Una perspectiva virocéntrica: “Lo esencial es invisible a los ojos”

Maria Josefina Carlucci

Laboratorio de Virología, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, IQUIBICEN-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

Contacto: María Josefina Carlucci - majoc@qb.fcen.uba.ar

Resumen

A lo largo de los años transcurridos desde el descubrimiento de los virus, y en repetidas ocasiones, los expertos han cambiado de opinión acerca de su identidad. Al principio fueron considerados venenos, luego partículas con una forma de vida peculiar y más tarde sustancias bioquímicas. Los virus ocupan hoy, en el pensamiento biológico, una zona gris entre lo vivo y lo inerte: incapaces de autorreplicarse, lo cual consiguen, sin embargo, en el interior de una célula viva. De esta manera, condicionan de forma determinante el comportamiento de tal hospedador. Durante buena parte de la era moderna de la biología, la inclusión de los virus en el mundo inerte trajo consigo una consecuencia negativa, dado que se prescindió de ellos en el estudio de la evolución. Para nuestra fortuna, hoy la ciencia comienza a valorar el papel decisivo de los virus en la historia de la vida.

Palabras clave: virus, evolución, biocomunicación, simbiosis

Summary

Over the years since the discovery of the virus, and in many occasions, experts have changed their minds about their identity. At first they were considered poisons, then particles with a peculiar life style and later biochemical substances. Viruses occupy today, in biological thought, a gray area between the living and the nonliving: unable to self-replicate, but achieving it, however, within a living cell. This, decisively determines the behavior of such host. For many years along modern biology, the inclusion of viruses in the inert world brought a negative consequence, since they were omitted in the study of evolution. Fortunately for us, science now begins to appreciate the critical role of viruses in the history of life.

Keywords: virus, evolution, biocommunication, symbiosis

Introduccion

Tal vez sea la expresión más difundida que salió del libro El Principito, obra cumbre del francés Antoine de Saint-Exupéry (1900-1944) -“He aquí mi secreto, que no puede ser más simple: sólo con el corazón se puede ver bien. Lo esencial es invisible a los ojos”-. En aquel relato, esto le decía un sabio zorro al joven protagonista, arribado a La Tierra desde un asteroide. Se trataba de un consejo, con el que pretendía indicarle que la valoración de los seres no debe fundarse en un mero plano formal o en una simple observación estética.

Los organismos vivos se comunican para coordinar, organizar el comportamiento y reproducirse. Dichos organismos generan nuevas secuencias y nueva información por competencia inherente al uso de señales cargadas de contenidos relevantes para su supervivencia, para la señalización y comunicación [1,2]. Estas señales se utilizan en varios niveles de organización y complejidad, comenzando con una simple molécula hasta ecosistemas complejos. Los niveles de complejidad y diversidad se producen a través de variación genética, por ejemplo innovación genética heredable, nuevos patrones combinatorios de contenido genético y una variedad de RNAs no codificantes que sirven como redes de regulación y modificación del contenido genómico [3]. En las infecciones crónicas, los virus colonizan cada célula de un organismo en una forma persistente y no lítica. En la mayoría de los casos, no son funcionales ("defectuosos") y sirven como adaptaciones co- optadas específicas de especie (y más a menudo en tejidos específicos), es decir, elementos reguladores que forman parte de una red integrada de regulación génica [4]. De esta manera, podemos mencionar que los elementos de transposición en los genomas celulares probablemente sean restos de eventos de infecciones virales [5]. Asimismo, las secuencias de repetición de elementos genéticos móviles, tales como LINEs, SINEs, LTR-retroposones, los no-LTR retroposones y ALUs están claramente relacionados con los retrovirus, como lo son las transcriptasas reversas [6,7]. Además, hay fuertes indicadores de que, a causa de sus secuencias repetitivas, los diversos RNAs no codificantes deriven también de infecciones retrovirales y que, actualmente actúan como herramientas modulares para las necesidades celulares. Así, la aparición de la genómica ha ayudado a corregir nuestra visión histórica sesgada de los virus y a colocarlos en el contexto correcto. Nuestro mundo es mucho más viral y diverso de lo que se pensaba [8]. Toda la vida en nuestro mundo debe sobrevivir a este hábitat cargado de virus y para ello, las bacterias sobrevivientes en general retienen profagos (o provirus) o sus unidades defectuosas. Si imaginamos que 1 ml de agua de mar contiene un millón de bacterias y diez veces más secuencias virales se podría estimar que 10^{31} bacteriófagos infectan 10^{24} bacterias por segundo [9]. Desde el comienzo de la vida, este ha sido un proceso continuo. La enorme diversidad genética viral en el océano parece haber establecido vías para la integración de completos y complejos datos genéticos en los genomas del hospedador, como por ejemplo la adquisición de nuevos fenotipos complejos. Un prófago puede proporcionar la adquisición de más de 100 nuevos genes en un solo evento individual de edición genómica [10-12]. De esta manera, los virus junto con sus reguladores, parecen capaces de hacer prácticamente todo lo necesario para la vida, promoviendo la fotosíntesis [13], proporcionando genes esenciales para la traducción [14], en la codificación de citocromo p450 [15], en la transferencia de las vías metabólicas completas [16], proporcionando la mayoría de los pliegues de proteínas [17], controlando los genes específicos placentarios [18], controlando la mayoría de los aspectos de las redes de inmunidad innata y adaptativa [19,20] o controlando la expresión de la proteína P53 [21]. De hecho, en un análisis de los datos de

