

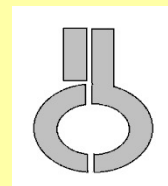
Mecanismos de replicação dos vírus.

Integrado de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (MIP)

para Farmácia – 0420136

Prof. Armando Ventura

As figuras desta apresentação que têm direitos autorais, são aqui utilizadas para ensino sem fins lucrativos.



**Os vírus são parasitas intracelulares
obrigatórios**

**A sua forma extracelular tem a propriedade
de manter a viabilidade e de interagir com o
hospedeiro**

O estabelecimento de uma infecção viral produtiva depende de:

Acessibilidade à célula alvo

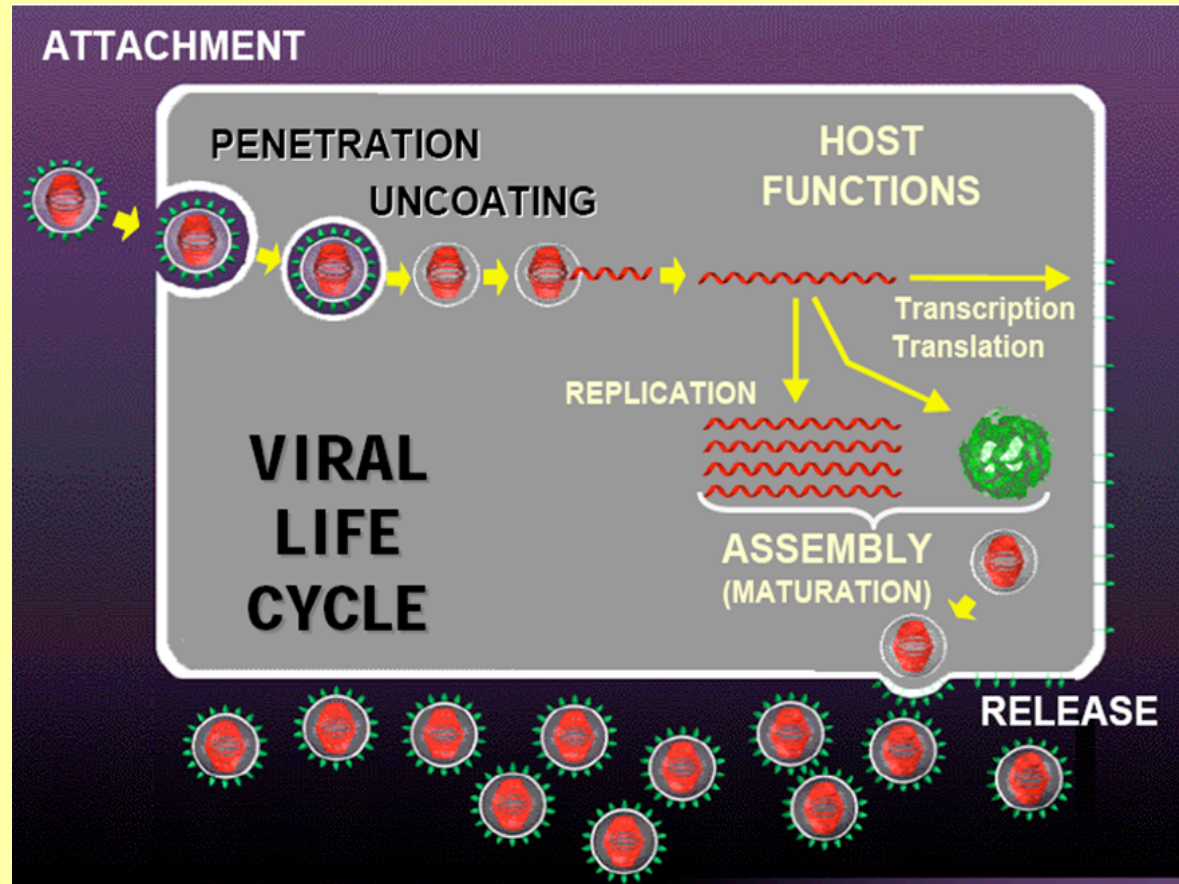
Susceptibilidade: existência de receptores para o vírus

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

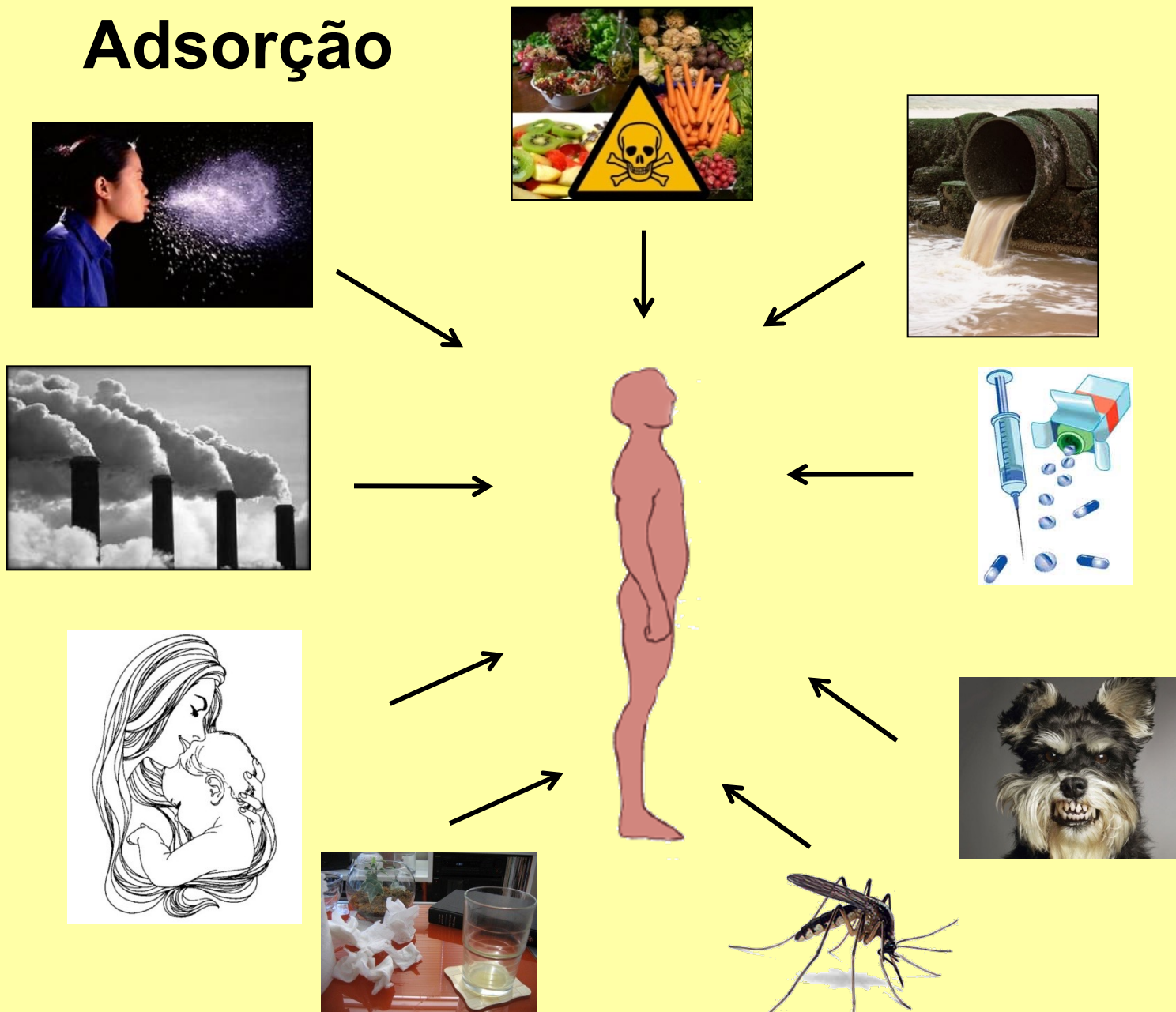
Resposta imune: pode determinar o estabelecimento, eliminação ou persistência da infecção

