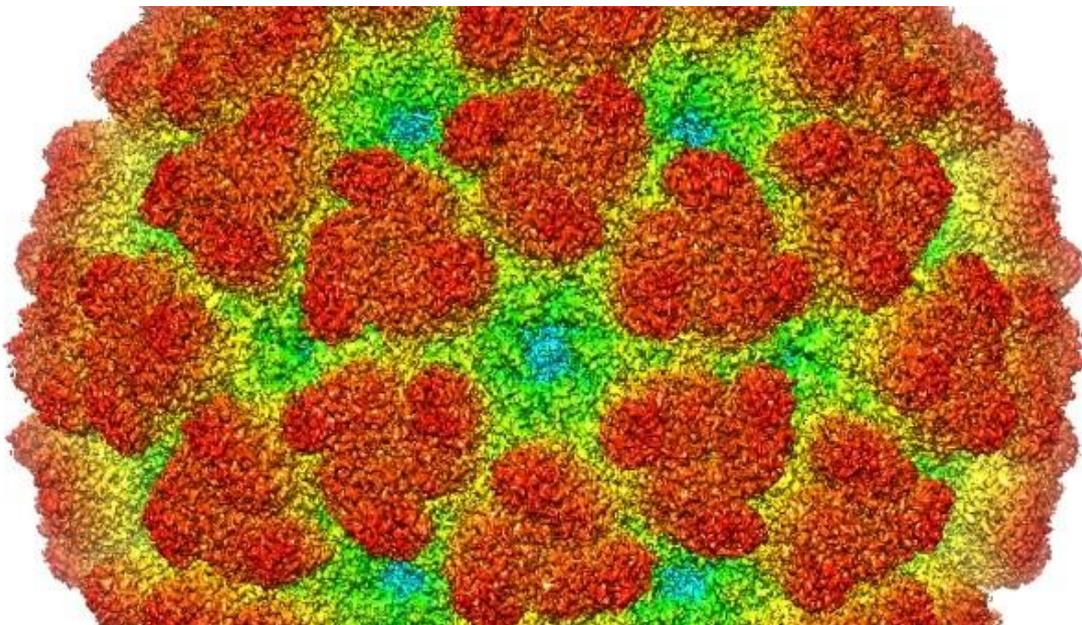




Madrid, miércoles 16 de diciembre de 2020

## Revelada la estructura atómica de una proteína del virus chikungunya clave para su replicación en las células

- Un estudio, con participación del CSIC, muestra las estrategias de camuflaje que utiliza el virus para evadir la respuesta inmune y replicarse en las células infectadas
- El hallazgo permitirá diseñar nuevos fármacos contra la fiebre chikungunya, aún sin tratamiento disponible

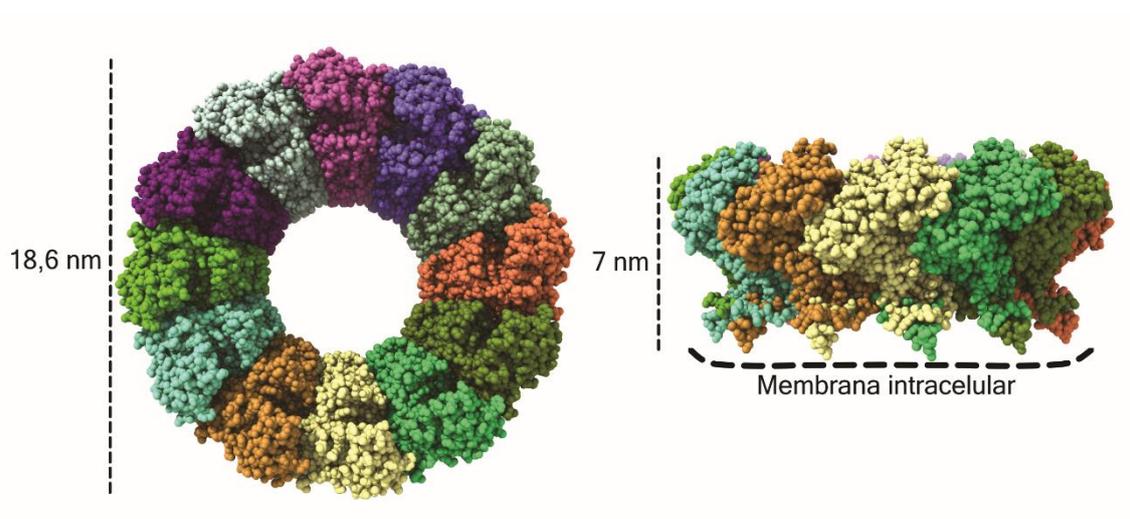


Recreación en 3D del virus chikungunya. / Electron Microscopy Data Bank (EMDB)

Un estudio internacional con participación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha desvelado la estructura atómica de la proteína clave para la replicación del virus de la fiebre chikungunya, una enfermedad tropical transmitida por la picadura del mosquito tigre, cuyos primeros casos de contagio en España fueron detectados de forma aislada en 2019. El alto grado de los detalles atómicos de la estructura de la proteína, obtenidos por los investigadores con técnicas de criomicroscopía electrónica, podría conducir al diseño de moléculas con capacidad

terapéutica contra la enfermedad, ya que en la actualidad no existe vacuna ni tratamiento específico.

