

Primera Jornada Científica Virtual de COVID-19 en Cienfuegos

Papel de las membranas biológicas en la infección por SARS-CoV-2.

Biological membranes in SARS-CoV-2 infection.

María Fernanda Machado-Cueto¹ <https://orcid.org/0000-0002-8876-2186>

Karla Pérez-Linares² <https://orcid.org/0000-0001-5006-2355>

Dr. C. Elizabeth Cuétara-Lugo³ <https://orcid.org/0000-0001-6634-4576>

Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba

RESUMEN

Introducción: Los agentes patógenos, entre ellos los virus, son capaces de infectar a las células mediante la unión a los receptores de superficie presentes en la membrana de la célula diana. En la actualidad se enfrenta la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 en humanos.

Objetivo: Describir la estructura de la membrana plasmática y las funciones que permiten la adhesión del virus SARS-CoV-2 para su posterior infección de la célula.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica para la que se emplearon 22 documentos. Se consultaron libros de texto y artículos científicos extraídos de bases de datos en Internet: BVS, PubMed y SciELO.

Desarrollo: La interacción específica entre la proteína viral S y ACE2 es esencial para que SARS-CoV-2 reconozca e inicie su proceso infectivo en las

células que expresan este receptor en su membrana citoplasmática.

Conclusiones: Todas las membranas biológicas tienen una estructura general común. Dentro de sus funciones se encuentra proporcionar mecanismos de contacto, comunicación y adhesión intercelular, la que se relaciona con el mecanismo por el cual el coronavirus penetra al interior de las células.

ABSTRACT

Background: Pathogen agents, among them the viruses, are capable to infect the cells by joining the surface receptors of the membrane of the target cell. We are currently facing in humans the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus.

Objective: To describe the structure of the plasma membrane and the functions that allow the adherence of the SARS-CoV-2 virus for its subsequent infection of the cell.

Method: A bibliographic review of 22 documents was carried out. Text books and Scientific articles were consulted, they were extracted from Internet database: BVS, PubMed y SciELO.

Results: The specific interaction between the viral protein S and ACE2 is essential for SARS-CoV-2 recognizing and initiating its infective process in

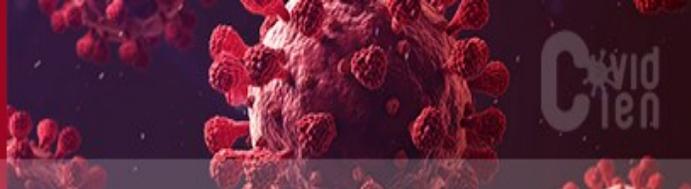
cells that express this receptor in their cytoplasmic membrane.

Conclusions: All biological membranes have a common general structure. Among its functions, we find to provide intercellular mechanisms of contact, communication and adhesion, which relate with the mechanism for which the Coronavirus penetrates the interior of the cells.

Palabras clave: Membranas biológicas; SARS-CoV-2; Infección.

Keywords: Biological membranes; SARS-CoV-2; Infection.

*Contacto del autor para la correspondencia: machadonanda39@gmail.com



INTRODUCCION:

Una característica fundamental de todas las células es la presencia de membranas que juegan papeles centrales en prácticamente todos los aspectos de la biología celular.^(1,2) En 1972 Jonathan Singer y Garth Nicolson plantearon el modelo del mosaico fluido para la estructura de las membranas celulares, modelo que se ha establecido en el tiempo para la comprensión de las diversas funciones de las membranas en la biología celular.⁽²⁾

Los virus son capaces de infectar a las células mediante la unión a los receptores de superficie presentes en la membrana de la célula diana. En la actualidad se enfrenta la pandemia provocada por el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2) en humanos.

