

3.2 ESTRUCTURA DEL VIH

Existen dos tipos de ácidos nucleicos:

- Ácido ribonucleico (ARN)
- Ácido desoxirribonucleico (ADN).

El ADN suele ser un doble helicoide. Es el material genético que pasa a las células que resultan de la división celular. Es el responsable de la transmisión de las características hereditarias de padres a hijos.

El VIH posee ARN, pero no ADN. Utiliza los mecanismos de las células humanas en las que se aloja para convertir su ARN en ADN y poder así replicarse o integrarse a ese ADN.

El ARN viral se concentra en un centro cilíndrico junto con dos proteínas estructurales asociadas y una enzima importante, el ADN polimerasa dependiente del ARN o transcriptasa reversa. Esta enzima se encuentra en todos los retrovirus y es necesaria para transformar el ARN viral en ADN.

La descripción de las proteínas virales y similares se basa en su peso molecular (en dalton) y su naturaleza proteica o glucoproteica. Las dos proteínas del ARN del VIH tienen pesos moleculares de 7000 dalton (7 kd) y 9000 dalton (9kd) y se las denomina p7 y p9. La transcriptasa reversa es una proteína de 66 kd y se le designa como p66.

Las glucoproteínas se abrevian "gp". En este módulo se emplea esta nomenclatura.

El centro está rodeado por una envoltura cónica de p24. esta es la proteína central principal y parece ser igual en todos los VIH. La unidad completa constituye la cápside.

La cápside está cubierto por dos capas. La primera es una matriz de p17 a la que se fijan las proteínas que se proyectan desde la superficie de la partícula viral. Por fuera se observa una doble hoja lipídica, a través de la cual se disponen varias proteínas. estas gp41 se unen a la matriz p17 y las gp120 de la envoltura. Estas últimas emergen de la superficie de la partícula viral. La estructura de estas proyecciones y sus proteínas adosadas parecen determinar las principales diferencias entre los VIH 1 y 2. Las proteínas del VIH 2 son gp 110/130 y gp36. Los anticuerpos contra estos dos grupos de proteínas específicas no exhiben reactividad cruzada.

El VIH es un lentivirus que pertenece a la familia de los retrovirus. Las infecciones por lentivirus se caracterizan por presentar un curso crónico de la enfermedad, un período largo de incubación, una replicación persistente del virus y compromiso del sistema nervioso central. Los retrovirus son virus de cadena sencilla de RNA con polaridad positiva y envueltos, que poseen una enzima, la transcriptasa reversa, que les permite convertir el RNA en DNA, para poder integrarlo al genoma de la célula del hospedero, como se analizará a continuación

Estructura y genoma viral.

La partícula viral de VIH posee un diámetro aproximado de 100 a 120 nm y está rodeado de una membrana lipoproteica o envoltura que se origina de la membrana celular de la célula que infecta y la cual tiene embebidas unas glicoproteínas, la gp120 y la gp41, necesarias para hacer el contacto inicial y adherirse a la célula del hospedero a invadir. La partícula viral está compuesta por dos copias idénticas de RNA de cadena simple positiva, que junto con unas enzimas necesarias para la replicación viral (transcriptasa reversa p66, proteasa p11 e integrasa p32), están rodeadas por una capa protectora en forma de cono llamada cápside, compuesta a su vez por 2.000 copias de la proteína viral p24.

Finalmente, la cápside está rodeada por una matriz proteica (p17) que asegura la integridad de la partícula viral [18]. En la figura 1 se observa la estructura del VIH. El genoma del VIH, como ya se mencionó, está compuesto por dos copias de RNA de cadena simple con polaridad positiva. El RNA codifica para nueve genes que son: gag, pol y env, los cuales tienen la información para producir las proteínas estructurales para las nuevas partículas virales, y los otros seis genes, tat, rev, nef, vif, vpr y vpu, son genes regulatorios para proteínas que controlan la habilidad del VIH para infectar las células, para la replicación viral y para producir enfermedad. En los extremos se encuentran dos regiones conocidas como LTR (por Long Terminal Repeat) que le sirven al virus para integrarse al genoma de la célula que invade. El esquema del genoma viral se observa en la figura 2.

