

# Los virus: campeones de la evolución

■ Por Jean-Louis Zeddam  
(jlzeddam@puce.edu.ec),  
Betty Yangari (bettyferye@gmail.com)  
y Katerine Orbe(kasuov@yahoo.com)

**D**urante la primera fase de la evolución de biósfera, la única forma de reproducción de los organismos vivos fue sin duda la reproducción asexual. Como hoy en día la gran mayoría de las especies se reproducen sexualmente, se podría pensar que tienen una importante ventaja sobre los organismos asexuales que son genéticamente más conservados. La fecundación es un fenómeno innovador a nivel genético, por el hecho de ser una fuente de variabilidad generada por mezclas inter e intra-cromosómicas y por mutaciones. Para los virus, la reproducción asexual es el único tipo de reproducción que les ha sido exitosa, que les ha permitido ser abundantes y permanecer en la Tierra desde hace centenares de millones de años, ocupando todos los nichos ecológicos. Dado que éste no es el único aspecto sorprendente de tan particulares entidades biológicas, vale la pena hacer un recorrido por su historia evolutiva.

## ¿De dónde vienen los virus?

El origen de los virus ha sido objeto de muchas especulaciones, pues la carencia de fósiles ha entorpecido durante mucho tiempo

la posibilidad de validar o descartar las hipótesis generadas. En la actualidad, gracias a la reciente acumulación de datos moleculares ha sido posible obtener información esencial sobre los virus.

Desde inicios del siglo XX se han formulado tres teorías: la primera considera a los virus como parásitos intracelulares degenerados, pero la ausencia de formas intermediarias, hace que en estos días esta teoría no tenga mucho sustento. La segunda plantea que los virus son reliquias de la vida pre-celular, pues algunos virus de ARN pudieron aparecer en el mundo pre-biótico (se conoce ahora que las moléculas de ARN pueden tener funciones de tipo enzimático); sin embargo, el hecho que los virus necesitan células de un hospedero para multiplicarse debilita esta hipótesis. La tercera, y más aceptada, es que los virus (al menos los que tienen un genoma de ADN de tamaño grande) serían genes o grupos de genes que se escaparon de diferentes células, los mismos que, luego de la fusión de los módulos funcionales, dieron origen a ancestros quiméricos.

Gran parte de la evolución de la vida sobre la tierra ocurrió en los océanos, por esta razón es de esperarse que los virus que infectan hoy los grandes grupos de organismos (bacterias, arqueobacterias, hongos, plantas y animales)

evolucionaron inicialmente en este medio, y junto a sus hospederos fueron colonizando la tierra.

La presencia o ausencia de similitudes que existen entre los virus que infectan a los diferentes grupos de hospederos, justifica la larga historia evolutiva de los mismos; por esta razón, no se han encontrado virus que infecten tanto a procariontes como a eucariontes. Sin embargo, se han encontrado grandes similitudes entre los virus que infectan plantas y vertebrados; existen similitudes aún más fuertes entre los virus que infectan artrópodos y vertebrados. Estos datos parecen indicar que ciertos linajes de virus evolucionaron durante mucho tiempo en los grupos de hospederos en los cuales aparecieron. Por otra parte, las semejanzas en la estructura de la cápside, el mecanismo de replicación y la organización genómica entre virus de arqueobacterias y virus de ADN de eucariontes así como, entre estos últimos y bacteriófagos, implican que los virus se encontraban en los ancestros comunes de estos grupos de hospederos. Los estudios de las secuencias genómicas virales apuntan a que los virus tengan un origen polifilético. Para complicar el cuadro, hay que mencionar que, a veces, varios genes de un mismo virus pueden tener orígenes diferentes.

## Modalidades de evolución de los virus

A pesar de no reproducirse sexualmente, los virus son capaces de evolucionar y más rápidamente que cualquier organismo vivo. En ellos se han observado diferentes fuentes de variabilidad y dado su larga historia, no es sorprendente que los virus sean muy diversos. Entre los mecanismos que generan variabilidad en los virus, destacan los siguientes:

