

El concepte biològic dels virus

Escrit per

Jordi Reina

Unitat de Virologia, Hospital Universitari Son Espases
Universitat de les Illes Balears (UIB),
Palma de Mallorca

A causa de la naturalesa dual dels virus, és a dir, la capacitat per romandre de manera inerta fora d'una cèl·lula hoste i la capacitat per desenvolupar una intensa activitat replicadora a l'interior d'aquesta, es fa bastant difícil establir-ne el veritable concepte biològic. Els virus presenten una evolució constant i s'adapten a les situacions ambientals, i d'aquesta manera les diferents poblacions virals derivades d'un ancestre comú mostren importants diferències genètiques entre si. Les mutacions víriques es produeixen a l'atzar, però són seleccionades per les necessitats biològiques de l'entorn, la qual cosa en confirma l'activitat biològica.

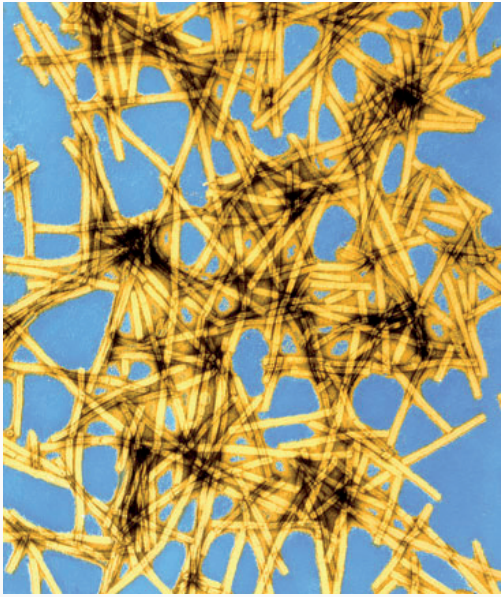
La definició dels virus és realment complicada quan s'hi apliquen les estrictes normes de la resta de microorganismes coneguts. Aquesta dificultat es tradueix en les innombrables definicions utilitzades per descriure'ls o caracteritzar-los. Així, històricament, Lwoff va proposar definir els virus com a entitats potencialment patògenes estrictament intracel·lulars que es caracteritzen perquè presenten una fase infecciosa (penetració en un hoste); tenen un sol tipus d'àcid nucleic en el seu material genètic (genoma DNA o RNA); es repliquen d'acord amb el seu material i tipus genètic; són incapaços de créixer i de presentar una fisió binària (ni creixen ni es divideixen, només es repliquen), i, finalment, es caracteritzen per l'absència de sistemes metabòlics complexos actius (sucres i lípids).

Aquesta definició comporta l'acceptació d'una naturalesa no cel·lular però si biològica, la dependència del metabolisme de la cèl·lula hoste que infecten o parasiten, i que, en algunes fases del seu cicle replicador, l'únic element funcional existent és el seu propi material genètic.

Quan es va demostrar que la progènie d'un virus, els virions, purificats i concentrats a partir d'extractes de cèl·lules infectades, tenien una mida, forma i composició uniforme, i que fins i tot es podien cristal·litzar, es va reconciliar la concepció molecular dels virus amb la seva capacitat replicadora intracel·lular. Com ha passat altres vegades, la qüestió era més semàntica que substancial. Les paraules *organismes* o *virus* no presenten significats ambigus quan s'apliquen per a allò que van ser creats; no obstant això, si es vol estendre el camp d'aplicació, sorgeixen problemes d'identificació i de comprensió.

Per Lwoff, un organisme és una unitat independent d'estructures i funcions integrades i interdependents. D'acord amb això, un virus no hauria de ser un organisme, atès que no és independent; és a dir, depèn d'una cèl·lula viva (l'hoste) per expressar i replicar el material genètic. No obstant això, si s'accepta el criteri d'independència, els virus tampoc no són més independents que els elements genètics individuals de les cèl·lules mateixes, els quals depenen de la integritat cel·lular per expressar-se.

