

Estructura del Coronavirus 2 **del Síndrome Respiratorio Agudo Grave**

Alma Aurora Ramírez-Hernández, Juan Manuel Velázquez-Enríquez,¹
Jovito César Santos-Álvarez y Rafael Baltiérrez-Hoyos^{2*}

¹ Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Laboratorio de Fibrosis y Cáncer. Ex Hacienda de Aguilera s/n, Carretera a San Felipe del Agua, Oaxaca. México. C.P. 68020.

² Conacyt-Facultad de Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca. Laboratorio de Fibrosis y Cáncer. Ex Hacienda de Aguilera s/n, Carretera a San Felipe del Agua, Oaxaca, México. C.P. 68020. *Correo electrónico: rbaltierrez@hotmail.com.

Fecha de recepción: 6 de mayo de 2020

Fecha de aceptación: 28 de mayo de 2020

Los virus son partículas infecciosas microscópicas de tamaño variable entre 20 y 300 **nanómetros*** (nm); su organización es simple, pero efectiva. Se **replican*** dentro de una célula huésped a la cual parasitan y destruyen. Afectan a todos los seres vivos, incluyendo a los animales, vegetales, hongos y bacterias. Las enfermedades causadas por ellos son conocidas desde hace décadas, sin embargo, fue el desarrollo de tecnologías como la **microscopía electrónica***, la cristalografía de **rayos X*** y las de cultivo celular lo que permitió investigarlos (Brooks, Morse, Carroll, Mietzner & Butel, 2010; Carballal & Oubiña, 2014).

Tres virus han cruzado la barrera de especie, ocasionando muertes por neumonía en humanos desde principios del siglo XXI: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV, por sus siglas en inglés) (Drosten *et al.*, 2003; Ksiazek *et al.*, 2003), el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV, por sus siglas en inglés) (Zaki, van Boheemen, Bestebroer, Osterhaus & Fouchier, 2012) y el SARS-CoV-2, un nuevo β -coronavirus (Huang *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020), los dos previamente identificados causaron insuficiencia pulmonar e infección potencialmente mortal del tracto respiratorio, generaron brotes principalmente en Guandong, China, y en Arabia Saudita, respectivamente (Hulswit, de Haan & Bosch, 2016).

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*, orden Nidovirales, género Betacoronavirus, está formado por una sola cadena de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo, no segmentado y

envuelto; se encuentra ampliamente distribuido en humanos y otros mamíferos como los murciélagos (Boopathi, Poma & Kolandaivel, 2020; Coutard *et al.*, 2020). Su diámetro es de aproximadamente 65-125 nm y está provisto de picos en forma de corona en la superficie externa (Hulswit, de Haan & Bosch, 2016).

En diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, fue descubierto un coronavirus hasta entonces desconocido, posteriormente llamado SARS-CoV-2, el cual en enero de 2020 fue aislado y secuenciado para conocer la composición del genoma (Zhou *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020). El SARS-CoV-2 está asociado con un brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19, por sus siglas en inglés) que ha afectado a más de 3 millones 582 mil 469 personas y ha causado la muerte de más de 251 mil 510 de los infectados en 187 países/regiones (al 4 de mayo de 2020), según el portal de medicina de la Universidad Johns Hopkins. Además, la Organización Mundial de la Salud lo declaró como una pandemia el 11 de marzo de 2020.

El SARS-CoV-2 se encontró por primera vez en una muestra obtenida de una persona con neumonía que trabajaba en el mercado de mariscos de Wuhan; se detectó que tenía una longitud de 29,9 **kilobases*** (kb) (Yan *et al.*, 2020) y una estructura formada por cuatro proteínas principales: la glicoproteína de espícula (S), la glicoproteína de envoltura pequeña (E), la glicoproteína de membrana (M) y la proteína nucleocápside (N); también contiene varias proteínas accesorias (Tortorici & Veeler, 2019) (Figura 1).

Proteína espícula (S)

El SARS-CoV-2 está conformado por grandes **glicoproteínas*** de pico (Graham & Baric, 2010), siendo la más prominente la glicoproteína S de 1300 **aminoácidos*** (aa), con un peso aproximado de 220 kiloDaltones (kDa). Esta proteína es la responsable de la unión del virus con la célula huésped, se adhiere a una porción de ella llamada receptor, que se encuentra en las células de los pulmones, corazón, riñones, arterias y en los intestinos, en el humano y en algunas

especies de mamíferos como los murciélagos. Es una proteína de fusión del virus, contribuye a la unión del receptor celular llamado enzima convertidora de angiotensina II (ACE2, por sus siglas en inglés), al **tropismo tisular*** y a la **patogénesis*** (Bosch, van der Zee, De Haan & Rottier, 2003).