CICLO DE REPLICAÇÃO VIRAL

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

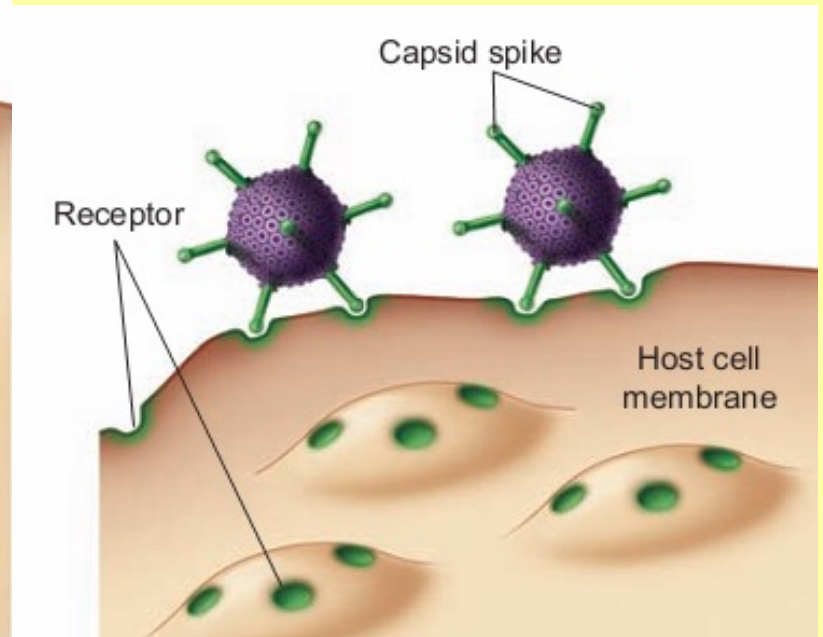
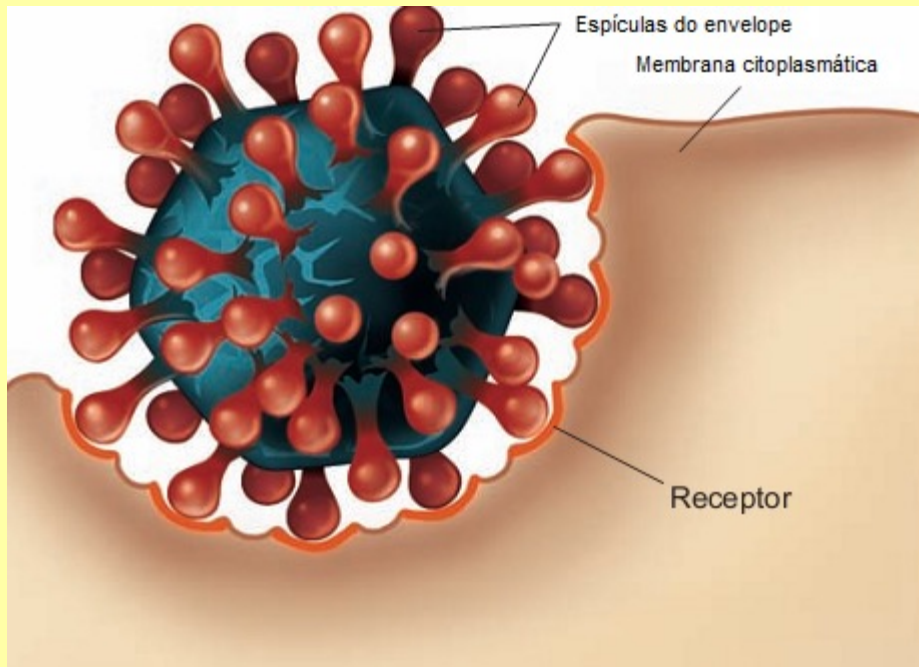


Adsorção



Porta de entrada: Local no hospedeiro onde os vírus atingem um tecido alvo em que as células são suscetíveis à infecção.

Ligação



Interação entre o anti-receptor viral e o receptor celular

Especificidade

Tropismo

Tropismo

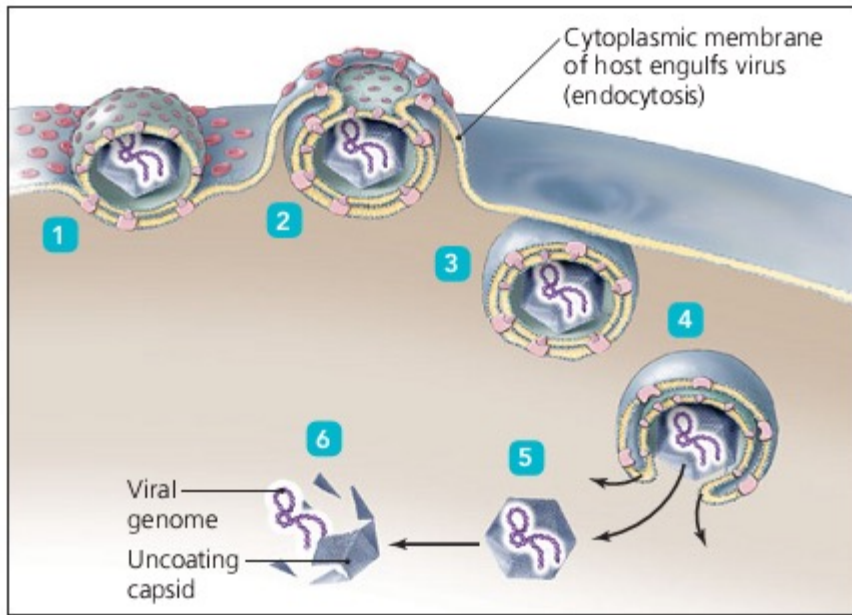
– Predileção por células de alguns tecidos.

