

ESTRUCTURA DEL SARS-COV-2

Bernaola Bravo Crithian *

Lima Saavedra Michael *

Luna Rozas Jose Antonio *

Mujica Flores Noe Julinjho *

Ramires Esteban Wilfredo *

Ugarte Mercado David *

*Facultad Medicina Humana- Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco.

INTRODUCCION

Los coronavirus (CoV) son un grupo de virus envueltos, que tienen un genoma de ARN monocatenario positivo y patógeno ⁽¹⁾. El COVID-19 es causado por el SARS-CoV-2, es una forma más patógena en comparación con el SARS-CoV (2002) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio previamente identificados (MERS-CoV, 2013). Existe una necesidad urgente de estudiar el virus de manera más holística para comprender el mecanismo de patogénesis, su virulencia y desarrollar estrategias terapéuticas efectivas ⁽²⁾.

Los CoV pertenecen a la familia Coronaviridae del orden Nidovirales. Se han clasificado en cuatro géneros que incluyen coronavirus α , β , γ y δ ⁽³⁾. Entre ellos, los CoV α y β infectan a los mamíferos, los coronavirus γ infectan a las especies de aves y los coronavirus δ infectan tanto a los mamíferos como a las aves. El SARS-CoV, el coronavirus de la hepatitis de ratón (MHV), el MERS-CoV, el coronavirus bovino (BCoV), el coronavirus de murciélago HKU4 y el coronavirus humano OC43, incluido el SARS-CoV-2, pertenecen a los β -coronavirus ⁽⁴⁾. Los tres CoV, SARS-, MERS- y SARS-CoV-2 se transmiten a través de la transmisión zoonótica y se propagan entre los humanos a través del contacto cercano. El número de reproducción primaria (R_0) de la propagación de persona a persona del SARS-CoV-2 es de aproximadamente 2.6; lo que significa que los casos infectados crecen a un ritmo exponencial ⁽⁵⁾.

Estructuralmente, el SARS-CoV-2 contiene cuatro proteínas estructurales, que incluyen Spike (S), envelope (E), membrana (M), y proteínas de la nucleocápside (N). Estas proteínas comparten una

gran similitud de secuencia con la secuencia de la proteína correspondiente de SARS-CoV y MERS-CoV. Los CoV dependen de sus proteínas Spike (S) para unirse al receptor de la superficie de la célula huésped durante la entrada a la célula huésped. La proteína S se une al receptor del huésped a través del dominio de unión al receptor (RBD) en la subunidad S1, seguido de la fusión de la subunidad S2 a la membrana celular. Diferentes receptores de superficie celular reconocen RBD de proteínas S de SARS-CoV y MERS-CoV. MERS-CoV reconoce el receptor de dipeptidil peptidasa 4. Mientras que el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 reconocen que el receptor ACE2 se une a la proteína S viral. Estos CoV difieren principalmente en su mecanismo de entrada al huésped, lo que sugiere posibles cambios en la composición residual de la proteína S que pueden dictar la entrada al huésped ⁽⁶⁾.

RESUMAN

El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus humano (CoV), que surgió en China a fines de 2019 y es responsable de la pandemia mundial de COVID-19, producen la enfermedad por coronavirus, es una enfermedad respiratoria aguda con una amplia gama de manifestaciones: desde un simple resfriado, pasando por una neumonía leve, moderada o grave, hasta sepsis, shock séptico o la muerte. Su agente etiológico es el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, cuyo origen específico aún no se ha determinado. Estudios filogenéticos orientan a, pero no confirman, que el virus pudo haberse originado de manera zoonótica o de un escape accidental de una cepa de laboratorio. En lo que va del siglo XXI, esta es la tercera enfermedad en el ser humano provocada por un coronavirus altamente patógeno, es por ello que es importante estudiar la evolución de los mecanismos moleculares implicados en la aparición de virus pandémicos es fundamental para desarrollar estrategias terapéuticas y vacunales y prevenir.