genómica de más de diez millones de secuencias codificantes de proteínas, los genes que mas prevalecen en la naturaleza son el producto de virus (como transposasas o cápsides) [22,23]. Las consecuencias de la masiva omnipresencia de los virus ya no puede ser ignorada, y es en ellos donde la información genética se ha adaptado a sobrevivir en esta biosfera.

Hace sesenta años atrás, los virus tomaron un protagonismo central en la investigación biológica, cuando se descubrieron los fagos, y se utilizaron los virus por primera vez como transportistas y herramientas en ámbitos industriales para recombinar secuencias genéticas en la generación de vacunas [24].

Desde los primeros trabajos de biología molecular hasta el presente, se estableció que las proteínas y distintas formas de RNAs tenían funciones en la regulación de la expresión genética de manera de adaptarse a las condiciones ambientales cambiantes o experiencias relacionadas con el estrés [25-26]. También hemos comprendido que los genes no permanecen estáticos en un sitio sino que pueden movilizarse en los genomas [27-30]. Ahora, el renacimiento de los virus está tomando el centro del escenario [31]. Los datos de investigación de la última década indican el importante papel de los virus, tanto en la evolución de toda la vida y como simbiontes o socios coevolutivos de organismos huéspedes [32]. Hoy se conoce que hasta un 40% del actual genoma de los mamíferos lo constituyen secuencias repetitivas de retrovirus endógenos (ERV) [33]. Curiosamente, estas secuencias ganaron control estructural (epigenética) sobre la disposición espacial y expresión del genoma lo que sugiere que el virus adquirió control sobre el hospedador (genoma) durante la evolución genómica [34]. Ejemplificando lo dicho, algunos años atrás, Luis Villarreal y más tarde Robin Harris propusieron que los retrovirus serían participantes naturales en la evolución de la placenta de los mamíferos [35,36]. El mayor y a la vez complejo dilema a resolver era la existencia de la inmunidad adaptativa (presentes en todos los vertebrados) para cual los virus podrían ser claves en la solución. Los retrovirus son naturalmente competentes para resolver este dilema debido a su inherente necesidad de modificar y regular la inmunidad del huésped, regular la diferenciación del hospedador y promover la reproducción del virus. Además, como sostiene Witzany, los virus son los editores naturales del código (código regulatorio especialmente) por lo que son agentes capaces de superponer nueva red en el genoma del hospedador [37]. Años posteriores, se pudo establecer el papel de los ERV en la provisión de los genes funcionales relevantes de la placenta, especialmente por medio de Syncytin [38,39]. Se ha demostrado experimentalmente que se requieren estos genes para la función placentaria (trofoblasto) [40]. De hecho, parece que proporcionan dos funciones distintas trabajando coordinadamente en el hospedador (fusión y supresión inmune) como se ve en dos versiones de los genes Syncytin [41]. Pero el mejor sistema experimental para evaluar el papel simbiogénico de ERV en la función reproductiva de los mamíferos está en el estudio con ovejas con retrovirus jaagsiekte (JSRV) endógenos (enJSRV) y sin retrovirus endógeno [42]. Se demostró que en JSRV es absolutamente necesario para el desarrollo de la placenta [43, 44]. De hecho, que JSRVs estén involucrados tanto en la función esencial como la enfermedad del hospedador ha llevado a proponer que el antagonismo evolutivo entre el virus endógeno de protección y la enfermedad que causa el virus exógeno conduciría a la coevolución o simbiosis en la que el virus y el huésped están vinculados [45].

