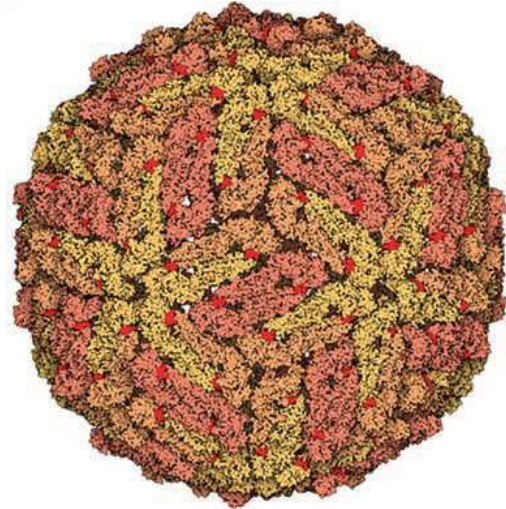


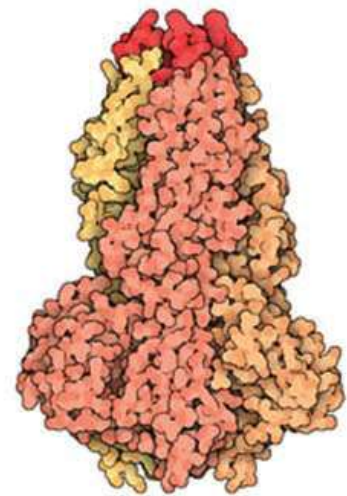
El virus del dengue

El virus del dengue es un gran desafío para la salud pública en los países tropicales. Está circunscripto fundamentalmente a los trópicos debido a que es transmitido por un mosquito, pero aún con esta limitación, entre 50 y 100 millones de personas son infectadas cada año. La mayoría de los afectados experimentan los síntomas característicos de la enfermedad: terribles jaquecas, dolores articulares, fiebre elevada y erupciones que se extienden por una o dos semanas. En algunos casos el virus afecta al sistema circulatorio pudiendo provocar hemorragias internas con desenlace fatal. Los investigadores estudian activamente este virus en un intento por desarrollar fármacos para combatir y curar la infección, así como vacunas para bloquearla antes de que comience.



El genoma viral

El virus del dengue es un pequeño virus que porta una única hebra de ARN en su genoma. Tal genoma codifica únicamente diez proteínas. Tres de ellas son proteínas estructurales que integran la cápsula viral y lanzan al ARN hacia las células blanco. Las siete restantes no son proteínas estructurales; coordinan la producción de nuevos virus una vez infectada la célula. Las proteínas periféricas que conforman la envoltura viral pueden verse [aquí](#). El virus se encuentra envuelto en una membrana lipídica con 180 copias idénticas de una proteína estructural unidas a dicha membrana mediante un corto segmento de anclaje. La función de la proteína de la cápsula viral es unir el virus a la célula para dar comienzo al proceso de infección.



Un interruptor mortífero

En la forma infecciosa del virus, la proteína de la cápsula yace plana sobre la superficie del virus formando una cubierta suave con geometría icosaédrica. Sin embargo, cuando el virus es llevado dentro de la célula y más específicamente, dentro de los lisosomas, el ambiente ácido causa una [transformación morfológica dramática](#): la proteína se autoensambla en un trímero con forma de espina saliente. Algunos

