

## **FORMAS ACELULARES: VIRUS, VIROIDES Y PRIONES**

### **ÍNDICE.**

- 1.- Concepto y tipos de microorganismos.
- 2.- Virus: Generalidades.
- 3.- Estructura de los virus.
- 4.- Clasificación de los virus.
- 5.- Ciclos reproductivos de los virus.
  - 5.1.- Ciclo lítico.
  - 5.2.- Ciclo lisogénico.
- 6.- Retrovirus.
  - 6.1.- La transcriptasa inversa.
  - 6.2.- Retrovirus humanos.
    - 6.2.1.- El virus del SIDA: Ciclo.
- 7.- Otras formas acelulares infecciosas.

BORRADOR

## FORMAS ACELULARES: VIRUS, VIROIDES Y PRIONES

### 1.- CONCEPTO Y TIPOS DE MICROORGANISMOS.

Los microorganismos o microbios constituyen un grupo muy heterogéneo, en cuanto a su organización, características funcionales, etc., pero con las siguientes particularidades:

- Son muy pequeños, visibles sólo al microscopio, de ahí su nombre: microbios, o microorganismos. Dentro de ellos el tamaño varía mucho de unos a otros, algunos, como los virus, son tan pequeños que sólo son visibles con el microscopio electrónico.
- Algunos tienen organización celular, pudiendo ser procariotas, como las bacterias, o eucariotas, como las levaduras; mientras que otros por el contrario son acelulares, como los virus.
- Tienen una relación superficie/volumen muy alta por lo que presentan un intercambio de nutrientes con el medio muy eficiente.
- Tienen un metabolismo muy rápido y muy diverso, algunos son autótrofos otros heterótrofos; algunos son anaerobias otros aerobias, e incluso algunos carecen de metabolismo propio.
- Se reproducen con gran rapidez, debido a la sencillez de su organización y a su rápido metabolismo.
- Debido a la diversidad de sus metabolismos y formas de vida, se difunden con facilidad, por lo que se encuentran diseminados por todas las partes.
- Algunos de ellos son patógenos y producen alteraciones más o menos graves que afectan a los animales, entre ellos el hombre y a los vegetales, estas son las enfermedades infecciosas. Otros no sólo no son patógenos sino que se utilizan en la industria para obtener compuestos.

La ciencia que se encarga de estudiarlos se denomina microbiología, entre los científicos más destacados en este campo cabe citar:

- **Antón Van Leeuwenhoek**, holandés fue el primero que los observó utilizando los microscopios rudimentarios que él construía y los denominó "animálculos".
- **Louis Pasteur** (1822-1895) químico y biólogo francés, realizó numerosas aportaciones a la microbiología destacando las siguientes: descartó definitivamente la generación espontánea; probó que todas las fermentaciones eran debidas a la acción de microorganismos específicos; descubrió la existencia de microorganismos anaerobios, e introdujo los términos aeróbico y anaeróbico que designan respectivamente, la vida en presencia y en ausencia de oxígeno. Ideó el método de la pasteurización que se usa para la conservación de leche y otros alimentos. Probó la participación de los microorganismos en ciertas enfermedades. Obtuvo la primera vacuna a base de microorganismos atenuados. En 1885 obtuvo la vacuna contra la rabia.
- **Robert Koch** (1843-1910) médico alemán, estableció las bases de la teoría microbiana de la enfermedad infecciosa. Descubrió el germen causante de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*) al que se llamó en su honor bacilo de Koch e igualmente descubrió el microbio causante del cólera (*Vibrio cholerae*).

Los microorganismos se incluyen en tres reinos:

- **Móneras:** A este reino pertenecen las arqueobacterias y las bacterias.
- **Protocistas:** Forman parte de este reino las algas microscópicas y los protozoos.
- **Hongos:** En este grupo se encuadran las levaduras y los mohos.

Sin embargo, virus, viroides y priones son organismos microscópicos que no pertenecen a ninguno de los reinos anteriores.

## FORMAS ACELULARES: VIRUS, VIROIDES Y PRIONES

### 2.- VIRUS. GENERALIDADES.

Los virus son los organismos más sencillos que existen, se encuentran en la frontera entre lo vivo y lo inerte. Son acelulares, es decir no tienen organización celular sino que son partículas supramoleculares que pueden replicarse cuando están alojadas en células apropiadas (fase intracelular), cuando están fuera de las células (fase extracelular) son inertes, en esta etapa se denominan viriones.

