

VIRUS COMO MODELO EN BIOLOGÍA

ESTEBAN DOMINGO

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM)
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas

Dirección para la correspondencia: Esteban Domingo. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM). C/ Nicolás Cabrera, 1, Campus de Cantoblanco. 28049 Madrid. Tel.: 911 964 540. Correo electrónico: edomingo@cbm.uam.es.

RESUM

D'ençà de l'aparició de la biologia molecular a mitjan segle *xx*, els virus han estat molt emprats com a sistemes d'estudi i han permès establir gran part dels principis que regeixen aquesta disciplina. Els treballs en virologia han contribuït a establir no solament les bases moleculars de l'organització dels genomes, sinó també els programes d'expressió gènica que conformen les característiques fenotípiques dels organismes. En els darrers temps, els virus han esdevingut també models adequats per adreçar qüestions biològiques com l'evolució i la complexitat. En aquesta revisió es resumeixen les principals característiques que defineixen els virus com a entitats biològiques i es revisen les principals contribucions de l'estudi dels virus al coneixement biològic.

Paraules clau: virus, virologia, bacteriòfag, genoma de RNA.

VIRUSES AS A MODEL IN BIOLOGY

SUMMARY

Since the advent of molecular biology in the mid-twentieth century, viruses have been used as systems of study and contributed to the establishment of most principles governing the discipline. The work in virology has contributed not only to establish the molecular organization of genomes but also the gene expression programs that make up the phenotypic characteristics of organisms. Recently, viruses have also become suitable models to address issues such as biological evolution and complexity. This review summarizes the main characteristics that define viruses as biological entities and the main contributions of virology to biological knowledge.

Key words: virus, virology, bacteriophage, RNA genome.

LA NATURALEZA DE LOS VIRUS Y POR QUÉ ATRAJERON A LOS PIONEROS DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

Hasta mediados del siglo XIX no se había hecho ninguna distinción entre las bacterias y otros agentes tóxicos, a pesar de que éstos se caracterizaban por no aumentar su concentración en los tejidos de las personas afectadas (*virus* significa 'veneno'). Había una gran reticencia a considerar que los procesos infecciosos pudieran estar asociados a agentes infecciosos distintos de las bacterias (al igual que ocurrió durante el final del siglo XX con los priones). A finales del siglo XIX se realizaron las primeras observaciones que sugerían que había enfermedades transmisibles que podrían relacionarse con agentes de tamaño inferior al de las bacterias. Fueron F. Loeffler y P. Frosch quienes identificaron el agente causal de la fiebre aftosa o glosopeda y M. W. Beijerinck quien identificó el agente del mosaico del tabaco, resultados que fueron publicados en 1889. En estos estudios pioneros sus autores demostraron que los agentes infecciosos pasaban a través de filtros que retenían a las bacterias y que su amplificación en los animales o plantas infectados era incompatible con la acción de una sustancia tóxica de concentración constante en función del tiempo.

Hitos importantes que siguieron al descubrimiento de los virus como un nuevo tipo de agente infeccioso fueron desvelar el origen vírico de un tumor maligno en los pollos por P. Rous en 1911, el descubrimiento de los bacteriófagos (virus que infectan bacterias) de modo independiente por F. W. Twort en 1915 y F. d'Hérelle en 1917, la etiología vírica de un tipo de cáncer de mamífero por R. E. Shope en 1933, la cristalización del virus del mosaico del tabaco por W. M. Stanley en 1935 y el reco-

nocimiento de que éste y otros virus de plantas contenían tanto proteína como ácido nucleico, en publicaciones por F. C. Bawden y N. W. Pirie en 1937 y 1938.

