

Bases de la replicación viral

*Juan D. Rodas G. MV, M.Sc., PhD. Facultad de Ciencias Agrarias,
Grupo de Investigación en Ciencias Veterinarias "Centaurus",
U de Antioquia.*

Como podemos deducir de los capítulos anteriores, los virus no poseen las herramientas necesarias para reproducirse por sí mismos. Aún después del descubrimiento de los Mimivirus*, cuya naturaleza representa más la excepción que la regla, en virología todavía sigue siendo cierto que los virus son absolutamente dependientes de las células para replicarse, ya que carecen de todos los elementos necesarios para una vida libre y por tanto siguen siendo considerados como los parásitos intracelulares obligatorios por excelencia.

Para entender cómo los virus infectan, expresan su información genética, se multiplican, producen alteraciones y se transmiten de una célula a la siguiente, se requiere de un conjunto de conceptos y definiciones que son el objeto de este capítulo.

Para que un virus se replique, éste debe primero infectar una célula; pero un virus determinado no infecta células de todas las especies, ni a todos los individuos de una especie, ni a todas las células en un Individuo; cada virus tiene un rango, más o menos estrecho, de especies que puede infectar en forma natural, accidental o experimental, y tiene también un espectro, más o menos estrecho de células a las cuales infecta dentro de un Individuo. Esto último se

* Virus de mucha mayor complejidad que cualquiera de los conocidos hasta la fecha, que poseen no solo las dos formas de ácido nucleico sino, incluso algunas organelas; lo que plantea, de paso, una gran controversia y rompe un paradigma en la clasificación y características de estos microorganismos



conoce como tropismo y está básicamente determinado por la capacidad del virus para interactuar con ciertas moléculas de la superficie de la célula, que genéricamente se llaman receptores. Estas moléculas no están allí, en las células, para esperar al virus sino que tienen otras funciones en el metabolismo celular, y parece que los virus han 'aprendido' a usarlas como puerta de entrada. Mediante estas moléculas, el virus se adhiere y penetra en la célula. La susceptibilidad se refiere entonces, a la condición que tiene una especie, un individuo o una célula, para permitir la infección con un agente determinado. Pero también debemos tener en cuenta que la entrada del virus a una célula no garantiza, automáticamente, que la replicación viral se lleve a cabo; como tampoco el hecho de que un individuo se infecte, garantiza que sufra la enfermedad.

La infección de células susceptibles puede ser **productiva, abortiva, restrictiva, y persistente o latente**. La infección **productiva** ocurre solo en células donde la disponibilidad de enzimas y de señales celulares sean las indicadas para que el virus se replique y produzca una progenie: a este tipo de células se las conoce como permisivas. La infección **abortiva** no sostiene la producción de progenie viral y puede darse principalmente por dos razones: aunque la célula pueda ser susceptible, ésta no posee el soporte enzimático necesario para que el virus produzca nuevas partículas virales; en este tipo de infección solo unos cuantos genes virales pueden expresarse. La infección abortiva también puede resultar de la infección de células permisivas o no permisivas con virus defectivos, los cuales carecen de una información genética completa. Es posible que las células sean transitoriamente no permisivas y, en este caso, se puede dar que el virus permanezca en la célula hasta el momento oportuno; o que solo unas pocas células, en una población, produzcan progenie viral en algún momento. Este tipo de infección ha sido definida por algunos autores como **restrictiva**, mientras que otros la denominan **restringente**. La característica de la **infección latente** es la **permanencia de los genomas virales**, sin producción permanente de partículas infecciosas (virus). El virus puede salir de su estado de latencia, y en este momento sí se producen partículas infecciosas.

En términos muy generales podríamos decir que la replicación viral es un proceso complejo y diverso, cuya mecánica depende del tipo de ácido nucleico y de la organización genética de cada virus en particular; sin embargo, existen varios pasos en común durante la multiplicación de los virus. A continuación se analizarán estos pasos comunes a todos los virus, como introducción a las estrategias de replicación particulares que se examinarán en el capítulo siguiente.