El trabajo, fruto de la colaboración entre el [servicio de criomicroscopía electrónica del Centro Nacional de Biotecnología](#) (CNB-CSIC), el Centro Nacional de Investigación Científica de Francia (CNRS), la Universidad de Aix-Marsella (AMU) y el Instituto Nacional de Salud e Investigaciones Medicas de Francia (INSERM), se publica hoy en la revista [Nature](#).



Estructura atómica de los poros del virus del Chikungunya nsP1 con los distintos monómeros mostrados en diferentes colores. Cada átomo está representado como una esfera. En la parte derecha de la imagen se muestra el poro desde una vista frontal y en la izquierda desde una vista lateral. Las dimensiones del poro se indican a la izquierda y los sitios de contacto con la membrana se indican en la parte inferior por líneas discontinuas. **Juan Reguera (CNRS-AMU)**

La fiebre chikungunya se caracteriza por la aparición súbita de fiebre, generalmente acompañada de dolores articulares muy debilitantes. Aunque los síntomas suelen desaparecer en pocos días, se pueden prolongar durante semanas, meses e incluso años. Varias familias virales, entre ellas el virus chikungunya, el dengue o el coronavirus, sitúan sus maquinarias de replicación en las membranas internas de las células infectadas para permitir la producción de ARN viral. La nsP1 (proteína no estructural uno) del virus chikungunya es la responsable de la invasión de estas membranas, así como del camuflaje de los genomas virales, que son confundidos con la información genética de la célula. Esta estrategia evita la degradación del ARN viral y también que se produzca una respuesta de defensa celular frente al virus en los primeros pasos de la infección, haciendo posible su progresión.

El equipo investigador ha empleado técnicas de microscopía electrónica para observar la estructura de la proteína nsP1 con una resolución sin precedentes (hasta 2.6 Angstroms). La molécula forma macrocomplejos de doce proteínas distribuidas en forma de poro que se unen a la membrana celular en el interior de la célula y dan acceso a los compartimentos donde los virus esconden sus genomas. “Los poros controlan el acceso a los orgánulos de replicación viral y aseguran el etiquetado del ARN en su camino hacia el citoplasma. La estructura revela con gran detalle los mecanismos de

unión de las membranas, el ensamblaje de las proteínas y cómo se activa el proceso que conduce al camuflaje del ARN viral”, explica **Juan Reguera**, investigador responsable del proyecto, del INSERM.

## Un mecanismo que también podrían utilizar los coronavirus

Los científicos también han observado que la proteína nsP1 solo es activa cuando se ensambla en las membranas celulares. Este mecanismo regulador le permite hacer el trabajo correcto en el lugar adecuado y redefine los complejos de replicación del virus chikungunya como verdaderos *reactores* capaces de procesar simultáneamente hasta doce moléculas de ARN, lo que podría explicar su alta infectividad.

“Podríamos impedir la proliferación del virus si encontramos la forma de evitar la formación de estos complejos con pequeñas moléculas que interfieran en la unión”, detalla **Reguera**. “Posiblemente los coronavirus utilicen un mecanismo similar, ya que también llevan a cabo la replicación y el camuflaje de sus ARNs en orgánulos membranosos”, añade.

El alto grado de los detalles atómicos de la estructura obtenida podría conducir al diseño de moléculas con capacidad terapéutica. “Los antivirales actuales están diseñados para proteínas individuales o pequeños complejos aislados, la determinación de esta estructura permitirá el análisis de estos antivirales en un contexto fisiológico más real donde la proteína está asociada en macrocomplejos a las membranas, como durante la infección”, apunta **Reguera**.

## Red Mediterránea de estudios de criomicroscopía electrónica

El CNB-CSIC es uno de los pocos centros del sur de Europa que posee la última tecnología de criomicroscopía electrónica. Por este motivo, varios grupos de investigación de Marsella han establecido una Red Mediterránea para el estudio de la criomicroscopía electrónica en Madrid. “Esta colaboración ha sido fundamental para la obtención de estos resultados, y somos muy afortunados de haber tenido acceso a equipos de última generación en España”, afirma **Rhian Jones**, investigadora participante en el trabajo, del CNRS.

**Rocío Arranz**, responsable del servicio de criomicroscopía electrónica en el CNB-CSIC, resalta la colaboración y la obtención de resultados, que demuestran que las inversiones del Ministerio de Ciencia e Innovación y el CSIC en las infraestructuras del centro “sirven para proporcionar el mejor equipo y experiencia técnica a nuestros colaboradores y usuarios para alcanzar los más altos estándares científicos”, concluye.

R. Jones, G. Bragagnolo, R. Arranz, J. Reguera. **Capping pores of alphavirus nsP1 gate membranous viral replication factories.** *Nature*. 2020. [DOI: 10.1038/s41586-020-3036-8](https://doi.org/10.1038/s41586-020-3036-8).