



Algunos de los retos pasados y futuros de la Virología Estructural

Nicola G. A. Abrescia
nabrescia@cicbiogune.es

Los virus se extienden por toda la biosfera. Algunos de ellos son patógenos para los seres humanos y los animales; otros son nuestros aliados al infectar y controlar la proliferación de bacterias indeseadas. Indudablemente estas maquinarias miniaturizadas e ingeniosas comparten nuestra existencia probablemente desde antes de que ocurriera la división en los tres dominios de la vida: *Bacteria*, *Eukarya* y *Archaea*^[1]. Sin embargo, no hay fósiles para los virus, por lo que establecer conexiones entre virus basándose en homología de secuencia normalmente no permite ir más allá de la comparación entre miembros de una misma familia viral. Poder determinar relaciones entre virus aparentemente distintos significaría poder conceptualizar y diseñar posible estrategias comunes de defensa antiviral.

La Virología estructural, a través del análisis tridimensional (3D) de las proteínas víricas y de los virus enteros –bien sea por cristalografía de rayos X o bien por microscopía electrónica–, ha facilitado el análisis sistemático y comparativo del plegamiento de las proteínas de la cápsida^[2-5]. Estas proteínas, capaces de constituir la caja fuerte del genoma viral pueden ser consideradas como las huellas del ancestro común^[6-8]. Así, una nueva división taxonómica de los virus basada en la homología de su estructura, permite sistematizar más de la mitad de las familias de virus conocidas según la clasificación clásica del ICTV (<http://ictvonline.org/>) o la de Baltimore^[9]. Sin embargo, los virus conocidos son solo una parte infinitesimal del gran número de virus presente en la biosfera. De particular interés son los nuevos datos de metagenómica de virus aislados en el Antártico que empiezan a desvelar tanto la enorme riqueza como la existencia de ancestros virales en nichos ecológicos hasta ahora totalmente inexplorados^[10]. Conjuntamente, las estructuras 3D han contribuido y siguen contribuyendo a entender los mecanismos moleculares de reconocimiento entre el virus y sus receptores celulares^[11-13].

El 2011 fue sin duda un año muy importante para la Virología estructural, habiéndose conseguido enormes avances técnicos y metodológicos. Por un lado, se han sentado las bases de una nueva técnica de láser de rayos X libre de electrones (XFEL, del inglés *X-ray free electron laser*), capaz de resolver estructuras virales utilizando preparaciones de virus en solución^[14,15]. Por otro lado, la resolución de la estructura de adenovirus mediante rayos X y por criomicroscopía electrónica a ~3.5Å de resolución^[16,17] –después de más de 25 años desde que fuera resuelta por rayos X la estructura de la proteína de la cápsida, el hexón^[18]–, demuestra el potencial enorme de la microscopía electrónica (incluyendo la tomografía electrónica y de rayos-X).

La Virología estructural sigue teniendo muchos retos por delante como, por ejemplo, conseguir resolver a alta resolución (>5Å) la estructura de virus con envuelta lipídica (cf. de miembros de la familia *Flaviviridae*), y abrir caminos entre aquellos virus de enorme relevancia biomédica, como el virus de la hepatitis C, cuya complejidad estructural ha desalentado hasta ahora a los investigadores estructurales^[19,20] [Figura 1].

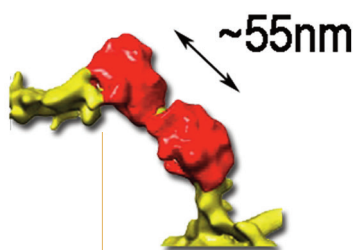
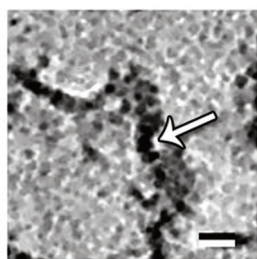
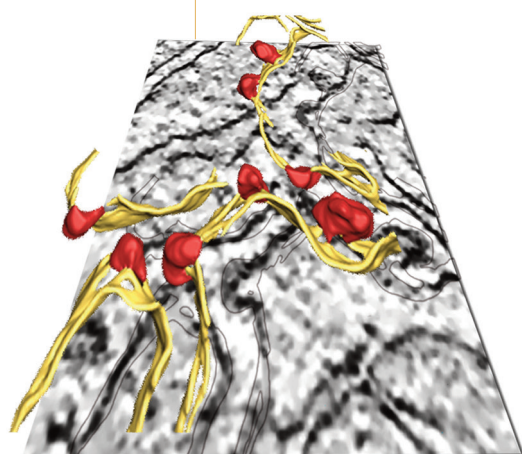


Figura 1. Tomografía electrónica de células de insecto produciendo partículas subvirales de hepatitis C (HCV-LPs). **Arriba**, sección central de tomograma con segmentación superimpuesta; en rojo se muestran HCV-LPs en formación y en amarillo el retículo endoplasmático (RE). **Centro**, detalle de dos partículas coalescentes; la flecha blanca indica continuidad del RE con la partícula y la barra corresponde a 20 nm. **Abajo**, representación *isosurface* de las mismas, con distancia entre ellas. Figura adaptada de^[19].

