

Naturaleza y estructura de los virus*

Los virus son los seres orgánicos de estructura más simple y aquellos cuya naturaleza ha sido, y sigue siendo, más discutida. Se ha puesto en duda si en realidad son seres vivos ultrasimples o, por el contrario, moléculas orgánicas supercomplejas. Si están vivos o si son vividos.

El hombre ha estado en contacto con los virus, y sufriendo sus efectos, a lo largo de toda su existencia sobre el planeta. Así, en los miembros deformados en vida de algunas momias egipcias se ha creído ver las huellas de enfermedades víricas, como la poliomielitis, que debieron de azotar a la humanidad desde hace miles de años. El resfriado común o la gripe no por familiares dejan de cobrar cada temporada su tributo mortal en unos pocos casos. La viruela, el sarampión, la varicela, etc., son enfermedades que siguen amenazando a nuestros niños. Muchos tumores, desde las habituales verrugas hasta algunos cánceres, pueden ser producidos por virus.

Casualmente, las primeras enfermedades que se consiguieron dominar por medio de la inmunización activa, o vacunación, del organismo humano, la viruela y la rabia, estaban producidas por virus, sin que ni Edward Jenner (viruela, 1798) ni Louis Pasteur (rabia, 1885) conocieran la verdadera naturaleza del agente causal. Durante todo el siglo XIX se fue dando el nombre de "virus" (en latín, "veneno") a cualquier microorganismo productor de una enfermedad, y todavía hoy se conserva la palabra "virulencia" aplicándola a una propiedad de cualquier microorganismo patógeno.

Los experimentos definitivos de Dimitri Ivanovsky, en 1892, demostraron que el jugo de las hojas de tabaco atacadas por la enfermedad del mosaico retiene sus propiedades infecciosas, incluso después de haber sido filtrado a través de unas bujías de Chamberland (filtros de porcelana que retenían todas las bacterias conocidas). No obstante, Ivanovsky continuó creyendo que la enfermedad del mosaico del tabaco era debida a bacterias diminutas, o a sus secreciones. Habría que esperar siete años para que en Delft el holandés Martinus Beijerinck - un innovador clave en muy diferentes campos de la microbiología - se apartase del enfoque bacteriológico del problema y sugiriese que se trataba de unos seres filtrables, cuya estructura tenía que ser mucho más sencilla que la de las células más simples, pero que conservaba las propiedades fundamentales de la vida. Beijerinck definió que los virus eran seres contagioso vivos y "fluidos". Esta descripción no era muy rigurosa, pero postulaba un nuevo tipo de agente patógeno y, además, la existencia de organismos vivos subcelulares. De este modo, una diminuta ciudad, Delft, de una pequeña nación, Holanda, albergaba el descubrimiento, con más de dos siglos de diferencia, de los seres vivos más pequeños, los microbios, y los ultramicrobios o virus.

Durante el primer tercio de nuestro siglo, los virus adquirieron una enorme importancia en medicina porque se descubrió que eran los responsables de muchas enfermedades de los animales. Pero no se podía suponer todavía que el conocimiento de su estructura extremadamente simple (por entonces desconocidos, ya que sólo se disponía del dato de su tamaño ultramicroscópico) ampliaría enormemente nuestra comprensión del fenómeno vida". Cuando Wendell Stanley, en 1935, redujo cerca de una tonelada de plantas de tabaco turco infectado por el virus del mosaico a poco más de una cucharada de un polvo blanco y puro constituido por la nucleoproteína del virus, que conservaba el carácter infeccioso, desencadenó dos efectos paralelos: por un lado, el reconocimiento de la naturaleza extremadamente simple de los virus y, por otro, la discusión, todavía mantenida en el presente, de si los virus son los seres vivos más simples o las moléculas orgánicas más complejas.

*Ricard Guerrero – text d'**Universitas**, 15: 31-39

Habitualmente se distinguen tres grandes grupos virus: virus animales (es decir, que parasitan células animales), virus vegetales (parasitan plantas) y virus bacterianos o bacteriófagos (parásitos de bacterias).

Qué es un virus

Después de muchos años de respuestas contradictorias a esta pregunta, todavía no se ha logrado aportar una contestación del todo satisfactoria. Se han dado muy diversas definiciones de virus, cada una intentando destacar alguna o la mayoría de las propiedades de los virus sin englobar con ello en la definición a otros entes genéticos de vida más o menos independiente de las células que los albergan.

