



### CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO MIGUEL - FSM

# PROPRIEDADES GERAIS DOS VÍRUS





#### Histórico

Em 1884, Chamberland descobriu que ao passar um líquido contendo bactéria através de um filtro de porcelana, as bactérias ficavam completamente retidas e a solução ficava estéril.





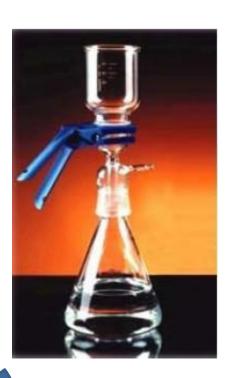
#### Histórico

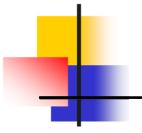
1892, Iwanowski











#### Histórico

1892, Iwanowski

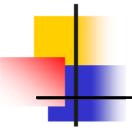








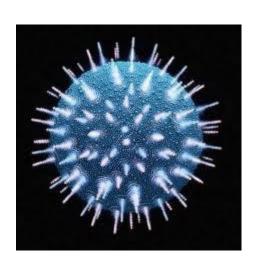


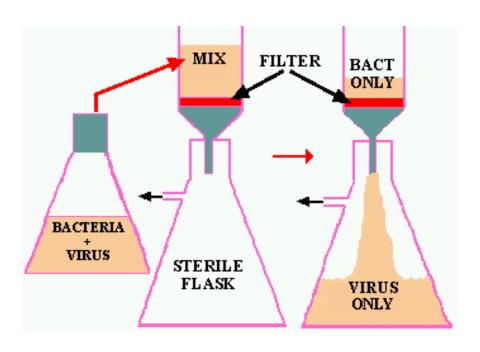


#### Histórico

**Iwanowski** 

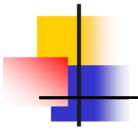
Descoberta de uma nova forma patogênica - VÍRUS







Em 1884 Chamberland aplicou este teste a um filtrado de plantas que sofriam da doença do mosaico do tabaco e obteve resultados surpreendentes. O filtrado era capaz de produzir a doença original em novos hospedeiros. Quando repetido, as filtrações produziram os mesmos resultados e nada podia ser visto ao microscópio, nem podia ser cultivado a partir dos filtrados. Iwanowski e colaboradores concluíram que haviam descoberto uma nova forma patogênica que chamaram de "vírus".

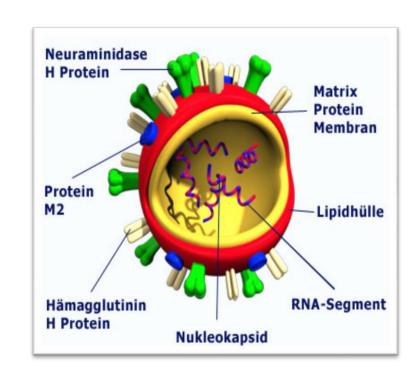


### O que são vírus???

Vírus = veneno (latim)

Definição → Estruturas subcelulares, com um ciclo de replicação exclusivamente intracelular, sem nenhum metabolismo ativo fora das células

Vírion → Partícula viral completa e infecciosa, composta de uma molécula de ácido nucléico circundado por uma capa de proteína, podendo conter lipídeos e açúcares.



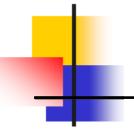


### Porque estudar os vírus?

- ✓ Agentes de muitas doenças de importância na Saúde Púbica;
- ✓ Existem poucas drogas antivirais.
- ✓ Podem ser manipulados







Vírus

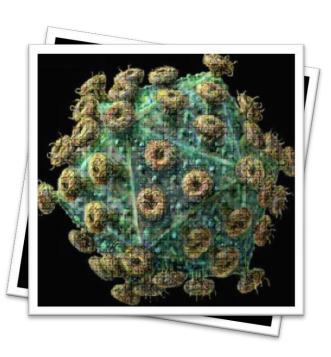
### Parasitas intracelulares obrigatórios







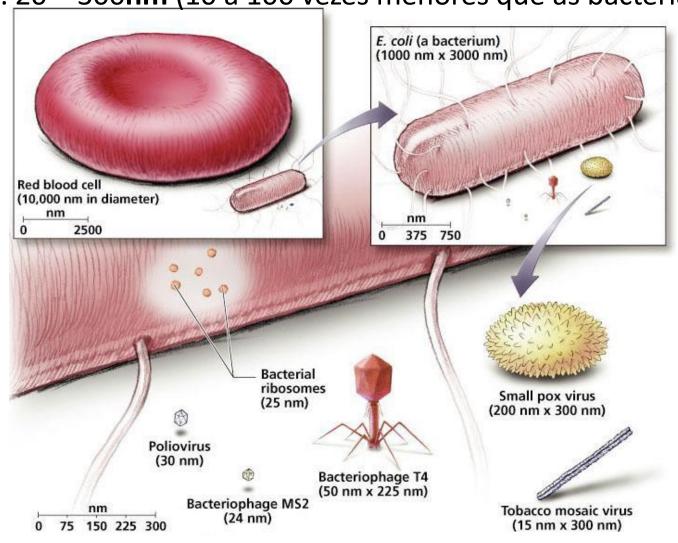
Bactérias filtráveis: micoplasmas e clamídias



- ✓ Parasitas Intracelulares Obrigatórios Bactérias que não podem ser cultivadas em meios sintéticos: <u>Treponema</u> <u>pallidum</u> (agente da sífilis), riquétsias e clamídias
- ✓ Código Genético: DNA ou RNA\*
- ✓ Multiplicam-se dentro da célula hospedeira utilizando a maquinaria metabólica da mesma
- ✓ São inertes fora da célula
- ✓ Apresentam uma estrutura diferente de outros seres de estrutura celular, eucariotas e procariotas.

