

EL ORIGEN DE LOS VIRUS THE ORIGIN OF VIRUSES

por SERGIO ORTEGA DEL CAMPO

FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD DE MÁLAGA (ESPAÑA)

SERGIODC@UMA.ES

Los virus son las entidades biomoleculares dominantes en el planeta Tierra y muestran una diversidad genética muy superior a la que presentan todas las formas de vida celulares conocidas. A pesar de los conocimientos obtenidos acerca de las propiedades moleculares de los virus y de cómo secuestran la maquinaria celular para multiplicarse y propagarse, causando enfermedades de gran importancia clínica como el VIH o el ébola, poco se conoce acerca de sus orígenes. Este artículo se ha extraído de un Trabajo de Fin de Grado que ha tenido como objetivo llevar a cabo una síntesis del estado actual de conocimientos acerca del origen y la evolución de los virus.

Viruses are the dominant biomolecular entities on Earth and show a much higher genetic diversity than all known cellular life forms. Despite the knowledge obtained about the molecular properties of viruses and how they hijack the cellular machinery to multiply and spread out, causing diseases of great clinical importance such as HIV or Ebola, little is known about their origins. This article is a on End-of-Degree Project has aimed to carry out a synthesis of the current state of knowledge about the origin and evolution of viruses.

Palabras clave: evolución de virus, mundo ARN, origen de los virus, tasa de mutación, virus gigantes, cuarto dominio de la vida, elementos genéticos egoístas.

Enviado: 03/09/2019

Keywords: virus evolution, RNA world, origin of viruses, mutation rate, giant viruses, fourth domain of life, selfish genetic elements.

Aceptado: 27/04/2020

Introducción

Los virus son parásitos acelulares estrictos que secuestran la maquinaria molecular de las células para poder multiplicarse. Fuera de sus hospedadores, los virus están constituidos como viriones que funcionan como vehículos de transporte de los genomas víricos para poder infectar a otras células.

A pesar de ser parásitos carentes de una estructura celular, si consideramos a los virus como seres vivos, aspecto no obstante que genera una serie controversia, serían las entidades biológicas más numerosas y genéticamente diversas en la biosfera. Los virus ejercen como reguladores de los ecosistemas, frenando la expansión incontrolada de cualquier especie al propagarse más eficientemente en poblaciones altamente densas, una estrategia evolutiva que les hace entrar preferiblemente en un ciclo lítico cuando hay una gran cantidad de hospedadores. En la mediación entre los procesos lítico y lisogénico pueden participar pequeñas moléculas de comunicación víricas que median en la comunicación entre virus, un mecanismo comentado en una edición anterior de Encuentros en la Biología^[1]. Además, los virus son intermediarios de procesos de transferencia genética horizontal entre

células.

El objetivo del TFG, cuyo resumen se recoge en este artículo, fue el de presentar las principales hipótesis que la comunidad científica ha propuesto para explicar el origen de los primeros virus que aparecieron en la Tierra. Adicionalmente, se revisó el estado actual del conocimiento sobre los orígenes evolutivos de los virus existentes, así como los últimos descubrimientos y hallazgos que demuestran la enorme diversidad vírica y la influencia de los virus en la evolución de la vida.

Búsqueda de la historia evolutiva de los virus

Lo que conocemos acerca de la historia evolutiva antigua de los virus está erosionada a causa del origen temprano de los virus. Los virus están sujetos a las mismas fuerzas evolutivas que las células (mutación, deriva genética, selección y migración) y sus genomas pueden experimentar procesos complejos de evolución.

En la actualidad, el estudio de los orígenes de los virus se realiza mediante análisis filogenéticos de ge-

nes víricos, principalmente de aquellos que codifican proteínas como la ARN polimerasa dependiente de ARN. La metagenómica proporciona una fuente amplia de información evolutiva, genómica y funcional de virus, combinando técnicas de biología molecular y herramientas bioinformáticas para el desarrollo de árboles filogenéticos.

