

¿Cómo se replica el SARS-CoV-2?

Elmer Joel Millán-Casarrubias,¹ Gabriela Carrasco-Torres¹
y Verónica Rocío Vásquez-Garzón^{2*}

¹ CINVESTAV, Programa de Nanociencias y Nanotecnología, Ciudad de México, México.

² Conacyt-Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, Oaxaca, México. *Correo electrónico: veronicavasgar@gmail.com

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2020

Fecha de aceptación: 6 de junio de 2020

Generalidades

Los virus son patógenos intracelulares obligados, lo que quiere decir que requieren de los sustratos, energía y maquinaria bioquímica celular para la replicación de su **genoma*** y la síntesis de sus proteínas. Por lo tanto, es importante comprender cómo se multiplican para entender el ciclo de reproducción y poder diseñar estrategias para desarrollar tratamientos eficaces.

El ciclo de replicación de los virus es el término con el que se hace referencia a la capacidad de multiplicación de estos agentes infecciosos. Como todos los virus, el SARS-CoV-2 introduce su material genético dentro de la célula y utiliza la maquinaria celular para producir sus propias proteínas e incrementar su material genético, generando de decenas a centenares de nuevos virus que acaban matando a la célula huésped y liberándose al exterior. Algunos virus como el SARS-CoV-2 contienen únicamente como código genético **ARN***, lo que significa que tienen que infiltrarse en las células sanas para lograr incrementar su número; por ello su ciclo reproductivo es sorprendente, dado que, como no pueden llevarlo a cabo por sí solos, requieren de una forma de vida. Son agentes que no pueden seguir existiendo sin la acción de un organismo. Aunque el ciclo de replicación viral difiere ampliamente entre las distintas especies de virus y categorías, hay seis pasos básicos que son esenciales (Freed, 2015) y que abordaremos brevemente a partir de lo que ocurre con el SARS-CoV-2.

Fijación

El primer paso para la infección viral, que culminará con su multiplicación, es la fijación del agente patógeno en la

membrana de la célula, donde se llevará a cabo todo el proceso. Se realiza por medio de la interacción de receptores de membrana de la célula con el dominio terminal S1-CTD de la proteína espiga (S) que se encuentran en la cápsula geométrica del virus, llamada cápside. Estas proteínas interactúan con los receptores específicos de la superficie de la célula, dicha unión se dirige al receptor de la enzima convertidora de la **angiotensina II*** (ECA2). Las células de los pulmones que expresan dicho receptor son el blanco principal del SARS-CoV-2 (Gordon *et al.*, 2020), si bien estos receptores se manifiestan también en tejidos como el riñón y otros órganos. La proteína S del SARS-CoV-2 conforma una estructura tridimensional en la región RBD (del inglés receptor-binding domain). De este modo, el residuo de glutamina 394 de la mencionada región es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor humano de la ECA2 (Du *et al.*, 2009) (Figura 1).

Penetración

El ciclo vital del SARS-CoV-2 se inicia una vez que la proteína S se liga al receptor celular de la ECA2 (Yan *et al.*, 2020). Ya que se une al receptor, se produce un cambio en la conformación de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura vírica con la membrana celular (Figura 2).

Desenvolvimiento

SARS-CoV-2 libera su ARN en la célula huésped debido a que el virus –en caso de introducirse en el organismo– pierde su cápside, la cual es eliminada y degradada por enzimas virales o del hospedador y deja al descubierto su material interno, como si se desnudara, liberando el genoma viral en el citoplasma de la célula huésped (Figura 3).

Multiplicidad y ensamblaje

Esta fase es aquella en la que ocurre la replicación del SARS-CoV-2. Consiste en multiplicar el material genético del virus, que se transcriba su mensaje genético en una molécula de ARN y ésta se traduzca en la producción de proteínas víricas, tanto aquellas que forman la

cápside como las enzimáticas de su interior. El ARN se encuentra con los ribosomas, que siguen sus instrucciones para fabricar proteínas virales. La primera que crea es la replicasa, la cual se divide en 16 partes que forman un complejo de replicación y transcripción que genera millones de copias iguales del ARN genómico viral. El ARN se traduce en poliproteínas helicasas ppa1a y pp1b, que a su vez se escinden en otras proteínas menores mediante la acción de proteinasas virales. A continuación, las polimerasas inician la síntesis de ARN mensajeros subgenómicos mediante un procedimiento de transcripción discontinua que finalmente se traducen en proteínas víricas. A su vez, las proteínas víricas y el ARN genómico se ensamblan en viriones en el retículo endoplasmático y Aparato de Golgi, y son transportados vía vesículas, se liberan fuera de la célula. Tendrá lugar el ensamblaje de las piezas para construir los nuevos viriones (Figura 4).