Podemos distinguir siete pasos básicos en la replicación de los virus: adherencia, penetración, desnudamiento (o exposición del material genético), síntesis de proteínas (o expresión genética), replicación del genoma, ensamblaje (morfogénesis), y liberación de la célula hospedera. Hagamos primero una pequeña reseña de estos pasos antes de abordarlos en forma más detallada:

La **adherencia**, como ya lo habíamos mencionado, es un paso que está determinado por el tropismo o la susceptibilidad que un tipo dado de célula pueda presentar por un virus en particular. Este paso depende de la interacción física entre las proteínas externas del virión (ligandos) y las de la superficie de la célula hospedera/blanco (receptores). Típicamente esta interacción es de tipo receptor-ligando, lo que determina especificidad de especie, o especificidad de tipo celular. Sin la adherencia, la infección viral no puede ocurrir; sin embargo, no todas las interacciones virus-célula resultan en infección productiva. En otras palabras, la adherencia es necesaria pero no asegura que la replicación va a continuar.

La **penetración** se refiere a la introducción de la partícula viral, o el ácido nucleico, en la célula. Esto se logra a través de la endocitosis mediada por receptores o fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática. Como resultado inmediato, el ácido nucleico (viral) se libera en el citoplasma, o se localiza dentro de una vesícula endocítica.

La decapsidación o **desnudamiento** es la pérdida de la integridad de la cápside y puede requerir la participación de proteínas hospederas u otros factores.

La **transcripción y traducción** son, respectivamente, la transcripción genética y la producción de proteínas.

Replicación del genoma se refiere al mecanismo mediante el cual se duplica la información genética parental para dar origen a los nuevos viriones.

El **ensamblaje** es la conformación de la cápside a partir de las proteínas estructurales y a la encapsidación del genoma viral.

La **liberación** es, como su nombre lo indica, el paso en el cual los nuevos viriones se desprenden de la célula donde se han generado que dando así disponibles para infectar nuevas células susceptibles, o nuevos hospederos.

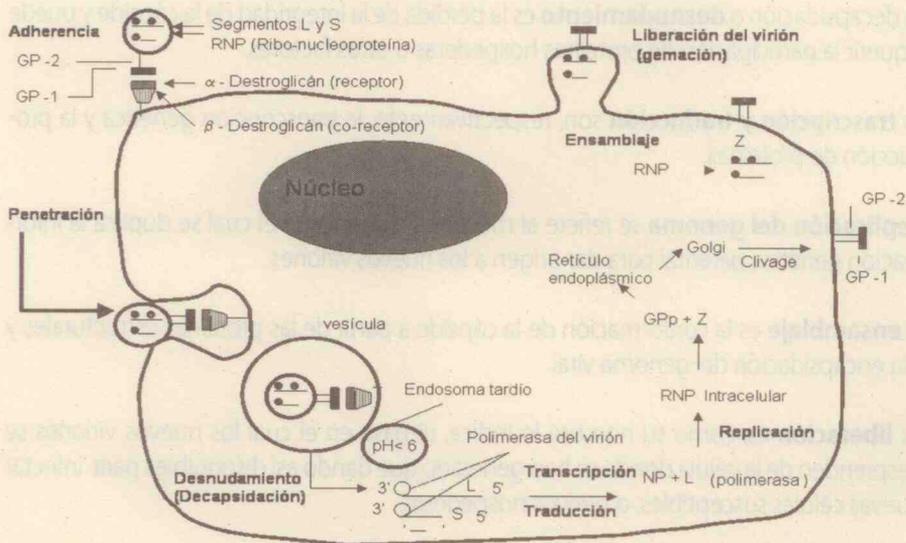
La forma más sencilla como podemos resumir los eventos de la replicación viral se puede observar en la figura 1. Ahora veamos algunos pormenores de cada uno de los pasos previamente mencionados, pero antes expliquemos el fenómeno de eclipse, que es el lapso de tiempo posterior al contacto virus-célula, durante el cual no se detecta el virus infeccioso.

