

Consecuencias dinámicas y funcionales del estado redox del dominio de unión a receptor (RBD) de la glicoproteína espicular de SARS-CoV-2

miércoles, 27 de julio de 2022 10:15 (15 actas)

El desarrollo de la pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2 evidenció la relevancia de la biología estructural para estudiar y entender diferentes fenómenos de relevancia biológica. En particular, la vasta información estructural relacionada con los distintos componentes virales, ha permitido estudiar a nivel molecular los mecanismos de infección viral, la neutralización mediada por anticuerpos y el desarrollo de diferentes antivirales. SARS-CoV-2 es un virus envuelto que presenta una glicoproteína espicular de superficie responsable de unirse al receptor de angiotensina II humano (hACE2) y promover la fusión de membranas que inicia el proceso de infección viral. La interacción con hACE2 se da a través del dominio de unión al receptor (RBD), mediante un motivo de unión al receptor (RBM), región donde se encuentran varias de las mutaciones que distinguen a las diferentes variantes de preocupación circulantes (VOCs). Trabajos previos sugieren que el estado de oxidación de los disulfuros presentes en el RBD, incluso sin constituir el RBM, son de gran relevancia para su unión al hACE2. Esto nos permitió identificar experimentalmente compuestos reductores con acción antiviral. Sin embargo, es relevante confirmar que esta estrategia funcione para VOCs actuales y futuras. Para ello, en este trabajo se realizaron simulaciones computacionales del RBD de la variante original (Wuhan) y varias VOCs, en diferentes estados de oxidación, con el objetivo de caracterizar el impacto estructural y dinámico de la reducción de sus disulfuros. Nuestros resultados revelan diferencias significativas a nivel conformacional del RBD entre las distintas variantes cuando los disulfuros están bien formados, lo que podría dar cuenta de la infectividad observada. Sin embargo, encontramos que la dinámica de RBD sigue siendo muy sensible al estado de oxidación de sus disulfuros, observándose cambios importantes a nivel del RBM. Esto nos permite pensar en estrategias antivirales de amplio espectro contra SARS mediante compuestos reductores.

Palabras clave

RBD, Redox, Disulfuro

Características de la colaboración

Este trabajo se generó a partir de autor/es y coautor/es clave que comenzaron a colaborar a consecuencia de la pandemia

Interinstitucionalidad

Si

Interdisciplina

Si

Autores primarios: SASTRE, Santiago; ARI, Zeida; RADI, Rafael; Dr. MACHADO, Matias (Unidad de Ingeniería de Proteínas, Institut Pasteur de Montevideo)

Presentador: SASTRE, Santiago

Clasificación de la sesión: Eje 7_2 Investigación básica. Presentaciones orales

Clasificación de pistas: .