



Memoria del 47º Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

¿Qué fue primero: los virus o las células?

Which came first: viruses or the cells?

Campillo Balderas, José Alberto^{1*}.

1. Laboratorio de Origen de la Vida, Facultad de Ciencias, UNAM

*Correspondencia. Facultad de Ciencias, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán, CDMX,
CP 04510 Tel. +52 (55) 5622-4823, campillo@ciencias.unam.mx

Resumen

Los virus son las entidades biológicas más abundantes y ubicuas en la Tierra que pueden infectar prácticamente a todos los tres dominios de la vida (Bacteria, Archaea y Eukarya). Pueden tener genomas de DNA o de RNA protegidos por una cápside y solamente pueden replicarse en el interior de una célula. Los virus son las entidades biológicas más pequeñas que existen en nuestro planeta. Debido a su “simplicidad”, desde principios de 1900, se ha propuesto que los virus pudieron haberse originado antes que las células. Sin embargo, gracias al descubrimiento y secuenciación masiva de genomas virales de DNA y de RNA se han obtenido datos muy detallados sobre su composición, replicación, evolución, comportamiento y, por supuesto, su origen. Con los datos actuales, la hipótesis sobre el origen precelular de los virus se ha retroalimentado. En particular, dado que los virus de RNA tienen un genoma muy pequeño con genes únicos y centrales para su replicación y estructura -pero carentes en los genomas celulares- se ha sugerido que pueden ser relictos de elementos genéticos primordiales del Mundo de RNA-proteínas. Sin embargo, los estudios sobre la interacción y distribución taxonómica de sus hospederos que ha hecho nuestro grupo de investigación, en el Laboratorio de Origen de la Vida de la Facultad de Ciencias-UNAM, indican lo contrario. Nuestra propuesta se centra en que los virus de RNA tienen un origen reciente cercano al

Abstract

Viruses are the most abundant and ubiquitous biological entities on Earth that can specifically infect all three domains of life (Bacteria, Archaea and Eukarya). They can have either DNA or RNA genomes protected by a capsid and replicate inside a cell. Viruses are the smallest biological entities that exist on our planet. Due to this “simplicity”, since early in 1900s, it has been proposed that viruses originated before cells. However, thanks to the discovery and massive sequencing of viral DNA and RNA genomes, it has generated detailed data on their composition, replication, evolution, behavior, and origin. With these current data, the hypothesis about the precellular origin of viruses has been fed back. In particular, since RNA viruses have a very small genome with unique and central genes for their replication and structure but missing from cellular genomes, it has been suggested that they are relics of primordial genetic elements of the RNA-protein World. However, according to our studies made at the Laboratory of Life Origin, Faculty of Science-UNAM, on the interaction and taxonomic distribution of their hosts indicate otherwise. Particularly, we propose RNA viruses have a recent origin close to the emergence and development of their eukaryotic hosts. So, which came first: viruses or cells? The answer lies in the coevolution between RNA viruses and their hosts.

surgimiento y desarrollo de sus hospederos eucariontes. Así que, ¿qué fue primero: los virus o las células? La respuesta yace en la coevolución entre los virus de RNA y sus hospederos.

Palabras clave: virus de RNA, hospedero, origen, coevolución.

Key words: Keywords: RNA virus, host, origin, coevolution.

Introducción

Para empezar, los virus no están vivos... ni muertos

Lysol y *Clorox*, agentes desinfectantes, “matan al 99.9% de las bacterias en dos minutos, mientras que a los virus, en 30 segundos” -dice la etiqueta. La gente horrorizada por la inminente pandemia del coronavirus humano SARS-CoV-2 hace compras de pánico de estos productos hasta agotar su existencia. Sin entrar en el debate sobre la veracidad de estos productos, llama la atención que la industria de la limpieza asume que los virus son entidades vivas. Sin embargo, no puedes matar algo que no está vivo. Hemos entrado al eterno debate sobre la definición de vida. Nuestro laboratorio conoce bien la controversia, pero ni por asomo nos inclinamos por alguno de los tantos conceptos de vida. Si bien no sabemos con exactitud qué es la vida, sí podemos decir qué no es.

Desde su descubrimiento (finales de 1800 y principios de 1900), los virus eran considerados el “eslabón perdido” entre la materia inerte y los seres vivos. El genetista Hermann Muller (1890-1967), el que trabajó sobre los efectos genéticos de la radiación, propuso que dada la “simplicidad” de los virus por su tamaño, éstos podrían ser los relictos de genes primitivos de formas de vida ancestrales (1). Es por ello que prácticamente en esos años, el estudio del origen de la vida era el estudio del origen de los virus, es decir, un origen virocéntrico de la vida en el que los virus debieron haber surgido antes que las células.

Actualmente, se cuenta con más información sobre los virus como para continuar el debate sobre si los virus debieran estar presentes en el árbol de la vida y si éstos tienen un origen precelular. Ya se sabe que los virus son las entidades biológicas universales más abundantes de la biósfera con un estimado de 10^{31} virus (2). Se sabe que no hay ser vivo que no sea infectado por un virus y que son protagonistas activos en la evolución de las células a través de la transferencia horizontal de genes y su relación simbiótica con éstas (3). Se conoce bien que los virus pueden tener un impacto a nivel global al regular procesos biogeoquímicos de la Tierra que podrían alterar el clima (4). Es conocido también que son agentes infecciosos intracelulares que dependen de

toda la maquinaria enzimática que tiene una célula para que puedan replicar su genoma. Asimismo se sabe que este genoma puede ser de DNA o de RNA y que está protegido por una estructura llamada cápside, la cual puede adquirir una forma icosaédrica, helicoidal o compleja y que, en algunos casos, puede estar cubierta por una membrana lipídica (5). Es más, hasta mayo de 2020, se cuenta con más de 9,200 genomas de referencia en el *GenBank*, casi 17,000 proteínas virales de referencia revisadas a mano en la base de datos *ViralZone* y se tiene la descripción de 168 familias, 1421 géneros y 6590 especies en la base de datos del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV, por sus siglas en inglés). En fin, contamos con más datos actualmente para poder trazar su historia evolutiva.