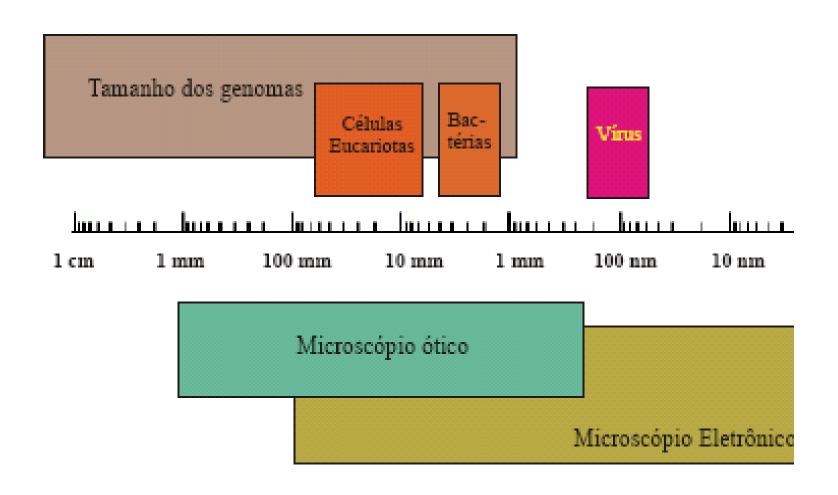


Tamanho: <u>20 – 300nm (10 a 100 ve</u>zes menores que as bactérias)





### Observados à microscopia eletrônica





### Diferenças com organismos vivos

#### Vírus

### Outros organismos

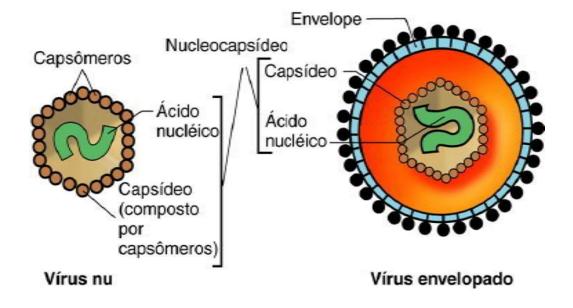
- Apenas 1 ácido nucléico
- Montagem de componentes pré-formados
- Não crescem nem se dividem
- Não codificam estrutura para geração de energia nem síntese protéica
- Fora das células agem como complexo químico metabolicamente inerte

- Dois ácidos nucléicos
- Síntese de componentes
- Reprodução por divisão
- Possuem estrutura de geração de energia e síntese protéica
- São considerados vivos por serem capazes de crescer e se reproduzir



#### Estrutura Geral da Partícula Viral

- ✓ Genoma viral: DNA ou RNA
- ✓ <u>Capsídeo</u>: envoltório protéico que recobre o ácido nucléico.
- ✓ <u>Capsômeros</u>: subunidades protéicas que compõem o capsídeo
- ✓ <u>Nucleocapsídeo</u>: ácido nucléico + capsídeo





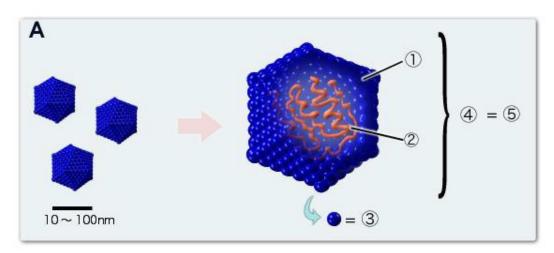
### Morfologia dos vírus

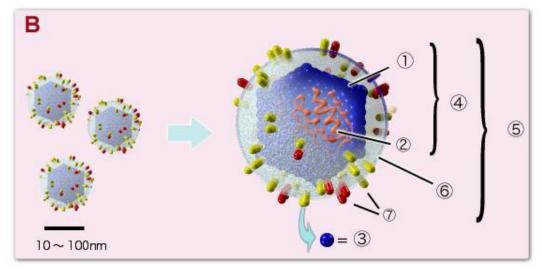
- ✓ **Envelope**: elemento variável de natureza lipoprotéica
- ✓ <u>Matriz protéica</u>: estrutura de proteínas entre o envelope e o capsídeo, que confere mais rigidez à estrutura.

✓ <u>Virion</u>: partícula completa e infecciosa Matriz protéica Envelope Nucleocapsídeo Capsômeros Capsídeo Ácido Acido nucléico nucléico Capsídeo (composto por capsômeros) Vírus nu Vírus envelopado



#### Estrutura dos vírus





- 1 Capsídeo
- 2 Ácido Nucléico
- 3 Capsômero
- 4 Nucleocapsídeo
- 5 Vírion
- 6 Envelope
- 7 Espículas (peplômeros envelope)



Genoma Viral - Função de codificação das informações genéticas

- ✓ Tipo de ácido nucléico: DNA ou RNA
- ✓ Tipo de filamento: Simples ou Duplo
- ✓ Forma de ácido nucléico: Circular ou Linear Em alguns vírus (p.ex. vírus da gripe), o ácido nucléico é segmentado
- ✓ Quase todos os vírus são **haplóides** (contém apenas uma cópia de seu genoma), exceto a família dos retrovírus, cujos membros são **diplóides** (contem 2 cópias do seu genoma)

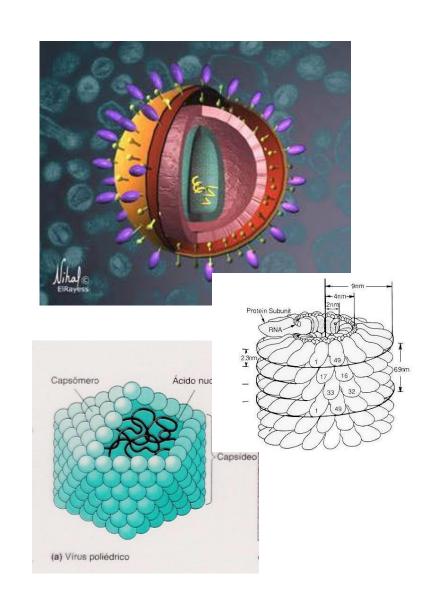


### Cápside

Envoltório protéico que envolve o material genético dos vírus

Formado por subunidades protéicas chamadas de capsômeros, que conferem às partículas virais simetrias dos tipos:

