

CAPÍTULO 1

Biología de los coronavirus

Cómo citar:

Miranda J., Galeano K., Garay, E. Biología de los coronavirus. En: Máttar S., Gastelbon-do-Pastrana B., editores. Lecciones aprendidas del COVID-19: Una mirada interdisciplinaria. Sincelejo (Colombia): Editorial CECAR, 2023. p. 11-26. DOI: <https://doi.org/10.21892/9786287515376.1>

Biología de los coronavirus

Jorge Miranda; Ketty Galeano; Evelin Garay

Introducción

Los coronavirus (CoVs) causan un amplio espectro de enfermedades en animales domésticos y salvajes, incluyendo aves de corral y roedores, que van desde enfermedad entérica, respiratoria y sistémica leve a grave, en los seres humanos son causa de resfriado común y neumonías (1). Los CoVs incluyen siete especies reportadas causantes de infecciones en humanos, cuatro de ellos causan síntomas de resfriado en individuos inmunocompetentes (HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1 y HCoV OC43), mientras los otros tres tienen origen zoonótico y causan enfermedades respiratorias graves: MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio), SARS-CoV y SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo). A fines de diciembre de 2019, se produjo un caso de neumonía masiva en Wuhan, China, que causó la preocupación del departamento de salud; este virus fue identificado oficialmente por el grupo de estudio del coronavirus como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y el brote de una enfermedad respiratoria aguda asociada a este coronavirus se denominó enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19). La infección por SARS-CoV-2 se extendió por todo el mundo convirtiéndose en pandemia, teniendo en la actualidad (2023) registrados más de 676.609.955 millones de casos y más de 6.881.955 millones de muertes en el mundo (2-4).

Según la diferencia en las secuencias de proteínas, los CoV se clasifican en cuatro géneros (alfa-CoV, betaCoV, gamma-CoV y delta-CoV), entre los cuales los géneros beta-CoV contienen la mayoría de los HCoV y se subdividen en cuatro linajes (A, B, C y D) (2-6). La evidencia filogenética ha demostrado que animales silvestres como murciélagos, roedores y aves son la fuente genética de diferentes CoVs, Por lo tanto, es de importancia en salud pública el estudio de los CoVs como patógenos zoonóticos relevantes en humanos y otros vertebrados.

Características de los coronavirus

Los Coronavirus (CoVs) son virus envueltos, con un genoma de ARN de cadena sencilla no segmentado y de polaridad positiva que en tiene en promedio de 30 Kb. La partícula viral es de forma oval o circular con un diámetro de 60 a 120 nm (1, 2, 7, 8). La nucleocápside del virión está compuesta por el ARN y la proteína N fosforilada inmersas en la membrana bi-lipídica y cubierta por la glicoproteína S, Figura 1. Otras proteínas incrustadas en la membrana son la hemaglutinina – esterasa (HE) y la proteína de envoltura E (8). Los CoVs se inactivan por luz UV o a temperatura de 56°C durante 30 minutos, también son sensibles a la mayoría de los desinfectantes (etanol 75%, cloro, dietil éter, ácido paracético y cloroformo) (8). Con respecto a la viabilidad de los viriones (SARS-CoV-2 y SARS-CoV) han sido detectados en aerosoles por más de 3 h post-aerosolización. Diferentes estudios han reportado su estabilidad en diferentes superficies como plástico y acero inoxidable luego de 72 h., mientras que en cartón y cobre su viabilidad se reduce a la mitad de este tiempo (9).

