

CLASE 04

# Biología viral

**UC1** IBCM

Docente Alejo Vázquez

medfacil.uy 

# Contenidos

- 1 Introducción
- 2 Características generales
- 3 Morfología y estructura
- 4 Clasificación
- 5 Ciclo de replicación viral
- 6 Ortomixovirus
- 7 Preguntas múltiple opción

# Introducción

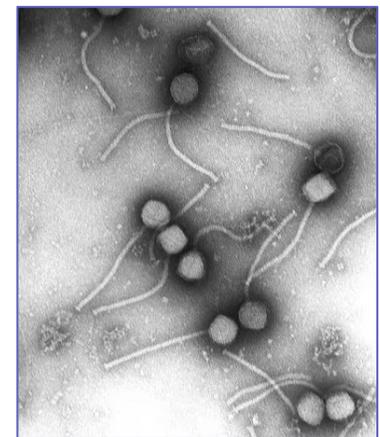
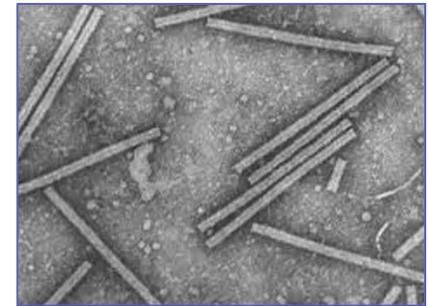
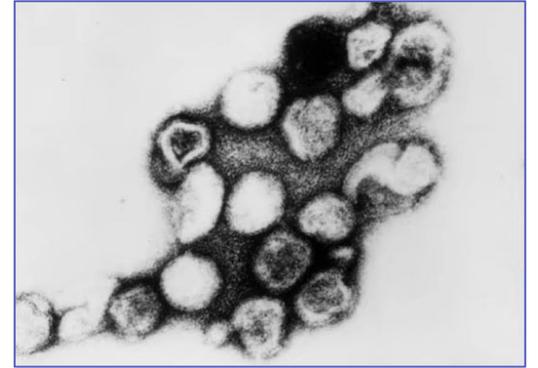
- Etimológicamente proviene del latín, y significa “**veneno**” o “**toxina**”.
- Se pueden definir como **complejos informacionales macromoleculares**.
- **Lwoff (1957)**: “entidad estrictamente celular y potencialmente patogénica con una fase infecciosa. Posee un solo tipo de ácido nucleico, es incapaz de crecer y reproducirse por fisión binaria, y carecen de enzimas para producir energía”.
- **Luria y Darnell (1967)**: “los virus son entidades cuyo genoma se replica dentro de células vivas, usando su maquinaria de síntesis. Esto determina la formación de elementos especializados, que permiten la transferencia del genoma viral a otras células”.

# Características generales

- **Tamaño muy reducido:** estimado por su capacidad de atravesar filtros que retienen a las bacterias.
- **Incapacidad para reproducirse en medios inertes:** para su propagación requiere de animales o cultivos celulares.
- **Un solo tipo de ácido nucleico:** poseen un solo tipo de ácido nucleico de pequeño tamaño con respecto a otros agentes biológicos, rodeado por una cápside.
- **Parásitos intracelulares obligados:** no presentan sistemas enzimáticos propios, por lo que para replicarse requieren de células animales, vegetales o bacterias para cumplir su ciclo de reproducción. Esto define su parasitismo celular obligatorio.
- **No pueden generar energía,** y su forma de reproducción consiste en el **ensamblaje de componentes individuales** en lugar de que sea por fisión binaria.

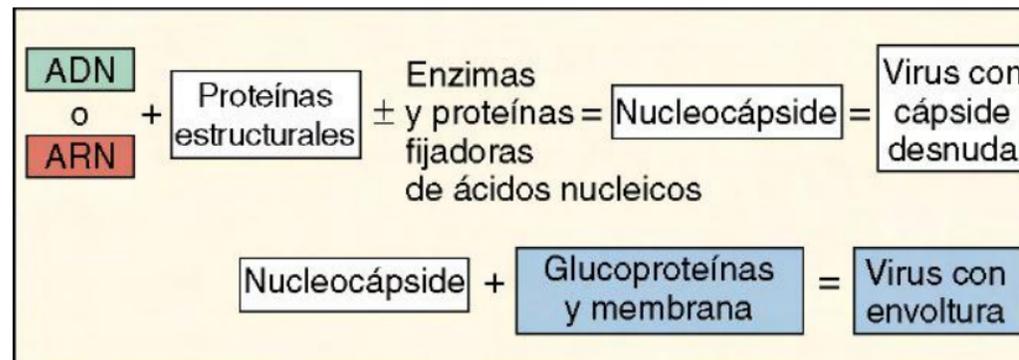
# Morfología y estructura

- En cuanto al **tamaño**, varía desde los 18 nm (como el caso del parvovirus), hasta 300 nm en los virus más grandes, como los poxvirus. A mayor tamaño puede haber mayor complejidad, con un genoma mayor que pueda codificar más proteínas.
- La **forma** también es muy variada, observando formas **icosaédricas** o **helicoidales** en virus que no tienen envoltura por fuera de la cápside, hasta formas esféricas o filamentosas en virus con envoltura o virus muy **complejos** (como el de la rabia).
- **Estructuralmente**, si bien los virus se caracterizan por una estructura simple, existe cierta diversidad que puede ser usada para clasificarlos en dos categorías: **virus envueltos** y **virus desnudos**.



# Estructura del virión básico

- El **virión** (la partícula vírica) consiste en un **genoma** de ácido nucleico empaquetado en una cubierta proteica (**cápside**).
- El virión también puede contener ciertas enzimas esenciales o accesorias, u otras proteínas, que le faciliten al virus su replicación inicial en la célula.
- Las proteínas de la cápside o las proteínas de unión a los ácidos nucleicos pueden asociarse con el genoma para formar la **nucleocápside**.



# Estructura del virión básico



- El **GENOMA** del virus consiste en ADN o ARN (nunca ambos).
- El **ADN** puede ser monocatenario o bicatenario, lineal o circular.
- El **ARN** puede ser de sentido positivo (+), de sentido negativo (-), de doble cadena (+/-) o de doble positividad. El genoma ARN también puede encontrarse segmentado en trozos. **Todos los virus ARN de cadena negativa poseen envoltura.**
- Cuanto mayor sea el genoma, mayor información (genes) puede contener.