Interacción Virus-hospedador y su rol en la evolución celular

La coevolución virus-hospedador a menudo se describe como una carrera armamentista, y, sin duda, esta descripción refleja un aspecto clave de la interacción entre el mundo viral y las formas de vida celular [46]. De hecho, todos los organismos celulares poseen múltiples sistemas de defensa antivirus, o en sentido más amplio, defensas contra la invasión de material genético foráneo. La mayoría, sino todos los organismos celulares, emplean múltiples principios de defensa que incluyen, en primer lugar, la inmunidad innata, en segundo lugar, la inmunidad adaptativa, y en tercer lugar, la muerte celular programada (inducción a la inactividad). Hasta hace poco, se consideraban los dos últimos sistemas, innovaciones eucarióticas. Sin embargo, el descubrimiento del sistema procariótico de inmunidad adaptativa heredable, CRISPR-Cas (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, en español: Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas Regularmente Interespaciadas) y CRISPR-genes Asociados [47,48] y la caracterización detallada de los sistemas toxina-antitoxina (TA) que median la muerte celular o inducen la inactividad [49,50] han transformado drásticamente el concepto completo de la evolución de la defensa antivirus. Estos descubrimientos muestran que las tres ramas principales de defensa antivirus son intrínsecas a la supervivencia de todas las formas celulares de vida y muy probablemente surgieron en las primeras etapas de la evolución. Además, el análisis comparativo de la codificación de loci genómicos que codifican los sistemas de defensa procariota sugiere fuertemente que las tres ramas de defensas interactúan íntimamente con las células “tomando decisiones” para proceder ya sea a través de la vía de la respuesta inmune activa o a través de la vía de control de daños por la muerte celular programada, en función del nivel de estrés genotóxico [51,52]. Aparentemente, las células animales enfrentan las mismas opciones [53,54]. Los genes que codifican componentes del sistema de defensa ocupan hasta un 10% de los genomas procariotas [52], y son aún mayores las fracciones de los genes codificadores de proteínas del complemento para las eucariotas.

La mayoría de las proteínas implicadas en el DNA y en la modificación de proteínas (sobre todo, las histonas) y la remodelación de la cromatina en eucariotas aparentemente evolucionó a partir de procariotas ancestrales que están involucrados en la defensa antivirus [71]. Para los bacteriófagos temperados, la integración en los cromosomas de los genomas bacterianos (y también arqueas) es una fase habitual del estilo de vida y la "domesticación" de los genes de los fagos acompañado de reclutamiento para diversas funciones celulares parece ser un proceso evolutivo regular. La evolución de la patogenicidad bacteriana es un fenómeno prácticamente importante que depende fundamentalmente de la utilización de genes de fagos [72,73].