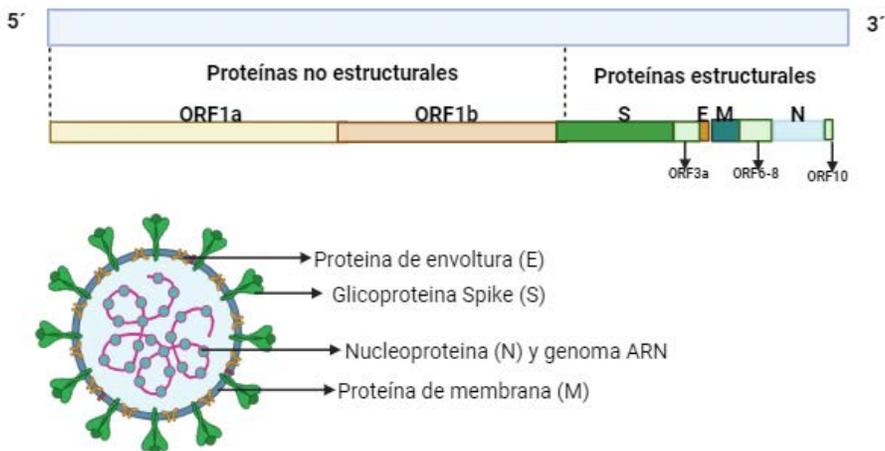


Figura 1. Estructura y genoma de SARS- CoV-2. Modificado de: <https://viralzone.expasy.org/30>.

Las cuatro proteínas estructurales más importantes de los CoVs son: La proteína de la nucleocápside (N), proteína *spike* (espícula) (S), proteína de la envoltura (E) y proteína de membrana (M). Todas codificadas en la parte terminal 3' del genoma viral, siendo la proteína N la única que forma la nucleocápside viral y su principal función es la unión con el ARN; está involucrada en el proceso de replicación, empaquetamiento del genoma y la modulación de la respuesta celular del huésped a la infección viral (2, 6). Con respecto a la proteína S, es una glicoproteína (~150 kDa) que media la unión a las células a través de su receptor, la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2). En la Tabla 1 se detallan diferentes CoVs y sus receptores celulares. En la mayoría de los CoVs, la proteína S es escindida en dos polipéptidos separados denominados S1 y S2 por una proteasa similar a la furina. S1 constituye gran parte del dominio de unión al receptor de la proteína S, mientras que S2 forma la estructura del tronco de la molécula espiga (2, 10). La proteína E (~8–12 kDa) es encontrada en pequeñas cantidades en el virión, sin embargo, virus sin esta proteína no son letales. Entre las funciones de esta proteína están: participación en el ensamblaje viral, en la liberación de los virus y en la patogénesis (1, 11). En cuanto a la proteína M (~25–30 kDa) le da la forma al virus, también promueve la curvatura y se une a la nucleocápside y proteína S para promover el ensamblaje (12).

Los CoVs son encontrados en una amplia variedad de animales en los cuales puede causar una patología respiratoria, entérica, hepática y neurológica de severidad variada, por esta razón, su tropismo tisular varía, de tal forma que los diferentes coronavirus presentan una amplia variedad de receptores celulares, descritos en la Tabla 1. Todos los CoVs que afectan a los humanos tienen un origen zoonótico, los murciélagos parecen ser los hospederos naturales más probables (8). Se ha descrito el mecanismo único de replicación viral de los CoVs y altas tasas de recombinación. Esta tendencia de los virus de ARN y su alta tasa de mutación son la que les permiten adaptarse rápidamente a nuevos hospederos y nichos ecológicos (5, 13).

Tabla 1. *Diferentes coronavirus y sus receptores celulares.*

Virus	Receptor	Nombre	Referencia
Alphacoronaviruses			
HCoV-229E	APN	Aminopeptidasa N	(14)
TGEV			(15)
PEDV			(16)
FIPV			(17)
CCoV			(18)
HCoV-NL63	ACE2	Enzima convertidora de angiotensina I humana 2	(19)
Betacoronaviruses			
BCoV	Ácido N-acetil-9-O-acetilneuramínico	Ácido siálico	(20)
MERS-CoV	DPP4	Dipeptidil peptidasa 4	(21)
MHV	mCEACAM	Antígeno carcinoembrionario murino – Molécula de adhesión celular 1	(22)
SARS-CoV	ACE2	Enzima convertidora de angiotensina I humana 2	(23)
SARS-CoV-2	ACE2		(5)

HCoV: coronavirus humano, TGEV: virus de la gastroenteritis transmisible, PEDV: virus epidémico de la diarrea porcina, FIPV: virus de la peritonitis infecciosa felina, CCoV: coronavirus canino, MHV virus de la hepatitis murina, BCoV: coronavirus bovino, SARS-CoV: Síndrome severo agudo respiratorio por coronavirus, MERS-CoV: Síndrome respiratorio por coronavirus del Medio Oriente.