Carecen de metabolismo propio, la única función característica de los seres vivos que realizan es la reproducción, por eso se les considera como seres vivos. Para poder reproducirse necesitan de la maquinaria metabólica de la célula a la que parasitan, por eso se les considera como parásitos intracelulares obligados.

Los virus son los seres vivos más pequeños que existen, siendo mucho más pequeños que las bacterias; su tamaño oscila entre 10 y 300 nanómetros por ello se dice que son ultramicroscópicos, sólo visibles al microscopio electrónico, por lo que no pudieron verse hasta su aparición en 1938, aunque su existencia fue establecida ya en 1892 por Ivanowsky.

### 3.- ESTRUCTURA DE LOS VIRUS.

En todos los virus se diferencian las partes siguientes:

**Genoma vírico:** Constituye el material genético del virus, está formado por una molécula de ácido nucleico, que puede ser ADN o ARN, nunca las dos a la vez, bastante simples, ya que el genoma vírico contiene muy pocos genes. Tanto el ADN como el ARN pueden ser mono o bicatenarios, lineales o circulares.

**Cápsida:** Es una envoltura proteica, presente en todos los virus, que rodea al ácido nucleico, cuya función es la de protegerlo, y en los virus sin envoltura, reconocer los receptores de la membrana de las células a las que parasita. Al conjunto formado por la cápsida y el ácido nucleico se denomina nucleocápsida.

La cápsida está formada por la unión de varias subunidades llamadas capsómeros, que son proteínas globulares, y puede tener distintas formas dependiendo de la disposición de los capsómeros, lo que constituye uno de los criterios para clasificar a los virus:

- **Icosaédrica:** Con forma de icosaedro (poliedro de 20 caras triangulares). A este grupo pertenecen el virus de la polio, el de la hepatitis etc.
- **Helicoidales o cilíndricas:** Tiene forma cilíndrica. Los capsómeros forman una estructura tubular en cuyo interior se aloja el ácido nucleico. A este grupo pertenecen el virus de la rabia, el del mosaico del tabaco, el de la gripe etc.
- **Complejas:** Característica de los bacteriófagos, en ella se diferencian dos partes:
  - **Cabeza:** Con forma icosaédrica, que aloja el ácido nucleico.
  - **Cola:** Vaina helicoidal con un eje tubular acabado en una placa basal provista de fibras y espinas caudales para su anclaje a la célula huésped y posterior inoculación de su ácido nucleico.

**Envoltura membranosa:** Algunos virus, como el de la gripe, el del SIDA etc., poseen una envoltura membranosa que rodea a la cápsida, formada por una bicapa lipídica procedente de las células hospedadoras y glucoproteínas de origen vírico incluidas en ella, que sobresalen de la bicapa y se disponen a modo de espículas constituyendo su sistema de anclaje mediante el que reconocen y se fijan a los receptores de la membrana de las células parasitadas.

## FORMAS ACELULARES: VIRUS, VIROIDES Y PRIONES

A los virus que tienen esta membrana se les denomina virus con envoltura, mientras que a los que carecen de ella se les llama virus desnudos.

### 4.- CLASIFICACION DE LOS VIRUS.

Los virus se les puede clasificar utilizando diversos criterios tales como: el tipo de ácido nucleico o el tipo de células a las que parasita.

Según el primer criterio, los virus pueden ser:

- **Tipo ADN:** Entran por fusión con la membrana celular o por endocitosis. La mayoría dependen completamente de la maquinaria de síntesis de ADN y ARN de la célula huésped, y de su maquinaria de procesamiento de ARN. Los bacteriófagos suelen ser tipo ADN bicatenario.
- **Tipo ARN:** (como los retrovirus). Son los más abundantes. Los fitófagos suelen ser tipo ARN monocatenario.

Mientras que por el tipo de células a las que parasitan, pueden ser:

- **Fitófagos, (o vegetales):** Su cápsida es helicoidal y carecen de envoltura membranosa. Como el virus del mosaico del tabaco.
- **Zoófagos, (o animales):** Pueden ser tanto "tipo ARN" (SIDA, gripe, etc.) como ADN (Herpes, viruela, etc.). Su cápsida puede ser icosaédrica (SIDA, polio), o helicoidal (gripe, rubéola), y pueden tener envoltura (gripe, VIH) o carecer de ella, (desnudos), como el virus de la polio.
- **Bacteriófagos, (o bacterianos):** Suelen tener una cápsida compleja, carecen de envoltura y contienen ADN.