GENOMA:

El genoma de SARS-CoV-2 está formado por una única cadena de RNA monocatenario de polaridad positiva (+ssRNA) de aproximadamente 30.000 pares de bases. Esta cadena de RNA se asemeja, estructuralmente a un RNA mensajero (RNAm) de células eucarióticas, ya que, presenta un capuchón metilado (cap) en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3', lo que le da un gran parecido a los RNAm de la célula huésped⁷, de una primera región no codificante de 265 nucleótidos, dos marcos de lectura abiertos: ORF1a y ORF1ab, que corresponden a dos terceras partes del ARN viral y codifican para dos poliproteínas, pp1a y pp1ab, las cuales a través de un proceso de clivaje dan origen a por lo menos 16 proteínas no estructurales (nsp1 a nsp16). Las funciones relacionadas con la síntesis y el procesamiento del ARN residen en las proteínas nsp 7 a nsp 16. La parte restante del genoma del virus codifica para cuatro proteínas estructurales

esenciales, incluida la glicoproteína de la espiga (S) (que forman las espículas de la “corona”), la proteína de envoltura pequeña (E), la proteína de la matriz (M) y la proteína de la nucleocápside (N), y también varias proteínas accesorias, que interfieren con la respuesta inmune innata del hospedador⁸.

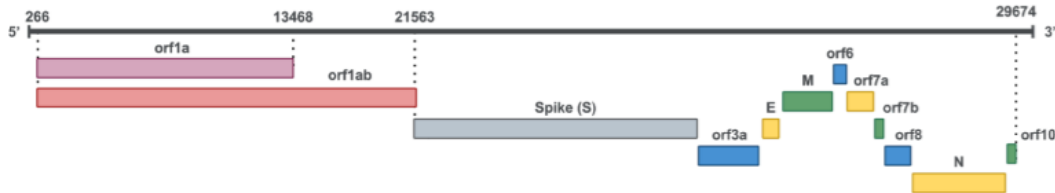


Figura 1: Estructura del genoma del coronavirus de Wuhan

PROTEÍNAS ESTRUCTURALES:

Proteína de Membrana(M)

Esta glicoproteína integral de membrana es la mayoritaria y proporciona la morfología al virión⁹. Posee una longitud de aproximadamente 220-260 aminoácidos con un dominio N-terminal de longitud corta, integrada en la membrana del virus por medio de tres dominios transmembrana etiquetados como tm1, tm2 y tm3. Su extremo terminal amino corto glicosilado constituye un ectodominio fuera de la membrana, mientras su endodominio C-terminal se sitúa en el lado citoplasmático de la membrana del virión¹⁰. El ectodominio puede ser glicosilado, afectando el tropismo de los órganos a infectar y la capacidad inductora de interferón (IFN) de algunos coronavirus. Además, presenta la inserción de un residuo de serina en la posición 4 como característica única en el SARS-CoV-2¹¹.

Durante el ensamblaje, proporciona un andamio para las partículas virales, estabiliza a la proteína N (complejo proteína N - ARN) y al núcleo interno de los viriones; además es necesaria para la retención de la proteína S en el compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC) y su incorporación a nuevos viriones⁹. La coexpresión de M y E forman la envoltura viral, su interacción es suficiente para la producción y liberación de partículas similares a virus (VLP)¹¹.

Proteína Nucleocápside(N)

Su estructura está conformada por dos dominios bien plegados, conocidos como dominio N-terminal (NTD) y dominio C-terminal (CTD)¹², ambos dominios son ricos en cadenas β , pero CTD tiene además algunas hélices cortas.

Se une directamente al ARN viral y le provee estabilidad¹³. Además, se ha encontrado que antagoniza al ARNi antiviral e inhibe la actividad del complejo ciclina-CDK (*cyclin-cyclin-dependent kinase*); esta inactivación resulta en la hidrofosforilación de la proteína retinoblastoma y a su vez inhibe la progresión de la fase S en el ciclo celular⁹.