Durante la mencionada fusión del virus al receptor de la célula huésped, la proteína S (Heise, Song, Gui, Wang & Xiang, 2018; Hulswit *et al.*, 2016) sufre una ruptura por proteínas del huésped en dos partes (Boopathi, Poma & Kolandaivel, 2020): la subunidad 1 (S1) de 700 aa, que se une al receptor de ACE2; y la subunidad 2 (S2) de 600 aa, que facilita la fusión y el anclaje de la membrana viral y celular (Heise *et al.*, 2018; Hulswit *et al.*, 2016) (Figura 2).

Múltiples copias de la glicoproteína S se ensamblan en tres para formar homotrimeros, que se encuentran en la superficie de los virus del SARS-CoV-2; esto le confiere la característica de forma de corona, lo cual facilita su unión a las células huésped con la ACE2, expresada en las células del pulmón, en el tracto respiratorio inferior, como las células alveolares tipo II (CAT2), células del esófago superior, las epiteliales estratificadas y otras células (Astuti & Ysrafil, 2020; Graham & Baric, 2010) (Figura 3).

Proteína de envoltura (E)

La proteína de envoltura que rodea al **ácido ribonucleico*** (ARN) es la más pequeña de la membrana, compuesta por 76 a 109 aa, con un tamaño entre 8.4 y 12 kDa. Ostenta un rol importante en el ensamble y maduración del virus, además de que presenta dos estructuras: la primaria y la secundaria muestran que la proteína E tiene un amino terminal hidrofílico corto de 7 a 12 aac, con un gran dominio que atraviesa la membrana (transmembranal) (Schoeman & Fielding, 2019).

Esta proteína se agrupa y forma canales que permiten el paso de iones, regula el **potencial de la membrana***, controlando el flujo de iones entre el microambiente intracelular y el extracelular. También

está involucrada en el ciclo de vida, en el ensamble, la **morfogénesis*** y en la patogénesis del virus (Boopathi, Poma & Kolandaivel, 2020) (Figura 1).

Proteína de membrana (M)

La proteína de membrana (M) tiene **carbohidratos*** unidos que forman parte de las principales proteínas estructurales del SARS-CoV-2 y de la familia CoV (Mousavizadeh & Ghasemi, 2020). Se clasifica como la proteína estructural más abundante del virus, posee tres regiones que cruzan la membrana y abarca tres veces la bicapa de la membrana lipídica, mostrando un dominio terminal largo en la parte interna del virus y un dominio terminal corto en el exterior del mismo (Astuti & Ysrafil, 2020; Mousavizadeh & Ghasemi, 2020). Además, es la encargada de otorgarle la forma a la envoltura del virus, gracias a su interacción homotípica (proteína M-proteína M), aunque se ha concluido que estas interacciones por sí solas no son suficientes para formar la estructura viral, siendo necesario su interacción con otras proteínas estructurales como E, S y N; es por esto que la proteína M se considera como la organizadora primordial del ensamblaje estructural del CoV, gracias a que puede interactuar con las demás proteínas estructurales (Astuti & Ysrafil, 2020; Mousavizadeh & Ghasemi, 2020).

Asimismo, fomenta la finalización del ensamblaje viral al interactuar con las proteínas estructurales N, apoyando a estabilizar el complejo proteína N-ARN (nucleocápside) (Astuti & Ysrafil, 2020; Schoeman & Fielding, 2019); al interactuar la proteína M y la proteína E se forma la envoltura del virus, además este proceso es suficiente para promover la producción y liberación de partículas similares al virus (VLP) (Schoeman & Fielding, 2019). La interacción entre la proteína M y la proteína S resulta imprescindible para la retención de la proteína S en el compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi (ERGIC), para su posterior integración a las nuevas estructuras virales (Schoeman & Fielding, 2019) (Figura 4).