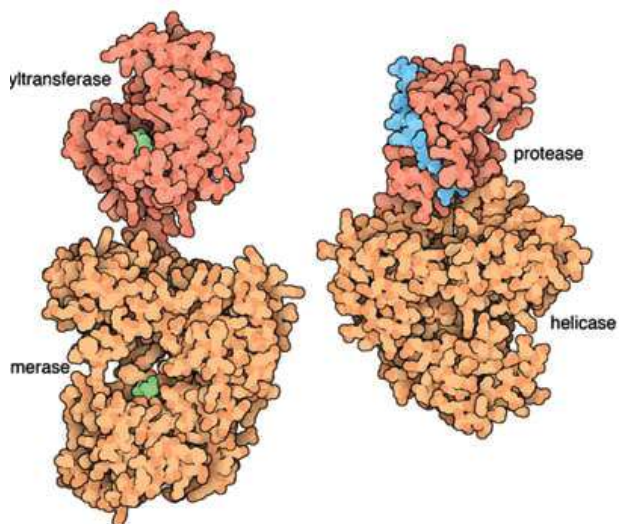
aminoácidos hidrofóbicos en la punta de esa espina (coloreados de un rojo brillante) se insertan en la membrana del lisosoma y causan que la membrana viral se fusione con ella. Esto libera el ARN dentro de la célula y la infección comienza. La hemaglutinina -proteína de la superficie del virus de la gripe- juega un rol similar, pero ambas proteínas utilizan mecanismos diferentes para realizar la misma tarea.

A la caza de la vacuna

El desarrollo de una vacuna eficaz contra el dengue se ha presentado como una tarea difícil, en parte debido a que existen cuatro grandes subtipos con ligeras diferencias en sus proteínas virales. Varios estudios recientes sugieren que el letal dengue hemorrágico ocurre cuando una persona es infectada primero por uno de los subtipos, y más tarde por otro. Los anticuerpos y la inmunidad ganados a partir de la primera infección parecen colaborar con la infección por el segundo subtipo, en lugar de proporcionar una inmunidad general contra todas las variantes. Esto significa que una vacuna efectiva debe estimular la formación de anticuerpos protectores contra los cuatro subtipos a la vez, logro que aún no se ha alcanzado.

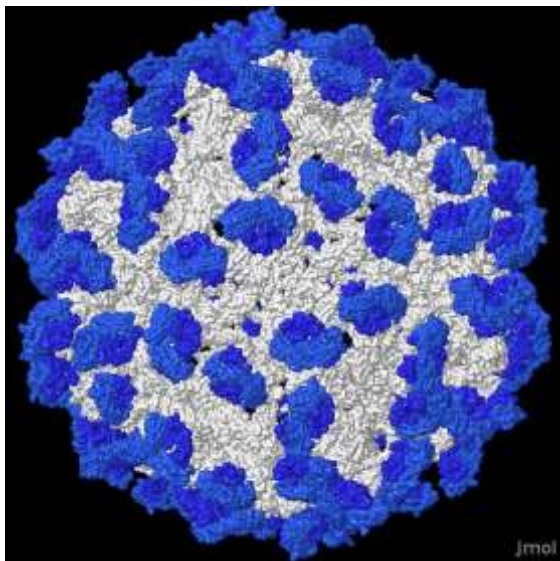
Construyendo nuevos virus

El virus del dengue también fabrica varias proteínas capaces de crear nuevos virus una vez dentro de la célula infectada. Dos de las más importantes son representadas en la figura. Ambas son proteínas multifuncionales con varias enzimas estrechamente encadenadas. La de la izquierda contiene una [metil transferasa](#) y una [polimerasa](#), y la de la derecha contiene una [proteasa](#) y una [helicasa](#). Cada una de estas enzimas desempeña papeles diferentes en el ciclo vital. La polimerasa construye nuevas cadenas de ARN basadas en el



ARN viral. La helicasa coopera separando esas hebras y la metil transferasa, les agrega grupos metilo en los extremos, protegiéndolos y “engañando” a los ribosomas de la célula infectada para que produzca proteínas según las instrucciones del ARN viral. Las proteínas virales son creadas en una larga cadena polipeptídica que finalmente es cortada -en segmentos proteicos funcionales- por la proteasa. La pequeña cadena coloreada de azul es una porción de otra proteína viral que contribuye a la acción de la proteasa.

