

Artigo revisão integrativa: genômica e proteômica SARS-COV-2

Article integrative review: genomics and proteomics SARS-COV-2

DOI:10.34117/bjdv7n2-374

Recebimento dos originais: 10/01/2021

Aceitação para publicação: 10/02/2021

Mariana Santana Versiani

Graduada em Ciências Biológicas

Mestranda em Biotecnologia

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia / Universidade Estadual de Montes Claros

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: marianaversiani97@gmail.com

Nayara Gonçalves Pereira

Graduada em Farmácia

Mestranda em Biotecnologia

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia / Universidade Estadual de Montes Claros

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: nayarafarm1989@gmail.com

Frederico Santos Barbosa

Graduado em Engenharia Química

Mestre em Biotecnologia

Doutorando em Biotecnologia

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia / Universidade Estadual de Montes Claros

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: frsb@novonordisk.com

Lilian Rejane Pinto Leite

Graduada em Farmácia

Mestranda em Biotecnologia

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia / Universidade Estadual de Montes Claros

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401 - 089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: lilianrejane@hotmail.com

Mauro Aparecido de Sousa Xavier

Doutor em Biologia Molecular

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia / Universidade Estadual de Montes Claros

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais
E-mail: mauro.xavier@unimontes.br

Caio Roberto Soares Bragança

Doutor em Biotecnologia Molecular

Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG)

Endereço: Av. Juca Stockler, 1130 - Belo Horizonte, Bloco 01. CEP: 37900-106.

Passos, Minas Gerais

E-mail: caio.braganca@uemg.br

Viviane Castelo Branco Reis

Doutora em Biologia Molecular

Universidade do Brasília (UnB)

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Instituto de Biologia, Laboratório de Biologia Molecular Bloco K 1º andar. CEP 70910-900. Brasília DF

E-mail: vivianecastelo@gmail.com

Alessandra Rejane Ericsson de Oliveira Xavier

Doutora em Biologia Molecular

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia / Universidade Estadual de Montes Claros

Endereço: Campus Universitário Darcy Ribeiro. Avenida Dr. Rui Braga, s/n, Vila Mauricéia, Prédio 7, sala 201. CEP: 39401-089. Montes Claros, Minas Gerais

E-mail: ericsson_aerc@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: O combate à pandemia da COVID-19 decretada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) tem impulsionado pesquisas científicas em todo o mundo, como ou entre eles, a caracterização de aspectos da genômica e proteômica relacionados ao SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 é responsável por ocasionar doenças respiratórias e entéricas, sendo associado às infecções agudas e graves do trato respiratório e tem mostrado um impacto significativo na saúde humana global. A análise das ômicas fornece informações importantes da evolução do vírus, um dado importante para o desenvolvimento de vacinas eficazes. Métodos: Este artigo foi desenvolvido utilizando-se o método de revisão integrativa a partir de buscas na literatura nos seguintes bancos de dados: PubMed, site de buscas mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina (NLM[®]) dos Estados Unidos; na PeerJ, revista científica de acesso aberto com revisão por pares e na Science Direct, plataforma para acesso a revistas científicas. Resultados: Os resultados foram compostos por onze artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Destes, oito foram encontrados na base de dados PubMed, um na PeerJ e dois na Science Direct. Conclusões: As variações relatadas do vírus, indicam o grande potencial de ocorrência de mutação através de exclusões e recombinações genômicas, as quais são fatores relevantes e que podem gerar desafios para o desenvolvimento de vacina.

Palavras-chave: Genômica, Proteômica, SARS-CoV-2, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: The fight against the COVID-19 pandemic decreed by the World Health Organization (WHO) has driven scientific research around the world, particularly, to characterize aspects of genomics and proteomics related to SARS-Cov-2. SARS-Cov-2 is responsible for causing respiratory and enteric diseases, being associated with acute and severe infections of the respiratory tract and has shown a significant impact on global human health. **Methods:** This article was developed using the integrative review method from searches in the literature in the following databases: Pubmed, a search site maintained by the National Library of Medicine (NLM®) in the United States; at PeerJ, open access scientific journal with peer review and Science Direct, platform for access to scientific journals. **Results:** The results were composed of eleven scientific articles, selected by the previously established inclusion criteria. Of these, eight were found in the Pubmed database, one in PeerJ and two in Science Direct. **Conclusions:** The reported variations of the virus indicate the great potential of mutation occurrence through genomic exclusions and recombinations, which are relevant factors and can generate challenges for vaccine development.

Keywords: Genomic, Proteomic, SARS-CoV-2.

1 INTRODUÇÃO

O estudo da genômica está relacionado ao mapeamento do genoma. Este é considerado uma unidade estrutural e informativa, representando a sequência completa de DNA de um organismo, que codifica um amplo conjunto de capacidades funcionais e, juntamente com outras fontes de informação produzem e mantêm o organismo. Após o desenvolvimento da tecnologia de alto desempenho no campo das ômicas, é possível determinar gênero e espécie de organismos, detectar mutações, analisar os genes, seus transcritos (transcriptômica), as proteínas (proteoma), os metabolitos (metaboloma) dentre outros. Neste sentido, a proteômica está relacionada à identificação e avaliação da função das diferentes proteínas do organismo encontradas em diferentes condições (Youssef; Budd; Bielawski, 2019).