Espectro (gama) de hospedeiros

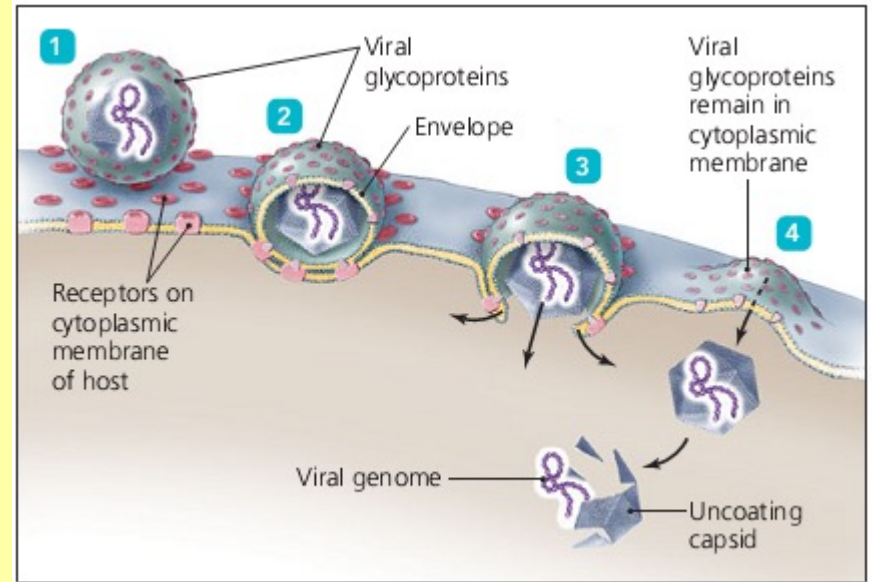
– Conjunto de espécies animais ou diferentes linhagens celulares suscetíveis e permissivas.