### 1. Las mutaciones

De manera general, una mutación corresponde a la modificación brusca y duradera de la secuencia del ácido nucleico. Esta puede ser puntual o abarcar varios nucleótidos (cambio, eliminación o inserción). En los genomas virales constituidos de ARN, las tasas de mutación durante la replicación son de 1 000 a 10 000 veces más elevadas que durante la replicación del ADN en eucariontes y procariontes, lo que permite a los virus generar un gran número de variantes en cada ciclo de replicación. Por ejemplo, si consideramos que en una célula infectada con el poliovirus (el virus de ARN causante de la poliomielitis) se pueden encontrar 100 000 partículas virales, es fácil imaginar el número de variantes que se puede generar en un solo hospedero (Fig. 1). Debido a su velocidad de replicación, es decir, el número de generaciones que se pueden producir durante un cierto tiempo, los virus exhiben tasas de mutación millones de veces más rápidas que las de eucariontes. Esta capacidad se debe a la ausencia de sistemas de reparaciones de errores de la replicasa en los virus de ARN. Si esta característica se conservó, es probable que sea ventajosa para los virus, ya que no solo permite generar

variantes de genes existentes sino, también, crear nuevos genes en los otros cuadros de lectura (“Open Reading Frame” en la terminología anglosajona) de los genes virales ya existentes.

### 2. Las recombinaciones

La recombinación es uno de los mecanismos más frecuente en los virus de ARN, la cual implica un cambio de matriz (“template switching”). En algún momento, la ARN polimerasa del virus deja de copiar la cadena del ARN matriz para moverse hacia otra, generando así una molécula mosaico, cuya secuencia viene de parte de dos diferentes ARNs.

Como la diversidad no es una palabra sin sentido en el mundo de los virus, existen otras formas de recombinación, tales como una reacción de clivaje y ligación (“cleavage/ligation”) entre dos moléculas de ARN. Este fenómeno puede ocurrir no solo entre diferentes cepas virales o especies virales sino también entre secuencias de origen viral y del hospedero (aprovechando los ARN mensajeros de este último).

### 3. Las reagrupaciones

La reagrupación (Fig. 2), llamada “reassortment” en inglés, es frecuente en los virus con genomas segmentados; es decir, conformados por varios segmentos de ácidos nucleicos. La diferencia entre este mecanismo y la recombinación es que el segmento se mueve en bloque como una única pieza, mientras que en la recombinación pueden fusionarse partes de diferentes segmentos. Actualmente, se teme el apareamiento de una posible pandemia humana, pues en cerdos bi-infectados se podrían reagrupar segmentos del virus de la gripe aviar con segmentos del virus de la gripe humana, para dar origen a un virus “híbrido” muy virulento para el ser humano.

Aunque gran parte de los cambios que se generan durante la replicación tienen efectos deletéreos, en algunos casos se le confiere al nuevo genoma viral recombinante una ventaja competitiva. Poniendo el panorama más complejo, hay que resaltar que los diferentes genes en ocasiones evolucionan a velocidades diferentes (Evolución modular).

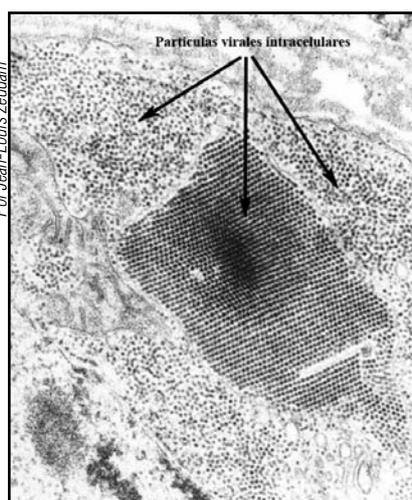


Figura 1: Microscopía electrónica de transmisión de una célula infectada por un virus isométrico de 30 nm de diámetro. Se evidencia el alto número de partículas virales en una sola célula.

## Abundancia de los virus y acción sobre la evolución de los ecosistemas

Los virus, entidades descubiertas apenas en el siglo XIX, son, sin embargo, extremadamente abundantes en todos los ecosistemas. De acuerdo a estudios recientes, los virus están presentes también en el medio acuático. Se estima que existen allí centenares de millares de especies. Sorprendentemente, en un litro de agua marina, hay un número de partículas virales (PV) 15 veces mayor al número de todos los seres humanos que habitan la Tierra. Los cálculos de las concentraciones de

PV en el océano profundo son de  $10^4$ - $10^6$  PV/ml y en las zonas costeras son de  $10^6$ - $10^8$  PV/ml. Cabe señalar que generalmente estas concentraciones son aún mayores en las zonas de agua dulce, mientras que en los hielos del Ártico y en los sedimentos puede haber varios millones de PV por gramo.