Hipótesis virocéntrica

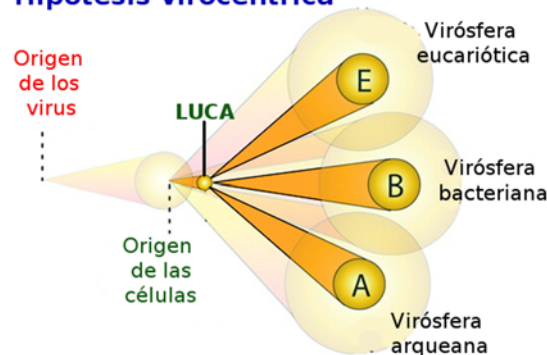


Figura 1. Hipótesis virocéntrica. De acuerdo a esta hipótesis, los virus surgieron mucho antes que las células, quizás en el Mundo del RNA-proteínas. LUCA (*Last Universal Common Ancestor*) es el último ancestro común de los seres vivos y del cual divergieron los tres dominios de la vida: Archaea (A), Bacteria (B) y Eukarya (E). Actualmente, cada dominio tiene su propia diversidad de virus (virósfera). Imagen modificada de (8)

La secuenciación masiva de nuevos genomas virales y los análisis evolutivos derivados de la genómica comparada, ha revivido el debate sobre el origen y evolución temprana de los virus. En la actualidad, muchos investigadores apoyan la hipótesis virocéntrica de la vida en la actualidad (Fig. 1). Para algunos virólogos, la supuesta existencia de genes únicos (*hallmark genes*) en los genomas virales que intervienen en los procesos de replicación como pueden ser la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp) o la transcriptasa reversa (RT) de los virus de

RNA o en la formación de la cápside sugiere la existencia de un mundo antiguo (precelular) de los virus (6). Asimismo, se sugiere que la transición de genomas de RNA a genomas de DNA ocurrió en esta etapa. Inclusive, se asevera que, una vez “inventado” el DNA por los virus, éste fue transferido a tres células con genomas de RNA de manera independiente para dar origen a los tres linajes de la vida: Bacteria, Archaea y Eukarya (7).

En el modelo del mundo antiguo de los virus no se señala si éstos están vivos o no, pero se sugiere que son los que originaron a las células. Justamente es en las células donde subyace lo poco que se conoce de las propiedades de la vida. De todos los seres vivos, unicelulares y multicelulares, descubiertos a lo largo de la historia de la humanidad se puede abstraer las características de un ser vivo como se ve en la Tabla I.

Tabla I. Comparación de algunas propiedades de las células y de los virus.

Características	Células	Virus
Material genético	Sí	Sí
Autopoesis (reproducción y automantenimiento)	Sí	No
Evolución darwiniana	Sí	Sí, pero gracias a la célula hospedera
Ancestría común	Sí	No
Herencia de membranas	Sí	No. La membrana modificada de los virus envueltos pertenece a la célula hospedera.
Genes involucrados en el metabolismo del carbono	Sí	Origen celular
Genes involucrados en el metabolismo energético	Sí	Origen celular
Genes involucrados en la síntesis de proteínas	Sí	Origen celular

Modificado de (9)

Así un biólogo adopte la definición más reduccionista de la vida como la de la NASA: “un sistema químico autosuficiente capaz de tener una evolución darwiniana” (10), los virus no pueden ser considerados como seres vivos. La vida es el producto de un continuo proceso evolutivo con propiedades de replicación, automantenimiento, y catálisis (11). Si bien los virus pueden tener su propio genoma de RNA o de DNA y codificar para sus propias polimerasas, éstos no pueden replicarse o automantenerse, ni siquiera evolucionar por sí mismos; requieren de la maquinaria enzimática de una célula para hacerlo (12).

Aún con todas esas premisas, la hipótesis virocéntrica de la vida se mantiene latente para explicar el surgimiento de un mundo de RNA-proteínas a través de replicadores precelulares similares a virus (13). El mundo del RNA es una etapa hipotética de la historia evolutiva de la vida en el que coexistían moléculas de RNA capaces de almacenar, transmitir y replicar la información genética antes del origen del DNA y las proteínas (14). Debido a la naturaleza química y la “simplicidad” basada en el tamaño del genoma de los virus de RNA, se ha sugerido que éstos emergieron como elementos

genéticos primordiales en el mundo del RNA-proteínas (6).

¿Los virus de RNA son tan simples? Darwin diría: ¡no!

Los virus de RNA son conocidos por causar varias enfermedades emergentes y reemergentes en seres humanos tales como el virus de la influenza, el VIH/SIDA, el hantavirus, el del ébola, el del dengue, el de la fiebre amarilla y el nuevo SARS-CoV-2. Casi el 90% de estos virus de RNA humanos son considerados zoonóticos, es decir, son agentes infecciosos que se transmiten de forma natural de otros animales a los seres humanos o viceversa (15, 16).

A diferencia de los virus de DNA de doble cadena, los virus de RNA se caracterizan porque tienen un genoma de ácido ribonucleico, que sirve como molde para la síntesis de cadenas de RNA adicionales (una copia del genoma mismo y RNAs mensajeros) en el ciclo replicativo (17). Este genoma está protegido por una cubierta de proteínas llamada cápside. Algunos grupos virales como los coronavirus y los virus de

influenza, la cápside puede estar envuelta por una membrana lipídica.

Los virus de RNA se caracterizan por tener una tasa de mutación alta, genomas pequeños, poblaciones

grandes, genes empalmados y/o segmentados, transferencia horizontal de genes muy rara, poca duplicación de genes, entre otras características (Tabla II).

