

Nuevo hallazgo de la Universidad Médica del Sur: Una nueva mutación en el coronavirus puede aumentar el potencial de unión de los receptores cientos de veces

2020/03/23

El 17 de marzo de 2020, el profesor Qiwei Zhang, de la Universidad Médica del Sur, y el profesor Gong Zhang, de la Universidad de Jinan, publicaron en línea en bioRxiv un documento de investigación conjunto titulado «**Las mutaciones de los RBD de las cepas del SARS-CoV-2 en circulación mejoran la estabilidad estructural y la infectividad de la proteína espícula**», la investigación ha descubierto que la mutación de los RBD de 2019-nCov mejoraba la estabilidad estructural de la proteína espícula, en la que la capacidad de combinación de tres mutantes virales con el receptor ACE-2 se multiplicaba por 100, con lo que se estima que se produce un enorme refuerzo de la infectividad y la transmisión de las cepas mutantes.

El equipo de investigación analizó las mutaciones de los RBD en todo el mundo y encontró 10 mutantes que estaban bajo una alta presión de selección positiva durante la transmisión; tres mutaciones de los RBD que aparecieron en Wuhan, Shenzhen, Hong Kong y Francia tenían constantes de disociación en equilibrio (KD) que eran dos órdenes de magnitud inferiores a las de la cepa Wuhan-Hu-1, debido a la estabilización del armazón plegado de los RBD β ; al mismo tiempo muestra que la mutación del virus ha evolucionado y adquirido también una infectividad más pronunciada. Cinco cepas francesas y una de Hong Kong tienen la misma mutación de los RBD, lo que mejora la afinidad de unión y sugiere que pueden haberse originado en un nuevo sublinaje. El valor KD de los RBD del coronavirus SARS de murciélago y pangolín muestra que es difícil o imposible que este coronavirus SARS de murciélago infecte a los humanos; sin embargo, el coronavirus de pangolín puede infectar a los humanos. Presumiblemente bajo la presión selectiva, el análisis de las mutaciones clave de los RBD profundiza aún más nuestra comprensión de la evolución molecular de 2019-nCov. El aumento de la afinidad de 2019-nCov para unirse con su receptor anfitrión, ACE-2, durante la actual pandemia de COVID-19 dará lugar a un mayor riesgo de infección y a una infección más grave si no se toman precauciones eficaces.

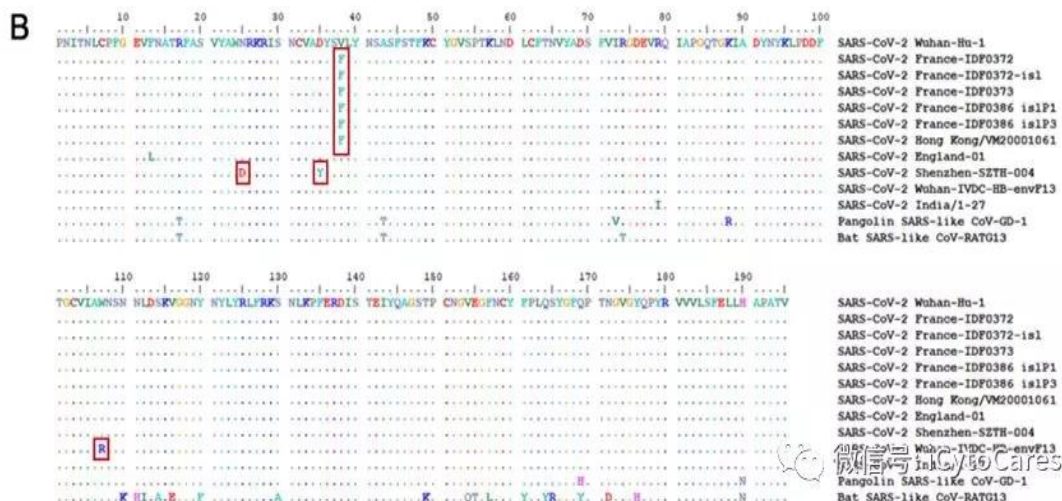


Figura 1. Comparación de los S-RBD en las cepas mutantes de 2019-nCov, con los puntos de mutación marcados en rojo

