

Definir la vida: el punto de vista de los virus

Resumen

¿Están vivos los virus? Hasta hace muy poco la respuesta a esta pregunta a menudo era negativa y a los virus no se los tomaba en cuenta en las discusiones sobre el origen y la definición de la vida. Esta situación está cambiando con rapidez, después de varios descubrimientos que modificaron nuestra imagen de los virus: se ha reconocido que desempeñaron (y aún desempeñan) un papel innovador de importancia en la evolución de los organismos celulares. Se han propuesto nuevas definiciones y se discute activamente sobre la posición que ocupan en el árbol universal de la vida. A los virus ya no se los confunde más con sus viriones, sino que se los puede considerar como entes vivos complejos que transforman la célula infectada en un organismo novedoso, el virus, que produce viriones. En este trabajo sugiero definir la vida (un proceso histórico) como la modalidad de existencia de organismos (células) que codifican ribosomas y organismos que codifican cápsides (virus) y los ancestros de esos organismos. Propongo definir organismo como el conjunto de órganos integrados (moleculares o celulares) que producen individuos que evolucionan a través de la selección natural. El origen de la vida en nuestro planeta correspondería al establecimiento del primer organismo correspondiente a esta definición.

Introducción

¿Qué es la vida? Esta pregunta, formulada por Schrodinger hace sesenta años⁴⁹, sigue figurando en el orden del día. Cuando Crick afirmó que él y Watson habían descubierto "el secreto de la vida", sugirió que "la vida es el ADN", el cristal aperiódico que sabiamente había predicho Schrödinger algunos años antes del descubrimiento de la doble hélice. Desde ese entonces, los reduccionistas y los holistas se han opuesto a darle prioridad, o bien al material genético o bien a la red metabólica, para definir la vida. Se han hecho muchos intentos por encontrar una definición de la vida que pudiera ser operativa, no sólo para la vida terrícola sino para cualquier forma

por Patrick Forrester

Traducción y adaptación
Daniel Yagolkowski

Este artículo es una traducción y adaptación del artículo: Defining Life: The Virus Viewpoint. Author: Patrick Forrester. Publicado en Orig. Life Evol. Biosph. 2010. N° 40, pp: 151.160.



Profesor Patrick Forrester. Director del departamento de microbiología de Instituto Pasteur.

Fuente:
<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr>

de vida presente en el universo, una definición que nos pudiera ayudar a reconocer "vida" extraterrestre auténtica si nos encontráramos con ella algún día. En mi opinión, una definición así es, en lo esencial, tendenciosa por un prejuicio idealista, reminiscente de las ideas de Platón y Sócrates: parece entrañar que la vida es una forma ideal, de la que los ejemplos concretos de vida son diversas sombras de este ideal. Acá adoptaré el punto de vista de que, hasta ahora, la vida solamente es un fenómeno que ocurre en la Tierra, una característica de los organismos vivos terrícolas. De hecho, no existe la vida sin organismos vivos y todos los organismos vivos que se conocen en la actualidad están prosperando en el planeta Tierra. Sí, con suerte, algún día nos encontramos con amigos de otro mundo, entonces será posible definir vida en función de las propiedades en común que comparten los organismos de ambos planetas.

Por ahora, la única manera materialista de definir la vida es a partir de los objetos que exhiben esta extraordinaria propiedad: estar vivos (o haber estado vivos, una vez que tales objetos están muertos). En ese sentido está claro que la pregunta "¿Están vivos los virus?" se halla en el centro del debate. Las respuestas a esta pregunta variaron en el curso del tiempo, en función de nuestro conocimiento sobre virus y nuestra definición de vida. En el transcurso de las últimas décadas, la respuesta a menudo fue negativa y a los virus por lo usual se los relegó a la periferia del mundo de los seres vivos considerándoselos, principalmente, como curiosidades peligrosas. Se los ha considerado subproductos de la vida celular que es probable que se hubieran originado como genes que escaparon de organismos celulares. Sin embargo esta situación está cambiando con rapidez, después de varios descubrimientos que se hicieron, ya fuere por casualidad o por el esfuerzo de unos pocos pioneros, y de avances en general en la biología molecular (comprendido el resultado de la era genómica y postgenómica) que contribuyeron recientemente a la revisión del lugar de los virus en el mundo viviente. Los tiempos están cambiando y los virus, otrora considerados nada más que como subproductos de la evolución celular, ahora están en el centro de muchos debates sobre la evolución prístina de la vida en nuestro planeta ^{19,20,22,8,2,3,10,30,46,44.}

Las Partículas Virales son los Entes Biológicos que más Abundan en la Biosfera

Hace muy poco se advirtió que las partículas virales son, por lejos, los entes biológicos más abundantes de nuestro planeta⁵⁰. En verdad, en las capas superiores de los océanos son diez veces más abundantes que las células bacterianas. Esto se dedujo en la década de 1990, a partir del examen de muestras de agua por microscopía electrónica o microscopía óptica por epifluorescencia. En fecha más reciente, la abundancia y la diversidad de los virus se

confirmó por la abundancia y la diversidad de sus genes en estudios metagenómicos¹². El hecho de que los virus sean más abundantes que los blancos que atacan no debe sorprender, pues a cada especie celular individual la infectan muchas especies virales diversas (como sabemos muy bien por el caso de nuestra propia especie, *Homo sapiens*) y la infección de una sola célula siempre produce un elevado número de partículas virales. Sin embargo, los datos impresionaron a los biólogos y contribuyeron a generar una renovación del interés en la investigación sobre los virus. La ecología de los virus, el papel que desempeñan en los principales ciclos geoquímicos y en el control de la diversidad de las poblaciones son, ahora, activos campos de investigación⁵⁰.