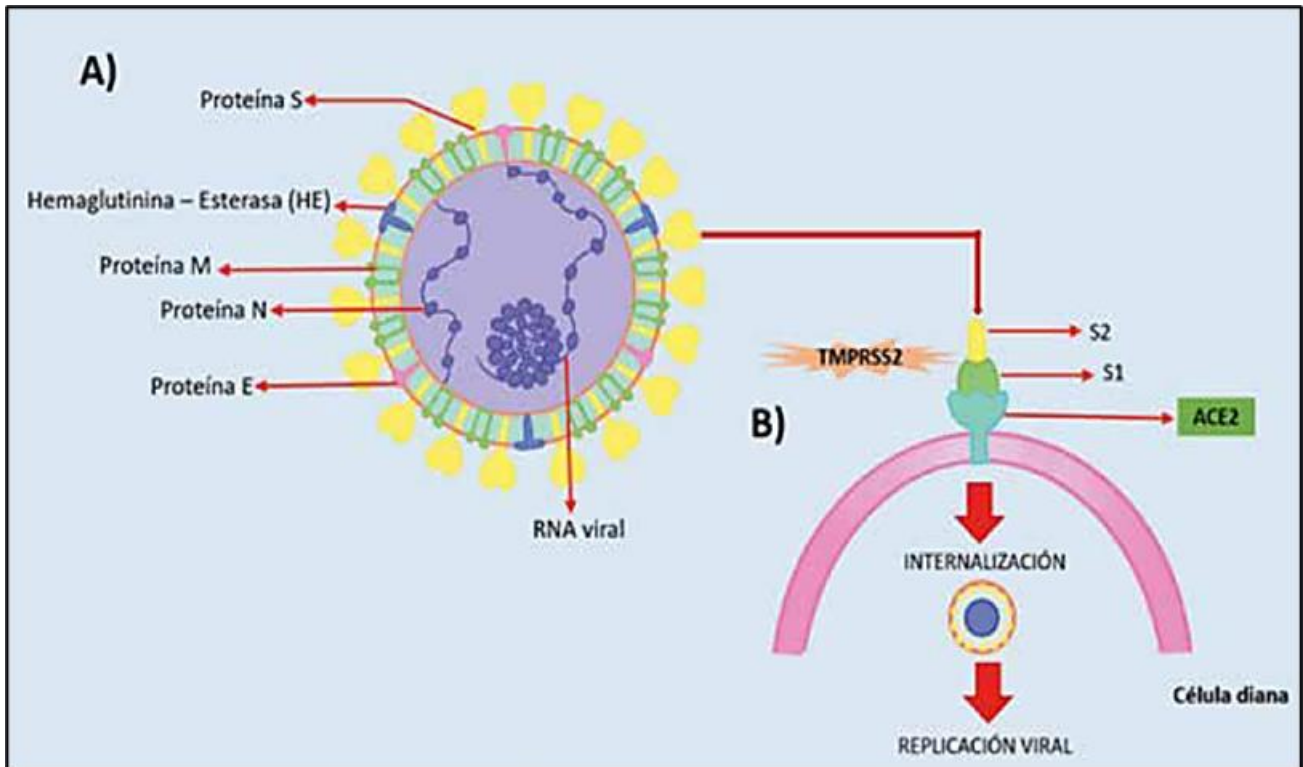
Proteínas accesorias

Las proteínas accesorias del SARS-CoV-2 son expresadas por los genes ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9a, ORF9b y ORF10. Varias de estas proteínas tienen funciones aún desconocidas, se sospecha que no intervienen en la replicación viral pero pueden tener roles importantes en la patogénesis viral¹³.