La primera definición útil de virus la dio André Lwoff en 1957 diciendo que eran "entidades potencialmente patógenas con una fase infecciosa, que poseen sólo un tipo de ácido nucleico (todos los seres celulares tienen ambos, DNA y RNA), que se multiplican a través de la forma de su material genético, que son incapaces de crecer y de sufrir división binaria y que carecen de sistemas productores de energía". Salvatore Luria, en 1959, enfocó su concepción de los virus desde Otro punto de vista, como "elementos de material genético que pueden determinar en las células en que se reproducen la biosíntesis de un aparato específico para su propia transferencia a otras células". En el estado en que la partícula vírica está completa (es decir, tiene por lo menos proteína y ácido nucleico, formando la proteína una cubierta de morfología constante y definida), es inerte, no tiene actividad alguna y sirve para transmitir el virus de célula a célula resistiendo las condiciones del medio extracelular. A este estado, a la partícula inerte, se le llama virión.

Tanto la definición de Lwoff como la de Luria son suficientemente informativas y describen las entidades de las que hablamos. En los años en que se escribieron eran además exclusivas, ya que separaban los virus de las bacterias diminutas que son parásitos estrictos (rickettsias, micoplasmas, etc.) y del DNA transformable. Pero en la década de los 60 se han descubierto factores genéticos constituidos por DNA que pueden multiplicarse independientemente del cromosoma de la célula que los alberga, y a los que se denomina, en general, plásmidos. Aunque los plásmidos no producen proteína ni, por consiguiente, se encierran en ella, la exclusividad de las definiciones sobre virus se ha tambaleado cuando Diener y sus colaboradores demostraron a finales de los años 60 que un virus por lo menos (el del huso del tubérculo de la patata) no parece producir viriones, y que el ácido nucleico solo (en este caso RNA) parece ser infeccioso. Si aceptamos que este "viroide" existe y se reproduce en la naturaleza y no es un artefacto de laboratorio, tenemos que ampliar el concepto de virus, y asemejarlo más a diversos materiales genéticos como el DNA transformante o los plásmidos, que nunca tienen existencia independiente del resto de la célula.

Las dificultades que encontramos no sólo se deben a la variedad de formas y actividades de los virus. También a la propia rigidez de cualquier definición. Para la mayor parte de los casos es suficiente el concepto operativo de Lwoff, por lo que la suya es la definición de utilización más general.

Teorías sobre el origen de los virus

Si resulta complicado decir qué es un virus, mucho más difícil resulta saber con certeza cuál es su origen.

Son tres las teorías fundamentales que hoy día se discuten sobre el origen de los virus.

La primera indica que, dada su enorme simplicidad estructural -en comparación con los seres celulares—, los virus actuales son los descendientes de los primeros organismos sobre la Tierra, es decir, representan el puente de enlace entre las moléculas orgánicas y la evolución posterior de las formas vivas.

Sin embargo, el parasitismo estricto de los virus, determinado por la ausencia de sistemas productores de energía, hace difícil pensar en la existencia de los virus anteriormente a las células que parasitan. Por ello, una segunda teoría supone que los virus no son en realidad seres simples, sino simplificados por el parasitismo. Los virus serían, según esto, formas intraparásitas obligadas de otras células, que han ido perdiendo estructuras no esenciales.

Por último, los análisis genéticos de las zonas homólogas entre los genomas víricos y el DNA de las células parasitadas, y, sobre todo, los procesos de lisogenización y conversión fágica entre bacterias y bacteriófagos y los de integración del material genético de los virus oncogénicos en las células animales, han llevado a algunos autores a hacer una tercera hipótesis sobre el origen de los virus: serían trozos de material genético independizado de las células, es decir, genes libres que han logrado encerrarse en una cubierta protectora.

Nadie ha aportado hasta ahora una prueba definitiva en favor de una u otra, pero, aunque se hiciese, nunca podremos estar seguros de cuál fue el origen de los primeros virus, ya que éstos aparecieron como consecuencia de unos procesos cuyas características desconocemos y que seguramente se dieron en condiciones irreproducibles.

Composición de los virus

Todos los virus están constituidos, por lo menos, por una molécula de ácido nucleico más o menos grande y una cubierta proteica, denominada *cápsido*, que lo protege en el medio extracelular.

