

## A VIROLOGIA DO SARS-COV-2

### Entendendo a importância da estrutura do vírus causador da nova doença por coronavírus (COVID-19)

DOI: 10.18312/connectionline.v0i25.1597

Isabela de Assis Palú<sup>1</sup>

#### RESUMO

O trabalho em questão se trata de uma revisão acerca dos principais conhecimentos que se tem sobre o Sars-CoV-2 que surgiu em 2019. Nele é enfatizado a constituição molecular e estrutural do vírus, além de sucintamente explicar seu mecanismo de infecção, dando base para compreensão de alguns outros assuntos em questão, como, por exemplo, as medidas de prevenção adotadas por praticamente todos os países do mundo na atual pandemia que vivemos, mostrando porque elas são eficazes e devem ser seguidas.

**Palavras-chave:** Coronavírus; Sars-CoV-2; COVID-19; Vírus; Pandemia; Virologia; Genoma viral;

#### ABSTRACT

This work is a review of the main knowledge we have about Sars-CoV-2 that emerged in 2019. It emphasizes the molecular and structural constitution of the virus, in addition to briefly explain its mechanism of infection, giving basis for understanding some other issues about it, such as the prevention measures adopted by the countries in the current pandemic that we live in, showing why they are effective and should be followed.

**Keywords:** Coronavírus; Sars-CoV-2; COVID-19; Virus; Pandemic; Virology; Viral genome;

---

#### INTRODUÇÃO

O surto epidêmico provocado pelo vírus SARS-CoV em 2002 foi o estopim para que a comunidade científica despertasse um maior interesse sobre a família dos coronavírus<sup>5</sup>. Apesar de estudos mais aprofundados, prever a mutação de um vírus é ainda algo impossível, visto que é um mecanismo totalmente aleatório. Por isso, recentemente, toda a população mundial e científica foi pega de surpresa com a emergência de um novo coronavírus<sup>5,6</sup>. O 2019-nCoV, como foi temporariamente chamado, surgiu em Wuhan, na China, se

---

<sup>1</sup> Graduada em Medicina no Centro Universitário de Várzea Grande (Univag)

propagando rapidamente por todo o mundo. O rápido sequenciamento do seu genoma mostrou que, provavelmente o SARS-CoV havia sofrido mutações que permitiram ele cruzar espécies e assim passar a infectar humanos. Decorrente disso, o vírus foi renomeado SARS-CoV-2, responsável por causar a doença de coronavírus ou COVID-19, que é transmitida majoritariamente por gotículas<sup>3, 5, 6</sup>. Para tentar mitigar a transmissão do vírus diversas medidas preventivas de saúde pública foram adotadas, tais como: isolamento social, higienização das mãos, evitar aglomerações e o contato físico. Junto a isso, uma corrida entre os cientistas se instalou na tentativa do desenvolvimento de medicamentos e vacinas contra o SARS-CoV-2. A fim de entender o porquê da adoção dessas medidas e até mesmo quais os mecanismos de intervenção medicamentosa podem ser eficazes, é preciso conhecer a estrutura, características e propriedades do vírus. Estudar a virologia, também nos permite compreender os sintomas causados pela COVID-19, como febre, tosse e dispneia. Todas essas questões serão abordadas com mais descrição e aprofundamento a seguir neste trabalho.

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### TAXONOMIA E ASPECTOS GERAIS DOS CORONAVÍRUS.

Os coronavírus são uma família de vírus, reconhecida desde a década de 60, que foi crescendo com o decorrer dos anos e ao passo da descoberta de novas espécies de vírus<sup>1</sup>. Na taxonomia, a composição do ácido nucleico, a simetria do nucleocapsídeo, bem como a presença ou ausência de envoltório lipídico, permite classificar os vírus em ordens e famílias, e no caso dos coronavírus eles foram agrupados na ordem *Nidovirales* e na família *Coronaviridae* a partir destes critérios, que serão especificados mais a frente, pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV)<sup>2</sup>. Além dessas classificações, o ICTV reconhece a seguinte hierarquia viral: ordem, família, subfamília, gênero e espécie. Podendo ter ainda a classificação em subgênero<sup>2</sup>.

A família *Coronaviridae* por sua vez é dividida em duas subfamílias: a *Letovirinae* e a *Orthocoronavirinae*. Esta última possui quatro gêneros, sendo eles: *Alphacoronavirus* (grupo 1), *Betacoronavirus* (grupo 2), *Deltacoronavirus* e *Gammacoronavirus* (grupo 3)<sup>3</sup>. A catalogação dos gêneros depende da semelhança epidemiológica, dos efeitos biológicos e da sequência do genoma de cada vírus<sup>2</sup> (figura 1). Os *Betacoronavirus*, até o ano de 2018, compreendiam seis espécies bem conhecidas, sendo quatro delas responsáveis por causarem sintomas de resfriados comuns e duas por causarem

infecção respiratórias muito mais graves nos humanos, por vezes fatais, causando grandes surtos de pneumonia no século XXI, que são o SARS-CoV e o MERS-CoV.

O SARS-CoV (*coronavírus relacionado a síndrome respiratória aguda-grave*) do subgênero *Sarbecovirus*, surgiu em meados de novembro de 2002 na província de Guangdong, na China, se alastrando rapidamente para mais de 30 países, causando a doença de SARS (Síndrome respiratória aguda-grave), sendo que sua principal forma de transmissão ocorre por meio de gotículas<sup>3, 4</sup>. O reservatório do SARS-CoV é incerto, mas parece estar relacionado com os gatos almiscarados que provavelmente foram infectados por morcegos.

