INGA DUDEK, AGNIESZKA KWIATEK

Zakład Wirusologii Molekularnej
Instytut Mikrobiologii
Wydział Biologii
Uniwersytet Warszawski
Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa
E-mail: akwiat@biol.uw.edu.pl
inga.dudek.id@gmail.com

CHARAKTERYSTYKA BETACORONAVIRUSÓW ORAZ WARIANTÓW SARS-CoV-2

KLASYFIKACJA CORONAVIRIDAE

Do rodziny Coronaviridae, należącej do rzędu Nidovirales i podrzędu Coronidovirinae, zaliczane są dwie podrodziny: Orthocoronavirinae i Letovirinae. Wirusy infekujące człowieka zaklasyfikowane zostały do dwóch rodzajów podrodziny Orthocoronavirinae: *Alfacoronavirus* i *Betacoronavirus*. Koronawirus 229E (HCoV-229E) i HCoV-NL63 reprezentują rodzaj *Alfacoronavirus*, natomiast SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-HKU-1 i HCoV-OC43 – *Betacoronavirus*.

SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 są wysoce patogennymi odzwierzęcymi wirusami, podczas gdy inne koronawirusy zakażające ludzi powodują głównie infekcje łagodne, bezobjawowe. SARS-CoV pojawił się w Guangdong w Chinach w 2002 r., MERS-CoV na Półwyspie Arabskim w 2012 r., a SARS-CoV-2 został odkryty w grudniu 2019 r. w Wuhan w Chinach. SARS-CoV-2, czynnik etiologiczny choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19), pojawił się w Chinach i rozprzestrzenił się globalnie, powodując pandemię z ponad 241 411 380 potwierdzonych przypadków, w tym 4 912 112 zgonów na dzień 20 października 2021.

STRUKTURA WIRIONU ORAZ GENOM BETACORONAVIRUS

Wirion ma kształt kulisty lub owalny, o średnicy od 60 do 140 nm. Helikalny nukle-

okapsyd, składający się z wirusowego RNA i białek nukleokapsydu (N), otoczony jest osłonką lipidową, w której zakotwiczone są białka kolca (ang. spike, S), białka błonowe (M) i białka otoczki (E).

Genom wirusa to jednoniciowy RNA o polarności dodatniej, o długości ~ 30 kbp, zakończony strukturą *cap* na końcu 5' i ogonem poliA na końcu 3'. Sekwencja kodująca białka wirusowe jest otoczona przez 5' i 3' regiony nieulegające translacji (UTR).

5' proksymalna część genomu, obejmująca ponad dwie trzecie genomu, zawiera ORF1a i ORF1b kodujące poliproteiny orflab, podczas gdy 3' zawiera geny białek strukturalnych, w tym białka S, E, M i N (SRINIVASAN i współaut. 2020).

BIAŁKA WIRUSOWE

Na zewnątrz lipidowej osłonki wirusowej wystaje ~1200 aminokwasowe białko kolca zaangażowane w adsorpcję wirusa i jego проникnięcie do komórek gospodarza. Białko to wiąże się do receptora ACE2 (ang. angiotensin-converting enzyme 2) na powierzchni infekowanych komórek. W czasie infekcji glikoproteina S jest aktywowana poprzez cięcie przez komórkowe proteazy na 2 podjednostki: S1 i S2. Podjednostka S1 rozpoznaje receptor ACE2 przez konserwowaną domenę RBD (ang. receptor binding domain) zawierającą motyw RBM (ang. receptor binding motif). Zakotwiczona w osłonce lipidowej S2

podjednostka S2 odpowiada za fuzję osłonki lipidowej wirusa i błony komórkowej infekowanych komórek (HATMAL i współaut. 2020, KE i współaut. 2020, LAN i współaut. 2020, WALLS i współaut. 2020).

W porównaniu z SARS-CoV i MERS-CoV, białko kolca posiada dodatkowe miejsce rozpoznawane i cięte przez komórkowe furyny, co może wpływać na większą patogenność SARS-CoV-2.