### 5.- CICLO REPRODUCTIVO DE LOS VIRUS.

Los virus en la etapa extracelular son inertes no tienen metabolismo propio, cuando encuentran la célula hospedadora adecuada se fijan a ella y la inyecta su genoma para reproducirse.

En la fase intracelular el genoma vírico inhibe la expresión génica de la célula hospedadora y dirige la maquinaria metabólica de dicha célula en su propio beneficio, para fabricar copias del ácido nucleico vírico y de las proteínas de la cápsida y así formar nuevos virus que tras salir de esa célula podrán infectar otras.

Las células parasitadas por el virus sufren alteraciones y terminan destruyéndose, las repercusiones para el organismo dependen del tejido lesionado; así por ejemplo el virus de la gripe solo destruye células de la mucosa respiratoria y no reviste gravedad, el virus de la rabia destruye neuronas y puede ser mortal si alcanza centros vitales del cerebro, el del SIDA ataca a las células del sistema inmunológico y el organismo queda expuesto a todo tipo de infecciones, etc.

En los virus se diferencian dos ciclos reproductivos: el ciclo lítico y el ciclo lisogénico.

## FORMAS ACELULARES: VIRUS, VIROIDES Y PRIONES

**5.1.- Ciclo lítico.** El ciclo lítico de los virus es similar en todos ellos, se le denomina así porque conduce a la destrucción o lisis de la célula hospedadora. En este ciclo se diferencian cinco etapas: fijación o adsorción, penetración, multiplicación, ensamblaje y liberación o lisis. Tomamos como modelo el de un bacteriófago (T4):

- **Fase de fijación o de adsorción.** En esta etapa el virus se pone en contacto y se fija a receptores específicos de la membrana de la célula hospedadora (adsorción).

Los bacteriófagos se fijan a la pared bacteriana mediante las espinas y fibras caudales de la cola (sistema de anclaje).

- **Fase de penetración.** En esta etapa se introduce el ácido nucleico del virus (genoma) dentro del citoplasma de la célula hospedadora.

Los bacteriófagos una vez fijados, por acción de una enzima (lisozima) que hay en la placa basal perforan la pared bacteriana y, a través de ese orificio al contraerse la vaina helicoidal inyectan el ác. nucleico de la cabeza dentro de la célula quedando la cápsida vacía fuera. En otros virus se introduce todo cápsida y genoma dentro del citoplasma.

- **Fase de multiplicación o de eclipse.** Se denomina fase de eclipse porque no se observan virus en las células hospedadoras parece que han desaparecido. En esta etapa el ác. nucleico vírico se apodera del metabolismo celular y lo utiliza en su propio beneficio para reproducirse y fabricar nuevos virus.

Utilizando los mecanismos y materiales de la célula hospedadora, el ác. nucleico vírico dirige la síntesis de las proteínas víricas: los capsómeros que forman la cápsida, enzimas que destruyen el ADN celular e impiden el normal funcionamiento de la célula, enzimas que posteriormente destruirán la membrana celular, etc. Igualmente el ADN vírico se duplica muchas veces.

- **Fase de ensamblaje.** En esta etapa se ensamblan los distintos componentes del virus que se han sintetizado dentro de la célula, dando lugar a nuevos virus.
- **Fase de lisis o de liberación.** En esta etapa se produce la salida de los nuevos virus que se han formado en el interior de la célula huésped, los cuales podrán invadir otras células repitiéndose el proceso.

En los bacteriófagos la membrana de la bacteria se rompe y la bacteria se destruye por acción de las enzimas que ella misma fabricó dejando libres a los virus.

### **5.2.- Ciclo lisogénico.**

Algunos virus, al infectar a la célula huésped, no la destruyen inmediatamente, sino que el ácido nucleico vírico se incorpora al ADN celular. A estos virus se les denomina virus atenuados o atemperados, en el caso de los bacteriófagos se llaman profagos, y a las células hospedadoras se las denomina lisogénicas.

En este caso el ADN vírico puede permanecer en forma latente durante mucho tiempo, se duplica pasivamente con el ADN celular y pasa de unas células a otras cuando estas se dividen, llega un momento en el que, bien de forma espontánea, bien inducido por algún estímulo el ADN vírico se separa del ADN celular y continúa el ciclo lítico en el interior de la célula. A este proceso se le denomina ciclo lisogénico.

