



Proteína Spike: La llave maestra en la infección por SARS-CoV-2

Mélida del Rosario Lizarazo Taborda¹, Julio César Villegas Pineda¹,
Alina Xcaret Rubio Sánchez^{1*}

¹ Maestría en Microbiología Médica, Departamento de Microbiología y Patología, Universidad de Guadalajara; melida.lizarazo8554@alumnos.udg.mx, alina.rubio@alumnos.udg.mx, julio.villegas@academicos.udg.mx

*Correspondencia: LQFB. Alina Xcaret Rubio Sánchez, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Email: alina.rubio@alumnos.udg.mx.

Cite este artículo así:

APA: Lizarazo-Taborda, M. Villegas-Pineda, J. Rubio-Sánchez, A. (2023). Proteína Spike: La llave maestra en la infección por SARS-CoV-2. *Quimiofilia*, 2, (1) 1-4.

ACS: Lizarazo-Taborda, M.; Villegas-Pineda, J.; Rubio-Sánchez, A. *Quimiofilia*, 2023, 2, 1-4.

DOI: <https://doi.org/10.56604/qfla20232114>

Recibido: mayo 30, 2023

Aceptado: junio 27, 2023

Publicado: julio 8, 2023

www.quimiofilia.com ISSN: 2683-2364 Registro IMPI: 2052060
QUIMIOFILIA Reserva de derechos al uso exclusivo 2022: 04-2019-062013201300-203.

Resumen

Al mencionar a la COVID-19 probablemente se desbloquee algún recuerdo de la más reciente pandemia causada por el SARS-CoV-2. A partir de esta emergencia sanitaria mundial muchas investigaciones se han enfocado en conocer mejor al virus, considerado “el gran enemigo a vencer”, para generar estrategias que puedan contenerlo. Dentro de sus características el SARS-CoV-2 posee una proteína en forma de punta (proteína S), que funciona como “una llave” capaz de abrir “el candado” de la célula humana para poder ingresar, multiplicarse y, posteriormente, comenzar la infección de otras células, este proceso es más complejo que la analogía utilizada, por lo que lo acercaremos de la manera más sencilla posible en este escrito.

Palabras Clave

COVID-19; SARS-CoV-2; Proteína Spike; ACE2; Proteasas.

Adhesión viral: primera etapa de la infección

El coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) es el virus causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), el cual se transmite por fluidos respiratorios provenientes de una persona infectada. Como primera fase viral, el SARS-CoV-2 infecta a personas sanas al unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) expresada por diversas células del hospedador, como las células del epitelio nasofaríngeo (Figura 1). Esta enfermedad se caracteriza principalmente por un cuadro sintomatológico respiratorio que puede ir de leve a grave y en muchos casos puede ser asintomática.

Características del SARS-CoV-2: el ladrón

El SARS-CoV-2 es un virus esférico con envoltura, perteneciente al género Betacoronavirus de la familia Coronaviridae, su tamaño oscila entre 0.07 a 0.09 µm, su material genético está compuesto por una cadena no segmentada de RNA en sentido positivo con longitud de 30,000 bases aproximadamente y está protegida por una cápside icosaédrica, su genoma contiene 14 fragmentos abiertos de lectura que codifican para 4 proteínas estructurales, 16 proteínas no estructurales y 9 proteínas accesorias.^{1,2} Al interior de la partícula viral se encuentra la proteína de la nucleocápside (N), en la envoltura se organizan las proteínas de envoltura (E), de membrana (M), y de manera prominente como puntas de una corona solar se encuentra la proteína espicular (S, del inglés Spike,

1. Weiss, S. R.; Navas-Martin, S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol. Mol. Biol. R.* 2005, 69, 635-664. DOI: 10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005.