Tabla II. Comparación entre virus de RNA y virus de DNA de doble cadena.

Características	Virus de RNA*	Virus de dsDNA (Grupo I)
Hospederos	Bacteria, protistas, hongos, plantas, animales	Bacteria, Archaea, protistas, animales y un caso reportado en hongos
Modo de transmisión	<ul style="list-style-type: none"> • Aerosol, fecal-oral, fluidos corporales (sexual en mamíferos). • Varias familias utilizan artrópodos como vectores. • La transmisión interespecies y la zoonosis son comunes. 	<ul style="list-style-type: none"> • No muy común por aerosol, fecal-oral; sexual y vertical en mamíferos. • Sólo los Asfarviridae usan vectores. • La transmisión interespecies y la zoonosis son raras.
Tipo de infección	Generalmente aguda	Generalmente persistente
Virulencia	Generalmente alta	Generalmente baja
Tamaño de la población viral	Grande y representado por cuasiespecies	Pequeña
Sitio de replicación	Generalmente en el citoplasma	Generalmente en el núcleo
Tamaño del genoma	Pequeño ($\leq 2\text{-}35$ kb)	Grande ($5\text{-}2,500$ kpb)
Tasa de mutación (por nucleótido)	Alta ($10^{-3}\text{-}10^{-5}$ m/n/r)**	Baja ($10^{-7}\text{-}10^{-8}$ m/n/r)
Genes sobrelapados	Común	Inusual
Transferencia horizontal de genes	Poca	Frecuente
Duplicación génica	Poca	Frecuente
Recombinación genética	Poca	Frecuente
Enzimas del proceso de replicación	RNA polimerasa dependiente de RNA y transcriptasa reversa	DNA polimerasa
Cápsides	<ul style="list-style-type: none"> • Pequeñas • Simetría icosaédrica (un solo dominio de <i>jelly roll</i>) • Simetría helicoidal 	<ul style="list-style-type: none"> • Pequeñas y grandes • Simetría icosaédrica (doble dominio de <i>jelly roll</i>) • Simetría helicoidal • Complejas

* Algunas de estas características son las mismas que presentan los virus de DNA de una sola cadena (ssDNA).

** Mutaciones por nucleótido por replicación

(18)

El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (19), que usa una versión modificada del sistema de clasificación biológica para clasificar a todos los virus, los agrupa en 2686 especies, 458 géneros, 102 familias

y 28 órdenes (mayo de 2020). David Baltimore (20) los ha clasificado en cuatro grupos de acuerdo al tipo de genoma, número de cadenas y sus mecanismos de replicación. El grupo viral III se caracteriza por tener

dos cadenas de RNA (dsRNA). El grupo IV tiene una sola cadena de RNA positiva (+ssRNA) que se traduce inmediatamente como RNA mensajero. El grupo V presenta una sola cadena de RNA negativa (-ssRNA) complementaria al RNA mensajero. Finalmente, el grupo VI tiene una sola cadena de RNA que utiliza una transcriptasa reversa para generar un DNA complementario (ssRNA-RT) (Tabla III).

Tabla III. Características de los virus de RNA de acuerdo a la Clasificación de Baltimore.

Grupo Baltimore	Tipo de RNA	Características particulares	Ejemplos de virus	Hospederos
III	Doble cadena (dsRNA)	<ul style="list-style-type: none"> • Genomas con 1-12 segmentos de 3-30 kpb • Algunos virus tienen proteínas de cápside pentaméricas (torretas) • Diversos hospederos 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pseudomonas phage phi6</i> • <i>Giardiasis</i> • <i>Alphaendornavirus</i> • <i>Southern tomato virus</i> • <i>Rotavirus A</i> 	Bacterias, protistas, hongos, plantas, invertebrados, vertebrados
IV	Una sola cadena con polaridad positiva (+ssRNA)	<ul style="list-style-type: none"> • Su genoma funciona como un RNA mensajero, puede tener de 1-5 segmentos y un tamaño de 2-35 kb • Forman complejos de replicación viral asociados a membranas intracelulares • Algunos presentan RNA subgenómicos • Algunos tienen Sitios Internos de Entrada al Ribosoma (IRES) • Algunos segmentados pueden ser multicomponentes (diferentes genes en diferentes partículas virales) • Algunos traducen a una poliproteína 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Virus de la hepatitis C</i> • <i>Virus Zika</i> • <i>Rubellavirus</i> • <i>SARS-CoV-2</i> • <i>Rhinovirus</i> • <i>Alfalfa mosaic virus</i> 	Bacterias, protistas, hongos, plantas, invertebrados y vertebrados. Algunos utilizan vectores, como artrópodos, para su transmisión
V	Una sola cadena con polaridad negativa (-ssRNA)	<ul style="list-style-type: none"> • Genoma complementario al RNAm, de 1-8 segmentos y un tamaño de 10-25 kb • Tienen varios mecanismos de replicación complejos y de supresión del sistema inmunitario 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sclerotinia sclerotiorum virus</i> • <i>Fig mosaic emaravirus</i> • <i>Iridi curiovirus</i> • <i>Newcastle disease virus</i> • <i>Influenzavirus A</i> 	Hongos, plantas, invertebrados y vertebrados. Algunos utilizan vectores, como artrópodos, para su transmisión
VI*	Una sola cadena con transcriptasa reversa (ssRNA-RT)**	<ul style="list-style-type: none"> • Genoma sin segmentación, de 7-11 kb, con una secuencia 5'-gag-pro-pol-env-3' • Usan su propia RT para sintetizar DNA a partir de RNA. Este DNA se integra al genoma celular (provirus). • Exógenos (transmisión hospedero-hospedero) y endógenos (integrados al genoma celular) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Avian myeloblastosis virus</i> • <i>Mouse mammary tumor virus</i> • <i>Simian foamy virus</i> • <i>HIV-1</i> 	Vertebrados

* El ICTV no considera a este grupo como virus de RNA en su clasificación taxonómica.