Es importante destacar que los propios genes de defensa, especialmente en los procariotas, muestran notable movilidad y a menudo poseen propiedades de los elementos genéticos egoístas. Los sistemas procariotas TA son típicamente codificados como operones compactos que se transfieren en plásmidos y muestran propiedades adictivas, es decir, la toxina mata a las células que carecen de los genes TA [55]. La carrera armamentista sin duda no termina con la respuesta antivirus del hospedador: los virus han evolucionado con una gran variedad de medidas contra- defensa que van mucho más allá de la simple evasión inmunologica del

hospedador a través de mutación rápida. Grandes virus (por ejemplo bacteriófagos dsDNA, herpesvirus o poxvirus animales) codifican múltiples proteínas que contrarrestan los mecanismos de inmunidad o previenen la muerte celular programada [56-58]. El repertorio de proteínas de contra-defensa viral está en constante crecimiento, y en grandes virus, tales genes parecen ser mayoría [59]. El estudio de la contra-defensa, sobre todo en los virus de los procariotas, recién ha comenzado, y, sin duda, numerosos mecanismos novedosos que se dirigen a los sistemas de defensa específicos del huésped aún no se han descubierto [60,61]. Sorprendentemente, algunos bacteriófagos incorporan sistemas de CRISPR-Cas del hospedador y los utilizan contra otras islas de fago-defensa de otro hospedador bacteriano [62]. Incluso virus pequeños frecuentemente codifican genes contra- defensa, como supresores RNA de interferencia que fueron identificados en numerosos virus RNA de plantas [63,64], mientras que otros virus pequeños codifican “proteínas de seguridad” con doble función que contrarrestan la muerte celular programada [65]. Por lo tanto, la coevolución de múltiples niveles de defensa y contra-defensa es inmanente a la interacción virus-huésped y, por tanto, a la vida misma. Sin embargo, tampoco la carrera armamentista se limita a los sistemas células-virus. Numerosos virus que parasitan otros virus han sido descubiertos, y los virus gigantes albergan movilomas complejos que incluyen virus pequeños (conocido como virofagos), elementos tipo plásmidos, transposones e introns self-splicing (auto-empalme) [66-68]. El segundo aspecto importante de la coevolución implica la cooperación mediante el cual los virus contribuyen a las funciones celulares, mientras genes celulares son recogidos por los virus y utilizados para contra- defensa y otras funciones. Para ambos procariotas y eucariotas, tales funciones implican reparación del DNA que, de forma similar a la defensa, emplea a varias nucleasas y helicasas. En eucariotas, el sistema de RNA de interferencia, se cree que ha evolucionado a partir de un sistema ancestral de defensa contra virus de RNA [69]. Algunas de las nucleasas claves involucrados en el procesamiento del RNA y la degradación en eucariotas evolucionó a partir de las nucleasas de toxina procariotas [70].

Los prófagos capturan habitualmente genes bacterianos 'normales' y así sirven como vehículos para la transducción, una importante vía de transferencia horizontal de genes entre procariotas. Un sorprendente ejemplo de ello es la transferencia de fotosistemas mediada por fagos entre cianobacterias [74]. Asimismo, gracias a su evolución rápida, los fagos proporcionan los medios de comunicación perfecto para innovación funcional. Por lo tanto, todo el fenómeno de la herencia epigenética, fundamental para que aparezca la vida eucariota, parece ser un derivado de sistemas de defensa antivirus. Por otra parte, la mayoría del DNA genómico de muchos animales y plantas (hasta dos tercios en los seres humanos y 90% en el maíz) parece derivar de elementos móviles, principalmente retrotransposones [75,76]. Aunque la mayoría de estos elementos no son funcionales, algunos son inevitablemente reclutados para diversas funciones, en particular, reguladora, y dada la extrema abundancia de retroelementos, la contribución global de ese reclutamiento parece ser bastante sustancial [77]. Así, como argumentan Aravind y colaboradores podemos sostener que "los sistemas de conflictos biológicos sirvieron como “semilleros” de innovaciones evolutivas en el mundo de las proteínas", y tales innovaciones fueron fundamentales en las principales transiciones evolutiva, en particular eucariogenesis [70].