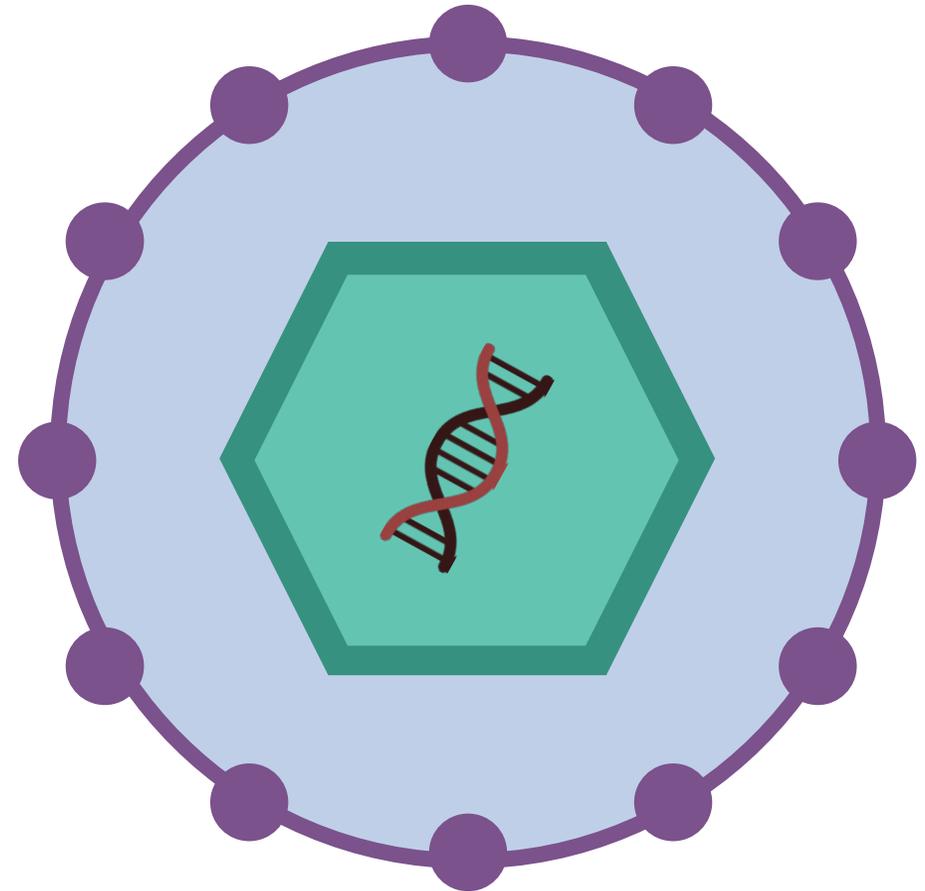
# Estructura del virión básico



**CÁPSIDE:** es una estructura rígida capaz de soportar condiciones ambientales adversas. Los virus desnudos son, por lo general, resistentes a la desecación, los ácidos y los detergentes, incluidos los ácidos que se producen en el estómago en el proceso de digestión. Muchos de estos virus se transmiten mediante la ruta fecal-oral y también mediante aguas residuales.

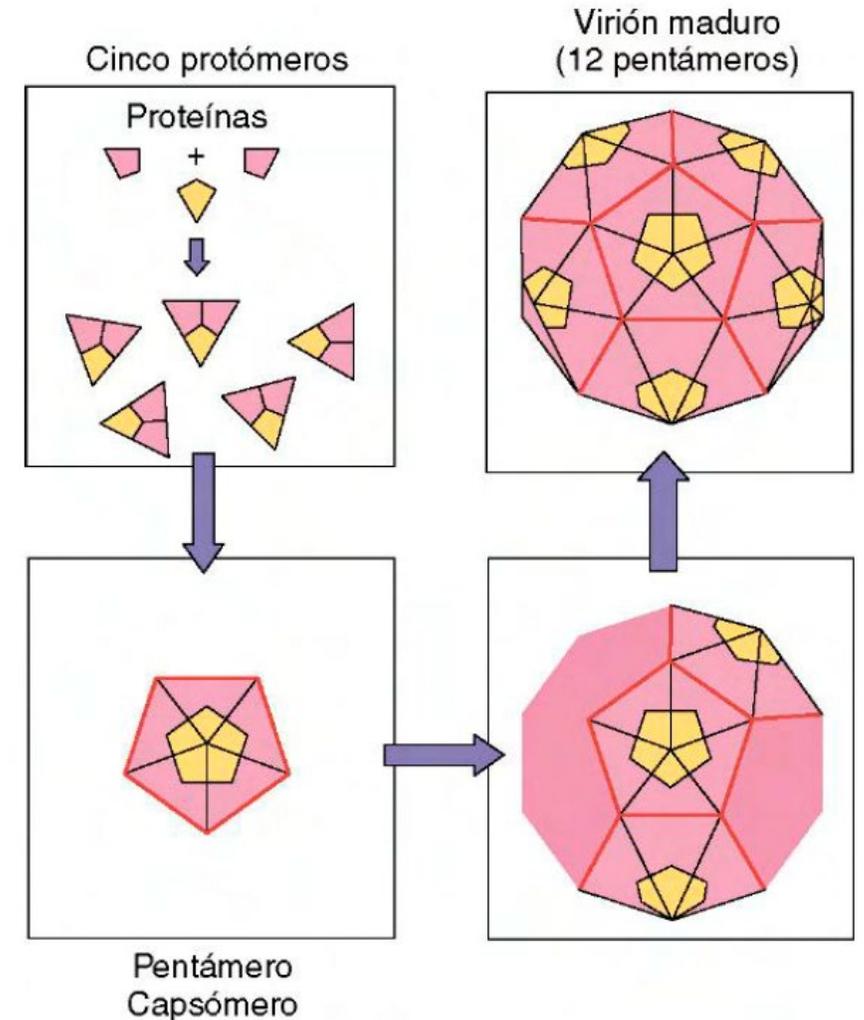
# Estructura del virión básico

**ENVOLTURA:** es una membrana compuesta de **lípidos, proteínas y glucoproteínas**. La estructura membranosa de la envoltura solo puede mantenerse en soluciones acuosas. Se altera fácilmente mediante la desecación, las condiciones ácidas, los detergentes y los disolventes, como el éter, lo que resulta en la inactivación del virus. De esta forma, los virus envueltos deben permanecer húmedos y, por lo general, se transmiten por medio de fluidos, gotitas respiratorias, sangre y tejido. La mayoría no pueden sobrevivir en las condiciones desfavorables del tracto gastrointestinal.

