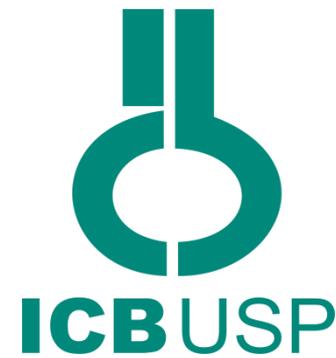




DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Multiplicação Viral

Enrique Boccardo

Depto. Microbiologia – ICB/USP

eboccardo@usp.br

Leitura recomendada:

Fields Virology – Fifth Edition

Capítulo 5: Virus replication strategies

Capítulo 14: Antiviral Agents

Principles of Virology – Flint, Enquist, Racaniello, Skalka (3rd Edition)

Capítulos 6, 7 e 9 – Vol I

Capítulo 9 – Vol II

DEFINIÇÃO

- **Os vírus são parasitas sub-microscópicos, intracelulares obrigatórios**
- As partículas virais são montadas a partir de componentes preexistentes (outros agentes crescem pelo aumento do número de seus componentes e se reproduzem por divisão).
- As partículas virais (vírions) não “crescem” nem se dividem.
- Os vírus carecem da informação genética para geração de energia metabólica ou para síntese de proteínas (ribossomos).

Alguns fatos...

- Todos os genomas virais são empacotados dentro de partículas que permitem a transmissão entre hospedeiros.
- O genoma apresenta informação para iniciar e completar o ciclo infeccioso em células permissivas (desde a entrada até a formação de novas partículas virais).
- Todos os vírus são capazes de se estabelecer na população de hospedeiro para garantir a supervivência.

Multiplicação viral

CLASSIFICAÇÃO DOS VÍRUS

Existem dois sistemas:

- Sistema hierárquico
- Sistema de Baltimore

CLASSIFICAÇÃO DOS VÍRUS

Sistema hierárquico de classificação de vírus

- Criado em 1962 por Lwoff, Horne e Tournier
- Considera a estrutura phylum - classe - ordem - família - subfamília - género - espécie - cepa/tipo
- Princípio: os vírus devem ser agrupados em função de suas características em comum e não em função das características das células que infectam.



André Lwoff

CLASSIFICAÇÃO DOS VÍRUS

São utilizadas 4 características fundamentais:

- Tipo de ácido nucléico (DNA ou RNA)
- Simetria do capsídeo
- Presença de envelope
- Dimensões do vírion ou capsídeo

CLASSIFICAÇÃO DOS VÍRUS

Sistema de Baltimore

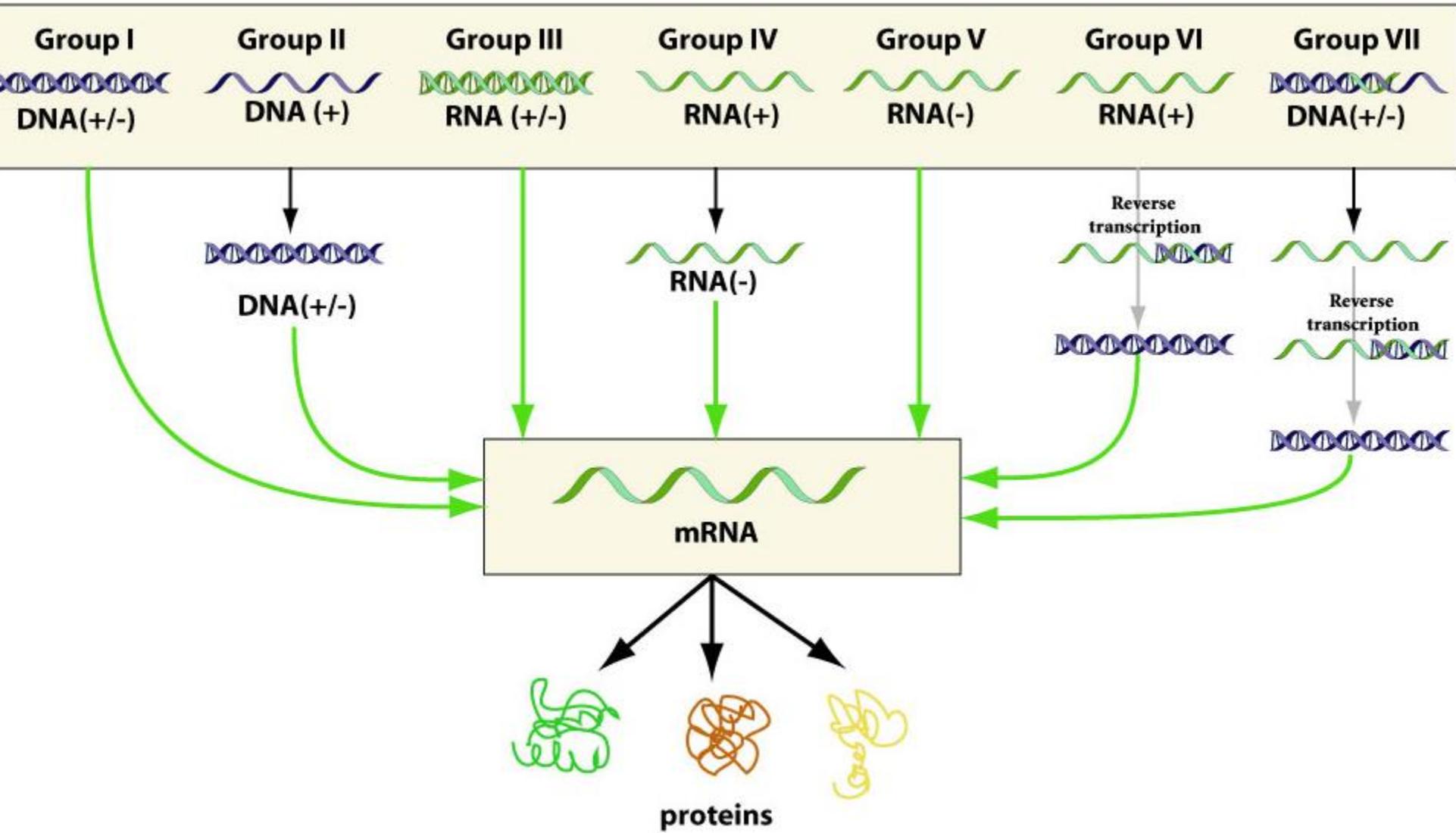


David Baltimore

- Baseado nas diferentes estratégias de replicação viral e na dependência absoluta dos vírus do sistema de tradução protéica da célula.
- Princípio: todos vírus devem produzir mRNA a partir do genoma para sintetizar proteínas e replicar seu material genético. O mecanismo varia entre os diferentes tipos de vírus.

CLASSIFICAÇÃO DOS VÍRUS

Sistema de Baltimore



Mecanismos de replicação viral

REPLICAÇÃO VIRAL

O estabelecimento de uma infecção viral produtiva depende de:

Susceptibilidade: existência de receptores para o vírus

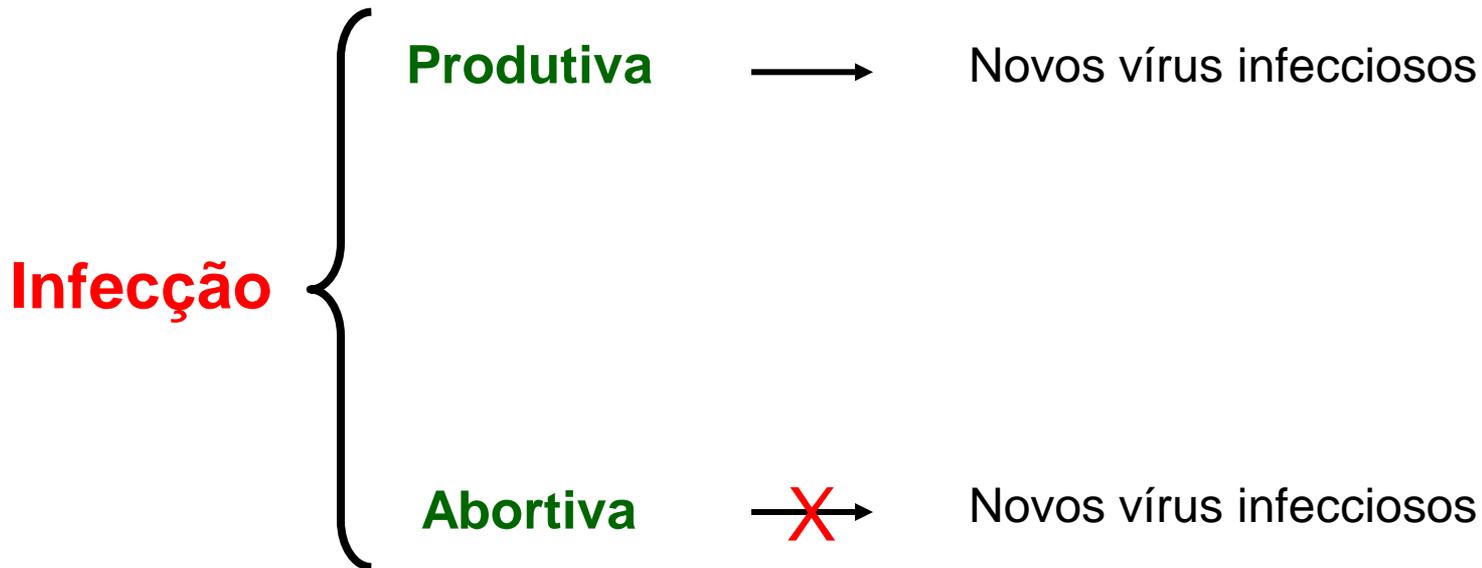
Permissividade: presença de fatores celulares que permitam a replicação viral eficiente

Acessibilidade à célula alvo

Resposta imune: pode determinar o estabelecimento, eliminação ou persistência da infecção

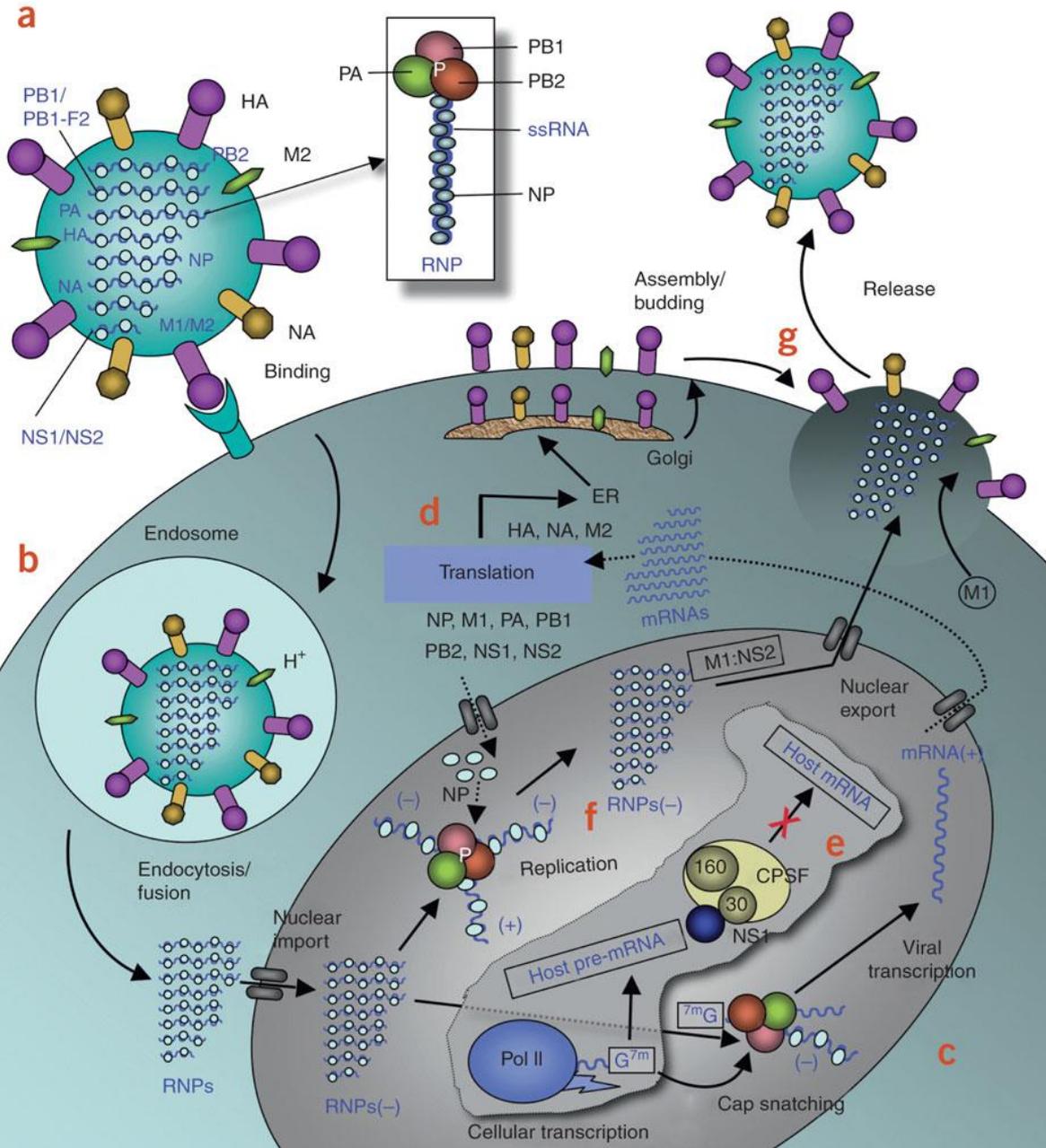
REPLICAÇÃO VIRAL

Infecção - mecanismo pelo qual o vírus introduz seu material genético na célula.



REPLICAÇÃO VIRAL

1



2

3

REPLICAÇÃO VIRAL

- Adsorção
- Penetração
- Desnudamento
- Síntese dos componentes virais:
 - Proteínas
 - Ácido nucléico
- Montagem
- Maturação
- Liberação

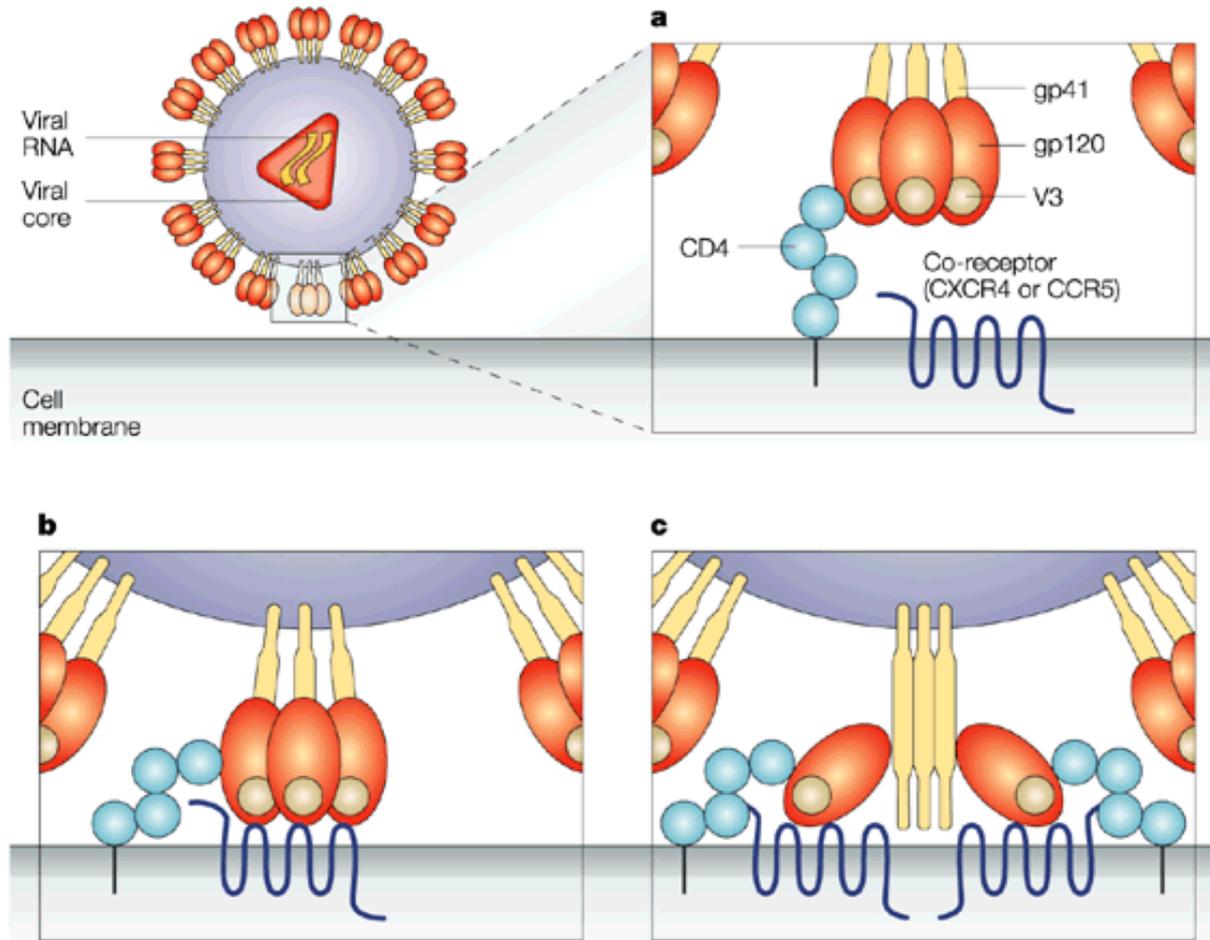
REPLICAÇÃO VIRAL

Adsorção

- Interação com receptores presentes na membrana celular.
 - Receptores: proteínas de membrana que são reconhecidas por determinado tipo viral de maneira específica.

REPLICAÇÃO VIRAL

Adsorção



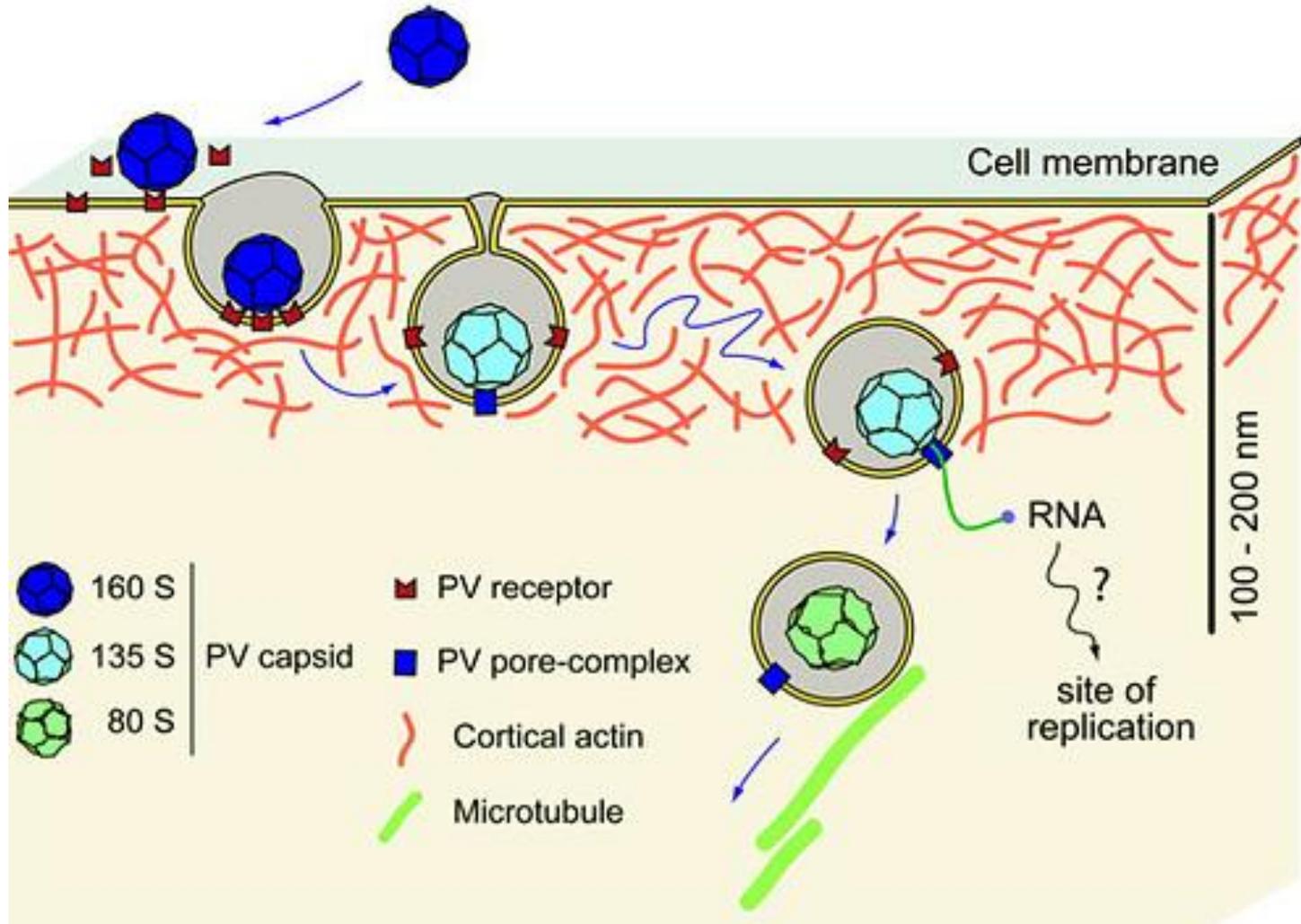
REPLICAÇÃO VIRAL

Penetração

- Por endocitose
- Por translocação
- Por fusão de membranas

REPLICAÇÃO VIRAL

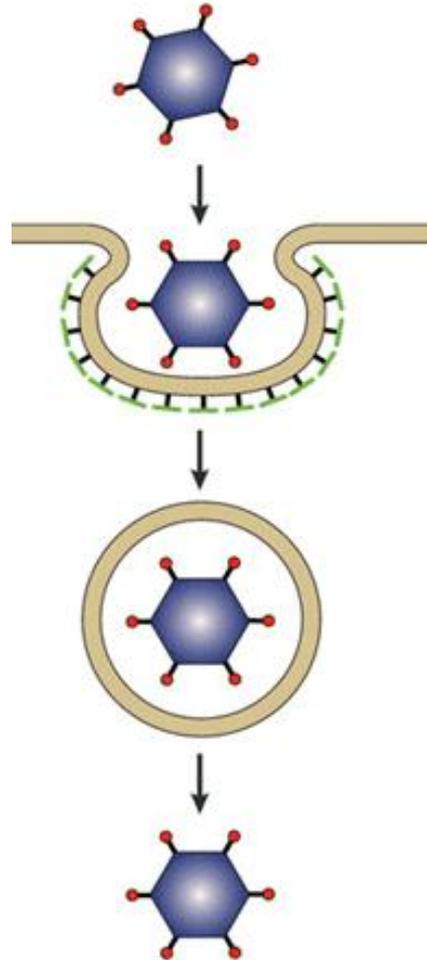
Penetração



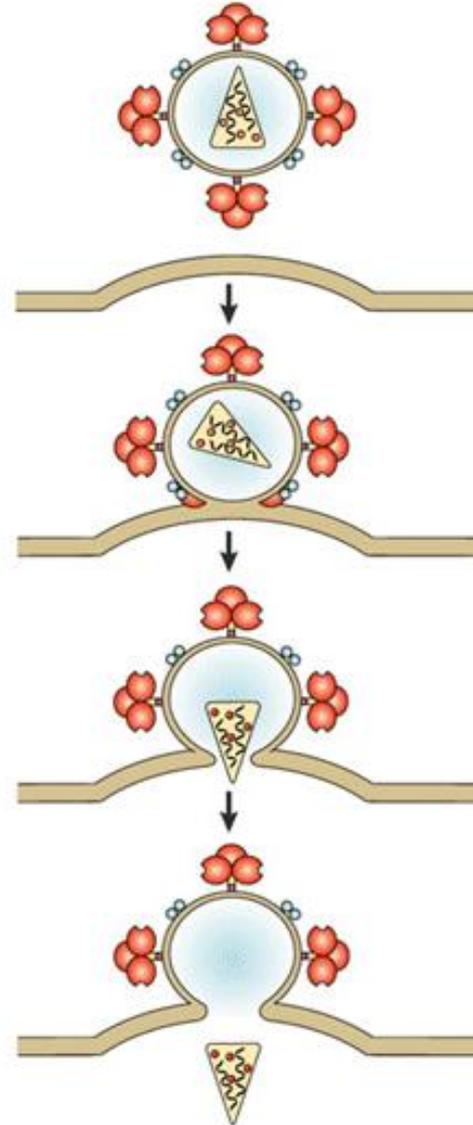
REPLICAÇÃO VIRAL

Penetração

a Endocytic route:
clathrin-mediated
endocytosis and
penetration

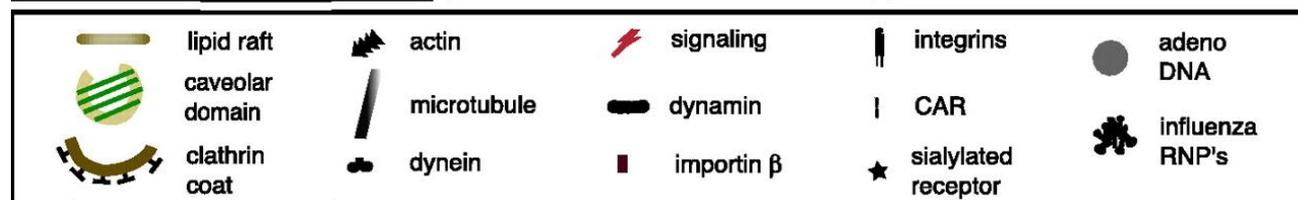
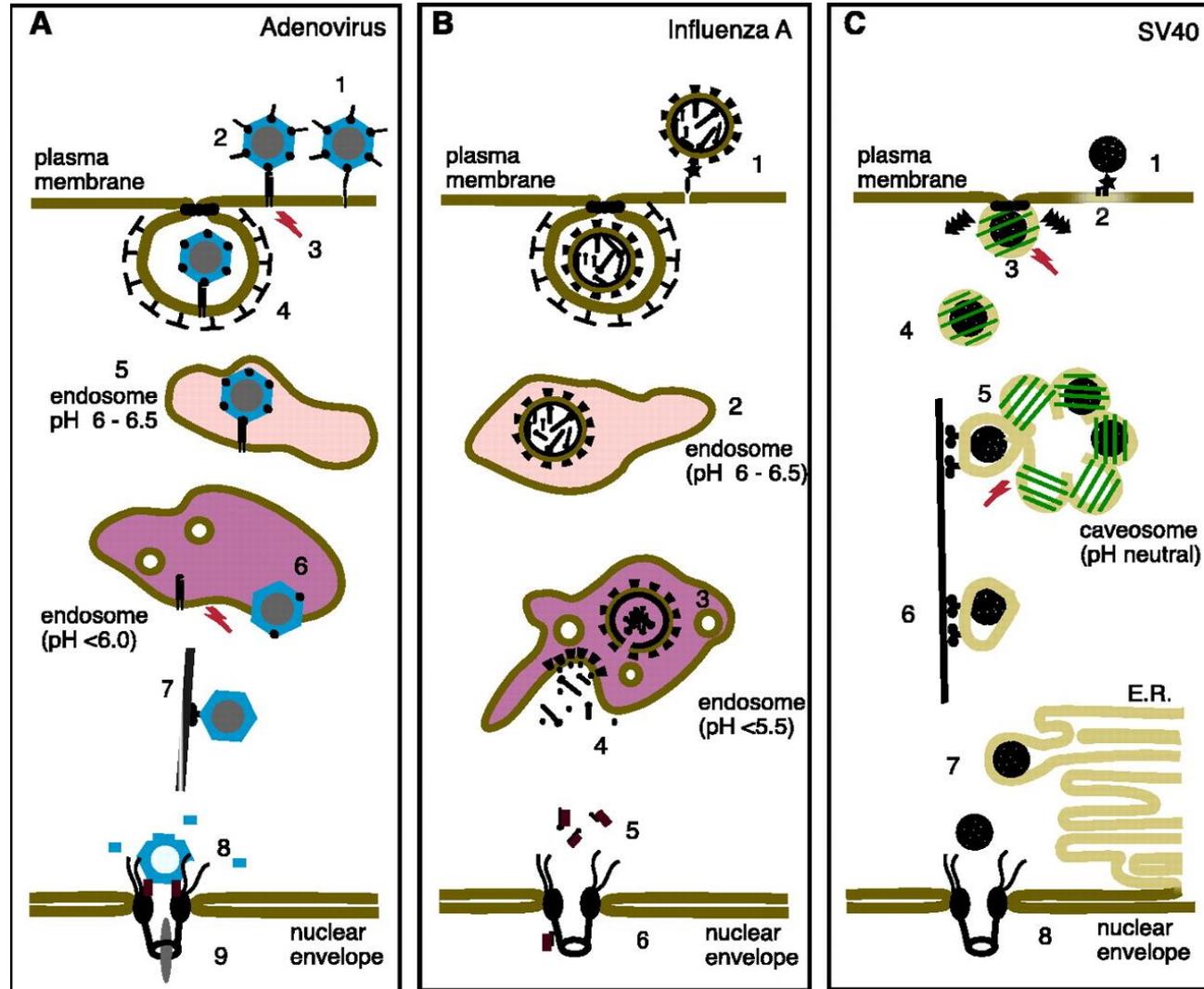


b Non-endocytic route:
fusion at the cell surface



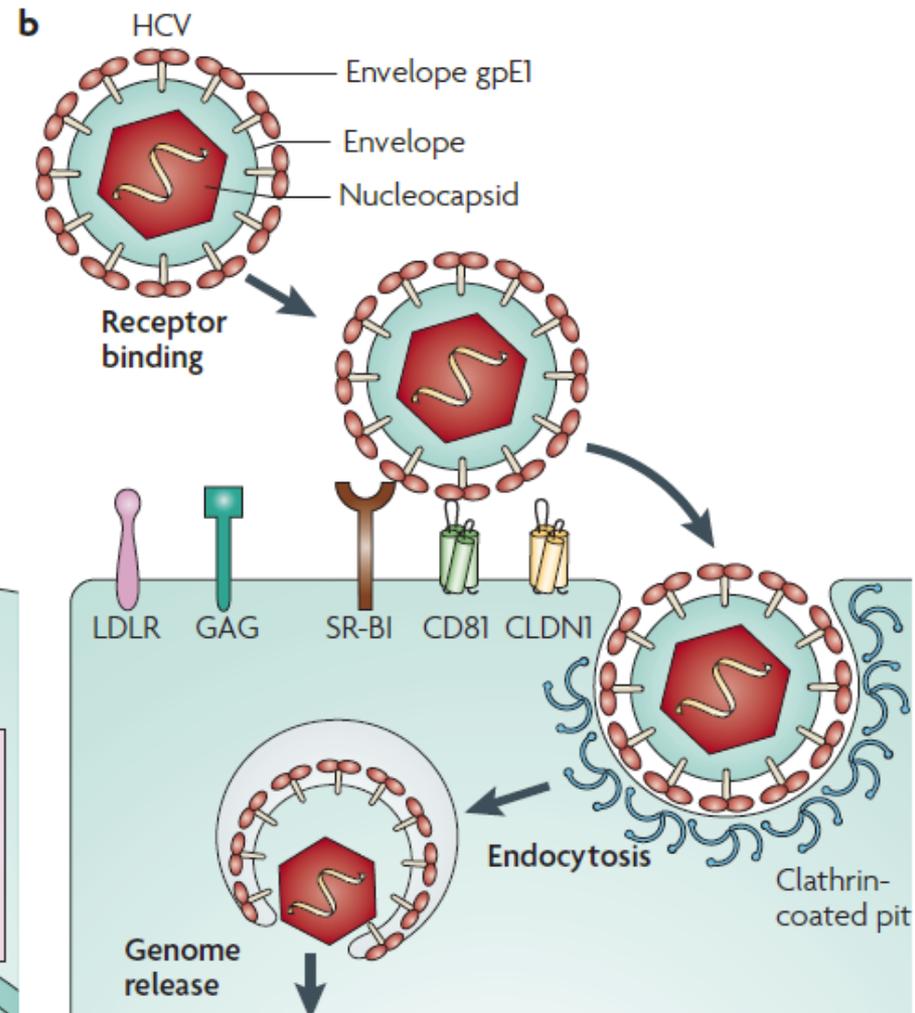
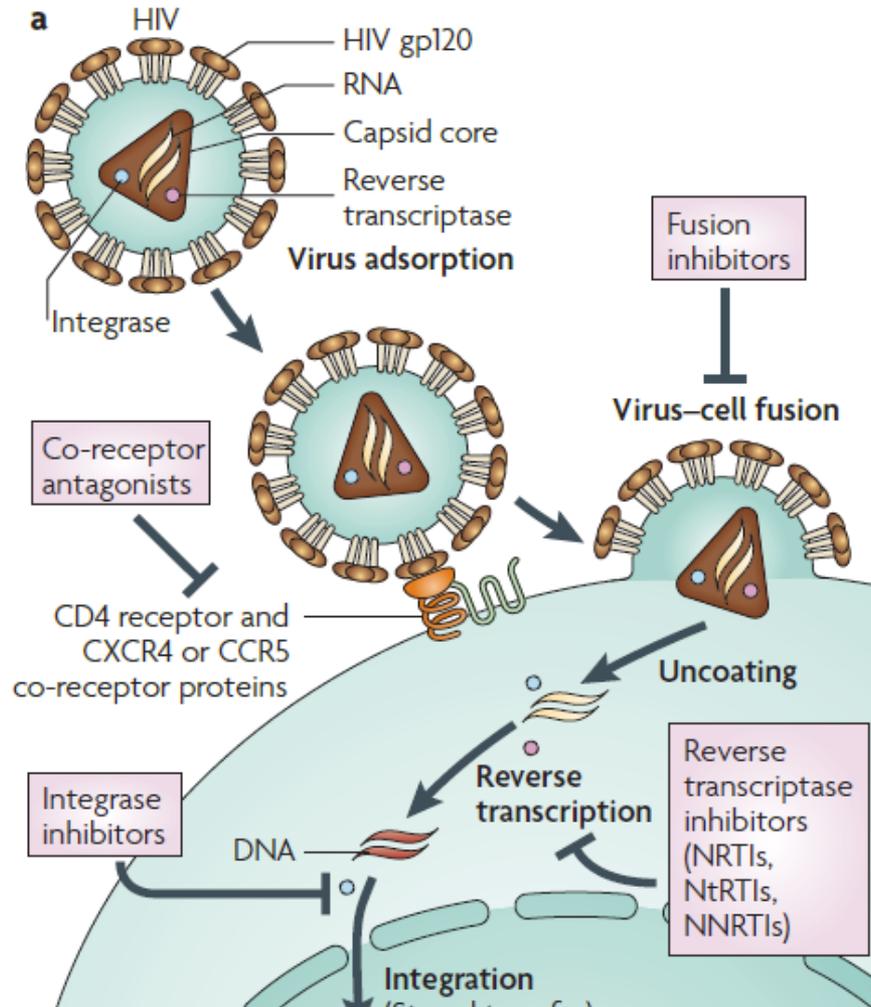
REPLICAÇÃO VIRAL

