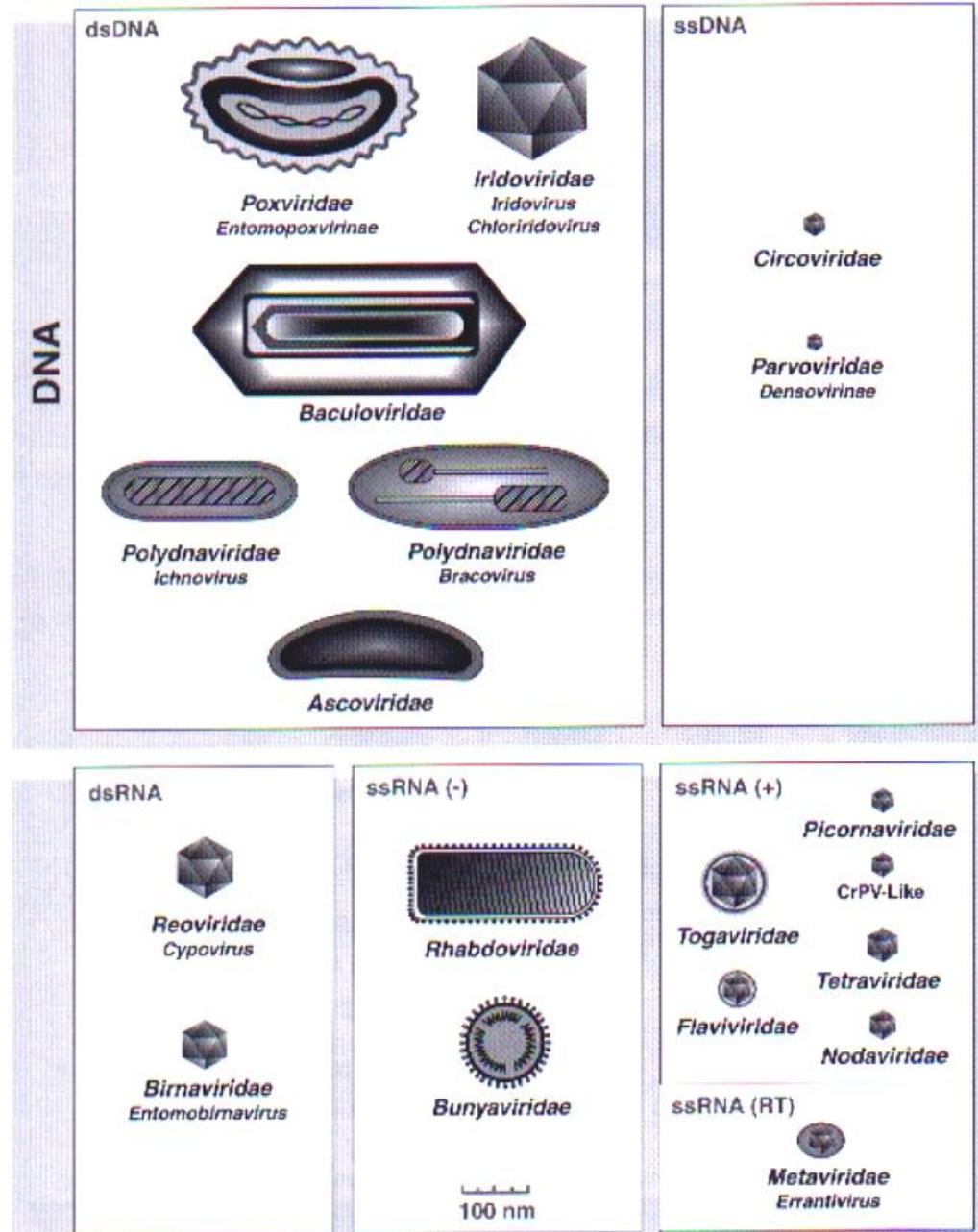
Parvovirus



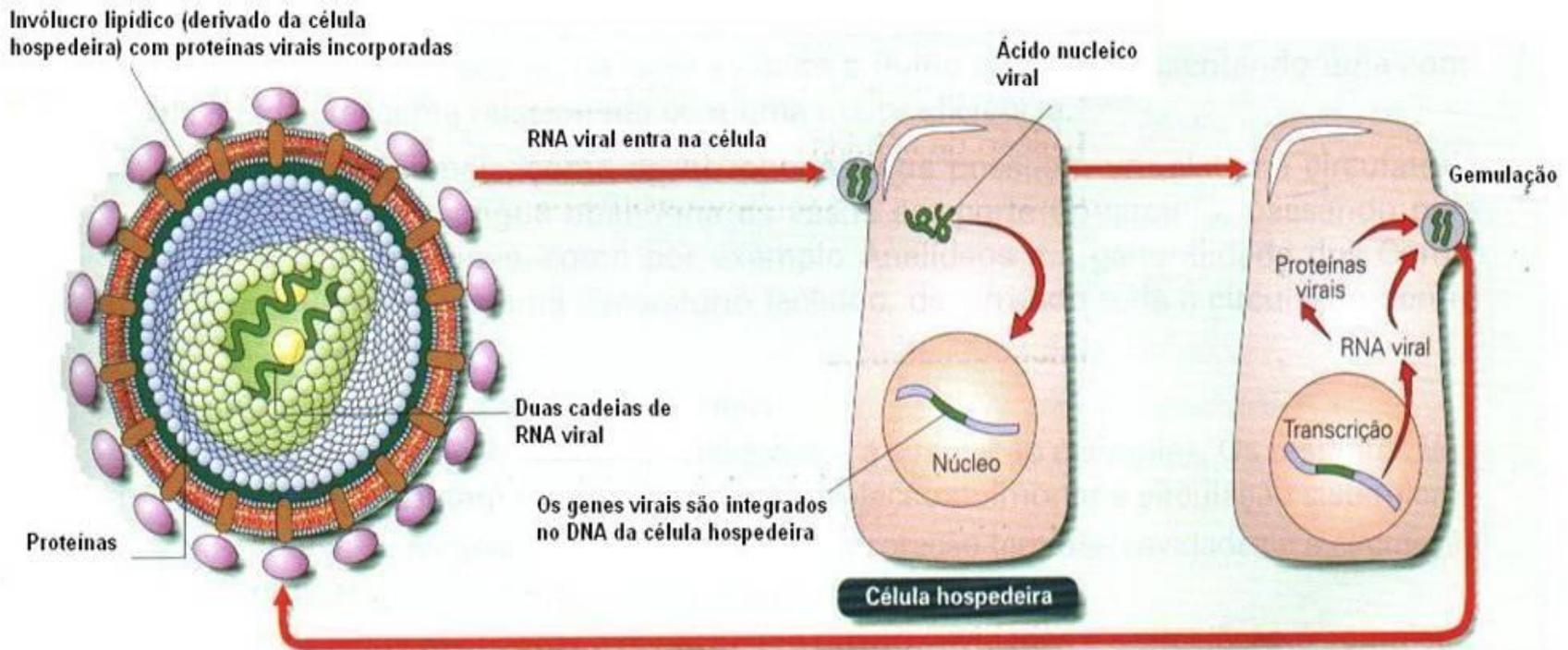
Tobacco mosaic virus (TMV)

- Famílias de vírus que infectam diferentes filos (todos infectam insetos e vertebrados):

- **Flaviridae**
- **Iridoviridae**
- **Parvoviridae**
- **Poxviridae**
- **Togaviridae**



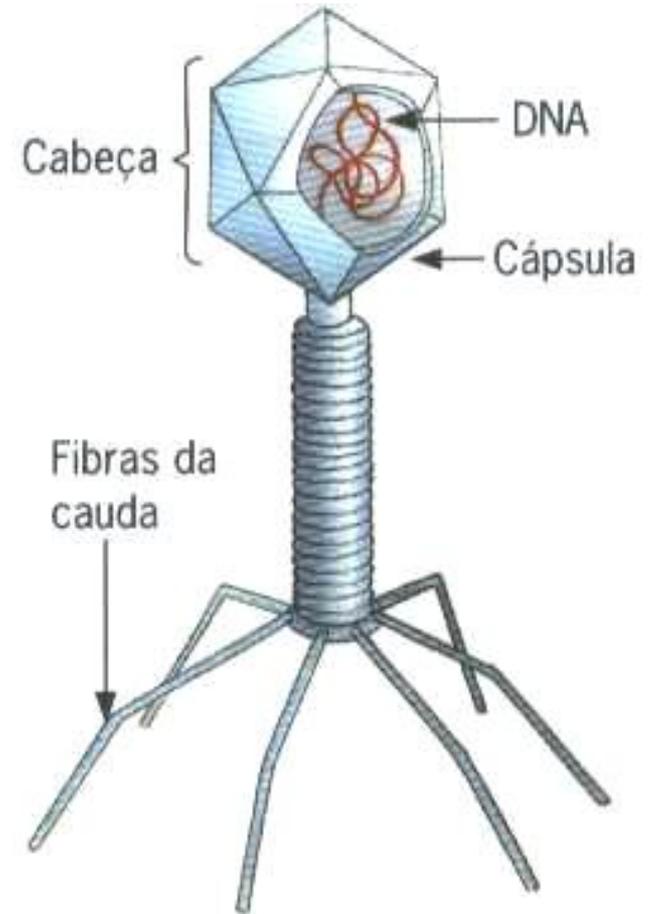
# HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana (Retrovírus)