A COVID-19, doença respiratória humana emergente semelhante à pneumonia, surgiu em Wuhan, província de Hubei, na China, em dezembro de 2019, tem como agente causador o SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2) (Figura 1), pertence à família *Coronaviridae* do gênero *Betacoronavirus* (Lokmana *et al.*, 2020). *Atualmente, os casos confirmados no mundo alcançam em torno de 72 milhões e os óbitos mais de 1 milhão* (Ministério da Saúde, 2020), com tendência ao crescimento.

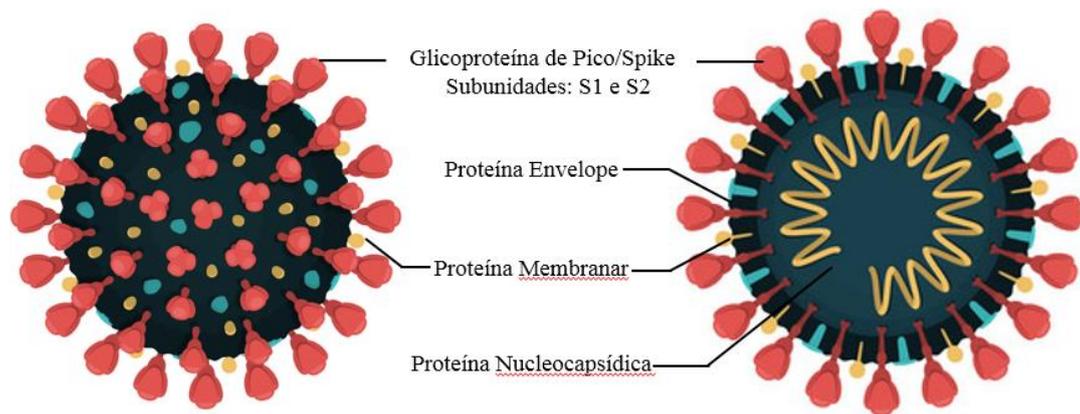


Figura 1: Estrutura Do SARS-CoV-2 contendo quatro proteínas estruturais: glicoproteína de Pico ou Spike (S) dividida em duas subunidades (S1 e S2), proteína Envelope (E), proteína Membrana (M) e proteína Nucleocapsídica (N) (Naqvia *et al.*, 2020; Islam *et al.*, 2020). Fonte: adaptada de www.vectorstock.com

O sequenciamento do genoma do SARS-CoV-2 evidenciou intensa relação ao SARS-CoV e MERS-CoV no que diz respeito à identidade sequencial (80%) dos vírus, como também, enzimas essenciais e proteínas estruturais (90%) (Jiang *et al.*, 2020; Davidson *et al.*, 2020). Adicionalmente, a sequência do genoma possibilitou explorar a predição da transcrição viral e o registro das ORFs (fase de leitura aberta) (Islam *et al.*, 2020; Davidson *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é caracterizado como vírus de RNA de fita simples com envelope contendo um genoma compacto de aproximadamente 30 kb que codifica diversas ORFs, como ORF1ab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 e ORF10 localizados na região 3' (Hoque *et al.*, 2020; Mousavizadeh; Ghasemi, 2020). Essas ORFs são responsáveis por codificarem algumas proteínas, tais como: a poliproteína replicase, proteína S, proteína E, proteína M, proteína N, proteínas acessórias e outras proteínas não estruturais (NSP) (Hoque *et al.*, 2020; Toyoshima *et al.*, 2020).

A glicoproteína S, presente no SARS-CoV-2 desempenha papel importante na interação com o hospedeiro. Por outro lado, as proteínas NSP são geradas a partir da clivagem de poliproteínas virais ORF1ab, que facilitam a replicação e a transcrição viral quando se unem (comentário 4) (Badua; Baldo; Medina, 2020; Sheree *et al.*, 2020). Já a RNA polimerase, conhecida, também, como NSP12, possui como principal função regular a síntese do RNA viral (Sheree *et al.*, 2020; Toyoshima *et al.*, 2020; Davidson *et al.*, 2020).

As semelhanças do SARS-CoV-2 com o SARS-CoV são muitas, dentre as quais a similaridade proteômica, fato que sugere que o SARS-CoV-2 pode utilizar dos mesmos mecanismos para infectar as células hospedeiras, ou seja, através da ligação de alta

afinidade entre o domínio de ligação ao receptor (RBD), localizado na proteína S, e a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente na célula a ser infectada (Jiang *et al.*, 2020).

O novo coronavírus exibe mecanismos complexos ao expressar informações genéticas, como o sistema de transcrição descontínua através da síntese de fita negativa, conduzida por sequências regulatórias de transcrição definidas (TRS) (Davidson *et al.*, 2020). As poliproteínas estão relacionadas a esses mecanismos e são processadas durante a pós-tradução por meio de proteases codificadas por vírus com intuito de fornecer proteínas que estarão relacionadas com a síntese de RNA e evasão viral (Islam *et al.*, 2020; Davidson *et al.*, 2020; Chin Wu, 2020).