2. Chen, Y.; Liu, Q.; Guo, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020, 92, 418-423. DOI: 10.1002/jmv.25681.

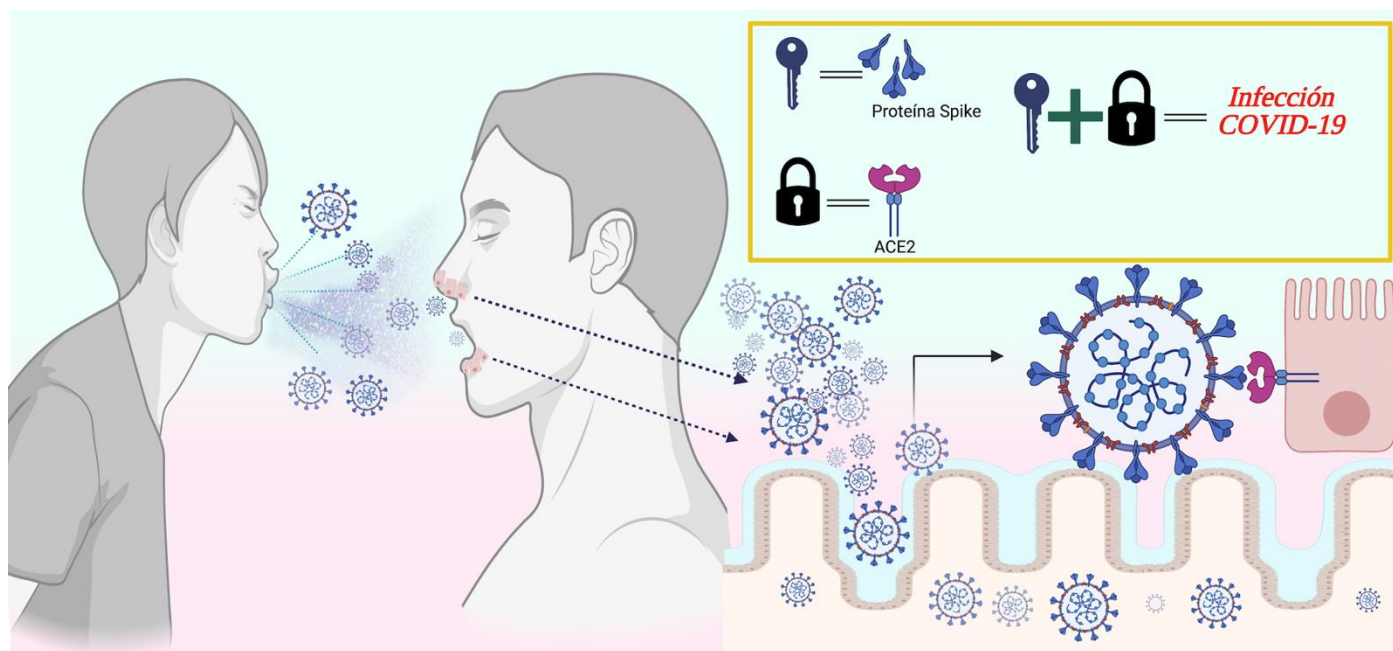


Figura 1. Proceso de infección por SARS-CoV-2. Las partículas virales infectan a la persona sana mediante la unión de la proteína S (la llave) a ACE2 (el candado). Figura creada en BioRender.

en español Espicular).³ Todas las proteínas del virus tienen una función importante para su mantenimiento, pero en este escrito nos enfocaremos en la proteína S, teniendo en cuenta que es la responsable del primer contacto entre el virus y la célula humana. Con la finalidad de tener una mejor comprensión de este proceso haremos la siguiente analogía, el SARS-CoV-2 sería un ladrón que tiene una llave maestra (proteína S) con la que es capaz de abrir el candado (receptor ACE2) de la puerta de una casa (la célula) que intenta robar, por si esto fuera poco, este ladrón tiene la capacidad de modificar la llave a su conveniencia para seguir abriendo candados de otras casas en el vecindario (células vecinas o de otras personas). Refiriéndonos propiamente al proceso viral, el virus se une a la célula hospedadora mediante la proteína S, lo cual le permite entrar, secuestrar la maquinaria celular para producir proteínas virales, replicarse y realizar la propagación hacia otras células (Figura 1). En esta analogía, el candado es un elemento fundamental para el inicio de la infección viral.

ACE2 y la proteína S: el candado y la llave maestra

ACE2 es un receptor que se expresa en múltiples tejidos del cuerpo humano, principalmente en intestino delgado, riñón, tejido adiposo y en menor cantidad en pulmones, colon, hígado y