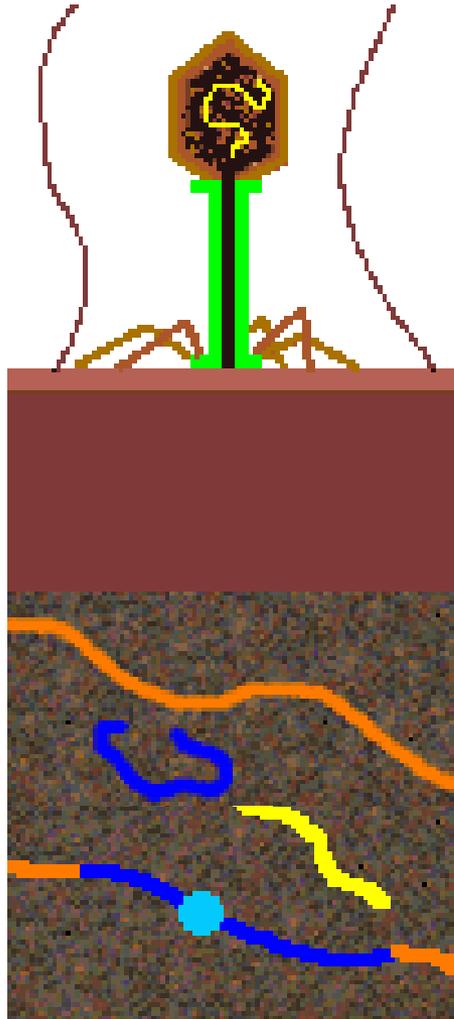
É um vírus RNA (retrovírus) com a capacidade de produzir DNA através de um enzima - a transcriptase reversa - infectando principalmente os linfócitos T4 (fulcrais no estímulo da resposta imunitária) e outras células imunitárias (macrófagos, monócitos, etc.).

# Bacteriófagos

- ➔ Fagos que parasitam bactérias
- ➔ Material genético é envolvido pelo capsídeo
- ➔ Conjunto formado pelo ácido nucléico e o capsídeo : **vírião**



# Bacteriófagos: Invadindo a célula

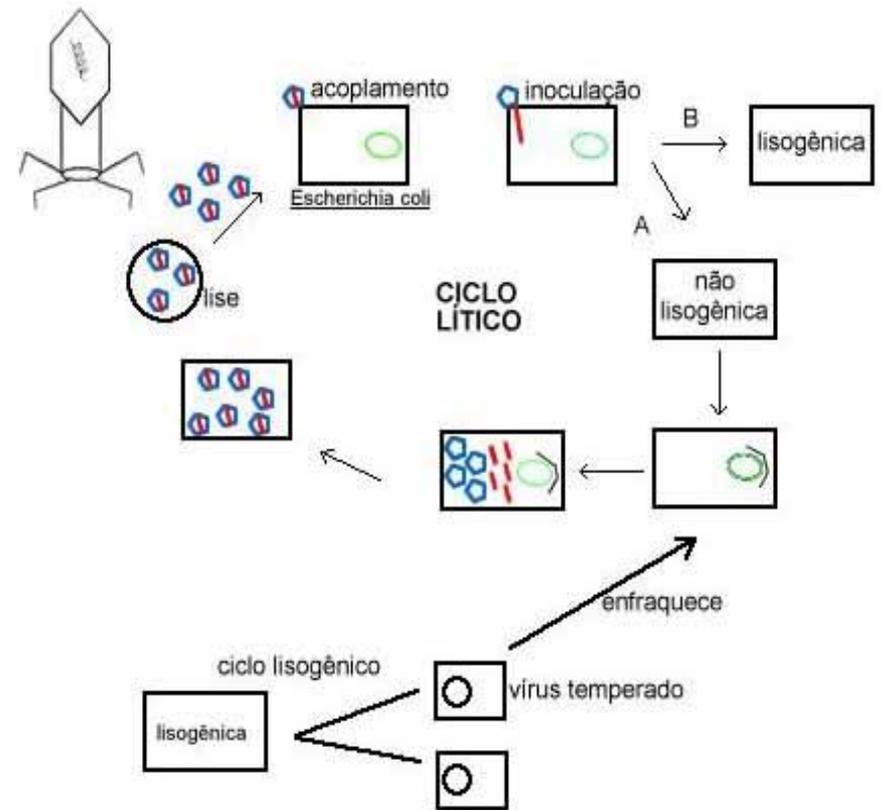


- O genoma viral se incorpora ao genoma do hospedeiro, traduzindo suas proteínas e gerando novas cópias.

# Ciclo Lítico do bacteriófago

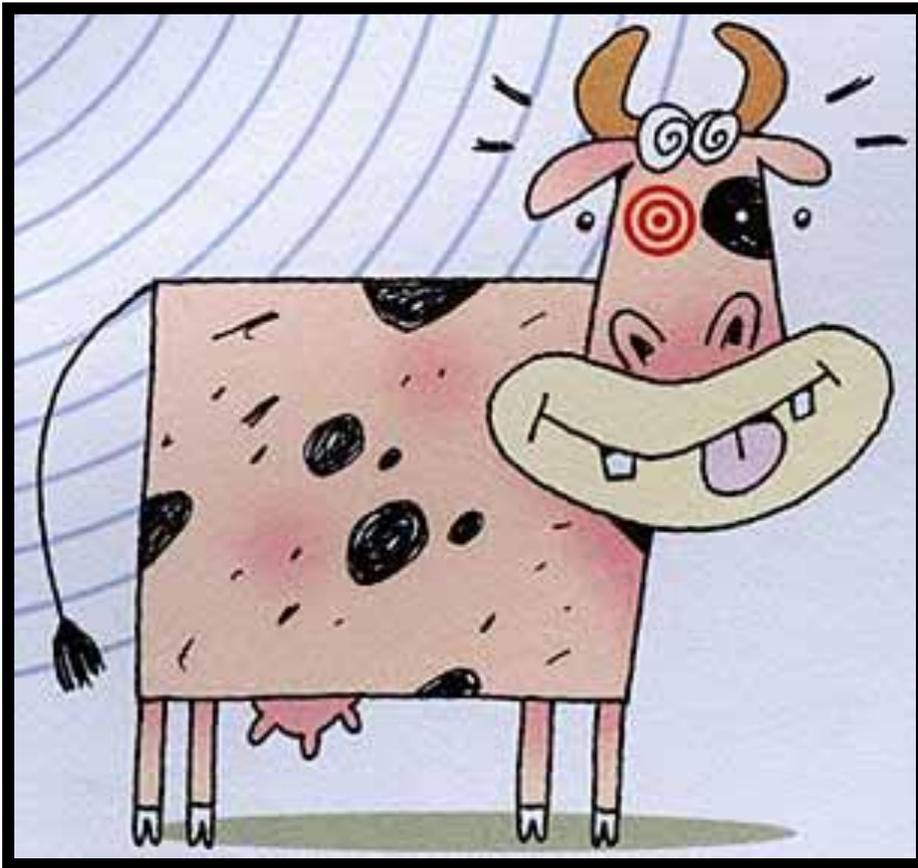
Ciclo reprodutivo viral em que a bactéria sofre lise, liberando novas partículas virais.

- Reprodução de um vírus de DNA:
- Os vírus acoplam-se às células hospedeiras e inoculam seu material genético no meio celular. Podem ocorrer então dois processos: a Lisogenia e a não lisogenia.
- Quando uma bactéria transporta um profago é chamada de bactéria lisogênica.



# Príons

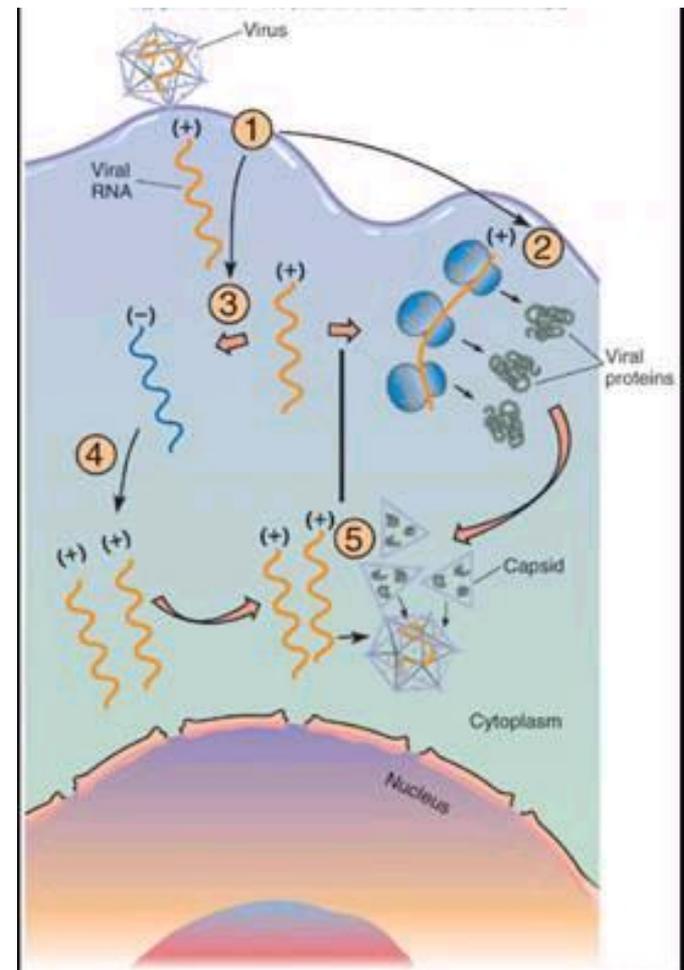
sem material genético mas uma proteína infectante



- Partícula proteíca
- Menores que os vírus
- Doença da vaca louca (encefalopatia espongiforme)
- Humanos – degeneração do sistema nervoso

# Replicação Viral

- Fases necessárias para que ocorra a replicação viral
  1. Contato e penetração;
  2. Desnudamento ou decapsidação;
  3. Tradução / Replicação inicial;
  4. Tradução tardia;
  5. Montagem das partículas;
  6. Liberação.