Tras estos primeros avances irrumpió en la escena M. Delbrück, que junto a otros científicos que eran físicos de formación, se sintió atraído por los virus como objeto de estudio. Su curiosidad residía en averiguar si los procesos de multiplicación inherentes a los sistemas vivos ocultaban algún mecanismo molecular distinto de los propuestos hasta entonces por la física y la química. Delbrück describió el ciclo replicativo de bacteriófagos en 1940 y A. D. Hershey y M. Chase propusieron en 1952 que la molécula infecciosa era el DNA y no la proteína de las partículas víricas. Este último experimento contribuyó a establecer definitivamente que el DNA era el material hereditario. El descubrimiento de la estructura en doble hélice del DNA sugirió un mecanismo de replicación del material genético e inmediatamente los bacteriófagos de DNA se convirtieron en objetos ideales para estudios básicos sobre multiplicación y expresión (que incluía transcripción y traducción) del material genético. Ello representó, a mediados del siglo XX, el nacimiento de lo que hoy conocemos como biología molecular.

Los orígenes de la biología molecular y las grandes contribuciones de Delbrück y su equipo se describieron en un libro titulado *Phage and the origins of molecular biology*, editado por J. Cairns, G. S. Stent y J. D. Watson (Cold Spring Harbor Laboratory for Quantitative Biology, 1966), libro del cual se editó una versión ampliada en 1992 (Cairns *et al.*, 1992). Este libro contiene artículos altamente informativos sobre la primera gran aportación de los virus como sistemas modelo para las ciencias biológicas en general: el origen de la biología molecular en la que se basan la biotec-

nología y la medicina molecular practicadas actualmente.

LOS VIRUS EN EL ORIGEN Y EL DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

En su capítulo introductorio del libro *Phage and the origins of molecular biology*, G. S. Stent relató el impacto que tuvo el libro *¿Qué es la vida?* de E. Schrödinger, publicado en 1944. En esta obra concisa, Schrödinger planteaba la incapacidad mostrada por la física y química de aquel entonces para explicar cómo los seres vivos podían evitar la tendencia que tiene la materia a decaer hacia un equilibrio con aumento de desorden (entropía). Se preguntaba cuál podría ser la naturaleza de un material genético capaz de mantener su información durante eones. Propuso que los cromosomas debían estar formados por «cristales aperiódicos» compuestos por un número limitado de elementos isoméricos cuya sucesión representaba el código genético. Estas reflexiones llevaron al convencimiento de que mientras toda la materia debía regirse por las leyes de la física, no podía descartarse que la vida implicara otras leyes de la física a la sazón desconocidas. Años después, quedó claro que la perpetuación del material genético se basaba en el reconocimiento de nucleótidos mediante enlaces químicos bien caracterizados anteriormente (puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas), todo ello presidido por las mismas leyes de la física y de la química que rigen el comportamiento de todos los objetos que conocemos. Lo que diferencia lo «vivo» de lo «no vivo» son niveles de organización y de interacción entre sistemas organizados, pero no las bases físicas que determinan las interacciones entre átomos y moléculas, que son universales. No obs-

tante, como explica Stent, la idea romántica de que el estudio de los genes podía desvelar otras leyes de la física fue la que fascinó a los físicos que contribuyeron al progreso de las ciencias biológicas.

Los virus bacterianos estudiados por Delbrück y sus asociados, en particular A. D. Hershey y S. E. Luria, eran virus que contienen DNA como material genético. En las décadas siguientes estos virus de DNA permitieron desentrañar los procesos básicos de mantenimiento y expresión de la información genética. Estos procesos pueden dividirse en replicación del DNA, su transcripción a RNA y la traducción de éste a proteínas sobre las que se construye el entramado metabólico que conforma los rasgos fenotípicos de cada organismo. Por lo tanto, el flujo de información genética esquematizado como DNA → RNA → proteínas y el principio de que un gen corresponde a una proteína fueron establecidos gracias al trabajo con bacteriófagos con DNA como material genético. Pero, como suele ocurrir frecuentemente en biología, ni el llamado dogma de la biología molecular, es decir, el flujo unidireccional DNA → RNA, ni la correspondencia un gen - una proteína son estrictamente universales. Los virus también jugaron un papel clave en desvelar las excepciones a esos «dogmas» y, con ello, abrieron nuevos campos en la biología del siglo xx.