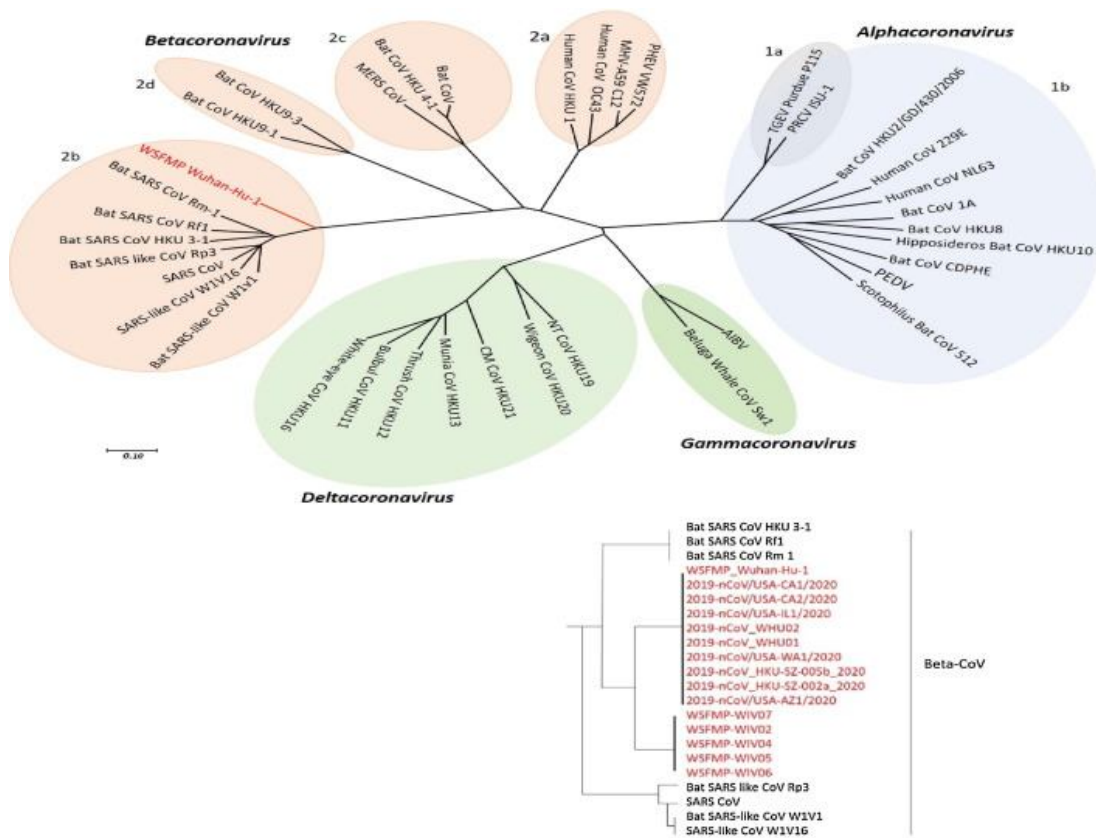
Foi a partir deste surto epidêmico que a comunidade científica despertou seu interesse sobre a biodiversidade genômica desta família de vírus, pois até então havia apenas 10 sequenciamentos completos de coronavírus. Desde então, até dezembro de 2008 houve um acréscimo de 16 sequenciamentos de genomas completos<sup>1</sup>.

Posteriormente, em 2012 na Arábia Saudita, a infecção por MERS-Cov (*coronavírus relacionado a síndrome respiratória do Oriente Médio*), pertencente ao subgênero *Merbecovirus*, causou outro surto. A hipótese mais consensual é a de que o reservatório do vírus seriam os dromedários, mas o mecanismo de transmissão para os humanos ainda é desconhecido<sup>3, 4</sup>. A transmissão do MERS-CoV pode ser de pessoa para pessoa por contato direto<sup>4</sup>.

Recentemente, no final do ano de 2019, outro vírus cruzou espécies para infectar a população humana. Foi em Wuhan, uma cidade na província de Hubei da China, onde os primeiros casos surgiram. Pessoas apareciam nos serviços de saúde relatando sintomas similares ao de uma pneumonia. Rapidamente, as autoridades como pesquisadores e profissionais da saúde, começaram a investigar a causa e viram que a maioria dessas pessoas estiveram presentes num mercado de frutos do mar, e ao chegarem lá se depararam com mais pessoas com os mesmos sintomas. Logo, os virologistas chegaram à conclusão de que o vírus tinha provavelmente uma origem zoonótica e ao fazerem o isolamento dele encontraram um novo coronavírus, que passou a ser chamado temporariamente de 2019-nCoV<sup>5, 6</sup>. No dia 11 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou um novo nome para a doença epidêmica causada pelo 2019-nCoV: doença coronavírus (COVID-19)<sup>7</sup>.

O Grupo de Estudos sobre Coronavírus (CSG) do ICTV considera que dois vírus com sequências semelhantes, mas não idênticas, são variantes do mesmo vírus, isto é, o novo vírus descoberto seria uma cepa da espécie antes já sequenciada, uma vez que o sequenciamento do genoma do 2019-nCoV apresentou uma similaridade de cerca de 80%

com o SARS-CoV<sup>5, 8</sup>. Decorrente disso, o vírus foi renomeado como SARS-CoV-2 (*coronavírus relacionado a síndrome respiratória aguda-grave 2*), porém é importante ressaltar que a referência ao SARS diz respeito ao agrupamento filogenético e não a doença de SARS<sup>8</sup>.



**Figura 1.** Árvore filogenética dos coronavírus.

**Fonte:** Sheren et al., 2020.

A COVID-19 é disseminada por transmissão humano-humano através de gotículas ou contato direto, e desde os dados do início do surto na China até o dia de hoje (25/03/2020) a OMS já registrou 416.686 casos confirmados e 18.589 óbitos em todo planeta, com incidência crescente, o que mostra uma rápida transmissibilidade<sup>7, 9</sup>.

Em relação aos sintomas, o Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) diz que os principais são: febre, tosse e dispneia (falta de ar)<sup>10</sup>. Em casos mais graves, o vírus pode causar pneumonia, síndrome respiratória aguda grave, insuficiência renal e até mesmo morte<sup>10</sup>. As formas de prevenção até então mais eficientes, enquanto não há tratamento medicamentoso e nem vacina, para controlar a propagação do vírus e conseqüentemente os

riscos de infecção, são: higienização adequada e frequente das mãos, evitar aglomerações e o contato físico, além da utilização do álcool em gel<sup>7, 10</sup>.

Agora, você já se perguntou por que o vírus se propaga tão rapidamente, porque ele causa esses sintomas, ou ainda, por que lavar as mãos com água e sabão é tão eficiente? Todas essas respostas estão na estrutura molecular do vírus, do que ele é composto e como se comporta. Inclusive a classificação taxonômica, como visto inicialmente, é feita com base nas características do vírus. Isso é estudado na microbiologia, mais precisamente na virologia, que é um ramo da ciência em que se estudam os vírus e suas propriedades. Ademais, a imunologia também é uma área de suma importância para entendermos como o vírus se relaciona com a célula humana e conseqüentemente, como nosso corpo responde a ele. Todos esses aspectos serão abordados agora no próximo tópico.

## **A COMPOSIÇÃO E A ESTRUTURA DO SARS-COV-2.**

Todos os vírus, sem exceção, são constituídos pelo menos por dois componentes basilares: um cerne, que é a região central onde se localiza o material genético, e uma capa proteica denominada capsídeo, que protege esse material<sup>11</sup>.