Los virus no dejan restos fosilizados en las rocas. Sin embargo, pueden dejar pistas sobre su actividad pasada en la naturaleza si forman parte de los genomas de sus hospedadores. Estudiar estos «fósiles» genómicos y entender cómo han evolucionado como parte del genoma de sus hospedadores es el campo de estudio de la paleovirología, que da nuevas perspectivas sobre los orígenes y la dinámica evolutiva de los virus^[2,3].

Origen de los virus

Los datos obtenidos con el empleo de las metodologías citadas han llevado a la comunidad científica a establecer diferentes hipótesis sobre los orígenes de los virus.

La **hipótesis de la coevolución, o del virus primero**, sugiere que los virus son anteriores a las formas de vida celulares, apareciendo en un mundo ARN primitivo a partir de replicones de ARN que precedieron a las formas celulares. Esta hipótesis sugiere que los virus jugaron un papel importante en el origen de las células y en la evolución de éstas a través de miles de millones de años de interacción parásito-hospedador (Figura 1).

Una de las observaciones que corroboran el origen precelular de los virus es la existencia de una relación inversa entre el tamaño del genoma y la tasa de mutación. Los virus ARN y los viroides tienen las tasas de mutación más altas. Estos agentes evolucionarían a partir de replicones de ARN primitivos, los cuales no poseerían sistemas de corrección y dispondrían de un tamaño limitado para evitar las excesivas mutaciones que los llevaran a la extinción^[4]. La aparición del ADN y de los sistemas de reparación y corrección reduciría de manera progresiva las tasas de error y permitiría el aumento del tamaño del genoma. En el marco de esta hipótesis, los viroides serían supervivientes del mundo ARN. Los viroides tienen un genoma pequeño, con un alto contenido en guaninas y citosinas, más estables a las altas temperaturas de la tierra primitiva. No codifican proteínas, apareciendo en un entorno libre de ribosomas. Algunos viroides presentan ribozimas cabeza de martillo, moléculas de ARN con actividad catalítica que han sido considerados como fósiles vivientes del mundo ARN^[5].

La dificultad a la que se enfrenta esta hipótesis es

que todas las especies de virus son parásitos genéticos estrictos de células, y resulta contradictorio afirmar que los virus sean anteriores a las células. Otra observación que no puede explicar el origen precelular de los virus es que no existen virus ARN conocidos que infecten a arqueas, haciendo posible que nunca hayan existido virus ARN que infecten a arqueas^[6]. Es probable que las arqueas hayan desarrollado mecanismos de defensa que eliminaron los virus ARN o que aún no se haya descubierto virus ARN que infecten arqueas.

La hipótesis reductiva, de la degeneración o de la célula primero postula que los virus provienen de células con un estilo de vida parasitario o simbiótico que fueron perdiendo genes, compuestos moleculares y, en última instancia, la estructura celular básica (Figura 1).

En el mundo celular existen casos de reducción genómica extrema como mecanismo de adaptación a una vida parasitaria o simbiótica. Estos organismos están en sus hospedadores en poblaciones pequeñas, sufriendo ciclos de vida asexual, causando la fijación de mutaciones que dan lugar a elementos génicos móviles y pseudogenes que inactivan y eliminan genes^[7].

El origen celular de los virus cobró fuerza con el descubrimiento de los virus gigantes, virus ADN bicatenarios con los genomas más grandes del mundo viral. Los virus gigantes pueden contener genes que codifican proteínas que intervienen en la reparación y traducción del ADN, la síntesis de polisacáridos e incluso la fermentación de azúcares.