** Los retrotransposones, que usan RT, están clasificados de manera no oficial en este grupo tales como *Belpaoviridae* (invertebrados), *Metaviridae* (hongos, plantas e invertebrados) y *Pseudoviridae* (protistas, hongos, plantas e invertebrados) (18)

El genoma de los virus de RNA puede codificar, en promedio, cuatro proteínas de las cuales, una de ellas, es una polimerasa dependiente del RNA genómico como su sustrato (Figura 2).

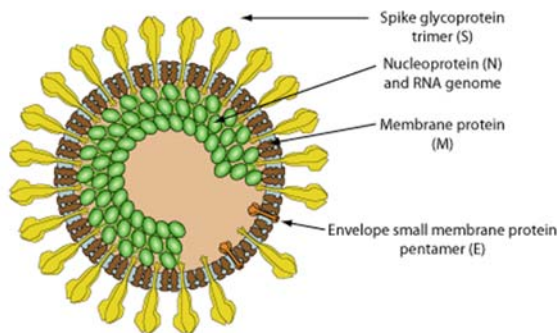


Figura 2. Ejemplo de un virus de RNA. Un coronavirus tiene una cápside de 120 nm cubierta por una membrana lipídica que protege a un genoma de RNA entre 27 y 32 kb. Su genoma es de una sola cadena de RNA, lineal y con sentido positivo que codifica para cuatro proteínas estructurales (S, N, M, E) y de tres a seis proteínas no estructurales en la que se incluye una polimerasa de RNA dependiente de RNA. Imagen tomada de ViralZone 2020.

Los virus de RNA son las entidades biológicas que más rápido evolucionan a diferencia de los virus de dsDNA y de los seres vivos debido a su genoma pequeño, tiempo de replicación corto y a la gran cantidad de nuevas partículas virales producidas en cada generación (18). Esto es importante desde el punto de vista epidemiológico de las enfermedades ya que la evolución rápida de los virus de RNA tales como VIH, influenza, dengue, hepatitis C o el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, puede ser un problema para el desarrollo de vacunas o antivirales. Una de las causas principales de lo anterior es debido a la alta tasa de mutación que tienen estos virus de RNA en particular (Tabla II). Este grupo de virus puede presentar un rango de 1.5×10^{-3} mutaciones por nucleótido por replicación ($m/n/r$) en virus de (+)ssRNA como el bacteriófago Q β a 0.1 $m/n/r$ en ssRNA-RT como los retrovirus (21) (Figura 3).

Esta tasa de mutación combinada con procesos de selección natural, transferencia horizontal de genes, deriva génica, epistasia (interacción múltiple de genes para determinar un tipo de fenotipo viral), recombinación y rearreglo genético han permitido que estos virus puedan adaptarse a los cambios en el ambiente interno de la célula o ante una respuesta inmunitaria del hospedero (18, 23, 24). Desde un enfoque evolutivo, los virus de RNA en realidad son poblaciones que están en un equilibrio dinámico de replicones similares entre sí llamados cuasiespecies (25). Éstas se caracterizan por presentar una gama diversa de genotipos y fenotipos que les permiten sobrevivir a eventos de selección y heredar las mutaciones seleccionadas a la progenie. Esta diversidad está relacionada con la fidelidad de las polimerasas de RNA dependientes de RNA y la

transcriptasa reversa para replicar el material genético. Ambas enzimas no tienen un mecanismo de detección y reparación de bases mal apareadas o nucleótidos dañados como sí ocurre en las DNA polimerasas (18, 26).

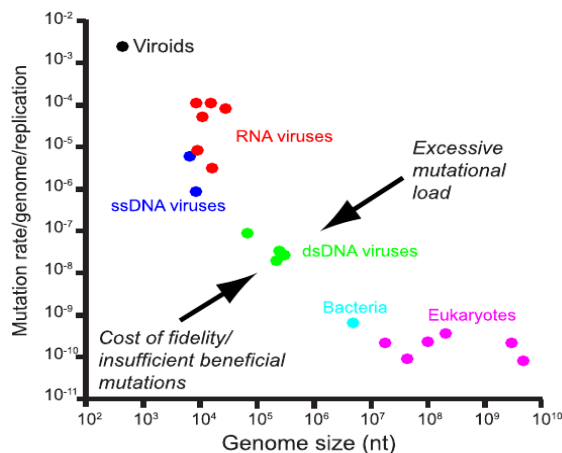


Figura 3. Relación entre la tasa de mutación y el tamaño del genoma de los virus de RNA. Los virus de RNA (y también los viroides y virus de ssDNA) tienen genomas pequeños y una tasa de mutación alta con respecto a virus de dsDNA y células. Imagen tomada de (22).

Las poblaciones de virus de RNA pueden ser grandes con una gran cantidad de genomas variables (cuasiespecies virales) debido a las mutaciones sujetas a una selección natural constante. Estas poblaciones grandes también están sujetas a un proceso de cuello de botella en las que se ve reducido el número de cuasiespecies cuando hay una transmisión de hospedero a hospedero o, inclusive, dentro de la misma célula hospedera (27). Esta reducción se debe a la alta tasa de mutación de los virus de RNA (con ausencia de recombinación genética) que provoca que las cuasiespecies acumulen mutaciones perjudiciales de manera irreversible ocasionando un efecto negativo que se le conoce como trinquete de Müller (28). Sin embargo, los cuellos de botella también pueden llegar a favorecer a un genotipo viral en particular (selección natural positiva) que permita un incremento en la habilidad para replicarse en la siguiente generación viral lo que se conoce como adecuación biológica. Además de evolucionar rápidamente, los virus de RNA pueden generar un gran número de individuos por progenie, tener tasas de duplicación génica y de transferencia horizontal de genes bajas, mantener niveles de recombinación genética relativamente poco frecuentes, tener un empalme de genes muy común y poseer genomas segmentados (Tabla 2) (18, 29–31)

Virus de RNA-eucariontes: una relación más que íntima

El concepto formal de los virus es que son “parásitos intracelulares obligados que dependen de una célula para su replicación” (23). En medicina, el parasitismo es una relación íntima entre dos organismos en el que el parásito obtiene beneficio del hospedero que usualmente se ve perjudicado. Desde una perspectiva médica, los virus son parásitos causantes de algunas infecciones patogénicas en seres humanos (32–34). Sin embargo, pocas veces se considera que el parasitismo es solo un tipo de relación simbiótica, es decir; una interacción biológica estrecha a largo plazo entre dos organismos (Figura 4). Otro tipo de relaciones simbióticas son el mutualismo (ambos organismos se benefician), comensalismo (un organismo se beneficia y el otro no se ve afectado en la relación), neutralismo (la relación no afecta ni a uno ni a otro), amensalismo (uno es perjudicado y el otro no se ve afectado) y competencia (la presencia de uno limita el recurso del otro y viceversa) (35). En estos términos, dada la enorme plasticidad evolutiva de los virus (en particular, los de RNA) y la co-evolución entre éstos y sus hospederos, estas entidades biológicas no pueden ser catalogadas solamente como antagonicas o parásitas de las células. Desde una perspectiva ecológica, los virus son simbioses obligados que no pueden replicarse fuera de la célula hospedera (36).

Todo parece indicar que la mayoría de los virus son comensales, es decir, ellos no tienen un impacto negativo sobre el hospedero. La gran diversidad de virus de RNA que infectan plantas generalmente no produce una enfermedad (37). Inclusive, en el viroma humano existen virus como los enterovirus, sapovirus y parechovirus, todos ellos con un genoma de +ssRNA, que se encuentran asociados al intestino de infantes sin que desarrollen una enfermedad (38).

Por otro lado, existen virus de RNA mutualistas, es decir, ambos virus y hospederos se benefician de la relación simbiótica. Por ejemplo, existen virus de dsRNA que infectan a *Leishmania* e intervienen, de manera positiva, en su crecimiento, fecundidad y persistencia dentro de sus hospederos mamíferos y; entre ellos, los humanos (39). Los *Leishmaniavirus* pueden suprimir la respuesta inmunitaria en seres humanos al igual que los virus de dsRNA que infectan a *Trichomonas vaginalis* (40). Otros virus de RNA mutualistas son aquellos que infectan a plantas e intervienen en su adaptación a ambientes de altas temperaturas (41) o en condiciones de sequedad (42).

Existen también, virus mutualistas en humanos, como los pegivirus con genomas de +ssRNA, que son linfotróficos y pueden modular la homeostasis de células T y regular la síntesis de citocinas y quimiocinas. Esto podría provocar un efecto negativo en la replicación del VIH en pacientes infectados por ambos virus (43).

La relación mutualista en la coevolución virus-hospedero puede llegar al extremo de fusionar ambas entidades biológicas al grado de presentar un fenómeno llamado simbiogénesis. Este proceso evolutivo ya había sido analizado a principios de 1900 por Konstantin Mereschkowsky y evidenciado en 1967 por Lynn Margulis quienes propusieron la teoría de la endosimbiosis que explica el origen de las células eucariontes a partir de la fusión de células procariontes (44). La simbiogénesis también puede explicar cómo algunos retrovirus (ssRNA-RT) exógenos pueden integrarse al genoma de su hospedero a través del proceso de endogenización y heredarse verticalmente a las siguientes generaciones. El sincitio en la interfaz madre-embrión de animales placentarios como humanos, roedores, lagomorfos, carnívoros y rumiantes; se forma gracias a los genes de retrovirus endógenos del genoma animal que codifican para la proteína sincitina (45).

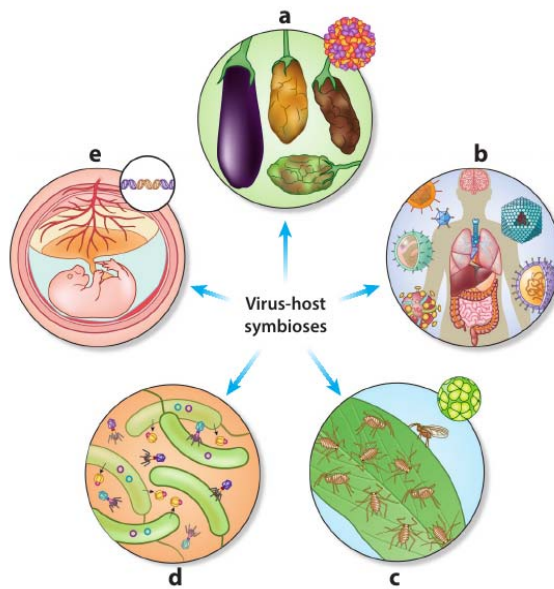


Figura 4. Tipos de relaciones simbióticas entre el virus y su hospedero. a) parasitismo, como el *Tomato Bushy Stunt Virus* que mata a la berenjena; b) comensal, como en el viroma humano que no ocasionan enfermedades; c) mutualismo condicionado, como cuando los densovirus, de manera fortuita, infectan a los pulgones y regulan la formación de alas; d) mutualismo, como cuando los fagos TCPφ y CTXφ infectan a *Vibrio cholerae* y le transfieren genes que codifican para una toxina que, a la vez, le permite invadir el intestino humano; e) simbiogénesis, como los retrovirus endógenos que están integrados al genoma de los mamíferos placentarios. Imagen tomada de (46)

Virus de RNA-eucariontes: una relación simbiótica reciente

Como ya se había mencionado anteriormente, algunos virólogos han propuesto que los virus de +ssRNA y similares a retrovirus pertenecen a un linaje primitivo que perteneció al mundo del RNA-proteínas. Para analizar esta posibilidad, nuestro grupo de trabajo se ha dedicado al análisis comparativo de las diferentes características de los virus de RNA. Este análisis considera: su naturaleza, tamaño y segmentación del genoma; tipo y distribución taxonómica de los hospederos a los que infectan; filogenias con estructuras primarias y terciarias de marcadores moleculares como la polimerasa de RNA y transcriptasa reversa, entre otros. Todos estos datos biológicos, taxonómicos, estructurales y ecológicos de los virus de RNA los hemos obtenido de bases de datos públicas como el ICTV, ViralZone, Protein Data Bank y Virus-Host.

Los resultados preliminares de nuestro trabajo indican que la distribución del tamaño del genoma de los virus de RNA no se correlaciona con la antigüedad de los hospederos correspondientes (47). El 96% de todas las familias de virus de RNA infectan a eucariontes. Sólo existen dos familias, la Cystoviridae (dsRNA) y la Leviviridae (+ssRNA) que infectan a procariontes, en particular, a bacterias aeróbicas de la microbiota del tracto gastrointestinal de muchos animales -que son eucariontes- tales como *Caulobacter*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella* y *Salmonella* (Figura 5). Hasta el momento, no existe registro alguno sobre la existencia de virus de RNA que infecten a Archaea, uno de los linajes más antiguos del árbol de la vida. Inclusive, los viroides, +ssRNA circulares que no tienen una cápside como los virus y que también han sido propuestos como descendientes directos de etapas precelulares (48), solo infectan plantas. Esta distribución taxonómica de los hospederos de los virus de RNA (y otras entidades con genomas de RNA) nos ha permitido inferir que su origen es reciente y cercano a la historia evolutiva de los eucariontes y no a etapas precelulares o tempranas de la vida, e.g. el Mundo del RNA. Podemos concluir, entonces, que los virus de RNA pueden ser antiguos, pero no primitivos.

La relación simbiótica y evolutiva entre los virus de RNA y los eucariontes pareciera demostrar que el origen de los primeros yace en los segundos de alguna manera. De hecho, la hipótesis del escape, propuesta por Frank MacFarlane Burnet en 1944 y reforzada por Howard Temin en 1980, pudiera de alguna manera explicar esta relación tan estrecha entre los virus de RNA y los eucariontes. Esta hipótesis asevera que los

virus son genomas ensamblados a partir de genes escapados de sus hospederos correspondientes (1, 18) (Figura 6).

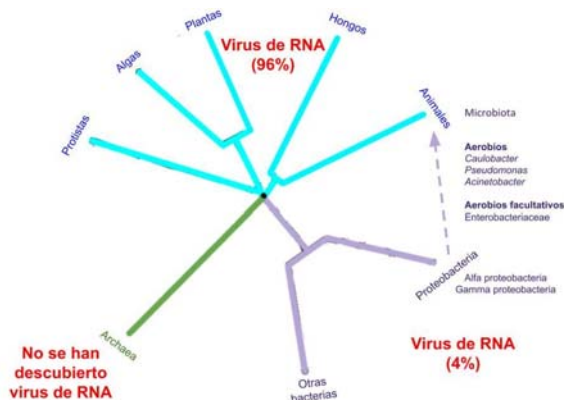


Figura 5. Distribución taxonómica de los hospederos de los virus de RNA en el árbol de la vida. Casi el 100% de los virus de RNA infectan a organismos eucariontes (en ramas azules) como protistas, algas, plantas, hongos y animales. El 4% de las familias de virus de RNA infectan a bacterias (ramas moradas), en particular, alfa y gamma proteobacterias, que forman parte de la microbiota de animales (eucariontes). No existen arqueas (ramas verdes) que tengan virus de RNA. Estos datos nos permiten inferir que los virus de RNA tienen un origen reciente y cercano al origen y desarrollo de sus hospederos eucariontes.



Figura 6. Hipótesis del escape: los virus son entidades errantes que se derivan de los genomas de sus hospederos. Todos los grupos virales surgen después del origen de las células de manera polifilética (distintos orígenes) en distintos puntos de la historia evolutiva de la vida y a partir de los genomas de sus hospederos. El origen de las distintas familias de virus de RNA podría estar relacionado a la evolución de los eucariontes (protistas, hongos, plantas y animales) a través del escape de genes. LUCA (Last Universal Common Ancestor) es el último ancestro común de los seres vivos y del cual divergieron los tres dominios de la vida: Archaea (A), Bacteria (B) y Eukarya (E). Imagen modificada de (8).

Una evidencia sobre lo anterior podría ser la relación que hay entre los retrovirus endógenos y los elementos genéticos móviles, con los retrotransposones, en los vertebrados. Estos retrovirus forman parte del 5 al 8% del genoma humano (49) y

otros eucariontes mamíferos al grado de intervenir en su reproducción y desarrollo y su variación genética. Otra evidencia radica en que la mayoría de los virus de RNA, principalmente los que tienen una cadena con sentido positivo, se encuentran infectando a plantas. Muchos de los genes de estos virus tienen una relación evolutiva con los genes de plantas que codifican para proteínas involucradas en la estructura y función de plasmodesmos (canales microscópicos que atraviesan las paredes celulares de las células de plantas y de algunas algas y hongos, para el transporte y comunicación celular) (50).

Reflexiones finales

Si bien no son seres vivos, los virus pueden evolucionar si y sólo si están dentro de una célula. Las poblaciones virales y, en particular, las de RNA; tienen tiempos de generación muy reducidos, recombinación y rearrreglo genéticos, y una tasa de mutación muy alta que, al combinarse con el proceso de selección natural, permiten tener una mayor diversidad genética y fenotípica. Por lo tanto, existen más posibilidades de adaptación como resultado de las presiones ambientales como puede ser el sistema inmunitario de los hospederos.

Asimismo, la relación simbiótica tan estrecha entre los virus y sus hospederos puede, de alguna manera, contribuir a la adaptación y evolución de ambos. Es decir, la historia de la vida es también la historia de la coevolución entre virus y células. Desde

este punto de vista, los virus podrían verse como miembros simbiotes de unidades ecológicas discretas o holobiontes, término acuñado por Lynn Margulis en 1991 (51), y no como entidades antagonicas que producen enfermedades. Es más, la patología de la infección podría verse como algo atípico en la naturaleza.

Por otro lado, si bien hacen falta estudios pendientes sobre la comparación de las secuencias primarias y terciarias de proteínas clave como las RNA polimerasas y transcriptasas reversas de los virus de RNA para la construcción de árboles filogenéticos (nuestro laboratorio está trabajando en ello), estos primeros resultados podrían ser evidencia de su origen. La distribución de los virus de RNA en hospederos eucariontes refleja su posible origen reciente y no como vestigios del Mundo del RNA. Como Antonio Lazcano comentó alguna vez para *Mensaje Bioquímico* en el 2010: “el que unos [virus] utilicen el RNA como material genético y otros el DNA no indica necesariamente que los primeros sean más antiguos que los segundos, sino que es una señal de su flexibilidad evolutiva y de la forma exitosa con la que han explotado nichos únicos” (52).

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Ricardo Hernández Morales por su apoyo técnico para la elaboración del manuscrito.

Referencias

- Podolsky, S. (1996) The role of the virus in origin-of-life theorizing. *J. Hist. Biol.* 29, 79–126
- Breitbart, M., and Rohwer, F. (2005) Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends Microbiol.* 13, 278–284
- Edwards, R. A., and Rohwer, F. (2005) Viral metagenomics. *Nat. Rev. Microbiol.* 3, 504–510
- Puxty, R. J., Millard, A. D., Evans, D. J., and Scanlan, D. J. (2016) Viruses Inhibit CO₂ Fixation in the Most Abundant Phototrophs on Earth. *Curr. Biol.* 26, 1585–1589
- Flint, J., Rall, G. F., Racaniello, V. R., and Skalka, A. M. (2015) Principles of Virology, Volume II: Pathogenesis & Control
- Koonin, E. V., Senkevich, T. G., and Dolja, V. V. (2006) The ancient Virus World and evolution of cells. *Biol. Direct.* 1, 29
- Forterre, P. (2006) Three RNA cells for ribosomal lineages and three DNA viruses to replicate their genomes: a hypothesis for the origin of cellular domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 3669–3674
- Nasir, A., Kim, K. M., and Caetano-Anollés, G. (2012) Viral evolution: Primordial cellular origins and late adaptation to parasitism. *Mob. Genet. Elements.* 2, 247–252
- Moreira, D., and López-García, P. (2009) Ten reasons to exclude viruses from the tree of life. *Nat. Rev. Microbiol.* 7, 306–311
- Deamer, D. W., and Fleischaker, G. R. (1994) Origins of Life: The Central Concepts, Jones & Bartlett Pub
- Lazcano, A. (2008) What is life? A brief historical overview. *Chem. Biodivers.* 5, 1–15
- López-García, P., and Moreira, D. (2012) Viruses in Biology. *Evo Edu Outreach.* 5, 389–398
- Koonin, E. V., and Dolja, V. V. (2013) A virocentric perspective on the evolution of life. *Curr. Opin. Virol.* 3, 546–557
- Higgs, P. G., and Lehman, N. (2015) The RNA World: molecular cooperation at the origins of life. *Nat. Rev. Genet.* 16, 7–17
- Carrasco-Hernandez, R., Jácome, R., López Vidal, Y., and Ponce de León, S. (2017) Are RNA Viruses Candidate Agents for the Next Global Pandemic? A Review. *ILAR J.* 58, 343–358
- J Woolhouse, M. E., Adair, K., and Brierley, L. (2013) RNA Viruses: A Case Study of the Biology of Emerging Infectious Diseases. *Microbiol Spectr.* 10.1128/microbiolspec.OH-0001-2012
- Payne, S. (2017) Viruses: From Understanding to Investigation, Academic Press
- Holmes, E. C. (2009) The Evolution and Emergence of RNA Viruses, Oxford University Press
- King, A. M. Q., Lefkowitz, E., Adams, M. J., and Carstens, E. B. (2011) Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Elsevier
- Baltimore, D. (1971) Expression of animal virus genomes. *Bacteriol. Rev.* 35, 235–241