GLUCOPROTEÍNAS (ESPIGA):

La glucoproteína S trimérica es una proteína de fusión de clase I y media la unión al receptor del huésped. La proteína S inicia la infección viral por la interacción de su dominio de unión al receptor (RBD) con el receptor de la superficie de la célula huésped como ACE-2 (Enzima convertidora de angiotensina 2). La glucoproteína S es escindido por una proteasa similar a la furina de la célula huésped en dos polipéptidos separados denominados S1 y S2. S1 constituye el gran dominio de unión al receptor de la proteína S, mientras que S2 forma el tallo de la molécula espiga.

La subunidad S1 consta de un péptido señal, un dominio N-terminal (NTD) y un dominio de unión al receptor (RBD), mientras que el S2 se compone de péptido de fusión (FP), Heptad Repeat (HR1 y HR2), dominio transmembrana, y dominio citoplasmático (CD).



(A) Estructura de SARS-CoV-2, virus causante de COVID-19 con sus proteínas estructurales correspondientes.

(B) Mecanismo de unión de la proteína S al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). En la figura se puede apreciar como la proteína S es escindida por la serina proteasa TMPRSS2, en la subunidad S1 (N- terminal) y S2 (C- terminal) mediando la unión del virus a la célula diana y facilitando el ingreso del mismo (13,14)

PROTEÍNAE (ENVOLTURA)

La proteína E transmembranal tiene un ectodominio N-terminal y un endodominio C-terminal y tiene actividad de canal iónico. La actividad del canal iónico en la proteína E del SARS-CoV no es necesaria para la replicación viral, pero sí podría serlo para la patogénesis. Facilita el ensamblaje y la liberación del virus.

Hemaglutinina-esterasa (HE)

Está presente en un subconjunto de betacoronavirus. La proteína actúa como una hemaglutinina, se une a los ácidos siálicos en las glucoproteínas de superficie y contiene actividad acetilesterasa.

Se cree que estas actividades mejoran la entrada de células mediadas por la proteína S y la propagación del virus a través de la mucosa. Entre estas cinco proteínas, las más importantes son la proteína N y la proteína S, donde la primera ayuda al virus a desarrollar la cápside y la estructura viral completa de manera apropiada y la última ayuda a la unión del virus a las células del huésped

PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES

Además de las proteínas estructurales que forman la cápside, el genoma viral codifica muchas NSP que desempeñan numerosas funciones en los procesos de replicación y ensamblaje del virus. Estas proteínas participan en la patogénesis viral modulando la regulación de la transcripción temprana, la actividad de la helicasa, la inmunomodulación, la transactivación de genes y la respuesta antiviral.

S N°	Rango	Nombre e ID de la proteína	Descripción	Función propuesta
1	1–180	Nsp1 YP_0097252 97.1	Nsp1 es el producto N-terminal de la replicasa viral	Inhibidor de la traducción del huésped de la proteína líder. Media la replicación y el procesamiento del ARN. Involucrado en la degradación del ARNm
2	181–818	Nsp2 YP_0097252 98.1	Nsp2 es un producto de replicasa esencial para corregir la replicación viral	Modulación de la vía de señalización de supervivencia de la célula huésped mediante la interacción con el huésped PHB y PHB2
3	819–2763	Nsp3 YP_0097252 99.1	Nsp3 es una proteínasa similar a la papaína que contiene varios dominios.	Funciona como una proteasa para separar la poliproteína traducida en sus distintas proteínas
4	2764–3263	Nsp4 YP_0097253 00.1	Una proteína que atraviesa la membrana contiene el dominio transmembrana 2 (TM2)	Se cree que ancla el complejo de replicación-transcripción viral a las membranas del RE modificadas
5	3264–3569	Nsp5 YP_0097253 01.1	Proteínasa de tipo 3C y proteínasa principal	Involucrado en el procesamiento de poliproteínas virales durante la replicación