En diciembre de 2019, las autoridades de salud de China reportaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ocurrencia de un brote de neumonía de etiología desconocida en 27 pacientes.⁽³⁾ Para el 7 de enero de 2020, los investigadores del Centro de Control de Enfermedades de China reportaban un nuevo coronavirus como agente responsable.⁽⁴⁾ El virus fue aislado en muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior de uno de los pacientes, al que accede a través de las mucosas nasal orofaríngea y laríngea, y una vez en la sangre ataca a todos los órganos que expresan el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).^(4,5,6) Los investigadores establecieron una alta homología entre las secuencias genéticas del nuevo coronavirus y el SARS-CoV que afecta a murciélagos.⁽⁷⁾ Finalmente, se le incluyó en la misma especie y se le denominó SARS-CoV-2; la enfermedad que causa se designó como COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*).^(4,8)

Según datos oficiales de la OMS, desde el 31 de diciembre de 2019 y hasta el 2 de octubre de 2021, en el mundo se habían confirmado por laboratorio 234 891 836 casos positivos, reportándose 4 803 313 muertes asociadas a la enfermedad. En la región de Las Américas se registró hasta esa fecha, 91 152 999 muestras confirmadas y 2 238 387 decesos. En Cuba, desde el 11 de marzo de 2020 hasta el 2 de octubre de 2021, el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) confirmó 887 350 casos positivos y 7 534 muertes asociadas a la enfermedad.⁽⁹⁾

Son muchos los procesos que ocurren directamente en las membranas celulares y que son de vital importancia para las células. Además, es necesario comprender el mecanismo de infección del SARS-CoV-2 a través de las membranas, un virus que hace más de un año está cobrando vidas humanas, siendo éste un tema novedoso e interesante. Por ello se plantea el siguiente **problema científico**: ¿Cómo se une el virus SARS-CoV-2 a la membrana plasmática para infectar a la célula? El **objetivo** de la presente revisión es describir la estructura de la membrana plasmática y las funciones que permiten la adhesión del virus SARS-CoV-2 para su posterior infección de la célula.

METODO:

Se realizó una revisión bibliográfica para la que se emplearon 22 documentos. Se consultaron libros de texto y artículos científicos extraídos de bases de datos en Internet: BVS, PubMed y SciELO. Se utilizaron como palabras clave: Membranas biológicas; SARS-CoV-2; Infección para la búsqueda en español y Biological membranes; SARS-CoV-2; Infection, en el idioma inglés. Se obtuvo un total de 40 registros y se seleccionaron los que se referían a las membranas celulares y las características biológicas del SARS-CoV-2. Para la interpretación de los documentos encontrados se utilizaron los métodos de análisis y síntesis.

DESARROLLO:

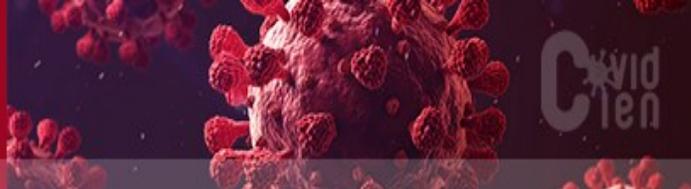
Membranas celulares

La estructura y función de las células dependen de las membranas. Estas son estructuras que definen los límites externos de la célula y regulan el transporte de elementos a través de estos límites además de, en el caso de las células eucariotas, delimitar compartimientos en su interior, en la que se realizan funciones específicas. Su importancia y función se debe a sus propiedades físicas. Estas membranas son flexibles, autosellantes y selectivamente permeables a los solutos polares.⁽¹⁰⁾

Evolución del modelo de las membranas biológicas

Autores como Becker y colaboradores, Cooper y Hausman, coinciden en plantear que los estudios sobre la estructura de la membrana comenzaron en el siglo XIX. Hacia 1890 Charles Overton, en trabajos con células de raíces aéreas de plantas concluyó que los lípidos presentes en la superficie celular son una especie de «cubierta» y sugirió que las cubiertas celulares son probablemente una mezcla de colesterol y lecitina. Una década después Irving Langmuir, que estudió el comportamiento de fosfolípidos purificados disueltos en benceno y produjo capas de esa solución sobre una superficie acuosa razonó que los fosfolípidos se orientan sobre el agua de forma que sus cabezas hidrofílicas están en contacto con el agua y que sus colas hidrofóbicas sobresalen del agua. La monocapa lipídica de Langmuir fue la base que permitió nuevos estudios sobre la estructura de la membrana en los primeros años del siglo XX.^(1,2)