Liberación

Después de la replicación y la síntesis de ARN, las proteínas estructurales virales S, E y M se traducen y se insertan en el retículo endoplásmico (RE). Estas proteínas se mueven a lo largo de la vía secretora hacia el compartimento intermedio ubicado entre el retículo endoplásmico y el Aparato de Golgi, denominado por sus siglas en inglés ERGIC (Krijnse-Locker, Ericsson, Rottier & Griffiths, 1994). Allí, los genomas virales encapsulados por la proteína N brotan en las membranas del ERGIC que contienen proteínas estructurales virales, formando viriones maduros. La proteína S se incorpora a los viriones, pero no se requiere para el ensamblaje. La capacidad de la proteína S para transportarse por el ERGIC e interactuar con la proteína M es crítica para su integración a los viriones. Mientras que la proteína M es relativamente abundante, la proteína E sólo está presente en pequeñas cantidades en el virión; por lo tanto, es probable que las interacciones de la proteína M proporcionen el impulso para la maduración de la envoltura. La proteína E también puede tener un papel importante en la promoción de la liberación viral al alterar la vía secretora del huésped (Ye & Hogue, 2007) (Figura 5).

La proteína M también se une a la nucleocápside y esta interacción promueve la finalización del ensamblaje del virión. Después del ensamblaje, los viriones son transportados a la superficie celular en vesículas y liberados por exocitosis.

En varios coronavirus, la proteína S que no se ensambla en viriones pasa a la superficie celular, donde media la fusión célula-célula entre las células infectadas y las adyacentes no infectadas. Esto conduce a la formación de células gigantes multinucleadas, lo que permite que el virus se propague dentro de un organismo infectado sin ser detectado o neutralizado por anticuerpos específicos del virus (Figura 6).

Glosario

ADN: Ácido desoxirribonucleico, ácido nucleico que contiene las instrucciones para el desarrollo y funcionamiento de la vida. Su función principal es almacenar la información a largo plazo de los componentes celulares.

ARN: Ácido ribonucleico, ácido nucleico elemental para la vida formado por una cadena de ribonucleótidos.

Cápside: La cápside o cápsida vírica es una estructura proteica integrada por una serie de monómeros llamados capsómeros. En el interior de esta cápside se encuentra siempre el material genético del virus. Asimismo, las proteínas de la cápside contienen los determinantes antigénicos contra los que el sistema inmune del huésped elaborará la respuesta de anticuerpos en defensa del organismo.

Envoltura: La envoltura de un virus es una membrana constituida por una doble capa lipídica asociada a glicoproteínas que pueden proyectarse en forma de espículas desde la superficie de la partícula viral hacia el exterior.

Genoma: Todos los virus tienen material genético (un genoma) hecho de ácido nucleico. Tú, como el resto de la vida basada en células, usas el ADN como tu material genético. Los virus, por otra parte, pueden utilizar el ARN o el ADN, que son tipos de ácido nucleico.

Enzima convertidora de angiotensina II: Es una dicarbopeptidasa que utiliza Zn^{2+} y Cl^{-} como cofactores. La ECA es producida por varios tejidos corporales tan diversos como el sistema nervioso central, los riñones y pulmones. Convierte la angiotensina I en angiotensina II, que incrementa la acción vasoconstrictora.