Penetração

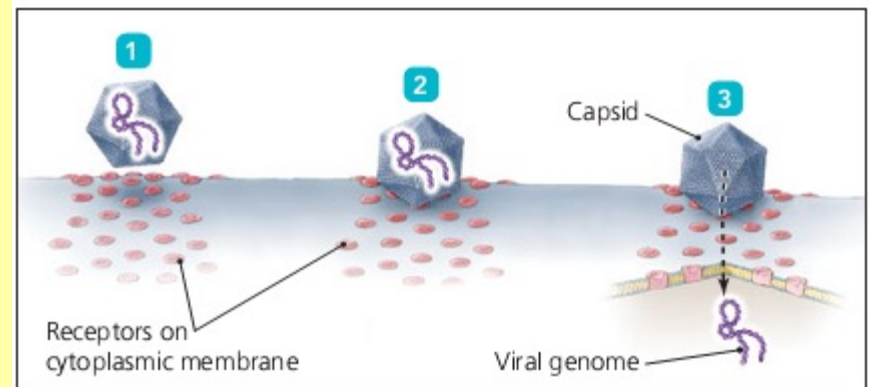
Endocitose



Fusão de membranas



Translocação

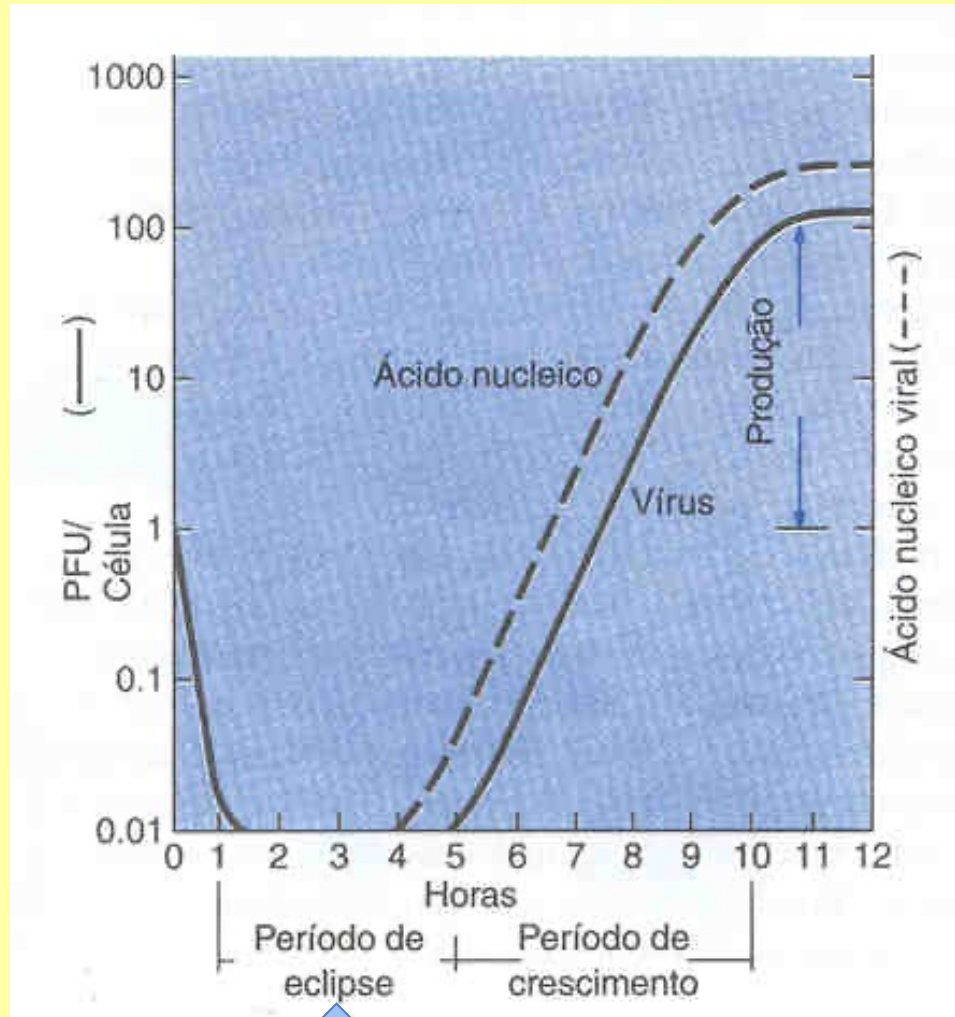


Desnudamento do genoma

Síntese dos componentes virais

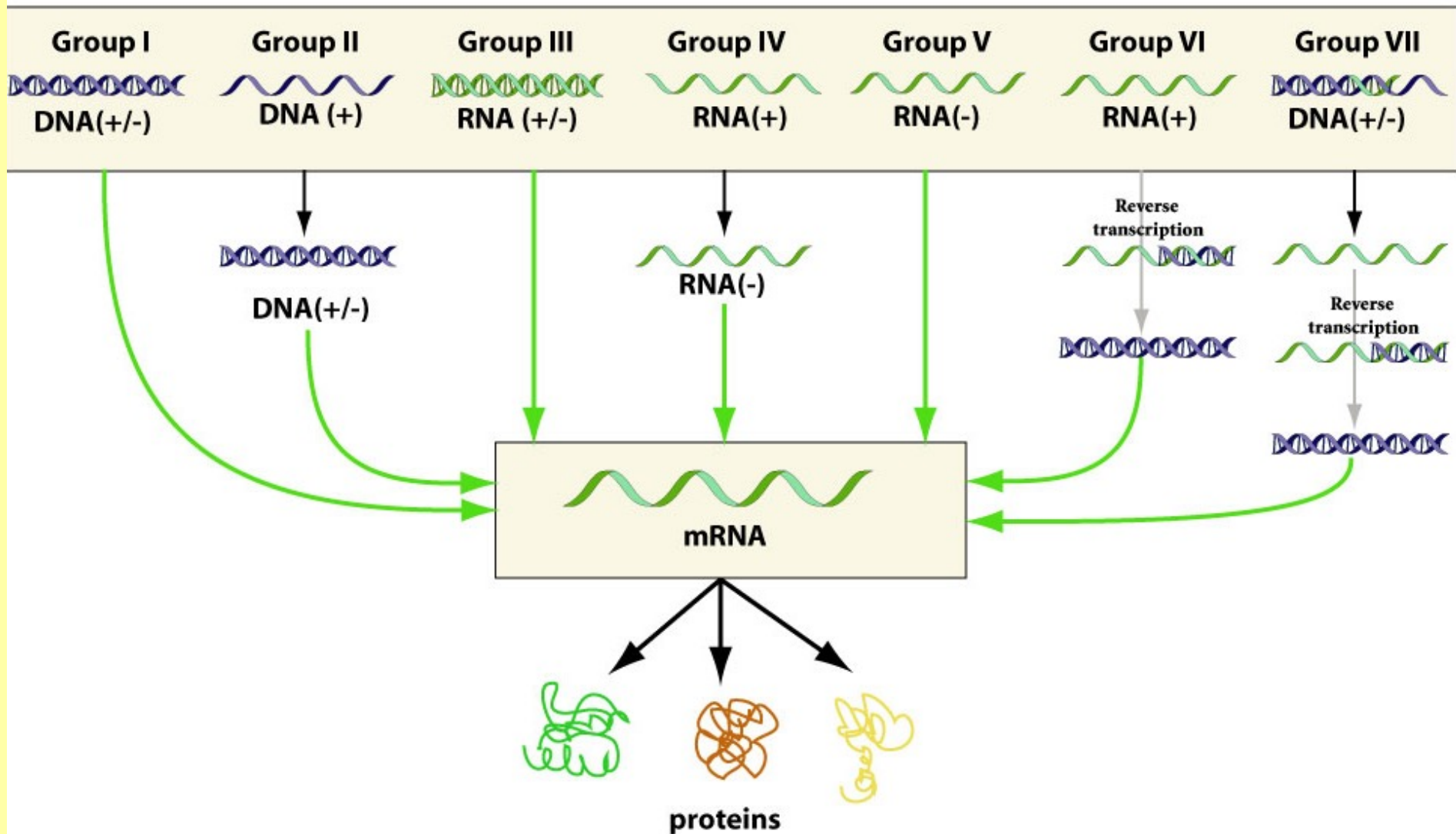
- Síntese de proteínas
 - Transcrição dos RNAs mensageiros
 - Síntese nos ribossomos livres ou associados ao retículo endoplasmático
- Ácido nucléico genômico, local de replicação, regra geral:
 - RNA no citoplasma
 - DNA no núcleo

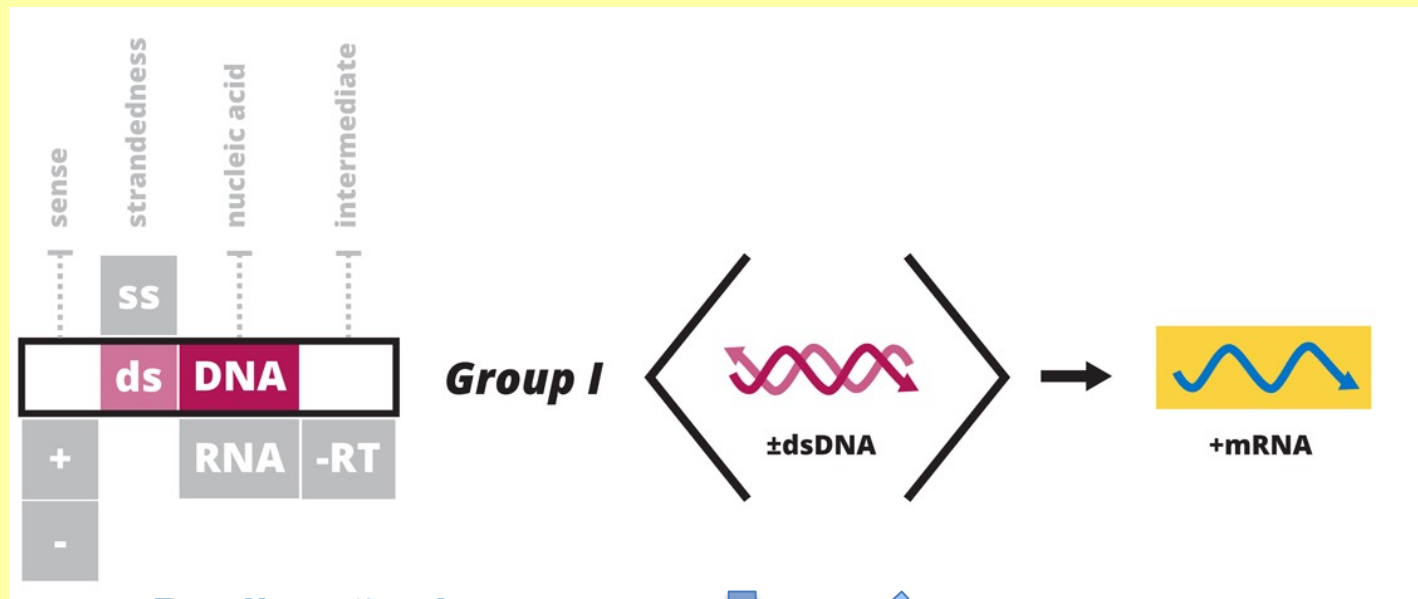
Curva de crescimento viral



A estratégia de expressão e replicação dos vírus depende da natureza do genoma

Sistema de classificação de Baltimore





Replicação do genoma
DNA polimerase
(viral ou celular)



Sara Confalonieri,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=32198313>

Adenoviridae (Adenovírus)

Herpesviridae (Herpesvirus humanos)