Sorprendente Diversidad en la Morfología de las Partículas Virales

Nuestro punto de vista inicial fue el de un mundo curioso, pero monótono. Los virus (a los que se confundía con partículas virales; véase abajo) eran, en lo esencial, o bien esferas pequeñas (a veces con espinas, como en los dibujos animados de TV que presentan el virus del SIDA), o bien un extraño módulo explorador lunar (LEM, por su nombre en inglés) con cabeza, cola y, a veces, patas (como en el caso del bacteriófago T4 y los Myoviridae relacionados). Los especialistas (virólogos) estaban al tanto de la existencia de partículas virales filamentosas, o tipos pleomórficos de cápsides (como en el caso de los virus vacuna o poxvirus), pero a estos se los consideraba excepciones. Todo esto cambió ahora, con el descubrimiento, en el transcurso de estas dos décadas pasadas, de que los virus que infectan las arqueas hipertermófilas (miembros del tercer dominio de la vida; véase abajo) producen partículas virales con una morfología que es completamente diferente de la clásica estructura de cabeza y cola de los bacteriófagos⁴². Algunos de sus viriones son filamentosos, ya fuere flexibles o rígidos, que superficialmente se asemejan a los de los virus que infectan bacterias o eucariotas, pero forman familias claramente distintas (por ejemplo, todos son virus con ADN de doble filamento, mientras que todos los virus filamentosos eucarióticos son virus con ARN). Otras partículas virales exhiben morfotipos nunca vistos antes en el mundo de los virus, tales como estructuras en forma de limón o en forma de botella. El ejemplo más espectacular es el virus ATV, por su nombre en inglés (*Virus con Cola Acidianus*), cuyo virión experimenta el primer caso conocido de desarrollo extracelular²⁸ (Figura 1). Los viriones producidos por las células infectadas con ATV son partículas con forma de limón que se pueden guardar durante meses a temperatura ambiente sin que se produzca cambio alguno de su morfología. Sin embargo, no bien se las incubaba a temperatura elevada (por encima de los 70 °C) experimentan una reorganización estructural drástica, al producirse la formación de dos colas largas en extremos opuestos del cuerpo central²⁸.

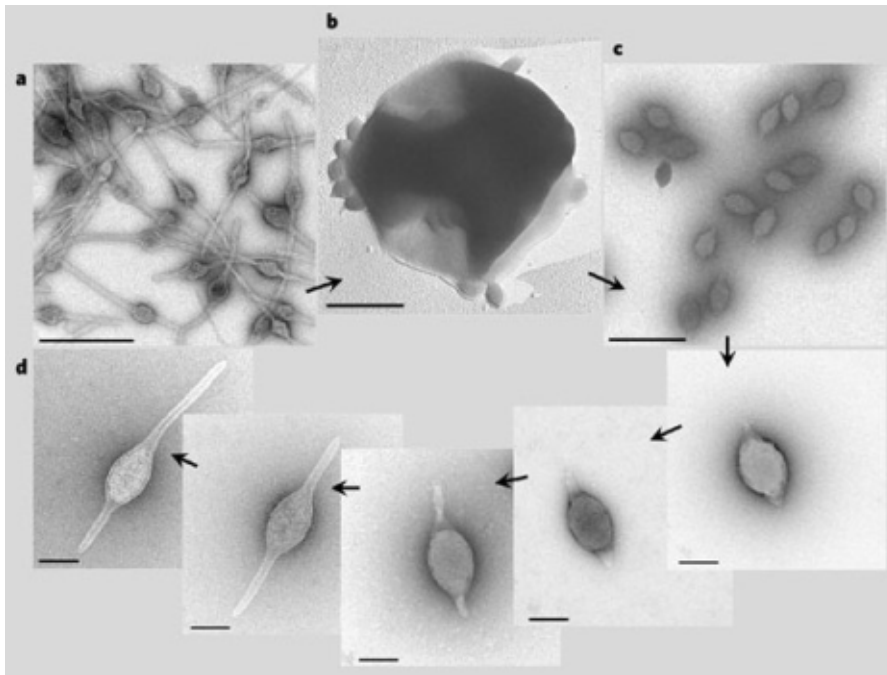


Figura 1: a) viriones de ATV en una muestra, b) viriones con forma de limón en una célula infectada, c) viriones en un medio de cultivo, dos días después de la infección, d) viriones luego de la purificación a lo largo de siete días; se ve como se sigue modificando su estructura. Las barras en las figuras a-c son de 0,5 μm , la de d es de 0,1 μm .