Los virus juegan un rol importante en el clima e indirectamente sobre los organismos vivos. En los medios acuáticos se identificó que los virus (parásitos celulares obligados) son los principales factores limitantes del crecimiento bacteriano y planctónico, siendo responsables de la masiva mortalidad de las poblaciones bacterianas (procariontes) y micro-algas (eucariontes) del fitoplancton. Las infecciones virales influyen en la dinámica de estas poblaciones y son agentes controladores de la biodiversidad microbiana, porque impiden que se multiplique al infinito una población de hospederos, cuando se encuentran en condiciones medioambientales favorables. Al mismo tiempo, la destrucción de las bacterias heterótrofas y fotosintéticas contribuyen a incrementar la cantidad de materia orgánica disuelta; los virus destruyen entre el 10 y 50 % de la biomasa bacteriana acuática producida diariamente. De esta manera, se limitan las emisiones de gas carbónico ( $CO_2$ ) que liberan las bacterias heterótrofas a la atmósfera. Un ejemplo de esto, es el caso del alga unicelular denominada *Emiliana huxley*. Cuando muere por infecciones virales, este organismo libera sulfuro de dimetil que, en la atmósfera, se transforma en aerosol sulfurado favoreciendo la condensación del agua; así, contribuye a la formación de nubes que limitan el efecto invernadero.

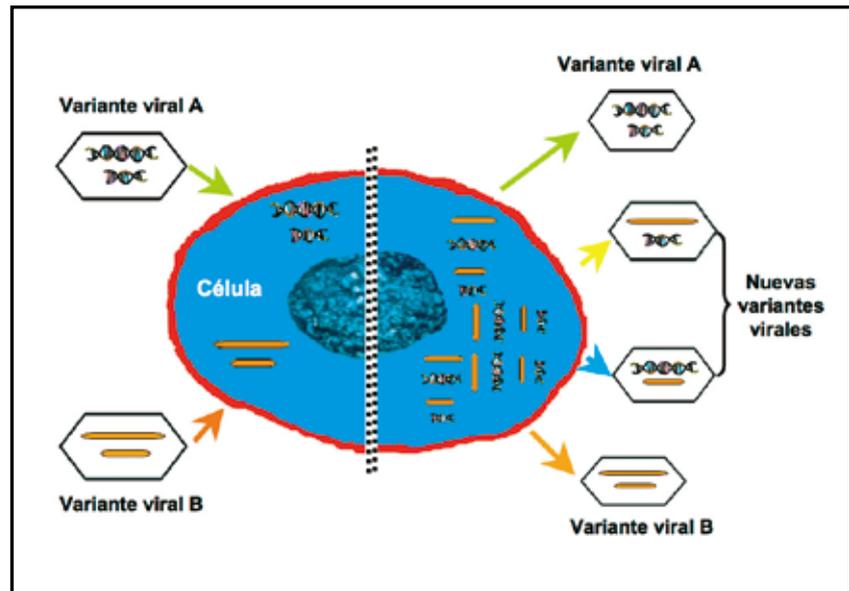


Figura 2: Esquema de la reagrupación entre fragmentos de ARN homólogos, dentro de una célula infectada por dos variantes virales.

### Generación de biodiversidad gracias a los virus

No sólo los virus evolucionan sino que son parte de la evolución y tienen un efecto acelerador sobre ella; ya que transportan constantemente pedazos de ADN que pueden llevar funciones nuevas y ventajosas. Desde hace tiempo, se ha puesto en evidencia que los bacteriófagos son vectores importantes que transfieren porciones de ADN de una bacteria a otra. Se ha observado que estos genes bacterianos captados por los virus eran funcionales en su nuevo entorno y podían ser usados para su beneficio propio (transferencia horizontal de genes de células a virus). Esta capacidad incrementa la biodiversidad global tanto de los bacteriófagos como de sus hospederos procariontes. Estos fenómenos también se dan en el caso de células eucariontes infectadas por virus.

De forma similar, existe transferencia horizontal de genes de virus a células. Se trata de un mecanismo muy importante, a través del cual aparecen nuevas funciones. Por ejemplo, sobre la base de datos moleculares concordantes

se planteó la siguiente hipótesis: el núcleo de las células eucariontes tiene como origen una estructura que viene de una relación simbiótica que se estableció entre una arqueobacteria ancestral y un virus emparentado a los actuales poxvirus. La envoltura nuclear sería el resto de la envoltura viral. En varias plantas y animales (incluido el ser humano), la mayoría del ADN genómico proviene de inserciones hechas a través de este proceso. Un ejemplo de ello, es el desarrollo del sistema inmune en ciertos vertebrados que se produjo gracias a una inserción ocurrida probablemente hace 400 millones de años.

Diferentes proteínas implicadas en la replicación y el metabolismo del ADN revelaron relaciones evolutivas entre los virus y sus hospederos. Así, la transferencia de genes entre virus y células constituye una importante fuente de innovación genética, por esto los virus deben ser considerados como actores mayores en la evolución de los genomas celulares.

