

Las proteínas estructurales como bases moleculares de la infección por SARS-CoV-2

Structural proteins as the molecular basis of SARS-CoV-2 infection

 OPEN ACCESS

Luis Enrique Jiménez-Franco 

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos, Cuba.

♦ Correspondencia a: Luis Enrique Jiménez-Franco e-mail: luis940@nauta.cu

Recibido: 28/02/2021

Aceptado: 10/03/2021

Publicado: 16/01/2022

Citar como:

Jiménez-Franco LE. Las proteínas estructurales como bases moleculares de la infección por SARS-CoV-2. 16 de Abril [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 61 (283):e1146. Disponible en: http://www.revista16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1146

Conflicto de intereses: el autor declara que no existe conflicto de intereses.

Estimado editor:

El nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 de origen zoonótico surgió en la ciudad de Wuhan, China y se extendió a todo el mundo con un registro de cifras alarmantes. La Organización Mundial de la Salud la declaró como una emergencia sanitaria internacional en enero de 2020 y a pesar de los innumerables esfuerzos por contener su avance vertiginoso se catalogó como pandemia^{1,2}.

El SARS-CoV-2 pertenece a una familia diversa de virus de ARN de sentido positivo de cadena sencilla. En humanos, se sabe que cuatro coronavirus endémicos (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1) causan síntomas respiratorios leves en la mayoría de los casos; cuadro que se opone a las manifestaciones causadas por la nueva sepa, la cual se caracteriza por un estado febril, síntomas generales, tos intensa y disnea. El 25 % de los casos desarrolla un síndrome respiratorio agudo por neumonía que lleva al fallo multiorgánico^{1,3}.

El análisis de secuencia genómica viral demostró una estructura típica de CoV (sufijo utilizado para catalogar a los coronavirus con capacidad de infección en humanos). Cuenta con una longitud de 30 kilobases de cadena sencilla y polaridad positiva. A partir de este estudio se posicionó el nuevo coronavirus en el grupo de los betacoronavirus donde se incluyen a sus predecesores: SARS-CoV y MERS-CoV⁴.

El SARS CoV-2 tiene un total de 11 genes con 11 marcos de lectura abiertos (ORF): ORF1ab, ORF2 (proteína de pico S), ORF3a, ORF4 (proteína de envoltura E), ORF5 (proteína de membrana M), ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9 (proteína de nucleocápside N) y ORF10. Estas conforman el grupo de proteínas estructurales, son la base del mecanismo de infección viral y cumplen funciones bien delimitadas para el desarrollo de este proceso⁵.

Los homotrímeros de las proteínas S forman los picos en la superficie viral y son responsables de la unión a los receptores del huésped para lo que requieren la participación de una enzima especial, la proteasa. Cada monómero de proteína S trimérica es de aproximadamente

180 kDa; se divide en dos unidades funcionales, S1 y S2; S1 facilita la infección del virus al unirse a los receptores del huésped y comprende dos dominios, el dominio N-terminal y el dominio de unión al receptor C-terminal que interactúa directamente con los receptores del huésped. Solo existe un 76,74 % de similitud de la estructura de la proteína S con los coronavirus predecesores^{6,7}.

Una sola región de la proteína espiga llamada dominio de unión al receptor media la interacción con el receptor de la célula huésped. Después de unir el receptor, una proteasa del huésped cercana corta la espiga, que libera el péptido de fusión lo que facilita la entrada del virus. Los receptores del huésped conocidos para los betacoronavirus incluyen la enzima convertidora de angiotensina 2 utilizado por el SARS-CoV-2^{8,9}.

Los estudios estructurales de coronavirus han demostrado que el dominio de unión al receptor de la proteína espiga es capaz de plegarse independientemente del resto de la proteína. En ella esta codificada toda la información estructural para la unión al receptor del huésped⁸.

La proteína E es quien libera el material genético viral e induce el desarrollo de los caracteres patológicos del virus; estimula la señalización de NF-κB, lo que conduce a la señalización de citocinas pulmonares y al reclutamiento de células inflamatorias. Si bien la proteína E del SARS-CoV-2 no es necesaria para la replicación viral, es importante para la inhibición de la respuesta de estrés celular del huésped, la apoptosis y la respuesta de la proteína desplegada¹⁰.

La proteína M se encarga de unirse a estructuras denominadas

nucleocápsides. Esta función está dada gracias a su forma de tres dominios transmembranales con viriones. Por su parte la proteína N determina la unión al genoma del huésped. Se informa que puede unirse a la proteína NSP3 para ayudar a unir el genoma y empaquetarlo de manera encapsulada en viriones y a su vez es un antagonista del interferón⁴.