De fato, o SARS-CoV-2 é um novo vírus que afeta o trato respiratório inferior e tem mostrado um impacto significativo na saúde humana global. Vários estudos científicos estão sendo desenvolvidos para caracterizar o potencial genômico e proteômico deste vírus. Esta revisão integra referências bibliográficas com abordagem de estudos experimentais e não experimentais sobre os aspectos da genômica e proteômica relacionados ao SARS-CoV-2. Coletou-se e avaliou-se os diversos achados científicos além de relacionar as consequências de suas descobertas para a sociedade neste momento pandêmico.

2 MÉTODOS

Este artigo foi desenvolvido utilizando-se o método de revisão integrativa, delineamento que possibilita a síntese do estado do conhecimento de achados em fontes disponíveis na literatura científica sobre um fenômeno em investigação, a fim de identificar lacunas de conhecimento existentes que precisam ser preenchidas a partir da realização de novos estudos (Santana; Paiva; Magro, 2019; Zimmermann; Siqueira; Bohomol, 2020).

DESENHO DO ESTUDO

A elaboração desta revisão seguiu a seguinte estruturação metodológica: 1) definir bancos de dados e parâmetros de inclusão e exclusão dos artigos 2); Coleta e organização dos dados.

BANCOS DE DADOS E PARÂMETROS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Realizou-se uma busca literária nos seguintes bancos de dados: PubMed, site de buscas mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina (NLM®) dos Estados Unidos; na PeerJ, revista científica de acesso aberto com revisão por pares e na Science Direct, plataforma para acesso a revistas científicas. Como critério de inclusão e exclusão para seleção dos artigos foram definidos: artigos publicados em inglês; artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados entre 2019 e 2020.

COLETA E ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

Para sistematizar a busca nas bases de dados, elencaram-se os seguintes descritores: “*Genomic and SARS-CoV-2*”; “*Proteomic and SARS-CoV-2*”. A análise e síntese dos dados retirados dos artigos foram realizadas de forma descritiva, de forma a reunir o conhecimento publicado sobre o assunto abordado nesta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resultado da busca para esta revisão foi composto por onze artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Destes, oito foram encontrados na base de dados PubMed, um na PeerJ e dois na Science Direct. O quadro 1 representa as especificações de cada um dos artigos. Pode-se perceber um grande número de artigos científicos publicados sobre o tema desta revisão, considerando o curto intervalo de tempo da busca, o que evidencia o atual interesse a cerca deste assunto. Nesse contexto, aborda-se os principais aspectos da genômica e proteômica relacionados ao SARS-CoV-2.

Quadro 1. Artigos levantados nas bases de dados PubMed, PeerJ e Science Direct sobre genômica e proteômica relacionadas ao SARS-CoV-2.

Procedência	Título do artigo	Autores	Periódico (vol, nº, pág, ano)	Considerações / Temática
PubMed	Exploring the genomic and proteomic variations of SARS-CoV-2 spike glycoprotein: A computational biology approach	Lokmana, S.M. <i>et al.</i>	Infection, Genetics and Evolution. 84: 1567-1348, may 2020.	Trata-se de uma análise de 320 sequências genômicas do SARS-Cov-2, com intuito de identificar mutações entre os genomas disponíveis assim como das variações de aminoácidos na glicoproteína S (Spike).
PubMed	Characterisation of the transcriptome and proteome of SARS-CoV-2 reveals a cell passage induced in-frame deletion of the furin-like cleavage	Davidson, A.D. <i>et al.</i>	Genome Med . 12: 68, jul 2020.	Relata-se s caracterização rápida dos cenários transcriptômico, proteômico e fosfoproteômico do SARS-CoV-2, a fim de fornecer uma descrição fundamental do seu potencial genômico e proteômico.