Penetração



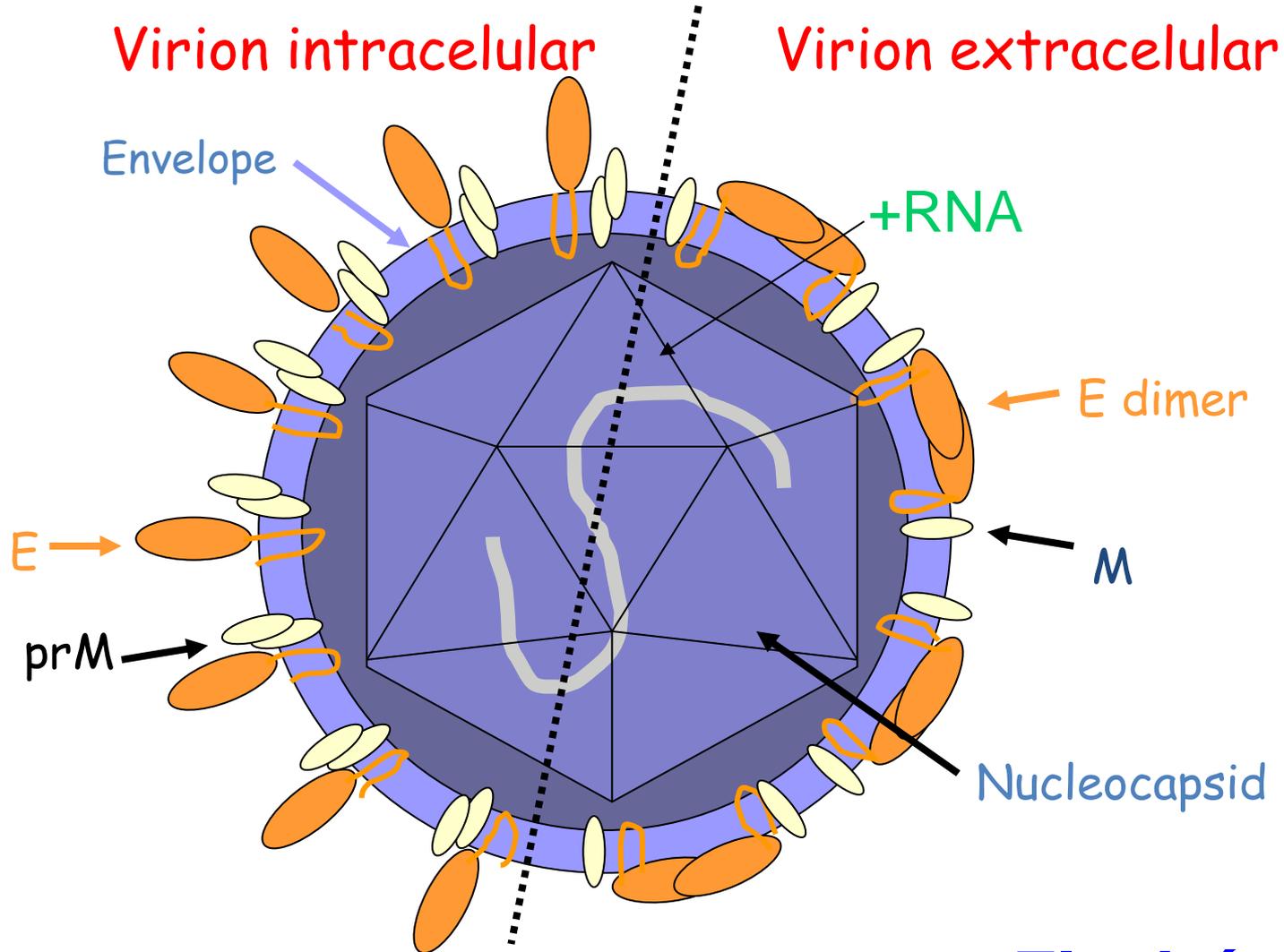
REPLICAÇÃO VIRAL

Penetração



REPLICAÇÃO VIRAL

Penetração e adsorção

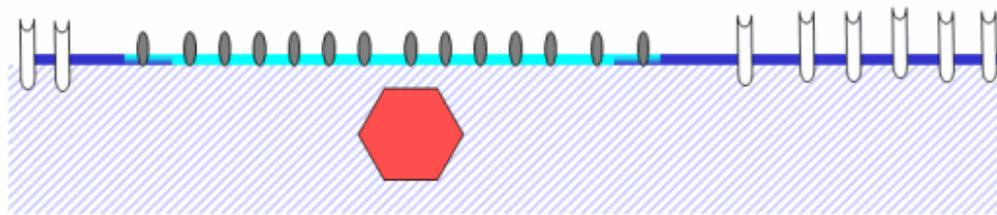
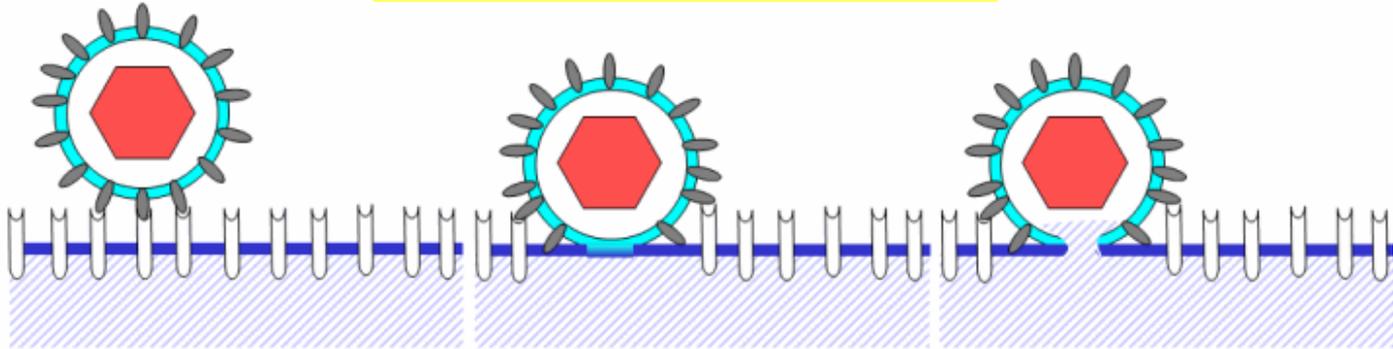


Flavivírus

40 a 60 nm

REPLICAÇÃO VIRAL

Penetração



virus do herpes, paramixovirus, HIV

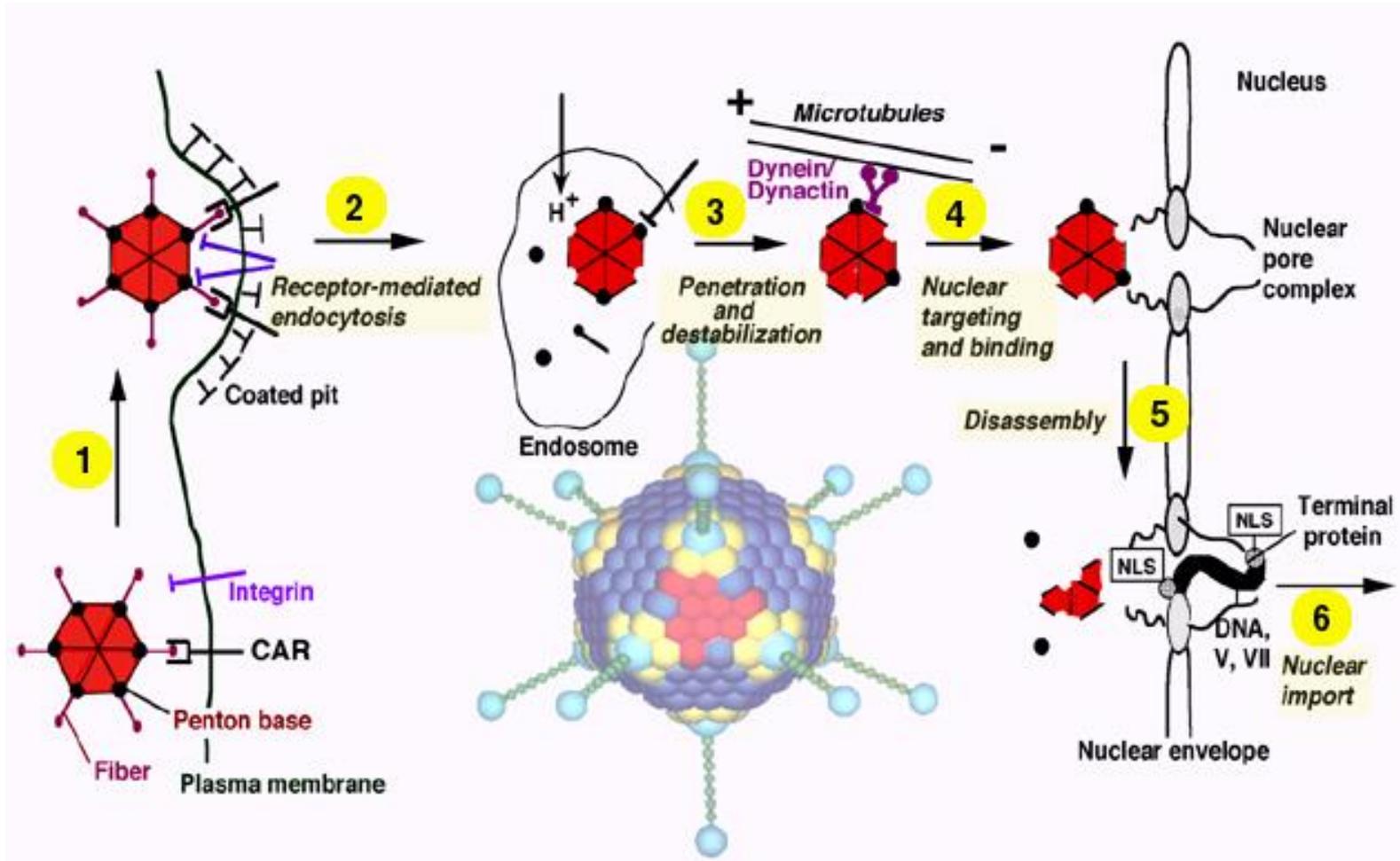
REPLICAÇÃO VIRAL

Desnudamento

- Desmantelamento parcial ou total do capsídeo viral e conseqüente liberação do ácido nucléico:
 - direto no citoplasma
 - após acidificação da vesícula endossômica
 - no poro nuclear

REPLICAÇÃO VIRAL

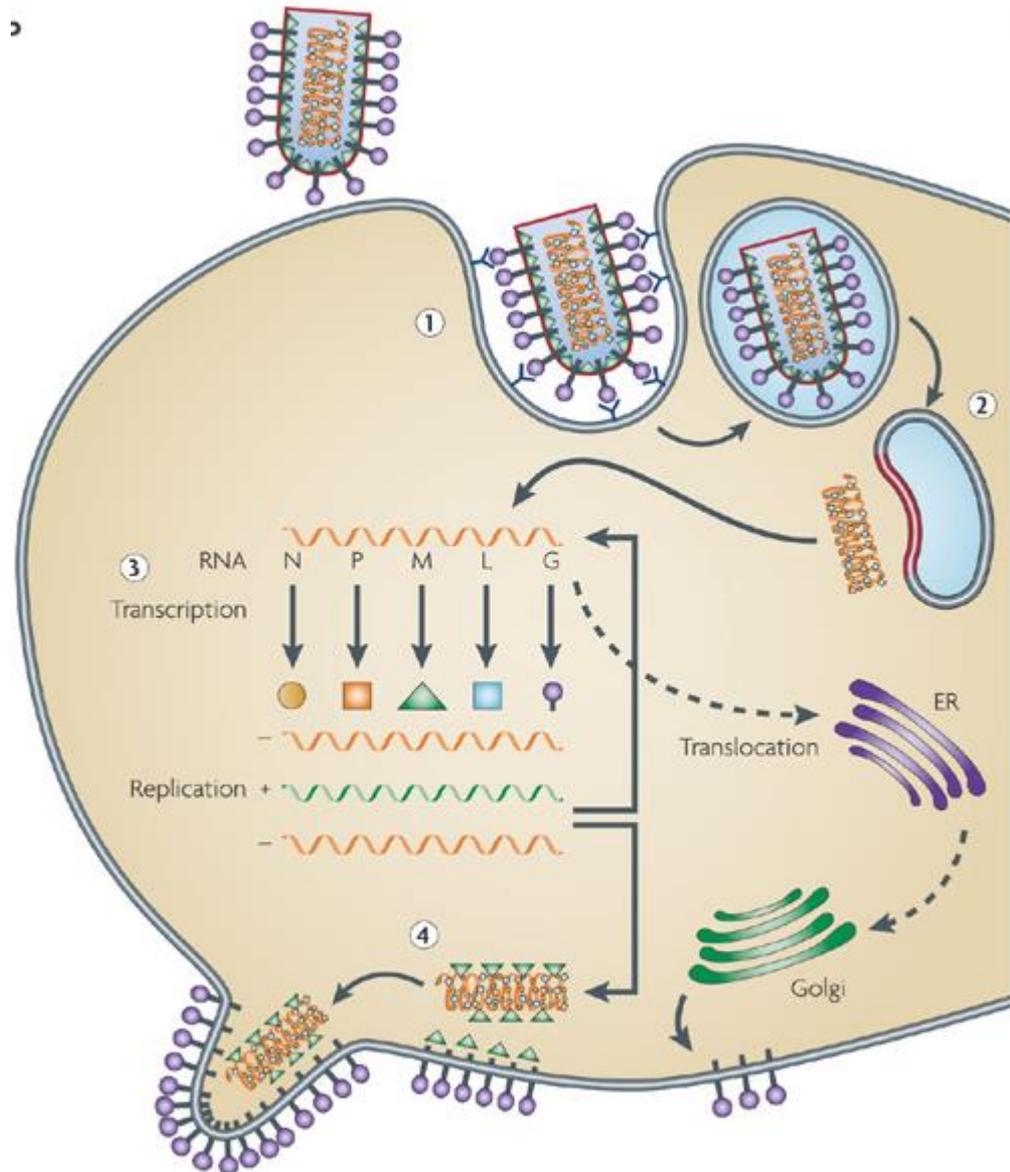
Desnudamento



REPLICAÇÃO VIRAL

Desnudamento

Vírus da Raiva



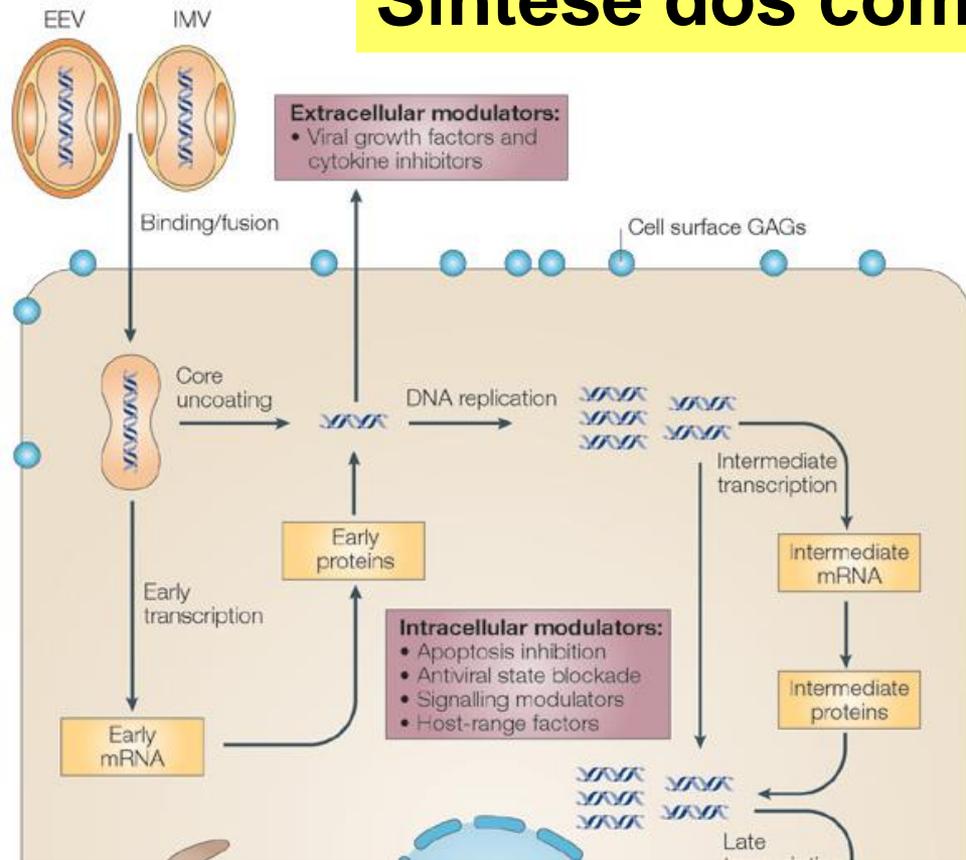
REPLICAÇÃO VIRAL

Síntese dos componentes virais

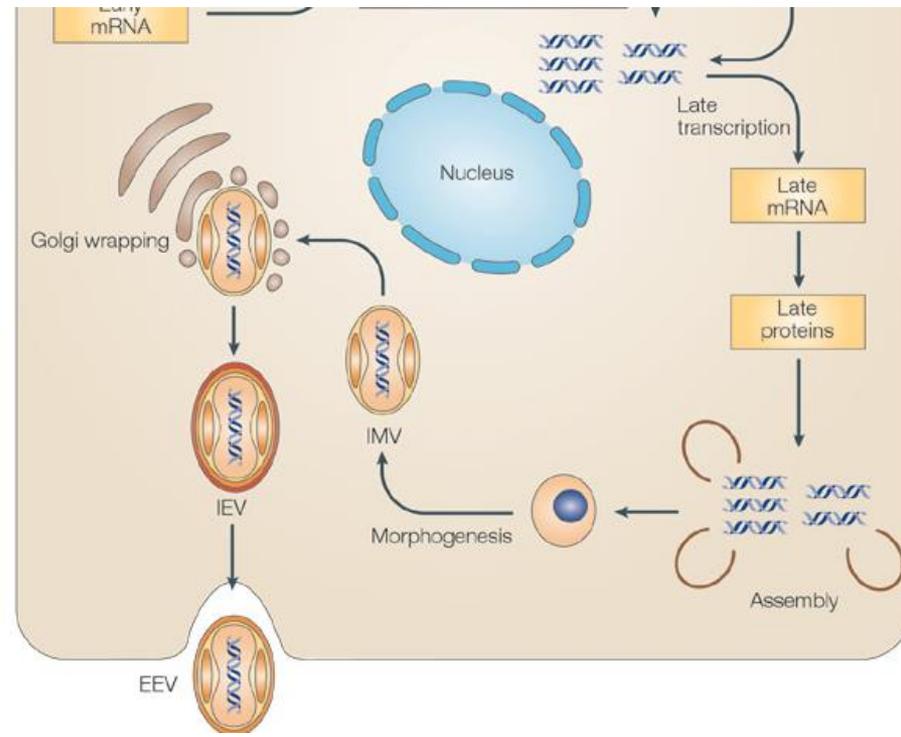
- Síntese de proteínas:
 - Transcrição dos RNAs mensageiros
 - precoces – proteínas não estruturais
 - tardios – proteínas estruturais
 - Síntese nos ribossomos
 - ou no retículo endoplasmático
- Ácido nucléico – genômico
 - RNA – no citoplasma
 - DNA – no núcleo

REPLICAÇÃO VIRAL

Síntese dos componentes virais

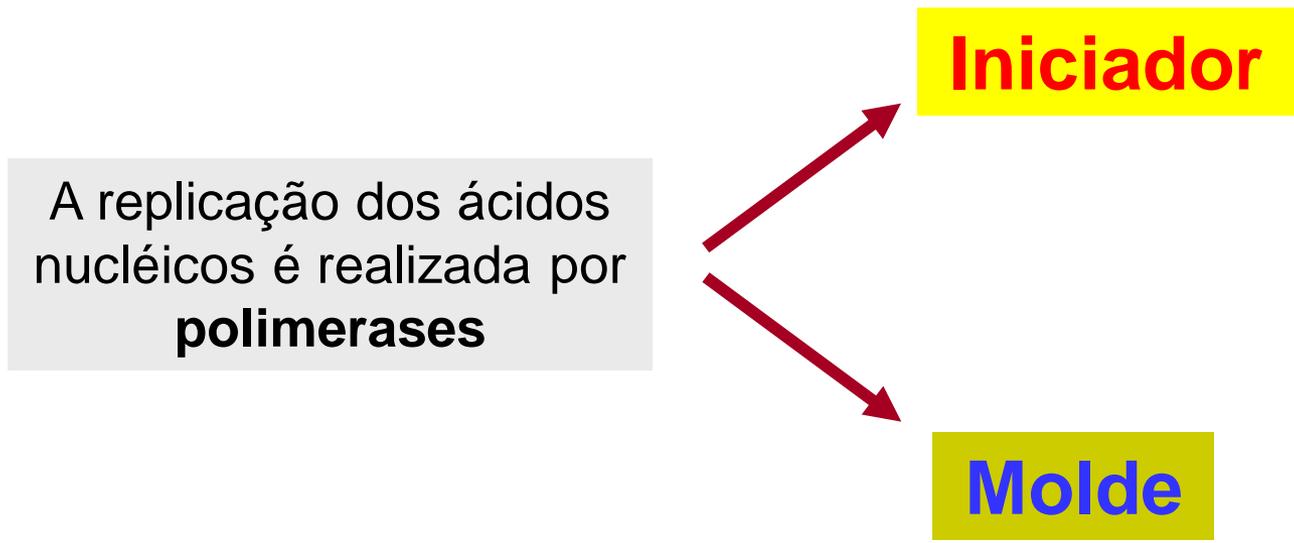


poxvírus

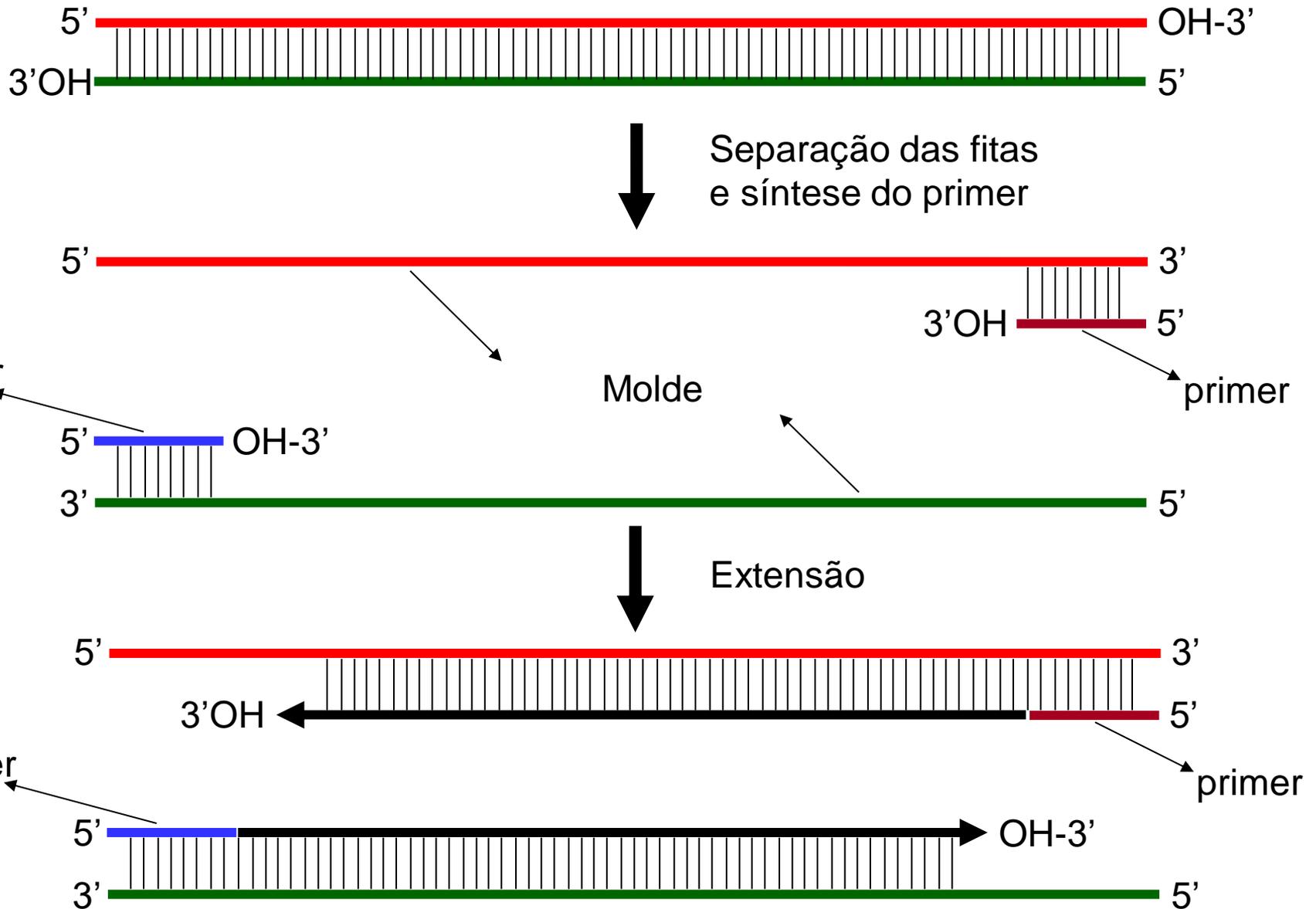


Mecanismos de replicação do material genético viral

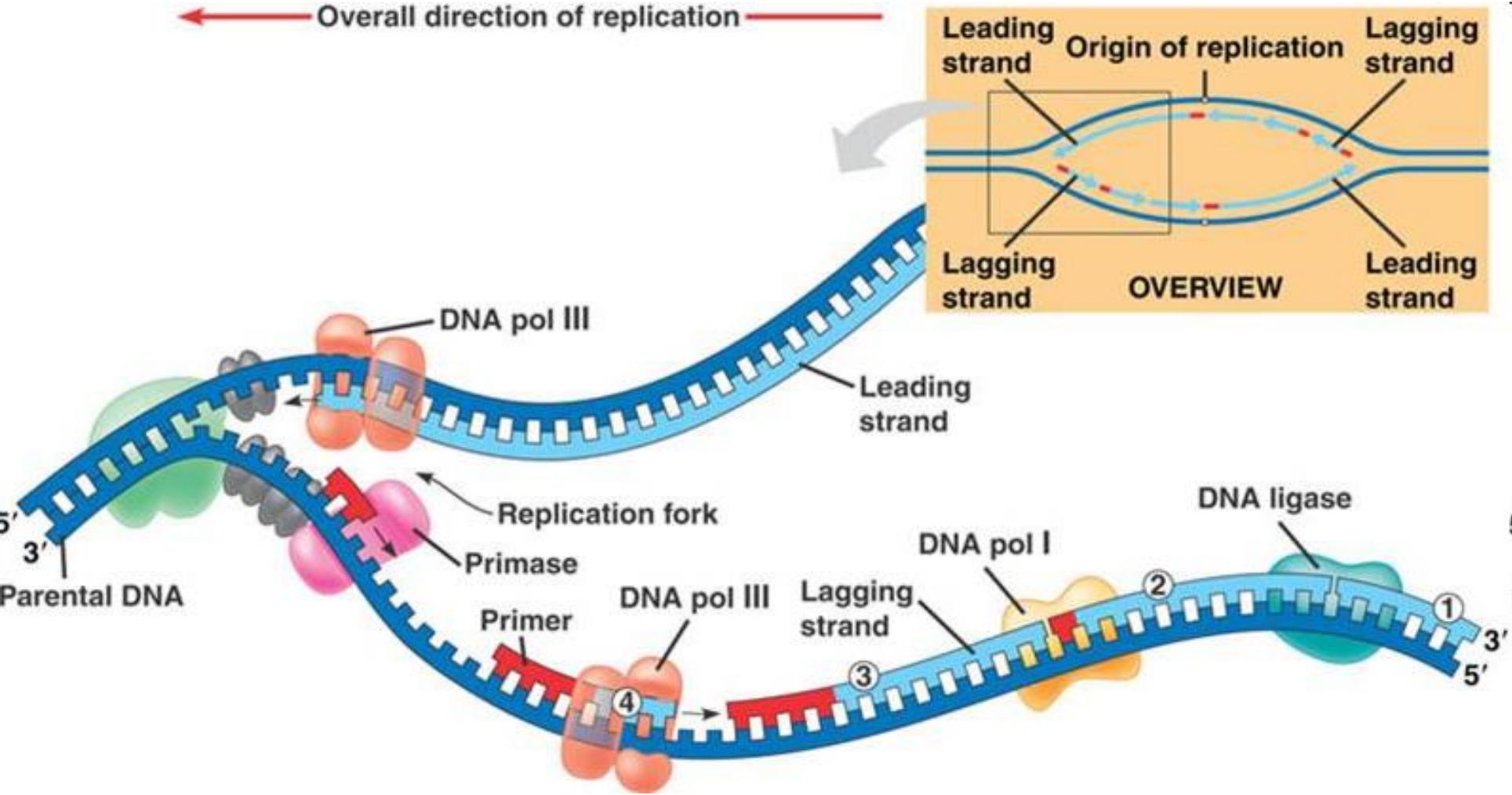
REPLICAÇÃO DOS ÁCIDOS NUCLÉICOS



REPLICAÇÃO DOS ÁCIDOS NUCLÉICOS



REPLICAÇÃO DO DNA



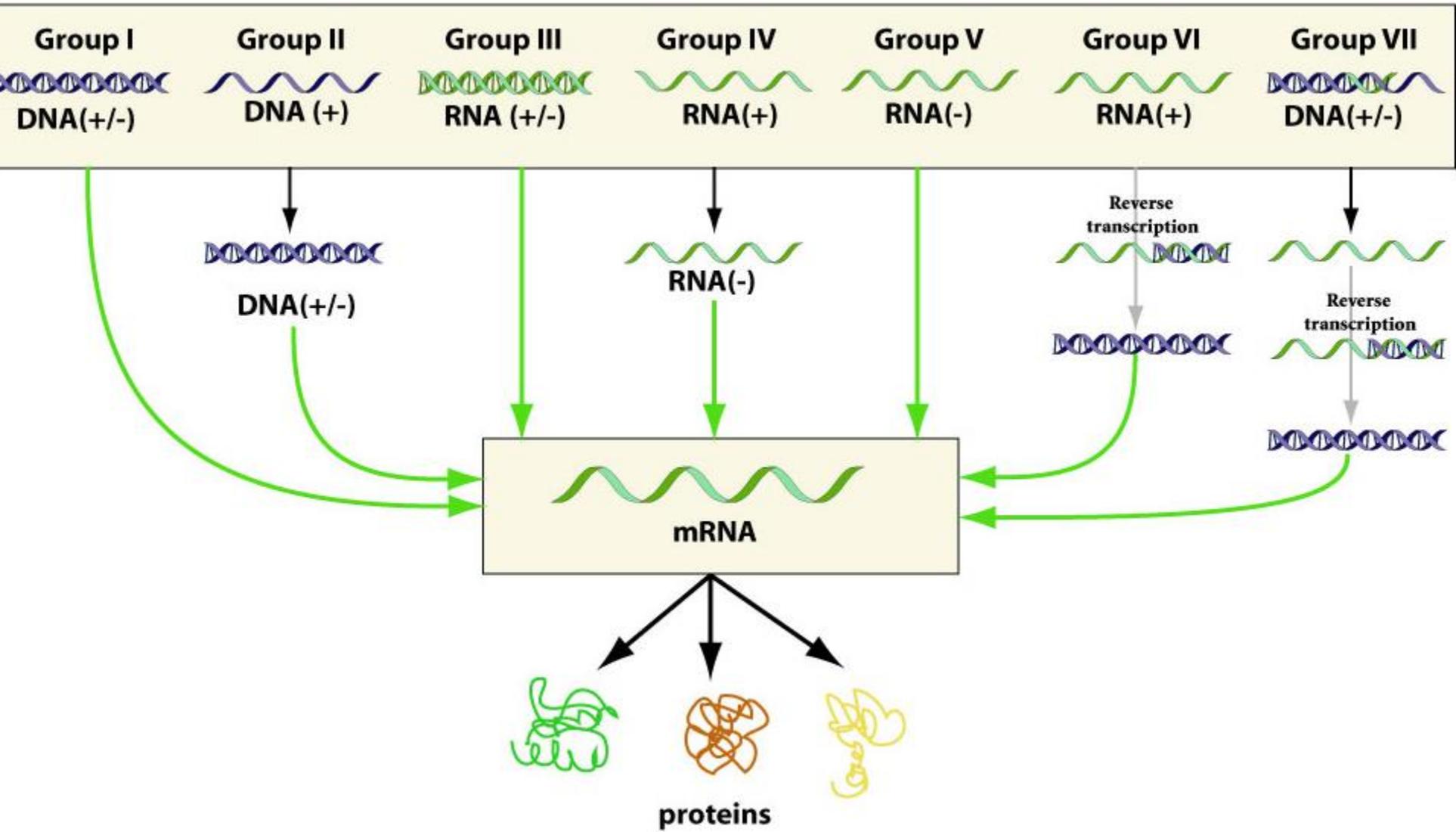
REPLICAÇÃO VIRAL

A estratégia de replicação dos vírus depende da natureza do genoma!!!

1. DNA dupla fita (Adenovírus; Herpesvírus; Poxvírus, etc)
2. DNA simples fita (+) (Parvovírus)
3. RNA dupla fita (Reovírus; Birnavírus)
4. RNA simples fita (+) (Picornavírus; Togavírus, etc)
5. RNA simples fita (-) (Orthomixovírus, Rhabdovírus, etc)
6. RNA simples fita (+) com intermediário de DNA (Retrovírus)
7. DNA dupla fita com intermediário de RNA (Hepadnavírus)

REPLICAÇÃO VIRAL

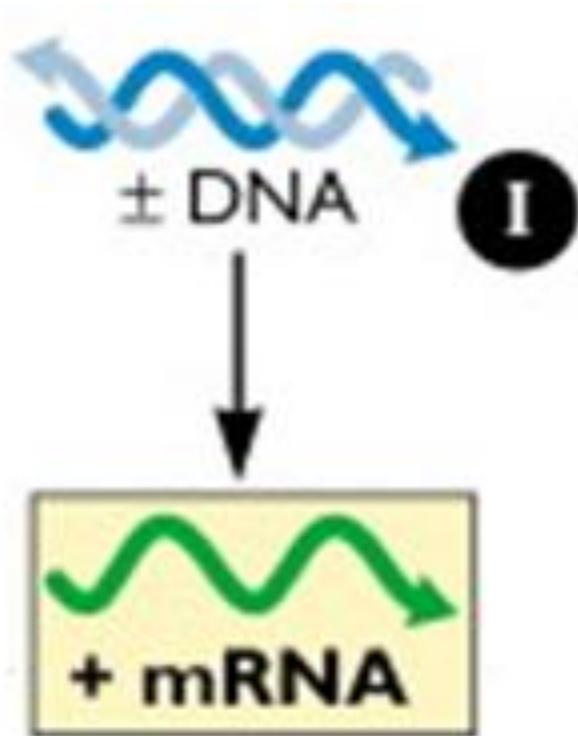
Sistema de Baltimore



**MECANISMOS DE
REPLICAÇÃO VIRAL:
VÍRUS DE DNA**

REPLICAÇÃO VIRAL

Sistema de Baltimore



Adenoviridae
Baculoviridae
Hepadnaviridae
Herpesviridae
Iridoviridae
Papillomaviridae
Polyomaviridae
Poxviridae

Alguns (ex. *adenoviridae*) replicam no núcleo celular utilizando enzimas celulares. Outros (ex. *poxviridae*) replicam no citoplasma utilizando enzimas próprias.

REPLICAÇÃO VIRAL

- A replicação do DNA viral sempre requer a síntese de pelo menos uma proteína viral, às vezes várias.
- Vírus simples dependem mais das proteínas da célula hospedeira.
- Vírus complexos codificam muitas das proteínas necessárias para sua replicação (pero não todas).