El siguiente avance importante se produjo en 1925 cuando Gorter y Grendel extrajeron los lípidos de un número de eritrocitos y usaron el método de Langmuir para expandir los lípidos en una superficie acuosa, concluyeron que la membrana plasmática de los eritrocitos no consiste en una, sino en dos capas de lípidos. Hipotetizando la existencia de una estructura de bicapa, ellos razonaron que sería favorable termodinámicamente que las cadenas hidrocarbonadas no polares estuvieran hacia el interior, fuera del medio acuoso que aparece a ambos lados de la membrana. La bicapa lipídica que ellos imaginaron llegó a ser la base de cada ajuste sucesivo en el entendimiento



de la estructura de la membrana.⁽¹⁾

Después de que Gorter y Grendel propusieran el modelo de bicapa en 1925, quedó claro que una característica importante de la estructura de la membrana era que se trataba de una bicapa lipídica simple, esto no podía explicar todas las propiedades de la estructura de la misma. En 1935 Hugh Davson y James Danielli imaginaron la presencia de proteínas proponiendo que las membranas biológicas consisten en una bicapa lipídica que están recubiertas en ambos lados con finas láminas de proteínas. El modelo original fue modificado a partir de nuevos descubrimientos, en 1954, se sugiere que las proteínas hidrofílicas podían atravesar la membrana y formarían poros polares en lo que anteriormente era una bicapa hidrofóbica. La importancia del modelo de Davson-Danielli, fue el reconocimiento de la presencia de proteínas en la estructura de la membrana.⁽¹⁾ David Robertson sugirió que todas las membranas celulares compartían una estructura subyacente común, que denominó la unidad de membrana. Singer y Nicholson en 1972 propusieron el modelo de mosaico fluido. Este modelo tiene dos características principales, imagina una membrana como un mosaico de proteínas incluidas, o por lo menos unidas, de forma discontinua a una bicapa lipídica y la naturaleza fluida de la membrana es la segunda característica del modelo. La mayoría de los componentes lipídicos están en constante movimiento, son capaces de tener movilidad lateral, muchas proteínas de la membrana son también capaces de moverse lateralmente dentro de la misma, aunque algunas están ancladas a elementos estructurales de uno u otro lado de la membrana y por esto tienen una movilidad restringida.^(1,2)

Estructura de las membranas celulares

Todas las membranas biológicas, incluidas la membrana plasmática y las membranas internas de las células eucariotas, tienen una estructura general común; agrupaciones de moléculas lipídicas y proteicas, unidas por interacciones no covalentes, criterio en el que coinciden autores como Arrazola, Bonder, Guyton y Hall, Tortora y Derrickson.^(11,12,13,14) Las moléculas lipídicas están dispuestas en forma de una doble capa continua de 4-5 nm de grosor. Esta bicapa lipídica constituye la estructura básica de la membrana y actúa de barrera relativamente impermeable al flujo de la mayoría de moléculas hidrosolubles. Las moléculas proteicas están disueltas en la bicapa lipídica y median las diversas funciones de la membrana.^(11,12)

Las membranas contienen cuatro fosfolípidos principales –fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y esfingomielina– que juntos constituyen entre el 50% y el 60% del total de lípidos de membrana. Además de los fosfolípidos, la membrana plasmática de las células animales contiene glucolípidos y colesterol, que generalmente corresponden a aproximadamente el 40% de las moléculas de lípidos totales.⁽¹³⁾ Las proteínas constituyen entre el 25% y el 75% de la masa de las diversas membranas de la célula⁽²⁾ y se clasifican en integrales o periféricas. Las proteínas integrales se extienden hacia la bicapa lipídica o entre las colas de ácidos grasos y permanecen contenidas en ella. Las proteínas periféricas se asocian con las cabezas polares de los lípidos o con proteínas integrales situadas en la superficie de la membrana.⁽¹⁴⁾ Algunas sirven para el transporte de moléculas específicas hacia el interior y el exterior de la célula; otras son enzimas que catalizan reacciones asociadas a la membrana; otras, finalmente, actúan de eslabones estructurales entre el citoesqueleto de la célula y la matriz extracelular o de receptores que reciben y traducen las señales químicas procedentes del entorno de la célula.⁽¹¹⁾