	site from the spike glycoprotein			
PubMed	Genome-wide analysis of SARS-CoV-2 virus strains circulating worldwide implicates heterogeneity	Islam, M.R. <i>et al.</i>	Sci Rep. 10 (1): 14004, ago 2020.	Aborda espectros mutacionais de todo genoma incluindo nucleotídeos, aminoácidos e mutações de deleção em 2.492 genomas de SARS-CoV-2.
PubMed	Genomic and Proteomic Mutation Landscapes of SARS-CoV-2	Badua, C.L.D.C.; Baldo, K.A.T.; Medina, P.M.B.	J Med Virol. 10: 1002, set. 2020.	Este estudo fornece uma visão geral das características de mutação nas regiões de codificação e não-codificação do genoma SARS-Cov-2, bem como as mutações nas proteínas traduzidas.
PubMed	Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets	Bojkova, D. <i>et al.</i>	Nature. 583: 469-472, mai. 2020.	Neste estudo, baseia-se na utilização de Translatoma quantitativo e proteômica de proteoma para obter um perfil imparcial da resposta celular à infecção por SARS-CoV-2 em células humanas.
PubMed	Genomic characterization and phylogenetic analysis of SARS-COV-2 in Italy	Zehender, G. <i>et al.</i>	J Med Virol. 92 (9): 1637-1640. Mar 2020	Caracterização molecular e análise filogeneticamente de três genomas completos de SARS -CoV- 2 isolados de três dos primeiros 16 pacientes observados na Itália, nenhum dos quais relatou uma história recente de viagens ao exterior.
PubMed	Geographic and Genomic Distribution of SARS-CoV-2 Mutations	Mercatelli, D.; Giorgi, M.F.	Frontiers in Microbioly. 11 (1800). Jul 2020	Neste artigo, realizou um estudo comparativo entre mais de 48.000 genomas SARS-CoV-2 completos e relatou-se todas as mutações.
ScienceDirect	Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis	Mousavizadeh, L.; Ghasemi, S.	Journal of Advanced Research. 24: 91-98. Mar 2020	Este artigo destaca os mais importantes recursos do SARS-CoC-2 em comparação com outros Betacoronavírus.
PeerJ	Genomic diversity and evolution, diagnosis, prevention, and therapeutics of the pandemic COVID-19 disease	Hoque, M.N. <i>et al.</i>	PeerJ. Jul 2020	Esta revisão atualiza o conhecimento atual sobre a origem, evolução genômica, desenvolvimento das ferramentas diagnósticas e os medicamentos preventivos ou terapêuticos do COVID-19.
PubMed	SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19	Toyoshima, Y. <i>et al.</i>	Journal of Human Genetics. 65; 1075 – 1082. Jul 2020	Neste estudo, investigou-se 12.343 sequências do genoma do SARS-CoV-2 isoladas de pacientes em seis áreas geográficas, na qual, identificados um total de 1234 mutações e comparou-as com a sequência de referência do SARS-CoV-2
ScienceDirect	Phylogenomic proximity and comparative proteomic analysis of SARS-CoV2	Prathiviraj, R.; Kiran, G.S.; Selvin, J.	Gene reports 20 (2020) 100777	Descreve um estudo da árvore filogenômica e filogeográfica dos conjuntos de dados fornecendo um novo caminho para pesquisas científicas atuais relacionadas ao coronavírus

O novo coronavírus possui números variáveis de pequenas ORFs presentes entre os vários genes conservados (ORF1ab, pico, envelope, membrana e nucleocapsídeo) e a jusante do gene do nucleocapsídeo em diferentes linhagens. A glicoproteína S de membrana tipo I constitui os peplômeros e é o principal indutor de anticorpos neutralizantes. Genes para as principais proteínas estruturais em todos os coronavírus

ocorrem no sentido 5' → 3' como S, E, M e N, como apresentado na Figura 2 (Mousavizadeh; Ghasemi, 2020).

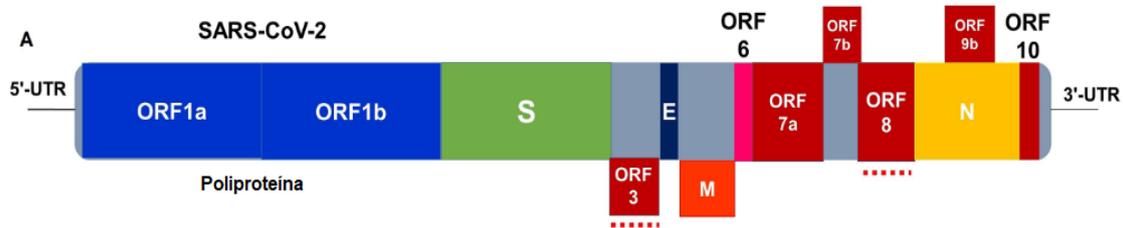


Figura 2: Organização do genoma de (A) SARS-CoV-2. Fonte adaptada de Hoque *et al.*, 2020. O genoma desse vírus compreende a região 5' não traduzida (5'-UTR), poliproteína com ORF1a/b (caixa azul) representando proteínas não estruturais (NSP) para replicação, proteínas estruturais, incluindo glicoproteína S (caixa verde), proteína E (caixa azul escura), proteína M (caixa laranja) e proteína N (caixa amarela), proteínas acessórias, como ORF3a/b (caixas vermelhas), ORF5 (caixa preta) (comentário 10), ORF6 (caixa rosa), ORF7a/b, ORF8a/b, ORF9b e ORF10 (caixas vermelhas), e a região 3'- não traduzida (3'-UTR).

De acordo com Hoque *et al.* (2020), observações abrangentes de todo o genoma viral demonstraram a existência de quantidade considerável de mutações em nucleotídeos e em resíduos de aminoácidos e também substituições e/ou deleções em diferentes posições do Genoma. Alterações conformacionais na estrutura da proteína e elementos cis-atuantes não traduzidos são importantes para o estudo sobre virulência, patogenicidade e transmissibilidade do vírus causador da COVID-19.