Desde el reporte del primer caso del nuevo coronavirus el número de infectados ha ido en ascenso, sin embargo, el número de muertes no se queda atrás. Esto ha llamado la atención de la población mundial y en especial de la comunidad científica en la búsqueda de una cura. En este caso se centra en el estudio del ARN viral que si bien la proteína S presenta segmentos totalmente diferentes es claro que el ARN del nuevo virus cuenta con segmentos aún no descifrados. Esto surge como nuevo faro para la ciencia mundial que se propone, incansablemente, descifrar cada segmento del genoma viral, teniendo como premisa el estudio de la síntesis de la proteína S, para así determinar de manera certera el origen, evolución y tratamiento de la enfermedad generada a causa del SARS-CoV-2.

AUTORÍA

Luis Enrique Jiménez-Franco: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, redacción-revisión y edición del artículo.

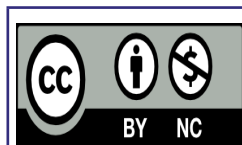
FINANCIACIÓN

No se recibió financiación para la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stadlbauer D, Amanat F, Chromikova V, Jiang K, Strohmeier S, Athagiri Arunkumar G, et al. SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup. *CPMicrobiol* [Internet]. 2020 [citado 28/02/2021]; 57(1):1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cpmc.100>
2. Belasco Silvia AG, Cassiane Dezoti da F. Coronavirus 2020. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2020 [citado 28/02/2021]; 73(2):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020730201>
3. Serra Valdés MA. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 28/02/2021]; 19(1):1-5. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3171>
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 28/02/2021]; 20(92): 418-423. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
5. Yoshimoto F. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *The Prot Journ* [Internet]. 2020 [cita-

- do 28/02/2021]; 10(4):1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09901-4>
6. Xiuyuan O, Yan L, Xiaobo L, Dan M, Ruixuan G, Zhixia M. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* [Internet]. 2020 [citado 28/02/2021]; 11(2):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
7. Xintian X, Ping C, Jingfang W, Jiannan F, Hui Z, Xuan L. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmissio. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020 [citado 28/02/2021]; 63(3):457-460. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>
8. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* [Internet]. 2020 [citado 28/02/2021]; 14(2):1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
9. Andersen K, Rambaut A, Lipkin I, Holmes E, Garry R. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* [Internet]. 2020 [citado 28/02/2021]; 15(3):1-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
10. Lisa Gralinski E, Ralph Baric S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol.* [Internet]. 2015 [citado 28/02/2021]; 235(2):185-195. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270030/>



Este artículo de *Revista 16 de Abril* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Revista 16 de Abril*.

Structural proteins as the molecular basis of SARS-CoV-2 infection

Las proteínas estructurales como bases moleculares de la infección por SARS-CoV-2

OPEN ACCESS

Luis Enrique Jiménez-Franco

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos, Cuba.

♦ Corresponding author: Luis Enrique Jiménez-Franco

e-mail: luis940@nauta.cu

Received: February 28th, 2021

Accepted: : March 10th, 2021

Published: January 16th, 2022

Cite as:

Jiménez-Franco LE. Las proteínas estructurales como bases moleculares de la infección por SARS-CoV-2. 16 de Abril [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 61(283):e1146. Disponible en: http://www.revista16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1146

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Mr. editor:
The new coronavirus named SARS-CoV-2, which causes zoonotic COVID-19 disease, emerged in the city of China, Wuhan and spread worldwide with a record of alarming numbers. The World Health Organization declared it an international health emergency in January 2020 and despite countless efforts to contain its rapid spread, it was classified as a pandemic^{1,2}.

SARS-CoV-2 belongs to a diverse family of single-stranded positive-sense RNA viruses. In humans, four endemic coronaviruses (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 and HCoV-HKU1) are known to cause mild respiratory symptoms in most cases; a

picture that is in contrast to the manifestations caused by the new strain, which is characterized by a febrile state, general symptoms, intense cough and dyspnea. Twenty-five percent of cases develop an acute respiratory syndrome due to pneumonia, leading to multiorgan failure^{1,3}.

Viral genomic sequence analysis demonstrated a typical CoV structure (suffix used to categorize coronaviruses capable of infecting humans). It has a length of 30 kilobases with a single chain and positive polarity. From this study, the new coronavirus was positioned in the group of beta-coronaviruses, which includes its predecessors: SARS-CoV and MERS-CoV⁴.