Adherencia

Este es, dentro de la replicación viral, el paso que ha despertado mayor interés y en el que se ha producido el mayor volumen de conocimiento en los últimos 20 años. Como ya se mencionó, para producir una infección las partículas virales deben unirse a moléculas

en la superficie de las células; sin embargo, existen algunas excepciones a este tipo de interacción; por ejemplo los virus de levaduras y de hongos, que no tienen fases extracelulares: los micovirus son transmitidos regularmente en el contacto citoplasmático que ocurre cuando se lleva a cabo la fusión de hifas y pueden ser aportados por esporas fúngicas aunque aparentemente éstas no se infectan ya que los virus no pueden atravesar sus paredes. En células de una hifa joven, los micovirus están libres en el citoplasma, y en células más viejas, pueden estar en vesículas de membrana y en vacuolas. Una vez establecida, la infección micoviral tiende a mantenerse indefinidamente en el micelio (por ejemplo una de las cepas de *Penicillium chrysogenum*, desarrollada para la producción comercial de penicilina, fue infectada por un micovirus y ahora todas las cepas comerciales están igualmente infectadas).

Figura 1. Ciclo de replicación de un virus envuelto (arenavirus)



Los arenavirus son agentes bi-segmentados y sus segmentos son ambi-sentido. Cada segmento codifica por dos proteínas. La primera de ellas se forma a partir de la traducción del transcrito que se copia del extremo 3'-5' de cada segmento viral (L polimerasa, por el segmento largo y Np, Nucleoproteína, por el segmento corto). La segunda proteína de cada segmento (GPp, glicoproteína precursora, que da lugar por clivaje a Gp1 y Gp2 y Z, ésta última con capacidad de unión al zinc y función en ensamblaje) se forma por traducción del ARNm obtenido como copia del extremo 3'-5' de la molécula replicativa intermedia, la cual a su vez sirve de molde para la formación de cada uno de los segmentos virales completo (Tomado de Salvato MS and Rodas. Chapter 49: Arenavirus. In: Topley and Wilson's Microbiology and Microbial infections, 10 ed, Virology volume, Mahy B and ter Meulen V (Eds), 2005.

También es importante destacar que los virus de plantas entran en las células susceptibles a través de lesiones producidas por efectos mecánicos como los ocasionados por insectos (vectores) o instrumentos agrícolas.

De otro lado se reconoce que algunos virus usan solo un receptor, mientras que otros pueden usar varios. Hasta la década de los años 80 el entendimiento de la adherencia se retrasó, con relación a otros pasos de la infección viral, debido principalmente a limitaciones técnicas; el único receptor viral reconocido inequívocamente hasta 1985, era el ácido siálico para el virus de la influenza que interactúa con la Hemaglutinina (HA) viral. Sin embargo, con el desarrollo de los anticuerpos monoclonales y los métodos para la manipulación del ADN recombinante, y la investigación promovida por la inmunodeficiencia humana (SIDA), se han realizado innumerables descubrimientos en esta área.

El descubrimiento de los receptores virales ha hecho posible, entre otras cosas, un mejor entendimiento de las interacciones virus-receptor a nivel molecular; una mayor comprensión de las interacciones que conducen al desnudamiento del genoma viral; la exploración de la capacidad de bloquear este primer paso de la replicación viral, como estrategia terapéutica, y ha favorecido el desarrollo de nuevos modelos en ratones transgénicos (que portan el gen y expresan el receptor específico de un virus dado, para el cual no son naturalmente susceptibles) para estudiar otras enfermedades virales.

Al dar comienzo al ciclo de replicación viral a nivel de la adherencia, ignoraremos para efectos prácticos muchos pasos que se dan antes de esta etapa, tales como la forma como los virus entran a circular en el medioambiente, como efectúan el contacto inicial con el organismo hospedero y como sobrepasan los mecanismos de defensa llamados "barreras físicas", los cuales hacen parte del sistema inmune inespecífico. Todo esto será presentado en otros capítulos.

El caso del pH ácido, si bien algunas veces puede destruir agentes virales, en otras constituye un paso indispensable para que se lleven a cabo las primeras etapas del ciclo de replicación viral; al inducir cambios conformacionales en la cápside viral o en la nucleocápside, estos pH extremos también pueden favorecer tanto la penetración como el desnudamiento del material genético, para llevar a cabo la síntesis de proteínas y la replicación; un ejemplo de esta situación son los rotavirus.