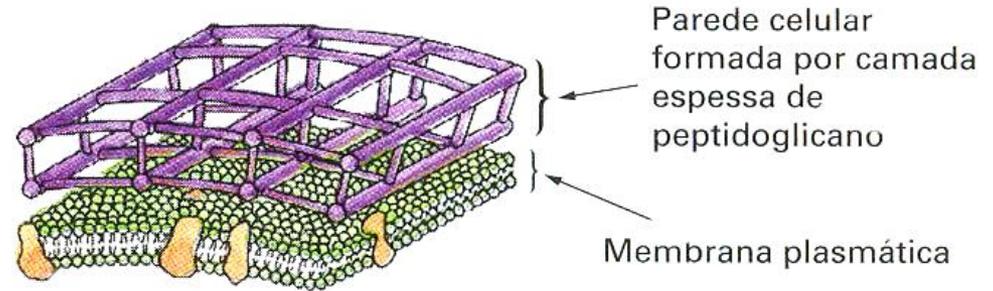
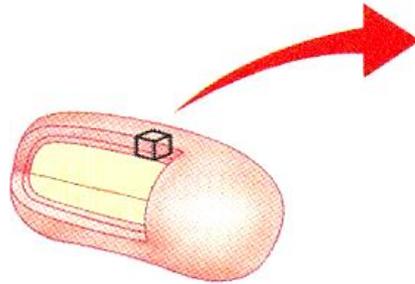
# Contato e Entrada

## ■ Entrada dos vírus em bactérias

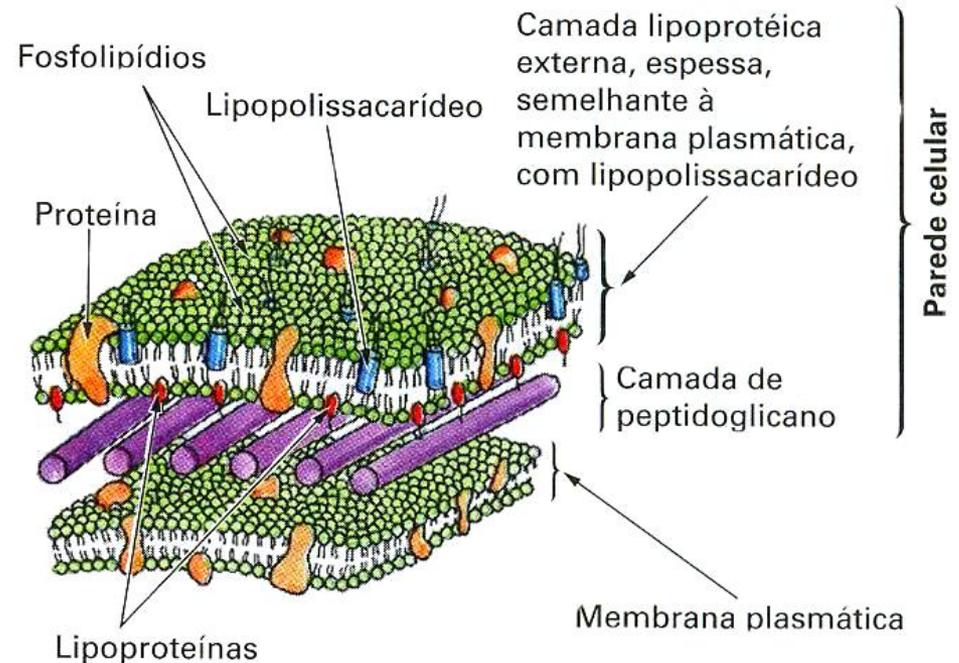
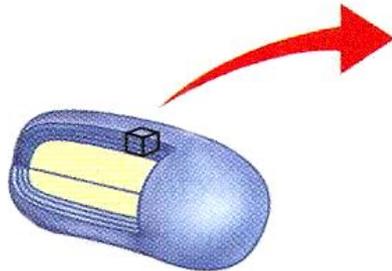
- A parede celular das bactérias é relativamente grossa e forte para proteger a bactéria da lise osmótica.
- Os vírus de bactérias (BACTERIÓFAGOS) possuem sítios receptores na superfície das bactérias onde proteínas virais se ligam

# Parede celular bacteriana

## Bactéria Gram-Positiva



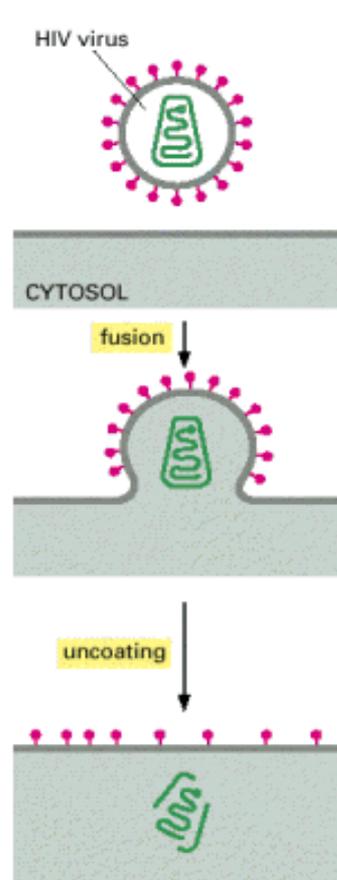
## Bactéria Gram-Negativa



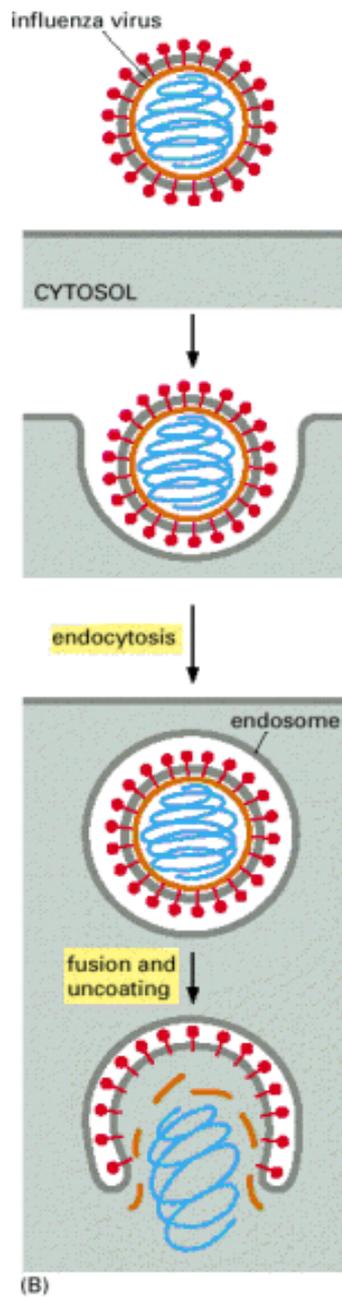
# Entrada dos vírus em células eucarióticas

## ■ Célula animal

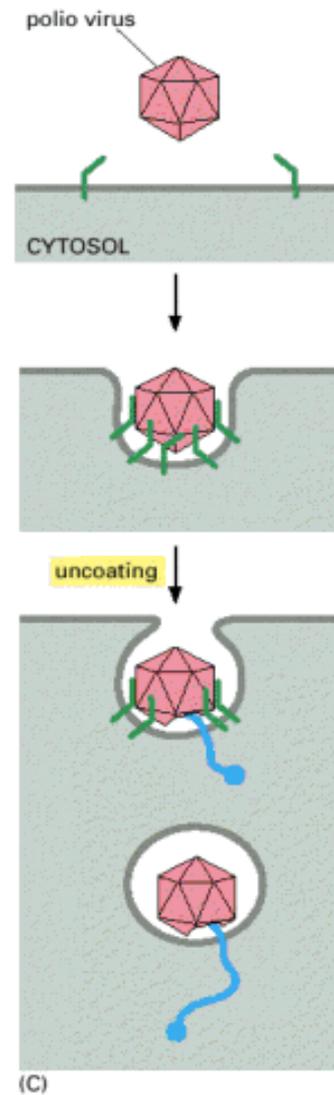
- a) Fusão direta de membrana (e.g. HIV)
- b) Via endocitose (Adenovírus, Baculovírus, Influenza, Picornavírus, Reovírus), pH dependente;



**Fusão direta**

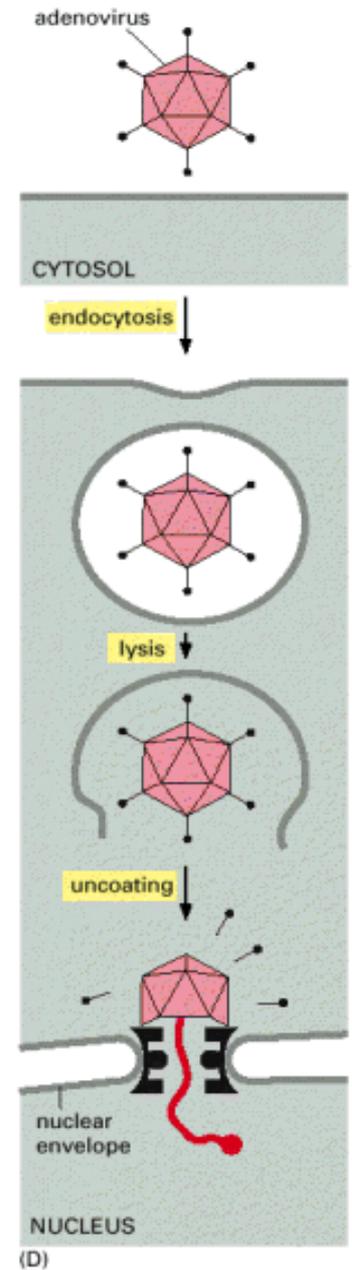


(B)