O material genético dos vírus é composto por ácidos nucleicos, que são estruturas poliméricas formadas a partir de monômeros, conhecidos como nucleotídeos<sup>12</sup>. Cada nucleotídeo é constituído pela combinação de três moléculas bases: uma pentose (que pode ser uma ribose ou desoxirribose), um fosfato e uma base nitrogenada (adenina, guanina, citosina e timina no caso do DNA; e no caso do RNA a molécula de timina é substituída por uma de uracila)<sup>12, 13</sup>.

A união dos nucleotídeos forma um filamento de DNA, se a pentose for a desoxirribose, ou de RNA, se a pentose for uma ribose. Por conseguinte, a maneira com que esse filamento interage com ele mesmo ou com outro filamento, pode determinar 4 tipos de genomas virais<sup>13</sup>:

- DNA de filamento simples (presente apenas em vírus) ou duplo;
- RNA de filamento simples de sentido direto/positivo (ssRNA +);
- RNA de filamento simples de sentido inverso/negativo (ssRNA -);
- RNA de filamento duplo segmentado (dsRNA);

No caso do SARS-CoV-2, foi constatado que ele, assim como outros coronavírus, é um vírus de RNA de filamento simples positivo<sup>7</sup>. O RNA de sentido direto

ou positivo é aquele que pode ser traduzido diretamente em proteínas, ou seja, acaba atuando como um RNA mensageiro, enquanto o de sentido inverso ou negativo não pode ser traduzido diretamente pelos ribossomos<sup>2, 14</sup>. Uma característica distintiva da família *Coronaviridae* é o tamanho do seu genoma, entre todos os vírus de RNA os coronavírus têm os maiores genomas, incluindo os com filamento duplo segmentado<sup>15</sup>.

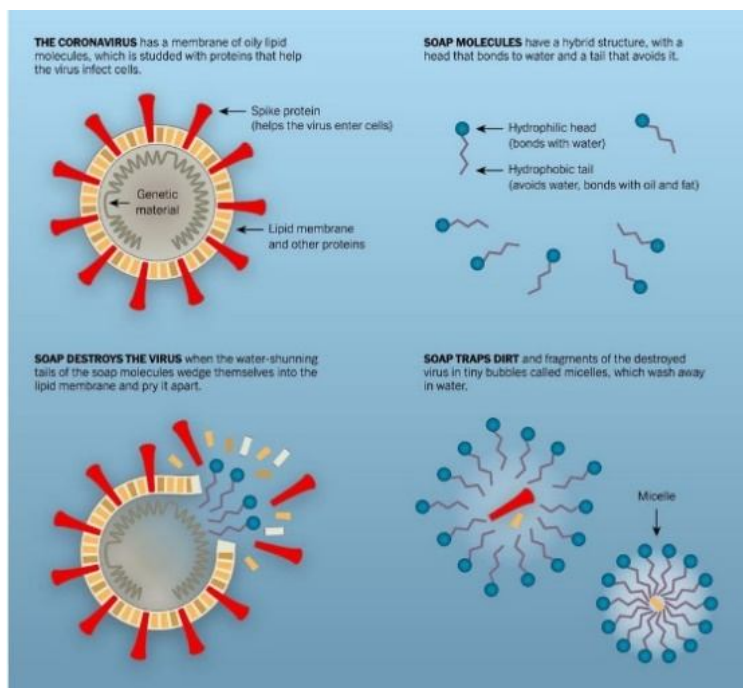
Envolvendo o genoma, temos uma “capa” protetora denominada capsídeo, que é formado por subunidades de uma ou mais proteínas denominadas capsômeros, juntos eles constituem o que se conhece como nucleocapsídeo<sup>13</sup>. A conformação dos capsômeros fornece à estrutura viral sua simetria geométrica, que pode ser icosaédrica ou helicoidal<sup>13</sup>. Em relação ao SARS-CoV-2, ele possui a configuração helicoidal na qual os capsômeros são arranjados ao redor do genoma como uma espiral flexível, assumindo um aspecto polimórfico<sup>7</sup>.

No entanto, além do nucleocapsídeo, os coronavírus e conseqüentemente o SARS-CoV-2, têm um envelope lipoproteico, que, todavia, nem todos os vírus possuem. O envelope viral nada mais é do que uma membrana composta por lipídios, geralmente fosfolipídios, que é adquirida quando o vírus sai da célula por meio de um processo denominado brotamento<sup>13, 14</sup>.

“Essa membrana frequentemente é derivada de uma região da membrana plasmática, mas pode originar-se também das membranas do aparelho de Golgi, do retículo endoplasmático ou da membrana nuclear, dependendo do vírus e do compartimento celular onde ocorre a replicação. Independentemente de sua origem, o envelope é composto de uma camada dupla de lipídios, de origem celular”. (ROEHE, 2015)<sup>14</sup>.

É justamente essa composição lipídica do envelope que torna a higienização das mãos, com água e sabão, um método de prevenção tão eficaz. O que acontece é que, a molécula do sabão é anfifílica, isto é, possui uma região polar (cabeça hidrofílica) e outra apolar (cauda lipofílica). Essa propriedade, faz com que ele interaja com a superfície lipídica do envelope viral, devido à alta afinidade. A parte polar da molécula do sabão passa a interagir com a água, criando assim pequenas gotículas, denominadas micelas, desestruturando o envoltório viral e conseqüentemente o vírus, pois este acaba “perdendo” as proteínas necessárias para sua adesão a célula hospedeira e seu material genético (figura

2)<sup>16</sup>. Com isso, é possível refrear/minimizar a transmissão do vírus e a infecção humano-humano.



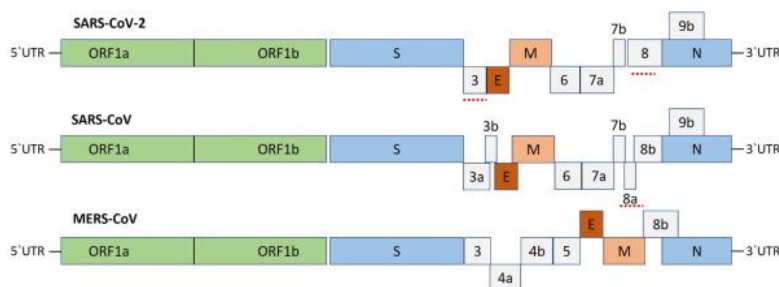
**Figura 2.** Mecanismo de ação do sabão na partícula viral.

**Fonte:** The New York Times, 2020.

Já as proteínas do envelope são vírus-específicas, isso significa que o genoma (ssRNA+) do SARS-CoV-2, carrega a informação que inclui como fazer todas as outras proteínas que o vírus precisa para fazer cópias de si mesmo, podendo codificar dois tipos de produtos: as proteínas estruturais e as não estruturais<sup>14</sup>. As proteínas não estruturais são codificadas dentro da célula infectada, desempenhando diferentes funções no processo de replicação viral, regulação da expressão gênica celular e viral, transformação celular, entre outras. Já as estruturais, compõe a estrutura física do vírus, fazendo parte tanto do capsídeo, quanto do envelope<sup>14, 17</sup>.

