

# REPLICACIÓN DE LOS VIRUS: INYECCIÓN MORTAL

Rubén Rodrigo López Salazar y Luis Olivares Quiroz

**El estudio de los virus y los diferentes mecanismos que utilizan para su replicación se han convertido en los últimos años en una de las áreas más novedosas de las ciencias biomédicas. En este artículo, mostraremos que la Física nos permite bosquejar los rasgos fundamentales de este proceso y obtener algunas conclusiones generales.**

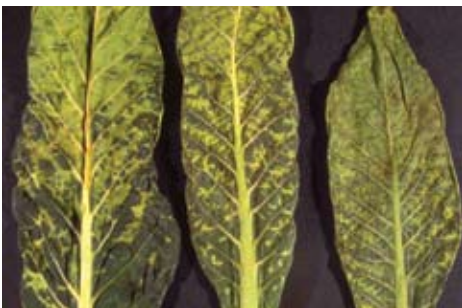


## Los virus, máquinas diminutas de alta sofisticación

La existencia de los virus comenzó a ser documentada hace apenas algunas décadas. Los primeros trabajos reportados datan de 1935 y se refieren a las investigaciones de Wendell Stanley sobre el virus que infecta a la planta del tabaco, conocido actualmente como *Virus del Mosaico del Tabaco* (TMV, por sus siglas en inglés), debido al patrón característico de moteado que adquieren las plantas al ser infectadas por éste.



**Figura 1 (a)**  
Imagen microscópica electrónica del virus TMV en la que se muestra su geometría básica en forma de cilindro. Como referencia, en un milímetro caben aproximadamente 3,333 copias del TMV.



**Figura 1 (b)**  
Patrón moteado característico en plantas debido a la infección por virus del mosaico del tabaco.

Las investigaciones de Stanley publicadas en 1946, que le otorgarían el Premio Nobel de Química en ese mismo año, permitieron descartar la idea prevaliente en aquella época acerca de que los virus eran versiones simplificadas de

microbios. En la actualidad sabemos, que los virus son ensamblajes complejos de proteínas incapaces de replicarse por sí mismos. Sin embargo, poseen los mecanismos necesarios para introducir su material genético, cadenas de ADN o ARN, en el interior de otras células, forzándolas a generar nuevas copias del virus para su posterior propagación.

Los virus son estructuras altamente dinámicas en el sentido evolutivo. En cada proceso de replicación se estima que el 30% del genoma viral permanece invariable en tanto que el 70% restante cambia y se modifica. Mientras que la especie humana ha necesitado aproximadamente 8 millones de años para alcanzar una diferencia de genoma del 2% respecto al de los chimpancés. El polio-virus, por ejemplo, genera un cambio equivalente en sólo cinco días. Para adaptarse a esta rápida evolución y evitar ser invadidas por ciertos virus, algunas células modifican las proteínas en sus membranas exteriores como un mecanismo de protección. Sin embargo, generalmente los virus lo hacen mucho más rápido, colocándose un paso adelante en el juego de la evolución.