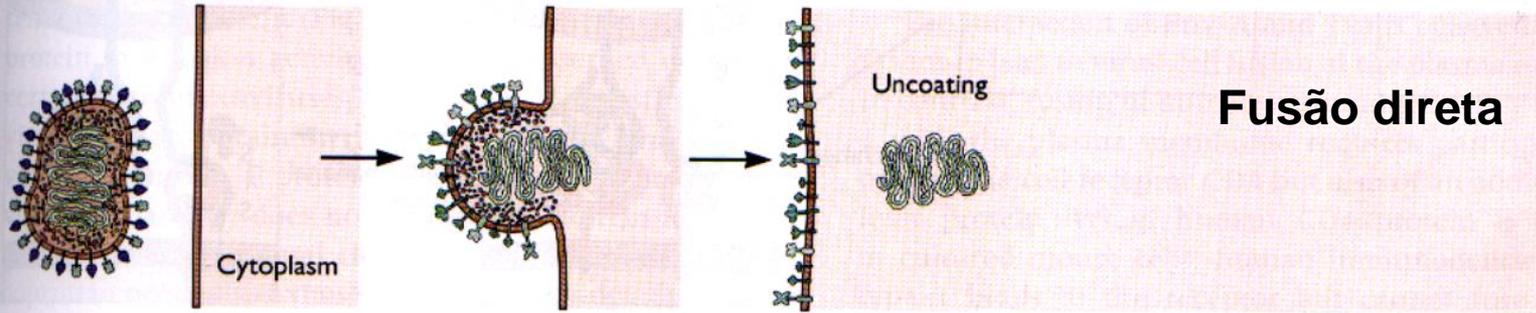
(C)

**Endocitose**

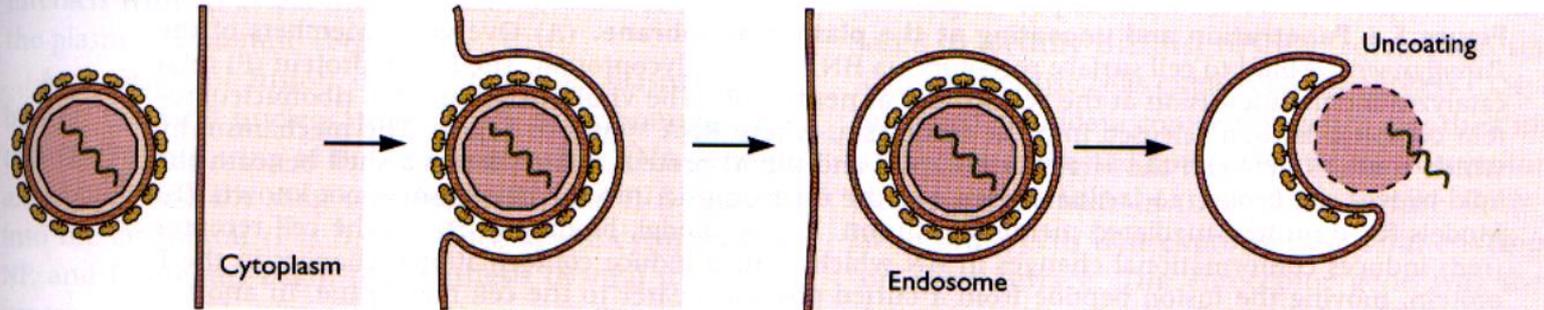


(D)

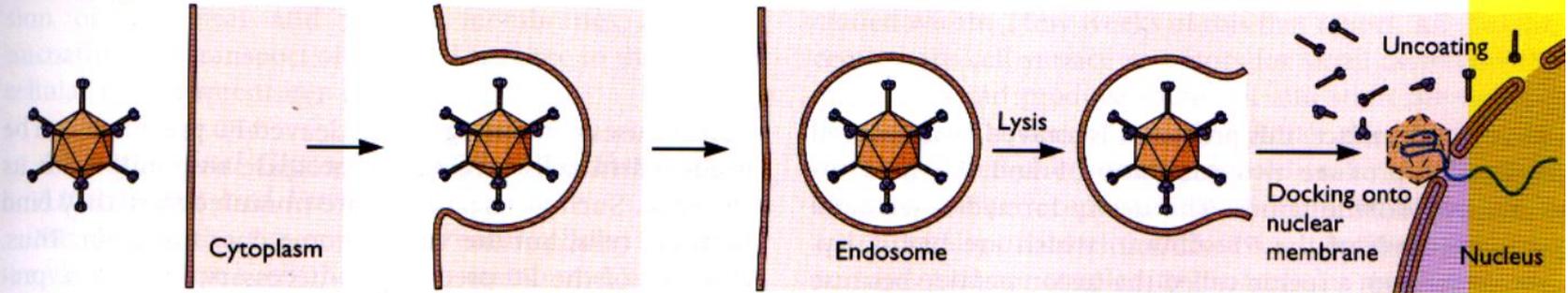
### Uncoating at the plasma membrane



### Uncoating within endosomes

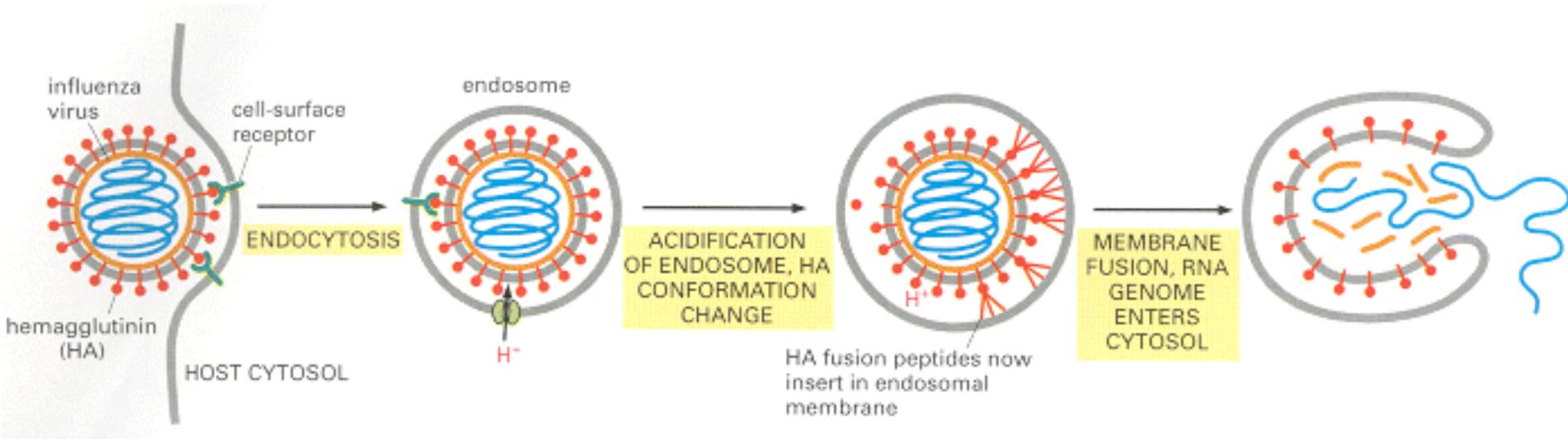


### Uncoating at the nuclear membrane

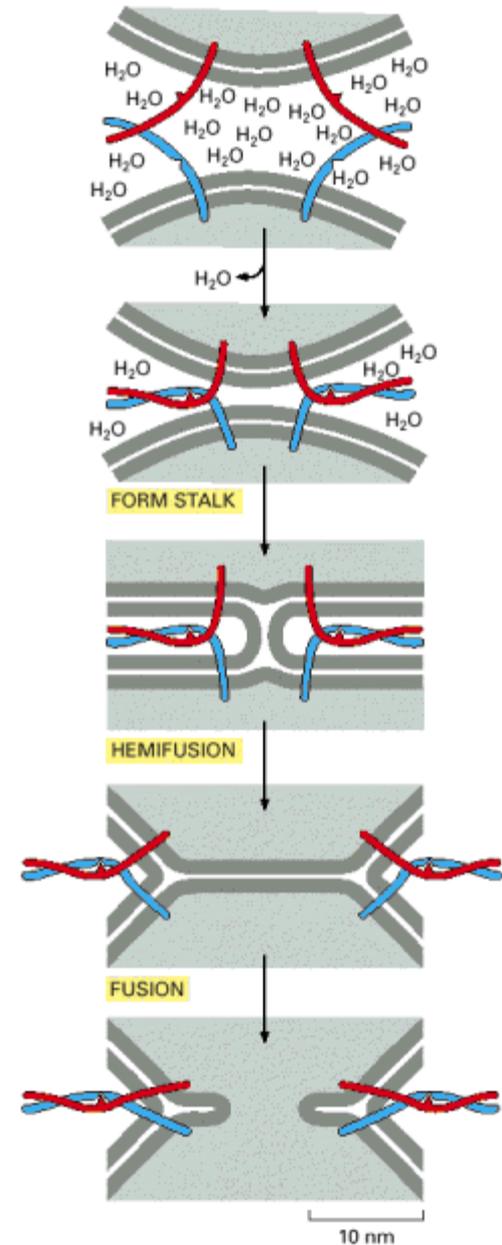
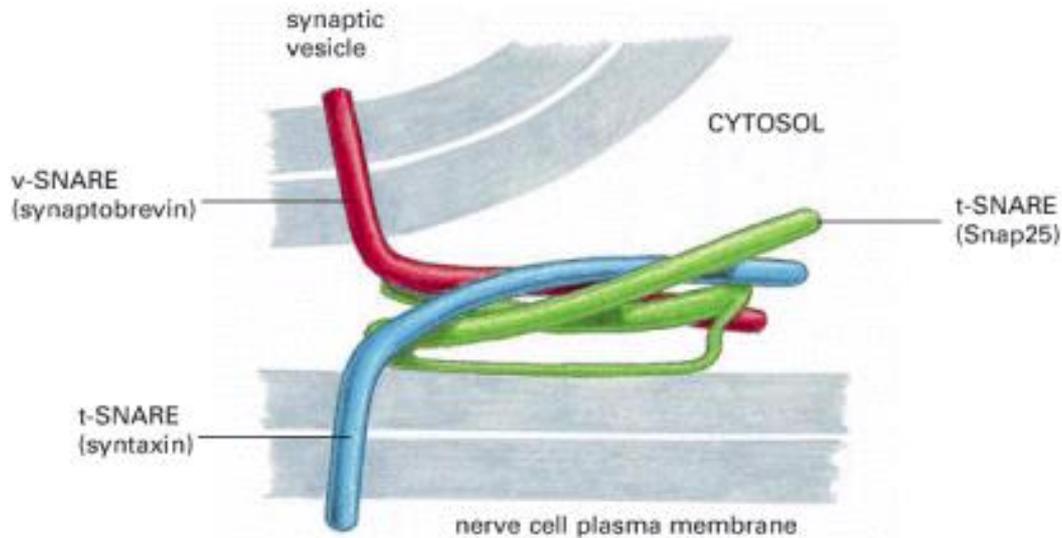