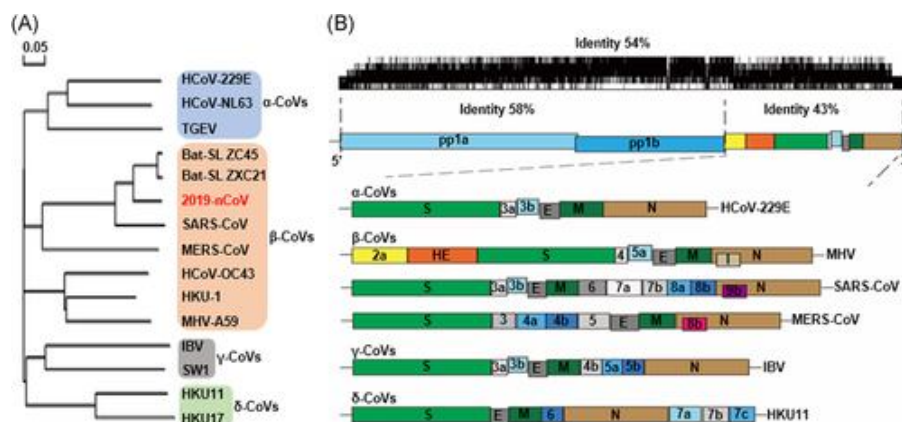
A porção 5' do genoma do SARS-CoV-2 contém o gene da replicase que codifica dois grandes genes, o ORF1a e o ORF1b que, por sua vez, codificam as 16 proteínas não estruturais (nsps) (figura 3). As nsp1-nsp16 unidas, formam dois grandes polipeptídios, polipeptídio 1 (pp1a) e polipeptídio 2 (pp1b) (figura 4). A maioria das nsps1-16 têm grande contribuição durante o processo de replicação viral, como por exemplo a nsp3, que atua no

bloqueio da resposta inata da célula hospedeira, nsp5 inibe a sinalização dos IFN (interferons) e a nsp16 regula negativamente a resposta inata<sup>17</sup>.



**Figura 3.** Organização do genoma de betacoronavírus, evidenciando as características, semelhanças e diferenças, dos genomas do SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV.

**Fonte:** Hereen et al., 2020.

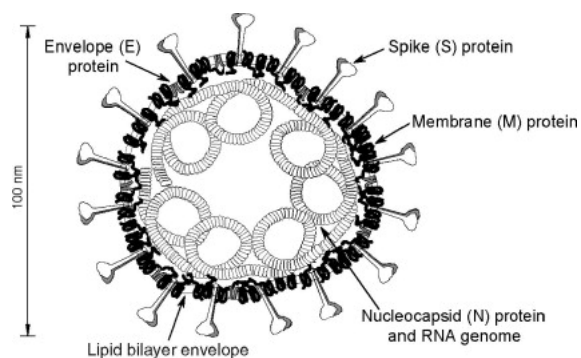


**Figura 4.** Representação do local das poliproteínas a e b no SARS-CoV-2.

**Fonte:** Journal of Virology, 2020.

Isto posto, o genoma do novo coronavírus codifica cerca de 16 proteínas não estruturais (nsps) e 4 proteínas estruturais, que são: a S (spike), a M (de membrana), a N (de nucleocapsídeo) e a E (de envelope)<sup>6, 17</sup> (figura 5).





**Figura 5.** Esquema ilustrativo da partícula de um coronavírus.

**Fonte:** Masters, 2006.

A proteína estrutural nucleocapsídica (N), como o próprio nome diz, é uma fosfoproteína que está localizada no cerne entre as hélices do RNA, compondo o nucleopasídeo. Estruturalmente ela contém dois domínios de ligação ao RNA, sendo eles: RNA N-terminal (NTD) e o C-terminal (CTD), também denominados amino-terminal e carboxi-terminal, respectivamente<sup>15, 17</sup>. Algumas poucas pesquisas relatam a presença de um terceiro domínio, o carboxi-terminal curto 3<sup>15</sup> (figura 6). Um domínio proteico, por sua vez, é uma região da cadeia polipeptídica que se dobra de maneira independente um do outro tornando-a mais densa naquele local.

O principal papel da proteína N é no empacotamento do ssRNA+. Ela também participa dos processos de transcrição e tradução viral, uma vez que é ela quem possivelmente interage com a sequência líder do RNA<sup>15, 18</sup>. A sequência líder é uma região que antecede os genes propriamente ditos da via biossintética, atuando como uma atenuadora do processo de transcrição<sup>19</sup>.

Outro papel que ela desempenha é na montagem do vírus. Acredita-se que durante o processo de brotamento, a interação entre a proteína N e as proteínas do envelope, sobretudo a M, leva à incorporação do nucleocapsídeo em um envelope<sup>18</sup>. Além disso, foi comprovado o seu papel na modulação da resposta celular, por meio da sua ação na regulação da atividade da CDK-ciclina que atua no ciclo celular da célula hospedeira, mantendo-a na fase S (fase de replicação do DNA e duplicação cromossômica)<sup>18</sup>.

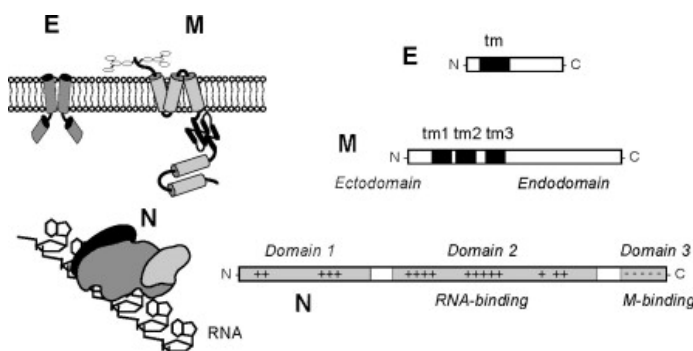
Partindo para a bicamada lipídica da membrana, encontramos 3 proteínas compondo-a. Começando pela proteína de membrana (M), que é responsável por dar a forma durante a montagem do vírion<sup>15, 18</sup>. Possui na sua estrutura um domínio N-terminal que é curto e está projetado para o exterior do vírus, denominado ectodomínio. Contínuo com 3 segmentos transmembranares (tm1, tm2, tm3), seguido por um endodomínio C-terminal

(figura 6). Sendo que, a região do ectodomínio é a parte menos conservada entre todos os coronavírus, o que acentua a distinção entre os integrantes do grupo 2 em relação aos do grupo 1 e 3<sup>18</sup>.