En algunas circunstancias, los virus pueden usar las células del sistema inmune a su favor para ingresar a otros tejidos. Por ejemplo los poliovirus y el VIH-1 atraviesan las paredes del tracto gastrointestinal a través de las células M (transcitosis) que recubren las placas de Peyer en el intestino delgado; el virus del Dengue, por su parte, utiliza los anticuerpos inespecíficos (contra serotipos diferentes) como moléculas "potenciadoras" de la infección para ingresar a los macrófagos mediante receptores Fc; esto aumenta el espectro de células susceptibles al virus.



Las moléculas de la matriz extracelular (MEC) también han sido identificadas como blancos frecuentes (receptores) de virus que ingresan a través de la piel y las mucosas. Las moléculas/receptores de la MEC son de dos tipos principales: los glucosa-amino-glicanos (tales como el heparán sulfato y el condroitín sulfato), usualmente unidos a proteínas para formar proteo-glicanos, que son considerados receptores comunes para herpesvirus humanos y animales (ver tabla 1). La segunda clase de macromoléculas consiste en proteínas fibrinosas con funciones estructurales, tales como el colágeno, la elastina, y adhesinas del tipo de la fibronectina y la laminina. La matriz está ligada a su vez a la membrana basolateral mediante proteínas receptoras específicas llamadas integrinas; éstas también han sido involucradas como receptores celulares para hantavirus y algunos picornavirus como el virus de la Fiebre aftosa, entre otros. Las integrinas a su vez están ancladas a la red estructural intracelular (o citoesqueleto) en la superficie interna de la membrana celular.

A partir de los estudios de interacción entre los virus y las células hospederas se han podido hacer algunas generalizaciones:

- Muchas moléculas de la superficie celular pueden servir como receptores virales.
- Algunos virus pueden utilizar receptores diversos.
- Algunos receptores pueden ser compartidos por virus de diferentes familias (ver tabla 1).
- Los receptores determinan el espectro de hospederos de un virus.
- La presencia y la concentración de las moléculas utilizadas como receptores son elementos críticos del tropismo viral por un tejido particular.

Los llamados ligandos virales son moléculas específicas, presentes en la superficie del virión, que se acoplan a receptores (proteínas, glicoproteínas, proteoglicanos o glicolípidos) presentes en la membrana plasmática de la célula susceptible.

La adherencia requiere de la presencia de iones en el microambiente celular, en una concentración suficientemente elevada para reducir la repulsión electrostática. Sin embargo, este paso de la replicación es independiente de temperatura y energía; es decir, es un proceso pasivo que ocurre incluso a temperatura de refrigeración y es reversible.

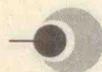
Como se dijo anteriormente, los receptores virales pueden estar conformados por una sola molécula (receptor simple), por receptores y co-receptores, y también pueden existir receptores alternativos. Como ejemplos de los primeros tenemos la molécula de adhesión intercelular-1 (**ICAM-1**, del inglés intercelular adhesión molecule) para los rinovirus,

cuyo ligando natural es otra glicoproteína integral de membrana, la integrina conocida como antígeno asociado a función linfocitaria-1 (**Lfa-1**) y cuya unión promueve una serie de interacciones inmunológicas e inflamatorias. También dentro de los receptores simples encontramos el receptor de poliovirus o **PVr**, que es una glicoproteína, miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. El último de estos ejemplos, y tal vez uno de los mejor caracterizados, es el de las moléculas de ácido siálico presentes en las cadenas de oligosacáridos que están covalentemente unidas a las glicoproteínas o glicolípidos de la superficie celular, y que constituyen el receptor para la HA del virus de la influenza A.

Tal vez el mejor ejemplo conocido de los virus que requieren co-receptores es el del VIH-1, que además de necesitar de la presencia de la molécula **CD4**, que se une al ligando **gp120** del virus, también requiere la presencia de receptores de quimioquinas de los tipos **CCR5**, **CXCR4** y **CCR3** para permitir la penetración del virus a los diferentes tipos de células susceptibles. Esto ha ayudado a sub-clasificar el virus de acuerdo a su tropismo, en cepas que infectan preferencialmente linfocitos (T-Trópicos) y cepas que infectan preferencialmente macrófagos (M-Trópicos). Finalmente, dentro del grupo de los virus que presentan un receptor alternativo, vale la pena mencionar el caso de los serotipos de la fiebre aftosa. Los experimentos in vitro han demostrado que el virus tipo A12 requiere la integrina, $\alpha_v\beta_3$, mientras que la cepa tipo O requiere del heparán sulfato.