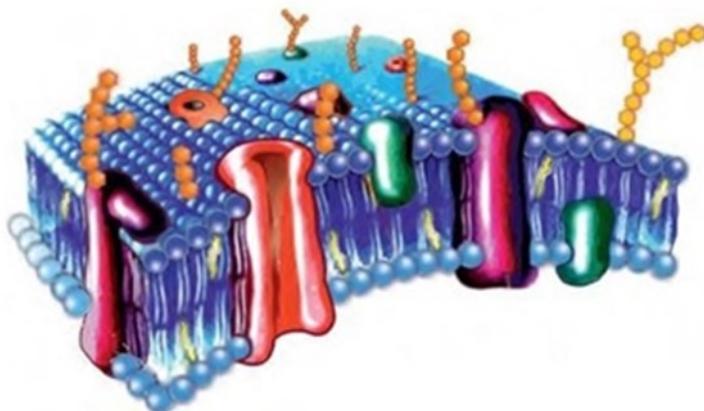
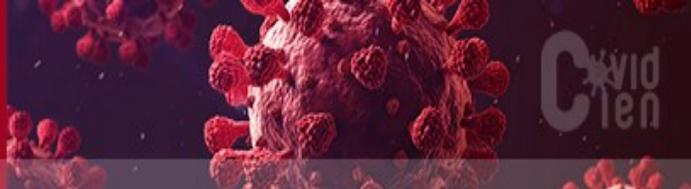


Figura 1. Imagen tridimensional de la membrana. Fig. 3.24, Capítulo 3, Morfofisiología tomo 1, 2015

Funciones de las membranas

Todas las funciones de las membranas biológicas dependen de su composición química y de las características estructurales. Desempeñan funciones relacionadas entre sí:

- Definen los límites de la célula y sus compartimentos.
- Sirven como sitio donde se localizan proteínas específicas, principalmente enzimas y receptores.
- Proporcionan y regulan procesos de transporte.
- Contienen los receptores para detectar señales externas.
- Proporcionan mecanismos de contacto, comunicación y adhesión intercelular.⁽¹⁾



Comunicación intercelular

Las células en los organismos pluricelulares necesitan comunicarse e interactuar unas con otras continuamente. Este proceso se lleva a cabo a través de receptores (proteínas integrales) existentes en la membrana plasmática. Al unirse estos receptores de manera específica mediante el proceso de reconocimiento celular, las señales del medio externo se transmiten al interior ocasionando cambios y por consiguiente una respuesta celular.⁽¹⁵⁾ Las células están en contacto con otras células a través de conexiones citoplasmáticas directas que permiten el intercambio de algún componente celular.⁽¹⁾ Esta conexión está proporcionada por proteínas localizadas en la membrana plasmática y conocidas como moléculas de adhesión celular. En este grupo de proteínas se encuentran las caderinas, las integrinas, las selectinas y las de la familia de las inmunoglobulinas. Mediante esta interacción las células se transmiten señales de supervivencia o de muerte, migran en los procesos de diferenciación.⁽¹⁵⁾

Transporte a través de membranas celulares

Otra función de las proteínas de membrana es realizar y regular el transporte de sustancia hacia dentro y hacia afuera de las células y de sus organelos.⁽¹⁾ Las sustancias suelen desplazarse a través de la membrana celular mediante procesos que pueden clasificarse como activos o pasivos, según requiera o no energía celular. En los procesos pasivos las sustancias se mueven siguiendo un gradiente de concentración o un gradiente eléctrico y atraviesa la membrana utilizando solo su energía cinética.^(14,15)

En los procesos activos se necesita energía celular, habitualmente en forma de ATP, para impulsar las sustancias en contra de su gradiente de concentración.⁽¹⁴⁾ En este caso, al igual que en la difusión facilitada, es necesaria la presencia de proteínas transportadoras (permeasas).⁽¹⁵⁾

Potenciales de membrana

Asociada a la función de transporte de iones otra función de las células eucariotas es mantener un potencial de membrana (PM). El PA es la diferencia de potencial a ambos lados de una membrana que separa dos soluciones de diferente concentración de iones.⁽¹³⁾ El PM en reposo, constituye la base de la transmisión del impulso nervioso, de la contracción muscular y de otras funciones especializadas de células de nuestro organismo. Se origina por la concentración desigual de iones entre el líquido extracelular y el citosol, fundamentalmente el K^+ . El potencial de membrana en reposo puede tener valores entre -60 y -90 mV.⁽¹⁴⁾

Los potenciales de acción no son más que cambios bruscos del potencial negativo de membrana en reposo, a un potencial positivo, que termina en un regreso rápido al potencial negativo. Estos potenciales se van desplazando a lo largo de toda la fibra nerviosa hasta que alcanza el extremo de la misma, donde en la sinapsis saltan de la célula presináptica a la postsináptica. En este potencial se distinguen las fases de reposo, la fase de despolarización y la de repolarización.^(14,15)

Durante el potencial de acción se abren y luego se cierran dos tipos de canales dependientes del voltaje, estos están presente sobre todo en la membrana plasmática del axón y en los terminales axónicos. El primer canal que se abre, el canal de sodio, permite el ingreso rápido de sodio al interior de la célula que produce la fase despolarizante. Luego se abren los canales de potasio y permiten el flujo hacia fuera que genera la fase de repolarización.⁽¹⁴⁾

Sinapsis

La sinapsis se define como el contacto de los extremos finales de los axones neuronales con una porción de membrana de otra célula. Existen tres tipos de contacto:⁽¹⁶⁾

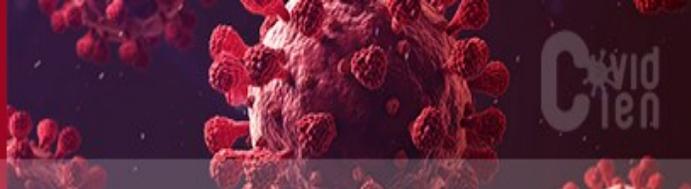
- Sinapsis neuroneuronal, cuando el contacto se establece entre dos neuronas.
- Sinapsis neuromuscular, cuando el contacto se establece entre el botón sináptico y la superficie de una célula muscular.
- Sinapsis neuroepitelial, cuando el contacto se establece entre la neurona y la célula epitelial.⁽¹⁶⁾

Algunos autores consideran las terminaciones nerviosas sensoriales como un tipo especializado de sinapsis, aun cuando la fibra nerviosa contacta con las células o estructuras derivadas de las mismas que no reúnen características nerviosas, musculares o epiteliales típicas.⁽¹⁶⁾

Una sinapsis neuroneuronal puede definirse como el contacto entre un botón terminal o sináptico y una porción de membrana de otras células nerviosas donde, mediante una serie de especializaciones morfológicas, ocurre la liberación de un agente químico neurotransmisor del axón que influye con la conductancia de la célula receptora.⁽¹⁶⁾

Sinapsis química

A pesar de la cercanía entre las membranas plasmáticas y las neuronas presinápticas y postsinápticas en las sinapsis química, ambas no se tocan; están separadas por la hendidura sináptica o espacio sináptico (de 20 a 50 nm) los impulsos nerviosos no pueden ser conducidos a través de la hendidura sináptica, por lo cual se produce una forma de comunicación alternativa indirecta. En respuesta a un impulso nervioso, la neurona presináptica libera un neurotransmisor que se difunde a través del líquido de la hendidura sináptica y se une a receptores específicos en



resultado, produce un potencial postsináptico. De esta forma la neurona presináptica convierte una señal eléctrica en una señal química.⁽¹⁴⁾