Białko S będące głównym antygenem wirusowym jest N-glikozylowane. Modyfikacja ta odgrywa istotną rolę w uzyskaniu prawidłowej struktury białka oraz w unikaniu odpowiedzi immunologicznej przez wirusa, modulując rozpoznawanie go przez przeciwciała (WATANABE i współaut. 2020).

Białko E (ang. envelope) i białko M (ang. membrane) są kolejnymi białkami zakotwiczonymi w osłonce lipidowej wirusa. Białko E *Betacoronavirus* jest zaangażowane w cykl replikacyjny uczestnicząc w składaniu cząstek wirusowych, wypączkowaniu potomnych cząstek wirusowych, powstawaniu osłonki lipidowej i patogenie. Brak lub inaktywacja białka E skutkuje atenuacją wirusa. Dodatkowo białko to działa jak wiroporyna permabilizująca błonę komórkową zainfekowanych komórek, ułatwiając uwolnienie potomnych cząstek wirusowych. Białko E oddziałuje z innymi białkami wirusowymi, białkiem M, N i S (SCHOEMAN i FIELDING 2019).

Białko M jest najliczniejszym strukturalnym białkiem wirusowym zakotwiczonym w osłonce lipidowej. W wyniku interakcji z innymi białkami wirusowymi, białko to jest zaangażowane w replikację i składanie cząstek wirusowych. Oddziałując z białkiem N, białko M stabilizuje nukleokapsyd i wewnętrzny rdzeń wirionów oraz uczestniczy w składaniu cząstek wirusowych (LU i współaut. 2021). Natomiast jego oddziaływanie z białkiem S przyczynia się do wbudowania białka S do nowych wirionów. Ponadto, białko M SARS-CoV-2, wpływając na szlak sygnałowy RIG-I/MDA-5, hamuje wytwarzanie interferonu typu I i III (ZHENG i współaut. 2020).

Białko N buduje nukleokapsyd chroniący genom wirusa. Poza tworzeniem nukleokapsydu, białko N jest zaangażowane w regulację syntezy wirusowego RNA w replikacji/transkrypcji, składaniu wirusa i pączkowaniu, co prowadzi do całkowitego uformowania wirionu (TANG i współaut. 2005, ZENG i współaut. 2020). Białko N bierze również udział w interakcjach gospodarz-patogen poprzez wpływ na reorganizację aktyny, progresję cyklu komórkowego gospodarza i apoptozę. Podobnie jak w przypadku SARS-CoV, białko N wirusa SARS-CoV-2 jest wy-

soce immunogennym antygenem wirusowym, zdolnym do indukowania ochronnych odpowiedzi immunologicznych wobec SARS-CoV-2.

Ponadto, w genomie wirusa zapisana jest informacja o wielu białkach niestrukturalnych zaangażowanych w replikację genomu wirusa, namnażanie się wirusów i oddziaływanie z komórkami gospodarza (HATMAL i współaut. 2020).

CYKL REPLIKACYJNY *BETACORONAVIRUS*

Aby wniknąć do komórek gospodarza, wirus wiąże się najpierw z powierzchnią komórki, a przyłączenie wirusa odbywa się poprzez interakcje pomiędzy jednostką powierzchniową S1 białka S i jego komórkowym receptorem. Interakcja ta jest głównym czynnikiem determinującym infekcję komórki gospodarza i kontrolującym tropizm tkankowy wirusa. W dojrzałym wirusie białko S występuje w postaci trimery, z trzema podjednostkami S1 wiążącymi receptor, osadzone na podjednostce S2 (SHANG i współaut. 2020).