Els mateixos viròlegs també han tingut dificultats en els processos de definició conceptual dels virus. Luria, per exemple, considerava que els virus eren tan sols elements genètics individuals amb capacitat per induir, en les cèl·lules infectades, la biosíntesi de macromolècules per a ús propi. Aquestes idees emfasitzen la independència del genoma viral enfront de l'hoste i la capacitat d'aquest d'apropiar-se egoïstament de la maquinària metabòlica de la cèl·lula en benefici propi —podríem dir-ne *egoisme biològic*. En anys posteriors, aquest mateix autor



simplificava el concepte de virus dient que eren tan sols entitats submicroscòpiques capaces d'introduir-se en cèl·lules vives específiques i replicar-se només dins d'aquestes (restricció d'hoste). El 1967, Luria va elaborar una definició més àmplia que establia que «els virus són entitats formades per genomes d'àcids nucleics que es repliquen dins les cèl·lules vives utilitzant la maquinària sintetitzadora cel·lular i causen la síntesi d'elements especialitzats que permeten la transferència del genoma viral a una nova cèl·lula hoste». D'aquesta definició es desprèn una de les característiques essencials dels virus: el parasitisme obligat intracel·lular. Aquesta propietat és compartida amb altres microorganismes (com les *clamídies*); no obstant això, se'n diferencien perquè el seu parasitisme és bàsicament a escala genètica.

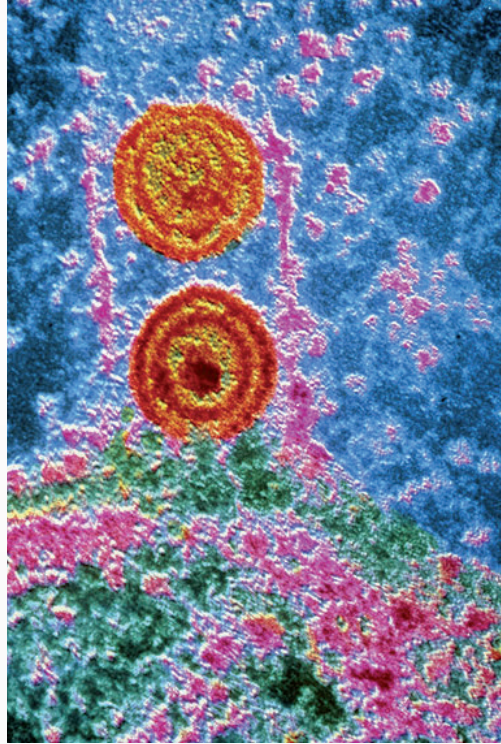
D'altra banda, podríem considerar una definició diferent de *organisme* i intentar d'aplicar-la als virus; per exemple, seria un organisme viu aquell que mostra individualitat, continuïtat històrica i evolució, més que independència

funcional. A partir d'aquí podríem caracteritzar un organisme com l'element unitari d'un llinatge continu amb una història evolutiva individual. Els virus presenten una relativa evolució independent històrica per la seva adaptació contínua per transferir-se de cèl·lula a cèl·lula i romandre o iniciar noves aventures biològiques cap a nous hostes, en els períodes de latència i reactivació. Així es poden moure entre cèl·lules diferents d'un mateix hoste, diferents hostes i diferents móns biològics, o nínxols ecològics. Els virus presenten una independència biològica més elevada que altres organismes, fet que els confereix una entitat biològica pròpia allunyada filogenèticament de la resta dels altres microorganismes.

La distinció entre les formes intracel·lulars i extracel·lulars dels virus és un element essencial en el seu concepte biològic. Així, s'ha definit els virus com uns ens biològics que estan entre els cristalls (les formes extracel·lulars) i els éssers vius (les formes intracel·lulars). Dins la cèl·lula hoste, la desaparició del virus com una entitat estructural i l'alliberament del seu material genètic són els processos bàsics que permeten la integració del genoma viral en la maquinària metabòlica de la cèl·lula i en el procés de la mateixa replicació viral. Els elements estructurals dels virus (embolcalls i càpsides) no són més que determinants de la seva capacitat infectiva (per la interacció amb els receptors cel·lulars) i de protecció del genoma enfront de les condicions biològiques ambientals. Un cop el virus s'uneix al receptor cel·lular, el genoma és injectat a l'interior de la cèl·lula hoste i passa a controlar tant les estructures organitzatives de la cèl·lula com les seves pròpies. La simplicitat evolutiva genètica dels virus ha fet que només retinguin en el seu genoma codis per a les funcions o necessitats imprescindibles per a la seva pròpia replicació, i s'asseguren, d'una banda, l'obtenció de còpies del genoma (replicació) i, de l'altra, de les mínimes proteïnes essencials de la càpsida i l'embolcall (transcripció). La resta de les funcions biològiques són aportades desinteressadament per la cèl·lula infectada, fet que moltes vegades provoca la mort de la cèl·lula hoste (per lisi o per apoptosi) o bé la divisió incontrolada i contínua (blastosi induïda) d'aquesta.