Replicación viral Para que el virus se pueda replicar, debe invadir una célula. El primer paso es la adherencia a la célula hospedera mediante la interacción de la glicoproteína gp120 viral y el receptor CD4 en la célula hospedera. La molécula CD4 se encuentra en la superficie celular del 60% de los linfocitos T, en los precursores de los linfocitos T que se encuentran en la médula ósea y en el timo, en monocitos y macrófagos, en células dendríticas y microglia del sistema nervioso central. Además de la interacción de estas dos moléculas, debe también haber un co-receptor en la membrana de la célula como el CXCR4 y el CCR-5. Esta interacción en dos etapas permite proteger el sitio de unión de la glicoproteína gp120 de los anticuerpos neutralizantes. Después de la adherencia, la envoltura viral y la membrana celular del hospedero se fusionan, teniendo como resultado la entrada del material genético y componentes virales a la célula. Una vez que el RNA viral es liberado al citoplasma de la célula, la enzima viral transcriptasa reversa hace una copia de DNA (cDNA) a partir del genoma RNA y en la medida en que el cDNA se va formando, la enzima va degradando la cadena de RNA. Posteriormente se forma una cadena complementaria de DNA dando como resultado un segmento de cadena doble de DNA que unirá sus extremos de forma no-covalente. EL DNA se desplaza hacia el núcleo y se inserta al material genético de la célula del hospedero con la ayuda de la enzima viral integrasa; en este momento el DNA viral se conoce como DNA proviral. Para que el DNA viral se integre al genoma de la célula hospedera, ésta debe estar activada.

La activación puede darse como resultado después de la estimulación con antígenos, por vacunas o por infecciones oportunistas. En caso de que las células no estén activadas, el DNA proviral se mantendrá en un estado latente, convirtiéndose en un reservorio importante de virus, ya que los antivirales no tienen la capacidad de actuar en estos virus latentes que eventualmente podrían activarse si se suspende la terapia. Vale la pena resaltar que la replicación de los retrovirus se caracteriza por una tasa alta de mutación espontánea, con un promedio de una mutación por genoma por ronda de replicación, lo cual hace que existan muchas variantes del VIH en un mismo paciente, generando muchos inconvenientes al momento de desarrollar una terapia efectiva. Después de la integración, el DNA proviral puede permanecer latente o puede sintetizar RNA mensajero (RNAm) y RNA genómico para producir nuevas partículas virales. Las copias de RNA salen del núcleo; el RNA mensajero es traducido para producir enzimas y proteínas estructurales virales, con la ayuda de varias proteínas celulares y la enzima viral proteasa. Entre las proteínas producidas están la gp120 y la gp41, las cuales se dirigen a la membrana de la célula hospedera, en tanto que las demás proteínas, enzimas y material genético son encapsulados para formar la partícula viral que finalmente saldrá de la célula por gemación, llevando consigo la envoltura de la membrana celular hospedera, con las proteínas gp120 y gp41 embebidas en la membrana.

La figura 8 muestra la imagen de microscopia electrónica del VIH 1 en linfocitos cultivados. Las partículas virales con sus centros cónicos se aprecian con claridad, aunque en este caso muchos virus son defectuosos y carecen de ácidos nucleico. La figura 9 es un esquema que ilustra las principales características estructurales del VIH.