Explorando la estructura



La microscopía crioelectrónica ha sido utilizada en el estudio de varios aspectos del ciclo vital del virus del dengue. En esos estudios, imágenes de baja resolución del virus no suficientemente detalladas para identificar átomos individuales, son obtenidas por microscopía electrónica. Luego las piezas se ajustan en la imagen para obtener el modelo final. En la figura vemos (en blanco) a las proteínas de la superficie viral con varios anticuerpos (en azul) unidos a ellas.

Analizando cuidadosamente imágenes como la anterior, los investigadores encontraron que los anticuerpos distorsionan la estructura normal de la

cubierta proteica alterando el poder infeccioso del virus. Otras estructuras alojadas en el PDB (Protein Data Bank) muestran [formas inmaduras del virus](#) o permiten acceder a la compleja [organización molecular de la cubierta viral](#).

Para seguir profundizando en el tema

- El virus del dengue está encapsulado por 180 subunidades proteicas. Muchos otros virus poseen cubiertas que a menudo poseen un número de subunidades proteicas múltiplo de 60 (180, 240, 420 copias). ¿Cuál es el significado de esos números? ¿Podrías encontrar en el [PDB](#), ejemplos de tales estructuras?
- El virus del dengue es un miembro de la familia de los flavivirus transmitidos por mosquitos. Otros destacados miembros de la misma son el virus de la fiebre amarilla, el de la fiebre del oeste del Nilo y el virus Zika. Busca en el [siguiente enlace](#) las similitudes estructurales entre sus cápsulas proteicas (Zika y Dengue).
- El virus del dengue se replica en el citoplasma de las células infectadas sin ingresar al núcleo de las mismas. ¿Qué problemas acarrea lo anterior al virus y cómo los resuelve con la ayuda de una decena de proteínas virales?

Autor: Roberto Calvo (traducción).

Créditos:

✓ Referencias bibliográficas:

- Goodsell, D. (2008, julio). Molecule of the month: Dengue Virus. [RSCB – Protein Data Bank](#) doi: [10.2210/rcsb_pdb/mom_2008_7](https://doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2008_7). Recuperado de: <http://pdb101.rcsb.org/motm/103>. Traducción Calvo, R.

- Protein Data Bank. 1K4R. Structure of Dengue Virus. doi: [10.2210/pdb1k4r/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb1k4r/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1k4r>
- Protein Data Bank. 1OK8. Crystal structure of the dengue 2 virus envelope glycoprotein in the postfusion conformation. doi: [10.2210/pdb1ok8/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb1ok8/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1ok8>
- Protein Data Bank. 1L9K. dengue methyltransferase. doi: [10.2210/pdb1l9k/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb1l9k/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1l9k>
- Protein Data Bank. 2J7W. Dengue virus NS5 RNA dependent RNA polymerase domain complexed with 3`dGTP. doi: [10.2210/pdb2j7w/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb2j7w/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2j7w>
- Protein Data Bank. 2VBC. Crystal structure of the NS3 protease-helicase from Dengue virus doi: [10.2210/pdb2vbc/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb2vbc/pdb). Recuperado de: www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2vbc
- Protein Data Bank. 1N6G. The structure of immature Dengue-2 prM particles. doi: [10.2210/pdb1n6g/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb1n6g/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1n6g>
- Protein Data Bank. 1P58. Complex Organization of Dengue Virus Membrane Proteins as Revealed by 9,5 Angstrom Cryo-Em reconstruction. doi: [10.2210/pdb1p58/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb1p58/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1p58>
- Goodsell, D. (2016, mayo). Molecule of the month: Zika Virus. RSCB – Protein Data Bank doi: [10.2210/rcsb_pdb/mom_2016_5](https://doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2016_5). Recuperado de: <http://pdb101.rcsb.org/motm/197>.

✓ **Imágenes:**

- https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/103_1k4r-1ok8.jpg
- https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/103_nonstructuralproteins.jpg
- https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/103-Dengue_Virus-2r6p-jmol.jpg

Fecha de publicación: 19 de julio de 2009.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).