REPLICAÇÃO VIRAL

A origem da polimerase

- Vírus pequenos de DNA não codificam um sistema de replicação completo.
 - Codificam proteínas que manipulam a célula hospedeira.
 - *Papillomaviridae, Polyomaviridae, Parvoviridae*
- Vírus complexos codificam boa parte do seu sistema de replicação.
 - *Herpesviridae, Adenoviridae, Poxvoviridae*

REPLICAÇÃO VIRAL

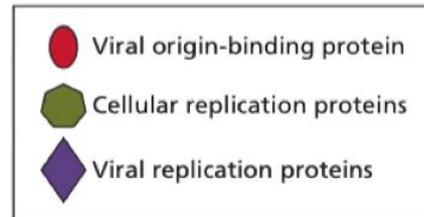
Proteínas virais

- DNA polimerase e proteínas acessórias.
- Proteínas que reconhecem a origem de replicação e proteínas acessórias.
- Exonucleases
- Enzimas para o metabolismo de ácidos nucleicos

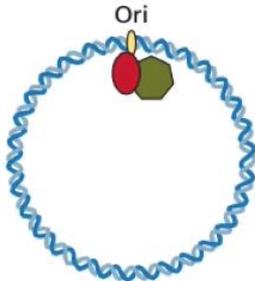
REPLICAÇÃO VIRAL

Diversas estruturas genômicas

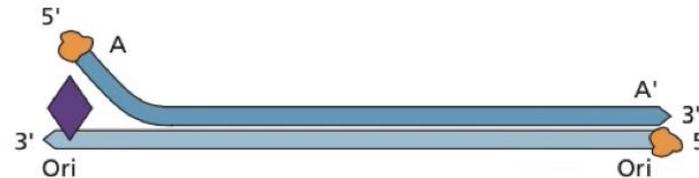
A Adenovirus-associated virus type 2 (parvovirus), 4680 bp



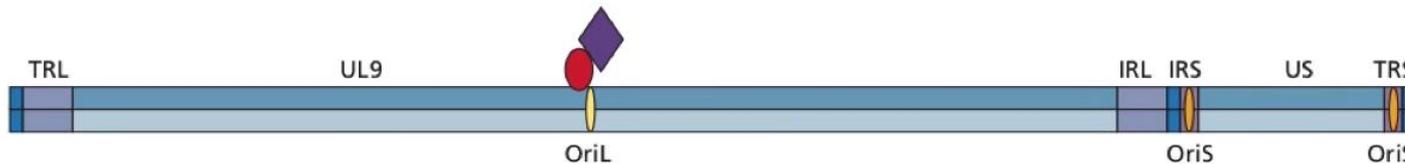
B Simian virus 40 (polyomavirus), 5234 bp



C Human adenovirus Type 5, 35,937 bpb



D Herpes simplex virus type 1 (Herpesvirus), ~150 kbp



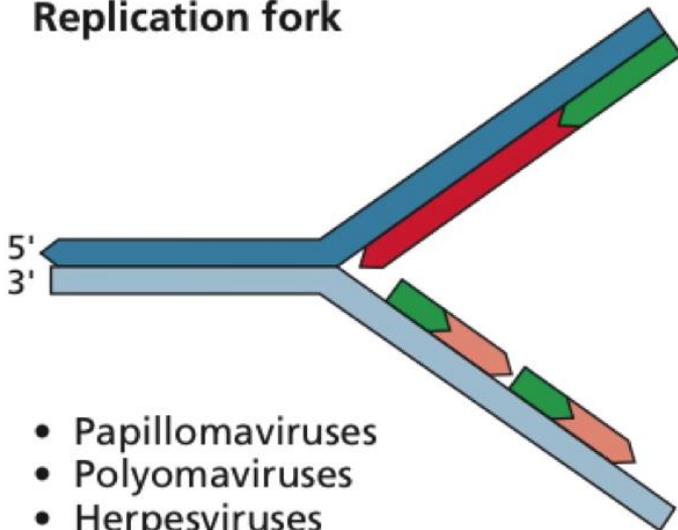
E Vaccinia virus (poxvirus), ~200 kbp



REPLICAÇÃO VIRAL

Dois mecanismos de síntese de dsDNA

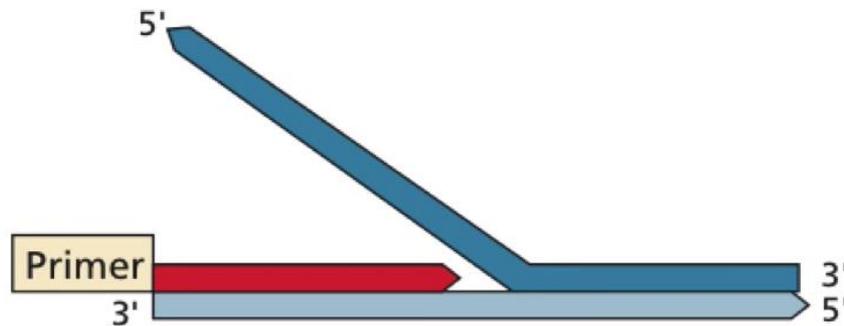
Replication fork



- Papillomaviruses
- Polyomaviruses
- Herpesviruses
- Retroviral proviruses

RNA primers

Strand displacement (primer)

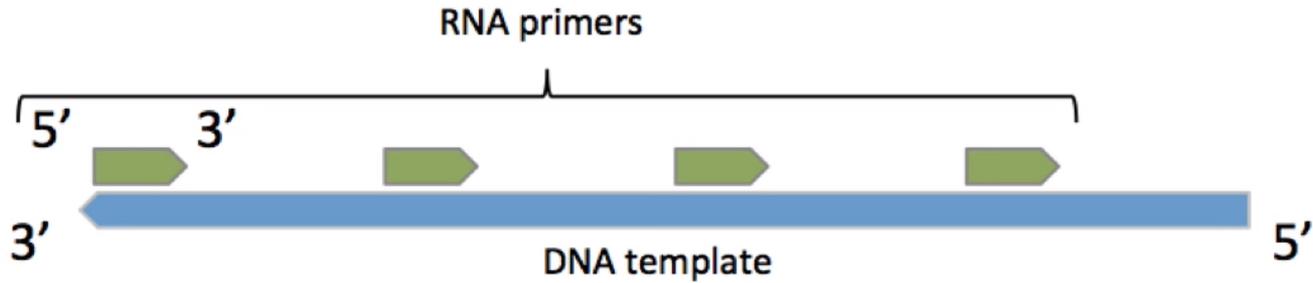


- Adenoviruses (protein)
- Parvoviruses (DNA hairpin)
- Poxviruses (DNA hairpin)

Never RNA primed

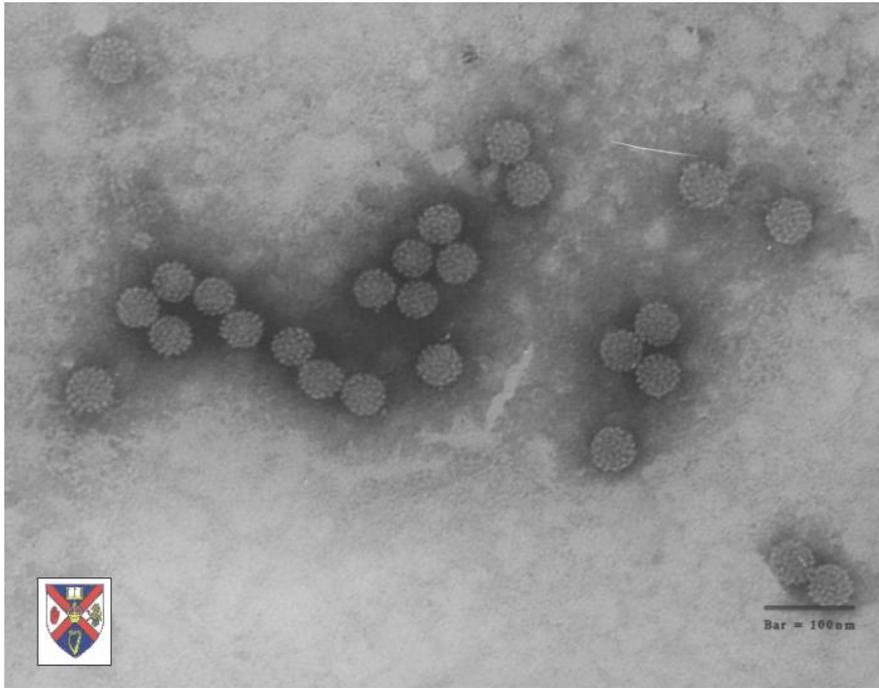
REPLICAÇÃO VIRAL

O problema da extremidade 5'

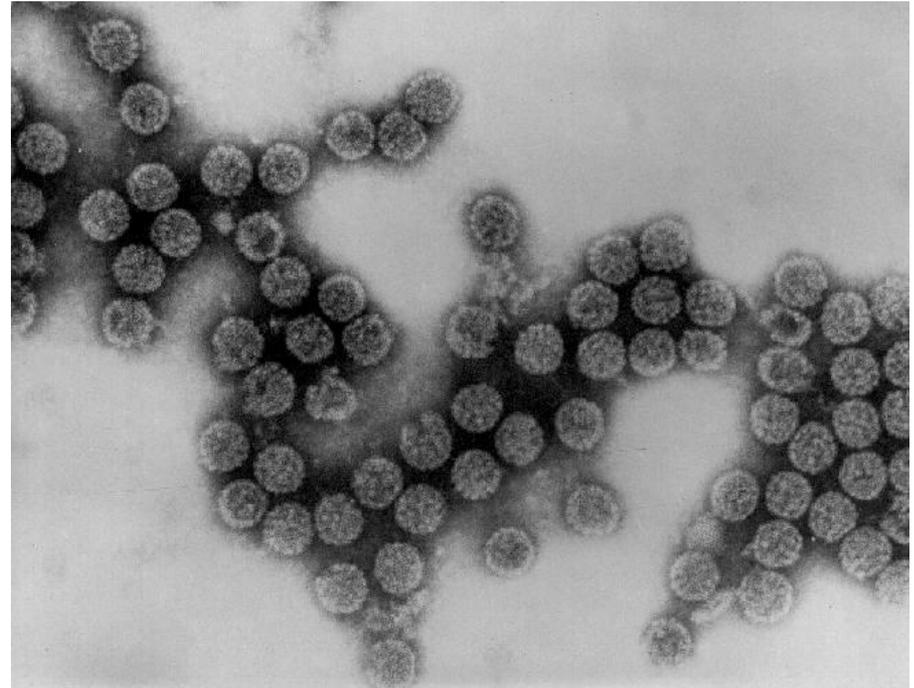


REPLICAÇÃO VIRAL

POLIOMAVÍRUS E PAPILOMAVÍRUS



Papilomavírus

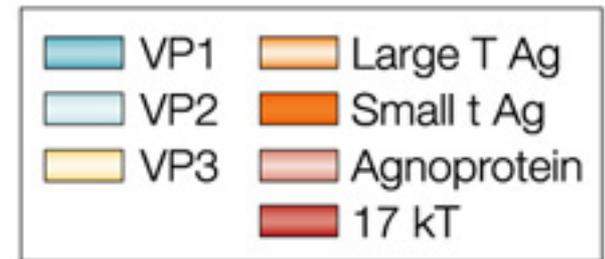
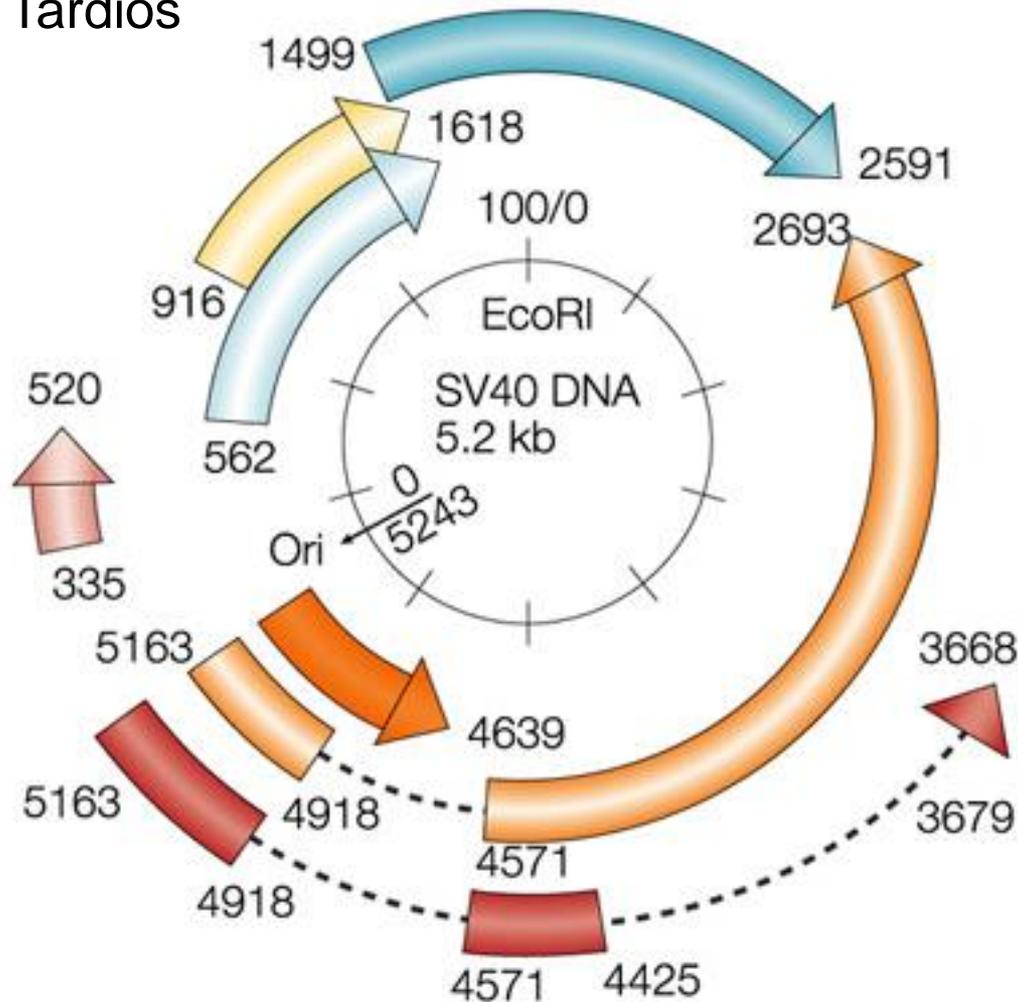


vírus SV40

REPLICAÇÃO VIRAL

POLIOMAVÍRUS

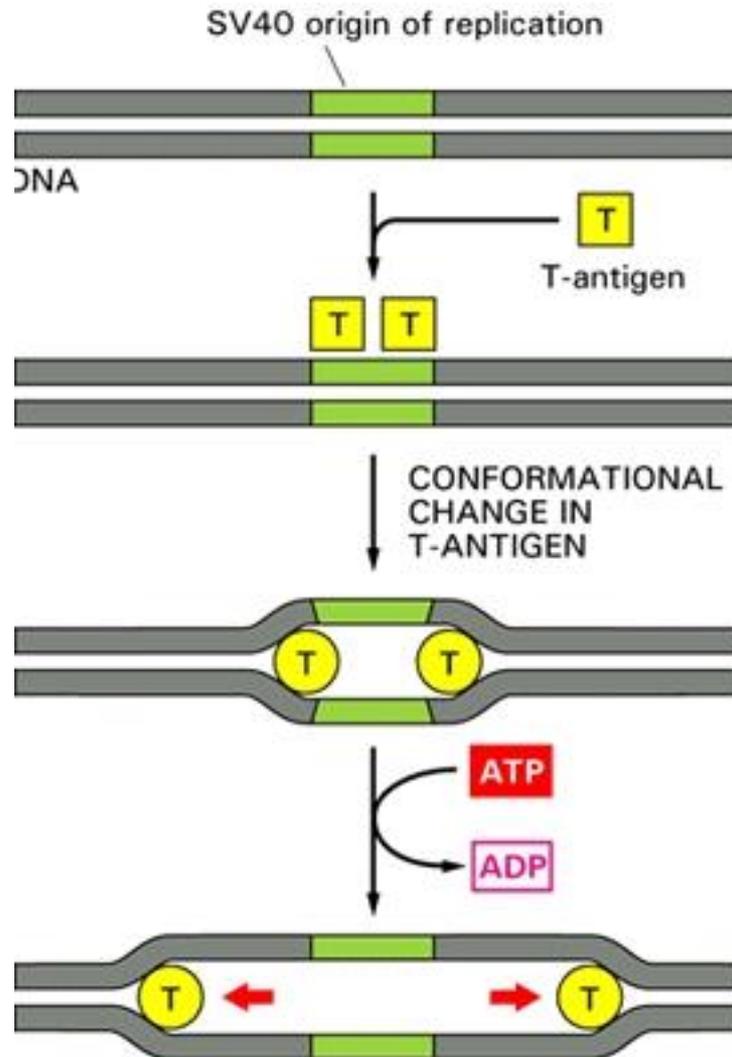
Genes Tardios



Genes precoces

REPLICAÇÃO VIRAL

POLIOMAVÍRUS



O antígeno T tem atividade de helicase.

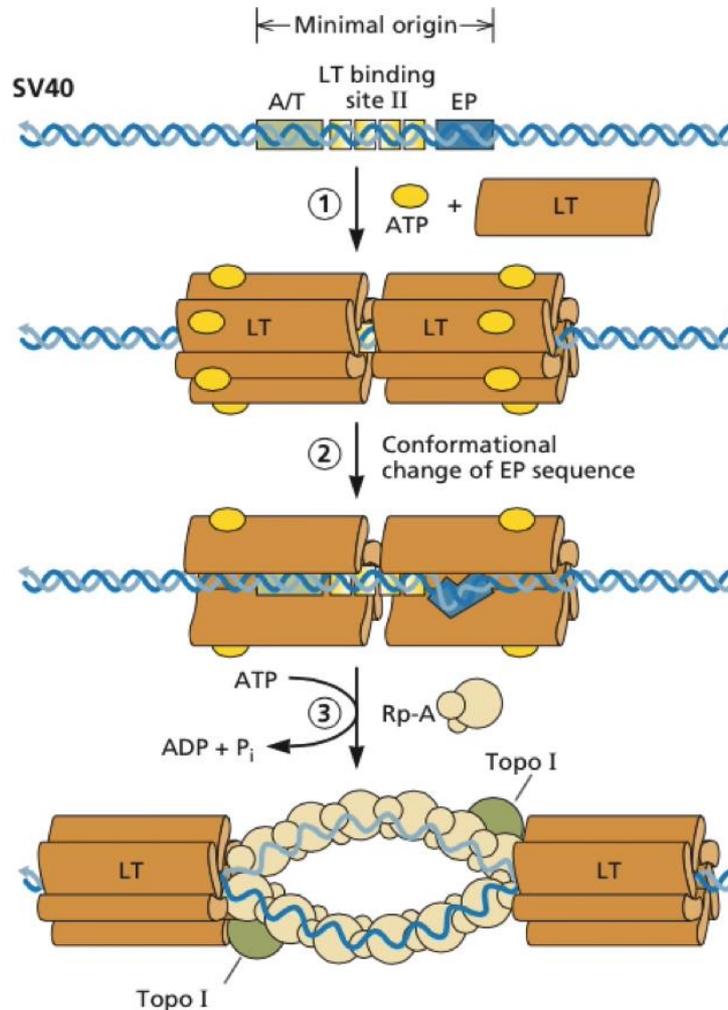
AgT reconhece a origem de replicação

A síntese de DNA é realizada

REPLICAÇÃO VIRAL

POLIOMAVÍRUS

Recognition and unwinding of SV40 origin



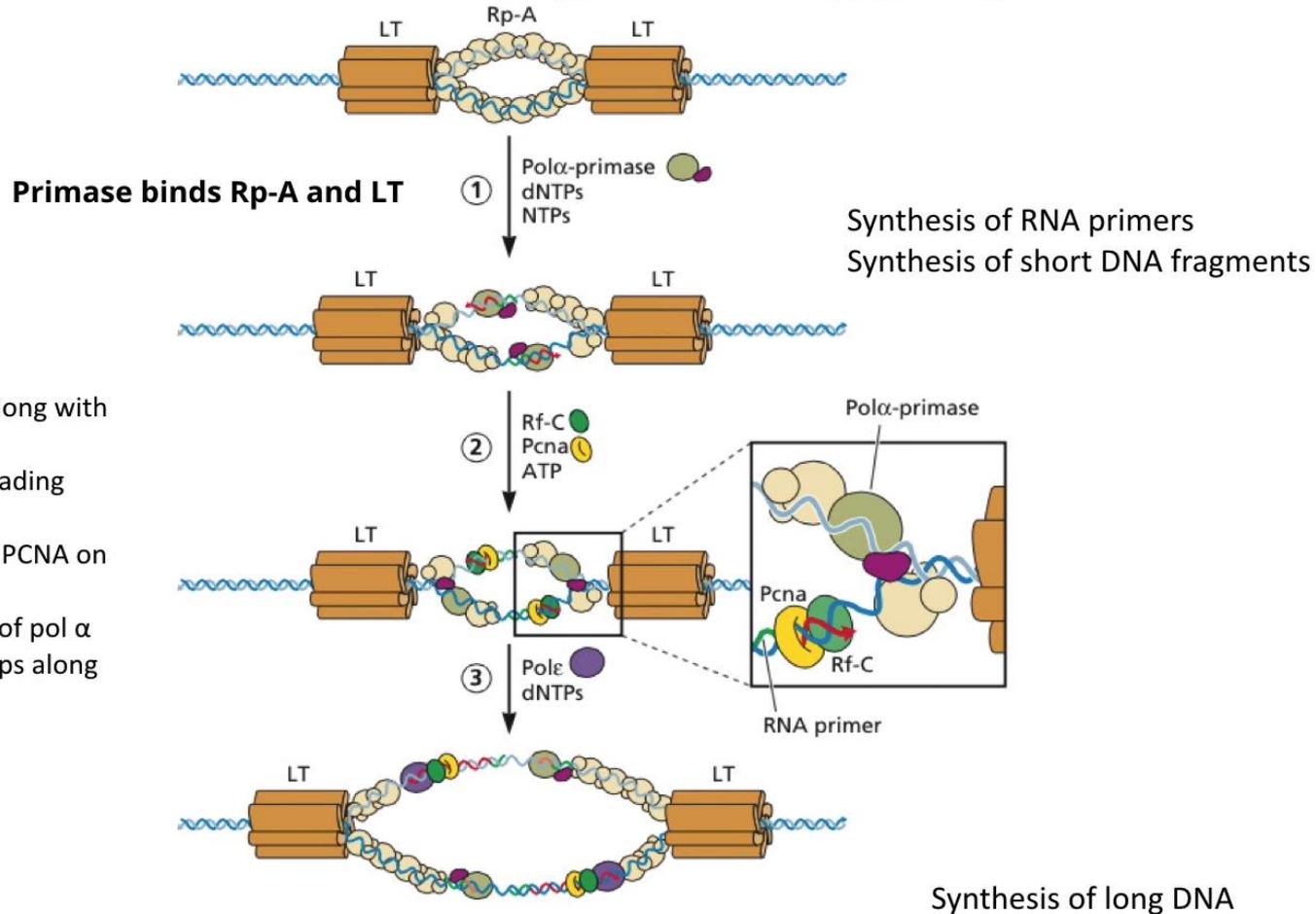
Rp-A binds LT!

T has 3'-5' helicase activity

REPLICAÇÃO VIRAL

POLIOMAVÍRUS

Synthesis of leading and lagging strands

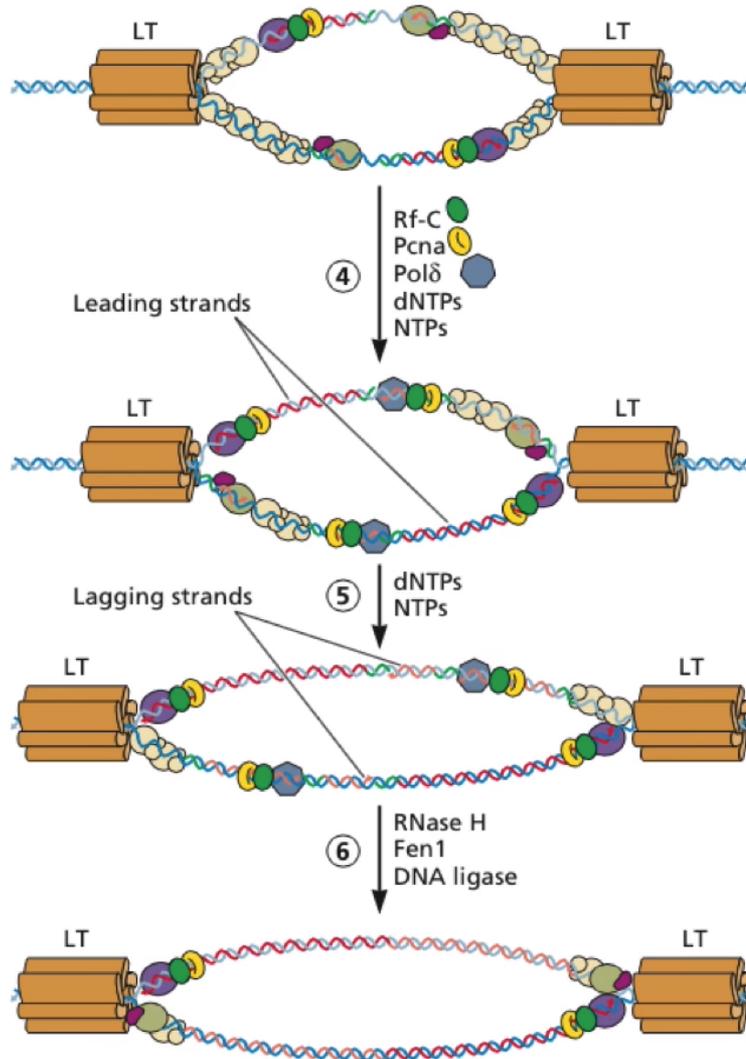


Rf-C binds 3'OH along with PCNA and pol δ
—RF-C a clamp loading protein
—Allows entry of PCNA on DNA
—Causes release of pol α
Form sliding clamps along DNA

REPLICAÇÃO VIRAL

POLIOMAVÍRUS

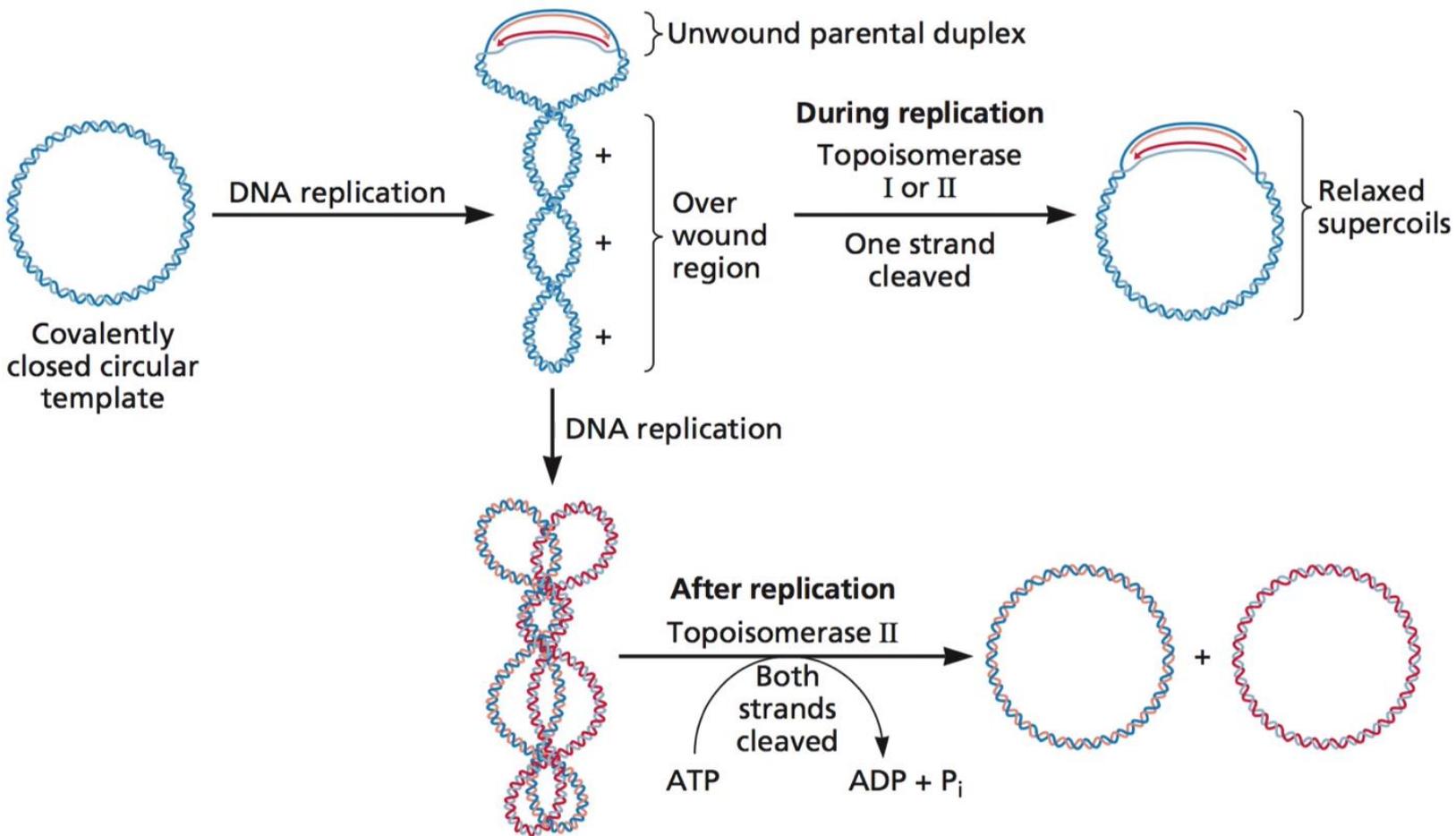
Synthesis of leading and lagging strands



REPLICAÇÃO VIRAL

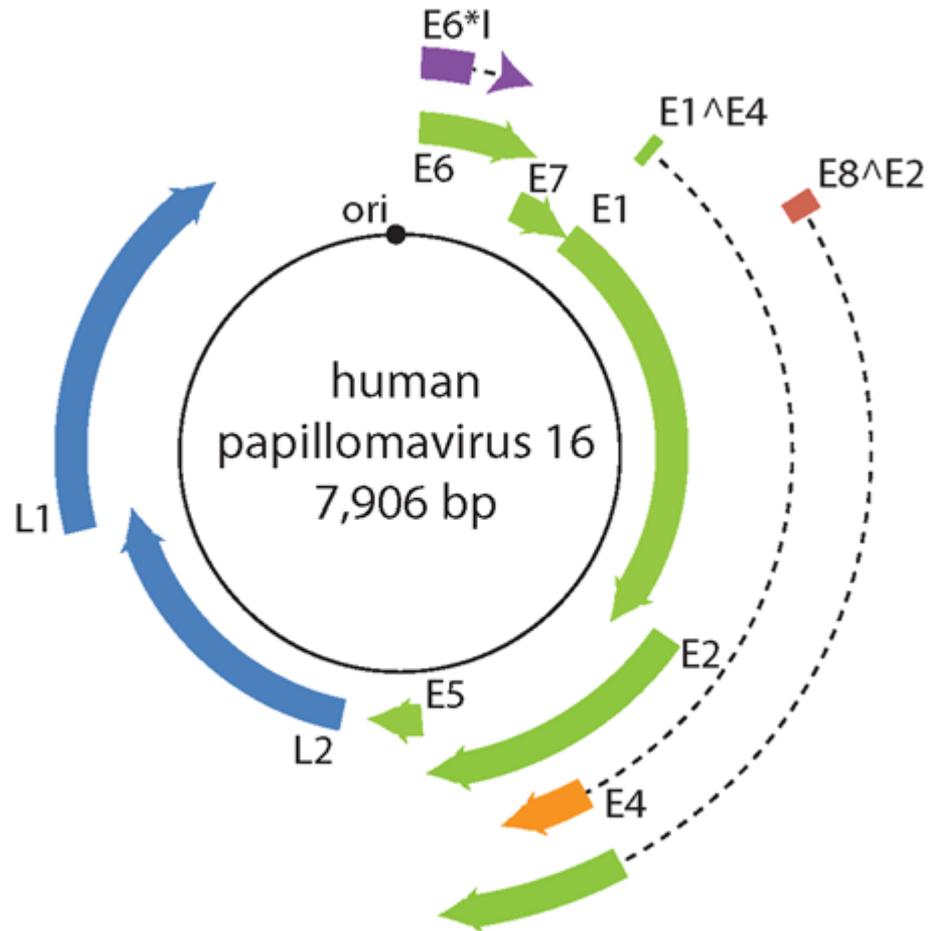
POLIOMAVÍRUS

Function of topoisomerases



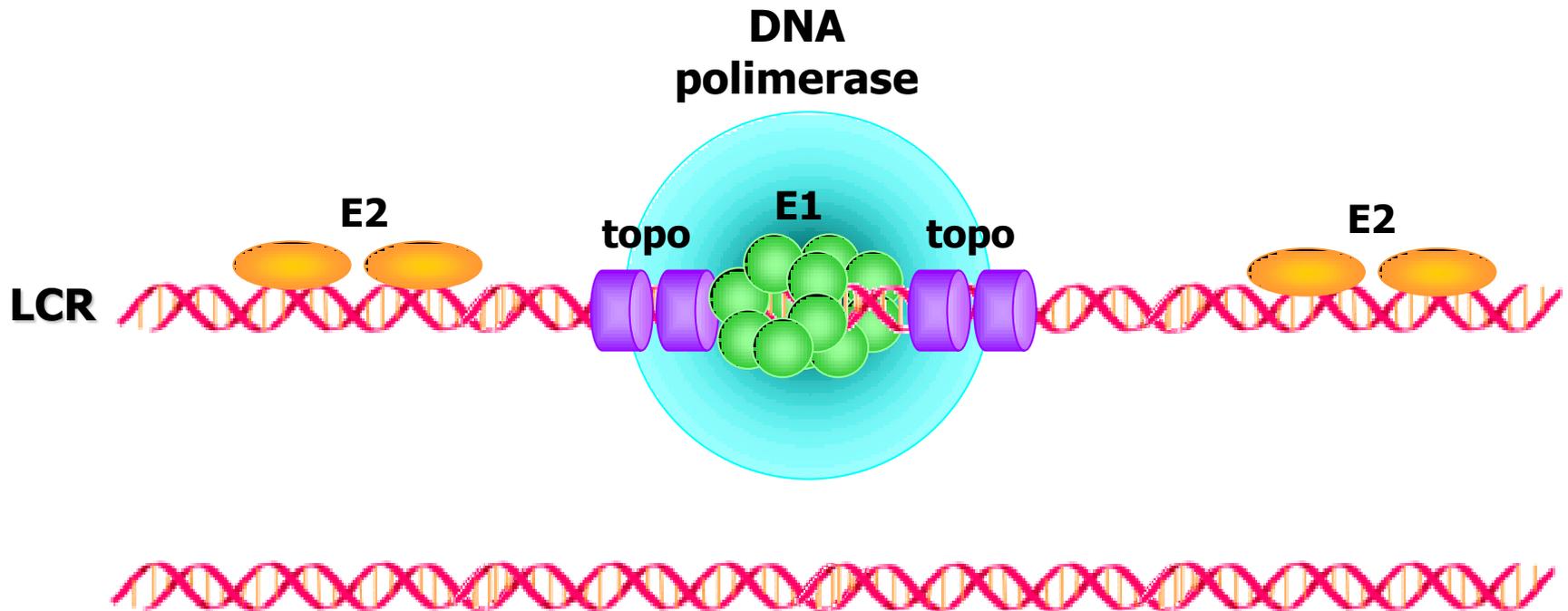
REPLICAÇÃO VIRAL

PAPILOMAVÍRUS



REPLICAÇÃO VIRAL

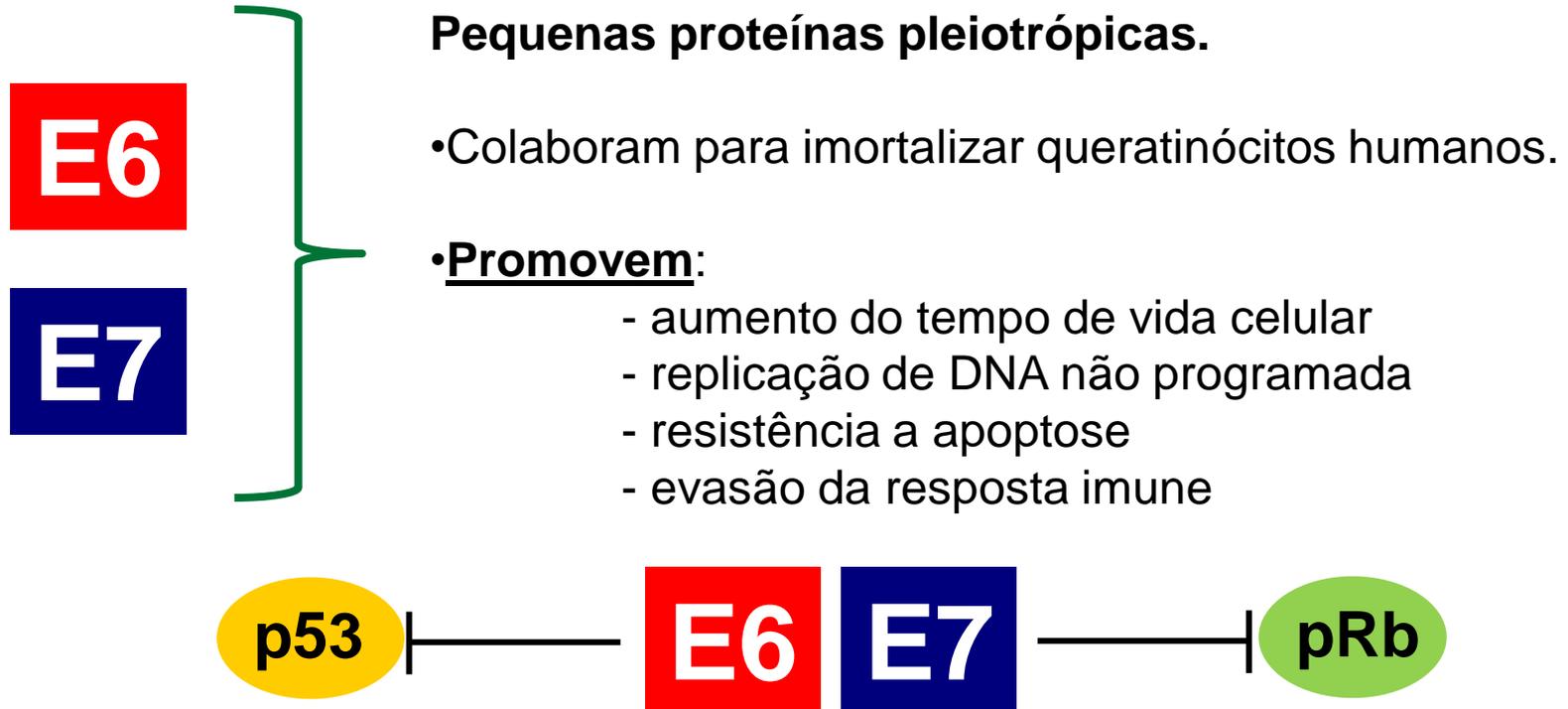
PAPILOMAVÍRUS



Ação combinada de proteínas virais e celulares

REPLICAÇÃO VIRAL

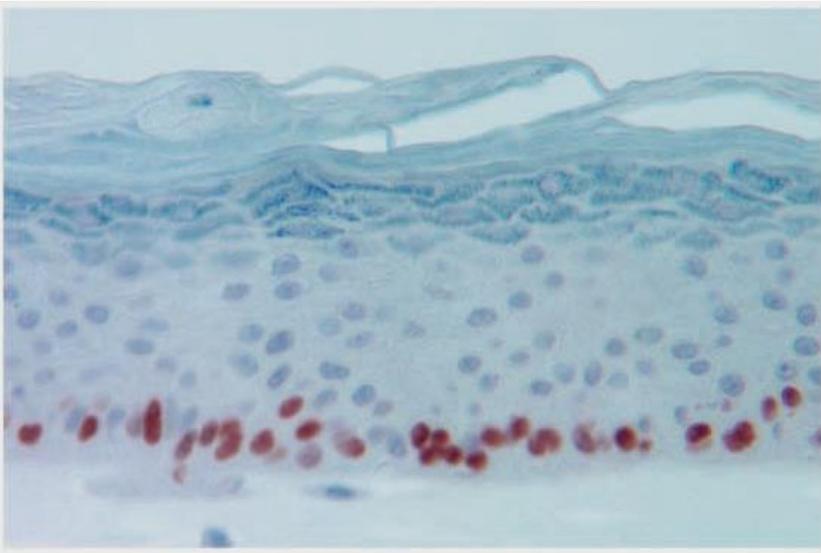
- A amplificação do genoma do HPV ocorre nas camadas diferenciadas do epitélio. Portanto, o HPV deve induzir a síntese de DNA em células comprometidas em diferenciação terminal.