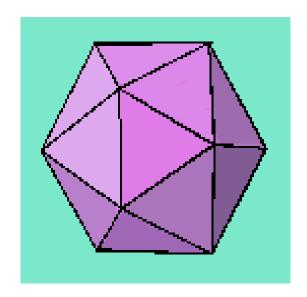
Icosaédrica, Helicoidal e Complexa



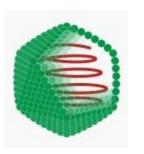


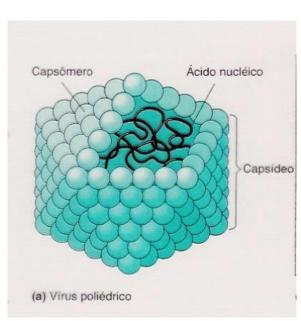
#### **Estrutura Viral**

√ Simetria Icosaédrica

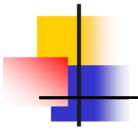


20 triângulos equiláteros 12 vértices Menor energia de montagem



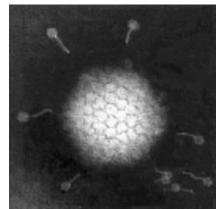




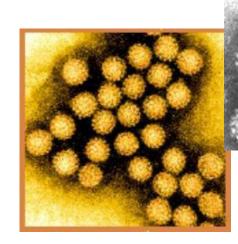


#### **Estrutura Viral**

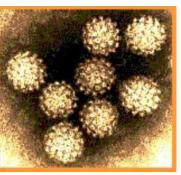
√ Simetria Icosaédrica



Adenovírus



Papilomavírus



Rotavírus



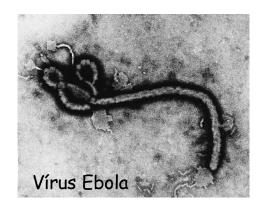
Herpesvírus

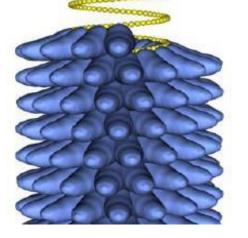


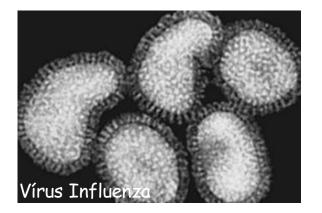
#### **Estrutura Viral**

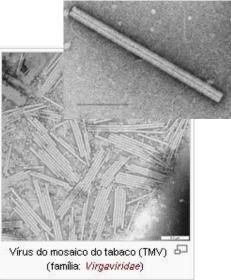
✓ Simetria Helicoidal









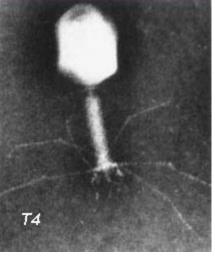


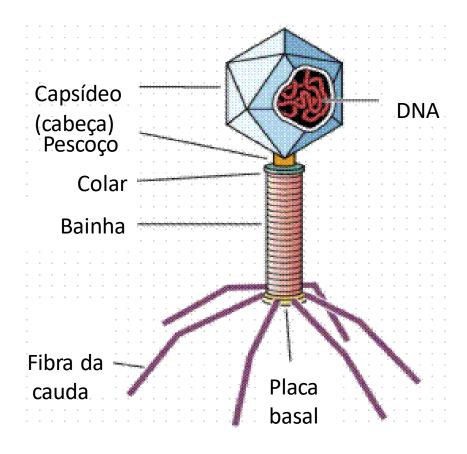


#### **Estrutura Viral**

- √ Complexa Apresenta simetria isométrica e helicoidal
- √ Bacteriófago T4



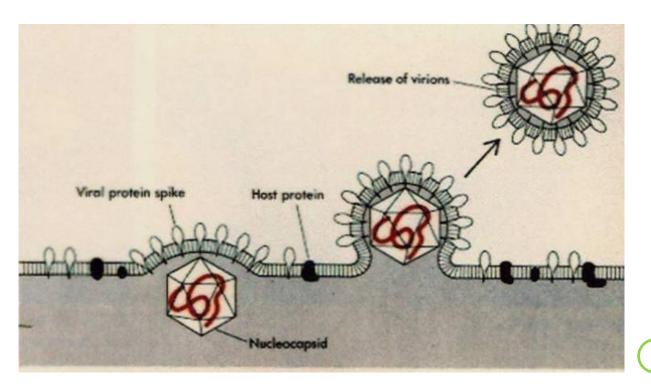






### **Envelope viral**

Membrana lipoprotéica que envolve a partícula viral externamente. Deriva de estruturas celulares, como membrana plasmática e organelas.



Dependendo do
vírus, o envelope
pode ou não
apresentar
espículas
(glicoproteínas
usadas para
ancoragem na
célula
hospedeira)



### Função das estruturas virais

Ácido nucléico

Especificidade viral

Informação genética

Infecciosidade

Capsídeo

Proteção

Antigenicidade / imunogenicidade

Envelope

Proteção

Antigenicidade / imunogenicidade

Espículas

H (hemaglutinina) – adsorção

N (neuraminidase) – adsorçao/penetração

F (fusão) - fusão



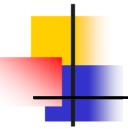
### Classificação Internacional dos Vírus

A taxonomia dos vírus é baseada, principalmente, nas propriedades estruturais:

- Morfologia
- Propriedades Físico-químicas
- Proteínas
- Lipídeos e Carboidratos
- Replicação viral e organização gênica
- Propriedades Antigênicas
- Propriedades Biológicas
  - Ordem viral → virales
  - Família → viridae
     Subfamília → virinae
  - Gênero → virus
  - Espécie → vírus



Ex.: Família *Herpesviridae*, subfamília *Alphavirinae*, Gênero *Simplexvirus*, Espécie *Herpesvírus Humano 2* 



### Vírus que Infectam Vertebrados

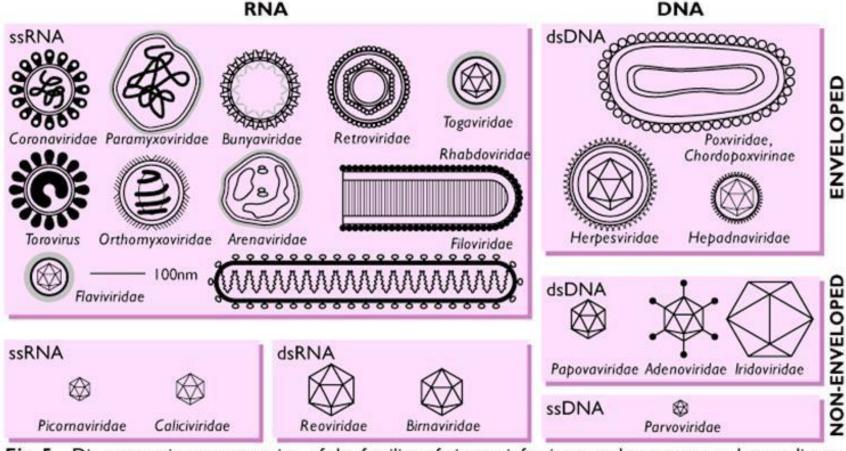


Fig. 5 Diagrammatic representation of the families of viruses infecting vertebrates, grouped according to the nature and strandedness of their genome and the presence or absence of an envelope. Reproduced with permission from Springer-Verlag.