Encara que no hi hagi records geològics dels virus (no romanen com a formes o estructures

fòssils en el sentit estricte), l'anàlisi de la relació entre les seqüències d'aminoàcids de les proteïnes virals i cel·lulars i de les seqüències nucleòtides dels gens que les codifiquen, mostra una àmplia evidència genètica que l'associació entre virus i hostes és tremendament antiga i coincident amb l'origen cel·lular mateix. Al llarg dels anys s'han postulat tres teories sobre el possi-



ble origen biològic dels virus. La primera fa referència a l'origen cel·lular, és a dir, argumenta que els virus són un conjunt de macromolècules assemblades, amb activitat funcional intrínseca, d'estructura subcel·lular que han escapat progressivament d'un origen intracel·lular previ. La segona teoria planteja una evolució regressiva; és a dir, que els virus són formes vives degeneratives que han perdut la major part de les funcions complexes que altres éssers vius posseeixen i només han retingut la informació genètica essencial i mínima per a la seva forma parasitària de vida. La tercera els descriu com a elements independents: els virus haurien evolucionat de manera paral·lela però independent de la resta dels microorganismes, des del primitiu món de l'RNA prebiòtic fins a les molècules amb activitat pròpia de tipus autoreplicador. Les anàlisis genètiques dels virus han demostrat que la majoria no codifiquen gens per proteïnes ribosòmiques i no disposen de seqüències semblants a aquestes. De la mateixa manera,

tampoc no presenten vestigis genètics d'haver albergat gens codificadors d'enzims o processos metabòlics complexos. Per tot això és evident que els virus no han evolucionat a partir de les cèl·lules hoste o dels organismes de vida lliure més complexos.

Per complicar més l'anàlisi sobre l'origen viral i, per tant, el seu propi concepte biològic, resulta que una gran part dels gens virals no tenen homòlegs o similars al món cel·lular, i els virus són alhora una de les principals fonts genètiques per a altres microorganismes i cèl·lules eucariotes (els seus donants genètics) i faciliten l'adaptabilitat i la diversitat genètica ambiental. En un estudi sobre l'origen de la vida, es va establir que l'element genètic original (l'ancestre universal més antic) hauria de contenir un mínim de 300 gens diferents; curiosament, és una seqüència molt semblant a la que s'observa en els grans virus, tot i que hi ha un ampli grup de virus patògens amb un nombre mínim de gens funcionals (entre cinc i dotze). Els estudis genètics i filogenètics més recents donen suport, de manera clara i contundent, al concepte que els virus han estat i són elements biològics independents amb uns patrons evolutius al marge de les cèl·lules hoste que infecten, encara que hi han evolucionat conjuntament i en molts casos s'hi han adaptat totalment (especialment, els virus amb DNA) inserint-se en el mateix genoma de l'hoste.

Simultàniament al concepte biològic del virus diferenciat absolutament del d'un microorganisme cel·lular, el concepte i l'estudi dels virus neix com a ciència independent de la microbiologia clàssica a mitjan segle xx, i actualment té una dinàmica pròpia promoguda pel desenvolupament de tècniques i assajos específics. Com a objecte d'estudi d'aquesta ciència, podríem recordar la definició de Luria sobre aquests microorganismes: «Els virus són entitats subcel·lulars metabòlicament inerts, infecciosos però no sempre patogènics, que consten d'un sol tipus d'àcid nucleic, parasiten la maquinària de síntesi macromolecular de la cèl·lula que infecten (fase intracel·lular) i formen estructures (virions) que són un vehicle per al transport del component essencial del virus (genoma) en la sortida a l'exterior de la cèl·lula (fase extracel·lular) per tornar a infectar una altra cèl·lula.» No obstant això, els coneixements actuals, especialment del món dels virus de RNA, ens per-

met acceptar que aquests elements són efímers i canviants i les seves propietats són el resultat d'un consens estadístic. Ja no podem parlar de virus com a elements genètics independents sinó de poblacions virals en activitat biològica constant.