- Existem diferenças funcionais entre E6 e E7 de HPV de alto e baixo risco oncogênico.

E7 e a regulação do ciclo celular

- A expressão de E7 induz a síntese não programada de DNA e desacopla este processo da diferenciação celular



REPLICAÇÃO VIRAL

Características importantes da estratégia de replicação dos poliomavírus e papilomavírus

- Funções precoces e tardias
- Proteínas multifuncionais (ex., Antígeno T, E6 e E7)
- A célula hospedeira proporciona a maquinaria para síntese de RNA, modificação do RNA, síntese de DNA e histonas para o empacotamento do DNA.

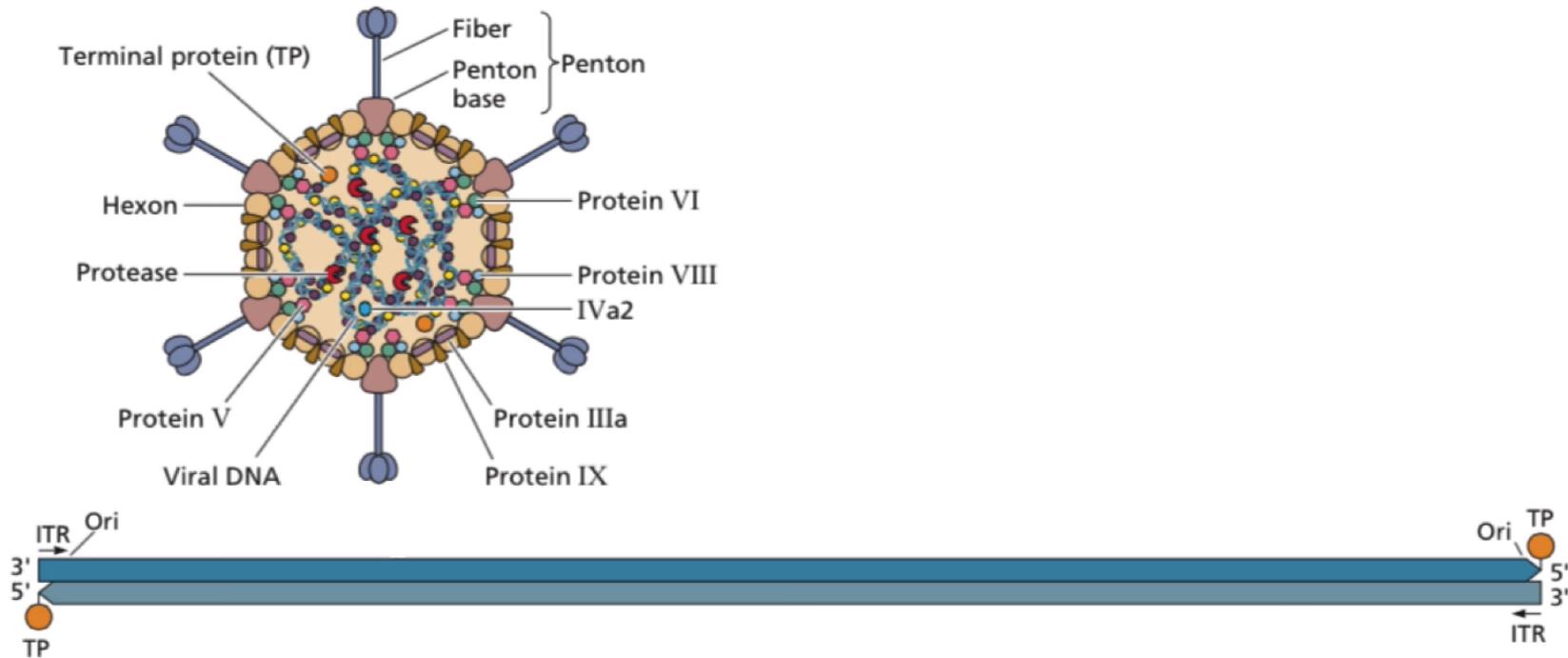
REPLICAÇÃO VIRAL

ADENOVÍRUS

- Os adenovírus utilizam a RNA polimerase da célula hospedeira.
- Os adenovírus codificam a própria DNA polimerase (proteína precoce).
- Utiliza uma proteína como “*primer*”
- O DNA é replicado pelo “*strand displacement mechanism*”.
- Não existem fragmentos de Okazaki e as duas fitas são sintetizadas em forma contínua.

REPLICAÇÃO VIRAL

O “primer” dos adenovírus é uma proteína



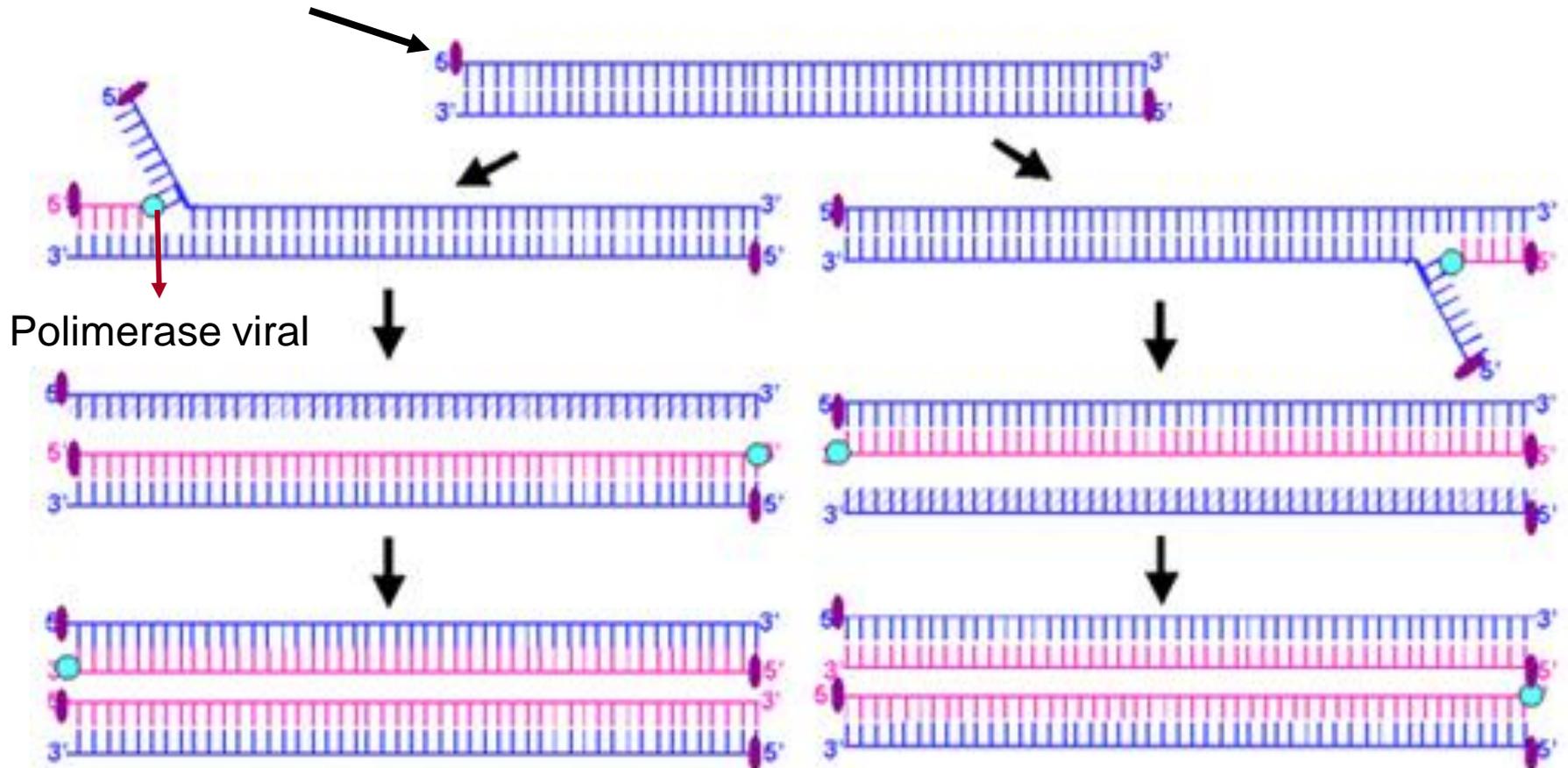
- Origens de replicação nas duas extremidades
- Replicação semiconservativa por deslocamento de fita

REPLICAÇÃO VIRAL

ADENOVÍRUS

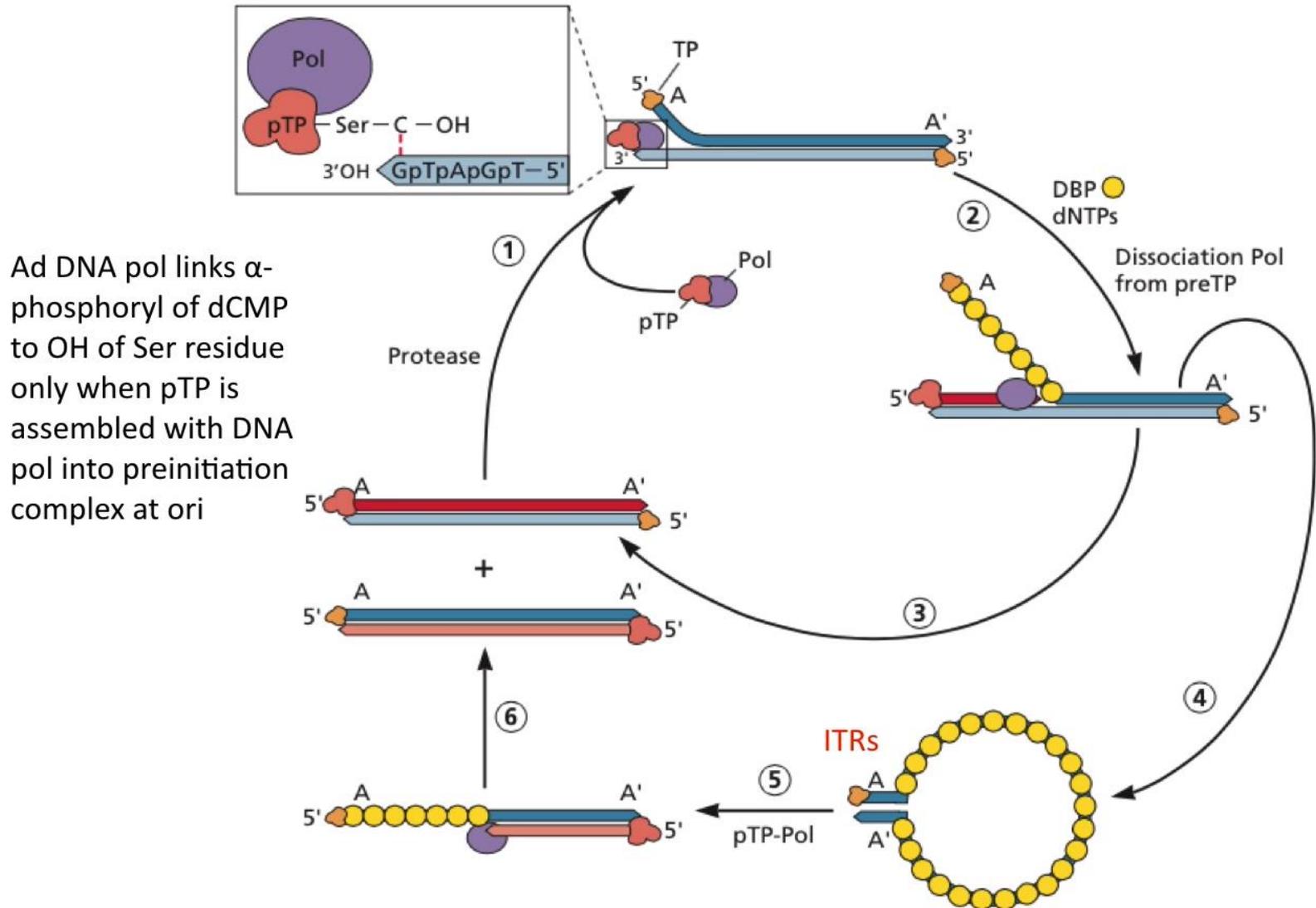
- FASE TARDIA: Replicação por “strand displacement”

Proteína que liga a dCMP e fornece 3'-OH (primer)



REPLICAÇÃO VIRAL

O “primer” dos adenovirus é uma proteína



No end problem!

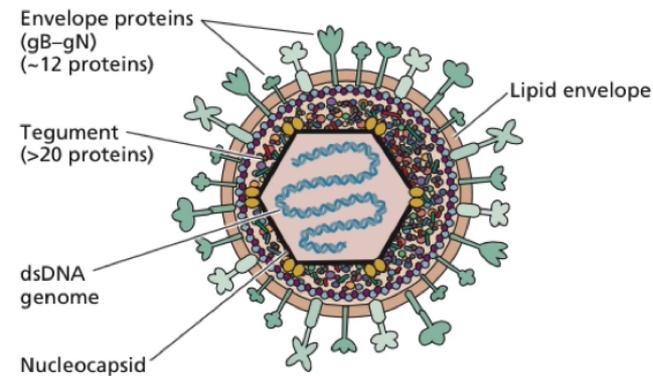
REPLICAÇÃO VIRAL

HERPESVÍRUS

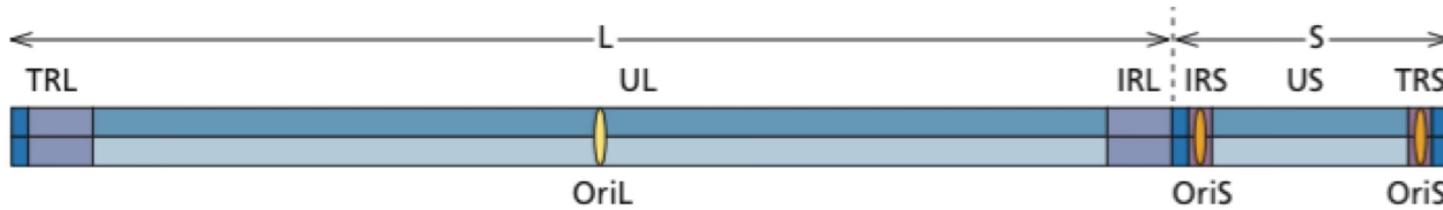
- A replicação acontece pelo mecanismo de “rolling circle” formando repetições em tandem.
- Finalmente estes repetidos são clivados.

REPLICAÇÃO VIRAL

Herpes simplex virus



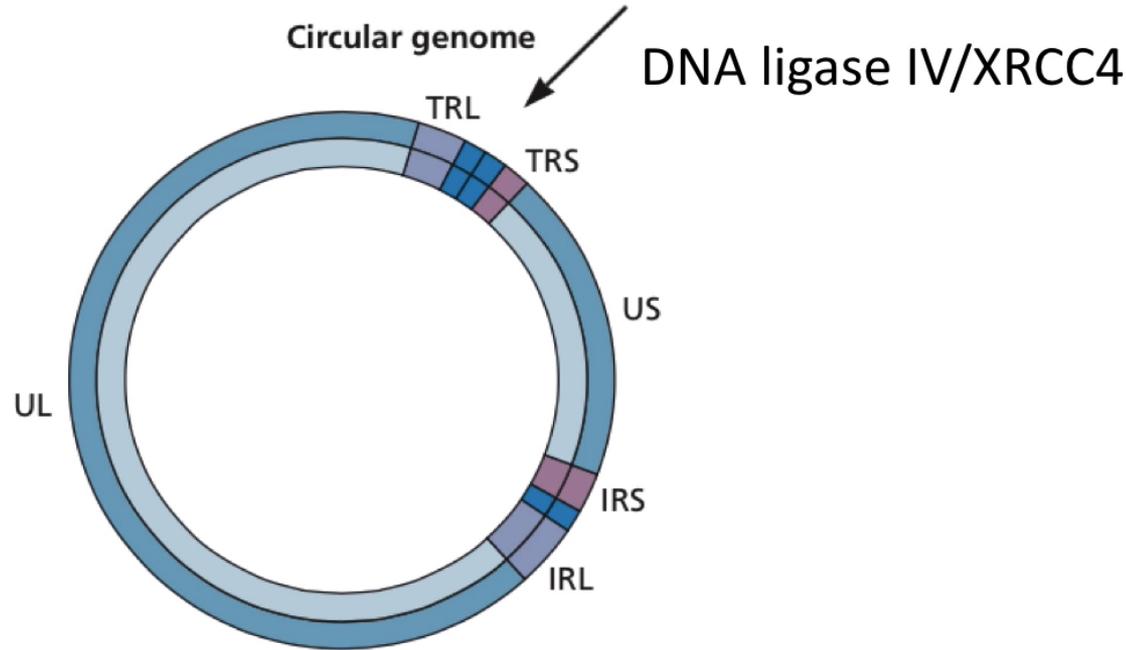
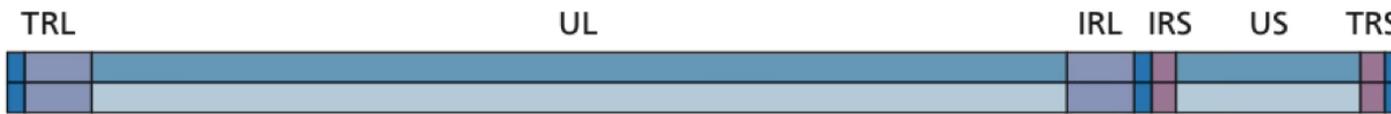
- UL5, 8 and 53 - primase
- UL42 - processivity protein
- UL9 - origin binding protein
- UL29 - ssDNA binding protein
- UL30 - DNA polymerase



- Duas origens de replicação S e uma L
- O DNA entra como molécula linear e circulariza
- Replicação por círculo rolante “rolling circle”.

REPLICAÇÃO VIRAL

Initiation of herpesvirus DNA replication

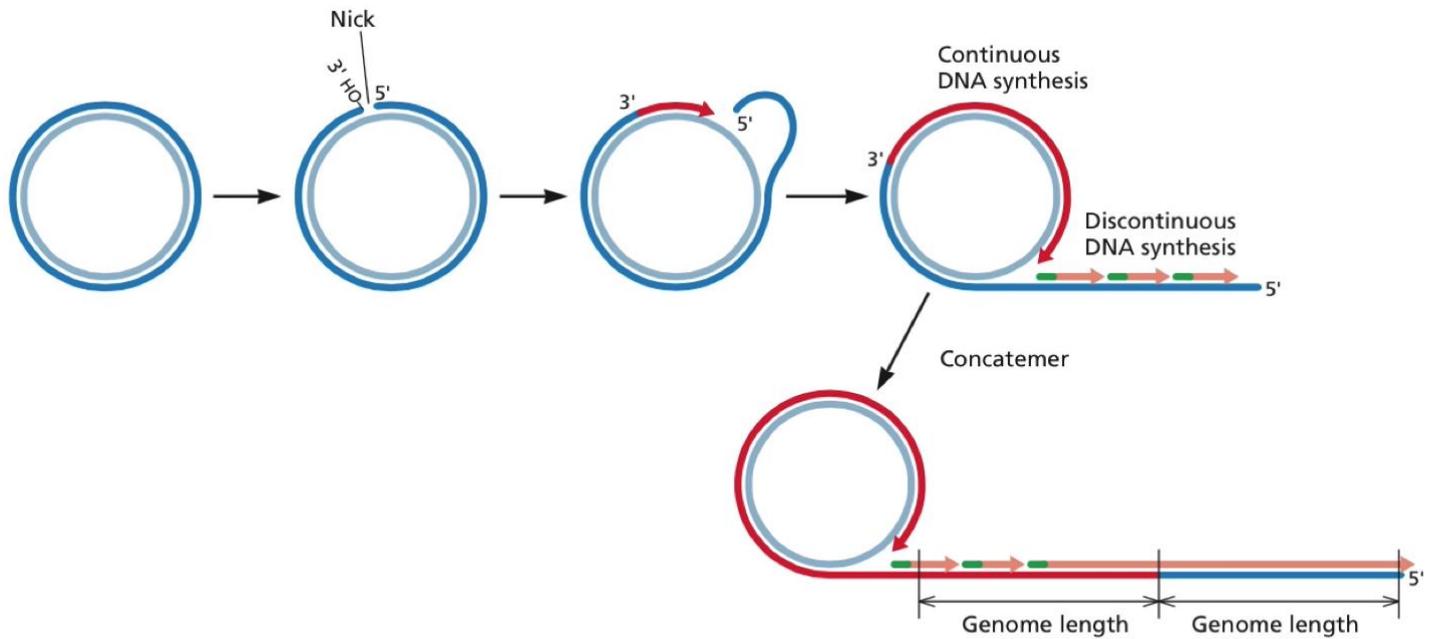


Host proteins are responsible for circularization

REPLICAÇÃO VIRAL

HERPESVÍRUS

Rolling Circle



No end problem!

REPLICAÇÃO VIRAL

VÍRUS DE DNA QUE REPLICAM NO CITOPLASMA

POXVÍRUS

- Vírions grandes
 - Morfologia complexa
 - Envelopados
 - Genoma de DNA, dupla fita ($130-375 \times 10^5$ pb)
-
- **Os Poxvírus se replicam no citoplasma, portanto devem produzir a própria maquinaria para a síntese de mRNA e DNA.**

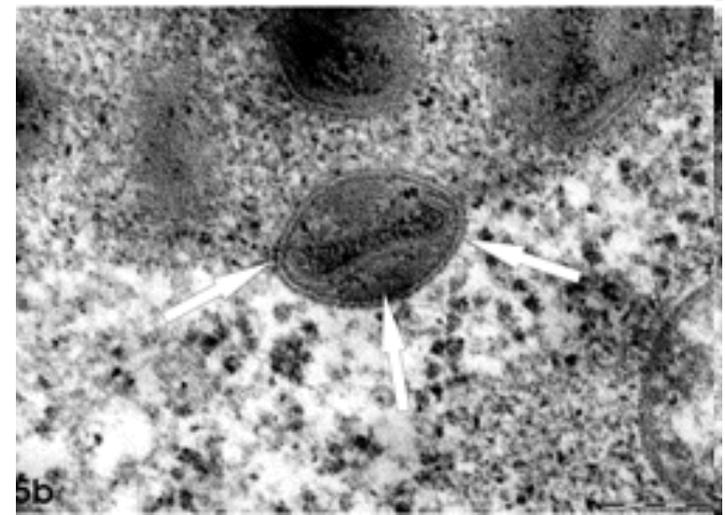
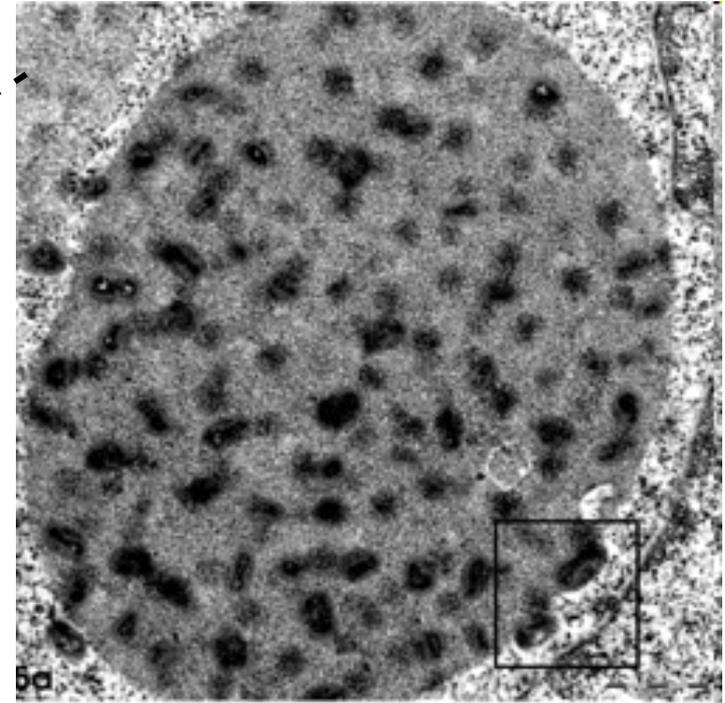
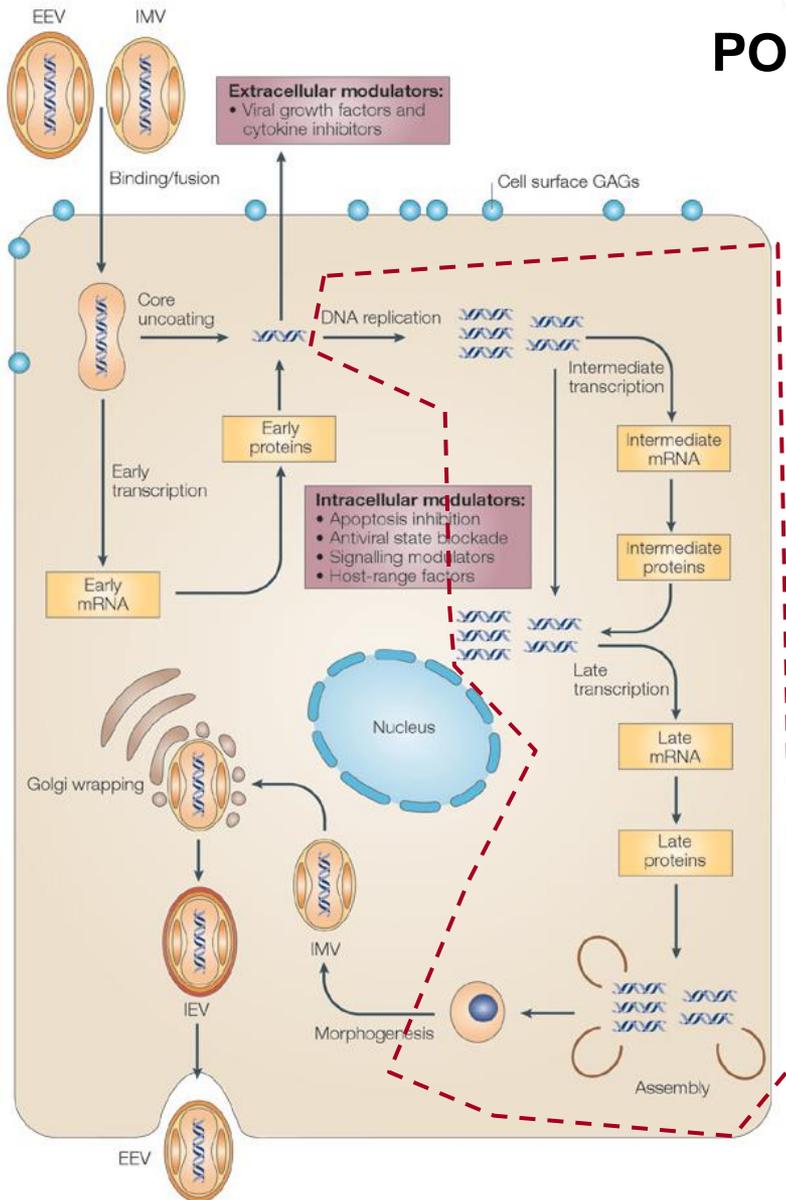
REPLICAÇÃO VIRAL

POXVÍRUS

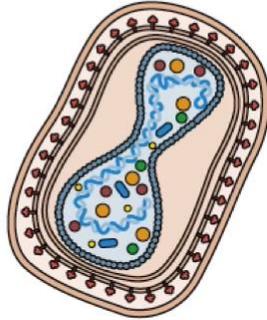
- Após a perda do envelope o vírus pode produzir um número limitado de mRNAs (mRNAs precoces imediatos).
- RNA polimerase do hospedeiro encontra-se no núcleo. Assim, os poxvírus codificam uma RNA polimerase dependente de DNA para a síntese de seus RNAs.
- Esta polimerase é necessária logo após a infecção. Portanto, encontra-se presente nos vírions.
- O DNA de vaccinia, após a remoção de todas as proteínas não é infeccioso uma vez que não tem a RNA polimerase.

REPLICAÇÃO VIRAL

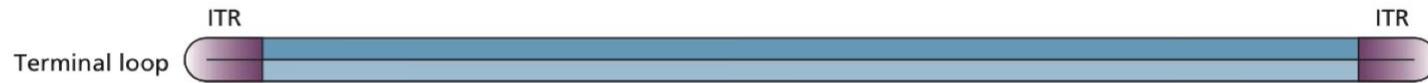
POXVÍRUS



REPLICAÇÃO VIRAL



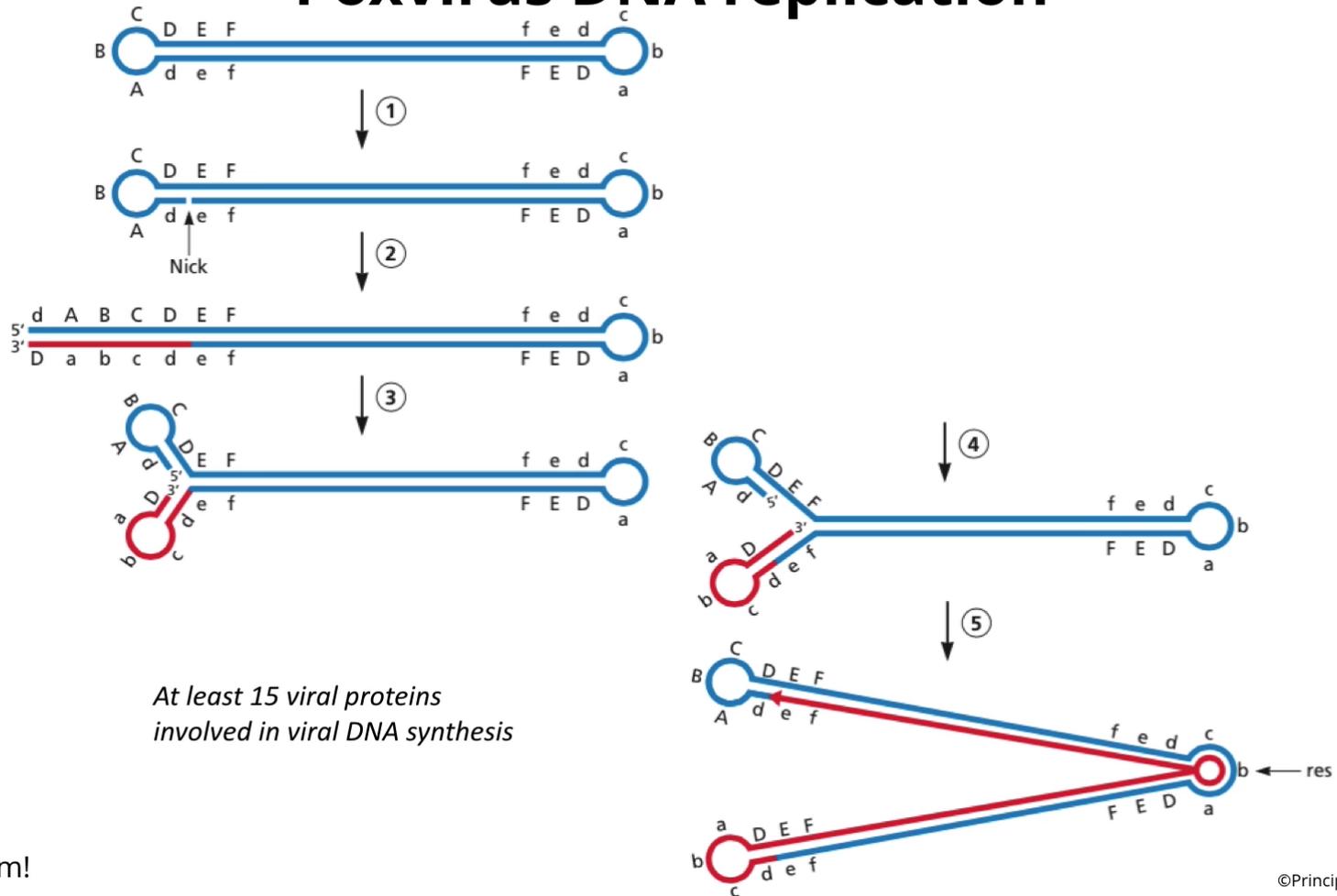
Poxvirus



- Replicam no citoplasma

REPLICAÇÃO VIRAL

Poxvirus DNA replication

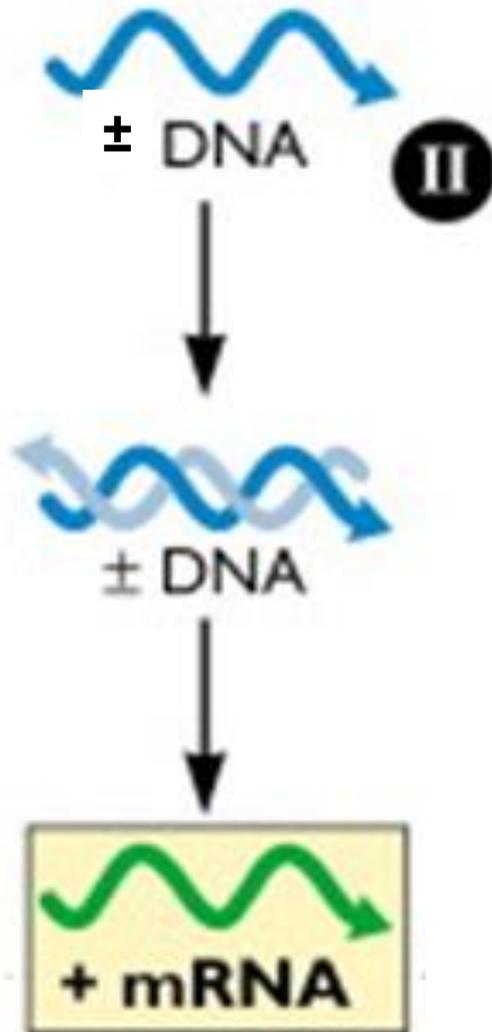


At least 15 viral proteins involved in viral DNA synthesis

No end problem!