Por supuesto, para evaluar los cambios funcionales causados por la mutación de los RBD, se realizaron simulaciones de dinámica molecular de las mutaciones de 2019-nCov y los RBD

para evaluar su capacidad de unión a la proteína ACE-2 humana. En comparación con la cepa Wuhan-Hu-1, cuatro quintas partes de las mutaciones de los RBD (con excepción de R408I) disminuyeron su capacidad de unión libre. Tres de las mutaciones (N354D y D364Y, V367F, W436R) han mejorado significativamente su afinidad con la ACE-2 humana. La DG de estas tres mutaciones son todas de -200 kJ / mol, lo que es aproximadamente un 25% inferior a la cepa WH-1. La constante de disociación en equilibrio (KD) de los RBD de 2019-nCov es de $14,7$ nM, y la KD de estas tres mutaciones es de $0,12$ nM para N354D y D364Y, $0,11$ nM para V367F y $0,13$ nM para W436R, que comparado con la cepa WH-1 es dos órdenes de magnitud inferior, lo que indica que la infectividad de la mutación del virus ha mejorado notablemente.

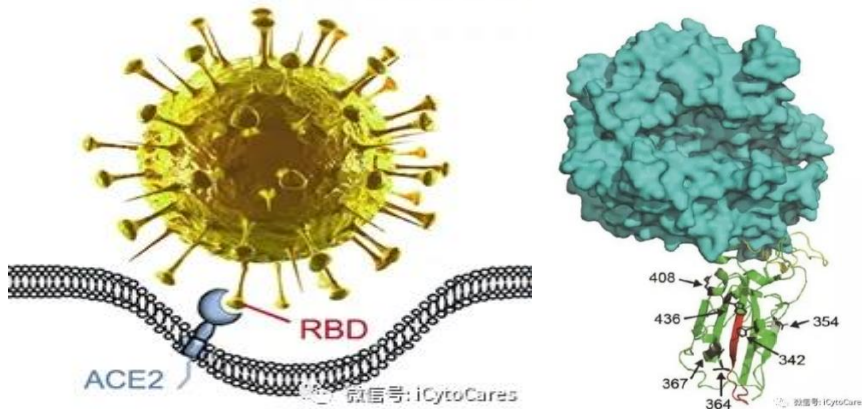


Figura 2 izquierda: RBD y ACE-2 combinados; Figura derecha: Diagrama de la estructura espacial de la mutación del aminoácido

De las 244 secuencias 2019-nCov de las que se ha informado hasta el momento, en el área de los RBD se han producido 10 nuevas mutaciones. Estas mutaciones provienen de Wuhan, Shenzhen, Hong Kong, el Reino Unido, Francia y la India. Nueve de ellas tienen solo una mutación de aminoácidos en la primera secuencia informada, mientras que Shenzhen-SZTH-004 de Shenzhen tiene dos mutaciones de aminoácidos. Al mismo tiempo, los investigadores han descubierto que la mutación V367F provenía de Francia (tres personas) y de Hong Kong (una persona), y puede haberse extendido ampliamente.