Tabela **15.1:** Características estruturais dos principais tipos de vírus com exemplos de viroses associadas

Tipo de ácido nucléico	Simetria do capsídio	Envelope lipídico Ausente	Sensibilidade aos agentes Resistente	Tamanho da partícula virai (nm) 18-26	Estruturas do filamento genômico fs	Exemplos de vírus  Parvovírus	Virose associada Exanterna
DNA	lcosaédrica			45-55	fd circular	Papovavírus	Verrugas
				70-90	fd	Adenovirus	Conjuntivite
		Presente	Sensível	100	fd	Herpesvírus	Catapora
		Presente	Resistente'	230 X 400	fd	Poxvírus	Varíola
	Complexa	Ausente	Resistente	42	fd circular	Hepadnavírus	Hepatite B
				20-30	fs	Picornavírus	Pobmielite
RNA	Icosaédrica	Ausente	Resistente	35-39 60-80	fs fd segmentado	Cali <b>o</b> rírus Reovirus	Hepatite E Resfriado
		Presente	Sensível	50-70	fs	Togavírus	Encefalite
				45-50	fs	Flavivírus	Dengue
	Desconhecida	Presente	Sensível	50-300	fs segmentado	Arenvirus	Febre junin
	ou complexa			80-160 100 90-100 80-120	fs fs dplóide fs segmentado <b>r</b> segn1er1Lado	Coronavírus Retrovírus Buniavírus Ortomikov'irus	Pneumonia AIDS Febre Gripe
	Helicoidal	Presente	Sensível	150-300 75 X 180	fs fs	Paramixovírus Rabdovírus	Crupe Raiva

Legenda: Fs- fita simples; Fd - fita dupla; - envelope complexo, que confere a esses vírus resistência aos agentes lipoliticos.



### Agentes atípicos semelhantes aos vírus

- Viróides → Agentes infecciosos com genoma de RNA, mas não associado à proteínas. Consistem em uma única molécula circular de RNA sem a proteção protéica ou envelope. Causam diversas doenças em plantas
- Príons → São partículas protéicas infecciosas compostas somente de proteínas; isto é, eles não contêm nenhum ácido nucléico detectável. Estão implicados em desordens neurológicas, como a doença de Creutzfeldt-Jacob em seres humanos.





### CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO MIGUEL - FSM

# PROPRIEDADES GERAIS DOS VÍRUS







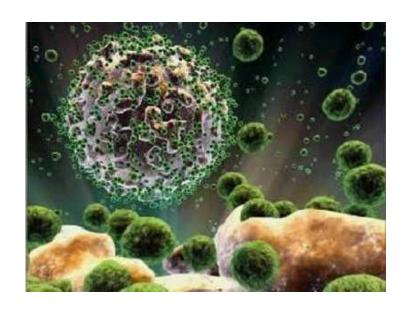
### CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO MIGUEL - FSM

# REPLICAÇÃO VIRAL





- Multiplicação dos vírus
- Produzir progênie viável
- Consequências
- Doença
- Morte do hospedeiro
- Parasitas intracelulares obrigatórios
- Atividade biológica dentro de células vivas
- Replicação?



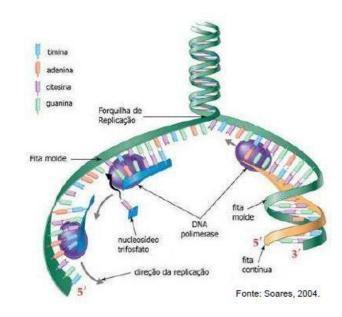


Replicação

Síntese de moléculas de ácidos nucléicos

X

Todo processo de multiplicação viral



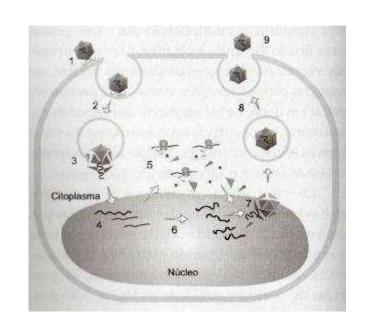


#### **Conceitos:**

- Infecção produtiva
- Produção de progênie viral viável
- Infecção abortiva
- Ciclo replicativo interrompido
- Susceptibilidade
- Capacidade das células de serem infectadas
- Permissividade
- Ocorrência de multiplicação viral

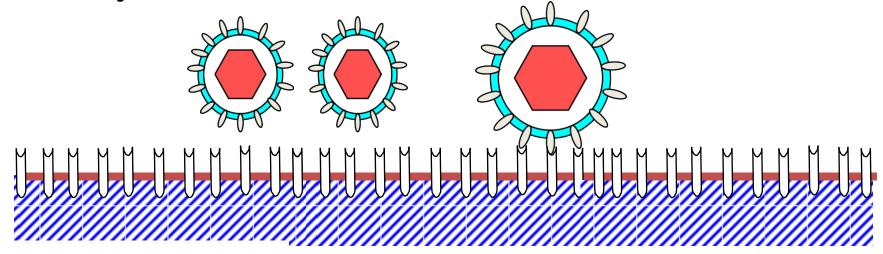


- ☐ Processo de multiplicação viral
- ☐ Local: interior de células
- ☐ Etapas
- Adsorção
- Penetração
- Desnudação
- Expressão gênica (Transcrição e Tradução)
- Replicação do genoma
- Morfogênese/maturação
- Egresso





### **ADSORÇÃO**



- ☐ Ligação específica das partículas virais na superfície da célula hospedeira
- Proteínas da superfície do vírus
  - Proteínas do capsídeo
  - Glicoproteínas
- Co-receptores: auxiliam na interação



### **□** ADSORÇÃO

- Especificidade de células- alvo e de hospedeiro
- Vírus restritos: Poliovírus (seres humanos)
- Vírus amplos: raiva (maior espectro de hospedeiro e células)