## Endocitose

# Endocytose

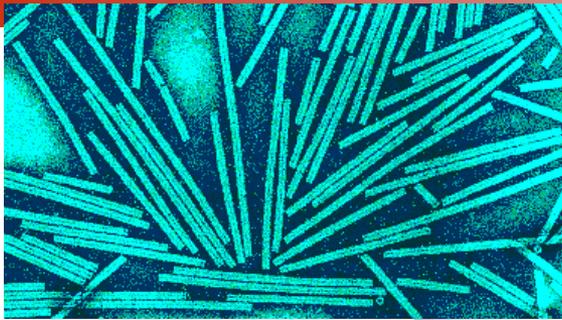


- Um exemplo de como ocorre fusão de membranas
  - V-SNARE e T-SNARE

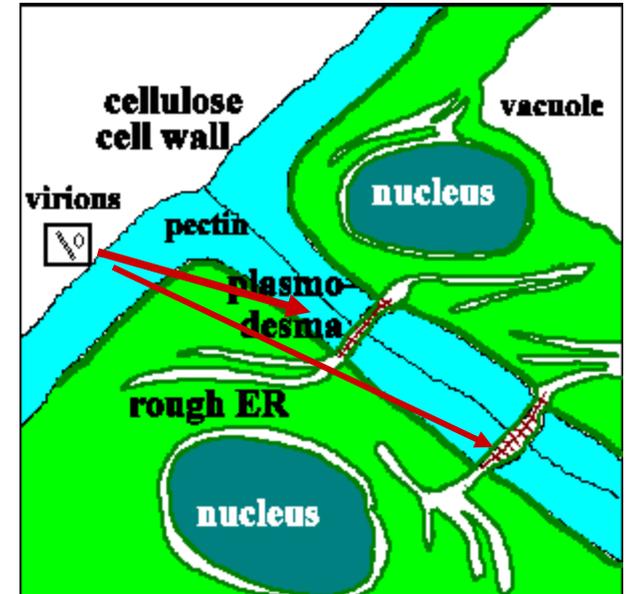
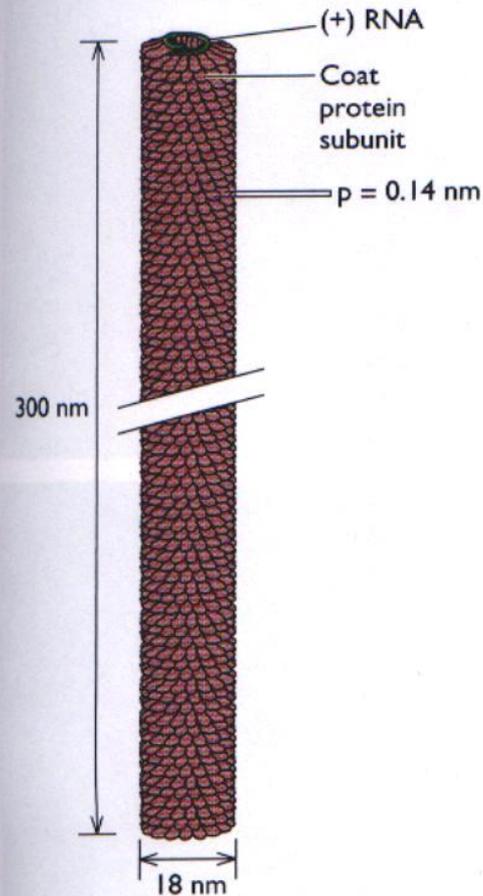


# Entrada dos vírus em células eucarióticas

- Células vegetais:
  - a) Dano mecânico;
  - b) Vetores (Insetos, Nematóides, Fungos);
  - c) Transmissão via semente ou propagação vegetativa;
  - d) Transmissão via pólen ;
  - e) Enxerto de tecido doente em planta sadia



A Tobacco mosaic virus



■ Célula Vegetal

# Estratégias de Replicação

- Por convenção a fita codante superior de uma molécula de DNA, que é escrita na direção 5' - 3', é considerada como sentido + . A seqüência de mRNA é também sentido +.
- A estratégia de replicação dos vírus depende da natureza de seu genoma.
- O vírus podem ser classificados em 7 grupos arbitrários:

- 
- **I: DNA dupla-fita** (*Adenovirus*; *Herpesvirus*; *Poxvirus*, etc)
    - Alguns vírus replicam no núcleo (e.g *Adenovirus*) usando proteínas celulares. Os *Poxvirus* replicam no citoplasma e produzem as suas próprias enzimas para a replicação do ácido nucléico.
  - **II: DNA fita-simples sentido (+)** (*Parvovirus*)
    - A replicação ocorre no núcleo, envolvendo a formação de uma fita sentido (-), que por sua vez, serve como molde para a síntese de DNA e RNA sentido (+).
  - **III: RNA fita-dupla** (*Reovirus*; *Birnavirus*)
    - Esses vírus possuem genomas segmentados. Cada parte do genoma é transcrito separadamente para produzir mRNA monocistrônicos.

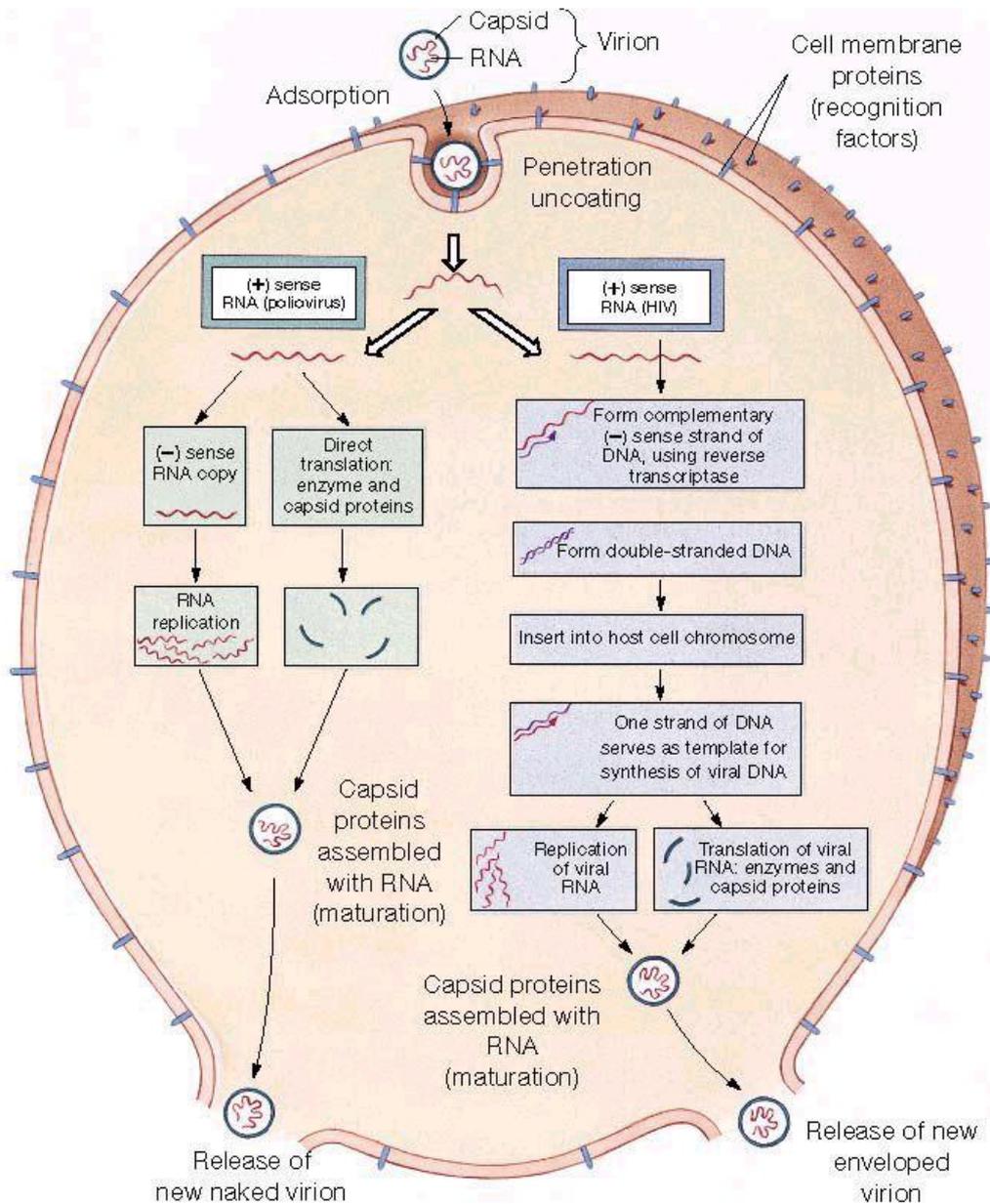
- **IV: RNA fita-simples, sentido (+)** (*Picornavirus*; *Togavirus*, etc)
  - **a) mRNA policistrônicos** (e.g. *Picornavirus*; *Hepatite A.*)  
O genoma viral é equivalente ao mRNA, ou seja, o RNA viral é infectivo. Não existe polimerase associada com a partícula. A tradução resulta na formação de uma poliproteína, que é subsequentemente clivada para formar proteínas maduras.
  - **b) Transcrição complexa** (e.g. *Togavirus*). Dois ou mais ciclos de tradução são necessários para produzir RNA genômico
- **V: RNA fita-simples sentido (-)** (*Orthomyxovirus*, *Rhabdovirus*, etc) Possui RNA polimerase dependente de RNA na partícula viral.
  - **a) Segmentados** (e.g. *Orthomyxovirus*). O primeiro passo na replicação é a transcrição do RNA - pela RNA polimerase viral produzindo um mRNAs policistrônico, que também serve como molde para a replicação do genoma.