Conforme descrito no trabalho de Davidson *et al.* (2020), o local de clivagem da furina orienta a fragmentação da glicoproteína S em subunidades funcionais durante a entrada ou saída do vírus das células. Este fator pode estar associado à patogênese e zoonose do SARS-CoV-2. O sítio de clivagem da furina é um dos principais alvos da produção de vacina, no entanto, esta e outras proteínas podem sofrer mutações, visto que foi possível detectar uma deleção neste sítio de clivagem. Estas variações podem promover diferentes níveis de virulência, mortalidade e morbidade e, por isso, os estoques de vírus mantidos para pesquisas devem ter a sequência do genoma viral monitorada. Além disso, há uma descrição do perfil de transcrição, tradução e de locais de fosforilação do SARS-CoV-2, ressaltando o grande potencial de ocorrência de mutação através de exclusões e recombinações genômicas, fatores relevantes que podem gerar desafios para o desenvolvimento da vacina.

O estudo realizado por Toyoshima *et al.* (2020) avaliou as possíveis causas para a diferença no número de infectados, morte e taxa de mortalidade pelo coronavírus que varia de país para país. Neste estudo, sequências do genoma do SARS-CoV-2 isolados de vários pacientes de 28 países do mundo foram comparadas com a sequência referência

deste vírus, o que evidenciou a presença de um grande número de mutações. Foram identificadas associações significativas de algumas variantes do genoma do vírus com as taxas de fatalidade, considerando as mutações do genoma do SARS-CoV-2, o estado de vacinação com BCG e os genótipos HLA. Foram identificados que a poliproteína ORF1ab 4715L e variações da proteína S 614G, com um forte desequilíbrio de ligação, evidenciaram correlações positivas significativas com as taxas de fatalidade. A frequência da variante S 614G apresentou uma tendência de associação com a maior taxa de letalidade nos países vacinados com BCG; e a frequência de vários alelos HLA, incluindo HLA-A * 11: 01 foram significativamente associados às taxas de mortalidade. Desta forma, os dados deste estudo explicam uma parte das diferenças da infecção pelo SARS-CoV-2, considerando a suscetibilidade à infecção, gravidade da doença e taxas de mortalidade relacionadas ao COVID-19 entre vários países.

Conforme Prathiviraj; Kiran e Selvin (2020), a infecção causada pelo SARS-CoV-2 pode-se desenvolver de formas diferentes, pode ser mais grave em alguns e até levar a morte em pacientes com o sistema imune deficiente. Uma árvore filogenômica e filogeográfica foi construída a partir dos dados coletados, demonstrando uma relação evolutiva entre as cepas geográficas. A partir deste estudo, que considerou isolados semelhantes a coronavírus de morcego e Pangolin foi possível identificar que o SARS-CoV-2 evoluiu de coronavírus semelhante ao SARS de morcego.

A ciência em volta dos estudos sobre a COVID-19 ganhou foco especialmente sobre variações proteômicas e genômicas detectadas em diferentes cepas investigadas. Sabe-se, atualmente, que existem regiões extremamente conservadas nas diferentes cepas do SARS-CoV-2 identificadas até o momento, porém, existem também várias mutações identificadas em cepas isoladas de diferentes localizações geográficas da mesma forma que também existem variações quando são realizadas comparações de sequências identificadas em diferentes recortes temporais do início da pandemia até o momento (2019-2020).

Muitos estudos surgem, portanto, realizando análises de genomas completos e quase completos das cepas disponíveis em banco de dados como o GISAID. A importância desses estudos concentra-se, especialmente, em auxiliar a investigação de algum método para realizar a inibição da infecção viral através de diferentes vias potenciais e estimulando pesquisas que podem apresentar alternativas terapêuticas contra o vírus. O SARS-CoV-2 apresenta regiões de instabilidade genômica responsáveis por produzir variantes de deleções de proteínas não estruturais e acessórias (Islam *et al.*,

2020; Hoque *et al.*, 2020), essa peculiaridade possibilita que essas proteínas apresentem alterações frequentes relacionadas a codificação, resultando em uma maior variabilidade genômica de espécimes do vírus (Toyoshima *et al.*, 2020; Mercatelli; Giorgi, 2020) (comentário 19). Em análises relacionadas com as variações dos aminoácidos, evidenciou-se características estruturais de diferentes domínios da proteína S (Lokmana *et al.*, 2020). As variações encontradas promovem efeitos diversos sobre a estrutura da proteína resultando em mudanças na estabilidade, o que favorece maior interação com o receptor do vírus e diversidade conformacional. Essas variações podem exercer função essencial durante a adaptação geoclimática a novos ambientes (Islam *et al.*, 2020; Lokmana *et al.*, 2020).

Em relação à influência geográfica e temporal no desenvolvimento do potencial de virulência do SARS-CoV-2, pôde-se observar trabalhos como o de Islam *et al.* (2020), que através do banco de dados GISAID, analisaram 2.492 sequências de genomas completos ou quase completos de cepas do SARS-CoV-2, aos quais encontravam-se disponíveis no banco de dados até a data de 30 de março de 2020. Grandes quantidades de variações no genoma do vírus em regiões traduzidas e não traduzidas foram identificadas, incluindo alterações em sequências codificantes de proteínas, como por exemplo, a ORF8, ORF7a, poliproteína ORF1ab, ORF10 e 3'-UTR, e em algumas cepas da região de Shanghai havia variações para uma substituição de lisina por arginina (comentário 20). Outro aspecto interessante foram os resultados para as comparações genômicas e proteômicas das cepas a nível geográfico, no qual as análises epidemiológicas preliminares indicaram maior frequência de mutações em aminoácidos na Europa (43,07%), Ásia (38,09%) e América do Norte (29. 64%), sendo que a taxa de letalidade foi maior nos países europeus de clima temperado como Itália e Espanha, por exemplo.