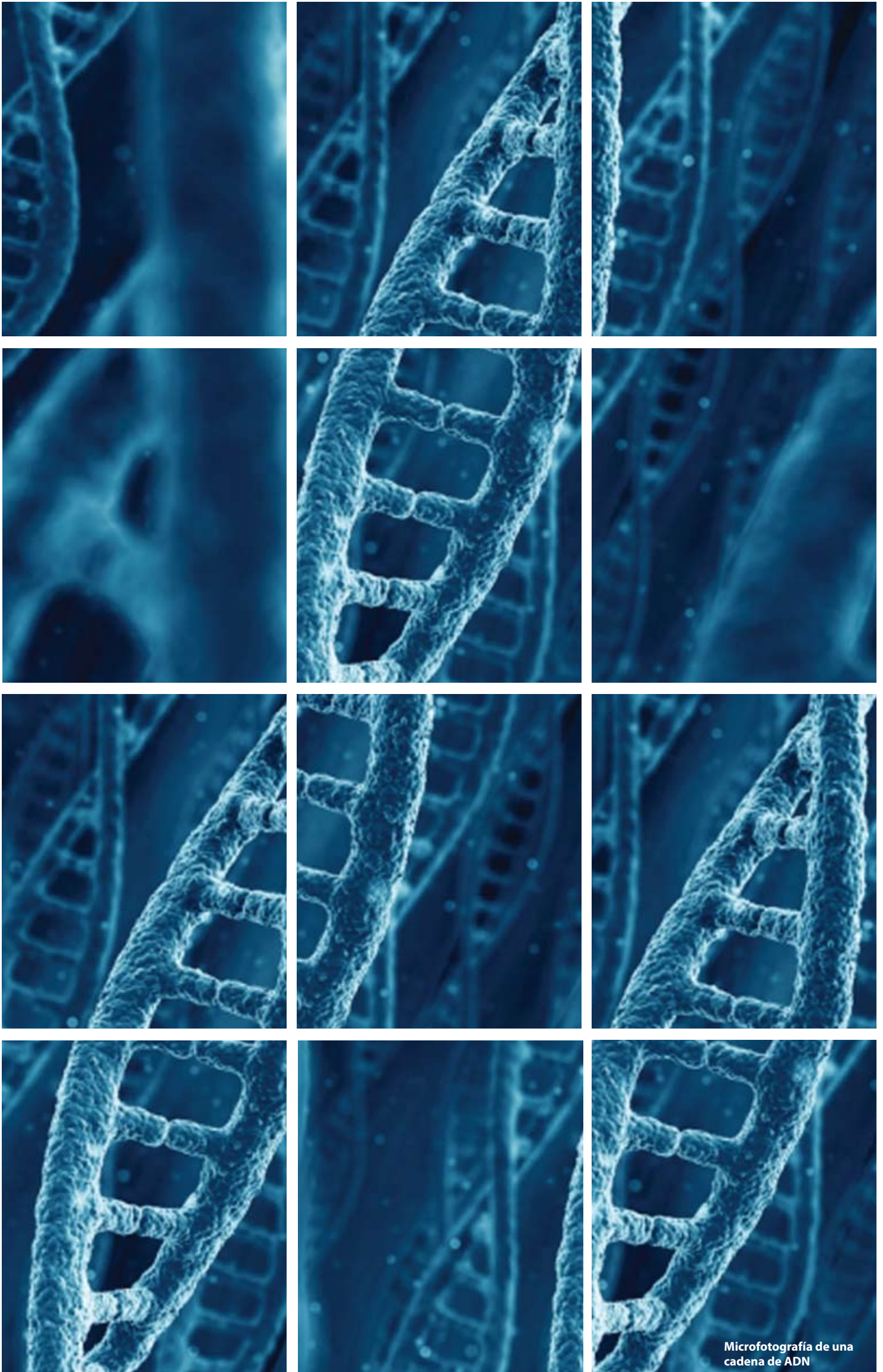
En este sentido, la medicina ejerce también una presión evolutiva sobre estos sistemas. Al generar compuestos bioquímicos diseñados para inhibir su replicación, los virus responden modificando su estructura a fin de adaptarse a los cambios y eludir los mecanismos de defensa de las células infectadas. Un ejemplo reciente de esto sucedió con la epidemia del virus H1N1 de la influenza que se propagó en la Ciudad de México y otras capitales del mundo con aglomeraciones importantes y tránsito de

personas. En estos ambientes, las tácticas de contención de la propagación viral son generalmente superadas ampliamente por los mecanismos de adaptación viral.