REPLICAÇÃO VIRAL

Sistema de Baltimore

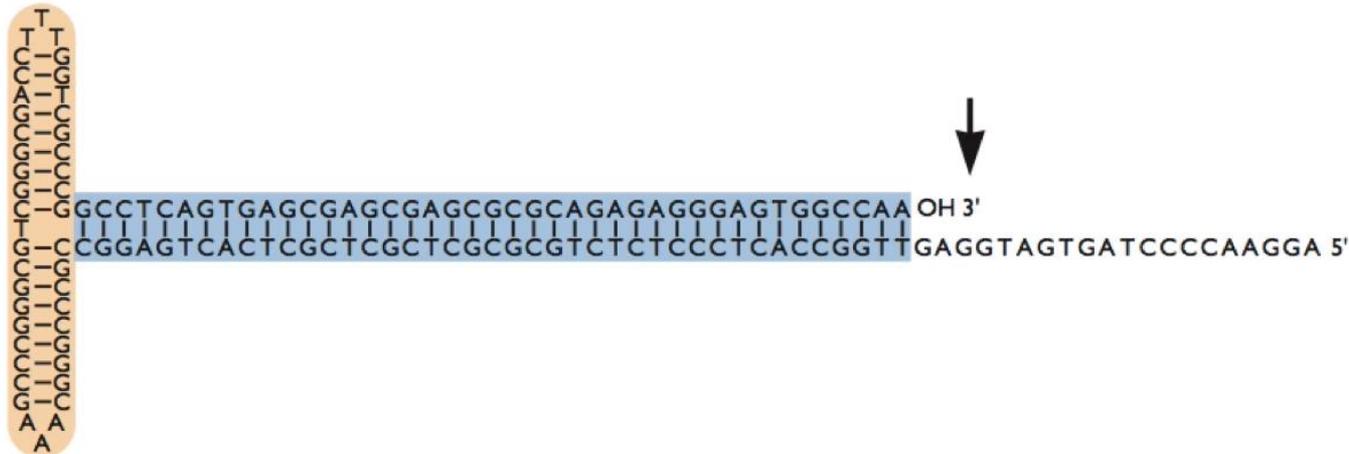
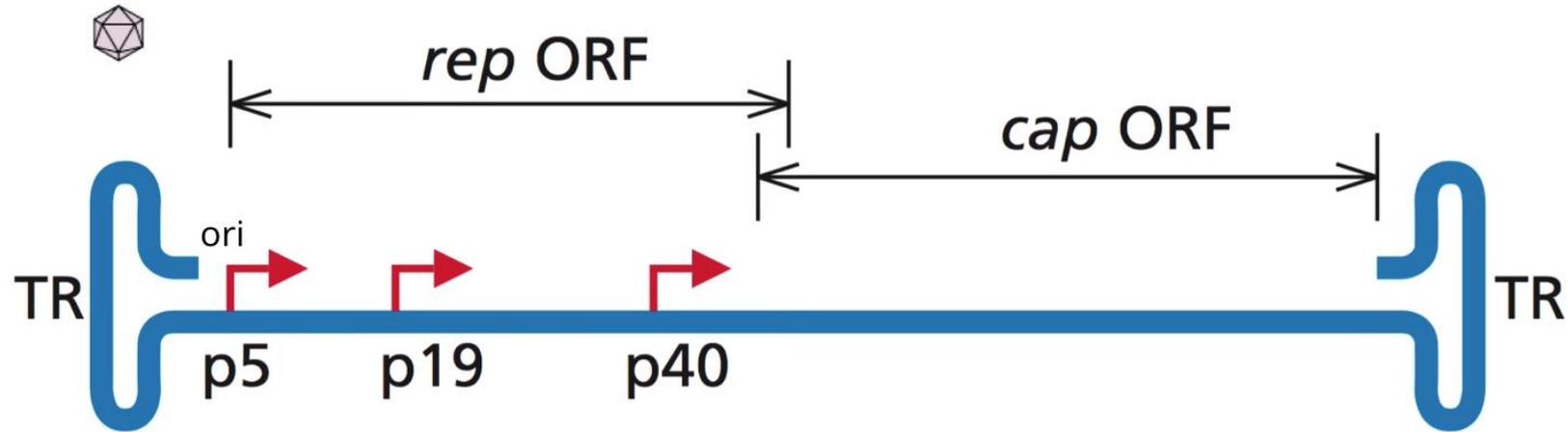


Parvoviridae

Replicação nuclear dependentes de enzimas celulares.

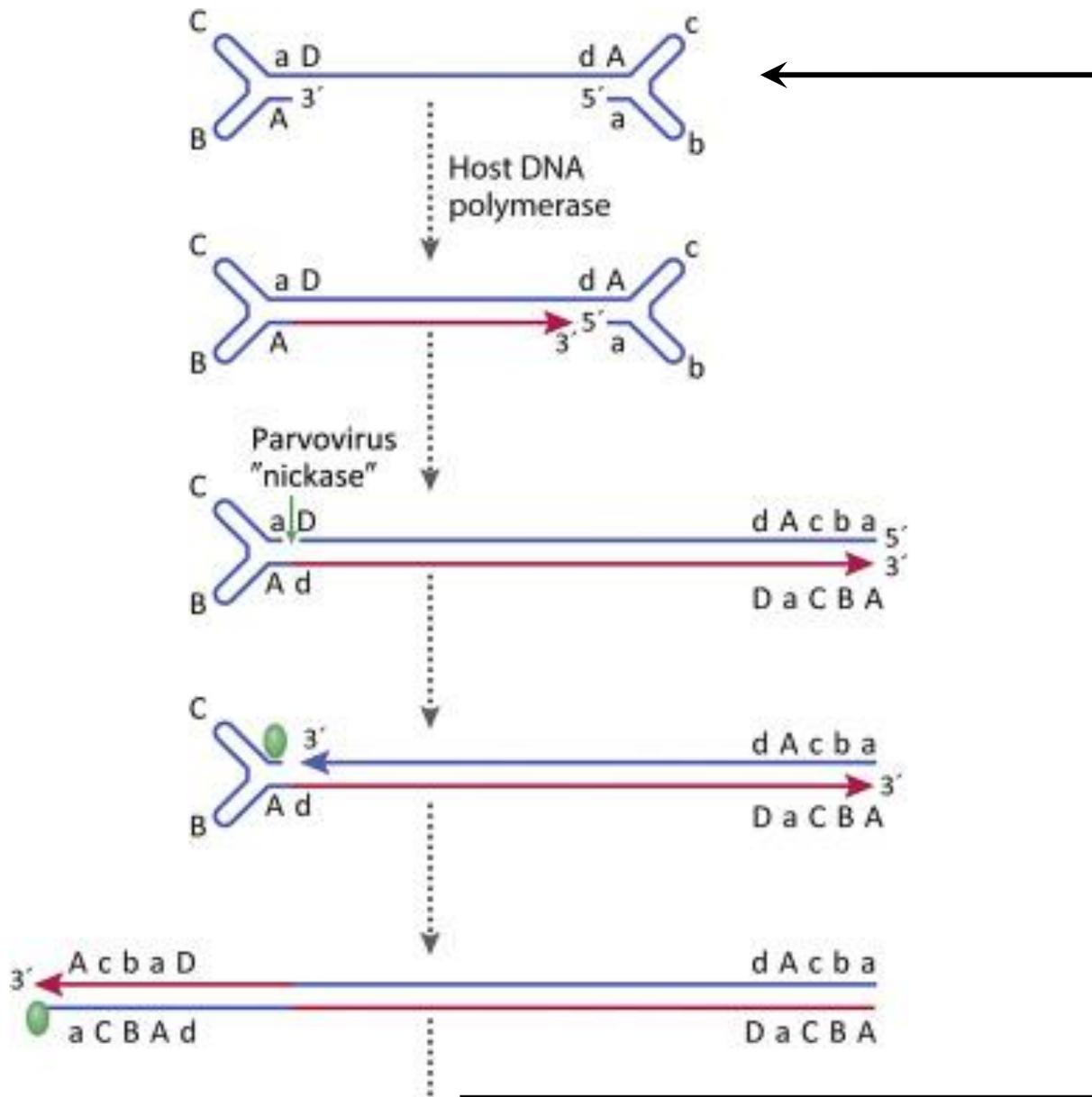
REPLICAÇÃO VIRAL

O “primer” dos parvovirus vírus é DNA



REPLICAÇÃO VIRAL

O "primer" dos parvovirus vírus é DNA



Sem problemas para replicar as terminações

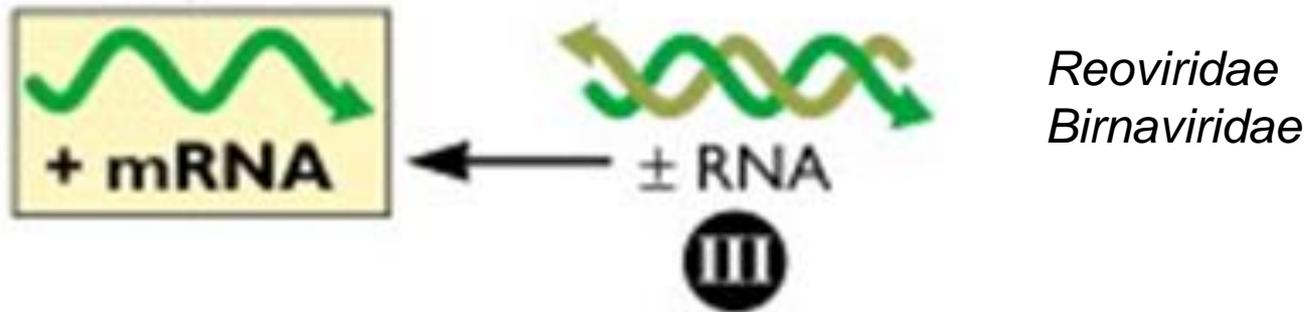
**MECANISMOS DE
REPLICAÇÃO VIRAL:
VÍRUS DE RNA**

REPLICAÇÃO VIRAL

Vírus de RNA	Genoma
Poliovírus	Simples fita (+)
Reovírus	Dupla fita segmentado
Influenza	Simples fita (-) segmentado
Rhabdovírus	Simples fita (-)
Retrovírus	Simples fita (+) diplóide
Hepatite Delta	Simples fita (-) circular

REPLICAÇÃO VIRAL

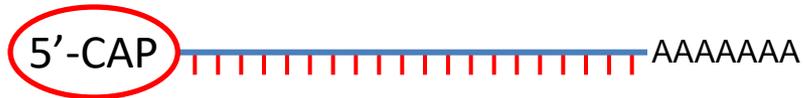
Sistema de Baltimore



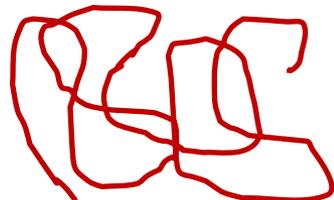
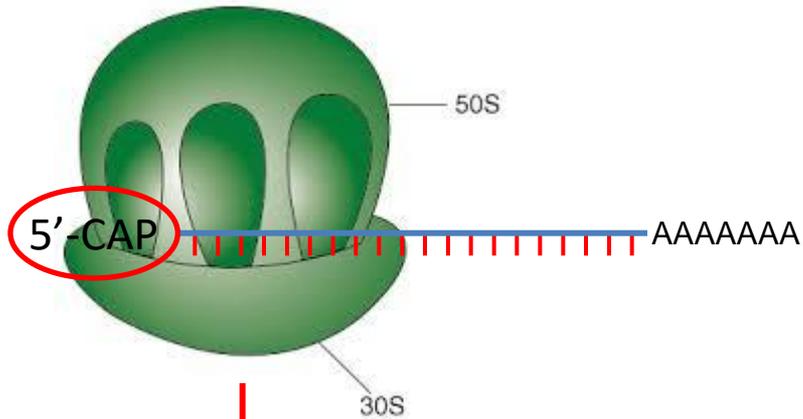
Genoma segmentado. Cada segmento é transcrito para produzir um mRNA monocistrônico. Replicação citoplasmática.

Vírus de RNA: do genoma à proteína

RNA polaridade +



mRNA

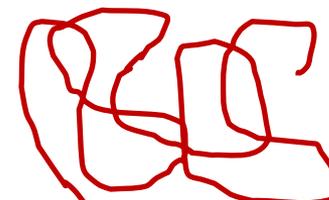
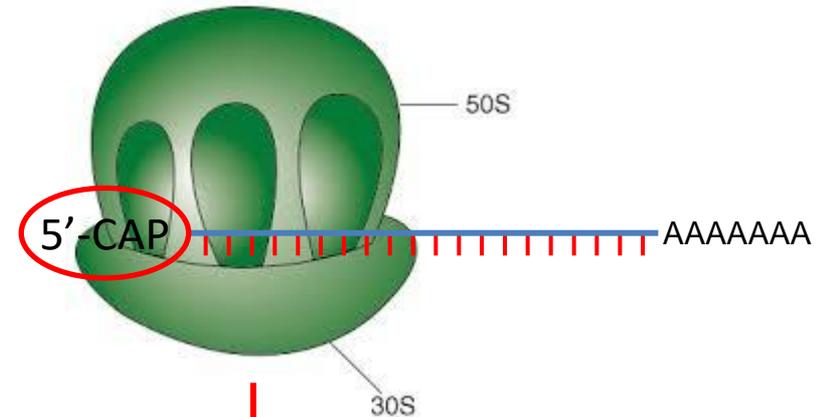


Proteína

RNA polaridade -

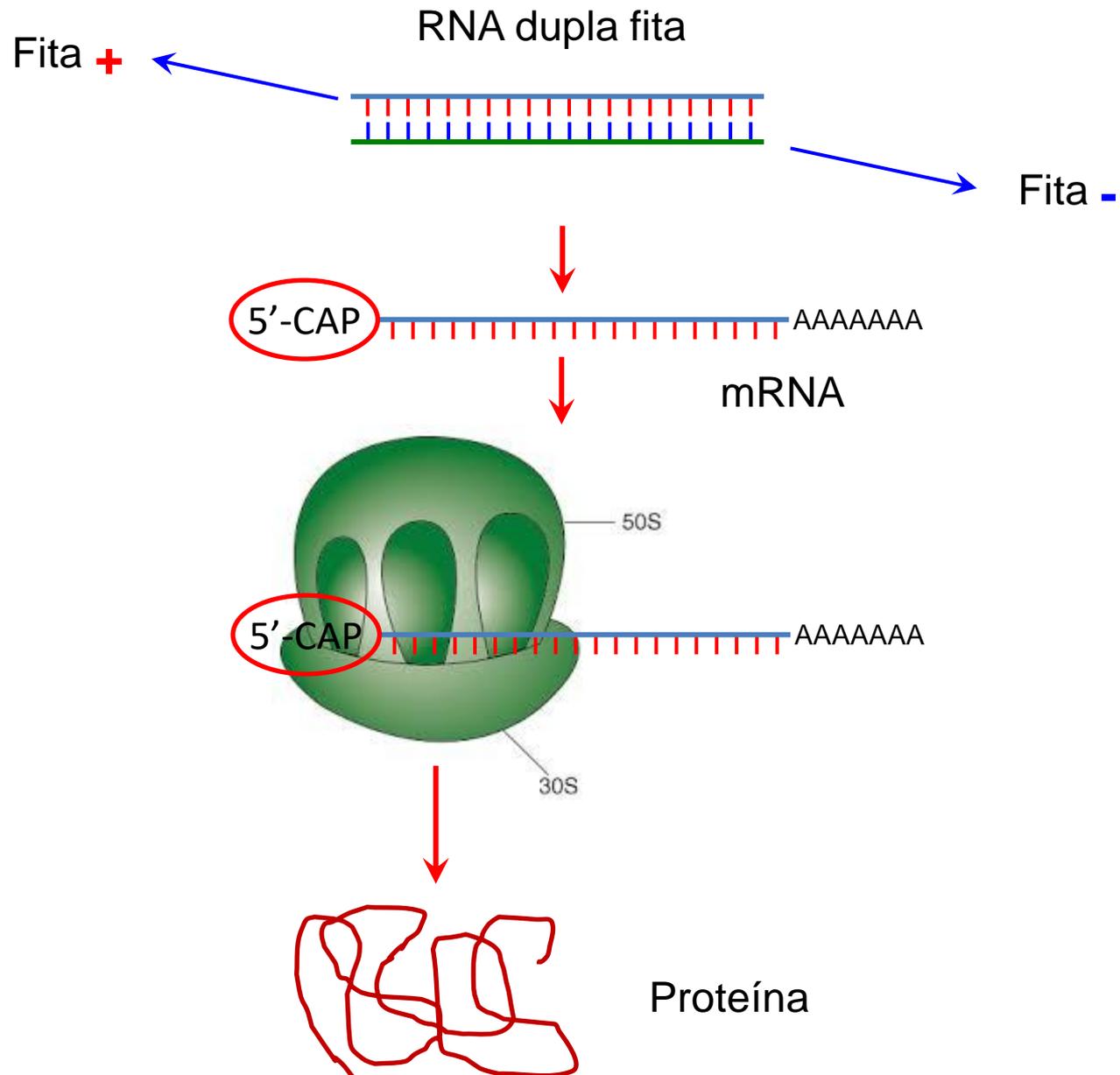


mRNA



Proteína

Vírus de RNA: do genoma à proteína

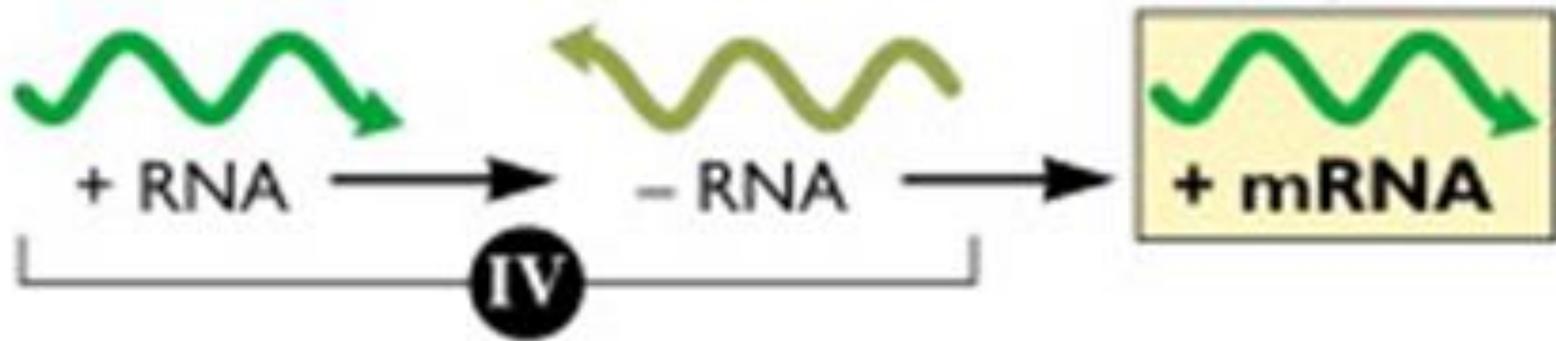


Lembrar:

- Se o vírus “quiser” fazer uma coisa que a célula não pode fazer ele terá que fornecer a informação.
- A necessidade do vírus carregar uma polimerase no momento da infecção (para transcrever e/ou replicar seu genoma) vai depender da topologia do genoma:
 - Pode ser traduzido diretamente?
 - É um retrovírus?

REPLICAÇÃO VIRAL

Sistema de Baltimore



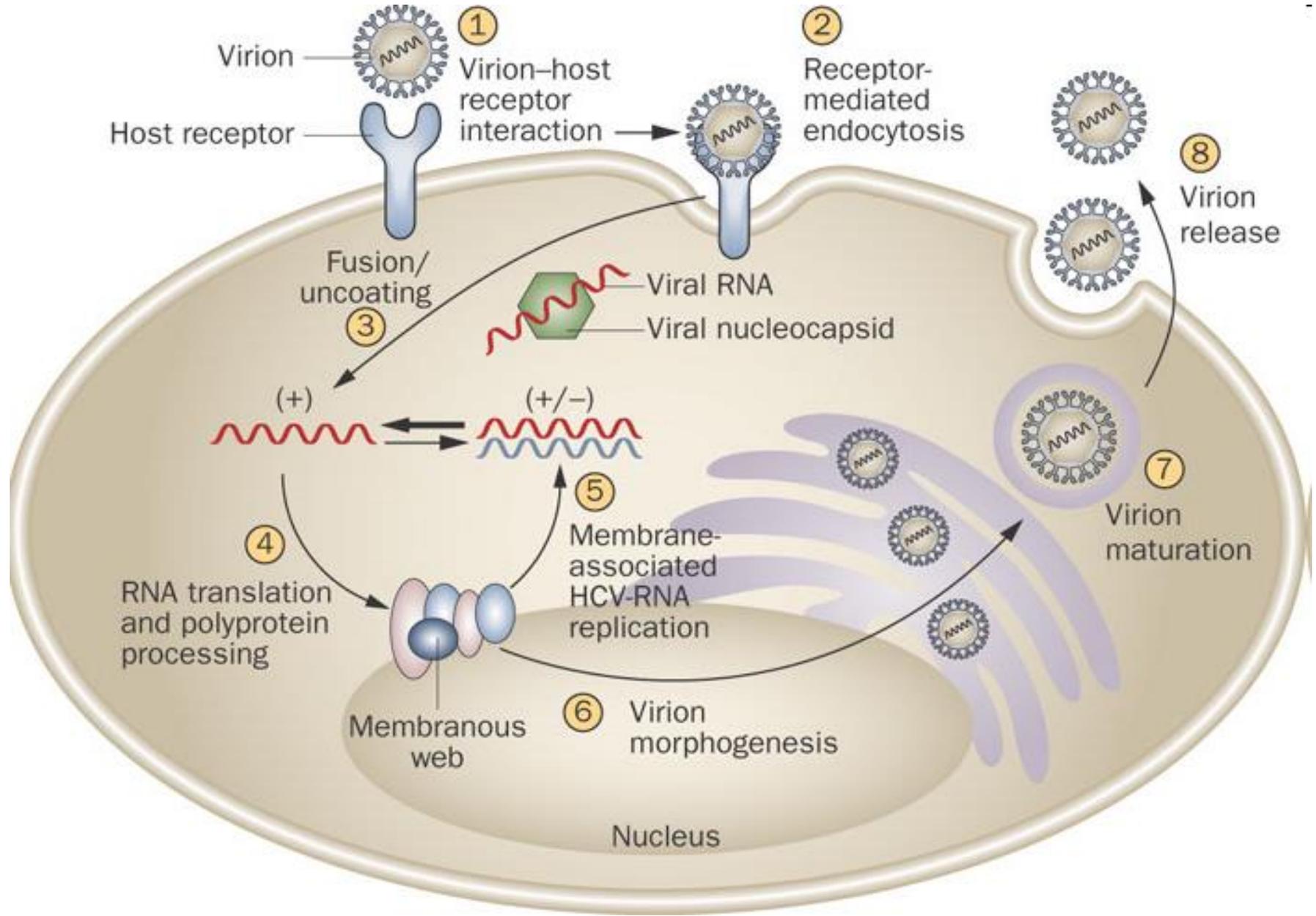
Astroviridae
Caliciviridae
Coronaviridae
Flaviviridae
Picornaviridae
Togaviridae

Replicação citoplasmática.

a) Genoma = mRNA. mRNA é infeccioso!!!
Produção direta de uma poliproteína (vírus da hepatite A, *Picornaviridae*).

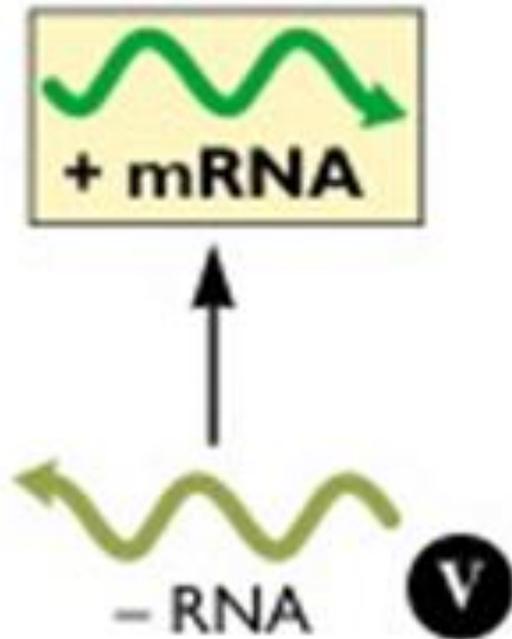
b) Padrão complexo de transcrição e tradução
(ex. *Togaviridae*)

Vírus da hepatite C (HCV)



REPLICAÇÃO VIRAL

Sistema de Baltimore



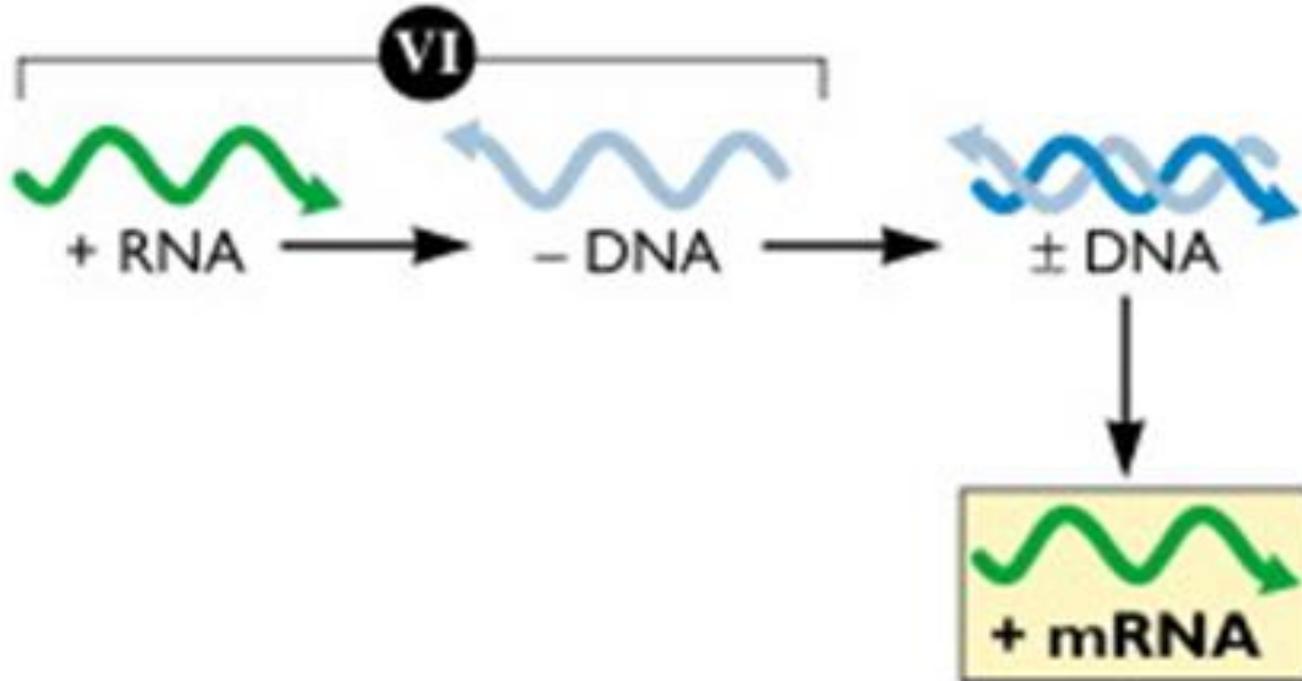
Filoviridae
Rhabdoviridae
Bunyaviridae
Orthomyxoviridae
Paramyxoviridae
Arenaviridae

O RNA (-) deve ser transcrito por uma RNA polimerase dependente de RNA, de origem viral.

- Àqueles com genoma não segmentado replicam no citoplasma.
- Àqueles com genoma segmentado replicam no núcleo

REPLICAÇÃO VIRAL

Sistema de Baltimore



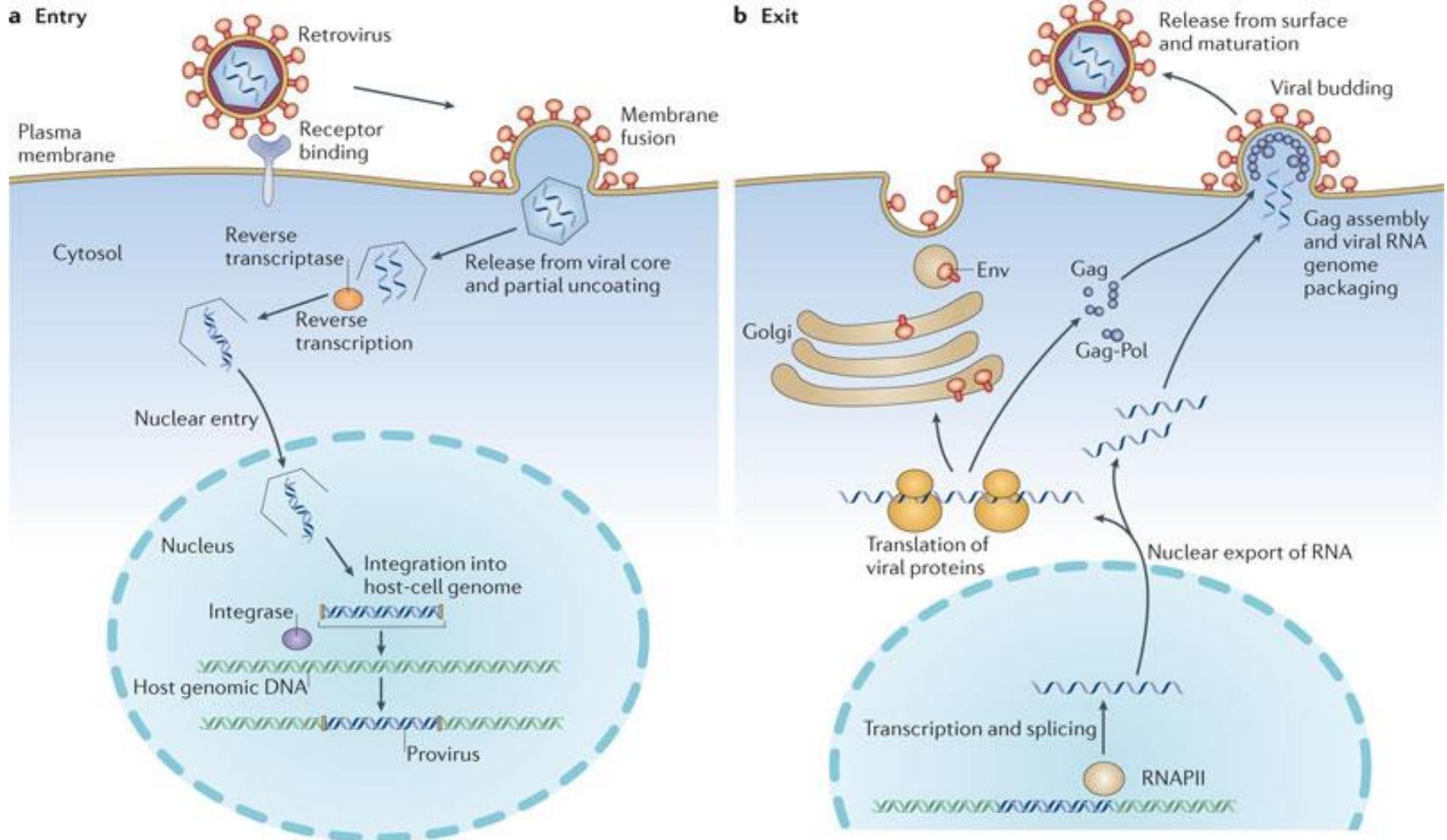
Retroviridae

Genoma DIPLOIDE, não serve como mRNA.

Existe transcrição reversa de RNA para DNA e uma etapa obrigatória de integração no genoma da célula hospedeira.