VIRUS CON RNA. RETROSCRIPTASA Y EL NACIMIENTO DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

A final de la década de 1950, T. Loeb y N. D. Zinder buscaban en aguas residuales de los alcantarillados de la ciudad de Nueva York bacteriófagos específicos para *Escherichia coli* «masculinos», es decir, posee-

dores del factor F. El segundo fago que obtuvieron, denominado *f2*, resultó contener RNA como material genético (Loeb y Zinder, 1961). Este bacteriófago y otros que fueron aislados en años posteriores, como fueron los fagos MS2 y Q β , resultaron clave para estudiar la replicación de RNA, la síntesis de proteínas a partir de RNA heteropoliméricos y el desarrollo de la mutagénesis dirigida como procedimiento de genética inversa. Las primeras investigaciones con bacteriófagos con RNA fueron recopiladas también en un libro editado por el laboratorio de Cold Spring Harbor (Zinder, 1975).

En 1962, D. Nathans y su equipo demostraron la traducción (producción de proteínas) *in vitro* del RNA de bacteriófagos y en 1965 el grupo de S. Spiegelman pudo multiplicar (replicar) el RNA del bacteriófago Q β *in vitro* con la enzima vírica purificada a partir de extractos de *E. coli* infectada (Spiegelman *et al.*, 1965). Tras una virulenta controversia con el grupo de Spiegelman, C. Weissmann demostró que la replicación del bacteriófago Q β tenía lugar a través de una cadena de RNA de polaridad complementaria a la polaridad del RNA contenido dentro de la partícula vírica. Al RNA de la partícula vírica que puede traducirse para dar proteínas se le denomina *RNA de banda positiva* y a su complementario *RNA de banda negativa*. De este modo, Weissmann demostró que el proceso de replicación de DNA y de RNA seguía la misma pauta, a través de cadenas de ácido nucleico de polaridad complementaria (Feix *et al.*, 1968). La elucidación de la estrategia replicativa de los bacteriófagos con RNA como material genético hizo pensar que mecanismos parecidos podían presidir la replicación de los virus RNA que infectaban animales y plantas. Entre ellos, estaban patógenos tan importantes como los virus de la gripe, el sarampión o la poliomielitis y también al-

gunos virus tumorales como el virus de la mieloblastosis aviar o el virus del sarcoma de Rous, productores de tumores. De nuevo, una posible generalización de un esquema de replicación de RNA no se pudo confirmar.

Una transición extraordinariamente influyente en las ciencias biológicas tuvo lugar cuando en el año 1970 H. M. Temin y S. Mizutani, y de modo independiente D. Baltimore, demostraron la presencia en virus RNA tumorales de una enzima capaz de copiar RNA en DNA. A esta enzima se denominó *transcriptasa inversa* o *retrotranscriptasa* porque revertía el sentido que hasta entonces se consideraba universal para la transferencia de información genética (Baltimore, 1970; Temin y Mizutani, 1970). El descubrimiento de la retrotranscriptasa fue importante en varios aspectos: *a*) contradujo el dogma de la biología molecular de que la información genética debía transferirse siempre de DNA a RNA; *b*) permitió establecer un mecanismo de transformación celular (conversión de una célula normal en cancerosa) por inserción de material genético viral en el DNA celular, y *c*) abrió la posibilidad de copiar RNA celulares en DNA, una molécula más estable y susceptible de ser manipulada enzimáticamente. El DNA copiado mediante retrotranscripción, denominado *cDNA*, puede ser fragmentado mediante enzimas de restricción (que reconocen secuencias específicas de DNA) y ligado a otros DNA mediante enzimas denominadas *DNA ligasas*. El descubrimiento de la retrotranscriptasa permitió aplicar todo el potencial de la enzimología de alteración del DNA a moléculas que en la naturaleza se encontraban solo en forma de RNA. Esta nueva enzima hizo posible utilizar la ingeniería genética con cualquier tipo de ácido nucleico.

