

Los Virus: El SARS COV-2

¿Sabias qué? El tamaño de una bacteria tiene un rango de $0.5\mu\text{m}$ a $5\mu\text{m}$ ($0.5 \cdot 10^{-6}\text{m}$ a $5 \cdot 10^{-6}\text{m}$) y el virus del COVID-19 tiene un diámetro tamaño entre 65nm y 100nm ($0.065 \cdot 10^{-6}\text{m}$ a $0.100 \cdot 10^{-6}\text{m}$). Los filtros para esterilizar el aire o los líquidos son filtros HEPA con un tamaño de diámetro de $0,20\mu\text{m}$ a $0,45\mu\text{m}$, por tanto no filtraría una partícula viral pero si una microgota. Durante esta Pandemia 2020, se puso en debate la idoneidad de estos filtros.

La palabra virus, procede del latín significa veneno, tóxico. Y le concedieron este nombre por su tamaño tan diminuto, nunca se había podido ver porque las técnicas desarrolladas hasta la época no lo permitían. Pero se sabía que podían traspasar los filtros de las bacterias y difundirse a los tejidos, por ello se llamaron “*venenos filtrables*”. Y no fue hasta el desarrollo de la microscopía electrónica, con la que se pudo visualizar por primera vez la estructura correcta de un virus. El primero fue el de la planta del tabaco, y fue visualizado por microscopía electrónica y de barrido (Hito que fue laureado con el Nobel en Física, 1986). En concreto, el virus que produce COVID-19, el denominado virus SARS-COV-2, se caracteriza por tener una estructura en forma de halo o corona, debido a las proteínas en forma de espículas que forman parte de la estructura exteARN del virus. Fue visualizado por primera vez un virus de la familia del Coronavirus humano, por una doctora June Almeida en el Hospital San Tomas de Londres en el año 1964, y lo realizó mediante microscopía electrónica de transmisión.

El virus SARS-COV-2, tiene la siguiente estructura:

¿Sabias qué? No todos los virus poseen envoltura, ya que hay una gran variedad de virus que su estructura exteARN la componen las proteínas (capsómeros) que forman parte de su armazón, denominado comúnmente como cápside (por ejemplo, el virus del papilomavirus es virus sin envuelta).

(1) ENVOLTURA: Posee una cubierta fosfolipídica, por tanto, es un virus denominado con envuelta lipídica.

(2) MATERIAL DE RECEPCIÓN Y ANCLAJE Y FUSIÓN: Posee unas glicoproteínas de transmembrana que le facilitan la colonización de la célula huésped como son, las glicoproteínas tienen forma de espículas, se le denomina a esta **glicoproteína Spike (S)**. Las proteínas pueden estar formadas por una única cadena, por dos, por tres o más subunidades. En concreto la glicoproteína S, está formada por 3 subunidades, por tanto, se considera un trímero (figura 2). La glicoproteína S, juega un papel muy relevante en la estrategia viral para infectar, ya que conecta con un receptor que se encuentra principalmente en las células del tejido endotelial, se denomina ACE2 (receptor de la enzima convertidora de la

¿Sabias qué? Los virus pueden poseer una sola cadena (monocatenario) o dos cadenas (bicatenario) de material genético (ADN ó ARN), puede presentarse en forma lineal o circular. Además pueden poseer una polaridad positiva, si tiene el mismo sentido que el ARN hospedador por tanto se transcriben de manera directa, o pueden tener un sentido negativo, y en este caso el virus posee una enzima ARN polimerasa que convierte este ARN negativo en positivo para poder ser usado por la célula hospedadora

angiotensina2). Además, posee otras glicoproteínas estructurales que juegan un papel relevante en la comunicación y fusión del virus con las células receptoras. Estas son, las glicoproteínas de envuelta pequeñas (E) encargadas del samblaje del virus, unas glicoproteínas hemaglutininas acetil esterases (HE) encargadas de fusionar el virus con la membrana del hospederador, así como una glicoproteína de membrana (M) que juega un papel muy importante en el ensamblaje del virus conjuntamente con las glicoproteínas E y HE .