El ácido nucleico puede ser de cuatro clases: DNA monocatenario o bicatenario y RNA monocatenario o bicatenario. En los seres celulares, desde las bacterias al hombre, se encuentra siempre DNA y RNA. El DNA es principalmente bicatenario y el RNA, monocatenario. Los virus tienen *una sola* clase de ácido nucleico. Muchos tienen RNA como único material genético. Por consiguiente, los virus son los únicos organismos cuya información genética puede estar contenida en el RNA. Vemos, por tanto, que los virus amplían las ideas sobre las propiedades de la materia viva que nos aportan los seres celulares: aunque en las células la información genética está siempre contenida en el DNA, ésta no es una propiedad fija de la vida, ya que en otros seres, los virus, también puede estar en el RNA.

Además del ácido nucleico y de la proteína que lo recubre, algunos virus tienen otras cubiertas de diversa composición química, como glucoproteínas y lípidos. Estudiamos a continuación solamente la proteína del cápsido y el ácido nucleico, dejando las envolturas externas por corresponder a casos bastante particulares y por ser de composición variable, en algunos ejemplos, igual que los trozos de membranas de las células que los albergan.

Tamaño y peso molecular del virión

El tamaño es uno de los criterios más antiguos para clasificar como virus a un agente infeccioso. La inmensa mayoría de los virus están por debajo del poder resolutivo del microscopio óptico más potente, que es de unas 200 milimicras o nanómetros (nm).

El tamaño de los virus está comprendido entre alrededor de 20 milimicras los más pequeños, como los bacteriófagos (o "fagos") f2, R17 o MS2, y 250 a 300 milimicras, como el virus de la viruela, que es mayor que algunos micoplasmas (bacterias).

El peso de la partícula vírica es proporcional a su tamaño, y varía desde $3,6 \times 10^6$ uma ("unidad de masa atómica") los más pequeños (los fagos con RNA monocatenario, como el f2, MS2 y R17) a los mayores, que sin duda son los virus pustulosos, como el de la viruela, con un peso de 4×10^9 uma (comparable al de la molécula de DNA de *Escherichia coli*, que es la mayor molécula que se ha encontrado en los seres vivos).

Como ya se ha dicho, muchos virus no contienen más que ácido nucleico y proteína. Se debe distinguir, por tanto, entre el peso de la proteína del cápsido y el peso del ácido nucleico.

El ácido nucleico de un virus está contenido en el interior del cápsido y recubierto por las proteínas de éste. Su peso molecular: es proporcional a la longitud que tiene. La longitud del ácido nucleico extendido suele ser cientos de veces mayor que la longitud del virión, por lo que para caber tiene que estar muy arrollado.

La longitud del ácido nucleico de casi todos los virus está comprendida entre 1 y 100 micrómetros (μm). Uno de los más pequeños, el DNA monocatenario del fago ϕX174 , mide $1,77 \mu\text{m}$. Los fagos T pares (T2, T4 y T6) tienen un DNA bicatenario que varía entre 50 y $60 \mu\text{m}$ de longitud.

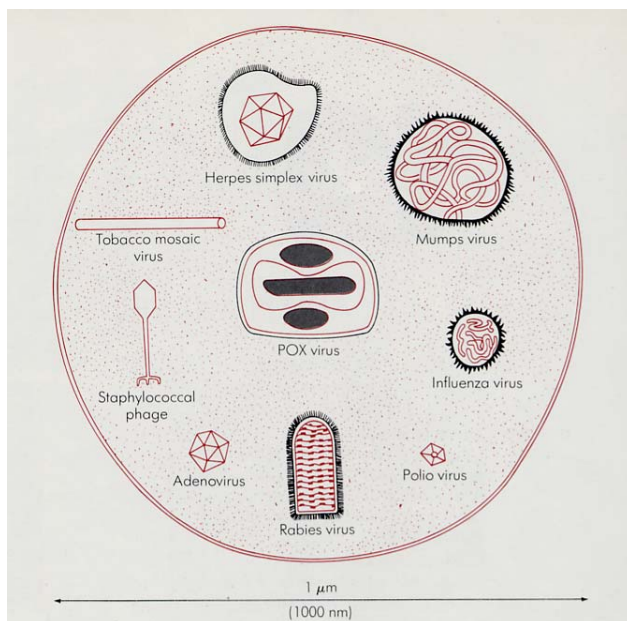
El peso molecular medio del DNA bicatenario es de unos 196 uma por A (1 nanómetro (nm) 10 A). En el caso de los fagos T pares, debido a la existencia de bases anómalas, como la 5-hidroximetilcitosina, el peso por A es algo mayor, 210 uma. En el caso de las moléculas monocatenarias de los virus, el peso medio es de alrededor de 100 uma por A. Suponiendo que la molécula de DNA del fago T2 tenga una longitud media de 50 μm , esto supone un peso molecular de $50 (\mu\text{m}) \times 10.000 (1 \mu\text{m} = 10^4 \text{ A}) \times 210 (\text{peso DNA/A}) = 105 \times 10^6 \text{ uma}$. Esta estima de algo más de 100 millones de peso, realizada midiendo las fotografías con el microscopio electrónico del DNA extendido, se ha confirmado por diversos métodos, entre ellos el de ultracentrifugación.