Aunque existe un grado de especificidad en la interacción de receptores celulares con ligandos virales, también se da el caso de que virus tan distintos como Ortomixovirus y Paramixovirus, puedan utilizar el mismo receptor celular; y virus tan relacionados como Coronavirus de ratón y Coronavirus de humanos, o diferentes serotipos de Rinovirus humanos, utilicen receptores completamente diferentes. Según la teoría Darwiniana podríamos decir que los virus han evolucionado para aprovechar como receptores a una variedad de glicoproteínas de la membrana celular, pero la función principal de dichas moléculas, en principio, no tendría nada que ver con el origen de dichos virus.

También se han descrito receptores secuenciales (presentes en la célula). En este caso, una molécula actuaría como receptor de "rango-amplio", con el cual el virus establece un primer contacto, y otra(s) moléculas que actuarían como receptores de "rango-estrecho", que permiten un contacto más íntimo con la membrana. Un ejemplo de receptores secuenciales lo tenemos con algunos virus de la familia Herpesviridae: se ha propuesto que el heparán sulfato, presente en muchos tipos celulares, sirve como receptor de "rango amplio" y por este medio se establece un primer contacto virus-célula para, posteriormente, mediante receptores de rango-estrecho, como el mediador de la entrada del Herpesvirus, lograr un contacto más íntimo con la membrana celular. En el caso de los poliovirus, que también utilizan heparán sulfato como receptores de rango-amplio, las proteínas Pvr, Prr1 y Prr2 (proteínas relacionadas con el receptor del Poliovirus) actúan como receptores de rango-estrecho. (Ver tabla 1).



La adherencia de los virus a la célula conduce, en muchos casos, a cambios irreversibles en la estructura del virión; en otros casos, sin embargo, es posible que el virus se separe de la célula y quede libre para a una célula diferente. Como ejemplo de esta última situación, podemos mencionar los Ortomixovirus y los Paramixovirus, que presentan en su membrana una enzima denominada Neuraminidasa (enzima que digiere parte del receptor). Estos virus pueden separarse de sus receptores, rompiendo el ácido Neurámico terminal de la cadena de polisacáridos del receptor.

Tabla 1. Algunos receptores y co-receptores virales

Virus	Receptor	Tipo de molécula	Co-receptor
<i>Adenoviridae</i>			
Adenovirus tipo 2	$\alpha_M \beta_2$	Integrina	β_V Integrina
<i>Coronaviridae</i>			
Humano 229 E	Aminopeptidasa N	Proteasa	
<i>Herpesviridae</i>			
Herpes simplex tipo 1	Heparan Sulfato	Glicosa-amino-glicano	HveA. Prr1
Epstein Barr	Cr2 receptor del complemento (CD21)	molécula similar a SCR (Cascada del C')	
<i>Orthomyxoviridae</i>			
Influenza A y B	Acido siálico (Acido Nacetyl neuramínico)	Carbohidrato	
<i>Paramyxoviridae</i>			
Virus del Sarampión	CD 46 (Proteína cofactor de membrana)	Proteína reguladora del complemento	
<i>Parvoviridae</i>			
Parvovirus bovino	Ácido siálico	Carbohidrato	
<i>Picornaviridae</i>			
Virus de la Fiebre aftosa	$\alpha_V \beta_3$ (Receptor de vitronectina)	Integrina	
Poliovirus tipos 1 a 3	Pvr (CD155)	Molécula semejante a Inmunoglobulinas (Ig-like)	
Coxsackievirus A13, A18, A21	ICAM - 1 (Molécula de adhesión intercelular-1)	Molécula semejante a Inmunoglobulinas (Ig-like)	
Virus de la Hepatitis A	HAVcr-1	Ig - like y mucine - like	
<i>Poxviridae</i>			
Virus de la viruela	Heparan Sulfato	Glicosa-amino-glicano	

