



Álvarez Fernández G, Bustos Jaimes I, Castañeda Patlán C, Guevara Fonseca J, Romero Álvarez I, Vázquez Meza H. (eds). **Mensaje Bioquímico**, Vol. XXXIV, 2010, 73-84. Depto de Bioquímica, Fac de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Cd Universitaria, México, DF, MÉXICO. (<http://bq.unam.mx/mensajebioquimico>)
(ISSN-0188-137X)

ORIGEN Y EVOLUCIÓN DE LOS VIRUS: ¿GENES ERRANTES O PARÁSITOS PRIMITIVOS?

Antonio Lazcano Araujo

Facultad de Ciencias, UNAM. Cd. Universitaria, México D.F. 04510
alar@ciencias.unam.mx

Resumen

Aunque ya ha transcurrido un siglo desde que Felix d'Herelle observó por primera vez los efectos de virus de insectos, seguimos sin entender el origen y la naturaleza misma de estas entidades biológicas. Al igual que varios de sus contemporáneos, D'Herelle estaba convencido de que los virus eran los representantes actuales de los primeros seres vivos, una idea que de cuando en cuando reaparece en la literatura científica. Es poco probable que ello sea cierto, ya que no es fácil explicar el origen repentino de virus primordiales dotados desde un principio de genomas capaces de codificar para polimerasas, los componentes estructurales de la cápside, y los factores que afectan la regulación de los procesos biológicos de sus hospederos. A pesar de su aparente simplicidad y de sus dimensiones extraordinariamente reducidas, los virus son el resultado de un proceso de evolución extraordinariamente sofisticado que estamos lejos de describir del todo. Por razones fáciles de comprender, solemos ver a los virus desde una perspectiva antropocéntrica que nos impide ver el papel tan extraordinario que han jugado como parte de un sistema de intercambio de material genético que, sin embargo, no ha borrado del todo las fronteras taxonómicas que separan a las especies. La disponibilidad actual de técnicas moleculares y el desarrollo de perspectivas epidemiológicas más amplias ha permitido en las últimas décadas la detección de nuevas enfermedades de origen viral. Sin embargo, los agentes causales son meras variantes de tipos virales preexistentes, lo que sugiere que la diversidad viral actual es el resultado de la diversificación de unos cuantos grupos ancestrales cuyo origen último seguimos sin comprender.

Palabras clave: Origen de la vida, naturaleza de los virus, grupos virales ancestrales.

Abstract

Almost a century after viruses were first described, the problem of their origin and ultimate nature remains unsolved. From the very beginning Felix d'Herelle became convinced that viruses could be send as the contemporary representatives of the first living beings, an idea which was independently suggested by a number of authors and which still finds its way in some contemporary assessments. This is very unlikely. There is a very small likelihood that the ancestors of extant viruses could have evolved abiotically already endowed with genes encoding for a number of traits like replication, capsid structural components and regulatory factors affecting their hosts. In spite of their small size, highly compacted genome and other traits, viral characteristics reflect a complex, sophisticated evolutionary process which we are far from understanding. Anthropocentric biases that are easy to explain have limited our understanding of viruses as part of a dynamic and intense gene traffic that connects many species but has not erased altogether the taxonomic barriers separating living beings. Contemporary molecular tools and broader epidemiological perspectives allow the detection of new viral diseases affecting new hosts, but these pathogens are mere variants of pre-existing viral groups, suggesting extant viral diversity can be explained as arising from relatively few starter groups.

Keywords: Origin of life, primordial viruses, starter groups, viral nature.

Introducción

Aunque Felix D'Herelle fracasó como empresario chocolatero, su extraordinaria habilidad experimental y su formación autodidacta en microbiología le permitieron recorrer Europa, Turquía, Indochina, la India, Egipto, los EEUU, Canadá, Latinoamérica y en la URSS, recogiendo muestras, aislando bacterias, produciendo vacunas, analizando excrementos de vacas, pollos, humanos e insectos e intentando purificar con métodos no tan convencionales aguas de origen incierto. Como era un aventurero incansable, en 1907 abandonó su empleo en un hospital en Guatemala (en donde, además de trabajar como bacteriólogo, inventó de pasada una bebida alcohólica que llamó "mon banana whisky") y brincó la frontera hacia México, en donde Olegario Molina, a la sazón ministro de Fomento de Don Porfirio Díaz, lo contrató para estudiar los procesos microbiológicos asociados con la industrialización del henequén.

En 1910, cuando D'Herelle ya disponía de un laboratorio que había montado en una de las haciendas de Molina, los cultivos fueron atacados por una plaga de langostas. Cuando recorría los campos, un grupo de campesinos mayas le hizo notar que había zonas en donde los insectos, luego de haber devorado las plantas, morían rápidamente. Sin conmiseración alguna, D'Herelle recogió langostas agonizantes y les practicó autopsias prematuras para tratar de entender de que morían. Los insectos, escribió años más tarde, padecían diarreas provocadas por grandes cantidades de bacilos, que pudo aislar y cultivar en el laboratorio sin problema alguno. No tardó en observar lo que llamó una "anomalía", y que consistía en "manchas claras, de forma casi circular, de dos o tres milímetros en diámetro, que afectaban varias de las colonias que crecían en agar". Al investigar el origen de las manchas D'Hérelle se percató, para su sorpresa, que eran producidas por un agente infeccioso tan minúsculo que podía atravesar sin problema alguno los filtros de porcelana que frenaban el paso de bacterias y otros microorganismos.