Los fagos T pares están entre los mayores conocidos y, posiblemente, son los virus cuyo genoma (conjunto de genes, contenidos en el ácido nucleico) es más complejo y perfeccionado. Comprende casi doscientos genes, de los que se ha identificado la función de unos setenta. Los virus con genoma más sencillo (y capacidad de reproducirse sin la ayuda de otro virus) parecen ser los fagos con RNA monocatenario del tipo del f2, R17 o MS2, cuyo genoma comprende solamente tres genes. Esas longitudes tan grandes del ácido nucleico en comparación con el virión (que en el caso del T2 tiene una cabeza de 80 milimicras de diámetro, aproximadamente) hacen que el genoma vírico esté arrollado múltiples veces formando un ovillo. Aún no se conocen con certeza qué fuerzas estabilizan el ácido nucleico; cuando se rompe cuidadosamente la cubierta protectora, el ácido nucleico se extiende y muestra su longitud real.

El peso molecular de la proteína del cápsido suele ser del 95 % al 80 % del peso del virión.

El caso extremo, en el que el ácido nucleico participa con casi el 30 % del peso total, es el de los fagos con RNA monocatenarios citados, con un peso del ácido nucleico de aproximadamente un millón, y un peso total de $3,6 \times 10^6 \text{ uma}$.

El virus del mosaico del tabaco es un caso típico dentro de los virus: mientras su RNA monocatenario tiene un peso de $2 \times 10^6 \text{ uma}$, el peso del virión de longitud media (ya que pueden variar bastante en longitud, pero no en diámetro) es de unos $40 \times 10^6 \text{ uma}$, es decir, el ácido nucleico es el 5 % del peso total.



Comparación de las dimensiones de distintos virus

Estructura de las partículas víricas

La constancia en el tamaño y en la forma son características esenciales de una población de organismos. Cuando hablamos de reproducción biológica queremos significar no sólo que aparece una nueva generación, sino además que ésta se asemeja a las generaciones anteriores en tamaño, forma y estructura.

Los virus cumplen plenamente este requisito de los organismos. Las partículas individuales, los viriones de un tipo determinado de virus, son casi constantes en tamaño y morfología. Tipos

próximos de virus se parecen más entre ellos que a Otros más distantes evolutivamente hablando. Esa propiedad es consecuencia de la *continuidad genética* de la multiplicación vírica, característica común de todos los seres vivos.

Las fotografías con el microscopio electrónico muestran que la mayor parte de los virus están compuestos sólo por dos partes: un *cápsido* externo compuesto por subunidades denominadas *capsómeros* y una región interna, en algunos casos llamada *nucleoide*, con el ácido nucleico.

La morfología del cápsido y el modo de contener el ácido nucleico es variable, pudiendo hacerse tres grandes grupos: virus de estructura icosaédrica (es decir, de simetría cúbica), virus de estructura cilíndrica (simetría helicoidal) y virus de estructura mixta (aquellos que tienen partes cuya simetría es cúbica y otras que la tienen helicoidal).