glándulas adrenales.⁴ La expresión en células del epitelio nasal facilita la transmisión del SARS-CoV-2 de personas infectadas a personas sanas.⁵ Estructuralmente, ACE2 contiene un dominio de peptidasa N-terminal con siete sitios de glicosilación, consta de 805 aminoácidos y tiene un peso molecular de 120 kDa.⁶ Este receptor tiene actividad de carboxipeptidasa debido a que remueve aminoácidos en la región C-terminal y su función principal es convertir la Angiotensina II a Angiotensina 1-7. La Angiotensina 1-7 tiene la capacidad de unirse al receptor Mas y participa como una contraparte regulatoria en el sistema Renina Angiotensina, generando efectos vasodilatadores y antiinflamatorios.⁷ La llave es la proteína S del SARS-CoV-2, ésta tiene la forma precisa para abrir el candado, adicionalmente, el virus logra convertir esta simple llave en una llave maestra mediante mutaciones que favorecen la apertura de diversos candados, convirtiéndola en una herramienta altamente efectiva. Como bien sabemos, cada llave tiene una forma característica para poder abrir un candado, en esta semejanza la proteína S no es la excepción, pues se encuentra compuesta por 1,300 aminoácidos formando trímeros en la superficie del virus donde se encuentra anclada.⁸ Esta llave está formada por dos subunidades, una S1 y una S2, y es justamente en los límites de esas subunidades donde hay un punto llamado sitio de escisión

3. Loharkar, P. K.; Ingle, A.; Jhavar, S. Parametric Review of Microwave-Based Materials Processing and Its Applications. *J. Mater. Res. Technol.* **2019**, *8* (3), 3306–3326. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2019.04.004>.

4. Li, M. Y.; Li, L.; Zhang, Y.; Wang, X. S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty.* **2020**, *9*, 1–7. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x.

5. Yao, Y.; Wang, H.; Liu, Z. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID-19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases. *Clin. Exp. Allergy.* **2020**, *50*, 1313–1324. DOI: 10.1111/cea.13746.

6. Tipnis, S. R.; Hooper, N. M.; Hyde, R.; Karran, E.; Christie, G.; Turner, A. J. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 33238–33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200.

7. Simões e Silva, A. C.; Silveira, K. D.; Ferreira, A. J.; Teixeira, M. M. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Brit. J. Pharmacol.* **2013**, *169*, 477–492. DOI: 10.1111/bph.12159.

8. Heald-Sargent, T.; Gallagher, T. Ready, Set, Fuse! The Coronavirus Spike Protein and Acquisition of Fusion Competence. *Viruses-Basel.* **2012**, *4*, 557–580. DOI: 10.3390/v4040557.



de furina, el cual es característico del SARS-CoV-2 y lo distingue de otros Coronavirus relacionados con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés).⁹ Este sitio también le permite ser cortado por la serina proteasa TMPRSS2 de la célula hospedadora, este evento facilita la entrada del virus a la célula mediante fusión de membranas; viral y celular.¹⁰ De esta manera el ladrón ha burlado la seguridad del candado y ha entrado a la casa. Es importante mencionar que además de la fusión de membranas, existe otra vía de ingreso a la célula hospedadora llamada endocitosis (Figura 2). En esta forma alterna participa la misma llave y el mismo candado, pero sin la ayuda de TMPRSS2. El virus unido a ACE2 ingresa en una vesícula llamada endosoma, la cual es utilizada por las células para internalizar moléculas, en este evento, el endosoma se comporta como un “caballo de troya” que transporta al enemigo, una vez que la vesícula transportadora del virus se encuentra en el citoplasma celular, la proteasa catépsina L realiza la escisión de la proteína S, lo que permite la liberación del ácido nucleico viral y continuar con el ciclo viral.¹¹ La vía de fusión de membranas y la vía de endocitosis convergen en el mismo destino, el secuestro de la célula por parte del virus para usar su maquinaria, replicarse y generar las proteínas necesarias para ensamblar los nuevos virus SARS-CoV-2, los cuales saldrán de la célula infectada por exocitosis con las “llaves” listas para lograr infectar nuevas células y repetir el ciclo. Analógicamente, el ladrón logró abrir el candado, entrar por la puerta, utilizar las herramientas de la casa, comerse los alimentos, reproducirse y abandonar la casa para seguir abriendo más candados e invadiendo más propiedades.