O longo domínio C-terminal para dentro da partícula viral pode explicar sua interação com a fosfoproteína N anteriormente citada, deixando mais claro o seu importante papel na montagem do vírion.

Ademais, a sua coexpressão com a proteína E são requisitos mínimos para a formação do envelope viral e suficientes para a produção e liberação de partículas semelhantes a vírus (VLPs)<sup>15, 18</sup>. As VLPs são partículas que mimetizam a ação dos vírus propriamente ditos no sistema imunológico, porém não conseguem causar a infecção, tendo em vista que estes não contêm o material genético necessário para a sua replicação<sup>20</sup>. Por conta desta peculiaridade, as partículas são um possível mecanismo de imunização que vem sendo estudado por cientistas de todo o mundo.

No que diz respeito a proteína de envelope (E), ela é uma proteína de membrana integral pequena, com um ectodomínio NTD curto, hidrofóbico e um endodomínio CTD mais longo, hidrofílico (figura 6). Alguns estudos a consideram uma viroporina, que forma canais iônicos, sendo, portanto, capaz de alterar a permeabilidade da membrana, facilitando a fusão das membranas<sup>15, 18, 21</sup>. Sua função no SARS-CoV-2 ainda é desconhecida, embora: “no SARS-CoV, a proteína E, juntamente com M e N, seja necessária para a montagem e liberação adequada do vírus” (BIBLIOTECA NACIONAL DE MEDICINA DOS EUA/JORNAL DE VIROLOGIA; 2008)<sup>21</sup>.



**Figura 6.** Ilustração das proteínas M, N e E à esquerda. À direita a representação de seus respectivos domínios proteicos.

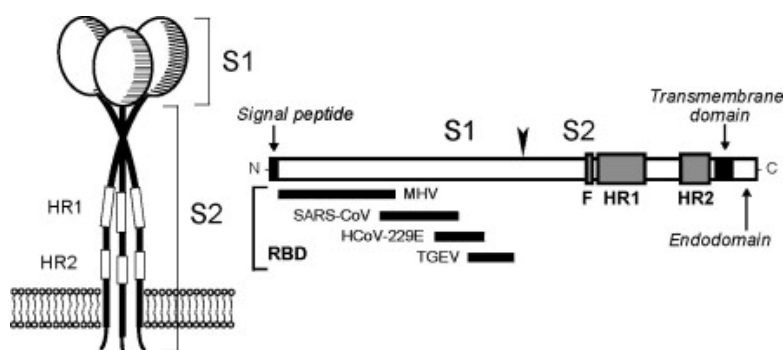
**Fonte:** Masters, 2006

Por fim, mas não menos importante, temos a proteína spike (S). É uma grande glicoproteína transmembrana, que se organiza em homotrímeros (3 unidades idênticas de

polipeptídios) para formar os picos na superfície do vírus, conferindo a ele o formato de coroa, que designa o seu nome<sup>15, 18</sup> (figura 7). Cada monômero da proteína S trimérica abrange duas subunidades: S1 e S2, que permanecem covalentemente ligadas antes de ocorrer a fusão<sup>22</sup>.

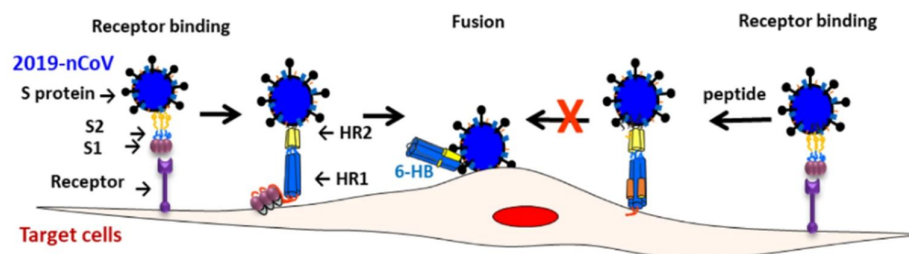
A S1, contém o domínio de ligação ao receptor (RBD), responsável por fazer a ligação com o receptor da célula hospedeira, enquanto a S2 é formada pela associação de duas regiões heptadas de repetição HR1 e HR2, que após a ligação com o receptor da célula hospedeira, podem se associar, alterando a conformação da proteína de pico, permitindo à fusão entre as membranas virais e celulares<sup>15, 22, 23</sup> (figura 7 e 8).

Geralmente, a subunidade S2 é a mais conservada, todavia, estudos identificaram uma mutação no gene da subunidade S2 que supostamente é o que torna a interação do vírus à superfície da célula mais intensa<sup>18,24</sup>.



**Figura 7.** A representação da proteína S e localização das suas subunidades e respectivos domínios proteicos.

**Fonte:** Masters et al., 2006.



**Figura 8.** O suposto mecanismo antiviral do SARS-CoV-2 e a ECA2.

**Fonte:** Xia et al., 2020.

## **A INTERAÇÃO DA PROTEÍNA S COM O RECEPTOR DA CÉLULA HOSPEDEIRA E O CICLO DE REPLICAÇÃO DO SARS-COV-2.**

O SARS-CoV-2, por ser um vírus, necessita obrigatoriamente de uma célula para que possa replicar seu material genético, pois não possuem aparato enzimático suficiente para que isso ocorra, por isso são denominados parasitas intracelulares obrigatórios<sup>2, 11</sup>.

Fora da célula o vírus dispõe de uma meia-vida variável em algumas superfícies. Estudos recentes têm demonstrado que o SARS-CoV-2 possui uma viabilidade em aerossóis de cerca de 3 horas, no cobre de 4 horas, de 24 horas em papelão, de 72 horas em plásticos e de 48h em aço inoxidável<sup>25</sup>. Essas informações são de suma importância para as ações de mitigação da pandemia, enfatizando a necessidade da higienização das mãos e objetos.

Com base nisso, vimos que para que o vírus permaneça “vivo” ele precisa se replicar, ou seja, produzir cópias do seu material genético para assim montar novos vírions. Para isso ele passa por algumas etapas que serão descritas a seguir.

Num primeiro momento, ocorre o que chamamos de adsorção, que é o processo no qual a partícula viral infectante liga-se ao receptor da membrana da célula-alvo<sup>13</sup>. Essa interação no SARS-CoV-2 dá-se entre a proteína de pico S e o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)<sup>22</sup>.

A ECA2 é uma peptidase transmembrana, conhecida como peptidil-dipeptidase, relativamente inespecífica, tendo em vista que é capaz de clivar diversos substratos, mas é, principalmente, responsável pela conversão do hormônio inativo angiotensina I no vasoconstritor ativo angiotensina II. Tendo então uma forte influência na regulação da pressão arterial sistêmica<sup>26</sup>.