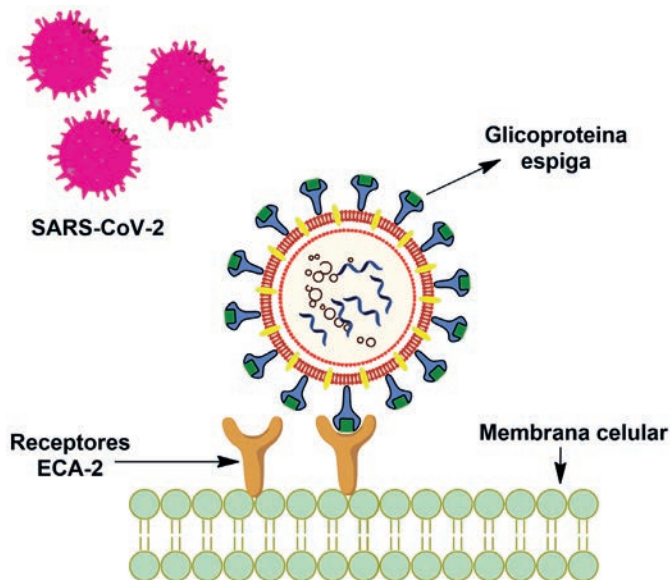
Proteína M: Proteína viral de la matriz del virus. Se ubica en la capa interior de la envoltura viral y se une a los virus ARN. Dicha unión no es específica de una secuencia de ARN y se realiza a través de un péptido, una secuencia rica en bases de aminoácidos.

Dicarbopeptidasa: Enzima del grupo de las peptidasas o proteasas capaces de hidrolizar un enlace peptídico situado en el extremo carboxilo terminal de una proteína o polipéptido, liberando de esta forma el aminoácido situado al final de la cadena.

Referencias

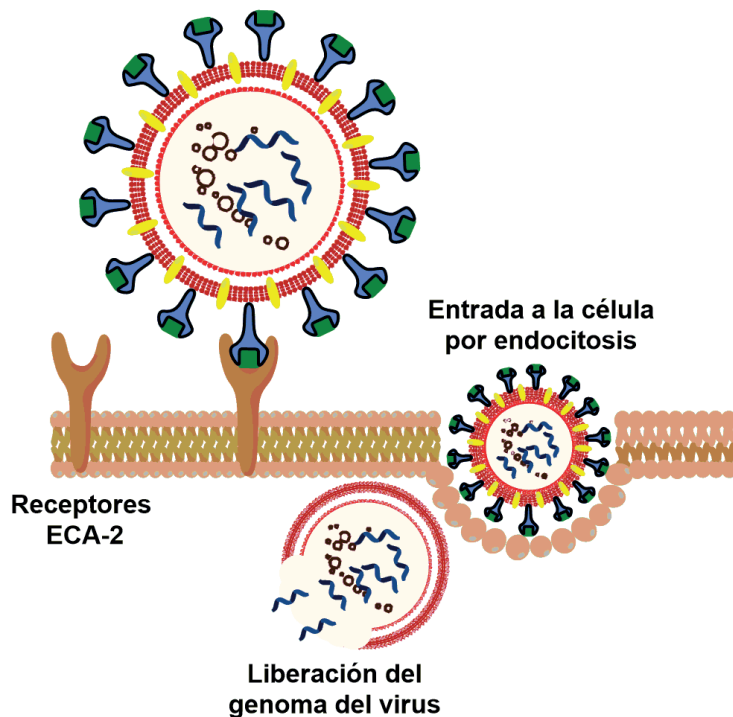
- Alanagreh, L. A., Alzoughool, F., & Atoum, M. (2020).** The human coronavirus disease covid-19: Its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. *Pathogens*, 9(5). doi: 10.3390/pathogens9050331
- Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B-J., & Jiang S. (2009).** The spike protein of SARS-CoV-a target for vaccine and therapeutic development. *Nature reviews microbiology*, 7, 226-36. doi: 10.1038 / nrmicro2090
- Freed, E. O. (2015).** HIV-1 assembly, release and maturation. *Nature reviews microbiology*, 13(8), 484-496. doi: 10.1038/nrmicro3490
- Gordon, D. E., Jahg, G. M., Bouhaddou, M., Xu, J., Obernier, K., O'Meara, M.J., Krogan, N. J., et al. (2020)** A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug Repurposing. *BioRxiv*, 002-386. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.002386>
- Krijnse-Locker, J., Ericsson, M., Rottier, P. J., & Griffiths, G. (1994).** Characterization of the budding compartment of mouse hepatitis virus: evidence that transport from the RER to the Golgi complex requires only one vesicular transport step. *Journal of Cell Biology*, 124(1), 55-70. doi: 10.1083 / jcb.124.1.55
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020).** Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 36(6485), 1144-1148. doi: 10.1126 / science.abb2762
- Ye, Y., & Hogue, B. G. (2007).** Role of the coronavirus E viroporin protein transmembrane domain in virus assembly. *Journal of Virology*, 81, 3597-3607. doi: 10.1128/JVI.01472-06