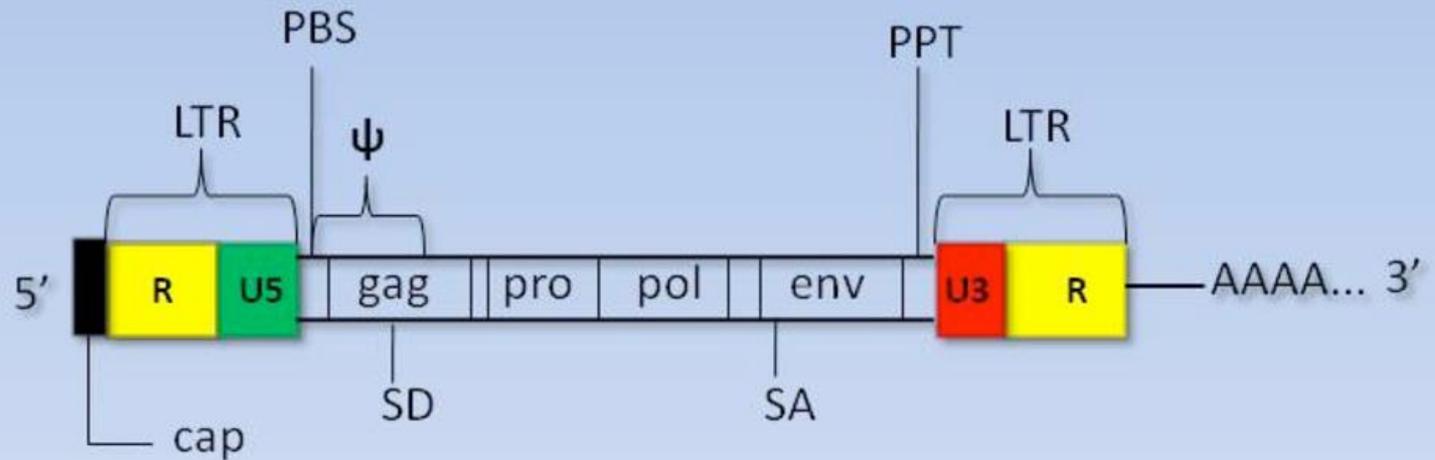
REPLICAÇÃO VIRAL

RETROVÍRUS

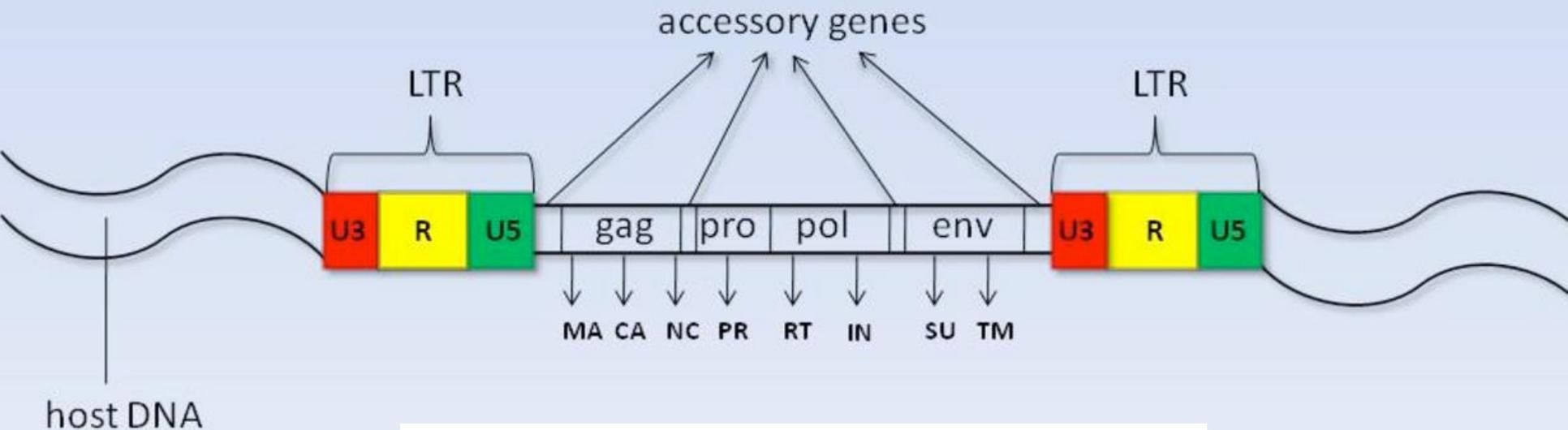


REPLICAÇÃO VIRAL

RETROVÍRUS



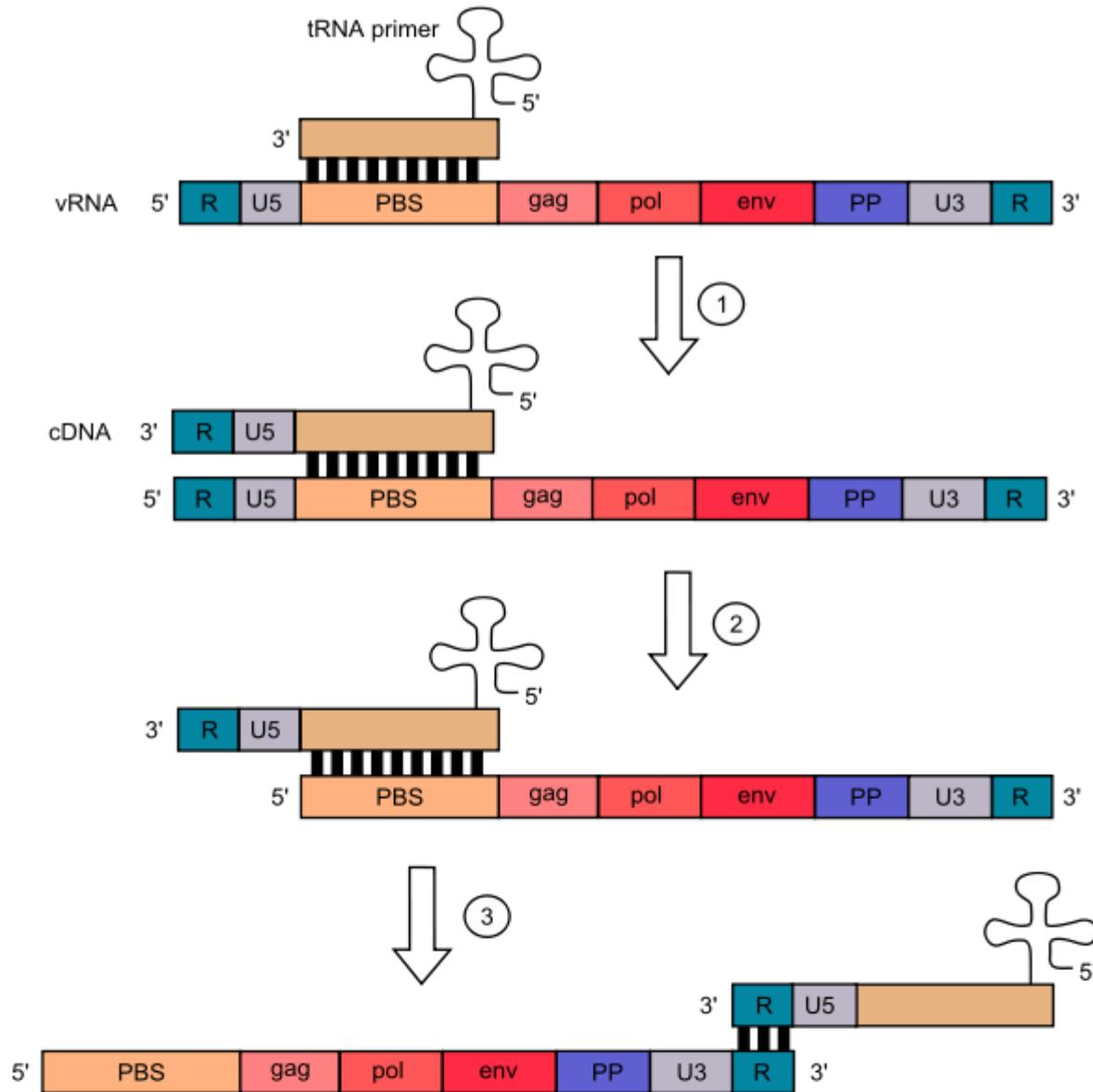
Genoma de um retrovírus

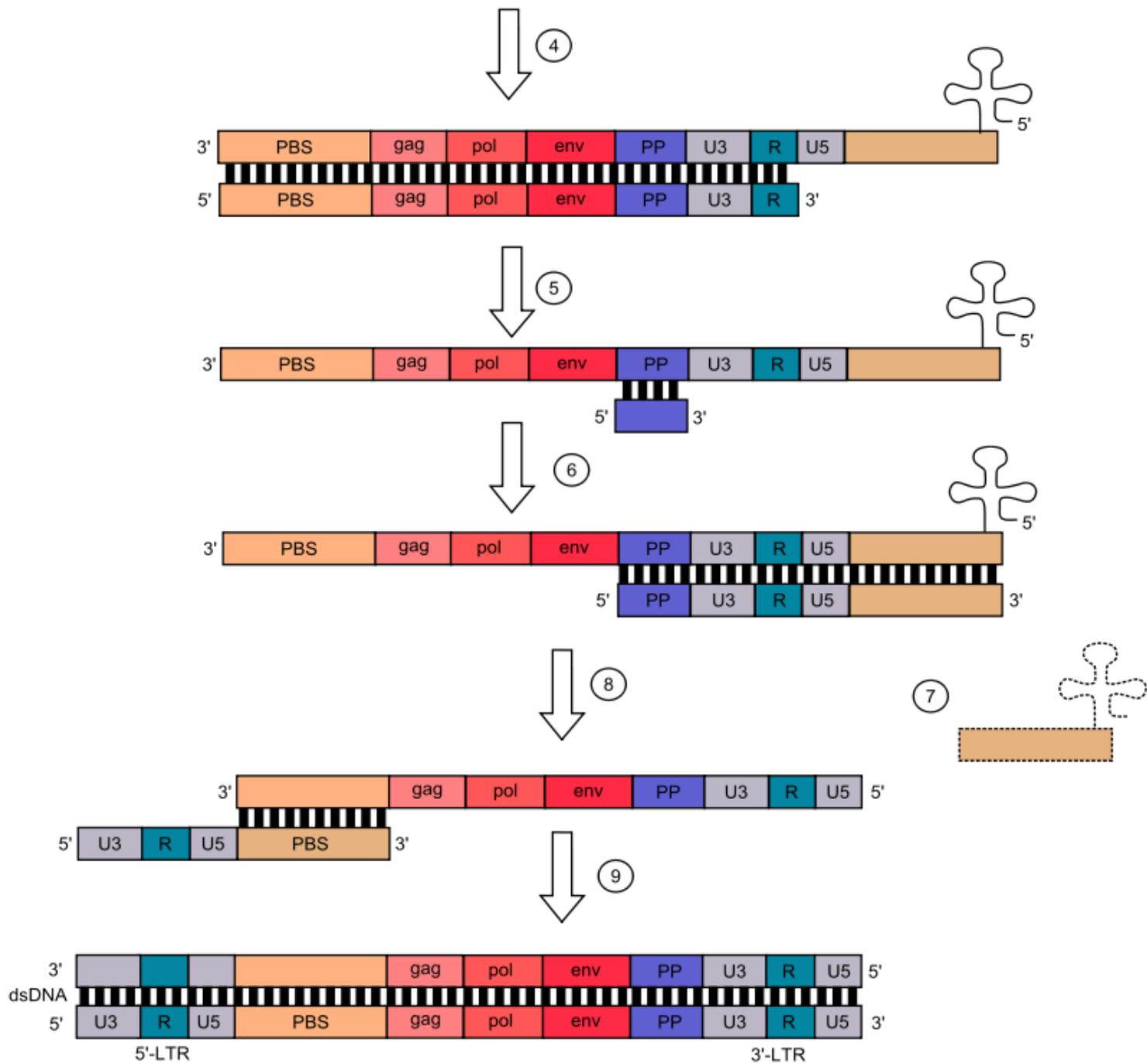


DNA da forma proviral de um retrovírus

REPLICAÇÃO VIRAL

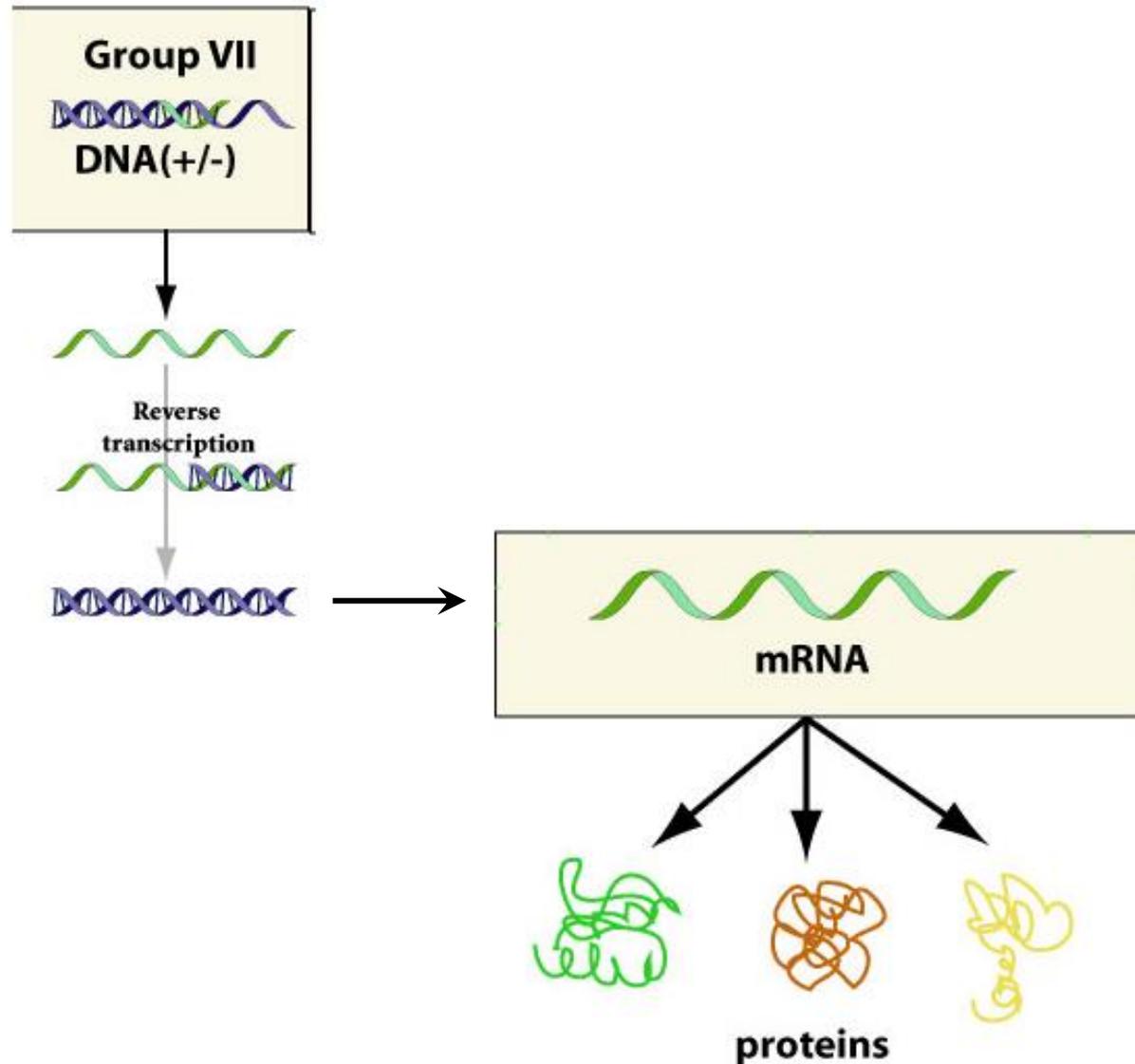
RETROVÍRUS: Transcriptase reversa





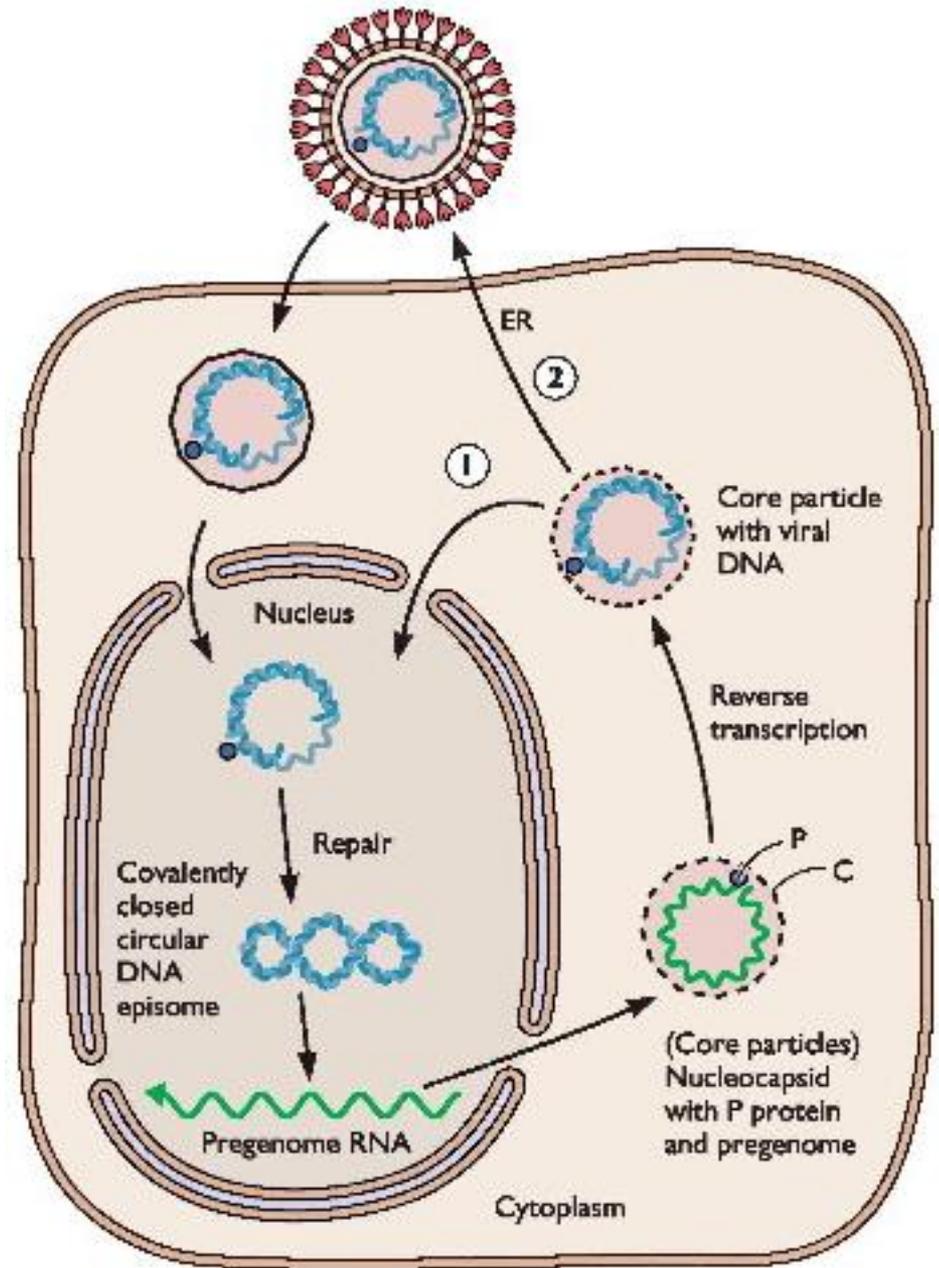
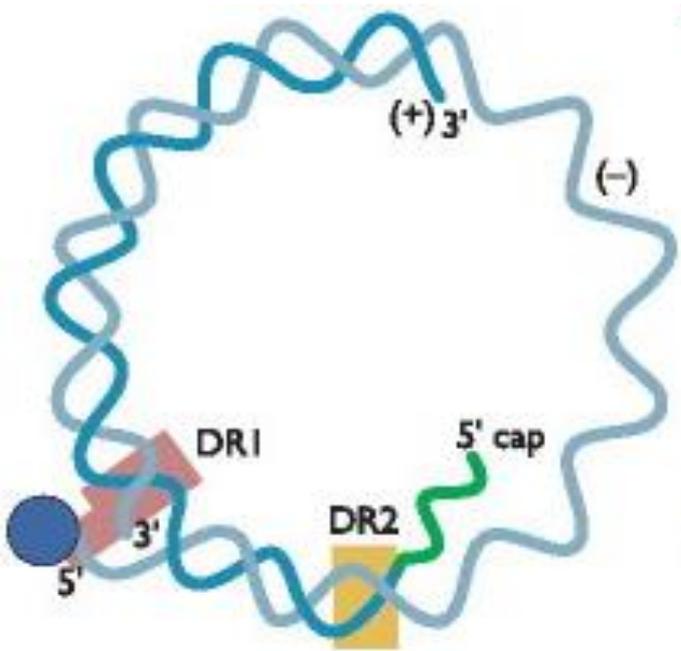
REPLICAÇÃO VIRAL

DNA dupla fita com intermediário de RNA (Hepadnavírus)

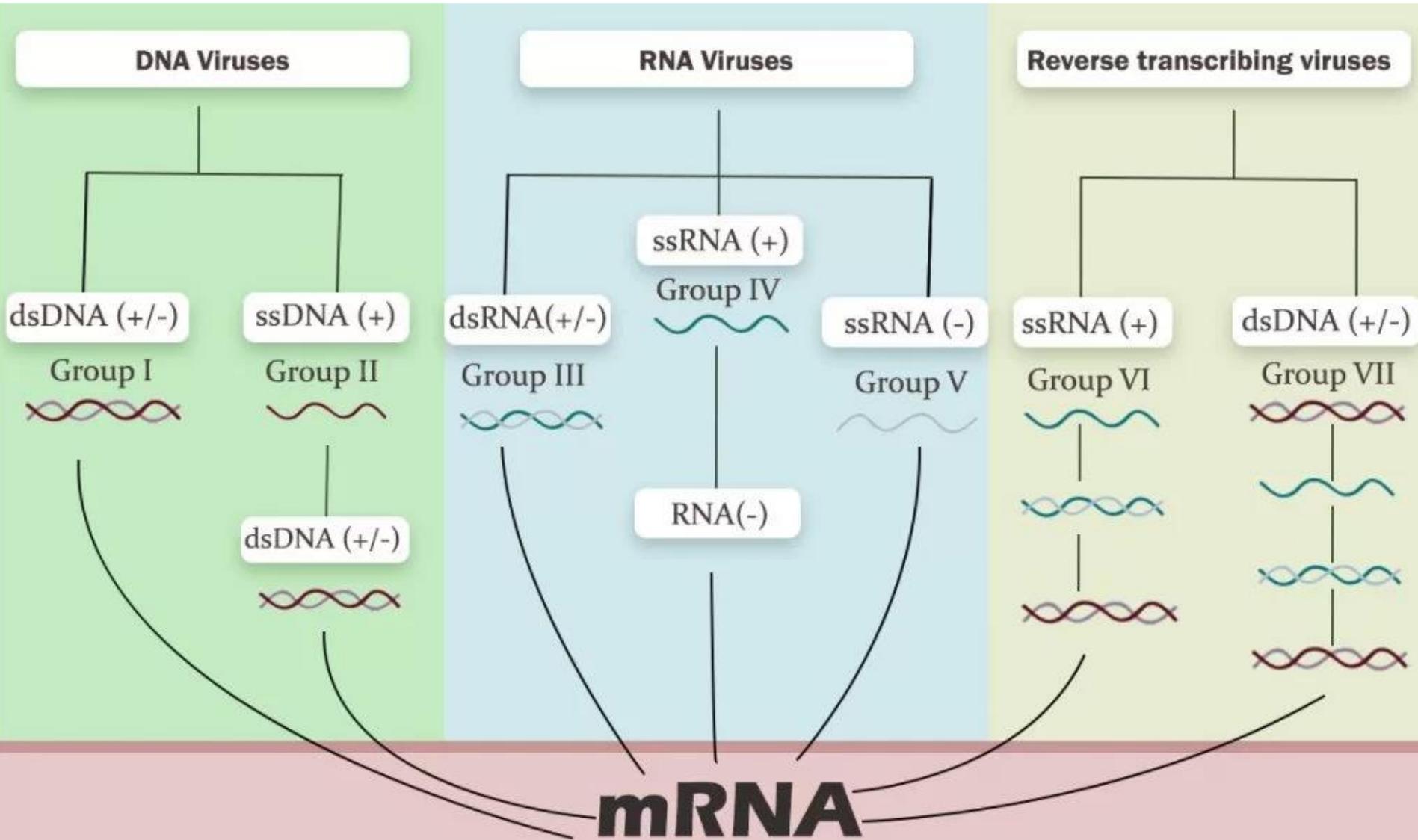


REPLICAÇÃO VIRAL

- DNA dupla fita com intermediário de RNA (Hepadnavírus).



REPLICAÇÃO VIRAL



REPLICAÇÃO VIRAL

- O genoma de todos os vírus de RNA (com exceção dos retrovírus) codifica uma RNA polimerase dependente de RNA.
- Esta enzima catalisa a síntese de novos genomas e de mRNA

REPLICAÇÃO VIRAL

Vírus de RNA

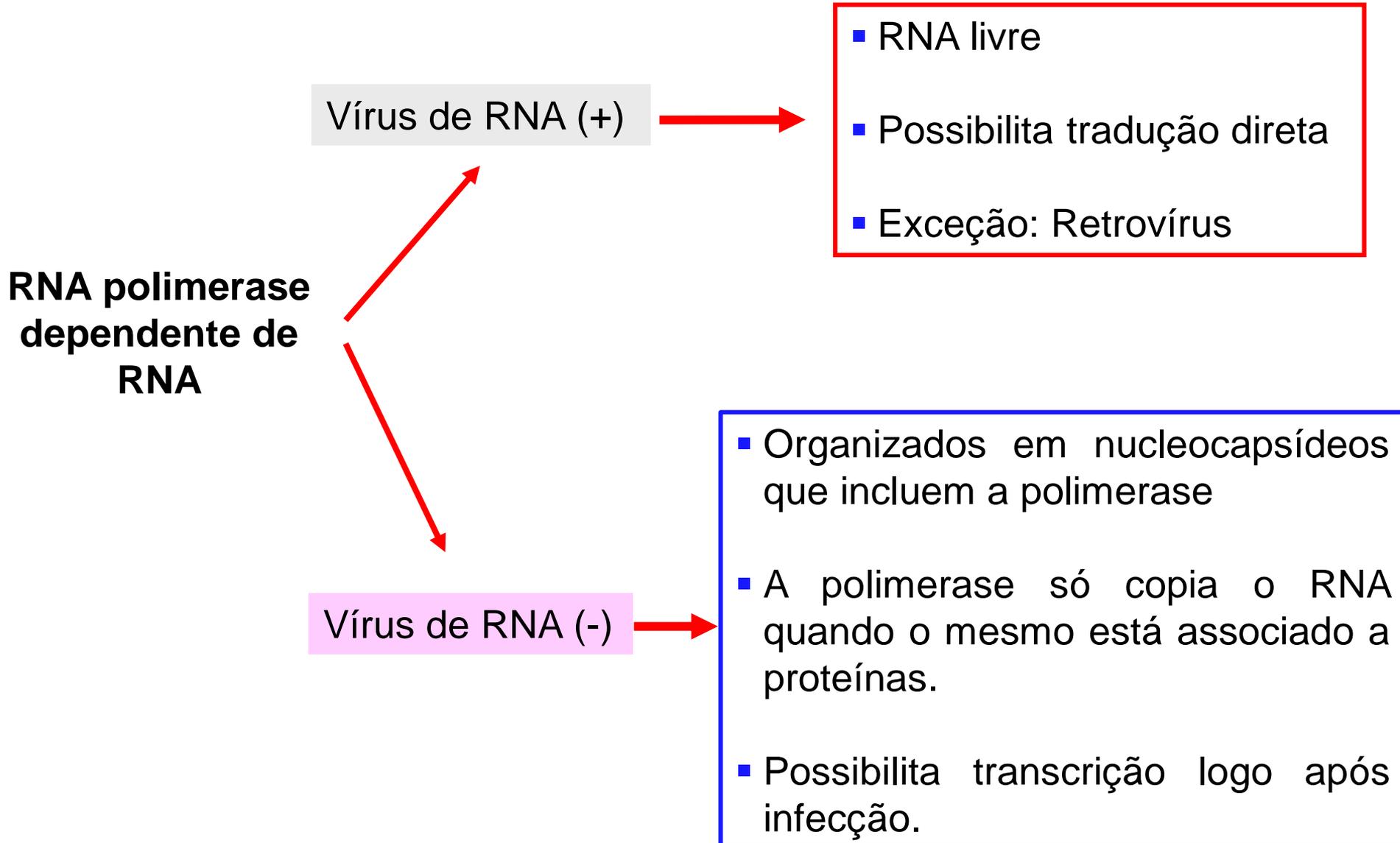
Genomas simples fita (-) ou dupla fita

- Carregam polimerase no vírion (seus genomas não podem ser transcritos ou traduzidos pela maquinaria celular).
- Genomas NÃO são infecciosos.

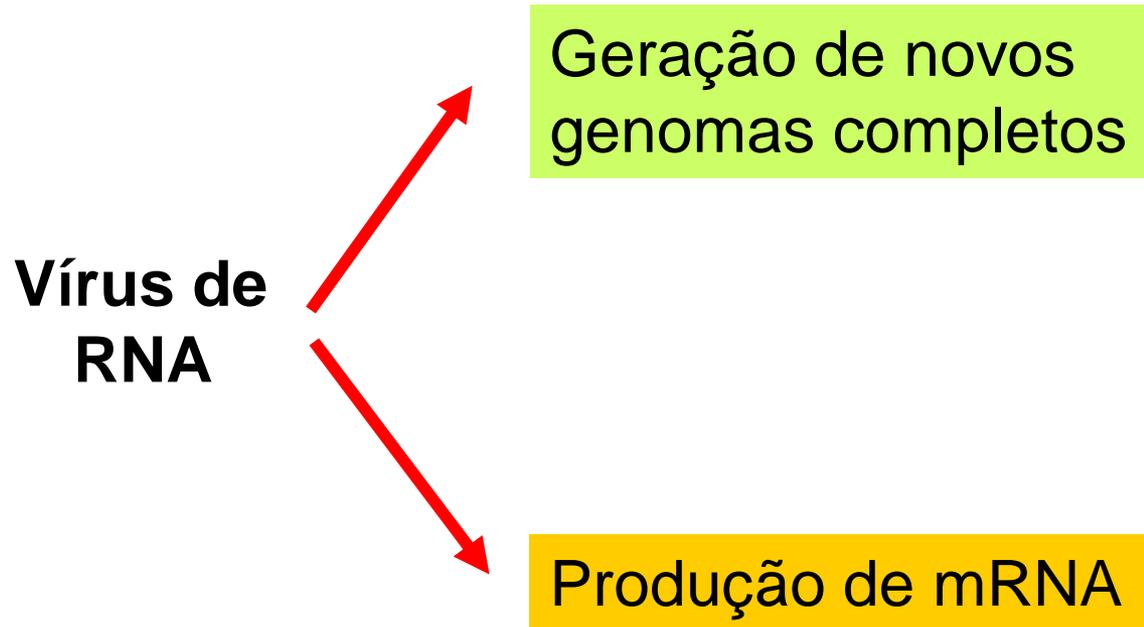
Genoma simples fita (+)

- Não carregam polimerase.
- Esta enzima pode ser traduzida diretamente a partir do RNA viral.
- Genoma infeccioso.

REPLICAÇÃO VIRAL



REPLICAÇÃO VIRAL



- Discriminar o RNA viral dos RNA da célula (estrutura interna do RNA viral).
- Decidir se será produzido um genoma ou RNA mensageiro (RNA segmentado, síntese de poliproteína, seqüências internas)

REPLICAÇÃO VIRAL

**Os vírus de RNA
apresentam alta
taxa de mutação**

- Polimerase incapaz de corrigir erros.

- Reordenamento de segmentos em vírus com genomas segmentados

Exemplo: Vírus influenza

REPLICAÇÃO VIRAL

Montagem

- Localização – Montagem - Maturação
 - citosol
 - retículo endoplasmático – Golgi
 - membrana celular
 - núcleo

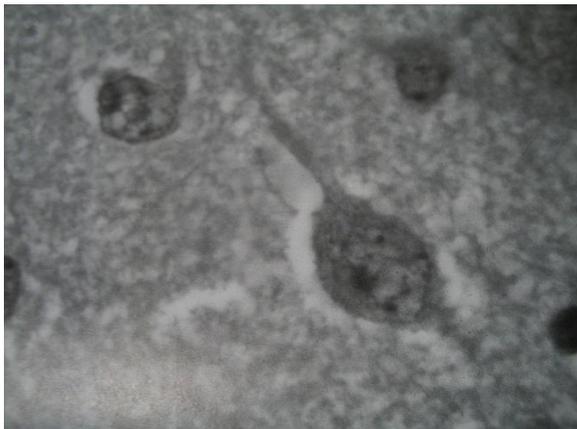
REPLICAÇÃO VIRAL

Montagem

CORPÚSCULOS DE INCLUSÃO

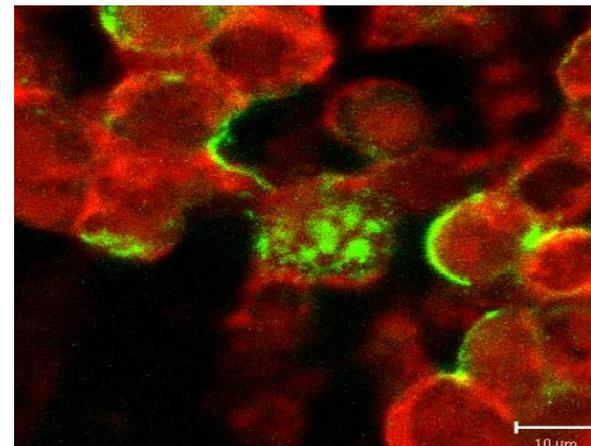
- Intracitoplasmáticos

- Poxvírus
- Reovírus
- Paramyxovirus
- **Vírus da raiva**



- Intranucleares

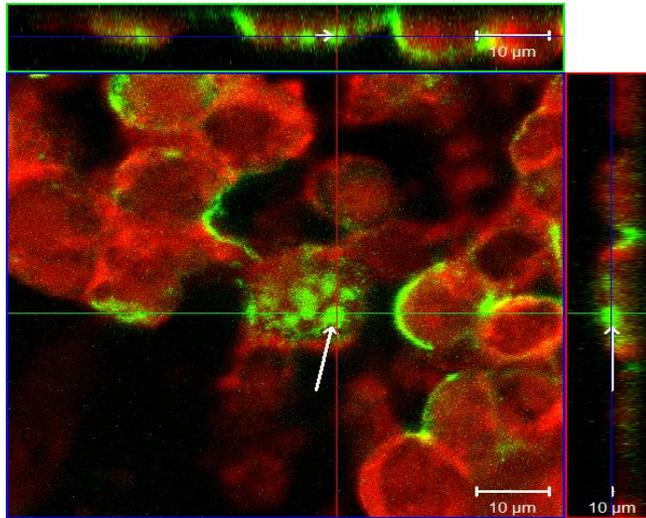
- Herpesvírus
- Adenovírus
- Parvovírus



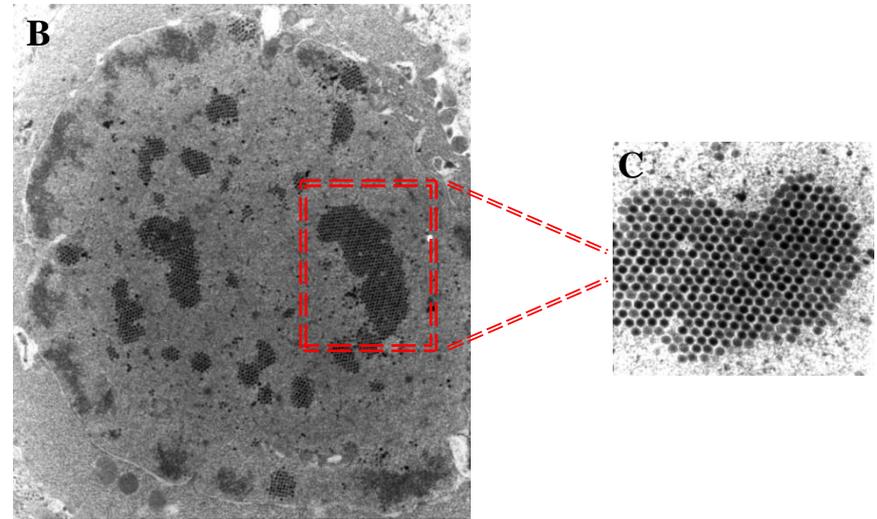
REPLICAÇÃO VIRAL

Montagem

CORPÚSCULOS DE INCLUSÃO



imunofluorescência



microscopia eletrônica

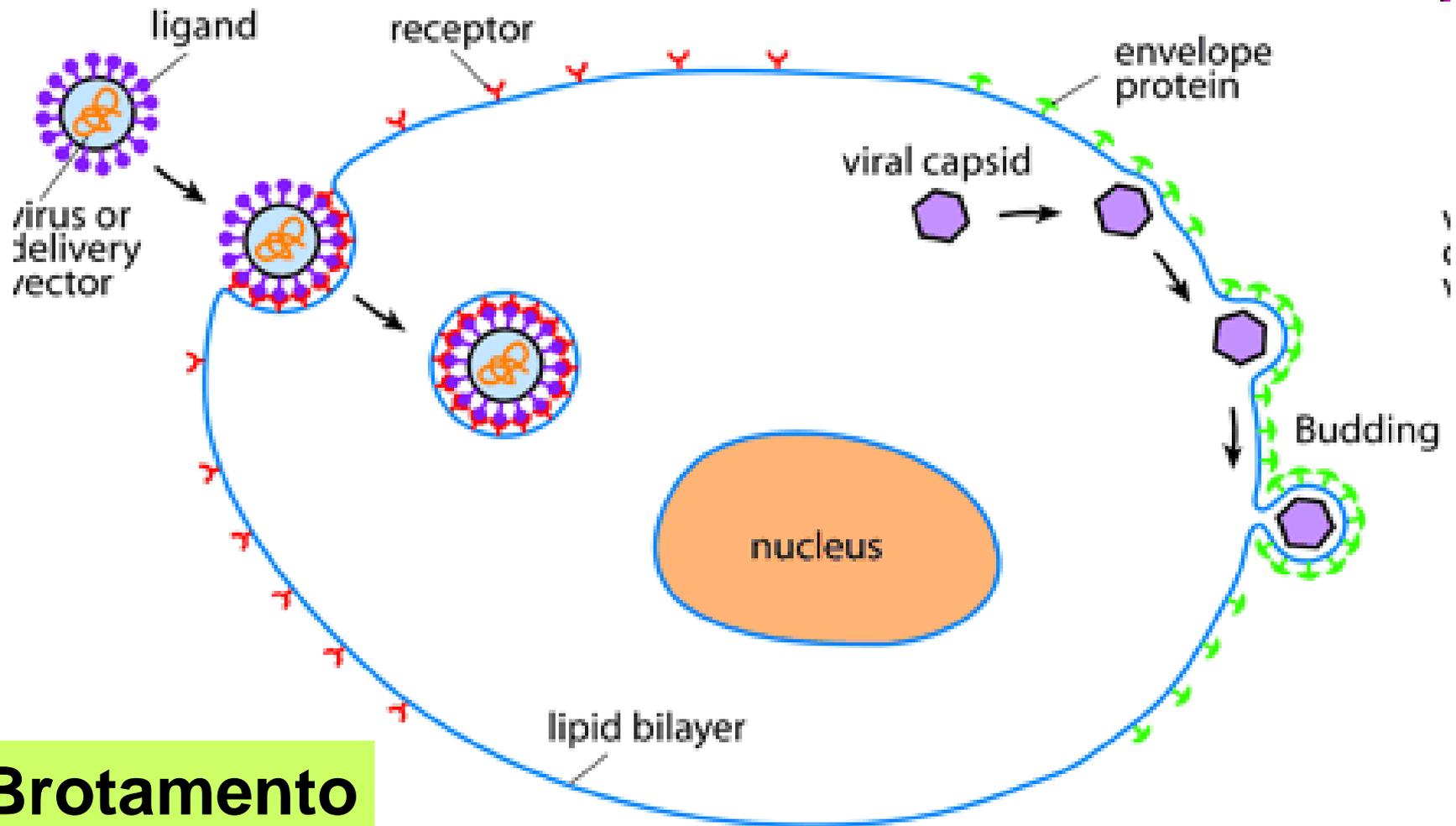
REPLICAÇÃO VIRAL

Liberação

- Lise
- Brotamento
- Passagem para as células vizinhas
- Formação de sincícios

REPLICAÇÃO VIRAL

Liberação

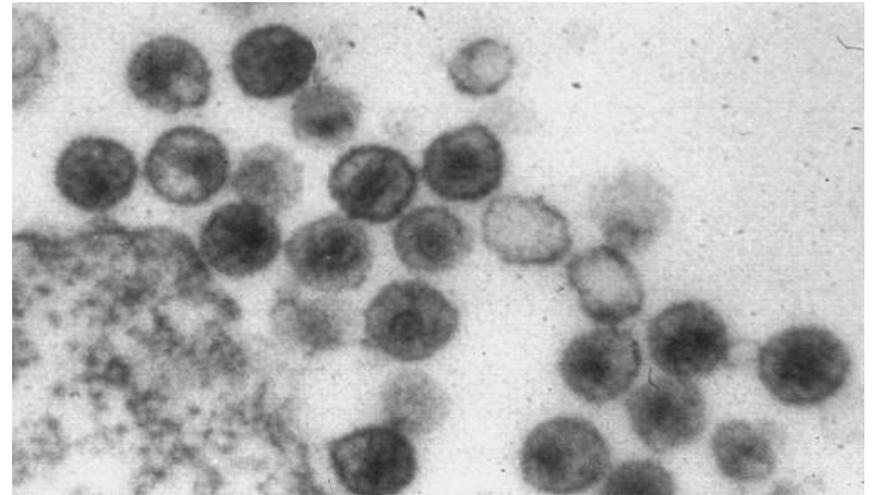
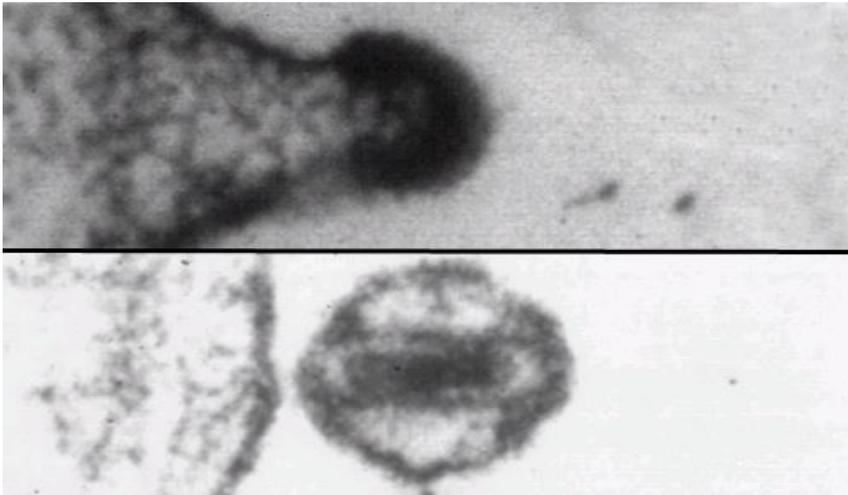


Brotamento

REPLICAÇÃO VIRAL

Liberação

Brotamento

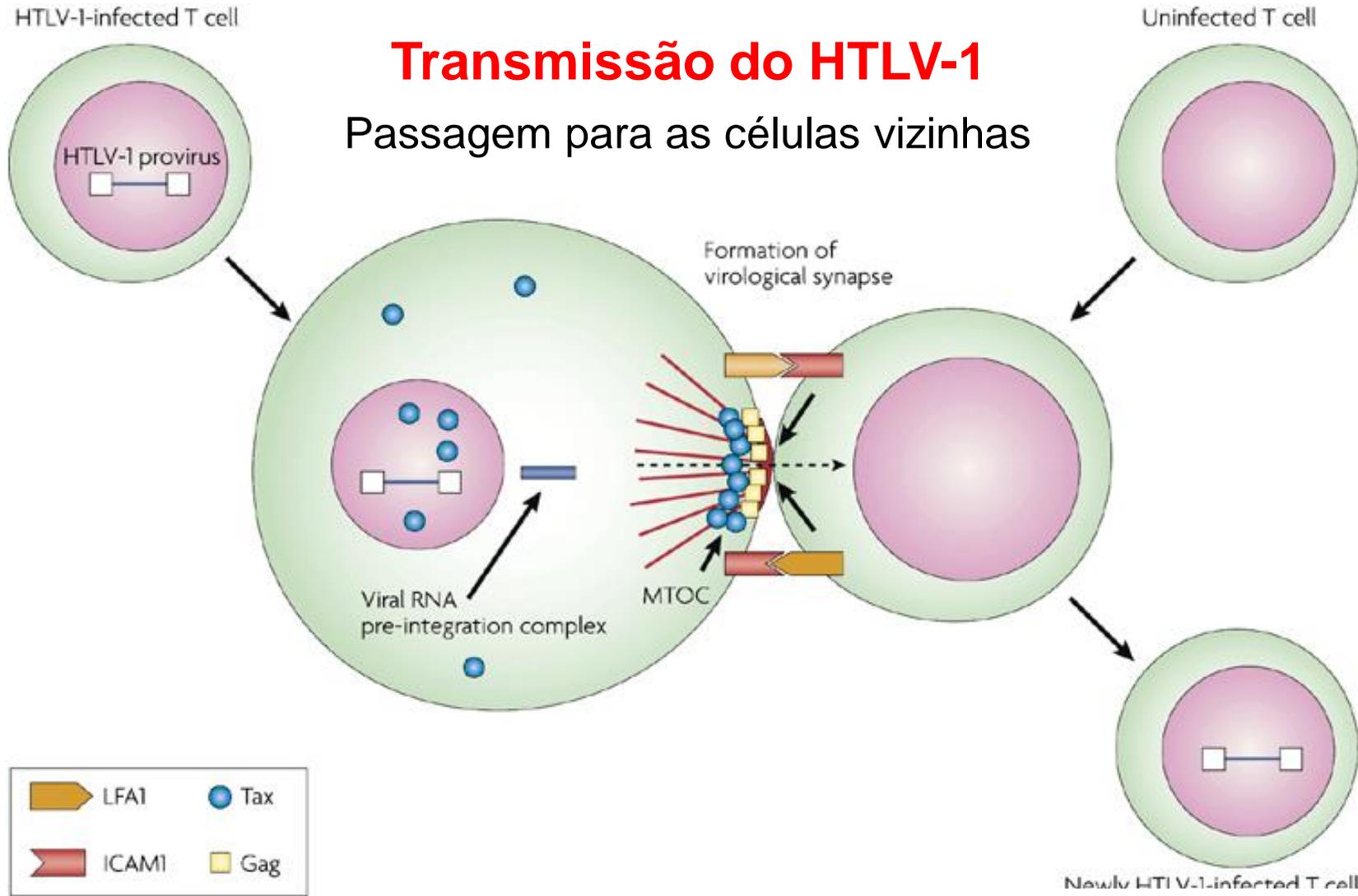


REPLICAÇÃO VIRAL

Liberação

Transmissão do HTLV-1

Passagem para as células vizinhas



REPLICAÇÃO VIRAL E EFEITO CITOPÁTICO

**(Estudo dirigido para a aula
prática)**

ESTRATÉGIAS PARA CULTIVO DE VÍRUS

Efeito citopático

- A presença de vírus em células em cultura pode induzir alterações visíveis ao microscópio.
- Estas alterações são conhecidas como conjuntamente como ***efeito citopático***
- Estas alterações são resultantes das alterações fisiológicas da célula hospedeira por interferência do vírus.
- O efeito citopático não permite a identificação do vírus, mas fornece uma base para um agrupamento preliminar destes.