Nucleocápside (N)

Otra de las proteínas importantes que integra la estructura del SARS-CoV-2 y de la familia de CoV es la N o nucleoproteína, única presente en la nucleocápside y su función principal es unirse al material genético (ARN monocatenario en sentido positivo) del CoV para formar el complejo proteína N-ARN (nucleocápside), que interactúa principalmente con la proteína M, la cual se encarga de estabilizar el complejo para promover el ensamblaje del virus (Schoeman & Fielding, 2019). La formación del complejo entre la proteína N y el ARN viral permite que la proteína esté implicada en procesos relacionados con el genoma viral del CoV, como algunos vinculados con el ciclo de replicación viral y la reacción de las células del huésped ante la infección por CoV (Astuti & Ysrafil, 2020; Schoeman & Fielding, 2019). La proteína N se ha localizado, sobre todo, en la **zona ERGIC*** de la célula huésped; por lo tanto, se ha planteado su participación en el ensamblaje y gemación del virus (Schoeman & Fielding, 2019). Se ha reportado que la proteína N se encuentra altamente fosforilada, lo que sugiere que estos sitios de **fosforilación*** sean los responsables de mejorar la afinidad hacia el ARN viral, favoreciendo así su **transcripción*** y **replicación*** (Astuti & Ysrafil, 2020).

Conclusión

En conclusión, se ha encontrado que el SARS-CoV-2 es uno de los coronavirus causantes de SARS y que está estrechamente relacionado con los coronavirus del murciélago; además, que el brote se originó en diciembre de 2019 en Wuhan, China, y se extendió rápidamente al resto del mundo, por lo que la OMS lo declaró como una pandemia. Gracias al conocimiento de las cuatro principales proteínas estructurales del virus, la comunidad científica empieza a entender los procesos que posiblemente realiza y así desarrollar nuevas terapias y vacunas que nos permitan controlar la COVID-19.

Glosario

Ácido Ribonucleico (ARN): molécula formada por una cadena simple de ribonucleótidos, cada uno de ellos integrado por ribosa, un fosfato y una de las cuatro bases nitrogenadas (adenina, guanina, citosina y uracilo) (Devlin, 2004).

Aminoácidos (aa): Unidades básicas que forman las proteínas (Luque, s.f.).

ARN sentido positivo: Secuencia particular de ARN viral que puede ser traducida directamente en las proteínas virales deseadas; así, el genoma del ARN viral es idéntico al ARN VIRAL (Prescott, 1993).

Carbohidratos: También conocidos como glúcidos, hidratos de carbono o sacáridos, son moléculas constituidas por carbono, hidrógeno y oxígeno, algunos de ellos también por nitrógeno, azufre y fósforo; se emplean como señalizadores en las membranas celulares (Alberts, 1992).

Fosforilación: Adición de un grupo fosfato a una molécula que puede activar o desactivar a la molécula a la que se une (Chen, Cammarata, Baines & Yager, 2009).

Glicoproteína: Conjunto formado por un o varios azúcares unidos a una proteína.

Ion: Partícula cargada eléctricamente, constituida por un átomo o molécula que no es eléctricamente neutra (Temas para la educación, 2011).

Kilobase: Unidad de longitud de los ácidos nucleicos que corresponde a mil nucleótidos. En DNA bicatenario sería mil pares de bases (Kbp) (Fundación Instituto Roche, 2020).

Kilodalton (kDa): Unidad de masa molecular equivalente a mil daltons. Un dalton es la décima parte de la masa del átomo de carbono y equivale a $1,66 \times 10^{-24}$ g. Su abreviatura es kd (Clínica Universidad de Navarra, 2020).

Microscopía electrónica: Técnica que utiliza un haz de electrones acelerados para iluminar y para producir imágenes de especímenes. Aumenta una imagen hasta dos millones de veces, de manera que se puede ver con claridad la superficie y el interior de la célula (Fields, 2019).

Morfogénesis: Inicio del acomodo de los componentes de algo, para que adquiera la forma característica que tendrá.

Nanómetro (nm): Unidad de longitud del Sistema Internacional de Unidades que equivale a una mil millonésima parte de un metro o a la millonésima parte de un milímetro (Hewakuruppu *et al.*, s.f.).

Patogénesis: Conjunto de mecanismos por los cuales el virus produce una enfermedad en el huésped (Cánepa, s.f.).

Potencial de membrana: Es la diferencia en la concentración de iones entre el exterior e interior de la membrana de una célula y la capacidad de la membrana para permitirles la entrada o la salida.

Rayos X: Radiación electromagnética que atraviesa cuerpos opacos a la luz ordinaria, con mayor o menor facilidad, según sea la materia de la que están formados (Léxico Oxford, 2020).

Replicación viral: Mecanismo por el cual el virus se reproduce usando la maquinaria de una célula.