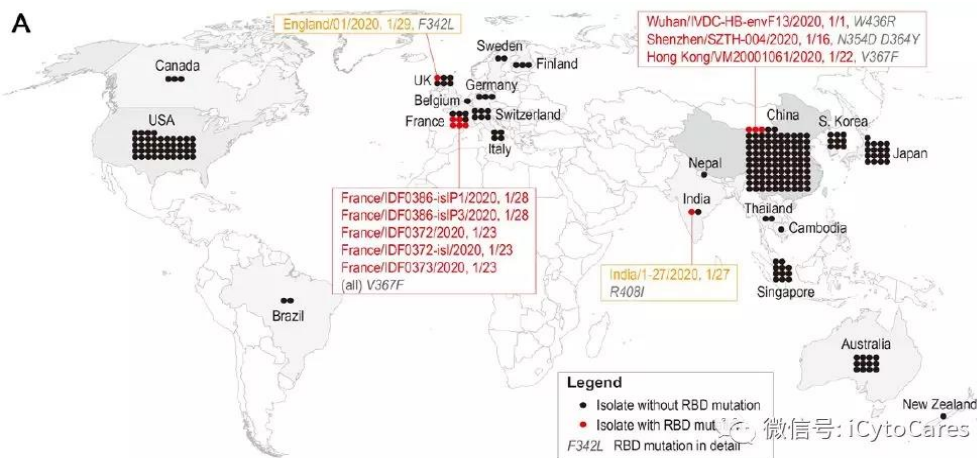


Figura 3. Distribución mundial de las mutaciones

Todo lo anterior son datos de una simulación por computadora, y es posible que se necesiten más datos experimentales para respaldarla. La proteína cercana a la costa actualmente está desarrollando mutaciones de los S-RBD, y esperamos cooperar con equipos investigadores interesados.

Nuevos artículos relacionados con el nuevo coronavirus.

NOVOPROTEIN 2019-nCoV 相关蛋白		
产品类型	产品名	货号
非结构蛋白	3CLpro (E.coli, N-6His)	CR76
	PLpro (e.coli, N-6His)	
	Helicase (NSP13, E.coli, C-6His)	
	NSP1 (Host translation inhibitor, E.coli, C-6His)	
	NSP2 (E.coli, C-6His)	
	NSP7 (Primase, E.coli, C-6His)	
	NSP8 (Primase, E.coli, C-6His)	
	NSP9 (ssRNA-binding protein, E.coli, C-6His)	
	NSP10 (GFL, E.coli, C-6His)	
NSP15 (NendoU, E.coli, C-6His)		
结构蛋白	S RBD Protein (Mammalian, mFc)	DRA32
	S RBD Protein (Mammalian, C-6His)	DRA36
	S RBD-SD1 Protein (Mammalian, C-mFc)	DRA38
	S RBD-SD1 Protein (Mammalian, C-6His)	DRA42
	S RBD-SD1 Protein (Mammalian, C-6His-Avi)	DRA43
	S1 Protein (Mammalian, mFc)	DRA30
	S1 Protein (Mammalian, C-Fc)	DRA37
	S1 Protein (Mammalian, non-tag)	DRA35
	S1-CTD (Mammalian, N-6His)	
	S1-NTD (Mammalian, C-6His)	
结构蛋白	N Protein (E.coli, N-6His)	DRA31
	NP-NTD (E.coli, N-6His)	DRA40
	NP-CTD (E.coli, N-6His)	DRA41
	E Protein (E.coli, N-6His)	DRA33
	M Protein	
	S2 Protein	
病毒抗体	NP mAb (6G9)	DA027
	S1 mAb (5D9)	NC025
CD147	Human CD147 (Mammalian)	C433
	Mouse CD147 (Mammalian)	CP80
血管紧张素转换酶2	human ACE-2 (Mammalian, C-6His)	C419
	human ACE-2 (Mammalian, C-Fc)	C05Y
	human ACE-2 (Mammalian, C-Avi-6His)	CY51
	human ACE-2 (Mammalian, C-mFc)	C06A
组织蛋白酶	Human Cathepsin B (Mammalian, C-6His)	C398
	Mouse Cathepsin B (Mammalian, C-6His)	CJ65
	Human Cathepsin L (Mammalian, C-6His)	C401
	Mouse Cathepsin L (Mammalian, C-6His)	CX24
APN	Human APN Protein (C-6His)	C06B
	Mouse APN Protein (C-6His)	C06C

(Fuente: CytoCares)

Fuente original: Junxian Ou, Zhonghua Zhou, Jing Zhang, et al. RBD mutations from circulating SARS-CoV-2 strains enhance the structure stability and infectivity of the spike protein[J].bioRxiv. 17 de marzo de 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.15.991844>.