6	3570– 3859	Nsp6 YP_0097253 02.1	Dominio transmembrana putativo	Desempeña un papel en la inducción inicial de autofagosomas del retículo endoplásmico del huésped.
7	3860– 3942	Nsp7 YP_0097253 03.1	Nsp7 es una ARN polimerasa dependiente de ARN	Forma un supercomplejo hexadecamérico con nsp8 que adopta una estructura de cilindro hueco implicada en la replicación
8	3943– 4140	Nsp8 YP_0097253 04.1	Polimerasa de ARN multimérica; replicase	Forma un supercomplejo hexadecamérico con nsp7 que adopta una estructura cilíndrica hueca implicada en la replicación
9	4141– 4253	Nsp9 YP_0097253 05.1	Una proteína viral de unión a ARN monocatenario	Participar en la replicación viral actuando como una proteína de unión a ARNs
10	4254– 4392	Nsp10 YP_0097253 06.1	La proteína similar al factor de crecimiento contiene dos motivos que se unen al zinc	En la transcripción viral estimulando las actividades de nsp14 3'-5' exoribonucleasa y nsp16 2'-O-metiltransferasa. Por lo tanto, juega un papel esencial en la metilación de la capa de ARNm viral
11	4393– 5324	Nsp12 YP_0097253 07.1	ARN polimerasa dependiente de ARN (Pol/RdRp)	Responsable de la replicación y transcripción del genoma del ARN viral
12	5325– 5925	Nsp13 YP_0097253 08.1	Dominio de unión al zinc, dominio NTPasa / helicasa, ARN 5'-trifosfatasa	Un dominio central de helicasa que se une a ATP. El dominio de unión al zinc participa en la replicación y la transcripción
13	5926– 6452	Nsp14 YP_0097253 09.1	Revisión de dominio de exoribonucleasa (ExoN / nsp14)	Actividad exoribonucleasa que actúa en dirección 3' a 5' y actividad N7-guanina metiltransferasa.
14	6453– 6798	Nsp15	EndoARNasa; nsp15-A1 y nsp15B-NendoU	Mn (2+) - actividad endoribonucleasa dependiente

		YP_0097253 10.1		
15	6799– 7096	Nsp16 YP_0097253 11.1	2'-O-ribosa metiltransferasa	Metiltransferasa que media la metilación de la capa 2'-O-ribosa del ARNm en la estructura de la capa 5' de los ARNm virales
16	4393- 4405	Nsp11 YP_0097253 12.1	Compuesto por 13 aminoácidos (sadaqsflngfav) e idéntico al primer segmento de Nsp12.	Desconocido

ÁRBOL FILOGENÉTICO SARS-COV-2

En un análisis de redes filogenéticas de 160 genomas completos del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo humano (SARS-Cov-2), encontramos tres variantes centrales que se distinguen por cambios de aminoácidos, que hemos denominado A, B y C, siendo A el tipo ancestral según el grupo exogrupo murciélago coronavirus. Los tipos A y C se encuentran en proporciones significativas fuera del este de Asia, es decir, en europeos y estadounidenses. Por el contrario, el tipo B es el tipo más común en el este de Asia, y su genoma ancestral parece no haberse extendido fuera del este de Asia sin mutar primero en tipos B derivados, lo que apunta a efectos fundadores o resistencia inmunológica o ambiental contra este tipo fuera de Asia.⁽¹⁴⁾

El coronavirus de la neumonía asiática (SARS-CoV-2) es la causa del pandémico global en curso del coronavirus disease-2019 (COVID-19) que originó hacia mediados de diciembre de 2019 en provincia de Wuhan, Hubei de China. COVID-19 fue declarado un pandémico global por la Organización Mundial de la Salud y extensión a través del globo. ⁽¹⁴⁾

SARS-CoV-2 es el pertenecer beta-coronavirus del linaje-b a la familia de los coronaviridae. Esta familia pertenece a los nidovirales de la orden, de los pisonivirecetes clasifica, del filum del pisuviricota, del reino de los orthomavirae, del reino del ribovaria. Como tal, el virus tiene un genoma del ARN (+ssRNA con la única ordenación lineal) con la polimerasa de ARN ARN-relacionada (RdRp) que produce el ARN del ARN. ⁽¹⁴⁾