Ela está presente em diversos tecidos do organismo humano, mas sobretudo nas células alveolares do tipo I e II dos pulmões, vasos sanguíneos, coração, rins e intestino delgado (exceto no cólon)<sup>22, 27</sup>. Trabalhos mostram uma maior presença desta enzima no epitélio pulmonar<sup>27</sup>. Elencar isso é importante para posteriormente compreendermos os sintomas apresentados por algumas pessoas.

Estruturalmente ela possui uma região N-terminal onde se encontra o domínio peptidase (PD), com conformação do tipo garra, e outra região com uma única hélice transmembrana e intracelular que comporta a parte C-terminal<sup>22</sup>.

É no domínio peptidase onde ocorre a comunicação com o domínio de ligação ao receptor (RBD) da região S1 da proteína S. A subunidade S1 tem um formato em V que,

possivelmente, auxilia no acoplamento ao PD, permitindo assim a clivagem da região entre S1 e S2 por proteases, provavelmente a furina, da célula hospedeira<sup>22, 23, 28</sup>. Após essa primeira clivagem, a subunidade S1 é liberada, e a região de S2 altera sua conformação estendendo-se até a membrana da célula. Por conseguinte, há a exposição das regiões dos peptídeos de fusão de S2, a HR1 e HR2 que sofrem uma segunda clivagem, provavelmente mediada por serina-proteases de membrana tipo II (TMPRSS), e se rearranjam formando o hexamero 6-HB (figura 8). Esta nova configuração aproxima as membranas virais e celulares resultando, por fim, na fusão de ambas<sup>22, 23</sup>.

No entanto, pesquisas têm apontado que a maior parte da entrada do SARS-CoV-2 na célula ocorre pelo processo de endocitose mediada por proteínas, apesar de suas proteínas spikes terem sido clivadas<sup>29</sup>. Na endocitose, também chamada de viropexia por alguns autores, a partícula viral adentra através da invaginação da membrana celular, que comporta receptores e proteínas, denominadas clatrininas, acarretando na formação de vesículas pinocitóticas<sup>11, 13, 14</sup>.

Independentemente, o resultado de ambos os processos é a liberação do genoma viral no citoplasma da célula<sup>13, 14</sup>. Contudo, nos dois processos o genoma ainda está envolto pelo capsídeo, por isso ele precisa passar por uma etapa intitulada desnudamento<sup>13, 14</sup>. Nesta etapa, enzimas lisossômicas degradam o capsídeo, expondo o ácido nucleico<sup>11</sup>.

O próximo estágio é a expressão gênica, onde seria sintetizada molécula de RNA mensageiro (mRNA)<sup>14</sup>. Porém, como já foi dito antes, o genoma do SARS-CoV-2 é um filamento simples de RNA de sentido direto. Isso significa que ele possui a mesma sequência de bases que o RNA mensageiro, por isso, ele acaba atuando diretamente como mRNA, não sendo necessária sua síntese<sup>13, 14</sup>.

Por conta disso, assim que o genoma é liberado no citoplasma, inicia-se o processo de replicação, isso faz com que o processo de infecção e a transmissibilidade ocorram de uma forma mais rápida.

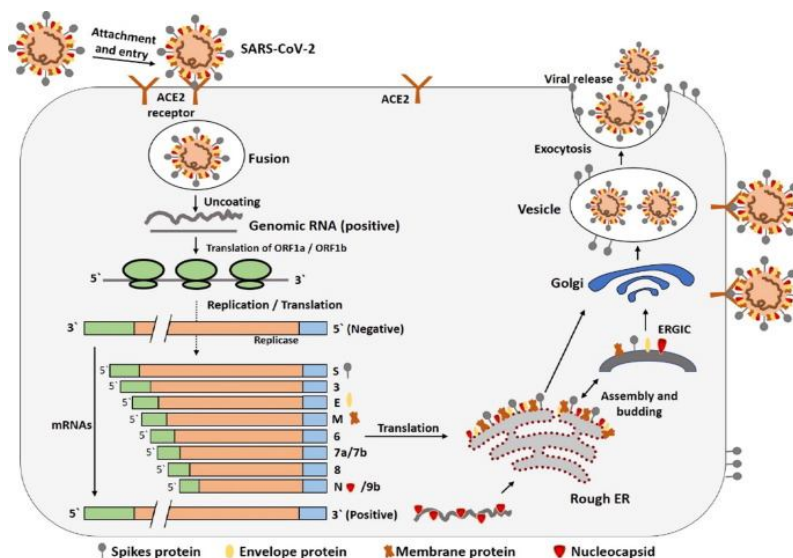
O ribossomo então reconhece o genoma e inicia a etapa de síntese viral, onde este vai traduzir o material genético em proteínas precoces e tardias<sup>13</sup>. As proteínas precoces são aquelas que serão sintetizadas antes da replicação do genoma, já as tardias são aquelas produzidas após a formação do genoma em si<sup>11, 13</sup>.

Inicialmente, a duas regiões da replicase, ORF1a e ORF1b são traduzidas em dois grandes polipeptídios, pp1a e pp1b<sup>7, 18, 30</sup>. Em seguida elas são clivadas, por proteinases virais, dentre elas a protease principal M<sup>Pro</sup>, em 16 proteínas não-estruturais, que são

necessárias para a replicação e transcrição<sup>18, 30</sup>. Enquanto, parte delas irá atuar como inibidoras das funções celulares, algumas, como a enzima RNA polimerase RNA dependente (RpRd), que corresponde a uma proteína precoce, fica encarregada pela produção de uma série de RNAs subgenômicos, que são feitos por transcrição descontínua. Estes serão utilizados como molde para a síntese das proteínas estruturais do vírus<sup>7, 18, 30</sup>.

Por fim, o último passo é a montagem das partículas da progênie que empacotam o ssRNA+, que ocorre em vesículas do retículo endoplasmático rugoso e do complexo de Golgi, formando assim a partícula viral completa<sup>13, 30</sup>. Posteriormente, elas podem ser liberadas da célula por meio de dois processos: lise celular ou brotamento<sup>13</sup>. Normalmente, vírus envelopados são liberados por brotamento, como é o caso do SARS-CoV-2<sup>13, 30</sup>.

No brotamento as vesículas contêm proteínas específicas do vírus em sua superfície, para que possam se ligar a locais específicos da membrana celular. O nucleocapsídeo, que contém a proteína de matriz N, interage com estes locais, provocando a evaginação da membrana, e saem levando parte dela<sup>13</sup> (figura 10).