D'Herelle no tardó en abandonar México, pero nunca olvidó lo que había observado en Yucatán. En 1915 se encontraba en París, y al estudiar la epidemia de disentería que estaba causando estragos en el ejército francés, observó placas en los cultivos de Shigella y recordó con una precisión envidiable lo que había visto años atrás en una hacienda yucateca. Convencido de que tenía a su alcance una forma de destruir patógenos microbianos, tomó material de las placas, y lo agregó a un cultivo de Shigella. "A la mañana siguiente", escribió D'Herelle años después, "abrí el incubador y experimenté uno de esos momentos de intensa emoción que recompensan todos los esfuerzos del investigador: pude observar de inmediato la perfecta limpidez del cultivo que la noche anterior se encontraba muy turbio: todas las bacterias se habían desvanecido, como se disuelve un trozo de azúcar en agua. Cuando examiné las que cultivaba en agar, ví que la colonia no había crecido y lo que me sobrecogió de emoción fue el haber comprendido de inmediato lo que había ocurrido: lo que causaba las manchas claras, las placas que yo había observado, no era otra cosa que un microbio invisible, un virus filtrable, pero un virus que es un parásito de las bacterias".

D'Herelle no fue el primero en utilizar el término "virus". Como escribe Smith Hughes [1], durante la segunda mitad del siglo XIX el término "virus", que es una palabra latina que significa veneno o sustancia pestilente, circulaba entre médicos y pacientes para referirse en forma genérica a cualquier agente infeccioso de dimensiones microscópicas. En 1892 Dimitri Iosofovich Ivanowsky, un estudiante de la Universidad de San Petesburgo que había estado estudiando el llamado mosaico del tabaco, que afectaba las plantaciones de Crimea, descubrió que el agente causante de la infección podía atravesar los filtros que frenaban a las bacterias, pero a diferencia de D'Herelle pensó que se trataba de una toxina bacteriana. Era imposible conocer su naturaleza exacta, y por ello no fue sino varios años más tarde cuando Martinus Beijerinck, un destacado microbiólogo holandés, confirmó los resultados de Ivanowsky y llamó al patógeno "líquido viviente contagioso", y comenzó a popularizar el uso de la palabra virus.

El origen de los virus: la perspectiva histórica

Felix D'Hérelle publicó los resultados de sus experimentos en 1917, pero para entonces Frederick Twort, un microbiólogo inglés, ya había dado a conocer sus propias observaciones sobre los virus. A diferencia de otros, Twort y D'Herelle estaban convencidos de que los virus no eran una toxinas líquidas, sino partículas submicroscópicas capaces de multiplicarse. Impertérrito, D'Herelle fue más lejos; aunque todo indica que conocía el trabajo de Twort, decidió ignorarlo y en 1918 acuñó el término "bacteriófago", un neologismo que ha corrido con enorme fortuna, y llegó a la conclusión de que el tamaño minúsculo de los virus no solamente los colocaba en la frontera entre lo vivo y lo inerte, sino que correspondían a las primeras formas de vida que surgieron en nuestro planeta.

Los descubrimientos de D'Herelle tuvieron una influencia considerable, y no tardaron en encontrar acomodo en las ideas sobre la genética que se estaban desarrollando con rapidez. En 1922 el genetista Hermann J. Muller [2], que se había incorporado al grupo de Thomas Hunt Morgan en la Universidad de Columbia, afirmó que los bacteriófagos no eran organismos sino genes, cuya naturaleza química nadie conocía aunque se sabía que residían en los cromosomas. "Sería excesivo identificar a los corpúsculos [de D'Herelle] con los genes", escribió Muller, "pero en este momento no hay que confesar que no parece existir ninguna diferencia entre ambos".

Estas ideas no tardaron en extenderse a las discusiones sobre la aparición de la vida. En 1928 John B. S. Haldane publicó un breve ensayo en donde examinaba la cuestión del origen de la vida y, en forma independiente a como lo había hecho A. I. Oparin unos cuantos años atrás, propuso también la idea de que los primeros organismos eran resultado de un proceso de evolución que había comenzado con la síntesis abiótica de compuestos orgánicos y la formación de la llamada sopa primitiva, hasta llegar a la aparición de los primeros organismos, que supuso

eran procariontes anaerobios y heterótrofos. Sin embargo, sugirió que los virus representaban una forma intermedia entre las moléculas de la sopa primitiva y las primeras formas de vida. Hoy sabemos que no es así. Ningún virus puede proliferar en ausencia de sus hospederos celulares, lo que implica que ninguno de ellos pudo surgir antes de que aparecieran las primeras células.

Aunque D'Herelle no podía explicar a ciencia cierta la naturaleza química de los virus, comprendió de inmediato que aunque no eran producidos por las bacterias mismas, se multiplicaban con una eficiencia excepcional en su interior. Como escribió en 1935 Robert G. Green [3], un médico estadounidense, los virus podían ser vistos como "unidades de vida", es decir, como algo vivo, únicamente cuando se encontraban en el interior de las células, "la certeza de que no existen microorganismos ultramicroscópicos de vida libre nos enfrenta al agudo problema de los límites posibles que pueden tener las formas de vida libre en un nivel que también corresponde a los límites de lo que es visible al microscopio". Green [3] no tardó en concluir que "la ausencia de microbios ultramicroscópicos es una evidencia, precisamente, del origen microbiano de los virus filtrables", y agregó que los virus, a los que como muchos otros consideraba partículas coloidales, podían ser los descendientes parasitarios de formas microscópicas ya desaparecidas o, bien, parásitos surgidos de microbios como los que aún existen en torno nuestro. Pocos años más tarde Sir Patrick P. Laidlaw analizó el origen de los virus y, para defender lo que resultó ser una hipótesis muy similar a la de Green [4] subrayó la existencia de similitudes serológicas entre virus y bacterias, la presencia de proteínas, grasas y azúcares en los virus de mayor tamaño, compiló una lista que comenzaba con los virus más pequeños, seguía con los de mayor tamaño y finalizaba con las bacterias de dimensiones más pequeñas, y analizó los experimentos que mostraban que como diversos patógenos microbianos perdían habilidades biosintéticas al crecer en medios en donde estaban presentes distintos metabolitos.