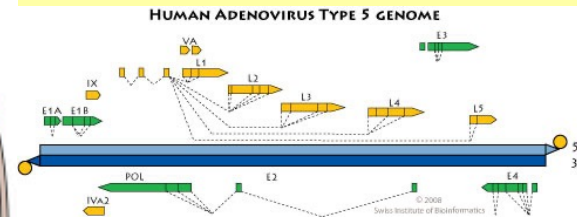
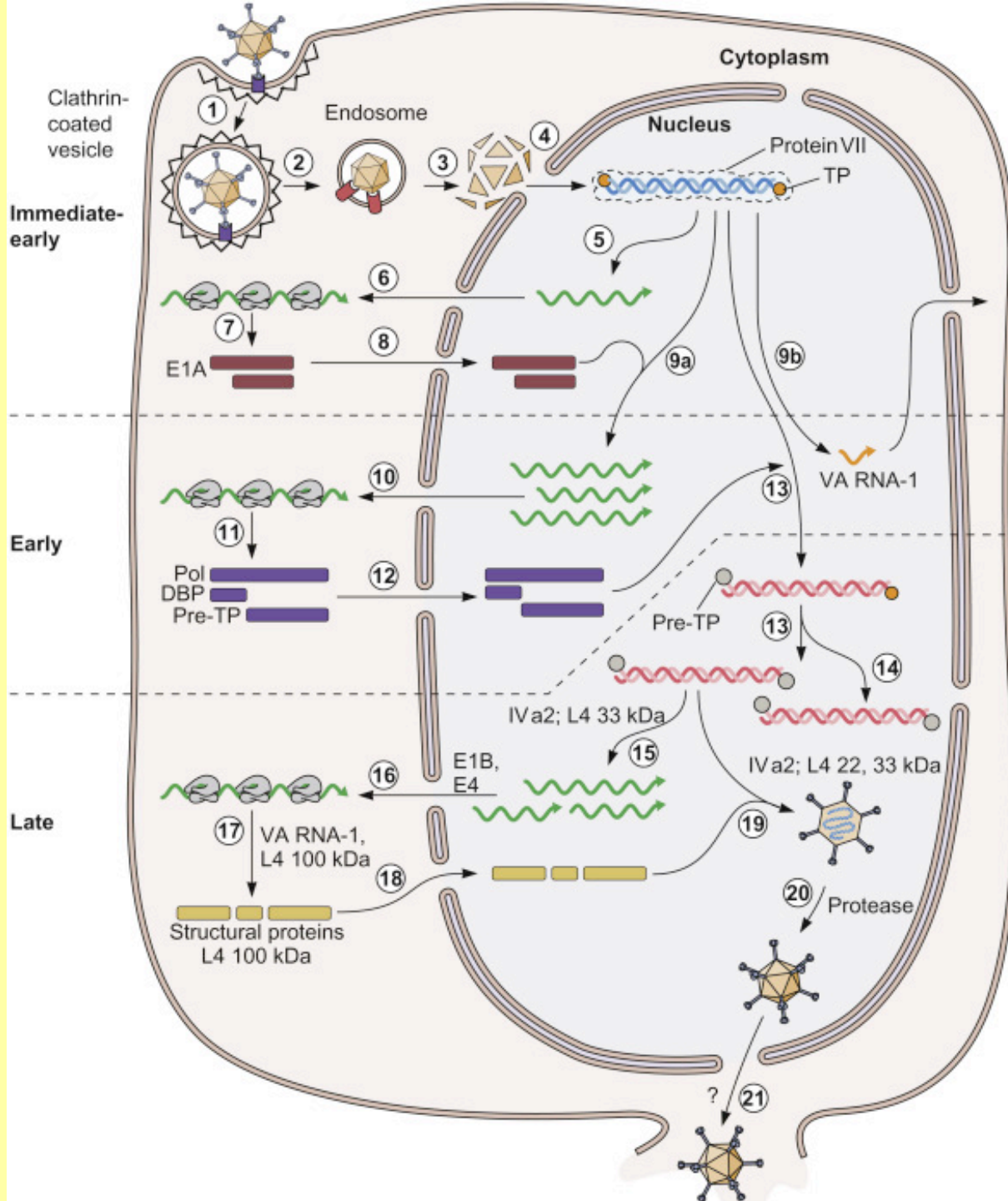
Papillomaviridae (Papilomavírus)

Poxviridae (Varíola, Vaccínia)

Etapas: precoce, intermediária e tardia.

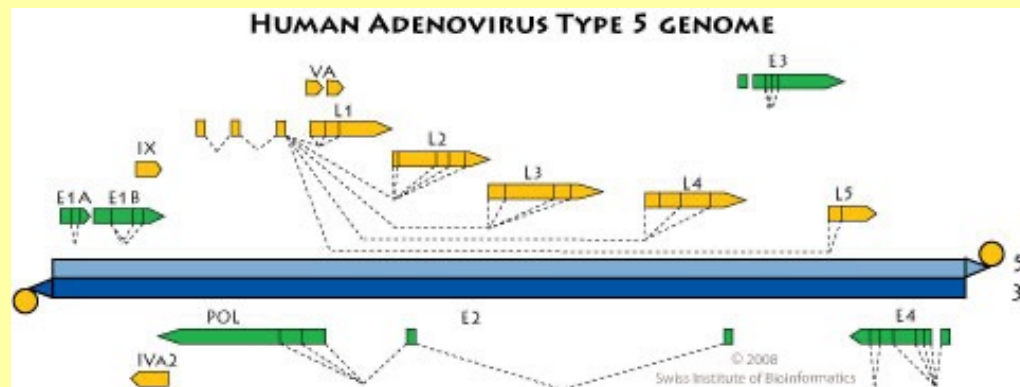
A maioria replica no núcleo.

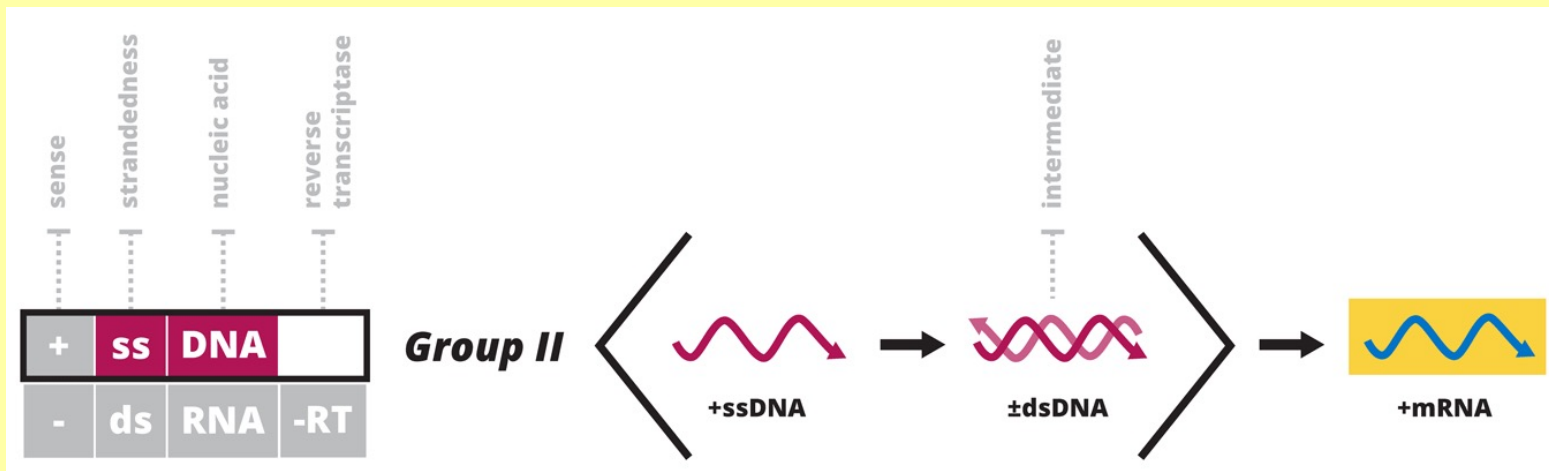
Exceção: *Poxviridae*, replicam no citoplasma.