EFEITO CITOPÁTICO

Efeito citopático refere-se a alterações degenerativas em células (especialmente em cultura) associadas à multiplicação de certos vírus.

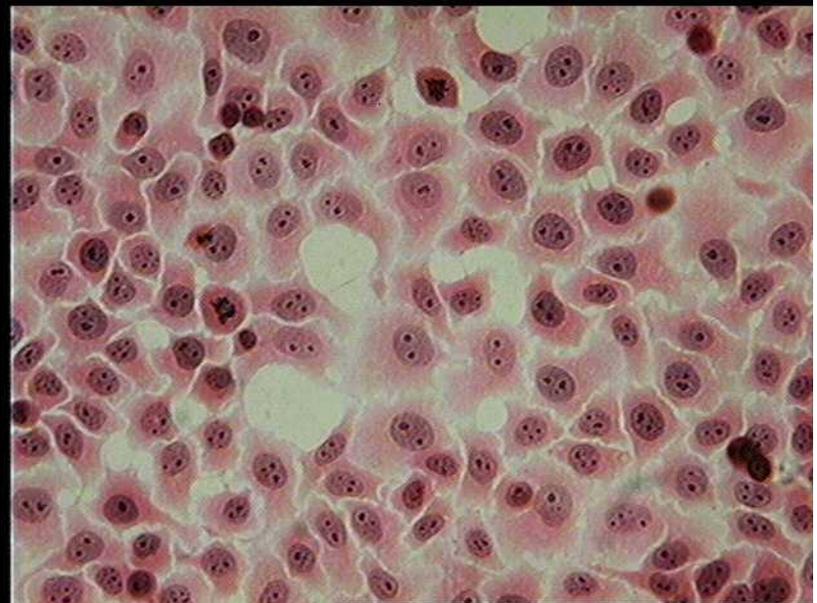
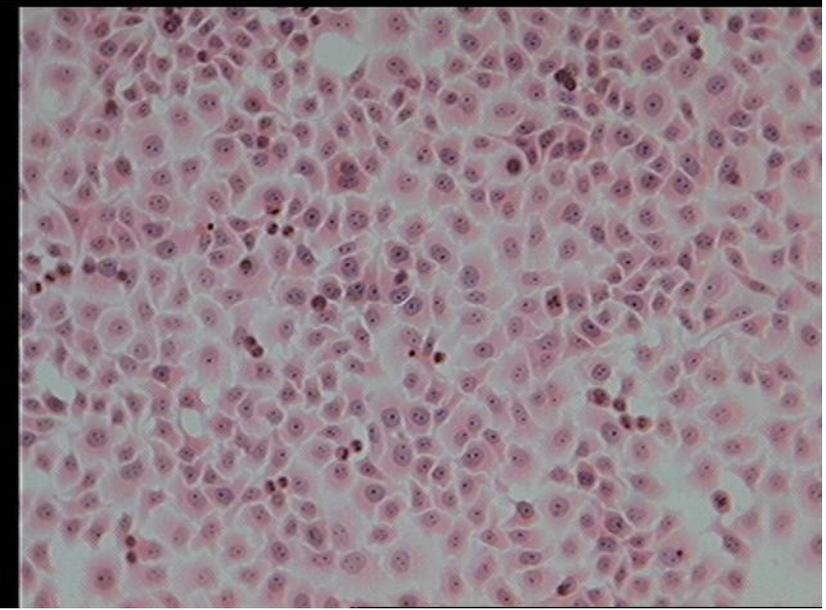
As alterações incluem:

- Forma alterada
- Perda de adesão ao substrato
- Lise
- Fusão de membrana (sinsílios)
- Presença de corpos de inclusão
- Apoptose

EFEITO CITOPÁTICO

A cultura normal

- células confluentes
- morfologia esperada:
 - poligonais - epiteliais
 - fusiformes - fibroblastos
- citoplasma eosinófilo
- núcleo basófilo
- presença de dois a três nucléolos



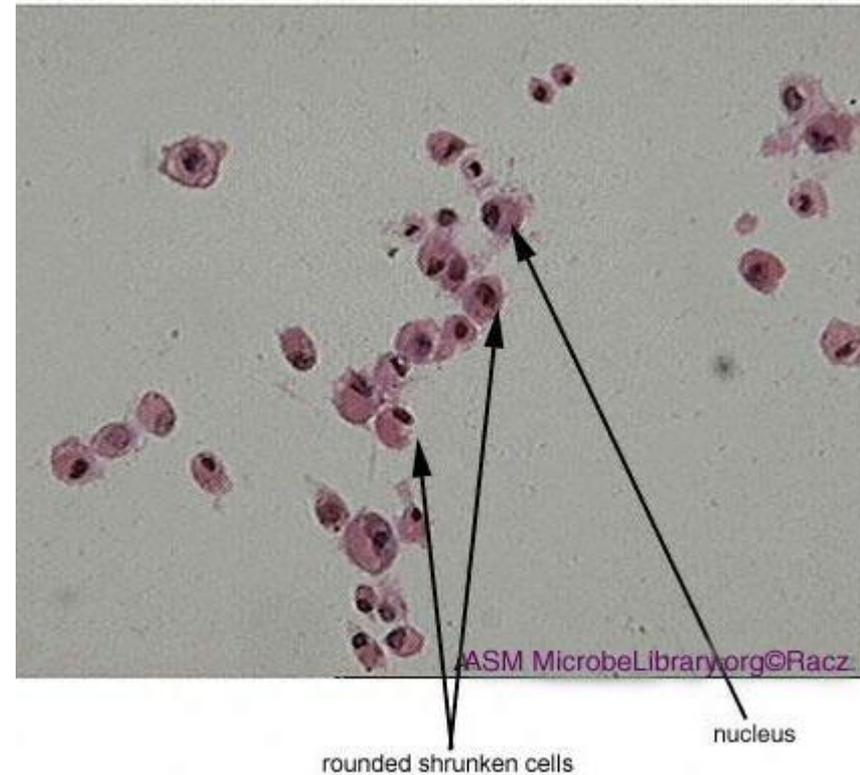
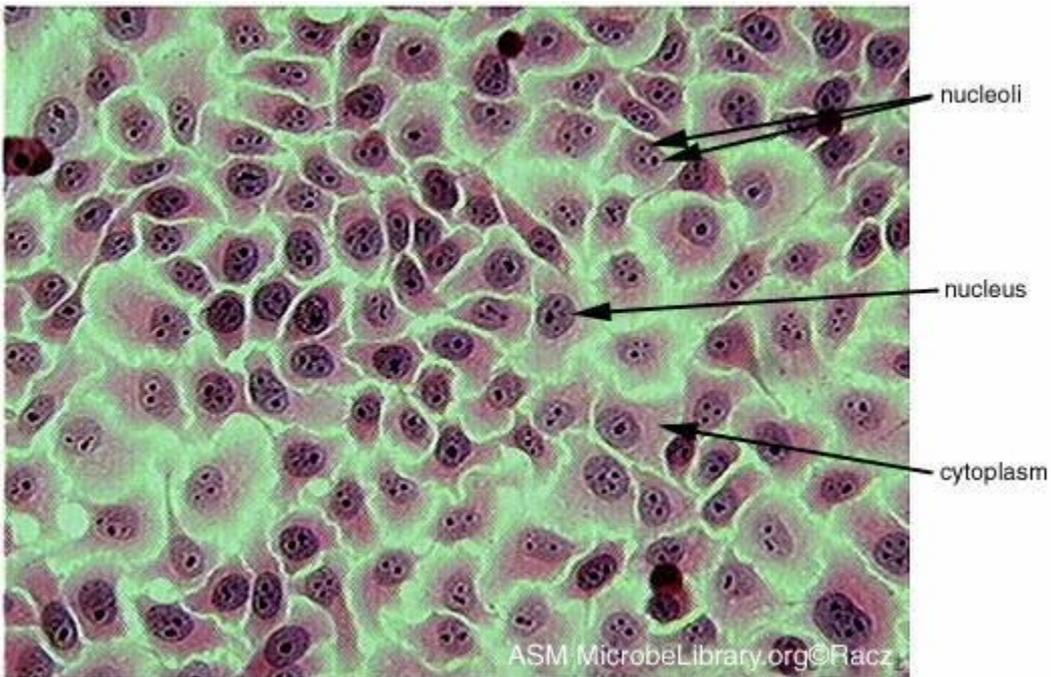
EFEITO CITOPÁTICO

O efeito lítico

- arredondamento celular
- perda da adesão
- perda de material citoplasmático
- alterações nucleares
- lise celular

EFEITO CITOPÁTICO

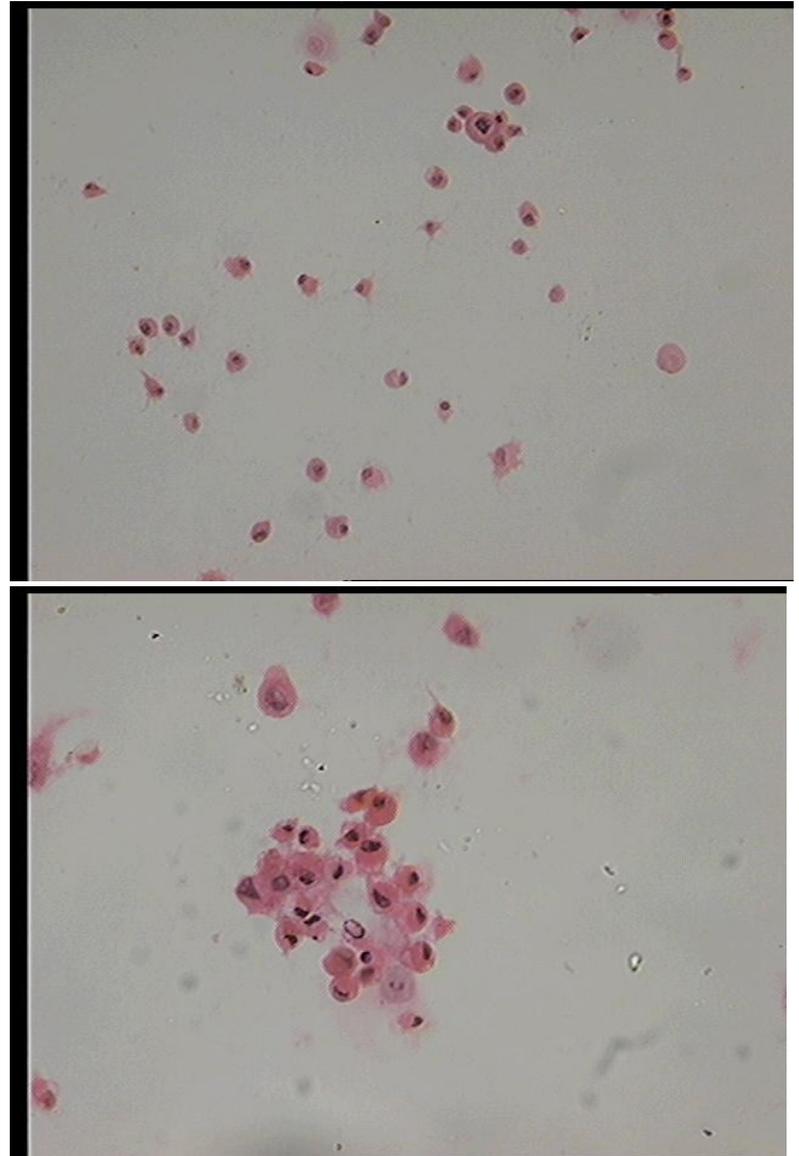
Células Vero antes e após infecção com poliovírus tipo 1

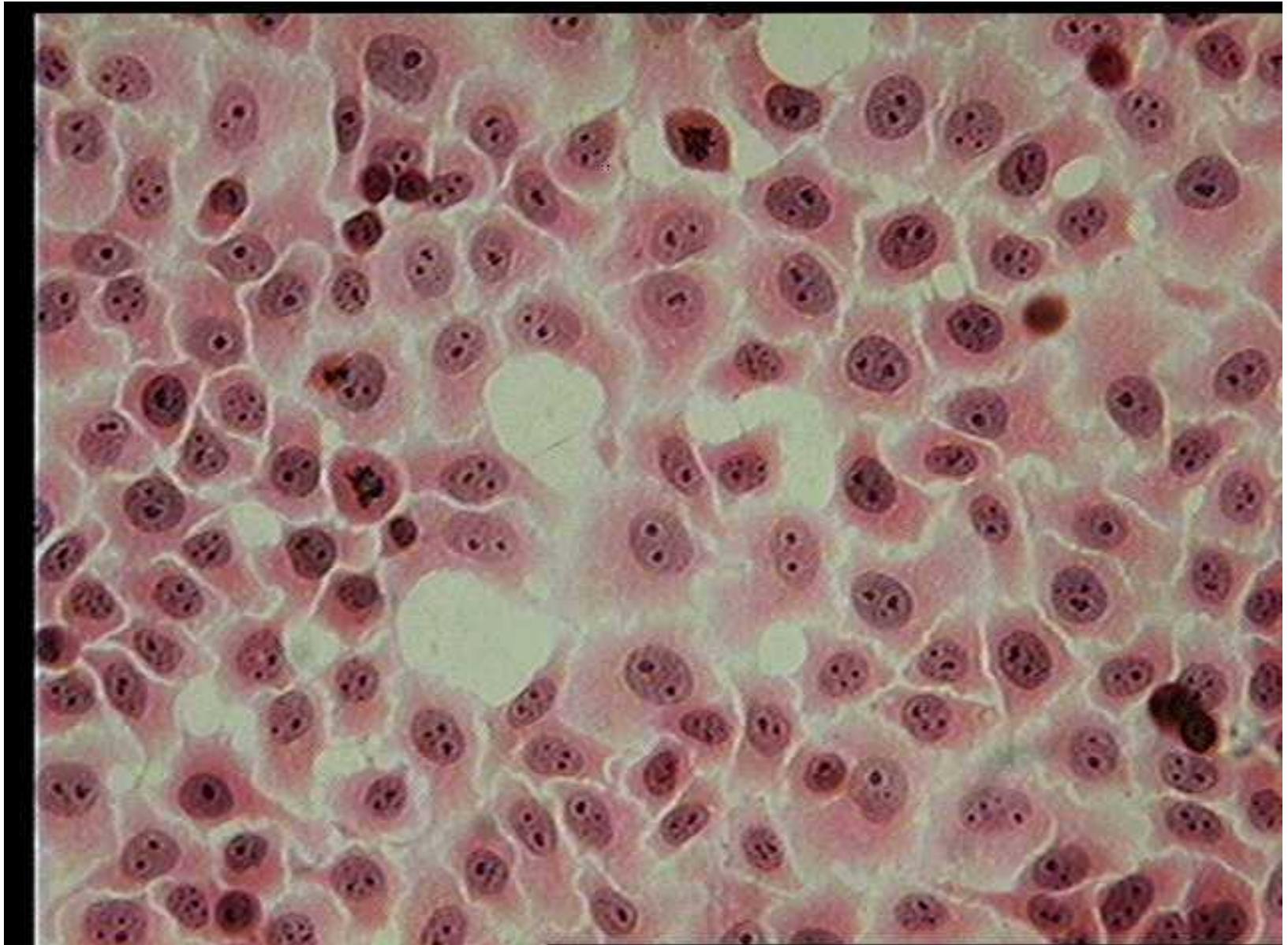


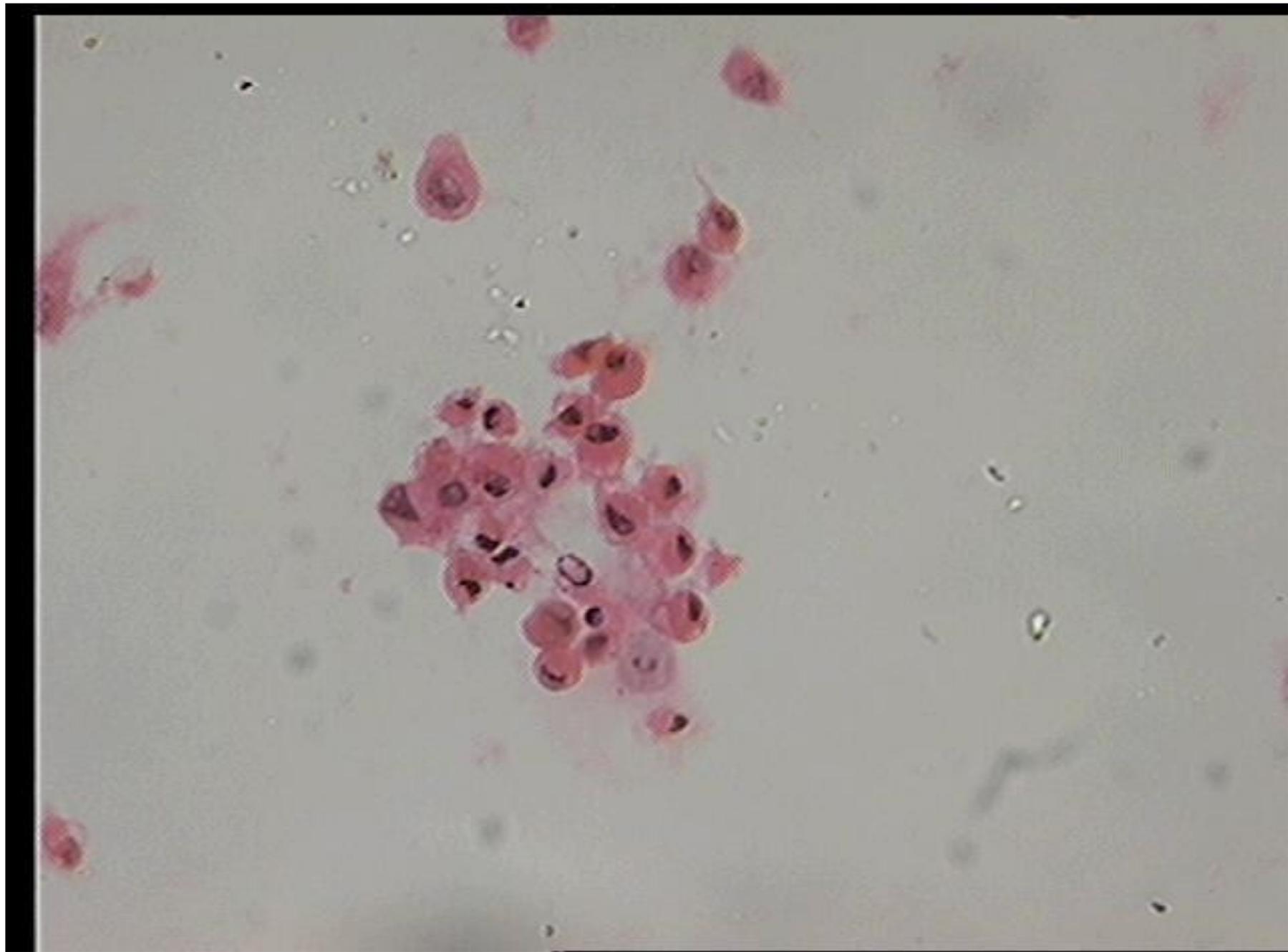
EFEITO CITOPÁTICO

Poliovírus

- células pequenas, arredondadas
- citoplasma eosinófilo
- núcleo picnótico
- lise rápida do tapete celular
- tempo de incubação: de 2 a 7 dias



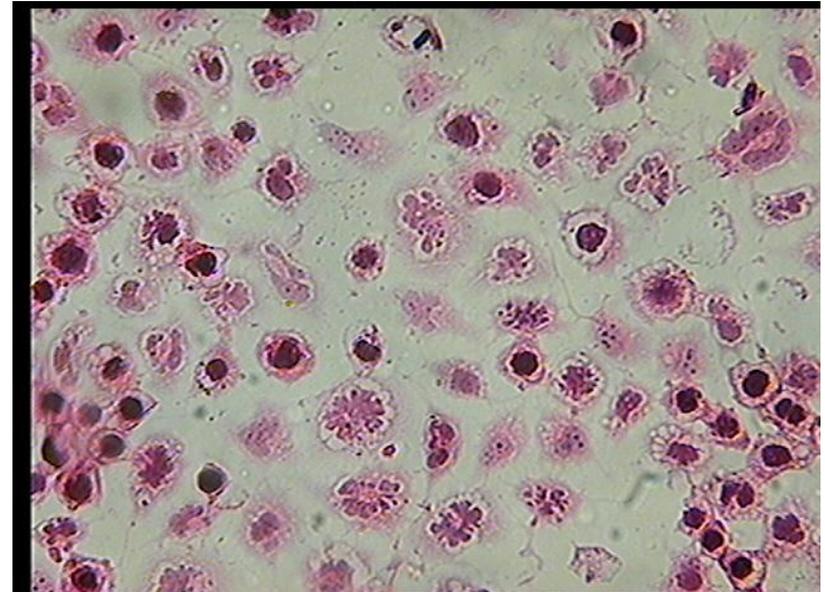
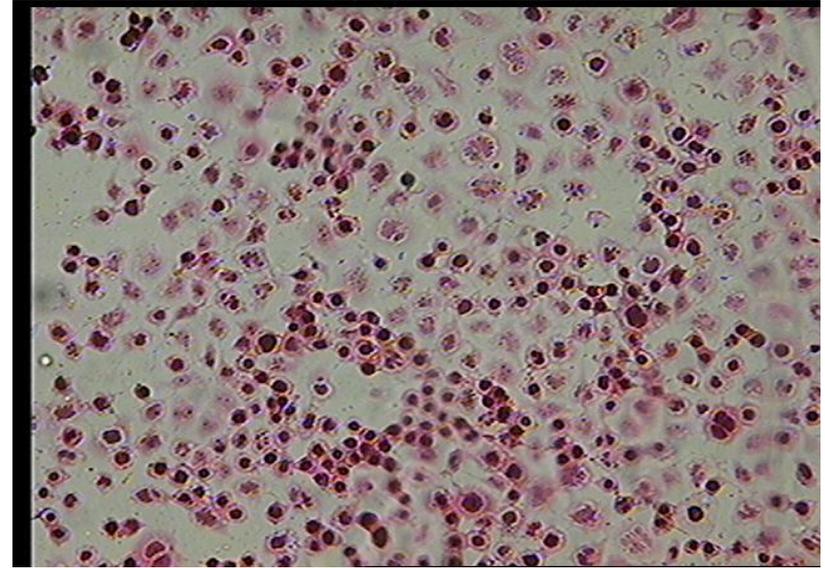




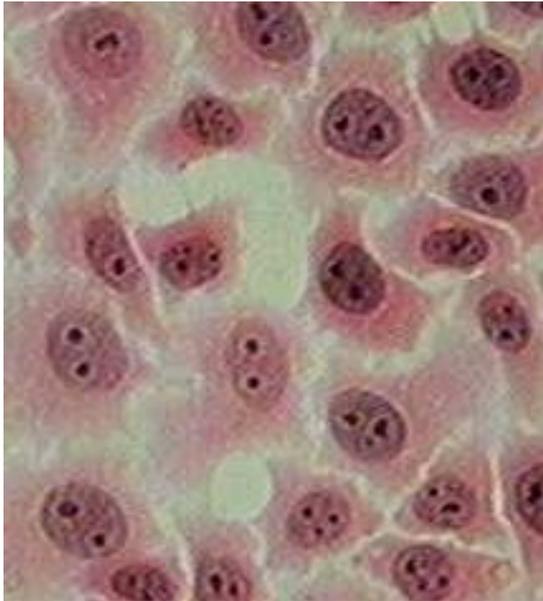
EFEITO CITOPÁTICO

Adenovírus

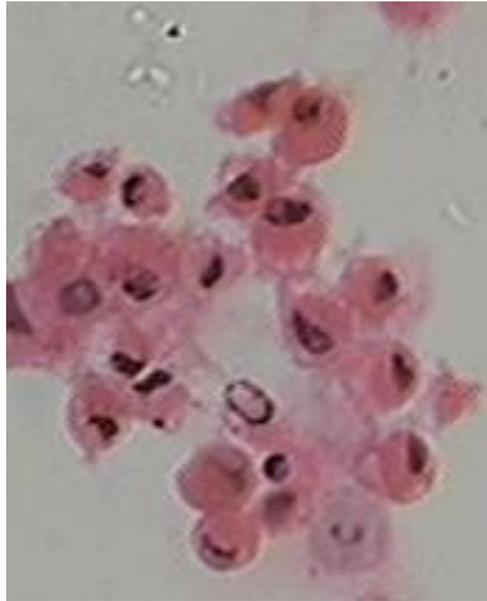
- células arredondadas
- aumentadas em tamanho
- núcleo alterado
- corpúsculo de inclusão nuclear, basófilo
- descolamento do tapete
- lise celular
- formação de “cachos de uva” sem lise
- tempo de incubação: de 4 a 21 dias



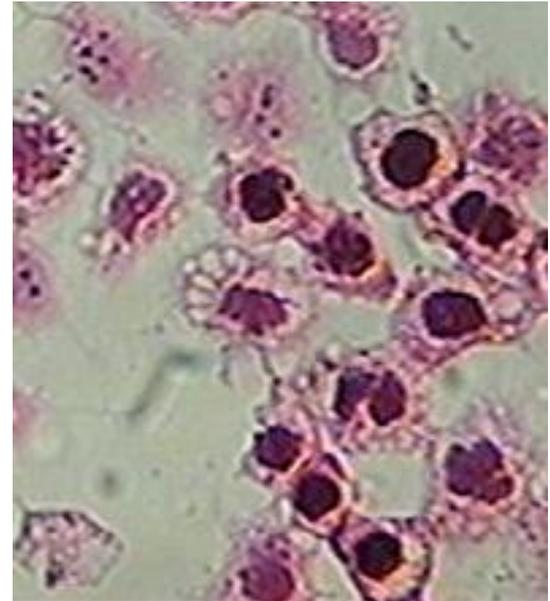
Normal



Poliovirus

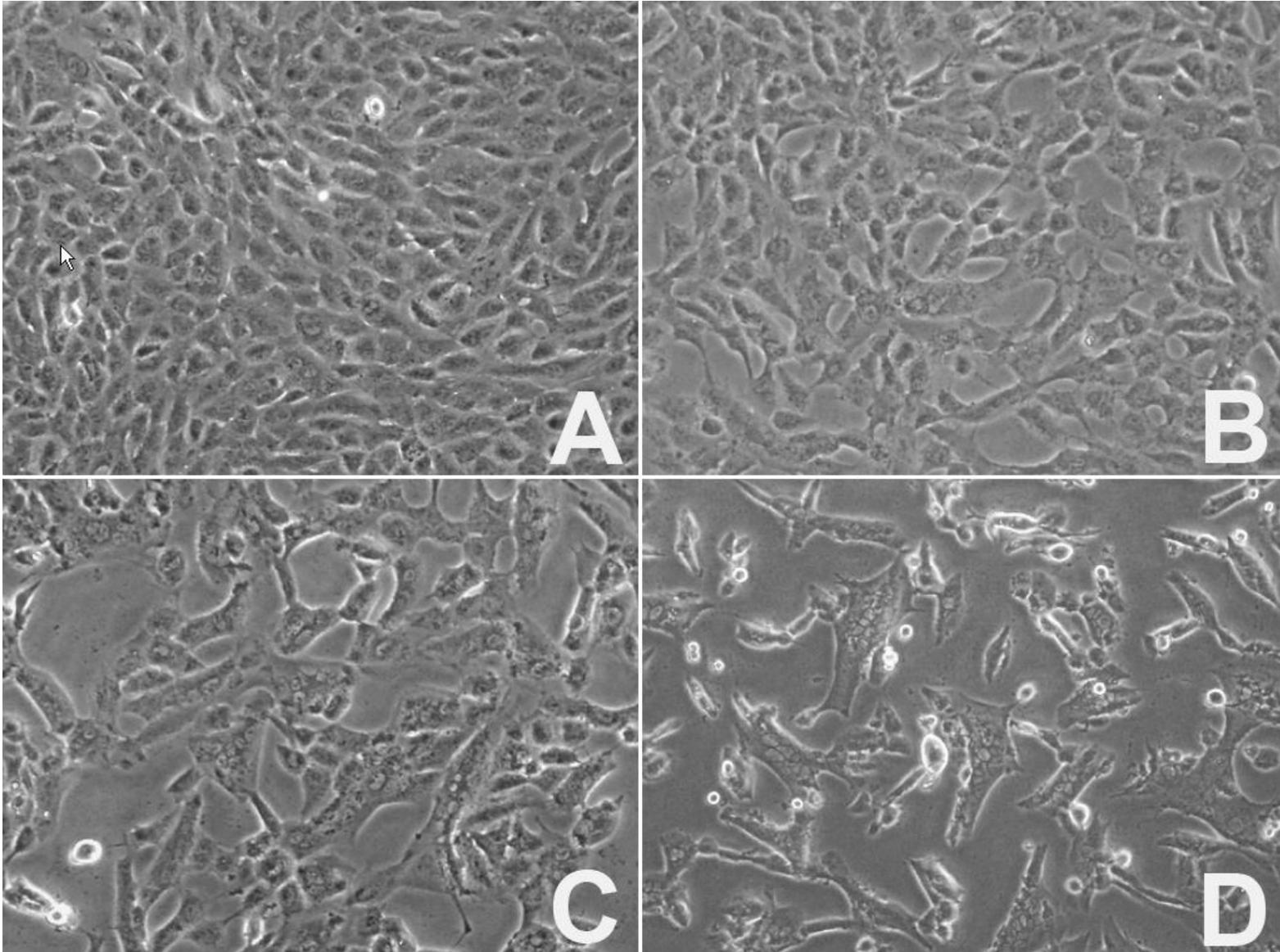


Adenovirus



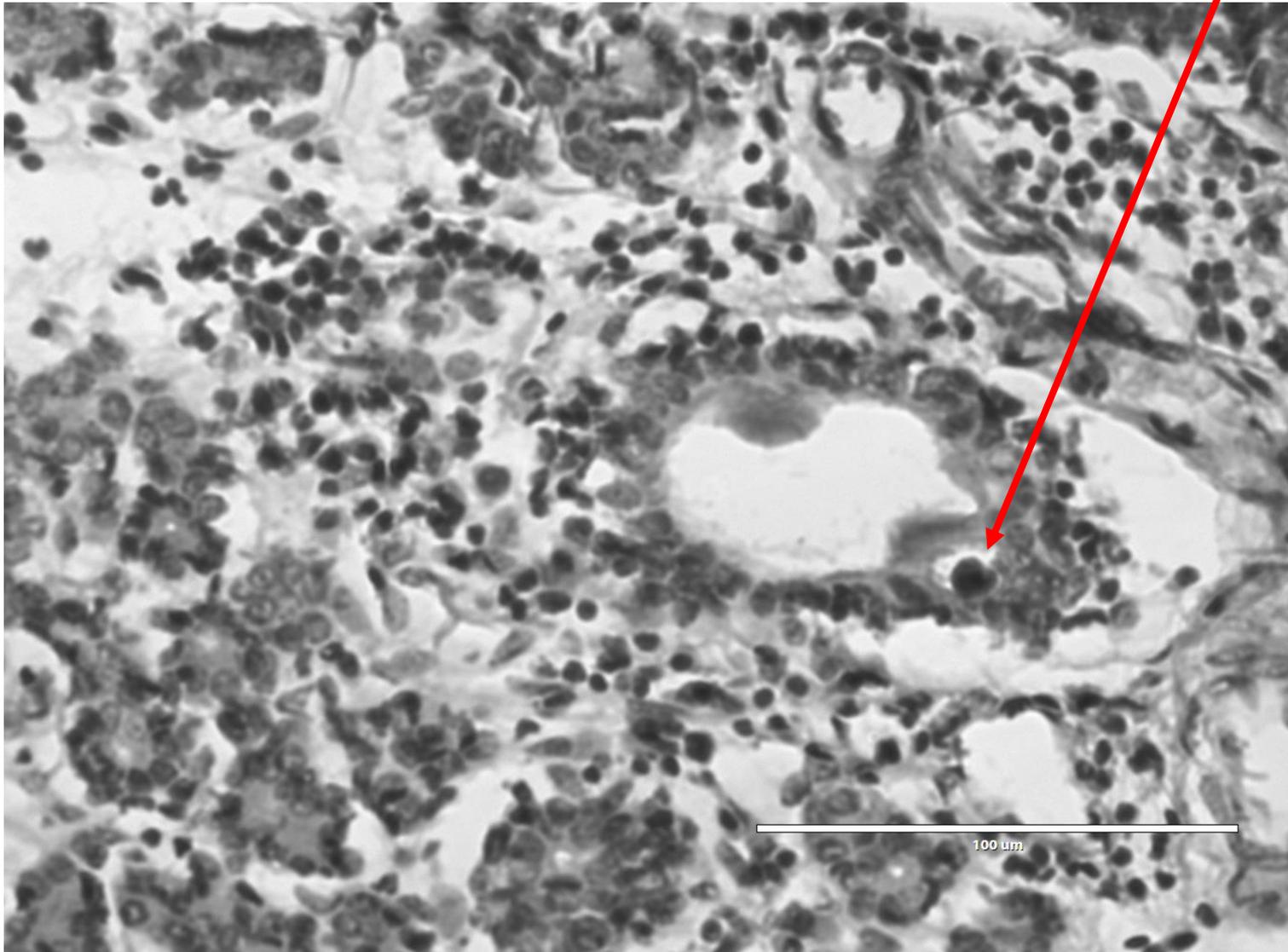
EFEITO CITOPÁTICO

Células epiteliais antes e após infecção HSV-1 (0-8-12-24hs)



