

VIROLOGIA

- 1.- Morfología y Estructura de las partículas viricas.
Origen y naturaleza del virus.- Propiedades distintivas: Composición química. Tamaño y peso molecular. Multiplicación. Infectividad. Propiedades genéticas.- Análisis de los virus: Purificación. Preparación para la observación al microscopio electrónico. Tinciones. Medición del tamaño.- Estructura de las partículas víricas: Morfología general. Situación del ácido nucleico. Estructura de la cápsida.- Virus icosaédricos. Número de capsómeros y meros. Ejes de simetría. Adenovirus. Virus herpes. Grupo de virus del poliooma.- Virus helicoidales: Tipos. Virus del mosaico del tabaco. Mixovirus.- Virus de estructura compleja. Fagos T. y λ. Virus del grupo de la viruela. Virus de la estomatitis vesicular.- Consideraciones teóricas sobre la estructura de los virus.
- 2.- Constitución físico-química de los virus.
Componentes químicos. Proporciones.- Glúcidos, lípidos y poliaminas.- Proteínas.- Ácidos nucleicos. Clases. Historia de la identificación de la molécula genética. Recapitulación sobre la estructura espacial de los ácidos nucleicos.- Constitución genética de los virus. Tamaño y peso molecular estimados de los genes. Tamaño mínimo de un virus.- DNA de doble cadena. Peso molecular. Formas cíclicas. Composición de bases. Presencia de bases anómalas. Otros tipos de ácidos nucleicos: RNA de cadena simple y doble. DNA monocatenario: el fago φX1 4.
- 3.- Análisis Cuantitativo de virus.
Planteamiento del problema.- Determinaciones físico-químicas. Medida de la concentración de constituyentes víricos. Contaje directo. Hemaglutinación.- Ensayos de infectividad. Comparación con el número de partículas.- Método de las placas de lisis. Bacteriófagos. Virus animales. Sistemas de detección.- Método de las costras. Otros métodos de lesiones locales. Método del punto final.- Distribución del número de partículas por célula: Distribución de Poisson. Clases de células en una población infectada. Medida del título de infectividad.- Estudio de la curva. Dosis-Respuesta en el método de las placas.- Precisión de los diversos métodos.
- 4.- Multiplicación de los bacteriofagos.
Elección de los fagos como sistema modelo.- Infección de la célula huésped' Estados de los fagos.- Adsorción a la pared bacteriana. Receptores. Mutaciones que modifican la adsorción. Lugares específicos de adsorción.- Infección por el ácido nucleico. Inyección de la célula. Independización. Acción enzimática de la cola. Infección por DNA desnudo.- El ciclo de multiplicación fágica. Curva de crecimiento directo ("one-step growth"). Periodos. Inhibición de la lisis.- Experimento de Doermann. Análisis del periodo de eclipse.

- 5.- Síntesis de Macromoléculas en el sistema Virus-Huésped. Efectos de la infección en la célula huésped. Modificación cuantitativa.- Síntesis de RNA. Mensajeros víricos.- Características del mRNA fágino. Síntesis y turnover. Unión al ribosoma. Regulación de la síntesis.- Síntesis proteica. Proteínas "tempranas"; tipos. Proteínas "tardías"; cubiertas fágicas.- Especificación de nuevas proteínas.- Multiplicación de virus RNA. Virus estudiados. Ciclos de crecimiento. Reduplicación del RNA de cadena doble. Mecanismo de replicación del fago MS2. Experimentos de Ochoa.
- 6.- Síntesis del DNA vírico. Origen de los componentes del DNA vírico. El "pool" citoplásmico. Dependencia de la síntesis proteica previa.- Reduplicación del DNA. Modificación del esquema semiconservativo. Gradientes de sedimentación en el DNA de la descendencia. Policabezas y policubiertas. Mezcla fenotípica de mutantes.- Liberación. Fagos T. Fago M13.- Multiplicación del fago ϕ X174. Forma reduplicativa. Síntesis de mRNA. Aspectos moleculares de la reduplicación del DNA. Gradiente de sedimentación en sacarosa a diferentes tiempos. Modelo de Frankel. Estudio de los puntos de crecimiento. Modelo de Werner.
- 7.- Tipos de Mutaciones en los virus. Aportación de los virus a la genética.- Mutaciones víricas. Clases principales.- Mutantes con morfología de placa alterada: Mutantes de lisis rápida. Mutantes que requieren un factor. Otros mutantes de placa.- Mutantes de cambio de huésped.- Mutantes letales condicionales. Tipos. Frecuencia de mutación.- Inducción de mutantes víricos. Agentes mutágenos.- Aplicaciones de los mutantes de virus.
- 8.- Recombinación genética de los virus. Características formales de la recombinación de los virus. Recombinación múltiple.- Construcción de mapas genéticos. Distancia entre los marcadores.- Ordenación de genes. Mapas de deleciones: método de Benzer.- Mapa cuantitativo. Interferencia negativa. Unidades de mapa. Concepto de recón.- Características actuales de la recombinación fágica. Desacuerdo entre distancias físicas y de mapa. DNA heterocigótico.- Mecanismo molecular de la recombinación Experimentos de Kozinsky.- Organización del material genético del fago T4. Circularidad. Número de genes.- Organización general del MAPA T4 según Edgar y Wood.
- 9.- Acción de agentes físico-químicos sobre los virus. Alteraciones de las partículas víricas.- Efectos de agentes químicos. Enzimas. Desnaturalizadores de proteínas. Agentes oxidantes.- Otros agentes: Acido nitroso. Agentes que acidifican radicales. Acriflavinas. Acción de agentes químicos. Acción fotodinámica. Formaldehído.- Inactivación térmica. Tratamientos mecánicos.- Efectos de las radiaciones. Espectro de absorción. Radiaciones ionizantes. Rayos X. Radiaciones ultravioletas. Efectos directos sobre el DNA. Reparación: reactivación negra y fotoreactivación. Reactivación cruzada. Reactivación de multiplicidad.- Inactivación por degradación radioactiva. Degradación del ³²P. Cinética de inactivación.- Experimento de Luria-Latarjet. Efecto de la radiación sobre la célula huésped.