Estructura del cápsido

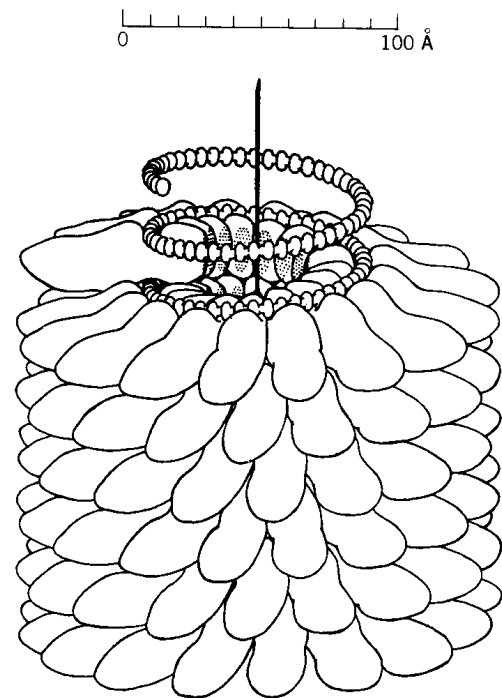
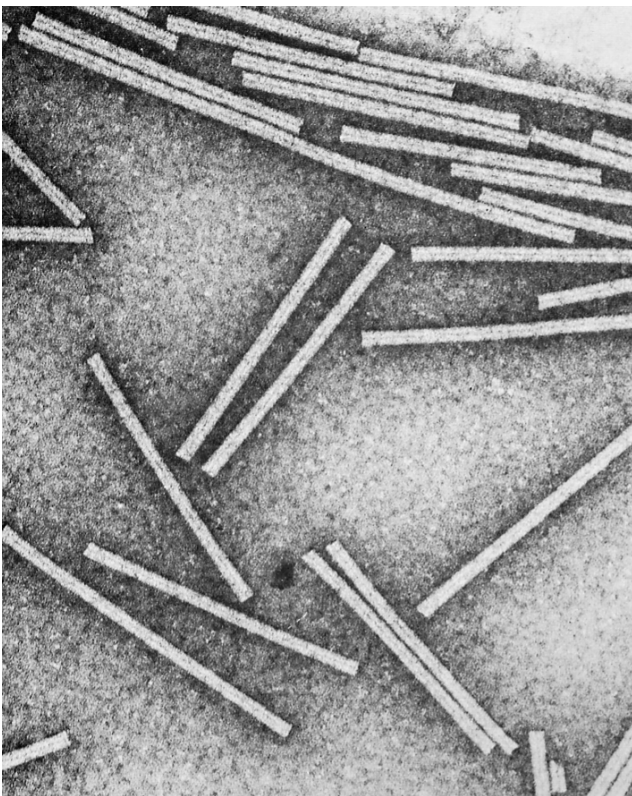
En las fotografías al microscopio electrónico se observa frecuentemente la existencia de cápsidos vacíos, lo cual demuestra que el ácido nucleico no es esencial para la unión de los capsómeros.

Los diversos estudios de cromatografía y difracción de rayos X han mostrado que los cápsidos poliédricos y helicoidales- son grandes proteínas multiméricas. Todos los capsómeros son iguales químicamente.

Lo que puede variar es el número de moléculas proteicas de cada capsómero. Así, los viriones helicoidales tienen capsómeros con una sola proteína, mientras que los viriones poliédricos tienen dos tipos de capsómeros: pentámeros, con cinco subunidades proteicas, y hexámeros, con seis.

A su vez, las proteínas de estos capsómeros pueden estar formadas por una o varias cadenas polipeptídicas, cuya estructura repetitiva permite los enlaces más adecuados con los capsómeros contiguos para dar estabilidad al cápsido.

Cada cadena polipeptídica suele tener entre 150 y 200 aminoácidos, con un peso molecular medio de 25.000 a 30.000 uma.



A la izquierda aspecto al microscopio electrónico de virus helicoidales (virus del mosaico del tabaco TMV). A la derecha el filamento de ARN del TMV aparece enrollado dentro del cápsido helicoidal constituido por unidades de proteína.

Virus icosaédricos

En estos virus, el cápsido ocupa las caras de un icosaedro en cuyo interior está encerrado el ácido nucleico. Estos virus nos ofrecen la estructura más regular y simple que puede presentar un ser vivo.