EFEITO CITOPÁTICO

Corpos de inclusão em glândula salival infectada por CMV (olho de coruja)

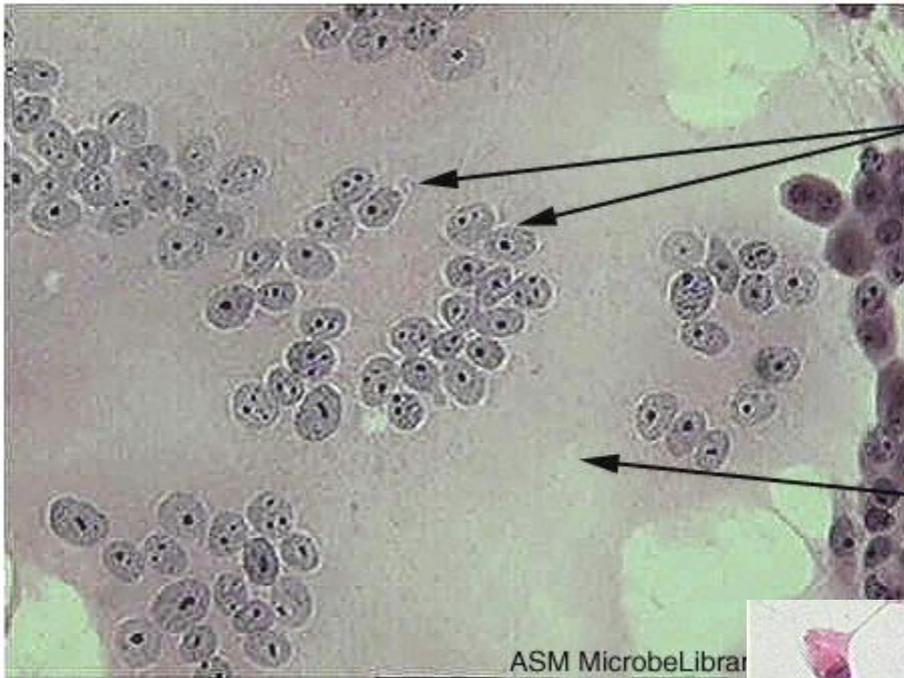


EFEITO CITOPÁTICO

Fusão de células

- freqüente nos vírus envelopados
- formação de sincícios
- resultante da fusão das membranas
- passagem dos vírus de uma célula a outra
- presença ou não de alterações nucleares

EFEITO CITOPÁTICO

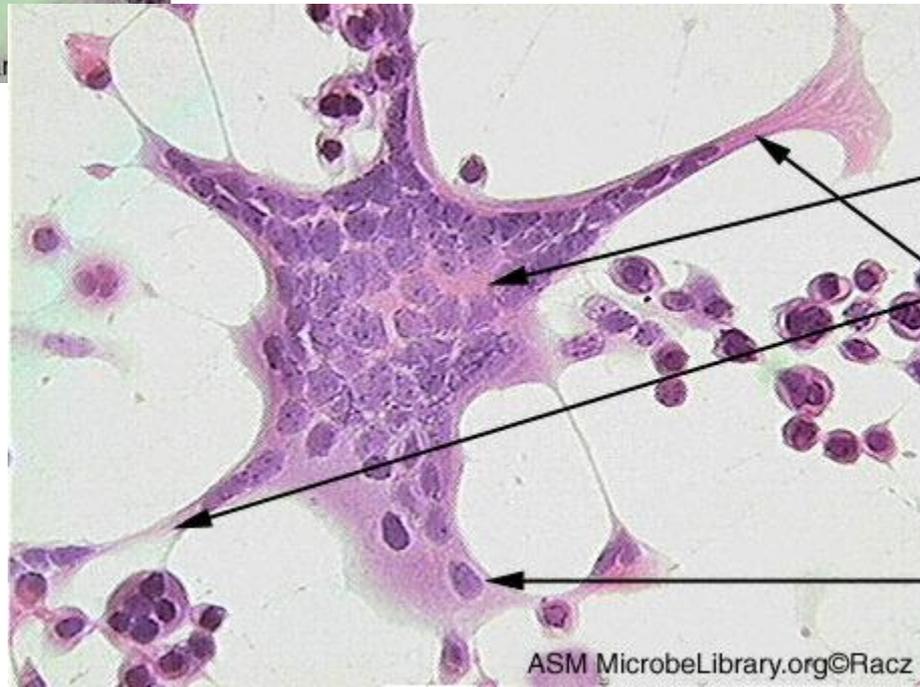


eosinophilic intracytoplasmic inclusion bodies

Sincícios gerados por vírus do Sarampo e por HSV

syncytia

ASM MicrobeLibrar



syncytia

cytoplasmic tails

altered nucleus

ASM MicrobeLibrary.org©Racz

EFEITO CITOPÁTICO

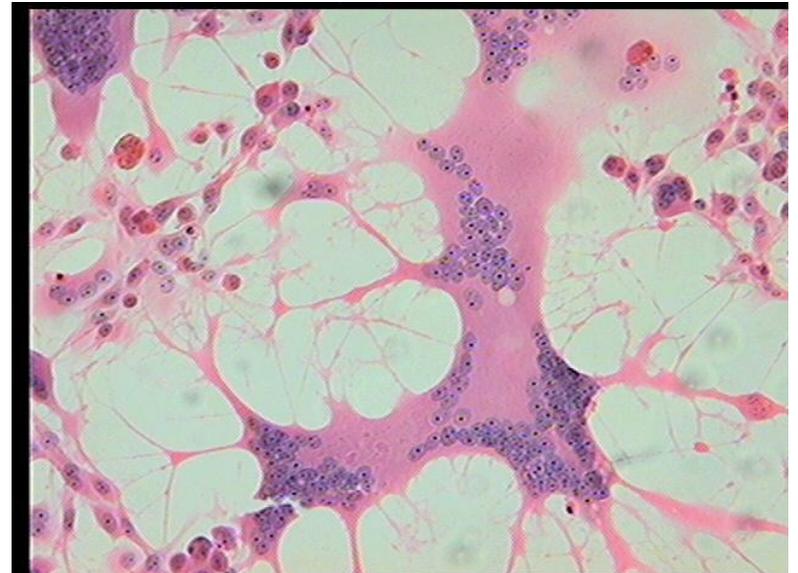
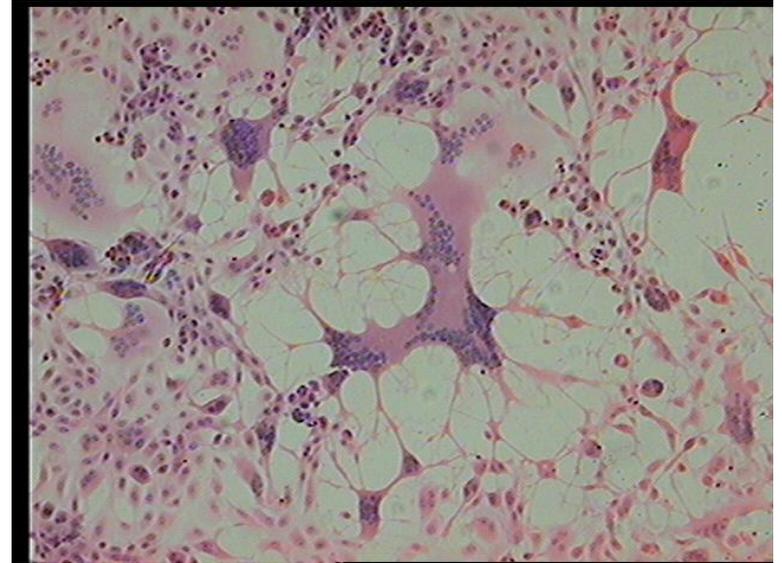
Sincício gerados por vírus do Sarampo



EFEITO CITOPÁTICO

Vírus do sarampo

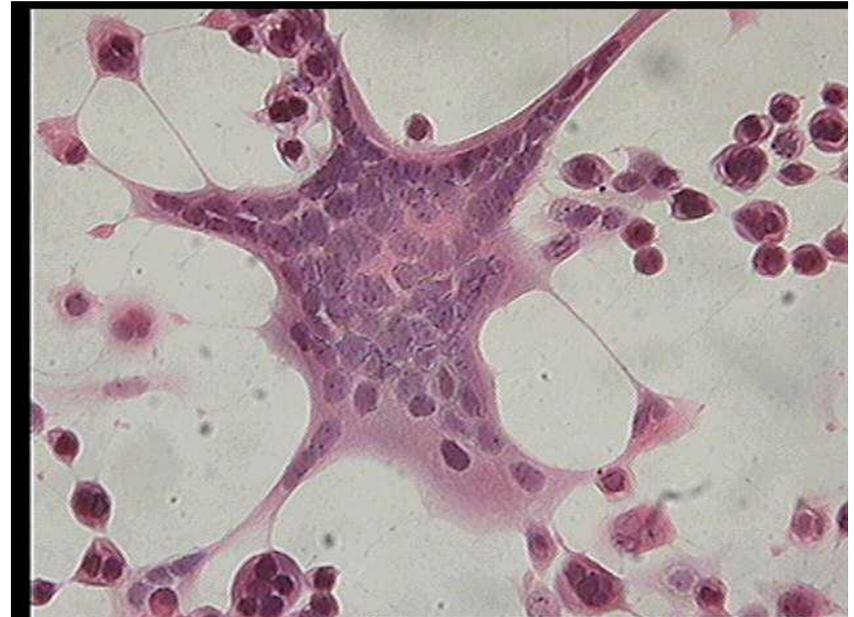
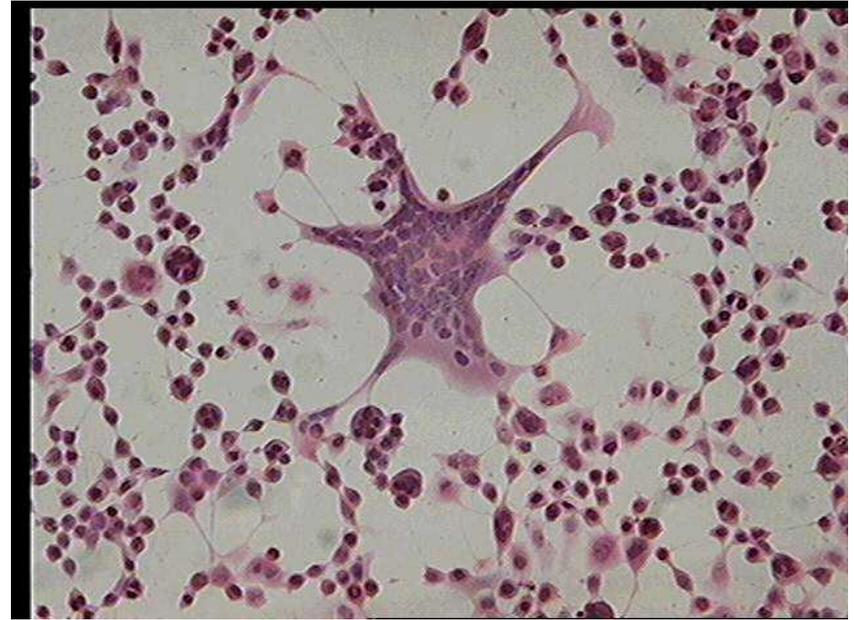
- sincícios gigantes, com 30 a 100 núcleos
- formação de pontes citoplasmáticas
- núcleos íntegros
- corpúsculos de inclusão citoplasmáticos
- tempo de incubação: de 7 a 21 dias



EFEITO CITOPÁTICO

Vírus herpes

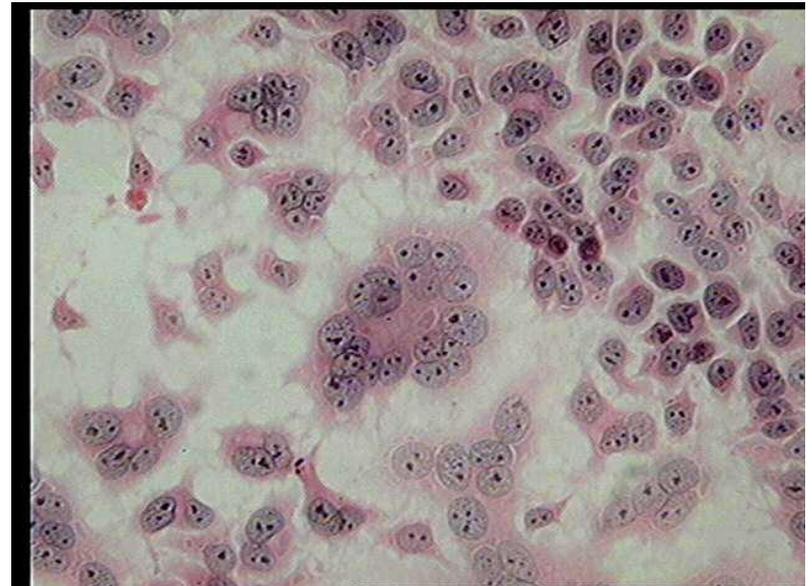
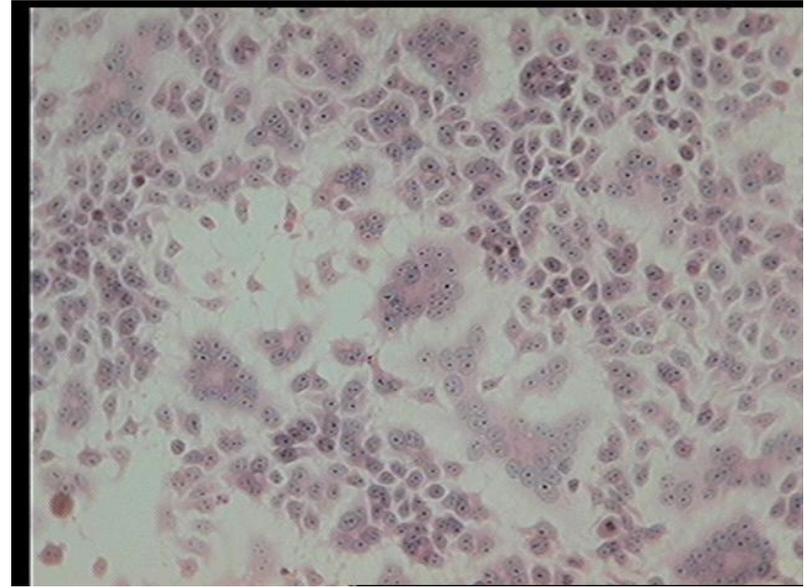
- células mono ou multinucleadas
- sincícios com forma estrelada – pontes citoplasmáticas
- núcleo com corpúsculo de inclusão eosinófilo, circundado por halo claro
- tempo de incubação: de 7 a 21 dias



EFEITO CITOPÁTICO

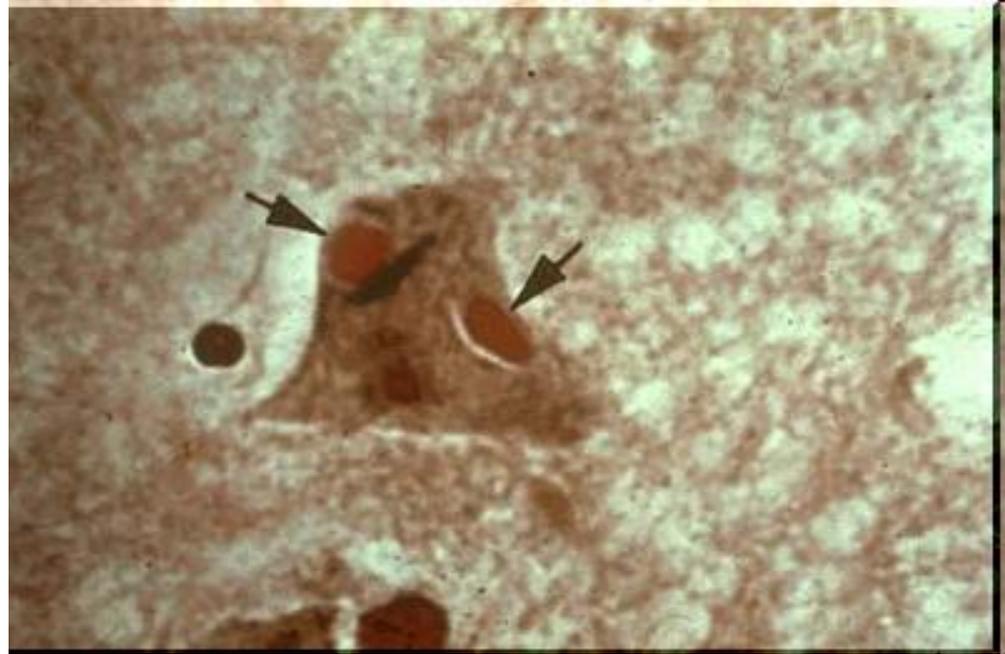
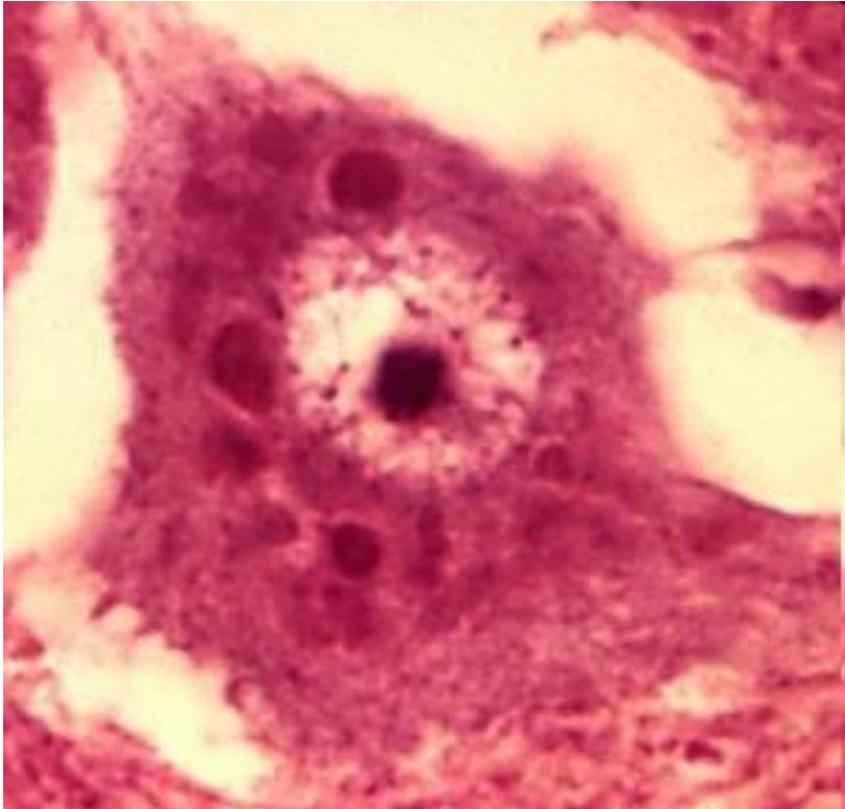
Vírus vaccínia

- sincícios pequenos
- arredondados
- núcleos íntegros com visualização dos nucléolos
- corpúsculos de inclusão citoplasmáticos
- tempo de incubação: de 4 a 21 dias



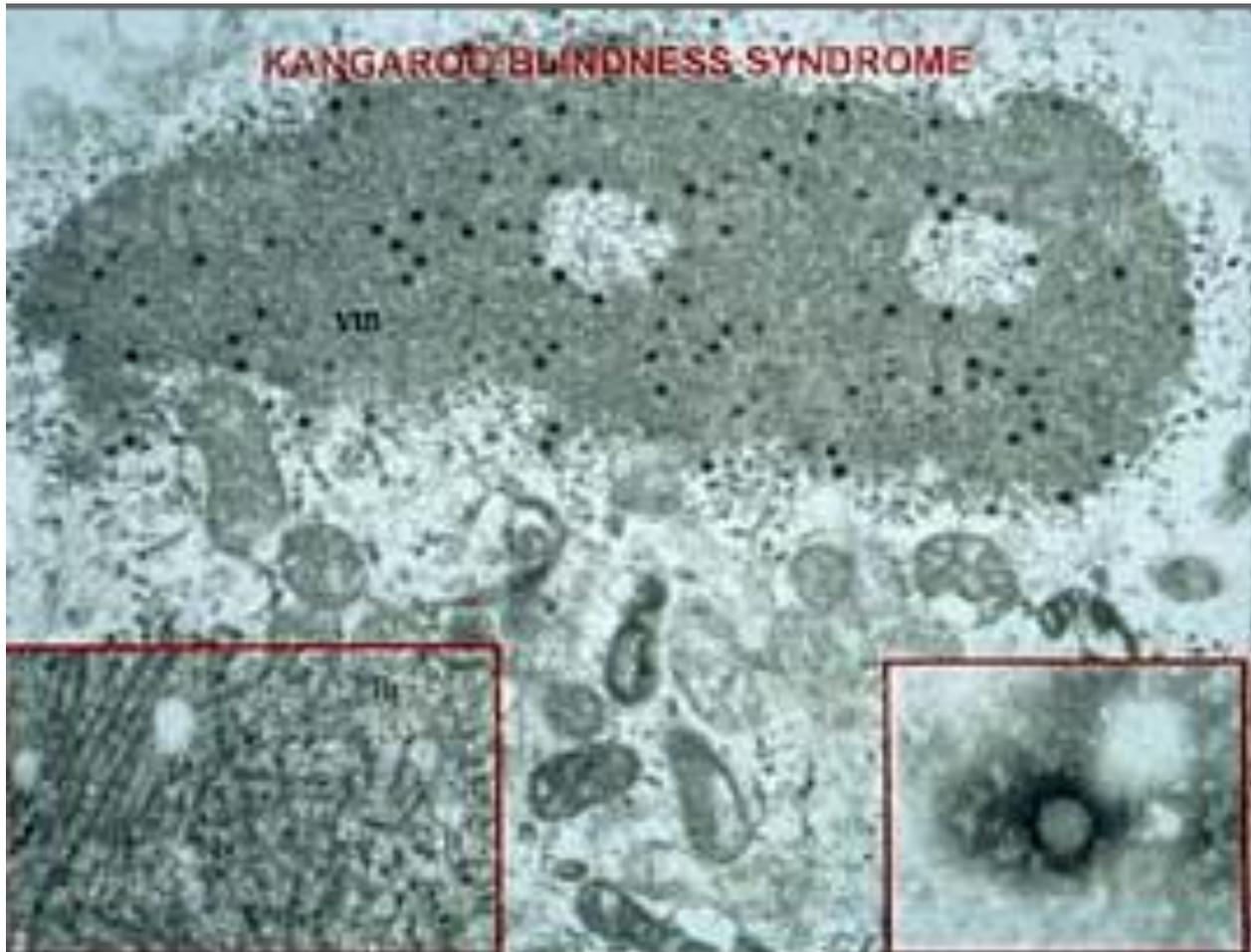
EFEITO CITOPÁTICO

Corpos de Negri em neurônios infectados pelo vírus da raiva (lissavírus)



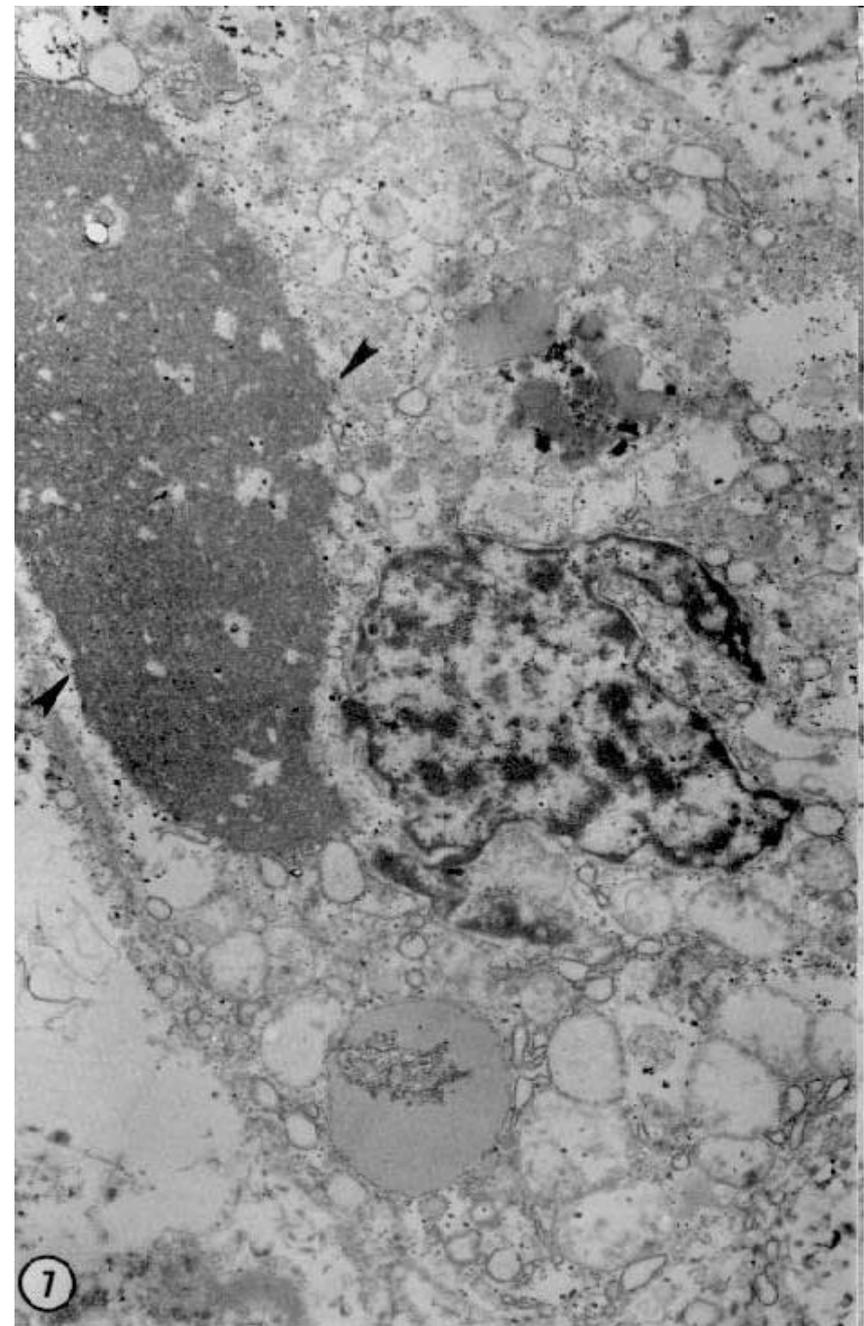
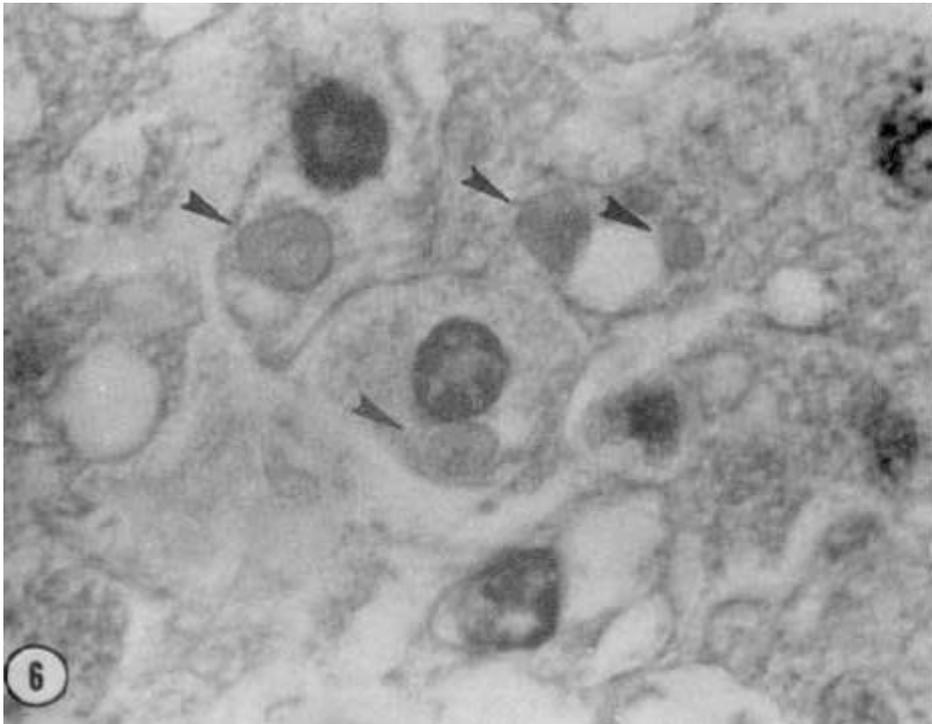
EFEITO CITOPÁTICO

Vírus de Wallal: Síndrome de cegueira em cangurus (*Reoviridae*)



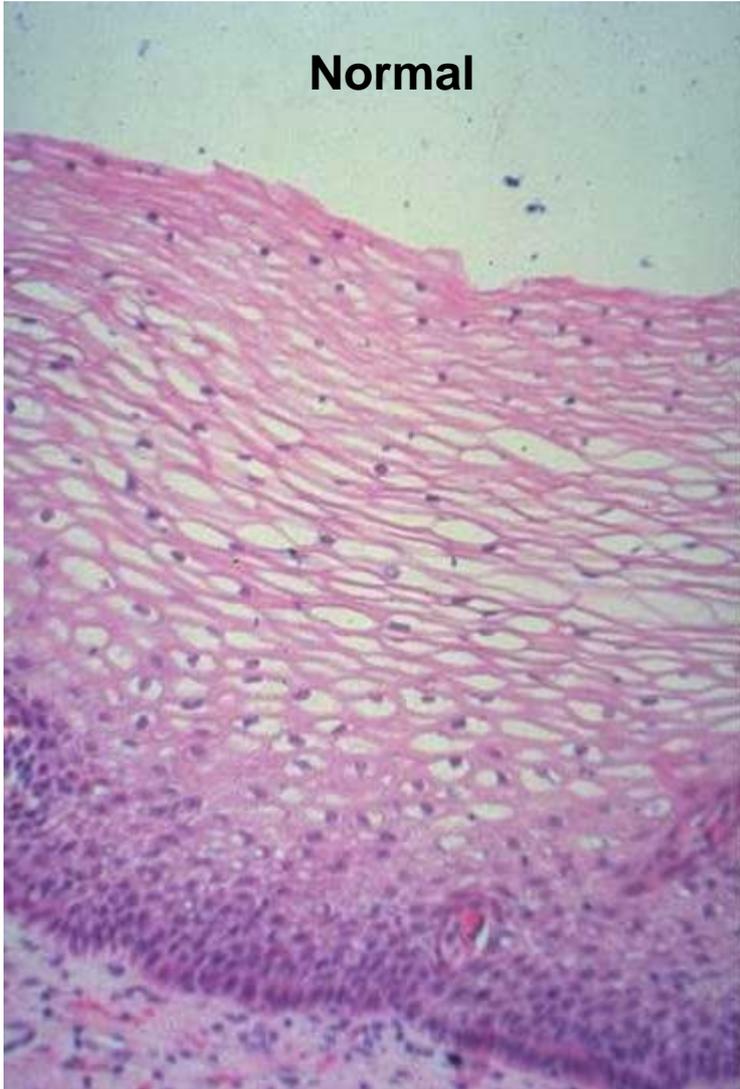
EFEITO CITOPÁTICO

Amostras de fígado de paciente com vírus Ebola, Zaire.



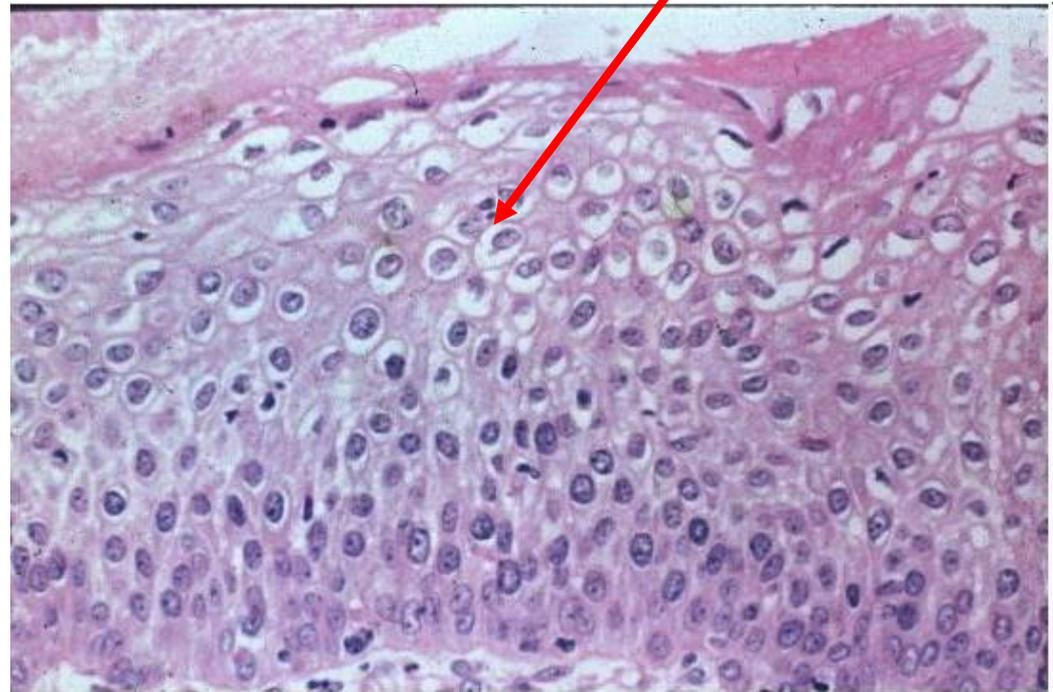
EFEITO CITOPÁTICO

Normal



Epitélio da cérvix uterina normal e infectado por HPV.

Coilócitos



Infectado

EFEITO CITOPÁTICO

Efeito citopático	Tipo de vírus
Retração e adensamento do núcleo (picnose), “proliferação” da membrana nuclear	Picornavírus
“proliferação” da membrana nuclear	Alfavírus, Herpesvírus
Vacúolos no citoplasma	Poliomavírus
Sincícios	Paramixovírus, Coronavírus
Quebras cromossômicas	Herpesvírus
Arredondamento celular e perda de adesão ao substrato	Herpesvírus, Rabdovírus, Adenovírus, Picornavírus
Corpos de inclusão	
Vírions no núcleo	Adenovírus
Vírions no citoplasma (corpos de Neri)	Vírus da raiva
“Fábricas” no citoplasma (corpos de Guarnieri)	Poxvírus
Agregados de ribossomos em vírions	Arenavírus
Agregados de cromatina no núcleo	Herpesvírus

RESUMÃO: REPLICAÇÃO VIRAL

Casos Particulares:

- Hepadnavírus

Vírus DNA



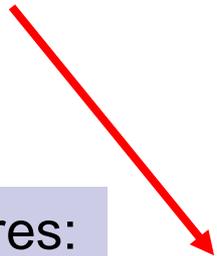
Replicação Nuclear (regra):

- Polimerase celular (poliomavírus, papilomavírus). Replicação semelhante à do DNA celular.
- Polimerase viral (adenovírus, herpesvírus) (deslocamento de fita e “rolling circle”)

Replicação no citoplasma:

- Polimerase viral (poxvírus)

Vírus RNA



Replicação no citoplasma (regra):

- Polimerase viral (RdRp) (poliovírus, flavivírus, etc.)

Replicação no núcleo:

- Polimerase viral (RdRp) (influenza)

Casos Particulares:

- Retrovírus
- Hepatite Delta

Obrigado!!!