Organización del genoma

El genoma de los coronavirus es ARN de cadena sencilla no segmentado y de polaridad positiva que tiene entre 27–32 Kb. El genoma completo fue descrito por primera vez a partir de una cepa de SARS-CoV-2 aislada de un paciente de Wuhan con neumonía por COVID-19, con un tamaño de 29.9 (kb), con 29891 nucleótidos codificando 9860 aminoácidos (Figura 1). En contraste, el SARS y MERS-CoV tienen genomas de ARN de 27,9 kb y 30,1 kb, respectivamente (24, 25). Análisis filogenéticos del genoma completo indican que SARS-CoV-2 comparte una identidad en la secuencia del 79.5% con SARS-CoV y del 50% con MERS-CoV. Sin embargo, al comparar la secuencia del dominio ORF1ab de SARS-CoV-2 y SARS-CoV, la identidad

de la secuencia genética es del 94.6% (26). SARS-CoV-2 tiene una similaridad nucleotídica entre 86.9 a 96% con varias cepas de coronavirus SARS-*like* provenientes de murciélagos, tales como ZC45, ZXC21 y RaTG3 (26, 27). El porcentaje de similaridad nucleotídica es menor en los CoVs aislados de pangolines entre 85.5 a 92.4% comparado con el genoma del SARS-CoV-2 (28).

Generalmente los β -CoVs en su genoma tienen secuencias terminales 5' (265 nucleótidos) y 3' (229 nucleótidos). La posición de los genes en el genoma de los CoVs es: 5' – ORF 1ab- S- E-M-N–3', Figura 2. Mientras que el tamaño de los genes S, ORF3a, E, M y N de SARS-CoV-2 son 3822, 828, 228, 669 y 1260 nt, respectivamente. De igual manera, SARS-CoV, SARS-CoV-2 tienen un gen ORF8 (366 nt) ubicado entre los ORF de los genes M y N (29). El genoma de un CoV contiene al menos seis ORF; el primero ocupa cerca de 20 Kb (ORF1a/b) codifica para las 16 nsps (nsp1-16) Figura 2, a excepción de Gamma coronavirus, que no poseen nsp1. Debido a un desplazamiento en el marco de lectura de -1 entre ORF1a y ORF1b, se producen dos polipéptidos; pp1a y pp1ab (6). En los otros 10 Kb restantes están los ORF de las proteínas estructurales y accesorias. El alineamiento de las regiones codificantes de las nsps y de las proteínas estructurales ha reportado una identidad del 58 y 43% respectivamente, lo que sugiere que las nsps son más conservadas que las proteínas estructurales. La explicación para este hecho es que las proteínas estructurales son más diversas en necesidad de adaptación a nuevos hospederos (6).

Los genomas de los CoVs curiosamente están entre los más grandes de los virus de ARN (usualmente menores de 10Kb). El mantenimiento de estos genomas largos está relacionado con varias enzimas codificadas como 3'-5' exoribonucleasa de nsp14, esta enzima es única entre todos los virus ARN y probablemente proporcione una actividad correctora al complejo de replicación – transcripción (30).

Clasificación

Los coronavirus (CoVs) son clasificados dentro del orden Nidovirales, familia Coronaviridae y subfamilia Orthocoronavirinae (Figura 3). Conforme al criterio genético y antígeno los coronavirus han sido organizados dentro de cuatro grupos: alfacoronavirus (α -CoV), betacoronavirus (β -CoV), gammacoronavirus (γ -CoV) y deltacoronavirus (d -CoV) (27). La mayoría de las veces, los alfacoronavirus y los betacoronavirus infectan a los mamíferos. En contraste, los gammacoronavirus y los deltacoronavirus infectan a las aves y peces, pero también pueden infectar a los mamíferos. Antes de 2019, se sabía que seis CoV infectaban a humanos y causaban enfermedades respiratorias. HCoV- 229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HKU1 solo causan una enfermedad leve de las vías respiratorias superiores y en algunos casos pueden causar una infección grave en bebés, niños pequeños y ancianos. El SARS-CoV y el MERS-CoV pueden infectar el tracto respiratorio inferior y causar un síndrome respiratorio grave en humanos (13).