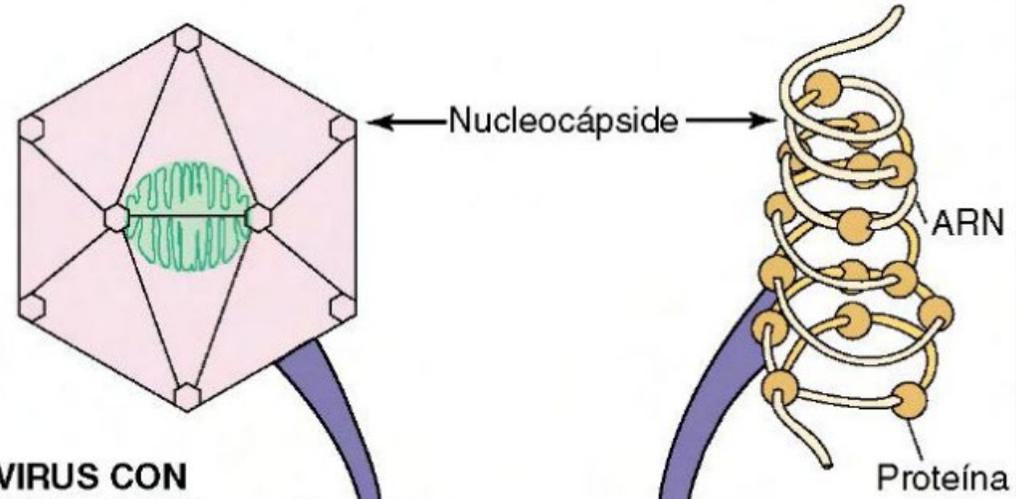


# Cápside

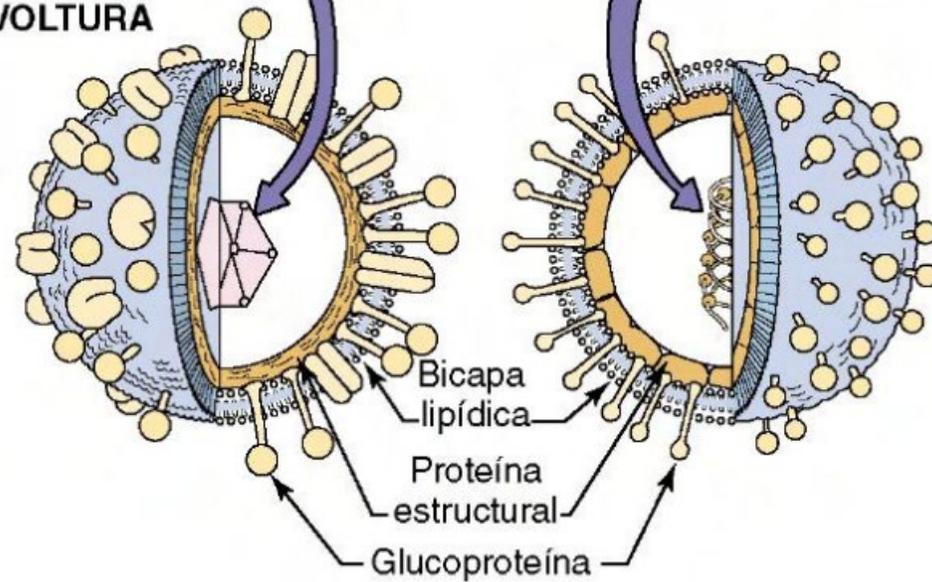
- La cápside se forma a partir de **proteínas individuales** que se asocian en unidades progresivamente más grandes.
- Todos los componentes de la cápside presentan características químicas que les permiten unirse y formar una unidad mayor.
- Las estructuras helicoidales poseen forma de bastones, mientras que el icosaedro es una aproximación de una esfera formada a partir de subunidades simétricas.



VIRUS CON CÁPSIDE DESNUDA



VIRUS CON ENVOLTURA



# En resumen...

## CUADRO 44-4

### Estructura del virión: cápside desnuda

#### Componente

Proteína

#### Propiedades\*

En el entorno es estable frente a los siguientes factores:

Temperatura

Ácido

Proteasas

Detergentes

Desecación

Es liberado de la célula mediante lisis

#### Consecuencias\*

Puede propagarse con facilidad (en fómites, de mano a mano, por el polvo, en gotitas pequeñas)

Puede desecarse y conservar el carácter infeccioso

Puede sobrevivir en las condiciones adversas del intestino

Puede resistir a los detergentes y a tratamientos inadecuados de aguas residuales

Los anticuerpos pueden ser suficientes para la inmunoprotección

## CUADRO 44-5

### Estructura del virión: envoltura

#### Componentes

Membrana

Lípidos

Proteínas

Glucoproteínas

#### Propiedades\*

En el entorno es sensible (se degrada) a los siguientes factores:

Ácido

Detergentes

Desecación

Calor

Modifica la membrana celular durante la replicación

Es liberado mediante gemación y lisis celular

#### Consecuencias\*

Debe permanecer húmedo

No puede sobrevivir en el aparato gastrointestinal

Se propaga en gotitas grandes, secreciones, trasplantes de órganos y transfusiones de sangre

No necesita destruir la célula para propagarse

Para la protección y el control pueden ser necesarios anticuerpos y una respuesta inmunitaria mediada por células

