



RESUMEN

En esta actividad los estudiantes analizarán las secuencias de Ebola obtenidas de pacientes en Sierra Leona durante el brote de 2014 en África Occidental. Los alumnos organizarán secuencias en grupos basados en sus similitudes, para determinar la historia de la transmisión del virus. Los estudiantes luego compararán sus resultados con los de los científicos del Instituto Broad de MIT y Harvard, quienes siguieron un procedimiento similar al principio del brote.

CONCEPTOS CLAVE Y OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Los virus acumulan mutaciones en su genoma a medida que se reproducen.
- Dado que las mutaciones se acumulan con el pasar del tiempo, analizar las secuencias de los virus de personas infectadas puede ayudar a los investigadores a rastrear, comprender y tratar enfermedades.

Los alumnos serán capaces de:

- Analizar e interpretar datos de secuencias.
- Desarrollar gráficos para resumir y expresar sus conclusiones.

CONEXIONES CURRICULARES (ESTADOS UNIDOS)

Currículo	Estándares
NGSS (Abril de 2013)	HS-LS-3, HS-LS-4, S.P.4, Cross-cutting Concept: Patterns
Biología de AP (2012-13)	1.A.1, 3.A.1, 3.C.1, 3.C.3, Science Practices 1 and 5
Biología de IB (2016)	5.2, B.4
Ciencias Ambientales de AP (2013)	I.C, II.C, III.B.3

TÉRMINOS CLAVE

Ebola, mutación, brote, virus, secuenciación

REQUISITOS DE TIEMPO

Esta actividad fue diseñada para ser completada en un período de clase de 45 minutos, con tiempo adicional requerido para ver un video y para leer información de fondo. La actividad de extensión opcional requerirá tiempo adicional y puede ser asignada como tarea.

AUDIENCIA SUGERIDA

Esta lección es apropiada para un curso de biología de escuela secundaria (todos los niveles incluyendo AP e IB) y para cursos introductorios a nivel universitario.

CONOCIMIENTOS PREVIOS

- Los estudiantes deberán comprender los mecanismos básicos de la replicación viral: que un virus invade la célula huésped a fin de secuestrar su maquinaria celular y reproducirse.
- Aunque esta actividad no menciona la cladística, los alumnos se beneficiarían de experiencia previa agrupando organismos de acuerdo con propiedades derivadas compartidas, ya que este procedimiento es similar a lo que harán con sus secuencias de virus.



CONSEJOS DIDÁCTICOS

- Antes de realizar esta actividad, haga que los estudiantes vean el video de 8 minutos: Think Like a Scientist: Natural Selection in an Outbreak (Piensa como un científico: La selección natural durante un brote) (<https://www.youtube.com/watch?v=Tq2GhPZvdkU>), que presenta a la genetista computacional Parbis Sabeti y la epidemióloga Lina Moses. Haga también que completen la lectura de fondo: *Introducción al Ebola*.
- En el video Think Like a Scientist: Natural Selection in an Outbreak, los cambios en las secuencias de los virus se interpretan como cambios en la apariencia del virus utilizando dibujos del virus en cuadros de papel. Este video brinda una oportunidad para discutir el desafío de crear representaciones artísticas de procesos científicos. Podría discutir con los alumnos sobre si este es un medio visual efectivo para ilustrar cómo ocurren las mutaciones y cómo algunas mutaciones se propagan mediante la selección natural. Asegúrese de que los estudiantes comprendan que las mutaciones que están observando en esta actividad son cambios en un solo nucleótido en el genoma del virus. Algunos cambios no tendrán efecto alguno en el virus, mientras que otros podrían afectar la estructura o función de proteínas en el virus, pero estos son cambios sutiles con poca probabilidad de afectar la estructura general del virus.
- Sugerencia para imprimir: Imprima las hojas con las secuencias a color y en cartulina para poder reusarlas (se recomienda un juego de secuencias por cada 2-4 alumnos). Asigne la lectura de fondo en formato electrónico o imprima un juego para la clase y reutilícelo. Esta actividad tiene dos partes. En la primera parte los estudiantes agrupan secuencias de virus. En la segunda parte, comparan sus agrupaciones con aquellas realizadas por científicos del Instituto Broad. No entregue a los alumnos la Parte 2 de esta actividad (págs. 3-4) hasta que hayan completado la Parte 1 (págs. 1-2).
- Asegúrese de que los alumnos comprendan que el Ebola es un virus de ARN. Los científicos que estudian el Ebola y otros virus de ARN utilizan la transcripción reversa para copiar el ARN en ADN antes de la secuenciación, así que los datos que los alumnos analizan son de ADN, pero el material genético dentro de las partículas del virus del Ebola es ARN.
- Si ya ha cubierto la evolución en clase, podría recalcar a los estudiantes los paralelos entre el análisis de secuencias que realizaron en esta actividad y el agrupamiento de organismos en base a propiedades derivadas compartidas. En ambos casos se asume parsimonia (ante la igualdad en todo lo demás, la mejor hipótesis es aquella que requiera el menor número de cambios evolutivos) y acumulación de rasgos.

RESPUESTAS

Preguntas de fondo:

1. Considerando lo que viste en el video y lo que discutieron las Dras. Sabeti y Moses, identifica tres factores que contribuyeron al número de individuos infectados durante el brote de Ebola.

Las respuestas de los alumnos variarán, pero podrían mencionar que el virus tiene una ventaja selectiva que lo hace propagarse más rápido, que las infecciones ocurrieron en el personal sanitario o que había una alta densidad de murciélagos en el área, una infraestructura de salud deficiente, alta densidad poblacional o buenas carreteras que permitieron la rápida movilización entre poblaciones.

2. Define el término "mutación".



Las respuestas variarán, pero, según la lectura, “cambios aleatorios en la secuencia de letras”. Los estudiantes deberán indicar que estas letras son nucleótidos dentro de la secuencia de ADN o, en el caso del Ebola, de ARN.

3. En tus propias palabras, ¿por qué es importante examinar las secuencias del genoma del virus del Ebola durante un brote?

Las respuestas de los estudiantes variarán, pero deberán incluir algunos de los puntos siguientes: saber cómo el virus está mutando con el tiempo es importante para entender cómo se está propagando; puede ayudar a diagnosticar a individuos que estén infectados; y puede ayudar a determinar si el virus se está volviendo más infeccioso.

Preguntas de análisis, Parte 1:

1. Describe los criterios que utilizaste para asignar las secuencias a los distintos grupos.

Los estudiantes podrán haber empleado uno o más de los siguientes atributos: secuencias idénticas; secuencias que difieren en solo una mutación; ubicación de la mutación; número de mutaciones; o secuencias que comparten conjuntos de mutaciones.

2. Describe criterios alternativos que podrías haber empleado y explica por qué optaste por los criterios expuestos en tu respuesta a la Pregunta 1.

Consulte la respuesta a la Pregunta 1 para ver criterios adicionales. Las explicaciones deberán indicar claramente por qué el alumno seleccionó ciertos criterios.

3. Si una secuencia tiene un mayor número de mutaciones en comparación con la secuencia de referencia, ¿significa que corresponde a un momento temprano o tardío del brote? Explica tu respuesta.

Las mutaciones se acumulan con el tiempo. A más diferencias entre la muestra y la secuencia de referencia, más tardío el momento en que la muestra fue recolectada.

4. Crea una representación gráfica que resalte la relación entre tus grupos. Los organigramas y árboles son ejemplos de representaciones gráficas efectivas. Asegúrate de que tu representación incluya una flecha que indique el paso del tiempo durante el brote.

Una representación gráfica efectiva deberá incluir la muestra de referencia, mostrar cómo los distintos grupos se relacionan entre sí, y hacer referencia al tiempo transcurrido desde el comienzo del brote.

Preguntas de Análisis, Parte 2:

1. Compara las agrupaciones en la Figura 1 con las tuyas. ¿Cuáles son las similitudes y diferencias?

Las respuestas variarán. Los estudiantes deberán mencionar el número de grupos, los criterios utilizados para agrupar las secuencias o el posicionamiento de las distintas secuencias.

2. Utilizando los grupos de la Figura 1, enumera las mutaciones troncales en cada grupo. Las mutaciones troncales son aquellas compartidas por todos los virus de un mismo grupo. Describe la mutación indicando el número del nucleótido en la secuencia.

- Diferencias entre la muestra de referencia y las secuencias del Grupo 1: C en la posición 2 y T en la posición 5.*
- Diferencias entre los Grupos 1 y 2: T en la posición 1, C en la posición 7, A en la posición 12 y C en la posición 13.*
- Diferencias entre los Grupos 2 y 3: C en la posición 14.*



3. ¿Qué puedes inferir de este diagrama acerca del orden en que los grupos de pacientes contrajeron el Ebola?

Los pacientes infectados con los virus del Grupo 1 fueron infectados después del paciente de referencia; pacientes con los virus del Grupo 2 fueron infectados después del Grupo 1; pacientes con los virus del Grupo 3 fueron infectados después del Grupo 2.

4. Explica cómo las secuencias y clasificaciones respaldan la hipótesis de que las mutaciones se acumulan con el tiempo.

Las secuencias de los Grupos 2 y 3 tienen las mismas mutaciones troncales presentes en las secuencias del Grupo 1. Las secuencias del Grupo 3 tienen las mutaciones troncales presentes en el Grupo 2. Esta observación es consistente con la hipótesis de que las mutaciones se acumulan con el tiempo. Las mutaciones que emergen en un virus serán pasadas en la medida en que el virus se replique e infecte a otras personas. Mutaciones adicionales ocurren en esos virus cuando se replican en su nuevo huésped, y así sucesivamente.

5. ¿Cómo puedes explicar el hecho de que algunas secuencias contienen mutaciones adicionales (no troncales) que no se propagaron a otros grupos?

Las mutaciones que interfieren con las funciones esenciales del virus se pierden rápidamente de la población y no se propagan a otros grupos.

6. Si una mutación en particular fuese ventajosa para el virus, permitiéndole propagarse más rápido, ¿qué esperarías ver con el tiempo en términos de esa mutación en las secuencias recolectadas en una población?

Los estudiantes deben explicar que, con el tiempo, casi todas las secuencias del virus recolectadas en muestras de esa población tendrán la mutación ventajosa.

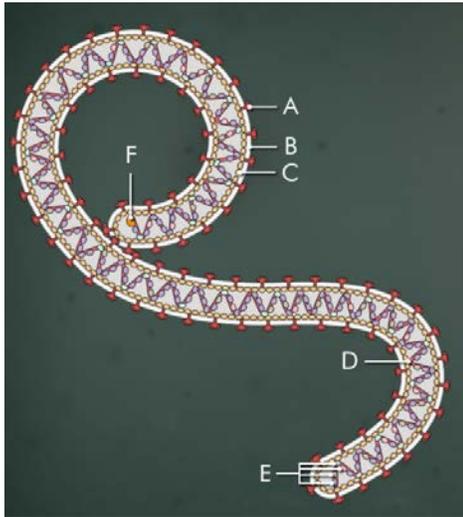
ACTIVIDAD DE EXTENSIÓN

Dependiendo del conocimiento de sus alumnos sobre los virus, podría ser útil que visitasen la página interactiva Click and Learn de “Virus Explorer” (<https://www.hhmi.org/biointeractive/virus-explorer>). Esta página explora diferentes virus, pero puede usarse para estudiar específicamente el Ebola, completando la siguiente actividad de exploración:

Categorías de exploración	Traza un círculo alrededor de la(s) opción(es) correctas	Notas
Huésped	<u>Humanos</u> , <u>Mamíferos</u> , Aves, Reptiles, Plantas y Bacterias	El Ebola puede infectar a los humanos, a otros primates y a los murciélagos.
Envoltura	<u>Envuelto</u> o desnudo	Algunos virus salen de sus células huésped en forma de pequeños brotes. En el proceso, parte de la membrana celular de la célula huésped envuelve la partícula de virus, formando una envoltura.
Estructura	Esférica, <u>Helicoidal</u> , Icosaédrica, Cónica	Se describe típicamente basado en la forma general de la capa de proteína que rodea el material genético del virus.
Tipo de genoma	ds ADN, ss+ARN, <u>ss-ARN</u> , Segmentado, Lineal o Circular	Los genomas varían de acuerdo al tipo de ácido nucleico, el número de cadenas de ácido nucleico, la polaridad de las cadenas y la estructura
Transmisión	<u>Humano a humano</u> , <u>Zoonótica</u> , Artrópodo, Vector, Planta a planta, Bacteria a bacteria	El mecanismo mediante el cual un virus pasa de un huésped a otro depende de varios factores, incluyendo qué organismo el virus puede infectar, el tipo de célula que el virus infecta y cómo el virus es despedido de un organismo. Un organismo que sirve para transmitir el virus de un huésped a otro se le llama vector.
Vacuna	<u>Vacuna disponible</u> o Vacuna no disponible	Una vacuna es una sustancia que, al entrar al cuerpo, induce una respuesta inmune protectora contra el virus.



En la herramienta interactiva, haz clic en la sección transversal y rotula la Figura.



- A. Glicoproteína
- B. Envoltura lípida
- C. Proteína de matriz
- D. Genoma de ARN
- E. Proteínas de la nucleocápside
- F. Polimerasa

Figura 2. Sección transversal del virus del Ebola

REFERENCIAS

1. Gire, Stephen K. *et al.* (2014). "Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak." *Science* 345(6202):1369–1372.
2. Tam, Ruth. 2014. "This is how you get Ebola, as explained by science." PBS Newshour.
3. "Frequently Asked Questions on Ebola virus disease." World Health Organization.
<http://www.who.int/csr/disease/ebola/faq-ebola/en/>

AUTORES (versión original en inglés)

Esta lección fue adaptada de una guía para docentes creada por el Instituto Broad. La actividad original está disponible en http://scienceintheclassroom.org/sites/default/files/disease_detectives_-_introduction_to_sequence_analysis.pdf

Editado por Melissa Csikari y Laura Bonetta, PhD, HHMI, y Stephanie Keep, consultora.

Revisado por Nathan Yozwiak, PhD, Broad Institute.