

27 DE ABRIL DE 2000

Llegando al núcleo del reovirus

Investigadores del HHMI han dilucidado la estructura de un importante componente del reovirus, un virus de ARN de doble cadena que tiene similitudes con patógenos tales como el rotavirus, que causa una diarrea en niños potencialmente mortal.

Utilizando cristalografía de rayos X, un equipo conducido por Stephen C. Harrison, un investigador del HHMI en el Hospital de Niños, en Boston y en la Universidad Harvard, determinó la arquitectura tridimensional de la estructura del núcleo del reovirus.

El equipo, que también incluía al autor principal, Karin M. Reinisch, un estudiante postdoctoral en el laboratorio de Harrison y Max L. Nibert, en el Instituto de Virología Molecular de la Universidad de Wisconsin, en Madison, informaron sus resultados en el número del 27 de abril de 2000, de la revista *Nature*.

"Este trabajo proporcionará una gran comprensión en dos niveles", dice Aaron Shatkin, director del Centro para Biotecnología Avanzada y Medicina de la Universidad Rutgers y profesor en la Universidad de Medicina y Odontología de Nueva Jersey-Facultad de Medicina Robert Wood Johnson. Menciona que el entendimiento de la estructura del reovirus proveerá de información para estudios sobre el envío de mensajes genéticos a las células de formas de vida más evolucionadas, incluyendo a los seres humanos. Muchos virus de ARN de doble cadena se encuentran en la naturaleza, de modo que la estructura podría servir como modelo para los virus relacionados, dice Shatkin.

El núcleo del reovirus es un componente interno del virus que permanece intacto después de que el virus penetra a la célula huésped, como ocurre con otros virus de ARN de doble cadena de plantas y animales. El núcleo sintetiza, modifica y exporta el ARN mensajero viral (ARNm), el cual eventualmente se abre paso a los ribosomas de la célula huésped, donde se construyen las proteínas virales a partir del ARNm, concluyendo así la toma de posesión viral de la célula huésped.

Una vez que el grupo de Harrison resolvió la estructura del núcleo, comenzó a examinar su papel en la replicación viral. Los investigadores descubrieron que el núcleo contiene el genoma viral, que se compone de diez segmentos distintos de ARN de doble cadena. También demostraron que el núcleo organiza al ARN para poder transcribirlo fácilmente en muchas copias.

El equipo de Harrison descubrió cómo el núcleo asegura que el ARNm sea modificado con una cubierta de metil guanosina, en una secuencia de reacciones que fueron descubiertas hace muchos años por Shatkin.

"El reovirus genera una jaula para atrapar el extremo del ARN mensajero mientras este emerge del núcleo", explica Harrison. "Hace una cavidad que sostiene al ARN el tiempo suficiente para que este pueda golpear en cinco sitios posibles, que pueden hacer el trabajo para asegurarse de que el ARN se encapsule".

Estas "cavidades" se asemejan a pequeñas torres que se proyectan desde el núcleo y son la maquinaria que se encarga de la encapsulación. Los ARNm sintetizados se encapsulan en el instante en que emergen del sitio activo de la polimerasa. La cubierta de guanosina es esencial para la estabilidad del ARN y para que el ribosoma reconozca al ARN viral.

La opinión de Harrison es que el estudio de la estructura de patógenos virales importantes ha revelado una gran cantidad de principios fundamentales sobre el ensamblaje macromolecular y proteico.

"Siempre he estado interesado en todos los aspectos de los problemas concernientes a la estructura viral", dice Harrison. En el caso del núcleo del reovirus, se pregunta, ¿cómo se organiza una estructura de forma tal que pueda hacer, suavemente y sin enredo, múltiples copias de diez ARN mensajeros diferentes, encapsularlas y sacarlas afuera?

El núcleo del reovirus también ha interesado al laboratorio de Harrison porque el reovirus puede tener semejanzas con otros virus de ARN de doble cadena que sean patógenos importantes.

En estudios próximos, el grupo de Harrison considerará la relación entre la estructura y la función de las proteínas de la cubierta externa que hacen que los reovirus y rotavirus penetren a las células.

En términos generales, los virus utilizan dos estilos de entrada. Los virus con cubierta, como el virus de la gripe y el HIV, tienen membranas de dos capas y penetran fusionando sus cubiertas con la membrana de la célula. Ha sido más difícil resolver cómo logran entrar a las células los virus sin membrana, sin cubierta, como el reovirus y el poliovirus, dice Harrison.