- 
- b) Não-segmentados (e.g. *Rhabdovirus*). Replicação ocorre como descrito acima e um mRNAs monocistrônico é produzido.
  - **VI: RNA fita-simples sentido (+) com uma molécula de DNA intermediária no ciclo de vida (*Retrovirus*)**
    - O genoma é sentido (+) mas não serve como molde para formação de mRNA e sim para a transcrição reversa.
  - **VII: DNA fita-dupla como um RNA intermediário (*Hepadnavirus*)**
    - Esse grupo de vírus também utiliza da transcrição reversa, mas, diferentemente dos retrovírus, isso ocorre dentro da partícula viral durante a maturação.

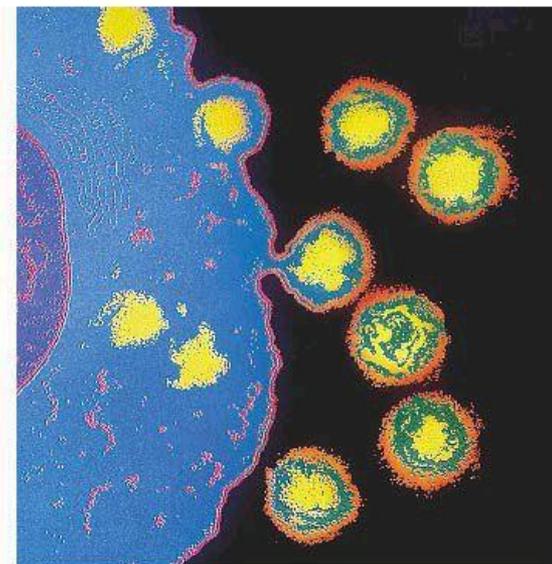


# Estratégias de Replicação viral

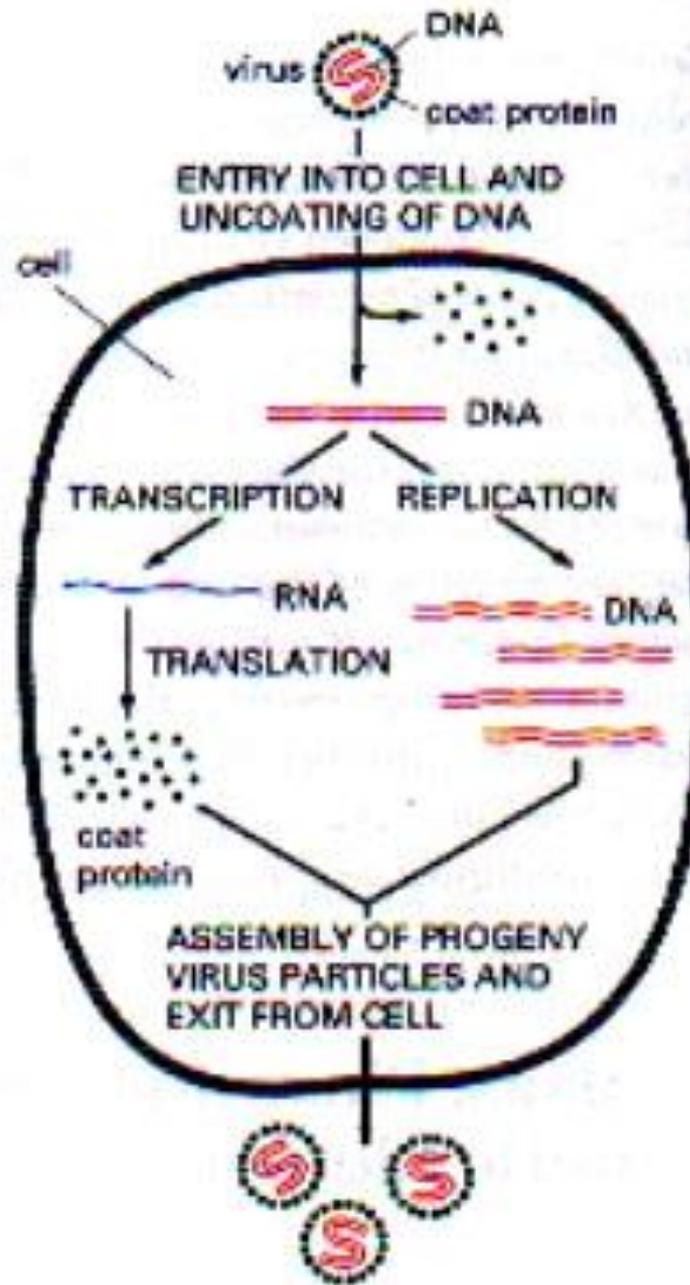
- Vírus de RNA para replicar seu material genético necessitam de uma RNA polimerase dependente de RNA que não é encontrada na célula hospedeira
- A natureza do RNA interfere na estratégia de replicação.

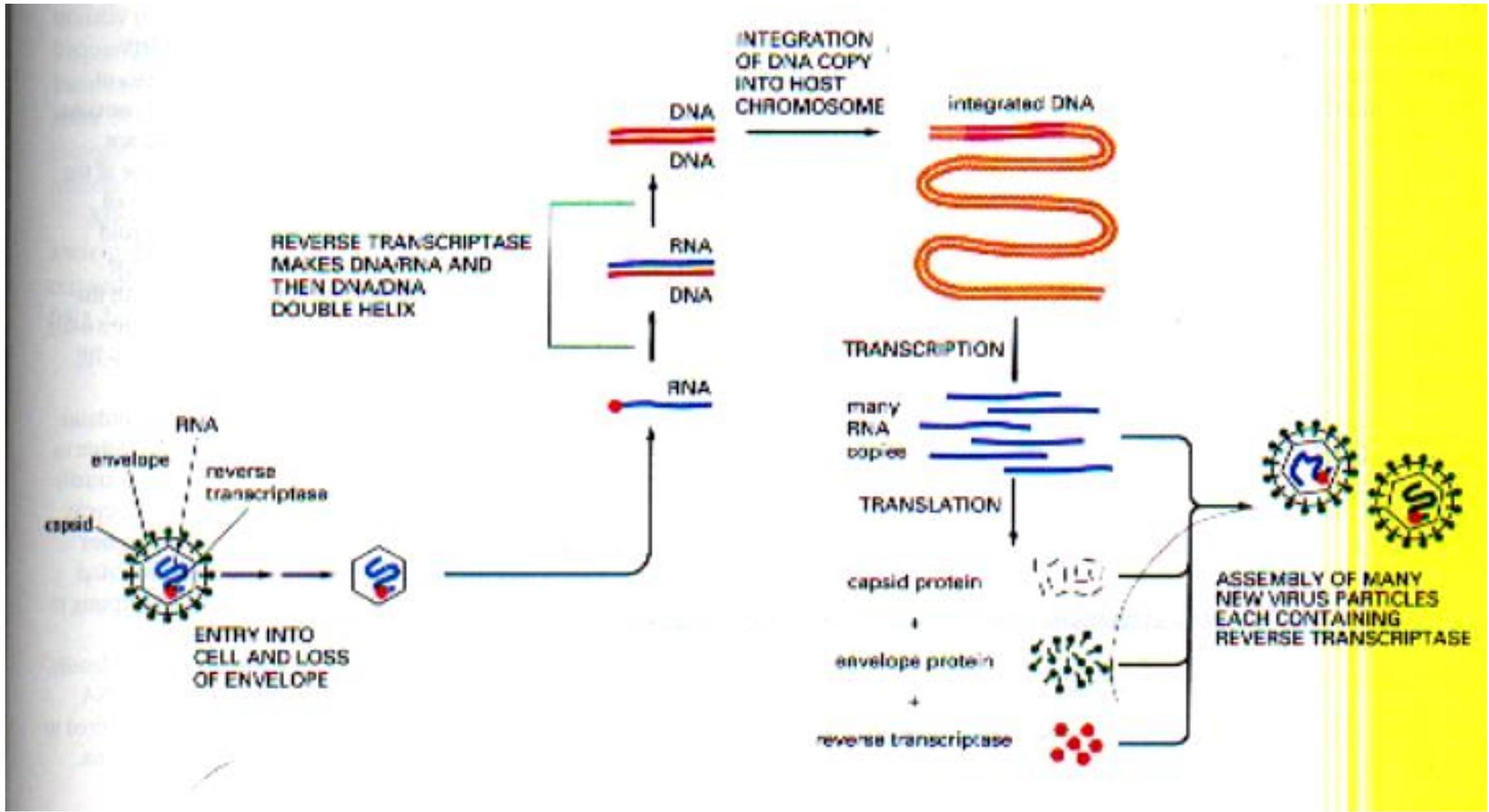


(a)