(3) SISTEMA DE PROPAGACIÓN VIRAL: MATERIAL GENÉTICO Y PROTEÍNAS PARA LA REPLICACIÓN Y PRODUCCIÓN DE NUEVAS PROTEÍNAS VIRALES. Dentro de esta estructura, se encuentra un ARN monocatenario de polaridad positiva + (ssARN+). En concreto, este ssARN+ se asociada a las fosfoproteínas de nucleocápside (N). Así pues, estas proteínas N tienen capacidad de activar las secuencias que posea el virus. En concreto este virus tiene unas secuencias que codifican para las proteínas que forman parte de la estructura del virus (S, E, HE, M,N) y otras proteínas pequeñas que son necesarias para mejorar la eficiencia en la infección viral y el mantenimiento del virus dentro de la célula.

Morfolgía y Similitud

Gracias al avance científico, la ciencia ha podido determinar las estructuras virales y clasificarlos en función de su forma (morfolgía), su estructura (composición química estructural) y de su capacidad biológica. Los virus, poseen características propias que les permiten especializarse en un determinado hospederador y en colonizar un determinado tipo de célula. No obstante, su estrategia pasa por “ *cuanto más mejor*” , por ello los virus requieren de una serie de tácticas que les permitan colonizar un mayor número de especies y un mayor número de tejidos celulares. Estas estrategias, van a estar está relacionadas con las características propias de los virus como son: las proteínas que les permiten entrar en los tejidos como si fueran llaves que abren cerrojos, las proteínas que les permiten multiplicar su material genético y corregirlo en caso de error, las proteínas y lípidos

que forman parte de su estructura protectora, y las proteínas que sirven para burlar el mayor tiempo posible a la maquinaria inmunológica para poder pasar desapercibido el mayor tiempo posible sin levantar sospechas del sistema inmunológico, los llamados “*portadores asintomáticos*”. Por ello existen virus especializados en colonizar un cierto tipo de especies biológicas, especializados en infectar diferentes tejidos u órganos. Para poder entender las características del virus del COVID-19, es importante entender cómo se clasifican los virus en función de sus características morfológicas, estructurales y biológicas

El virus que desarrolla la enfermedad del COVID-19, se denomina SARS-COV-2, pertenece taxonómicamente al Reino de los *Riboviria*, que como su nombre indica “Ribo” es un virus de ARN, cuyo Orden es el de *Nidovirales*, aquí dentro de este orden todos los virus características comunes que lo agrupan, como son el hecho de formar vesículas de membrana en la infección viral, o también el hecho de que poseen unas enzimas correctoras denominadas enzimas exoribonucleasas (ExoN) que trabajan agrupadas con otras pequeñas proteínas en la corrección y la síntesis de su material genético, lo que hacen es favorecer que el virus se replique con gran eficiencia. Y dentro de los *Nidovirales*, existen dos familias, a la que pertenece COVID-19 es la familia de *Coronaviridae*, unos virus con forma de “corona o halo, con espículas al rededor” (por ello se denomina **-COV**). Esta familia lo componen miembros de la subfamilia, en concreto la subfamilia de *Orthocoronavirinae* (*ortho* significa *principal familia*), es a la que pertenece a el virus que desarrolla COVID-19. Y dentro de ella, están los Alfa-, Beta-, Gamma y Delta- coronavirus.

En concreto el SARS-COV-2, pertenece al género *Betacoronavirus* y dentro de este, pertenece a un subgénero que se denomina *Sarbecovirus*, que se caracterizan por provocar el *síndrome de respiratorio agudo grave* y de ahí su nombre **SARS**. Y el COVID-19 lo causa el virus denominado **Nuevo Coronavirus SARS-COV-2** que guarda una similitud genética con otros virus endémicos que causan resfriado agudo y con virus relacionados con el síndrome respiratorio agudo que fue descubierto en el año 2003 el virus SARS-COV. Además, se vincula este virus con el MERS-COV, de síndrome respiratorio severo, que tuvo la aparición en 2012 en Oriente medio. A través del análisis genético, se puede saber si la secuencia nucleotídica es más parecida o más distinta del genoma de SARS-COV-2. Por ejemplo, el coronavirus del murciélago llamado RaTG13, tiene un 96% de similitud con toda la secuencia nucleotídica de SARS-COV-2. Empelando la secuenciación, se han analizado muestras de virus por todo el mundo. Y se pudieron mostrar gráficos de su evolución mutagénica, donde el orden de similitud rondaba el