Fuente: foto tomada del trabajo original de Häring, Monika y colaboradores. 2005. *Virology: Independent virus development outside a host. Nature. N° 436, pp: 1101-1102.*

Una Nueva Clasificación de los Virus que se Infiere a partir del Concepto de los Tres Dominios

Los singulares virus de las arqueas, aislados de manantiales calientes y que infectan organismos que viven a temperaturas comprendidas entre 79 y 105 °C, no son tan sólo meras curiosidades. Descubrirlos llevó a revisar la clasificación de los virus y de su relación con los organismos celulares. Tradicionalmente, se los clasificó en función de la dicotomía procariota/eucariota. Históricamente, a esta división binaria del mundo viviente la propusieron, en 1962, Stanier y Van Niels, después del descubrimiento de diferencias estructurales de cuantía entre las células bacterianas y las de animales, hongos, vegetales y protistas^{47,48}. En las células bacterianas, el material genético (ADN) está presente dentro del citoplasma directamente en contacto con los ribosomas, donde al ARN mensajero se lo traduce a proteínas. En cambio, en las células de animales, hongos, plantas y protistas, el material genético se ubica en el interior de un núcleo que está separado del citoplasma por una membrana nuclear. A las células que tienen núcleo se las denominó eucariotas (núcleo verdadero), mientras que las células que no tienen núcleo se las denominó procariotas (palabra que significa antes del núcleo), lo que sugiere que aparecieron antes que los eucariotas. Esta propuesta la aceptaron con entusiasmo los biólogos celulares, pero también los precursores de la revolución de la biología molecular, en carácter de concepto novedoso dotado de un poder explicativo mucho mayor que el de la clasificación más antigua que tenía el favor de botánicos o zoólogos, tal como la de los cinco reinos de Whittaker. Por desgracia, el concepto de procariota ejerció un efecto muy negativo sobre la virología, al escindir el mundo de los virus entre aquellos que infectaban a los procariotas (bacteriófagos) y los que infectaban a los eucariotas (a los que sencillamente se

denominaba virus). De esta dicotomía se extraía la conclusión de que estas dos categorías virales tenían origen diferente: los bacteriófagos se habían originado de genomas bacterianos (o plásmidos) y los virus, de genomas de eucariotas (por ejemplo, retrovirus a partir de retroelementos). Sin embargo, en contradicción con esta hipótesis, la mayoría de las proteínas codificadas por virus (en especial aquellas que participan en la generación de réplicas de genomas virales) no tienen relación específica con las de sus hospedantes^{17,18,54,15,16,38,23}. En vez de eso, los virus que infectan hospedantes muy diferentes y que producen viriones con diversas morfologías, a veces codifican proteínas similares que no tienen su homólogo en el mundo celular^{18,20,22,50}. La importancia de estas proteínas específicas virales (proteínas virales distintivas, *sensu* Koonin y col.³⁰) se subestimó durante mucho tiempo. Como se suponía que los virus se habían originado a partir de células, se negó la existencia de genes virales reales (se pensaba que todos los genes virales se habían originado a partir de células). En vez de eso, los datos genómicos demostraron que la inmensa mayoría de los genes virales no tiene homólogos celulares, lo que indica que los genes virales representan un reservorio único de diversidad genética.

Lo sorprendente es que el concepto procariótico, propuesto en 1962, aún funciona como paradigma para la mayoría de los biólogos, más de treinta años después de que se demostrara que estaba equivocado en 1977, gracias al trabajo de Carl Woese (Figura 2) y colegas de él (a quienes que a veces se alude como la Escuela de Urbana)⁴⁰. En la década de 1970, Carl Woese aplicó las técnicas y los conceptos que surgieron de la revolución de la biología molecular de la década de 1960, para descifrar las relaciones parentales entre todos los organismos vivos. Finalmente demostró que la división del mundo viviente en procariotas y eucariotas era falaz en cuanto a clasificación natural⁵⁵. Demostró que un

Figura 2: Figura: Carl R. Woese, notable investigador recientemente fallecido (1928-2012). Foto: Don Hamerman. Fuente: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Carl_Woese.jpg



grupo de organismos a los que previamente se consideraba que eran bacterias, de acuerdo con su "fenotipo procariótico" (no tienen núcleo) no estaba, de hecho, más relacionado con las bacterias que con los eucariotas, en cuanto a sus ribosomas (de modo más preciso, con el ARN ribosómico de esos organismos). Aunque todos los ribosomas (las organelas celulares que sintetizan proteínas) son homólogos en el mundo viviente, hay tres versiones de ellos. Woese y Fox llegaron a la conclusión de que, en consecuencia, a los organismos vivos se los debía dividir en tres linajes primarios, llamados eubacterias, arqueobacterias y eucariotas⁵⁵ (Figura 3). Más adelante, Woese y sus colegas propusieron reemplazar esta nomenclatura por una nueva: bacterias, arqueas y eukarya, para evitar más confusiones entre los dos dominios procarióticos (las arqueas no son bacterias extrañas o antiguas, sino un dominio con igual estatus taxonómico respecto de las bacterias y los eukarya)⁵⁶. A esto, ahora lo corroboran la bioquímica comparativa y la genómica comparativa. Lo sorprendente es que aunque las arqueas se asemejan superficialmente a las bacterias cuando se las examina al microscopio, cuando se las analiza en el nivel molecular son mucho más parecidas a los eukarya^{19,9,27}. Por ejemplo, hay 33 proteínas ribosómicas que son comunes a los ribosomas arqueales y eucariotas, pero que están ausentes en las bacterias⁵⁴.