Przyłączenie się podjednostki S1 do receptora komórkowego stymuluje endocytozę wirusa do komórki gospodarza lub też dochodzi do fuzji osłonki wirusowej z błoną komórkową komórek gospodarza (BENTON i współaut. 2020, CHAMBERS i współaut. 2020). Następnie, z udziałem podjednostki S2, dochodzi do fuzji lipidowej osłonki wirusa z błoną endosomalną, co powoduje uwolnienie nukleokapsydu do cytozolu komórki, gdzie zachodzą dalsze etapy cyklu replikacyjnego. Jak wspomniano wcześniej, warunkiem koniecznym do zajścia fuzji jest proteolityczna aktywacja białka kolca przez komórkowe proteazy: TMPRSS2 i lizosomalną katepsynę (HOFFMANN i współaut. 2020). Dodatkowo, białko kolca SARS-CoV-2 jest aktywowane poprzez cięcie furyną (COUTARD i współaut. 2020).

W następnych etapach cyklu replikacyjnego zachodzą kolejno: (1) synteza i proteolityczne cięcie poliproteiny do 16 białek niestrukturalnych, które tworzą kompleks replikazy/transkryptazy katalizujący replikację i transkrypcję genomu wirusowego; (2) synteza genomowego RNA i subgenomowych mRNA; (3) translacja białek strukturalnych kodowanych z subgenomowych mRNA; (4) składanie i uwolnienie potomnych cząstek wirusowych na drodze egzocytozy.

PATOGENEZA SARS-CoV-2

Jak wspomniano powyżej, SARS-CoV-2 wiąże się z ACE2 (konwertaza angiotensyny

2), enzymu przekształcającego angiotensynę I do angiotensyny (1-9), zaangażowanych w regulację skurczu naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi. ACE2 ulega ekspresji w komórkach błony śluzowej nosa, oskrzeli, płuc, serca, przełyku, nerek, żołądka, pęcherza moczowego i jelita krętego, a zatem wszystkie te narządy ludzkie są podatne na zakażenie SARS-CoV-2 (Li i współaut. 2020).

SARS-CoV-2 jest przenoszony głównie drogą kropelkową, kontaktową i potencjalnie drogą fekalno-oralną (HARRISON i współaut. 2020). Przyjmuje się, że pierwotna replikacja wirusa zachodzi w nabłonku śluzówki górnych dróg oddechowych, a dalsze namnażanie w dolnych drogach oddechowych. Niektóre infekcje zostają opanowane na tym etapie i pozostają bezobjawowe, inne natomiast mogą powodować łagodne, umiarkowane lub ciężkie objawy, z zapaleniem płuc lub uszkodzeniem innych narządów włącznie.

Główne zmiany patologiczne w drogach oddechowych u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 obejmują rozlane uszkodzenie pęcherzyków płucnych z różnym stopniem nasilenia ostrych cech wysiękowych. W płucach obserwuje się również śródmiąższowe jednojądrowe nacieki zapalne, w których dominują limfocyty. U pacjentów mogą również występować objawy nieoddechowe, takie jak ostre uszkodzenie wątroby i serca, niewydolność nerek czy biegunka, sugerujące zajęcie wielu narządów (HUANG i współaut. 2020, PARK 2020).

U pacjentów z COVID-19 może dochodzić także do zaburzeń w układzie odpornościowym. Zmiany immunologiczne obejmują zmiany w liczbie i funkcjonowaniu komórek układu odpornościowego. Infekcja może powodować limfopenię (cytotoksyczne limfocyty

T), eozynopenię, wzrost liczby reaktywnych komórek ostrej fazy lub zaburzoną odpowiedź komórek T.

Wiele danych wskazuje na to, że patogeniza SARS-CoV-2 może być również związana z zespołem burzy cytokinowej, czyli ogólnoustrojową odpowiedzią zapalną na antygeny patogenu. W zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 stwierdzono zwiększone stężenie osoczowych mediatorów prozapalnych, w tym: IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, podstawowego FGF2, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α i VEGFA (KIRTIPAL i współaut. 2020, XU i współaut. 2020, BAKHIET i TAURIN 2021). Burza cytokinowa jest głównym czynnikiem rozwoju rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego i zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Ten ostatni, w wyniku burzy cytokinowej, wywołuje niszczący atak na organizm, powodując niewydolność wielu narządów, a następnie prowadzi do śmierci.