Sinapsis eléctrica

A pesar de que las sinapsis eléctricas son poco frecuentes en los mamíferos, se encuentran en el tallo cerebral, la retina y la corteza cerebral. Las sinapsis eléctricas suelen estar representadas por uniones comunicantes o de hendidura que permiten el paso libre de iones desde una célula hacia otra. Cuando sucede así entre neuronas, el resultado será un flujo de corriente. La transmisión de impulsos es mucho más rápida a través de las sinapsis eléctricas que a través de las químicas.⁽¹⁵⁾

Las membranas celulares son de importancia crucial para la vida. Considero necesario entender el mecanismo de infección del SARS-CoV-2 a través de la estructura y función de éstas.

Coronavirus. SARS-CoV-2

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo, de cadena sencilla relativamente grande (~ 30 kb). Su membrana tiene una apariencia de corona, debido a su decoración con 'espigas' de glucoproteína. En particular, la familia del β -coronavirus incluye el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) (SARS-CoV), el virus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) (MERS-CoV) y el agente causal COVID-19 SARS-CoV-2. En 5' dos tercios del genoma del SARS-CoV-2 codifican dos poliproteínas, pp1a y pp1ab, denominadas replicasa. Estas poliproteínas se dividen en 16 proteínas no estructurales, incluida la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), por dos proteasas virales esenciales: la proteasa tipo 3C (3CLpro) y la proteasa tipo papaina (PLpro). El 3' un tercio del genoma del SARS-CoV-2, como otros β coronavirus, codifica cuatro proteínas estructurales esenciales y un conjunto de proteínas accesorias, que pueden interferir con la respuesta inmune innata del huésped. Estas proteínas estructurales son:^(18,19,20,21)

- Glicoproteínas de espiga (S): representan las estructuras más grandes del virus y son esenciales para la entrada en las células huésped.
- Proteínas de envoltura pequeña (E): solo están presentes en pequeñas cantidades y probablemente funcionen como canales iónicos, no indispensables para la replicación viral pero esenciales para la patogénesis.
- Proteínas de membrana/matriz (M): son las proteínas más abundantes en la estructura del virus y son responsables de la curvatura de la membrana viral y de la unión a la nucleocápside.
- Proteínas de la nucleocápside (N): se unen al genoma viral de ARN y aseguran el mantenimiento del ARN en una conformación "beads-on-a-string".^(18,19,20,21)

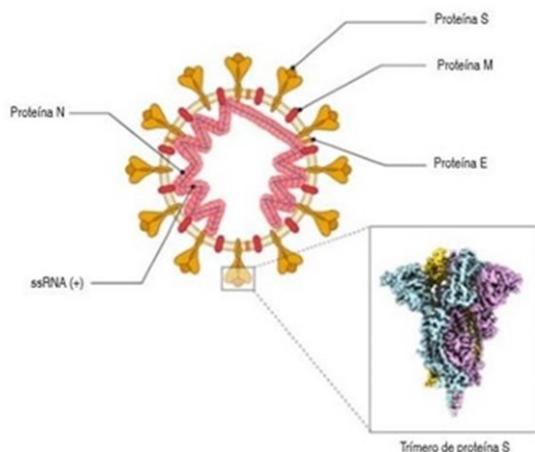


Figura 2. Estructura del coronavirus. Tomado de FernándezCamargo, MoralesBuenrostro, 2020

