

# Neuroamidasa de la influenza y gripe porcina

El virus de la influenza está constantemente cambiando y cada década aparece una nueva variedad peligrosa que representa una amenaza para la salud pública. Este año tuvo lugar el brote de una nueva cepa de la gripe H1N1, más conocida como la “gripe porcina”. La designación H1N1 hace referencia a las dos moléculas que cubren la superficie del virus: la hemaglutinina y la neuroamidasa. Juntas, esas dos moléculas controlan el poder infeccioso del virus. La hemaglutinina asume el rol estelar cuando el virus se aproxima a la superficie de la célula uniéndose a dos cadenas de polisacárido en la superficie de la célula blanco para entonces inyectarle el genoma viral. La neuroamidasa por su parte asume el rol principal después de que el virus abandona la célula infectada. Su función es asegurar que el virus no quede adherido a la superficie de la célula cortando los extremos de las cadenas de polisacárido utilizadas en la primera etapa.

## Cortando azúcares

La [neuromidasa](#) se compone de cuatro subunidades dispuestas en un cuadrado. Se encuentra normalmente unida a la superficie del virus a través de un largo tallo proteico. Los sitios activos están en una profunda depresión en la cara superior. Ellos son los responsables de la unión del virus a las cadenas de polisacáridos y del corte de estas cadenas al final del proceso. La superficie de la neuroamidasa es “decorada” por varias cadenas de polisacáridos –que se extienden hacia arriba y hacia abajo en la estructura representada– que se asemejan a las cadenas de polisacáridos asociadas a las proteínas de la superficie de la célula.

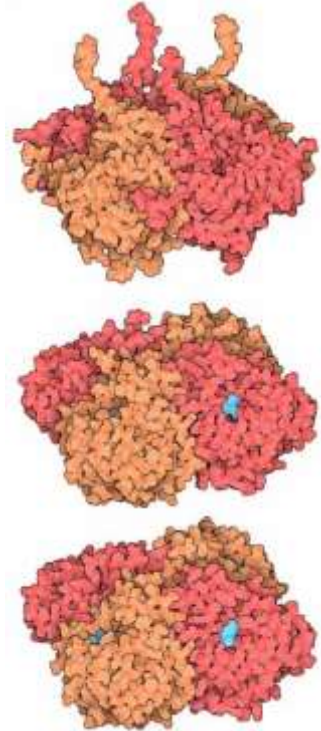
## Aves, cerdos, personas

Como la hemaglutinina, la neuroamidasa viene en una amplia variedad de subtipos denominados N1-N9. Estos subtipos se definen por sus interacciones con los anticuerpos: todas las variantes de un mismo subtipo serán neutralizadas por el mismo juego de anticuerpos. Éstos son una de las causas de la efectividad de la influenza como agente infeccioso. Algunos subtipos promueven la infección de las personas, otros la de las aves; otros blancos potenciales son los cerdos y otros mamíferos. Cuando los virus se esparcen e infectan diferentes organismos pueden mezclarse, y al combinarse los diferentes subtipos, formar al azar nuevos arreglos, ocasionalmente letales

### Contraatacando

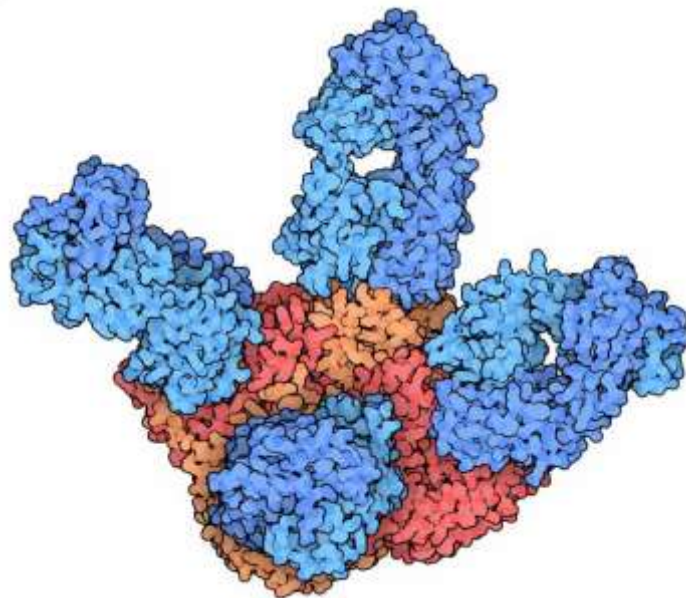
Dos drogas efectivas son utilizadas habitualmente en la batalla contra la infección del virus de la influenza: zanamivir (Relenza) y oseltamivir (Tamiflu).

Estudiando la unión de moléculas al sitio activo de la neuroamidasa, los investigadores estuvieron en condiciones de diseñar las moléculas de nuevas drogas que se mimetizan como los sustratos naturales de la enzima. Dos de las estructuras de esas drogas son representadas aquí. En el centro, el [zanamivir](#) unido a la neuroamidasa del virus de la “gripe española”, causante de la pandemia de 1918. Abajo, el [oseltamivir](#), unido al virus de la gripe aviar.



### Anticuerpos y vacunas

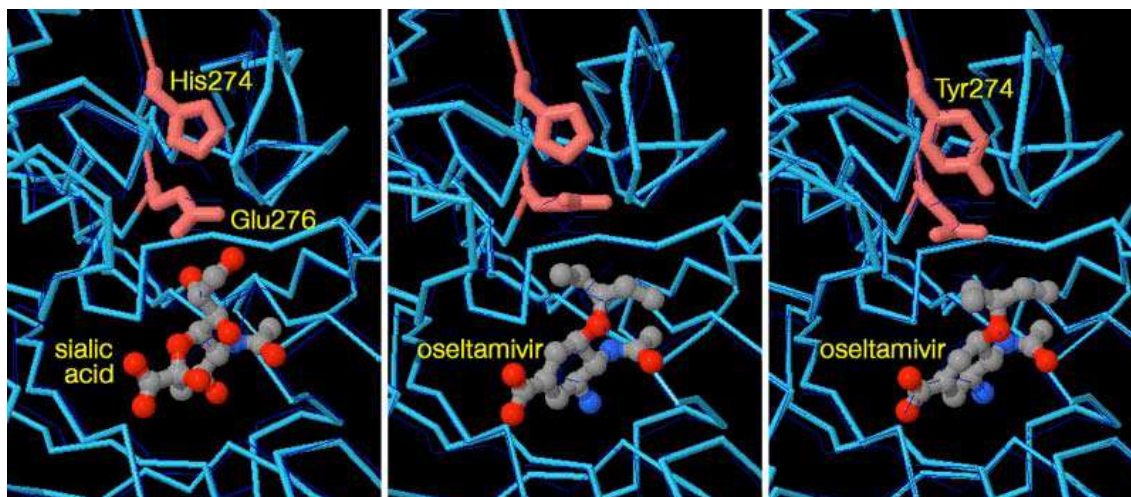
Cuando nos enfermamos de gripe, nuestro sistema inmunitario fabrica anticuerpos para combatir al virus. La vacuna contra la gripe es la forma de prepararnos para protegernos de esa agresión, desafiando al sistema inmunitario con virus debilitados o fragmentos inofensivos del mismo, estimulándolo a fabricar los anticuerpos apropiados antes de que se produzca la infección. Como podría esperarse, estos anticuerpos reconocerán a las proteínas de la superficie del virus. Los más efectivos actúan contra la hemaglutinina, bloqueando la infección de nuevas células. Los anticuerpos contra la neuroamidasa, como los mostrados [aquí](#), pueden reducir la severidad de la gripe, jugando un rol de apoyo en la lucha contra el virus.



## Explorando la estructura

Cuando diseñamos una droga, caminamos sobre el filo de la navaja. Las drogas necesitan ser diferentes del sustrato natural de la enzima para que ésta no pueda catalizar la reacción que resultaría en su destrucción. Sin embargo, las drogas deben ser también, lo suficientemente parecidas al sustrato para unirse fuertemente a la enzima y bloquearla.

También es importante fabricar drogas similares al sustrato para eludir el fenómeno de la resistencia al fármaco. Un ejemplo de este problema puede ilustrarse mediante las siguientes tres estructuras.



La primera estructura muestra la neuroaminidasa con ácido siálico en el sitio activo. Puede verse cómo la enzima interactúa con los polisacáridos en el proceso de una reacción normal.

La segunda estructura muestra la unión del oseltamivir (Tamiflu), una de las drogas utilizadas contra la influenza. Note que es similar pero no idéntica al ácido siálico: es un poco más grande y esto fuerza a un glutamato (en rosado) contra una histidina vecina (también en rosado).

La tercera estructura es una cepa resistente de la enzima. Una mutación sustituyó la histidina por tirosina forzando al glutamato inferior contra la droga. Ésta aún está unida a la enzima pero no tan fuertemente, por lo que los polisacáridos del sustrato pueden desplazarla fácilmente y la droga ya no será efectiva contra el virus mutante. Queda así mucho espacio para que el ácido siálico pueda unirse, por lo que la enzima sigue activa para cumplir su función de liberar al virus.

**Autor:** Roberto Calvo (traducción).

**Créditos:**

✓ **Referencias bibliográficas:**

- Goodsell, D. (2009, mayo). Molecule of the month: Influenza Neuraminidase. RSCB – Protein Data Bank doi: [10.2210/rcsb\\_pdb/mom\\_2009\\_5](https://doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2009_5). Recuperado de: <http://pdb101.rcsb.org/motm/76>. Traducción Calvo, R.
- Protein Data Bank. 1NN2 Three-dimensional structure of the neuraminidase of influenza virus A. doi: [10.2210/pdb1nn2/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb1nn2/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1nn2>
- Protein Data Bank. 3B7E. Neuraminidase of a/breving mission/1/1918 H1N1 strain in complex with zanamivir. doi: [10.2210/pdb3b7e/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb3b7e/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=3b7e>
- Protein Data Bank. 1HU4. N1 neuraminidase in complex with oseltamivir 2. doi: [10.2210/pdb2hu4/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb2hu4/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=2hu4>
- Protein Data Bank. 1NCA. Refined crystal structure of the influenza virus N9 neuraminidase-NC41 FAB complex doi: [10.2210/pdb1nca/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb1nca/pdb). Recuperado de: <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1nca>

✓ **Imágenes:**

- [https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/113-Influenza\\_Neuraminidase-neuraminidases.jpg](https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/113-Influenza_Neuraminidase-neuraminidases.jpg)
- [https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/113-Influenza\\_Neuraminidase-1nca.jpg](https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/113-Influenza_Neuraminidase-1nca.jpg)
- [https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/113-Influenza\\_Neuraminidase-neuraminidase\\_jmol.jpg](https://cdn.rcsb.org/pdb101/motm/images/113-Influenza_Neuraminidase-neuraminidase_jmol.jpg)

**Fecha de publicación:** 24 de mayo de 2009.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).