Transcripción: Proceso que consiste en leer la secuencia del ADN para con ella ir formando un ARN, al cual se le denomina mensajero y servirá para que al leerse se anexen aminoácidos específicos a la proteína que se forma con su lectura. En este artículo se refiere a la elaboración de las proteínas del virus por parte de la célula.

Tropismo tisular: Capacidad de los virus para infectar y multiplicarse en un tejido.

Virus envuelto: Virus que tiene una envoltura o capa exterior. Esta envoltura proviene de la célula infectada o del huésped, en un proceso llamado “gemación”. Durante éste, las partículas víricas recién formadas se “envuelven” o cubren con una capa externa formada por una pieza pequeña de la membrana plasmática de la célula. La envoltura puede ayudar a un virus a sobrevivir e infectar a otras células (Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

Zona ERGIC: Espacio que se encuentra entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi en una célula.

Referencias

Alberts, B. (1992). *Biología molecular de la célula*. Barcelona: Omega.

Astuti, I., & Ysrafil. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 407-412. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.020

Brooks, G. F., Morse, S., Carroll, K. C., Mietzner, T., & Butel, J. S. (2010). *Microbiología médica*. México: McGraw Hill.

Boopathi, S., Poma, A. B., & Kolandaivel, P. (2020). Novel 2019 Coronavirus Structure, Mechanism of Action, Antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-14. doi:10.1080/07391102.2020.1758788

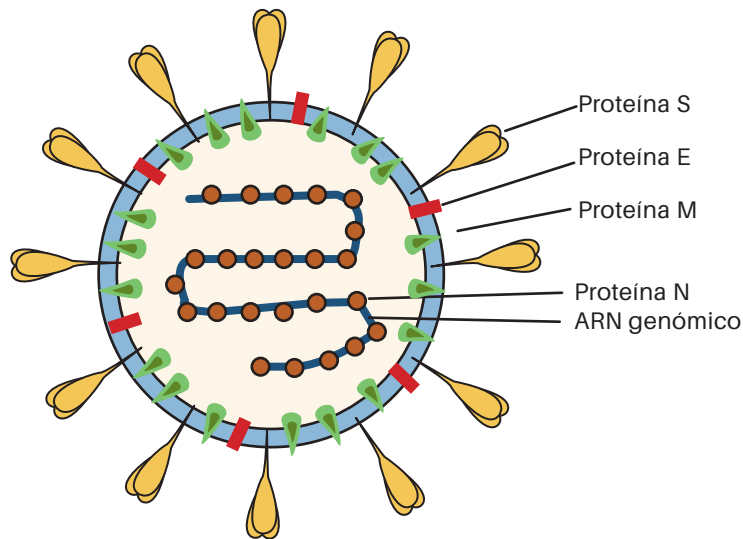
Bosch, B. J., van der Zee, R., De Haan, C. A., & Rottier, P. J. (2003). The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *Journal of virology*, 77(16), 8801-8811. doi.org/10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003

- Cánepa, E. (s.f.).** *Fisiopatología de las infecciones virales*. Recuperado de <http://higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap%202.pdf>
- Carballal, G. & Oubiña, J. R. (2014).** *Virología médica*. Rosario, Argentina: Corpus Editorial y Distribuidora. Recuperado de https://catedrabiologiamolecularusal.files.wordpress.com/2017/08/virologia-medica-4a-edicion_carballal_booksmedicos-org.pdf
- Clínica Universidad de Navarra. (2020).** *Diccionario Médico*. Recuperado de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/kilodalton>
- Chen, J.-Q., Cammarata, P. R., Baines, C. P., & Yager, J. D. (2009).** Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1793(10), 1540-1570. doi:10.1016/j.bbamcr.2009.06.001
- Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., & Decroly, E. (2020).** The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research*, 176(2020), 104742. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104742
- Devlin, T. M. (2004).** *Bioquímica. Libro con aplicaciones clínicas*. Madrid: Editorial Reverté.
- Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H.-R., Becker, S., & Doerr, H. W. (2003).** Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348(20), 1967-1976. doi: 10.1056/NEJMoa030747
- Fields, D. (2019).** Microscopia electrónica. *News Medical Life Sciences*. Recuperado de [https://www.news-medical.net/life-sciences/Electron-Microscopy-An-Overview-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Electron-Microscopy-An-Overview-(Spanish).aspx)
- Fundación Instituto Roche. (2020).** *Glosario de genética*. Recuperado de [https://www.institutoroche.es/recursos/glosario/kilobase+\(kb\)](https://www.institutoroche.es/recursos/glosario/kilobase+(kb))
- Graham, R. L., & Baric, R. S. (2010).** Recombination, Reservoirs, and the Modular Spike: Mechanisms of Coronavirus Cross-Species Transmission. *Journal of Virology*, 84(7), 3134-3146. doi:10.1128/jvi.01394-09
- Heise, M. T., Song, W., Gui, M., Wang, X., & Xiang, Y. (2018).** Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLOS Pathogens*, 14(8), e1007236. doi:10.1371/journal.ppat.1007236