Mecanismo de infección del SARS-CoV-2

La infección por SARS-CoV-2 comienza con la unión de la proteína (S) con el receptor ACE2 de la célula huésped. El virión ingresa vía endocitosis y, posteriormente, el RNA genómico viral se libera al citoplasma y se traduce directamente en las poliproteínas pp1a y pp1ab que sufrirán proteólisis enzimática para generar las 16 proteínas (nsps) del complejo RTC. El complejo RTC, replica y sintetiza un conjunto de (sgRNA) que codifican para la producción de las proteínas estructurales principales (S), (M), (E) y (N); y las proteínas accesorias. Todas estas proteínas, junto con la nucleocápside, serán ensambladas a nivel del complejo de Golgi para formar las nuevas partículas víricas y así, finalmente, ser liberadas de la célula infectada.⁽¹⁸⁾

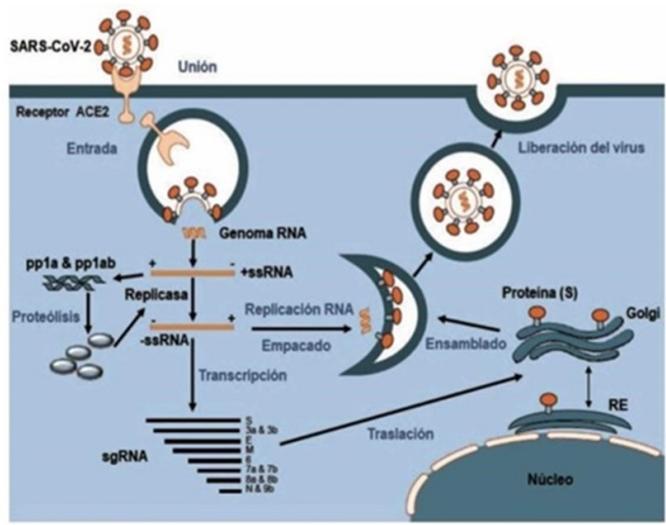
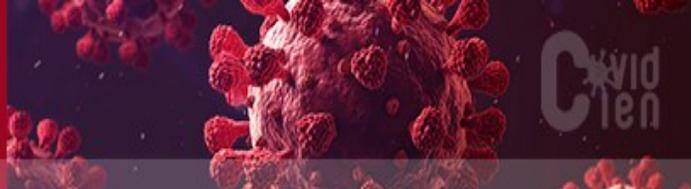


Figura 3. Mecanismo de infección del SARS-CoV-2. Tomado de Pastrian Soto, 2020)

CONCLUSIONES:

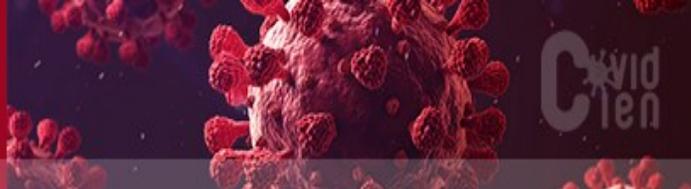
Todas las membranas biológicas, incluidas la membrana plasmática y las membranas internas de las células eucariotas, tienen una estructura general común; agrupaciones de moléculas lipídicas y proteicas, unidas por interacciones no covalentes. Dentro de sus funciones se encuentran: delimitar la célula y sus compartimentos, regular los procesos de transporte y proporcionar mecanismos de contacto, comunicación y adhesión intercelular. Esta última se relaciona con el mecanismo por el cual los virus penetran al interior de las células. El SARS-CoV-2 empieza su ciclo infeccioso en células epiteliales del aparato respiratorio al adherirse a receptores superficiales ACE2. Esta adhesión específica es mediada por la proteína S de la envoltura viral que caracteriza a los coronavirus, proteína que además juega un papel esencial en las etapas subsiguientes de penetración y fusión de membranas. El importante papel de la proteína S, el receptor ACE-2 y la proteasa TMPRSS2 en la entrada del virus a la célula ha hecho que estas moléculas se conviertan en moléculas clave para el desarrollo de tratamientos o vacunas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Becker WM, Kleinsmith LJ y Hardin J. Capítulo 7. Membranas; estructura, química y función. En: El mundo de la célula. 6ta edición. Madrid, España: PEARSON EDUCACIÓN, S.A; 2007. pp. 169-209. ISBN 10: 84-205-5013-2.
2. Cooper GM, Hausman RE. Capítulo 2. Composición de las células. En: La célula. 5ta edición. España: MAREAN LIBROS, S.L; 2011. pp. 43-72. ISBN: 978-84-7101-811-3.
3. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). ArsPharm [Internet]. Jun 2020 [citado 29/04/2021]; 61(2):63-79. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S234098942020000200001&lng=es <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med [Internet]. 2020 Feb 20 [citado 29/04/2021]; 382(8):727-733. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
5. Oliva Marin JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. Alerta [Internet]. 2020 [citado 02/04/2021]; 3(2):79-86. Disponible en: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>
6. Fernández Camargo DA, Morales Buenrostro LE. Biología del SARS-CoV2. RevMexTraspl [Internet]. 2020 [citado 02/04/2021]; 9(S2): s139-s148. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/94503>
7. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID19. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2020 Oct [citado 29/04/2021]; 6:1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
8. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol [Internet]. 2020 [citado 29/04/2021]; 5(4):536-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Revisión Bibliográfica