Figura 1. Representación de la interacción de la proteína S del coronavirus con los receptores de ECA2 para poder ingresar a la célula



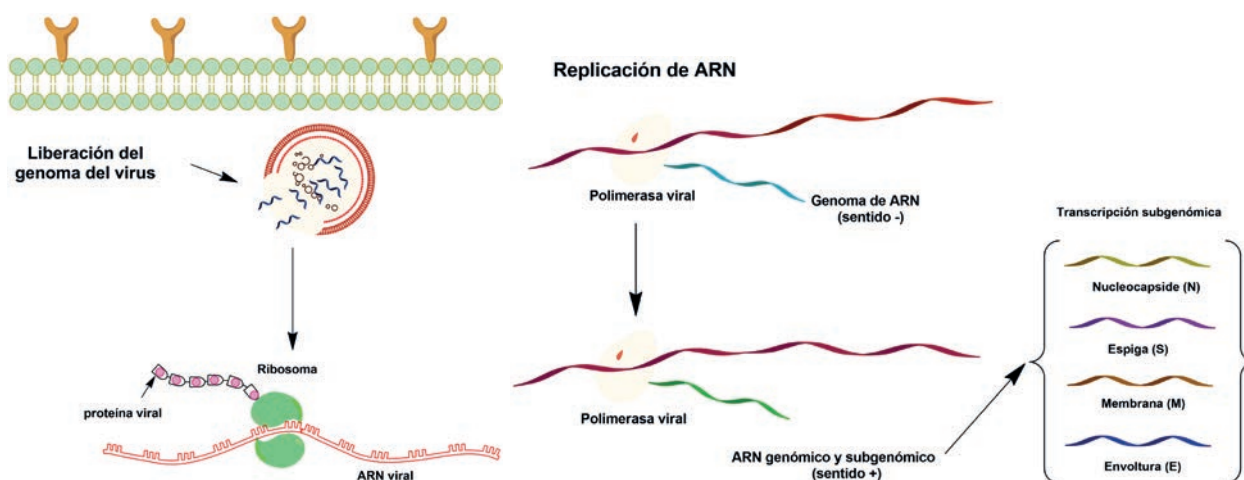
Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.

Figura 2. Representación del ingreso por endocitosis del SARS-CoV-2 a la célula y la liberación del genoma del virus en el citoplasma de la célula



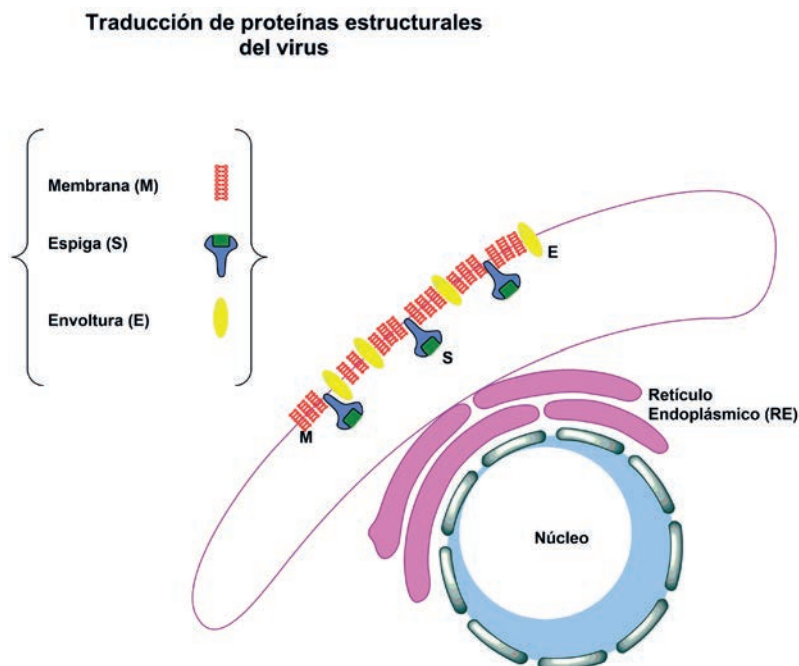
Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.