Científicos como Gustavo Caetano-Anolles han planteado que los virus gigantes pueden constituir un cuarto dominio dentro del árbol filogenético de la vida, apoyándose en el análisis de proteínas con dominios FSF (Fold Super Families), con un tipo de plegamiento altamente conservada en la evolución y con un origen muy antiguo. La existencia de proteínas con dominios FSF comunes en células y virus, además de otras que están presentes únicamente en virus que infectan a un dominio celular determinado, ha propuesto la existencia de un linaje común entre los virus y las actuales formas celulares, reafirmando el origen celular de los virus por vía reductiva^[8,9]. Algunos científicos han sido bastante críticos con la hipótesis reductiva, en especial con la posibilidad de considerar a los virus gigantes como un cuarto dominio pues los análisis filogenéticos basados en las proteínas FSF no han tenido en cuenta las altas tasas de mutación y evolución de los genomas víricos. Los críticos con la hipótesis reductiva postulan que el genoma de los virus gigantes ha sido resultado de eventos de transferencia genética horizontal en los que virus ADN bicatenarios de menor tamaño fueron

secuestrando genes celulares. En 2017 se descubrió a partir de datos metagenómicos el *Klosneuvirus*. Este virus gigante posee genes que codifican enzimas aminoacil-ARNt sintetasas y factores de traducción

íntimamente relacionados con protistas y algas unicelulares, lo que reafirmaría la aparición de los virus gigantes como el resultado de una ganancia de genes adquiridos de sus hospedadores^[10].