- Hewakuruppu, Y., Dombrovsky, I. A., Chen, Ch., Timchenko, V., Jiang, X., Baek, S., & Taylor, R. A. (s.f.).** Plasmonic “pump-probe” method to study semi-transparent nanofluids. *Applied Optics*, 52(24), 6041-6050.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020).** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5
- Hulswit, R. J. G., de Haan, C. A. M., & Bosch, B. J. (2016).** Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *National Center for Biotechnology Information*, 96, 29-57. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.004
- Instituto Nacional del Cáncer. (2020).** *Diccionario de cáncer*. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/virus-envuelto>
- Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S., Zaki, S. R., Peret, T., Emery, S., et al. (2003).** A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348(20), 1953-1966. doi:10.1056/NEJMoa030781
- Léxico Oxford. (2020).** Rayos X. Recuperado de https://www.lexico.com/es/definicion/rayos_x
- Luque G., V. (s.f.).** *Estructura y propiedades de las proteínas*. Recuperado de https://www.uv.es/tunon/pdf_doc/proteinas_09.pdf
- Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2020).** Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022
- Prescott, L. (1993).** *Microbiology*. Oxford: Wm. C. Brown Publishers.
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019).** Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*, 16(1). doi:10.1186/s12985-019-1182-0
- Temas para la educación. (2011).** La materia. *Temas para la educación, Revista Digital para Profesionales de la Enseñanza*, 17. Recuperado de <https://www.feandalucia.ccoo.es/docu/p5sd8733.pdf>
- Tortorici, M. A., & Veesler, D. (2019).** Structural insights into coronavirus entry. *National Center for Biotechnology Information*, 105, 93-116. doi:10.1016/bs.aivir.2019.08.002

- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020).** Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485), 1444-1448. doi:10.1126/science.abb2762
- Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. M. E., & Fouchier, R. A. M. (2012).** Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *The New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814-1820. doi:10.1056/NEJMoa1211721
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W. et al. (2020).** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. doi: 10.1038 / s41586-020-2012-7
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J. et al. (2020).** A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017

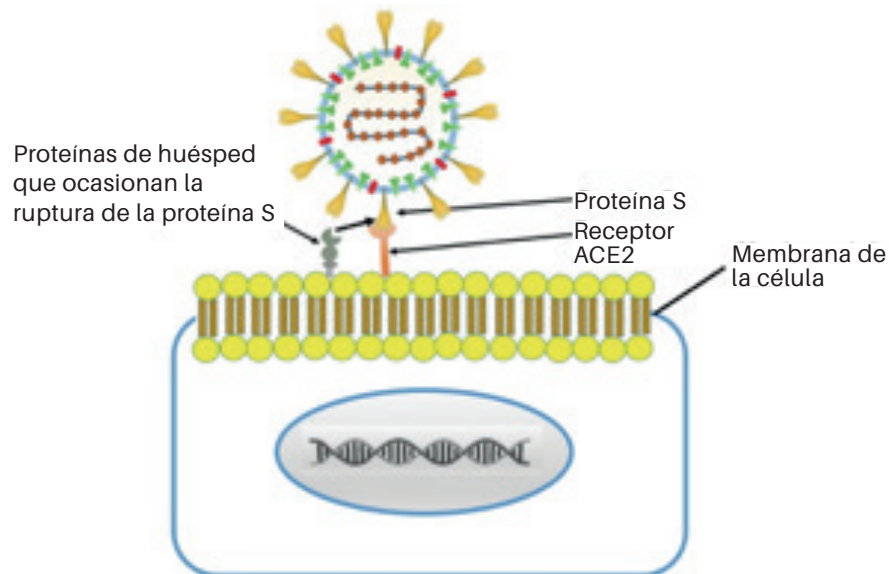
Figura 1. Esquema de la estructura del Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV2)



S: espícula; E: envoltura; M: membrana; N: nucleocápside.