La autora es investigadora adjunta de CONICET.

Referencias

1. **Witzany G** (2010) Biocommunication and natural genome editing *Dordrecht: Springer*

2. **Witzany G** (2011) Can mathematics explain the evolution of human language? *Communitative and Integrative Biology* 4: 516–520

3. **Domingo E** (2011) Paradoxical interplay of viral and cellular functions *Viruses* 3:272-277

4. **Villarreal LP** (2005) Viruses and the evolution of the life *American Society for Microbiology Press*, Washington, DC.

5. **O´Donnell KA, Burns KH** (2010) Mobilizing diversity: Transposable element insertions in genetic variation and disease *Mobile DNA* 1:21

6. **Eickbush TH** (2002) Repair by retrotransposition *Nature Genetics* 31:126-127

7. **Kazazian Jr HH** (2004) Mobile elements: Drivers of genome evolution *Science* 303: 1626- 1632.

8. **Carlucci MJ, Mateu CG, Artuso MC, Scolaro LA** (2012) Polysaccharides from Red Algae: Genesis of a Renaissance The Complex World of Polysaccharides *Editado Desiree Nedra Karunaratne*. Editorial: InTech.

9. **Tettelin H, Masignani V, Cieslewicz MJ, Donati C, Medini D, Ward NL, et al.** (2005) Genome analysis of multiple pathogenic isolates of Streptococcus agalactiae: implications for the microbial "pan-genome" *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 102:3950-13955

10. **Campbell A.** (2007) Phage integration and chromosome structure. A personal history Annual Review of Genetics 41, 1-11

11. **Brussow H, Canchaya C, Hardt WD** (2004) Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 68,560-602

12. **Canchaya C, Fournous G, Chibani-Chennoufi S, Dillmann ML, Brussow H** (2003) Phage as agents of lateral gene transfer *Current Opinion in Microbiology* 6(4), 417-424

13. **Lindell D, Sullivan MB, Johnson ZI, Tolonen AC, Rohwer F, Chisholm SW** (2004) Transfer of photosynthesis genes to and from Prochlorococcus viruses *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 101(30):11013-11018

14. **Abergel C, Rudinger-Thirion J, Giegé R, Claverie JM** (2007) Virus-encoded aminoacyl-tRNA synthetases:structural and functional characterization of mimivirus TyrRS and MetRS *Journal of Virology* 81(22):12406-12417

15. **Lamb DC, Lei L, Warrilow AG, Lepesheva GI, Mullins JG, Waterman MR, Kelly SL** (2009) The first virally encoded cytochrome p450 *Journal of Virology* 83(16):8266-826912

16. **Monier A, Pagarete A,de Vargas C, Allen MJ, Read B, Claverie JM, Ogata H** (2009) Horizontal gene transfer of an entire metabolic pathway between a eukaryotic alga and its DNA virus *Genome Research* 19(8):1441-1449

17. **Abroi A and Gough J** (2011). Are viruses a source of new protein folds for organisms? virosphere structure space and evolution *Bioessays* 33(8):626-635

18. **Lynch VJ, Leclerc RD, May G, Wagner GP** (2011) Transposon-mediated rewiring of gene regulatory networks contributed to the evolution of pregnancy in mammals *Nature Genetics* 43(11):1154-1159

19. **Hengel H, Koszinowski UH, Conzelmann KK** (2005) Viruses know it all: new insights into INF networks *Trends in Immunology* 26(7):396-401

20. **Miller-Kittrell M and Sparer TE** (2009) Feeling manipulated: cytomegalovirus immune manipulation *Virology Journal* 6:4

21. **Wang T, Zeng J Lowe CB, Sellers RG, Salama SR, Yang M, Burgess SM, Brachmann RK, Haussler D** (2007) Species-specific endogenous retroviruses shape the transcriptional network of the human tumor suppressor protein p53 Proceedings of the *National Academy of Sciences of USA* 104(47):18613-18618

