

## **Taxonomia, Estrutura e Replicação do SARS-CoV-2**

O novo Coronavírus, denominado SARS-CoV-2 (Coronavírus Associado a Síndrome da Angústia Respiratória Severa Tipo 2), agente etiológico da doença COVID-19 (Doença por Coronavírus 2019) faz parte da ordem *Nidovirales*, da família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirina*. Essa subfamília possui 4 gêneros que são: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* e *Gammacoronavirus*. São 7 espécies que infectam humanos, distribuídas em 2 gêneros, os *Alphacoronavirus*: HCoV-229E e HCoV-NL63 e os *Betacoronavirus*: SARS CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1.

As espécies da família *Coronaviridae* possuem genoma RNA de fita simples, polaridade positiva, não segmentado, apresentam tamanho variável entre 27 a 32 kb. Contém quatro ou cinco proteínas estruturais, a proteína Spike (S), presente na superfície viral a qual permite a entrada na célula pela interação e reconhecimento através do domínio ligante do receptor (RBD, do inglês receptor-binding domain); a proteína do Envelope (E), que é encontrada em pequenas quantidades no vírion, tem o papel de facilitar a montagem e a liberação do vírus e pode também causar a apoptose; a proteína de Membrana (M), é a mais abundante no vírion, tem as funções de determinar o sítio de brotamento do vírus, atuar na montagem das partículas e interagir com o nucleocapsídeo; a proteína Nucleocapsídeo (N), que é a única presente no nucleocapsídeo, atua no empacotamento do genoma encapsidado em partículas virais. A proteína Hemaglutinina-Esterase (HE), está presente em um subconjunto de  $\beta$ -coronavírus, atua como uma hemaglutinina, ligando os ácidos siálicos às glicoproteínas de superfície e contém atividade da acetil-esterase, supõem-se que essas atividades melhoram a entrada de células mediadas pela proteína S. O SARS-CoV-2 contém apenas quatro proteínas estruturais principais: a proteína spike (S), a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína de membrana (M) e a proteína do Envelope (E) (Figura 1).

Grande parte dos Coronavírus infectam apenas uma espécie de animal ou um número limitado de espécies relacionadas, uma exceção é o SARS-CoV que infectam grandes grupos de animais, e também os seres humanos. Provavelmente, o principal determinador do tropismo viral é a ligação da proteína S a uma glicoproteína receptora específica na superfície celular, o SARS-CoV e o HCoV-NL63, assim como o SARS-CoV-2, utilizam a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor para adesão.