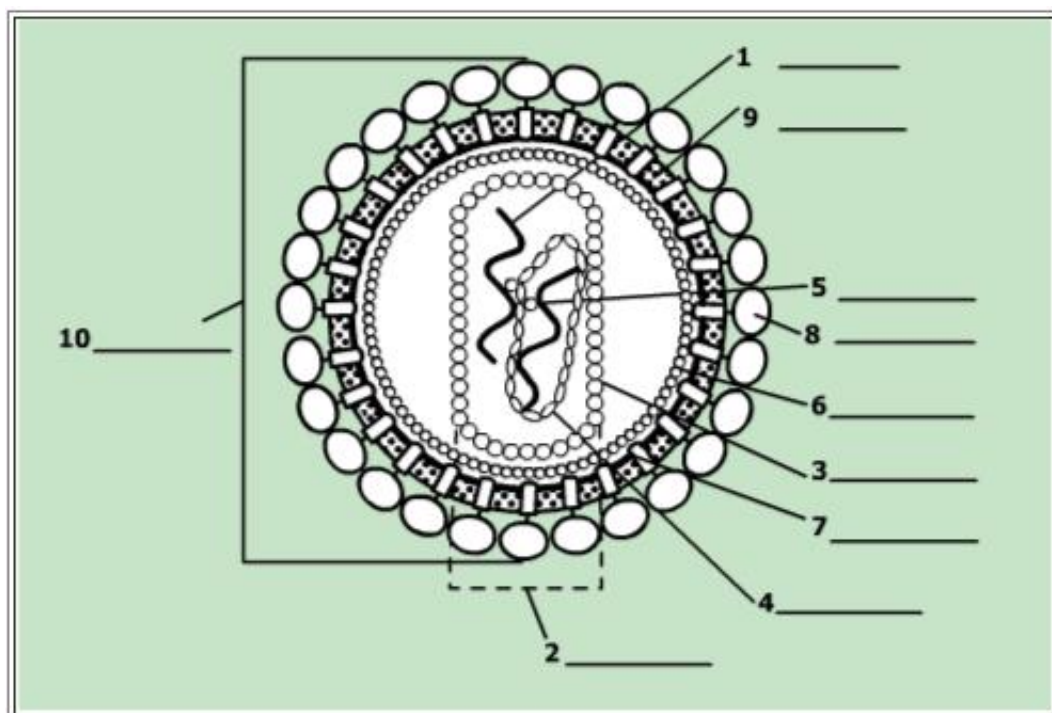
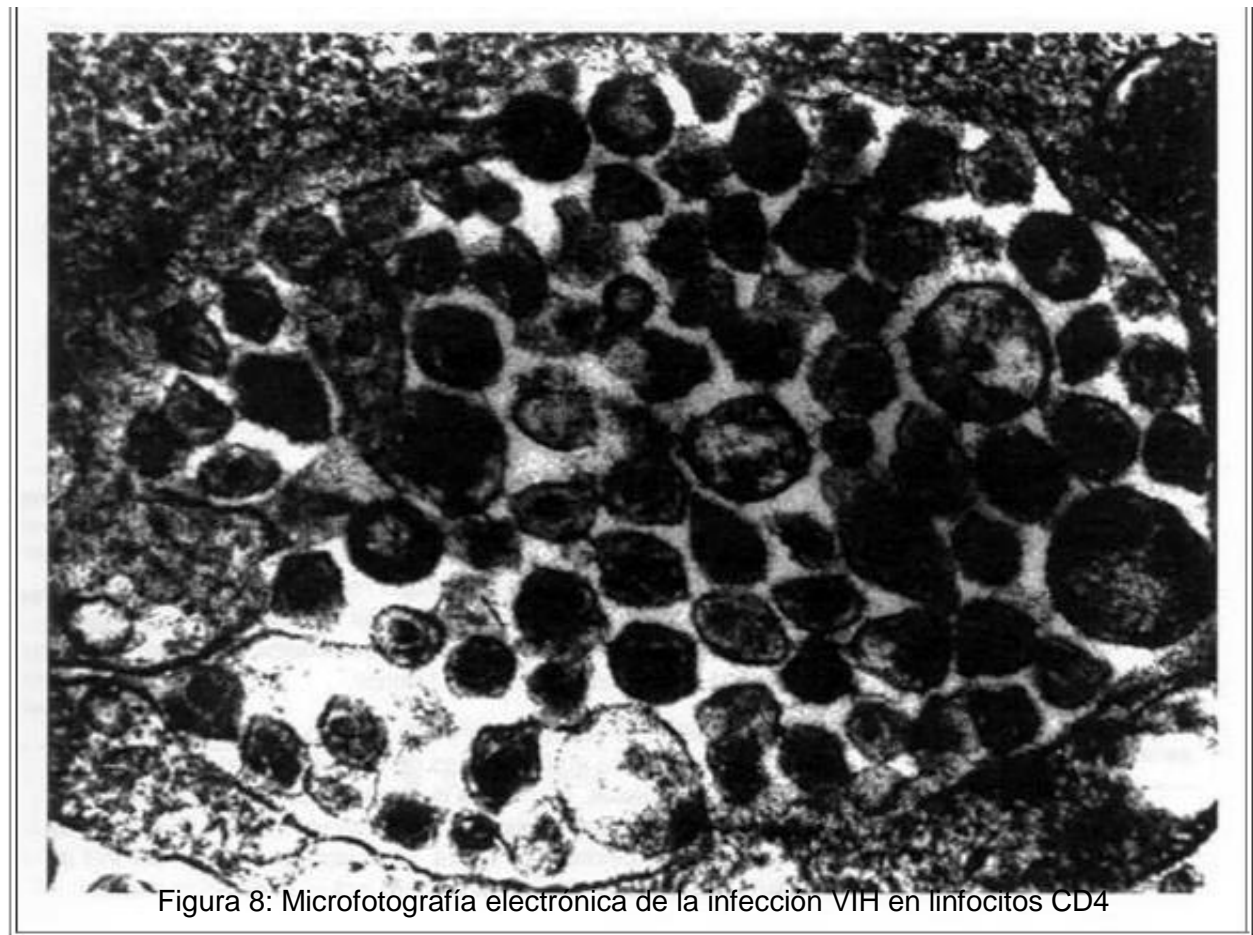


Figura 9: Estructura del VIH

ACTIVIDAD 6

En la figura 9 no se indica el nombre de las características estructurales 1 a 10. Trate de identificarlas y complete los espacios. Coteje los resultados con los de las Listas de control de actividades y respuestas.