Em concordância com os resultados apresentados anteriormente por Islam *et al.* (2020), as pesquisas de Badua; Baldo e Medina (2020) objetivando melhorar o entendimento da patogênese do novo SARS-Cov-2 através de análises filogenéticas, demonstraram que há mutações no genoma levando a alterações no proteoma do SARS-CoV-2, de isolados na China, Estados Unidos e outros países, em recorte temporal de dezembro de 2019 a março de 2020 e dezembro de 2019 a maio de 2020, o que indica preocupantes mutações em escalas geográficas entre 2019-2020. Foi utilizado o software MAFFT através do qual três clados principais foram identificados. Um clado menor no qual apresentavam variações em ORF, tal como a ORF8. Foram evidenciadas diferenças

genômicas e proteômicas em 5 amostras chinesas. Uma variação denominada P6810S, foi identificada no período de desenvolvimento do referido trabalho. Segundo os autores, no período de dezembro de 2019 a maio de 2020 identificou-se cerca de 674 mutações em nucleotídeos nas amostras analisadas, incluindo mutações gênicas das glicoproteínas **S** (Spike), Proteína 3a, proteína M, ORF6 e ORF10 na China. Nos Estados Unidos, foram encontradas substituições de resíduos de aminoácidos nas proteínas M e da proteína codificada pela ORF7a, enquanto que em outras regiões geográficas, houveram mutações que levaram à alterações nas proteínas M e da proteína codificada pela ORF6. Em conclusão, o artigo de Badua; Baldo e Medina (2020), assim, como outros trabalhos, destaca-se a importância de verificar possíveis variações em nucleotídeos e resíduos de aminoácidos no SARS-CoV-2 dependendo da variação geográfica a fim de que possam ser desenvolvidas medidas eficientes para o tratamento da COVID-19.

Ainda sobre as variações genômicas e proteômicas em cepas identificadas na Europa, destaca-se o trabalho de Zehender *et al.* (2020), que construíram um relatório com ênfase na caracterização molecular e análises filogenéticas do genoma dos três primeiros vírus SARS-CoV-2 isolados de três pacientes que apresentaram síndrome respiratória aguda grave, Coronavírus 2, na região de Lombardia (Itália) no início da pandemia. Os resultados obtidos indicam que, possivelmente, já havia circulação de cepas do vírus antes dos primeiros casos de pneumonia serem relatados na China e, que as sequências analisadas dessas três cepas isoladas na Itália, estão intimamente relacionadas entre si, tal como, sequências de outras cepas isoladas em outros países, como Alemanha, México e Brasil, por exemplo. A hipótese levantada sobre o real momento em que o vírus, provavelmente, chegou ao país, pode ter suas respostas presentes na análise da raiz do clado A das três sequências italianas investigadas no estudo, essa raiz no clado A poderia ser do mês de janeiro de 2020, o que provavelmente estaria relacionado com o início do surto ocorrido na Alemanha, em que uma mulher vinda de Xangai, para uma reunião de negócios, testada posteriormente positiva para o COVID-19, teria estado na Alemanha de 20 a 24 de janeiro. Esses estudos atentam, também, não somente para as mutações em si, mas para a possível disseminação do SARS-CoV-2 por diversos países, antecedentes ao momento em que foram registrados oficialmente pelas autoridades de saúde.

Bojkova *et al.* (2020) inicia seu trabalho tratando sobre os aspectos envolvendo especialmente os mecanismos de disseminação e estabelecimento da infecção no hospedeiro e discute ao longo do trabalho sobre a forma acelerada da replicação viral nas células hospedeiras. Os experimentos realizados pelos autores investigaram os inibidores

de tradução que bloqueiam replicação, no qual foram identificadas taxas de tradução para 5 proteínas virais. Neste estudo foi observado um aumento na maquinaria de tradução do hospedeiro e enriquecimento em componentes como *splicing* e síntese de bases nitrogenadas. Sobre tais aspectos, a replicação do SARS-CoV-2 foi sensível à inibição da tradução impedindo a replicação viral.

Lokman *et al.* (2020) revelaram aspectos de variações no SARS-CoV-2, porém, com maior foco na glicoproteína S, tal como RBD, no qual percebeu-se que o resíduo de arginina carregado positivamente sofreu alteração para o resíduo de isoleucina, neutro e menor, o que pode estar diretamente relacionado na forma como o receptor viral pode interagir com a célula hospedeira, além de afetar a interação da proteína S com outras moléculas. Além disso, foram identificadas as variações que alteravam entre os resíduos alanina por valina e ácido aspártico por tirosina na hélice alfa do domínio HR1 (esse domínio está relaciona-se com a fusão e entrada viral na célula hospedeira). Outra questão importante abordada no artigo foi sobre a virulência do SARS-CoV-2 que quando comparado ao SARS-CoV revelou ser mais elevada. Foi abordada uma nova característica correspondente ao sítio de clivagem da protease de furina adicional (PRRARS) no domínio S1/S2 do vírus, que por sua vez, apresentou-se conservado entre as 320 sequências reveladas no estudo. De forma geral, tais mecanismos estão associados à patogênese e virulência da COVID-19.