Utilidad de la proteína S en el diagnóstico de la COVID-19

La proteína S es protagonista en la infección viral, debido a su importancia para la unión del virus a la célula hospedadora, para la fusión de membranas y para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. Una de las pruebas diagnósticas más utilizadas durante la pandemia fue la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), esta prueba amplifica fragmentos del genoma del virus facilitando su detección, uno de los genes del virus que se utilizan con este propósito es el gen que codifica para la proteína S.¹² Un pequeño inconveniente que presenta esta prueba es la incomodidad de la toma de la muestra, ya que se introduce de manera profunda un hisopo estéril en las fosas nasales y se gira varias veces, pudiendo provocar dolor, lagrimeo y estornudos del

paciente. Con el propósito de evitar la realización de pruebas invasivas, algunos investigadores han reunido esfuerzos para lograr el diagnóstico del SARS-CoV-2 utilizando saliva, en este tipo de muestra el blanco molecular también es el gen que codifica para la proteína S.¹³ Otras pruebas utilizadas para el diagnóstico de esta infección viral son las que se realizan con sangre, algunas de éstas buscan anticuerpos (proteínas que sintetiza el sistema inmune para combatir infecciones causadas por diferentes microorganismos, entre ellos los virus) IgM que se encuentra elevada en la etapa inicial de las infecciones, mientras que otras determinan la presencia de IgG, la cual ayuda a la memoria inmunológica.¹⁴ La relevancia de la proteína S en la infección por SARS-CoV-2 y su localización en la parte más externa del virus la convierte en un excelente candidato terapéutico, no obstante, SARS-CoV-2 soluciona esta adversidad mediante mutaciones en la llave maestra, estos cambios sutiles en la composición y forma de la proteína S, hacen que el virus escape del sistema inmune y adquiera una capacidad mejorada para continuar infectando.^{15,16}

Conclusiones

Las estrategias utilizadas por los virus para multiplicarse siempre serán sorprendentes. Debido a la variedad de receptores celulares y a la diversidad de proteínas de adhesión viral, como la proteína S, los agentes virales tienen atracción por un tipo celular en particular, lo cual está relacionado con el tipo de enfermedad que causan. El principal objetivo de los virus es replicarse ilimitadamente para sintetizar nuevas partículas virales, mediante un proceso compuesto por diversas etapas que funcionan como una fábrica con los mejores estándares de calidad. Un buen cuidado de la salud y prácticas sencillas, como el lavado frecuente de manos, pueden ser de gran ayuda para evitar que estos patógenos ingresen a nuestro cuerpo, además, interesarnos por este tipo de temas podría ayudarnos a estar mejor preparados para futuras emergencias sanitarias como lo fue la COVID-19.

9. Walls, A. C.; Park, Y. J.; Tortorici, M. A.; Wall, A.; McGuire, A. T.; Veelsler, D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. **2020**, *181*, 281-292. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
10. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T. S.; Herrler, G.; Wu, N. H.; Nitsche, A.; Müller, M. A.; Drosten, C.; Pöhlmann, S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. **2020**, *181*, 271-280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
11. Jackson, C. B.; Farzan, M.; Chen, B.; Choe, H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2022**, *23*, 3-20. DOI: 10.1038/s41580-021-00418-x.
12. Kumavath, R.; Barh, D.; Andrade, B. S.; Imchen, M.; Aburjaile, F. F.; Ch, A.; Rodrigues, D. L. N.; Tiwari, S.; Alzahrani, K. J.; Góes-Neto, A.; Weener, M. E.; Ghosh, P.; Azevedo, V. The Spike of SARS-CoV-2: Uniqueness and Applications. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 1-15. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663912.

13. To, K. K.; Tsang, O. T.; Yip, C. C.; Chan, K. H.; Wu, T. C.; Chan, J. M.; Leung, W. S.; Chik, T. S.; Choi, C. Y.; Khandamby, D. H.; Lung, D. C.; Tam, A. R.; Poon, R. W.; Fung, A. Y.; Hung, I. F.; Cheng, V. C.; Chan, J. F.; Yuen, K. Y. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 841-843. DOI: 10.1093/cid/ciaa149.
14. Racine, R.; Winslow, G. M. IgM in microbial infections: Taken for granted? *Immunol. Lett.* **2009**, *125*, 79-85. DOI: 10.1016/j.imlet.2009.06.003.
15. Du, L.; He, Y.; Zhou, Y.; Liu, S.; Zheng, B. J.; Jiang, S. The spike protein of SARS-CoV - a target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, *7*, 226-236. DOI: 10.1038/nrmicro2090.
16. Yu, X. F.; Liang, L. H.; She, M.; Liao, X. L.; Gu, J.; Li, Y. H.; Han, Z. C. Production of a monoclonal antibody against SARS-CoV spike protein with single intrasplenic immunization of plasmid DNA. *Immunol. Lett.* **2005**, *100*, 177-181. DOI: 10.1016/j.imlet.2005.03.015.