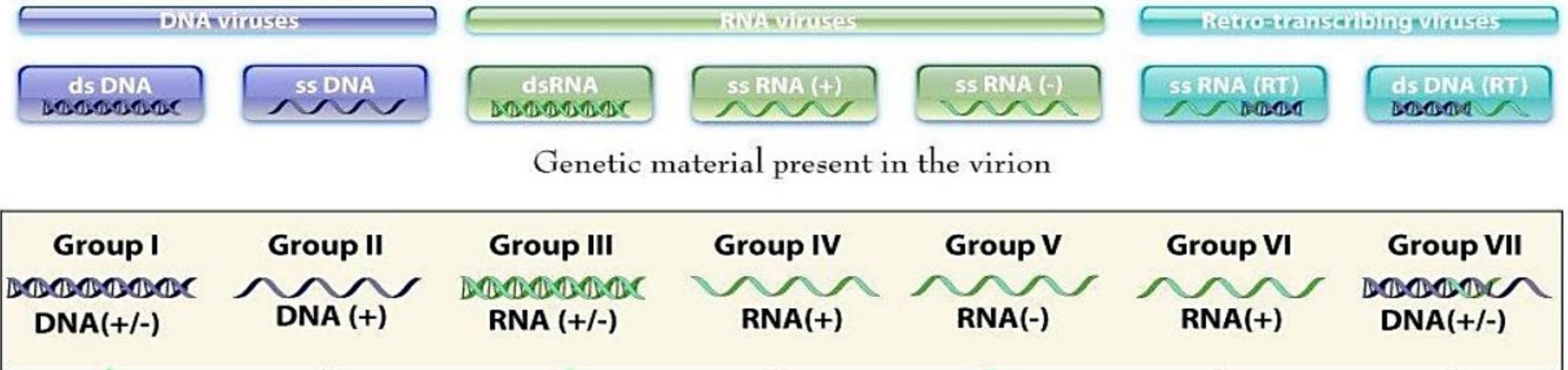
La inmunopatogenia se debe a reacciones inflamatorias y de hipersensibilidad

# Clasificación

- **Podemos clasificar a los diferentes virus según:**
  - Estructura
  - Características bioquímicas
  - Enfermedad
  - Métodos de transmisión
  - Célula hospedadora
  - Tejido u órgano

# Clasificación de Baltimore

- Se clasifican a su vez en 7 grupos, en función del tipo de genoma y configuración genómica, (genoma de ADN o ARN, de doble o simple cadena, de polaridad positiva o negativa).



# Ciclo de replicación viral

- La célula actúa como una fábrica, proporcionando los sustratos, la energía y la maquinaria necesaria para la síntesis de las proteínas víricas y la replicación del genoma.
- La forma en que cada virus realiza estos pasos es diferente para las diferentes estructuras del genoma y del virión.
- Para que ocurra la replicación viral es necesaria la presencia de partículas virales completas, es decir virus con capacidad infectiva (virión) y también de células blanco o diana que sean susceptibles a la infección (posea los receptores necesarios para la adsorción viral) y permisivas (que presente todos los componentes y vías metabólicas de la maquinaria biosintética para que pueda completarse la replicación viral).

- **Se puede dividir en dos fases:**

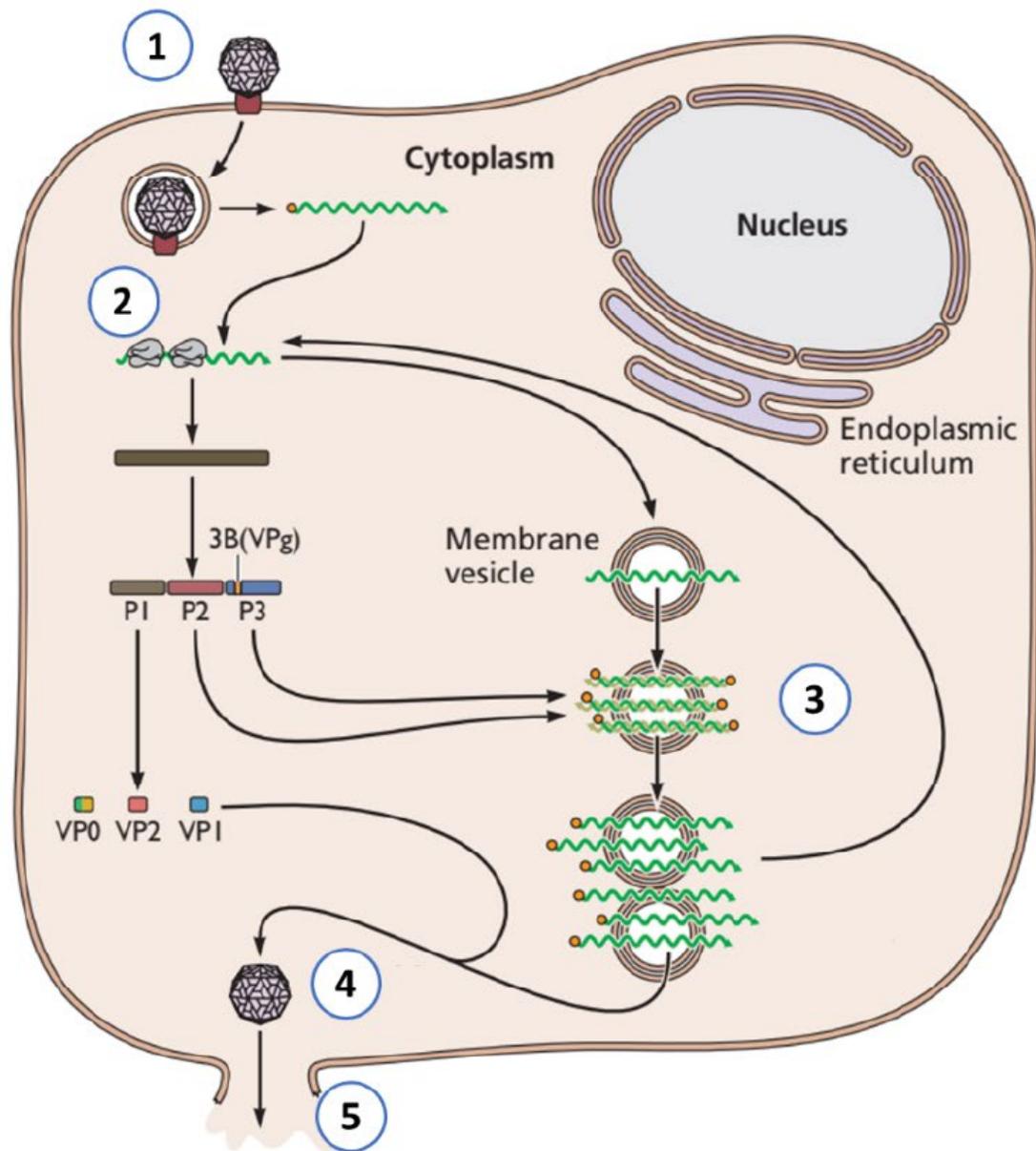
## ▪ FASE TEMPRANA

- Reconocimiento de la célula diana
- Unión
- Penetración
- Pérdida de la envoltura