La copia de RNA mensajeros codificantes de proteínas de interés biológico en

DNA y su ensamblaje en vectores de expresión (de tipo vírico o plasmídico) propició la aplicación industrial de la ingeniería genética. Sustancias como la hormona de crecimiento, varios tipos de interferón o la insulina pudieron ser expresados en grandes cantidades primero en células procarionóticas y posteriormente también en células eucarióticas. Ello aumentó espectacularmente tanto el número de medicamentos como las cantidades disponibles para intervenciones terapéuticas. Actualmente el uso de las retrotranscriptasas víricas se ha convertido en una rutina tanto como herramienta de trabajo en genética molecular como para aplicaciones biotecnológicas de índole muy variada.

El descubrimiento de las retrotranscriptasas víricas también alumbró una revolución conceptual en la que nos hallamos inmersos en la actualidad. Su inicio se podría situar en la formulación de la hipótesis del protovirus por H. M. Temin en 1971 (Temin, 1971). En ella Temin propuso un papel de la retrotranscripción en el desarrollo de los organismos y en carcinogénesis no inducida por virus. Resultados obtenidos en años posteriores confirmaron plenamente la existencia en la gran mayoría de células de elementos genéticos parecidos a los retrovirus, que constituyen uno de los mecanismos moleculares más extendidos de generación de diversidad celular. Los retroelementos son abundantes en el genoma de los vertebrados y de los invertebrados. Se considera que pueden ser los ancestros de los retrovirus actuales. Los análisis de la secuencia del genoma humano han permitido establecer la escalofriante conclusión de que el 40 % del genoma humano está compuesto o bien de elementos móviles (de tipo vírico o no vírico) o de sus reliquias. Los retroelementos celulares pueden enmarcarse dentro de una amplia categoría de elementos genéticos móviles

capaces de actuar como agentes mutadores y como promotores de transferencia horizontal de genes. A su vez, los descubrimientos sobre la actividad biológica de los elementos móviles deben situarse entre un conjunto de observaciones que se iniciaron hacia la segunda mitad del siglo xx y que se refieren a la inesperada diversidad de los sistemas biológicos, incluidos los virus. En la gran revolución sobre el reconocimiento de la diversidad biológica de la biosfera, los virus están teniendo un papel clave en dos aspectos: como sujetos de diversidad (véase más adelante) y como promotores de diversidad, básicamente como agentes de transferencia lateral de genes.

La integración de material genético de virus en el de la célula no se restringe al caso de virus tumorales. Los bacteriófagos atemperados originan bacterias lisogénicas en cuyo cromosoma se inserta el DNA vírico. Relacionados con ellos, los bacteriófagos transductores pueden retener funciones del hospedador cuando se activan para formar partículas víricas. Ahora sabemos por estudios de genómica que la transducción es un fenómeno muy frecuente en ambientes naturales, y se ha estimado que unos 10^{31} virus bacterianos infectan 10^{24} bacterias ¡cada segundo! Este tipo de intercambio de genes parece ser tan abundante entre los procarionotas como entre los eucariotas.