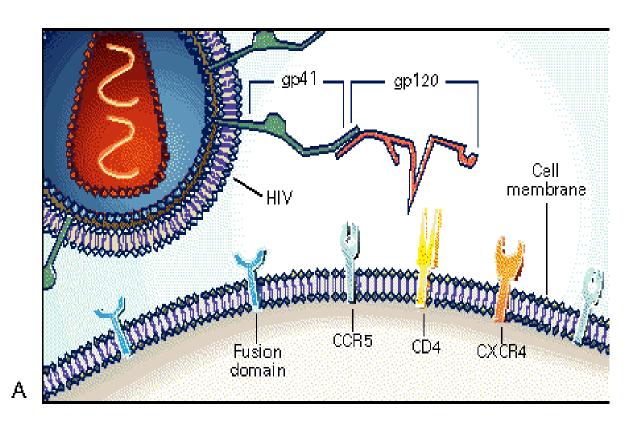








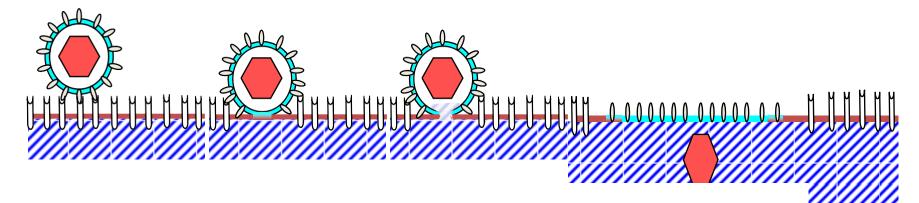
### **□** ADSORÇÃO



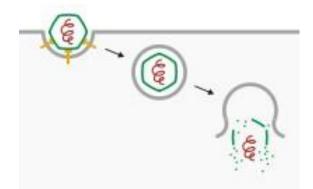
A adsorção das partículas virais não assegura que a infecção seja produtiva



- ☐ PENETRAÇÃO
- Introdução do ácido nucléico viral na célula
  - Fusão com a membrana plasmática



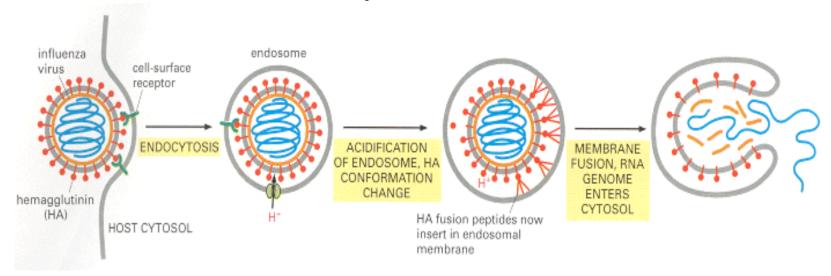
- Endocitose mediada por mediadores





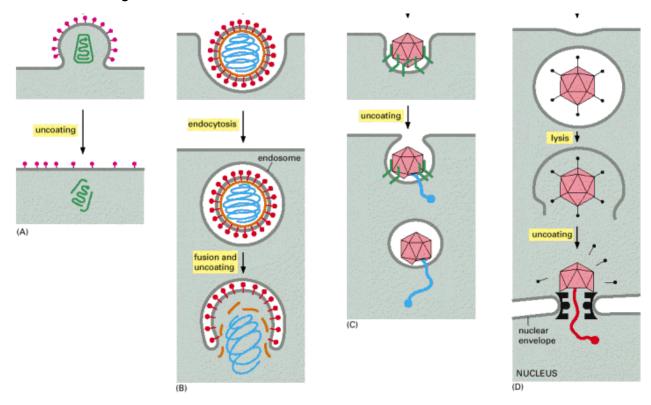
### **□** DESNUDAÇÃO

- ■Remoção do envoltório protéico da partícula viral ação de proteínas celulares
- Liberação do ácido nucléico viral
- Fase de eclipse: Período logo após a entrada do vírus na célula em que não há aumento do número de partículas infecciosas.

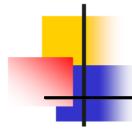




### ☐ DESNUDAÇÃO



- O genoma prossegue no ciclo replicativo
- Uma cópia dele é integrada no cromossoma do hospedeiro e permanece latente até ser ativado



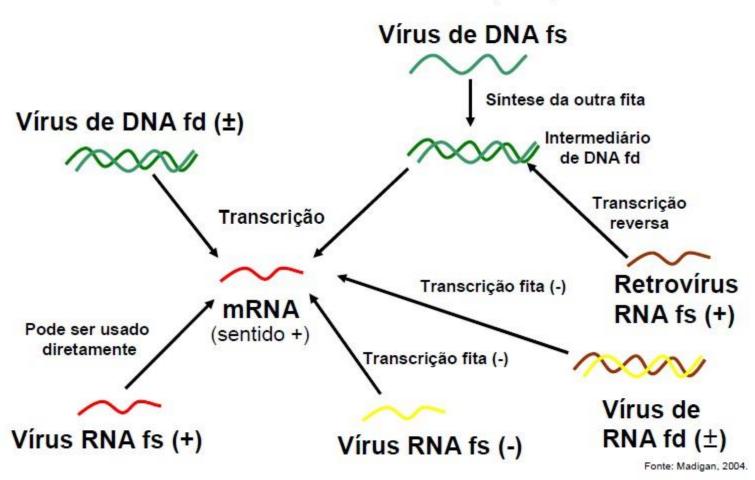
#### ☐ EXPRESSÃO GÊNICA

- Transcrição
  - Síntese de m-RNA no núcleo/ citoplasma ou ambos;
  - Vírus usa mecanismos da célula infectada;
- Tradução
- m-RNA sintetizado liga-se aos ribossomos → síntese de proteínas virais;
  - estruturais: formam a partícula viral;
- Não estruturais: enzimas envolvidas na síntese de ácidos nucléicos; (não incorporada à partícula viral);