## ▪ FASE TARDÍA

- Síntesis macromolecular
- Ensamblaje
- Liberación

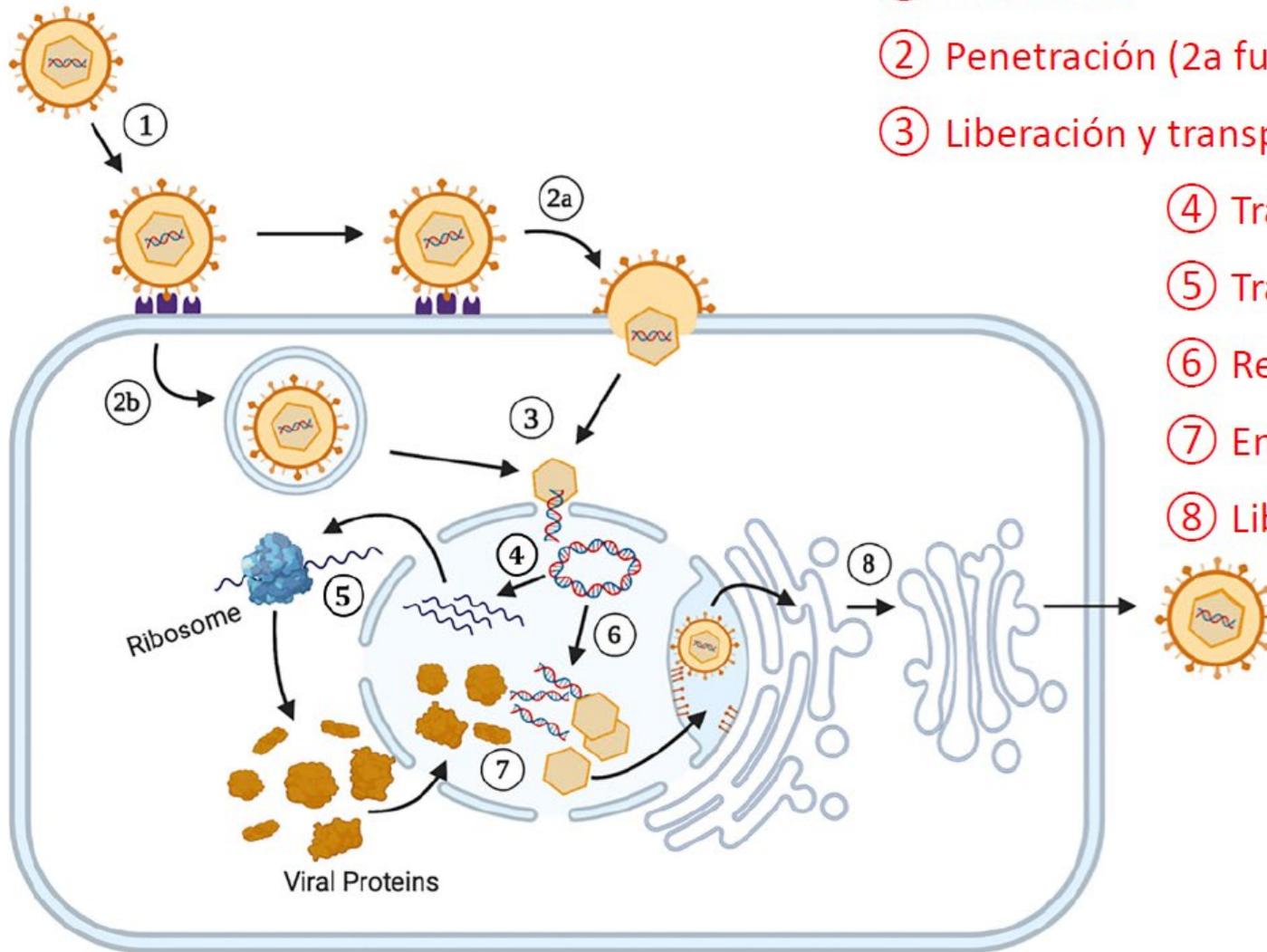
# Virus desnudos



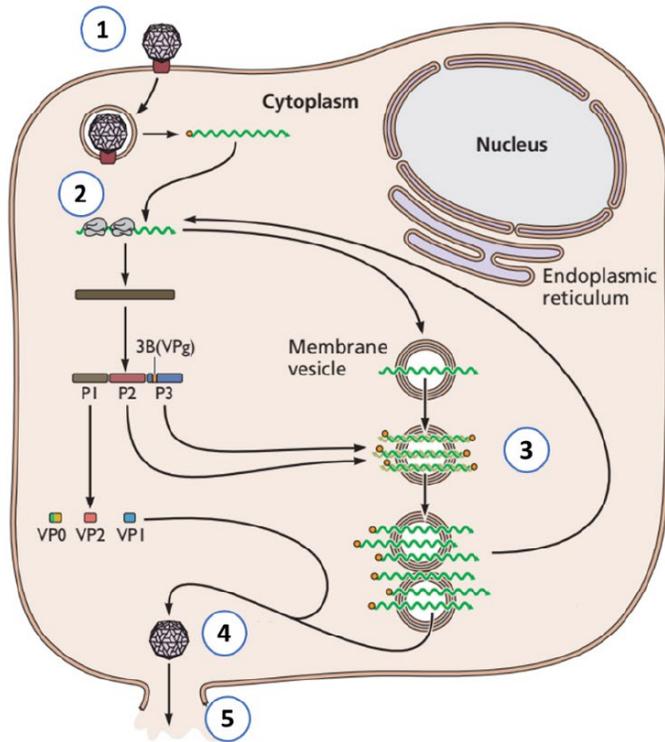
- ① Adesorción y penetración
- ② Traducción
- ③ Replicación/transcripción
- ④ Ensamblaje
- ⑤ Liberación