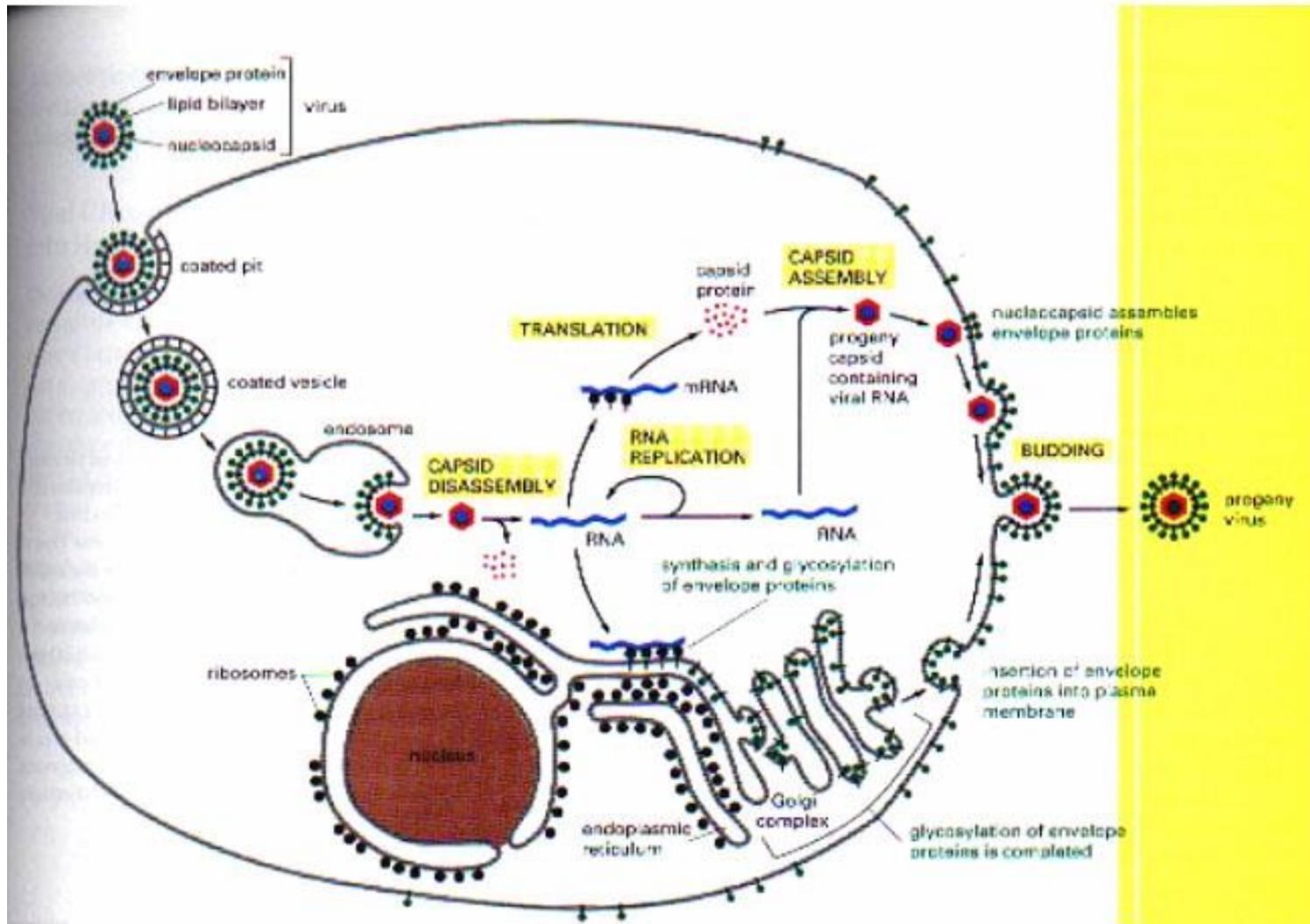


(b)





# ■ Esquema de replicação



# Ácidos nucleicos satélites

- Alguns vírus possuem ácidos nucleicos associados, que são dispensáveis e não fazem parte do genoma viral.
  - Possuem nenhuma (ou pouca) similaridade de seqüência com o genoma viral.
  - Dependem do vírus para sua replicação e são encapsidados junto com o genoma viral.
  - Estão associados principalmente com vírus de plantas e são geralmente ssRNA. Entretanto, um ssDNA satélite de um vírus de planta (geminivírus) foi recentemente encontrado.

# Vírus satélites

- São vírus que dependem de outros vírus (Vírus ajudante ou “helper”) para sua replicação. Um exemplo é o “tobacco necrosis satellite virus” (sTNV) possui um pequeno ssRNA que codifica apenas a proteína do capsídeo viral e depende do vírus “helper” TNV.
- Outro exemplo é o “hepatitis delta agent” com seu genoma circular de ssRNA . Os “adeno-associated viruses” (AAVs) são, também, vírus satélites dependentes do dsDNA linear dos adenoviruses para replicação, mas que possuem genoma de ssDNA linear.

# Viróides

- Viróides são pequenos ssRNA circulares, sem capa protéica, capazes de causar doenças em plantas.
- Acredita-se que replicam através da interação com uma RNA pol celular e causam seus efeitos patogênicos pela interferência com o metabolismo de DNA/RNA e/ou transcrição



# Prions

- Agentes infecciosos que não possuem (até o momento ninguém achou) um ácido nucléico. Acredita-se que uma proteína é o agente infeccioso.
- O prion é definido como uma partícula infecciosa pequena, de natureza protéica, que resiste à inativação por procedimentos que inativam ou modificam ácidos nucléicos

- 
- As doenças causadas pelos prions são, muitas vezes, denominadas de encefalites espongiformes, devido à aparência do cérebro após a morte, com vários vacúolos (buracos).
  - Scrapie: Ovelhas
  - TME (transmissible mink encephalopathy): Marmotas
  - CWD (chronic wasting disease): Mulas, Alce
  - BSE (bovine spongiform encephalopathy): Bovinos (vaca louca, Brasil)

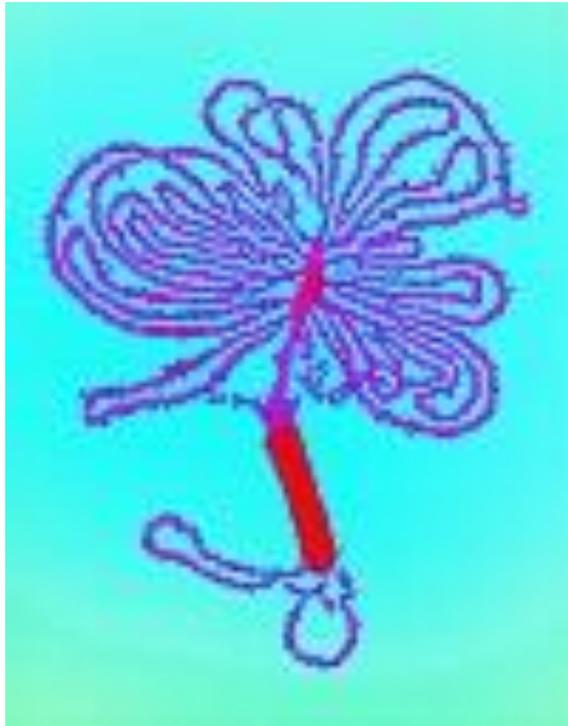
- 
- Humanos são susceptíveis a várias doenças causadas por prions:
    - CJD: Creutzfeld-Jacob Disease
    - GSS: Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome
    - FFI: Fatal familial Insomnia
    - Kuru
    - Alpers Syndrome



# Vírus como ferramentas biotecnológicas

## ■ Baculovírus

- vírus de DNA dupla-fita e circular
- 80.000-200.000 pares de base
- Infecta invertebrados
- Utilizado como controle biológico