El contexto histórico en que se propusieron las ideas de Green y de Laidlaw permite comprender la rapidez con la que fueron aceptadas [5]. Al igual que los virus, las bacterias eran vistas por muchos únicamente como patógenos y, por otra parte, el percatarse que algunas de ellas como las Rickettsia y las Chlamydia eran extraordinariamente pequeñas parecía apoyar la posibilidad de que los virus fueran vistos como resultado de una "evolución retrógrada" que había llevado a la pérdida de muchos rasgos, incluyendo la posibilidad de multiplicarse de manera independiente.

Aunque muchos aceptaron lo que comenzó a ser conocida como la hipótesis Green-Laidlaw, otros comenzaron a defender la idea de que los virus pertenecían a un linaje evolutivo ajeno al resto de la biosfera que descendía, como lo habían sugerido D'Herelle y Haldane, de formas ancestrales más antiguas que las células mismas. Haciendo gala de una notable capacidad analítica y de una intuición admirable, en 1944 Frank MacFarlane Burnet [6], un inmunólogo australiano que eventualmente recibiría el Premio Nobel junto con Peter Medawar, no solamente intentó describir a los virus bajo una perspectiva ecológica y una óptica evolutiva, sino que además reconoció que existían tres tipos de explicaciones sobre el origen de los virus. Estas tres hipótesis, que según Burnet eran excluyentes entre sí, incluían (a) la posibilidad de que los virus fueran los sobrevivientes de un mundo primitivo que antecedió a las primeras células; (b) la hipótesis Green-Laidlaw, en donde los virus son vistos como los descendientes degenerados de microorganismos patógenos de dimensiones mayores y vida libre; y (c) la posibilidad de que los virus fueran fragmentos errantes de material genético de origen celular.

Taxonomía y evolución viral

Aunque el descubrimiento de los llamados mimivirus, cuyas dimensiones son mayores que las de células como los mycoplasma [7], ha venido a echar por tierra la imagen de los virus como entidades submicroscópicas, las primeras imágenes de los virus obtenidas en el siglo pasado tuvieron que aguardar el desarrollo del microscopio electrónico. En 1935, el mismo año

en que Green subrayaba que la multiplicación de los virus era un fenómeno estrictamente intracelular, Wendell Stanley y Henry Loring lograron aislar al virus del mosaico de tabaco de una planta de tomate, y lograron, para sorpresa de muchos, cristalizarlo. Esta última propiedad, unida a su tamaño minúsculo, parecía confirmar la hipótesis de que se encontraban en la frontera entre lo vivo y lo inerte. Stanley se convenció de que se trataba de un gen capaz de multiplicarse y mutar, pero era una proteína pero, siguiendo las ideas en boga, creyó que tenía un carácter proteínico. A veces es difícil superar los prejuicios científicos, y aunque un par de años más tarde Bawden y Pirie demostraron que el virus del mosaico de tabaco contenía RNA, la idea de que el material genético estuviera constituido por ácidos nucleicos aún no encontraba acomodo en el mundo científico [8].

Aunque se desconocía la naturaleza química del material hereditario, un número creciente de investigadores comenzaron a defender la idea de que los virus estaban vivos y que podían ser vistos como meros genes desnudos. El descubrimiento del papel del DNA en los procesos genéticos y el modelo de la doble hélice de Watson y Crick vinieron a reforzar el reduccionismo implícito en estos puntos de vista: el propio Wendell Stanley, por ejemplo, afirmó que los virus no solo eran equivalentes a los ácidos nucleicos, sino que estaban además vivos. Por lo tanto, concluyó Stanley, las moléculas de ácidos nucleicos están vivas –un punto de vista que coincidía con los de Herman J. Muller sobre el origen de la vida, que para entonces sostenía de manera muy audible, que los primeros organismos habían sido moléculas de DNA formadas espontáneamente en la sopa primitiva [9]. Esta idea encontraba eco entre muchos investigadores de la época, para quienes el origen viral de muchas enfermedades animales y vegetales los volvía, desde un punto de vista práctico, equivalentes a agentes infecciosos como las bacterias y los protistas y, por lo tanto, se podían considerar como vivos.

Y si los virus estaban vivos, había que buscarles un lugar en los sistemas taxonómicos tradicionales. Entre los que se empeñaron en lograrlo se encontraba C. H. Andrewes, quien comenzó a predicar la necesidad de clasificarlos, y en un trabajo titulado “Viruses y Linnaeus” propuso no solo la utilización de la nomenclatura binomial, sino también la aplicación de conceptos como especie, género, y espécimen tipo [10]. Como afirma Podolsky [4], se había llegado a una situación absolutamente contradictoria, en donde los virus eran vistos a la vez como un organismo y como una molécula “viviente”.