21. Drake, J. W. (1993) Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 90, 4171–4175
22. Holmes, E. C. (2011) What does virus evolution tell us about virus origins? *J. Virol.* 85, 5247–5251
23. Flint, J., Rall, G. F., Racaniello, V. R., and Skalka, A. M. (2015) *Principles of Virology, Volume II: Pathogenesis & Control*
24. Gibbs, A. J., and Calisher, C. H. (2005) *Molecular Basis of Virus Evolution*, Cambridge University Press
25. Eigen, M., McCaskill, J., and Schuster, P. (1988) Molecular quasi-species. *J. Phys. Chem.* 92, 6881–6891
26. Smith, E. C. (2017) The not-so-infinite malleability of RNA viruses: Viral and cellular determinants of RNA virus mutation rates. *PLoS Pathog.* 13, e1006254
27. Gutiérrez, S., Michalakis, Y., and Blanc, S. (2012) Virus population bottlenecks during within-host progression and host-to-host transmission. *Curr. Opin. Virol.* 2, 546–555
28. Chao, L. (1990) Fitness of RNA virus decreased by Muller's ratchet. *Nature.* 348, 454–455
29. Duffy, S., and Holmes, E. C. (2009) Validation of high rates of nucleotide substitution in geminiviruses: phylogenetic evidence from East African cassava mosaic viruses. *J. Gen. Virol.* 90, 1539–1547
30. Brandes, N., and Limal, M. (2016) Gene overlapping and size constraints in the viral world. *Biol. Direct.* 11, 26
31. Sanjuán, R., Nebot, M. R., Chirico, N., Mansky, L. M., and Belshaw, R. (2010) Viral mutation rates. *J. Virol.* 84, 9733–9748
32. Merriam-Webster, and Inc (1984) *Merriam-Webster's Dictionary of Synonyms*, Merriam-Webster
33. Ridley, J. (2011) *Parasitology for Medical and Clinical Laboratory Professionals*, Cengage Learning
34. Becerril (2011) *PARASITOLOGIA MEDICA*, McGraw-Hill Interamericana de España S.L.
35. Pringle, E. G. (2016) Orienting the Interaction Compass: Resource Availability as a Major Driver of Context Dependence. *PLoS Biol.* 14, e2000891
36. Roossinck, M. J. (2011) The good viruses: viral mutualistic symbioses. *Nat. Rev. Microbiol.* 9, 99–108
37. Roossinck, M. J. (2012) Plant virus metagenomics: biodiversity and ecology. *Annu. Rev. Genet.* 46, 359–369
38. Lim, E. S., Zhou, Y., Zhao, G., Bauer, I. K., Droit, L., Ndao, I. M., Warner, B. B., Tarr, P. I., Wang, D., and Holtz, L. R. (2015) Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Nat. Med.* 21, 1228–1234
39. Hartley, M.-A., Bourreau, E., Rossi, M., Castiglioni, P., Eren, R. O., Prevel, F., Couppié, P., Hickerson, S. M., Launois, P., Beverley, S. M., Ronet, C., and Fasel, N. (2016) Leishmanivirus-Dependent Metastatic Leishmaniasis Is Prevented by Blocking IL-17A. *PLoS Pathog.* 12, e1005852
40. Goodman, R. P., Freret, T. S., Kula, T., Geller, A. M., Talkington, M. W. T., Tang-Fernandez, V., Suci, O., Demidenko, A. A., Ghabrial, S. A., Beach, D. H., Singh, B. N., Fichorova, R. N., and Nibert, M. L. (2011) Clinical isolates of *Trichomonas vaginalis* concurrently infected by strains of up to four *Trichomonasvirus* species (Family *Totiviridae*). *J. Virol.* 85, 4258–4270
41. Márquez, L. M., Redman, R. S., Rodriguez, R. J., and Roossinck, M. J. (2007) A virus in a fungus in a plant: three-way symbiosis required for thermal tolerance. *Science.* 315, 513–515
42. Davis, T. S., Bosque-Pérez, N. A., Foote, N. E., Magney, T., and Eigenbrode, S. D. (2015) Environmentally dependent host-pathogen and vector-pathogen interactions in the Barley yellow dwarf virus pathosystem. *Journal of Applied Ecology.* 52, 1392–1401
43. Bhattarai, N., and Stapleton, J. T. (2012) GB virus C: the good boy virus? *Trends Microbiol.* 20, 124–130
44. Archibald, J. M. (2015) Endosymbiosis and Eukaryotic Cell Evolution. *Curr. Biol.* 25, R911–R921
45. Cornelis, G., Heidmann, O., Degrelle, S. A., Vernochet, C., Lavialle, C., Letzelter, C., Bernard-Stoecklin, S., Hassanin, A., Mulot, B., Guillomot, M., Hue, I., Heidmann, T., and Dupressoir, A. (2013) Captured retroviral envelope syncytin gene associated with the unique placental structure of higher ruminants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, E828–37
46. Roossinck, M. J., and Bazán, E. R. (2017) Symbiosis: Viruses as Intimate Partners. *Annu Rev Virol.* 4, 123–139
47. Campillo-Balderas, J. A., Lazcano, A., and Becerra, A. (2015) Viral Genome Size Distribution Does not Correlate with the Antiquity of the Host Lineages. *Frontiers in Ecology and Evolution.* 10.3389/fevo.2015.00143
48. Flores, R., Gago-Zachert, S., Serra, P., Sanjuán, R., and Elena, S. F. (2014) Viroids: survivors from the RNA world? *Annu. Rev. Microbiol.* 68, 395–414
49. Nelson, P. N., Hooley, P., Roden, D., Davari Ejtehad, H., Rylance, P., Warren, P., Martin, J., Murray, P. G., and Molecular Immunology Research Group (2004) Human endogenous retroviruses: transposable elements with potential? *Clin. Exp. Immunol.* 138, 1–9
50. Roossinck, M. J. (1997) Mechanisms of plant virus evolution. *Annu. Rev. Phytopathol.* 35, 191–209
51. Margulis, L., and Fester, R. (1992) Symbiosis as a source of evolutionary innovation: Speciation and morphogenesis. *Trends Ecol. Evol.* 7, 422–423
52. Lazcano, A. (2010) Origen y evolución de los virus: ¿genes errantes o parásitos primitivos? *Mensaje Bioquímico.* XXXIV, 73–84.



**DR. JOSÉ ALBERTO CAMPILLO
BALDERAS**

Licenciado en Biología por parte de la Universidad Veracruzana, y Maestro y Doctor en Ciencias por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Actualmente lleva a cabo la línea de investigación “Origen y evolución temprana de los virus” en el Laboratorio de Origen de la Vida de la Facultad de Ciencias, UNAM. Gracias a este proyecto, José Campillo también ha participado como conferencista en congresos nacionales de virología y en internacionales como la *Gordon Research Conference* de Origen de la Vida (Galveston, Texas), el *Astrobiology Graduate Student Conference* apoyado por el Instituto de Astrobiología de la NASA (Atlanta, Georgia) y la *French-Mexican Advanced School on the Origins and Evolution of Life* (París, Francia).