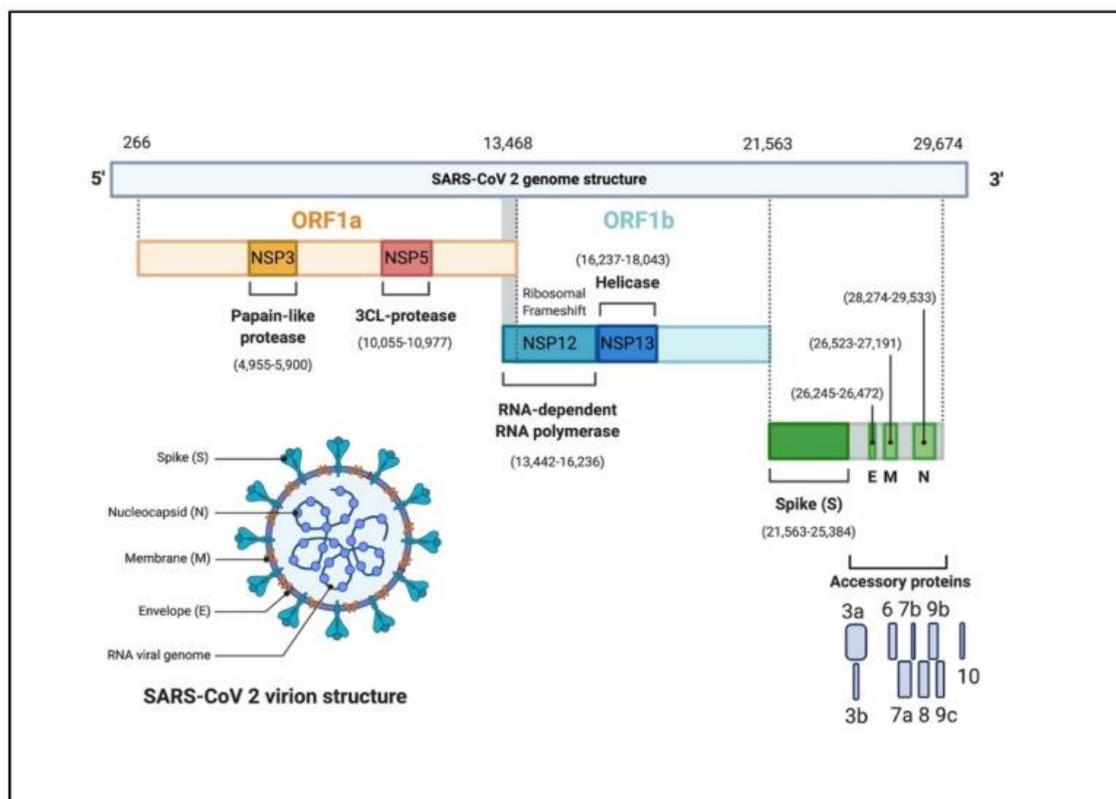


Figura 1: Estrutura básica e genoma do SARS-CoV-2

Fonte: ALANAGREH, Lo’Ai; ALZOUGHLOOL, Foad; ATOUM, Manar. The human coronavirus disease covid-19: Its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. **Pathogens**, v. 9, n. 5, 2020.

## MODELO DE REPLICAÇÃO DO SARS-CoV-2

A replicação viral do SARS-CoV-2, o novo Coronavírus segue o modelo padrão de replicação da família *Coronaviridae*, com algumas particularidades. Primeiro ocorre a ligação do vírus através da ligação da proteína Spike (S), localizada no envelope viral, com o receptor de ACE2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2) localizado na membrana plasmática da célula alvo, iniciando a etapa de adesão. Para o vírus penetrar na célula hospedeira, é necessário a ativação da proteína S pela protease celular TMPRSS2 (“Protease Transmembranar Serina 2”) (Figura 2) que irá fazer a clivagem da proteína S permitindo assim a penetração por endocitose.

A seguir, ocorre a fusão entre o envelope viral com a membrana do endossomo, em um ambiente acidificado, etapa de desnudamento, havendo a liberação do genoma viral no

citoplasma da célula alvo. Por apresentar como genoma um RNA de fita simples e polaridade positiva, esse vírus pode ser imediatamente traduzido a nível dos ribossomos da célula hospedeira. A tradução inicial do RNA viral, mediante a extremidade 5', onde estão codificadas as ORF 1a e ORF 1b dará origem há duas poliproteínas denominadas pp1a e pp1b que contém 16 NSP ( 16 proteínas não estruturais) 1-11 e 1-16, que serão clivadas nos NSP individuais por proteases do tipo papaína (PLP) e 3CL-protease, formando um complexo replicase-transcriptase (RTC), importante para transcrição e tradução do genoma, onde serão gerados os RNA genômicos e sub-genômicos, na forma de transcrição descontínuas. Outras ORFs, localizadas na extremidade 3', codificam as proteínas estruturais (N, M, E e S). A proteína do Nucleocapsídeo (Proteína N), se associa ao RNA genômico para formar o nucleocapsídeo viral, a Proteína de Membrana (Proteína M), responsável pela formação dos vírions, a proteína de Envelope (Proteína E), responsável pela montagem e liberação dos vírions e a Proteína de Superfície Spike (Proteína S), receptor de adesão e penetração viral nas células hospedeiras (Figura 1).

A duplicação do material genético viral irá ocorrer mediante a formação de uma fita molde de polaridade negativa que será transcrita para formação das fitas de polaridade oposta que irão compor os novos vírions. Esse processo ocorre no citoplasma, a nível da região do retículo endoplasmático e Golgi, no Complexo Replicase e Transcriptase (RTC).

Concluída a etapa de biossíntese viral, montagem e empacotamento do material genético associado a proteína N, formação do nucleocapsídeo viral. As proteínas S, E e M serão transportadas pelo retículo endoplasmáticos, seguirão para o compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi. O nucleocapsídeo viral será direcionado para vesículas formadas no complexo de Golgi, onde brotam para adquirir o envelope viral contendo as proteínas estruturais da superfície. Nesse processo, para formação dos vírions maduros deverá ocorrer a interação com as proteínas M, E e S na formação da partícula completa, sendo a proteína S incorporada pela interação com a proteína M no envelope viral.