Levantando o questionamento de qual a origem dos fenômenos indutores de mutação no SARS-CoV-2 e qual a relação destes com a resposta imune do hospedeiro, o trabalho de Mercatelli & Giorgi (2020) reuniu 48.635 genomas completos de SARS-CoV-2 que foram analisados e comparados entre si, além de serem comparados ao genoma de referência Wuhan NC_045512.2. As análises comparativas baseadas em genomas montados demonstraram uma média de 7,23 mutações por amostra sendo que o principal tipo de mutação identificado no estudo foram transições de nucleotídeo único, nesse aspecto haveriam clados caracterizados por especificidades geográficas e genômicas. Diante dessas especificidades de clados, o clado G (observado na Europa) apresentaria mutação na proteína S D614G. As transições de nucleotídeo único prevalente segundo os autores, estão provavelmente associadas a problemática da eficiência da RNA polimerase dependente de RNA viral ou ainda pelo próprio mecanismo de defesa do hospedeiro que poderia desencadear mecanismos de edição de RNA.

4 CONCLUSÃO

O surgimento da linhagem patogênica SARS-CoV-2 na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019, e sua rápida disseminação global criou uma emergente preocupação na saúde mundial. Sequências do genoma de grande número de cepas de SARS-CoV-2 foram publicados, e dados de pesquisas relacionadas ao novo vírus tem sido disponibilizado publicamente.

Sabe-se que o novo coronavírus exhibe mecanismos complexos ao expressar informações genéticas, com regiões de instabilidade que propicia variantes e alterações frequentes relacionadas a codificação, resultando, desta forma, em uma maior variabilidade genômica de espécimes do vírus. Essas evidências apontam que essas variações podem exercer função essencial durante a adaptação geoclimática a novos ambientes.

Avaliações do genoma de uma ampla gama de sequências revelaram um número considerável de mutações em todo o genoma SARS-CoV-2. Além disso, a identificação das mudanças conformacionais em proteína mutada são importantes fatores correlacionados a virulência, patogenicidade e transmissibilidade do SARS-CoV-2.

Esta revisão resumiu novos conhecimento sobre genômica, proteômica, evolução do genoma, sob múltiplas perspectivas, com o objetivo de obter uma melhor compreensão geral de aspectos relevantes da doença causada pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

BADUA, C.L.D.C.; BALDO, K.A.T.; MEDINA, P.M.B. Genomic and Proteomic Mutation Landscapes of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 1–20, set 2020. Dóci: <<https://doi.org/10.1002/jmv.26548>> Acesso em 16/12/2020

BOJKOVA, D.; KLANN, K.; KOCH, B.; WIDERA, M.; KRAUSE, D.; CIESEK, S.; CINATL, J.; MÜNCH, C. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature.* V. 583: 469–472, may 2020. Dóci: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2332-7> Acesso em: 16/12/2020

CHIN WU, S. Progress and Concept for COVID-19 Vaccine Development. *Biotechnol J.* V. 15 (6), Mai 2020. Dóci: <[10.1002/biot.202000147](https://doi.org/10.1002/biot.202000147)> Acesso em 15/12/2020

DAVIDSON, A.D.; WILLIAMSON, M.K.; LEWIS, S.; SHOEMARK, D.; CARROLL, M.W.; HEESOM, K.J.; ZAMBON, M.; ELLIS, J.; LEWIS, P.A.; HISCOX, J.A.; MATTHEWS, D.A. Characterisation of the transcriptome and proteome of SARS-CoV-2 reveals a cell passage induced in-frame deletion of the furin-like cleavage site from the spike glycoprotein. *Genome Med.* V. 12 (68), jul 2020. Dóci: <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00763> Acesso em 15/12/2020

HOQUE, M.N.; CHAUDHURY, A.; AKANDA, M.A.M.; HOSSAIN, M.A.; ISLAM, M.T. Genomic diversity and evolution, diagnosis, prevention, and therapeutics of the pandemic COVID-19 disease. *PeerJ.* V. 8. 2020. Dóci: <<http://doi.org/10.7717/peerj.9689>>. Acesso em 14/12/2020.

