

SARS-CoV-2: doce nucleótidos sin piedad

ANTONI ROMEU Y ENRIC OLLÉ :: 17/02/2021

¿Qué es un nucleótido? Querido lector, para responder a esta pregunta, acepta un breve párrafo sobre conceptos básicos de Biología (estudiantes de Biología se lo pueden saltar). En todos los seres vivos, también en los virus (porque consideramos los virus como seres vivos, será objeto de otro artículo), las proteínas son las macro-moléculas que hacen “todas” las funciones: dan la forma a las células y a los organismos; constituyen todo tipo de estructuras; facilitan (catalizan) las transformaciones (reacciones químicas); realizan los procesos de nutrición, identificación, reconocimiento, señalización, comunicación; etc., etc. Importante, cada organismo debe fabricar sus propias proteínas, no sirven las de los “otros”. Bioquímicamente, las proteínas están formadas por una cadena de “elementos”, llamados “aminoácidos”. Los aminoácidos que participan son 20.

Podríamos decir que las proteínas están escritas en un alfabeto de 20 letras. Pero, la información que precisa cada organismo para fabricar sus proteínas, está en su ADN. En el ADN, la información está en una cadena de “elementos”, llamados “nucleótidos”. Los nucleótidos del ADN son 4, que se simbolizan con las letras A, C, G, T. También podríamos decir que el ADN está escrito en un alfabeto de 4 letras. De acuerdo con el funcionamiento de la materia viva en el planeta Tierra, una secuencia de tres nucleótidos, o triplete, del ADN, determina o codifica un aminoácido de la secuencia de proteína. La información del ADN en un código de tres letras, se traduce en la secuencia de las proteínas, en un código de 20 letras. Entender este flujo de información en los organismos es fundamental, y hace 100 años aún no se sabía. Los virus, funcionan exactamente así, son estructuras formadas por una cadena de ADN (algunos tienen ARN, que es una variante del ADN, pero para el caso es igual) con una envoltura de proteínas. El ADN del virus codifica sus proteínas. Los virus utilizan la “impresora 3D” de las células que infectan, para multiplicarse, y después la dejan en un estado de “zona catastrófica”. Dicho esto, podemos pasar al contenido del presente artículo.

Recientemente, hemos publicado un estudio sobre el origen del virus (1). La gravedad de la COVID-19, reside en la gran capacidad de infección del SARS-CoV-2; y esta gran capacidad se debe a que su proteína S, la que interacciona con las células para infectarlas, ha adquirido un pequeño detalle estructural (en términos coloquiales, se podría decir un “adorno”) que facilita enormemente la entrada del virus en las células humanas. Técnicamente, esta estructura adquirida por la proteína S se llama “sitio de escisión de furina”. La furina es una proteína exterior de las células humanas que tiene una parte negativa que se une a una parte positiva de otras proteínas. El “adorno” adquirido por el virus consiste en cuatro “aminoácidos” positivos que favorecen la unión con la furina. Como el lector, ahora ya sabe, estos 4 aminoácidos positivos de la proteína S del virus, están codificados por 12 nucleótidos del ARN (el virus tiene ARN, no ADN). Así, pues, lo que

realmente ha sucedido, es que en el ARN de un antepasado del SARS-CoV-2 se le ha metido una secuencia de 12 nucleótidos que codifican los correspondientes 4 aminoácidos del sitio de furina (ver esquema de la figura). Después de un año de pandemia, y de estudio de la biología del virus, el problema de saber su origen, se puede resumir en saber el origen de esta parte de la proteína S. Habiendo identificado el problema, la pregunta es: ¿cómo?, ¿cuando? y ¿donde? ha tenido lugar la adquisición.

El ¿cómo? admite dos respuestas: natural o artificial. De forma natural, hay dos posibilidades: una es que en algún momento de la evolución un antepasado del virus, de forma fortuita, haya adquirido el correspondiente fragmento de 12 nucleótidos en el lugar preciso de su ARN. No es imposible, pero es altamente improbable, una cosa son mutaciones puntuales que dan lugar a variantes, y otra cosa es una inserción al azar de un fragmento de 12 “letras”.

La otra posibilidad de como un antepasado del virus haya podido adquirir, de forma natural, dicho fragmento, es que se lo haya pasado otro virus. Este mecanismo se llama recombinación. A primera vista, parece lo más probable. En primer lugar, porque el “sitio de furina” es un elemento muy común en los virus. Muchos otros virus lo utilizan como vía de entrada a las células que infectan. No obstante, en el caso del SARS-CoV-2, el problema reside en el código de nucleótidos.

En el SARS-CoV-2, los 12 nucleótidos que codifican dicho “adorno” son “CCT-CGG-CGG-GCA”. Lo importante son los del centro “CGG-CGG” que codifican dos aminoácidos seguidos, denominados “arginina” y que son positivos. En el estudio recientemente publicado, presentamos los resultados de haber analizado una gran variedad de sitios de furina de otros virus, y en ninguno de ellos, cuando hay dos argininas seguidas (cosa normal), no hemos identificado que estén codificados por la secuencia “CGG-CGG”. Es decir, si el “adorno” del SARS-CoV-2 lo ha adquirido de otro virus, “la prueba del ADN”, de momento, no permite identificar su origen.

Para finalizar con el ¿cómo?, es altamente improbable que se haya adquirido mediante manipulación en un laboratorio. Pero, no imposible.

El ¿cuando? y ¿donde? sólo se puede resolver, mediante análisis de genomas de muchos otros virus, filogenéticamente relacionados con el SARS-CoV-2, a fin de poder encajar su origen en un modelo evolutivo. Para ello, se precisan muestras recientes de animales o de restos de animales (por ejemplo, excrementos), y estudiar su contenido en virus. Sólo mediante un trabajo de campo de esta naturaleza, se podrá resolver el problema.

Tecnológicamente es posible. A lo largo de la pandemia, se ha visto que hay capacidad de analizar al detalle miles de muestras de SARS-CoV-2 de muestras hospitalarias de todas las partes del mundo.

La esperanza está en las vacunas. Su mecanismo de acción consiste en inactivar la proteína S del virus, en especial la parte de la estructura del sitio de furina, codificado por doce nucleótidos sin piedad.

Figura. Esquema de la inserción de los 12 nucleótidos en la secuencia de RNA (utilizando las “letras” del ADN) del coronavirus SARS-CoV-2, que producen la inserción de los cuatro aminoácidos (simbolizado por las letras PRRA) en su proteína S, concretamente en la región específica del sitio de escisión de furina (ver texto). Esta inserción se presenta en comparación con la secuencia del coronavirus de murciélago, denominado BatCoV-RatG13, que fue aislado en 2013, y que hasta la fecha es el pariente más cercano de SARS-CoV-2. La inserción está destacada en amarillo. Los aminoácidos están destacados en rojo y negrita. Los números indican las posiciones correspondientes en las secuencias de los ARNs. Los fragmentos corresponden a: SARS-CoV-2 (GenBank, NC_045512.2; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_045512.2) y BatCoV-RatG13 (GenBank, MN996532.2; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN996532.2>).

Referencia

1. Romeu, A.R.; Ollé, E. *SARS-CoV-2 and the Secret of the Furin Site*. Preprints 2021, 2021020264 (doi: 10.20944/preprints202102.0264.v1).

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Antonio R. Romeu y Enric Ollé

Departamento de Bioquímica y Biotecnología. Universidad Rovira i Virgili. Tarragona. España

1: Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Email: antonioramon.romeu@iubilo.urv.cat

2: Profesor asociado. Email: enric.olle@urv.cat

https://www.lahaine.org/mm_ss_est_esp.php/sars-cov-2-doce-nucleotidos