Adenovirus

- Os adenovírus utilizam a RNA polimerase da célula hospedeira.
- Codificam a própria DNA polimerase.
- Usados como vetores vacinais, região E1 substituída pelo gene do antígeno. Em culturas de células especiais, que expressam E1, o vetor vacinal multiplica e pode ser purificados! Nas células alvo praticamente só o antígeno é expresso!





Conversão do genoma em dupla fita feita por DNA polimerases celulares

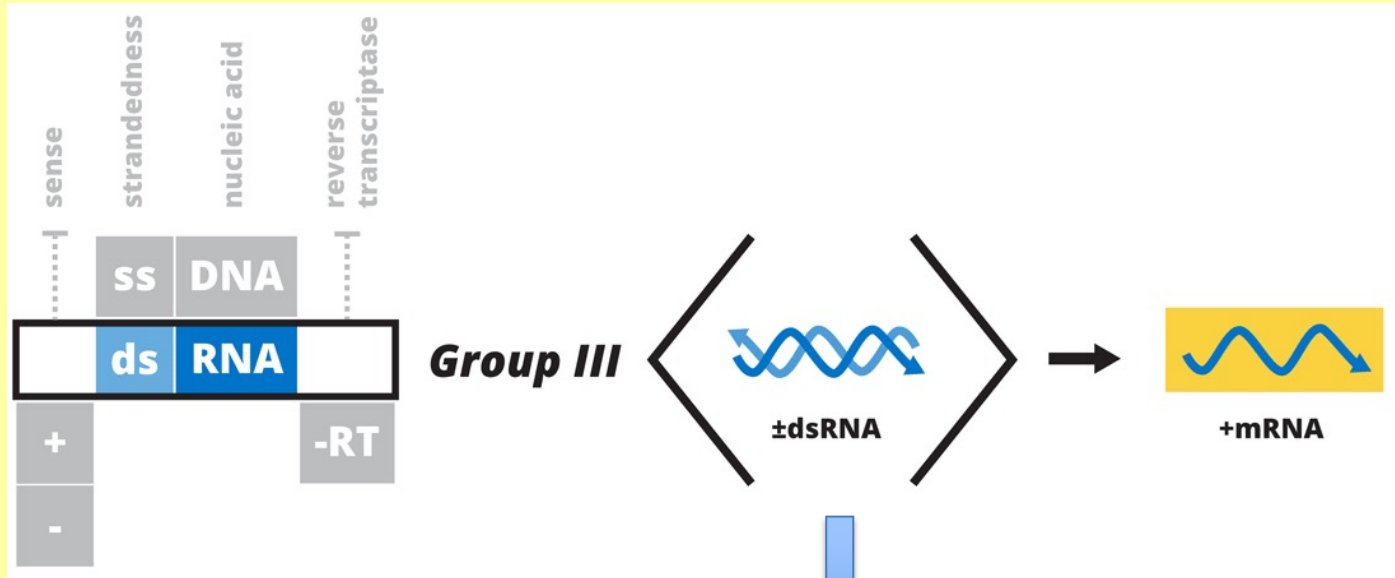
Integração do genoma dupla fita e excisão de novos genoma simples fita feita pela recombinase viral

Parvoviridae
(Parvovírus B19)

Replicação nuclear dependente de polimerases celulares.

Intermediário integra ao genoma celular pela ação da recombinase viral.

Recombinase viral retira cópias simples fita do genoma a partir do genoma integrado.



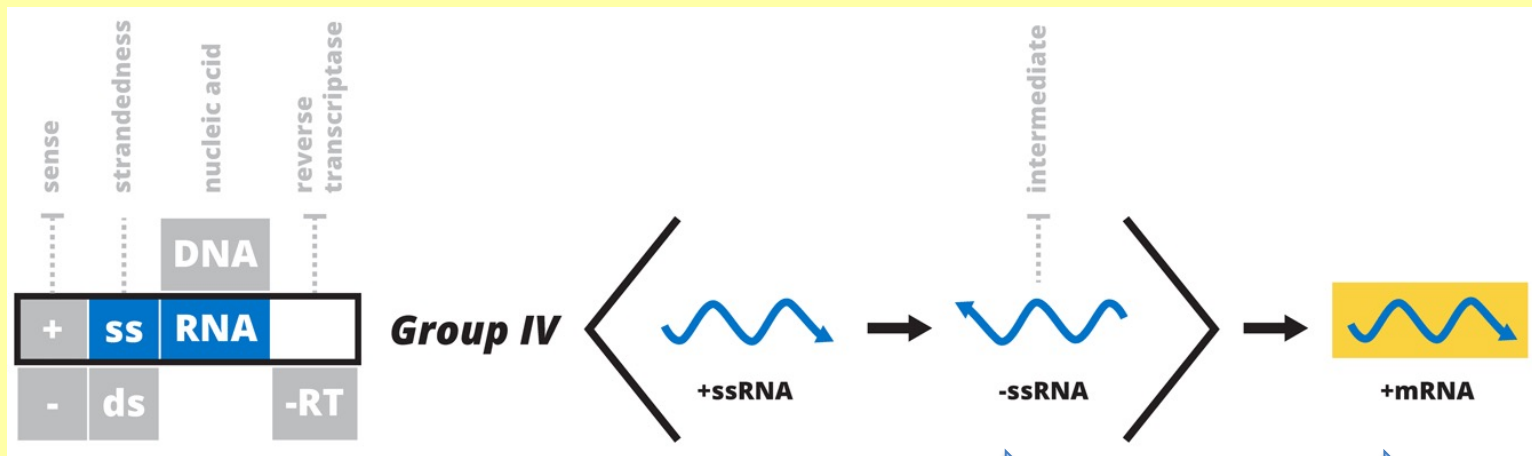
**Transcrição e replicação do genoma
RNA dupla fita feita por uma RNA
polimerase RNA dependente viral**

Reoviridae
(Rotavírus)

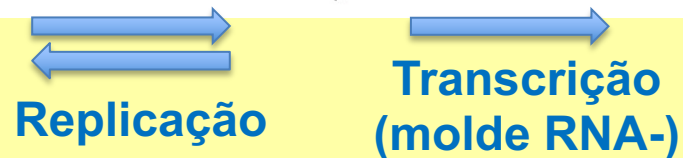
Genoma segmentado.