Dra. Noela Rodríguez Losada
Alfabetización científica sobre el virus SARS-CoV2

100% hasta el 97 % en humanos. Pero cuando se analizaron los virus de la familia del *Coronavirus* con el SARS-COV-2, se observó la secuencia nucleotídica que transcribía para S era muy variable en otras especies de virus analizadas a excepción del coronavirus del murciélago RaTG13.

Propagación Viral

¿sabías que? La secuencia ssARN+ del virus SARS-COV-2, ha sido publicada en la base de datos de libre acceso, por la Biblioteca Médica del Instituto Nacional de Salud (EEUU) (www.ncbi.nlm.nih.gov) Esta base de datos, es una metabase de datos que conecta con los datos que son volcados por miles de científicos de todo el mundo, y se comparten libremente secuencias proteicas y genéticas para que puedan ser empleadas por la ciencia. En concreto en el apartado: Genomes con el número de acceso MN908947.3, se encuentra la secuencia génica que desarrolla COVID-19, que fue publicado en plena pandemia por la revista Nature el 3 de Febrero del 2020 ,(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes>),.

¿Sabías que? El secuenciamiento, permitió conocer la filogenia del virus SARS-CoV-2 (historia familiar), la evolución hacia otras variantes mutagénicas, por tanto se pudo comprobar la velocidad de mutación viral. Se empleó esta secuencia para determinar qué genes codificaban para las proteínas virales y poder diseñar dianas terapéuticas. Se empleó también para conocer los mecanismos de replicación viral que dotaban al virus de una alta eficacia para la transmisión, y con ellos se diseñaron dianas terapéuticas (fármacos) y vacunas para mejorar la inmunoreacción ante el virus.

La clave para que el virus del COVID-19 es tan eficiente infectando y replicándose está en su mecanismo para perpetuarse. El virus, posee un material genético con sus enzimas replicasas y correctoras, las ExoN asociadas a proteínas pequeñas, que hacen que su multiplicidad sea muy eficiente. Con este material el virus es capaz de fabricar todas las proteínas necesarias para organizar un nuevo virus e inhibir los mecanismos celulares antivirales, como son los inhibidores de proteasa virales, inhibidores que bloquean la síntesis de ARN como son las proteínas inhibidoras de la ARN polimerasa (RdRp).

Para que el virus entre en la célula, necesita conectar con ella mediante un receptor (ACE2 conecta con glicoproteína S), posteriormente se ancla y se fusiona para ello necesita las glicoproteínas E, M. Tras la fusión con la membrana de la célula forma un endosoma. Cuando la vesícula está en el citoplasm , sigue la ruta de los endosomas, hasta que se fusionan con los lisoendosomas para su autofagia. En este paso, es cuando se liberar su genoma , el ssARN+ con lo que hace dos cosas: (a) empieza a replicar secuencias génicas que transcribirán a todas las proteínas virales de su estructura y de su funcionamiento, y (b) produce más material genético unido a NE que pueda formar parte de nuevas partículas virales. Los nuevos ARN sintetizados por la polimerasa viral se trasladan al retículo endoplasmático (RE) y allí transcriben directamente las proteínas. Se transcriben todas las proteínas implicadas en el virus: proteínas para el contacto y reconocimiento y fusión con la célula hospederadora y proteínas de la nucleocápside así como de la maquinaria replicativa. Las proteínas antes de ensamblarse en el virus requieren de un proceso de modificación post-traducciona l y se trata de una serie de glicosilaciones (por ello son

glicoproteínas) y del correcto plegamiento, realizado por las proteínas chaperonas. La glicosilación se realiza en el compartimento intermedio del RE y en el Golgi, una vez allí termina el proceso de formación viral y se forman vesículas donde se terminan de ensamblar y de incorporar el nuevo genoma, las nuevas partículas virales se secretan al medio exterior y reinician un nuevo ciclo infeccioso.