Por último, la Virología estructural, como otras áreas de la Virología, tiene que hacer un esfuerzo por integrarse en una visión más universal del estudio de los virus, lo que se conocería con el término de «System Virology», con el fin último de generar conocimientos y herramientas que puedan servir en la lucha contra las infecciones víricas y contribuir al bienestar animal y humano.

Conexiones Telemáticas

- [1] Bamford, D. H., Burnett, R. M. y Stuart, D. I. (2002). «Evolution of viral structure». *Theor. Popul. Biol.* **61**: 461-470.
- [2] Abrescia, N. G. et ál. (2004). «Insights into assembly from structural analysis of bacteriophage PRD1». *Nature* **432**: 68-74.
- [3] Abrescia, N. G. et ál. (2008). «Insights into virus evolution and membrane biogenesis from the structure of the marine lipid-containing bacteriophage PM2». *Mol. Cell.* **31**: 749-761.
- [4] Jiang, W. et ál. (2008). «Backbone structure of the infectious epsilon15 virus capsid revealed by electron cryomicroscopy». *Nature* **451**: 1130-1134.
- [5] Luque, D., et ál. (2010). «The T=1 capsid protein of *Penicillium chrysogenum* virus is formed by a repeated helix-rich core indicative of gene duplication». *J. Virol.* **84**: 7256-7266.
- [6] Abrescia, N. G. A. et ál. (2010). «What does it take to make a virus: the concept of the viral «self». p. 35-58. En: *Emerging Topics in Physical Virology* (P.G. Stockley y R. Twarock, eds). Imperial College Press, London, UK.
- [7] Bamford, D. H., Grimes, J. M. y Stuart, D. I. (2005). «What does structure tell us about virus evolution? ». *Curr. Opin. Struct. Biol.* **15**: 655-663.
- [8] Krupovic, M. y Bamford, D. H. (2008). «Virus evolution: how far does the double beta-barrel viral lineage extend?». *Nat. Rev. Microbiol.* **6**: 941-948.
- [9] Abrescia, N. G. et ál. (2012). «Structure Unifies the Viral Universe». *Annu. Rev. Biochem.* **81**: 795-822.
- [10] Lopez-Bueno, A. et ál. (2009). «High diversity of the viral community from an Antarctic lake». *Science* **326**: 858-861.
- [11] Verdaguer, N., et ál. (2004) «X-ray structure of a minor group human rhinovirus bound to a fragment of its cellular receptor protein». *Nat. Struct. Mol. Biol.* **11**: 429-434.
- [12] Santiago, C. et ál. (2010) «Structure of the measles virus hemagglutinin bound to the CD46 receptor». *Nat. Struct. Mol. Biol.* **17**: 124-129.
- [13] Bowden, T. A. et ál. (2008) «Structural basis of Nipah and Hendra virus attachment to their cell-surface receptor ephrin-B2». *Nat. Struct. Mol. Biol.* **15**: 567-572.
- [14] Chapman, H. N. et ál. (2011) «Femtosecond X-ray protein nanocrystallography». *Nature* **470**: 73-77.
- [15] Seibert, M. M. et ál. (2011) «Single mimivirus particles intercepted and imaged with an X-ray laser». *Nature* **470**: 78-81.
- [16] Liu, H. et ál. (2010) «Atomic structure of human adenovirus by cryo-EM reveals interactions among protein networks». *Science* **329**: 1038-1043.
- [17] Reddy, V. S. et ál. (2010) «Crystal structure of human adenovirus at 3.5 Å resolution». *Science* **329**: 1071-1075.
- [18] Roberts, M. M. et ál. (1986) «Three-dimensional structure of the adenovirus major coat protein hexon». *Science* **232**: 1148-1151.
- [19] Badia-Martinez, D. et ál. (2012) «Three-dimensional visualization of forming Hepatitis C Virus-like particles by electron-tomography». *Virology* **430**: 120-126.
- [20] Yu, X. et ál. (2007) «Cryo-electron microscopy and three-dimensional reconstructions of hepatitis C virus particles». *Virology* **367**: 126-134.

Nicola G.A. Abrescia, físico por la Università degli Studi di Milano (Italia), se doctoró en Ciencias en la Universitat Politècnica de Catalunya. Ha trabajado como investigador asociado en la división de Biología Estructural del *Wellcome Trust Centre for Human Genetics* de la Universidad de Oxford (Reino Unido). Desde octubre de 2008 desempeña su labor como Profesor IKERBASQUE de Investigación en el CIC bioGUNE de Bilbao, estudiando la estructura de partículas virales y otros complejos macromoleculares mediante cristalografía de rayos X y microscopía electrónica.