A decir verdad, no son ni una cosa ni otra, pero tampoco se sabía que hacer con ellos. Hasta antes de disponer de secuencias de genes y proteínas los virus eran clasificados, desde una perspectiva antropocéntrica fácil de comprender, en función de las enfermedades que provocaban, o bien en función de su morfología, lo que puede resultar un criterio extraordinariamente frágil debido a las presiones evolutivas que pueden llevar de manera polifilética hacia cápsides con formas y tamaños similares.

El tiempo y las necesidades prácticas parecen haberle dado la razón a Andrewes [10]: el llamado Internacional Committee on the Taxonomy of Viruses (ICTV) ha hecho una labor admirable intentando sistematizar la información sobre números cada vez mayores de virus, y ha insistido en una clasificación basada, como en el caso de plantas y animales, en órdenes, familias géneros y especies [11,12]. Desde un punto de vista evolutivo, sin embargo, resulta mucho más útil reconocer que los virus se pueden dividir en dos grandes grupos, cuyos genomas pueden ser de DNA o de RNA, que pueden estar constituidos por una sola hebra o formar una doble hélice y, en el caso del RNA, puede ser hebras RNA+ o RNA- [13]. El genoma puede estar formado por varios segmentos que se replican y transcriben de manera independiente como ocurre, por ejemplo, con los virus de la influenza.

Aunque existen bacteriófagos como el llamado Q β , un virus de RNA cuya polimerasa está constituida por cuatro subunidades de las cuales tres provienen de las células de *Escherichia coli* infectadas y solo una está codificada por el genoma viral, la mayor parte de los virus codifican para su propia polimerasa –y no es fácil ni clasificarlas ni demostrar que tienen un

origen común [14]. Durante el proceso de replicación se pueden formar dobles hélices estables y, como ocurre con retrovirus como el VIH, la polimerasa es una reverso transcriptasa que forma primero una doble hélice híbrida RNA-DNA y luego, al degradar el RNA, lee la hebra complementaria de DNA formando una doble hélice que se integra en el genoma celular.

La replicación de los virus suele producir grandes poblaciones. Como ocurre con las RNA polimerasa DNA dependiente involucradas en la transcripción celular, las RNA polimerasas virales (incluyendo las RNA replicasas como la Q β replicasa o la del virus de la polio, por ejemplo) y las reverso transcriptasas carecen de actividad editora. Ello significa, por supuesto, que las poblaciones de virus, sobre todo aquellos que poseen genomas de RNA, están intrínsecamente dotadas de una enorme variabilidad genética. De hecho, la ausencia de mecanismos de edición en la replicación del RNA permite explicar el origen de los genomas divididos en segmentos que poseen algunos grupos como los ortomixovirus. Mientras mas grande sea una molécula de RNA, mayor número de mutaciones se acumularán al ser replicada mediante una polimerasa que introduce errores que no puede corregir, por lo que a la larga la identidad genética se puede perder. El genoma segmentado de virus como el de la influenza representa, por supuesto, una estrategia evolutiva que impide la acumulación desenfrenada de mutaciones. Los genomas segmentados, junto con la elevada tasa de mutaciones y la recombinación se traducen en poblaciones con una enorme diversidad fenotípica, sobre la que actúa la selección natural. Ello significa, como ha enfatizado recientemente Esteban Domingo [15], que a lo largo del tiempo evolutivo los virus no permanecen en un único nicho, sino que pueden invadir distintas especies o volver a aparecer en poblaciones en donde parecían haber desaparecido. De hecho, tengo la impresión que salvo algunos casos como el virus de la viruela, con el que hemos logrado acabar gracias a las campañas de vacunación, los virus son entidades que nunca se extinguen del todo.

Es probable que los virus sean las entidades biológicas más abundantes en la biosfera. El análisis metagenómico de 41 muestras tomadas a lo largo de unos ocho mil km del Mar de los Sargazos permitieron identificar mas de seis millones de proteínas, muchas de las cuales son de origen viral [16, 17], y las evidencias preliminares indican que existe una variedad considerable de virus de RNA marinos [18]. Sin embargo, a pesar de la enorme variedad de formas de organización de los genomas virales y de las diversas estrategias de replicación y expresión del material genético, podemos clasificar a los virus en unos cuantos grupos básicos definidos por rasgos comunes.

Es cierto que el mundo contempla atónito como aparecen repentinamente enfermedades y epidemias de origen viral como el SIDA, el SARS o, más recientemente, la influenza causada por el virus A/H1N1 –pero todas ellas son provocadas, en realidad, por variantes de grupos virales conocidos, como los retrovirus y los ortomixovirus, respectivamente. De hecho, algunos virus como el de Ebola y el de Marburgo, cuya infección suele tener efectos fulminantes, están emparentados con virus mucho más comunes, como el del sarampión y el de la rabia. Como lo ha subrayado Ed Rybicki [19], de la Universidad de Ciudad del Cabo en Sudáfrica, los llamados “módulos funcionales”, que son conjuntos de secuencias que parecen evolucionar y moverse al unísono (entre cuyos componentes las polimerasas juegan un papel central), permiten reconocer las afinidades evolutivas entre grupos de virus que no comparten ni morfología, ni tipo de genoma, ni estrategias replicativas, ni hospederos. Por ejemplo, los picornavirus, que poseen un genoma de RNA de una sola hebra e infectan animales, están relacionados con los comovirus, que son esféricos, poseen dos hebras de RNA y se replican en plantas infectadas, y con los potivirus, que también infectan plantas pero son filamentosos y pueden tener una o dos hebras de RNA. Los caudovirus, que poseen genomas de doble hélice de DNA y una cauda distintiva, se encuentran en arqueas y en bacterias.