GENES INTERRUMPIDOS: PROCESAMIENTO Y UNIÓN DE RNA

En los eucariotas las zonas codificantes de proteína en el DNA son discontinuas y tras la síntesis del RNA se descartan regiones internas del RNA (denominadas *intrones*) y se unen las zonas de RNA llamadas *exones* para producir el RNA mensajero

maduro. Al conjunto de modificaciones que sufre un transcrito primario hasta dar los RNA mensajeros activos se le denomina *procesamiento del RNA*. P. Sharp y R. Roberts demostraron que los RNA mensajeros tardíos de adenovirus (producidos tarde tras la infección) están codificados por cuatro secuencias distintas del DNA genómico del virus. Estas observaciones explicaron la organización del DNA codificante de proteínas en exones e intrones y abrieron el camino para estudiar el procesamiento de los RNA precursores, un fenómeno general para células eucarióticas (Berget *et al.*, 1977; Chow *et al.*, 1977). La mayoría de reacciones de procesamiento de RNA fueron descubiertas en sistemas víricos. Así, la presencia de un *cap* se documentó por primera vez con RNA mensajeros de reovirus y del virus de la vacuna (*vaccinia virus*) y la presencia de una secuencia de poliadenina en el extremo 3' de RNA mensajeros se demostró por primera vez con el virus de la vacuna.

La división de los genes en exones e intrones permite un procesamiento diferencial y la síntesis de distintas proteínas a partir de la misma secuencia de DNA cromosómico. Además, la separación del DNA y su correspondiente RNA en intrones y exones tiene muchas implicaciones para la evolución de los eucariotas y de sus virus. Los intrones aportan regiones en las que el DNA puede romperse y trasladarse a otro DNA receptor, sin afectar a la proteína codificada por los exones correspondientes. Esta organización favorece procesos de recombinación por los que se pueden juntar dominios de proteínas distintas y ampliar el repertorio de productos de expresión sobre los que puede actuar la selección. Asimismo, se piensa que la presencia de intrones ha podido facilitar la transferencia de información genética entre células y virus.

VIRUS COMO MODELO EN INMUNOLOGÍA

La vacunación ha representado el método más eficaz para la prevención de enfermedades infecciosas. Aunque su origen fue totalmente empírico, el estudio de las bases de su efectividad permitió desarrollar conocimientos básicos en el campo de la inmunología. Las primeras vacunas se aplicaron a prevenir enfermedades víricas, como la vacuna frente a la viruela desarrollada por E. Jenner en 1796. Una campaña internacional de vacunación permitió declarar a todo el planeta libre de viruela en mayo de 1980. Asimismo, en 1885 L. Pasteur produjo la primera vacuna contra la rabia, una enfermedad vírica que sigue siendo endémica en zonas poco desarrolladas de nuestro planeta [como revisión del impacto de la vacunación en sus aspectos históricos, sociológicos y científicos, véase Bloom y Lambert, 2003].

Otras áreas de la inmunología han basado su progreso en el empleo de virus como modelo de interacción entre un patógeno y un organismo. Quizás uno de los virus más representativos es el virus de la coriomeningitis linfocitaria del ratón (LCMV). En su excelente monografía sobre arenavirus, M. B. A. Oldstone revisó varios hitos de la inmunología en los que el LCMV tuvo una participación decisiva, y se refirió al LCMV como la «piedra Rosetta» para desvelar fenómenos importantes en virología e inmunología. Entre ellos, destaca la primera descripción de enfermedad inmunopatológica asociada a virus, el papel del timo en la respuesta inmunitaria, o el descubrimiento de células T citotóxicas y la restricción con los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC). Oldstone también cita la generación de células memoria del sistema inmunitario o el papel del LCMV en la caracterización de altera-

ciones funcionales de las células que pueden producir enfermedad en ausencia de destrucción citolítica de las células en los tejidos afectados (Oldstone, 2002).

Varios de los conceptos surgidos de investigaciones con LCMV y otros virus han servido de base para la caracterización de fenómenos generales en inmunología (mecanismos moleculares de escape a anticuerpos y a células citotóxicas, enfermedad asociada a complejos inmunitarios, enfermedades hormonales y neurológicas, etc.). Asimismo, el LCMV fue uno de los primeros virus para los que se caracterizaron cambios biológicos importantes asociados a variantes surgidas *in vivo*. Ello se enmarca en el problema general de la rápida variación viral y su impacto médico, que se resume en la sección siguiente.