Los coronavirus beta del Linaje-b incluyen el virus SARS-CoV que causa el SARS y ambos atan al receptor ACE2. Sin embargo, a diferencia de los SARS-CoV, SARS-CoV-2 contiene un rizo distinto y proteolítico sensible evolutivo de la activación (furin-como sitio de la hendidura) que sea

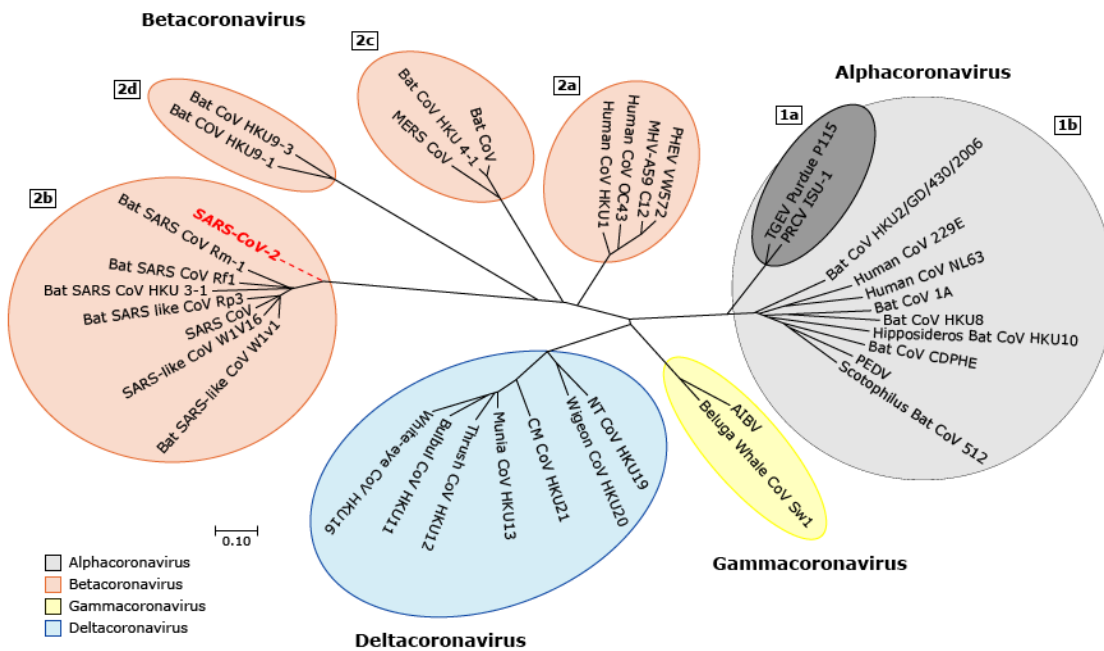
probablemente la razón detrás de su patogenicidad y transmisibilidad crecientes. Se ha mostrado para ascender la adherencia de la contagiosidad y de la célula-célula.

SARS-CoV-2 contiene el adorno del reconocimiento del furin (PRRA) en su sitio de la hendidura S1/S2. Este sitio no está presente en el pariente más cercano actualmente reconocido de SARS-CoV-2, el RaTG13 SARS-como coronavirus del palo, sino es similar a un sitio determinado en los coronavirus del pangolín, sugiriendo que el punto de enlace del furin podría tener ocurrida debido a una acción de la recombinación. La investigación ha mostrado que han ocurrido los sitios de la hendidura del furin naturalmente muchas veces en la evolución del coronavirus.