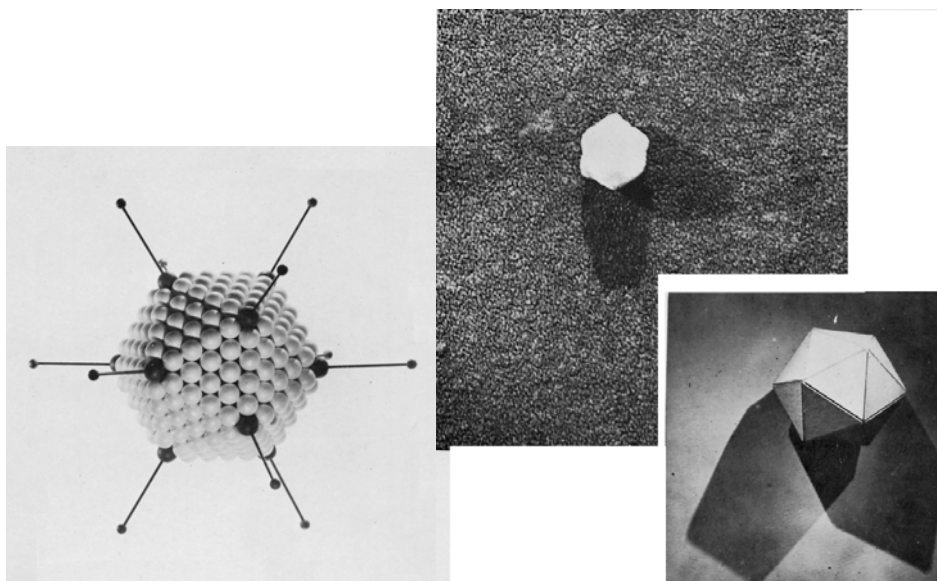
Los virus icosaédricos (o poliédricos), repartidos entre los virus de bacterias, de plantas y de animales, presentan una estructura que utiliza la mínima información genética posible: un solo gen —el cual codifica la secuencia de aminoácidos del monómero— es suficiente para formar el cápsido del virus.

Las primeras fotos, imperfectas, con el microscopio electrónico sugerían para estos virus una estructura esférica. La mejora de las técnicas de sombreado y la utilización de modelos permitió ver que la estructura no era esférica sino icosaédrica. El doble sombreado de las partículas del virus iridiscente de *Tipula*, realizado por Smith y Williams en 1958, demostró que existían los virus icosaédricos.

La estructura espacial requiere los dos tipos de capsómeros indicados: pentagonales para los vértices y hexagonales para las caras o aristas. Los capsómeros se suelen disponer formando un icosaedro, cuerpo regular que tiene tres ejes de simetría, de 5, de 3 y de 2. El poliedro está compuesto por 20 caras, 12 vértices y 30 aristas.

Virus helicoidales o filamentosos

El cápsido tiene una estructura cilíndrica, alargada, con los capsómeros alineados en una hélice. El ácido nucleico, a su vez, forma una hélice a lo largo del cápsido. El capsómero tiene un solo



A la izquierda virus icosaédrico en el que se ha señalado la situación de los ejes de simetría. A la derecha interpretación de la estructura del virus iridiscente de *Tipula* por comparación de las sombras de las imágenes al microscopio electrónico y la sombras del icosaedro.

monómero, que se va arrollando a lo largo de la hélice del ácido nucleico. El ejemplo más conocido es el virus del mosaico del tabaco (TMV).

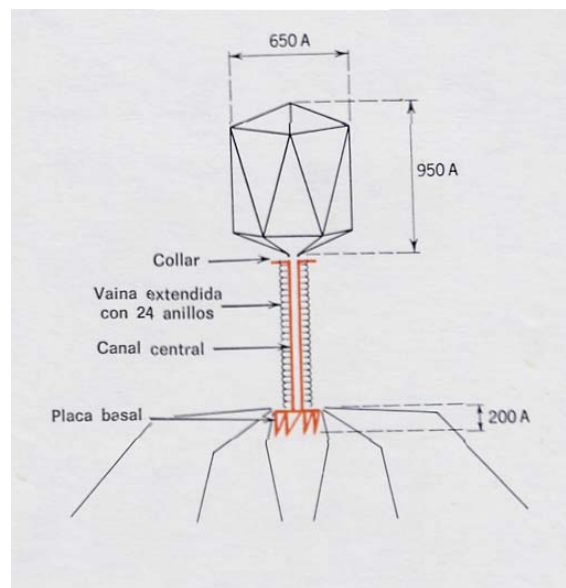
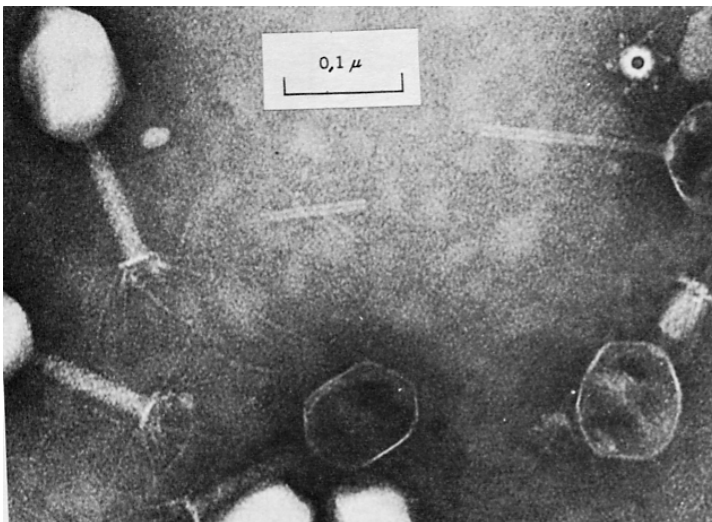
Los viriones del TMV tienen forma bacilar, con 300 milimicras de largo (longitud media, ya que varía bastante) por 17-18 milimicras de diámetro (esta medida es muy constante), y un agujero central de unas 3,5-4 milimicras. El cápsido tiene 2.130 subunidades proteicas (capsómeros) con una sola cadena polipeptídica de 158 aminoácidos y 17.530 una de peso molecular cada una.