# Virus envueltos

- ① Adsorción
- ② Penetración (2a fusión/2b endosomal)
- ③ Liberación y transporte al núcleo
- ④ Transcripción
- ⑤ Traducción
- ⑥ Replicación
- ⑦ Ensamblaje
- ⑧ Liberación

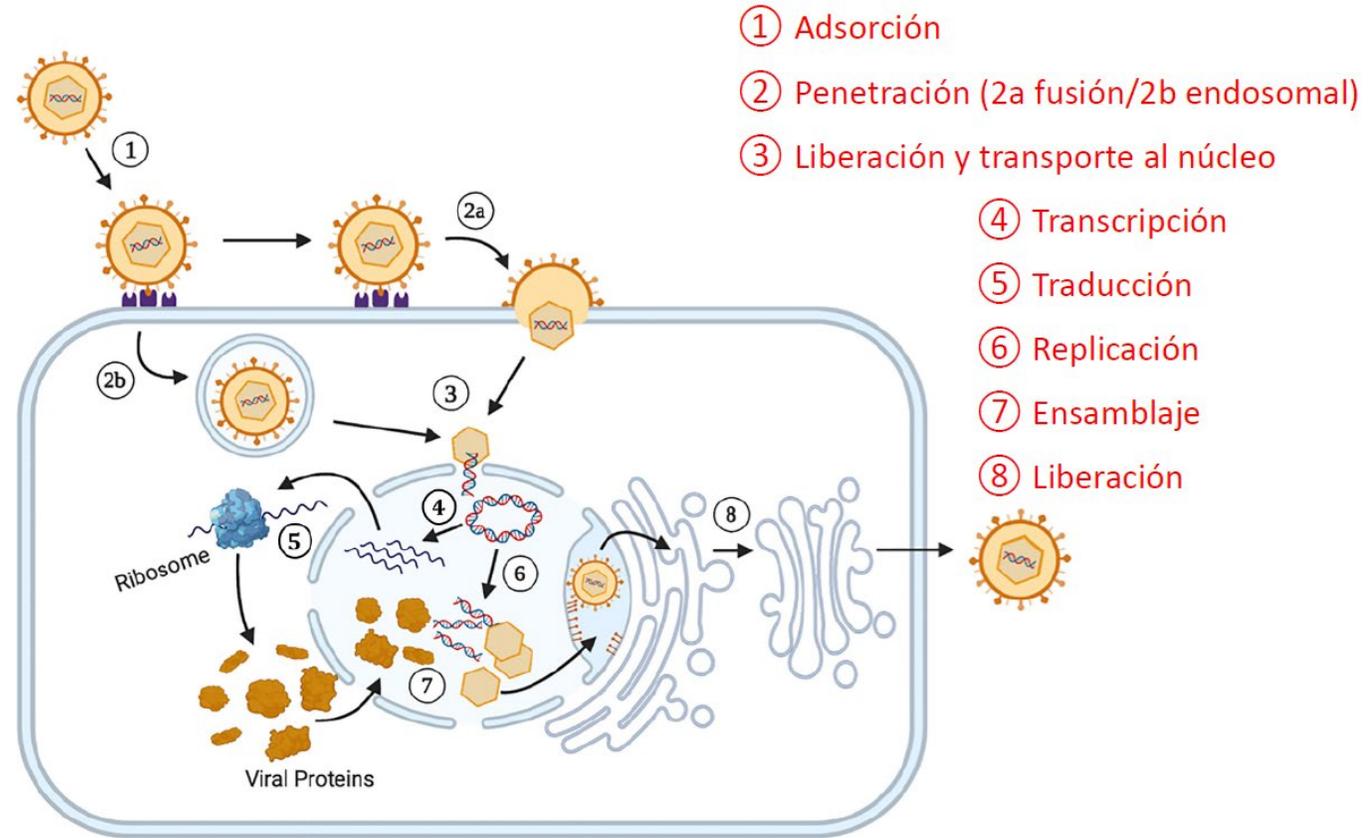


## Virus desnudos



- ① Adsorción y penetración
- ② Traducción
- ③ Replicación/transcripción
- ④ Ensamblaje
- ⑤ Liberación

## Virus envueltos



- ① Adsorción
- ② Penetración (2a fusión/2b endosomal)
- ③ Liberación y transporte al núcleo
- ④ Transcripción
- ⑤ Traducción
- ⑥ Replicación
- ⑦ Ensamblaje
- ⑧ Liberación

# Diferencias entre virus desnudos y envueltos

- **Virus desnudos:** dominios externos de la proteína de cápside suelen ser los sitios de reconocimiento de receptores celulares. La penetración puede ser por traslocación directa o viropexis al citoplasma o por formación de endosoma (vía endosomal) involucrando otras proteínas celulares de membrana. Algunas familias virales utilizan ambas.
- **Virus envueltos:** glicoproteínas insertas en la membrana viral suelen ser las que reconocen el receptor celular y co-receptor (en caso de que exista). Luego de la adsorción puede haber 2 caminos. 1. Fusión de membrana viral y celular, mediante una proteína viral especializada con posterior traslocación de la nucleocápside a través de un poro de fusión (ej. Virus Respiratorio Sincicial humano). 2. Formación de un endosoma (vía endosomal) que luego se acidificará facilitando la fusión de membranas (endosomal y viral) y la liberación de la nucleocápside en el citoplasma (ej. Influenza). En el caso del ejemplo de herpesvirus se ven las dos vías.

# Diferencias genómicas

- El orden de estas etapas del ciclo de replicación viral depende del tipo de virus y sobre todo el genoma y configuración genómica que presente.
- En el caso de Picornavirus (genoma RNA de simple cadena de polaridad +) ocurre primero la traducción, y luego la transcripción y replicación que ocurren en forma simultánea.
- En el caso de los virus con genoma DNA como Herpesvirus, se van a dar la transcripción y traducción, y por otro lado la replicación.

# Adsorción

- En la adsorción intervienen muchos factores. Dado que a pH neutro los virus y las células tienen cargas negativas, para que exista atracción son necesarios iones positivos, por lo que hay atracción por fuerzas iónicas.
- Otro factor importante en esta etapa es la **interacción de sitios específicos de la partícula viral con receptores celulares específicos**. Esto determina la especificidad de algunos virus para crecer en células de origen específico; por ejemplo el virus de la poliomielitis solo puede crecer en células humanas y de primates.
- Otros virus presentan estructuras en su superficie que les permiten cumplir con esta etapa de forma muy especializada. Estas estructuras son glicoproteínas, que reconocen receptores celulares específicos.