El origen de SARS-CoV-2 se considera ser pangolín debido a la semejanza genética cercana a los coronavirus (el 96%). No hay pruebas concretas para sugerir que otro ordenador principal era un depósito para el virus antes de transmisión a los seres humanos, aunque el virus comparta la semejanza del hasta 92% a los coronavirus del pangolín. ⁽¹⁵⁾

Un ciertas pruebas han sugerido que puede ser que SARS-CoV-2 soportado saltara de los pangolins (que incorporan una cierta homología del pangolin), a los seres humanos. ⁽¹⁵⁾

ÁRBOL FILOGENÉTICO DE CORONAVIRUS



Árbol filogenético de coronavirus (14)

El árbol filogenético que muestra la relación del SARS-CoV-2 (indicado como una línea roja discontinua) con el coronavirus seleccionado se basa en las secuencias de nucleótidos del genoma completo. Los virus se agrupan en cuatro géneros: Alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. Los grupos de subgrupos están etiquetados como 1a y 1b para el alfacoronavirus y 2a, 2b, 2c y 2d para el betacoronavirus.

Este árbol se basa en los árboles publicados de Coronaviridae y se reconstruye con secuencias de la región codificadora de polimerasa de ARN dependiente de ARN completa de los nuevos coronavirus representativos¹⁶.

ORIGEN DEL SARS-COV-2: ¿FUE UN MURCIÉLAGO O UN PANGOLÍN?

El origen del SARS-CoV-2 es un misterio, sin embargo, diversos estudios genómicos realizados en este virus determinaron que su secuencia es 96% idéntica a un tipo de coronavirus encontrado en murciélagos. Este virus, denominado RaTG13, fue previamente aislado y reportado en la provincia de Yunnan, China.

Otros estudios han permitido identificar coronavirus similares en otros animales, como es el caso del pangolín. De hecho, el virus Pangolin-CoV es 91% idéntico a SARS-CoV-2, y es el segundo más cercano filogenéticamente a este virus, después del RaTG13¹⁷ (Figura 2).