Pagina 6



9. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública de Cuba [Internet]. La Habana: MINSAP;c2021 [actualizado 02/10/2021, citado 02/10/2021] Parte de cierre del día 1 de octubre a las 12 de la noche. Disponible en: https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-1-de-octubre-a-las-12-de-la-noche-2/?doing_wp_cron=1633224156.710571050643920898435
10. Mamani Quispe L. La Célula: Estructura. Membrana celular, permeabilidad celular, mecanismos de transporte de sustancias a través de la membrana. [Examen de Suficiencia Profesional Res. N° 0528-2018-D-FAC para optar al título profesional de licenciado en educación]. Lima, Perú; 2018.
11. Arrazola A. Biología de la membrana celular. NEFROLOGIA 1994; XIV(4).
12. Bonder AN. Introduction: Biomembrane Structure, Dynamics, and Reactions. Chem. Rev. [Internet]. 2019 [citado 02/04/2021]; 119:5535–5536. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00093>
13. Gayton y Hall. Capítulo 5. Potenciales de membrana y potenciales de acción. En: Tratado de Fisiología médica. 13ª Edición. España: Elsevier Saunders; 2016. pp. 57-69.
14. Tortora GJ, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología. 13ra edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2013.
15. Colectivo de autores. Capítulo 3: La célula como unidad básica de la vida. En: Morfofisiología Tomo I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. pp. 59-161.
16. Colectivo de autores. Capítulo 4 Tejidos básicos. En: Morfofisiología Tomo I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. pp. 163-220.
17. Colectivo de autores. Capítulo 10 Estructura del sistema nervioso. En: Morfofisiología Tomo II. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. pp. 2-18.
18. Pastrian SG. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. Int. J. Odontostomat 2020; 14(3):331-337.
19. Lam-Cabanillas E, León-Risco A, León-Risco K, Llamo-Hoyos G, López-Zavaleta R, Luzuriaga-Tirado E, et al. Bases moleculares de la patogénesis de COVID-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos. Rev. Fac. Med. Hum. 2021; 21(2):417-432.
20. Benavides-Rosero MF. COVID-19 y la pandemia global causada por un nuevo coronavirus. Univ. Salud. Suplemento 1: Especial Covid-19. [Internet]. 2020 [citado 02/04/2021]; 22(3):299-314. Disponible en: <https://doi.org/10.22267/rus.202203.203>
21. Talavera-Bustamante I, Menéndez-Cabezas A. Una explicación desde la química: ¿por qué son efectivos el agua y jabón, el hipoclorito de sodio y el alcohol para prevenir el contagio con la COVID-19? Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [citado 24/03/2021]; 10(2): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/781>
22. Tolosa A. Coronavirus SARS-CoV-2: estructura, mecanismo de infección y células afectadas. Genotipia [Internet]. May 2020 [citado 02/04/2021]. Disponible en: https://genotipia.com/genetica_medica_news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas/