

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

Las variantes del SARS-CoV-2: evolución expedita

Karina Galache · Friday, August 26th, 2022

Categorías: [Covid-19](#)

En la gran biblioteca de Alejandría se podían encontrar muchas obras repetidas, sobre todo de Homero. Los sabios tuvieron la oportunidad de comparar versiones y detectar las alarmantes diferencias entre ellas.

Observaron que el proceso de copias sucesivas estaba alterando sigilosamente los mensajes literarios.

Irene Vallejo (El infinito en un junco)

La pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 no termina. Hace dos años se abrigaba la esperanza de que acabaría pronto, pero ya quedó claro que no fue efímera. En los medios de información masivos, y en la literatura científica del tema, nos enteramos de que el virus ha mutado muchas veces dando lugar a diversas variantes. Según la Organización Mundial de la Salud, se reconocen las siguientes modificaciones o variantes importantes del virus original SARS-CoV-2 [1]: alfa, beta, gama, delta, ómicron, lambda, iota, kapa, epsilon, eta, zeta y teta, siendo las primeras cinco las más infecciosas.

Se han identificado 84 mutaciones en algunos de los 1250 aminoácidos que componen a sus proteínas spike [1], que son las “espinas” que todos hemos visto por doquier en las imágenes que han dado la vuelta al mundo (Fig. 1a). Tales espinas o espigas proteicas son las responsables de adherirse a las células hospederas en donde el virus infecta y se replica. En este laboratorio biológico mundial, donde la evolución acelerada del SAR-CoV-2 tiene lugar, surgen algunas preguntas de interés científico:

1. ¿Tal evolución se forzó con las vacunas que en tan poco tiempo se inventaron para protegernos? ¿Si la ciencia no hubiera sido capaz de crearlas, habrían surgido de igual forma nuevos parientes del SARS-CoV-2, o la variante actual misma (ómicron)?
2. ¿Tiene sentido emplear la teoría de Darwin para entes diminutos que no son organismos vivos, que no poseen maquinaria celular propia? O para expresarlo en otra forma: ¿El ómicron es una

variante del virus SARS-CoV-2 que se adaptó a la batalla biológica con la cual el ser humano lo enfrenta?

3. ¿Cómo es que un virus que apareció a finales del 2019 no deja de transformarse? ¿Una evolución expedita, o “express”, que no sigue las normas de la naturaleza? ¿No es la evolución lenta y pausada?, tan apacible que no podemos apreciar su manifestación. ¿Qué razón hay detrás de esta aparente violación de la regla?

Las respuestas se pueden encontrar con la ayuda de la biología, la física, la química y las matemáticas [2]. Sobre todo si se aborda la evolución desde un punto de vista molecular.

Repasemos lo que todo mundo ya sabe del tema: el virus es una partícula pequeñísima y tan inerte como la más insignificante mota de polvo, salvo que en su interior encierra material genético en forma de una molécula alargada llamada ácido ribonucleico (ARN). ¿Quién se lo dio, cómo llegó ahí, cuándo? No es algo que hoy se pueda responder. La historia de los virus, en general, es la historia del huevo y la gallina: nadie sabe bien a bien cómo se hizo del material genético.

Además del ARN en su interior, el virus SARS-CoV-2 tiene en su superficie proteínas en forma de espigas, como los cadillos que se nos pegaban en la ropa cuando de niños jugábamos en el parque (Fig. 1b). En efecto, los cadillos, por fuerzas similares (electroestáticas, a decir verdad), se pegan a la ropa como el virus a una célula. Un cadillo que inserta sus espinas en el tejido milimétrico de una prenda de vestir, se queda adherido porque las moléculas que componen a dichas espinas se atraen a las moléculas de los hilos del tejido. Igual ocurre con las espinas del virus (que llamamos proteínas espiga) con las proteínas o enzimas de algunas células.



Figura 1. a) Representación artística del virus SARS-CoV-2. b) Fotografía de un cadillo. Fotos tomadas de internet, libres de derechos reservados.

Una vez en contacto, el virus penetra la célula o ésta se lo traga. No hay plan u objetivo de infectar para sobrevivir, quien rige el proceso (el arribo del virus y su introducción dentro de una célula), es dictado por leyes sencillas de la física [3]. Es decir, no existe el fin determinado de reproducirse. La partícula viral que llegó ahí por azar, entra a la célula porque las condiciones mecánicas, térmicas y electrostáticas son propicias para hacerlo. Lo que el virus almacena en su interior es información genética, en forma de ARN, y nada más. En esta macromolécula de una sola hebra (por no llamarla cadena lineal de nucleótidos, que son las letras del código necesario para reproducirse) está el quid del asunto. El virus es inerte, conviene repetirlo, por lo que no posee la maquinaria biológica necesaria para replicarse sin ayuda de nadie. Así que usa la maquinaria de la célula que invade.

Antes de seguir, precisemos: ¿El virus usa la maquinaria de la célula que invade para replicarse? Desde luego que no, el verbo usar es reservado para seres que piensan. Tampoco la célula piensa. Aunque tiene todo para reproducirse ella misma y reproducir al virus que entró en ella, no posee conciencia de lo que hace. Tiene una maquinaria molecular que funciona desde tiempos remotos y punto. Sin el menor indicio de que su ayuda al virus le traerá la muerte, la célula empieza haciendo la tarea diligentemente hasta que de tantas copias que hace del invasor, éstos ya no caben dentro y explota. El paciente enferma por tantas células que mueren y surge un proceso complejo de

inflamación que le causa dolor. Y al contagiar a otros, la enfermedad se riega por todos lados.

Pero nada es perfecto

Si bien el virus introduce su material genético (que consta de 29 genes) en una célula que posee las dotes biológicas para replicarlo, nada funciona sin equivocación. Aún una célula que se ha perfeccionado a lo largo de eones de evolución, tarde o temprano comete un error. Los errores en la biología surgen por el caos molecular. Ni siquiera en el cero absoluto (- 273 °C), la temperatura del llamado frío infinito, las moléculas cesan de moverse internamente; mucho menos a la temperatura fisiológica de 37 °C. En este ambiente de calor y agitación, una maquinaria secuestrada que hace copias de un invasor, desde luego se equivoca. Y en la equivocación está la mutación y por ende la evolución.

En las mutaciones que ha sufrido el virus desde su aparición, algunas de las letras del código genético en el ARN cambiaron (fueron borradas, agregadas o intercambiadas). Hay cuatro letras disponibles: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y uracilo (U). Cada triplete de estas letras, también llamados codones, codifican para un aminoácido. Se sabe ahora que en una región precisa del genoma del virus, justo en el gen que codifica para la proteína espiga, hay alrededor de 3855 letras o nucleótidos que pueden crear 1285 aminoácidos [4]. Y más aun: en seis de éstos, los responsables de la unión de la proteína espiga con la célula humana hospedera (ACE2), es en donde se ha detectado la mayor parte de las mutaciones.

Es ampliamente aceptado que la variabilidad genética del virus de ARN se debe a la poca fidelidad del mecanismo celular encargado de la replicación. En la literatura que aborda el tema (las mutaciones en los virus), se señala que ésta es agravada por la falta de co-mecanismos de corrección [5]. Sin embargo, la biología nos habla de esta poca fidelidad debido a la ausencia de mecanismos de corrección, pero no explica el origen del problema.

La explicación la encontramos al descender escalones conceptuales en el estudio de los fenómenos biológicos. Comprender tales fenómenos subiéndolos, desde la física a la biología, nos deja sin ningún entendimiento. La vida, después de todo – y el todo son los miles de millones de años que tardó en nacer y afianzarse en el planeta–, es un fenómeno muy complejo. Lo que sí podemos hacer es descender peldaños, cuantos sean necesarios, para ver lo que ocurre abajo. Es como si viéramos en la copa de un inmenso árbol las hojas, las flores y los frutos. No entenderíamos por qué están ahí. Si indagamos un poco para observar los troncos o el tronco principal, sospecharíamos. Un poco más abajo, vemos que el árbol surge de la tierra. Luego, descendiendo aún más, notamos a las raíces absorbiendo nutrientes.

¿Qué hay en las ramas inferiores de la copa del árbol llamada evolución? Primero nos damos cuenta que la evolución consta de dos partes: la aparición de organismos mutantes y la selección natural de aquellos que son más competentes. Las variantes que surgen por mutación, antes de competir para establecerse en la población, aparecen por la falta de fidelidad en el mecanismo replicativo, que falla de cuando en cuando al colocar las letras para construir correctamente los aminoácidos que a su vez forman a las proteínas (Fig. 2). En otras palabras, la proteína espiga del virus SARS-CoV-2 que surgió el 12 de diciembre de 2019 en Wuhan, China, es un poco diferente a la proteína espiga de la variante ómicron. La célula, ocupada en sus propios menesteres, no tiene un mecanismo de corrección para la nueva proteína espiga del ómicron, así que la ignora. La fidelidad con la que las células corrigen lo mal hecho se afinó durante la evolución, por lo que nuestras células son robustas. Pero esos mecanismos no sirven para corregir proteínas tan extrañas

como las de espiga del virus.



Figura 2. Segmentos de ARN. Mutación de la letra U en A. Ejemplo tomado de [6].

Lo poca o mucha fidelidad en la creación de proteínas se puede expresar mediante una ley matemática [7]. La ley dice que la tasa o razón de mutación por base (r) es inversamente proporcional al tamaño (n) del genoma (Fig. 3). En otras palabras, entre más largo sea el genoma de un organismo, más estable es. Se entiende de inmediato por qué los virus de ARN, como el SARS-CoV-2, tienen una alta tasa de mutación. Sus genomas son cortos. El del virus que ha puesto de cabeza a la humanidad tiene 30 mil bases o letras, mientras que el de los mamíferos posee aproximadamente 6 mil millones. Así, el segundo genoma es seis órdenes de magnitud más largo. En la Fig. 3 vemos que las tasas de mutación de un virus de ARN son justamente un millón de veces más altas que en las células de mamíferos.

Espada de doble filo

El siguiente cálculo ejemplifica la comparación anterior: si doce variantes se han seleccionado en tan sólo 32 meses, entonces cada una de ellas surgió, en promedio, en 2.7 meses. Multiplicando por un millón, tenemos la cifra inmensa de dos millones setecientos mil meses, o bien 225 mil años. Los mamíferos no somos unicelulares, así que no se puede decir mucho sobre los cambios que tendremos en ese casi cuarto de millón de años, pero queda claro que mientras el virus tiene tantas variantes, nuestras células no.



Figura 3. Tasa o razón de mutaciones contra tamaño del genoma; la tasa sigue una ley de potencias (con un exponente de -1).

Ya que las mutaciones son aleatorias e independientes del valor que puedan tener en generaciones futuras, la variabilidad es una espada de doble filo [7]: muchas mutaciones degradan a proteínas que son útiles para alguna función; pocas, no ayudan en asegurar la variabilidad. En 1971, Eigen [8] propuso un umbral para la degradación de un genoma: la tasa de mutación crítica sería r_c , que como vimos, decae como el inverso de n . Para tasas mayores a r_c , la selección darwiniana no puede ocurrir y en tal caso, una deriva genética sería observada. Es claro que los virus de ARN han co-evolucionado con las barreras impuestas por el sistema inmune (con y sin ayuda de vacunas) a esta razón crítica de mutación (r_c) [7,8].

Un frenesí

Dado que los virus no tienen capacidad de reproducirse ellos mismos, poco tiempo después de infectar la célula, las componentes de ésta lo replican. Lo que primero ocurre es que del interior del virus, su genoma sale al medio celular llamado citoplasma y es confundido como un ARN mensajero (ARNm). Normalmente, se requiere un ARNm para iniciar con el proceso de codificar el ADN en proteínas. Así, en la infección viral, el ARN que sale del interior del virus es confundido como mensajero. Es en esta confusión donde queda sellado el destino de la célula. Ésta aplica el protocolo que sabe, leer el ARN para hacer proteínas, pero con un ARN que no es el suyo. Además, para que la maquinaria funcione, el ARN viral tiene que ser replicado y de eso se encarga una enzima llamada ARN replicasa.

Descendiendo un peldaño más por la escalera que la naturaleza empleó para subir en su camino a la vida, se llega al frenesí con el que tuvo que lidiar para realizar tal proeza. El frenesí se llama movimiento browniano. En 1827, el botánico Robert Brown, amigo de Darwin, notó que partículas microscópicas de polen se mueven aleatoriamente en el agua. De inmediato lo relacionó con fuerzas vitales de las partículas de polen. No tardó, sin embargo, en descartar la explicación vitalista al percatarse de que lo mismo ocurría con otro tipo de partículas de tamaño similar. En efecto, toda partícula en el agua menor a una micra (millonésima parte de un metro), llamada coloide, sufre de vaivenes erráticos producidos por las propias moléculas de agua. Este bombardeo molecular fue descrito teóricamente por Einstein en 1905.

Un símil de un coloide sería una boya en alta mar (Fig.4a). Dado que el mar no se está quieto, tampoco la boya. Si no tuviera ancla, la boya se sumiría en una deriva errática, desplazándose por todos lados hacia ningún lugar en particular. A un coloide en el agua (una boya microscópica) le sucede lo mismo. A la primera la bombardean las olas del mar, a la segunda las propias moléculas del agua. A cualquier componente de la célula, que al final son coloides, le sucede lo mismo. El bombardeo molecular del agua lo sacude hacia un lado, lo regresa, lo empuja para allá y para acá. En un movimiento aleatorio que no tiene dirección privilegiada.

Parece inaudito que la naturaleza usara este movimiento errático para inventar la vida. A una energía térmica, en forma de ruido entrópico, le sacó provecho. Cabe aclarar que si sólo el movimiento browniano estuviera detrás, nada vivo hubiera salido de la sopa primigenia. Un movimiento errático no genera nada, ni orden ni trabajo mecánico.

Por fortuna, en la naturaleza existía un ingrediente más: energía química. Ésta llegó al mundo en forma de moléculas, con electrones a su alrededor, antes de que la vida viera la luz del sol. Los electrones tienen la capacidad de pasar de una molécula a otra, o acomodarse en sus órbitas al entrar en contacto. La deriva de una boya microscópica en el medio líquido de la célula está sujeta al bombardeo del agua, pero con algo que restrinja su movimiento y no le permita irse para cualquier lado excepto hacia una dirección, la deriva se traduciría en un movimiento dirigido. Tambaleándose, pero siempre en una dirección. Es como si la boya en alta mar se encontrara con un tramo de vías de tren flotando y subiera a ellas; con un mecanismo ingenioso de adhesión sobre los rieles avanzaría (sin poder retroceder) como un tren.

Según dicta el protocolo de la célula, al ARN intruso de inmediato se le adhiere una macromolécula llamada ribosoma, que aun sujeta al bombardeo molecular del medio acuoso, empieza a avanzar sobre él en una dirección y sólo en una dirección. Se ha acuñado el concepto de *motor molecular* para este tipo de moléculas que se mueven en una dirección. Hay varios, con diferentes funciones, dentro de las células.

Los ribosomas (Fig. 4b), que pululan en el interior celular, son las boyas erráticas (brownianas) y el mecanismo para moverse en una dirección, una sinergia química basada en la presencia de una molécula llamada trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés) y agua. La dirección de movimiento la dicta el ARN. Es decir, la boya ribosomal se une al ARN del virus y el movimiento browniano, que nunca cesa, lo empuja para avanzar sobre él con la ayuda del ATP. Codón tras codón (tripleto por tripleto de letras, del ARN) codifica a las proteínas del virus que empiezan a surgir. Todo en medio del frenesí molecular. No hay uno solo de estos pasos en la replicación del virus que no sea browniano (el arribo del virus a la célula, la eyección de su ARN, el arribo del ribosoma a él, su avance como motor molecular, la llegada de los aminoácidos que se van ensamblando, etcétera).



Figura 4. a) Boya en mar abierto a la deriva. b) Ribosomas y ARNs.

Una simple gripe china

Total, la vida es una paradoja. La naturaleza primero inventó el caos o desorden molecular para disipar la energía de cualquier proceso; luego lo filtró, o rectificó, para crear orden (proteínas). Y este mecanismo de codificación de ARN desde luego yerra, dando lugar a mutaciones [9]. Un círculo vicioso. ¿O virtuoso? Detrás del movimiento browniano está la creación de proteínas, que son los pilares de la vida, pero también están sus mutaciones, que dan origen a la evolución. Cuando Charles Darwin acampaba en las costas de Chile, tratando de aclarar en su mente lo que veía, no sabía de motores moleculares ni de genomas. Pero intuyó que este círculo virtuoso existía.

Se concluye, por tanto, que no es posible predecir las variantes del virus que tarde o temprano vendrán. En este mundo donde la entropía reina, todo puede ocurrir. Aunque nos queda una esperanza: si una simple gripe en la actualidad es el resabio del virus español que causó la pandemia de 1918, dentro de algún tiempo, cuando la agresividad del virus amaine, caeremos enfermos por una simple gripe china.

Agradezco a Moisés Santillán por sus certeros comentarios y correcciones conceptuales a este escrito. También a Hiram Torres por sus siempre agudas observaciones para mejorar los textos.

A mi amigo y colega Víctor Romero Rochín, quien a la mitad de la pandemia me dijo: “yo pienso que el virus se irá degradando por pura entropía”. Que el espíritu de Boltzmann, padre de la visión molecular de la entropía, atienda la plegaria.

Referencias

- [1] Nimisha Ghosh, Suman Nandi, Indrajit Saha. A review on evolution of emerging SARS-CoV-2 variants based on spike glycoprotein. *International Immunopharmacology* (2022) 105, 108565
- [2] Frauenfelder, Wolynes, and Austin. *Biological physics*. *Reviews of Modern Physics*, 1999, Vol. 71, No. 2. S419-S430.
- [3] Robijn F. Bruinsma, Gijs J. L. Wuite and Wouter H. Roos. *Physics of viral dynamics*, *Nature Reviews*, 2021, 3, 76-91.
- [4] Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 2020; 89(1), 44–48. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- [5] Lauring AS, Frydman J, Andino R. The role of mutational robustness in RNA virus evolution. *Nat Rev Microbiol* 2013;11(5):327–36.
- [6] Melvin M. Vopson, Samuel C. Robson, A new method to study genome mutations using the information entropy. *Physica* 2021, A 584 126383.
- [7] Ricard Solé et al. Phase transitions in virology. *Rep. Prog. Phys.* 2021; 84 115901
- [8] Eigen M. Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules

Naturwissenschaften 1971, 58 465–523.

[9] En sentido estricto, las mutaciones también pueden aparecer por agentes externos como luz de alta energía (ultravioleta o rayos X) y por especies reactivas de oxígeno.

This entry was posted on Friday, August 26th, 2022 at 9:40 am and is filed under [Covid-19](#)
You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.