Mientras la célula posea el ADN vírico integrado en su ADN, será inmune frente a las infecciones producidas por virus de la misma especie.

## **6.- RETROVIRUS.**

Es un tipo de virus cuya característica principal es que su genoma está constituido por ARN en lugar de ADN, al contrario que en el resto de virus. En ellos se produce la transcripción retrógrada, del ARN al ADN, por acción de la transcriptasa inversa, -de ahí el origen de su nombre-, antes de la inserción en el ADN propio de la célula

## FORMAS ACELULARES: VIRUS, VIROIDES Y PRIONES

hospedadora, donde se comportará como un gen más. Algunos virus relacionados con el cáncer o el virus causante del SIDA son retrovirus.

Entre los retrovirus se conocen tres géneros: oncovirus, lentivirus y espumavirus. Algunos oncovirus son responsables directos de algunos procesos tumorales y leucemias. Los retrovirus pueden ser modificados genéticamente y usados en terapia génica como vectores.

**6.1.- La transcriptasa inversa.** Es una enzima de tipo ADN-polimerasa, también conocida como ADN polimerasa dependiente de ARN, que se encuentra presente en los retrovirus, y tiene como función sintetizar ADN a partir de ARN, es decir, catalizar la transcripción inversa, puesto que el proceso normal de la transcripción, codifica el ARN a partir de ADN.

Los virus que carecen de la transcriptasa inversa sintetizan su ADN gracias a la  $\delta$ -polimerasa codificada del ADN de la célula huésped, que por error confunde el ARN del virus con un iniciador y sintetiza un ADN de doble cadena por la similitud del mecanismo de eliminación de imprimación, donde el ADN de nueva síntesis desplaza el ARN de la plantilla original.

El proceso de transcripción inversa es muy propenso a errores, por lo que a menudo ocurren mutaciones que pueden, por ejemplo, causar resistencia a los medicamentos.

**6.2.- Retrovirus humanos.** Se transmiten por vía sexual, parenteral y vertical, y tienen como objetivo los linfocitos T especialmente los TCD4+, en los que la replicación es activa y muy agresiva. Existen dos tipos de retrovirus humanos identificados:

**Los virus de la inmunodeficiencia** (-de tipo 1 y 2-, VIH-1 y VIH-2): Son lentivirus que rompen las células que infectan provocando una profunda inmunodepresión. El SIDA, es la expresión final de la infección por el VIH, y su fisiopatología es un proceso complejo, donde existen implicados mecanismos patogénicos tan diferentes que algunos hasta hoy no han sido completamente comprendidos. La infección por este virus ocasiona la destrucción del sistema inmunitario además de manifestaciones neurológicas y tumorales debidas al tropismo tanto macrofágico como linfocitario del virus.

La variante VIH-2 tiene un genoma compuesto por dos cadenas simples de ARN de polaridad positiva, y también contiene la enzima RT, que permite la integración del material genético del virus, como provirus en el genoma de la célula que infecta. Comparte con el VIH-1 un 40-50% de homología genética, lo que dificulta su diagnóstico. Su distribución geográfica está restringida prácticamente al continente africano y parece ser que la patología producida es mucho más leve y lenta que la causada por el VIH-1.

**Los virus linfotrópicos de células T** (-de tipo I y II-, HTLV-I y HTLV-II): Pertenecen a la familia Oncovirinae, generan una replicación descontrolada de los linfocitos infectados, es decir una linfoproliferación. Pueden permanecer silentes tras la infección, integrados en forma de provirus, o comenzar a replicarse. Se cree que su transmisión se produce por mitosis de las células infectadas. Esta expansión clonal da lugar a lo que se denomina carga proviral. La infección se produce por contacto célula-célula.

**HTLV-I:** Fue el primer retrovirus oncógeno humano conocido. Provoca una hemopatía maligna denominada "leucemia/linfoma de células T del adulto" (ATL) y desarrolla también una mielopatía subaguda denominada "Paraparesia Espástica Tropical" (TSP).

**HTLV-II:** Su objetivo principal son los linfocitos TCD8+. Es un virus en busca de enfermedad, no tiene una patología claramente definida aunque se lo ha asociado con diversos síndromes neurológicos y mielopatías subagudas. Su material genético está formado por 2 cadenas de ARN de polaridad positiva.

## FORMAS ACELULARES: VIRUS, VIROIDES Y PRIONES

**6.2.1.- El virus del SIDA: Ciclo.** El **virus del SIDA o VIH** (Virus de Inmunodeficiencia humana) fue aislado por primera vez en 1983 por Luc Montagnier. Está formado por:

- **Cápsida troncocónica:** formada por las proteínas llamadas P24.
- **Genoma vírico**, como retrovirus que es, está formado por ARN, concretamente por dos cadenas de ARN que se encuentran ligadas cada una de ellas a una enzima, la transcriptasa inversa o retrotranscriptasa que cataliza la formación de ADN a partir del ARN vírico. En el interior de la cápsida también hay unas enzimas llamadas integrasas.
- **Envoltura esférica** que rodea a la cápsida, la cual está formada por una capa interna de proteínas (proteínas P17) y una bicapa lipídica externa a la que se asocian distintas proteínas que se proyectan hacia fuera (las proteínas GP41 y las GP120).

**Ciclo del VIH:** El VIH utiliza como célula hospedadora para reproducirse, sobre todo a los linfocitos T4.

- El virus se fija mediante las proteínas de la envoltura a los receptores CD4 de los linfocitos T4.
- A continuación se fusiona la envoltura del virus con la membrana del linfocito y se libera dentro del mismo la nucleocápsida vírica.
- Se desintegra la cápsida y queda libre el ARN vírico y las retrotranscriptasa.
- Por acción de la transcriptasa inversa se sintetiza a partir de cada ARN vírico una molécula de ADN bicatenario del genoma vírico. El proceso ocurre de la siguiente manera: primero utiliza como patrón el ARN vírico y sintetiza una cadena de ADN formándose una molécula mixta de ADN-ARN y posteriormente se degrada la cadena de ARN y se sintetiza la otra cadena del ADN formándose la molécula bicatenaria de ADN vírico.
- Las moléculas bicatenarias de ADN vírico entran en el núcleo del linfocito y por acción de la integrasa, se integran en el ADN del linfocito (provirus) permaneciendo en estado de inactividad.
- Posteriormente se expresa el ADN vírico formándose: ARN vírico (genoma) y ARN<sub>m</sub> vírico que se traducirá en el citoplasma del linfocito dando las diferentes proteínas víricas.
- Ensamblaje de los componentes víricos formándose nuevas partículas víricas, las cuales se separan por gemación del linfocito, al hacerlo se rodean de una parte de la membrana que constituirá la envoltura membranosa.
- Los linfocitos T4 terminan muriendo produciéndose la inmunodeficiencia.

## **7.- OTRAS FORMAS ACELULARES INFECCIOSAS.**

Existen otras formas acelulares que actúan como agentes infecciosos, inicialmente fueron identificados como virus aunque hoy se sabe que difieren de ellos, estos son: los **viroides** y los **priones**.

**Viroides:** Descubiertos en 1967 por Diener, son los agentes infecciosos más pequeños que se conocen, formados por pequeñas moléculas de ARN circular (que no codifica proteínas), no poseen proteínas ni lípidos, es decir, carecen de recubrimiento proteico. Se encuentran, casi exclusivamente, en el núcleo de las células infectadas, y aunque se desconoce el modo en que se replican, lo hacen igual que los virus, en dos ciclos, uno extracelular caracterizado por la inactividad metabólica y otro intracelular en el que causan infección al huésped susceptible utilizando su sistema de transcripción. Parasitan exclusivamente plantas superiores, a las que causan enfermedades.

## FORMAS ACELULARES: VIRUS, VIROIDES Y PRIONES

**Priones:** Los priones fueron descubiertos en 1982 por Prusiner. Son la forma alterada de una proteína celular funcional que ha podido perder su función normal pero que ha adquirido la capacidad de transformar la forma normal en patológica. Es decir, son pequeñas partículas proteicas infecciosas, (PrPsc), formadas por la modificación de una proteína normal llamada proteína del prión (PrPc).

Los priones se multiplican convirtiendo las proteínas normales en infecciosas, modificando únicamente su estructura. Producen unas enfermedades neurodegenerativas que afectan a los mamíferos entre ellos al hombre y que suelen ser mortales, se denominan de forma general encefalopatías subagudas espongiiformes transmisibles, entre ellas destacan: enfermedad de las vacas locas, tembladera ovina y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

BORRADOR