

La genética del SARS- COV-2

María Ximena Arteaga Pichardo,¹ Felipe Bernate Urrea,¹
Sergio Vergara-Cardenas,¹ Andreina Zannin-Ferrero¹,
Iván Aivasovsky-Trotta,¹ Luis Gustavo Celis Regalado^{2*}

Resumen

El SARS-CoV-2 ha sido responsable del brote pandémico iniciado en diciembre de 2019, en China. Se sospecha que su origen está relacionado con un mercado en Wuhan, donde se comercializan animales salvajes. Los reservorios del SARS-CoV-2 han sido ampliamente estudiados ya que ha demostrado ser fácilmente transmisible al ser humano ocasionando infecciones respiratorias y/o gastrointestinales. Estudios realizados en China han identificado al menos 149 sitios de mutación en 103 cepas secuenciadas del virus, 101 de ellas cuentan con una relación completa entre dos polimorfismos puntuales (SNP). 72 cepas pertenecen al linaje “L”, mientras que 29 cepas pertenecen al linaje “S”. Se considera que la primera es la de mayor agresividad y de propagación más rápida debido a una mayor presión selectiva. Por otro lado, un estudio más reciente realizado en Estados Unidos identifica otras dos cepas: el SARS-CoV-2a y el SARS-CoV-2g, diferenciadas por una mutación de tres nucleótidos. Sin embargo, es la cepa SARS-CoV-2a la que afecta negativamente esta proteína reduciendo su efectividad, lo cual explica que en regiones con esta cepa reportan una menor tasa de contagios.

PALABRAS CLAVE

Coronavirus, COVID-19, neumonía, SARS-CoV-2, Cepas S, cepa L.

Genetics of SARS-COV-2

Recibido : 29 de agosto de 2020
Aceptado: 29 de septiembre de 2020

Abstract

The famous SARS-CoV-2 has been responsible for the pandemic outbreak initiated on December 2019 presumably in China. It is suspected that its origin is related to a market in Wuhan where wild animals are commercialized, giving origin to this virus. The reservoirs of SARS-CoV-2 have been widely studied given it has shown that the virus can be easily transmitted to human beings causing respiratory and/or gastrointestinal infections. Studies developed in China have identified at least 149 mutation sites in 103 sequenced virus strains. Of these 103 strains, 101 of them maintained a complete relationship with two point polymorphisms. 72 strains belong to the “L” lineage while 29 strains belong to the “S” strain. It is considered that the “L” lineage strain is more aggressive and has a faster propagation because of a higher selective pressure. On the other side, a more recent study developed in the United States identifies two other strains: SARS-CoV-2a and SARS-CoV-2g that are differentiated by a mutation of three nucleotides. Nevertheless, the SARS-CoV-2a strain affects negatively certain viral proteins reducing its effectiveness which would explain why regions with this strain report a lower infection rate.

KEY WORDS

Coronavirus, COVID-19, pneumonia, SARS-CoV-2, L strain, S strain.

¹Universidad de la Sabana, Colombia., ²Universidad de los Andes, Colombia.

*Autor para correspondencia: luis.celis@unisabana.edu.co

Introducción

El coronavirus forma parte de una familia de virus con ARN de cadena positiva no segmentada, con envoltura membranosa con una amplia distribución en humanos, mamíferos y aves.¹ El SARS-CoV-2 es responsable del brote pandémico iniciado en 2019 en China. Se cree que su origen está relacionado con un mercado en Wuhan, donde se comercializan animales salvajes de diversas especies, dando posible origen del COVID-19.²

El coronavirus presenta una gran capacidad de recombinarse, lo que podía conducir a la aparición de nuevos genotipos y/ o brotes por la presencia de un gran reservorio de virus similares al SARS-CoV. Aunque es clara la asociación zoonótica, no está dilucidado si solo existe una especie involucrada en su transmisión a los humanos; los murciélagos de herradura figuran como el principal reservorio.³

Estructura del Virus

El rasgo característico del virus se observa bajo microscopía electrónica con la presencia de una franja de espigas espaciadas que lo diferencian morfológicamente de las otras familias de virus y le dan su nombre actual de coronavirus (Figura 1). Cuenta con una nucleocápside con su respectiva proteína (N) como protección del material genético y una bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa. Se han estudiado ampliamente los reservorios del virus ya que es fácilmente transmisible al ser humano ocasionando infecciones respiratorias y/o gastrointestinales.¹

Proteínas estructurales del Virión

Proteína S (“spike protein”): trímeros de esta proteína conforman las espigas de superficie que hacen distintivo el virus. Se trata de una proteína viral de fusión que se une a los receptores del huésped mediando las fases tempranas de la infección e induce la fusión celular en estadios tardíos. En muchos beta y gammacoronavirus se presenta el clivaje de esta proteína obteniendo subunidades S1 y S2. La primera es la más variable y es la que diferencia cada género, que conforma la porción de unión con el receptor. Por otro lado, la proteína S2 es más estable y conforma la parte delgada de la espiga separando la porción S1 de la membrana.¹