El descubrimiento de virus sin parangón que infectan las arqueas también corrobora el concepto de los tres dominios desde la

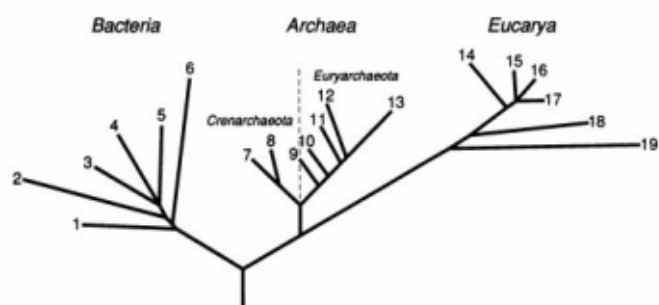


Figura 3: Árbol filogenético propuesto por Woese y colaboradores a partir del análisis del ARN ribosomal. Fuente: figura tomado del trabajo original: Woese, C.; O. Kandler y M.L. Wheelis. 1990. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. Proc. Nat. Acad. Sci. Vol. 87, N° 12, pp: 4576-4579].

perspectiva de los virus: en verdad, la mayor parte de los virus que infectan arqueas nada tienen en común con los que infectan bacterias, aunque todavía muchos virólogos los siguen considerando bacteriófagos, nada más que porque tanto las arqueas como las bacterias son procariotas (sin núcleo). Un primer paso en una clasificación natural de los virus fue, entonces, desembarazarse de la dicotomía entre bacteriófagos y virus y superponer una tricotomía viral a la tricotomía celular. Por eso, David Prangishvili y yo sugerimos clasificar los virus en tres categorías: arqueovirus, bacteriovirus y eucariovirus²⁴.

Los Virus son Antiguos y Desempeñaron un Papel de Importancia en la Evolución Biológica

Al último ancestro común de arqueas, bacterias y eukarya hoy se lo denomina LUCA (sigla en inglés de Último Ancestro Común Universal o Último Ancestro Celular Universal). La ubicua existencia de virus que infectan miembros de los tres dominios celulares es una poderosa sugerencia de que el linaje celular del LUCA y de los demás linajes celulares que vivían en ese entonces ya eran víctimas de ataques virales. De hecho es factible que los virus se originaran antes del LUCA, cuando las células aún tenían genomas constituidos por ARN y no ADN (el ADN, que es una forma de ARN modificada en forma química, solamente pudo haber aparecido después del surgimiento de proteínas complejas que tuvieran la capacidad de modificar el ARN²⁰). Si los virus ya estaban presentes en la biosfera cuando vivía el LUCA, cabría esperarse el hallazgo de algunos rasgos en común entre los virus que ahora infectan a los miembros de los diferentes dominios. Este es el caso, precisamente: en especial, algunos arqueovirus, bacteriovirus y eucariovirus comparten proteínas homólogas de la cápside o ATPasas para el envoltorio de proteínas, o ambas cosas al mismo tiempo, lo que sugiere que todos ellos evolucionaron a partir de un virus en común que existía en la época del LUCA o incluso antes^{2,1,3,31}. Sobre la base de tales rasgos homólogos de sus viriones (definidos por Dennis Bamford como la "personalidad" del virus) fue posible identificar ya tres linajes virales principales que probablemente se originaron de manera independiente antes del LUCA³. Por consiguiente, los virus son muy antiguos y la virósfera ancestral probablemente era ya diversa y abundante en tiempos del LUCA. Para explicar por qué los virus modernos son claramente diferentes de un dominio a otro (como anteriormente se hubiera visto en el caso de los virus arqueales) hemos sugerido que las tres poblaciones ancestrales de organismos celulares en el origen de los dominios modernos, al nacer seleccionaron aleatoriamente tres partes diferentes de la virósfera ancestral⁴². La presencia de unos pocos virus que tienen un origen común (con "personalidad" similar) en las tres virósferas elegidas explicaría la presencia de homología entre algunos virus que infectan diferentes dominios.

La idea de que los virus son muy antiguos y coevolucionaron con los tres linajes celulares provenientes de la época del LUCA, y aún antes, recientemente condujo a varias hipótesis que plantean que los virus desempeñaron un papel de importancia en varias transiciones evolutivas cruciales: por ejemplo, se sugirió que el ADN y las maquinarias para generación de réplicas de ADN primero se originaron en el mundo viral^{18,54,19}, que la transición, inducida por virus, de células con genomas de ARN a células con genomas de ADN desencadenó el surgimiento de los tres dominios celulares²¹, que el núcleo de las células eucariotas se originó de un virus grande con ADN^{52,5}, o, inclusive, que la presión de la selección para evitar el ingreso de viriones promovió la evolución de las paredes celulares²⁹. Todas estas hipótesis no se pueden poner a prueba con facilidad, pero descubrimientos recientes las vuelven razonables. De hecho se demostró que proteínas celulares que desempeñan un papel muy importante en organismos modernos pueden tener origen viral: por ejemplo, los análisis filogenéticos revelaron que a la polimerasa del ARN, la del ADN y la helicasa del ADN, que transcriben y hacen réplicas del ADN en las mitocondrias modernas, se las reclutó a partir de un virus que originalmente estaba integrado en el genoma de la bacteria, en el origen de las mitocondrias¹⁵. En época más reciente se demostró que a la placentación en los mamíferos le da inicio una proteína, la sincitina, a la que codifica un retrovirus integrado en los cromosomas de los mamíferos^{11,43}. Existen muchos ejemplos más del papel que los virus han desempeñado en la evolución celular reciente (para ver las revisiones sobre este tema, ir a ^{46,8,53}). Brosius escribió, por ejemplo, que "la interacción de los hospedantes con los retrovirus, retrotransposones y retroelementos es uno de los conflictos eternos que impulsan la evolución de la vida"⁸. Prangishvili y yo recientemente ampliamos el argumento de Brosius, al llegar a la conclusión de que el conflicto entre células y virus ha sido (y sigue siendo) el motor principal de la evolución de la vida²⁴.

