

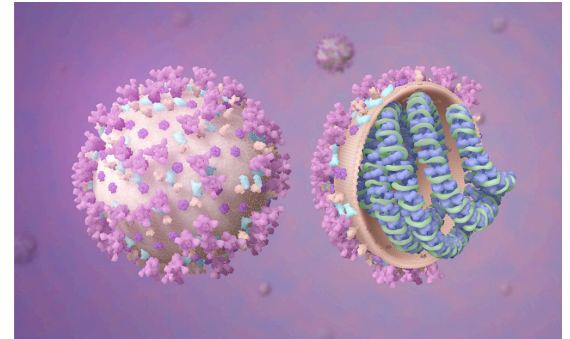
¿Tiene el coronavirus SARS-COV-2 un origen natural? Revisita

Luis José Delaye Arredondo, Cinvestav-Irapuato, ldelaye@ira.cinvestav.mx,

21 mayo, 2020

El reverendo William Paley argumentaba que si al dar un paseo por el campo, nos encontramos con un reloj, su diseño implica necesariamente la existencia de un relojero. De acuerdo con él, el diseño de los seres vivos (la intrincada relación funcional entre sus partes), implica la existencia de un diseñador. William Paley utilizaba este argumento en 1803 para demostrar la existencia de un Creador (1). En la actualidad, gracias al trabajo de Charles Darwin, sabemos que el diseño de los seres vivos se debe a la selección natural.

En este artículo veremos cómo el argumento de diseño se ha utilizado para mostrar que el SARS-CoV-2 es el producto de la evolución natural y no de la inteligencia humana. Revisaremos este argumento a la luz de nuevos descubrimientos llevados a cabo con respecto a la biología de este coronavirus.



Nuevos descubrimientos

La información científica que poseemos sobre el coronavirus SARS-CoV-2 se actualiza con rapidez. Es fundamental que la sociedad cuente con la información sobre los descubrimientos más actuales sobre la biología de este virus. En esta ocasión, hablaremos de los avances recientes publicados para entender cómo el virus reconoce a las células que va a infectar y discutiremos qué implicaciones tienen estos descubrimientos con respecto al origen natural del coronavirus SARS-CoV-2.

En un artículo anterior, describimos los argumentos que se han utilizado como prueba del origen natural del SARS-CoV-2 (2, 3). Uno de ellos fue que este coronavirus no poseía la forma óptima conocida en su proteína S para reconocer a la enzima humana ACE2. Este conocimiento se basaba en el modelado computacional de la proteína S. El modelado es una buena aproximación a la realidad, pero no deja de ser una aproximación.

Recientemente un grupo de investigadores lograron conocer la forma real que adopta la proteína S al unirse a la enzima ACE2 humana (4). Además, realizaron experimentos para medir la afinidad de la proteína S por la enzima ACE2 del SARS-CoV-2 y la compararon con la afinidad que presenta el SARS-CoV, el otro coronavirus que causó una epidemia en el 2002. Los resultados de estas investigaciones muestran que la proteína S del SARS-CoV-2 se une con mayor afinidad a la enzima ACE2 que la proteína S del SARS-CoV.

Biología (molecular) comparada

Para entender mejor lo que los investigadores han descubierto, es necesario tener algunos conocimientos básicos de biología molecular. En particular, es indispensable saber cómo se conforman las proteínas.

Podemos decir que las proteínas son como collares de perlas sin cerrar. Ahora bien, cada perla representa un aminoácido y hay 20 tipos distintos de ellos con propiedades fisicoquímicas diversas (Figura 1). Cada aminoácido se representa con una letra. Una proteína puede estar conformada por decenas o cientos de aminoácidos (perlas). Cada tipo distinto de proteína tiene un orden particular de aminoácidos, al igual que cada párrafo en un libro tiene un orden particular de letras. Estos collares de perlas (las proteínas) se pliegan en el espacio tridimensional. La forma que adquieren en el espacio, junto con las propiedades de sus aminoácidos determinan sus capacidades funcionales. Dicho sea de paso, las enzimas son un tipo de proteínas.

Ahora bien, resulta que se han identificado 5 posiciones en la proteína S que son cruciales para el reconocimiento de la enzima ACE2. Las posiciones son la 447, 472, 479, 480 y 487. Estas 5 posiciones pueden estar ocupadas por distintos aminoácidos en distintos coronavirus que infectan a diferentes especies. Además, en cada

posición, algunos aminoácidos son mejores que otros para infectar a la misma especie (Figura 2).

Por ejemplo, el coronavirus SARS-CoV que causó la pandemia del 2002 tiene los siguientes aminoácidos: Y447, L472, N479, D480 y T487 (el número indica la posición del aminoácido en la proteína y la letra indica el tipo de aminoácido). Por otro lado, un coronavirus que

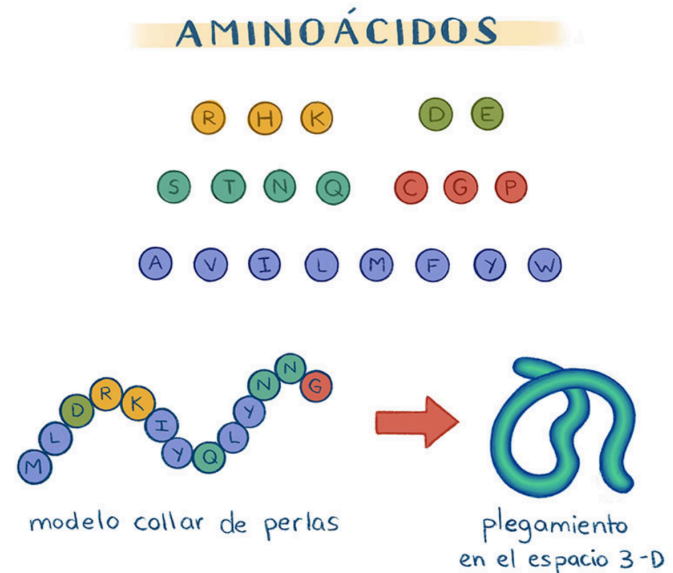


Fig. 1. Las proteínas están constituidas por 20 aminoácidos distintos. Podemos pensar en las proteínas como collares de perlas sin cerrar. Estos collares (las proteínas) se pliegan en el espacio tridimensional. Las funciones de las proteínas dependen de su forma y de las propiedades físico-químicas de sus aminoácidos. Distintas proteínas tienen diferentes números de aminoácidos. Por ejemplo, la proteína S del SARS-CoV-2 tiene 1273. Podemos decir que cada aminoácido ocupa una posición en la proteína; en este caso, de la posición 1 a la 1273. Como explicamos en el artículo anterior (3), el coronavirus utiliza a esta proteína para reconocer a la enzima ACE2 humana, la cual se encuentra en la membrana celular. Gracias al reconocimiento molecular entre la proteína S y la enzima ACE2, el coronavirus puede infectar a las células humanas. También podemos decir que la proteína S es la llave que reconoce a la cerradura ACE2 para ingresar al interior celular.

infecta civetas (una especie de mamífero), tiene los aminoácidos Y, L, K, D, S (en las posiciones correspondientes). En 2008, un grupo de investigadores, usando biología sintética y evolución experimental, encontraron que si sustituían la K por una N en la posición 479 el virus era capaz de infectar células humanas. Es más, después de dejar evolucionar el coronavirus por unos días, éste adquiría una F en las posiciones 447 y 472 y mejoraba su capacidad infectiva (5).

Con este conocimiento, otro grupo de investigadores diseñaron una proteína S que reconoce a la enzima ACE2 súper eficientemente (6). Combinaron los aminoácidos óptimos con la misma lógica que Miguel Ángel utilizó al combinar distintas versiones del cuerpo humano para crear a su David (Figura 2). La proteína S que construyeron tiene los siguientes aminoácidos: F, F, N, D, T. Nótese que la única diferencia con el coronavirus del 2008 es una T en la posición 487 en lugar de una S (no confundir el aminoácido S con la proteína S).

Cuando los investigadores compararon los 5 aminoácidos del SARS-CoV-2 con los de los otros coronavirus, descubrieron que solamente uno de los aminoácidos óptimos (F en la posición 472) estaba presente. También encontraron que en lugar de una T en la posición 487 había una N, la cual, en los modelos computacionales, acomodaba mejor que la S pero no tan bien como la T. Por ello, los investigadores concluyeron que el SARS-CoV-2 se uniría mejor a la enzima ACE2 que el coronavirus del 2008, pero no tan bien como el del 2002. Sin embargo, como mencionamos más arriba, los experimentos recientes demuestran que el SARSCoV-2 se une mejor a la enzima ACE2 que el coronavirus del 2002 (4).

Revisita del origen del SARS-CoV-2

¿Qué podemos aprender de todo esto? En primer lugar, que la ciencia es siempre inacabada. No nos provee de conocimiento último, al menos no hasta ahora. Las explicaciones científicas son siempre temporales. Están ahí esperando ser sustituidas por razonamientos mejores. En segundo lugar, que los métodos computacionales para predecir el funcionamiento de las moléculas biológicas aún se pueden mejorar. En tercer lugar, podemos apreciar, en tiempo real, los avances en el conocimiento de la biología del coronavirus. Como es un patógeno nuevo, aún quedan muchas cosas por aprender.

¿Qué implicaciones tienen estos resultados con respecto al origen del SARS-CoV-2? Como mencionamos anteriormente, uno de los argumentos en favor del origen natural del SARS-CoV-2 fue su diseño subóptimo. Es decir, si el SARS-CoV-2 hubiese sido creado o diseñado en el laboratorio, lo más probable es que tendría los 5 aminoácidos conocidos que se sabe le otorgan un reconocimiento súper eficiente de la enzima ACE2 humana. Sin embargo, tiene sólo uno de los aminoácidos que otorgan súper eficiencia y el resto son distintos. Aún así, logra reconocer a esta enzima mejor que el SARS-CoV del 2002.

¿Cómo podría un diseñador llegar a estos 5 aminoácidos? Una forma de hacerlo es mediante prueba y error. Se crean muchas versiones distintas, se ponen a prueba y se eligen las que funcionan. Para las 5 posiciones existen $20^5 = 3,200,000$ combinaciones de aminoácidos posibles. Seguramente la mayoría de ellas no sirven para unirse a la enzima ACE2 y habría que probar muchas combinaciones distintas antes de obtener una funcional.

¿Qué diseñador tiene la capacidad de hacer esta gran cantidad de pruebas? La selección natural. En palabras del biólogo evolutivo Richard Dawkins, la selección natural actúa como un relojero ciego, creando combinaciones aleatorias a través de mutaciones, esperando que alguna funcione (7). Las enormes poblaciones virales que existen en la naturaleza permiten la aparición de innovaciones evolutivas mediante este mecanismo.

Lo que es más, si observamos las combinaciones de aminoácidos que tienen distintas cepas de coronavirus, veremos que el SARS-CoV-2 comparte algunos de estos 5 aminoácidos con el coronavirus que infecta murciélagos pero tiene los mismos aminoácidos con el coronavirus que contagia pangolines (Figura 2). Sin embargo, el coronavirus que infecta murciélagos es evolutivamente (filogenéticamente) más cercano al SARS-CoV-2 (8), sugiriendo que el SARS-CoV-2 pudo haber evolucionado mediante recombinación.

En el artículo anterior hablamos de la función subóptima de la proteína S del SARS-CoV-2 como evidencia de su origen natural. El trabajo de investigación publicado recientemente por Shang y colaboradores (2020) (4) demuestra que la proteína S se une eficientemente al receptor ACE2 humano. Si bien la proteína S no tiene una función subóptima, la parsimonia sigue favoreciendo el origen natural del SARS-CoV-2. Nuevamente, hubiese sido mucho más fácil para un diseñador humano utilizar la combinación de aminoácidos que se sabe funciona eficientemente, en vez de buscar una combinación distinta en un mar de posibilidades. Ello aunado a la similitud que muestra el SARS-CoV-2 a los coronavirus de murciélagos y pangolines, y los otros argumentos que mencionamos en el artículo anterior (3). Todo parece indicar que la selección natural encontró otra solución distinta al mismo problema (unirse a la enzima ACE2).

Los cinco aminoácidos que mencionamos aquí no son los únicos que determinan la virulencia del SARSCoV-2. Este coronavirus tiene también una inserción de otros cuatro aminoácidos (PRRA) en la proteína S que no comparte con otros coronavirus de la misma familia (2). El papel de estos aminoácidos en el proceso de infección aún



Fig 2. Podemos pensar en la proteína S como una llave que reconoce a una cerradura. La cerradura es la enzima ACE2. Las distintas proteínas S de distintos coronavirus tienen distintos aminoácidos en los “dientes de la llave”. Algunos de estos aminoácidos son mejores que otros para abrir la cerradura.

requiere de más estudios. Como siempre, la naturaleza es más compleja de lo que desearíamos.

La ciencia al descubierto

Gracias al trabajo científico, vemos cómo se transforma nuestro conocimiento del SARS-CoV-2. Poco a poco vamos desvelando sus secretos. Esta es una oportunidad para aprender cómo funciona la ciencia. También es una ocasión para acercar la ciencia a la sociedad. Una sociedad informada es menos fácil de manipular. Los artículos científicos están escritos en un lenguaje técnico que suele ser difícil de interpretar para quien no sea un especialista en el área. Este artículo pretende servir de puente entre las publicaciones científicas especializadas y las personas interesadas en entender los avances científicos más recientes sobre la biología molecular del SARS-CoV-2. Este conocimiento, a mi modo de ver, es fundamental para navegar exitosamente por los tiempos que atravesamos.

1. Gould, Stephen Jay. *The Structure of Evolutionary Theory*. 2002. Belknap Press, pp. 118.
 - En este libro, Stephen Jay Gould explica maravillosamente bien el argumento de William Paley y su relación con la teoría de evolución formulada por Charles Darwin.
2. Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* (2020). doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9.
 - En este artículo se exponen los argumentos que muestran que el SARS-CoV-2 tiene un origen natural.
3. Luis José Delaye Arredondo ¿Tiene el coronavirus SARS-CoV-2 un origen natural? 16 de abril, 2020. *Revista Avance y Perspectiva*.
 - Aquí explicamos los argumentos propuestos por Andersen et al. (2020).
4. Shang, J., Ye, G., Shi, K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>.
 - Reportan la estructura cristalográfica de la proteína S del coronavirus SARS-CoV-2 unida a la enzima ACE2 humana y ponen a prueba su eficiencia de unión experimentalmente.
5. Sheahan, T., Rockx, B., Donaldson, E., Sims, A., Pickles, R., Corti, D. and Baric R. Mechanisms of Zoonotic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Host Range Expansion in Human Airway Epithelium. *J Virol*. 2008 Mar; 82(5): 2274–2285. doi: 10.1128/JVI.02041-07.
 - Los investigadores construyen con biología sintética y evolución experimental una cepa de coronavirus capaz de infectar células humanas usando la proteína S de un coronavirus que infecta civetas.
6. Richard Dawkins. *The Blind Watchmaker: Why the Evidence of Evolution Reveals a Universe without Design*. (2015) W. W. Norton & Company, pp. 496.
 - En este libro Richard Dawkins explica el argumento del relojero ciego
7. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020;30(7):1346–1351.e2. doi:10.1016/j.cub.2020.03.022.
 - Se describe la evolución del SARS-CoV-2 y su cercanía filogenética con otros coronavirus que infectan murciélagos y pangolines.

Coda. Finalmente, me gustaría invitar al lector a ver la excelente conferencia impartida por la Dra. Ana Lorena Gutiérrez Escolano, del Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular del Cinvestav, sobre la biología del coronavirus, quién llegó de manera independiente al mismo argumento que presentamos aquí. El video se puede ver en <https://www.youtube.com/watch?v=8q7ExFeWUjA>

Agradecimientos. A la Mtra. HCCC Beatriz Pascual Alonso por haber revisado una versión preliminar de este documento. Ilustraciones interiores por Sofía Delaye Pascual.