Tabla 1, continuación

<i>Reoviridae</i>			
Rotavirus humano	$\alpha_2 \beta_1, \alpha_4 \beta_1$	Integrinas	$\alpha_v \beta_3$
<i>Retroviridae</i>			
VIH - 1	CD4	Ig - like	Receptores de quimoquinas (CCR5, CXCR4, CCR3)
<i>Rhabdoviridae</i>			
Virus de la rabia	Receptor nicotínico de la acetyl-colina	Receptor neurotransmisor	
<i>Togaviridae</i>			
Virus del dengue	Heparán Sulfato	Glicosa-amino-glicano	

En la tabla se presentan algunos ejemplos de los receptores, su naturaleza química y los co-receptores, para algunos de los virus más importantes en Medicina humana y veterinaria. Modificado de Flint, SJ, Enquist, LW, Krug, RM, Racaniello, VR, Skalka, AM. Principles of virology. ASM Press. Washington. DC. 2004.

Dos de las aproximaciones experimentales más comunes para la identificación de los receptores en las células susceptibles, son las siguientes:

- En primer lugar, ante la inmunización de ratones con células susceptibles a la infección por un virus determinado, se obtiene una gama de linfocitos B productores de anticuerpos específicos contra diferentes proteínas de membrana que podrían actuar como receptores. Luego se remueve el bazo de los ratones inoculados para la obtención de hibridomas que serán utilizados para producir anticuerpos monoclonales que bloquean la adherencia de los virus a las células susceptibles. Dichos monoclonales son posteriormente utilizados para la purificación del receptor mediante técnicas tales como la inmunoprecipitación o la cromatografía de afinidad.

- Un segundo método es la transfección mediante plásmidos (introducción facilitada por liposomas o transportadores lipídicos, electroporación u otros mecanismos) que contienen segmentos del genoma de células que expresan el receptor apropiado para un agente dado, las células que normalmente no son permisivas, se convierten en células que expresan el nuevo receptor y por tanto, se hacen susceptibles a la infección viral. Posteriormente éstas células susceptibles "de novo" podrían ser reconocidas así: a) adicionando un virus recombinante que porte un gen resistente a una droga específica que sería posteriormente usada para seleccionar solo las células sobrevivientes a la toxicidad causada por la droga, b) adicionando un virus recombinante que porte un gen indicador (o también llamado "reportero") de la infección viral, tal como el gen de la proteína verde

fluorescente (GFP) o el gen de la β -galactosidasa (β -gal) que daría un color azul al agregar el sustrato correspondiente y c) adicionando un anticuerpo contra el receptor, que se puede revelar posteriormente con alguna prueba disponible en el laboratorio (ELISA, fluorescencia, etc.)

Penetración

La penetración es un paso que depende del suministro de energía. Este ocurre casi instantáneamente después de la adherencia e involucra uno de los siguientes mecanismos:

- Translocación: es el paso de la partícula viral completa a través de la membrana citoplasmática. Este proceso es relativamente raro entre los virus y su mecanismo no es muy bien comprendido, si bien es claro que está mediado por proteínas de la cápside viral y receptores específicos de membrana.
- Endocitosis: mediante este mecanismo se produce una invaginación de la membrana hacia el interior de la célula con la acumulación de viriones en vesículas intracitoplasmáticas.
- Fusión: en este caso, la membrana del virus se fusiona con la membrana celular, dejando la partícula viral en el interior de la célula.

Desnudamiento

El desnudamiento es un término aplicado a los eventos que ocurren después de la penetración del virus a la célula susceptible. Estos eventos son necesarios para que el genoma viral y las transcriptasas (en aquellos virus que llevan este tipo de enzimas), queden libres para iniciar el proceso de replicación propiamente dicho. Este paso es sumamente delicado (peligroso) para el virus, pues en el citoplasma celular existen nucleasas que podrían destruir la información genética.

En muchos virus (ortomyxovirus, paramyxovirus, picornavirus) el material genético se desprende de la cápside, una vez que esta penetra a la célula. En otros casos (papovavirus y adenovirus) la cápside es transportada por el citoesqueleto, desde el sitio de entrada hasta los poros nucleares. En el poro nuclear, una función específica del virus activa varios factores celulares para que se libere el DNA viral o un complejo DNA-proteínas, hacia el interior del núcleo. La cápside finalmente se desintegra.