Existen otros casos bien documentados, como el virus sindbis (SINV), que posee una membrana lipídica y una cápside icosaédrica en cuyo interior se encuentra una hebra de RNA, es transmitido por la picadura de mosquitos e infecta aves y humanos. A pesar de estas

características, el SINV en realidad está emparentado con los alfavirus, un género que incluye también a los bromoviridae, que son también icosahédricos pero poseen un genoma de tres moléculas de RNA e infectan plantas, y a los tobamovirus, el grupo al que pertenece el virus del mosaico de tabaco, que tienen forma cilíndrica y una sola hebra de RNA.

La enorme diversidad de virus de RNA probablemente refleja el éxito evolutivo tan extraordinario que han tenido al invadir y diversificarse en un nicho único en donde los virus y organismos que dependen del DNA como material genético no están presentes. A pesar de ello, la posibilidad de agrupar diversos virus en pocos géneros y familias (para usar la nomenclatura del ICTV) es, me parece, evidencia de la rareza con la que aparecen clases nuevas de virus. Aunque los mecanismos que producen nuevos tipos de virus, sobre todo de RNA, están operando constantemente, estos son en realidad variantes de los grandes grupos o, para usar la nomenclatura que algunos prefieren, existen muchas variedades de virus pero pocas especies originales de los mismos. La pregunta natural es ¿cuál es su origen?

¿Genes vagabundos?

No existe un registro paleontológico de los virus, y la reconstrucción de su historia evolutiva depende de las comparaciones de las secuencias de sus genes y proteínas. El que unos 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. Mas aún, el estudio de los genomas virales demuestra que a lo largo de la evolución han intercambiado genes con otros virus (como lo ocurre constantemente entre los virus de la influenza) y con sus hospederos. En la mayoría de los casos los genomas virales son mosaicos minúsculos que nos permiten conocer comprender la evolución de las secuencias individuales pero no necesariamente del virus mismo.

Aunque podemos agrupar a los diferentes virus conocidos en unos cuantos grupos, no es fácil encontrar la manera que encontrar la relación evolutiva entre estos. Ello sugiere que los virus son de origen polifilético, es decir, que a lo largo de los cuatro mil millones de años de historia de la biosfera han ocurrido varios eventos independientes que han llevado a la aparición de estas grandes familias. ¿Cómo surgieron estos grupos originales? Algunos grupos, como el que incluye a los poxvirus, que incluye al virus de la viruela, están dotados de un genoma de DNA de doble hélice que codifica para unas doscientas proteínas, entre las que se incluyen los componentes de la RNA polimerasa DNA dependiente cuyas subunidades muestran una relación evolutiva con sus equivalentes celulares involucradas en la transcripción [20]. Aunque estas características hubieran parecido confirmar en su momento la validez de la hipótesis Green-Laidlaw [5], en nuestros días son pocos los que creen que los poxivirus, a pesar de su tamaño, son el resultado de un proceso de reducción de genomas celulares como los que se observan en parásitos intracelulares como los mycoplasma, las rickettsias o en organelos celulares como las mitocondrias.

Ajeno a la idea de que los virus son meros agentes patógenos, en 1957 André Lwoff [21] afirmó que "(1) el profago es un mero residuo de la degradación de una bacteria parásita o de un organismo mas o menos primitivo, o bien (2) el profago surgió de mutaciones génicas o cromosomales de una bacteria y se volvió lisogénico", y agregó, como dice Morse [5] en un tono mas o menos conciliador, "el material genético del bacteriófago y el material genético de la bacteria han evolucionado a partir de una misma estructura, el material genético de una bacteria primitiva. Cualquiera que haya sido el origen del material genético del profago, sabemos que el pro-fago se comporta como si fuera un gen bacteriano" [21].

En 1970 Howard M. Temin publicó un artículo en donde proponía lo que llamó la teoría del provirus, en donde propuso que "los virus de la leucemia no son entidades preexistentes, sino que surgen de otros elementos, los protovirus, debido a cambios genéticos" [22]. Diez años

más tarde el mismo Temin sugirió, de manera explícita, que los retrovirus se originan a partir de elementos genéticos móviles [23], formalizando así la idea de los genes errantes como origen de los virus.

La evidencia disponible apoya por completo ésta idea. La existencia de una enorme variedad de retrovirus endógenos y de retrotransposones, es decir, de entidades genéticas que codifican para reverso transcriptasas, ha sido demostrada en una gran variedad de especies, incluyendo plantas, hongos y procariontes. El análisis filogenético de las secuencias de las reverso transcriptasas ha demostrado que el dominio palm, que está involucrado en la formación del enlace 3'-5' durante la polimerización de los ácidos nucleicos, es homólogo al dominio catalítico de la DNA polimerasa I de *E. coli*, de la RNA polimerasa de fagos como T7, y de las polimerasas de hepadnavirus, que infectan a animales, y de badnavirus y caulimovirus, que infectan plantas.

Temin estaba convencido de que no solo los retrovirus habían surgido de material genético móvil, sino que éste mecanismo subyacía el origen de todos los virus. Existen evidencias que parecen apoyar esta posibilidad, sobre todo para una amplia variedad de elementos genéticos que codifican para proteínas involucradas en lo que algunos traducen como replicación por círculo rodante del DNA ("rolling circle DNA replication"), y que se ha observado en plásmidos bacterianos, en fagos con genoma de DNA de una sola hebra, en parvovirus, que infectan a insectos y mamíferos, así como patógenos de plantas como los geminivirus y los nanovirus.

