

COMPRESIÓN DE FIRMAS ESTRUCTURALES ENTRE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES Y LA PROTEÍNA S DE SARS-CoV-2: DE WUHAN A OMICRON

Luis F. Cofas-Vargas¹, Mauricio A. Trujillo-Roldán^{2*}, Enrique García-Hernández^{1*}, Norma A. Valdez-Cruz^{2*}

¹Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Ciudad de México 04510, México; ²Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, CD MX, C.P. 04510, México.

adri@iibiomedicas.unam.mx

Palabras clave: SARS-CoV-2, Anticuerpos neutralizantes, dominios de interacción, RBD

Introducción. El COVID-19 es un síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que afectó la salud pública y la economía durante al menos tres años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) describió que el virus SARS-CoV-2 ha afectado a más de 671 millones de personas, causando casi siete millones de muertes, para abril de 2023 (1,2). El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo (1,2), compuesto por proteínas estructurales denominadas Spike (S), Membrana (M), Envoltura (E) y Nucleocapside (N). La glicoproteína S (180-kDa) es un homotrímero que sobresale de la superficie viral y media la entrada del coronavirus en las células huésped a través del dominio de unión al receptor (RBD) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (hACE2) (1,2). Nuestro trabajo se ha direccionado en el aislamiento, caracterización y descripción estructural de anticuerpos neutralizantes (nAbs) de alta afinidad contra la proteína S (3) encontrados en pacientes, con la finalidad del desarrollo de vacunas y estrategias terapéuticas de amplio espectro contra la COVID-19.

Metodología. La conservación evolutiva de la posición de los residuos de secuencias RBD se realizó con ConSurf Conserved (4). Los análisis se realizaron con modelos atómicos del PDB con más de 400 nAbs, y dominios S desde Wuhan a Omicron. El análisis filogenético de nAbs se realizó con máxima verosimilitud (5). Los residuos de epítopos se identificaron con PISA36. La frecuencia de reconocimiento de nAbs se calculó como el número de residuos de contacto. PyMOL v.2.3.2 se utilizó para realizar mutagénesis y generar diagramas estructurales (Schr.dinger, LLC, 6). Las distancias antigénicas entre las variantes de SARS-CoV-2 se relacionaron con la potencia de neutralización.

Resultados. Determinamos las firmas de secuencias del RBD reconocidas por nAbs de 4 clases, determinamos la prevalencia de anticuerpos identificados en pacientes convalecientes de COVID-

19. Las firmas detectadas revelan la adaptación estructural y funcional que están sufriendo los nAbs debido a la evolución del virus y la diversidad de respuestas celulares relacionadas con las infecciones o las vacunas. Este estudio señala las firmas características útiles para acelerar el desarrollo de anticuerpos para la atención del SARS-CoV-2.

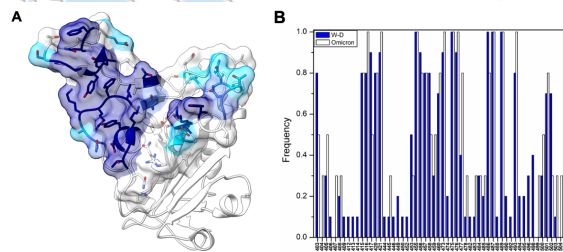


Fig. 1. A) Representación en cintas del RBD (PDB 6XC4). Los aminoácidos con mayor frecuencia se dividieron en cuartiles presentados en azul oscuro el de 75 al 100 % (mayor reconocimiento), azul 50 al 75%, celeste del 25 al 50% y blanco del 0 al 25% (Chimera X versión 1.4) B) Gráficos de la frecuencia de interacción entre los anticuerpos de clase 1 y el RBD de Wuhan a Omicron, en aminoácidos en X vs frecuencia de uso en Y.

Conclusiones. Comparamos la eficiencia de neutralización de 400 nAbs. Una variedad de mAb muestran excelentes propiedades de unión contra todas las variantes, mientras más del 50% perdieron su potencial de neutralización en las variantes que tenían E484. La definición de contactos permite predecir los dominios predilectos de reconocimiento por los nAbs, los dominios que han cambiado en las variantes y predice la interacción de nAbs por futuros RBD.

Agradecimiento. PAPIIT de la UNAM: IN210822; IV201220.

Bibliografía

- Xu C, Wang Y, Liu C, Zhang C, et al. Sci Adv. 2020;7:eabe5575.
- Yang J, Wang W, Chen Z, et al. Nature, 2020;586, 572-577.
- Valdez-Cruz NA, García-Hernández E, Espitia C, et al., Microbial cell factories, 2021; 20(1), 1-32.
- Landau, Mayrose, I., Rosenberg, Y., et al., 2005. Nucleic acids research, 33(suppl_2), W299-W302.
- Whelan & Goldman (2001). Molecular biology and evolution, 18(5), 691-699.
- www.pymol.org