

La glucoproteína *spike*

Spike glycoprotein

Ismael Vásquez Moctezuma*

* Profesor e Investigador de la Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina del IPN.

RESUMEN

La aparición de este nuevo virus patógeno ha encendido las alarmas en los sistemas de salud de todos los países y se ha convertido en un reto para la investigación biomédica. La proteína *spike* o espiga es una de las cuatro proteínas estructurales principales que cubren la superficie de cada virión. *Spike* es una proteína transmembranal de tipo I, muy glucosilada y es responsable de la entrada en la célula huésped. De manera estructural, hay dos dominios, S1 y S2, que desempeñan funciones importantes en la unión al receptor y la fusión de membranas. Dentro del dominio S1 N-terminal se encuentra el dominio de unión al receptor (llamado RBD). Este dominio se une al receptor para angiotensina llamado ACE2 de la célula huésped e inicia la infección viral. La unión del virus lleva a cambios conformacionales en el dominio *spike* S2 que permiten la fusión entre las membranas y, finalmente, la transferencia de la nucleocápside a la célula. *Spike* es el principal objetivo terapéutico debido a su papel esencial durante la infección por coronavirus.

Palabras clave: Proteína *spike*, receptor ACE2, COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The appearance of this new pathogenic virus has set off alarms in the health systems of all countries, becoming a challenge for biomedical research. The spike protein, or spike, is one of the four main structural proteins that cover the surface of each virion. Spike is a type I transmembrane protein, highly glycosylated and responsible for entry into the host cell. Structurally, there are two domains, S1 and S2, that play important roles in receptor binding and membrane fusion. Within the S1 N-terminal domain is the receptor-binding domain (called RBD). This domain binds to the host cell's receptor for angiotensin called ACE2 and initiates viral infection. The viral binding leads to conformational changes in the spike S2 domain that allow fusion between the membranes and, ultimately, transfer of the nucleocapsid into the cell. Due to its essential role during spike coronavirus infection, it is the main therapeutic target.

Keywords: Spike protein, ACE2 receptor, COVID-19, SARS-CoV-2.

Correspondencia:
Ismael Vásquez Moctezuma
Av. Díaz Mirón S/N,
Col. Santo Tomás, 11340,
Alcaldía Miguel Hidalgo,
Ciudad de México, México.
E-mail:
g17isma65@gmail.com



ENTRADA DEL VIRUS A LAS CÉLULAS HUMANAS

Para cumplir con su ciclo de vida un virus necesita replicarse de manera imperiosa, a la entrada de las partículas virales a la

maquinaria de las células se encuentra riqueza de moléculas intracelulares citoplasmáticas como son: aminoácidos, ribosomas, enzimas polimerasas, ribonucleótidos y toda la infraestructura de membranas y organelos como el Golgi para que este virus se pueda replicar y

Citar como: Vásquez MI. La glucoproteína *spike*. Rev Mex Mastol. 2021; 11 (1): 18-21. <https://dx.doi.org/10.35366/99276>

autoensamblar, subyugando a la célula y sus sistemas. Finalmente, los virus ensamblados salen de las estructuras celulares para invadir epitelios como el respiratorio o el alveolar. Al invadir y replicarse los viriones generan lisis y muerte celular, también afectan órganos y sistemas al generar respuestas violentas de la inflamación y del sistema inmunitario, estas respuestas pueden desencadenar un «fuego amigo» que destruye los propios tejidos.^{1,2}

SPIKE, PROGRAMADA PARA LA INVASIÓN

La investigación se ha centrado en *spike*, una proteína de 1,200 aminoácidos de la superficie viral, esta estructura es fantástica y con una función interesante, es capaz de formar trímeros, en ella radican funciones tan sorprendentes como es la región de aminoácidos que contacta al receptor de las células humanas llamado enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). También en su estructura posee secuencias de aminoácidos ya predestinadas para sufrir cortes proteolíticos activadores que utilizan enzimas del humano como la furina y la proteasa transmembranal de serina tipo II (TMPRSS2).³

Por otra parte, esta proteína viral posee aminoácidos con propiedades fusogénicas capaces de fundir la membrana del virus con la membrana de las células humanas, además de una secuencia de aminoácidos que genera un plegamiento para jalar y aproximar al virus para que haga contacto estrecho con la membrana de la célula huésped.³

Precisamente *spike* está en la mira de cientos de centros de investigación científica en el mundo con la idea de bloquear sus funciones de manera efectiva para evitar que el virus entre en contacto con la superficie de las células del huésped.

LA PROTEÍNA SPIKE BAJO LA LUPA

El coronavirus semeja una corona, de ahí su nombre, es un virus envuelto con un genoma de ARN de cadena sencilla (+), el tamaño de su genoma es de 29,881 ribonucleótidos y codifica para 9,860 aminoácidos. Los genes más importantes son los estructurales: S (de *spike*

o pico), E (envoltura), M y N que codifican para proteínas estructurales. Como si fuese un erizo marino tiene muchas espinas que salen de su cuerpo, cada espina está formada por tres subunidades u homotrímero. El extremo más exterior de la proteína *spike* es el que hace contacto con el receptor humano ACE2.^{4,5}

La estructura de la glucoproteína *spike* tiene diferentes funciones de acuerdo con la región de la que se trate, se encuentra adornada con residuos de azúcares, su extremo amino-terminal está por fuera del virus (es extraviral), tiene un dominio transmembranal que cruza la membrana del virus y un segmento intraviral carboxilo terminal. Por si fuera poco, *spike* siempre se encuentra en un estado competente y lista para la acción al contactar receptores celulares e iniciar la fusión. También se ha visto que posee dos subunidades llamadas S1 y S2, en la subunidad S1 está el dominio amino-terminal y el dominio de unión al receptor, que como habíamos descrito anteriormente es llamada la región RBD.³⁻⁵

La función de la subunidad S1 es unirse al receptor de la célula huésped, en este caso a los receptores del epitelio respiratorio humano y de los neumocitos alveolares. Como ya describimos, existe un sitio de corte proteolítico entre las subunidades S1 y S2, esta digestión la realizan enzimas del humano, como la proteasa transmembranal de serina tipo II (TMPRSS2), este procesamiento capacita a *spike* para realizar la invasión a las células. La subunidad S2 contiene al péptido de fusión (PF), la repetición de siete aminoácidos o también llamada repetición heptada 1 (HR1), una hélice central (CH), una segunda repetición heptada (HR2), un dominio transmembranal y una cola de la matriz viral (aquí muchos autores la llaman cola citoplásmica refiriéndose al interior del virus).^{6,7}

Para el caso de la subunidad S2 cumple con la tarea de fusionar las membranas del virus con la célula blanco, por medio de una región rica en aminoácidos hidrofóbicos llamada péptido de fusión. El sitio de corte sucede en la frontera de las subunidades S1 y S2, se conoce como sitio de la proteasa S1/S2. Como ya mencionamos, la furina y la proteasa de serina TMPRSS2 de las células del huésped realizan un corte proteolítico de la proteína en el sitio de corte S2 para activar a la proteína y esto es

imprescindible para fusionar las membranas del virus con la membrana de las células blanco.^{6,7}

Nunca dejaremos de sorprendernos por los mecanismos tan elaborados y asombrosos que utilizan los virus para infectarnos, evidentemente para establecer la infección necesitan una puerta de entrada a las células de un huésped animal o de un humano, esta entrada puede ser tocar la puerta de receptores celulares para darles la mano, plegarse y entrar aproximando su estructura y fusionando su membrana viral y celular. En busca de bloquear al virus se han diseñado péptidos sintéticos que se oligomerizan con las regiones de fusión y anticuerpos neutralizantes que son capaces de evitar la entrada de los virus.^{4,5}

LA FISIOLÓGÍA DE LOS RECEPTORES CON FUNCIÓN DE PROTEÍNA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Esta nueva enfermedad ha movilizó a expertos de diferentes áreas de la medicina, epidemiológica, preventiva, clínica y de investigación básica, lo que ha permitido proezas como la elaboración de diversas vacunas y de métodos diagnósticos en un tiempo récord.

Estos desarrollos se deben a que la investigación biológica tiene un grado de avance extraordinario, la fisiología y la endocrinología humana han descrito de manera magistral los mecanismos de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina, entre ellos el ACE2. Los estudios histológicos caracterizaron la distribución en los tejidos humanos de este receptor y esto ha permitido tener una visión casi completa de la patogénesis viral.

Los alvéolos humanos están cubiertos de un epitelio de células respiratorias con diversas funciones y en la membrana de este epitelio se expresa el receptor para el SARS-CoV-2. Como se ha visto, otro órgano que es víctima de este virus es el intestino que también expresa en los enterocitos el receptor ACE2, lo que explica los síntomas como la diarrea en los pacientes. Otros órganos igualmente expresan esta proteína receptora como el riñón, las células vasculares, el tejido nervioso, etcétera. Esta gran distribución de los receptores en diferentes tejidos es la explicación de la sintomatología tan variada de esta entidad nosológica.^{7,8}

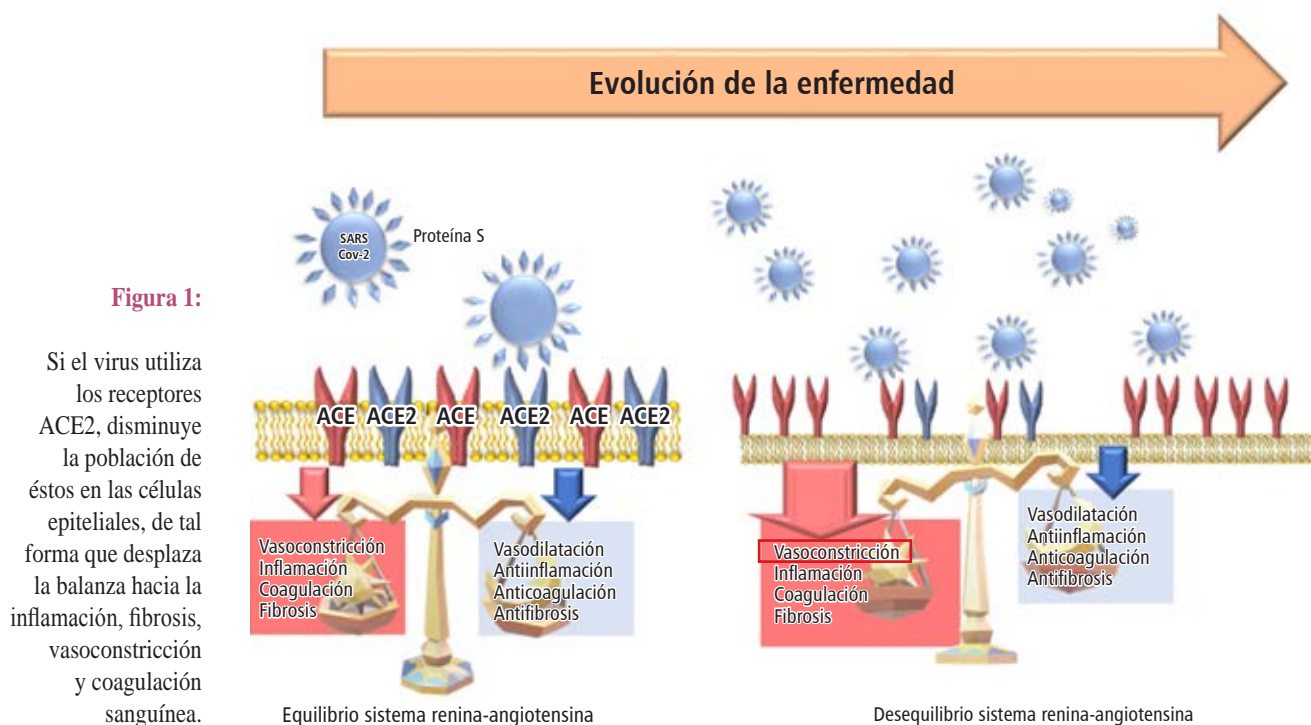
El receptor ACE2 es bifuncional y tiene acción enzimática importante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, este sistema regula la tensión arterial, aunque en la actualidad se sabe que también participa en la regulación del crecimiento celular, inflamación, procesos de reparación y cicatrización (*Figura 1*). El angiotensinógeno sintetizado por el hígado pasa a la sangre, donde la renina circulante sintetizada por células del aparato yuxtaglomerular renal lo procesa y lo convierte en angiotensina 1, la siguiente proteína del epitelio pulmonar llamada enzima convertidora de angiotensina del receptor 1 (ACE1) transforma la hormona angiotensina 1 en la angiotensina 2. La angiotensina 2 al contactar con su receptor con función de enzima convertidora para angiotensina 2 o ACE2, convierte este péptido en uno más pequeño con funciones diversas sobre la tensión arterial y actividad sobre los vasos sanguíneos. ACE2 es abundante en epitelio pulmonar, células epiteliales alveolares del tipo 2, endotelio vascular pulmonar y en otros tejidos. Como estos mediadores pueden generar vasoconstricción, los pacientes que padecen hipertensión arterial toman inhibidores de la ACE para regular su presión arterial y mantenerla en niveles aceptables.^{4,8}