#### ☐ EXPRESSÃO GÊNICA

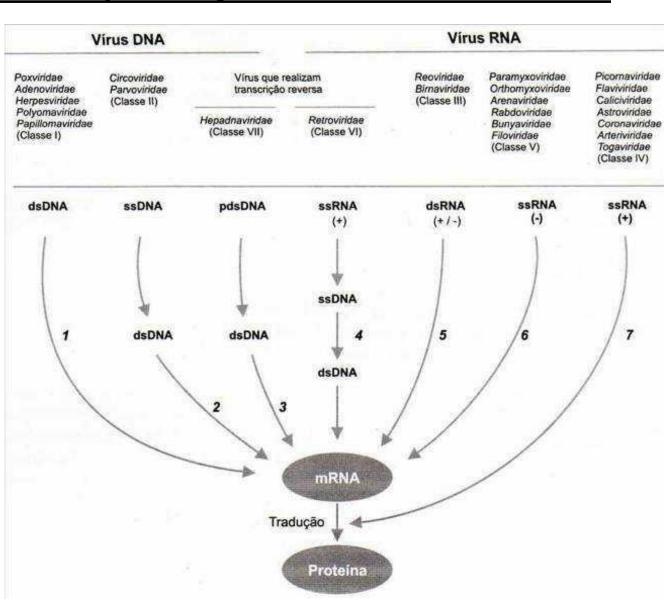
Classificação de Baltimore (1975)





#### ☐ EXPRESSÃO GÊNICA

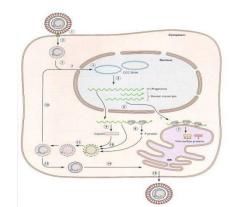
Estratégias
de produção
de mRNA
e expressão
gênica das
diferentes
classes
de vírus:





### ☐ REPLICAÇÃO VIRAL

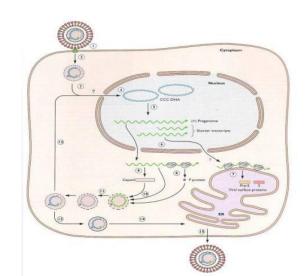
- ■Replicação do material genético (genoma)
- Depende do tipo de ácido nucléico, estrutura e topologia do genoma
- •Vírus mais simples, a replicação do genoma é uma tarefa executada por enzimas celulares;
- ■Vírus mais complexos codificam as suas próprias enzimas replicativas.





### ☐ MORFOGÊNESE MATURAÇÃO

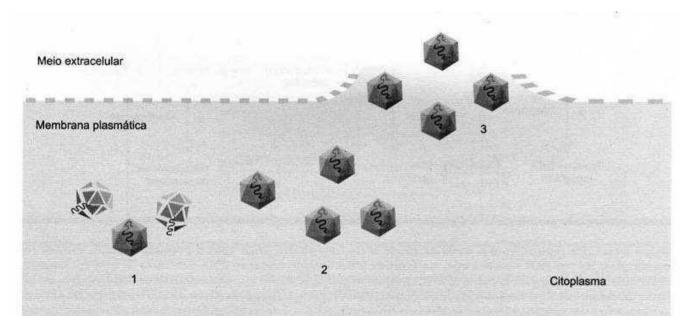
- Montagem completa das partículas víricas
- ■Vírus não-envelopados: interações entre proteínas e entre estas e o genoma
- ■Vírus envelopados: o nucleocapsídeo adquire um envoltório externo que consiste de membranas celulares por um processo de brotação.
- Envoltório = bicamada lipídica ( célula)
   proteínas virais
- Maturação Aquisição da capacidade infectiva (vírion)





#### **□** EGRESSO

- Liberação dos vírions
- Não envelopados: liberação de vírions recém formados pela morte ou lise celular

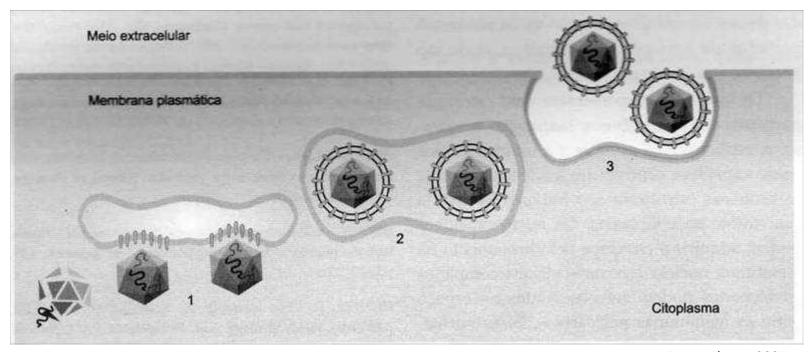


Fonte: Flores, 2007



#### ☐ EGRESSO

- Liberação dos vírions
- Envelopados: progênie viral liberada por meio de brotamento, sem necessariamente implicar em morte celular.



Fonte: Flores, 2007

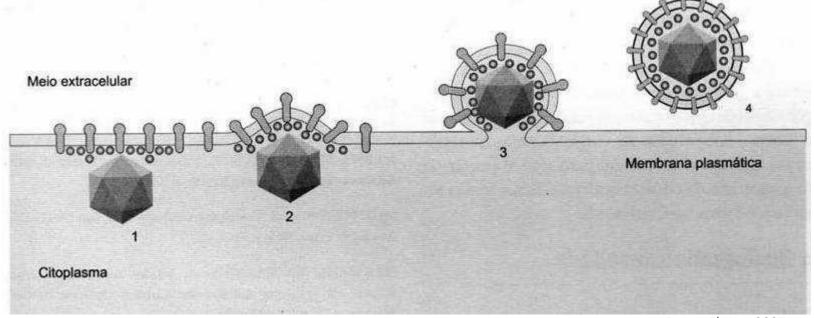


#### **□** EGRESSO

- Liberação dos vírions
  - Envelopados: liberação por exocitose ( sem lise celular)

Herpesvírus: envelope da membrana nuclear

Replicação viral leva a lise celular - ECP



Fonte: Flores, 2007



Fusão entre membrana celular e envelope viral

Brotamento da partícula viral

Ancoramento do RNA viral e das proteínas virais à membrana celular

km.com.au

Tradução de proteínas virais

As cópias de RNA são exportadas para o citoplasma da célula

Transcrição do RNA viral pela RNA pol II celular

O vírus se associa a célula hospedeira

O capsídeo viral entra na célula

Transcrição reversa de RNA para DNA viral

O DNA viral entra no núcleo e se integra ao genoma da célula hospedeira





### CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO MIGUEL - FSM

# REPLICAÇÃO VIRAL







### CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO MIGUEL - FSM

# PATOGÊNESE VIRAL





# Como uma infecção viral causa doença no seu hospedeiro?

- Inóculo viral
- Sítio de entrada : Susceptibilidade e permissibilidade
- Defesa local do hospedeiro
- □ Patogênese viral: Conjunto de efeitos no hospedeiro devido a replicação (multiplicação) viral e a ação da resposta imune.