# Penetración

- Las interacciones entre múltiples PAV (proteína de adherencia vírica) y los receptores celulares inician la internalización del virus en el interior de la célula. El mecanismo de internalización depende de la estructura del virión y del tipo celular. La mayoría de los virus sin envoltura penetran en la célula por endocitosis mediada por receptores o mediante viropexia.
- **ENDOCITOSIS O VIROPEXIS:** Es un proceso de fagocitosis, en el que se produce una invaginación de la membrana plasmática; así el virus queda englobado en una vesícula dentro del citoplasma celular. Es el mecanismo más común de penetración de los virus.
- **PENETRACIÓN DIRECTA:** En algunos virus, la penetración acontece por simple cruce de la membrana plasmática; así la partícula viral queda directamente incluida en el citoplasma.
- **FUSIÓN:** Otro tipo de penetración se da por fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática. También en este caso el virus es directamente incorporado al citoplasma.

# Pérdida de la envoltura

- Una vez internalizados, la nucleocápside debe llegar al lugar de replicación en el interior celular y se debe eliminar la cápside o la envoltura. El genoma de los virus ADN, excepto en el caso de los poxvirus, debe alcanzar el núcleo, mientras que la mayoría de los virus ARN permanecen en el citoplasma.
- La manera en la que un virus pierde la cápside y su envoltura si la tiene, es característico de cada grupo viral.

# Síntesis macromolecular

- Una vez en el interior celular, el genoma debe dirigir la síntesis de ARNm y proteínas virales y generar copias idénticas de él mismo.
- El genoma carece de valor a no ser que pueda ser transcrito en ARNm funcional capaz de unirse a los ribosomas y ser traducido en proteínas.
- Los métodos por los que cada virus acomete estos pasos dependen de la estructura del genoma y del sitio de replicación.

# Ensamblaje

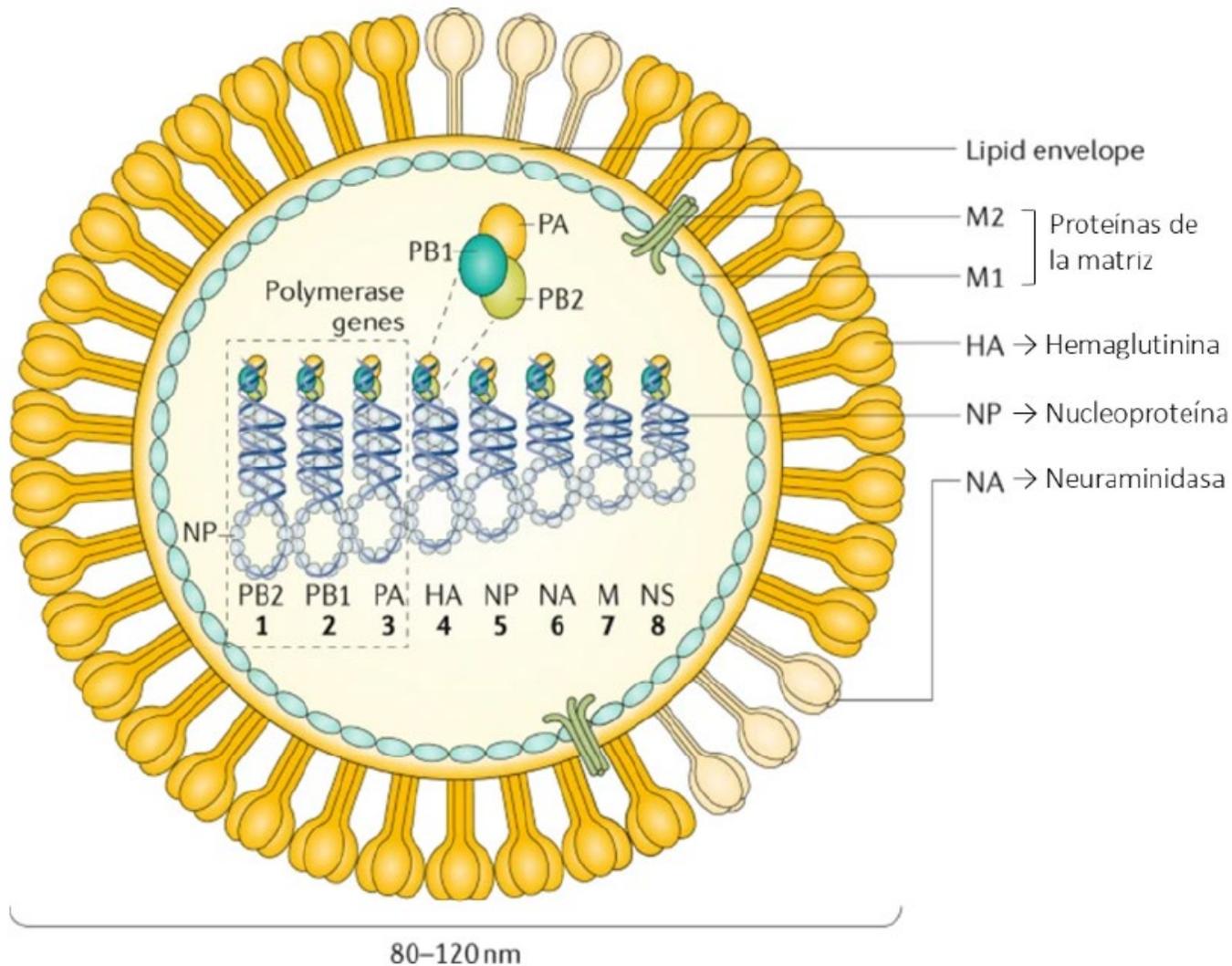
- El virión se forma a partir de partes pequeñas, de fácil síntesis, que rodean el genoma en un paquete funcional. Cada parte del virión posee estructuras de reconocimiento que permiten al virus formar las interacciones proteína-proteína, proteína-ácido nucleico y (en el caso de los virus con envoltura) proteína-membrana adecuadas necesarias para que se ensamble en la estructura final.
- El proceso de ensamblaje comienza cuando se han sintetizado las piezas necesarias y la concentración de proteínas estructurales en la célula es suficiente para llevar a cabo el proceso termodinámicamente.
- El proceso de ensamblaje puede verse facilitado por proteínas de andamiaje u otras proteínas, algunas de las cuales son activadas o liberan energía durante la proteólisis.