SARS CoV-2 has a total of 11 genes with 11 open reading frames (ORFs): ORF1ab, ORF2 (spike protein S), ORF3a, ORF4 (envelope protein E), ORF5 (membrane protein M), ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9 (nucleocapsid protein N) and ORF10. These form the group of structural proteins; they are the basis of the viral infection mechanism and have well-defined functions for the development of this process⁵.

The S protein homotrimers form the peaks on the viral surface and are responsible for binding to the host receptors, for which they require the participation of a special enzyme: protease. Each trimeric S protein monomer is approximately 180 kDa; it is divided into two functional units, S1 and S2; S1 facilitates virus infection by binding to host receptors and comprises two domains, the N-terminal domain and the C-terminal receptor binding domain that interacts directly with host receptors. There

is only 76,74 % similarity of the S protein structure to predecessor coronaviruses^{6,7}.

A single region of the spike protein called the receptor-binding domain mediates the interaction with the host cell receptor. After binding the receptor, a nearby host protease cleaves the spike, which releases the fusion peptide facilitating virus entry. Known host receptors for beta-coronaviruses include angiotensin-converting enzyme 2 used by SARS-CoV-2^{8,9}.

Structural studies of coronaviruses have shown that the receptor-binding domain of the spike protein is capable of folding independently from the rest of the protein. All the structural information for binding to the host receptor is encoded in it⁸.

It is the E protein that releases the viral genetic material and induces the development of the pathological traits of the virus; it stimulates NF-κB signaling, leading to pulmonary cytokine signaling and inflammatory cell recruitment. Although SARS-CoV-2 E protein is not required for viral replication, it is important for inhibition of the host cellular stress response, apoptosis and the unfolded protein response¹⁰.

The M protein is responsible for binding to structures called nucleocapsids. This function is provided by its form of 3 transmembrane domains with virions. On the other hand, the N protein determines the binding to the host genome. It is reported that it can bind to the NSP3 protein to help bind the genome and package it in an encapsulated manner in virions and in turn it is an interferon antagonist⁴.

Since the report of the first

case of the new coronavirus, the number of infected has been on the rise, however, the number of deaths is not far behind. This has drawn the attention of the world population, especially of the scientific community in search for a cure. In this case, the focus is on the study of viral RNA. Although the S protein has totally different segments, it is clear that the RNA of the new virus has segments that have not yet been deciphered. This emerges as a new beacon for world science, which tirelessly proposes to decipher each segment of the viral genome, taking as a premise the study of the synthesis of protein S, in order to determine the origin, evolution and treatment of the disease caused by SARS-CoV-2.

AUTHORSHIP

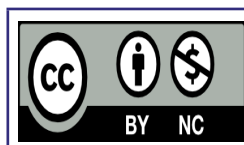
Luis Enrique Jiménez-Franco: conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, supervision, writing-revision and editing.

FUNDING

The author did not receive funding for this article.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Stadlbauer D, Amanat F, Chromikova V, Jiang K, Strohmeier S, Asthagiri Arunkumar G, et al. SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup. *CPMicrobiol* [Internet]. 2020 [cited 02/28/2021]; 57(1):1-15. Available from: <https://doi.org/10.1002/cpmc.100>
2. Belasco Silvia AG, Cassiane Dezoti da F. Coronavirus 2020. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2020 [cited 02/28/2021]; 73(2):1-2. Available from: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020730201>
3. Serra Valdés MA. Infección respiratoria aguda por COVID-19: una amenaza evidente. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [cited 02/28/2021]; 19(1):1-5. Available from: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3171>
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [cited 02/28/2021]; 20(92): 418-423. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
5. Yoshimoto F. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *The Prot Journ* [Internet]. 2020 [cited 02/29/2021]; 10(4):1-19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09901-4>
6. Xiuyuan O, Yan L, Xiaobo L, Dan M, Ruixuan G, Zhixia M. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* [Internet]. 2020 [cited 02/28/2021]; 11(2):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
7. Xintian X, Ping C, Jingfang W, Jiannan F, Hui Z, Xuan L. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020 [cited 02/28/2021]; 63(3):457-460. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>
8. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* [Internet]. 2020 [cited 02/28/2021]; 14(2):1-8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
9. Andersen K, Rambaut A, Lipkin I, Holmes E, Garry R. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* [Internet]. 2020 [cited 02/28/2021]; 15(3):1-3. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
10. Lisa Gralinski E, Ralph Baric S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol*. [Internet]. 2015 [cited 02/28/2021]; 235(2):185-195. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270030/>



Este artículo de *Revista 16 de Abril* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Revista 16 de Abril*.