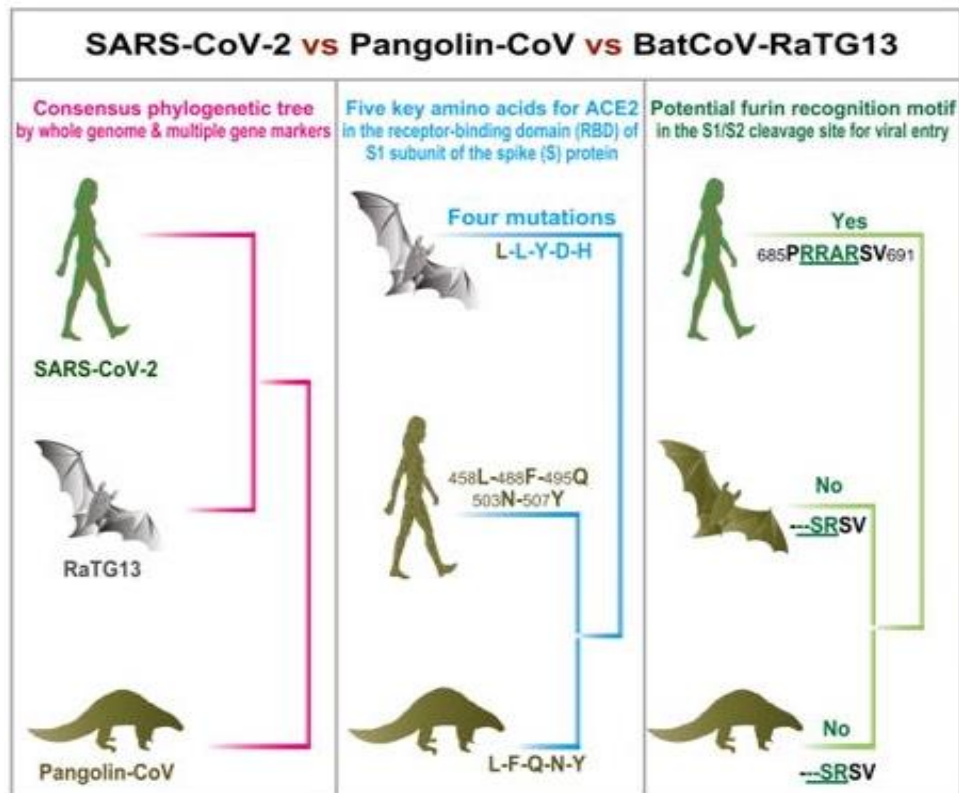


Figura 2: Representaciones filogenéticas de SARS-CoV-2, RaTG13 y Pangolin-CoV.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Z. Xu, L. Shi, Y. Wang, J. Zhang, L. Huang, C. Zhang, S. Liu, P. Zhao, H. Liu, L. Zhu, Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *The Lancet Respiratory Medicine* 8 (2020) 420–422
- (2) J. Hellewell, S. Abbott, A. Gimma, N.I. Bosse, C.I. Jarvis, T.W. Russell, J.D. Munday, A.J. Kucharski, W.J. Edmunds, F. Sun, Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts, *The Lancet Global Health* 8 (2020) e488–e496.
- (3) Y.L. Lau, J.M. Peiris, Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome, *Curr. Opin. Immunol.* 17 (2005) 404–410.
- (4) H. Zhang, J.M. Penninger, Y. Li, N. Zhong, A.S. Slutsky, Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target, *Intensive Care Med.* (2020) 1–5.
- (5) A.R. Fehr, S. Perlman, Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis, *Coronaviruses*, Springer, 2015, pp. 1–23.
- (6) A. Zumla, J.F. Chan, E.I. Azhar, D.S. Hui, K.Y. Yuen, Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options, *Nat. Rev. Drug Discov.* 15 (2016) 327–347.

- (7) Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92: 418–423. [4]. Sosa EJ, Burguener G, Lanzarotti E,
- (8) Defelipe L, Radusky L, Pardo AM, et al. Target-Pathogen: a structural bioinformatic approach to prioritize drug targets in pathogens. *Nucleic Acids Res.* 2018;46: D413–D418.
- (9) Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-cov-2. *Malays J Pathol.* 2020;42(1):3-11. Disponible en: <http://www.mjpath.org.my/2020/v42n1/properties-of-coronavirus.pdf> [[Links](#)]
- (10) Satarker S, Nampoothiri M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Arch Med Res (Internet).* 25 de mayo de 2020 (citado 6 de septiembre de 2020). DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.arcmed.2020.05.012> [[Links](#)]
- (11) INFORME SARS COV-2 - Argentina (Internet). FIBA Fundación para Investigaciones Biológicas Aplicadas. 2020 (citado 6 de septiembre de 2020). Disponible en: <https://fibamdp.wordpress.com/2020/03/23/informe-sars-cov-2-argentina/> [[Links](#)]
- (12) Zeng W, Liu G, Ma H, Zhao D, Yang Y, Liu M, et al. Biochemical characterization of SARS-cov-2 nucleocapsid protein. *Biochem Biophys Res Commun (Internet).* 30 de junio de 2020 (citado 6 de septiembre de 2020);527(3):618-23. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbrc.2020.04.136>
- (13) Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS cov-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *Protein J (Internet).* 23 de mayo de 2020 (citado 6 de septiembre de 2020);1-19. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10930-020-09901-4>
- (14) Forster y otros, 2020. Análisis de red filogenético de los genomas SARS-CoV-2. *Proc Acad nacional Sci los E.E.U.U.* 117(17): 9241-9243 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269081/>
- (15) Jaimes y otros, 2020. El análisis filogenético y el modelado estructural de la proteína del pico SARS-CoV-2 revela un rizo sensible distinto y de Proteolytically evolutivo de la activación. *De Biol de J Mol.* 1 de mayo 2020; 432(10): 3309-3325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320687/>
- (16) Shereen MA, Khan S, Kazmi A, et al. Infección por COVID-19: origen, transmisión y características de los coronavirus humanos. *JAdvRes* 2020; 24:91.
- (17) Zhang, Tao, Qunfu Wu, and Zhigang Zhang. “Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak.” *Current Biology: CB* 30, no. 7 (06 2020): 1346-1351.e2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>