Ara bé, ens podríem qüestionar on s'emmarca la virologia com a ciència que estudia els virus, és a dir, si s'ha de considerar o no dins de les ciències biològiques; en altres paraules, tenen vida els virus?, són elements biològics? La qüestió no és trivial, atès que aquestes entitats mostren una fase activa intracel·lular i una altra d'inactiva extracel·lular. Definir la vida és bastant inútil, ja que no hi ha cap substància, objecte o força que pugui ser identificada amb la vida com a tal. Però sí que podem entendre el procés de viure (la vida seria simplement la reedificació del procés de viure) i podem assenyalar les característiques principals que el diferencien de la matèria inanimada: la composició química, la reproducció i el programa genètic.

Els virus, tot i que posseeixen algunes característiques pertanyents a la matèria inanimada (no responen a estímuls externs, els manca un metabolisme propi i poden cristal·litzar en la fase extracel·lular), comparteixen amb els éssers vius les tres característiques següents: són constituïts pels mateixos tipus de macromolècules complexes que apareixen en els mamífers més evolucionats (àcids nucleics i proteïnes);

la diversitat de formes i estructures dels virus és una característica dels processos biològics evolutius i és una característica vital; tenen el mateix codi genètic que totes les formes de vida (essencialment idèntic), i es multipliquen transmetent les seves característiques genètiques a la descendència.

Així doncs, sembla evident que el concepte biològic dels virus és una idea necessàriament acceptable, atès que el seu comportament com a tals els fa semblants a altres estructures biològiques definides i acceptades prèviament. Es podria apuntar que els virus són uns elements vius egoistes, l'únic objectiu biològic dels quals és la supervivència mitjançant la cerca contínua de nous hostes. D'aquesta manera, amplien el seu nínxol ecològic fins a aconseguir-ne un d'aquests en el qual els processos coevolutius determinen la integració parcial o total d'aquests i la seva transmissió a través de les divisions cel·lulars. Els virus, com a ens biològics, actuen instintivament, i fan molt bé el que fan (infectar i replicar-se), sense saber per què ho fan.

L'evolució selectiva natural ha minimitzat la informació genètica necessària per a això, i és en els virus on es pot trobar el principi màxim d'aquesta funció: tot i ser virus amb genomes molt petits (de tres mil a cinc mil nucleòtids), són capaços de completar cicles replicadors i produir fenòmens patològics de repercussions biològiques infinites. |

Referències bibliogràfiques

- BANDEA, C. I. (2009). «The origin and evolution of viruses as molecular organisms». *Nature Precedings*. hdl:10101/npre.2009.3886.1
- BERNAL, J. D.; FANKUCHEN I. (1941). «X-ray and crystallographic studies of plant virus preparations». *Journal of General Physiology*, núm. 25, p. 111-165.
- ENQUIST, L. W. (2009). «Virology in the 21st century». *Journal of Virology*, núm. 83, p. 5296-5308.
- GRAFE, A. (1991). *A history of experimental virology*. Berlín: Springer-Verlag.
- HUGHES, S. S. (1977). *The virus: a history of the concept*. Londres: Heinemann Education Books.
- LEVINE, A. J.; ENQUIST L. W. (2007). *History of virology, Fields Virology*. Filadèlfia: Wolters Kluwer Press.
- LURIA, S. E. (1955). «Cell susceptibility to viruses». *Annals of the New York Academy of Sciences*, núm. 61, p. 852-855.
- LUSTIG, A.; LEVINE, A. J. (1992). «One hundred years of virology». *Journal of Virology*, núm. 66, p. 4629-4631.
- LWOFF, A. (1957). «The concept of virus». *Journal of General Microbiology*, núm. 17, p. 239-253.
- NATHANSON, N. (1997). *Introduction and history, Viral pathogenesis*. Filadèlfia: Lippincott-Raven Publishers.
- RIVERS, T. M. (1937). «Viruses and Koch's postulates». *Journal of Bacteriology*, núm. 33, p. 1-6.
- TWORT, F. W. (1915). «An investigation on the nature of the ultramicroscopic viruses». *Lancet*, núm. 189, p. 1241-1243.
- WOLBACH, S. B. (1912). «The filtrable viruses: a summary». *Journal of Medical Research*, núm. 27, p. 1-25.

Jordi Reina

(Barcelona, 1957)



Doctor en medicina (1989) per la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona. Especialista en microbiologia clínica.

Facultatiu del Servei de Microbiologia de l'Hospital Universitari Son Espases (Palma de Mallorca) i director de la Unitat de Virologia del mateix hospital. Professor associat de virologia des del 1997 a la Facultat de Ciències de la Universitat de les Illes Balears. Investiga les variacions antigèniques i mutacions dels virus de la grip.