22. **Aziz RK, Breitbart M, Edwards RA** (2010) Transposases are the most abundant, most ubiquitous genes in nature *Nucleic Acids Research* 38(13):4207-4217

23. **Rosario K, Breitbart M** (2011) Exploring the viral world through metagenomics *Current Opinion in Virology* 1:289-297

24. **Abedon ST** (2012) Salutary Contributions of viruses to medicine and public health *Viruses:Essential agents of life* Editor: Witzany G Spriger, 389-405

25. **Reik W, Walter J** (2001) Genomic Imprinting: parental influence on the genome *Nature Reviews Genetics* 2:21

26. **Surani MA** (2001) Reprogramming of genome function through epigenetic inheritance *Nature* 414:122

27. **Mc Clintock B** (1984) The significance of responses of the genome to challenge *Science*226, 792 –801

28. **Shapiro JA** (2009) Revisiting the central dogma in the 21st century *Annals New York Academy of Sciences* 1178, 6 –28

29. **Eickbush TH** (2002) Repair by retrotransposition *Nature Genetics* 31:126-127

30. **Batzer MA and Deininger PL** (2002) Alu repeats and human genomic diversity *Nature Reviews Genetics* 3:370-380

31. **Weber MJ** (2006) Mammalian small nucleolar RNAs are mobile genetic elements *PLoS Genetics Journal* 2:1984-1997

32. **Villarreal LP, Witzany G** (2010) Viruses are essential agents within the roots and stem of the tree of life *Journal of Theoretical Biology* 262, 698-710

33. **Goodier JL, Kazazian Jr HH** (2008) Retrotransposons revisited: The restraint and rehabilitation of parasites *Cell* 135:23-35

34. **von Sternberg R, Shapiro JA** (2005) How repeated retroelements format genome function *Cytogenetic and Genome Research* 110: 108-116

35. **Villarreal LP** (1997) On viruses, sex, and motherhood Journal of Virology 71(2):859-865

36. **Harris JR** (1998) Placental endogenous retrovirus (ERV): structural, functional, and evolutionary significance *Bioessays* 20(4):307-316

37. **Witzany G** (2006) Natural genome-editing competences of viruses *Acta Biotheoretica* 54(4): 235-253

38. **Mi S, Lee X, Li X, Veldman GM, Finnerty H, Racie L, LaVallie E, Tang XY, Edouard P, Howes S, Keith JC Jr, McCoy JM** (2000) Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis *Nature* 403 (6771):785-789

39. **Dupressoir A, Marceau G, Vernochet C, Bénit L, Kanellopoulos C, Sapin V, Heidmann T** (2005) Syncytin-A and syncytin-B, two fusogenic placenta-specific murine envelope genes of retroviral origin conserved in Muridae *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 102(3):725-730

40. **Dupressoir A, Vernochet C, Bawa O, Harper F, Pierron G, Opolon P, Heidmann T** (2009) Syncytin-A knockout mice demostrate the critical role inplacentation of a fusogenic, endogenous retrovirus-derived, envelope gene *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 21;106(29):12127-32

41. **Mangeney M, Renard M, Schlecht-Louf G, Bouallaga I, Heidmann O, Letzelter C, Richaud A, Ducos B, Heidmann T** (2007) Placental syncytins: genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 18;104(51):20534-9

42. **Varela M, Spencer TE, Palmarini M, Arnaud F** (2009) Friendly viruses: the special relationship between endogenous retroviruses and their host *Annal of New York Academy of Sciences* 1178:157-172

43. **Dunlap KA, Palmarini M, Spencer TE** (2006) Ovine endogenous betaretroviruses (enJSRVs) and placental morphogenesis *Placenta* 27 (Suppl A):S135-40

44. **Dunlap KA, Palmarini M, Varela M, Burghardt RC, Hayashi K, Farmer JL, Spencer TE** (2006) Endogenous retroviruses regulate periimplantation placental growth and differentiation *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 103(39):14390-14395