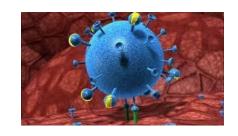
#### **Conceitos**

- Patogênese: Pathos (Grego)= Sofrimento ou doença
- Patógeno: agentes infecciosos capazes de causar doença;
- Patologia: estudo da natureza e das modificações estruturais e/ou funcionais produzidas em decorrência de doença no organismo;
- Patogenicidade: capacidade do agente causar doença após infectar o hospedeiro;
- Patogênese ou patogenia: definir as etapas ou mecanismos envolvidos no desenvolvimento de uma doença.
- Virulência: pode ser usado como sinônimo de patogênico, ou grau de patogenicidade ou à gravidade a doença

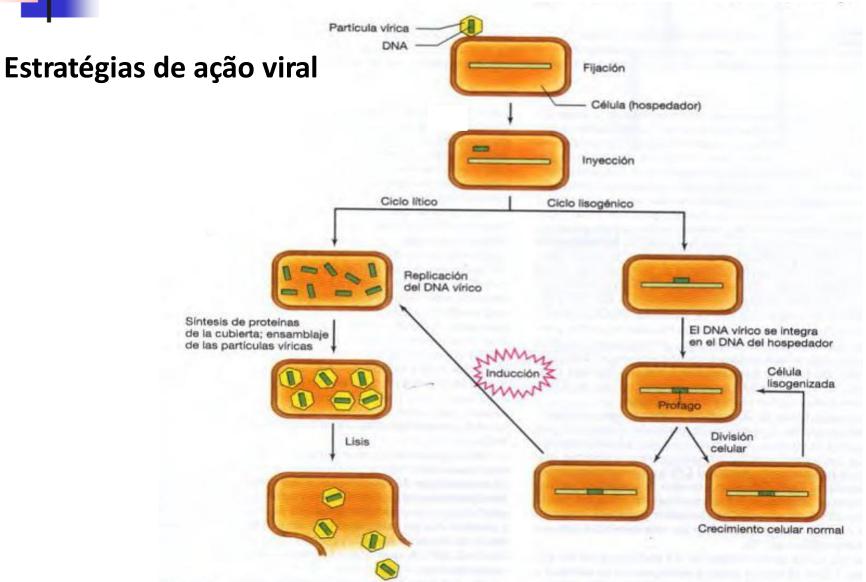


#### **Conceitos**

- <u>Tropismo</u>: é a predileção do vírus para infectar alguns tecidos do hospedeiro e não outros.
- Ex.: Vírus Enterotrópicos é replicado no intestino; Vírus neurotrópico é replicado nas células do SN.
- Exceto os Vírus Pantrópicos que infectam diversos tipos de células.
- TROPISMO depende:
- Susceptibilidade: capacidade da célula de ser infectada
- Permissividade: ocorrência de multiplicação viral









### Consequências da infecção nas células animais

- Infecção abortiva Não se multiplicam e por isso desaparecem
- Infecção Lítica Destruição celular
- Infecção Persistente ou Lenta Liberação continua de partículas virais sem morte celular. Ex: Sarampo – Panencefalite subaguda esclerosante
- "Infecção Lisogênica"
  - Infecção Latente Demora entre a infecção e os sintomas reincidivos
  - Transformação Diferenciação ou crescimento descontrolado. Ex.: EBV (Linfoma de Burkitt e o carcinoma nasofaríngeo e também Hodgkin);



- Infecções tumorigênicas – Hepatite C, HPV



Fígado



Câncer de fígado



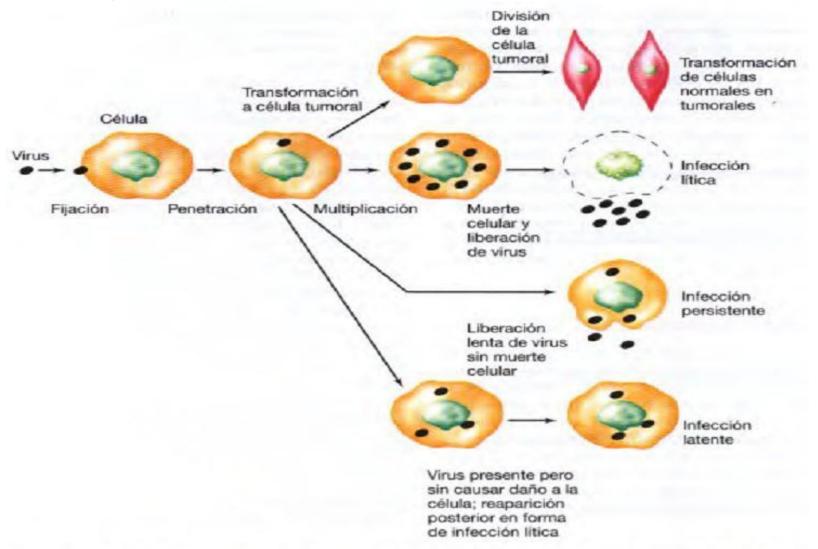
Câncer de colo uterino





Colo uterino

### Estratégias de ação viral – célula humana





#### Tipos de infecção

- Infecção Aguda: indica a produção rápida de vírus seguida da resolução e eliminação rápida da infecção pelo hospedeiro. Ex. Poliomelite, sarampo ,gripe
  - Localizada ou Sistêmica
  - Sintomática ou Assintomática (Subclínica)
- Persistente: produção viral contínua ou intermitente
  - Crônica: vírus continuamente replicado e excretado
    - Latente: o agente não é detectável de forma contínua, pode ser encontrados Ag. (Reativação) Ex. Herpesvírus e Varicela zóster.



#### Transmissão Vertical

Da Mãe para o Embrião/Feto



Rubéola



Citomegalovírus



HIV





#### Transmissão Horizontal

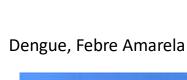
Contato - direto e indireto (objetos e perdigotos)

Veículos – água, alimentos contaminados Vetores

biológicos











Sarampo





#### Rotas de Entrada

- Trato Respiratório
- Trato Gastrointestinal
- Trato Urogenital
- Conjuntiva
- Pele



Trato respiratório

Trato urogenital

Trato gastrointestinal

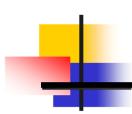
Envelopado

Menor resistência Precisam permanecer úmidos Sangue, saliva, sêmen, etc Não envelopado

Resistem a ressecamentos, pH extremos, efeitos de detergentes, desinfecção branda.