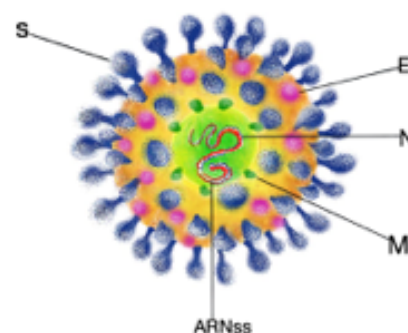
- Proteína M: Proteína estructural más abundante incrustada en la membrana y es la responsable de darle forma a la envoltura del virión. Se conservan dentro de la genética de cada coronavirus, sin embargo, es variable entre géneros.¹
- Proteína E: Se encuentra en pequeñas cantidades dentro de la envoltura del virión. Está presente en todos los tipos de coronavirus y su ausencia afecta directamente su patogenicidad. Forma parte del ensamblaje y liberación del virus.^{1,4}
- Proteína N: Proteína que se une al ARN viral, esencial para la formación y estabilidad de la nucleocápside. Cuenta con vínculos que la mantienen adherida a la proteína M.¹
- Proteína accesoria (HE): Cuenta con actividad esterasa para facilitar la entrada del virus en la célula del huésped.⁴

Genoma

Está conformado por una única cadena de ARN monocatenaria de polaridad positiva (+ssARN) que contiene aproximadamente 30,000 pares de bases.

Figura 1

Estructura del coronavirus



Fuente: Elaboración propia.

Cuenta con un capuchón metilado en el extremo 5', una cadena poliadenilada (poli-A) en el extremo 3' y al menos 6 marcos abiertos de lectura (ORF). El genoma se puede dividir en tres tercios: los dos primeros codifican el gen de la replicasa viral mientras que el último codifica los genes de las proteínas S, M, E, N y proteínas accesorias.^{4,5}

Patogenicidad del SARS-COV-2

Para ingresar a la célula del huésped, el virus necesita unirse al receptor de superficie celular relacionado con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una glicoproteína de membrana tipo I formando un complejo entre el dominio de unión a receptor (RBD) del virus con el ACE2.1 Este receptor se halla principalmente el tracto respiratorio bajo, corazón, riñón, estómago, esófago e intestino.⁶

En el pulmón, la expresión del ACE2 se da a nivel de los alvéolos donde la proteína S1 se une al receptor ACE2 por medio del RBD mientras que la subunidad S2 fusiona la membrana del virus con la célula huésped. Se finaliza la entrada del virus a la célula mediante la excisión de la proteína S por medio de la serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2). Posteriormente, la unión entre el virus y la membrana celular es expulsada por la subunidad S2 del virus.^{4,7}

Dentro de la célula, el virión ingresa el ARN genómico viral al citoplasma y se inicia la traducción de las poliproteínas pp1a y pp1ab que sufren proteólisis para producir 16 proteínas del complejo RTC. Este complejo RTC replica y sintetiza shRNA que codifica para la producción de las proteínas estructurales y proteínas accesorias. Estas son ensambladas en el complejo de Golgi junto con la nucleocápside para formar nuevas partículas víricas, las cuales son liberadas de la célula huésped.^{1,4} Por el momento, la proteína S2 es la más estudiada de todo el proceso de replicación viral, dado que es la responsable de la entrada del genoma viral a la célula.

Mutación y Cepas

Estudios realizados en China han identificado al menos 149 sitios de mutación en 103 cepas secuenciadas del virus. En su mayoría se tratan de mutaciones de sustitución sinónima o no sinónima, lo cual indica un origen reciente o un aumento en el crecimiento de la población.⁸

Dentro de estas 103 cepas del SARS-CoV-2, 101 de ellas cuentan con una relación completa entre dos polimorfismos puntuales (SNP). 72 cepas (70 %) pertenecen al linaje "L" debido a que T 28,144 se encuentra en el codón de Leucina, mientras que 29 cepas (30 %) pertenecen al linaje "S" al tener el C 28,144 en el codón de Serina.^{8,9} Se considera que aquella cepa de linaje "L" es la de mayor agresividad y de propagación más rápida debido a una mayor presión selectiva.^{9,10}

Por otro lado, un estudio más reciente realizado en Estados Unidos identifica otras dos cepas: el SARS-CoV-2a y el SARS-CoV-2g diferenciadas por un cambio de tres nucleótidos en el bloque de nucleótidos localizado entre el sitio 28881-28883 del genoma viral. El SARS-CoV-2a cuenta con la mutación de nucleótidos AAC mientras que el cambio de nucleótidos del segundo, el SARS-CoV-2g, es de GGG. Ambas mutaciones afectan la proteína N, responsable de la replicación del virus sin embargo es la cepa SARS-CoV-2a la que afecta negativamente esta proteína reduciendo su efectividad, lo cual explica que regiones con esta cepa reportan una menor tasa de contagios.¹¹

Referencias

1. Masters PS, Perlman S. Paul S. Masters Stanley Perlman.
2. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity*. 2020; 0–1.
3. Vincent C. C. Cheng, Susanna K. P. Lau, Patrick C. Y. Woo, and Kwok Yung Yuen. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007; 20(4): 660-694.
4. Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odon-tostomatol*. 2020; 14(3): 331–7.
5. Salvador S. Replicación Y Patogénesis. 2020; 23–30.
6. Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: Spike features determining “host jump” of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol*. 2015; 23(8): 468–78.
7. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus (Covid-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020; 109 (January): 1–4.
8. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. 2020; (February): 1–12.
9. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Suwaidi H Al, Al-marzouqi AHH, et al. and Therapeutic Interventions. 2020; (January): 1–18.
10. Duan G. of COVID-19. 2020; 1–17.
11. Ibn Ayub, M. Reporting Two SARS-CoV-2 Strains Based on A Unique Trinucleotide-Bloc Mutation and Their Potential Pathogenic Difference. Preprints 2020, 2020040337 (doi: 10.20944/preprints202004.0337.v1).