ISLAM, M.R.; HOQUE, M.N.; RAHMAN, M.S.; UL ALAM, A.S.M.R.; AKTHER, M.; PUSPO, J.A.; AKTER, S.; SULTANA, M.; CRANDALL, K.A.; HOSSAIN, M.A. Genome-wide analysis of SARS-CoV-2 virus strains circulating worldwide implicates heterogeneity. *Sci Rep.* V. 10: 14004. Aug 2020. Dóci: <[10.1038 / s41598-020-70812-6](https://doi.org/10.1038/s41598-020-70812-6)>. Acesso em: 15/12/2020

JIANG, H.W.; LI, Y.; ZHANG, H.N.; WANG, W.; YANG, X.; QI, H.; LI, H.; MEN, D.; ZHOU, J.; TAO, S.C. SARS-CoV-2 proteome microarray for global profiling of COVID-19 specific IgG and IgM responses. *Nature communications,* V 11 (1): 3581, jul. 2020. Dóci: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17488-8> Acesso em: 13/12/2020

LOKMANA, S.M.; RASHEDUZZAMANA, M.; SALAUDDINA, A.; BARUAA, R.; TANZINAA, A.Y.; RUMIA, M.H.; HOSSAINA, M.I.; SIDDIKIB, A.M.A.M.Z.; MANNANA, A.; HASAN, M.M. Exploring the genomic and proteomic variations of SARS-CoV-2 spike glycoprotein: A computational biology approach. *Infection, Genetics and Evolution.* V 84: 1567-1348. Jun 2020. Dóci: <<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104389>> Acesso em: 13/12/2020

MERCATELLI, D.; GIORGI, F.M. Geographic and Genomic Distribution of SARS-CoV-2 Mutations. *Front. Microbiol.* V. 11 (1800), July 2020. Dóci: <<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01800>> Acesso em 13/12/2020

MESSINA, F.; GIOMBINI, E.; AGRATI, C.; VAIRO, F.; BARTOLI, T.A.; MOGHAZI, S.A.; PIACENTINI, M.; LOCATELLI, F.; KOBINGER, G.; MAEURER, M.; ZUMLA, A.; CAPOBIANCHI, M.R.; LAURIA, F.N. COVID-19: viral–host interactome analyzed by network based-approach model to study pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *Journal*

of Translational Medicine, 18: 233. *J Transl Med*, 2020; 18: 233. Publicado online em 10 de junho de 2020. Doi: <10.1186 / s12967-020-02405-w> Acesso em: 15/12/2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Paineis de Monitoramento COVID-19. 2020. Extraído de: <<http://plataforma.saude.gov.br/coronavirus/covid-19/>> Acesso em: 14/12/2020

MOUSAVIZADEH, L.; GHASEMI, S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Mar 31. Dóci: <10.1016/j.jmii.2020.03.022> Acesso em 13/12/2020

NAQVIA, A.A.T.; FATIMA, B.K.; MOHAMMADA, T.; FATIMA, C.U.; SINGHD, I.K.; SINGHE, A.; ATIFF, S.M.; HARIPRASAD, G.G.; HASANH, G.M.; HASSAN, M.I. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *BBA - Molecular Basis of Disease*. V 1866 (10), October 2020. Dóci: <<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>> Acesso em 14/12/2020

PRATHIVIRAJ, R.; KIRAN, G.S.; SELVIN, J. Proximidade filogenômica e análise proteômica comparativa de SARS-CoV-2. *Gene Reports*. V. 20, julho, 2020. Dóci: <<https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100777>> Acesso em 19/12/2020

SANTANA, B.S.; PAIVA, A.A.M.; MAGRO, M.C.D.S. Skill acquisition of safe medication administration through realistic simulation: an integrative review. *Rev Bras Enferm*. V. 21 (5), dezembro, 2020. Dóci: <10.1590/0034-7167-2019-0880> Acesso em 19/12/2020.

SHEREEN, M.A.; KHAN, S.; KAZMI, A.; BASHIR, N.; SIDDIQUE, R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. V 24: 91-98, July 2020. Dóci: <<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>> Acesso em: 14/12/2020

TOYOSHIMA, Y.; NEMOTO, K.; MATSUMOTO, S.; NAKAMURA, Y.; KIYOTANI, K. SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. *Journal of Human Genetics*. V 65: 1075–1082. July 2020. Dóci: <<https://doi.org/10.1038/s10038-020-0808-9>> Acesso em: 15/12/2020.

ZEHENDER, G.; LAI, A.; BERGNA, A.; MERONI, L.; RIVA, A.; BALOTTA, C.; TARKOWSKI, M.; GABRIELI, A.; BERNACCHIA, D.; RUSCONI, S.; RIZZARDINI, G.; ANTINORI, S.; GALLI, M. Genomic characterization and phylogenetic analysis of SARS-COV-2 in Italy. *Journal of Medical Virology*. V. 92, n. 9, p. 1637–1640, set. 2020. Dóci: <<https://doi.org/10.1002/jmv.25794>> Acesso em: 18/12/2020

ZIMMERMANN, G.D.S.; SIQUEIRA, L.D.; BOHOMOL, E. Lean Six Sigma methodology application in health care settings: an integrative review. *Rev Bras Enferm*. V. 73, dezembro, 2020. Dóci: <10.1590/0034-7167-2019-0861> Acesso em 18/12/2020

YOUSSEF, N.; BUDD, A.; BIELAWSKI JP. Introduction to Genome Biology and Diversity. Em: Anisimova M. (eds) *Evolutionary Genomics. Methods in Molecular Biology*. V. 1910, p. 3-31, julho, 2019. Dóci: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9074-0_1 Acesso em 19/12/2020.