Un caso muy particular se encuentra en los retrovirus endógenos (ERV) cuyo genoma tiene

la capacidad de integrarse dentro de los cromosomas de las células hospederas. En el 2004, cuando culminó la secuenciación del genoma humano, una de las grandes sorpresas encontradas por los científicos fue que una fracción muy significativa (8%) de las secuencias que no codifican por proteínas, correspondían en su mayoría a secuencias de ERV. Estas secuencias virales de diferentes tamaños no eran funcionales. Finalmente, el genoma humano apareció como un mosaico compuesto por ADN de diferentes orígenes, todos muy intrincados. Varias preguntas surgen ante este nuevo panorama: ¿desde cuándo están estas secuencias virales en nuestro genoma? Por ser tan abundantes en un organismo perfectamente funcional y no enfermo, ¿tendrán estas secuencias algún papel? Sin duda, todavía se desconocen todas las respuestas, pero al menos tenemos algunas pistas sobre ello.

La antigüedad de estas secuencias en el genoma humano deja suponer que una parte de ellas entraron en el genoma de nuestros alejados antecesores.

Se estableció que unos pedazos de este ADN originalmente exógeno, sirven como espaciadores y tienen un rol importante en la regulación de la expresión de los genes. Conociendo la función que tienen estos fenómenos de regulación en la especiación, podemos inferir que los virus participaron en la evolución tanto del ser humano como de otras especies que también tienen secuencias de ERV.

Los ERV tienen como principal característica producir varias copias que pueden integrarse en el ADN del hospedero, creando secuencias cortas repetidas en el sitio de inserción. De esta forma, los ERV están implicados en la

diversidad alélica, polimorfismos, fenómenos de recombinación y duplicación de genes. Estos procesos probablemente han sido usados para favorecer la diversidad en genes polimórficos, como los del sistema del complejo mayor de histocompatibilidad, en el cual se nota la presencia de varios ERV y sus secuencias derivadas. Los ERV estarían también implicados en la inmunosupresión transitoria, la cual ocurre durante la etapa precoz de la gestación, evitando que el embrión sea rechazado por el sistema inmune de la madre que tiene un perfil genético distinto.

De esta forma, se originó una nueva visión acerca de los virus, en la que no se los considera únicamente como patógenos de todos los grupos biológicos existentes, sino también como contribuyentes al desarrollo del genoma de muchas especies.

### **Efecto sobre la evolución de las poblaciones**

Muchas de las infecciones virales tienen un efecto drástico sobre la supervivencia de los hospederos, y de allí se afecta su evolución. Es conocido que la selección natural es influenciada por los patógenos y en particular por los virus, pues la supervivencia de un linaje de individuos depende en gran parte de la capacidad de adaptación de su sistema inmunitario. Por otro lado, los mecanismos de resistencia de los hospederos obligan a que los virus se adapten continuamente, para lograr infectar a sus hospederos con la finalidad de reproducirse. Así, existe una coevolución entre los virus y sus hospederos, en la cual la virulencia de unos o la resistencia de otros, puede ser suficientemente fuerte para eliminar a uno de los actores.

Por el contrario, una población hospedera puede obtener beneficios al ser infectada por un virus; en particular, cuando éste no produce síntomas graves. Últimamente, se ha demostrado que ratones infectados crónicamente por virus del grupo del herpes, resisten mejor a infecciones bacterianas tales como las producidas por *Yersinia pestis* (bacilo de la peste) o *Listeria monocytogenes* (agente de la listeriosis que produce meningitis y septicemia). El efecto protector inducido por la infección viral latente estimula la actividad del sistema inmunitario del hospedero, lo que limita la mortalidad del mismo durante la sobreinfección bacteriana. Tanto el ratón como el virus (que podrá multiplicarse sobre un mayor número de individuos) sacan una ventaja de esta situación. Debemos poner en perspectiva este descubrimiento y el hecho que alrededor de 85% de la población humana mundial es portadora de virus del herpes.

### **Conclusión**

Considerando estos diferentes aspectos, podemos decir que los virus son mucho más que entes perjudiciales y dañinos. Pese a su sencilla organización han tenido un tremendo éxito evolutivo y han sido parte de la evolución de los demás organismos. Por ser entidades tan abundantes que interactúan directa y estrechamente con sus hospederos, ya que sin ellos no se pueden replicar, los virus tienen un rol esencial en la ecología y evolución de la biósfera.

### **Literatura consultada**

Esteban Domingo, Robert Webster, John Holland. 1999. Origin and evolution of viruses. Academic Press, Londres, Inglaterra.



Número 10 | Quito, mayo de 2008

# Nuestra Ciencia



Pontificia Universidad Católica del Ecuador  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales