



EFEECTO DE LA AMANTADINA SOBRE LA PROTEINA “E” TRANSMEMBRANA DEL VIRUS SARS-COV-2.

Abstrac.

A fines de diciembre de 2019, un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) fue identificado como el agente causal de una nueva enfermedad respiratoria llamada COVID-19 por la OMS. Sus síntomas incluyen fiebre, tos seca y dificultad respiratoria. Estos síntomas en general son leves, aunque, pueden ser fatales en adultos mayores y pacientes con comorbilidades. El virus de SARS-CoV-2 consta de una nucleocápside y de una envoltura externa compuesta por proteínas estructurales principales y accesorias. Su material genético consiste en una cadena de RNA monocatenario de polaridad positiva, en el que, se codifican proteínas importantes para su transcripción y replicación. El mecanismo de infección de SARS-CoV-2 comienza con la unión del virus a un receptor (ACE2) de la célula huésped y su posterior entrada por endocitosis. El genoma RNA viral se libera al citoplasma donde se transcriben y se traducen las proteínas necesarias para la producción de las proteínas estructurales y para la replicación de su material genético.

Lizbeth Aida ortega pineda

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 surge a finales del año 2019 en Wuhan, una provincia de Hubei en China, caracterizado con la presentación clínica de una neumonía atípica de origen desconocido al momento. Una vez propagada la enfermedad y la identificación del agente patógeno, el cual pertenece a un grupo de coronavirus, se realiza su secuenciación genómica y es publicada en el GenBank con número de acceso MN908947. Este virus es perteneciente a una familia de β -coronavirus de tipo ARN, formados por una cadena simple con polaridad positiva envueltos, son de los virus más grandes que se han descubierto hasta ahora, con un genoma de 27 a 32 KB y con un tamaño de 80 a 160 nm. Hasta la fecha se conoce que existen 4 géneros y son distintivos por el tipo de huésped que son capaces de infectar; los α -coronavirus tienen como huésped a los mamíferos, β -coronavirus se subdividen en A y D y también usan como huésped a los mamíferos, γ -coronavirus tienen como huésped a los peces, aves y la última familia δ -coronavirus infectan a aves. Hasta ahora se conoce que existen 7 tipos de coronavirus que pueden infectar al humano, siendo 3 los que presentan mayor capacidad de patogenicidad; estos son el Síndrome Respiratorio Agudo Grave-1 (SARS-CoV-1), síndrome respiratorio del oriente medio (MERS-CoV) y por último el síndrome respiratorio Agudo Grave-2 (SARS-CoV-2) (Gómez & Hernández, 2020).

Lo que conoce hasta el momento sobre el genoma de este virus es que presenta una homología con el tipo de coronavirus encontrado previamente en murciélagos, y con el coronavirus estudiado en el pangolín, con un 96% y 91% respectivamente, considerándose así un huésped de origen (murciélago) y uno intermediario (pangolín). Se han identificado ya distintas variantes o cepas posteriormente a su desplazamiento geográfico y la propia evolución del virus; lo que imposibilita la descripción final genómica del virus debido a su capacidad de mutación y disposición cosmopolita que presenta a un año de su aparición; esto también dificulta la posibilidad del desarrollo de fármacos que sean efectivos para disminuir la capacidad de infección al huésped o la disminución de la patogenicidad y letalidad de este (Foster, Foster, & Renfrew, 2020).

La transmisión de este virus puede ser de manera directa, mediante secreciones respiratorias (principal forma de transmisión), también mediante aerosoles, que son aquellas partículas que quedan suspendidas en el aire y que pueden infectar hasta por 3 horas (que es la manera de mayor contagio en las primeras horas del contagio o durante los procedimientos médicos como lo es la intubación del paciente) (Patel, Vunnam, & Patel, 2020). Los mecanismos indirectos son mediante el contacto de superficies donde se han depositado las gotas o aerosoles que contienen al virus (Van Doremalen, Bushmaker, & Morris, 2020).

BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES DE SARS-CoV-2

La estructura del virus consiste en una nucleocápside y una envoltura externa que contienen el material genético viral; en la nucleocápside se encuentra la proteína N, la cual esta fosforilada y por debajo de la bicapa lipídica; en la envoltura externa se encuentran las proteínas estructurales llamadas spike (S), proteína de membrana (M) y la proteína de

envoltura (E), además de la proteína hemaglutinina esterasa, la proteína 3 y 7^a, entre otras (Pastrian, 2020). Las propiedades que presentan las proteínas estructurales principales son: proteína S facilita la unión del virus al receptor de la célula huésped, la proteína M mantiene la curvatura de la membrana y su unión con la nucleocápside, a la proteína E es aquella que juega un rol muy importante en el ensamblaje y la liberación del virus; la proteína N es parte conformante de la nucleocápside para unirse al material viral. Las proteínas accesorias como la HE localizada en los β -coronavirus y tiene como función ser un facilitador de la entrada del virus a la célula y su propagación (Ali, y otros, 2020).

El genoma del SARS-CoV-2 se encuentra formado por una sola cadena de ARN monocatenario de aproximadamente 30,000 pares de bases; esta cadena es semejante en su estructura a un ARNm de las células eucariontes, lo que hace que se confunda con el ARNm de la célula huésped, sin embargo, se diferencia porque la cadena viral presenta marcos de lecturas abiertos (ORF), lo que permite dividirlo en tres tercios, donde los dos primeros son los codificantes para el gen de la replicación viral, este está formado por dos ORF (1a y 1b); la última porción del genoma viral será el encargado de codificar 4 proteínas estructurales principales, es decir, las proteínas S, M, E, N, E y HE (Mousavizadeh & Ghasemi, 2020).

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA A RESOLVER.

El virus del SARS-CoV-2 es un β -coronavirus de tipo ARN, con una gran capacidad de infección en el ser humano, su código genético es muy amplio y presenta diferentes marcos de lectura abierto que están formados por codones de inicio (AUG) que inicia la traducción y un codón de terminación y cada marco de lectura abierto dará origen a una secuencia proteica diferente, lo que podría ser una de las causas por las que este virus es altamente patogénico y letal para su huésped.

Su gran amplitud en el genoma, y la codificación de estas proteínas estructurales relacionadas con la capacidad del virus para unirse, penetrar y replicarse en la célula huésped destruyéndola finalmente, son blancos terapéuticos para el manejo de la infección o el agravamiento de los individuos infectados con este virus. Hasta el momento se han tratado de utilizar moléculas farmacológicas disponibles para evitar la unión a la célula huésped o que el virus penetre a la misma. Además de el estudio de blancos farmacológicos que deben y encontrarse disponibles para su uso; debido a que este virus es cosmopolita y ha logrado ocasionar la muerte de millones de personas en el mundo, por lo que también las moléculas farmacológicas utilizadas deben de ser de bajo costo y de fácil acceso a las mismas para que pueda ser atendida a la población mundial.

Previamente, se han estudiado fármacos que presentan una buena respuesta en otros tipos de virus respiratorios como lo es la influenza A y B, donde se encuentra como eficiente la molécula de amantadina (Aranda, Hernández, Herrera, & Rojas, 2020). En donde se ha probado *in silico* la unión de la molécula de amantadina tomada del DrugBank.ca y acoplada a la Proteína E tomada del GenBank con número de acceso YP_009724392, encontrándose que la molécula de amantadina podría introducirse al canal formado por la proteína E del coronavirus llamado viroporina rompiendo los puentes de hidrógeno, inhibiendo la conductancia de las bicapas lipídicas, como lo reportado con el virus de la gripe (Aranda,

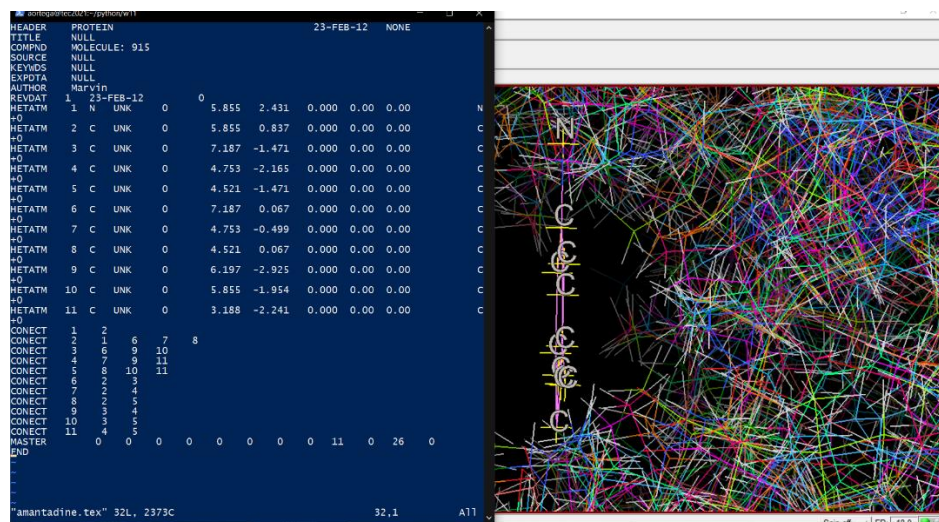
Hernández, Herrera, & Rojas, 2020). Sin embargo, en este trabajo previo, ya se reporta que la secuencia del virus puede presentar variaciones, dependientes de las cepas, pero que puede servir este fármaco para mitigar algunos de los síntomas.

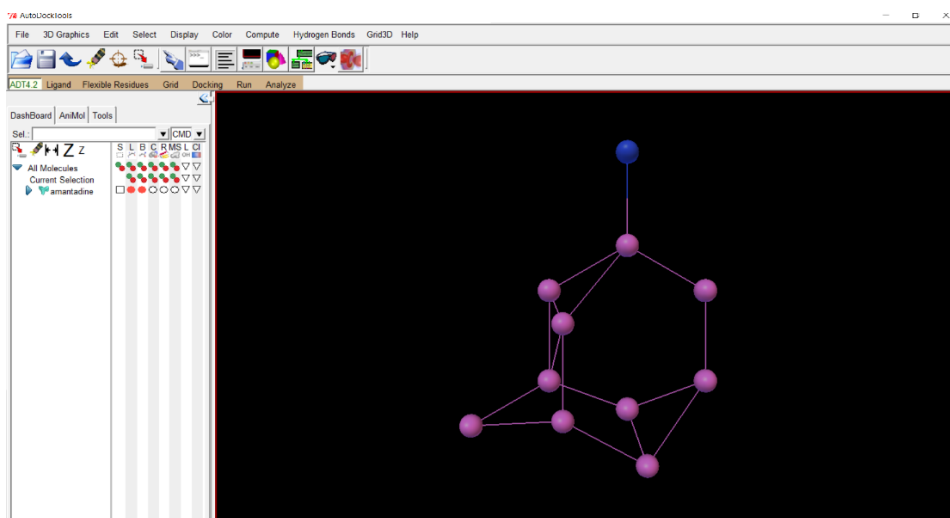
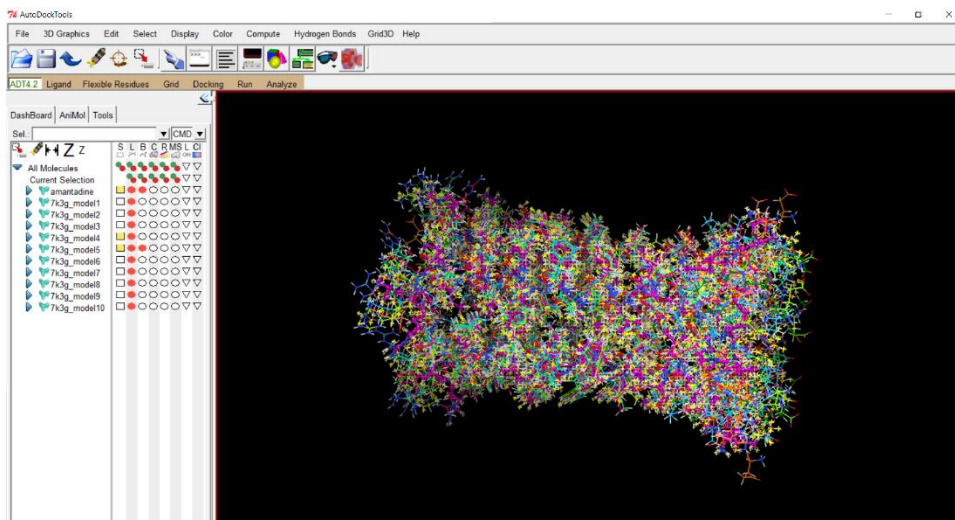
Este trabajo fue reportado desde el mes de abril del año en curso a escasos cuatro meses de la aparición por primera vez de un individuo infectado por este virus, a la fecha se conocen la cepa L: que es la cepa original de Wuhan, cepa S: primera mutación del virus reportándose a principios de 1 año 2020, cepas V y G: variaciones que se extendieron en el mundo y las cepas GR y GH: que son mutaciones que se han identificado como variantes de las cepas V y G. estas últimas son las que más se han extendido en el mundo sumando el 74% de las secuencias genéticas que se han analizado (Díaz, y otros, 2020).

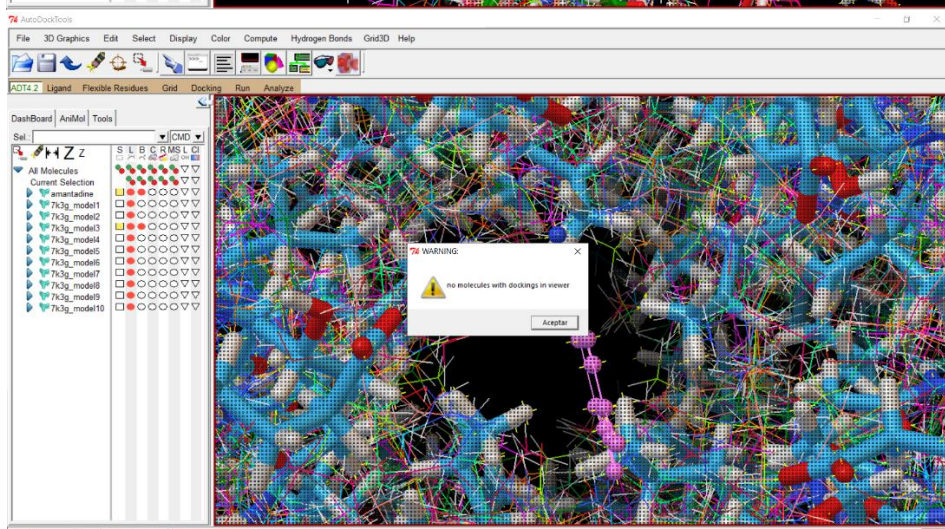
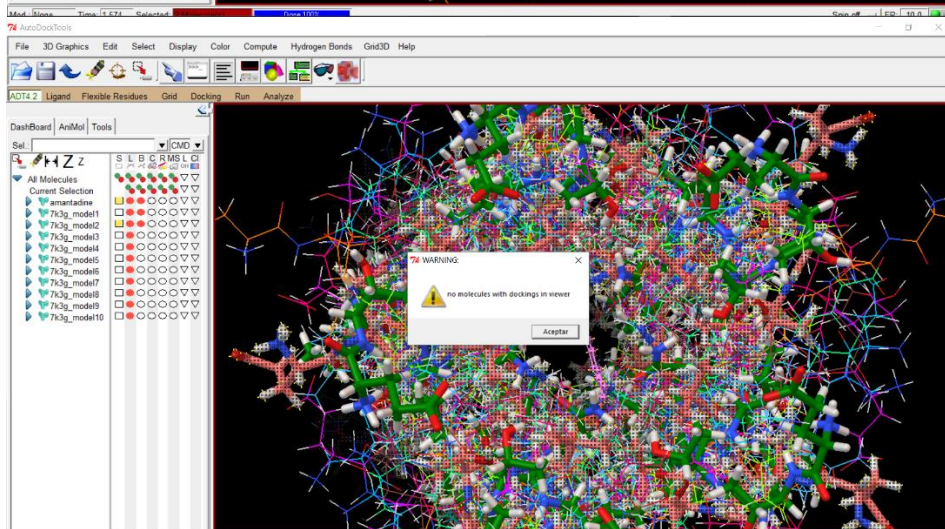
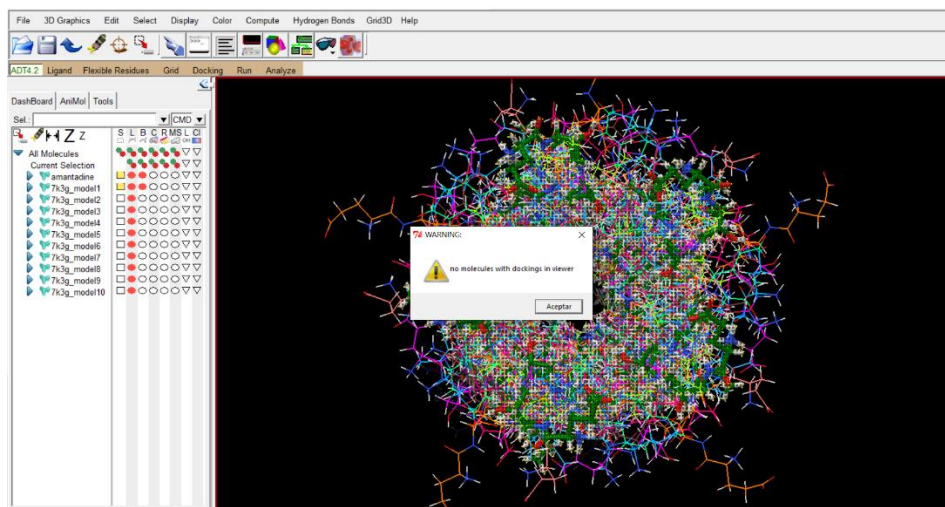
Por lo que es necesario continuar con el estudio del efecto de la amantadina sobre la proteína E, que es la encargada de ayudar al ensamblaje y liberación del virus en la célula huésped, por lo que es el blanco farmacológico con mayor importancia actualmente por la función que cumple; pero con las diferentes variantes de las cepas del virus, la amantadina podría tener efecto sobre algunas y sobre otras no. Por lo que se debe de continuar realizando pruebas in silico sobre la capacidad de unión de esta molécula farmacológica que ya ha demostrado ser efectiva en otros tipos de virus respiratorios, pero aún más importante, en una de las cepas del SARS-CoV-2. Por lo que se actualiza con esta finalidad las cepas correspondientes a esta proteína disponibles en el GenBank y se emparejan mediante la utilización del programa AutoDock descargando la proteína E 7K3G con DOI: [10.2210/pdb7K3G/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb7K3G/pdb) y la molécula de amantadina del DrugBank.ca ambos en formatos pdb. Obteniéndose 10 variantes de la molécula de la proteína E.

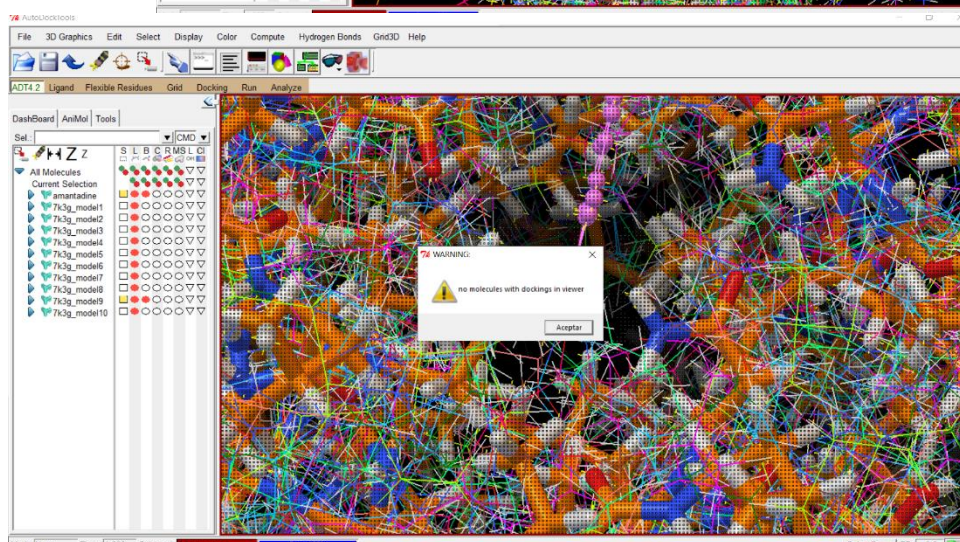
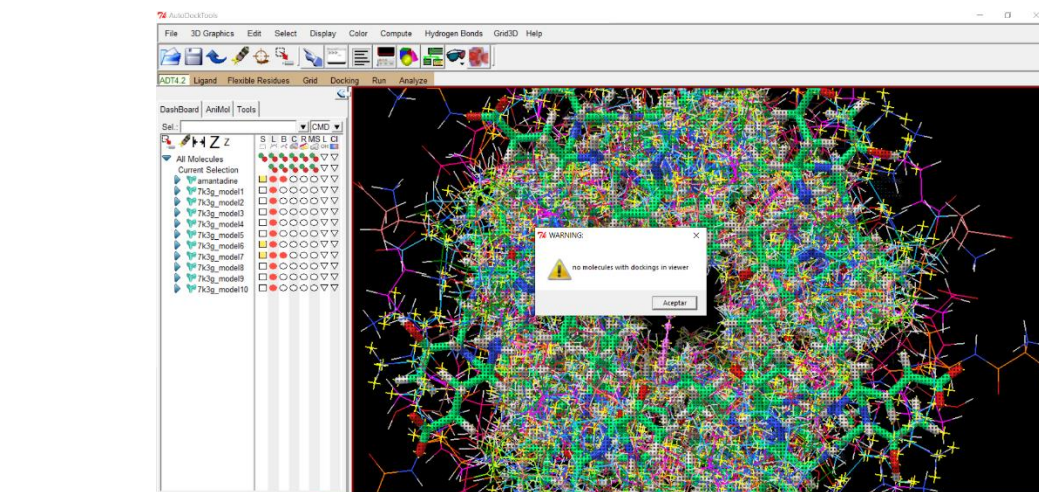
RESULTADOS.

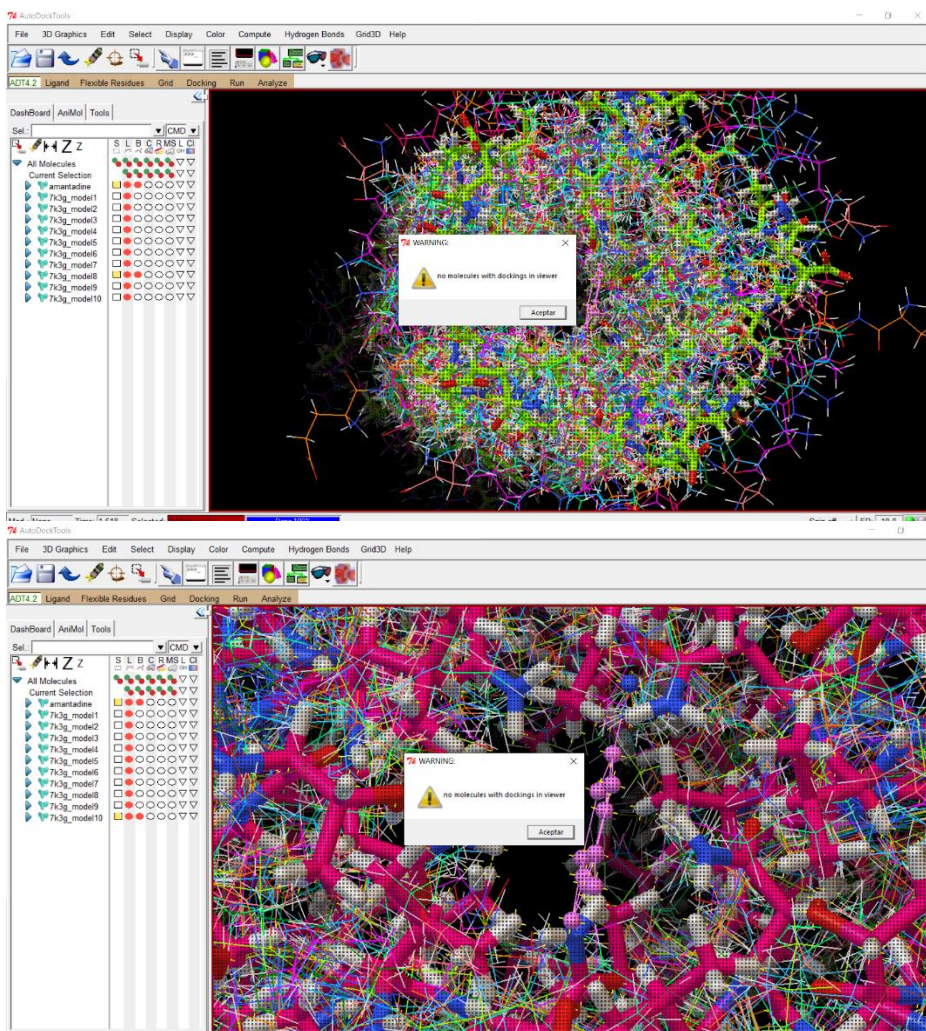
Se realiza el análisis mediante el programa mencionado observándose la internalización de la molécula de amantadina en los 10 modelos del canal formado por la proteína E, sin encontrarse ningún emparejamiento sobre la misma.











CONCLUSIONES.

La molécula de amantadina es capaz de internalizarse en canal formado por la proteína E del virus SARS-CoV-2, sin embargo, fuera de lo encontrado ya en estudios previos y la posible modificación de la carga del canal, sería la forma en la que posiblemente el fármaco ayudaría impidiendo la entrada a la misma velocidad del virus a la célula huésped. Refrendando lo encontrado en estudios previos, pero en esta ocasión probándose con los 10 modelos de la proteína disponibles.

Referencias

- Ali, R., Sahamsah, A., Shafiul, H., Ranjit, S., Ruchi, T., Yaspal, M., . . . Rodríguez-Morales, A. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. *Infez Med*, 174-184.
- Aranda, G., Hernández, M., Herrera, D., & Rojas, F. (2020). Amantadine as a drug to mitigate the effects of COVID-19. *Medical Hypotheses*, 140, 109755.

- Díaz, F., Iglesias-caballero, M., García, J., Monzón, S., Jiménez, P., Varona, S., . . . Casas, I. (2020). A FOUNDER EFFECT LED EARLY SARS-COV-2 TRANSMISSION IN SPAIN. *J. Virol.* doi:10.1128/JVI.01583-20
- Foster, P., Foster, L., & Renfrew, C. (2020). Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2. *National Science Review*, 117(17), 1012-1023.
- Gómez, N., & Hernández, A. G. (2020). Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión. *Rev Latin Pediatr*, 33(3), 143-148.
- Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2020). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol. immunol.infec.*
- Pastrian, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int. J Odontostomat.*, 14(3), 331-337.
- Patel, k., Vunnam, S., & Patel, P. (2020). Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis*, 1-7.
- Van Doremalen, N., Bushmaker, T., & Morris, D. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382(16), 1564-1567.