Los virus de RNA: ¿vestigios de un mundo que ya se fue?

En 1953, pocas semanas después de que Watson y Crick dieron a conocer el modelo de la doble hélice del DNA, Stanley L. Miller publicó en *Science* un trabajo reportando la síntesis abiótica de aminoácidos bajo condiciones que pudieron haber existido en la Tierra primitiva. El experimento de Miller inauguró una nueva etapa en el estudio del origen de la vida, cuyo desarrollo ha reflejado, con pocas excepciones, la enorme influencia científica de la biología molecular [9]. El estudio de la aparición de la vida no tardó en dividirse en dos grandes grupos: por una parte, había muchos que, como Muller, sostenían que la vida había aparecido con el surgimiento del DNA, que se replica y almacena la información genética, pero había un grupo igualmente numeroso que sostenía que las proteínas habían aparecido primero, ya que son los catalizadores más conspicuos de los procesos bioquímicos básicos y que son indispensables para la replicación misma de los ácidos nucleicos. Aunque este debate provocó una enorme polarización científica, al comenzar la década de los 1960s muchos aceptaban la posibilidad de que el RNA fuera el material genético primitivo [9]. Hoy sabemos que probablemente fue así: el desarrollo de la genómica comparada ha permitido demostrar que la mayor parte de las secuencias más conservadas comunes a todos los genomas celulares codifican proteínas involucradas en el metabolismo del RNA, que sintetizan, degradan o se unen a ribonucleótidos y RNA, es decir, que hubo un mundo más antiguo que el DNA mismo, en donde ya habían surgido las proteínas pero los genomas eran moléculas de RNA. Esto es lo que llamamos el mundo de RNA/proteínas [24].

Hace cuarenta años Carl Woese, Francis Crick y Leslie Orgel fueron más lejos, al sugerir, de manera independiente, que antes que el DNA y que las proteínas había surgido el RNA, una molécula que hasta pocos años antes seguía siendo vista como un mero intermediario en los procesos moleculares. Para Woese, Crick y Orgel la ubicuidad de distintos tipos de moléculas de RNA y su enorme plasticidad tridimensional sugería que podría estar dotada de propiedades catalíticas. Sin embargo, muchos desdeñaban ésta posibilidad por considerarla una especulación sin fundamento. No fue sino hasta 1982 cuando los grupos de Thomas Cech y Sidney Altman descubrieron, de manera casi accidental, que el RNA poseía en efecto propiedades catalíticas. Es decir, el RNA es un ácido nucleico que puede almacenar información

genética, pero también se comporta como las proteínas y cataliza diversas reacciones bioquímicas [9].

El descubrimiento de la existencia de moléculas de RNA catalítico, también llamadas ribozimas, ha permitido conceptualizar el llamado mundo del RNA y diseñar experimentos que simulan lo que pudo haber ocurrido en la Tierra primitiva. Se han aislado ribozimas, por ejemplo, que pueden leer cadenas sencillas de RNA y forman una cadena complementaria, lo cual demuestra que en principio se podría haber obtenido la replicación del RNA en ausencia de enzimas. La caracterización de las ribozimas ha modificado en forma profunda varios conceptos de la biología molecular al demostrar, por ejemplo, que la formación del enlace peptídico que une a los aminoácidos en el interior del ribosoma es catalizada no por las proteínas ribosomales, sino por el RNA mismo.

Aunque podemos sintetizar en condiciones abióticas que pudieron haber existido en la Tierra primitiva purinas, pirimidinas y azúcares como la ribosa y la desoxirribosa, no se comprende del todo como se pudieron haber formado polirribonucleótidos en condiciones abióticas. Por otro lado, sabemos que el RNA es una molécula extraordinariamente inestable, y sus propiedades catalíticas y replicativas difícilmente pudieron haber surgido repentinamente en los mares primitivos. En realidad, no sabemos ni como ni en que condiciones surgió el mundo del RNA.

A pesar de ello, es obvio que los virus de RNA son modelos espléndidos de una etapa evolutiva posterior, cuando ya había aparecido la síntesis de proteínas y el RNA era el material genético celular. Es decir, el estudio de los virus de RNA nos permite comprender lo que ocurrió en la biosfera antes de los tres linajes celulares, es decir, las bacteria, las arquea y el ancestro del nucleocitoplasma, divergieran entre sí. Aunque no podemos afirmar que los virus de RNA provengan de estas etapas primordiales, esta es una opción que no se puede desdeñar del todo. Como escribió David Baltimore [25], es posible que los virus del RNA puedan ser vistos como vestigios de procesos que ocurrieron muy tempranamente en la evolución y que en nuestros días están restringidos a este tipo de parásitos. De hecho, Baltimore fue más lejos y sugirió la posibilidad de que la reverso transcripción que forma parte esencial del ciclo biológico de los retrovirus haya surgido al darse la transición hacia genomas de DNA. Ello implicaría, por supuesto, que los ancestros del VIH son mucho más antiguos que los eucariontes mismos.