# Liberación

- Los virus pueden ser liberados de las células tras la lisis celular, mediante exocitosis o mediante gemación a partir de la membrana plasmática.
- Los virus con cápsides desnudas suelen ser liberados tras la lisis celular. La liberación de la mayoría de los virus con envoltura tiene lugar mediante gemación de la membrana plasmática, sin destruir la célula. La supervivencia celular permite la liberación continua de virus de la fábrica.
- La lisis y la gemación de la membrana plasmática son métodos de liberación eficaces. Los virus que geman o adquieren su membrana en el citoplasma (p. ej., flavivirus, poxvirus) permanecen asociados a la célula y se liberan mediante exocitosis o lisis celular.

# Ortomixovirus

- Los virus de la gripe A, B y C son los únicos miembros de la familia de los Ortomixoviridae, y solamente los virus de la gripe A y B provocan una enfermedad significativa en el ser humano.
- Los ortomixovirus tienen envoltura y un genoma de ARN segmentado de sentido negativo. El genoma segmentado de estos virus facilita el desarrollo de nuevas cepas por mutación y reorganización de los segmentos genéticos entre las distintas cepas humanas y animales (gripe A) del virus.
- Esta inestabilidad genética es la responsable de las epidemias anuales y, en el caso de la gripe A, las pandemias periódicas de la infección de la gripe a nivel mundial.
- Los virus de la gripe son virus respiratorios que provocan sintomatología respiratoria y los clásicos síntomas gripales de fiebre, malestar, cefalea y mialgias.



Se trata de un virus envuelto, con genoma ARN de cadena simple polaridad negativa y segmentado. Como puede observarse en la imagen, cada segmento del genoma codifica una estructura diferente, por ejemplo, el segmento 4 codifica la Hemaglutinina (HA) y el 6 la Neuraminidasa (NA).

- La glicoproteína hemaglutinina (HA) cumple un rol importante en el reconocimiento de receptores de ácido siálico en la superficie de células epiteliales, mediando la adsorción viral y entrada por endocitosis, y posterior fusión de la envoltura con la membrana endocítica que permite la liberación del virus al citoplasma
- La glicoproteína neuraminidasa (NA) cumple un rol fundamental en la etapa de la liberación de la progenie viral. También tiene una transcriptasa que sintetiza ARNm y replica el ARN genómico. La replicación de este virus ocurre en las células de la vía respiratoria, por lo que esta capacidad de replicación es el mecanismo que le permite al virus invadir la vía respiratoria y generar daño por acción directa del virus y mediante la respuesta inflamatoria que induce.

- Debido a que el genoma de este virus sea de ARN, explica que la frecuencia de ocurrencia de mutaciones sea muy alta, ya que la polimerasa viral no es capaz de corregir errores en la replicación.
- Las mutaciones en los genes que codifican HA y NA originan nuevas variantes de estas glicoproteínas, que pueden evadir los anticuerpos generados en la temporada anterior.
- Elevada tasa de mutación debido a que la polimerasa viral no tiene actividad correctora de prueba.
- Además, el hecho de que el genoma viral sea segmentado, posibilita la ocurrencia de reordenamientos de segmentos virales en células coinfectadas y esto puede originar pandemias por aparición de un nuevo subtipo viral.

CLASE 04

# Preguntas múltiple opción

- 1** En el ciclo de replicación viral, ¿cuál de los siguientes tipos de virus pueden penetrar a la célula que infectan mediante fusión de membranas?
- a) Virus desnudos
  - b) Virus envueltos
  - c) Virus desnudos y envueltos

- 1 En el ciclo de replicación viral, ¿cuál de los siguientes tipos de virus pueden penetrar a la célula que infectan mediante fusión de membranas?
- a) Virus desnudos
  - b) Virus envueltos
  - c) Virus desnudos y envueltos

**2** ¿Cuál de las siguientes biomoléculas se encuentra formando parte de todas las partículas virales?

- a) ADN
- b) Lípidos
- c) Glúcidos
- d) Proteínas

**2** ¿Cuál de las siguientes biomoléculas se encuentra formando parte de todas las partículas virales?

a) ADN

b) Lípidos

c) Glúcidos

d) Proteínas

- 3 El virus influenza es un virus envuelto, con genoma de ARN segmentado. En la envoltura, presenta dos tipos de espículas glicoproteicas: Hemaglutinina y Neuraminidasa. ¿En cuál de las etapas del ciclo de replicación viral utiliza a la neuraminidasa?**
- a) Adsorción
  - b) Liberación
  - c) Penetración
  - d) Transcripción

**3 El virus influenza es un virus envuelto, con genoma de ARN segmentado. En la envoltura, presenta dos tipos de espículas glicoproteicas: Hemaglutinina y Neuraminidasa. ¿En cuál de las etapas del ciclo de replicación viral utiliza a la neuraminidasa?**

a) Adsorción

**b) Liberación**

c) Penetración

d) Transcripción

- 4 En el ciclo de replicación viral, ¿Cuál de las siguientes formas de penetración puede ocurrir en los virus envueltos pero no en los virus desnudos?**
- a) Fusión de las membranas
  - b) Formación de endosomas
  - c) Translocación directa (viropexis)

**4 En el ciclo de replicación viral, ¿Cuál de las siguientes formas de penetración puede ocurrir en los virus envueltos pero no en los virus desnudos?**

- a) Fusión de las membranas
- b) Formación de endosomas
- c) Translocación directa (viropexis)

**5** ¿Cuál de las siguientes biomoléculas se encuentra formando parte de la estructura de los virus envueltos pero no de los desnudos?

- a) ADN
- b) ARN
- c) Proteínas
- d) Fosfolípidos

**5** ¿Cuál de las siguientes biomoléculas se encuentra formando parte de la estructura de los virus envueltos pero no de los desnudos?

a) ADN

b) ARN

c) Proteínas

d) Fosfolípidos

**¡Más preguntas para  
practicar disponibles en el  
cuestionario de preguntas  
que se encuentra a  
continuación de esta clase!**