Además del TMV se conocen otros virus con simetría helicoidal y aspecto filamentoso, más o menos rígido. El más conocido entre ellos es el fago M13, de la bacteria *Escherichia coli*, que tiene DNA monocatenario como material genético.

Es interesante destacar que ni la estructura ni la clase de ácido nucleico sirven para distinguir unos grupos de virus (animales, vegetales o bacterianos) de otros. Por otra parte, esa distinción en virtud del huésped parece hoy bastante artificial, pero se mantiene por razones operatorias. En cada uno de los grupos encontramos ejemplos de todas las morfologías y varias clases de ácidos nucleicos. Tanto en los bacteriófagos como en los virus animales se encuentran virus con ácidos nucleicos de cualquiera de las cuatro clases. Este hecho parece significativo, pero el problema es que aún no se ha podido desentrañar su significado.

Virus de estructura mixta

Hay muchos tipos, y de ellos los más característicos son los bacteriófagos con cabeza y cola (que reúnen las dos simetrías: cúbica en la cabeza y helicoidal en la cola) y diversos virus animales con envolturas periféricas complejas (los mixovirus, los leucovirus, etc.).



Bacteriófago T2 de *Escherichia coli*. Imagen al microscopio electrónico y su interpretación

Consideraciones teóricas sobre la estructura de los virus

Ya en 1957 Crick y Watson analizaron las consecuencias estructurales del limitado contenido en ácido nucleico de los virus. Un triplete de bases codifica sólo un aminoácido cuyo peso promedio podemos establecerlo en 140 uma. Por consiguiente, un ácido nucleico no puede codificar más del 10 % de su peso molecular.

Como, además, un virus tiene que codificar no sólo la proteína de su cápsido, sino, por lo menos un enzima de ensamblaje y un enzima de control de la síntesis del huésped, vemos que las más pequeña entidades vivientes deben tener, por lo menos, tres genes. Este es el caso de los fagos f2, R17 y MS2. Algunos virus, como el satélite del virus del mosaico del tabaco, tienen un solo gen, el que codifica su cápsido, pero estos virus no son entes independiente ya que necesitan los enzimas de reunión y control de otro virus, en este caso del TMV.