Artrópode

Dano à pele



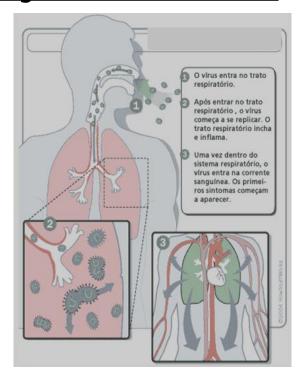
### ☐ Trato Respiratório

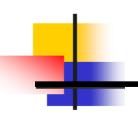


- Gotículas de saliva
- Contato direto beijo, mãos , fala, tosse
- Capacidade do vírus de desencadear
  - Quadros clínicos localizados Rinovírus, adenovírus, vírus da influenza.

Vírus sincicial

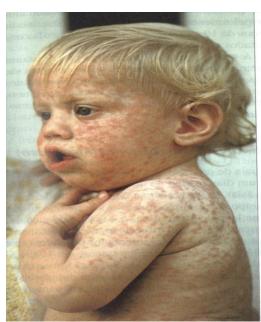
- Quadros clínicos generalizados - sarampo e rubéola





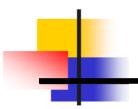
### Infecções Generalizadas







Varíola Sarampo Rubéola



### ☐ Trato Digestivo

- Estáveis em pH ácido e resistentes à inativação por sais e enzimas proteolíticas
- Enterovírus, vírus da hepatite A, rotavírus.
- ↑ Eliminação: fezes
- Contaminação: fecal —oral, água, leite, outros alimentos.
- Estabilidade em fezes e esgotos.

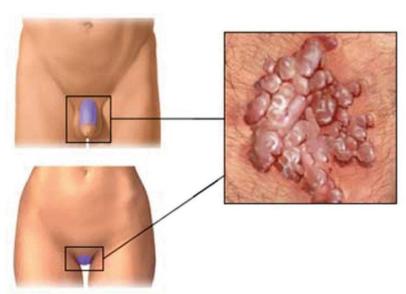


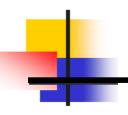




#### ☐ Trato Geniturinário

- Ponto de entrada de alguns vírus
- Ato sexual
- HIV, vírus herpes simples, papilomavírus humano, vírus da hepatite B e C.
- Produzem ações locais ou generalizadas

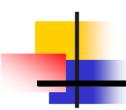




### ☐ Conjuntiva

- Infecções localizadas Adenovírus e herpesvírus Conjuntivites
- Infecções sistêmicas Enterovírus 70 Sistema Nervoso Central





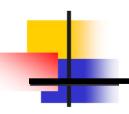
#### ☐ Pele

- Introdução de partículas virais:
- -Picada de artrópodes (febre amarela e dengue)
- -Mordedura de animais (raiva)
- Agulhas contaminadas (HIV, hepatites virais)
- Transfusões (hepatites virais, citomegalovírus e HIV)
- Solução de continuidade (verrugas)





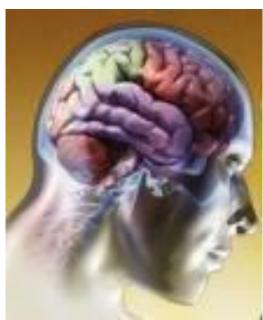




### ☐ Fase de Disseminação

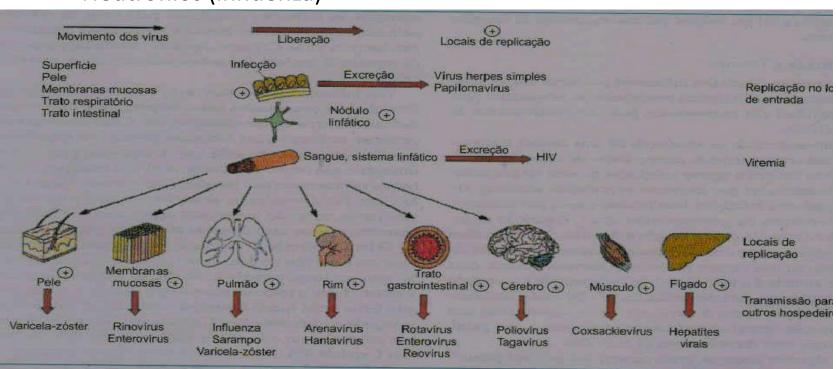
- Vias de disseminação: sanguínea, linfática e neuronal
- Viremia presença de vírus na corrente sanguínea
- Vírus livre ou associados a elementos celulares

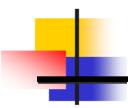






- Vírus associados a elementos celulares
  - Linfócitos (Epstein-Barr, Citomegalovírus e HTLV-1)
  - Monócitos e macrófagos (HIV e sarampo)
  - Hemácias (orbivírus)
  - Plaquetas (Herpes vírus)
  - Neutrófilos (influenza)





- ☐ Períodos da Infecção
- ■Período de Incubação: período compreendido entre a penetração do agente infeccioso no hospedeiro e o aparecimento dos primeiros sintomas.
- <u>Período Prodrômico</u>: Período relativo ao aparecimento de **sintomas** inespecíficos, antecedendo os sintomas característicos da doença.
- <u>Período de Infecciosidade</u> Período durante o qual o paciente permanece excretando e transmitindo o vírus.
- <u>Período de Convalescença</u>: período durante o qual o paciente se recupera.



Excreção do vírus no organismo (necessária para manutenção da infecção)

- Secreções respiratórias (muco e saliva)
- Fezes (vírus que infectam trato entérico)
- Pele (contato direto e indireto)
- ■Trato genitourinário (transmissão por via sexual, urina)
- ■Leite materno (CMV, HBV, HIV, HTLV)
- Sangue (artrópodes, para feto, transfusão, agulhas e seringas)

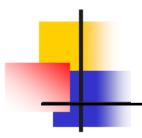












### CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO MIGUEL - FSM

# PATOGÊNESE VIRAL