*** Apéndice: Tres temas debatidos sobre la biología de los virus.

- 10.- El cancer desde el punto de vista genético. Crecimiento normal de las células. Inhibición por contacto. Pérdida de las afinidades celulares.- Situaciones cancerígenas: a) inducción por radiaciones y sustancias químicas; b) cambios hereditarios; c) mutaciones somáticas; d) virus onogénicos.- El virus del polio: respuesta lítica y respuesta cancerígena. Prospección de un provirus en las células transformadas.- Antígenos específicos de tumores. Antígenos en células infectadas por el SV 40.- El virus del sarcoma de Rous (RSV). Defectividad. Estado de provirus. Generalización a otros sistemas cancerígenos.- La alteración del "dogma" fundamental de la biología molecular: experimentos de Temin.- Estudio del cáncer a nivel molecular.
- 11.- Propiedades y Producción de los interferones. Propiedades biológicas. Inhibición de la multiplicación vírica. Lugar y modo de acción.- Propiedades antigénicas y estructura proteica.- Inhibidores víricos e interferones. Criterios de identificación. Método experimental.- Producción de interferones. Virus característicos. Células. Factores condicionantes. Mecanismos de producción. Función del ácido nucleico. Acción de inhibidores.- Interferones producidos por sustancias no víricas. Interferón autógeno.- Mecanismos de la acción del interferón. Modificaciones.- Significado biológico del sistema del interferón.
- 12.- El Virus como Sistema genético independiente. Que es un virus. Los "casi" virus. Concepto de Lwoff.- Teorías sobre el origen de los virus. Los virus como parásitos degradados. Acido nucleico independizado.- Naturaleza física del cromosoma del bacteriofago. Fagos T. Fago λ .- Bacteriofagos y material genético de las bacterias. Control de la reduplicación.- Virus y componentes genéticos de las células eucariotas. Orgánulos Autorreproductivos. DNA citoplásmico.- Genes de reproducción autónoma. "Episomas" en eucariotas.- Virus RNA y constituyentes celulares. Sistema metagón. Orden y desorden en las funciones vitales.- Origen de los virus y origen de la célula.

BIBLIOGRAFIA:

1.- Artículos específicos.

- HORNE, "The Structure of Viruses" The Molecular Basis of Life (MBL) 121-29.
- KELLENBERG "El control genético de la forma de un virus" La Célula viva (LCV) 26-34.
- DULBECCO "The Induction of Cancer by Viruses" MBL 272-81.
- EDGAR y EPSTEIN "The Genetics of a Bacterial Virus. MBL 145-52.
- WOOD y EDGAR "Como se construye un virus bacteriano" LCV 35-45
- YANOFSKY "Estructura del gen y estructura de la proteína" LCV 260-70.
- JACOB y WOLLMAN "Virus y genes" LCV 46-60.
- CAIRNS "The Bacterial Chromosome" MBL 81-90.
- HANAWALT y HAYMES "The Repair Of DNA" MBL 91-98.
- LURIA y DARNELL "The r_{II} Mutants- de "General Virology" 252-55.
- BENZER "The Fine Structure of the Gene" MBL 130-43.
- VARIOS Replíc. of DNA in Microorg. Col Spring H. Quant. Biol. 1968.

LWOFF y TOURNIER "The Clasif. of V", Ann Rev. Microbiol. 20, 1966.

2.- Textos Generales

DAVIS et al. Microbiology Harper & Row. 1967.

HAYES "The Genetics of Bacteria and Their Viruses" Blackwell. 1964. 2nd ed 1968.

GOODHEART "An Introduction to Virology" W.B. Saunders 1969.

LURIA y DARNELL "General Virology" John Wiley 2nd ed 1967.

WATSON "Molecular Biology of the Gene" W.A. Benjamin 1965.

LWOFF "Biological Order" The MIT Press 1962.

STENT "The Molecular Biology of Bacteriophages" Freeman 1963.

3.- Técnicas

MARAMOROSCH y KOPROWSKI, ed. "Methods in Virology" Academic Press 1967.

CLOWES y HAYES "Experiments in Microbial Genetics" Blackwell 1968.

FRAENKEL-CONRAT, ed. "Molecular Basis of Virology" Van Nostrand Reinhold 1968.

HARRIS, ed, "Techniques in Experimental Virology" Academic Press 1964.