La comparación de las propiedades físico-químicas del RNA con las del DNA desde una perspectiva evolutiva nos permite comprender, al menos en parte, los procesos que llevaron a los genomas celulares actuales [26]. Según Patrick Forterre, sin embargo, el origen del DNA no ocurrió en células primitivas, sino que se dio en entidades virales hipotéticas que surgieron en células de RNA, ya sea porque se escaparon o porque algunas de esas células se redujeron en forma drástica en un proceso comparable al que sugirieron Green y Laudlaw [27, 28]. Según Forterre, los primeros genomas de DNA evolucionaron en esas poblaciones virales ancestrales, que se podían proteger así de los mecanismos de defensa presentes en los ancestros de Bacteria, Arquea y Eucarya que invadían y en donde se multiplicaban, hasta que éstas terminaron adoptando a las moléculas de DNA como polímero informacional. Como corolario a un esquema completamente hipotético, Forterre [27] sigue insistiendo que al menos algunos de los virus de DNA conocidos provienen de esas formas ancestrales que desarrollaron nuevos tipos de genomas.

Este esquema pasa por alto no solo la ausencia de rutas biosintéticas en todos los virus que se han estudiado, sino también los mecanismos químicos que subyacen la biosíntesis de desoxirribonucleótidos, que se forman a partir de ribonucleótidos mediante una reducción enzimática que remueve el grupo OH presente en el carbono 2' de la ribosa, formando la desoxirribosa. Esta es una reacción poco favorecida desde un punto de vista termodinámico, lo que hace poco probable que haya surgido de manera polifilética. Por otro lado, Koonin [14] ha insistido en un esquema aún menos probable, al sugerir, sin tomar en cuenta las dificultades que

existen para polimerizar ribonucleótidos en condiciones abióticas y la extraordinaria inestabilidad química del RNA, que los virus provienen de un mundo precelular que evolucionó en montículos similares a los de las chimeneas que existen en algunas troneras submarinas.

Conclusiones

Los virus no están vivos, pero tampoco están muertos. Como todos saben, se replican utilizando el aparato enzimático de las células que infectan y además de mutar pueden adquirir genes de sus hospederos y transportarlos de un organismo a otro o, en muchos casos, de una especie a otra, contribuyendo así al mantenimiento de una compleja red de tráfico de información genética que ha jugado un papel esencial en la evolución, por ejemplo, de la resistencia a antibióticos. Al igual que los seres vivos, los virus también evolucionan, pero sus poblaciones se modifican y se adaptan como resultado de las presiones de los sistemas inmunológicos y otros sistemas de defensa de sus hospederos.

Desafortunadamente el estudio de los virus y la comprensión de su naturaleza está teñido por prejuicios extraordinariamente arraigados. Tanto sus dimensiones como su simplicidad estructural son criterios engañosos, y el temor que despiertan es una evidencia del sesgo con el que los vemos. Sin embargo, en su inmensa mayoría, no son patógenos y no existe un grupo biológico de donde estén ausentes. Un número importante de lo que llamamos infecciones virales emergentes en las poblaciones humanas son, en realidad, el resultado de una interacción compleja entre la evolución viral y factores de tipo socioeconómico, como la producción en masa de alimentos, la globalización y el transporte aéreo, el desarrollo de tecnologías médicas, como las transfusiones, y las invasiones a nichos ecológicos que nos exponen a los patógenos de otras especies animales [29].

Sabemos que la modificación de la información genética de los virus se da por mutación, recombinación y, en el caso de virus con genomas segmentados como los de la influenza, por intercambio de genes con otros virus que estén infectando al mismo tiempo hospederos animales de poca especificidad, como ocurre con los cerdos. En estos casos, la evolución de los virus se puede explicar como un ejemplo de puntualismo, pero al mismo tiempo sugiere que las diversas variantes del virus de la influenza y su presencia en una amplia variedad de animales sugiere que los debemos ver, como ocurre con las micobacterias, como ecotipos y no como individuos en el sentido clásico del término.

La extraordinaria capacidad de los virus para adquirir genes de un hospedero y llevarlos a otro organismo (que puede ser o no de la misma especie) representa uno de los mecanismos de resistencia a los antibióticos más notable que existe en el mundo microbiano, pero al mismo tiempo demuestra la fragilidad de las fronteras taxonómicas con las que separamos a los distintos organismos. De hecho, el descubrimiento de que la RNA polimerasa de muchas mitocondrias es homóloga a la del fago T7, que infecta a bacterias, muestra la importancia que los virus tuvieron en la integración genética de los consorcios microbianos que eventualmente dieron origen a las células eucariontes. De manera equivalente, los vestigios de retrovirus que infectaron a nuestros ancestros y cuyo DNA aún podemos identificar en el genoma humano y de otros primates muestra el nivel de intimidad de la convivencia de nuestra especie con virus cuyos parientes actuales subyacen pandemias terribles como la del SIDA.

Aunque no sabemos que tan antiguos sean los virus, es probable que algunos de ellos hayan aparecido en las etapas más antiguas de la evolución celular, pero existen muchos argumentos para rechazar la posibilidad de que provengan de épocas anteriores al surgimiento de los primeros organismos. Desde entonces no han dejado de evolucionar, brincando de especie en especie, modificando sus secuencias y diversificándose al mismo tiempo que los grandes grupos biológicos. Aunque a veces lo olvidamos, salvo unas cuantas excepciones no hemos sido capaces de erradicar a los virus que infectan a los humanos. Sin embargo, sabemos

como prevenir muchas de sus infecciones. Aunque no podamos detener la evolución viral, podemos evitar sus consecuencias. Ello, probablemente, sea uno de los grandes descubrimientos en el estudio de la relación entre nuestra especie y algunos de los patógenos más minúsculos que debemos enfrentar.