Se piensa que como este eje endocrinológico y los efectos fisiológicos que regulan los péptidos tienen que ver con la cicatrización y la fibrosis, es probable que la entrada del virus altere este equilibrio y se desencadene fibrosis pulmonar, inflamación y formación de coágulos en los pacientes (*Figura 1*).^{4,8}

LA PROTEÍNA SPIKE ES UN BLANCO PARA ELABORAR VACUNAS

La proteína espiga es el blanco para la elaboración de las vacunas dirigidas para prevenir la COVID-19, que como hemos visto es un factor clave para la entrada del virus a las células. Si se bloquea la entrada de los virus, se evitará la replicación de éste y se romperá su ciclo en el humano.

Las principales vacunas que ya se están aplicando en la población humana (AstraZeneca®, Pfizer/BioNTech® y Moderna®) están basadas en introducir la información genética para obligar a las células humanas a producir la proteína



spike viral. La estrategia de la vacuna de Oxford se basa en meter a las células un ADN vector de un adenovirus que no es patógeno. Las otras vacunas mencionadas introducen el ARNm que codifica para la proteína *spike* envuelto en un vehículo llamado nanopartícula. La idea es que nuestras células generen esta proteína extraña que activa y alerta al sistema inmunológico para generar respuestas inmunitarias de anticuerpos y de células T para atacar al intruso.¹

Por último, hemos visto que una sola proteína muestra todo un complejo de estructuras y subestructuras capaces de coordinarse para la invasión viral. Además de que el receptor ACE2 participa en funciones importantes que tienen que ver con la inflamación y la fibrosis, lo que explica en buena parte las complicaciones de esta enfermedad en los humanos.

REFERENCIAS

1. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV-a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7 (3): 226-236.

2. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.* 2012; 4 (6): 1011-1033.
3. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 2016; 3 (1): 237-261.
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 586-590.
5. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020; 76: 14-20.
6. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune. *J Virol.* 2011; 85 (9): 4122-4134.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271-280.
8. Delpino MV, Quarleri J. SARS-CoV-2 pathogenesis: imbalance in the renin-angiotensin system favors lung fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 340.