LOS VIRUS COMO MODELOS EN EVOLUCIÓN: CUASIESPECIES Y DIVERSIDAD BIOLÓGICA

Como se ha mencionado en una sección anterior, uno de los descubrimientos más espectaculares realizados durante la segunda mitad del siglo xx, y que en cierto modo sigue creciendo en impacto en el momento de escribir este artículo, es el de la gran diversidad genética y fenotípica de todos los organismos que constituyen la biosfera. Esta diversidad incluye diferencias entre individuos de una misma especie y se observa tanto entre organismos pluricelulares con distintos grados de diferenciación como en unicelulares y en sistemas genéticos subcelulares, incluidos los virus. También en este campo de la biología los virus están haciendo aportaciones clave para entender los orígenes y el mantenimiento de la diversidad biológica.

Los virus con RNA como material genético que hicieron posible el sistema de re-

plicación *in vitro* de RNA del bacteriófago Q β (resumido más arriba) aportaron también evidencia experimental en apoyo de la teoría de cuasiespecies. Esta teoría de evolución molecular fue propuesta inicialmente por M. Eigen y P. Schuster para explicar la autoorganización y adaptabilidad de los replicones primitivos que muy probablemente ocuparon un «mundo de RNA» en las primeras fases de la evolución de la vida (Eigen, 1971; Eigen y Schuster, 1979). Trasladado a los virus RNA (que incluyen patógenos tan importantes como son el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la gripe o los virus de las hepatitis A y C), que coexisten actualmente con nuestra biosfera celular, el concepto de cuasiespecies se refleja en que cada aislado de un virus es distinto de otro y, más importante, que cada población vírica está formada por un espectro de mutantes en vez de un genoma con una secuencia nucleotídica definida. Un virus RNA puede definirse solamente de modo estadístico pero su composición es inherentemente indeterminada (Domingo *et al.*, 2001, 1978).

La principal fuerza que subyace a la dinámica de cuasiespecies (es decir, continua variación, competición y selección de variantes) es la alta mutabilidad del RNA durante su replicación. En términos más generales, la capacidad de variación de todos los sistemas genéticos (ya sea por mutación o por recombinación) es mucho mayor de lo que se había anticipado por las escuelas de genética de poblaciones dominantes durante la primera mitad del siglo xx. Sirvan como ejemplo las siguientes afirmaciones de S. Wright, uno de los fundadores de la genética poblacional moderna: «Las propiedades observadas de las mutaciones en genes —fortuitas en origen, infrecuentes en su acontecer y deletéreas cuando no negligibles en su efecto— parecen tan desfavorables como es posible serlo para un

proceso evolutivo. No obstante, bajo reproducción biparental, un número limitado de mutaciones, que no sean demasiado dañinas para ser portadas por la especie, proporciona un campo casi infinito de posibles variaciones a través de las cuales la especie puede abrirse camino bajo la selección natural [...]. Debe haber mutación de genes, pero una tasa excesiva origina un repertorio de monstruos aberrantes, no evolución [...]. Más específicamente, bajo reproducción biparental, una tasa muy baja de mutación, equilibrada por selección moderada, es suficiente para mantener un campo prácticamente infinito de posibilidades de combinaciones genómicas dentro de la especie» (Wright, 1932). No es de extrañar, por tanto, que las mayores recitencias sobre la estructura en cuasiespecies de los virus RNA, una de cuyas bases mecanísticas son las altas tasas de mutación, hayan proveniendo de algunos grupos (no todos) de escuelas clásicas de genética de poblaciones o de una minoría de virólogos adscritos a estas escuelas. Resulta altamente ilustrativo comparar el peso que J. Holland y su grupo dan a la mutación como fuerza evolutiva para los virus (Holland *et al.*, 1982) con las citadas afirmaciones de S. Wright.