Após a montagem e aquisição do envelope viral, os vírus se acumulam em vesículas, concluem a maturação e são transportados através dessas vesículas para a superfície celular, onde são liberados por exocitose. (Figura 2)

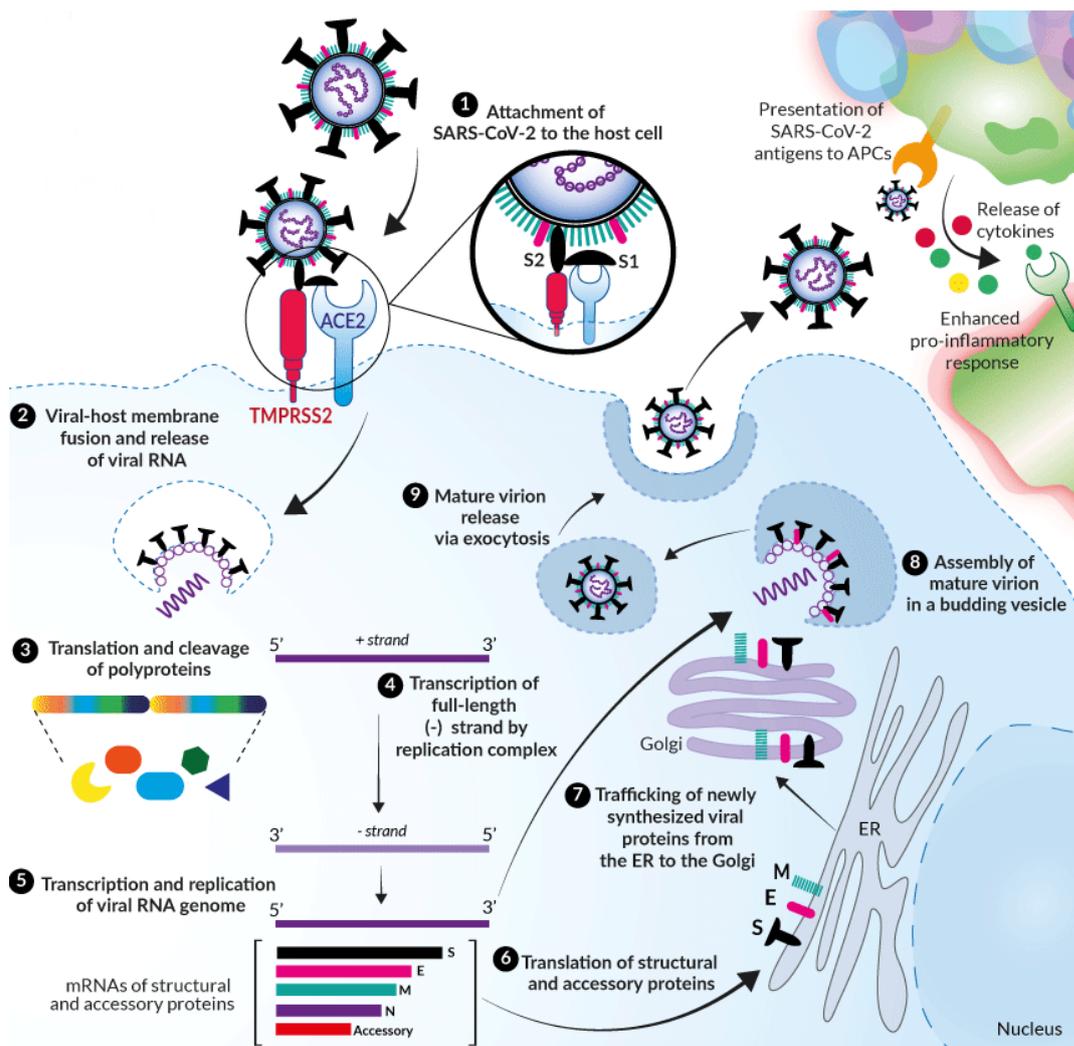


Figura 2: Modelo da replicação do SARS-CoV-2

Fonte: Spotlight on COVID-19: Infection. Disponível em: < <https://www.invivogen.com/spotlight-covid-19-infection> >.

## Referências

ALANAGREH, Lo'Ai; ALZOUGHLOOL, Foad; ATOUM, Manar. The human coronavirus disease covid-19: Its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. **Pathogens**, v. 9, n. 5, 2020.

LEIMBACH, Andreas; HACKER, Jörg; DOBRINDT, Ulrich. **The Many Facets of Lipooligosaccharide as a Virulence Factor for Histophilus somni**. [s.l.]: Springer International Publishing, 2013. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1007/82\\_2017\\_25](http://dx.doi.org/10.1007/82_2017_25)>.

MAIER, Helena Jane; BICKERTON, Erica; BRITTON, Paul. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. **Coronaviruses: Methods and Protocols**, v. 1282, n. 1, p. 1–282, 2015. Disponível em: < [10.1007 / 978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1) >.

SANTOS, Norma S. O.; ROMANOS, Maria T. V.; WIGG, Marcia D. *Virologia Humana*. Terceira edição. Rio de Janeiro: Editora GUANABARA KOOGAN LTDA, 2015. Pg. 721 - 729.