Referencias

1. Smith- Hughes, S (1977) *The Virus: a history of the concept* (Science History Publications, New York)
2. Muller, H. J. (1922) *Am. Nat.* **56**: 32-50
3. Green, G. R. (1935) *Science* **82**: 443-445
4. Podolsky, S. (1996) *J. Hist. Biol.* **29**: 79-126
5. Morse, S. S. (1994) *The Evolutionary Biology of Viruses* (Raven Press, New York), pp 1-28
6. Burnet, F. M. (1945) *Virus as organism. Evolutionary and ecological aspects of some human viral diseases* [Dunham Lectures, Harvard University, 1944] (Harvard University Press, Cambridge Mass)
7. La Scola, B., Audio, S., Robert, C., Jungang, L., de Lamballerie, X., Drancourt, M., Birtles, R., Claverie, J.M., and Raoult, D. (2003) *Science* **299**: 2033
8. Creager, A. N. H. (2002) *The Life of a Virus: tobacco mosaic virus as an experimental model, 1930-1965* (Univeristy of Chicago Press, Chicago)
9. Lazcano, A. (2010) Historical development of origins of life. *In: Perspectives on the Origins of Life* (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor) (en prensa)
10. Andrewes, C. H. (1951) *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* **28**: 211-225
11. Büchen-Osmond, C. (2003) The Universal Virus Database ICTVdB. *Comput. Sci. Eng.* **5**: 16-25
12. Kuhn, JH, Jahrling PB (2010) *Arch. Virol.* **155**: 445-453
13. Baltimore, D. (1971) *Bacteriol. Rev.* **35**: 235-241
14. Koonin, E. V. (2009) *Ann. NY Acad. Sci.* **1178**: 47-64
15. Domingo, E. (2010) *Vet. Res.* **41**: 38-44
16. Venter JC, Remington K, Heidelberg JF, Halpern AL, Rusch D, Eisen JA, Wu D, Paulsen I, Nelson KE, Nelson W, Fouts DE, Levy S, Knap AH, Lomas MW, Nealson K, White O, Peterson J, Hoffman J, Parsons R, Baden-Tillson H, Pfannkoch C, Rogers YH, Smith HO. (2004) *Science* **304**: 66-74
17. Rusch DB, Halpern AL, Sutton G, Heidelberg KB, Williamson S, Yooseph S, Wu D, Eisen JA, Hoffman JM, Remington K, Beeson K, Tran B, Smith H, Baden-Tillson H, Stewart C, Thorpe J, Freeman J, Andrews-Pfannkoch C, Venter JE, Li K, Kravitz S, Heidelberg JF, Utterback T, Rogers YH, Falcón LI, Souza V, Bonilla-Rosso G, Eguiarte LE, Karl DM, Sathyendranath S, Platt T, Bermingham E, Gallardo V, Tamayo-Castillo G, Ferrari MR, Strausberg RL, Nealson K, Friedman R, Frazier M, Venter JC (2007) *PLoS Biol.* **5**: e77
18. Culley, A.I., Lang, A. S., and Suttle, C. A. (2007) *Science* **312**: 1795-1798
19. Rybicki, E. (2008) March 27, 2008, *Sci. Am. Online*, www.scientificamerican.com/
20. Knutson, B. A. and Broyles, S. S. (2008) *Virus Genes* **36**: 307-311
21. Lwoff, A. (1957) *J. Gen. Microbiol.* **17**: 239-253
22. Temin, H. M. (1970) *Perspect. Biol. Med.* **14**: 11-26
23. Temin, H. M. (1980) *Cell* **21**: 599-600
24. Becerra, A., Delaye, L., Islas, A., and Lazcano A. (2007) *Annu. Rev. Ecol. Evol. System.* **38**: 361-379
25. Baltimore, D. (1980) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **354**: 492-497
26. Lazcano, A., Guerrero, R., Margulis, L. and Oró, J. (1988) *J. Mol. Evol.* **27**: 283-290
27. Forterre, P. (2006) *Virus Res.* **117**: 5-16
28. Forterre, P and Prangishvili, D. (2009) *Res. Microbiol.* **160**: 466-472
29. Barnes, E. (2005) *Diseases and Human Evolution* (University of New Mexico Press)

Semblanza del Dr. Antonio Lazcano Araujo



Antonio Lazcano Araujo es Profesor en la Facultad de Ciencias de la UNAM, en donde estudio biología y obtuvo el doctorado en ciencias. Allí dirige el Laboratorio de Microbiología, en donde se dedica con su grupo al estudio del origen y la evolución temprana de la vida. Ha sido profesor invitado en diversas universidades europeas y de los EEUU, y es el científico mexicano con mayor número de publicaciones en las revistas *Science* y *Nature*. Es autor de mas de 180 trabajos de investigación y autor de tres libros en español, incluyendo *La Bacteria Prodigiosa*, *La Chispa de la Vida* y *El Origen de la Vida*, del cual se han vendido mas de 650,000 ejemplares. Es Investigador Nacional nivel III, y entre las distinciones recibidas se incluyen la Medalla de Fundador la Universidad de San Francisco de Quito (2007), el Premio Universidad Nacional en Investigación en Ciencias Naturales (UNAM, 2007), el Doctorado Honoris causa de la Universidad de Milan (2008) y la Medalla al Mérito Universitario (Universidad Veracruzana, 2009). Fue dos veces Presidente de la International Society of the Study of the Origins of Life, siendo el primer científico latinoamericano en acceder a este puesto.