WARIANTY WIRUSA SARS-CoV-2

W trakcie rozwoju pandemii pojawiły się różne warianty wirusa SARS-CoV-2, które dotyczą głównie zmian w domenie RBD białka kolca (Tabela 1) (BIAN i współaut. 2021, LAURING i HODCROFT 2021, SINGH i współaut. 2021). Wszystkie mutacje domeny wiążącej komórkowy receptor ACE2 (RBD) prowadzą do zwiększonej transmisyjności, np. mutacja N501Y zwiększa efektywność wiązania RBD-ACE2, a mutacja L452R dodatkowo obniża specyficzność niektórych przeciwciał.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżniła ponadto warianty SARS-Cov-2, jako warianty pozostające pod obserwacją (Tabela 2).

Tabela 1. Warianty SARS-Cov-2 wyróżnione przez WHO jako warianty ryzyka (VOC, „Variants of concern”).

Pogrubioną czcionką zaznaczono mutacje w rejonie RBM (receptor-binding motif); *mutacja E484K została niedawno wykryta również w wariantcie α .

Nazewnictwo WHO	Rodowód	Data i miejsce wykrycia	Nabyte mutacje (ilość)	Mutacje białka S, domena RBD
α	Alpha	B.1.1.7	Wrzesień 2020 Wielka Brytania	17 N501Y, E484K*
β	Beta	B.1.351	Maj 2020 Południowa Afryka	23 K417N, E484K , N501Y
γ	Gamma	P.1	Listopad 2020 Brazylia	21 K417T, E484K , N501Y
δ	Delta	B.1.617.2	Październik 2020 Indie	17 L452R, T478K , K417N – „Delta plus”

Tabela 2. Warianty SARS-CoV-2 wyróżnione przez WHO jako warianty pozostające pod obserwacją (VOI, „Variants of interest”).

Nazewnictwo WHO		Rodowód	Data i miejsce wykrycia
ε	Epsilon	B.1.427 / B.1.429	Marzec 2020 Stany Zjednoczone
ζ	Zeta	P.2	Kwiecień 2020 Brazylia
η	Eta	B.1.525	Grudzień 2020 Różne lokacje
θ	Theta	P.3	Styczeń 2021 Filipiny
ι	Iota	B.1.526	Listopad 2020 Stany Zjednoczone
κ	Kappa	B.1.617.1	Październik 2020 Indie
λ	Lambda	C.37	Sierpień 2020 Peru

Obecnie dostępnych jest kilka typów szczepionek chroniących przed COVID-19. Pierwszy program masowych szczepień rozpoczął się na początku grudnia 2020 r., a liczba podanych dawek szczepionek jest codziennie aktualizowana. Dotychczas podano co najmniej 13 różnych szczepionek skonstruowanych w oparciu o różne platformy np.: mRNA białka kolca [np. szczepionka Pfizer/BioNtech Comirnaty, Moderna COVID-19 vaccine (mRNA 1273)], niereplikujący się wektor wirusowy (AstraZeneca/AZD1222, Janssen/Ad26.COV 2.S) (BAKHET i TAURIN 2021, XIA 2021).

Szczepionka Pfizer/BioNtech Comirnaty została wpisana na listę WHO do użytku doraźnego 31 grudnia 2020 r. Szczepionki SII/Covishield i AstraZeneca/AZD1222 otrzymały pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 16 lutego 2021 r. Szczepionka Janssen/Ad26.COV 2.S opracowana przez firmę Johnson & Johnson została wpisana na listę EUL (ang. Emergency Use Listing) 12 marca 2021 r., szczepionka Moderna COVID-19 (mRNA 1273) 30 kwietnia 2021 r., szczepionka Sinopharm COVID-19 7 maja 2021 r., a szczepionka Sinovac-CoronaVac 1 czerwca 2021 r.