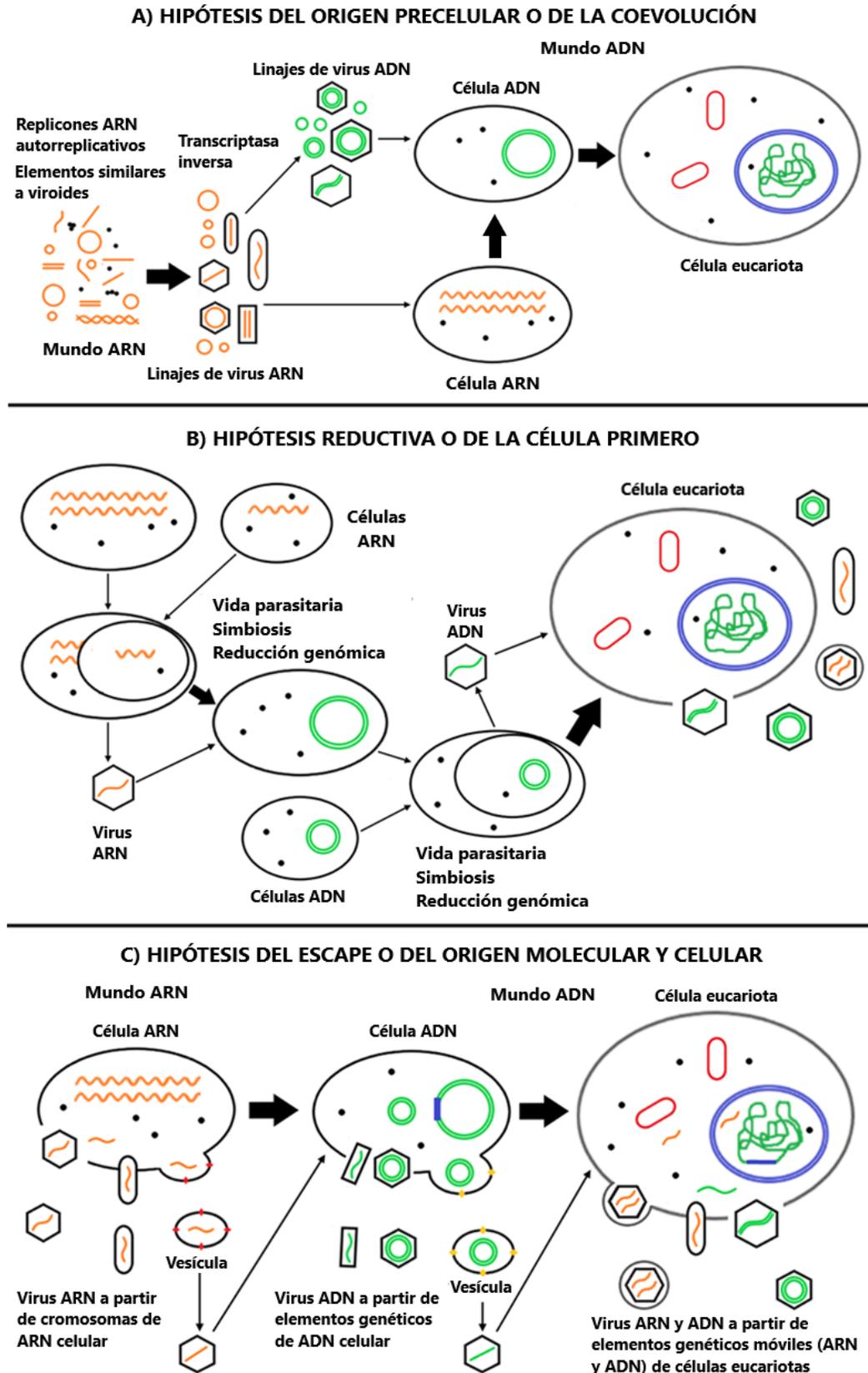


Figura 1: Representación esquemática de las tres principales hipótesis sobre los orígenes de los virus. A) Hipótesis del origen precelular o de la coevolución. B) Hipótesis reductiva o de la célula primero. C) Hipótesis del escape o del origen celular y molecular de los virus. De creación propia.

La **hipótesis del origen molecular y celular de los virus o hipótesis del escape** sugiere que los virus evolucionaron a partir de fragmentos o elementos genéticos celulares que poseían o adquirieron la capacidad de replicarse de manera independiente al genoma celular. Estos virus primitivos captarían otros genes para formar cápsides o vesículas que les permitirían escapar de las células y sobrevivir de manera transitoria fuera de la célula (Figura 1). Los análisis genéticos han demostrado que diversos elementos genéticos celulares autónomos o egoístas comparten genes distintivos con los virus. Sin embargo, aún no se ha podido explicar el mecanismo por el cual los virus pudieron adquirir proteínas de sus hospedadores ancestrales para constituir la cápside. Los análisis comparativos de proteínas han corroborado la existencia de similitudes entre proteínas estructurales víricas con diversas proteínas celulares. Otro aspecto que refutaría la hipótesis del escape es la falta de homólogos celulares de las polimerasas víricas, probando que estas proteínas podrían haber aparecido antes que las células. También se ha planteado que los homólogos celulares de las polimerasas víricas hubieran pertenecido a algún linaje celular ya extinto^[11]. La hipótesis del escape se ha visto reforzada recientemente debido al descubrimiento del plásmido pR1SE, aislado de la arquea *Halorubrum lacusprofundi* R1S1. El mecanismo de transferencia de pR1SE se asemeja al de los virus. Contiene genes que codifican proteínas asociadas a membrana similares a las proteínas que forman las cubiertas de las vesículas de transporte en las células. Además, puede integrarse en el cromosoma de la arquea e incorporar y transferir genes cromosómicos. Estas propiedades permiten que pR1SE pueda formar vesículas y escapar de la célula, entrar e integrarse en el cromosoma de otras arqueas R1S1 que no contienen el plásmido. Este hallazgo apoyaría que los virus evolucionaron como elementos genéticos celulares capaces de infectar a otras células, escapar y propagarse en nuevos hospedadores^[12].

Algunos científicos han postulado una nueva hipótesis que combina el origen precelular y del escape de las células como elementos genéticos egoístas. Es conocida como la **hipótesis híbrida o del origen precelular-escape de los virus**. La falta de homólogos celulares de proteínas víricas implicadas en la replicación del genoma, como la ARN polimerasa dependiente de ARN y la idea de que las primeras formas de vida consistirían en genomas replicadores libres corroboran un posible origen precelular. Por contra, las similitudes entre proteínas celulares y proteínas estructurales víricas, así como la presencia de genes compartidos en virus y elementos genéticos autónomos en las células confirmarían la hipótesis

del origen de los virus a partir de elementos genéticos egoístas^[13].