La Naturaleza de los Virus

Durante mucho tiempo, a los virus se los definió por sus viriones, las partículas virales que se producían durante una infección. La confusión entre el virus y el virión aún es evidente, tanto en los medios de Prensa (en la TV, al virus de sida se lo muestra como una esfera con espinas: el virión) y en la bibliografía científica (cuando se afirma que en el océano los virus son diez veces más abundantes que las bacterias: con eso se quiere decir que las partículas virales son diez veces más abundantes). Como consecuencia de esta confusión, a los virus primero se los definió como entes simples (por ejemplo, con un solo tipo de ácido nucleico, como en la famosa definición de André Lwoff³⁵), sin actividad metabólica alguna. Dado que algunos viriones pueden cristalizarse, a los virus se los consideró como entes moleculares (no celulares). Al estar muchas definiciones de la vida basadas en la teoría celular "Omniae cellulae e cellula" (por ejemplo, en su disertación para el

Nobel, André Lwoff escribió un organismo está constituido por células³⁶), a los virus no se los definía, por lo usual, como organismos vivos.

A la confusión entre el virus y el virión la criticó, por primera vez, Claudiu Bandea, que consideró que la fase intracelular del ciclo de vida es la fase ontogenéticamente madura de los virus (Bandea, 1983). Tal como Bandea escribiera en un trabajo que es un hito, ... en esta fase el virus exhibe las principales propiedades fisiológicas de otros organismos: metabolismo, crecimiento y reproducción. En consecuencia, la vida es una presencia efectiva... A la propuesta de Bandea se la pasó por alto hasta hace poco, cuando el descubrimiento de los mimivirus gigantes por Didier Raoult y sus colegas^{32,45} concentró la atención de los virólogos sobre la fábrica viral. Los virus eucarióticos que hacen réplicas de sí mismos en el citoplasma forman fábricas virales localizadas complejas para hacer réplicas de su genoma y producir viriones^{39,37}. Las fábricas virales de los mimivirus son espectaculares y el tamaño de ellas es similar al del núcleo del hospedante de los virus, las amebas *Acanthameba polyphaga*⁵¹. El virión del mimivirus es, él mismo, mucho más grande que todas las partículas virales previamente conocidas (Figura 4), siendo visible al microscopio óptico y su tamaño es similar al de células pequeñas, tales como los micoplasmas. Jean-Michel Claverie señaló que la fábrica viral corresponde al verdadero organismo viral, mientras que el virión corresponde al mecanismo que utiliza el virus para propagarse de una célula a las demás y que confundir el virión con el virus sería lo mismo que confundir un espermatozoide con un ser humano¹⁰.

Cabe preguntarse por qué la confusión entre los virus y sus viriones se convirtió en un paradigma de la virología. Es probable que esto se deba a que nuestra concepción moderna de los virus se ideó, mayormente, después del trabajo sobre bacteriófagos que llevó a cabo en la década de 1950 el "grupo de los fagos" en Estados Unidos de Norteamérica y André Lwoff en Francia. En verdad, los bacteriovirus no producían fábricas

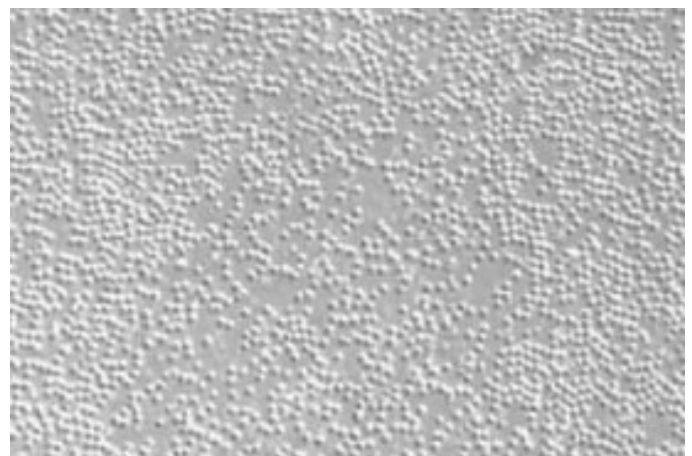


Figura 4: Partículas de mimivirus vistas al microscopio óptico de contraste (X63).
Fuente: foto tomada del trabajo original de Claverie, Jean-Marie. 2006. Mimivirus and Mimiviridae: Giant viruses with an increasing number of potential hosts, including corals and sponges. *Journal of Invertebrate Pathology*, N° 101, pp: 172-180.