45. **Arnaud F, Caporale M, Varela M, Biek R, Chessa B, Alberti A, Golder M, Mura M, Zhang YP, Yu L, Pereira F, Demartini JC, Leymaster K, Spencer TE, Palmarini M** (2007) A paradigm for virus-host evolution: sequential counter-adaptations between endogenous and exogenous retroviruses *PLoS Pathogens* 3(11):1716-1729

46. **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 *Annal of New York Academy of Sciences* 1178:65-77

47. **Makarova KS, Haft DH, Barrangou R, Brouns SJ, Charpentier E, Horvath P, Moineau S, Mojica FJ, Wolf YI, Yakunin AF, van der Oost J, Koonin EV** (2011) Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems *Nature Reviews Microbiology* 9:467-477

48. **Westra ER, Swarts DC, Staals RH, Jore MM, Brouns SJ, van der Oost J** (2012) The CRISPRs, they are a-changin': how prokaryotes generate adaptive immunity *Annual Review of Genetics* 46:311-339

49. **Makarova KS, Wolf YI, Koonin EV** (2009) Comprehensive comparative- genomic analysis of type 2 toxin–antitoxin systems and related mobile stress response systems in prokaryotes *Biology Direct* 4:19

50. **Blower TR, Salmond GP, Luisi BF** (2011) Balancing at survival's edge: the structure and adaptive benefits of prokaryotic toxin– antitoxin partners *Current Opinion in Structural Biology* 21:109-118

51. **Makarova KS, Anantharaman V, Aravind L, Koonin EV** (2012) Live virus-free or die: coupling of antivirus immunity and programmed suicide or dormancy in prokaryotes *Biology Direct* 7:40

52. **Makarova KS, Wolf YI, Koonin EV** (2013) Comparative genomics of defense systems in archaea and bacteria *Nucleic Acids Research* 41:4360-4377

53. **Guidotti LG, Chisari FV** (1996) To kill or to cure: options in host defense against viral infection *Current Opinion in Immunology* 8:478-483 45

54. **Leonova KI, Brodsky L, Lipchick B et al** (2013) P53 cooperates with DNA methylation and a suicidal interferon response to maintain epigenetic silencing of repeats and noncoding RNAs *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 110:89-98v

55. **Van Melderen L** (2010) Toxin–antitoxin systems: why so many, what for? *Current Opinion in Microbiology* 13:781-785

56. **Seet BT, Johnston JB, Brunetti CR et al** (2003) Poxviruses and immune evasion *Annual Review of Immunology* 21:377-423 51

57. **Martinez-Borra J, Gonzalez S, Lopez-Larrea C** (2012) The origin of the bacterial immune response *Advances in Experimental Medicine and Biology* 738:1-13

58. **Alcami A** (2003) Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors *Nature Reviews* 3, 36-50

59. **Rus F, Morlock K, Silverman N et al** (2012) Characterization of poxvirus-encoded proteins that regulate innate immune signaling pathways *Methods in Molecular Biology* 890:273-288 53

60. **Stern A, Sorek R** (211) The phage-host arms race: shaping the evolution of microbes *Bioessays* 33:43-51

61. **Bondy-Denomy J, Pawluk A, Maxwell KL, Davidson AR** (2013) Bacteriophage genes that inactivate the CRISPR/Cas bacterial immune system *Nature* 493:429-432

62. **Seed KD, Lazinski DW, Calderwood SB, Camilli A** (2013) A bacteriophage encodes its own CRISPR/Cas adaptive response to evade host innate immunity *Nature* 494:489-491

63. **Li F, Ding SW** (2006) Virus counterdefense: diverse strategies for evading the RNA-silencing immunity *Annual Review in Microbiology* 60:503-531 57

64. **Burgyan J, Havelda Z** (2011) Viral suppressors of RNA silencing *Trends in Plant Science* 16:265-272

65. **Agol VI, Gmyl AP** (2010) Viral security proteins: counteracting host defences *Nature Reviews Microbiology* 8:867-878