No es el objetivo de este artículo resumir lo que las cuasiespecies han representado para entender los virus RNA y diseñar métodos para su control (para ello el lector puede consultar revisiones, como por ejemplo Domingo *et al.*, 2001; Luring y Andino, 2010; Mas *et al.*, 2010), sino destacar que los virus han proporcionado sistemas modelo para abordar el estudio de la gran diversidad biológica típica de nuestra biosfera.

LOS VIRUS COMO MODELOS DE COMPLEJIDAD BIOLÓGICA. PERSPECTIVAS EN METAGENÓMICA

El marco teórico proporcionado por el concepto de selección natural, junto con los principios mendelianos de la herencia y el reconocimiento de la diversidad entre individuos de una misma especie, permitieron la formulación de los principios de la evolución darwiniana que son ampliamente aceptados en la actualidad. Estos principios han sido demostrados analizando el comportamiento de sistemas replicativos rápidos, entre ellos los virus. Pueden expresarse de modo conciso diciendo que todo sistema replicativo está sometido a variación genética, competición entre formas variantes y selección de aquellos individuos (o conjunto de individuos) más aptos en las condiciones ambientales en las que tiene lugar la replicación. Estos principios se aplican a todos los organismos vivos, incluyendo microorganismos, virus y elementos subvíricos (como viroides o RNA satélites). Los principios darwinianos tienen varias formulaciones matemáticas, todas ellas relacionadas entre sí, incluyendo la ecuación matemática que describe la dinámica de cuasiespecies, aplicable a los casos caracterizados por una alta tasa de mutación (Page y Nowak, 2002).

La interacción entre lo que J. Holland y su grupo denominaron «la biosfera de RNA» y los organismos basados en DNA (Holland *et al.*, 1982) proporciona un prolífico campo de trabajo en el terreno de la «complejidad», un concepto originado en la física y que influye en muchísimos ámbitos de la ciencia, incluida la biología y el mundo de los virus en cuanto a la interacción con sus hospedadores. R. Solé y B. Goodwin definen *complejidad* como «el estudio de aquellos sistemas en los que no

hay una relación simple y predecible entre niveles, entre las propiedades de las partes que constituyen un conjunto y las del conjunto» (Solé y Goodwin, 2000). El comportamiento de los virus a escala poblacional y su interacción con los hospedadores a los que infectan incluyen varios niveles de complejidad, susceptibles de ser estudiados experimentalmente (Domingo, 2010).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los virus manifiestan una de las principales propiedades que distinguen a la materia viva de la no viva: la capacidad de replicación y de expresión de un programa genético. Por ello, no es sorprendente que, una vez descubiertos a finales del siglo XIX, los virus se convirtieran en sistemas motores para entender procesos básicos de replicación que alumbraron a la biología molecular como ciencia troncal del siglo XX. Asimismo, dado que la expresión del programa genético de los virus requiere inevitablemente la participación de una célula, los virus han servido como modelos para entender interacciones parásito-hospedador, incluyendo el funcionamiento del sistema inmunitario adaptativo de los organismos diferenciados. Finalmente, el pequeño tamaño molecular de los genomas víricos y su rápida multiplicación, en comparación con los organismos celulares hospedadores, proporcionan sistemas altamente acelerados para interrogar procesos darwinianos fundamentales (variación, competición y selección) que rigieron la aparición de la vida y rigen su evolución. Por todos los desarrollos científicos que estamos presenciando en este inicio del siglo XXI, parece probable que los virus van a seguir siendo modelos extraordinariamente útiles para desvelar los mecanismos de la vida.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo en mi laboratorio ha sido subvencionado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, la Fundación FIPSE, el CSIC y la Fundación R. Areces. El CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