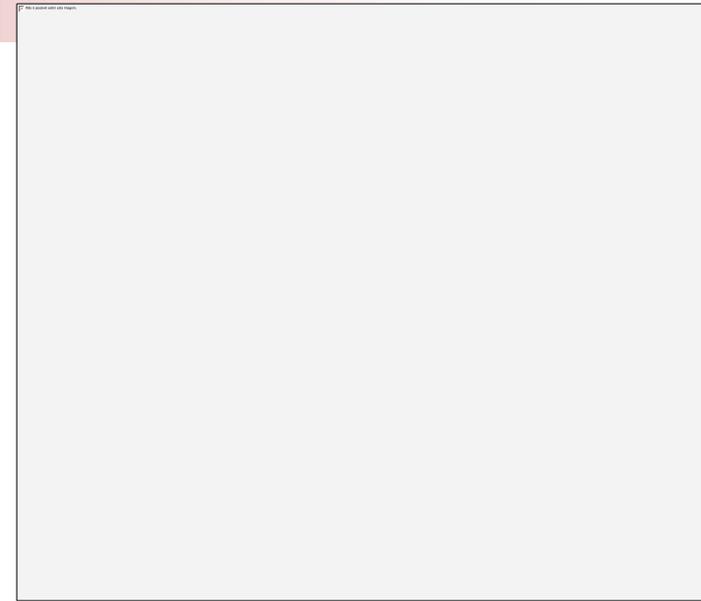
- Capsídeo de Baculovírus liberando DNA



- Tecido adiposo de lagarta infectado por Baculovírus

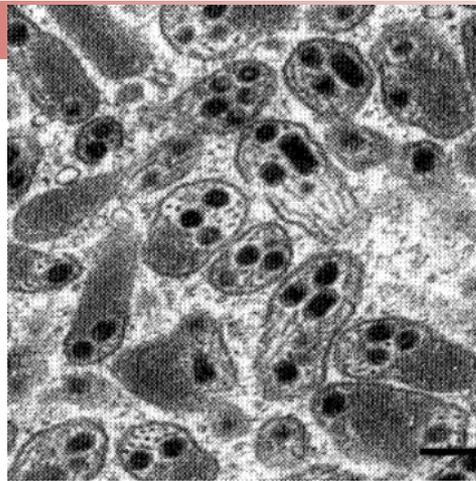
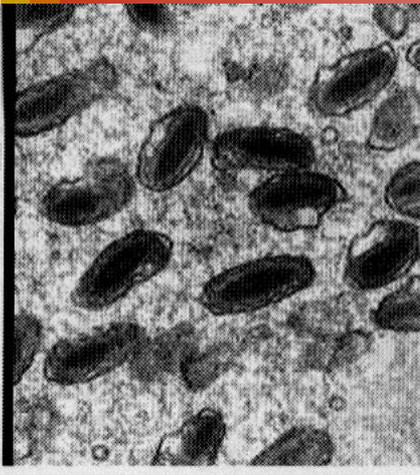


- Larva de *Costelytra zealandica* mostrando coloração azulada devido à infecção do intestino por um Iridovírus.



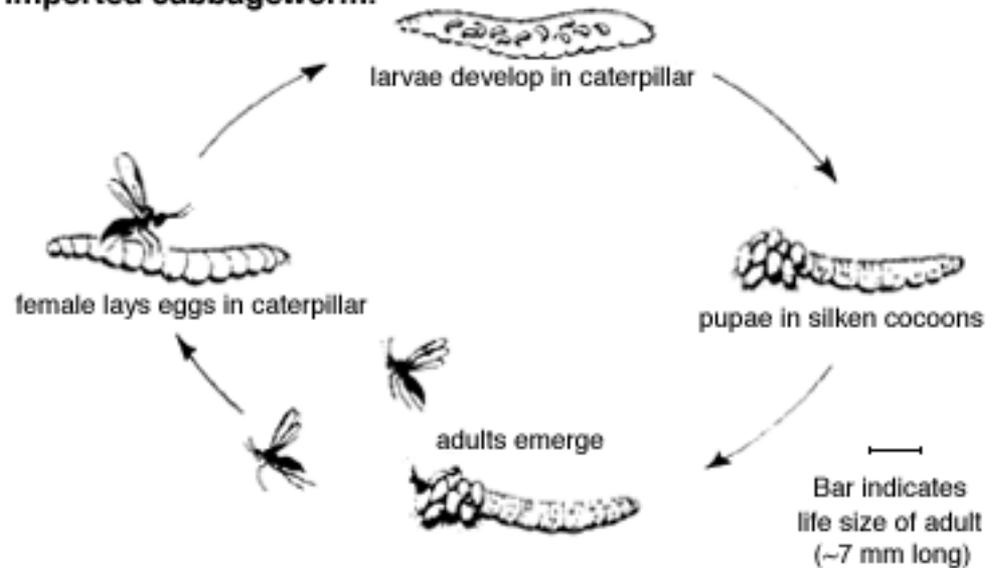
- Amostra purificada do vírus *Tipula iridescent virus*





- Polydnavirus (Ichnovirus e Bracovirus)

Life cycle of *Cotesia glomerata*, a braconid parasitoid of imported cabbageworm.



# DST – Espécie Humana

⇒ **Condiloma acuminado** (nomes populares: crista-de-galo, couve-flor)

- **Agente etiológico:** **HPV** (Papilemavirus)
- **Sintomas:** variáveis, geralmente aparecem uma ou mais verrugas planas ou que podem tomar o aspecto de couve-flor na região genital ou anal do homem e da mulher. Também podem aparecer na mucosa bucal. Algumas vezes a lesão pode ter formas diferentes, como "manchas" no colo de útero, vagina, vulva, ou na uretra do homem. Por isso é necessário passar por uma consulta médica especializada (ginecologista e urologista). Se a mulher não procurar tratamento, em alguns casos e com o passar do tempo, (geralmente vários anos) pode transformar-se num câncer de colo de útero. No homem, apesar de mais raramente, pode também contribuir com o câncer de pâncreas.
- **Aparecimento dos sintomas:** de 2 semanas a 8 meses após o contágio.



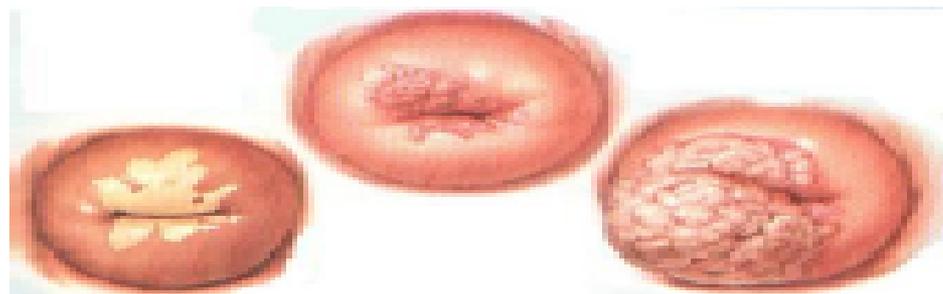
## ⇒ Herpes genital

- + Agente etiológico: **HSV tipo II** ou vírus herpes simples Tipo II (o tipo I causa herpes labial)
- + sintomas: bolhas dolorosas que se abrem nos órgãos genitais de ambos os sexos
- + Aparecimento dos sintomas: de 2 a 7 dias após o contágio.



# HPV E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Infeção por HPV: estima-se que 25% das mulheres que mantêm vida sexual ativa estão contaminadas por HPV e que 500.000 **novos** casos de **câncer de colo uterino** ocorram a cada ano no mundo. Os países do terceiro mundo concorrem com 85% desses casos. No **Brasil**, dependendo da região, o número varia de **20 a 90 novos casos/100.000 mulheres/ano**.



## Fatores que aumentam a incidência de HPV:

1. Início sexual na adolescência;
2. Multiplicidade de parceiros sexuais;
3. Doenças sexualmente transmissíveis;

## Câncer de colo do útero: Principais cofatores:

### Principais

1. Infecção pelo Herpesvírus II;
2. Tabagismo;
3. Baixa imunidade;
4. Higiene sexual precária;
5. Deficiência alimentar em vitamina A e carotenóides.

**Diagnóstico:** estudo citopatológico (Papanicolaou), colposcópico (localiza e identifica os limites da lesão), histopatológico (biópsia) e hibridização molecular ou Reação de Polimerase em Cadeia (PCR), que identificará o tipo de HPV.



Em estágios avançados pode matar. Portanto, se você já tem vida sexual ativa, visite seu ginecologista regularmente.

## ⇒ Hepatites B e C

**Agente etiológico:** **VHB** (vírus da hepatite B) e **VHC** (vírus da hepatite C)

**sintomas: Hepatite B:** perda de apetite, febre; mal-estar geral, fadiga, podendo ainda apresentar urticária, dor em determinadas juntas, náusea e vômito, falta de ar e gosto amargo na boca, urina de cor marrom escuro, pele e olhos amarelados, dor logo abaixo das costelas do lado direito, principalmente quando pressionadas, fezes de cor pálida e intestino mais solto do que o normal.

**Hepatite C:** sintomas agudos geralmente leves ou ausentes, mas com elevada taxa de evolução para casos crônicos (80% dos casos). Cerca de 2/3 dos pacientes com a infecção aguda não apresentam sintomas. Quando acontecem, esses podem ser letargia ("molaza", fadiga), anorexia (falta de apetite) e náuseas. Na fase crônica, pode haver fadiga, um mal-estar semelhante ao da gripe (síndrome da gripe), dores musculares, perda do apetite, náuseas e febre, com maior intensidade nos idosos e naqueles que têm o sistema imunológico mais debilitado (imunossuprimidos).

**Aparecimento dos sintomas: Hepatite B:** de 4 semanas a 6 meses após o contágio.

**Hepatite C:** de 2 semanas a 6 meses após o contágio.



## • Formas de transmissão dos vírus VHB e VHC:



Sangue e derivados do sangue contaminados (comum em hemofílicos e pessoas que necessitam de transfusões frequentes);



Uso de drogas intravenosas (contaminação pela seringa compartilhada);



Relação sexual (raro, porque os níveis do vírus nas secreções são baixos);



Manipulação de material contaminado por profissionais de saúde;



Cortes e ferimentos (raro);



Hemodialise (pelo compartilhamento de materiais contaminados);



Transmissão na gestação ou parto;

### **Infeção crônica**

A **progressão da doença** da forma aguda para a forma crônica é bem mais frequente nos pacientes com hepatite C (até 75%-80%) do que com hepatite B (10%). A infecção crônica pode provocar lesões no fígado por dois meios diferentes:

- Pela **agressão direta** do vírus da hepatite C contra as células do fígado (ação citopática).



- Pela **reação inflamatória** provocada pelo ataque do sistema de defesa do paciente ao vírus, o que acaba gerando destruição de células do fígado, já que é nesse órgão que o vírus se instala.