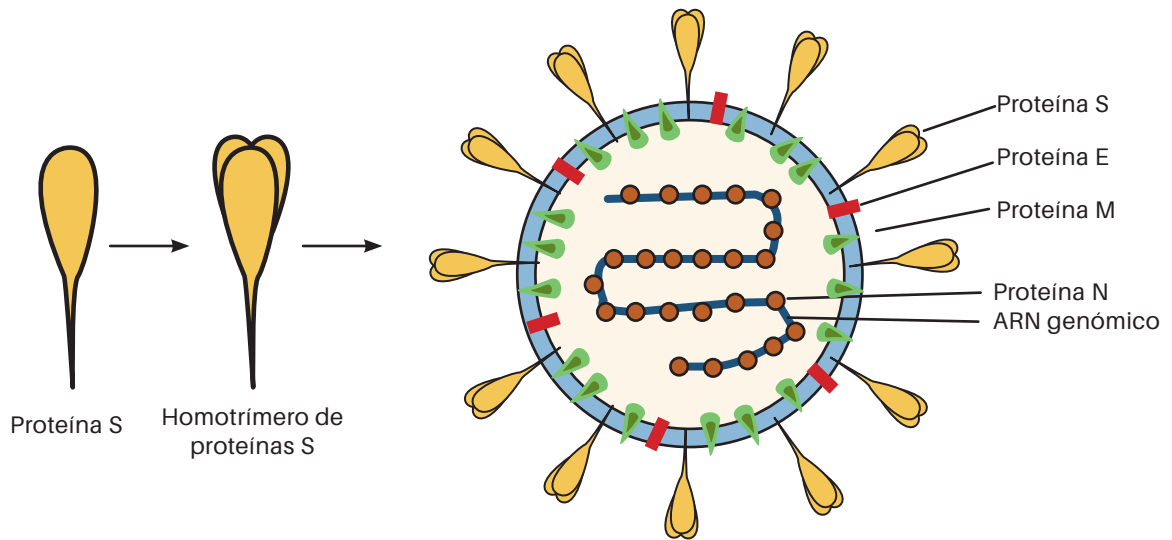
Fuente: Figura modificada de Astuti & Ysrafil, 2020; Tortorici & Veesler, 2019.

Figura 2.



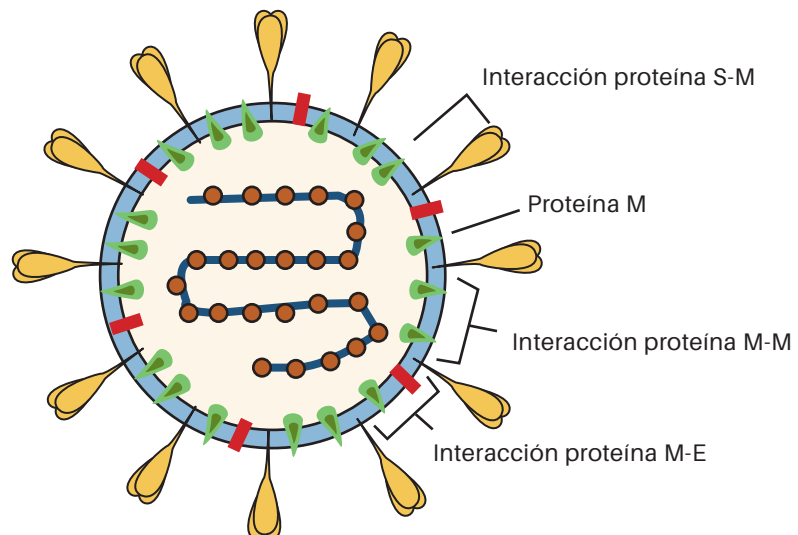
Esquema de la unión de la proteína S del SARS-CoV-2 al receptor ACE2 de la célula huésped con la ayuda de proteínas de esta misma célula, ocasionando la ruptura de la proteína S y así facilitar su unión a la célula. Fuente: Figura modificada de Heise *et al.*, 2018; Astuti & Ysrafil, 2020; Tortorici & Veesler, 2019.

Figura 3. Esquema de la formación de un homotrímero mediante el ensamble de tres proteínas S



Fuente: Figura modificada de Astuti & Ysrafil, 2020; Tortorici & Veesler, 2019.

Figura 4. La interacción entre proteínas permite la formación estructural del virus



Fuente: Figura modificada de Astuti & Ysrafil, 2020; Tortorici & Veesler, 2019.