virales y los virus parecían desaparecer (al ser reducidos a sus genomas) durante la fase intracelular de su ciclo de vida, fase a la que se conoce como fase de eclipse. Resulta interesante que Lwoff escribiera, cuarenta años atrás, que el virus transforma toda la célula infectada en una fábrica viral³⁶. Si tomamos en cuenta ahora que el virus y el virión no se deben confundir, esa oración de Lwoff se puede leer así: los bacteriovirus (y los arqueovirus) transforman la célula infectada en una fábrica de viriones o sea, ¡en un virus! Muchos virus líticos realmente desencadenan la degradación del genoma hospedante. En ese caso, después de la destrucción o la inactivación del genoma celular, cuando el genoma viral es el único que se expresa, en verdad se puede considerar que la célula infectada no es más una bacteria sino un virus con apariencia celular. Un buen ejemplo de esta conversión es el que proporcionan los virus de las cianobacterias (cianófagos), que codifican sus propias proteínas fotosintéticas para reemplazar las celulares en descomposición, con el objeto de obtener la energía adecuada que se necesita para la producción de viriones⁷. Así, la otrora célula cianobacteriana se convierte en virus fotosintético. Hace poco observamos el mismo tipo de conversión en el caso de un virus que infectaba un arqueobacteria hipertermófila⁶: este virus destruye el genoma de su hospedante y produce espectaculares estructuras intracelulares que rompen la envoltura de la célula para preparar la liberación de los viriones.

Si las arqueas y bacterias infectadas ciertamente se transforman en auténticos virus, es posible arribar a la conclusión de que las células eucariotas infectadas en las que las fábricas virales tomaron el control de la maquinaria celular se convirtieron en virus ellas mismas, en este caso siendo la fábrica viral el equivalente del núcleo. Al adoptar este punto de vista se debe considerar a los virus, finalmente, como organismos celulares. Son, claro está, una forma particular de organismo celular, ya que no codifican sus propios ribosomas y membranas celulares, sino que los toman prestados de las células en las que viven.

La pregunta "¿Los virus están vivos?" típicamente es una pregunta filosófica, que quiere decir que es nuestra la opción de decidir si los virus son entes vivos o no lo son. Para una cantidad cada vez mayor de evolucionistas y virólogos, es indudable que a los virus se los debe considerar entes vivos, ya que exhiben todos los rasgos típicos de la vida terrícola: están constituidos por las mismas macromoléculas que forman las células de arqueas, bacterias o eukarya y han coevolucionado con los miembros de estos tres dominios, de acuerdo con el plan de la evolución darwiniana. Asombrosamente, al reciente descubrimiento de que la fábrica de viriones de los mimivirus puede ser infectada por otro virus (sputnick) también se lo tomó como argumento a favor de la naturaleza viviente de los virus (únicamente los organismos vivos se pueden enfermar)^{33,41}. Por último, considerar a los virus

mismos como organismos celulares concilia la idea de que los virus están vivos, con la definición clásica de organismos vivos como organismos celulares³⁶. Para tomar en cuenta la idea de que los virus representan una auténtica forma de vida, Didier Raoult y yo mismo recientemente propusimos dividir el mundo viviente en dos grupos principales de organismos: los organismos que codifican ribosomas (los descendientes de los LUCA, arqueas, bacterias y eucariotas) y los organismos que codifican cápsides (los virus)⁴⁴.

¿Qué es la Vida?

Aunque las definiciones de vida han evolucionado de manera continua en función del avance de nuestros conocimientos de biología, está claro que no es una pregunta para la ciencia sino para la filosofía. Las definiciones de vida siempre se basaron, en un momento dado, sobre los antecedentes filosóficos de los científicos, así como sobre los antecedentes científicos de los filósofos. Como resultado, la respuesta a la pregunta "¿Qué es la vida?" siempre se dará dentro de un marco filosófico particular. En lo personal, aunque el materialismo dialéctico ahora pasó de moda por motivos históricos y políticos, me agrada la definición de vida que propusiera Federico Engels en el siglo XIX, en su libro póstumo, *Dialéctica de la Naturaleza*: para Engels, la vida es la modalidad de existencia de cuerpos albuminoides¹³. En la época de Engels esa fue una percepción profética para enfocar la definición de vida en las proteínas (albuminoides), si se tiene en cuenta que la naturaleza, la diversidad y el papel reales de las proteínas eran prácticamente desconocidos entonces. A primera vista, una versión moderna de esta definición podría ser: La vida es la modalidad de existencia de macromoléculas informacionales (proteínas y ácidos nucleicos). Sin embargo, la expresión "cuerpos albuminoides" pide más que eso: en los tiempos modernos, cuerpos albuminoides se podría traducir como ente físico basado sobre moléculas orgánicas, moléculas que son producidas por entes vivientes como, digamos... un organismo. Así que me gustaría dar la siguiente definición de vida: La vida es la modalidad de existencia de los organismos vivos. Si tan sólo se toma en cuenta la vida terrícola actual, se podría llegar a la conclusión de que la vida es la modalidad de existencia de organismos que codifican ribosomas y cápsides (REO y CEO, por sus siglas en inglés). No obstante nos gustaría llegar a una definición que también incluyera la vida terrícola antigua (antecesores de los modernos REO y CEO), en especial dentro del marco de discusión sobre el origen de la vida. Así que la pregunta perdura: ¿Qué es un organismo viviente?. Según Lwoff³⁶ un organismo es un sistema integrado de estructuras y funciones interdependientes.