- BALTIMORE, D. (1970). «RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses». *Nature*, 226: 1209-1211.
- BERGET, S. M.; MOORE, C.; SHARP, P. A. (1977). «Spliced segments at the 5' terminus of adenovirus 2 late mRNA». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74: 3171-3175.
- BLOOM, B. R.; LAMBERT, P.-H. (2003). *The Vaccine Book*. San Diego: Academic Press, Elsevier.
- CAIRNS, J.; STENT, G. S.; WATSON, J. D. (1992). *Phage and the origins of molecular biology. Expanded edition*. Nova York: Cold Spring Harbor Lab. Press.
- CHOW, L. T.; GELINAS, R. E.; BROKER, T. R.; ROBERTS, R. J. (1977). «An amazing sequence arrangement at the 5' ends of adenovirus 2 messenger RNA». *Cell*, 12: 1-8.
- DOMINGO, E. (2010). «Mechanisms of viral emergence». *Vet. Res.*, 38. DOI: 10.1051/vetres/2010010.
- DOMINGO, E.; BIEBRICHER, C.; EIGEN, M.; HOLLAND, J. J. (2001). *Quasispecies and RNA virus evolution: principles and consequences*. Austin: Landes Bioscience.
- DOMINGO, E.; SABO, D.; TANIGUCHI, T.; WEISSMANN, C. (1978). «Nucleotide sequence heterogeneity of an RNA phage population». *Cell*, 13: 735-744.
- EIGEN, M. (1971). «Self-organization of matter and the evolution of biological macromolecules». *Naturwissenschaften*, 58: 465-523.
- EIGEN, M.; SCHUSTER, P. (1979). *The hypercycle. A principle of natural self-organization*. Berlín: Springer.
- FEIX, G.; POLLET, R.; WEISSMANN, C. (1968). «Replication of viral RNA, XVI. Enzymatic synthesis of infectious viral RNA with noninfectious Q-beta minus strands as templates». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 59: 145-152.
- HOLLAND, J. J.; SPINDLER, K.; HORODYSKI, F.; GRABAU, E.; NICHOL, S.; VANDEPOL, S. (1982). «Rapid

- evolution of RNA genomes». *Science*, 215: 1577-1585.
- LAURING, A. S.; ANDINO, R. (2010). «Quasispecies theory and the behavior of RNA viruses». *PLoS Pathogens*. [En prensa]
- LOEB, T.; ZINDER, N. D. (1961). «A bacteriophage containing RNA». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 47: 282-289.
- MAS, A.; LÓPEZ-GALÍNDEZ, C.; CACHO, I.; GÓMEZ, J.; MARTINEZ, M. A. (2010). «Unfinished stories on viral quasispecies and Darwinian views of evolution». *J. Mol. Biol.* [En prensa]
- OLDSTONE, M. B. A. [ed.] (2002). *Arenaviruses I and III. Current Topics in Microbiol. and Immunol.*, 262-263. Berlín / Heidelberg: Springer-Verlag.
- PAGE, K. M.; NOWAK, M. A. (2002). «Unifying evolutionary dynamics». *J. Theor. Biol.*, 219: 93-98.
- SOLÉ, R.; GOODWIN, B. (2000). *Signs of life. How complexity pervades biology*. Nova York: Basic Books.
- SPIEGELMAN, S.; HARUNA, I.; HOLLAND, I. B.; BEAUDREAU, G.; MILLS, D. (1965). «The synthesis of a self-propagating and infectious nucleic acid with a purified enzyme». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 54: 919-927.
- TEMIN, H. M. (1971). «The provirus hypothesis: speculations on the significance of RNA-directed DNA synthesis for normal development and for carcinogenesis». *J. Natl. Cancer. Inst.*, 46: 3-7.
- TEMIN, H. M.; MIZUTANI, S. (1970). «RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus». *Nature*, 226: 1211-1213.
- WRIGHT, S. (1932). «The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding, and selection in evolution». *Proc. of the VI International Congress of Genetics*, 1: 356-366.
- ZINDER, N. D. [ed.] (1975). *RNA Phages. Cold Spring Harbor Monograph Series*. Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.