## Buscando a su presa. Electricidad básica

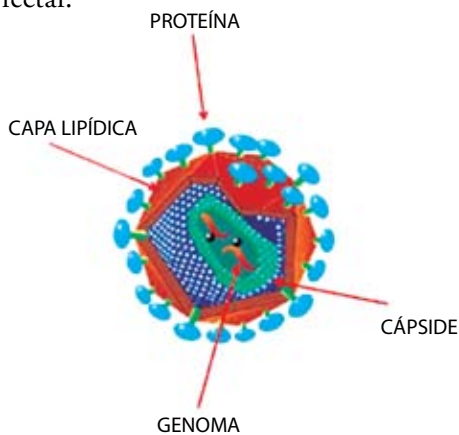
Como decíamos, los virus son estructuras complejas formadas por decenas, cientos y hasta miles de proteínas ensambladas entre sí, en ocasiones con una forma geométrica compacta y regular. En términos generales, un virus está formado por una molécula de ácido nucleico viral, compuesta de ADN o ARN que contiene la información necesaria para su replicación. Este genoma se halla empacado en una cubierta protectora conocida como cápside, constituida por proteínas distribuidas en unidades estructurales llamadas protómeros. En ocasiones, los virus poseen una estructura protectora adicional llamada capa lipídica, junto a la cual existen algunas proteínas necesarias para que el virus detecte a su huésped y permite su ensamblaje a otras moléculas,

**Desde el punto de vista de la Física es particularmente interesante el proceso mediante el cual el virus inyecta su material genético a la célula huésped, a fin de inducir un proceso de replicación de su propio material genético, y así poder multiplicarse. Este proceso es complejo, dependiente del tipo de cadena de ácidos nucleicos, ARN o ADN, del virus; de si la cadena es una simple o doble hélice y de las características de la membrana celular del huésped.**



Microfotografía de una  
cadena de ADN

especialmente las que se encuentran en la membrana celular de las células a infectar.



**Figura 2**

Estructura general de un virus. En el centro se encuentra una molécula de ADN o ARN que contiene la información necesaria para la replicación del virus. Posteriormente hacia el exterior se encuentra la cápside y la capa lipídica, estructuras que protegen al núcleo y permiten al virus ensamblarse a otras estructuras.

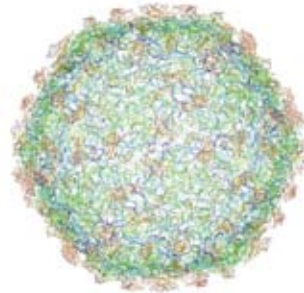
En una primera etapa del proceso de infección viral ocurre lo que se conoce como fijación. En esta etapa, las moléculas y átomos en la superficie del virus reconocen moléculas específicas en la superficie de las células a infectar induciéndose un acoplamiento. Este acoplamiento puede ejemplificarse por el mecanismo de llave-cerradura. Sólo existe una llave específica que se acopla y abre una cerradura particular. Las proteínas en la superficie de los virus representan a la “llave” que abrirá el interior celular. En términos físicos, lo que ocurre está íntimamente ligado a las características electrostáticas de las moléculas en la superficie de los virus y las membranas celulares. Si existe afinidad electrostática entre estos tipos de moléculas, la llave abrirá la cerradura, dando paso a la inyección del material genético del virus.

#### Inyección mortal, resortes y Física

Dentro de la cápside, el genoma viral se halla empaquetado de forma que pueda caber en un espacio muy pequeño. Imaginemos, por ejemplo, un resorte que sin estirar ni comprimir mide aproximadamente un metro y quisiéramos encerrarlo dentro de un espacio reducido, digamos de un centímetro de longitud. Para lograr esto, tendríamos que invertir energía, evidentemente. Cuánta energía se requiere, depende de varias cosas. Por mencionar algunas, del grado de “dureza” o “suavidad” del resorte y obviamente del espacio en el cual queremos comprimirlo. Una vez realizado este proceso, la energía invertida se almacenará como energía elástica dentro

del resorte y podremos recuperarla si permitimos que el resorte alcance su longitud inicial. Por ejemplo, podríamos abrir bruscamente el contenedor, recuperando prácticamente en forma instantánea toda la energía potencial almacenada con la expulsión del resorte hacia al exterior.

Algo similar ocurre en el proceso de inyección del genoma viral en la membrana celular. La cadena de ADN o ARN confinada dentro de la cápside puede considerarse similar en cierto sentido a un resorte comprimido dentro de un recipiente esférico. Estudios recientes, indican que para el caso del virus bacteriófago  $\phi 29$  (Figura 3), las presiones dentro de la cápside a las cuales se encuentra empaquetado el genoma son de alrededor de 60 atmósferas, aproximadamente del mismo orden de magnitud que la presión atmosférica en la superficie de Venus que es de 90 atmósferas o bien el equivalente a estar sumergido a unos 600 metros de profundidad bajo la superficie del mar.



**Figura 3**

Estructura del virus bacteriófago  $\phi 29$  obtenida mediante el programa de visualización RasMol ©. Su ADN es de aproximadamente 19.3 kilobases y de acuerdo con mediciones experimentales recientes, se halla confinado a una presión de cercana a 60 atmósferas.

El proceso de empaquetamiento del genoma del virus dentro de la cápside es aún más interesante que las presiones soportadas por la misma. En la actualidad se sabe que, como parte de la estructura del virus, existe un motor biológico que comprime el genoma dentro de la cápside. El trabajo hecho por este motor ha sido medido de manera experimental recientemente en el Instituto de Medicina Howard Hughes a través de un método conocido como *optical tweezers* (pinzas ópticas). En este método, se une parte del genoma a un resorte, el cual está acoplado a un medidor de fuerzas, en forma similar a lo que ocurre cuando colocamos una pesa colgando de una liga. Al ser jalado por el motor del fago  $\phi 29$ , se registra la fuerza ejercida. Hasta hace unos años, un experimento de este tipo parecería de ciencia ficción. Hoy es perfectamente posible.

Utilizando esta información, datos sobre la longitud del genoma y un modelo simple para la física de un resorte elástico, es posible estimar la energía requerida para empaquetar al genoma y la energía liberada en el proceso de inyección del genoma viral. La energía estimada en este caso es de  $E=1 \times 10^{-18}$  Joules por cada molécula de genoma viral. Es decir, del orden de  $E \sim 6 \times 10^5$  Joules/mol, lo cual no es una cantidad de energía despreciable tomando en cuenta que el tamaño del motor molecular es aproximadamente de 54 nanómetros.

El motor molecular del fago  $\phi 29$  realiza un trabajo sobresaliente indudablemente. En términos de caballos de fuerza (Horse Power, HP), la potencia desarrollada por el motor del fago  $\phi 29$  es del orden de 440 HP, que es notable en comparación con los 22 HP del motor de un Volkswagen modelo 1934 y los 626 HP del motor del Mercedes Benz SLR McLaren 2009. La naturaleza, como siempre, nos sorprende con su alta sofisticación e ingenio.

Los resultados anteriores están basados en modelos físicos simples e ignoran, ciertamente, muchos de los detalles que hacen a los procesos biológicos extremadamente complejos e interesantes. Sin embargo, esperamos que el presente texto contribuya a mostrar que la Física tiene mucho que decir con respecto a la dinámica y conformación no sólo de los virus, sino de muchos otros sistemas biológicos **a**

**Rubén Rodrigo López Salazar.** Estudiante de Maestría en Ingeniería del ITESM, Campus Monterrey.

**Luis Olivares Quiroz.** Profesor investigador de la Academia de Física, UACM.

## Referencias

- Alberts, B. y Johnson, A. (2004). *Biología Molecular de la Célula* (4ª ed.). Barcelona: Ediciones Omega.
- Carter, J. y Venetia, S. (2007). *Virology. Principles and Applications*. UK: John Wiley and Sons Ltd.
- Gelbart, W. M., y Knobler, C. M. (2008). The physics of phages. *Physics Today*, 42-47.
- Smith, D. E., Tans, S. J., Smith, S. B., Grimes, S., Anderson, D. L., y Bustamante, C. (2001, 18 de octubre). The Bacteriophage phi 29 portal motor can package DNA against a large internal force. *Nature* 413.
- Wendell, S. (1935). Crystallization of Tobacco Mosaic Virus. *Science*, 81.
- Wendell, S. (2011, 20 de junio). The isolation and Properties of Tobacco Mosaic Virus. Consultada el 12 de octubre de 2011, [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)