Figura 3.



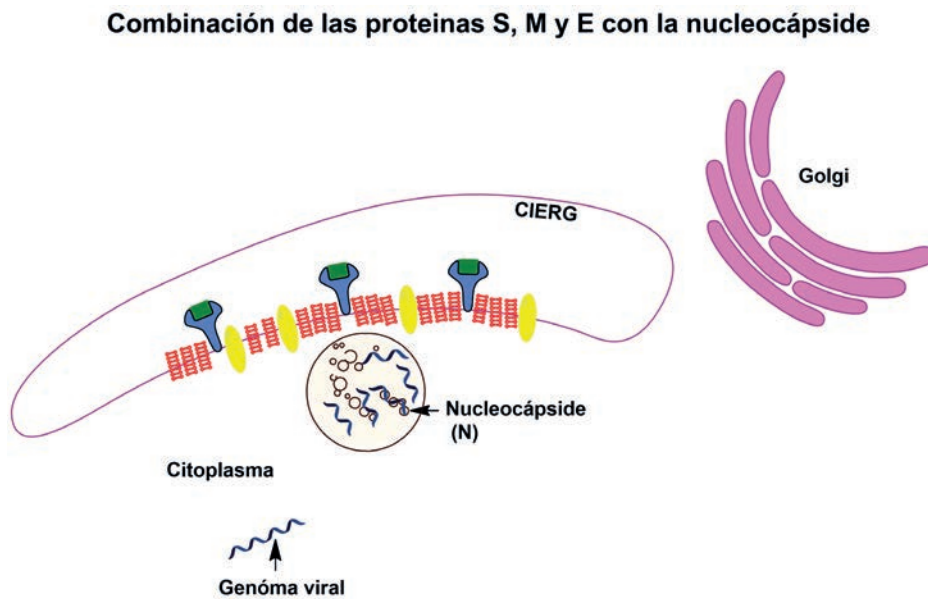
Una vez que es liberado el genoma del virus se lleva a cabo la traducción de la proteína polimerasa del virus a través del ribosoma. Posteriormente la polimerasa viral es la encargada de replicar el genoma y subgenomas del SARS-CoV-2. Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.

Figura 4. Traducción de las proteínas estructurales M, S y E que conforman el SARS-CoV-2 en el retículo endoplásmico



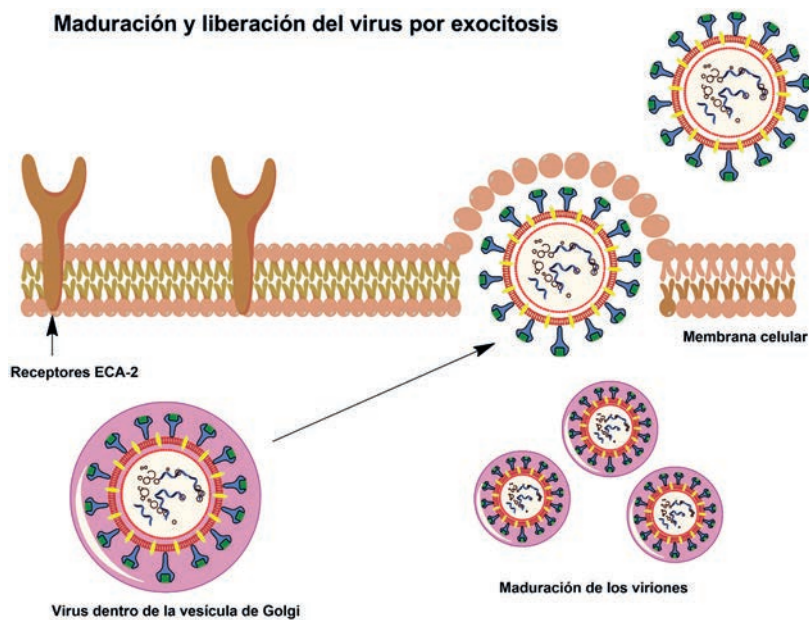
Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.

Figura 5. Interacción de las proteínas estructurales con la nucleocápside para formar el virión



Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.

Figura 6. Maduración de los viriones en las vesículas de Golgi para su posterior liberación por exocitosis



Fuente: Diagrama modificado de Lo'ai Alanagreh, 2020.