Transcripción, traducción y replicación: debido a la complejidad y a la importancia de este tema, hemos decidido dedicarle un capítulo completo (ver capítulo X).

Ensamblaje y liberación

Finalmente, el ensamblaje y la liberación de los virus son dos pasos que están íntimamente relacionados y por tanto serán considerados en conjunto. El proceso tiene lugar en el núcleo, como en el caso de los herpesvirus; en el citoplasma, como ocurre con los picornavirus, los reovirus, los adenovirus, los parvovirus y los poxvirus; o a nivel de membranas celulares como es el caso de todos los virus ARN que tienen envoltura: ortomixovirus, paramixovirus, arenavirus, rhabdovirus, togavirus, retrovirus, bunyavirus, flavivirus, torovirus y coronavirus).

En general, los virus envueltos terminan su maduración por gemación a través del retículo endoplásmico, del aparato de Golgi o de la membrana plasmática. En el caso de los Herpesvirus, el ensamblaje de la cápside tiene lugar en la membrana interna de la membrana nuclear y de esta misma membrana, mediante gemación, el virus adquiere la envoltura. Luego los virus son transportados en vesículas hasta el exterior de la célula evitando el contacto con el medio citoplasmático.

Tanto los virus que se ensamblan en el citoplasma como los virus desnudos, dependen exclusivamente de la lisis de la célula para ganar su liberación. La lisis o desintegración de la célula ocurre por efecto de la inhibición de la síntesis de macromoléculas inducida por las proteínas virales y por la citotoxicidad directa de ciertas proteínas del virus (proteína del pentón de los adenovirus, por ejemplo) o por otros mecanismos no bien caracterizados.

En el proceso de ensamblaje de los virus que obtienen su envoltura de membranas celulares; las proteínas virales se posicionan en la porción de membrana donde ocurrirá la gemación; luego la nucleocápside se ensambla en la parte adyacente a la membrana modificada. Esa membrana puede ser la citoplasmática, en cuyo caso el virus logra simultáneamente la liberación, retrovirus por ejemplo; o puede ser una membrana intracitoplasmática (del aparato de Golgi, del retículo endoplásmico, o del núcleo), como es el caso de coronavirus, flavivirus y herpesvirus, respectivamente; en este caso el virus quedaría dentro de la célula, de donde saldrá por lisis de la misma.

La liberación por gemación es un sistema mucho más eficiente que la lisis, pues no implica necesariamente la destrucción de la célula; sin embargo, algunos virus que salen por gemación son también líticos; tal es el caso de los togavirus.

El proceso de ensamblaje de las proteínas en cápsides obedece a las leyes de la termodinámica en el sentido de que ocurre espontáneamente y se logran las estructuras más estables. Igualmente debemos tener presente, para entender posteriormente los mecanismos de patogénesis viral, que los virus que se ensamblan y se liberan en asocia



na intracitoplasmática (del aparato de Golgi, del retículo endoplásmico, o del núcleo), como es el caso de los coronavirus, y los flavivirus y los herpesvirus, respectivamente; en este caso el virus quedaría dentro de la célula, de donde saldrá por lisis de la misma.

La liberación por gemación es un sistema mucho más eficiente que la lisis, pues no implica necesariamente la destrucción de la célula; sin embargo, algunos virus que salen por gemación son también líticos; tal es el caso de los Togavirus.

El proceso de ensamblaje de las proteínas en cápsides obedece a las leyes de la termodinámica en el sentido de que ocurre espontáneamente y se logran las estructuras más estables. Igualmente debemos tener presente, para entender posteriormente los mecanismos de patogénesis viral, que los virus que se ensamblan y se liberan en asociación con membranas celulares, inducen cambios antigénicos en las células al introducir glicoproteínas de origen viral en dicha membrana; mediante estos cambios el sistema inmunológico puede reconocer el estado de infección del hospedero y proceder a montar una respuesta inmune.