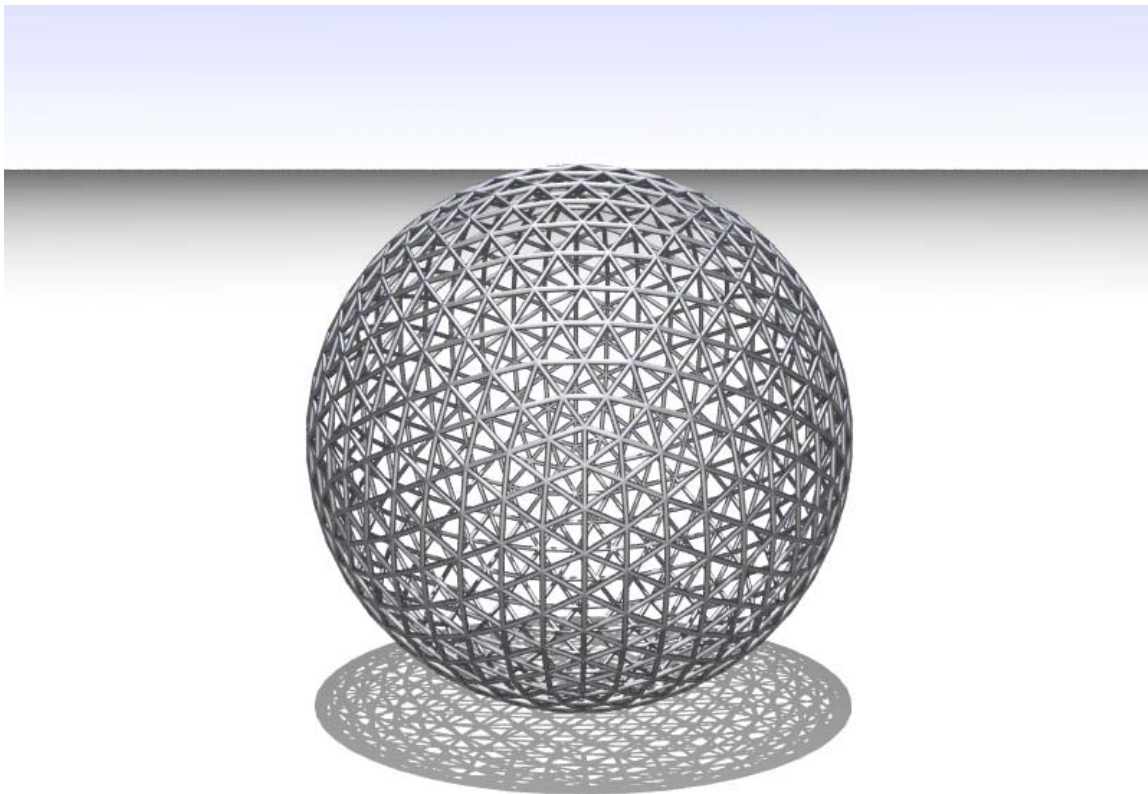
La necesidad de ahorro de información genética obliga a tomar la simetría icosaédrica o helicoidal. Dentro de la icosaédrica el número de capsómero hexaméricos es fijo para cada tipo de virus, pero siempre tiene que haber, exactamente, doce capsómero pentaméricos, colocados en cada uno de los vértice del icosaedro. Los virus de simetría helicoidal, e cambio, tienen un solo tipo de capsómero, compuesto por una sola proteína, pero el virus puede tener un número relativamente impreciso de ellos.

El TMV, por ejemplo, tiene un único tipo de monómero, con 158 aminoácidos, que utiliza la información de sólo 574 de los 6.390 nucleótidos del genoma vírico. Quedan 6 ó 7 genes libres (se calcula que tiene 7-8 genes) para codificar otras funciones. Además siendo idénticos los capsómeros, tienen idénticos contactos, con lo que se favorece la estabilidad.

Mientras que los hexágonos pueden juntarse uno con otros, dando una superficie plana indefinidamente extensa, para curvarse en el espacio necesitan encajar entre sí unos pentámeros.

Las construcciones humanas del mismo tipo deben seguir el mismo estilo; las formas geodésicas de arquitecto Buckminster Fuller lo demuestran. El Pabellón de los EE.UU. en la Feria Mundial de Montreal de 1967 está compuesto por hexámeros, 2.550, y, obligatoriamente, 12 pentámeros. En otro campo de la vida cotidiana, un balón de fútbol reglamentario puede ilustrar muy bien la combinación entre hexámeros y pentámeros, ya que así está fabricado por razones de su forma y necesitada resistencia. Por otra parte, un balón de ese tipo es el mejor modelo disponible de algunos virus: es una reproducción bastante exacta, a escala 1:10.000.000, del virus de la poliomielitis, entre otros.

Los virus no son ni curiosidades de la naturaleza ni enemigos declarados de la humanidad. Son estructuras muy simples que siguen leyes genéticas y topológicas generales. Su estudio es fundamental para el biólogo. Este puede encontrar en los virus respuestas a problemas biológicos generales y plantear preguntas acerca del conocimiento de sus propias leyes de herencia y estructura, de la proyección de estos conocimientos en la comprensión de otros fenómenos biológicos y de la aplicación de esas ideas a la investigación de cuestiones tan importantes y actuales como el descubrimiento de la naturaleza del cáncer.



La cúpula del pabellón USA de Montreal tenía una estructura como muestra la imagen. En el Museo Dalí de Figueras la cúpula es una geoda así como algunos balones de fútbol cuya superficie esférica se consigue combinando piezas de cuero pentagonales y hexagonales.