**Figura 10.** Ciclo de vida do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras.

**Fonte:** Hereen et al., 2020.

O processo de brotamento geralmente não danifica a célula, permitindo que ela continue sendo utilizada como maquinário de replicação viral. Contudo, um único SARS-CoV-2 é capaz de gerar cerca de 100 a 1000 novos vírions, o acúmulo dessas partículas virais acaba resultando na lise celular<sup>11, 13</sup>.

Por consequência, esses novos vírus, incluindo também aqueles liberados por brotamento, passam a infectar células vizinhas e todo o ciclo descrito anteriormente se repete. Com isso, o corpo irá tentar combater essa infecção e é justamente essa tentativa que irá gerar os sintomas mais comuns e frequentes da COVID-19: febre, tosse e dispneia.

### **A RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO CORPO CONTRA A COVID-19.**

A defesa do hospedeiro contra o vírus, de modo geral, pode ser específica ou não específica<sup>13,14</sup>. Os mecanismos de defesa não específicos, também denominados resposta imune inata, são acionados automaticamente quando as células detectam a infecção, elas imediatamente enviam sinais químicos para outras células, limitando assim a disseminação do vírus<sup>13, 14</sup>. Já a defesa específica ou resposta imune adaptativa, ocorre por meio da produção de anticorpos que são moldados contra o respectivo patógeno, porém isso leva dias para acontecer<sup>13, 14</sup>.

Em relação ao SARS-CoV-2, ainda não se tem trabalhos/pesquisas que caracterizem puramente como ocorre a resposta imunológica contra a COVID-19, mas baseado nos casos já relatados, todos tem tido uma resposta inata bem expressiva<sup>31</sup>. Por conta disso, iremos elucidar a seguir os principais mecanismos inespecíficos de defesa e os efeitos que ele causa no hospedeiro.

Como já mencionado, a transmissão do vírus ocorre essencialmente por gotículas e contato direto. Assim, a boca e o nariz acabam sendo as principais rotas de contaminação. Desse modo, as primeiras células a serem infectadas são as do trato respiratório superior. A partir do momento em que o corpo detecta o vírus, ele mobiliza os neutrófilos, um tipo de leucócito que, por sua vez, são células de defesa, responsáveis por fagocitar o invasor através da ação de enzimas digestivas<sup>13, 31</sup>.

Sinais químicos são emitidos mobilizando mais células combatentes, como macrófagos, o que causa uma resposta inflamatória no local, caracterizada por hiperemia, calor, dor e rubor<sup>13, 14, 31</sup>. Como consequência dessa irritação, temos a manifestação de alguns dos sintomas como dor de garganta, tosse seca e hiposmia (baixa sensibilidade olfativa)<sup>13</sup>.

Os fluídos locais auxiliam a disseminação do invasor até o trato respiratório inferior<sup>11</sup>. Ao chegar nos pulmões, temos uma amplificação da capacidade de infecção do vírus nessas células, dado que, as células alveolares do tipo I e II possuem uma grande

quantidade de ECA2, o que propicia um ambiente repleto de receptores para o SARS-CoV-2<sup>27</sup>.

Diante disso, o processo inflamatório nos pulmões gera um acúmulo de líquido dentro dos alvéolos, composto basicamente por linfócitos e células mononucleares<sup>2,13</sup>. Esse acúmulo de infiltrado intersticial acaba dificultando a hematose, por isso a grande maioria dos infectados pela COVID-19 apresentam dificuldade para respirar, associado a tosse produtiva. A baixa concentração de O<sub>2</sub> no sangue (hipoxemia) acaba comprometendo outros órgãos vitais, tais como coração e cérebro, outro fator que coloca as pessoas com cardiopatia dentro dos grupos de risco.

Associada a toda essa reação, temos um outro aparato de defesa, que é a febre, um sintoma também comum aos infectados pelo SARS-CoV-2. O aumento da temperatura corporal além do normal tem a capacidade de inativar partículas virais, sobretudo os vírus envelopados e também inibir a replicação viral, em uma tentativa de frear a disseminação do invasor<sup>13, 14</sup>.

Além disso, dentro da resposta inespecífica temos ainda outro mecanismo de defesa: os interferons (IFNs)<sup>13</sup>. Os interferons são proteínas que são divididas de acordo com a origem celular de cada um, que são os leucócitos (IFN alfa), fibroblastos (IFN beta) e os linfócitos (IFN gama)<sup>13</sup>.

Entretanto, o IFN gama necessita de antígenos presentes para ser ativado, enquanto os IFNs alfa e beta são induzidos somente pela presença do vírus<sup>13, 14</sup>. Os IFNs alfa e beta possuem duas formas de agir: (1) degradando o mRNA por meio de uma ribonuclease; ou (2) inibindo a síntese de proteínas por meio de uma proteína-cinase<sup>13</sup>. Os dois, resultam na morte da partícula viral e da célula.

Caso se recordem, uma das proteínas não estruturais presentes no SARS-CoV-2 é a nsp5. Ela atua inibindo a sinalização dos IFNs, portanto, inibe a ação das proteínas, permitindo assim a continuação da replicação viral e a propagação do vírus.

Toda essa aparelhagem de defesa já nasce com o ser humano, no entanto, na medida em que vamos envelhecendo nosso sistema imunológico vai progressivamente perdendo a capacidade de reagir de forma eficaz contra o invasor<sup>13, 31</sup>. Esse fenômeno é chamado de imunossenescência, e justifica, junto com outros fatores, porque os idosos são grupo de risco e porque eles estão em maior porcentagem nos registros de óbitos causados pelo SARS-CoV-2<sup>31</sup>.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Posto isso, este trabalho visou esclarecer um pouco o comportamento do SARS-CoV-2, por meio da elucidação de sua estrutura. Vimos que conhecê-la é de suma importância, visto que é a partir dela que se podem elaborar ações preventivas, compreender os sintomas por ele causado, além de ser indispensável para a elaboração de medicamentos e vacinas. Infere-se, portanto, que entender a virologia é algo básico e necessário para enfrentarmos esse novo vírus.