Replicação citoplasmática.

Cada segmento é transcrito para produzir um mRNA monocistrônico.



Replicação e transcrição do genoma RNA simples fita feita por uma RNA polimerase RNA dependente viral



Esse genoma pode funcionar como mRNA para produção direta de uma poli proteína.

Replicação citoplasmática.

É necessária a tradução de uma RNA polimerase RNA dependente (RdRp), que transcreve usando RNA- ou RNA+ como molde.

Esse tipo de genoma viral pode ser “infeccioso”, pois se for inoculado artificialmente no citoplasma de uma célula, e ligar a ribossomos dará origem a partículas virais.

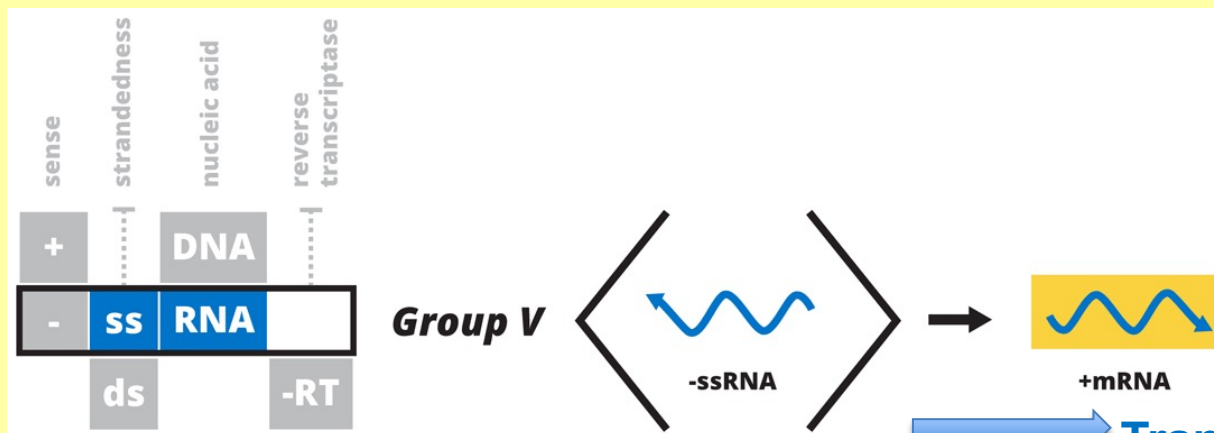
Astroviridae e *Caliciviridae*
(Gastroenterites)

Coronaviridae (SARS-CoV-1, MERS, SARS-CoV-2)

Flaviviridae (Febre amarela, dengue, zika)

Picornaviridae (Poliovírus, Hepatite A)

Togaviridae (Chikungunya)



Replicação e transcrição do genoma RNA simples fita feita por uma RNA polimerase RNA dependente viral

Genoma não segmentado:

Filoviridae (Marbug, Ebola)

Rhabdoviridae (vírus da Raiva)

Paramyxoviridae (Sarampo)

Genoma segmentado:

Bunyaviriales (Hantavirus, e outros causadores de febres hemorrágicas)

Orthomyxoviridae (Influenzas)

Arenaviridae (Lassa, Sabiá)

RNA- \rightleftharpoons RNA+
Replicação

Transcrição
(molde genoma RNA-)

- RNA (-) deve ser transcrito por uma RNA polimerase dependente de RNA, presente na partícula viral.
- Nucleocapsídeo helicoidal liberado no citoplasma.
- *Orthomyxoviridae* (Influenza) replica no núcleo.
- As demais famílias replicam no citoplasma.



Conversão do genoma em DNA dupla fita feita pela transcriptase reversa viral

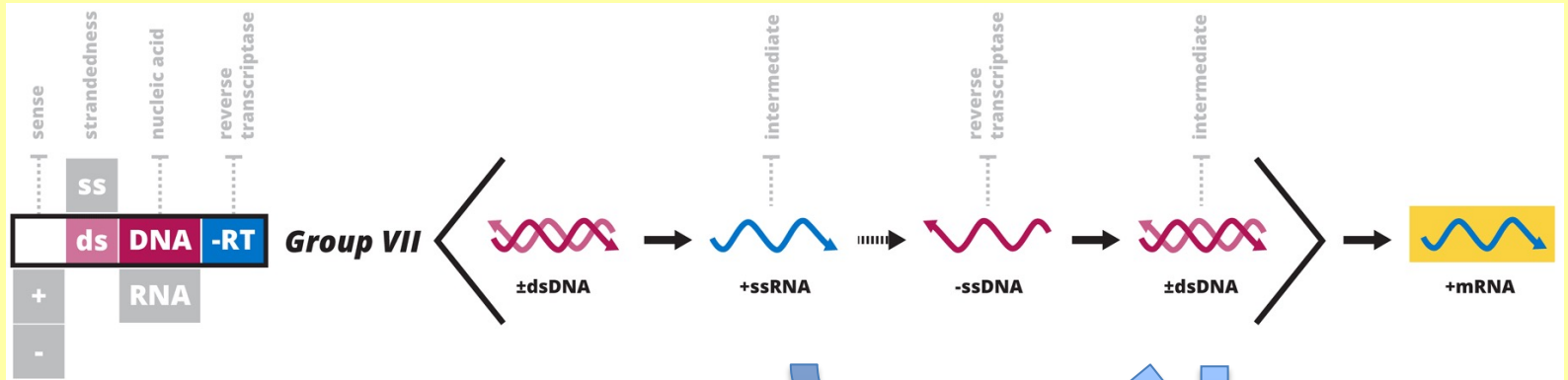
Integração do genoma dupla fita é feita pela integrase viral

Retroviridae (HTLVs, HIVs)

Genoma RNA+ diploide não serve como mRNA.

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

Para tanto a partícula viral deve conter uma DNA polimerase RNA dependente, a transcriptase reversa.



Conversão de um intermediário de RNA fita simples num genoma de DNA dupla fita feita pela polimerase viral que tem atividade de transcriptase reversa

O genoma dupla fita circular permanece não integrado, como um epissomo no núcleo

Hepadnaviridae
(hepatite B humano)

Genoma de DNA dupla fita com regiões fita simples, reparado e circular no núcleo.

Um RNA “total” é submetido a transcrição reversa para gerar os novos genomas virais.

A transcrição reversa ocorre:

- na entrada na célula para os retrovírus **VI**
(genoma de RNA na partícula viral)
- na saída para os hepaDNAvírus **VII**
(genoma de DNA na partícula viral)

Montagem

Após o acúmulo de proteínas estruturais e genomas virais em quantidade suficiente, inicia-se a **montagem** das partículas virais em capsídeos ou nucleocapsídeos, helicoidais ou icosaédricos.