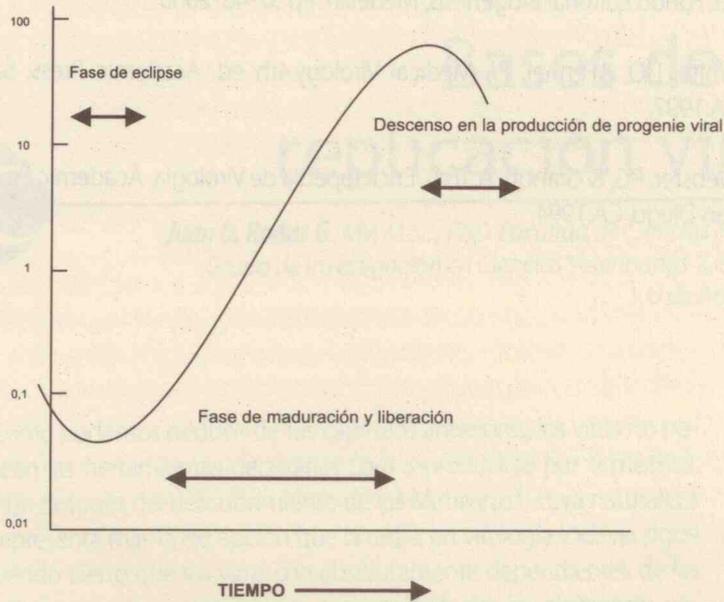
Epílogo

El estudio de la replicación viral en su conjunto, es la base fundamental para el entendimiento de la patogénesis, de la inmunidad, de la terapia, de la cuantificación y de los mecanismos tumorigénicos de los virus. Su estudio está pues, indicado para aquellos que, además de curiosidad científica, tienen un interés pragmático en cualquiera de los temas mencionados. El comienzo de la revelación de los mecanismos moleculares que los virus emplean para replicarse, ha provisto a la virología del siglo XXI con nuevos y más precisos blancos de posible intervención para drogas antivirales más específicas y por tanto menos tóxicas y más efectivas.

En el ciclo replicativo de todos los virus, la primera de las fases es conocida como la etapa de **Eclipse** y es el lapso de tiempo posterior a la exposición de las células al virus, durante el cual no se detecta el virus infeccioso (Figura 1). Este intervalo señala el hecho de que los genomas virales han sido expuestos a la maquinaria enzimática del hospedero, que implica la destrucción de la integridad de la partícula viral. Esta fase es seguida por un intervalo en el cual la progenie viral se acumula en la célula o en el ambiente extracelular a velocidades exponenciales. Este intervalo es conocido como la fase de maduración.

Después de varias horas las células infectadas con virus líticos cesan toda actividad metabólica y pierden su integridad estructural. Células infectadas con otro tipo de virus que no causan lisis pueden seguir sintetizando viriones, teóricamente, en forma indefinida. Los ciclos replicativos de los virus varían desde 6 u 8 horas (picornavirus) a más de 40 horas (algunos herpesvirus).

Figura 1. Ciclo replicativo de virus que infectan células eucarióticas



La escala de tiempo varía para diferentes virus; pudiendo abarcar desde 8 (Poliavirus) hasta mas de 40 horas (Citomegalovirus). Adaptado de Fields Virology, 2003

Bibliografía

A Concise Review of Veterinary Virology. D.J. Wise and G.R. Carter. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivil.org). 2005.

Salvato MS and Rodas. Chapter 49: Arenavirus. In: Topley and Wilson's Microbiology and Microbial infections, 10th ed, Virology volume, Mahy B and ter Meulen V (Eds), 2005.

Flint, SJ, Enquist, LW, Krug, RM, Racaniello, VR, Skalka, AM. Principles of virology. ASM PRESS. Washington. DC. 2004.

Fields, BN, Knipe, DM, and Howley, PM. (ed). Fields Virology. 3rd ed. Raven Press, New York, N.Y. 2003.

Principles of Molecular virology. 3rd ed. Alan J. Cann. Academic press. 2000.

Balcazar, N. Replicación viral. En: Principios de virología. Editor Jorge Ossa, Ed. 3ra ed. Fondo Editorial Biogénesis, Medellín. Pp 37-48. 2000.

White, DO, & Fenner, FJ, Medical Virology. 4th ed. Academic Press. San Diego, CA. 1997.

Webster, RG, & Granoff, A. (Ed). Enciclopedia de Virología. Academic Press. San Diego, CA. 1994.