La hipótesis híbrida postula que los primeros virus surgirían como moléculas de ácidos nucleicos similares a los viroides actuales, los cuales se aprovecharían de las polimerasas de replicones de ARN autosuficientes. Con la aparición de las células, muchos de estos elementos genéticos acabarían integrándose en los genomas celulares, dando lugar a elementos genéticos autónomos o egoístas. A lo largo de la evolución, estos elementos genéticos egoístas fueron secuestrando genes celulares que codificarían las proteínas necesarias para formar las primeras cápsides, dando lugar a la emergencia de los primeros virus verdaderos (Figura 1).

Orígenes y evolución de los virus eucariotas

La comunidad científica ha realizado la reconstrucción de los posibles orígenes de los virus eucariotas, cuyos ancestros se remontarían a virus procariotas. Estos análisis están basados en estudios comparativos de elementos genéticos víricos y celulares, así como de proteínas. Científicos como Eugene Koonin y Mark Kurovich han postulado que los virus ADN bicatenarios eucariotas provendrían de bacteriófagos de la familia *Tectiviridae*. Los tectivirus se insertarían en múltiples ocasiones en células proto-eucariotas junto con sus hospedadoras α -proteobacterias endosimbióticas, antepasados de las mitocondrias. El genoma de los tectivirus divergiría en ADN mitocondrial y en elementos genéticos móviles. Estos elementos genéticos móviles, a través del secuestro de genes que codificaran las proteínas de la cápside, darían lugar a los ancestros de los virus ADN bicatenarios^[13].

Los virus ARN son otro de los casos más estudiados debido a que constituyen el grupo más diverso de virus eucariotas y a que poseen una gran importancia sanitaria. Los primeros virus ARN eucariotas serían virus ARN monocatenarios de polaridad positiva, dado que no existen en procariotas estos virus y a que utilizan la estrategia genómica de replicación y expresión más simple, pudiendo haber surgido por primera vez en eucariotas. A partir de estos virus surgirían al menos dos veces de manera independiente los virus ARN bicatenarios, mientras que los virus ARN monocatenarios de polaridad negativa habrían surgido de los virus ARN bicatenarios^[14].

Las interacciones que han establecido los virus ARN con sus hospedadores han llevado al desarrollo de una asociación a largo plazo, de codivergencia. Aunque se requiere de estudios más profundos, se

ha postulado que los virus ARN de vertebrados y de plantas surgieron a partir de virus ARN de artrópodos. Los artrópodos están presentes en casi todos los nichos ecológicos, manteniendo interacciones con otros organismos eucariotas como reservorios víricos y poseen una diversidad viral mayor que los virus de vertebrados y plantas^[15].

Los retrovirus son virus ARN de gran interés sanitario y evolutivo. En principio se consideraba que los retrovirus podrían haber aparecido hace aproximadamente 100 millones de años. Sin embargo, análisis filogenéticos de 36 linajes de elementos víricos endógenos en peces y anfibios extienden el origen de los retrovirus hasta el origen de los vertebrados, o antes, en los mares del periodo Ordovícico, en la era Paleozoica temprana, hace entre 460-550 millones de años^[16].

Recientes estudios sugieren que los retrovirus se originaron a partir de los retrotransposones Ty3/gitanos, elementos genéticos móviles de ADN presentes en eucariotas y que se transportan por la célula en forma de ARNm. En el pasado, retrotransposones LTR adquirirían los genes necesarios que codificasen las glucoproteínas de la envoltura, es decir, los precursores de los genes *env*. Otra hipótesis planteada es que en realidad los retrotransposones podrían haber surgido de retrovirus que perdieron los genes *env*. Sin las glucoproteínas expresadas por *env*, los retrovirus no podrían formar la envoltura ni escapar de la célula hospedadora. Es posible que los retrovirus constituyan un grupo polifilético que comparte una relación más estrecha con un linaje de los retrotransposones Ty3/gitanos^[17].