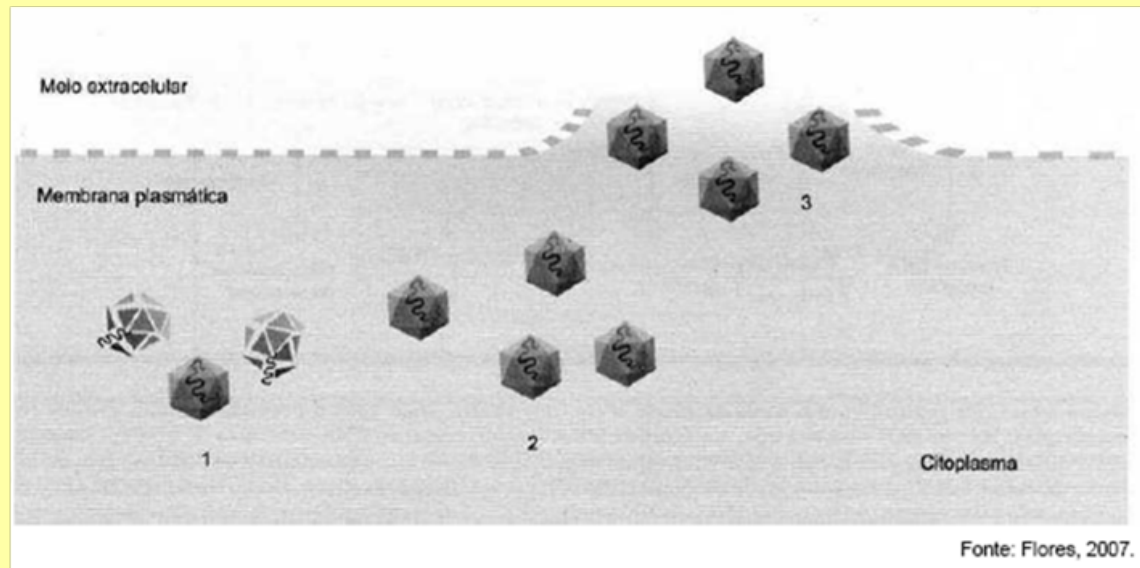
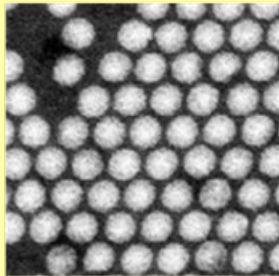
Interações específicas.

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

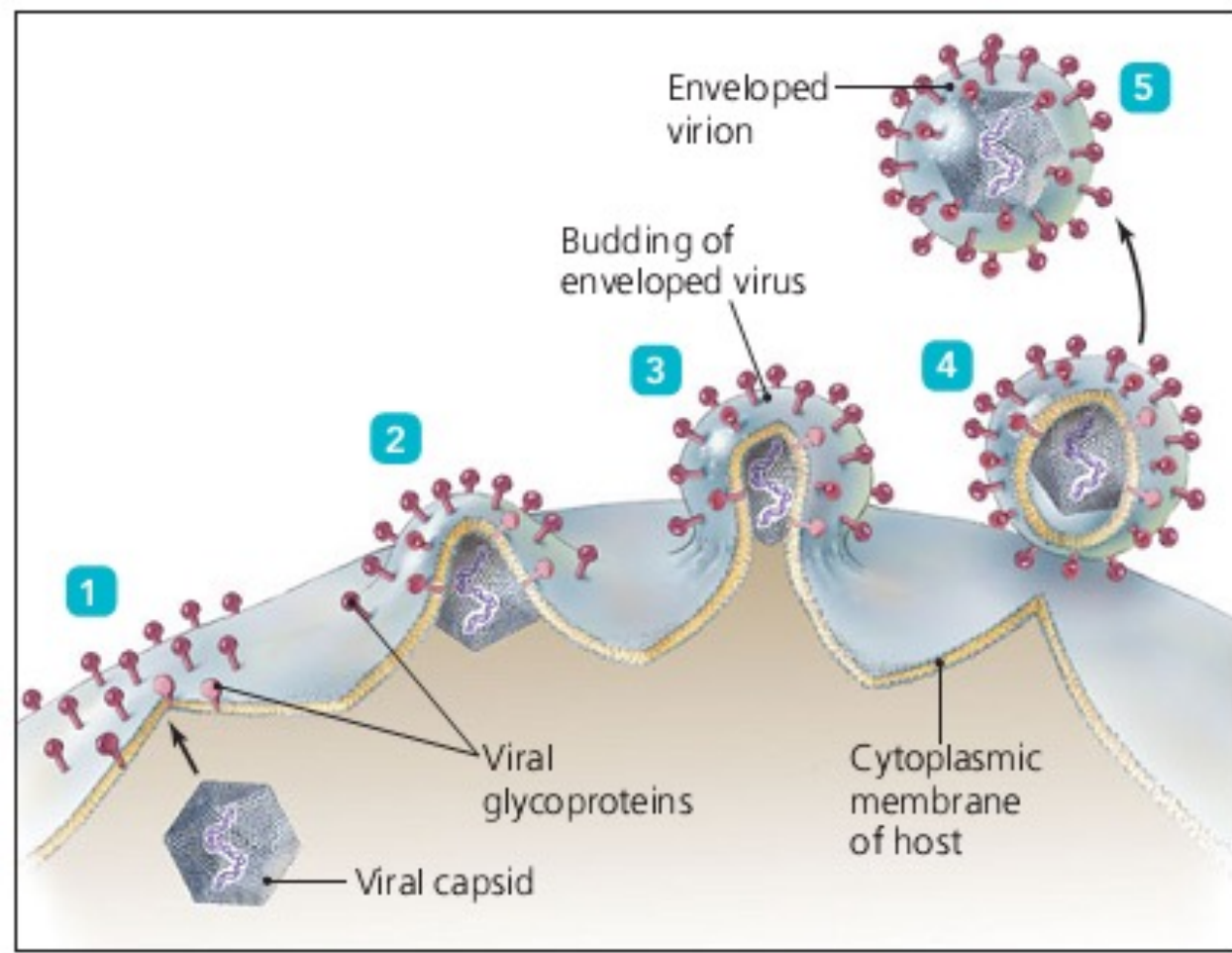
Liberação por lise

- **Maturação intracelular e liberação dos vírus sem envelope**

- Vírus não envelopado já sai pronto do citoplasma (RNA) ou núcleo (DNA) sendo liberados, quando ocorre a destruição das células infectadas.



Liberação por brotamento



Também nas membranas nuclear (herpes) ou do Golgi (pox).

Guia de estudos

Que condições um vírus necessita para se multiplicar nas células do hospedeiro?

Como pode ocorrer o acesso de um vírus a células suscetíveis no hospedeiro humano?

Como os vírus animais penetram nas células?

Após a penetração nas células, que sequencia de eventos ocorre?

Quais as características de uma curva de crescimento viral numa cultura celular?

Quais os elementos e processos que Baltimore levou em consideração ao classificar os vírus em diferentes grupos de replicação?

Descreva sucintamente os mecanismos de replicação de cada grupo da classificação de Baltimore.

Como podem ocorrer as fases finais da replicação viral nas células (montagem e liberação)?