## REFERÊNCIAS

1. WOO, Patrick; LAU, Susanna; HUANG, Yi; YUEN, Kwok-Yung. “Coronavirus Diversity, Phylogeny and Interspecies Jumping.” *Experimental Biology and Medicine*. 2009 oct; 234(10): 1117–1127. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3181/0903-MR-94>
2. KASPER, Dennis et. al. *Doenças Infecciosas de Harrison*. 2.ed. Porto Alegre: AMGH; 2015 [acesso em 23 mar 2020]. Capítulo 82, Virologia médica; p.630-640 Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580554823/>
3. International Committee on Taxonomy of Virus [online]. Washington, DC; 2018 [acesso em 28 mar 2020]. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
4. MANUAL MSD. Assuntos médicos. Coronavírus e síndrome respiratória aguda (COVID-19, MERS e SARS) [internet]. Kenilworth, Estados Unidos; 2020. [acesso em 23 mar. 2020] Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/v%C3%ADrus-respirat%C3%B3rios/coronav%C3%ADrus-es%C3%ADndromes-respirat%C3%B3rias-agudas-covid-19,-mers-e-sars>
5. PERLMAN, Stanley. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* [internet]. 20 feb 2020 [acesso em 23 mar 2020]; 382:760-762. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2001126>
6. McIntosh K. Coronavirus. UpToDate. [internet]. 2020 feb-mar [acesso em 23 mar 2020]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses?sectionName=Viral%20serotypes&topicRef=126981&anchor=H4&source=see\\_link#H1322470207](https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses?sectionName=Viral%20serotypes&topicRef=126981&anchor=H4&source=see_link#H1322470207)
7. LAI, Chih-Cheng et. al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges.

- Inter Jor of Antimicrobial Agents 55(3); 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300674>
8. GORBALENYA, Alexander; et. al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. BioRxiv. [internet]. 11 feb 2020 [acesso em 23 mar 2020] Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
  9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease 2019 [internet]. Genebra; [s.d] [acesso em 23 mar 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
  10. CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVETION. Symptomsof coronavirus [internet]. Atlanta; 2020 [acesso em 23 mar 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
  11. STEPHENS, Paulo; OLIVEIRA, Maria Beatriz; RIBEIRO, Flávia; CARNEIRO Leila. Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde. v. 4. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; [acesso em 24 mar 2020] Capítulo 2, Virologia. p106-202. Disponível em: <http://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/cap2.pdf>
  12. JESUS, Andrés; et. al. Ácidos nucleicos e nucleotídeos. [internet]. Apresentação de slide do ambiente virtual de aprendizagem e-disciplinas USP. [acesso em 24 mar 2020]. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2311662/mod\\_resource/content/0/pdf\\_Apresent\\_14\\_Gr14.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/2311662/mod_resource/content/0/pdf_Apresent_14_Gr14.pdf)
  13. LEVINSON, Warren. Microbiologia Médica e Imunologia. [internet]. Porto Alegre: AMGH; 2016 [acesso em 24 mar 2020]. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555578/cfi/1/1/4/4@0.00:47.9>
  14. ROEHE, Paulo Michel. Curso de virologia básica. Laboratório de Virologia [internet]. Porto Alegre: UFRGS; 2015 [acesso em 24 mar 2020]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/labvir/material/poligrafo1.pdf>
  15. MASTERS, Paul. The Molecular Biology of Coronavirus. Advances in Virus Research. 28 July 2006 [acesso em 25 mar 2020]; v.66: 193-292. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352706660053?via%3Dihub>
  16. NETO, Odone; DEL PINO, José. Trabalhando a química dos sabões e detergentes [internet]. Porto Alegre: UFRGS; 2001 [acesso em 25 mar 2020]. Disponível em: <http://www.iq.ufrgs.br/aeq/html/publicacoes/matdid/livros/pdf/sabao.pdf>
  17. CHEN, Yu; LIU, Qianyun; GUO, Deyin. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis [internet]. J Virol. 22 Jan 2020 [acesso em 25 mar 2020]; 92(4): 418-423. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25681>
  18. BARBOSA, Carla. Coronavírus em aves silvestres e domésticas provenientes de diferentes regiões do Brasil [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2015

- [acesso em 25 mar 2020]. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-10032016-112402/publico/CarlaMeneguimBarbosa\\_Mestrado\\_I.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-10032016-112402/publico/CarlaMeneguimBarbosa_Mestrado_I.pdf)
19. Biologia molecular. Regulação Gênica em Bactéria [internet]. São Paulo: USP; [acesso em 25 mar 2020]. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3005481/mod\\_resource/content/1/Biologia\\_Molecular\\_texto08%20%285%29.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3005481/mod_resource/content/1/Biologia_Molecular_texto08%20%285%29.pdf)
  20. MARTINS, Ana Isabel. Virus Like Particles (VLP's)[dissertação]. Portugal: Universidade Fernando Pessoa; 2016 [acesso em 25 mar 2020]. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/5931>
  21. Siu YL, Teoh KT, Lo J, et al. The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles. *J Virol.* 24 oct 2008 [acesso em 26 mar 2020];82(22):11318–11330. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/82/22/11318>
  22. YAN, Renhong; et. al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 [internet]. *Science*; 27 mar 2020 [acesso em 27 mar 2020]. 367(6485): 1444-1448. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444>
  23. LIU, Shuwen; et. al. Interaction between heptad repeat 1 and 2 regions in spike protein of SARS-associated coronavirus: implications for virus fusogenic mechanism and identification of fusion inhibitors [internet]. *The Lancet*; 20 mar 2004 [acesso em 27 mar 2020]. 363(9413): 938-947. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673604157887>
  24. BERNANRDES, Júlio. Estudo genético mostra por que vírus da covid-19 não foi “feito em laboratório” [internet]. *Jornal da USP*; 18 mar 2020 [acesso em 27 mar 2020]; Atualidades. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-biologicas/estudo-genetico-mostra-por-que-virus-da-covid-19-nao-foi-feito-em-laboratorio/?fbclid=IwAR0vbBpaletAQ52Ru--1MQFs5arfkT7P4DzbrgdowI-QUiYsh20LDJLGBoc>
  25. DOREMALEN, Neeltje van; et. al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 [internet]. *The New Engl J*; 17 mar 2020 [acesso em 28 mar 2020]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973>
  26. BERNSTEIN, Kenneth; et. al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme [internet]. *Pharmacol Rev.*; 20 dec 2012 [acesso em 28 mar 2020]; 65(1):1–46. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565918/>
  27. HAMMING, I; et. al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis [internet]. *The J of Pathology*; 7 may 2004 [acesso em 28 mar 2020]. 203(2): 631-637. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1570>

28. WALLS, Alexandra; et. al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [internet]. Cell press; 9 mar 2020 [acesso em 29 mar 2020]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302622>
29. OU, Xiuyuan; et. al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV [internet]. Nat Commun; 27 mar 2020 [acesso em 28 mar 2020]. 11(1620). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-15562-9>
30. SHEREEN, Muhammad; et. al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses [internet]. J of Adv Research; 16 mar 2020 [acesso em 28 mar 2020]. 24: 91-98. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540#f0005>
31. BARIFOUSE, Rafael. Coronavírus: Entenda como o corpo se defende de ameaças como covid-19 [internet]. BBC News Brasil; 2 mar 2020 [acesso em 02 abr 2020]. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-51683620>