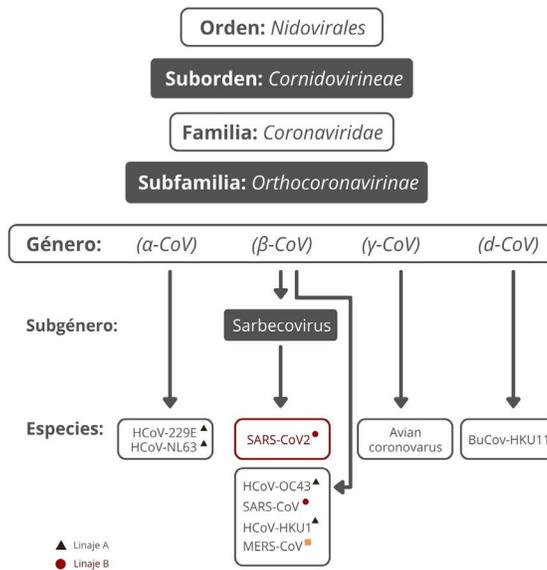


Figura 3. Clasificación de coronavirus humanos.

Estructura de los coronavirus

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo no segmentados, monocatenarios envueltos con genomas de hasta 33.5 kilobases (kb), con una estructura de 5'-cap y cola 3'-poli-A. El ARNm se utiliza para la traducción de las poliproteínas replicasa que codifican proteínas no estructurales (nsps). El extremo 5' del genoma contiene una región no traducida (UTR) que incluye múltiples estructuras para la replicación y transcripción del ARN. También al inicio de cada gen estructural hay secuencias reguladoras de la transcripción (TRS) que son necesarias para la expresión de cada uno de estos genes. Además, la UTR 3' comprende las estructuras de ARN necesarias para la replicación y síntesis del ARN viral (1).

En su estructura genómica, una mayor porción a partir del extremo 5' comprende ORF1ab que codifica ORF1ab poliproteínas, y la porción restante del extremo 3' codifica para proteínas estructurales. El SARS-CoV-2 incluye proteínas accesorias, codificadas por los genes ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b y ORF8 (31). En cuanto a la organización del genoma del coronavirus, es 5'-leader-UTR-replicase-S (Espícula)-E (Envoltura)-M (Membrana)-N (Nucleocápside)-3' UTR-poly (A), con genes accesorios intercalados dentro los genes estructurales en el extremo 3' del genoma (1) (Figura 2).

En el caso específico del SARS-CoV-2 con su genoma de aproximadamente 30 kb, incluye 14 marcos de lectura abiertos (ORF), que codifican 29 proteínas. Estos incluyen 16 proteínas no estructurales (NSP1–NSP16) que forman el complejo replicasa-transcriptasa, cuatro proteínas estructurales típicas, espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N) y nueve proteínas accesorias (ORF3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c y 10) (32) (Figura 2). Los procesos de virulencia del SARS CoV-2 se encuentran relacionados con las proteínas no estructurales (nsps) y proteínas estructurales (6) (Figura 2). Las primeras, participan en la respuesta inmune innata del hospedero. Mientras, que las segundas intervienen en la patogenicidad viral al participar en el ensamblaje del virión (33)

La proteína de la nucleocápside (N) tiene funciones relacionadas con la replicación del ARN viral, empaquetamiento del genoma y los mecanismos de respuesta en la infección viral (6).

La glicoproteína S, es un tipo de proteína de membrana, tiene dominios amino terminal (S1) y carboxilo terminal (S2). La subunidad S2 es una proteína transmembranal que interviene en la fusión de la membrana celular viral, la subunidad S1 se caracteriza por estar ubicada en forma periférica y su función se relaciona con la unión al receptor (2, 10).

La proteína M le da la forma al virus, también promueve la curvatura y se une tanto a la nucleocápside como a la proteína S para promover el ensamblaje entre el virus y factores del hospedero para la producción de nuevos viriones (6). La proteína E se expresa mayormente durante el ciclo de replicación, y una parte se incorpora en la envoltura del virión. En la patogénesis viral, la unión entre la proteína S y su receptor (RBD), permite la entrada del virión a la célula del hospedero (10), y participa en el ensamblaje viral (1, 10).

Ciclo replicativo de los coronavirus

Generalmente el ciclo de replicación de los CoVs consta de cuatro etapas: 1 unión y entrada, 2 replicación, 3 ensamble y 4 liberación de virus. En SARS-CoV y SARS-CoV-2, la proteína S se une con el receptor ACE2 humano, lo que explica el tropismo tisular por el pulmón, el intestino delgado y el riñón. Sin embargo, ACE2 está presente en otros tejidos como las células arteriales del músculo liso (34). Además de ACE2, estos virus utilizan TMPRSS2, una proteasa transmembrana de serina 2 para completar la entrada a la célula. Los CoVs muestran un diverso rango de receptores celulares y esto se relaciona con el tropismo en los tejidos y la fisiopatología del virus (Tabla 2) (35). Inicialmente después de la unión al receptor a subunidad S1 de la proteína S contiene el dominio de unión al receptor (receptor binding domains RBD) y es liberada durante la formación de la fusión. El sitio RBD de la subunidad S1 del SARS-CoV-2 es el responsable de la unión al dominio peptidasa de la ACE2 donde se encuentran los residuos (Asn439, Asn501, Gln493, Gly485 y Phe486). Para SARS-CoV (Ala426, Thr487, Asn479 y Leu472) (27). SARS-

CoV-2 y el SARS-CoV comparten una identidad del 76.47% en su proteína S, sin embargo, conservan gran similitud estructural. Análisis filogenéticos y moleculares sugieren que los diferentes cambios en el SARS-CoV-2 aumentan la capacidad de reconocimiento al ACE2 humano y por tanto una mayor transmisión de persona a persona (36). Otros CoVs tienen diferentes RBDs. En algunos, este sitio puede estar en la porción N-terminal de la subunidad S1 (como en el virus de la hepatitis murina) mientras que en otros puede estar ubicado en la porción C-terminal de la S1 (SARS-CoV) (2). Por otro lado, la subunidad S2 se escinde por TMPRSS2, este proceso induce la fusión de la membrana viral con la membrana celular (37). La fusión ocurre generalmente en un endosoma acidificado en el cual el péptido de fusión se inserta en la membrana permitiendo la fusión entre las membranas viral y celular, dando como resultado la liberación del genoma viral al citoplasma (10).

En la etapa de replicación, al virus tener un genoma de ARN de sentido positivo, se da rápidamente la traducción del complejo proteico de replicación, codificada por dos ORFs sobrepuestos: ORF1a y ORF1B. Los genes rep1a y rep1b expresan dos poliproteínas co-terminales, pp1a y pp1ab. Estas dos poliproteínas son proteolizadas en pequeñas proteínas por proteasas virales como la proteasa 3C *-like* (3CLpro) también conocida como proteasa principal (Mpro) codificada por nsp5 y proteasa papaína like (PLpro) codificadas en nsp3. La poliproteína pp1a contiene los nsps 1-11, mientras que la pp1ab las nsps 1-16. Estas poliproteínas son posteriormente escindidas en los nsps individuales. Los PLpros cortan el nsp1 / 2, nsp2 / 3 y nsp3 / 4, mientras que Mpro es responsable del resto 11 eventos de clivaje (2, 38).

Los productos de escisión incluyen 16 proteínas no estructurales (nsp) como la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) codificada por nsp12 que facilita la producción de ARN antisentido, así como las 4 proteínas estructurales (S, E, M y N) Figura 2 (5). El ARN antisentido recién generado se utiliza como plantilla para nuevas copias de ARN viral de sentido positivo, así como para la producción de diferentes tamaños ARNm subgenómicos, que pueden traducirse en nuevas proteínas virales en el retículo endoplásmico (35). La nsp13 tiene un dominio con actividad ARN helicasa y actividad de

ARN 5'-trifosfatasa; nsp14 codifica una exoribonucleasa (ExoN) involucrada en la fidelidad de la replicación y nsp16 codifica una 2'-O-metiltransferasa, todas enzimas importantes para el proceso de replicación viral. Otras nsps tienen funciones como la de bloquear las respuestas inmunes innatas como es el caso de nsp1, nsp3, nsp5 y nsp6 (2, 6). En la Tabla 2 se muestran todas las nsps de los CoVs y su función.

Tabla 2. *Proteínas no estructurales de los CoVs y su función.*

Nsps	Función
nsp1	Promueve la degradación del ARNm celular y la inhibición de la señal del IFN
nsp2	Desconocida
nsp3	Clivado de polipéptidos virales, bloqueo de la inmunidad innata y promueve la expresión de citoquinas
nsp4	Formación de vesículas de doble membrana
nsp5	Proteasa 3C –like (3CLpro) o proteasa principal (Mpro), Clivado de polipéptidos virales e inhibición de la señal del IFN
nsp6	Inhibir la formación del autofagosoma y formación de vesículas de doble membrana
nsp7	Formación de un complejo con nsp8 y nsp12 para actuar como una abrazadera de procesividad para la ARN polimerasa
nsp8	Formación de un complejo con nsp7 y nsp12 para actuar como una abrazadera de procesividad para la ARN polimerasa, actúa como una primasa.
Nsp9	Proteína de unión al ARN y dimerización
nsp10	Cofactor para nsp16 y nsp14 para estimular la actividad exoribonucleasa de nsp14 y metiltransferasa de nsp16.
nsp11	Desconocida
nsp12	ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp)
nsp13	Helicasa de ARN y trifosfatasa 5'
nsp14	Metiltransferasa N7: añade la caperuza 5' al ARN viral. Exoribonucleasa 3'-5': importante en la corrección del genoma viral.
nsp15	Endoribonucleasa: evasión de los sensores de virus de ARN de doble cadena.

Nsp3	Función
nsp16	2'-O-metiltransferasa, protege al ARN viral del reconocimiento de MDA5 (melanoma differentiation associated protein 5) y regula negativamente la inmunidad innata.

Adaptado de Chen et. al (6) y Fehr et. al (2).

Con los nuevos análisis estructurales realizados por criomicroscopia electrónica (CryoEM) o cristalografía de rayos X, se ha revelado la estructura de las proteínas virales y su interacción con proteínas humanas. SARS-CoV-2 ORF3a puede unirse a la apolipoproteína A1 humana (ApoA1) que es un componente de la lipoproteína de alta densidad (HDL), un transportador sanguíneo de colesterol y fosfolípidos al hígado. En el SARS-CoV, esta misma proteína está implicada en la liberación viral, activación del inflammasoma y muerte celular; su eliminación reduce el título viral y morbilidad en modelos animales (32).

La proteína ORF9b se localiza en las mitocondrias, se une específicamente a la proteína mitocondrial receptora de superficie TOM70, que coopera normalmente con la chaperona molecular Hsp90 para promover la transferencia de preproteínas a las mitocondrias y activar la inmunidad antiviral del huésped. En el complejo ORF9b-TOM70 finalmente bloquea la mitofagia del huésped y el interferón señalización (39).

Recientemente, se ha descrito que el dominio C-terminal de la proteína E se une al dominio PDZ de la proteína PALS1 humana y provoca su translocación hasta el retículo endoplásmico intermedio (ERGIC). Como consecuencia, ocurre una disociación intercelular de la unión estrecha entre las células epiteliales adyacentes en los epitelios de varios órganos que resultan en la alteración de la polaridad celular, morfogénesis epitelial, iniciación de la tormenta de citocinas y diseminación del virus (32).

La síntesis de ARN viral produce tanto ARN genómico como subgenómico. Estos últimos sirven como ARNm para los genes estructurales y accesorios que se encuentran corriente abajo de las poliproteínas del complejo

replicasa. Ambos ARNs se producen a través de intermediarios de hebras con sentido negativo (1% más abundantes que las cadenas ARN de sentido positivo) y contienen secuencias poli-uridilato y anti-líder (2).

Otra característica importante de los CoVs es su capacidad para recombinarse de forma homóloga y no homóloga. La recombinación probablemente juega un papel prominente en la evolución viral. El aprendizaje a nivel molecular de este tipo de recombinación ha permitido diseñar una herramienta de genética inversa utilizada para diseñar virus recombinantes (2).

Para la etapa de ensamble, una vez replicado el genoma viral y traducido las proteínas estructurales, S, E y M, estas se dirigen al retículo endoplásmico (RE), donde son transportadas hacia el compartimento intermedio del RE-Golgi (ERGIC). Allí, los genomas virales son encapsulados por la proteína N y en las membranas del ERGIC que contienen proteínas estructurales virales (40). Las partículas similares a virus (virus-like particles–VLP) están formadas por la expresión de la proteína M y la E, lo que sugiere que estas funcionan juntas para producir virus envueltos. La proteína M también se une a la nucleocápside y esta interacción promueve la finalización del ensamblaje del virión. Por otro lado, la proteína N incrementa la formación de VLP, lo que indica que la fusión de genomas encapsulados en el ERGIC incrementa la formación de envoltura viral, mientras que la proteína S es incorporada a los viriones posteriormente, aunque no es necesaria para el ensamblaje (2).

Después del ensamblaje, los viriones se transportan a la superficie celular en vesículas y liberado por exocitosis. En varios CoV, la proteína S que no se ensamblado en los viriones, transita a la superficie celular donde media la fusión célula-célula entre infectadas y adyacentes no infectadas. Esto conduce a la formación de células gigantes multinucleadas, que permite que el virus se propague dentro de un organismo infectado sin ser detectado o neutralizado por anticuerpos específicos contra el virus (2, 12).

Desde la primera aparición del SARS-CoV-2, este ha acumulado cientos de mutaciones espontáneas que ocurren constantemente durante su replicación. Estas nuevas mutaciones que aparecen en escena permiten la evasión del virus a las vacunas y a las posibles drogas desarrolladas para el

tratamiento. El entendimiento de la importancia de las mutaciones puede ser posible a través de estudios experimentales, mostrando la relación entre la mutación y un cambio en la biología viral. Sin embargo, probar el efecto de miles de mutantes requiere mucho tiempo y esfuerzo (41).

Perspectivas

Los aspectos biológicos de los CoVs son conocidos hace mucho tiempo, sin embargo, poco se conocía de este nuevo SARS-CoV-2. Se debe profundizar en la descripción del funcionamiento de las estructuras de las partículas víricas y su interacción con el hospedero. Un análisis reciente de la interacción proteína-proteína entre el SARS-CoV-2 y las células humanas mostró que existe un potencial terapéutico de medicamentos que tienen sitios de unión de ligandos en las proteínas de los coronavirus como la glicoproteína S, las proteasas Mpro y PLpro, RdRP y la Helicasa. La interrupción de cualquier etapa del ciclo de vida viral puede convertirse en un enfoque terapéutico importante para tratar enfermedades relacionadas con CoVs. Actualmente, las variantes de este nuevo virus generan brechas en el conocimiento permitiendo el paso a futuras investigaciones que posibiliten conocer las alteraciones genéticas de la enfermedad, para el avance en los procesos de tratamientos, vacunas y pruebas diagnósticas.

Referencias

1. Hasoksuz M, Kilic S, Sarac F. Coronaviruses and SARS-COV-2. Turkish journal of medical sciences. 2020;50(SI-1):549-56.
2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier HJ, Bickerton E, Britton P, editors. Coronaviruses: Methods and Protocols. New York, NY: Springer New York; 2015. p. 1-23.
3. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. Journal of medical virology. 2020;92(4):455-9.
4. Johns Hopkins University & Medicine, Coronavirus Resource Center [Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/>].
5. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nature reviews Microbiology. 2019;17(3):181-92.

6. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*. 2020;92(10):2249.
7. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS pathogens*. 2020;16(5):e1008536.
8. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4).
9. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*. 2020;382(16):1564-7.
10. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *Journal of virology*. 2003;77(16):8801-11.
11. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology journal*. 2019;16(1):69.
12. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of structural biology*. 2011;174(1):11-22.
13. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of virology*. 2012;86(7):3995-4008.
14. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, Cardellichio CB, Shapiro LH, Look AT, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature*. 1992;357(6377):420-2.
15. Delmas B, Gelfi J, L'Haridon R, Vogel LK, Sjoström H, Noren O, et al. Aminopeptidase N is a major receptor for the entero-pathogenic coronavirus TGEV. *Nature*. 1992;357(6377):417-20.
16. Li W, Luo R, He Q, van Kuppeveld FJM, Rottier PJM, Bosch BJ. Aminopeptidase N is not required for porcine epidemic diarrhea virus cell entry. *Virus research*. 2017;235:6-13.
17. Dye C, Temperton N, Siddell SG. Type I feline coronavirus spike glycoprotein fails to recognize aminopeptidase N as a functional receptor on feline cell lines. *The Journal of general virology*. 2007;88(Pt 6):1753-60.
18. Benbaccer L, Kut E, Besnardeau L, Laude H, Delmas B. Interspecies aminopeptidase-N chimeras reveal species-specific receptor recognition by canine coronavirus, feline in-

- fectious peritonitis virus, and transmissible gastroenteritis virus. *Journal of virology*. 1997;71(1):734-7.
19. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pohlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(22):7988-93.
 20. Schultze B, Herrler G. Bovine coronavirus uses N-acetyl-9-O-acetylneuraminic acid as a receptor determinant to initiate the infection of cultured cells. *The Journal of general virology*. 1992;73 (Pt 4):901-6.
 21. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251-4.
 22. Nedellec P, Dveksler GS, Daniels E, Turbide C, Chow B, Basile AA, et al. Bgp2, a new member of the carcinoembryonic antigen-related gene family, encodes an alternative receptor for mouse hepatitis viruses. *Journal of virology*. 1994;68(7):4525-37.
 23. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
 24. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell host & microbe*. 2020;27(3):325-8.
 25. Tizaoui K, Zidi I, Lee KH, Ghayda RA, Hong SH, Li H, et al. Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). *International journal of biological sciences*. 2020;16(15):2906-23.
 26. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
 27. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*. 2020;382(8):727-33.
 28. Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282-5.
 29. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Hu Y, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. *bioRxiv*. 2020:2020.01.24.919183.

30. Ogando NS, Ferron F, Decroly E, Canard B, Posthuma CC, Snijder EJ. The Curious Case of the Nidovirus Exoribonuclease: Its Role in RNA Synthesis and Replication Fidelity. *Frontiers in microbiology*. 2019;10:1813.
31. Oostra M, de Haan CA, Rottier PJ. The 29-nucleotide deletion present in human but not in animal severe acute respiratory syndrome coronaviruses disrupts the functional expression of open reading frame 8. *Journal of virology*. 2007;81(24):13876-88.
32. Jahanafroz Z, Chen Z, Bao J, Li H, Lipworth L, Guo X. An overview of human proteins and genes involved in SARS-CoV-2 infection. *Gene*. 2022;808:145963.
33. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral research*. 2018;149:58-74.
34. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS pathogens*. 2018;14(8):e1007236.
35. Pillaiyar T, Wendt LL, Manickam M, Easwaran M. The recent outbreaks of human coronaviruses: A medicinal chemistry perspective. *Medicinal research reviews*. 2021;41(1):72-135.
36. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of virology*. 2020;94(7).
37. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger 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):271-80 e8.
38. Ziebuhr J, Snijder EJ, Gorbalenya AE. Virus-encoded proteinases and proteolytic processing in the Nidovirales. *The Journal of general virology*. 2000;81(Pt 4):853-79.
39. Yan W, Zheng Y, Zeng X, He B, Cheng W. Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):26.
40. de Haan CA, Rottier PJ. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Advances in virus research*. 2005;64:165-230.
41. Cosar B, Karagulleoglu ZY, Unal S, Ince AT, Uncuoglu DB, Tuncer G, et al. SARS-CoV-2 Mutations and their Viral Variants. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;63:10-22.