Conclusiones

Todo lo que se conoce de la naturaleza de los virus y del origen de la vida ha servido como base para estudiar los orígenes de los virus. Aunque se han establecido relaciones evolutivas entre los virus y sus hospedadores en eucariotas, el origen temprano de los virus, de los primeros virus, sigue siendo un misterio pendiente de resolución por la comunidad científica. La existencia de pruebas que refutan y corroboran todas las posibles hipótesis puede hacer posible que todas las hipótesis sean correctas, y que las distintas clases de virus pudieran surgir por diferentes rutas. En cualquier caso, todas las hipótesis han ayudado a

mejorar nuestra comprensión sobre los virus actuales.

Referencias

- [1] Borrego, J. J (2019). ¿Se comunican los virus?. *Encuentros en la Biología*, XII: 7-8.
- [2] Patel, M. R., Emerman, M. y Malik, H. S (2012). Paleovirology - Ghosts and gifts of the past. *Current Opinion in Virology*, 1: 304-309.
- [3] Feschotte, C. y Gilbert, C. (2012). Endogenous viruses: Insights into viral evolution and impact on host biology. *Nature Reviews Genetics*, 13: 283-296.
- [4] Holmes, E. C (2011). What Does Virus Evolution Tell Us about Virus Origins? *Journal of Virology*, 85: 5247-5251.
- [5] Flores, R., Sanjuán, R., Gago-Zachert, S., Elena, S. F. y Serra, P. (2014). Viroids: Survivors from the RNA World? *Annual Review of Microbiology*, 68, 395-414.
- [6] Prangishvili, D. y otros (2017). The enigmatic archaeal virosphere. *Nature Reviews Microbiology*, 15: 724-739.
- [7] McCutcheon, J. P. y Moran, N. A (2012). Extreme genome reduction in symbiotic bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, 10: 13-26.
- [8] Nasir, A., Sun, F. J., Kim, K. M. y Caetano-Anollés, G. (2015). Untangling the origin of viruses and their impact on cellular evolution. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1341: 61-74.
- [9] Nasir, A., Kim, K. M. y Caetano-Anollés, G. (2017). Phylogenetic tracings of proteome size support the gradual accretion of protein structural domains and the early origin of viruses from primordial cells. *Frontiers in Microbiology*, 8: 1178.
- [10] Schulz, F. y otros (2017). Giant viruses with an expanded complement of translation system components. *Science*, 356: 82-85.
- [11] Krupovic, M. y Koonin, E. V (2017). Multiple origins of viral capsid proteins from cellular ancestors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114: 2401-2410.
- [12] Erdmann, S., Tschitschko, B., Zhong, L., Raftery, M. J. y Cavicchioli, R. (2017). A plasmid from an Antarctic haloarchaeon uses specialized membrane vesicles to disseminate and infect plasmid-free cells. *Nature Microbiology*, 2: 1446-1455.
- [13] Koonin, E. V., Dolja, V. V. y Krupovic, M. (2015). Origins and evolution of viruses of eukaryotes: The ultimate modularity. *Virology*, 479-480: 2-25.
- [14] Dolja, V. V. y otros (2018). Origins and Evolution of the Global RNA Virome. *MBio*, 9: e02329-18.
- [15] Shi, M. y otros (2016). Redefining the invertebrate RNA virosphere. *Nature*, 540: 539-543.
- [16] Zhang, Y. Z., Wu, W. C., Shi, M. y Holmes, E. C (2018). The diversity, evolution and origins of vertebrate RNA viruses. *Current Opinion in Virology*, 31: 9-16.
- [17] Hayward, A. (2017). Origin of the retroviruses: when, where, and how? *Current Opinion in Virology*, 25: 23-27.