Definiré aquí a un organismo vivo como al ente formado por la integración funcional de varios órganos, correspondientes a la estructura y las funciones de la definición de Lwoff. Por analogía

con los organismos multicelulares que están compuestos por varios órganos (piel, hígado, cerebro y demás), a los organismos unicelulares se los puede definir como compuestos por varias máquinas moleculares o estructuras metabólicas, o ambas cosas a la vez (redes metabólicas, ribosomas, replicones, membranas y demás). Así, a un organismo vivo se lo puede definir como colección de órganos integrados (máquinas/estructuras moleculares) que producen individuos que evolucionan a través de la selección natural.

Los virus más simples codifican dos órganos diferentes, un replicón, que permite la multiplicación del genoma, y una cápside, es decir una estructura compleja que no sólo permite proteger el genoma viral en el espacio extracelular, sino que también interviene en los mecanismos de ingreso y egreso de viriones hacia el interior y el exterior de la célula. Todos los virus codifican mecanismos sofisticados para desviar los órganos de las células infectadas, de manera tal que estos órganos se vuelven parte del organismo viral durante la infección.

Se puede intentar el uso de nuestra definición de organismos para aproximarse al problema del origen mismo de la vida. Todas las células modernas que descienden del LUCA y los virus de

ellas son organismos complejos y el LUCA mismo fue el producto de una larga historia (para ver una reseña reciente, ir a ²³). En verdad, la vida misma existía antes del surgimiento de cápsides y ribosomas. Este es el motivo por el que incluí los ancestros del LUCA en mi definición de vida. En algún momento habría que imaginar la naturaleza de las células primitivas para incluir sus rasgos en nuestra definición. El instante preciso en que se originó la vida corresponde a la aparición de los primeros individuos formados por, cuando menos dos, órganos moleculares integrados (tal vez una red metabólica primitiva y una membrana) que coevolucionaban a través de la selección natural.

Aunque la definición de vida es una cuestión filosófica, la elección de una definición ejerce gran influencia sobre la definición de programas científicos. La definición de vida que se propone aquí entraña que la meta de la biología debería ser explorar y entender en forma exhaustiva (a través de la combinación de enfoques reduccionistas e integradores) la modalidad de existencia de los organismos vivos y entender su historia (al ser la evolución la piedra angular de la biología). Por sobre todo, un programa para estudiar "el origen de la vida" debe concentrarse en buscar, teórica y experimentalmente, los mecanismos que condujeron al surgimiento de los primeros organismos vivos en nuestro planeta.

Referencias Bibliográficas

Nota: la bibliografía de la sección «Traducciones» es citada y reproducida tal cual figura en el artículo original.

- Baker ML, Jiang W, Rixon FJ, et al. Common ancestry of herpes viruses and tailed DNA bacteriophages. *J Virol*. 2005;79:14967–14970.
- Bamford DH. Do viruses form lineages across different domains of life? *Res Microbiol*. 2003;154:231–236.
- Bamford DH, Grimes JM, Stuart DI. What does structure tell us about virus evolution? *Curr Opin Struct Biol*. 2006;15:655–663.
- Banda C. *J Theor Biol*. 1983;105:591–602.
- Bell PJ. Viral eukaryogenesis: was the ancestor of the nucleus a complex DNA virus? *J Mol Evol*. 2001;53:251–256.
- Bizet A, Karlsson EA, Ekefjård K, Prevost MC, Forterre P, Tenaillon O, Bernander R, Prangishvili D (2009) A Unique Virus Release Mechanism in Archaea. *Proc Natl Acad Sci*, in press.
- Bragg JG, Chisholm SW. Modeling the fitness consequences of a cyanophage-encoded photosynthesis gene. *PLoS ONE*. 2008;3(10):e3550.
- Brosius J. The contribution of RNAs and retroposition to evolutionary novelties. *Genetica*. 2003;118:99–116.
- Cavicchioli R (2007) *Archaea: molecular and cellular biology*. ASM.
- Claverie JM. Viruses take center stage in cellular evolution. *Genome Biol*. 2006;7:110.
- Parseval N, Heidmann T. Human endogenous retroviruses: from infectious elements to human genes. *Cytogenet Genome Res*. 2005;110:318–332.
- Edwards RA, Rohwer F. Opinion: viral metagenomics. *Nat Rev Microbiol*. 2005;3:504–510.
- Engels F. *Dialectics of nature*, 1–410. London: Wellred; 1883.
- Filée J, Forterre P. Viral proteins functioning in organelles: a cryptic origin? *Trends Microbiol*. 2005;13:510–513.
- Filée J, Forterre P, Sen-Li T, et al. Evolution of DNA polymerase families: evidences for multiple gene exchange between cellular and viral proteins. *J Mol Evol*. 2002;54:763–773.
- Filée J, Forterre P, Laurent J. The role played by viruses in the evolution of their hosts: a view based on informational protein phylogenies. *Res Microbiol*. 2003;154:237–43.
- Forterre P. New hypotheses about the origins of viruses, prokaryotes and eukaryotes. In: Thanh Vân JK, Mounolou JC, Schneider J, Mc Kay C, editors. *Frontiers of life*. Gif-sur-Yvette: Edition Frontières; 1992. pp. 221–234.
- Forterre P. Displacement of cellular proteins by functional analogues from plasmids or viruses could explain puzzling phylogenies of many DNA informational proteins. *Mol Microbiol*. 1999;33:457–465.
- Forterre P. The origin of DNA genomes and DNA replication. *Curr Opin Microbiol*. 2002;5:525–532.
- Forterre P. The two ages of the RNA world, and the transition to the DNA world: a story of viruses and cells. *Biochimie*. 2005;87:793–803.
- Forterre P. 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*. 2006a;103:3669–3674.
- Forterre P. The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions. *Virus Res*. 2006b;117:5–16.
- Forterre P, Gribaldo S. The origin of modern terrestrial life. *HFSP J*. 2007;1:156–168.
- Forterre P, Prangishvili D (2009) The great billion-year war between ribosome- and capsid-encoding organisms (cells and viruses) as the major source of evolutionary novelties. *Proc NY Acad Sci*, 1178:65–77.
- Forterre P, Brochier C, Philippe H. Evolution of the Archaea. *Theor Popul Biol*. 2002;61:409–422.
- Forterre P, Gribaldo S, Gabelle D, Serre MC. Origin and evolution of DNA topoisomerases. *Biochimie*. 2007;9:427–46.
- Garrett R, Klenk HP (2007) *Archaea: evolution, physiology and molecular biology*. Blackwell.

28. Häring M, Vestergaard G, Rachel R, Chen L, Garrett RA, Prangishvili D. Virology: independent virus development outside a host. *Nature*. 2005;436:1101–1102.
29. Jalasvuori M, Bamford JKH. Structural co-evolution of viruses and cells in the primordial world. *Orig Life Evol Biosph*. 2008;38:165–181.
30. Koonin EV, Senkevich TG, Dolja VV. The ancient Virus World and evolution of cells. *Biol Direct*. 2006;9:1–29.
31. Krupovic M, Bamford DH. Virus evolution: how far does the double beta-barrel viral lineage extend? *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:941–948.
32. Scola B, Audic S, Robert C, et al. A giant virus in amoebae. *Science*. 2003;299:2033.
33. Scola B, Desnue C, Pagnier P, et al. The virophage, a unique parasite of the giant Mimivirus. *Nature*. 2008;455:100–104.
34. Lecompte O, Ripp R, Thierry JC, Moras D, Poch O. Comparative analysis of ribosomal proteins in complete genomes: an example of reductive evolution at the domain scale. *Nucleic Acids Res*. 2002;30:5382–5390.
35. Lwoff A. The concept of virus. *J Gen Microbiol*. 1957;17:239–253.
36. Lwoff A. Principles of classification and nomenclature of viruses. *Nature*. 1967;215:13–14.
37. Miller S, Krijnse-Locker J. Modification of intracellular membrane structures for virus replication. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:363–374.
38. Miller ES, Kutter E, Mosig G, Arisaka F, Kunisawa T, Rieger W. Bacteriophage T4 genome. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003;67:86–156.
39. Novoa RR, Calderita G, Arranz R, Fontana J, Granzow H, Risco C. Virus factories: associations of cell organelles for viral replication and morphogenesis. *Biol Cell*. 2005;97:147–172.
40. Pace NR. Time for change. *Nature*. 2006;441:289.
41. Pearson H. Virophage' suggests viruses are alive. *Nature*. 2008;454:677.
42. Prangishvili D, Forterre P, Garrett RA. Viruses of the Archaea: a unifying view. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4:837–848.
43. Prudhomme S, Bonnaud B, Mallet F. Endogenous retroviruses and animal reproduction. *Cytogenet Genome Res*. 2005;110:353–364.
44. Raoult D, Forterre P. Redefining viruses: lessons from Mimivirus. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:315–319.
45. Raoult D, Audic S, Robert C, et al. The 1.2-megabase genome sequence of Mimivirus. *Science*. 2004;306:1344–1350.
46. Ryan RF. Viruses as symbionts. *Symbiosis*. 2007;44:11–21.
47. Sapp J. The prokaryote-eukaryote dichotomy: meanings and mythology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69:292–230.
48. Sapp J. Two faces of the prokaryote concept. *Int Microbiol*. 2006;9:163–172.
49. Schrödinger E. What is life? The physical aspect of the living cell. Cambridge: Cambridge University Press; 1944.
50. Suttle CA. Marine viruses—major players in the global ecosystem. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:801–812.
51. Suzan-Monti M, Scola B, Barrassi L, et al. Ultrastructural characterization of the giant volcano-like virus factory of *Acanthamoeba polyphaga* Mimivirus. *PLoS ONE*. 2007;2:e328.
52. Takemura M. Poxviruses and the origin of the eukaryotic nucleus. *J Mol Evol*. 2001;52:419–425.
53. Villarreal LP. Viruses and the evolution of life. Washington: ASM; 2005.
54. Villarreal LP, DeFilippis VR. A hypothesis for DNA viruses as the origin of eukaryotic replication proteins. *J Virol*. 2000;74:7079–7084.
55. Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: the primary kingdoms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977;74:5088–5090.
56. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eukarya. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:4576–4579.

TRADUCCIONES

Traductor
Daniel Yagolkowski

dyagol@yahoo.com.ar