W Europie najczęściej stosowane są: AstraZeneca/AZD1222 (Vaxzevira), Janssen/Ad26.COV 2.S, Moderna COVID-19 vaccine (mRNA 1273) i Pfizer/BioNtech Comirnaty.

Jak wspomniano, przeprowadzone analizy *in vitro* sugerują obniżoną wrażliwość wariantów ryzyka na działanie surowic. Te wyniki, choć niepokojące, nie powinny być rozumiane jako jednoznaczne z obniżoną efektywnością szczepionek. Badania przeprowadzone w 2021 r. potwierdzają, że szczepionki będące w obiegu wciąż zapewniają

ochronę przed ciężkim przebiegiem choroby i zgonem na skutek infekcji SARS-CoV-2.

Najczęściej stosowane w Europie szczepionki [AstraZeneca/AZD1222 (Vaxzevira), Janssen/Ad26.COV 2.S, Moderna COVID-19 vaccine (mRNA 1273), Pfizer/BioNtech Comirnaty] wciąż zapewniają wysoki poziom ochrony przed infekcją wariantem α, z efektywnością wahającą się w granicach 75-86% (BIAN i współaut. 2021, KUSTIN i współaut. 2021).

Wariant pochodzący z Indii, charakteryzujący się podwojoną infekcyjnością w stosunku do wariantu α, jest intensywnie badany pod kątem odporności na szczepienia. Dotychczasowe dane wskazują, że pomimo spadku o 10% na efektywności w zapobieganiu rozwinięciu symptomów choroby i nawet 20% w zapobieganiu samej infekcji, dla tego wariantu wirusa szczepionka Pfizer/BioNtech Comirnaty nadal wykazuje skuteczność. Analogiczne dane dotyczące ryzyka zachorowania uzyskano dla preparatu AstraZeneca/AZD1222 (Vaxzevira). Dane dotyczące szczepionki Moderna COVID-19 vaccine (mRNA 1273) wskazują jedynie na jej skuteczność w zapobieganiu ostrego stanu chorobowego, brak jest danych dotyczących jej skuteczności w zapobieganiu infekcji.

Dane zebrane dla wariantu β są podobne. Szczepionka Pfizer/BioNtech Comirnaty wywołuje wysoki poziom ochrony (75%), Janssen wykazuje efektywność w granicach 64%, a Novavax ok. 60%. W lutym 2021 r. koncern Moderna rozpoczął badania nad nową szczepionką skierowaną na wariant β, jako że dostępny preparat nie wywoływał wystarczającej odpowiedzi immunologicznej, by przeciwdziałać infekcji tym wariantem. Efektywność szczepionki AstraZeneca/AZD1222 (Vaxzevira) w zapobieganiu infekcji

okazała się niewystarczająca, skutkiem czego w RPA wycofano preparat, zastępując go produktem Johnson&Johnson. Bardzo mało jest dostępnych badań na temat efektu wariantu δ , jednak dostępne wyniki sugerują niższą neutralizację wirusa przez szczepionki Moderna COVID-19 vaccine (mRNA 1273) i Pfizer/BioNtech Comirnaty (GARCIA-BELTRAN i współaut. 2021, GUPTA 2021).

Streszczenie

SARS-CoV-2, czynnik etiologiczny choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19), pojawił się w Chinach w 2019 i rozprzestrzenił się globalnie, powodując pandemię. W niniejszej pracy przedstawiamy stan wiedzy o SARS-CoV-2 uwzględniając budowę i rolę białek: kolca S, E, M i N, a także cykl replikacyjny tego wirusa. Szczególnie istotne jest białko kolca, ponieważ w trakcie rozwoju pandemii pojawiły się różne warianty wirusa SARS-CoV-2, które dotyczą głównie zmian w tym białku, a charakteryzują się zwiększoną infekcyjnością.

LITERATURA

- BAKHIEF M., TAURIN S., 2021. SARS-CoV-2: Targeted managements and vaccine development. *Cytokine Growth Factor Rev.* 58, 16-29.
- BENTON D. J., WROBEL A. G., XU P., ROUSTAN C., MARTIN S. R., ROSENTHAL P. B., SKEHEL J. J., GAMBLIN S. J., 2020. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature* 588, 327-330.
- BIAN L., GAO F., ZHANG J., HE Q., MAO Q., XU M., LIANG Z., 2021. Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Rev. Vac.* 20, 365-373.
- CHAMBERS J. P., YU J., VALDES J. J., ARULANANDAM B. P., 2020. SARS-CoV-2, early entry events. *J. Pathog.* 2020, doi: 10.1155/2020/9238696.
- COUTARD B., VALLE C., DE LAMBALLERIE X., CANARD B., SEIDAH N. G., DECROLY E., 2020. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Research* 176, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
- GARCIA-BELTRAN W. F., LAM E. C., DENIS K. S., NITIDO A. D., GARCIA Z. H., HAUSER B. M., FELDMAN J., PAVLOVIC M. N., GREGORY D. J., POZNANSKY M. C., SIGAL A., SCHMIDT A. G., IAFRATE A. J., NARANBHAI V., BALAZS A. B., 2021. Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *medRxiv*: 2021.2002.2014.21251704.
- GUPTA R. K., 2021. Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? *Nat. Rev. Immunol.* 21, 340-341.
- HARRISON A. G., LIN T., WANG P., 2020. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 41, 1100-1115.
- HATMAL M. M., ALSHAER W., AL-HATAMLEH M. A. I., HATMAL M., SMADI O., TAHA M. O., OWEIDA A. J., BOER J. C., MOHAMUD R., PLEBANSKI M., 2020. Comprehensive structural and molecular comparison of spike proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and their interactions with ACE2. *Cells* 9, doi: 10.3390/cells9122638.
- HOFFMANN M., KLEINE-WEBER H., SCHROEDER S., KRÜGER N., HERRLER T., ERICHSEN S., SCHIERGENS T. S., HERRLER G., WU N.-H., NITSCHKE A., MÜLLER M. A., DROSTEN C., PÖHLMANN S., 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181, 271-280.
- HUANG C., WANG Y., LI X., REN L., ZHAO J., HU Y., ZHANG L., FAN G., XU J., GU X., CHENG Z., YU T., XIA J., WEI Y., WU W., XIE X., YIN W., LI H., LIU M., XIAO Y., GAO H., GUO L., XIE J., WANG G., JIANG R., GAO Z., JIN Q., WANG J., CAO B., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506.
- KE Z., OTON J., QU K., CORTESE M., ZILA V., MCKEANE L., NAKANE T., ZIVANOV J., NEUFELDT C. J., CERIKAN B., LU J. M., PEUKES J., XIONG X., KRÄUSSLICH H. G., SCHERES S. H. W., BARTENSCHLAGER R., BRIGGS J. A. G., 2020. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature* 588, 498-502.
- KIRTIPAL N., BHARADWAJ S., KANG S. G., 2020. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect. Genet. Evol.* 85, doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502.
- KUSTIN T., HAREL N., FINKEL U., PERCHIK S., HARARI S., TAHOR M., CASPI I., LEVY R., LESHCHINSKY M., KEN DROR S., BERGERZON G., GADBAN H., GADBAN F., ELIASSIAN E., SHIMRON O. i współaut., 2021. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals. *Nat. Med.* 27, 1379-1384.
- LAN J., GE J., YU J., SHAN S., ZHOU H., FAN S., ZHANG Q., SHI X., WANG Q., ZHANG L., WANG X., 2020. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 581, 215-220.
- LAURING A. S., HODCROFT E. B., 2021. Genetic Variants of SARS-CoV-2 - What do they mean? *JAMA* 325, 529-531.
- LI M.-Y., LI L., ZHANG Y., WANG X.-S., 2020. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty* 9, doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
- LU S., YE Q., SINGH D., CAO Y., DIEDRICH J. K., YATES J. R. 3RD, VILLA E., CLEVELAND D. W., CORBETT K. D., 2021. The SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphoprotein forms mutually exclusive condensates with RNA and the membrane-associated M protein. *Nat Commun* 12, doi: 10.1038/s41467-020-20768-y.
- PARK S. E., 2020. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin. Exp. Pediatr.* 63, 119-124.
- SCHOEMAN D., FIELDING B. C., 2019. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Viol. J.* 16, doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
- SHANG J., WAN Y., LUO C., YE G., GENG Q., AUERBACH A., LI F., 2020. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 117, 11727-11734.
- SINGH J., PANDIT P., MCARTHUR A. G., BANERJEE A., MOSSMAN K., 2021. Evolutionary trajectory of SARS-CoV-2 and emerging variants. *Viol. J.* 18, 166-166.
- SRINIVASAN S., CUI H., GAO Z., LIU M., LU S., MKANDAWIRE W., NARYKOV O., SUN M., KORKIN D., 2020. Structural genomics of SARS-CoV-2 indicates evolutionary conserved functional regions of viral proteins. *Viruses* 12, doi: 10.3390/v12040360.

- TANG T.-K., WU M. P. J., CHEN S.-T., HOU M.-H., HONG M.-H., PAN F.-M., YU H.-M., CHEN J.-H., YAO C.-W., WANG A. H. J. 2005 *Biochemical and immunological studies of nucleocapsid proteins of severe acute respiratory syndrome and 229E human coronaviruses*. *Proteomics* 5, 925-937.
- WALLS A. C., PARK Y. J., TORTORICI M. A., WALL A., MCGUIRE A. T., VEESLER D., 2020. *Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein*. *Cell* 181, 281-292.
- WATANABE Y., ALLEN J. D., WRAPP D., MCLELLAN J. S., CRISPIN M., 2020. *Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike*. *Science* 369, 330-333.
- XIA X., 2021. *Domains and functions of spike protein in Sars-Cov-2 in the context of vaccine design*. *Viruses* 13, doi: 10.3390/v13010109.
- XU Z., SHI L., WANG Y., ZHANG J., HUANG L., ZHANG C., LIU S., ZHAO P., LIU H., ZHU L., TAI Y., BAI C., GAO T., SONG J., XIA P., DONG J., ZHAO J., WANG F. S., 2020. *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome*. *Lancet Respir. Med.* 8, 420-422.
- ZENG W., LIU G., MA H., ZHAO D., YANG Y., LIU M., MOHAMMED A., ZHAO C., YANG Y., XIE J., DING C., MA X., WENG J., GAO Y., HE H., JIN T., 2020. *Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein*. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 527, 618-623.
- ZHENG Y., ZHUANG M. W., HAN L., ZHANG J., NAN M. L., ZHAN P., KANG D., LIU X., GAO C., WANG P. H., 2020. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling*. *Signal Transduct. Target Ther.* 5, doi: 10.1038/s41392-020-00438-7.

KOSMOS Vol. 70, 3, 383–388, 2021

INGA DUDEK, AGNIESZKA KWIATEK

Department of Molecular Virology, Institute of Microbiology, Faculty of Biology, University of Warsaw, 1 Miecznikowa Str., 02-096 Warszawa, E-mail: akwiat@biol.uw.edu.pl, inga.dudek.id@gmail.com

CHARACTERISTICS OF BETACORONAVIRUSES AND SARS-CoV-2 VARIANTS

Summary

SARS-CoV-2, the etiological agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19), emerged in China in 2019 and has spread globally, causing a pandemic. In this paper, we report the state of knowledge on SARS-CoV-2 considering the structure and role of spike (S), M, N, and E proteins, as well as the replication cycle of this virus. The spike protein is particularly important because different SARS-CoV-2 variants have emerged during the development of the pandemic. The main changes in virus variants involve changes in this protein and contribute to increased infectivity of SARS-CoV-2.

Key words: SARS-CoV-2, vaccines against SARS-CoV-2, virus variants