66. **Desnues C, Boyer M, Raoult D** (2012) Sputnik, a virophage infecting the viral domain of life *Advances in Virus Research* 82:63-89

67. **Desnues C, La Scola B, Yutin N et al** (2012) Provirophages and transpovirons as the diverse mobilome of giant viruses *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 109(44):18078-83

68. **Yutin N, Raoult D, Koonin EV** (2013) Virophages, polintons, and transpovirons: a complex evolutionary network of diverse selfish genetic elements with different reproduction strategies *Virology Journal* 10:158

69. **Shabalina SA, Koonin EV** (2008) Origins and evolution of eukaryotic RNA interference 70 *Trends in Ecology and Evolution* 23:578-587

70. **Aravind L, Anantharaman V, Zhang D et al** (2012) Gene flow and biological conflict systems in the origin and evolution of eukaryotes *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2:89

71. **Anantharaman V, Makarova KS, Burroughs AM, Koonin EV, Aravind L** (2013) Comprehensive analysis of the HEPN superfamily: identification of novel roles in intra-genomic conflicts, defense, pathogenesis and RNA processing *Biology Direc*t, 8:15 doi: 101186/1745-6150- 8-15

72. **Asadulghani M, Ogura Y, Ooka T et al** (2009) The defective prophage pool of Escherichia coli O157: prophage–prophage interactions potentiate horizontal transfer of virulence determinants *PLoS Pathogens* 2009, 5:e1000408

73. **Busby B, Kristensen DM, Koonin EV** (2013) Contribution of phage-derived genomic islands to the virulence of facultative bacterial pathogens *Environmental Microbiology* 2013, 15:307-312

74. **Alperovitch-Lavy A, Sharon I, Rohwer F et al** (2011) Reconstructing a puzzle: existence of cyanophages containing both photosystem-I and photosystem-II gene suites inferred from oceanic metagenomic datasets *Environmental Microbiology* 13:24-32

75. **Gogvadze E, Buzdin A** (2009) Retroelements and their impact on genome evolution and functioning *Cell and Molecular Life Sciences* 66:3727-3742 77

76. **Solyom S, Kazazian HH Jr** (2012) Mobile elements in the human genome: implications for disease *Genome Medicine* 4:12

77. **Kazazian HH Jr** (2004) Mobile elements: drivers of genome evolution *Science* 2004, 303:1626-1632

78. **Youle M, Haynes M, Rohwer F** (2012) Scratching the surface of biology´s dark matter *Viruses Agents of life Watzany G (Ed) Springe*r 61-82

79. **Koonin EV, Dolja VV** (2013) A virocentric perspective on the evolution of life *Current Opinion in Virology* 3: 1-12

80. **Muir A, Lever A, Moffett A** (2004) Expresión and functions of human endogenous retroviruses in the placenta: an update *Placenta* 25:16-25

81. **Bergh O, Borsheim KL, Bratbak G, Heldal M** (1989) High abundance of viruses in aquatic environments *Nature* 340:467-468

82. **Culley AI** (2011) Virophages to viromes: a report from the frontier of viral oceanography *Current Opinión in Virology* 1:52-57

83. **Claverie JM** (2006) Viruses take center stage in cellular evolution *Genome Biol* 7:110

84. **Hegde NR, Maddur MS, Kaveri SV, Bayry J** (2009) Reasons to include viruses in the tree of life *Nature Reviews Microbiology* 7:615

85. **Carlucci MJ, Damonte EB, Scolaro LA** (2011) Virus driven evolution: a probable explanation for " Similia Similibus Curantur" philosophy Infections *Genetics and Evolution* 11(5): 798-802

86. **Villarreal LP** (2011) Viruses and host evolution: Virus-mediated elf identity Self and non-self *Editor: Carlos López-Larrea Landes* Biosciences and Springer 1-34

QuímicaViva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista QuímicaViva

Volumen 14, Número 3, Diciembre de 2015

ID artículo:F0229

Versión online